

(案)

添加物評価書

ビオチン

2013年10月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称	4
3. 化学式及び構造式	4
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 起源又は発見の経緯等	5
7. 我が国及び諸外国における使用状況	6
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	11
1. 体内動態	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	15
(3) 代謝	17
(4) 排泄	19
(5) 体内動態のまとめ	22
2. 毒性.....	22
(1) 遺伝毒性	22
(2) 急性毒性	23
(3) 反復投与毒性	24
(4) 発がん性	26
(5) 生殖発生毒性	27
(6) 一般薬理	29
(7) ヒトにおける知見	30
III. 一日摂取量の推計等	31
V. 食品健康影響評価	33
<別紙1：略称>	36
<参照>	37

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 2013年10月17日 第123回添加物専門調査会

8

9 <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

10

11 <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)

(2013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

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
梅村 隆志
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

戸塚 ゆ加里
北條 仁

12

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

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。

1 | I. 評価対象品目の概要

久保田専門委員（主担当）：
この記載で問題ありません。
穠山専門委員（副担当）：
この記載で問題ありません。
事務局より：
久保田専門委員、穠山専門委員よりいただいた修正を反映しております。

2 |
3 | 1. 用途

4 | 栄養強化剤（参照 1、2）【委員会資料、本体】

5 |
6 | 2. 主成分の名称

7 | 和名：ビオチン

8 | 英名：Biotin

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

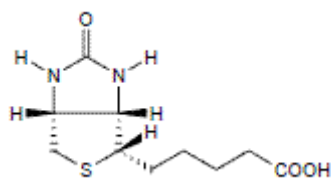
11 | CAS 番号：58-85-5（参照 1、2）【委員会資料、本体】

12 |

事務局より：
IUPAC 名を記載し、立体配置を確認できるようにしました。
久保田専門委員：
ビオチンの *d*体 ((+) 体)、(3a*S*, 4*S*, 6a*R*)体は同一構造です。IUPAC 名には(+)であることを明記しました。
穠山専門委員：
ビオチンの場合、立体表記は DL 表記(糖とアミノ酸) はできないので、dl 表記で記載すべきと思います。以下、各種毒性試験における被験物質の記載でも同様です。

13 |
14 | 3. 化学式及び構造式

15 | C₁₀H₁₆N₂O₃S



16 |
17 | 主成分は、構造式のとおり *d*体とされている。（参照 1、2）【委員会資料、
18 | 本体】

久保田専門委員：d体であることを明示しました。

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 (C₁₀H₁₆N₂O₃S) 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. 起源又は発見の評価要請の経緯等

事務局より：

これまで「評価要請の経緯」の項に入れていた事項の内容が多岐にわたっていたため、評価指針に基づき項目を整理し、「起源又は発見の経緯等」、「我が国及び諸外国における使用状況」「評価要請の経緯、指定の概要」の3つの項に分割いたしました。

今後、その他の添加物についても同様とさせていただきたいと考えています。

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】~~

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)、β-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

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。

1 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。
2 (参照5) 【文献11】

3
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
5 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
6 いる栄養素の1つである。目安量は、0～5 か月児は4 µg/日、6～11 か月児は
7 10 µg/日、成人 50 µg/日、妊婦の付加量²⁾は成人に2 µg/日、授乳婦の付加量は
8 成人に5 µg/日とされている。(参照6) 【文献45、47】

9
10 事務局より：
11 前回の審議に基づき、付加量の意味を脚注に付けました。

12 ~~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~~
13 ~~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~~
14 ~~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。~~
15 ~~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~~
16 ~~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~~
17 ~~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~~
18 ~~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~~
19 ~~れている。(参照7) 【文献2】~~

20 ~~児玉ら(2012)の報告によれば、近年、「母乳代替食品(母乳の代替として飲~~
21 ~~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代~~
22 ~~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」の摂取~~
23 ~~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~~
24 ~~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~~
25 ~~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~~
26 ~~る。(参照8) 【文献4】~~

27 28 7. 我が国及び諸外国における使用状況

29 (1) 我が国における使用状況

30 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
31 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
32 ならない」とされている。(参照3) 【文献1】

33

² 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。

1 健康増進法第 31 条の 2 に基づき、ビオチンは、栄養表示基準において栄
2 養成分として定められ、ビオチンの補給を目的とし、その成分の表示を行
3 うする栄養機能食品として販売される食品（栄養機能食品）においては、
4 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 9）

5
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あたりの摂取
7 目安量を表示する場合は、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる
8 ビオチン量を 14〜その一日あたりの摂取目安量は 500 µg を超えるもので
9 あってはならないこととされている。の範囲内とする必要がある。また、
10 当該食品においては、栄養機能表示として、また、ビオチンの機能として
11 「ビオチンは、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。」と表示する
12 とともに、摂取する上での注意事項喚起表示として「本品は、多量摂取に
13 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
14 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 10）

15 【文献 2】

16
17 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
18 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 11）【食安
19 委評価書】

事務局より：

我が国の使用状況を諸外国より先に記載するように移動しました。

また、ビオチンの表示に係る管理措置について記載を、正確にわかりやすく
するようにしました。

20
21 (2) 諸外国における使用状況

22 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
23 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
24 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。
25 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
26 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】

事務局より：

国際基準であるコーデックスにおける基準を先頭に記載するように移動しま
した。内容の変更はありません。

27
28 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
29 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
30 められている。また、ビオチンは、乳ベースでない乳児用ミルク（乳ベース

1 のものを除く）に 1.5 µg/100 kcal の用量での添加が義務含まれることとさ
2 げられている。（参照 1 2、1 3）【文献 12、48】

3
4 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
5 物としての規制は行なわれていない。栄養成分として乳児用及びフォローア
6 ップ用ミルクにではなく、食品・食品成分扱いとなっており、1.5～7.5 µg/100
7 kcal 含まれることとされの用量で添加が認められている。（参照 1 4）【文献
8 13】

