

(案)

対象外物質※ 評価書

ピリドキシン

2010年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

	頁
1	
2	
3	
4	○審議の経緯..... 2
5	○食品安全委員会委員名簿..... 2
6	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿..... 2
7	○要 約..... 3
8	
9	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要..... 4
10	1. 用途..... 4
11	2. 一般名..... 4
12	3. 化学名..... 4
13	4. 分子式..... 4
14	5. 分子量..... 4
15	6. 構造式..... 4
16	7. 使用目的及び使用状況等..... 4
17	
18	II. 安全性に係る知見の概要..... 5
19	1. 吸収・分布・代謝・排泄..... 5
20	2. 毒性に関する知見..... 6
21	(1) 急性毒性試験..... 6
22	(2) 亜急性毒性試験..... 6
23	(3) 催奇形性試験..... 7
24	(4) ヒトにおける知見..... 8
25	3. 国際機関等における評価等の概要..... 9
26	(1) EUにおける評価..... 9
27	(2) FDAにおける評価..... 9
28	(3) その他..... 9
29	
30	III. 食品健康影響評価..... 10
31	
32	<別紙1 検査値等略称>..... 11
33	<参照>..... 12
34	

1

2 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 対象外物質告示 (参照 1)

2010年 2月 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を
定めることに係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働
省発食安第0215第52号)

2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会 (要請事項説明)

2010年 10月 27日 第42回肥料・飼料等専門調査会

3

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

* : 2009年7月9日から

6

7 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

唐木 英明 (座長)

酒井 健夫 (座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 津田 修治

今井 俊夫 戸塚 恭一

江馬 眞 細川 正清

桑形 麻樹子 宮島 敦子

下位 香代子 元井 葎子

高木 篤也 吉田 敏則

8

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とするピリドキシンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下、調査会終了後作成。

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 動物用医薬品（代謝性用薬、肝臓疾患用・解毒剤）

4 飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

5

6 2. 一般名

7 和名：ピリドキシン

8 英名：pyridoxine

9

10 3. 化学名

11 IUPAC

12 英名：4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol

13 CAS (No65-23-6)

14

15 4. 分子式

16 $C_8H_{11}NO_3$

17

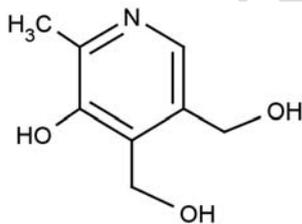
18 5. 分子量

19 169.18

20

21 6. 構造式

22



25

26

27 7. 使用目的及び使用状況等（参照 2~5）

28 ピリドキシンはビタミン B₆ 複合体に属する水溶性ビタミンである。（参照 2:「医学事典 P1743 ビタミン B₆」）

29 ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するため、必要量は微量であるが体内でそれを生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。（参照 3:「医学辞典・ビタミン」 p1742）

34 ビタミン B₆ は、ピリドキシン、ピリドキサル（PL）、ピリドキサミン（PM）、

1 並びにこれらのリン酸エステル型であるピリドキシン 5'-リン酸 (PNP) 、ピリドキ
2 サール 5'-リン酸 (PLP) 及びピリドキサミン 5'-リン酸 (PMP) の総称である。こ
3 れらの化合物は、いずれも動物に摂取されると動物体内で相互に代謝転換され、ビ
4 タミン B₆としての生理活性を示す。(参照 4:「ビタミンの事典」p202)

5 タンパク質摂取量が増加するとビタミン B₆の必要量は増加する。~~タンパク質撰~~
6 ~~取量が増加すると増加し、~~血漿 PLP 濃度は、タンパク質当たりのビタミン B₆ 摂取
7 量とよく相関することが知られている。(参照 5:日本人の食事摂取基準 2010 年版 P157)

8 日本では、動物用医薬品として、湿疹、皮膚炎、アレルギー性疾患の治療等を目
9 的とした塩酸ピリドキシン等を有効成分とする製剤が承認されている。

10 飼料添加物としては、塩酸ピリドキシンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補
11 給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

12 食品添加物としては、ピリドキシン塩酸塩が指定添加物(強化剤)として使用さ
13 れており、使用基準は定められてない。

14 ヒト用の医薬品としては、滋養強壮等を目的としたドリンク剤及び錠剤、並びに
15 点眼薬等に使用されている。

16
17 ピリドキシンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に
18 伴い、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の
19 健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める
20 物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められている。今回、対
21 象外物質ピリドキシンについて、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24
22 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価が厚生労働大臣から食品安全委員会に要
23 請された。

