

(案)

対象外物質※ 評価書

ビオチン

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..... | 5 |
| (1) 遺伝毒性試験..... | 5 |
| (2) 急性毒性試験..... | 6 |
| (3) 亜急性毒性試験..... | 6 |
| (4) ヒトにおける知見..... | 6 |
| 3. 国際機関等における評価について..... | 7 |
| (1) SCF における評価..... | 7 |
| (2) FDA における評価..... | 7 |
| (3) その他..... | 7 |
| | |
| III. 食品健康影響評価..... | 7 |
| | |
| ・ 別紙 検査値等略称..... | 9 |
| ・ 参照..... | 9 |

〈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ビオチ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51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 7月 28日 第39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 葭子 | 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）とされているビオチンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ビオチンは水溶性ビタミンで、ヒトの体内でも生合成されるが、動物の肝臓及び肉、乳、卵等に含まれており、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、動物に投与されたビオチンは、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ビオチ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関する問題は認められていない。さらにビオチ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、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：ビオチン

英名：Biotin

3. 化学名

IUPAC

英名：5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrothieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoic acid

CAS (No.58-85-5)

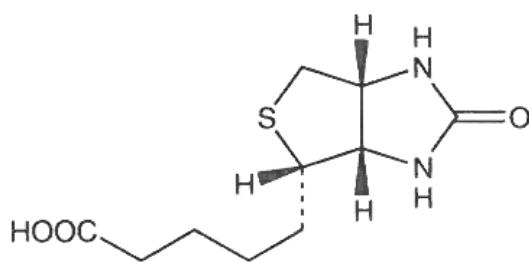
4. 分子式

$C_{10}H_{16}N_2O_3S$

5. 分子量

244.31

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

ビオチンは、ビタミン B 複合体の一つで、動物の肝臓及び肉、乳、卵並びに酵母に含まれるほか、通常は腸内細菌によって合成されている。(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)

日本では、動物用医薬品として、水溶性ビタミンの補給、水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療等を目的とした *d*-ビオチン等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、*d*-ビオチ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、ビオチンの保健機能食品への使用が認められている。

ヒト用の医薬品としては、湿疹、皮膚炎の症状の緩和、栄養補給等を目的として使用されている。

ビオチンは、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ビオチンについて、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、各種評価書等のビオチン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

ビオチンは、腸内細菌が合成するが十分ではなく、食品から摂取する必要がある。ビオチンは様々な食品に含まれており、特に動物の肝臓、卵黄、豆類等に含まれている。

ビオチンは食品中でタンパク結合型として存在しており、取り込まれた結合型ビオチンはまず腸内で、膵臓由来のビオチニダーゼによって遊離型となり吸収される。血液中に移行した遊離ビオチンは、肝臓由来のビオチニダーゼと結合して細胞内に取り込まれ、4 種のカルボキシラーゼの補酵素として利用される。

細胞内で利用されたビオチンは、再度ビオチニダーゼにより遊離され、細胞内で再利用されるか、血液中へ移行し再利用される。ビオチンは代謝され尿中へ排泄される。（参照 2、3、5）

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。（参照 6）

2. 毒性に関する知見

(1) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (33.3、100.0、333.3、

10,000.0 µg/plate) において、*d* ビオチンは変異原性を示さなかった。

L5178Yマウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験 (0.5、0.9、1.3、1.7、2.1 及び2.5 mg/mL) では、S9の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。(参照 2)

(2) 急性毒性試験

マウス (系統不明) を用いてビオチンの経口投与 (10,000 mg/kg 体重) による急性毒性試験において、LD₅₀ は 10,000 mg/kg 体重以上であった。

マウス (系統不明) を用いたビオチンの静脈内投与 (1,000 mg/kg 体重) による急性毒性試験において、毒性徴候は認められなかった。(参照 2)

(3) 亜急性毒性試験

マウス (系統不明、10~15 匹/群) を用いた *d* 及び *dl* ビオチンの 60 日間経口投与試験 (1 mg/kg 体重/日) では、投与に起因する影響はみられなかった。

ラット (系統不明、雄 5 匹) を用いた *d* ビオチンの 10 日間経口投与 (50 mg/匹/日) 試験を実施した。毒性症状は認められず、RBC、WBC 及び Hb、また剖検時の肉眼的所見においても投与に起因する影響は認められなかった。

