

## 分科会 報告品目（食品添加物関係）

- ・ビオチン（使用基準改正） . . . . . 1 ~ 48

### 各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

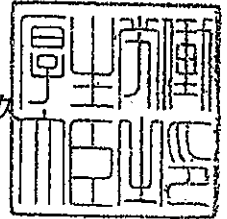




厚生労働省発食安0120第2号  
平成26年1月20日

薬事・食品衛生審議会  
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の  
事項について、貴会の意見を求めます。

記

ビオチンの添加物としての使用基準の改正について

平成26年4月24日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成26年1月20日付け厚生労働省発食安0120第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

---

記

ビオチンの添加物としての使用基準の改正について

## ビオチンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての使用基準の改正の検討については、事業者より要請がなされた当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 品目名

和名：ビオチン

英名：Biotin

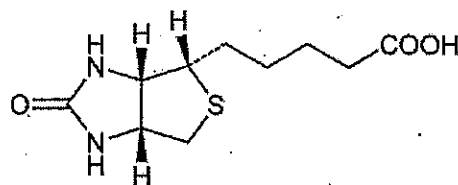
化学名：5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]  
pentanoic acid

CAS 番号：58-85-5

INS 番号：なし

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{10}H_{16}N_2O_3S$  (244.31)

### 3. 用途

栄養強化剤

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

#### (1) 概要

ビオチンは、皮膚や粘膜の健康維持に関わる必須栄養素である。ビオチンは動物の肝臓、卵黄、豆類等、様々な食品に含まれており、また、腸内細菌によっても生合成されるため、一般的には欠乏は起こりにくいと考えられている。

我が国では、乳児用調製粉乳、フォローアップミルク及び特殊医療用調製粉乳（以下「乳児用調製粉乳等」という。）<sup>1</sup>へのビオチンの添加は認められていないため、ビオチンの含有量は、コーデックス基準（推奨含有量：1.5  $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ 以上）を下回るもし

<sup>1</sup>コーデックス委員会の乳児用調製乳等の分類は別紙1のとおり。

くは基準値の下限程度であるとされている<sup>2</sup>。このため、潜在的なビオチン欠乏の可能性があり、特にビオチンの含有量が少ない特殊医療用調製粉乳を摂取する一部の乳幼児では、皮膚炎や脱毛症等のビオチン欠乏症状が報告されている。

## (2) 諸外国での使用状況等<sup>3</sup>

コーデックス委員会では、栄養素は食品添加物に分類されないため、CCFA（コーデックス食品添加物部会）が作成する添加物の使用基準（GSFA<sup>4</sup>（食品添加物に関するコーデックス一般規格））に規格は設定されていない。栄養・特殊用途食品部会（CCNFSDU）が作成した「乳幼児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳規格」では、ビオチンの乳児用調製乳の推奨含有量は、 $1.5 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ 以上とされている。また、当該規格では、ビオチンの上限値は定められていないが、Guidance Upper Level（十分に科学的根拠が確定していない栄養素についての上限目安）は $10 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ とされている。

米国では、ビオチンはGRAS（一般に安全と認められている物質）として、食品全般に対して、GMP（適正製造規範）の下で必要量を食品に使用することが認められている。また、乳を原料としない乳児用調製乳等については、ビオチンを $1.5 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ 以上含有することが義務づけられている。

欧州連合（EU）では、ビオチンは乳児用調製乳及びフォローアップミルクに対して、 $1.5 \mu\text{g}/100\text{kcal} \sim 7.5 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ の範囲で含有することが義務づけられている。

オーストラリア及びニュージーランドでは、ビオチンは乳児用調製乳及びフォローアップミルクに対して、 $0.36 \mu\text{g}/100\text{kJ}$ （約 $1.5 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ ）以上含有することが義務づけられている。

我が国では、ビオチンは平成15年に添加物に指定されているが、保健機能食品（栄養機能食品及び特定保健機能食品）に対してのみ使用が認められている。なお、健康増進法に基づく栄養表示基準（平成15年厚生労働省告示第176号）では、1日当たりの摂取目安量が $14 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$ の量等の規格基準に適合する場合、「ビオチンは、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。」という表示が認められている。

## 5. 食品添加物としての有効性

<sup>2</sup> 添加物としての使用は認められていないが、原料となる食材（乳清等）由来のビオチンが含まれている。

<sup>3</sup> 本報告書では、乳児用調製粉乳等を中心に使用状況をまとめた。

<sup>4</sup> コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則（食品添加物の安全性、使用の妥当性及び適正製造規範（GMP）の考え方等）、食品へのキャリーオーバー（食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること）の考え方等の他、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

### (1) 栄養素としての機能

ビオチンは、水溶性ビタミンの一種で必須栄養素である。ビオチンは、哺乳動物では、カルボキシラーゼの補酵素として、炭素固定反応や炭素転移反応に不可欠であり、脂肪酸の生合成、糖新生、アミノ酸代謝等に深く関与しており、特に皮膚や粘膜の健康維持に関わる。

ビオチンは、「日本人の食事摂取基準」(2010年版)により、目安量<sup>5</sup>等が設定されている。目安量は、0~5 か月児は 4  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、6~11 か月児は 10  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、成人 50  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、妊婦の付加量は成人に 2  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、授乳婦の付加量は成人に 5  $\mu\text{g}/\text{日}$ とされている。

### (2) 乳児用調製粉乳等への添加の必要性

我が国では、乳児用調製粉乳等へのビオチンの添加が認められておらず、要請者によれば、実際に我が国で販売されている乳児用調製粉乳等のビオチン含有量は、乳児用調製粉乳で平均 1.04 $\pm$ 0.36  $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ 、特殊医療用調製粉乳で平均 0.40 $\pm$ 0.39  $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ とされており、コーデックス基準(推奨含有量: 1.5  $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ 以上)を満たしていない。このため、乳児用調製粉乳等を摂取する乳幼児では、潜在的なビオチン欠乏の可能性がある。特に、乳タンパクを除去等した特殊医療用調製粉乳を摂取する一部の乳幼児では、皮膚炎や脱毛症等(皮膚の乾燥、びらん、発赤、重症の場合は、眼瞼・口唇・肛門周辺の紅斑及びびらん、脱毛)のビオチン欠乏症状が報告されている。

以上のことから、乳児用調製粉乳等にビオチンを添加する必要性があると考えられる。

### (3) 食品中での安定性

ビオチンは一般的に安定であり、空気、熱及び日光による影響は少ない。また、弱酸性及び弱アルカリ性の水溶液中でも比較的安定であることが知られている。

### (4) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の栄養素に影響を及ぼすとの報告はない。

なお、生卵白に含まれるアビジン(糖タンパク)は、ビオチンと強く結合してビオチン-アビジン結合体を作り、ビオチンの吸収を阻害する。

## 6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての使用基準の改正のため、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、平成25年7月31日付け厚生労働省発食安0731第1号により食品安全委員会あて意見を求めたビオチンに係る食

<sup>5</sup> 特定の集団における、ある一定の栄養状態を維持するのに十分な量。実際には、特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量として算出される。日本人の食事摂取基準では、推奨量(ある対象集団において測定された必要量の分布に基づき、母集団に属するほとんどの人(97~98%)が充足している量)が算定できない場合に限って算定されている。

品健康影響評価については、平成 25 年 9 月 24 日及び同年 10 月 17 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 59 号で通知されている。

#### 【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

ビオチンの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本専門調査会としては、ビオチンについて遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本専門調査会としては、ビオチンについての急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、信頼できる NOAEL/LOAEL を得られる知見はないと判断した。

本専門調査会としては、ヒトにおける知見として、我が国において、ビオチンが医薬品等として 2 mg/人/日までの用量で使用されており、副作用等の報告が認められないこと、規格基準改正要請者から提出された資料や国際機関等における評価を参照する限り、海外の症例報告等においてもビオチンの摂取が原因と考えられる有害事象の報告が認められておらず、耐容上限摂取量が設定されていないこと及び栄養素として摂取すべきものとされていることを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、各種毒性の懸念はないと判断した。また、発がん性に係る知見は認められなかった。

以上を踏まえ、本専門調査会としては、現時点で得られている知見を総合的に勘案すると、添加物「ビオチン」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

#### 7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

#### 【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

規格基準改正要請者によれば、添加物「ビオチン」は、今般の使用基準の改正（以下、「本改正」という。）により母乳代替食品に使用されることが想定されるため、本改正により添加物「ビオチン」の摂取量の増加が生じるのは乳児及び小児のみであると想定される（参照 1、2）。規格基準改正要請者は、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」により報告されている乳児期及び小児の哺乳量と、コーデックス規格及び EU