24 25 II. 安全性に係る知見の概要

26 本評価書は、食品添加物公定書解説書等の塩酸ピリドキシン塩酸塩等の主な科学
27 的知見を整理したものである。

28 29 1. 吸収・分布・代謝・排泄(参照 4、6)

30 ビタミン B₆のうち、動物性食品中に多く存在する PLP と PMP は、経口摂取後
31 ホスファターゼなどの酵素により、それぞれ PL 及び PM に加水分解される。植物
32 性食品中にはピリドキシンとピリドキシングルコシドが多く含まれ、このピリドキ
33 シングルコシドの一部はピリドキシンとグルコースに加水分解される。(参照 4:
34 「ビタミンの事典」p217)

35 このようにして生じた、ピリドキシンをはじめとする各種遊離型ビタミン B₆は、
36 小腸上部(空腸)から速やかにほぼ完全に吸収される。一部分は腸粘膜上皮細胞に
37 よりリン酸化されるが、大部分はそのままの形で単純輸送により膜透過が行なわれ
38 る。小腸基底膜を通過した各種遊離型ビタミン B₆は門脈を経て肝臓に送られる。

1 ピリドキシンは肝細胞でリン酸化され PNP となり、さらに PLP へと転換される。
2 生物学的活性を持つビタミン B₆ の活性型は、一部を除いてはすべて PLP だけであ
3 り、肝細胞に存在する多くのビタミン B₆ 依存性酵素と結合してアミノ酸代謝の酵
4 素反応に補酵素として働く。その後、PL に加水分解された後、肝臓から血漿中に
5 出る。また、さらにPL の一部は 4'位が酸化された 4-ピリドキシン酸 (PiA) とな
6 り、血漿に出る。(参照 6:「食品添加物公定書解説書」D-1388、参照 4:「ビタミンの事典」
7 p218 図 8.5)

8 投与したピリドキシンは投与量によっても異なるが、ラットでは 50~70 %、ヒ
9 トでは 20 %以下が未変化体で尿中に排泄され、代謝物の大部分は PiA として排泄
10 される。(参照 6:「食品添加物公定書解説書」D-1389)

11 水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排泄さ
12 れるため、通常過剰症はみられないとされている。(参照 12:「生物学辞典・水溶性ビ
13 タミン」p716)

14 2. 毒性に関する知見

15 (1) 急性毒性試験 (参照 6、7)

16 ラット(系統不明)を用いた塩酸ピリドキシンの急性毒性試験において、経口 LD₅₀
17 はそれぞれ 6 及び 4 g/kg 体重であった。中毒症状は強直性痙攣で、数日から 3 週間
18 続いた。(参照 6:「食品添加物公定書解説書」D-1389)

19
20
21 ラット(系統不明)に高用量のピリドキシンを単回投与(1,200 mg/kg 体重、投
22 与経路不明)した結果、ニューロノパチー(神経細胞体に対する損傷)が観察され
23 た。(参照 7:「SCF p8」)

24 (2) 亜急性毒性試験 (参照 6、7)

25
26 マウス(系統不明)を用いたピリドキシンの 2 週間静脈内投与(100 mg/kg 体重
27 /日、5 日/週投与)による亜急性毒性試験を実施した結果、毒性は全くみられなかつ
28 た。(参照 6:「食品添加物公定書解説書」D-1389)

29
30 ラット(系統不明)にピリドキシンを 12 週間投与(200 mg/kg 体重/日、投与経
31 路不明)した結果、知覚神経末梢部に及ぶ軸索変性症が観察された。(参照 7:「SCF」
32 p8)

33
34 ラット(系統不明、3 週齢)を用いた塩酸ピリドキシンの 87 日間経口投与(0.25、
35 1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験を実施したが、有害影響はみら
36 れなかった。(参照 6:「食品添加物公定書解説書」D-1389)