事務局より：

米国、EU の規制状況について、文章を修正しました。

9
10 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
11 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
12 量は2～9 µg/100kcalとされている。（参照 1 5）【文献6】

事務局より：

前回の審議においてご説明させていただいた内容です。

査読された文献ではない基準改正要請者の社内資料ですが、海外における実
際のビオチン添加量が提出されていたため追記しました。

13
14 ~~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~~
15 ~~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~~
16 ~~れている。（参照 3）【文献 1】~~

17 18 8. 国際機関等における評価

19 ビオチンに関する国際機関等における評価については、添加物「ビオチン」
20 の使用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
21 る。ここでは、それぞれについてまとめた。

事務局より：

「国際機関等における評価」については、「安全性に係る知見」の後の記載と
していましたが、前回調査会でのご指摘を踏まえ、今回より、「評価対象品目
の概要」に含めることといたしました。

また、添加物としての評価と栄養成分としての評価について項を分離いたし
ました。

今後、その他の添加物の評価書案についても同様とさせていただきたいと考
えています。

添加物としての評価と栄養成分としての評価を明確にするために前文を追記

しました。

(1) 我が国及び添加物としての評価

① JECFA

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】

② 米国

1978 年、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 1 6) 【42】

事務局より：

FASEB の評価は、前回記載しておりませんでした。追記しております。

(2) 栄養成分としての評価 (耐受上限量)

① 我が国 (厚生労働省)

「日本人の食事摂取基準」(2010 年版) は、ビオチンの耐受上限量 (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 6) 【文献 47】

② SCF

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】

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 7.5µg/100 kcal としている。また、最大量については、最小量の 5 倍⁽³⁾ としたとされている。
(参照) 【追加】

森田専門委員：EU の上限値を 7.5µg/100 kcal と判断した根拠について記載すべき。

事務局より：SCF(2003)を参照し、記載いたしました。

³ 5 倍の数値の根拠については確認できなかった。

1
2 **③ IOM/FNB**

3 1998年、米国医学研究所/食品栄養委員会（IOM/FNB）は、通常量を
4 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
5 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
6 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
7 できないとしている。（参照 4 5）【追加 1】

8
9 **④ EVMによる評価**

10 2003年、Expert Group on Vitamins and Minerals（EVM）は、ビオ
11 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
12 ため、ULを得ることはできないとしている。（参照 1 7）【追加 2】

13
14 **（3）その他の評価**

15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 4）【食安委評価書】

24
25 **9. 評価要請の経緯、規格基準改正の概要**

26 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
27 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
28 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」の撰
29 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
30 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
31 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
32 いる。（参照 1 8）【文献 4】

33
34 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
35 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
36 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
37 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】

1 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、
2 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
3 ものであるとしている。(参照2)【委員会資料】

4 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。

5
6 ~~7. 添加物指定の概要~~

7 ~~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、~~
8 ~~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~~
9 ~~ものであるとしている。(参照2)【委員会資料】~~

10
11
12 II. 安全性に係る知見の概要

事務局より：
「筆者名（年代）によれば～」の記載については、すぐ下のSCF（2001）のもののように、各試験の表題に記載し、本文からは削除させていただきたいと考えています。

13
14 1. 体内動態

石井専門委員：
この記載で問題ありません。
伊藤専門委員：
この記載で問題ありません。
事務局より：
石井専門委員よりいただいた修正を反映しております。

15
16 (1) 吸収

17 ① 吸収のメカニズム (SCF (2001))

1 ~~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
2 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、
3 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
4 ~~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。
5 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。
6 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
7 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
8 蓄積されないとされている。(参照 5) 【文献 11】

9
10 ② ラット肝細胞への添加試験 (Rose ら (1986)、GLP 不明)

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
12 した SD ラット (雄) の肝臓から調製した肝細胞に d [^3H] ビオチンを添加
13 する試験が実施されている。

14
15 その結果、ビオチン欠乏食群で d [^3H] ビオチンの取込の減少が認められ
16 たとされている。(参照 19) 【文献 35】

17
事務局より：

一つ一つの試験について、タイトルを付け、GLP 対応の有無について記載す
ることとしています。

GLP 対応の有無の記載ルールは、以下のように考えています。

- ・ 論文中に GLP 対応との記載があるもの → 「GLP 対応」
- ・ 論文中に GLP 非対応との記載があるもの → 「GLP 非対応」
- ・ 論文中に GLP に関する記載がないもの → 「GLP 不明」

具体的には、国内では医薬品 GLP、化学物質 GLP、海外では OECD-GLP、
EPA-GLP などへの適合を確認することとなります。

今後、その他の添加物の評価書案についても同様とさせていただきたいと考
えています。

18
事務局より：

文献上確認できる限り、ビオチンの立体配置を明示することとしています。
文献に記載のないものは、単に「ビオチン」と記載し、「立体配置の確認はで
きなかつた」と注釈をつけています。

19
20 ③ ラット肝細胞への添加試験 (Bowers-Komro & McCormic (1985)、GLP
21 不明)

22 ~~Bowers-Komro & McCormic (1985) の報告によれば~~、通常飼育又はビ

1 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
2 [^3H]ビオチンを添加する試験が実施されている。

3
4 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
5 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
6 されている。（参照 20）【文献 36】

7 8 ④ ラット小腸への添加試験（Said & Redha（1987）、GLP 不明）

9 ~~Said & Redha（1987）の報告によれば、~~SD ラット（雄）から摘出した
10 小腸を用いて、反転腸管法により [^3H]ビオチン^④の取込を測定する試験が
11 実施されている。

12
13 その結果、小腸で時間依存的な [^3H]ビオチンの取込が認められたとされ
14 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
15 いる。空腸での取込は、低濃度のビオチン 低濃度では飽和が認められたが、
16 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。

17
18 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、
19 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
20 に依存的であるとしている。（参照 21）【文献 38】

