

新開発食品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

平成16年1月19日及び平成16年5月28日、厚生労働大臣から、特定保健用食品の許可申請に係る食品健康影響評価依頼があった食品のうち、「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」、「イソフラボンみそ」、「大豆イソフラボン40」の食品健康影響評価に関する審議結果（案）及び「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」が、平成17年4月18日に開催された新開発食品専門調査会（第22回、座長：上野川修一）において、取りまとめられた。

また、本審議結果（案）等については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」、「イソフラボンみそ」、「大豆イソフラボン40」の食品健康影響評価及び「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」についての御意見・情報の募集について

「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」、「イソフラボンみそ」、「大豆イソフラボン40」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）及び「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」について、食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成17年4月28日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成17年5月25日(水)までの間

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」 に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」(申請者:サンスター株式会社)は、関与成分としてカルシウム及びイソフラボンアグリコンを含む錠剤形態の食品であり、歯槽骨(歯を支える骨)を含む骨の健康が気になる方に適することが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は、2 粒(4g)であり、2 粒あたりの関与成分はイソフラボンアグリコン 10mg、カルシウム 500mg となっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

大豆イソフラボンの原料である大豆は、わが国において古来より食されている。また、本食品の関与成分であるイソフラボンアグリコンは、豆腐、納豆などのわが国伝統的な大豆発酵食品などに含まれている。

本食品の原料として用いられている大豆発酵抽出物には、このイソフラボンアグリコンが含まれている。

また、もう一つの関与成分である貝カルシウムは、貝殻未焼成カルシウムとして既存添加物リストに収載されており、カルシウム強化剤として広く用いられていること、また、貝カルシウムの本質である炭酸カルシウムも食品添加物として指定されており、パン、みそ、菓子、納豆などのカルシウム強化剤などに使用されており、実用上の毒性に係る問題はないとされている。(引用文献①)さらに、栄養機能食品においては、カルシウムとして 600mg/kg を上限として基準が設けられている。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

大豆発酵抽出物について、*Salmonella typhimurium* TA100, TA98 株を用いた復帰突然変異試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。染色体異常試験では、代謝活性の有無に関わらず構造上変異細胞の出現頻度の増加が見られたが、倍数体について統計学的変化は認められなかった。また、小核試験では、大豆発酵抽出物 500、1000、2000mg/kg (イソフラボンアグリコン換算で、それぞれ 200、400、800mg/kg) の各濃度において、微小核網状赤血球は誘導されなかった。以上のことから、本大豆発酵抽出物の染色体異常発生能は *in vivo* では誘導されず、変異原性を有しないと判定された。(引用文献②)

各群 10 匹のラット（雄雌各 5 匹）に、大豆発酵抽出物 0、2000、4000mg/kg（イソフラボンアグリコンとして約 800、約 1600mg/kg）を単回経口投与し、14 日間観察したところ、死亡動物は観察されず、LD50 値は 4000mg/kg 以上と判定された。（引用文献③）

各群 20 匹（雄雌各 10 匹）のラットに、大豆発酵抽出物 0、20、140、1000mg/kg/日（イソフラボンアグリコンとして 0、約 8、約 56、約 400mg/kg/日）を 90 日間反復経口投与したところ、雄の 140、1000mg/kg/日投与群、雌の 1000mg/kg/日投与群で体重増加抑制が認められ、また、病理学的検査では、雄の 140、1000mg/kg 群において腎臓石灰沈着、雄の 1000mg/kg/日投与群の前立腺で腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌亢進像、腺上皮過形成が観察された。以上の結果から、大豆発酵抽出物の無毒性量（NOAEL）は雄で 20mg/kg/日、雌で 140mg/kg/日と推定された。（引用文献③）

イソフラボンアグリコンとイソフラボン配糖体の安全性の差異を確認するため、各群 10 匹のラット（雄雌各 5 匹）に、発酵大豆抽出物（イソフラボンアグリコン 400、800mg/kg/日）と Nova Soy（イソフラボン配糖体 612.9、1225.8mg/kg/日）を 28 日間反復経口投与したところ、病理組織学的検査において、雄ラット腎臓への石灰沈着が両投与群に用量依存的に観察されたが、その程度に差はなかった。なお、体重、摂餌・飲水量、他の剖検所見、血液学的及び血液生化学検査等に、被験物質の投与に起因する異常は認められなかった。（引用文献④）