指令による乳児用及びフォローアップ用ミルクへのビオチン添加量を参照し、本改正後の乳児及び小児における添加物「ビオチン」の一日摂取量を、表2のとおり、5～53  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と算出している。(参照2、5、11、42)

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」によれば、トータルダイエツト調査報告の結果、成人におけるビオチンの摂取量は45～70  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ であったとされている。(参照5)

本専門調査会としては、推計値が過小にならないよう、使用基準案の上限値にも留意し、添加物「ビオチン」の推定一日摂取量を成人で70  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)、乳児で53  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と判断した。

乳児の推定一日摂取量は、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」における目安量の約5～10倍である。

## 8. 規格基準の設定について

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

### (1) 使用基準について

食品安全委員会の評価結果及び基準値に基づく摂取量の推計結果、コーデックス基準及び他の栄養素における使用基準の前例<sup>6</sup>を踏まえ、以下のとおり使用基準を定めることが適当である。

なお、今回新たに追加される対象食品の範囲である乳児用調製粉乳、フォローアップミルク及び特殊医療用調製粉乳のうち、フォローアップミルクは、「母乳代替食品」に含まれないと考えられるため、前例となる使用基準に加え、「調製粉乳」を使用基準に加えるものとする。

### (現行)

ビオチンは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

<sup>6</sup> グルコン酸亜鉛の使用基準では、『母乳代替食品及び保健機能食品以外の食品に使用してはならない。グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年厚生省令第52号)別表の二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五)乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調乳したとき、その1Lにつき、亜鉛として6.0mgを超える量含有しないように使用しなければならない。(後略)』とされている。

グルコン酸亜鉛等では、基準値は、1L当たりの含有量で示されているが、本使用基準改正では、コーデックスや諸外国等での状況を踏まえ、100kcal当たりの含有量で示すこととした。

(改正案)

ビオチンは、調製粉乳及び母乳代替食品（乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部（五）乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(6)の規定による厚生労働大臣の承認を受けたものを除く。以下この目において同じ。）並びに保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

ビオチンを母乳代替食品<sup>7</sup>に使用する場合は、その100kcalにつき、ビオチンとして10 $\mu$ gを超える量を含有しないように使用しなければならない。

(2) 成分規格について

ビオチンは別紙2のとおり既に成分規格が設定されている。本使用基準改正において変更の必要はない。

---

<sup>7</sup> 母乳の代替として引用に供する調製粉乳及びこれ以外の育児用粉乳

コーデックス委員会における乳幼児用調製乳の分類等<sup>8</sup>

	乳児用調製乳	フォローアップミルク	特殊医療用調製乳
GSFAの食品分類 (抜粋)	13.1.1 乳児用調製乳 乳児(12ヶ月未満)用の母乳代用品で、生後数カ月間から適切な補完食を開始するまでの唯一の栄養源として特別に調製されたもの。液状の製品で、そのまま飲めるものと粉末からのもどすものがある。食品分類13.1.3に属するもの以外の製品には、加水分解タンパク質及び/又はアミノ酸を主原料とするものや、乳を主原料とするものがある。	13.1.2 フォローアップミルク 乳児(6ヶ月以上)及び幼児(1~3歳)の補完食の液体部分として使用するための食品。そのまま飲めるものもあれば、水でもどして使用する粉末状のものもある。食品分類13.1.3に属するもの以外の製品には、大豆の加水分解タンパク質及び/又はアミノ酸を主原料とするものや、乳を主原料とするものがある。	13.1.3 乳児を対象とした特殊医療用調製乳 乳児の食事管理のために特別に加工又は調製及び提供される特殊用途食品で、医師の管理下でのみ使用されるものもある。これらは、通常の乳児用調製乳又はそれに含まれる特定の栄養素を摂取、消化、吸収、又は代謝する能力が限定又は損なわれ、あるいは医学的に決定されたその他の特別な栄養所要量を持ち、正常食の部分的変更、他の特殊用途食品、又はこれら2つの組み合わせだけでは食事管理を達成できない乳児の単独又は部分的な食事として使用される。
使用基準案(追加部分)	「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」(乳等省令)に基づく厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合 <sup>9</sup> を除き、母乳代替食品にビオチンとして10 $\mu$ g/100kcalを超える量を含有しないように使用しなければならない。		

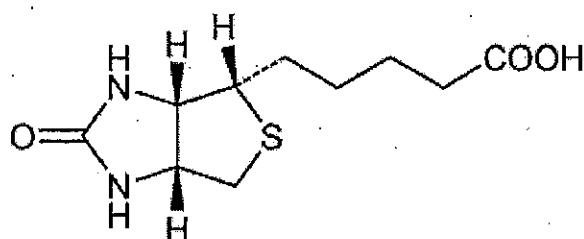
<sup>8</sup> 食品衛生法及びその他法令等において、フォローアップミルク等の定義がないため、GSFAの食品分類上の定義を参考として示す。なお、GSFA上の定義では、乳児用調製乳及びフォローアップミルクの使用月齢が記載されているが、我が国で推奨される使用月齢とは一部異なる。

<sup>9</sup> 調製粉乳(生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたものをいう。)が承認の対象となる。

## 成分規格

ビオチン

Biotin

 $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ 

分子量 244.31

5-[(3*a*, 4*S*, 6*a*, *R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno [3, 4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoic acid [58-85-5]

含量 本品を乾燥したものは、ビオチン( $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ )98.0%以上を含む。

性状 本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

確認試験 (1) 本品のエタノール溶液(1→10,000)5mlに p-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液 1ml 及び硫酸 3 滴を加えて振り混ぜるとき、液は、だいたい～赤色を呈する。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 $3,315\text{cm}^{-1}$ 、 $1,708\text{cm}^{-1}$ 、 $1,687\text{cm}^{-1}$ 、 $1,481\text{cm}^{-1}$ 、 $1,320\text{cm}^{-1}$  及び  $1,274\text{cm}^{-1}$  のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

純度試験 (1) 比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +89 \sim +93^\circ$  (0.4g, 希水酸化ナトリウム試液, 20ml, 乾燥物換算)

(2) 溶状 無色、澄明(1.0g, 0.5mol/L 水酸化ナトリウム試液 10ml)

(3) 重金属 Pb として  $10\mu\text{g/g}$  以下(2.0g, 第 2 法, 比較液 鉛標準液 2.0ml)

(4) ヒ素  $\text{As}_2\text{O}_3$  として  $2.8\mu\text{g/g}$  以下

本品 0.70g をケルダールフラスコに入れ、硝酸 5ml 及び硫酸 2ml を加えて、フラスコの口に小漏斗をのせ、白煙が発生するまで加熱する。冷後、硝酸 2ml ずつを 2 回加えて加熱し、更に過酸化水素 2ml ずつを数回加えて液が無～微黄色となるまで加熱を続ける。冷後、飽和シュウ酸アンモニウム溶液 2ml を加え、再び白煙が発生するまで加熱濃縮する。冷後、水を加えて 5ml とし、検液とする。装置 B を用いる。

(5) 類縁物質

本品 0.10g を量り、アンモニア水(7→100)を加えて溶かし、正確に 10ml とし、検液とする。検液 1ml を正確に量り、アンモニア水(7→100)を加えて正確に 500ml とし、標準液とする。検液及び標準液  $5\mu\text{l}$  を量り、1-ブタノール/水/酢酸混液(5:2:1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーを行い、展開溶媒の先端が原線より約 10cm の高さ上昇したとき展開をやめ、風乾し、更に  $105^\circ\text{C}$  で 30 分間乾燥した後、p-ジメチルアミノシンナムアルデヒド・エタノール溶液(1→500)/硫酸・エタノール溶液(1→50)混液(1:1)を均等に噴霧するとき、一つの赤色のスポットを認めるか、又は他のスポットを認めても標準液から得たスポットより濃くない。ただし、薄層板には、担体として薄層

クロマトグラフィー用シリカゲルを110℃で1時間乾燥したものを使用する。

乾燥減量 0.50%以下(105℃, 4時間)

強熱残分 0.10%以下

定量法 本品を乾燥し、その約0.25gを精密に量り、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液20mlを正確に加えて溶かし、過量の水酸化ナトリウムを0.1mol/L塩酸で滴定する(指示薬フェノールフタレイン試液2滴)。空試験を行い補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1ml=24.43mg  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$

## これまでの経緯

平成25年	7月31日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成25年	8月19日	第485回食品安全委員会(要請事項説明)
平成25年	9月24日	第122回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	10月17日	第123回食品安全委員会(報告)
平成25年	11月26日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成25年12月25日)
平成26年	1月20日	第500回食品安全委員会(報告)
平成26年	1月20日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の 通知
平成26年	1月20日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	1月29日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成26年	4月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

## ●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

&lt;平成25年7月~平成26年3月&gt;