21 22 ⑤ ヒト小腸刷子縁膜小胞への添加試験（Said ら（1988）、GLP 不明）

23 ~~Said ら（1988）の報告によれば、~~中年のドナー~~＝ヒト~~（2 例）から摘出し
24 た小腸の~~より~~刷子縁膜小胞を調製し、 [^3H]ビオチン^④の取込を測定する試
25 験が実施されている。

26
27 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
28 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
29 22）【文献 39】

30 31 ⑥ マウス経口投与試験（Taniguchi & Watanabe（2008）、GLP 不明）

32 ICR マウス（各群雌 5 匹）に、基本飼料（ビオチン欠乏食群^⑤）又は基
33 本飼料にビオチン^④（5.0 ppm : 0.75 mg/kg 体重/日）を添加した飼料（ビ
34 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。

35

⁴ 立体配置を確認することはできなかった。

⁵ 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。

1 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
2 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
3 れの群でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日には血清中のビオチン濃度及
4 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 2 3)【追加 4】
5

事務局より：

前回、「その他」と分類していた試験です。吸収、排泄、発生毒性、薬理について知見が得られると思われるため、分類し直しております。記載内容に変更はありません。

6
7 ⑦ ヒト経口摂取試験 (Bitch (1989) (SCF (2001) で引用)、GCP 不明)
8 SCF (2001) の報告書にも引用されている Bitch ら (1989) の報告に
9 よれば、健康なヒト (28 例) にビオチン⁽⁴⁾を投与開始 (最初の 7 日間に
10 300 µg/日、次の 7 日間に 900 µg/日) を経口摂取させる試験が実施されて
11 いる。

12
13 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
14 されている。(参照 5、2 4)【文献 11、49】

15
事務局より：

臨床試験については、GCP について、GLP の例に倣って記載することとして
います。

今後、その他の添加物の評価書案についても同様とさせていただきたいと考
えております。

16
17 ⑧ ヒト経口摂取試験 (Zempleni & Mock (1999) (SCF (2001) で引用)、
18 GCP 不明)

19 SCF (2001) の報告書にも引用されている Zempleni & Mock (1999)
20 の報告によれば、健康なヒト (女性 4 例、男性 2 例) に d ビオチンを 2 週
21 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
22 µmol) する試験が実施されている。

23
24 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
25 されている。(参照 5、2 5)【文献 11、52】

26
27 ⑨ 生体利用率 (日本人の食事摂取基準 (2010 年版) で引用 (福渡及び柴田
28 (2009)、原著論文未確認))

29 「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

1 ~~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
2 形で存在し、日本で食されている平均的な食事中の~~の~~ビオチンの遊離型ビオ
3 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~~されている
4 る。(参照 6)【文献 47】

6 (2) 分布

7 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 8 (1996)、Wang ら (1999)、原著論文未確認))

9 ~~SCF (2001) の報告書における引用によれば、Mock (1996) は、~~母体
10 から胎児へのビオチン⁽⁴⁾の特異的な輸送系について、胎児側への蓄積の証
11 拠はほとんどないと報告~~して~~されている。

12
13 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
14 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
15 dependent multivitamin transporter) がヒト胎盤で同定されており、ヒ
16 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
17 いると報告~~し~~されている。(参照 5)【文献 11】

18 19 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 20 (Zempleni & Mock (2000)、原著論文未確認))

21 ~~SCF (2001) の報告書における引用によれば、Zempleni & Mock (2000)~~
22 ~~は、~~ビオチン⁽⁴⁾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
23 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
24 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
25 ~~して~~されている。(参照 5)【文献 11】

26 27 ③ ヒト脳脊髄液への分布について (SCF (2001) で引用 (Mock (1989)、 28 原著論文未確認))

29 ~~SCF (2001) の報告書における引用によれば、Mock (1989) は、~~ヒト
30 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、 $0.85 \pm$
31 0.50 であると報告~~し~~されている。(参照 5)【文献 11】

32 33 ④ マウス経口投与試験 (Taniguchi & Watanabe (2008) (再掲)、GLP 34 不明)

35 上述 (p13) の試験において、母動物の肝臓のビオチン⁽⁴⁾量は、欠乏食
36 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
37 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
38 チン量は同等であったとされている。欠乏食群の胎児の肝臓におけるビオ

1 チン量は、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
2 でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日で増加していたとされている。しか
3 し、妊娠 12 日の欠乏食群における肝臓のビオチンダーゼ活性は、補充食
4 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 3)【追
5 加 4】

6 事務局より：

前回、「その他」と分類していた試験です。吸収、分布、排泄、発生毒性、薬理について知見が得られると思われるため、分類し直しております。記載内容に変更はありません。

7 ⑤ 参考資料

8 伊藤専門委員：

分布、代謝、排泄に「参考資料」が分けられていますが、体内動態の項目の最後に統一したほうがわかりやすすくないでしょうか？

9 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
10 「ビオチン」の体内動態を評価する資料には適さないものであるが、ラッ
11 トによる試験であり、その他にラットによる試験成績が認められないこと
12 から、参考資料として記載する。

13 a. ラット腹腔内投与試験 (Frankel-Conrat & Frankel-Conrat (1952)、

14 GLP 不明)

15 ラット⁶⁾にラットに[¹⁴C]ビオチンを腹腔内投与する試験が実施されて
16 いる。

17 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
18 では認められなかったとされている。(参照 2 6)【文献 33】