・ ヒト試験

本食品を用いたヒト試験が行われており、次のとおりの結果が得られている。

米国の閉経後女性（歯周病罹患者）20 名に対し、プラセボ及び本食品 2 錠（（イソフラボンアグリコン 10mg、カルシウム 500mg）を 6 ヶ月間摂取させたところ、血液検査並びに血液生化学検査の項目に有意な変動は認められず、いずれも正常範囲内であった。また、被験者の体調異常等も認められなかった。（引用文献⑤）

男性 7 名、閉経前女性 6 名を対象に、本食品の 1 日摂取目安量の 3 倍に相当する 6 錠（イソフラボンアグリコン 30mg/日、カルシウム 1500mg/日）を 2 週間摂取させ、一般状態、血液検査並びに血液生化学検査及び尿検査を行ったところ、男性では摂取 1 週間後、2 週間後ともテストステロン値に有意な減少が認められたが、いずれも正常基準値内の変化であり、同時に測定した黄体ホルモン（LH）には有意な変動は認められなかった。女性被験者のテストステロン値も摂取終了 1 週間後に有意に低下したが、月経周期は考慮されておらず、試験担当医師により、生理的な変動であると判断された。（引用文献⑥）

閉経後女性 236 名（平均年齢 66.3 歳）にプラセボ又はカルシウム 1,600mg/日を 4 年間摂取させたところ、高カルシウム血症などのカルシウム摂取による臨床上問題となる症状は示されなかった。（引用文献⑦）

・ 内分泌かく乱作用

本製品の関与成分であるイソフラボンアグリコンの内分泌かく乱作用（エストロゲン様作用）に関する安全性については、別添「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」のとおりである。

また、申請者は、ヒトに対するライフステージ別の本食品摂取における影響について、イソフラボンがヒトの胎児や新生児の発達に対し影響を与えることを明確に示した報告はないとしているが、母体や母乳、代替乳を介した胎児や新生児の大豆イソフラボンの摂取には注意が必要であるとして、妊娠、授乳期の母親の注意を促すため、「妊娠、授乳期の方は摂取しないでください」という注意喚起表示を行なうとしている。また、成人に対しても慎重な摂取を促す必要があるとして、「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はお控えください」との注意喚起表示を行うとしている。

・ なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容の審査、並びに大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点からの評価結果に基づき、次のとおり判断される。

1. 通常の食生活をされている閉経前の女性、閉経後の女性及び男性が、本製品の1日摂取目安量2粒(4g; イソフラボンアグリコン 10mg 及びカルシウム 500mg 含有)を適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。
2. 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本製品を摂取することの内分泌かく乱作用の観点からの安全性については判断できなかった。

以上の結果を踏まえ、特に大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の安全性の観点から、「妊娠女性、胎児・乳幼児、小児の方は摂取しない旨」、「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はしない旨」、「過剰摂取はしない旨」等の内容の注意喚起の表示を行う必要があると考えるので申し添える。

5. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

- ① 谷村 顕雄 第7版食品添加物公定書解説書(炭酸カルシウム). 廣川書店(1999): D878-D880.
- ② Matsuura K, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Genotoxicity studies of fermented soybean

extract. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*. (2003)64: 7-13.

- ③ Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Acute and subchronic toxicity studies of fermented soybean extract by oral administration in F344 rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2002)63: 105-118.
- ④ Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Comparative feeding study of isoflavone aglycones and glucosides by oral administration in F344 rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2004)66: 11-25.
- ⑤ カルシウム・イソフラボン含有錠を長期摂取した時の安全性の検討. 社内報告書 (2003).
- ⑥ 関元 幸代、澄川 一英、武田 英二. 健常者に対するカルシウム・イソフラボン含有錠を大量摂取した時の安全性の検討. *健康・栄養研究* (2004) 7: 11-20.
- ⑦ Riggs BL, O' Fallon WM, Muse J, O' Conner MK, Melton LJIII Long-term effects of calcium supplementation on serum PTH level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J. Bone Miner. Res.* (1998) 13: 168-174.

