

(案)

添加物評価書

ビオチン

2013年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

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	3
○要約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 主成分の名称	5
3. 構造式	5
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 評価要請の経緯	5
7. 添加物指定の概要	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 体内動態	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 代謝	10
(4) 排泄	10
2. 毒性	12
(1) 遺伝毒性	12
(2) 急性毒性	13
(3) 反復投与毒性	13
(4) 発がん性	14
(5) 生殖発生毒性	14
(6) ヒトにおける知見	16
III. 一日摂取量の推計等	17
IV. 国際機関等における評価、耐容上限量	18
V. 食品健康影響評価	19
<別紙1：略称>	20

< 参照 >	21
--------------	----

1 <審議の経緯>

2 2013 年 7 月 31 日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
3 ついて要請（厚生労働省発食安 0731 第 1 号）、関係書類の
4 接受
5 2013 年 8 月 19 日 第 485 回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2013 年 9 月 24 日 第 122 回添加物専門調査会

7
8 <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 冽子
村田 容常

9

10 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2012 年 10 月 1 日から）

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

11

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、ヒトにおける知見等に関するものである。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤（参照 1、2）【委員会資料、本体】

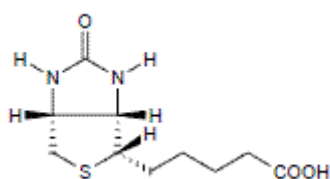
2. 主成分の名称

和名：ビオチン

英名：Biotin

CAS 番号：58-85-5（参照 1、2）【委員会資料、本体】

3. 構造式



（参照 1、2）【委員会資料、本体】

4. 分子量

244.31（参照 2）【本体】

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ける含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されていない。（参照 2、3）【本体、文献 1】

6. 評価要請の経緯

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）【本体】

また、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 4）【食安委評価書】

1 欧州食品科学委員会（SCF⁽¹⁾）（2001）の報告によれば、ビオチンは、ヒト
2 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
3 （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
4 シラーゼ（PCC）、β-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ（MCC））の
5 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
6 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。
7 （参照5）【文献11】

8
9 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
10 あり、「日本の食事摂取基準」（2010年版）により、目安量等が設定されてい
11 る栄養素の1つである。目安量は、0～5 か月児は4 µg/日、6～11 か月児は10
12 µg/日、成人50 µg/日、妊婦の付加量は成人に2 µg/日、授乳婦の付加量は成人
13 に5 µg/日とされている。（参照6）【文献45、47】

14
15 ビオチンは、栄養表示基準において栄養成分として定められ、ビオチン補
16 給を目的とする栄養機能食品として販売される食品においては、一日当たり
17 の摂取目安量に含まれるビオチン量を14～500 µgの範囲内とする必要がある。
18 また、当該食品においては、栄養機能表示として、「ビオチンは、皮膚や粘
19 膜の健康維持を助ける栄養素です。」と表示するとともに、注意喚起表示と
20 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
21 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
22 れている。（参照7）【文献2】

23 **【★事務局より】**

24 専門委員の御指摘に基づき、栄養機能食品の場合に栄養機能表示ができるこ
25 と、14～500 µg は一日当たりの摂取目安量であること、等を明確にしました。

26
27 児玉ら（2012）の報告によれば、近年、「母乳代替食品（母乳の代替として
28 飲用に供する調製粉乳及びこれ以外の育児用粉乳）」や牛乳アレルギーや先天
29 代謝異常など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
30 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
31 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
32 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
33 いる。（参照8）【文献4】

米国では、添加物「ビオチン」は一般に安全と認められる（GRAS）物質で

¹ 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。

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、乳ベースでない乳児用ミルクに 1.5 µg/100 kcal の用量での添加が義務づけられている。（参照 9、10）【文献 12、48】

欧州連合（EU）では、添加物「ビオチン」を含む栄養強化剤は、添加物ではなく、食品・食品成分扱いとなっており、1.5～7.5 µg/100 kcal の用量で添加が認められている。（参照 11）【文献 13】

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し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）【委員会資料】

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）【文献 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）【委員会資料、本体】

