



府食第334号
平成25年4月22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22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第53号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められた葉酸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15年法律第48号）第23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

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と考えられる。

別添

対象外物質※ 評価書

葉酸

2013年4月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

| | 頁 |
|----------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 2 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 | 2 |
| ○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 | 2 |
| ○ 要 約..... | 3 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 | 4 |
| 1. 用途..... | 4 |
| 2. 一般名 | 4 |
| 3. 化学名 | 4 |
| 4. 分子式 | 4 |
| 5. 分子量 | 4 |
| 6. 構造式 | 4 |
| 7. 使用目的及び使用状況等..... | 4 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 5 |
| 1. 吸収・分布・代謝・排泄..... | 5 |
| 2. 毒性に関する知見 | 6 |
| (1) 急性毒性試験 | 6 |
| (2) 過剰摂取による影響（ラット） | 7 |
| (3) ヒトにおける知見 | 7 |
| 3. 国際機関等における評価について | 8 |
| (1) JECFAにおける評価 | 8 |
| (2) SCFにおける評価 | 9 |
| (3) EMEAにおける評価 | 9 |
| (4) その他..... | 9 |
| | |
| III. 食品健康影響評価..... | 9 |
| | |
| ・ 別紙 検査値等略称..... | 11 |
| ・ 参照..... | 12 |

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）
- 2010年 2月 16日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質として定められている葉酸に関する食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第53号）、関係資料の接受
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 10月 27日 第42回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 1月 28日 第461回食品安全委員会（報告）
- 2013年 1月 29日 から2月27日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 4月 16日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 4月 22日 第472回食品安全委員会（報告）
- 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

| (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|---------------|----------------|---------------|
| 小泉 直子（委員長） | 小泉 直子（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 見上 彪（委員長代理） | 熊谷 進（委員長代理*） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村 一正 | 野村 一正 | 三森 国敏（委員長代理） |
| 畑江 敬子 | 畑江 敬子 | 石井 克枝 |
| 廣瀬 雅雄 | 廣瀬 雅雄 | 上安平 冽子 |
| 村田 容常 | 村田 容常 | 村田 容常 |

*：2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

| (2011年9月30日まで) | (2011年10月1日から) |
|----------------|----------------|
| 唐木 英明（座長） | 唐木 英明（座長） |
| 酒井 健夫（座長代理） | 津田 修治（座長代理） |
| 青木 宙 高橋 和彦 | 青木 宙 舘田 一博 |
| 秋葉 征夫 舘田 一博 | 秋葉 征夫 戸塚 恭一 |
| 池 康嘉 津田 修治 | 池 康嘉 細川 正清 |
| 今井 俊夫 戸塚 恭一 | 今井 俊夫 宮島 敦子 |
| 江馬 眞 細川 正清 | 江馬 眞 山中 典子 |
| 桑形 麻樹子 宮島 敦子 | 桑形 麻樹子 吉田 敏則 |
| 下位 香代子 元井 葎子 | 下位 香代子 |
| 高木 篤也 吉田 敏則 | 高橋 和彦 |

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされている葉酸について、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンの一つであり、動物の肝臓及び肉、緑色野菜、酵母等に含まれ、通常、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に過剰症はみられない。

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

また、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績において、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さらに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。

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りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 一般名

和名：葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）

英名：Folic acid

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid

CAS (No.59-30-3)

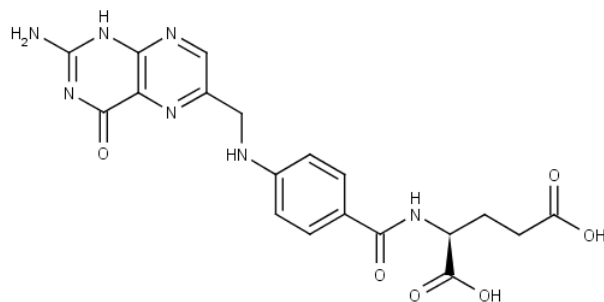
4. 分子式

C₁₉H₁₉N₇O₆

5. 分子量

441.40

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

葉酸は、ヒトやサル抗貧血因子として、また、乳酸菌の増殖因子としてほうれん草から見出されたビタミン B 複合体の水溶性ビタミンの一つである。葉酸は、動物の肝臓及び肉、緑色野菜、酵母等多くの食品に含まれている。体内においてはプリン及びピリミジンの生合成、すなわち核酸の合成に必須の成分である。(参照 3、4)

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

ければならない一群の有機化合物（通常、タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質）の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。（参照 5）

「葉酸」は、狭義にはプテロイルモノグルタミン酸を意味するが、広義には補酵素型、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を意味する。（参照 6）

日本では、動物用医薬品としては、水溶性ビタミンの補給並びに水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防及び治療を目的とした葉酸を有効成分とする製剤が承認されている。

飼料添加物としては、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れており、対象飼料、添加量等を定めている規程はない。

食品添加物としては、葉酸の使用が認められており、使用基準は定められていない。

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

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、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、厚生労働大臣から対象外物質葉酸について、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等の葉酸の主な科学的知見を整理した。
検査値等略称は別紙に記載した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

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て活性が失われやすい。

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。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となった後、小腸の粘膜上皮細胞から吸収される。（参照 3、6）