「イソフラボンみそ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「イソフラボンみそ」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「イソフラボンみそ」(申請者: マルコメ株式会社)は、関与成分として大豆イソフラボン(イソフラボンアグリコン)を含むみそ形態の食品であり、骨の健康が気になる方に適していることが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は、味噌 34g(味噌汁 2 杯分に相当)であり、34g あたりの関与成分イソフラボンアグリコンは 53mg となっている。

なお、本来、味噌中には約 300~500 μ g/kg のイソフラボンが含まれると言われているが、本製品は、大豆発酵抽出物を混合することで、特にイソフラボンアグリコンの含有量を高めているものとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

大豆イソフラボンの原料である大豆は、わが国において古来より食されている。また、本食品の関与成分であるイソフラボンアグリコンは、豆腐、納豆、味噌などのわが国伝統的な大豆発酵食品などに含まれている。

・*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

大豆発酵抽出物について、*Salmonella typhimurium* TA100, TA98 株を用いた復帰突然変異試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。染色体異常試験では、代謝活性の有無に関わらず構造上変異細胞の出現頻度の増加が見られたが、倍数体について統計学的変化は認められなかった。また、小核試験では、大豆発酵抽出物 500、1000、2000mg/kg(イソフラボンアグリコン換算で、それぞれ 200、400、800mg/kg)の各濃度において、微小核網状赤血球は誘導されなかった。以上のことから、本大豆発酵抽出物の染色体異常発生能は *in vivo* では誘導されず、変異原性を有しないと判定された。(引用文献①)

各群 10 匹のラット(雄雌各 5 匹)に、大豆発酵抽出物 0、2000、4000mg/kg(イソフラボンアグリコンとして約 800、約 1600mg/kg)を単回経口投与し、14 日間観察したところ、死亡動物は観察されず、LD50 値は 4000mg/kg 以上と判定された。(引用文献②)

各群 20 匹(雄雌各 10 匹)のラットに、大豆発酵抽出物 0、20、140、1000mg/kg/日(イソフラボンアグリコンとして 0、約 8、約 56、約 400mg/kg/日)を 90 日間反復経口投与したところ、雄の 140、1000mg/kg/日投与群、雌の 1000mg/kg/日投

与群で体重増加抑制が認められ、また、病理学的検査では、雄の 140、1000mg/kg 群において腎臓石灰沈着、雄の 1000mg/kg/日投与群の前立腺で腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌亢進像、腺上皮過形成が観察された。以上の結果から、大豆発酵抽出物の無毒性量 (NOAEL) は雄で 20mg/kg/日、雌で 140mg/kg/日と推定された。(引用文献②)

イソフラボンアグリコンとイソフラボン配糖体の安全性の差異を確認するため、各群 10 匹のラット (雌雄各 5 匹) に、発酵大豆抽出物 (イソフラボンアグリコン 400、800mg/kg/日) と Nova Soy (イソフラボン配糖体 612.9、1225.8mg/kg/日) を 28 日間反復経口投与したところ、病理組織学的検査において、雄ラット腎臓への石灰沈着が両投与群に用量依存的に観察されたが、その程度に差はなかった。なお、体重、摂餌・飲水量、他の剖検所見、血液学的及び血液生化学検査等に、被験物質の投与に起因する異常は認められなかった。(引用文献③)

・ヒト試験

本食品を用いたヒト試験が行われており、次のとおりの結果が得られている。

閉経前女性 9 名、閉経後女性 8 名及び男性 4 名を対象に本食品を味噌汁として毎食時 2 杯 (6 杯 (102g) /日、イソフラボンアグリコン 160.26mg/日)、4 週間摂取させたところ、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、甲状腺ホルモン (サイロキシン: T4、3, 5, 3-トリヨードサイロニン: T3、遊離 T4、遊離 T3)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、男性ホルモン (テストステロン)、卵胞ホルモン (エストロン、エストラジオール、エストリオール)、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) について、本食品摂取が原因と考えられる変化は認められなかった。なお、閉経前女性において、月経周期は考慮されていなかった。また、試験担当医師により、試験期間中の自覚症状に問題は認められなかったと判断されている。(引用文献④)

女性 63 名 (平均年齢 53.6±6.06 歳; 閉経前女性 20 名、閉経後女性 43 名) を対象に、本食品を用いた味噌汁 2 杯 (34g) /日 (イソフラボンアグリコン 53.42mg/日)、又は通常味噌を使用した味噌汁 (イソフラボンアグリコン 20.08mg/日) を 12 週間摂取させたところ、摂取期間中の血液、尿、血圧等の臨床検査値、摂取終了後のホルモン検査値について、本食品の摂取が原因と考えられる異常は認められなかった。なお、閉経前女性において、月経周期は考慮されていなかった。また、試験担当医師により、試験期間中の自覚症状に問題は認められなかったと判断されている。(引用文献④)