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所教授

※部会長

<平成26年4月現在>

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

※部会長



府 食 第 5 9 号

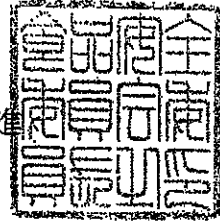
平成 2 6 年 1 月 2 0 日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 5 年 7 月 3 1 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 0 7 3 1 第 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た ビ オ チ ン に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 ( 平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号 ) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

記

ビオチンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。



# 添加物評価書

## ビオチン

2014年1月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 化学式及び構造式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 起源又は発見の経緯等.....	6
7. 我が国及び諸外国における使用状況.....	7
8. 国際機関等における評価.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	10
1. 体内動態.....	10
(1) 吸収.....	11
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	14
(4) 排泄.....	14
(5) 参考資料.....	15
(6) 体内動態のまとめ.....	16
2. 毒性.....	17
(1) 遺伝毒性.....	17
(2) 急性毒性.....	17
(3) 反復投与毒性.....	18
(4) 発がん性.....	20
(5) 生殖発生毒性.....	20
(6) 一般薬理.....	22
(7) ヒトにおける知見.....	22
III. 一日摂取量の推計等.....	23
IV. 食品健康影響評価.....	24

別紙 1 : 略称.....	26
別紙 2 : 各種毒性試験成績.....	27
参照.....	30

<審議の経緯>

- 2013年 7月31日 厚生労働大臣から添加物の使用基準の改正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 0731 第1号）、関係書類の接受
- 2013年 8月19日 第485回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 9月24日 第122回添加物専門調査会
- 2013年10月17日 第123回添加物専門調査会
- 2013年11月25日 第495回食品安全委員会（報告）
- 2013年11月26日から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 1月15日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 1月20日 第500回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

- 熊谷 進 （委員長）  
佐藤 洋 （委員長代理）  
山添 康 （委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 洵子  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

<参考人>

戸塚 ゆ加里  
北條 仁

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)  
頭金 正博 (座長代理)  
穂山 浩  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
今井田 克己  
宇佐見 誠  
久保田 紀久枝  
祖父江 友孝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
戸塚 ゆ加里  
中江 大  
北條 仁  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

栄養強化剤として使用される添加物「ビオチン」(CAS登録番号:58-85-5)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、ビオチンを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、一般薬理及びヒトにおける知見等に関するものである。

ビオチンの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、ビオチンについて遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、ビオチンについての急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、信頼できるNOAEL/LOAELを得られる知見はないと判断した。

本委員会としては、ヒトにおける知見として、我が国において、ビオチンが医薬品等として2 mg/人/日までの用量で使用されており、副作用等の報告が認められないこと、本品目の規格基準の改正を要請した者から提出された資料や国際機関等における評価を参照する限り、海外の症例報告等においてもビオチンの摂取が原因と考えられる有害事象の報告が認められておらず、耐容上限摂取量が設定されていないこと及び栄養素として摂取すべきものとされていることを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、各種毒性の懸念はないと判断した。また、発がん性に係る知見は認められなかった。

以上を踏まえ、本委員会としては、現時点で得られている知見を総合的に勘案すると、添加物「ビオチン」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと評価した。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

栄養強化剤（参照 1、2）

### 2. 主成分の名称

和名：ビオチン

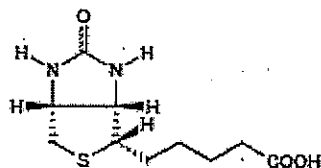
英名：Biotin

IUPAC 名：(+)-5- [(3*a**S*, 4*S*, 6*a**R*)- 2- Oxohexahydro- 1*H*- thieno[3,4-*d*]imidazole- 4- yl] pentanoic acid

CAS 番号：58-85-5（参照 1、2）

### 3. 化学式及び構造式

$C_{10}H_{16}N_2O_3S$



主成分は、構造式のとおり *d*体とされている。（参照 1、2）

### 4. 分子量

244.31（参照 2）

### 5. 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「ビオチン」の成分規格において、含量として「本品を乾燥したものは、ビオチン ( $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ ) 98.0% 以上を含む。」、性状として「本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においが無い。」と規定されている。本品目の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による今般の成分規格改正案において、含量及び性状の規定は改正されていない。（参照 2、3）

### 6. 起源又は発見の経緯等

ビオチンは、水溶性ビタミンの一種で必須栄養素であるとされ、天然の食品の中に微量ながら含まれており、食品常在成分として古くからその存在が知られている。また腸内細菌によっても生合成されるため一般的に欠乏は起こらないとされている。（参照 2）

欧州食品科学委員会 (SCF<sup>(1)</sup>) (2001) の報告によれば、ビオチンは、ヒトにおいて、複数種類のカルボキシラーゼ (アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC)、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC)、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC) 及び  $\beta$ -メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) ) の補酵素として機能し、脂肪酸合成、クエン酸サイクル、糖新生、分岐鎖アミノ酸、コレステロールの側鎖及び奇数脂肪酸の代謝に関与しているとされている。(参照 4)

ビオチンは、人間の生存、健康の維持・増進に不可欠であることが明らかであり、「日本人の食事摂取基準」(2010年版)により、目安量等が設定されている栄養素の1つである。目安量は、0~5 か月児は 4  $\mu$ g/日、6~11 か月児は 10  $\mu$ g/日、成人 50  $\mu$ g/日、妊婦の付加量<sup>(2)</sup>は成人に 2  $\mu$ g/日、授乳婦の付加量は成人に 5  $\mu$ g/日とされている。(参照 5)

## 7. 我が国及び諸外国における使用状況

### (1) 我が国における使用状況

我が国では、添加物「ビオチン」は平成 15 年に添加物として指定されている。使用基準は、「ビオチンは、保健機能食品以外の食品には使用してはならない」とされている。(参照 3)

健康増進法第 31 条の 2 に基づき、ビオチンの補給を目的とし、その成分の表示を行う食品(栄養機能食品)においては、栄養表示基準に基づく必要な表示をしなければならない。(参照 6)

栄養表示基準においては、栄養機能食品にビオチンの一日当たりの摂取目安量を表示する場合は、その一日当たりの摂取目安量として 500  $\mu$ g を超える量を表示してはならないこととされている。また、ビオチンの機能として「ビオチンは、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。」、摂取する上での注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。1日の摂取目安量を守ってください。」と表示することとされている。(参照 7)

また、我が国では、ビオチンは、医薬品及び動物用医薬品の有効成分並びに飼料添加物の主成分として使用が認められている。(参照 8)

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

<sup>2</sup> 通常時(妊娠時、授乳時以外)の目安量に追加する量を意味する。



## (2) 諸外国における使用状況

コーデックス委員会栄養・特殊用途食品部会が定める「乳幼児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳規格」によれば、ビオチンの乳幼児用調製乳への推奨添加量の下限值は 1.5 µg/100 kcal であり、上限値は定められていない。なお、Guidance Upper Level (十分に科学的根拠が確立されていない栄養素についての上限の目安) は 10 µg/100 kcal である。(参照 1)

米国では、ビオチンは一般に安全と認められる (GRAS) 物質であり、適正使用規範 (GMP) の下で栄養成分として一般食品への使用が認められている。また、ビオチンは、乳児用ミルク (乳ベースのものを除く。) に 1.5 µg/100 kcal 含まれることとされている。(参照 9、10)

欧州連合 (EU) では、ビオチンは、添加物としての規制は行われていない。栄養成分として乳児用及びフォローアップ用ミルクに 1.5~7.5 µg/100 kcal 含まれることとされている。(参照 11)

規格基準改正要請者によれば、米国やヨーロッパ等諸外国で販売されている乳児用調製粉乳に含まれる微量元素組成が示されており、ビオチンの含有量は 2~9 µg/100 kcal とされている。(参照 12)

## 8. 国際機関等における評価

ビオチンに関する国際機関等における評価には、添加物「ビオチン」に関する安全性評価と、栄養成分としてのビオチンに関する評価等がある。ここでは、それぞれの評価内容についてまとめた。

### (1) 添加物としての評価

#### ① JECFA における評価

規格基準改正要請者によれば、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における添加物「ビオチン」の評価実績はないとされている。(参照 2)

#### ② 米国における評価

1978 年、米国生物実験科学連合 (FASEB) は、添加物「ビオチン」について、「食品添加物として使用される条件でヒトに有害影響を示す合理的な理由はない。」としている。(参照 13)

### (2) 栄養成分としての評価 (耐容上限摂取量)

#### ① 我が国における評価 (厚生労働省)

「日本人の食事摂取基準」(2010年版)は、ビオチンの耐容上限摂取量(UL)について、「健常者においては、十分なデータが得られていないので、策定は行わなかった。なお、ビオチン関連代謝異常症の患者では大量のビオチンが経口投与されているが、副作用などの報告はない。」としている。(参照5)