ラット (系統不明、雄 5 匹/群) を用いた *d* 及び *dl* ビオチンの 120 日間経口投与 (5 mg/匹/日) 試験を実施した。試験終了時の平均体重において、対照群に比べ *dl* ビオチン群で 48 g/匹、*d* ビオチン群で 35 g/匹の減少が認められたが、その他の一般状態、血液学的検査等においては投与に起因する影響は認められなかった。(参照 2)

〈参考データ〉

イヌ (4 匹) を用いた *d* ビオチンの静脈内投与 (10 mg/匹/日) による 10 日間亜急性毒性試験を実施した。一般状態、体重、尿検査及び血球数等について、投与に起因する影響は認められなかった。また、1 匹を剖検した結果、肉眼的変化は認められなかった。(参照 2)

(4) ヒトにおける知見

ホロカルボキシラーゼ合成酵素及びビオチニダーゼ欠損症の患者にビオチンを経口投与 (~100 mg/ヒト/日) したが、投与による影響はみられなかった。しかし、代謝障害による毒性の遮蔽又はマスキングがあったと考えられる。

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女性に、ビオチンを経口投与 (妊娠後期、10 mg/ヒト/日) したが、投与による影響はみられなかった。しかしながら、健康なヒトに対するビオチンの影響についての系統的な研究はされ

ていない。(参照 7)

3. 国際機関等における評価について

(1) SCF における評価

SCF では、ビオチンの UL (Tolerable Upper Intake Level ; 許容上限摂取量) について検討している。ビオチンの必要摂取量は正確には算定できないとしているが、成人のビオチン摂取の参考値を 15~100 µg/ヒト/日とした。

ビオチンについては、定量的なリスク評価を行うための系統的な経口投与試験が不足しているため、UL を定めることはできなかったが、現在得られているデータからは、日常的に食品やサプリメントからのビオチンの摂取においては、ヒトに対する毒性のリスクは低いと考えられる。なお、非常に高用量のサプリメントの安全性についてはデータが不足しており、結論付けられないとしている。(参照 7)

(2) FDA における評価

FDA では、ビオチンについては、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。

また、GMP 及び Good Feeding Practice (適正飼養規範) に基づいて飼料に使用する場合についても、GRAS 物質とされている。(参照 8、9)

(3) その他

CRN では、ビオチンについて、これまでに用いられてきた摂取量で有害影響の報告がないことから、適切な UL を設定できないとしている。米国内では、1 日の用量として 5 及び 7.5 mg/ヒト/日の製品が流通しているが、有害影響の報告はない。

また、9 mg/ヒト/日の摂取でも有害影響がみられなかったとの報告もあり、低用量の摂取では安全であることを示唆しているとし、Observed Safe Level (OSL) を一般的に流通している低用量サプリメント製品の用量である 2.5 mg/ヒト/日としている。(参照 10)

III. 食品健康影響評価

ビオチンは、水溶性ビタミンで、ヒトの体内でも生合成されるが、動物の肝臓及び肉、乳、卵等に含まれており、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、動物に投与されたビオチンは、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ビオチンをヒトが過剰に摂取することはないものとする。

また、国際機関における評価等において、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関する問題は認められていない。さらにビオチ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 11）

以上のことから、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 |
| FDA | 米国食品医薬品庁 |
| Hb | ヘモグロビン（血色素）量 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| RBC | 赤血球数 |
| SCF | 欧州食品科学委員会 |
| WBC | 白血球数 |

〈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. "ビオチン" 食品添加物公定書解説書. 第 8 版, 谷村顕雄, 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p.D1319-1322
3. "ビオチン". 南山堂 医学大辞典. 鈴木肇. 南山堂, 2004, p.1720
4. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
5. "福井徹 他, 母乳および人工栄養乳児におけるビオチンの体内動態の検討", *Trance Nutrients Research*, 2006, 23, p.5-12
6. "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
7. SCF : Opinion of the on the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Biotin . 2001
8. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter B, Part 182, Subpart I, Sec. 182. 8159 Biotin
9. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Subchapter E, Part 582, Subpart F, Sec. 582. 5159 Biotin
10. CRN : Hathcock JN . "Biotin". *Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition*, Council for Responsible Nutrition, 2004
11. 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