



東中野セント・アンジェラクリニック
Higashinakano St. Angela Internal medicine

小林製薬 紅麴サプリ事件の問題点と提言



東中野セント・アンジェラクリニック
Higashinakano St. Angela Internal medicine

院長 植地 泰之（医師／労働衛生コンサルタント）



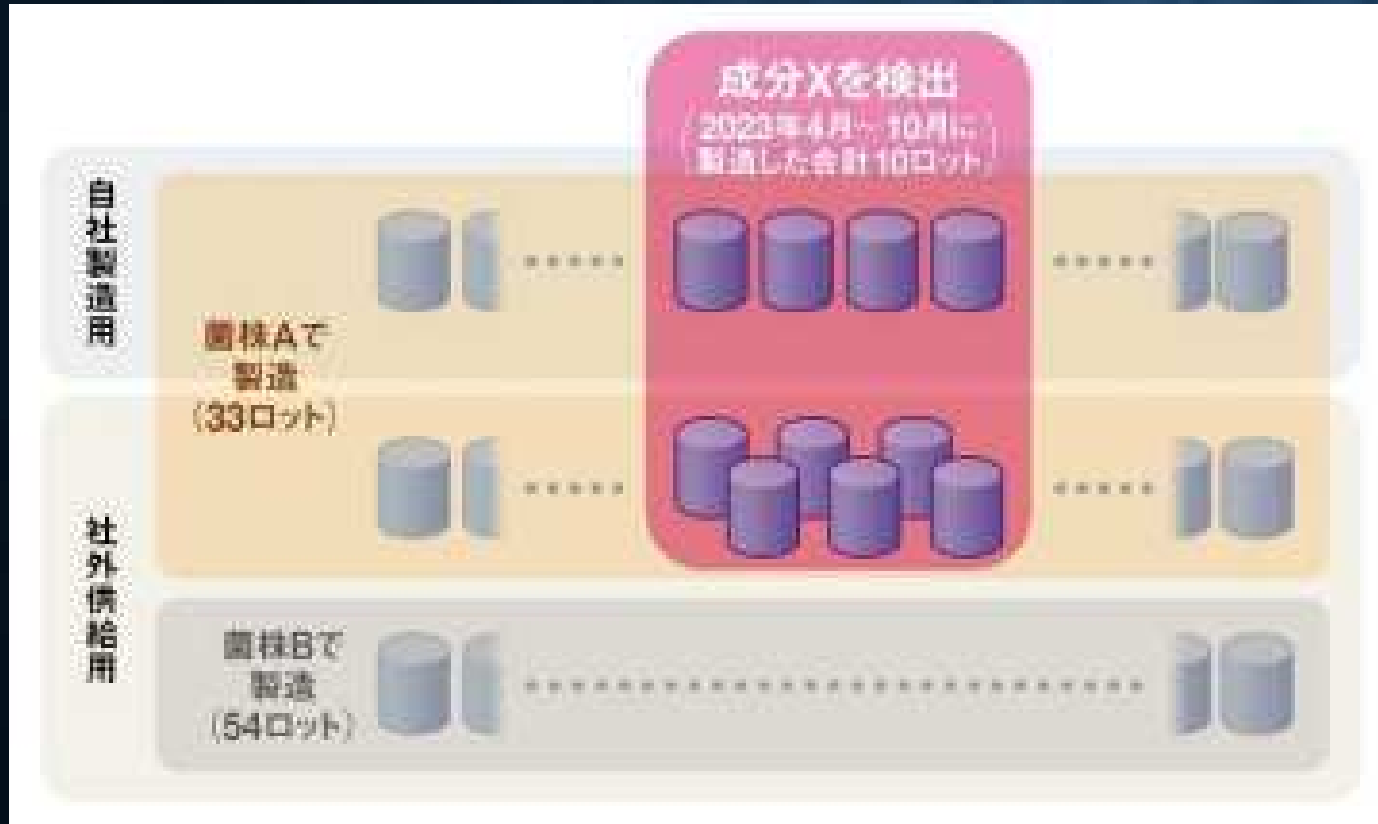


自己紹介

- 植地 泰之 東中野セント・アンジェラクリニック 院長
医師、労働衛生コンサルタント、日本内科学会認定内科医
日本医師会認定産業医、日本医師会認定健康スポーツ医
- 元 アストラゼネカ株式会社 執行役員／経営企画本部長 兼 コーポレートアフェアーズ統括本部長
- 元 VP, Corporate Strategy & Development, Asia Pacific, AstraZeneca plc, UK
- 元 Director, Audit & Assurance, GlaxoSmithKline plc, USA
- 元 グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部 副本部長(バイオロジカル、ワクチン、希少疾病担当)
- 元 グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部 副本部長(安全性、ローカル臨床開発担当)
- 元 アストラゼネカ株式会社 医薬情報戦略部 統括部長／臨床開発戦略部 部長
- 杏林大学医学部卒業 第一内科(腎・膠原病・リウマチ・呼吸器・神経、分子医学)／総合医療学



