

(案)

対象外物質※ 評価書

葉酸

2010年10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
1	
2	○審議の経緯..... 3
3	○食品安全委員会委員名簿..... 3
4	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿..... 3
5	○要 約..... 4
6	
7	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要..... 5
8	1. 用途..... 5
9	2. 一般名..... 5
10	3. 化学名..... 5
11	4. 分子式..... 5
12	5. 分子量..... 5
13	6. 構造式..... 5
14	7. 使用目的及び使用状況等..... 5
15	
16	II. 安全性に係る知見の概要..... 6
17	1. 吸収・分布・代謝・排泄..... 6
18	2. 毒性に関する知見..... 7
19	(1) 急性毒性試験..... 7
20	(2) 過剰摂取による影響（ラット）..... 8
21	(3) ヒトにおける知見..... 8
22	① ビタミン B ₁₂ 欠乏症（悪性貧血）..... 8
23	② 神経毒性作用..... 9
24	③ 亜鉛吸収への影響..... 9
25	④ 発がん性..... 9
26	⑤ 葉酸の薬物間相互作用..... 9
27	⑥ 過敏症..... 10
28	3. 国際評価機関等における評価の概要..... 10
29	(1) WHO/FAO 合同会議における評価..... 10
30	(2) SCF における評価..... 10
31	(3) EMA における評価..... 10
32	(4) FDA における評価..... 10
33	(5) その他..... 11
34	(6) 日本における取り組み..... 11
35	
36	III. 食品健康影響評価..... 11

1		
2	<別紙1 検査値等略称>.....	13
3	<参照>	14

DRAFT

1

2 <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 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第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を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第53号）

2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年 10月 27日 第42回肥料・飼料等専門調査会

3

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

（2009年7月1日から）

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

*：2009年7月9日から

6

7 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2009年10月1日から）

唐木 英明（座長）

酒井 健夫（座長代理）

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 津田 修治

今井 俊夫 戸塚 恭一

江馬 眞 細川 正清

桑形 麻樹子 宮島 敦子

下位 香代子 元井 菫子

高木 篤也 吉田 敏則

8

1
2
3
4
5
6
7

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）とする葉酸について、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。以下、調査会終了後作成。

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 動物用医薬品（ビタミン剤）

4 飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

5

6 2. 一般名

7 和名：葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）

8 英名：Folic Acid

9

10 3. 化学名

11 IUPAC

12 英名：N-{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl)amino]benzoyl}

13 -L-glutamic acid

14 CAS (No.59-30-3)

15

16 4. 分子式

17 $C_{19}H_{19}N_7O_6$

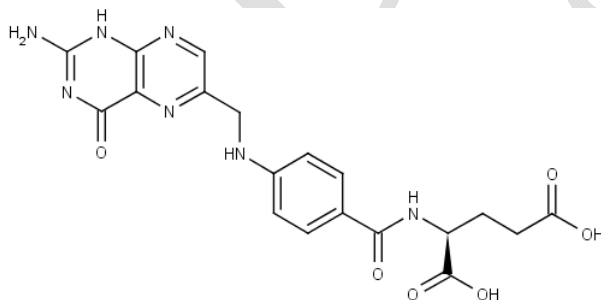
18

19 5. 分子量

20 441.40

21

22 6. 構造式



23

24

25 7. 使用目的及び使用状況等（参照 2~4）

26 葉酸は、ヒトやサルの抗貧血因子、また乳酸菌の増殖因子としてほうれん草から
27 見出されたビタミン B 複合体の水溶性のビタミンのひとつである。（参照 2：「医学大
28 辞典・葉酸」 p2129）体内においてはプリン及びピリミジンの生合成、すなわち核酸
29 の合成に必須の成分である。（参照 17：EMEA/MRC/262/97）

30

31 ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するため、必要量は微量であるが体内
32 でそれを生合成できないか、できても十分でなく、食物から栄養素として取り入れ

1 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
2 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
3 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
4 関与している。（参照 3：「医学大辞典・ビタミン」 p1742）

5 「葉酸」は、狭義にはプテロイルモノグルタミン酸をさすが、広義には補酵素型、
6 すなわち、還元型、1 炭素単位置換型及びこれらのポリグルタミン酸型も含む総称
7 として用いられるのである。（参照 4：「日本人の食事摂取基準・葉酸」 p162）