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。

7. 添加物指定の概要

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）【委員会資料】

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

SCF (2001) の報告書によれば、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るとされ、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 5) 【文献 11】

Rose ら (1985) の報告によれば、通常飼育又はビオチン欠乏食で飼育したラット (雄) の肝臓から調製した肝細胞に $[^3\text{H}]$ 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 $[^3\text{H}]$ ビオチンの取込の減少が認められたとされている。(参照 1 2) 【文献 35】

Bowers-Konro & McCormic (1985) の報告によれば、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 $[^3\text{H}]$ 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で差は認められなかったとされている。(参照 1 3) 【文献 36】

Said & Redha (1987) の報告によれば、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 $[^3\text{H}]$ 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、小腸で時間依存的な $[^3\text{H}]$ 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、ビオチン低濃度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、高濃度では単純拡散であり、担体輸送は、 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 1 4) 【文献 38】

Said ら (1988) の報告によれば、中年のドナー (2 例) から摘出した小腸の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 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 15）【文献 39】

SCF（2001）の報告書にも引用されている Bitsch ら（1989）の報告によれば、健康なヒト（28 例）にビオチンを投与開始 7 日間に 300 µg/日、次の 7 日間に 900 µg/日経口摂取させる試験が実施されている。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 5、16）【文献 11、49】

SCF（2001）の報告書にも引用されている Zemleni & Mock（1999）の報告によれば、健康なヒト（女性 4 例、男性 2 例）にビオチンを 2 週間以上あけて経口摂取（2.1、8.2、81.9 µmol）させる又は静脈内投与（18.4 µmol）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 5、17）【文献 11、52】

「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」における引用によれば、福渡及び柴田（2009）は、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のビオチンの遊離型ビオチンに対する相対生体利用率は 80%程度であると報告している。（参照 6）【文献 47】

（2）分布

SCF（2001）の報告書における引用によれば、Mock（1996）は、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している。また、Wang ら（1999）は、パントテン酸やリポ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、脾臓、心臓、脳、肺及び骨格筋でも、より低いが発現していると報告している。（参照 5）【文献 11】

SCF（2001）の報告書における引用によれば、Zemleni & Mock（2000）は、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している。（参照 5）【文献 11】

SCF（2001）の報告書における引用によれば、Mock（1989）は、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 ± 0.50 であると報告している。（参照 5）【文献 11】

(3) 代謝

SCF (2001) の報告書にも引用されている Mock & Heird (1997) 及び Mock & Mock (1997) の報告によれば、健康なヒト (14 例あるいは 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、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、46 倍、投与 14 日目には投与 1 日目と比べ 2.5 倍、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 5、18、19) 【文献 11、50、51】

上述(p9)の Zemleni & Mock (1999) の報告によれば、健康なヒトにビオチンを 2 週間以上あけて経口摂取させる又は静脈内投与する試験が実施されており、その結果、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 17) 【文献 52】

(4) 排泄

SCF (2001) の報告書によれば、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 5) 【文献 11】

上述(p9)の Bitsch ら (1989) の報告によれば、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 16) 【文献 48】

上述(p9)の Zemleni & Mock (1999) の報告によれば、健康なヒトにビオチンを 2 週間以上あけて経口摂取させる又は静脈内投与する試験が実施されており、その結果、8.2、81.9 µmol 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 µmol 経口投与群と比べて、81.9 µmol 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 17) 【文献 52】

1

【★事務局より】

使用基準改正等要請者からはラット腹腔内投与による知見も提出されておりましたが、ヒトの知見が多くあることから、担当の専門委員の御指摘に基づき、今回の評価書案では記載しないこととしております。

2

3

(5) その他

4 Taniguchi ら (2007) の報告によれば、ICR マウス (各群雌 5 匹) に標準
5 飼料 (対照群)、ビオチン欠乏食²⁾、ビオチン補充食 (欠乏食+ビオチン 5.0
6 mg/kg 餌) 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
7 果、尿中のビオチン量は、補充食群では、妊娠 4、8、12 日に増加したが、
8 妊娠 16 日には補充食群と対照群で減少が認められたとされている。補充食群
9 において、発生毒性は認められなかったとされている。尿中のピルビン酸濃
10 度は、妊娠期間を通じて、欠乏食群は補充食群に比して高値が認められたと
11 されている。(参照 2 0) 【追加 3】