紅麴製品の製造



凍結保存しておいた紅麴菌株を液体培地で増やして冷蔵保存し2週間以内に使用した。取り出して菌株を蒸したコメに混ぜて、40日以上発酵させる固体培養法で紅麴原料を製造した。23年、大阪工場では自社製品用と社外供給用として、菌株Aを用いて33ロットの紅麴原料(9.3トン)を製造。また、社外供給用として菌株Bを用いて54ロットの紅麴原料(9.2トン)を製造した。

成分Xが検出されたのは、2023年4～10月に大阪工場で菌株Aを用いて製造された合計10ロット(自社製品用の4ロットと社外供給用の6ロット)。菌株Bを用いて製造された54ロットからは、成分Xは検出されていない。成分Xは「分子量150～250の環状構造を有する化合物」らしい。



そもそも何が起きたのか？

- ファンコニー症候群？ 透析？ 間質性腎疾患？
症例の詳細が開示されていないので、正直なところよくわかりません
生存症例と死亡症例が同じ疾患かどうかもわかりません
- 長期に服用したための副作用か、混入物による亜急性～急性毒性か？
主要成分であるモナコリンK(ロバスタチン)の副作用ではなさそう
シトルリン(カビ毒)の混入でもなさそう
- 症例報告と製造時期の偏りから、亜急性毒性(3～6ヵ月)の可能性が示唆される
→ そうすると結構強い腎毒性物質の混入が考えられるが...本当にそんなものが混入したのか？



副作用と有害事象

- 副作用 (adverse drug reaction、ADR)

医薬品の使用により生じた、医薬品との因果関係が否定されない、薬の効果以外の望ましくない反応

1. 期待した薬の効果が強く出すぎる
2. 期待した薬の効果以外の作用が現れる
3. 薬の成分に対してアレルギー反応が現れる

- 有害事象

因果関係の有無を問わず、使用によって生じたあらゆる望ましくない有害な反応・事象



急性毒性と慢性毒性

- 急性毒性

化学物質に暴露してからだいたい数日以内に発症または死に至る毒性

→ 発売前に判明していることが多い。情報伝達や説明の不足が原因で事が大きくなることが多い。

- 慢性毒性

長期間(通常6ヶ月以上)の連続または反復投与によって生じる毒性。発がん性や催奇形性も一つ。

→ 発売後、数年経ってからわかることが多い。被害者の数が多くなりがちで取り返しのつかない病態も多い。

- 亜急性(または亜慢性)毒性

暴露後1~3か月程度で発現する毒性

→ 実は一番多いかも...初動が良ければ被害を少なくすることも可能だが、悪いと被害拡大が激しい。



毒性

- 私たちは二分法で考えてしまうことが多い

「〇〇は毒性がなく安全」 vs 「△△は毒性があり危険」 はいずれも間違い

- 現実には一つの物質が、量によって安全になったり危険になったりする

生き物に害を与えるか与えないかを決めるのは、「毒性」と「量」のバランス

$$\text{リスク} = \text{毒性} \times \text{暴露量}$$

トリカブトの毒(アコニチン)でも、ボツリヌス菌毒素でも、薬になります

- 毒性と効果は表裏一体 → 良く効くサプリや健康食品ほど、安全性の懸念がでる可能性が高い
- 慢性毒性や亜急性毒性では、ロイヤルカスタマーほど被害を受ける可能性が高い



副作用調査と分析

- とにかく早く調査を開始することが重要
- 集められる情報はできるだけ集めておく
 - 時間が経つと情報が集められなくなるので迅速な初動が必要
- 健康食品の場合には使用者数が各段に多く、健康被害報告のトリガーがかかりづらい
 - 定期購入者や通販利用者を使用者データベースとして利用するシステムの構築が可能
- 病態や医薬品安全性について詳しい専門家の関与が必要
 - 普通の医師では副作用評価を行うのは困難、医薬品安全性の経験が必要
 - 有害事象発生頻度が低いため、各企業が各々雇用するのはコスパが悪い
 - 共同利用できる安全性情報分析機関の創設を検討した方がよい



