

紅麹コレステヘルプ（BP-412 株）と抗生物質の製法との比較—工業性変異株の使い方についての比較調査

プレスリリース 我々紅麹業界に何が起こったか 81

株式会社薫製倶楽部 代表取締役・薬剤師 森 雅昭

前号（PR78）では、BP-412 が工業性変異株であることを確認し、精製なし・47 日長期培養・錠剤投与という複合的暴露構造を論じた。

今号では、視野を広げ、微生物を用いた医薬品製造の歴史を調査した結果を報告する。抗生物質はほぼすべて微生物由来であり、その製造に工業性変異株が広く用いられている。しかし、そこには紅麹コレステヘルプとの間に、本質的かつ決定的な差異が存在する。

■ ① 抗生物質はほぼすべて微生物由来である

現代医療を支える抗生物質の多くは、自然界の微生物が産生する化学物質をもとに開発された。代表的なものは以下のとおりである。

抗生物質名	産生微生物	備考
ペニシリン	Penicillium chrysogenum（青カビ）	1928 年 Fleming 発見。最初の抗生物質
ストレプトマイシン	Streptomyces griseus（放線菌）	1943 年発見。結核治療に用いられた
エリスロマイシン	Streptomyces erythraeus（放線菌）	1952 年発見。マクロライド系の原型
テトラサイクリン	Streptomyces aureofaciens（放線菌）	1945 年発見。広域スペクトル抗生物質
セファロスポリン（セフェム系）	Cephalosporium acremonium（糸状菌）	1948 年発見。現在最多使用クラス
バンコマイシン	Streptomyces orientalis（放線菌）	1956 年発見。MRSA 治療の切り札

これらはいずれも、微生物が自然状態では産生量が極めて少なく、そのままでは医薬品製造に使えない。そこで産業上の要請から、産生量を最大化するための工業性変異株が開発されてきた。

■ ② なぜ工業性変異株が必要か—産生量の壁

野生株（自然界に存在する菌株）は、自身の生存に必要な量しか目的物質を産生しない。医薬品製造には桁違いの産生量が必要であり、野生株では到底対応できない。

工業性変異株の作製方法は主に以下のとおりである。

- ・ 紫外線照射（UV 変異）：DNA に変異を導入し、産生量を増大させる株を選別
- ・ 化学変異原処理：変異剤を用いてより広範な変異を導入
- ・ 遺伝子組み換え技術：目的遺伝子の過剰発現や代謝経路の改変

このような変異株開発の努力は、現代の医薬品製造において当然の工程として確立されている。BP-412 もまた、同じ技術的文脈で 2007 年に受託開発された工業性変異株（UV 変異処理）である（PR71 参照）。

■ ③ 医薬品製造における「精製」という絶対条件

しかし、抗生物質製造において工業性変異株が広く使用されていても、医薬品が安全である理由は明確である。それは「精製」という工程が必ず介在するからだ。

医薬品製造における精製の意味を整理する。

工程	内容と意義
目的物質の抽出・単離	培養液から目的成分（例：ペニシリン）のみを取り出す
副生成物の分離・管理	変異株が産生する予期しない代謝物を目的成分から分離し、不純物規格内に管理する
培地成分の除去	菌体・培地残渣・栄養成分を規格基準に沿って管理・除去する
規格・純度試験	目的成分の含量・純度を規格内に収める（日本薬局方基準）
精製後の残渣・培養液は製品に含まない	精製・規格管理により目的成分以外は製品に含まれない

医薬品の安全性は「精製＋不純物規格試験＋毒性評価＋臨床試験」のセットで担保される。精製により変異株由来の副生成物は目的成分から分離・管理されるが、これはあくまで多層的な安全管理の第一段階である。この点で、精製工程自体が存在しない紅麹コレステヘルプとは出発点から異なる。

■ ④ 紅麹コレステヘルプとの決定的差異—精製なき工業性変異株の摂取

ここに問題の核心がある。以下の比較表を見られたい。

比較項目	抗生物質（医薬品）	紅麹コレステヘルプ
------	-----------	-----------

使用菌株	工業性変異株（UV 変異等）	工業性変異株（BP-412・UV 変異）
目的成分	ペニシリン等・薬効成分	モノコリンK（機能性関与成分）
精製工程	あり（目的成分のみ単離）	なし（発酵物全体を製品化）
副生成物の扱い	精製・規格管理により製品への混入を防止	そのまま消費者が摂取
培養期間	約7日間（短期）	47日間（長期・固体培養）
培養形態	液体培養（工業的標準）	固体培養（米）
投与形態	医師の処方・管理下	市販・自己判断による継続摂取
副生成物の安全性確認	精製＋規格試験により製品から分離・管理	BP-412由来の網羅的代謝物評価は行われていない