## ② SCFにおける評価

2001年、欧州食品科学委員会(SCF)は、ヒトにおける通常の食事又はサプリメントによるビオチンの摂取によるリスクは低いとしている。一方で、定量的なリスク評価が可能な経口摂取による試験成績が得られていないため、ULを得ることはできないとしている。(参照4)

2003年、SCFは、乳児用及びフォローアップ用ミルクに含まれるビオチンの推奨量を最小で1.5 µg/100 kcal、最大で7.5 µg/100 kcalとしている。また、最大量については、最小量の5倍<sup>8)</sup>としたとしている。(参照14)

## ③ IOM/FNBにおける評価

1998年、米国医学研究所/食品栄養委員会(IOM/FNB)は、通常量をはるかに超える過剰量を投与した場合を除き、ヒト及び動物におけるビオチンの摂取による有害影響や副作用に関する報告は認められず、定量的なリスク評価が可能な試験成績が得られていないため、ULを得ることはできないとしている。(参照15)

## ④ EVMにおける評価

2003年、英国 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM)は、ビオチンの動物毒性データ、特に経口投与の試験成績は非常に限られているため、ULを得ることはできないとしている。(参照16)

## (3) その他の評価

食品安全委員会は、厚生労働大臣から、「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法大臣が定める物質(対象外物質)」として、2010年2月に食品健康影響評価の依頼を受けている。その結果、食品安全委員会は、2013年4月、「ビオチンは、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

<sup>8)</sup> 5倍の数値の根拠については確認できなかった。

考えられる」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣あて通知している。(参照 8)

## 9. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要

児玉ら (2012) の報告によれば、近年、牛乳アレルギー、先天代謝異常等の病児に対する栄養管理や治療を目的とする「特殊ミルク」の摂取により、一部の乳幼児において、皮膚炎や脱毛などのビオチン欠乏症が認められるとされている。その原因は、これら母乳代替食品及び乳児用特殊ミルクの製造工程で、原材料に含まれるビオチンが取り除かれてしまうためと考えられている。(参照 17)

厚生労働省によれば、我が国では母乳代替食品へのビオチンの添加が認められていないため、母乳代替食品のビオチンの含有量は、コーデックス基準を下回る又は基準値の下限程度であり、潜在的なビオチン欠乏の可能性があるとされている。(参照 1)

今般、添加物「ビオチン」について、厚生労働省に表 1 のとおり使用基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。(参照 1、2)

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「ビオチン」の使用基準について表 1 のとおり改正することを検討するものであるとしている。(参照 2)

表 1 添加物「ビオチン」の使用基準改定案

現行基準	ビオチンは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。
改正案	ビオチンは、保健機能食品及び母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。ビオチンは、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(6)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調乳したとき、その 100 kcal につき、ビオチンとして 10 µg を超える量を含むないように使用しなければならない。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態

## (1) 吸収

### ① 吸収のメカニズム (SCF (2001))

ビオチンは様々な輸送系によって能動的に輸送されるとされている。腸管刷子縁膜におけるビオチンの吸収は、構造特異的な温度依存性の担体を介して、濃度勾配に逆らって行われ、輸送は電氣的に中性で、ナトリウム依存性で飽和するとされている。ビオチンを高摂取した場合の吸収は、主に単純拡散になるとされている。側底膜を介した腸細胞からのビオチンの排出もまた担体を介するが、ナトリウムに依存しておらず、起電性であり、濃度勾配に逆らってビオチンは蓄積されないとされている。(参照 4)

### ② ラット肝細胞への添加試験 (Rose ら (1986)、GLP 不明)

通常飼育又はビオチン欠乏食で飼育した SD ラット (雄) の肝臓から調製した肝細胞に *d* [<sup>3</sup>H]ビオチンを添加する試験が実施されている。

その結果、ビオチン欠乏食群で *d* [<sup>3</sup>H]ビオチンの取込の減少が認められたとされている。(参照 18)

### ③ ラット肝細胞への添加試験 (Bowers-Komro & McCormic (1985)、GLP 不明)

通常飼育又はビオチン欠乏食で飼育した SD ラット (雄) の肝臓から調製した肝細胞に *d* [<sup>3</sup>H]ビオチンを添加する試験が実施されている。

その結果、ビオチンの取込速度について、ビオチン濃度依存的な増加が認められたが、通常飼育群とビオチン欠乏食群とで差は認められなかったとされている。(参照 19)

### ④ ラット小腸への添加試験 (Said & Redha (1987)、GLP 不明)

SD ラット (雄) から摘出した小腸を用いて、反転腸管法により [<sup>3</sup>H]ビオチン<sup>4)</sup>の取込を測定する試験が実施されている。

その結果、小腸で時間依存的な [<sup>3</sup>H]ビオチンの取込が認められたとされている。回腸での取込は空腸と比べて低く、結腸で最も低かったとされている。空腸での取込は、低濃度のビオチンでは飽和が認められたが、高濃度では濃度依存的な増加が認められたとされている。

Said & Redha は、小腸におけるビオチンの輸送は低濃度では担体輸送、

<sup>4</sup> 以降、立体配置を確認することはできないものは、単に「ビオチン」と示す。

高濃度では単純拡散であり、担体輸送は、 $\text{Na}^+$ 濃度、エネルギー及び温度に依存的であるとしている。(参照 20)

- ⑤ ヒト小腸刷子縁膜小胞への添加試験 (Saidら (1988)、GLP 不明)  
中年のヒト (2 例) から摘出した小腸から刷子縁膜小胞を調製し、 $^3\text{H}$  ビオチンの取込を測定する試験が実施されている。

その結果、ビオチンの取込は  $\text{Na}^+$ 濃度に依存する担体輸送であり、最大輸送速度は十二指腸、空腸、回腸の順に大きかったとされている。(参照 21)

- ⑥ マウス経口投与試験 (Taniguchi & Watanabe (2008)、GLP 不明)  
ICR マウス (各群雌 5 匹) に、基本飼料 (ビオチン欠乏食群<sup>5)</sup>) 又は基本飼料にビオチン (5.0 ppm : 0.75 mg/kg 体重/日) を添加した飼料 (ビオチン補充食群) を妊娠 0~15 日まで混餌投与する試験が実施されている。

その結果、母動物において、欠乏食群の血清中ビオチン濃度は補充食群より低く、血清中ビオチンダーゼ活性には両群間に差はなかったが、いずれの群でも、妊娠 12 日と比較して妊娠 15 日では血清中のビオチン濃度及びビオチンダーゼ活性は低下していたとされている。(参照 22)

- ⑦ ヒト経口摂取試験 (Bitsch (1989) (SCF (2001) で引用)、GCP 不明)  
健康なヒト (28 例) にビオチン (最初の 7 日間に 300  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、次の 7 日間に 900  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を経口摂取させる試験 (試験 1) が実施されている。

その結果、血漿中ビオチン濃度について、持続的な増加が認められたとされている。(参照 4、23)

- ⑧ ヒト経口摂取試験 (Zempleni & Mock (1999) (SCF (2001) で引用)、GCP 不明)  
健康なヒト (女性 4 例、男性 2 例) に  $\alpha$  ビオチンを 2 週間以上あけて経口摂取 (2.1、8.2、81.9  $\mu\text{mol}$ ) させる又は静脈内投与 (18.4  $\mu\text{mol}$ ) する試験が実施されている。

その結果、ビオチンのバイオアベイラビリティは 100%と考えられたとされている。(参照 4、24)

<sup>5</sup> ビオチンを欠乏させる目的で 20%卵白を含ませたものとされている。

- ⑨ バイオアベイラビリティ(日本人の食事摂取基準(2010年版)で引用(福渡及び柴田(2009)、原著論文未確認))

食品中のビオチンはほとんどがリジンと共有結合した形で存在し、日本で食されている平均的な食事中ビオチンの遊離型ビオチンに対するバイオアベイラビリティは80%程度であると報告されている。(参照5)

## (2) 分布

- ① ビオチンの各臓器における輸送系について(SCF(2001)で引用(Mock(1996)、Wangら(1999)、原著論文未確認))

母体から胎児へのビオチンの特異的な輸送系について、胎児側への蓄積の証拠はほとんどないと報告されている。

また、パントテン酸やリボ酸塩やビオチンを起電性に輸送するナトリウム依存性マルチビタミン輸送体(Sodium dependent multivitamin transporter)がヒト胎盤で同定されており、ヒト腎臓、肝臓、膵臓、心臓、脳、肺及び骨格筋でも、より低いが発現しているとされている。(参照4)