紅麴は健康食品か？ 医薬品か？

- 紅麴の有効成分はモナコリンKを含むポリケチド類
 - モナコリンK = ロバスタチン
 - 紅麴だけではなく、ヒラタケ、プーアル茶にも低濃度含まれている自然物質
- ロバスタチンはメルクが発売していたコレステロール低下剤(商品名:Mevacor HMG-CoA還元酵素阻害剤)
 - ロバスタチンは日本ではモナコリンKの特許のために発売されなかった

注:一部メディアがロバスタチン(Lovastatin)を、ロスバスタチン(Rosuvastatin)と誤って報道していますが、ロスバスタチンは塩野義製薬が創成、アストラゼネカ社が開発した完全合成スタチンですので、全くの別物です。



創薬の歴史

- 自然界に薬として使える植物や鉱物があることを見つけた
 - 化学合成品の中に薬として使えるものを見つけた
 - いずれも偶然に見つけられたもの
 - なぜ効くのかはよくわからなかった
 - 1962年 英国 Sir James Black が β 受容体に結合する propranolol を創製
- “受容体(レセプター)創薬の時代”へ
- レセプターに結合するリガンドの探索
 - リガンドの見つかっていないレセプターもたくさんある
 - まだまだ自然界には薬になる可能性があるものがたくさんある
 - 食品の中に薬効成分が存在するのは、ある意味当然

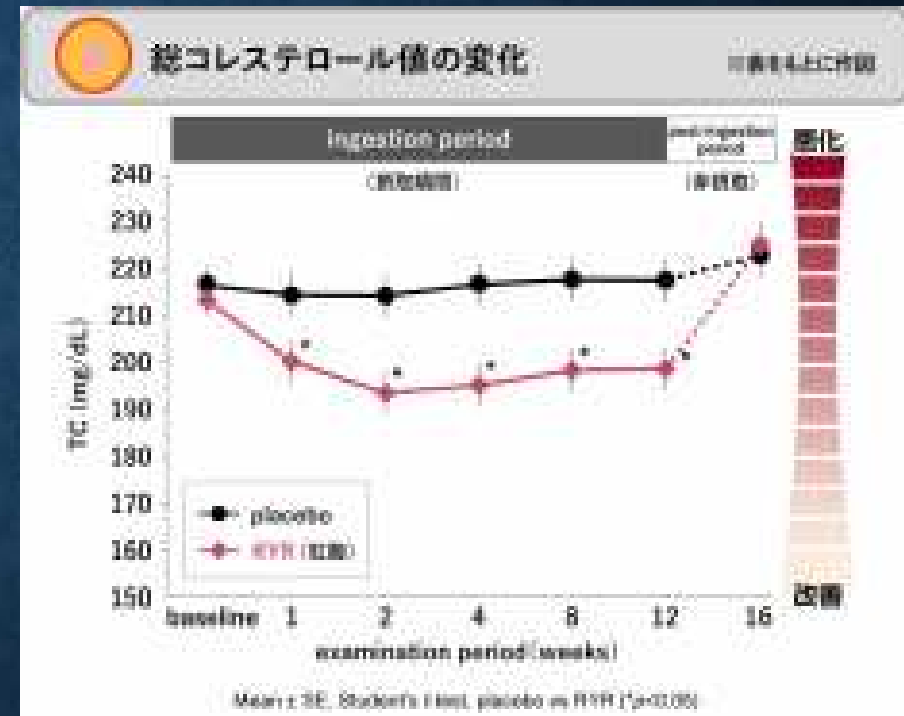
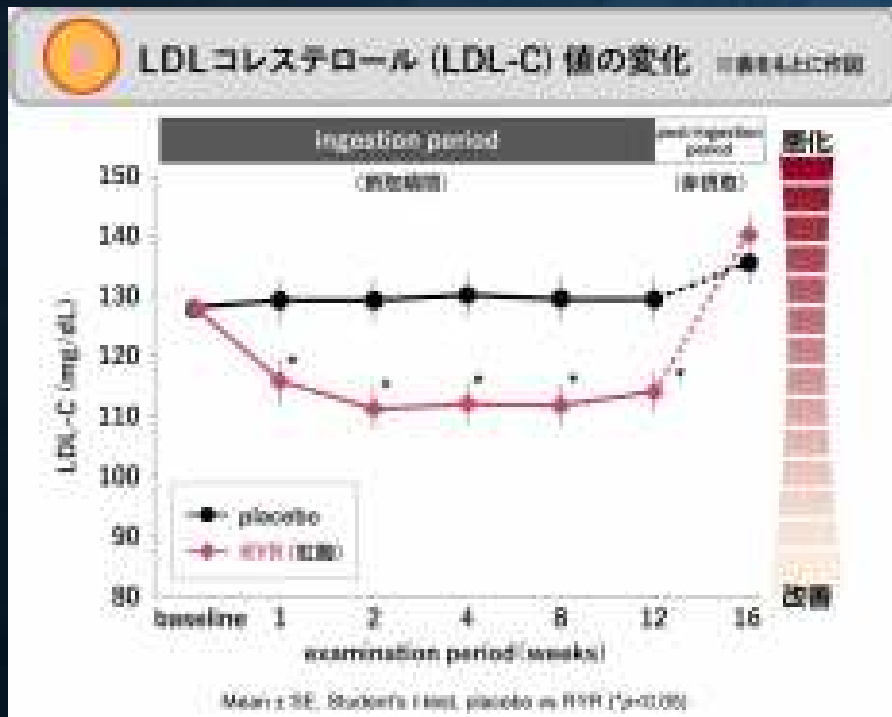