・内分泌かく乱作用

本製品の関与成分である大豆イソフラボン (イソフラボンアグリコン) の内分泌かく乱作用 (エストロゲン様作用) に関する安全性については、別添「大豆イソフラボンの安全性評価について (案)」のとおりである。

また、申請者は、本製品を摂取することによる悪影響 (健康被害) の可能性はな

いと考えているが、「本製品と他のイソフラボンを強化した食品との併用はお控え下さい」との注意喚起表示を行うとしている。

- ・なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「イソフラボンみそ」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容の審査、並びに大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点からの評価結果に基づき、次のとおり判断される。

1. 閉経前の女性が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加えて、本製品の1日摂取目安量である味噌 34g（味噌汁 2 杯分に相当；イソフラボンアグリコン 53mg 含有）を摂取する場合、総イソフラボンアグリコン量は約 80mg となる。

この摂取量は、別添の「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」で示した閉経前の女性における、平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度（アグリコン換算 50～70mg 程度；平均 60mg 程度）を超えることから、十分な安全性が確保されるとは考えがたい。

2. 閉経後の女性及び男性が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加えて、本製品の1日摂取目安量である味噌 34g（味噌汁 2 杯分に相当；イソフラボンアグリコン 53mg 含有）を摂取する場合、総イソフラボンアグリコン量はそれぞれ約 88mg、約 86mg となる。

この摂取量は、1. と同様にして試算した閉経後の女性における平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度（アグリコン換算 70～76mg 程度；平均 70mg 程度）を超えることから、十分な安全性が確保されるとは考えがたい。

また、男性においては、平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度（アグリコン換算 60～86mg 程度；平均 70mg 程度）を平均では超えているが、範囲内に収まっていることから、適切に摂取される限りにおいては、概ね安全性には問題はないと考えられる。

3. 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本製品を摂取することの内分泌かく乱作用の観点からの安全性については判断できなかった。

以上の結果を踏まえると、本製品は、味噌という形態から特定のヒトを対象とした摂取が難しいと考えられること、また、本製品に含有される大豆イソフラボン（イソフラボンアグリコン）の1日摂取目安量が、男性（胎児・乳幼児、小児を除く）以外では、平均摂取量に標準偏差値を加えた摂取量の程度を超えることから、本製品に「他のイソフラボンを強化した食品との併用はしない旨」の内容の注意喚起の

表示を行ったとしても、特に大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点から、十分な安全性が確保されるとは考えがたいと判断される。

5. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

- ① Matsuura K, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Genotoxicity studies of fermented soybean extract. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*. (2003)64: 7-13
- ② Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Acute and subchronic toxicity studies of fermented soybean extract by oral administration in F344 rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2002)63: 105-118
- ③ Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Comparative feeding study of isoflavone aglycones and glucosides by oral administration in F344 rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2004)66: 11-25.
- ④ 北川学, 西田 武博, 一條 範好, 道免 和文, 山本 哲郎, 渡邊 昌, 大豆イソフラボン強化味噌摂取の安全性と中高年女性の骨代謝への影響. *健康・栄養食品研究*(2003)6: 65-86

「大豆イソフラボン40」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「大豆イソフラボン40」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成16年5月28日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「大豆イソフラボン40」(申請者:オルビス株式会社)は、関与成分として大豆イソフラボンを含む錠剤形態の食品であり、骨の健康が気になる方に適していることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量2粒あたりの関与成分大豆イソフラボンは40mgとなっており、その大部分は、配糖体として存在している。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

大豆イソフラボンの原料である大豆は、わが国において古来より食されている。また、本食品の関与成分である大豆イソフラボンは、様々な大豆加工食品に含まれている。

また、既に特定保健用食品として、同じ関与成分、1日摂取目安量(40mg/日)の飲料形態の5品目が許可され、販売されている。

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

本食品に用いられる大豆胚芽抽出物について、*Salmonella typhimurium*TA100、TA1535、TA98、TA1537及び*Escherichia coli*WP2uvrAを用いた復帰突然変異試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず、変異コロニー数の増加は認められなかったことから、変異原性を有しないものと判定された。(引用文献①)