- ② ビオチンのリンパ球における輸送系について(SCF(2001)で引用(Zempleni & Mock(2000)、原著論文未確認))

ビオチンに特異的なナトリウム依存性の輸送担体がヒトのリンパ球に発現しており、増殖しているリンパ球ではビオチン輸送担体数が増加するため、おそらくこの輸送系はマイトジェンによって刺激されうると報告されている。(参照4)

- ③ ヒト脳脊髄液への分布について(SCF(2001)で引用(Mock(1989)、原著論文未確認))

ヒトにおける脳脊髄液と血漿の限外濾過液の遊離ビオチンの比率は、 $0.85 \pm 0.50$ であるとされている。(参照4)

- ④ マウス経口投与試験(Taniguchi & Watanabe(2008)(再掲)、GLP不明)

上述(p12)の試験において、母動物の肝臓のビオチン量は、欠乏食群では補充食群より低値を示し、妊娠15日でビオチン量の低下が認められたとされている。一方、補充食群では、妊娠12日と15日の肝臓のビオチン量は同等であったとされている。胎児の肝臓におけるビオチン量は、欠乏食群では補充食群よりも著しく低値を示したとされており、いずれの群でも、妊娠12日と比較して妊娠15日で増加していたとされている。しか

し、妊娠 12 日の欠乏食群における肝臓のビオチニダーゼ活性は、補充食群及び妊娠 15 日の両群の約 2 倍であったとされている。(参照 2 2)

### (3) 代謝

- ① ヒト経口摂取試験 (Mock & Heird (1997)、Mock & Mock (1997) (SCF (2001) で引用)、GCP 不明)

健康なヒト (14 例又は 15 例) にビオチン (1,200 µg/日 (食事からの摂取量の約 20 倍)) を 2 週間摂取させる試験が実施されている。

その結果、ビオチンの平均血清濃度は、60 (34~89) ng/L から投与 1 日目は 3,738 ng/L、14 日目は 5,521 ng/L まで上昇したとされている。ビスノルビオチン及びビオチンスルホキシドの血清濃度は、それぞれ投与 1 日目には投与前と比べ 24 倍及び 46 倍、投与 14 日目には投与 1 日目と比べ 2.5 倍及び 2.3 倍であったとされている。また、ビオチンの尿中排泄率が 324 倍、ビスノルビオチンの尿中排泄率が 85 倍、ビオチンスルホキシドの尿中排泄率が 114 倍に増加したとされている。(参照 4、2 5、2 6)

- ② ヒト経口摂取試験 (Zempleni & Mock (1999) (SCF (2001) で引用) (再掲)、GCP 不明)

上述 (p12) の試験において、代謝物として、ビスノルビオチン (13~23%)、ビオチン-*d*L-スルホキシド (5~13%)、ビスノルビオチンメチルケトン (3~9%)、ビオチンスルホン (1~3%) が尿中に認められたとされている。(参照 2 4)

### (4) 排泄

- ① ビオチンの腎臓における輸送系 (SCF (2001))

ビオチンの電氣的に中性なナトリウム依存性の輸送系がヒトの腎臓刷子縁膜小胞で報告されており、尿細管の内腔から血中への移行に関与するとされている。また、通常の子供や成人における、ビオチンの腎クリアランスは、クレアチニンクリアランスの 0.4 倍であるとされている。(参照 4)

- ② ヒト経口摂取試験 (Bitsch ら (1989) (SCF (2001) で引用) (再掲)、GCP 不明)

上述 (p12) の報告において、健康なヒト (各群女性 4~5 例、男性 3~4 例) にビオチン (600、900 µg/日) を 5 日間経口摂取させる試験 (試験 2) が実施されている。

その結果、両群で投与開始 2 日後の尿中排泄率の増加が認められたとさ

れている。(参照 2 3)

③ ヒト経口摂取試験 (Zempleni & Mock (1999) (SCF (2001) で引用)  
(再掲)、GCP 不明)

上述 (p12) の試験において、8.2、81.9  $\mu\text{mol}$  経口投与群と静脈内投与群のビオチン及び代謝産物を合わせた尿中回収率はいずれも約 50%であったとされている。また、ビオチンの尿中排泄率は、2.1、8.2  $\mu\text{mol}$  経口投与群と比べて、81.9  $\mu\text{mol}$  経口投与群及び静脈内投与群で高かったとされている。(参照 2 4)

④ マウス経口投与試験 (Taniguchi ら (2007) 、GLP 不明)

ICR マウス (各群雌 5 匹) に標準飼料 (対照群)、ビオチン欠乏食<sup>6)</sup>又はビオチン補充食 (欠乏食+ビオチン 5.0 ppm) を妊娠 0~17 日まで混餌投与する試験が実施されている。

その結果、尿中のビオチン量は、補充食投与群では、妊娠 4、8 及び 12 日に増加したが、妊娠 16 日には補充食投与群及び対照群で減少が認められたとされている。(参照 2 7)

(5) 参考資料

以降の知見については、腹腔内投与によるものであることから、添加物「ビオチン」の体内動態に関する評価結果の検討資料にはならないものであるが、ラットによる試験であり、ラットによる経口投与の試験成績が乏しいことから、参考資料として記載する。

① ラット腹腔内投与試験 (Fraenkel-Conrat & Fraenkel-Conrat (1952)、  
GLP 不明)

ラット<sup>7)</sup>に<sup>14</sup>C]ビオチンを腹腔内投与する試験が実施されている。

その結果、投与したビオチンの一部が肝臓に認められ、その他の臓器では認められなかったとされている。総放射能として、尿中に投与後 1 日で 85%、投与後 3 日で 87%が排泄され、糞便中に投与後 3 日で 7%が排泄されたとしている。(参照 2 8)

② ラット腹腔内投与試験、肝臓ホモジネートへの添加試験 (Lee ら (1972)、

<sup>6</sup> ビオチンを欠乏させる目的で 25%卵白を含ませたものとされている。

<sup>7</sup> 以降、マウス、ラット等のうち、系統が確認できないものは、単に「ラット」「マウス」等と示す。



GLP 不明)

通常飼育又はビオチン欠乏食で飼育したラット (雄) に $^{14}\text{C}$ ビオチン (0.5  $\mu\text{g}$ 、4  $\mu\text{g}$ 、1 mg/100 g 体重) を腹腔内投与する試験が実施されている。

その結果、尿中代謝物において、ビオチンスルホキシドの *d*体及び *l*体、ビスノルビオチン並びに中性ケトンが認められ、 $^{14}\text{C}$ CO<sub>2</sub> 及び $^{14}\text{C}$ 尿素は認められなかったとされている。

1 mg 投与群で投与したビオチンの 90%以上が投与後 12 時間以内に、ほぼ全量が 24 時間以内に尿中排泄されたとされている。投与量の減少に従い、特にビオチン欠乏食で飼育したラット群で排泄の遅延が認められたとされている。

また、ラット肝臓ホモジネートに $^{14}\text{C}$ ビオチン (1  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) を添加し、37°C、炭酸ガス存在下又は非存在下で 40 又は 60 分間インキュベートする試験が実施されている。

その結果、炭酸ガス存在下で、同様のビオチン代謝物が認められ、腹腔内投与試験結果と比べてビオチンスルホキシドの割合が増加し、 $^{14}\text{C}$ CO<sub>2</sub> 及び $^{14}\text{C}$ 尿素が認められたとされている。

Lee らは、本試験の結果から、代謝によりビオチンの側鎖が $\beta$ 酸化されると考察している。(参照 29)

### ③ ラット腹腔内投与試験 (Wang ら (1996)、GLP 不明)

6~10 週齢の SD ラット (雄 6 匹) に、 $\alpha$ - $^{14}\text{C}$ ビオチン (57 pmol/g 体重) を腹腔内投与する試験が実施されている。

その結果、尿中代謝物の探索を行ったところ、 $^{14}\text{C}$ ビオチン、 $^{14}\text{C}$ ビスノルビオチン及び $^{14}\text{C}$ ビオチンスルホキシドが認められたとされている。投与後 5 日の排泄率は $^{14}\text{C}$ ビオチンで  $46 \pm 9\%$ 、 $^{14}\text{C}$ ビスノルビオチンで  $47 \pm 11\%$ 、 $^{14}\text{C}$ ビオチンスルホキシドで  $8 \pm 4\%$ であったとされている。Wang らは、本試験で認められた代謝物の排泄率はヒトと類似しており、ラットはヒトにおけるビオチン代謝のモデルとして適切であるとしている。(参照 30)