37
38 イヌ(ビーグル種)にピリドキシンを 78 日間経口投与(300 mg/kg 体重/日)し

1 た結果、投与開始 4~9 日以内に動揺歩行を呈し、投与 8~30 日には重篤な運動失調
2 が発現した。剖検病理組織学的検査では、背後根神経節及びガッセル神経節におけ
3 る広範にわたる神経細胞変性並びに末梢神経、脊髓背後索及び三叉神経の下行降脊
4 髄路管における知覚神経線維の変性がみられた。(参照 7:「SCF」 p9)

5
6 専門委員コメント 1

7 上記の L1 波線部分 ガッセル神経節→三叉神経節

8
9 専門委員コメント 2

10 上記の L1 波線部分 原文が「Gassrian ganglia」となっており、ガッセル
11 神経節の記載のままでもよいが、三叉神経節の方が読み手に分かりやすいよう
12 であればそのような選択もあり得るかと思えます。

13
14 イヌ(ビーグル種、雌、5 匹/投与群、4 匹/対照群)に塩酸ピリドキシンを 100~112
15 日間経口投与(ゼラチンカプセル使用; 0、50 及び 200 mg/kg 体重/日)した。200
16 mg/kg 体重/日群では、4/5 例が投与開始 45 日後に運動失調及び平衡感覚障害を示
17 した。他の動物は投与開始 75 日後に臨床症状を示した。最終投与後の病理組織学
18 的検査では、背後索における両側性のミエリン及び軸索両方の消失、並びに背後根
19 における神経線維細胞の消失が観察された。50 mg/kg 体重/日群では、臨床症状は
20 示さなかったが、病理組織学的検査では、全 5 例に背後根神経線維のミエリンの消
21 失がみられた。(参照 7:「SCF」 p9)

22
23 イヌ(雌雄各 5 匹)にピリドキシン(150 mg/kg 体重/日)を 100~112 日間投与
24 した。全例に運動失調を特徴とする神経障害が発現した。この運動失調は、~~大部分~~
25 ~~が~~最初は主に後肢に影響がみられを受け、時間経過とともに前肢が影響を受けた。
26 姿勢反応試験では固有受容性の異常が認められたを反映していた。後肢屈筋反射は
27 2 例で中等度に減少し、疼痛知覚(小針で刺す反応)は 4 例で中等度に減少した。
28 しかし、全例において動作の機敏性は保たれ、脳神経及び眼検査科的試験では正常
29 であった。(参照 7:「SCF」 p9)

30
31 (3) 生殖発生毒性催奇形性試験 (参照 7)

32 ラット(系統不明)に妊娠 6~15 日においてピリドキシンを経口投与(20~80 mg/kg
33 体重/日)した結果、催奇形性はみられなかった。これらのピリドキシンの投与量で
34 は、着床数、黄体数及び生存胎児数に投与に起因する影響はみられなかった。より
35 高い投与量(100~800 mg/kg 体重/日)では、投与群の着床数、生存胎児数及び黄
36 体数が対照群に比べて増加したが、400 又は 800 mg/kg 投与体重/日群では、胎児の
37 体重が有意に減少した。(参照 7:「SCF」 p8)

1 (4) ヒトにおける知見 (参照 4)

2 平成 20 年の国民健康・栄養調査(参照 8:平成 20 年国民健康・栄養調査結果の
3 概要)では、通常の食品からビタミン B₆を男性は平均 1.26 mg/ヒト/日、女性は平
4 均 1.08 mg/ヒト/日を摂取している。おり、(参照 8:平成 20 年国民健康・栄養調
5 査結果の概要)

6 日本人の食事摂取基準(2010 年版)では、成人におけるビタミン B₆の 1 日当
7 りの推奨量は成人男性で 1.4 mg/ヒト/日、成人女性で 1.1 mg/ヒト/日、妊婦・授
8 乳婦の付加量としてそれぞれ+0.8、+0.3 としている(参照 5:日本人の食事摂取基準 2010
9 年版)。

10 ビタミン B₆ 依存症患者では、さらに大量のビタミン B₆ を投与する必要がある。
11 しかし、健常者はもちろん依存症患者でも、あまりに大量(600~4,000 mg/ヒト/日)
12 のビタミン B₆ を経口投与すると、過剰症(感覚神経障害、末梢感覚神経障害、骨
13 の疼痛、筋肉の脆弱、精巣萎縮、精子数の減少等)が発現する。~~ラットでは精子数~~
14 ~~の減少だけでなく、精子の形態にも変化が認められた。~~音響刺激反応では、必要量
15 の 10 倍の摂取では影響はみられなかったが、100~300 倍の摂取で刺激応答が有意
16 に低下した。数百 mg/ヒト/日以上ピリドキシンを長期間摂取すると副作用発現の
17 可能性があるとしてされている。(参照 4:「ビタミンの事典」p217)