12

13 Taniguchi & Watanabe (2008) の報告によれば、ICR マウス (各群雌 5
14 匹) に、基本飼料 (ビオチン欠乏食群³⁾) 又は基本飼料にビオチン (5 mg/kg
15 餌) 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
16 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
17 チン濃度は補充食群より低く、血清中ビオチニダーゼ活性には両群間に差は
18 なかったが、いずれの群でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日には血清中の
19 ビオチン濃度及びビオチニダーゼ活性は低下していたとされている。母動物
20 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
21 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
22 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。欠乏食群の胎児
23 の肝臓におけるビオチン量は、補充食群よりも著しく低値を示したとされて
24 おり、いずれの群でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日で増加していたとさ
25 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
26 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。胎児の組
27 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
28 量が多かったとされている。(参照 2 1) 【追加 4】

29

【★事務局より】

○専門委員からご提供いただいた妊娠マウスにおけるビオチン投与の知見を

² 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。

³ 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。

追加しました。

○このうち、Taniguchi & Watanabe (2008) の報告において、ビオチン欠乏食の妊娠 15 日から得られた生存胎児では小顎や前肢や後肢の形成不全のような形態異常が認められ、胎児の 97.1%に口蓋裂が認められたとありますが、これらは、ビオチン投与による毒性ではなく、欠乏による毒性であるため、今回の評価書案には記載しておりません。

(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、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。

【★事務局より】

専門委員の先生方の御意見を踏まえ、まとめを作成いたしました。

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、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 2 2）

【文献 29】

Prival ら (1991) の報告によれば、ビオチンについての細菌 (*Salmonella 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関わらず陰性であったとされている。（参照 2 3）【文献 30】

b. マウスリンフォーマ TK 試験⁴⁾

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、

⁴ 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 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
2 mg/mL）を実施されており、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であつ
3 たとされている。（参照 2 4）【文献 31】

4
5 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
6 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
7 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
8 あることも考慮し、本専門調査会としては、添加物「ビオチン」には、
9 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
10 た。

11 12 （2）急性毒性

13 化学工業日報社（1982）の報告⁵⁾における引用によれば、マウスにビオチ
14 ンを経口投与した時の LD₅₀ は、10,000 mg/kg 体重を超えるとされている。
15 （参照 2 5）【文献 20】

16
17 Crittenden ら（1948）の報告における引用によれば、マウスに DL-ビオ
18 チン（1 g/kg 体重）を単回静脈内投与する試験が実施されている。その結果、
19 毒性は認められなかったとされている。（参照 2 6）【文献 21】

20 21 （3）反復投与毒性

22 上述の Crittenden ら（1948）の報告における引用によれば、7、14 週齢
23 のマウス（各群 10～15 匹）にビオチン（0 mg/動物/日、DL 体 1 mg/動物/
24 日、D 体 1 mg/動物/日）を 60 日間飲水投与する試験が実施されている。そ
25 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されてい
26 る。（参照 2 6）【文献 21】

27
28 また、同報告における引用によれば、ラット（各群雄 5 匹）に D-ビオチ
29 ン（0、10 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。
30 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されて
31 いる。（参照 2 6）【文献 21】

32
33 また、同報告における引用によれば、ラット（各群雄 5 匹）にビオチン
34 （0 mg/動物/日、D 体 5 mg/動物/日、DL 体 5 mg/動物/日）を 120 日間飲水
35 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

⁵ 規格基準改正要請者によれば、本報告は、米国で添加物「ビオチン」を GRAS 物質とみなした時の評価文書を和訳したものとされている。

ン投与群で対照群と比べ 48 g の増加抑制、D-ビオチン投与群で対照群と比べ 35 g の増加抑制が認められたとされている。その他、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されている。（参照 2 6）【文献 21】

