

(案)

対象外物質※ 評価書

ピリドキシン

2013年1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
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○ 要 約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	4
1. 用途.....	4
2. 一般名	4
3. 化学名	4
4. 分子式	4
5. 分子量	4
6. 構造式	4
7. 使用目的及び使用状況等.....	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	5
2. 毒性に関する知見	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験.....	6
(3) 生殖発生毒性試験	7
(4) ヒトにおける知見	7
3. 国際機関等における評価について	8
(1) EU における評価	8
(2) FDA における評価.....	9
(3) その他.....	9
III. 食品健康影響評価.....	9
・ 別紙 検査値等略称.....	10
・ 参照.....	10

〈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 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第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として定められているピリドキシンに関す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）、関係資料接受
- 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
- 2013年 1月 28日 第461回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 菫子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

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）とされてい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。

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、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、酵母等に多く含まれており、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に過剰症はみられない。

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れ、食品を通じ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トが過剰に摂取することはないものとする。

また、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績において、これまでに安全性に懸念を生じさせる毒性影響は認められていない。さらにピリドキシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

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とが明らかであるものであると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：ピリドキシン

英名：Pyridoxine

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.65-23-6)

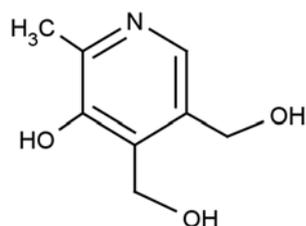
4. 分子式

$C_8H_{11}NO_3$

5. 分子量

169.18

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

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、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、酵母等に多く含まれている。(参照 3)

ビタミンとは、生物が正常な生理機能を維持するための、必要量は微量であるが体内で生合成できないか、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 4)

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)、

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、ビタミン B₆としての生理活性を示す。(参照 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。血漿 PLP 濃度は、タンパク質当たりのビタミン B₆摂取量とよく相関することが知られている。(参照 6)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給等を目的とした塩酸ピリドキシンを有効成分とする製剤が承認されている。

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給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、ピリドキシン塩酸塩の使用が認められており、使用基準は定められてない。

ヒト用の医薬品としては、滋養強壮、ビタミン補給等に使用されている。

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（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、厚生労働大臣から対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 条第 2 項の規定に基づき食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等の塩酸ピリドキシン等の主な科学的知見を整理した。検査値等略称は別紙に記載した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

ビタミン B₆のうち、動物性食品中に多く存在する PLP 及び PMP は、経口摂取後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。植物性食品中にはピリドキシン及びピリドキシングルコシドが多く含まれ、このピリドキシングルコシドの一部はピリドキシン及びグルコースに加水分解される。(参照 5)

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、上部小腸（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。ピリドキシンは肝細胞でリン酸化され PNP となり、更に PLP へと転換される。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、肝臓から血漿中に出る。また、PL の一部は 4'位が酸化された 4-ピリドキシン酸 (PiA) となり、血漿に出る。(参照 2、5)

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 として排泄される。(参照 2)

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出されるため、過剰症はみられないとされている。(参照 7)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

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 はそれぞれ 6,000 及び 4,000 mg/kg 体重であった。中毒症状は強直性痙攣で、数日から 3 週間続いた。(参照 2)

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)が観察された。(参照 8)

(2) 亜急性毒性試験

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/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った。(参照 2)

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)

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、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、有害影響はみられなかった。(参照 2)

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が発現した。病理組織学的検査では、背根神経節及び三叉神経節における広範にわたる神経細胞変性並びに末梢神経、脊髄脊索及び三叉神経の下行脊髄路における知覚神経線維の変性がみられた。(参照 8)

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 mg/kg 体重/日投与群では、5例中4例が投与開始45日後に運動失調及び平衡感覚障害を示した。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的検査では、脊索における両側性のミエリン及び軸索の消失並びに背根における神経線維の消失が観察された。50 mg/kg 体重/日投与群では、臨床症状は示さなかったが、病理組織学的検査では、全5例に背根神経線維のミエリンの消失がみられた。（参照8）

イヌ（雌雄各5匹）にピリドキシンを100～112日間投与（150 mg/kg 体重/日、投与経路不明）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、最初は主に後肢に影響がみられ、時間経過とともに前肢が影響を受けた。姿勢反応試験では固有受容性の異常が認められた。後肢屈筋反射は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。しかし、全例において動作の機敏性は保たれ、脳神経及び眼検査では正常であった。（参照8）