18 19 ① ヒトにおける神経毒性に関する知見

20 ビタミン B₆ 投与によるヒトの神経毒性は大量投与により重度の症状(~~運動失調、~~
21 ~~四肢末梢障害、知覚神経障害等)~~(出典?)を呈した一連の症例報告でみられる。
22 これらの症例で重要なのは、症状が進行するまでの摂取期間である。摂取量及び摂
23 取期間はビタミン B₆ の神経毒性発現において重要であることから、多くの試験が
24 実施されており、その結果から、臨床的なニューロパチーは、2,000 mg/ヒト/日以
25 下の摂取量でも 12 ヶ月以上の摂取期間で発現する一方、2,000 mg/ヒト/日より多い
26 摂取量では 12 ヶ月未満の摂取期間でも発現する。(参照 7:「SCF」p5~7)

27 28 ② ヒトにおける神経毒性以外の知見

29 ピリドキシンの摂取による副作用として、光線過敏症が報告されている。ピリド
30 キシン 200 mg を含む総合ビタミン剤を投与された 35 歳の患者は、紫外線に暴露
31 された後、紅斑が発現し、総合ビタミン剤中のピリドキシンに起因すると考えられ
32 た。4 年間大量(4,000 mg/ヒト/日)投与された女性で、皮膚の病変が報告された。
33 薬理的投与量(35 mg/ヒト/日)のビタミン B₆ を投与されたダウン症候群の患者
34 400 名に認められた副作用には、日光に暴露されたことに関連した皮膚疱疹、嘔吐
35 及び末梢神経障害が含まれており、水泡を発現した患者は全て最低 4 年半の投与期
36 間経過後であった。50 mg/kg 体重/日までの用量を 9 年間投与後に、運動性及び感
37 覚性の多発性ニューロパチーを発症した 2 名の患者は、ビタミン B₆ の投与をいつ
38 たん中止すると体調は回復した。(参照 7:「SCF」p7)

1
2 1961年に実施された二重盲検法による脳機能低下の観察の追加試験として、医
3 学生58名にビタミンB₆を10日間経口投与（100及び500 mg/ヒト/日、偽薬）し
4 た結果、500 mg/ヒト/日群では有意な記憶力の低下がみられたが、100 mg/ヒト/
5 日群では有意な低下はみられなかった。

6 別の試験では、30名の肥満体の患者を無作為にピリドキシンの15日間投与試験
7 （20及び1,000 mg/ヒト/日、偽薬）に割り振り、投与前、投与直後に数種の試験
8 を実施した。ピリドキシン投与群において、投与後、言葉の認識には投与に起因す
9 る用量依存的な影響がみられたが（ $p<0.05$ ）言葉及び視覚的な記憶には影響はなか
10 った。同時に行った視覚保持テスト（visual retention test）では点数が低下した。
11 これらの試験結果は、短期投与後に報告され、用量及び投与期間の関係については
12 調べられていない。（参照7：「SCF」 p7~8）

13 14 3. 国際機関等における評価等の概要（参照7、9）

15 (1) EUにおける評価（参照7、9）

16 SCFでは、ビタミンB₆について、ULを成人で25 mg/ヒト/日、子どもの場合は
17 体重により異なり5~20 mg/ヒト/日と設定した。（参照9：「EFSA」 P9）

18 SCFでは、ビタミンB₆のUL（25 mg/ヒト/日）と食品からのみの摂取量とは大
19 きな差があるため、食品からのビタミンB₆の摂取においては安全性に問題はなく、
20 食品とサプリメントの併用でも通常はULより少なくなるとしている。しかし、近
21 年サプリメント使用によりULを超える量のビタミンB₆を摂取する場合があると
22 という報告もあり、ULは、医師の監視下で個別にビタミンB₆を摂取する場合は適用
23 しないとされた。（参照7：「SCF」 P18）

