

ビオチンの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

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

1. 品目名

和名：ビオチン

英名：Biotin

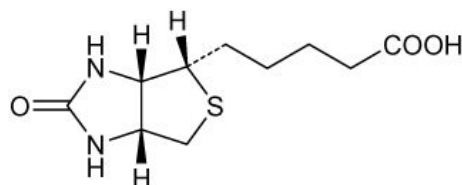
化学名：5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]
pentanoic acid

CAS 番号：58-85-5

INS 番号：なし

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₁₀H₁₆N₂O₃S (244.31)

3. 用途

栄養強化剤

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

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

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

¹ ~~本報告書における~~コーデックス委員会の乳児用調製乳等の分類は別紙1のとおり。

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

（２）諸外国での使用状況等³

コーデックス委員会では、栄養素は食品添加物に分類されないため、CCFA（コーデックス食品添加物部会）が作成する添加物の使用基準（GSFA⁴（食品添加物に関するコーデックス一般規格））に規格は設定されていない。栄養・特殊用途食品部会（CCNFSDU）が作成した「乳幼児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳規格」では、ビオチンの乳児用調製乳の推奨含有量は、 $1.5 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ 以上とされている。また、当該規格では、ビオチンの上限値は定められていないが、Guidance Upper Level（十分に科学的根拠が確定していない栄養素についての上限目安）は $10 \mu\text{g}/100\text{kcal}$ とされている。

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

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

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

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

5. 食品添加物としての有効性

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

³ 本報告書では、乳児用調製粉乳等を中心に使用状況をまとめた。

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

（１）栄養素としての機能

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

ビオチンは、「日本人の食事摂取基準」（2010 年版）により、目安量⁵等が設定されている。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。

（２）乳児用調製粉乳等への添加の必要性

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

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

（３）食品中での安定性

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

（４）食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の栄養素に影響を及ぼすとの報告はない。

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

6. 食品安全委員会における評価結果

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

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

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

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

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

本専門調査会としては、ビオチンについて遺伝毒性の懸念はないと判断した。

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

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

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

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

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

指令による乳児用及びフォローアップ用ミルクへのビオチン添加量を参照し、本改正後の乳児及び小児における添加物「ビオチン」の一日摂取量を、表2のとおり、5～53 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、トータルダイエット調査報告の結果、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)

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

8. 規格基準の設定について

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

(1) 使用基準について

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

なお、今回新たに追加される対象食品の範囲である乳児用調製粉乳、フォローアップミルク及び特殊医療用調製粉乳のうち、フォローアップミルクは、「母乳代替食品」に含まれないと考えられるため、前例となる使用基準に加え、「調製粉乳」を使用基準に加えるものとする。前例となる法令上の定義がないため、食品添加物の使用基準用いることが困難であると判断した。中のこのため、使用基準では「乳幼児用に調製した食品であって飲用に供するもの」とすることとし、に含まれる具体的な食品については、通知等により明確にすべきである。

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

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

(現行)

ビオチンは、保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

(改正案)

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

ビオチンを乳幼児用に調製した食品であって飲用に供するもの母乳代替食品⁷に使用する場合は、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、その100kcalにつき、ビオチンとして10 μ gを超える量を含有しないように使用しなければならない。

(2) 成分規格について

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

⁷ 母乳の代替として引用に供する調製粉乳及びこれ以外の育児用粉乳

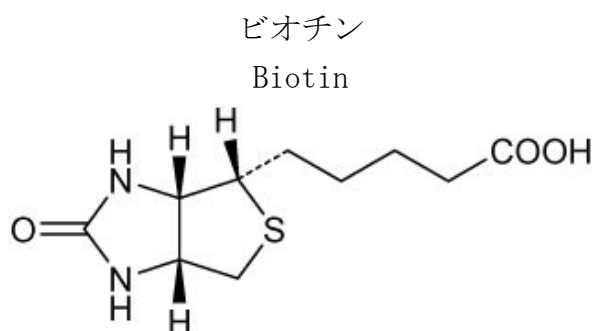
コーデックス委員会本部会報告書における乳幼児用調製乳の分類等⁸

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

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

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

成分規格

 $C_{10}H_{16}N_2O_3S$

分子量 244.31

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

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

性状 本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

確認試験 (1) 本品のエタノール溶液(1→10,000)5ml に p-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試液 1ml 及び硫酸 3 滴を加えて振り混ぜるとき、液は、だいたい～赤色を呈する。
(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 $3,315\text{cm}^{-1}$, $1,708\text{cm}^{-1}$, $1,687\text{cm}^{-1}$, $1,481\text{cm}^{-1}$, $1,320\text{cm}^{-1}$ 及び $1,274\text{cm}^{-1}$ のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

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

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

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

(4) ヒ素 As_2O_3 として $2.8\mu\text{g/g}$ 以下

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

(5) 類縁物質

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

クロマトグラフィー用シリカゲルを 110℃で 1 時間乾燥したものを使用する。

乾燥減量 0.50%以下(105℃, 4 時間)

強熱残分 0.10%以下

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

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1ml = 24.43mg $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

これまでの経緯

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

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

<平成25年7月～平成26年3月>

[委員]

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

※部会長

<平成26年4月現在>

[委員]

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

※部会長