19 事務局より：

20 前回、記載していなかった試験です。本文中にあるとおり、参考資料とす
21 ること及びその理由を明記して記載することとしております。

22 石井専門委員（前回までいただいていた意見）：

ビオチンの体内動態については、ヒトの知見が複数見られており、ラットの腹腔内投与試験の引用は不要と考えます。

⁶ マウス、ラット等のうち、系統が判断できないものは、単に「ラット」「マウス」等と示す。

伊藤専門委員（前回までいただいていた意見）：

腹腔内投与であっても、毒性の方でラットのデータを参考にする必要があり、他にラットでの動態の情報がないようでしたら残しておいてよいのではないか。

事務局より：

マウス、ラット等の系統はできるだけ記載し、系統が判断できないものについては、単に「ラット」「マウス」等と示すことといたします。

今後、その他の添加物の評価書案についても同様とさせていただきたいと考えています。

(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)

~~SCF (2001) の報告書にも引用されている Moek & Heird (1997) 及び Moek & Moek (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⁽⁴⁾ (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、27、28)【文献 11、50、51】

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

~~上述(p9)の Zempleni & Mock (1999) の報告によれば、健康なヒトにビオチン⁽⁴⁾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いる。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-~~dlp, +~~ 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 25)【文

1 献 52】

2
3 ③ 参考資料

4 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
5 「ビオチン」の体内動態を評価する資料には適さないものであるが、ラッ
6 トによる試験であり、その他にラットによる試験成績が認められないこと
7 から、参考資料として記載する。

8
9 a. ラット腹腔内投与試験 (Frankel-Conrat & Frankel-Conrat (1952)、
10 GLP 不明)

11 上述 (p16) の試験において、投与後 2 日までに大部分の放射活性が
12 代謝物として排泄されたとされている。(参照 2 6) 【文献 33】

13
14 b. ラット腹腔内投与試験 (Lee ら (1972)、GLP 不明)

15 通常飼育又はビオチン欠乏食で飼育したラット (雄) に¹⁴C]ビオチン
16 (⁴) (0.5 µg、4 µg、1 mg /100g 体重) を腹腔内投与する試験が実施され
17 ている。

18
19 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
20 体、ビスノルビオチン並びに中性ケトンが認められ、¹⁴C]CO₂ 及び¹⁴C]
21 尿素は認められなかったとされている。

22
23 また、ラット肝臓ホモジネートに¹⁴C]ビオチン (1 µg/g) を添加し、
24 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
25 る試験が実施されている。

26
27 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
28 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、
29 ¹⁴C]CO₂ 及び¹⁴C]尿素が認められたとされている。

30
31 Lee らは、本試験の結果から、ビオチンの側鎖が β 酸化されると考察
32 している。(参照 2 9) 【文献 34】

33
34 c. ラット腹腔内投与試験 (Wang ら (1996)、GLP 不明)

35 6~10 週齢の SD ラット (雄 6 匹) に、¹⁴C]ビオチン (57 pmol/g
36 体重) を腹腔内投与する試験が実施されている。

37
38 その結果、尿中代謝物の探索を行ったところ、¹⁴C]ビオチン、¹⁴C]

1 ビスノルビオチン、¹⁴C]ビオチンスルホキシドが認められたとされてい
2 る。投与後 5 日間の排泄率は¹⁴C]ビオチンで 46±9%、¹⁴C]ビスノルビ
3 オチンで 47±11%、¹⁴C]ビオチンスルホキシドで 8±4%であったとさ
4 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
5 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
6 あるとしている。(参照 3 0)【文献 32】
7

事務局より：

前回、記載していなかった試験です。本文中にあるとおり、参考資料とすること及びその理由を明記して記載することとしております。

石井専門委員（前回までいただいていた意見）：

ビオチンの体内動態については、ヒトの知見が複数見られており、ラットの腹腔内投与試験の引用は不要と考えます。

伊藤専門委員（前回までいただいていた意見）：

腹腔内投与であっても、毒性の方でラットのデータを参考にする必要があり、他にラットでの動態の情報がないようでしたら残しておいてよいのではないか。

8 9 (4) 排泄

10 ① ビオチンの腎臓における輸送系 (SCF (2001))

11 ~~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
12 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
13 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
14 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
15 倍であるとされている。(参照 5)【文献 11】

16 17 ② ヒト経口摂取試験 (Bitsch ら (1989) (SCF (2001) で引用) (再掲)、 18 GCP 不明)

19 ~~上述(p9)の Bitsch ら (1989) の報告によれば、~~健康なヒト（各群女性 4
20 ~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
21 せる試験が実施されている。

22
23 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
24 れている。(参照 2 4)【文献 4849】

25 26 ③ ヒト経口摂取試験 (Zempleni & Mock (1999) (SCF (2001) で引用) 27 (再掲)、GCP 不明)

1 ~~上述(p9)の Zempleni & Moock (1999) の報告によれば、健康なヒトに~~
2 ~~d~~ 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
3 実施されている。
4

5 ~~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
6 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
7 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
8 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
9 照 2 5) 【文献 52】

10 11 ④ ラット経口投与試験 (Taniguchi ら (2007) 、GLP 不明)

12 ICR マウス (各群雌 5 匹) に標準飼料 (対照群)、ビオチン欠乏食⁷⁾、ビ
13 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
14 する試験が実施されている。
15

16 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、12 日
17 に増加したが、妊娠 16 日には補充食投与群と対照群で減少が認められた
18 とされている。(参照 3 1) 【追加 3】
19

事務局より：

前回、「その他」と分類していた試験です。排泄、発生毒性、薬理について
知見が得られると思われるため、分類し直しております。記載内容に変更はあ
りません。

20 21 ⑤ 参考資料

22 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
23 「ビオチン」の体内動態を評価する資料には適さないものであるが、ラッ
24 トによる試験であり、その他にラットによる試験成績が認められないこと
25 から、参考資料として記載する。
26

27 a. ラット腹腔内投与試験 (Frankel-Conrat & Frankel-Conrat (1952) 28 (再掲) 、GLP 不明)

29 上述(p16)の試験において、投与したビオチン⁴⁾が尿中に 1 日に 85%、
30 3 日で 87%が排出され、糞便中に 3 日で 7%が排泄されたとしている。
31 (参照 2 6) 【文献 33】
32