8 日本では、動物用医薬品として栄養補給及び葉酸欠乏症の予防及び治療を目的と
9 した葉酸を有効成分とする製剤が承認されている。

10 飼料添加物として、葉酸は飼料の栄養分その他の有効成分の補給を目的に指定さ
11 れており、対象飼料、添加量等の規定はない。

12 また、食品添加物としては、葉酸は指定添加物（強化剤）として使用されており、
13 使用基準は定められていない。

14 ヒト用医薬品としては、葉酸欠乏症の予防及び治療、悪性貧血の補助療法等を目
15 的とした経口投与剤及び注射剤が使用されている。

16
17 葉酸は、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
18 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
19 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
20 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、対象外物質
21 葉酸について、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
22 基づく食品健康影響評価が厚生労働大臣から食品安全委員会に要請された。

24 II. 安全性に係る知見の概要

25 本評価書は、食品添加物公定書解説書等の葉酸（~~プテロイルモノグルタミン酸~~）
26 の主な科学的知見を整理したものである。

28 1. 吸収・分布・代謝・排泄（参照 2、4~8）

29 葉酸¹は、酵母、肉、肝臓、緑色野菜等多くの食品に含まれている（参照 2：「医
30 学大辞典・葉酸」 p2129）。食品中の葉酸¹の大半は、補酵素型の 1 炭素単位置換のポリ
31 グルタミン酸型として存在し、酵素タンパク質と結合した状態で存在している。こ
32 のポリグルタミン酸型葉酸は、プテロイルモノグルタミン酸に比べ加熱調理によっ
33 て活性が失われやすい。

34 食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下でほとんどの葉酸補酵素型は遊離する。
35 遊離した補酵素型のほとんどは腸内の酵素によって消化され、モノグルタミン酸型
36 となった後、小腸の粘膜上皮細胞から吸収される。（参照 4：「日本人の食事摂取基準・
37 葉酸」 p162）

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

1 経口投与後の血中葉酸活性は、投与 30~60 分後に最高値を示すとなる（参照 5：
2 「ICPS PIM238 3.4.4」）。

3 小腸粘膜上皮細胞内に取り込まれたモノグルタミン酸型は、~~小腸粘膜細胞~~内で速
4 やかに還元、メチル化され 5-メチルテトラヒドロ葉酸（5-メチル THF）となり、
5 再びタンパク質と結合して門脈経由で肝臓に運ばれる。血漿中の葉酸²の主要形態
6 は 5-メチル THF であり、5~30 nM の濃度で存在する。その約 45 %は非特異的に
7 アルブミンと結合し、 α -マクログロブリンやトランスフェリンなどとも一部は結
8 合して体内循環する。

9 肝臓から胆汁中に分泌され、小腸から再吸収されて血流に乗り末梢組織に分配さ
10 れる。葉酸²の体内恒常性はこのような腸肝循環系によって維持されている（参照
11 6：「ビタミンの事典」p 287~288）。

12 葉酸を大量に投与した場合、肝臓で代謝されず葉酸がそのまま血中にみられる
13 （参照 5：「ICPS PIM238」p12）。

14 経口投与された葉酸は胃液及び腸液の pH の影響並びに種々の酵素作用を受ける
15 ため、葉酸各誘導体の吸収性は必ずしも同一ではない。また卵、酵母、肝臓の葉酸
16 は吸収されやすいが、その他の食品では利用されるのは全葉酸活性の約 10 %しか
17 利用されないとされている（参照 7：「食品添加物公定書解説書」D-1659）。

18 ³H-葉酸のヒトを対象とした経口投与試験において、50~60 %が尿及び糞中に排
19 泄された。一方、静脈内投与では短時間で血漿中から大部分が消失するが、葉酸は
20 組織親和性が強く、1 回の体循環でその 60 %が組織に取り込まれ、投与後 2 時間
21 の尿中排泄は 2 %以下と著しく少なく、以降毎時 0.5 %以下しか排泄されなかった。
22 （参照 7：「食品添加物公定書解説書」D-1659）。

23 健康なヒト（成人）に葉酸を単回経口投与（0.1~0.2 mg/ヒト）後、尿中には痕
24 跡程度の量しかみられなかった。大量投与後には腎尿細管による再吸収の最高値を
25 超え、過剰な葉酸は代謝されずに尿中に排泄される。経口投与された葉酸のうち糞
26 中から回収されるのはわずかである。健康なヒトの肝臓に貯蔵されている葉酸のう
27 ち約 0.05 mg/日が尿及び糞中排泄並びに分子の酸化的開裂に伴い失われる。

28 葉酸は乳汁中にも排出される。（参照 5：「ICPS PIM238」p12）

29 水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、通常過剰の場合は尿中に排
30 泄されるため、過剰症はみられないとされている。（参照 8：「生物学辞典・水溶性ビタ
31 ミン」p716）葉酸は過剰摂取しても胃から分泌される内因子が飽和するために吸収
32 されない。（参照 7：「食品添加物公定書解説書」D-1659）