コレステイン(CHOLESTIN)事件

- 1998年 FDAはロバスタチンを含む紅麴由来の栄養補助食品の販売を禁止した
 - 紅麴には天然のロバスタチンが含まれているため、医薬品の承認が必要
 - コレステインの製造元であるファーマネックス(Phamanex)社が申し立て
 - ユタ州連邦地方裁判所のデイル・A・キンボール判事
医薬品ではなく栄養補助食品として販売されているため、
1994年の栄養補助食品健康教育法(Dietary Supplement Health and
Education Act: DSHEA)に基づき、同局の禁止措置は違法であるとした
 - 現在も栄養補助食品として販売されている



LDLと総コレステロールの変化(紅麹)



LDLコレステロールの基準値 65~163 mg/dl

総コレステロールの基準値 120~220mg/dl

- 基準値内での変動に意味はあるのか？
- コレステロール値は食事の影響を受ける人と受けない人がいるので、影響を受けやすい人用に
した方が良かった



効能効果と広告

疾病の治療や予防効果の表示・広告は、医薬品としての承認を取得して初めて可能になるもの
いわゆる健康食品には、栄養補給や健康の維持など一般的な食品の範囲の目的しか持てない
ただし、特定保健用食品・栄養機能食品に認められている効能効果は、医薬品的とはみなしません。

本品には、〇〇由来××が含まれるので、

- 1.目のピント調整機能を改善する
- 2.眼の疲労感を改善する

という機能があります。スマホなどを使う方にお勧めします。

××が含まれているだけで効果がでるの？



キノホルム(クリオキノール)によるスモン事件

- 殺菌性の塗り薬として1899年にスイスで開発
 - 1920年代 腸から吸収されないと考えられたため、腸の殺菌目的で内服薬として使用
 - 1935年 アルゼンチンでスモン様症状がみられたためスイスで劇薬指定
 - 戦後日本では、医療用医薬品や市販薬として広く使われた
 - キノホルム含有製剤は186品目もあり、広く宣伝された
 - 1955年 日本で足のしびれなどや麻痺などの症状を訴える患者が出現
 - 原因不明で「伝染病ではないか」との学説もでた
 - 1970年 キノホルムが原因であることが判明



健康被害と広告

製薬業界は長い歴史の中で薬害を含む苦い経験を数多くしてきた

不十分な科学的検証とバランスを欠いた安全性情報で、効果優先の広告や報道が問題を引き起こす

- スモン、サリドマイドなども、広く広告宣伝を行い使用者が拡大した時に健康被害が拡大している
 - 「効果を届けたい」という想いで安全性がないがしろになっていることが多い
 - 安全性や広告規制の理由や歴史の教育を受けた人が広告宣伝をする方がよい
- 有効性は数少ない症例数や短い期間でも検証することが可能だが、安全性の検証には数多くの症例収集が必要で長い時間がかかる
 - 安全性は時間と手間がかかるのであまりやりたくないと思う企業も多い
 - 質の高い安全性情報はマネしにくく、高い商品価値がある