各群10匹の雄マウスに、本食品に用いられる大豆胚芽抽出物を5000mg/kg体重(イソフラボン配糖体換算2000mg/kg体重)を8日間強制経口投与したところ、死亡動物は観察されず、剖検においても問題となる所見は認められなかったことから、本大豆胚芽抽出物のLD50値は5000mg/kg体重以上と推察された。(引用文献②)

・ヒト試験

本食品を用いたヒト試験が行われており、次のとおりの結果が得られている。

健常女性47名(平均年齢49.7±5.2歳;閉経前女性29名、閉経後女性18名)を2群に分け、本食品2粒(イソフラボン約40mg/日)又はプラセボを1日1回夕食後に4週間摂取させたところ、試験群において尿酸、HDLコレステロールTG及び血糖値等に有意な変動が認められたが、いずれも基準値の範囲内の変動であった。血中ホルモンについて有意な変動は認められなかった。なお、閉経前女性の月経周期は考慮されていない。試験期間中の自覚症状については、便秘気味、下痢気味、口の周りの腫れなどが報告されたが、試験担当医師により、これらは試験食品との

因果関係はなく、臨床上問題となる変化や症状は認められなかったとされている。
(引用文献③)

健常男性 10 名（平均年齢 36.3±8.4 歳）、健常女性 3 名（平均年齢 33.3 歳±8.3 歳、閉経前女性 2 名、閉経後女性 1 名）を対象に、大豆胚芽抽出物をカプセルに詰め、毎食後 3 カプセル（イソフラボン摂取量 868mg/日）を 3 週間摂取させたところ、血液学検査及び血液生化学検査において、試験期間中の検査の平均値には大きな変動は認められなかった。また、ホルモン値の変動について、男性の LH 及びテストステロンでは平均値では有意な変動を認めなかった。また、これら被験者の一部に基準値を外れた値を示したり、また、女性についてもエストロン、エストラジオールに変動を認めた例があるが、いずれも個人の変動幅或いは月経周期に関係するものと考えられている。なお、本カプセル摂取による副作用症状及び自覚症状の異常は認められなかった。(引用文献④)

・ 内分泌かく乱作用

本製品の関与成分である大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用（エストロゲン様作用）に関する安全性については、別添「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」のとおりである。

また、申請者は、ヒトに対するライフステージ別の本食品摂取における影響について、イソフラボンがヒトの胎児や新生児の発達に対し影響を与えることを明確に示した報告はないとしているが、母体や母乳、代替乳を介した胎児や新生児の大豆イソフラボンの摂取には注意が必要であるとして、妊娠、授乳期の母親の注意を促すため、「妊娠中または授乳期の方は摂取をお避けください」という注意喚起表示を行うとしている。また、大豆イソフラボンを含む商品複数を使用することによる過剰摂取を防止するため、「他のイソフラボン含有栄養補助食品との併用は控えください」との注意喚起表示を行うとしている。

・ なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「大豆イソフラボン 40」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容の審査、並びに大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点からの評価結果に基づき、次のとおり判断される。

1. 通常の食生活をされている閉経前の女性、閉経後の女性及び男性が、本製品の 1 日摂取目安量 2 粒（大豆イソフラボン 40mg 含有（アグリコン換算約 25 mg））を適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。
2. 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児が、通常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本製品を摂取することの内分泌かく乱作用の観点からの安全性については判断できなかった。

以上の結果を踏まえ、特に大豆イソフラボンの内分泌かく乱作用の観点から、本製品には、「妊娠女性、胎児・乳幼児、小児の方は摂取しない旨」、「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はしない旨」、「過剰摂取はしない旨」等の内容の注意喚起の表示を行う必要があると考えるので申し添える。

5. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

- ① フジフラボンPの細菌を用いる復帰突然変異試験. 社内報告書(1997).
- ② 「フジフラボン」及びこのものに含有されるイソフラボンの急性毒性. 社内試験報告書(1996).
- ③ 北田好男, 松本剛, 森真理, 池田克己, 家森幸男. 大豆イソフラボン含有タブレットの摂取が中高年女性の尿中骨吸収マーカー量に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究(2004)7: 93-104.
- ④ 福井寛, 松本剛, 名定美賀子, 戸田登志也, 奥平武則, 林篤志. 大豆イソフラボンの連続摂取による日本人男性に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究(1999)2: 1-9.