## (6) 体内動態のまとめ

体内動態に関する知見を検討した結果、ヒトにおいては、経口摂取されたビオチンのバイオアベイラビリティは極めて高く（～100%）、その吸収、代謝及び排泄は用量依存的に高まる。体内からの排泄効率も良好であり、必要量以上に摂取されたビオチンは速やかに尿中に排泄されると推測できるが、高用量を経口摂取すると、血漿中濃度が用量依存的に高まるとの知見もあり、摂取量によっては、吸収速度が排泄速度を上回る場合もあることが示唆されている。

## 2. 毒性

### (1) 遺伝毒性

#### ① 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Bhatia & Wottawa (1981) の報告によれば、*d*-ビオチンについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538) を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 3 mg/100 mL）（代謝活性化系の有無は不明）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 3 1）

Prival ら (1991) の報告によれば、ビオチンについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 並びに *Escherichia coli* WP2) を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 10 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 3 2）

##### b. マウスリンフォーマ TK 試験<sup>8)</sup>

ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社委託試験報告 (2002) によれば、ビオチンについてのマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：2.5 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 3 3）

以上のとおり、ビオチンについては、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。加えて、ビオチンが栄養成分であることも考慮し、本委員会としては、添加物「ビオチン」には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないものと判断した。

### (2) 急性毒性

<sup>8)</sup> マウスリンフォーマ TK 試験は、遺伝子突然変異と同時に染色体異常も検出可能である。

① マウス急性毒性試験 (FASEB (1978)、GLP 不明)

マウスにビオチンを経口投与したときの LD<sub>50</sub> は、10,000 mg/kg 体重を超えると言われている。(参照 13)

(3) 反復投与毒性

① マウス、ラット 10 日、60 日、120 日間亜急性毒性試験 (Crittenden ら (1948)、GLP 不明)

ラット (各群雄 5 匹) に *d*-ビオチン (0、50 mg/動物/日) を 10 日間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、被験物質投与に起因する有害影響は認められなかったと言われている。

また、7、14 週齢のマウス (各群 10~15 匹) にビオチン (0、1 mg/動物/日 (*d* 体又は *dl* 体)) を 60 日間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、被験物質投与に起因する有害影響は認められなかったと言われている。

また、ラット (各群雄 5 匹) にビオチン (0、5 mg/動物/日 (*d* 体又は *dl* 体)) を 120 日間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、平均体重について、*dl*-ビオチン投与群で対照群と比べ 48 g 少なく、*d*-ビオチン投与群で対照群と比べ 35 g 少なかったと言われている。そのほか、被験物質投与に起因する有害影響は認められなかったと言われている。(参照 34)

本委員会としては、Crittenden らによるいずれの試験も、単用量によるものであり、試験の詳細について確認ができなかったことから、本試験について NOAEL を判断できないと考えた。

② ラット 28 日間亜急性毒性試験 (Sawamura ら (2007)、GLP 不明)

3 週齢の Wistar ラット (各群雄 4 匹) に *d*-ビオチン (0.00002 (対照群)、0.04、0.08、0.10、0.20、0.50、0.80、1.0% : 0.02、40、80、100、200、

500、800、1,000 mg/kg 体重/日<sup>9)</sup> を 28 日間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、0.08%以上投与群で摂餌量減少、体重増加抑制が認められたとされている。剖検において、肝臓、脳、腎臓に含まれるビオチン量の用量依存的な増加が認められたとされている。肝臓における遊離型及び結合型ビオチン量について、ともに用量依存的な増加が認められたとされている。Sawamuraらは、本試験における NOAEL を 0.04% (38.4 mg/kg 体重/日) と判断している (参照 35)。

本委員会としては、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査等の検査が行われていないことから、0.08%以上投与群で認められた摂餌量減少、体重増加抑制が被験物質投与による毒性影響か否かを結論することができないと考えた。以上より、本試験について NOAEL を判断できないと考えた。

### ③ 参考資料

以降の見解については、皮下投与によるものであることから、添加物「ビオチン」の反復投与毒性の評価結果を検討する資料にはならないものであるが、FASEB の報告で引用されていることから、参考資料として記載する。

#### a. ラット 21 日間亜急性毒性試験 (Paul ら (1973) (FASEB (1978) で引用)、GLP 不明)

3 か月齢の発情休止期の雌 Holtzman ラットにビオチン (5 mg/100 g 体重 : 50 mg/kg 体重/日) を 1 日に朝夕の 2 回皮下投与し、投与後 7、14 又は 21 日に各 6 匹を剖検する試験が実施されている。

その結果、投与群で性周期が乱れたとされている。病理組織学的検査において、黄体形成の促進、黄体及び間質の萎縮が認められたとされて

<sup>9)</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50
イヌ	10	250	25
ブタ又は羊	60	2,400	40

いる。肝臓中グリコーゲンについて、投与群で投与 14 日後に減少が認められたが、投与 21 日後には戻ったとされている。子宮中グリコーゲンについて、投与群で投与 21 日後に僅かな減少が認められたとされている。(参照 36)

FASEB は、本試験の用量設定が、ヒトが摂取する量と比較して非常に高いことから、添加物「ビオチン」の安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 13)

以上のとおり、ビオチンについては、NOAEL の判断が可能な反復投与毒性試験が認められなかった。

#### (4) 発がん性

規格基準改正要請者は、ビオチンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等(国際癌研究機関(IARC)、欧州化学品局(ECB)、米国環境保護庁(EPA)及び米国国家毒性プログラム(NTP))による発がん性評価も行われていないとしている。(文献2)

#### (5) 生殖発生毒性

##### ① マウス出生前発生毒性試験(Watanabe(1996)、GLP不明)

8週齢の妊娠ICRマウス(各群雌15匹)にビオチン(0、0.1%;150 mg/kg 体重/日<sup>⑨</sup>)を妊娠期間中混餌投与する試験(試験1)が実施されている。

その結果、ビオチン投与群の母体肝及び血清並びに胎児肝及び胎盤中のビオチン濃度の上昇が認められたとされている。被験物質の投与に関連した母体毒性及び発生毒性は認められなかったとされている。(参照 37)

本委員会としては、本試験は単用量の試験であり、本試験結果からNOAELを求めることは不適切であると判断した。

##### ② マウス出生前発生毒性試験(Taniguchiら(2007)、GLP不明)

上述(p15)の試験において、ビオチン補充食(ビオチン5.0 ppm:0.75 mg/kg 体重/日<sup>⑨</sup>)投与群で発生毒性は認められなかったとされている。(参照 27)

##### ③ マウス出生前発生毒性試験(永井ら(2008)、GLP不明)

妊娠ICRマウス(各群11~14匹)に $\alpha$ ビオチン(0.00004(対照群)、0.1、1%:0.06、150、1,500 mg/kg 体重/日<sup>⑨</sup>)を含む飼料を妊娠期間中に

混餌投与する試験が実施されている。

その結果、妊娠 16 日における摂餌量について、1%投与群で減少が認められたとされている。母体の血清中、羊水中ビオチン濃度について、1%投与群で増加が認められたとされている。尿中ビオチン排泄量について、用量依存的な増加が認められたとされている。胎児について、0.1%及び 1%投与群で体重及び頭臀長の低下並びに用量依存的に出現頻度が増加した形態異常（水頭、小顎、前肢低形成、後肢低形成、短尾）が認められ、1%投与群で形態異常（頭部の異常、浮腫、脊椎前湾）が認められたとされている。（参照 38）

本委員会としては、胎児で認められたとされる形態異常について、小顎、前肢低形成及び後肢低形成は浮腫に伴う外貌の変化の可能性が高く、いわゆる奇形とされる形態形成の異常が誘発されているとは考えがたい。また、その他の形態異常（水頭、頭部の異常、脊椎前湾及び短尾）を含め、自然発生頻度や、それらを裏付ける骨格に関する胎児検査の結果についての言及がないことや、母動物の一腹を標本数の単位とするといった適切なデータ解析がなされていないことから、当該報告は *d*-ビオチンの催奇形性を示唆するデータとは考えなかった。

#### ④ 参考資料

以降の知見については、皮下投与又は腹腔内投与によるものであることから、添加物「ビオチン」の生殖発生毒性の評価結果の検討資料にはならないものであるが、生殖発生毒性については NOAEL を判断するのに適切な知見が得られていないことから、参考資料として記載する。

##### a. ラット出生前発生毒性試験 (IOM/FNB (1998) (Paul & Duttagupta (1975, 1976)、原著論文未確認)、GLP 不明)

妊娠ラットにビオチン (10 mg/100 g 体重) を着床前及び着床後に皮下投与する試験が実施されている。

その結果、胎児及び胎盤の成長阻害及び胚吸収が認められたと報告している。

IOM/FNB は、この用量は 70 kg のヒトにおける 7 g のビオチン摂取と等量であり、推奨される摂取量よりはるかに高用量であること、0.1 mol/L の水酸化ナトリウムを溶媒としておりそれ自体に毒性があると考えられること及び適切な対照群がないことを指摘している。（文献 15）

b. マウス出生前発生毒性試験 (Watanabe (1996) (再掲)、GLP 不明)