Sawamura ら（2007）の報告によれば、3 週齢の Wistar ラット（各群雄 4 匹）にビオチン（0.00002、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⁶⁾）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 2 7）【文献 22】。本専門調査会としては、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実施さ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ず、本試験について NOAEL を判断できないと考えた。

【★事務局より】

主担当の専門委員及び副担当の専門委員に御確認をいただいております。

（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）【本体】

（５）生殖発生毒性

Watanabe（1996）の報告によれば、8 週齢の妊娠 ICR マウス（雌 15 匹）

⁶JECFA 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

1 にビオチン（1%；150 mg/kg 体重/日⁽⁶⁾）を妊娠期間中混餌投与する試験が実
2 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
3 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
4 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
5 28）【文献 27】本専門調査会としては、本試験は 1 用量の試験であり、本
6 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。

7
8 永井ら（2008）の報告によれば、妊娠 ICR マウス（各群 11～14 匹）にビ
9 オチン（0.00004、0.1、1%：0.06、150、1,500 mg/kg 体重/日⁽⁶⁾）を含む飼
10 料を妊娠中に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
11 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、
12 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。
13 尿中ビオチン排泄量について、用量相関性の増加が認められたとされている。
14 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小頭、水
15 頭、小顎、前肢低形成、後肢低形成等の形態異常が認められたとされている
16 （参照 29）【文献 25】。本専門調査会としては、本試験は用量間の公比の
17 大きな 2 用量を用いた試験であり、本試験結果から NOAEL/LOAEL を求め
18 ることは不適切であると判断した。

19
20
21 **【★事務局より】**

重要な知見と考えられますので、特に御確認をいただきたいと考えておりま
す。

22 **（参考資料）**

23 Paul ら（1972）の報告によれば、3 か月齢の発情休止期の雌 Holtzman ラ
24 ットにビオチン（5 mg/100 g 体重）を 1 日に朝夕の 2 回皮下投与し、投与後
25 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
26 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
27 促進、黄体及び間質の萎縮が認められたとされている。肝臓中グリコーゲン
28 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
29 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 日後にわ
30 ずかな減少が認められたとされている。（参照 30）【文献 26】

31 **【★事務局より】**

担当の専門委員より、本知見は反復投与毒性の知見では、という御指摘をい
ただいております。

32 米国医学研究所/食品栄養委員会（IOM/FNB）（1998）の報告における引

1 用によれば、Paul & Duttagupta (1975、1976) は、妊娠ラットにビオチン
2 (10 mg/100 g 体重) を着床前及び着床後に皮下投与する試験を実施し、胎
3 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
4 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
5 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
6 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
7 群がないことを指摘している。(文献 3 1) 【追加 1】

8
9 上述の Watanabe (1996) の報告 (p.14) によれば、8 週齢の妊娠 ICR マ
10 ウス (各群雌 8~12 匹) にオリーブオイルに懸濁又は NaOH に溶解したビオ
11 チン (0、50 mg/kg 体重) を妊娠 0、6、12 日に皮下投与する試験が実施さ
12 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
13 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
14 濃度の上昇が認められたとされている。(参照 2 8) 【文献 27】

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

【★事務局より】

専門委員の御指摘に基づき、以上の 3 文献はいずれも皮下投与試験であるこ
とから、参考資料といたしました。

16 (6) ヒトにおける知見

17 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
18 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、
19 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
20 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
21 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
22 認められなかった。(参照 3 2) 【文献 40】

23
24
25 SCF (2001) の報告書における引用によれば、Zempleni ら (2001) は、
26 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
27 せる試験を実施している。その結果、全ての被験者で末梢血単核球の
28 mitogen-stimulated proliferation の低下、4 例でインターロイキン-1β 及び
29 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、
30 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
31 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
32 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とされて
33 いる。また、これらの知見の意義は不明であると考察しているとされている。
34 (参照 5) 【文献 11】

SCF (2001) の報告書における引用によれば、Baumgartner & Suormala (1997)、Packman ら (1982) 及び Roth ら (1982) は、ビオチン代謝障害であり、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あるいはマスクしているかもしれないが、副作用は認められなかったと報告している。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、しかしながら、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 5) 【文献 11】