（3）生殖発生毒性試験

ラット（系統不明）の妊娠6～15日にピリドキシンを経口投与（20～80 mg/kg 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は、着床数、黄体数及び生存胎児数に投与に起因した影響はみられなかった。より高い投与量（100～800 mg/kg 体重/日）では、投与群の着床数、生存胎児数及び黄体数が対照群に比べて増加したが、400又は800 mg/kg 体重/日投与群では、胎児体重が有意に減少した。（参照8）

（4）ヒトにおける知見

ビタミンB₆依存症¹患者では、更に大量のビタミンB₆を投与する必要がある。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）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、骨の疼痛、筋肉の脆弱、精巣萎縮、精子数の減少等）が発現する。音響刺激反応では、必要量の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可能性があるとされている。（参照5）

① ヒトにおける神経毒性に関する知見

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

¹ 通常の生理的要求量のビタミンB₆摂取では不十分で、大量のビタミンB₆投与によって一過性にその異常が消失する疾患。

調、四肢末梢障害、知覚神経障害等)を呈した一連の症例報告でみられる。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/日以下の摂取量でも12か月以上の摂取期間で発現する一方、2,000 mg/ヒト/日より多い摂取量では12か月未満の摂取期間でも発現する。(参照 8)

② ヒトにおける神経毒性以外の知見

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。薬用量(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、嘔吐及び末梢神経障害が含まれており、水疱を発現した患者は全て最低4年半の投与期間経過後であった。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 の投与を一時的に中止すると体調は回復した。(参照 8)

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)した結果、500 mg/ヒト/日投与群では有意な記憶力の低下がみられたが、100 mg/ヒト/日投与群では有意な低下はみられなかった。(参照 8)

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(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る用量依存的な影響がみられたが、言葉及び視覚的な記憶には影響はなかった。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。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調べられていない。(参照 8)

3. 国際機関等における評価について

(1) EUにおける評価

SCFでは、ビタミン B₆ について、UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量)を成人で25 mg/ヒト/日、子どもの場合は体重により異なり5~20 mg/ヒト/日と設定した。

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、

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いう報告もあり、医師の監視下で個別にビタミン B₆ を摂取する場合、UL は適用しないとされた。(参照 8)

EFSA では、PLP についての評価で、生物学的利用率や安全性については、他のビタミン 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 の範囲であれば安全性に問題はないと結論づけた。(参照 9)

(2) FDA における評価

FDA では、塩酸ピリドキシンについて、適正製造規範 (Good Manufacturing Practice ; GMP) に基づいて食品に使用する場合、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) とされている。(参照 10)

(3) その他

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 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 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 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 150 mg/ヒト/日では、その危険性はかなり減少することになる。通常の食事からの摂取は 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の安全性に関しては問題とならないとされている。(参照 11)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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、卵黄、動物の肝臓及び腎臓、緑色植物、酵母等に多く含まれており、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に過剰症はみられない。

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れ、食品を通じ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トが過剰に摂取することはないと考える。

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に安全性に懸念を生じさせる知見は得られておらず、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績においても、これまでに安全性に懸念を生じさせる毒性影響は認められていない。さらにピリドキシンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。(参照 12)

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とが明らかであるものと考えられる。

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
CRN	米国栄養評議会
EFSA	欧州食品安全機関
FDA	米国食品医薬品庁
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
SCF	欧州食品科学委員会

〈参照〉

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 年厚生労働省告示第 498 号）
2. "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 監修. 廣川書店, 2007, p.D1385-1390
3. "ビタミン B₆". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1743
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. 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. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p.201-227
6. 厚生労働省. "ビタミン B₆"日本人の食事摂取基準（2010 年版） p.157-158
7. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典. 第 4 版, 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
8. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₆, 2000
9. EFSA : European Food Safety Authority . Opinion on Pyridoxal 5'-phosphate as a source for vitamin B₆ added for nutritional purposes in food supplements - Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. The EFSA Journal, 2008, 760, 1-13
10. Code of Federal Regulation, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 184, Subpart B, Sec. 184. 1676 Pyridoxine hydrochloride
11. CRN : Hathcock JN . "Vitamin B-6 (Pyridoxine)". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
12. 食品安全委員会、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