上述 (p20) の報告において、8 週齢の妊娠 ICR マウス (各群雌 8~12 匹) にオリーブオイルに懸濁又は水酸化ナトリウムに溶解したビオチン (0、150 mg/kg 体重) を妊娠 0、6、12 日に皮下投与又は腹腔内投与する試験 (試験 2) が実施されている。

その結果、被験物質の投与に関連した母体毒性及び発生毒性は認められなかったとされている。ビオチン投与群において母体血清中ビオチン濃度の上昇が認められたとされている。(参照 37)

(6) 一般薬理

① ラット経口投与試験 (Taniguchi (2007) (再掲)、GLP 不明)

上述 (p15) の試験において、ラット尿中のピルビン酸濃度について、妊娠期間を通じて、補充食群に比して欠乏食群で高値が認められたとされている。(参照 27)

② ラット経口投与試験 (Taniguchi & Watanabe (2008) (再掲)、GLP 不明)

上述 (p12) の試験において、胎児の組織においては、補充食群の方が欠乏食群よりも PC、PCC 及び MCC の発現量が多かったとされている。

本委員会としては、これらの知見は、ビオチンの投与による PC、PCC、MCC 等の酵素の作用増強によるものと考えた。

(7) ヒトにおける知見

医薬品「ビオチン」の添付文書では、用法・用量として「ビオチンとして 1 日 0.5~2 mg」とされており、警告・禁忌、使用上の注意の情報はなく、副作用の情報は認められなかった。代謝異常、皮膚炎等に罹患した患者が医薬品「ビオチン」を経口摂取した症例報告やビオチンサプリメントが複数認められているが、医薬品「ビオチン」摂取に関連した副作用の情報は認められなかった。(参照 39)

Zempleni (2008) の報告によれば、複数の症例報告を検討した結果、医療用に使用される程度の量のビオチンを摂取することは、安全とみなされるとされている。(参照 40)

① ヒト経口試験 (SCF (2001) (Zempleni ら (2001)、原著論文未確認、

GCP 不明))

健康なヒト 5 例にビオチンサプリメント (750 µg/日) を 14 日間摂取させる試験が実施されている。

その結果、全ての被験者で末梢血単核球の mitogen-stimulated proliferation の低下、4 例でインターロイキン-1β 及びインターロイキン-2 の放出低下が認められたとされている。

Zempleni らは、末梢血単核球細胞のそれぞれの小集団の分化における相対的な変化によるものではなく、高ビオチンレベルによるマルチビタミン輸送系を介した細胞内パントテン酸の取り込みが阻害されるためでもないと考えしている。また、これらの知見の意義は不明であるとしている。(参照 4)

② 症例報告 (SCF (2001)、原著論文未確認)

ビオチン代謝障害であり、ホロカルボキシラーゼ合成酵素やビオチニラーゼ欠損症の患者に、ビオチンを 100 mg/日まで経口投与したところ、代謝異常が毒性を阻害又はマスクしている可能性があるが、副作用は認められなかったと報告されている。

胎児にホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症のリスクがある妊婦に、第三期妊娠期間にビオチン 10 mg/日を経口投与したところ、明らかな副作用は認められなかったとされている。

SCF (2001) は、健常人におけるビオチンの影響を調べた系統的な試験は行われていないとしている。(参照 4)

③ 症例報告 (Roth ら (1980) (日本人の食事摂取基準 (2010 年版) で引用))

ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の乳児 1 例に、ビオチン (10 mg/日) を経口投与する治療が行われ、明らかな副作用は認められなかったと報告されている。(参照 5、41)

### III. 一日摂取量の推計等

規格基準改正要請者によれば、添加物「ビオチン」は、今般の使用基準の改正



(以下、「本改正」という。)により母乳代替食品<sup>(10)</sup>に使用されることが想定されるため、本改正により添加物「ビオチン」の摂取量の増加が生じるのは乳児及び小児のみであると想定される(参照1、2)。規格基準改正要請者は、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」により報告されている乳児期及び小児の哺乳量と、コーデックス規格及びEU指令による乳児用及びフォローアップ用ミルクへのビオチン添加量を参照し、本改正後の乳児及び小児における添加物「ビオチン」の一日摂取量を、表2のとおり、5~53 µg/人/日と算出している。(参照2、5、11、42)

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」によれば、トータルダイエツト調査報告の結果、成人におけるビオチンの摂取量は45~70 µg/人/日であったとされている。(参照5)

本委員会としては、推計値が過小にならないよう、使用基準案の上限値にも留意し、添加物「ビオチン」の推定一日摂取量を成人で70 µg/人/日(1.4 µg/kg体重/日)、乳児で53µg/人/日と判断した。

乳児の推定一日摂取量は、「日本人の食事摂取基準(2010年版)」における目安量の約5~10倍である。

表2 乳児及び小児における添加物「ビオチン」の一日摂取量の算出

		乳の一日摂取量		ビオチン添加量 (µg/100 kcal)	ビオチン 摂取量 (µg/人/日)
		mL/日	kcal/日 (平均) <sup>(11)</sup>		
乳児用調製乳	乳児用	780	523.5	1.5~10	7.85~52.4
	フォローアップ用	525	345.0	1.5~7.5	5.18~25.9
特殊医療用調製乳		780	528.6	1.5~10	7.93~52.9
調製液状乳	乳児用	780	521.0	1.5~10	7.82~52.1
	フォローアップ用	525	338.0	1.5~7.5	5.07~25.4

#### IV. 食品健康影響評価

ビオチンの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、ビオチンについて遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、ビオチンについての急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生

<sup>10</sup> 乳児用調製乳、フォローアップミルク、特殊医療用調製乳及びその他の育児用調製乳

<sup>11</sup> 国内各社の製品の調製液 100 mL 当たりのカロリーから算出したとされている。

毒性の試験成績を検討した結果、信頼できる NOAEL/LOAEL を得られる知見はないと判断した。

本委員会としては、ヒトにおける知見として、我が国において、ビオチンが医薬品等として 2 mg/人/日までの用量で使用されており、副作用等の報告が認められないこと、規格基準改正要請者から提出された資料や国際機関等における評価を参照する限り、海外の症例報告等においてもビオチンの摂取が原因と考えられる有害事象の報告が認められておらず、耐容上限摂取量が設定されていないこと及び栄養素として摂取すべきものとされていることを総合的に評価し、現時点で得られている知見を検討した結果、各種毒性の懸念はないと判断した。また、発がん性に係る知見は認められなかった。

以上を踏まえ、本委員会としては、現時点で得られている知見を総合的に勘案すると、添加物「ビオチン」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

<別紙1：略称>

略称	名称等
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
GMP	Good Manufacturing Practice：適正使用規範
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究機関
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量

＜別紙2：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1538		<i>in vitro</i>		d-ピオチン	最高用量 3 mg/100 mL	陰性	Bhatia & Wottawa (1981) 参照 3 1
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>E. coli</i> WP2		<i>in vitro</i>		ピオチン	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Privalら (1991) 参照 3 2
遺伝毒性	マウスリンフ オーマーTK 試験			<i>in vitro</i>		ピオチン	最高用量 2.5 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	ロシユ・ビタミン・ ジャパン株式会社委 託試験報告 (2002) 参照 3 3
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口投与		ピオチン		LD <sub>50</sub> => >10,000 mg/kg 体重	FASEB (1978) 参照 1 3
反復投与 毒性	10日間試験	ラット	10日間	強制経口 投与	各群雄5 匹	d-ピオチン	0、50 mg/動物/日	被験物質投与に起因する有害影響は 認められなかった。 本委員会としては、単用量によるも のであり、試験の詳細について確認 ができなかったことから、本試験に おける NOAEL を判断できないと考 えた。	Crittenden ら (1948) 参照 3 4
	60日間試験	マウス	60日間	飲水投与	各群 10～ 15 匹	d-ピオチン、 dl-ピオチン	0、1mg/動物/日		