33 34 2. 毒性に関する知見

35 (1) 急性毒性試験（参照 7、9）

36 葉酸の LD₅₀ を表 1 に示した。

37

² プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

表1 マウス、ラット及びウサギにおける葉酸のLD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス (参照 9)	経口	10,000
ラット (参照 7)	静脈	500
ウサギ (参照 7)	静脈	410

(参照 7 : 「食品添加物公定書解説書」 D1659~1660、9 : 「RTECS」)

(2) 過剰摂取による影響 (ラット) (参照 6)

葉酸の過剰投与によりラットで腎臓肥大を生じると報告されている。~~が~~その原因は溶解度の低い葉酸の大量投与により尿細管が閉塞し物理的損傷を引き起こした結果、生じた腎臓の代償性の補償作用による増殖刺激に基づくとされている。

(参照 6 : 「ビタミンの事典」 p 287)

(3) ヒトにおける知見 (参照 4、10、11、~~12、13、14~~)

平成 20 年の国民健康・栄養調査では、通常の食品から葉酸を男性は平均 329 µg/ヒト/日、女性は平均 308 µg/ヒト/日を摂取している。(参照 ~~10~~16 : 平成 20 年国民健康・栄養調査結果の概要)

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) では、成人における葉酸の 1 日当たりの推奨量を 240 µg/ヒト/日、妊婦・授乳婦の付加量(推奨量)を 100 µg/ヒト/日としている (参照 4 : 日本人の食事摂取基準 2010 年版)。

食品由来の葉酸³の摂取による有害影響はみられていない。葉酸の有害影響は、合成葉酸 (合成 5-メチル THF ; 5-ホルミル THF) の摂取によるもので報告されており、それらは補助食品及び強化食品へは使用されず、神経精神病患者などへの治療目的で使用されるものである。1) ビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) マスキング、2) 神経毒性作用、3) 亜鉛吸収への影響、4) 発がん性、5) 薬物間相互作用及び 6) 過敏症が懸念される。(参照 11 : 「SCF」 3. Hazard identification p4)

① ビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) マスキング

ビタミン B₁₂ 欠乏による悪性貧血の患者に、治療を目的に葉酸を投与することにより血液学的徴候がマスキングされ、ビタミン B₁₂ 欠乏症の診断を遅延させ、その間に神経疾患が進行する可能性がある。(参照 11 : 「SCF」 4. Dose-Response Assessment p8-9)

³ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

② 神経毒性作用

in vitro の組織及び細胞培養試験及び非常に高い用量を用いた試験（用量：60~90 mg、静脈内投与）の結果から、~~動物を用いた試験では、~~葉酸は神経毒である可能性があり、実験動物に痙攣を起こす可能性があることが示された。しかし、ヒトにおいて葉酸誘発性の神経毒性に関与する明らかな証拠はない。種々の試験データから、高用量の葉酸摂取で、患者のてんかん、あるいは抗痙攣薬阻害の危険性は増加しないと考えられた。（参照 11：「SCF」 3.2. Neurotoxic effect of folic acid p7）

③ 亜鉛吸収への影響

葉酸と亜鉛の相互作用については、多くの報告がある。少量（350 µg/ヒト）の葉酸でも、亜鉛の栄養状態に悪影響を及ぼす可能性があることと示唆する報告もあるが、最近の報告では、葉酸は亜鉛の摂取あるいは機能に悪影響は及ぼさないとされている。（参照 1210：「CRN」 Folic acid-zinc interactions）

④ 発がん性

葉酸により、中咽頭、下咽頭及び全ての癌の発生率が増加するとされたが、疫学調査ではこれらの癌はほとんど喫煙あるいは飲酒と関連性があり、このことはこれらの交絡因子と関係がある可能性があることが示された。他の研究では、葉酸の摂取と結腸直腸癌の間には逆の関係がみられた。喫煙者に葉酸 10 mg/ヒト/日及びヒドロキソコバラミン 500 µg/ヒト/日を4ヶ月間投与したところ、非定異型気管支扁平上皮化生は減少した。（参照 11：「SCF」 3.4. Carcinogenicity p8）

EFSA において、葉酸と発がん性の関連性について検討され、次の通り結論づけている。動物実験の結果エビデンスから高用量の葉酸とがんの発現及び進行のプロモーション作用の関連性が示唆されている。また、アメリカ及びカナダの時系列データから、葉酸の強制的な添加を導入したのとほぼ同時期に直腸結腸がんの発生が増加したことが示されている。この結果エビデンスの解釈は、多くの理由から限定的なものとなっている。現在のデータから葉酸摂取量と直腸結腸がんリスクとの間に用量反応関係及び閾値があるかどうかということについて結論を出すことはできないとしている。（参照 13：「EFSA ESCO REPORT」 folic acid and cancer risk p14~16）