⁷ 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。

1 b. ラット腹腔内投与試験 (Lee (1972) (再掲)、GLP 不明)

2 上述 (p18) の試験において、1 mg 投与群で投与したビオチン⁽⁴⁾の 90%
3 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
4 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
5 ット群で排泄の遅延が認められたとされている。(参照 2 9) 【文献 34】
6

事務局より：

前回、記載していなかった試験です。本文中にあるとおり、参考資料とすること及びその理由を明記して記載することとしております。

石井専門委員 (前回までいただいていた意見)：

ビオチンの体内動態については、ヒトの知見が複数見られており、ラットの腹腔内投与試験の引用は不要と考えます。

伊藤専門委員 (前回までいただいていた意見)：

腹腔内投与であっても、毒性の方でラットのデータを参考にする必要があり、他にラットでの動態の情報がないようでしたら残しておいてよいのではないかと。

7
8 ~~-(5) その他~~
9

事務局より：

前回、「その他」の項として 2 報の知見を入れていましたが、内容に基づき、「吸収」「分布」「生殖発生毒性」「一般薬理」に分類し直しました。

10 ~~Taniguchi ら (2007) の報告によれば、ICR マウス (各群雌 5 匹) に標準飼料 (対照群)、~~
11 ~~ビオチン欠乏食⁽⁸⁾、ビオチン補充食 (欠乏食 + ビオチン~~
12 ~~5.0 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。~~
13 ~~その結果、尿中のビオチン量は、補充食群では、妊娠 4、8、12 日に増加~~
14 ~~したが、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。~~
15 ~~補充食群において、発生毒性は認められなかったとされている。尿中~~
16 ~~のピルビン酸濃度は、妊娠期間を通じて、欠乏食群は補充食群に比して高~~
17 ~~値が認められたとされている。(参照 3 2) 【追加 3】~~

18
19 ~~Taniguchi & Watanabe (2008) の報告によれば、ICR マウス (各群雌~~
20 ~~5 匹) に、基本飼料 (ビオチン欠乏食群⁽⁹⁾) 又は基本飼料にビオチン (5 mg/kg~~
21 ~~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~~

~~⁸ 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。~~

~~⁹ 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。~~

1 ~~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~~
2 ~~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~~
3 ~~に差はなかったが、いずれの群でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日には~~
4 ~~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~~
5 ~~る。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、~~
6 ~~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~~
7 ~~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。~~
8 ~~欠乏食群の胎児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~~
9 ~~を示したとされており、いずれの群でも、妊娠 12 日に比較して妊娠 15 日~~
10 ~~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~~
11 ~~のビオチンダーゼ活性は、補充食群及び妊娠 15 日の両群の約 2 倍であった~~
12 ~~とされている。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、~~
13 ~~PCC 及び MCC の発現量が多かったとされている。(参照 3 3) 【追加 4】~~

15 (5) 体内動態のまとめ

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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。

23 2. 毒性

24 (1) 遺伝毒性

山田専門委員：

この記載で問題ありません。

戸塚専門委員：

この記載で問題ありません。

事務局より：

山田専門委員、戸塚専門委員よりいただいた修正を反映しており
ます。

25 ① 遺伝子突然変異を指標とする試験

26 a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

27 Bhatia & Wottawa (1981) の報告によれば、*d* ビオチンについての
28 細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538)
29 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
30 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 4)
31

1 【文献 29】

2
3 Prival ら (1991) の報告によれば、ビオチン⁽⁴⁾についての細菌
4 (~~*Salmonella*~~ *typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び
5 TA1538 並びに *Escherichia coli* WP2) を用いた復帰突然変異試験 (最
6 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
7 ず陰性であったとされている。(参照 3 5) 【文献 30】

8
9 b. マウスリンフォーマ TK 試験⁽¹⁰⁾

10 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、
11 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
12 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
13 ったとされている。(参照 3 6) 【文献 31】

14
15 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
16 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
17 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
18 慮し、本専門調査会としては、添加物「ビオチン」には、生体にとって特段
19 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。

20
21 (2) 急性毒性

梅村専門委員 :

急性毒性、反復投与毒性、発がん性について、この記載で問題あ
りません。

塚本専門委員 :

急性毒性、反復投与毒性、発がん性について、この記載で問題あ
りません。

事務局より :

梅村専門委員よりいただいた修正を反映しております。

22
23 ① マウス急性毒性試験 (FASEB (1978)、GLP 不明)

24 ~~化学工業日報社 (1982) の報告⁽¹¹⁾における引用によれば、~~マウスにビ
25 オチン⁽⁴⁾を経口投与した時の LD₅₀ は、10,000 mg/kg 体重を超えるとされ
26 ている。(参照 1 6 ~~3-7~~) 【文献 ~~2042~~】

27
10 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。

~~11 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。~~

事務局より：

化学工業日報社（1982）の報告の原著である FASEB（1978）の報告があることが確認されたため、本文のように変更しました。

~~Crittenden ら（1948）の報告における引用によれば、マウスに DL-ビオチン（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、毒性は認められなかったとされている。（参照 3 8）【文献 21】~~

事務局より：

信頼性の高い FASEB の報告があることが確認されたため、静脈内投与による急性毒性試験の引用の必要はないと考え、削除しました。

（3）反復投与毒性

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

~~上述の Crittenden ら（1948）の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。~~

~~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いる。（参照 3 8）【文献 21】~~

また、7、14 週齢のマウス（各群 10～15 匹）にビオチン（0 mg/動物/日、~~dDL~~体 1 mg/動物/日、~~dD~~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る。（参照 3 9 3 8）【文献 21】

~~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。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いる。（参照 3 6）【文献 21】~~

