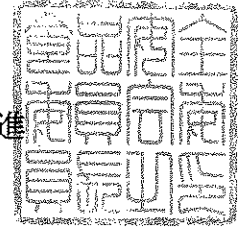




府 食 第 5 9 号
平成 2 6 年 1 月 2 0 日

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 冽子
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

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穠山 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

<参考人>

戸塚 ゆ加里
北條 仁

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

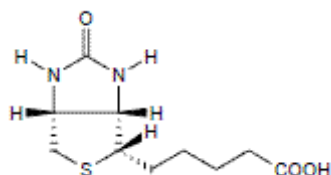
英名：Biotin

IUPAC 名：(+)-5- [(3*aS*, 4*S*, 6*aR*)- 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⁽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）及び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 µg/日、6～11 か月児は10 µg/日、成人50 µg/日、妊婦の付加量⁽²⁾は成人に2 µg/日、授乳婦の付加量は成人に5 µg/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 µg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）

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。

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。

(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値は 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（耐受上限摂取量）

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7.5µg/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

³ 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 [^3H]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 [^3H]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 [^3H]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 [^3H]ビオチン⁴⁾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 [^3H]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、

⁴ 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、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 2 0）

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、³H]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 2 1）

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⁵）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 2 2）

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 µg/日、次の 7 日間に 900 µg/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、2 3）

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 *d*-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 4、2 4）

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。

- 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、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ミ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 ± 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-*dl*-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 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 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⁶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⁷に¹⁴C]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) 、

⁶ 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。

⁷ 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 μg 、4 μg 、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、 $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ 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、 $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ 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 β 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、 α - $[^{14}\text{C}]$ 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⁸⁾

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

⁸⁾ 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 LD₅₀ は、10,000 mg/kg 体重を超えると言われている。(参照 1 3)

(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 3 4)

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⁹⁾ 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

⁹ 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^⑨)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^⑨)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*d*ビオチン(0.00004(対照群)、0.1、1%:0.06、150、1,500 mg/kg 体重/日^⑨)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 3 7)

(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 2 7)

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 3 9)

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 4 0)

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⁽¹⁰⁾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) ⁽¹¹⁾		
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

¹⁰ 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

¹¹ 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。

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>	-	<i>d</i> -ビオチン	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>	-	ビオチン	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	マウスリンフォーマ TK 試験		-	<i>in vitro</i>	-	ビオチン	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	ロシュ・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	-	ビオチン	-	LD ₅₀ = >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	<i>d</i> -ビオチン	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	<i>d</i> -ビオチン、 <i>dl</i> -ビオチン	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	<i>d</i> -ビオチン、 <i>dl</i> -ビオチン	0、5 mg/動物/日	平均体重について、 <i>dl</i> -ビオチン投与群で対照群と比べ48 g少なく、 <i>d</i> -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	<i>d</i> -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%以上投与群で摂餌量減少、体重増加抑制 肝臓、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。	Sawamuraら(2007)参照35
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37

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 日における摂餌量について、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）、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った	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 ¹⁴C-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, 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
- 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

-
- ^{4 1} 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
- ^{4 2} 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