24 EFSAでは、PLPについての評価で、バイオアビリティや安全性については、他
25 のビタミンB₆リン酸塩と同様であり、ビタミンB₆に設定されているULの範囲で
26 あれば安全性に問題がないものと結論づけた。（参照9：「EFSA」 P9）

27 28 (2) FDAにおける評価（参照10）

29 FDAは、塩酸ピリドキシンをGMPに基づいて食品に使用する場合、GRAS物
30 質とされている。

31 32 (3) その他（参照11）

33 CRNでは、ピリドキシンが過剰摂取による神経学的副作用を示す下限値が200
34 mg/ヒト/日であったことから、ピリドキシンをサプリメントとして摂取した場合の
35 NOAELを100 mg/ヒト/日と設定した。ピリドキシン摂取の安全性に関して、200
36 mg/ヒト/日ではほとんどの場合有害影響はみられないが、皆無ではなく、100又は
37 150 mg/ヒト/日では、その不確実性は危険性はかなり減少することになる。通常の
38 食事からの摂取は3 mg/ヒト/日未満であるので、一般の食品を通じて摂取した場合

1 の安全性に関しては問題とならないとされている。

2

3 Ⅲ. 食品健康影響評価

4 ピリドキシンは、水溶性ビタミンであるビタミン B₆ 群の一つで、広く植物及び
5 動物中に存在し、通常食品として摂取されている。

6 水溶性ビタミンが過剰に摂取された場合は、尿中に排泄されるため、一般に通常
7 過剰症はみられない。

8 したがって、動物に投与されたピリドキシンは、動物体内で蓄積しないと考えら
9 れることから食品を介して動物用医薬品及び飼料添加物由来のピリドキシンをヒ
10 トが過剰に摂取することはないものと考えられる。

11 国際機関等における評価において、大量投与過剰摂取によるもの以外に安全性に
12 懸念を生じさせる知見は得られていない。

13 また、動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品、食品添加物等、さまざまな分
14 野での使用実績においても、大量投与過剰摂取によるもの以外これまでに安全性に
15 懸念を生じさせる特段の毒性影響も認められなかった。（参照 1312）

16 以上のことから、ピリドキシンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用
17 される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないこ
18 とが明らかであるものであると考えられる。

1 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
CRN	米国有用栄養物評議会
EFSA	欧州食品安全機関
FDA	米国食品医薬品庁
GMP	適正製造規範 (Good Manufacturing Practice)
GRAS	一般に安全とみなされる
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
RDA	1日当たり摂取推奨量 (Recommended Dietary Allowance)
SCF	欧州食品科学委員会
UL	許容上限摂取量 (Tolerable Upper Intake Level)

- 1 <参照>
2 1. 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件(平成17年厚生労働省
3 告示第498号)
4
5 2. "ビタミン B₆".鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1743
6
7 3. "ビタミン". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1742
8
9 4. 虎谷哲夫. 山田正二. 前川昭男. 稲田雅美. "ビタミン B₆". ビタミンの事典. 日本
10 ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p. 201-227.
11
12 5. 日本人の食事摂取基準(2010年版),「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書,p.
13 157-158,厚生労働省
14
15 6. "ピリドキシン塩酸塩" 谷村顕雄. 食品添加物公定書解説書. 第8版. 棚元憲一
16 監修. 廣川書店, 2007, p. D1385-1390.
17
18 7. Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on
19 Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₆,
20 SCF/CS/NUT/UPPLEV/16 Final, 2000
21
22 8. 平成20年国民健康・栄養調査結果の概要,p.34-35,厚生労働省
23
24 9. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion on Pyridoxal 5'-phosphate as
25 a source for vitamin B₆ added for nutritional purposes in food supplements -
26 Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials
27 in Contact with Food. The EFSA Journal, 2008, 760, 1-13.
28
29 10. Food and Drug Administration (FDA)."Sec. 184.1676 Pyridoxine
hydrochloride". CFR – Code of Federal Regulation TITLE 21—FOOD AND
DRUGS. 2009
11. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Vitamin B-6
(Pyridoxine)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition. 2004.
12. "水溶性ビタミン". 八杉龍一.小関治男.古谷雅樹.日高敏隆. 岩波 生物学辞典.第4
版. 岩波書店, 2002, p.716.
13. 平成20年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影
響評価に関する情報収集調査 報告書 平成21年3月.