この表が示すとおり、工業性変異株を使用しているという点は共通であっても、その後の処理において根本的な差がある。なお「医薬品と食品は目的が違う」という反論は当然予想される。しかし問題はそこではない。BP-412はモノコリンKを機能性関与成分として届出した製品に使われた菌株であり、薬効類似成分を目的とした工業性変異株である。それにもかかわらず、医薬品製造では不可欠とされる精製・規格管理のプロセスを経ていない。「食品だから精製不要」という論理は、変異株由来の未知代謝物への暴露を正当化しない。

医薬品では変異株が産生する「予期しない代謝物」は精製工程で除かれ、消費者に届かない。紅麹コレステヘルプでは、変異株が47日間の長期固体培養で産生した多様な代謝物が、分離・管理されることなく錠剤として消費者に届く。

■ ⑤ 「副生成物が何ができるかわからない」—これは設計上の必然

論理的に整理すると、以下の帰結は不可避である。

【前提①】 BP-412はUV変異処理工業株であり、自然界の紅麹菌とは代謝プロファイルが根本的に異なる可能性がある

【前提②】 精製工程がないため、BP-412が47日間の長期固体培養で産生した多様な代謝物（既知・未知を問わず）が、分離・管理されることなく製品に含まれる

【前提③】 「食経験（history of safe use）」は自然の紅麹に対して存在するが、BP-412変異株の代謝物に対しては存在しない

【結論】 BP-412由来製品において「副生成物が何を生むかわからない」のは、調査不足ではなく、この設計から導かれる構造的帰結である

医薬品製造においても、工業性変異株が産生する予期しない代謝物の問題は認識されている。だからこそ精製が必須とされている。医薬品製造では、安全性確保のために副生成物を分離・管理する設計が採用されている。紅麹コレステヘルプは、その設計上の要請を満たさないまま機能性表示食品として市販された。

■ ⑥ それでも小林製薬は補償すべきである

原因物質の特定が困難であることは、小林製薬の責任を軽減しない。同社は以下のすべてを知り得た、あるいは知るべき立場にあった。

- ・ BP-412 が UV 変異処理工業株であること
- ・ 精製工程なしで発酵物全体を製品化していること
- ・ 47 日間の長期固体培養を行っていること
- ・ その代謝プロファイルに対する食経験が存在しないこと
- ・ 錠剤という投与形態で特定成分の継続的な体内蓄積が生じること

これらを承知の上で、安全性の空白を埋めないまま機能性表示食品として市販した。食経験のない代謝物に消費者を暴露させたという設計上の事実が、補償義務の根拠となる。

【本号のまとめ】

- ・ ストレプトマイシン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、セフェム系を含む主要抗生物質はほぼすべて微生物由来であり、工業性変異株による製造が標準である
 - ・ 医薬品製造では工業性変異株を使用しても、精製＋不純物規格試験＋毒性評価という多層的管理により副生成物は製品から分離・管理される—精製工程の存在自体が、紅麹コレステヘルプとの根本的な差である
 - ・ 紅麹コレステヘルプは同じ工業性変異株（BP-412）を使用しながら、精製なし・47 日長期固体培養・錠剤投与という構造で副生成物をそのまま消費者に届けた
 - ・ 「副生成物が何を生むかわからない」のは調査不足ではなく、この設計が生む必然的帰結である
 - ・ 医薬品製造において安全性確保のために採用されている副生成物の分離・管理という設計要件が、紅麹コレステヘルプには存在しなかった。製造者はこの点を当然認識すべきであった
 - ・ 小林製薬は、被害を訴えるすべての患者に対して補償すべきである
- 続く（PR82）：以降の予定 行政の対応と「収去なき断定」問題の深化

株式会社薫製倶楽部

代表取締役・薬剤師 森 雅昭

〒701-0303 岡山県都窪郡早島町前湯 611-1

TEL : 086-483-0602 E-mail : sales@kunsei.co.jp

【過去のプレスリリース】

- ・ 自社サイト（紅麹関連記事一覧）：<https://kunsei.com/archives/category/benikoji>
- ・ ValuePress（薫製倶楽部 配信一覧）：<https://www.value-press.com/corporation/87091>

本文書は記者向けの参考資料です。引用・転載にあたっては事前にご確認ください。