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) における引用によれば、Roth ら (1980) は、ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の乳児に、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ていないと報告している。(参照 6) 【文献 47】

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⁷⁾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) 【本体、委員会資料】。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/日と推定している。(参照 2、6、11、33) 【本体、文献 45、46、5】

なお、「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」によれば、成人におけるビオチンの摂取量について、45~70 µg/人/日というトータルダイエツトスタディによる調査報告があるとされている。(参照 6) 【文献 47】

⁷ 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

表2 乳児及び小児における添加物「ビオチン」の推定一日摂取量

		乳の一日摂取量		ビオチン添加量 ($\mu\text{g}/100\text{ kcal}$)	ビオチン 摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
		mL/日	kcal/日 (平均) ⁽⁸⁾		
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. 国際機関等における評価、耐容上限量

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)【本体】

2001 年、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5) 【文献 11】

1998 年、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3 1) 【追加 1】

2003 年、EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) 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3 4) 【追加 2】

「日本人の食事摂取基準」(2010 年版) は、ビオチンの耐容上限量について、「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6) 【文献 47】

食品安全委員会は、厚生労働大臣より、「食品に残留する農薬等に関するポジテ

⁸ 国内各社の製品の調乳液 100 mL 当たりのカロリーから算出したとされている。

1 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
2 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
3 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、
4 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
5 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
6 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」旨の食品健康影響評
7 価を厚生労働大臣あて通知している。（参照 4）【食安委評価書】

8
9
10 V. 食品健康影響評価
11

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EU	European Union : 欧州連合
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
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会

2

3

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) 【委員会資料】
- 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 【本体】
- 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 【1】
- ⁴ 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 【食安委評価書】
- ⁵ Scientific Committee on Food: Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of biotin, 26 September 2001 【11】
- ⁶ 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版), 平成 21 年 5 月 【45、47】
- 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) 【2】
- ⁸ 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 【4】
- ⁹ The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), §350a Infant formulas. 【12】
- ¹⁰ The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Volume 3, Chapter 1, Part 182, Subpart I, §182.8159 Biotin. 【48】
- 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 【13】
- ¹² 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 【35】
- ¹³ Bowers-Konro DM and McCormick DB: Biotin Uptake by Isolated Rat Liver Hepatocytes. Ann NY Acad Sci 1985; 447: 350-8 【36】
- ¹⁴ 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 【38】
- ¹⁵ 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 【39】
- ^{1 6} 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 【48】
- ^{1 7} Zempleni J & Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 504-8 【52】
- ^{1 8} 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 【50】
- ^{1 9} 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 【51】
- ^{2 0} 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 【追加 3】
- ^{2 1} Taniguchi A and Watanabe T: Transplacental transport and tissue distribution of biotin in mice at midgestation. *Congenit Anom* 2008; 48: 57-62 【追加 4】
- ^{2 2} Wottawa LB: Mutagenicity d-Biotin: The role of Biotin in monitoring the toxicity of chemicals to the Ames tester strains. 1981 【29】
- ^{2 3} 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 【30】
- ^{2 4} 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) 【31】
- ^{2 5} 化学物質の安全性調査: ビオチン- ビオチンの安全性に関する文献調査 -. 化学工業日報社 1982: 226-315 【20】
- ^{2 6} Crittenden PJ: STUDY ON THE PHARMACOLOGY OF BIOTIN. *Arch Int pharmacodyn* 1948; LXXVI(4): 417-23 【21】
- ^{2 7} 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

【22】

- ^{2 8} Watanabe T: Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia* 1996; 52: 149-54 【27】
- ^{2 9} 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 【25】
- ^{3 0} Paul PK, Duttagupta PN and Agarwal HC: Effects of an acute dose of biotin on the reproductive organs of the female rat. *Curr Sci* 1973; 42(6): 206-8 【26】
- ^{3 1} 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 【追加 1】
- ^{3 2} 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】
- ^{3 3} 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 【5】
- ^{3 4} Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 36-41 【追加 2】