事務局より：

10 日試験→60 日試験→120 日試験と順番を並び替えました。

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

1 | ン（0 mg/動物/日、~~dl~~体 5 mg/動物/日、~~dl~~体 5 mg/動物/日）を 120
2 | 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、
3 | ~~dl~~-ビオチン投与群で対照群と比べ 48 g の増加抑制少なく、~~dl~~-ビオチ
4 | ン投与群で対照群と比べ 35 g の増加抑制が認められ少なかったとされて
5 | 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
6 | されている。（参照 3 8）【文献 21】

7 |
8 | 本専門調査会としては、Crittenden らによるいずれの試験も、単用量
9 | 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、
10 | 本試験における NOAEL を判断できないと考えた。

11 | 事務局より：
 前回、調査会としての判断を記載していなかったため追記しました。

12 |
13 | ② ラット 28 日間亜急性毒性試験（Sawamura ら（2007）、GLP 不明）
14 | ~~Sawamura ら（2007）の報告によれば、~~3 週齢の Wistar ラット（各群
15 | 雄 4 匹）に ~~dl~~ビオチン（0.00002、0.04、0.08、0.10、0.20、0.50、0.80、
16 | 1.0%：0.02、40、80、100、200、500、800、1,000 mg/kg 体重/日¹²⁾）を
17 | 28 日間混餌投与する試験が実施されている。

18 |
19 | 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
20 | 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
21 | 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
22 | 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
23 | る。Sawamura らは、本試験における NOAEL を 0.04%（38.4 mg/kg 体
24 | 重/日）と判断している（参照 4 0）【文献 22】。

25 |
26 | 本専門調査会としては、本試験が通常の一般毒性試験のプロトコールに
27 | 沿って実施されたものではなく、血液学的検査、血液生化学的検査、病理
28 | 組織学的検査等の検査が行われ実施されていないことから、0.08%以上投

¹²JECFA 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 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
2 響か否かを結論することができないと考えた。以上より、~~ザ~~本試験につ
3 いて NOAEL を判断できないと考えた。
4

事務局より：

9月の専門調査会での審議内容に基づき修正しております。

5 ③ 参考資料

6 以降の知見については、皮下投与によるものであることから、添加物「ビ
7 オチン」の反復投与毒性を評価する資料には適さないものであるが、
8 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。
9

10 a. ラット 21 日間亜急性毒性皮下投与試験 (Paul ら (1972) (FASEB 11 (1978) で引用)、GLP 不明)

12 3 か月齢の発情休止期の雌 Holtzman ラットにビオチン⁽⁴⁾(5 mg/100 g
13 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 14 又は 21 日に各 6 匹を剖検する試験が実施されている。
15

16 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
17 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
18 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
19 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
20 ンについて、投与群で投与 21 日後にわずかな減少が認められたとされ
21 ている。(参照 4 1) 【文献 26】
22

23 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
24 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
25 はないとしている。(参照 1 6) 【42】
26
27

事務局より：

生殖発生毒性の項より移動しました。

28 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
29 試験が認められなかった。
30

31 (4) 発がん性

32 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
33 ず、国際機関等 (国際癌研究機関 (IARC)、欧州化学品局 (ECB)、米国
34

1 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
2 評価も行われていないとしている。（文献2）【本体】

4 (5) 生殖発生毒性

北條専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

宇佐見専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

事務局より：

北條専門委員、宇佐見専門委員よりいただいた修正を反映しております。

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

6 ~~Watanabe（1996）の報告によれば~~、8 週齢の妊娠 ICR マウス（雌 15
7 匹）にビオチン⁽⁴⁾（0.1% ; 150 mg/kg 体重/日⁽¹²⁾）を妊娠期間中混餌投与す
8 る試験が実施されている。
9

10
11 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
12 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
13 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 4 2）

14 【文献 27】

15
16 本専門調査会としては、本試験は 1 単用量の試験であり、本試験結果か
17 ら NOAEL を求めることは不適切であると判断した。

18 ② ラット出生前発生毒性試験（Taniguchi ら（2007）、GLP 不明）

19 上述（p20）の ~~Taniguchi ら（2007）の報告における~~試験において、ビ
20 オチン補充食（ビオチン 5.0 ppm : 0.75 mg/kg 体重/日⁽¹²⁾）投与群で発生
21 毒性は認められなかったとされている。（参照 3 1）【追加 3】
22
23

事務局より：

前回、「体内動態 その他」と分類していた試験です。排泄、発生毒性、薬
理について知見が得られると思われるため、分類し直しております。記載内
容に変更はありません。

なお、本報告においては、欠乏食において催奇形性が認められた旨の記載
がありましたが、欠乏食における影響は本専門調査会における評価の主旨と
異なるため、引用をしております。

1 ③ マウス出生前発生毒性試験（永井ら（2008）、GLP 不明）

2 ~~永井ら（2008）の報告によれば、~~妊娠 ICR マウス（各群 11～14 匹）に
3 d ~~バイオチン（0.00004（対照群）、0.1、1%：0.06、150、1,500 mg/kg 体~~
4 ~~重/日⁽¹²⁾）を含む飼料を妊娠中に投与する試験が実施されている。~~

5
6 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
7 られたとされている。母体の血清中、羊水中バイオチン濃度について、1%投
8 与群で増加が認められたとされている。尿中バイオチン排泄量について、用
9 量相関性の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%
10 投与群で体重及び頭臀長の低下並びに小頭、水頭、小顎、前肢低形成、後
11 肢低形成等の形態異常が認められたとされている（参照 4 3）【文献 25】。

12
13 本専門調査会としては、本試験は用量間の公比の大きな 2 用量を用いた
14 試験であり、本試験結果から NOAEL/LOAEL を求めることは不適切であ
15 ると判断した。また、催奇形性を含む発生毒性についても、検査方法およ
16 びデータ解析方法の不適切さにより評価できないと判断した。