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
	120日間試験	ラット	120日間	飲水投与	各群雄5匹	d-ビオチン、 d,l-ビオチン	0、5 mg/動物/日	平均体重について、d,l-ビオチン投与群で対照群と比べ48 g 少なく、d-ビオチン投与群で対照群と比べ35 g 少なかった。 本委員会としては、単用量によるものであり、試験の詳細について確認ができなかったことから、本試験における NOAEL を判断できないと考えた。	
反復投与 毒性	28日間試験	Wistar ラット	28日間	混餌投与	各群雄4匹	d-ビオチン	0.00002 (対照群)、0.04、0.08、0.10、0.20、0.50、0.80、1.0% : 0.02、40、80、100、200、500、800、1,000 mg/kg 体重/日	0.08%以上投与群で飼料量減少、体重増加抑制 肝臓、腎臓、脳、腎臓に含まれるビオチン量の用量依存的な増加 肝臓における遊離型及び結合型ビオチン量の用量依存的な増加 本委員会としては、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査等の検査が行われていないことから、0.08%以上投与群で認められた摂餌量減少、体重増加抑制が被験物質投与による毒性影響か否かを結論することできないと考えた。以上より、本試験について NOAEL を判断できないと考えた。	Sawamura ら (2007) 参照 3 5
生殖発生 毒性	出生前発生毒性試験	ICR マウス	妊娠期間中	混餌投与	各群雌15匹	ビオチン	0、1%、150 mg/kg 体重/日	ビオチン投与群の母体肝及び血清並びに胎児肝及び胎盤中のビオチン濃度の上昇 本委員会としては、本試験は単用量の試験であり、本試験結果から NOAEL を求めることは不適切であると判断した。	Watanabe (1996) 参照 3 7

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ICR マウス	妊娠0～ 17日	混餌投与	各群雌5 匹	ビオチン	標準飼料(対照 群)、ビオチン欠 乏食、ビオチン補 充食(欠乏食+ビ オチン5.0 ppm)	ビオチン補充食(ビオチン5.0 ppm) : 0.75 mg/kg 体重/日) 投与群で発生毒 性は認められなかったとされている	Taniguchiら (2007) 参照 2 7
生殖発生 毒性	出生前発生毒 性試験	ICR マウス	妊娠期間 中	混餌投与	各群雌 11 ～14 匹	d-ビオチン	0.00004 (対照 群)、0.1、1% ; 0.06、150、1,500 mg/kg 体重/日	妊娠 16 日における投与量について、 1%投与群で減少 母体の血清中、羊水中ビオチン濃度 について、1%投与群で増加 尿中ビオチン排泄量について、用量 依存的な増加 胎児について、0.1%及び1%投与群 で体重及び頭骨長の低下並びに用量 依存的に出現頻度が増加した形態異 常(水頭、小顎、前肢低形成、後肢 低形成、短尾)、1%投与群での形態 異常(頭部の異常、浮腫、脊椎前湾) 本委員会としては、当該報告はd-ビ オチンの催奇形性を示唆するデータ とは考えなかつた	永井ら (2008) 参照 4 1

<参照>

- 1 厚生労働省, 「ビオチン」の添加物使用基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第485回食品安全委員会 (平成25年8月19日)
- 2 DSM ニュートリションジャパン株式会社, ビオチン使用基準改正要望書
- 3 ビオチン. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 536-7, 697
- 4 Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of biotin, 26 September 2001
- 5 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2010年版), 平成21年5月
- 6 健康増進法 (平成14年8月2日法律第103号)
- 7 栄養表示基準 (平成15年4月24日厚生労働省告示第176号)
- 8 食品安全委員会, 対象外物質評価書「ビオチン」, 平成25年4月
- 9 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), §350a Infant formulas.
- 10 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Volume 3, Chapter 1, Part 182, Subpart I, §182.8159 Biotin.
- 11 Commission of the European Communities: Commission Directive 2006/141/EC of December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC, Official Journal of the European Union, 30.12. 2006: L401/1-33
- 12 DSM ニュートリション ジャパン社内資料: 海外で販売されているミルク (IF) の微量元素組成: 2012年1月31日
- 13 LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Biotin as a Food Ingredient. National Technical Information Science(NTIS)PB281-421, 1978
- 14 Scientific Committee on Food: Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae, 18 May 2003
- 15 IOM Food and Nutrition Board (FNB): DRI dietary reference intakes, Calcium Vitamin D Committee to Review Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic

---

Acid, Biotin, and <http://www.nap.edu/catalog/6015.html>, Tolerable Upper Intake Levels: 11 Biotin. National Academy Press, Washington, D.C. 1998; 374-89

- 16 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 36-41
- 17 児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 玉井浩, 高柳正樹, 位田忍ら : 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール : 日本小児科学会雑誌 2012; 116(4): 637-54
- 18 Rose RC, McCormick DB, Li TK, Lumeng L, Haddad JG and Spector R: Transport and metabolism of vitamins. Federation Proceeding 1986; 45(1): 30-9
- 19 Bowers-Komro DM and McCormick DB: Biotin Uptake by Isolated Rat Liver Hepatocytes. Ann NY Acad Sci 1985; 447: 350-8
- 20 Said HM and Redha R: A carrier -mediated system for transport of biotin in rat intestine in vitro. Am J Physiol 1987; 252(1 Pt 1): G52-5
- 21 Said HM, Redha R and Nylander W: Biotin Transport in the Human Intestine: Site of Maximum Transport and Effect of pH. Gastroenterology 1988; 95(5): 1312-7
- 22 Taniguchi A and Watanabe T: Transplacental transport and tissue distribution of biotin in mice at midgestation. Congenit Anom 2008; 48: 57-62
- 23 Bitsch R, Salz I and Hotzel D: Studies on Bioavailability of Oral Biotin Doses for Humans. Internat. J. Vit. Nutr. Res 1989; 59: 65-71

---

- 24 Zempleni J & Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. Am J Clin Nutr 1999; 69: 504-8
- 25 Mock DM & Heird GM: Urinary biotin analogs increase in humans during chronic supplementation: the analogs are biotin metabolites. Am J Physiol 1997; 272(1 Pt 1): E83-5
- 26 Mock DM & Mock NI: Serum concentrations of bisnorbiotin and biotin sulfoxide increase during both acute and chronic biotin supplementation. J Lab Clin Med 1997; 129(3): 384-8
- 27 Taniguchi A, Nagai Y and Watanabe T: Urinary excretion of 3-Hydroxyisovaleric acid increases and biotin decreases during pregnancy in mice. Trace Nutrients Research 2007; 24: 33-41



- 
- 28 Fraenkel-Conrat J and Fraenkel-Conrat H: Metabolic Fate of Biotin and of Avidin-Biotin Complex Upon Parenteral Administration. *Biochem Biophys Acta* 1952; 8: 66-70
- 29 Lee HM, Wright LD and McCormick DB: Metabolism of Carbonyl-labeled <sup>14</sup>C-Biotin in the Rat. *J Nutr* 1972; 102: 1453-64
- 30 Wang KS, Patel A and Mock DM: The Metabolite Profile of Radioisotope-Labeled Biotin in Rats Indicates That Rat Biotin Metabolism In Similar to That in Humans. *J Nutri* 1996; 126(7): 1852-7
- 31 Bhatia AL and Wottawa A: Mutagenicity d-Biotin: The role of Biotin in monitoring the toxicity of chemicals to the Ames tester strains. 1981
- 32 Prival MJ, Simmon VF, and Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res* 1991; 260: 321-29
- 33 財団法人食品薬品安全センター, ビオチンの L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験. 2002年2月21日 (ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社委託試験報告) (DSM ニュートリションジャパン社内資料) (未公開)
- 34 Crittenden PJ, Dickinson A, Fernandez I, Glaser J and Gundel M: STUDY ON THE PHARMACOLOGY OF BIOTIN. *Arch Int pharmacodyn* 1948; LXXVI(4): 417-23
- 35 Sawamura H, Fukuwatari T and Shibata K: Effects of Excess Biotin Administration on the Growth and Urinary Excretion of Water-Soluble Vitamins in Young Rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71(12): 2977-84
- 
- 36 Paul PK, Duttgupta PN and Agarval HC: Effects of an acute dose of biotin on the reproductive organs of the female rat. *Curr Sci* 1973; 42(6): 206-8
- 37 Watanabe T: Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia* 1996; 52: 149-54
- 38 永井良子, 榎原周平, 福井徹, 渡邊敏明: ビオチンサプリメントの過剰摂取による胎児発達への影響. *Trace Nutrients Research* 2008; 25: 85-90
- 39 ビオチン. 日本医薬品集フォーラム監修, 日本医薬品集 医療薬 2013年版, じほう, 東京, 2012 ; p.2173
- 40 Zempleni J, Wijeratne SS and Hassan YI: Biotin. *Biofactors* 2009; 141(3):36-46

- 
- <sup>41</sup> Roth KS, Yang W, Foreman W, Rothman R and Segal S:  
Holocarboxylasesynthetase deficiency: A biotin- responsive organic  
academia. *J Pediatr* 1980; 96(5):845-9
- <sup>42</sup> Section A: Revised standard for infant formula, Standard for infant formula  
and formulas for special medical purposes intended for infants. CODEX  
STAN 72-1981, Revision 2007, Amended 2011: 1-21