⑤ 葉酸の薬物間相互作用

非常に高用量の葉酸がてんかんをコントロールするのに用いられる抗痙攣薬の効果を妨げるという報告がある。葉酸（5~30 mg/ヒト）の経口投与で、てんかんの発作の発生頻度が増加するという証拠はあるが、より低用量の葉酸ではそのような結果は得られていない。（参照 1210：「CRN」 Folic acid-drug interactions）

⑥ 過敏症

限定的ではあるが、葉酸の経口及び非経口投与による過敏性反応についての症例報告があるが、これらの反応が製剤中の他の成分に起因する可能性は除外できない。したがって、過敏症の発生の可能性はあるが、非常に稀な場合であると考えられる。(参照 11 : 「SCF」 3.6. Assumed hypersensitivity p8)

3. 国際評価機関等における評価等の概要

(1) WHO/FAO 合同会議における評価 (参照 1412)

自然の食品由来の葉酸⁴を大量摂取した場合における毒性リスクの可能性を示す証拠はない。しかし、このことは、強化食品等として摂取された葉酸については、あてはまらない。高用量の葉酸が貧血状態を改善するため、ビタミン B₁₂ 欠乏による悪性貧血がマスキングされてしまう。その結果、ビタミン B₁₂ を投与しても回復できない程度にまで神経障害が診断されることなく進行してしまうことが問題となるため、米国科学アカデミーの提案した UL を支持し、400~1,000 µg/ヒト/日の範囲であれば、悪性貧血の診断が多少困難になることを除き、大きな毒性のリスクは生じないであろうと考えられた。(参照 1412 : 「WHO/FAO」 p299)

(2) SCF における評価 (参照 11)

SCF では、葉酸のビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) への影響、てんかん誘発性及び神経毒性作用、葉酸拮抗薬との相互作用、亜鉛吸収に及ぼす影響、発がん性、及び葉酸過敏症について検討した。その結果、食品由来の葉酸⁴の過剰な摂取による有害影響の報告はないが、強化食品としての葉酸が有害影響を引き起こす可能性があると結論した。5 mg/ヒト/日以上葉酸を摂取した場合の、ビタミン B₁₂ 欠乏症 (悪性貧血) 患者における神経学的徴候~~症状~~の悪化~~進行~~の可能性が最も重大な有害影響とされ、1 mg/ヒト/日までの用量では、血液学的徴候のマスキングは起こらないことから、UL として 1 mg/ヒト/日が設定された。また、この UL は妊娠女性あるいは授乳中の女性にも適用可能であるとされた。(参照 11 : 「SCF」 p8,9)

(3) EMA における評価 (参照 1517)

EMA では、葉酸について、動物用医薬品として鶏の大球性貧血の予防に用いているが、自然下において野菜、肝臓、腎臓、キノコなどに含まれ、通常のヒトの食品及び動物の餌にも含まれているものであり、MRL を設定する必要はないとしている。(参照 1517 : EMA)

(4) FDA における評価 (参照 16、17、1814、18)

FDA では、妊娠可能な女性の神経管閉鎖障害の可能性等、葉酸不足によるリスクを低減させるために、パン、小麦粉、シリアル、麺類等の穀物製品を中心に葉酸

⁴ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

1 の強化を推奨している。しかし、過剰な葉酸は悪性貧血の徴候をマスキングして治
2 療されずに放置した場合、永続的な神経障害を招くことがあるため、あらゆる年代、
3 性別のヒトに対して安全であると考えられる量として、全ての食品からの葉酸摂取
4 の総量は 1 mg/ヒト以下としている。（参照 1614：「FDA」 Title21、参照 1718：
5 「FDA/CFSAN Fact Sheet 1996、参照 18 CERHR）

6 7 (5) その他（参照 1210）

8 CRN では、サプリメントとしての葉酸と食品中の葉酸の総計が 1,000 µg (1 mg)
9 /ヒト/日であれば、いかなる有害影響も発現しないという事実からこの投与量を
10 NOAEL とすることができると考えられた。また、葉酸を 1.25 mg/ヒト/日摂取し
11 ても神経学的な影響をマスキングする有意な危険性はないとされていることから、
12 CRN ではサプリメントとしての葉酸の NOAEL として、また葉酸の ULS として
13 1,000 µg/ヒト/日が設定されている。（参照 1210）