17
18 ~~（参考資料）~~

19 ~~Paul ら（1972）の報告によれば、3 か月齢の発情休止期の雌 Holtzman ラ~~
20 ~~ットにバイオチン（5 mg/100 g 体重）を 1 日に朝夕の 2 回皮下投与し、投与後~~
21 ~~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~~
22 ~~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~~
23 ~~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~~
24 ~~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~~
25 ~~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 日後にお~~
26 ~~ろかな減少が認められたとされている。（参照 4 4）【文献 26】~~

27
28 ④ 参考資料

29 以降の知見については、皮下投与によるものであることから、添加物「ビ
30 オチン」の生殖発生毒性を評価する資料には適さないものであるが、生殖
31 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
32 ことから、参考資料として記載する。

33
34 a. ラット出生前発生毒性皮下投与試験（IOM/FNB（1998）（Paul &
35 Duttgupta（1975、1976）原著論文未確認）、GLP 不明）

36 ~~米国医学研究所/食品栄養委員会（IOM/FNB）（1998）の報告におけ~~
37 ~~る引用によれば、Paul & Duttgupta（1975、1976）は、妊娠ラットに~~
38 ~~バイオチン⁽⁴⁾（10 mg/100 g 体重）を着床前及び着床後に皮下投与する試験~~

1 をが実施されている。

2
3 その結果七、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
4 している。

5
6 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
7 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
8 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
9 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 4 5)
10 【追加 1】

11
12 b. マウス出生前発生毒性試験 (Watanabe (1996)、GLP 不明)

13 上述の Watanabe (1996) の報告 (p.14) によれば、8 週齢の妊娠 ICR
14 マウス (各群雌 8~12 匹) にオリーブオイルに懸濁又は NaOH に溶解し
15 たビオチン⁽⁴⁾ (0、150 mg/kg 体重) を妊娠 0、6、12 日に皮下投与また
16 は腹腔内する試験が実施されている。

17
18 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
19 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
20 濃度の上昇が認められたとされている。(参照 4 2) 【文献 27】
21

事務局より： 専門委員の御指摘に基づき、以上の 2 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。

22
23 (6) 一般薬理

石井専門委員：

この記載で問題ありません。

伊藤専門委員：

この記載で問題ありません。

24
25 ① ラット経口投与試験 (Taniguchi (2007)、GLP 不明)

26 上述 (p20) の試験において、ラット尿中のピルビン酸濃度について、
27 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
28 ている。(参照 3 1) 【追加 3】

29
30 ② ラット経口投与試験 (Taniguchi & Watanabe (2008)、GLP 不明)

31 上述 (p13) の試験において、胎児の組織においては、補充食群の方が

1 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。

2
3 本専門調査会としては、これらの知見は、ビオチンの投与による PC、PCC、
4 MCC 等の酵素の作用増強によるものと考えた。

5
6 事務局より：

7 ①と②は、前回、「体内動態 その他」と分類していた試験です。薬理作用
8 について知見が得られると思われるため、分類し直しております。

9
10 **(6.7) ヒトにおける知見**

11 森田専門委員：

この記載で問題ありません。

祖父江専門委員：

この記載で問題ありません。

12
13 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
14 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、
15 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
16 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
17 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
18 認められなかった。（参照46）【文献40】

19
20 ① ヒト経口試験 (SCF (2001) (Zempleni ら (2001) 原著論文未確認、
21 GCP 不明))

22 SCF (2001) の報告書における引用によれば、Zempleni ら (2001)
23 は、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
24 摂取させる試験をが実施してされている。

25
26 その結果、全ての被験者で末梢血単核球の mitogen-stimulated
27 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
28 の放出低下が認められたとされている。

29
30 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
31 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
32 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
33 いと考察しているとされている。また、これらの知見の意義は不明である
34 と考察しているとされている。（参照5）【文献11】

1
2 ② 症例報告 (SCF (2001) 原著論文未確認)

3 SCF (2001) の報告書における引用によれば、~~Baumgartner & Suormala~~
4 ~~(1997)、Packman ら (1982) 及び Roth ら (1982)~~ は、~~ビオチン代謝障害~~
5 ~~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~~
6 ~~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~~
7 ~~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~~ されて
8 いる。

9
10 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
11 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
12 められなかったとされている。

13
14 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
15 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】

事務局より：

複数の症例報告を一つの段落にまとめています。したがって、症例数など
の詳細の記載を省略しています。

16
17 ③ 症例報告 (Roth (1980) (日本人の食事摂取基準 (2010 年版) で引用))

18 ~~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)~~
19 ~~は、~~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/
20 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
21 告している。(参照 6、47) 【文献 47、追加 5】

22
23
24 **Ⅲ. 一日摂取量の推計等**

25 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
26 (以下、「本改正」という。) により母乳代替食品¹³⁾に使用されることが想定され
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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 推定算出し
33 ている。(参照 2、6、14、48) 【本体、文献 45、46、5】

¹³ 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

1
2 ~~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
3 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
4 査報告があるとされている。（参照6）【文献47】

5
6 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
7 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
8 体重/日）、乳児で53µg/人/日と判断した。

9
事務局より：

評価要請者による推計では、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たとされていますが、
専門調査会としての判断では、使用基準案の上限値（10 µg/100 kcal）に留
意したものとなっております。

10
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) (14)		
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

11 ~~IV. 国際機関等における評価、耐容上限量~~

12
事務局より：

「国際機関等における評価」については、「安全性に係る知見」の後の記載と
していましたが、前回の調査会における審議で中江先生よりいただいたご意見
も踏まえ、今回より、「評価対象品目の概要」と統合いたしました。今後、そ
の他の添加物の評価書案についても同様とさせていただきたいと考えていま
す。

13
14
15 ~~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)~~
16 ~~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】~~

17
14 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 ~~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~~
2 ~~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~~
3 ~~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~~
4 ~~いる。(参照5)【文献11】~~

5
6 ~~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~~
7 ~~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~~
8 ~~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、~~
9 ~~ULを得ることはできないとしている。(参照3-1)【追加1】~~