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。（参照 7）

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、細胞内で速やかに還

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

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、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¹の主要形態は 5-メチル THF であり、5~30 nM の濃度で存在する。その約 45%は非特異的にアルブミンと結合し、 α_2 -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合して体内循環する。

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れる。葉酸¹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 8)

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。(参照 7)

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、酵母及び肝臓の葉酸は吸収されやすいが、その他の食品では全葉酸活性の約 10%しか利用されないとされている。(参照 2)

³H 標識葉酸を用いた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。(参照 2)

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ち約 0.05 mg/ヒト/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。

葉酸は乳汁中にも排出される。(参照 7)

水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排出されるため、過剰症はみられないとされている。(参照 9)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

葉酸の LD₅₀ を表 1 に示した。(参照 2、10)

¹ 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 | 経口 | 10,000 |
| ラット | 静脈 | 500 |
| ウサギ | 静脈 | 410 |

(2) 過剰摂取による影響 (ラット)

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。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増殖刺激によるものとされている。(参照 8)

(3) ヒトにおける知見

食品由来の葉酸¹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、合成葉酸の使用において報告されている。合成 5-メチル THF 及び 5-ホルミル THF は市販されているが、それらは補助食品及び強化食品へは使用されず、神経精神疾患患者等への治療目的で使用されるものである。

合成葉酸の使用による有害影響として、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)

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)

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静脈内投与試験 (用量: 60~90 mg) の結果から、葉酸は神経毒である可能性があり、実験動物に痙れん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、あるいは抗痙れん薬阻害の危険性は増加しないと考えられた。(参照 11)

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 (0.35 mg/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とする報告もあるが、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。

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

る。(参照 12)

④ 発がん性

葉酸により、中咽頭、下咽頭及び全てのがんの発生率が増加するとされたが、疫学調査ではこれらのがん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がん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 0.5 mg/ヒト/日を 4 か月間投与したところ、異型気管支扁平上皮化生は減少した。(参照 11)

EFSA において、葉酸と発がん性の関連性について検討され、次のとおり結論づけている。動物実験(動物種不明)の結果から高用量の葉酸と結腸直腸がんの発現及びプロモーション作用の関連性が示唆されている。また、米国及びカナダでは、葉酸欠乏リスクを低減させるために穀物製品への葉酸添加を義務化しているが、それとほぼ同時期に結腸直腸がんの発生が増加したとの疫学調査結果の報告がされている。この結果の解釈は、多くの理由から限定的なものとなっている。(参照 13、14)

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れん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 12)

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、非常にまれな場合であると考えられる。(参照 11)

3. 国際機関等における評価について

(1) JECFA における評価

自然の食品由来の葉酸¹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、当てはまらない。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クングされてしまう。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 (Tolerable Upper Intake Level ; 許

¹ プテロイルモノグルタミン酸及び補酵素型を含む。

容上限摂取量)を支持し、0.4~1 mg/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 15)

(2) SCF における評価

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はあると結論した。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) 患者における神経症状の悪化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 は妊娠女性又は授乳中の女性にも適用可能であるとされた。(参照 11)

(3) EMEA における評価

EMEA 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、動物の肝臓及び腎臓、キノコ等に含まれ、通常のヒトの食品及び動物の飼料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 4)

(4) その他

CRN² 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 mg/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 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、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 Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) として 1 mg/ヒト/日が設定されている。(参照 12)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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、食品を通じて摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰に摂取された場合は尿中に排出されるため、一般に過剰症はみられない。

² Council for Responsible Nutrition : 米国に本拠を置く、栄養補助食品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体

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、食品を通じ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ることはないものとする。

また、国際機関における評価等において、大量投与によるもの以外に安全性に懸念を生じさせる知見は得られておらず、動物用医薬品及び飼料添加物等の使用実績においても、これまでに安全性に関する問題は認められていない。さらに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。(参照 16)

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と考えられる。

〈別紙 検査値等略称〉

| 略称 | 名称 |
|------------------|----------------------|
| CRN | 米国有用栄養物評議会 |
| EFSA | 欧州食品安全機関 |
| EMA | 欧州医薬品審査庁 |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MRL | 最大残留基準値 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| SCF | 欧州食品科学委員会 |

〈参照〉

1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
2. "葉酸". 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 谷村顕雄, 棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p.D1655-1660
3. "葉酸". 鈴木肇. 南山堂 医学大辞典. 南山堂, 2004, p.2129
4. EMEA : Committee For Veterinary Medicinal Products. "Folic Acid" Summary Report. 1997
5. "ビタミン". 南山堂 医学大辞典, 鈴木肇, 南山堂, 2004, p.1742
6. 厚生労働省. "葉酸". 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2009. p.162-164
7. Chemical Safty Information from Intergovernmental Organizations, Folic Acid, PIM238
8. 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.283-298.
9. "水溶性ビタミン". 岩波 生物学辞典, 第 4 版, 八杉龍一. 小関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆, 岩波書店, 2002, p.716
10. RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances:Material safety data sheet . Folic acid. NO.200-419-0
11. SCF : Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Folate. 2000
12. CRN : Hathcock JN. "Folic Acid". Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
13. EFSA : ESCO REPORT, Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid, EFSA Scientific Cooperation working Group. 2009
14. Joel B.M. *et al.* "A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles : A hypothesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007. 16(7)
15. WHO/FAO : Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. 2004
16. 食品安全委員会、平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書, 平成 21 年 3 月