(別添)

大豆イソフラボンの安全性評価について（案）

平成 17 年 4 月

新開発食品専門調査会

目 次

- 1 はじめに
- 2 安全性評価に当たっての基本的な考え方
- 3 安全性に係る試験等の概要
 - 3.1 大豆イソフラボンについて
 - 3.2 体内動態
 - 3.2.1 腸肝循環
 - 3.2.2 作用点（エストロゲンレセプター（ER））
 - 3.2.3 動物試験
 - 3.2.4 ヒト試験
 - 3.2.5 種差・個人差等
 - 3.3 食経験
 - 3.3.1 各種大豆食品中の平均イソフラボン含有量
 - 3.3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量（試算）
 - 3.3.3 その他
 - 3.4 動物試験
 - 3.5 ヒト試験
 - 3.5.1 閉経前女性
 - 3.5.2 閉経後女性
 - 3.5.3 男性
 - 3.5.4 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児
 - 3.5.5 その他のヒト試験
 - 3.6 その他
 - 3.6.1 甲状腺機能への影響に関する報告
 - 3.6.1.1 動物試験
 - 3.6.1.2 ヒト試験等
 - 3.6.2 がん等のリスクに関する報告等
 - 3.6.2.1 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係
 - 3.6.2.2 その他、ホルモン剤（医薬品）における摂取上の留意事項等

3.6.3 国際的な検討状況

3.6.3.1 英国食品基準庁（FSA）での検討状況

3.6.3.2 米国食品医薬品局（FDA）での検討状況

3.6.3.3 仏食品衛生安全庁（AFSSA）での検討状況

4 安全性評価に係る検討

4.1 試算の考え方

4.2 イソフラボンと E2 のレセプターへの結合能を比較（試算 1）

4.3 イソフラボンが直接的に血清中 E2 濃度に与える影響（内因性 E2 レベルの低下） を医薬品の経口ホルモン剤と比較（試算 2）

4.4 試算結果に基づく考察

4.5 大豆イソフラボンの摂取量と安全性について

4.6 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）

5 安全性評価の結果

（引用文献）

1. はじめに

大豆イソフラボンは、大豆、特に大豆胚芽に多く含まれるフラボノイドの一種である。これまでに、大豆イソフラボン配糖体を関与成分とする清涼飲料形態の特定保健用食品が既に許可、販売されているが、今般、イソフラボンアグリコンを関与成分とする食品、及びイソフラボン配糖体を関与成分とする錠剤形態の食品について、新たに特定保健用食品としての安全性評価を行うこととなった。

わが国においては、大豆イソフラボンを含む豆腐、みそ、納豆といった食品を通常に摂食しており、これらの食品については長い食経験を有しているといえるが、近年、植物エストロゲンである大豆イソフラボンについて、内分泌かく乱の観点からのヒト健康影響の可能性が提起されていること等を踏まえ、イソフラボンアグリコン及びイソフラボン配糖体を含む大豆イソフラボンについての安全性の評価を行った。

2. 安全性評価に当たっての基本的な考え方

大豆イソフラボンの評価に当たっては、まず、ヒトは大豆イソフラボンを含む食品を毎日の食事から通常（日常的に）摂取しているということ、つまり食経験があるということをもとに前提とした。

安全性評価に当たって重要な点は、大豆イソフラボンのエストロゲン様作用は、同じ作用点（エストロゲンレセプター）を介して、「有効性」側と「危険性」側に働くということである。このため、現時点で入手できるデータ（科学的知見）等から、大豆イソフラボンの摂取（量）とヒトの健康影響の関係について整理した上で、摂取対象者（性別・年齢階層別）に応じた個別の検討を行うこととした。

この検討においては、イソフラボンの体内動態、食経験、動物試験、ヒト試験等について、提出された資料や内分泌かく乱に関する専門家からの聞き取り、調査会及び事務局で収集したこれまでに報告されている科学的知見等をもとに、性別・年齢階層別での大豆イソフラボンの摂取量を基に、安全と考えられる摂取の目安量を設定できるかどうか検討するため、幾つかの試算を試みた。なお、それぞれの試算において考えられた不確実な要因についても併記した。

また、ヒトとげっ歯類等の動物では暴露の形態や作用点が異なることや、試験における摂取量・濃度の違い等もあり、動物試験の結果を単純にヒトに外挿することは難しいと考えられ、基本的にヒトでの試験を中心に検討したが、ヒトでの試験には倫理的な面等からの限界もあり、必ずしもヒトでの十分な知見が得られているとは