10
11 ~~2003年、EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals)は、ビオチンの~~
12 ~~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~~
13 ~~ることはできないとしている。(参照4-9)【追加2】~~

14
15 ~~「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、~~
16 ~~「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。~~
17 ~~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~~
18 ~~が、副作用などの報告はない。」としている。(参照6)【文献47】~~

19
20 ~~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ィブ~~
21 ~~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~~
22 ~~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~~
23 ~~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~~
24 ~~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~~
25 ~~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~~
26 ~~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価を厚生労働大~~
27 ~~臣あて通知している。(参照4)【食安委評価書】~~

28 29 V. 食品健康影響評価

30 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
31 感じさせるようなものは無いと判断した。

32
33 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。

34
35 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、発がん
36 性、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
37 られる知見はないと判断した。

1 また、乳児の推定一日摂取量（53μg/人/日）が一般の母乳及び食品から摂取さ
2 れる量の約5～10倍である。

3
4 しかしながら、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
5 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
6 いこと、規格基準改正要請者より提出された資料や国際機関等における評価を参
7 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
8 害事象の報告が認められておらず、耐容上限量が設定されていないこと、栄養素
9 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
10 る知見では、各種毒性にかかる懸念はないと判断した。ただし、生殖発生毒性に
11 ついては、推定一日摂取量（成人で70 μg/人/日（1.4 μg/kg 体重/日））をはるか
12 に上回る、実際に摂取されるとは想定されない極めて高い用量（150 mg/kg 体重
13 /日以上）の投与で催奇形性を示唆する知見が認められていることに留意が必要で
14 ある。

15
16 以上から、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
17 すると、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念が無いと考
18 えられ、添加物「ビオチン」のADIを特定する必要はないと評価した。

19
20 ただし、リスク管理機関においては、今後ともビオチンの生殖発生毒性等の安
21 全性に関する知見を収集し、必要に応じて食品安全委員会に対して報告するべき
22 である。

23
森田専門委員：

乳児の推定一日摂取量（53μg/人/日）は、使用基準の上限値を根拠とした摂取量だが、食事摂取基準における目安量（0～5 か月児は4 μg/日、6～11 か月児は10 μg/日）の約5～10倍であることから、34 ページ1～2 行目のように「また、乳児の推定一日摂取量（53μg/人/日）が一般の母乳及び食品から摂取される量の約5～10倍である。」と記載することが必要と考えます。

事務局より：

- ・「日本人の食事摂取基準」においては、ビオチンの耐容上限量は設定されておりません。
- ・海外の乳児用調製乳のビオチン含有量の実態としては、2～9μg/100kcal とされており。
- ・コーデックス基準においてビオチンの上限量は設定されていないものの、Guidance Upper Level（GUL；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) が 10 μ g/100kcal とされております。

- ・使用基準案の上限値 10 μ g/100kcal は、コーデックス基準の GUL を参照したものと認識しております。

- ・目安量を超過した摂取による安全性への懸念に関する知見は認められておりません。

- ・以上の点を踏まえ、目安量が約 5~10 倍である点について、「食品健康影響評価」項に記載するかどうかご審議をお願いいたします。

1

2

1
2
3

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EU	European Union : 欧州連合
<u>FASEB</u>	<u>Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合</u>
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
<u>UL</u>	<u>Tolerable Upper Intake Level : 耐受上限摂取量</u>

4
5

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 健康増進法 (平成 14 年 8 月 2 日法律第 103 号)
- 10 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】
- 11 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】
- 12 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), §350a Infant formulas. 【12】
- 13 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Volume 3, Chapter 1, Part 182, Subpart I, §182.8159 Biotin. 【48】
- 14 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】
- 15 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 【6】
- 16 LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Biotin as a Food Ingredient. National Technical Information

Science(NTIS)PB281-421, 1978 【42】

¹⁷ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 36-41 【追加 2】

¹⁸ 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】

¹⁹ 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】

²⁰ Bowers-Konro DM and McCormick DB: Biotin Uptake by Isolated Rat Liver Hepatocytes. Ann NY Acad Sci 1985; 447: 350-8 【36】

²¹ 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】

²² 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】

²³ 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】

²⁴ 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】

²⁵ Zempleni J & Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. Am J Clin Nutr 1999; 69: 504-8 【52】

²⁶ Freankel-Conrat J and Freankel-Conrat H: Metabolic Fate of Biotin and of Avidin-Biotin Complex Upon Parenteral Administration. Biochem Biophys Acta 1952; 8: 66-70 【33】

²⁷ 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】

²⁸ 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】

²⁹ Lee HM, Wright LD and McCormick DB: Metabolism of Carbonyl-labeled

- ¹⁴C-Biotin in the Rat. J Nutr 1972; 102: 1453-64 【34】
- 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 【32】
- ³¹ 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】
- ~~³² 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】~~
- ~~³³ 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】~~
- ³⁴ Wottawa LB: Mutagenicity d-Biotin: The role of Biotin in monitoring the toxicity of chemicals to the Ames tester strains. 1981 【29】
- ³⁵ 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】
- ³⁶ 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】
- ~~³⁷ 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】~~
- ~~³⁸ Crittenden PJ: STUDY ON THE PHARMACOLOGY OF BIOTIN. Arch Int pharmacodyn 1948; LXXVI(4): 417-23 【21】~~
- ³⁹ Crittenden PJ: STUDY ON THE PHARMACOLOGY OF BIOTIN. Arch Int pharmacodyn 1948; LXXVI(4): 417-23 【21】
- ⁴⁰ 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】
- ⁴¹ Paul PK, Duttagupta 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 【26】

4² Watanabe T: Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia* 1996; 52: 149-54 【27】

4³ 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】

~~4⁴ 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】~~

4⁵ 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】

4⁶ 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】

4⁷ 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 【追加 5】

4⁸ 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】

~~4⁹ Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), UK. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003: 36-41 【追加 2】~~