14 15 ~~(6) 日本における取り組み（参照 1915）~~

16 厚生労働省では、葉酸の摂取により神経管閉鎖障害の発症リスクが低減する確実
17 な証拠があるとはいいがたいものの、葉酸の摂取により一定の発症リスクの低減が
18 なされるものと考えられることから、現時点で得られている妊娠可能な年齢の女性
19 等の葉酸摂取による神経管閉鎖障害のリスク低減に関する科学的な知見について
20 正確に情報提供を行なうことが必要と判断された。その結果、食事に加えいわゆる
21 栄養補助食品により 0.4 mg/ヒト/日の葉酸摂取が望ましいとする情報提供を行なっ
22 ている。（参照 1915：「厚生労働省」 p2～3、7）

23 24 Ⅲ. 食品健康影響評価

25 葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンのひとつであり、通常食品として摂
26 取されている。

27 水溶性ビタミンが過剰に摂取された場合は、尿中に排泄されるため、一般に通常
28 過剰症はみられない。

29 また、葉酸は過剰摂取しても胃から分泌される内因子が飽和するために吸収され
30 ない。

31 したがって、動物に投与された葉酸は、動物体内で蓄積しないと考えられること
32 から食品を介して動物用医薬品及び飼料添加物由来の葉酸をヒトが過剰に摂取す
33 ることはないものと考えられる。

34 また、葉酸は過剰摂取しても胃から分泌される内因子が飽和するために吸収され
35 ない。

36 国際外国機関等における評価において、大量投与過剰摂取によるもの以外に安全
37 性に懸念を生じさせる知見は得られていない。

38 また、動物用医薬品、飼料添加物やヒト用医薬品及び食品添物等、さまざまな分

- 1 野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められてい
2 ないとともに、葉酸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。
3 (参照 ~~2019~~ :「情報収集調査報告書」)
- 4 以上のことから、葉酸は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限
5 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
6 かであるものであると考えられる。

DRAFT

1 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
CRN	米国有用栄養物評議会
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
SCF	欧州食品科学部会
UL	許容上限摂取量 (Tolerable Upper Intake Level)
ULS	サプリメントとしての一 日 許容上限摂取量

2

3

- 1 <参照>
- 2 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
3 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
4 働省告示第 498 号）
- 5 2. "葉酸". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.2129
- 6 3. "ビタミン". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.1742
- 7 4. 厚生労働省. "葉酸".日本人の食事摂取基準（2010 年版）. 2009. p162-164
- 8 5. Chemical Safty Information from Intergovernmental Organizations, Folic
9 Acid, PIM238
- 10 6. 小橋昌裕. "葉酸". ビタミンの事典. 日本ビタミン学会編. 朝倉書店, 1996, p.
11 283-298.
- 12 7. "葉酸".谷村頭雄.食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 棚元憲一 監修. 廣川書店,
13 2007, D1655-1660
- 14 8. "水溶性ビタミン". 八杉龍一.小関治男.古谷雅樹.日高敏隆. 岩波 生物学辞典.第 4
15 版. 岩波書店, 2002, p.716
- 16 9. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS):Material safety date
17 sheet . Folic acid. NO.200-419-0
- 18 10. 平成 20 年国民健康・栄養調査結果の概要,p.34-35,厚生労働省
- 19 11. Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on
20 Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Folate. 2000.
- 21 12. Hathcock JN. Council for Responsible Nutrition (CRN). "Folic Acid". Vitamin
22 and Mineral Safety 2nd Edition. 2004.
- 23 13. ESCO REPORT, Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with
24 Folic Acid, EFSA Scientific Cooperation working Group. 2009
- 25 14. WHO/FAO : Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second
26 edition. 2004
- 27 15. Committee For Veterinary Medicinal Products(EMA)."Folic Acid" Summary
28 Report.1997
- 29 16. Food and Drug Administration (FDA)."Sec. 172.345 Folic acid (folacin)". CFR –
30 Code of Federal Regulation TITLE 21—FOOD AND DRUGS. 2009.
- 31 17. FDA/CFSAN Folic Acid Fact Sheet (1996)
- 32 18. CERHR : National Toxicology program:Folid Acid
- 33 ~~19. 厚生省（児童家庭局母子保健課長、保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習
34 慣病対策室長）：「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女
35 性等に対する葉酸の摂取に関わる適切な情報提供の推進について。」（平成 12 年
36 12 月 28 日付け児母第 72 号、健医地生発第 78 号）. 2000.~~
- 37 20. 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
38 評価に関する情報収集調査 報告書 平成 21 年 3 月.