DSHEA: 栄養補助食品健康教育法の要点

栄養補助食品について、構造・機能強調表示しようとする者は、

1. 製品の販売後30日以内に連邦食品医薬品局(FDA)に届出ること
2. 表示以外に、下記の否定声明文も併せて表示すること

「この記述は、FDAによる評価を受けたものではありません。この製品は、疾病の診断、処置、治療又は予防を意図したものではありません。」

3. 表示の記述が真実であり、誤解されるものではないという証拠を有していなければならない

・ 次のような場合には、不正表示とみなされ、流通停止、回収等の措置がとられる。

1. 連邦食品医薬品局に届出をせず、構造・機能強調効果の記載を行った場合
2. 構造・機能強調表示の範囲を逸脱し、疾病の診断、治療、予防に関する表示をしている場合



DSHEA:製造及び品質の管理(GMP)

- 製品が同一性を持ち、ラベル表示に従った内容で汚染物質や不純物が混入されておらず、高品質で製造されていることを示すための監査システム。最終製品を見るだけでは品質がわからないので、製造工程の検査プロセスを構築することが目的。
- 最新の製造管理基準(cGMP: current Good Manufacturing Practice)の規則に従っていない条件下で加工、包装、又は保管されたものは、不良食品(Adulterated Food)とみなす。
- 日本の健康食品GMPと大きく異なるのは、**原材料の100%同一性確認**という考え方
→ 原材料の受け入れから最終製品の出荷に至るまで、適切な管理組織の構築及び作業管理(製造、包装、表示、保管)と、食品成分の同一性を確認する。



品質管理

- 錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、液剤などでは確認しづらい
 - 表示通りの成分が正しく入っている？
 - どの製品も均質？
 - 衛生的で安全な方法で製造されている？
 - 賞味期限内の品質が保証されている？
- 特にサプリは成分が濃縮されており長期間摂取することが多い
 - 製品の品質管理が非常に重要
 - GMPの義務化は必要



提 言

- 健康被害の拾い上げと検証を充実させることが必要
 - 定期購入者・通販利用者に対するモニタリング
 - 安全性評価グループの創設と共同利用
- 広告規制の見直しと強化を早急に検討するべき
 - 広告業者と担当者の教育と認証制の導入
- 製造管理・品質管理の改善と徹底は必須
 - サプリや機能性表示食品へのGMPの義務化と品質管理の徹底
- 利用者側のヘルスリテラシー教育の拡充も必要
 - 業界として健康食品教育を強化しましょう : 健康食品検定の創設



気を付けて欲しいニセ医療の8つの特徴

簡単な解決法	「簡単に済ませたい欲求」をかなえる	「ビワの種」でがんが治る！
天然・自然信仰	天然は体に良く、人工は悪い	昔からやっている自然療法！
陰謀論	金儲け、政府、製薬会社＝悪	抗がん剤を売るために隠している！
体験談・肌感覚 (統計学がない)	少ない症例で断定、対照実験がない	末期がんが1ヵ月で消えた！ (個人の体験・感想です)
万能薬幻想	病態に関わらず効く万能薬	がんもコロナもこれ1つで治る！
成分信仰	用量ではなく成分を信じる	〇〇が含まれているので効きます
長期服用・体質改善	効果がなくてもいつまでも使う	長く使えば使う程効果がでます！
唯一無二	同じ研究をしている人がいない	世界でただ一人の専門家！



まとめ

効果と安全性はバランスが重要です。

- 医療用医薬品は、疾病の患者さんに使うものなので、効果を得るためにある程度のリスクは伴いますから、医師の管理下でのみ使用できます。
- 一般用医薬品は、比較的軽症の方が自己判断で使用するものなので、薬剤師さんが手助けをしますが、医療用医薬品より高い安全性が求められます。このため、長い使用経験があって安全性が高いものが選ばれて使われます。
- ワクチンは健常者の方を疾病から守るために使うものなので、効果はもちろんですが、非常に高い安全性が必要です。安全性確認のために数万～数十万人規模の臨床試験をすることも珍しくありません。

サプリメントや健康食品は、健康な方が健康を維持をするために使うものですから、最高レベルの高度な安全性が必要です。サプリメントや健康食品が安全性をないがしろにして効果を求めすぎるのは本末転倒です。

健康な人が「健康になりたい」「健康を維持したい」想いで使う製品で事故を起こしてはいけません。

事故を起こしたいと思って製品を供給する人や会社はありませんが、安全性を担保するためには、最高レベルの製品の品質管理と、万が一の際の被害を最小で食い止めるために迅速に対応できるシステムが必要です。普段は見えないかもしれませんが、この努力は必ず企業価値を高め、長期的なプロフィットにつながります。