考えられなかった。このため、ヒトでの十分な知見が得られなかった場合には、安全性側の視点に立ち、動物試験の結果について検討した上で、ヒトにおける食品健康影響の可能性を検討した。

なお、現時点で研究途中の試験等もあることから、これらの学会発表等の情報についてもできる限り検討の対象に含めた。

3. 安全性に係る試験等の概要

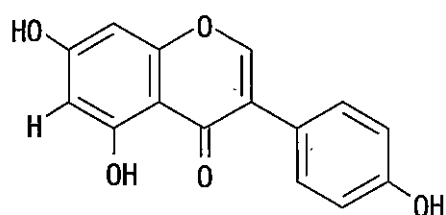
3.1 大豆イソフラボンについて

大豆イソフラボンは、大豆、主に大豆胚芽に多く含まれるフラボノイドの一種であり、ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテインの 3 種類の非配糖体(イソフラボンアグリコン)とそれぞれに 3 種類の配糖体(ゲニスチン、ダイジン、グリシチン)が知られている。

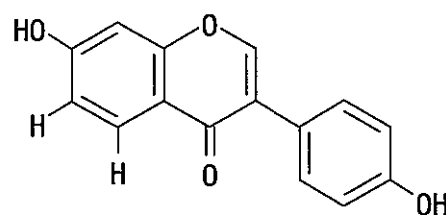
味噌、納豆等の大豆発酵食品中にはイソフラボンアグリコンが多く含まれるが、ほとんどの場合、食品中でイソフラボンは配糖体として存在している。

アグリコン(ゲニステイン、ダイゼイン)の構造式は次のとおりである。

〔構造式〕



ゲニステイン



ダイゼイン

〔性状〕

ゲニステイン

分子式： $C_{15}H_{10}O_5$ (分子量 270) の無色長針状結晶で、融点：296～298℃。氷酢酸冷エタノールに難溶で、エーテル、熱エタノールに易溶。アルカリに溶解して黄色を呈する。エタノール溶液は塩化鉄(Ⅲ)により暗赤褐色を呈する。

ダイゼイン

分子式： $C_{15}H_{10}O_4$ (分子量 254) の無色柱状結晶で、融点：315～320℃。水に不溶で、メタノール、エタノール、アセトンに可溶。アルカリに黄色に溶解する。その溶液は紫外線ケイ光を発する。アルカリ融解でギ酸、レゾルシン、p-オキシ安息香酸を生ずる。

3.2 体内動態

3.2.1 腸肝循環

イソフラボン配糖体は、大腸で腸内細菌の持つ β -グルコシダーゼにより加水分解されることで糖部位が解離され、ダイゼイン、ゲニステイン等のアグリコンが生成される¹⁾。アグリコンとその代謝物は、肝臓でグルクロン酸や硫酸抱合を受けて胆汁中に移行し、一部は腸内細菌の持つ β -グルコニダーゼ等により腸管内で脱抱合され、再吸収により腸肝循環し、主に尿中に排泄されると考えられている。²⁾³⁾

このイソフラボン代謝について模式化した図を、イソフラボンの体内動態フロー図として別紙1に示した。

なお、イソフラボンの血清中の割合については、グルクロン酸抱合体では、ゲニステイン由来のもので50~90%程度、ダイゼイン由来のもので30~60%程度、硫酸抱合体では、ゲニステイン由来で5~20%程度、ダイゼイン由来で20~35%程度と見積もられている。また、アグリコンでは、ゲニステインで10~25%程度、ダイゼインで20%前後と見積もられている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

3.2.2 作用点 (エストロゲンレセプター (ER))

大豆イソフラボンは、分子構造がヒトのエストロゲン (女性ホルモン) に類似しているため、生体内でエストロゲンレセプター (ER- α 、ER- β) に結合し、エストロゲン様の作用を生じる。ER- α は女性生殖器系 (子宮、膣、卵巣) に豊富に存在し、乳腺、視床下部、内皮細胞、血管平滑筋にも存在している。一方 ER- β は、前立腺、卵巣に豊富に存在し、肺、脳、血管にも存在している⁷⁾。

イソフラボンを摂取することによる作用及び副作用は、エストロゲンレセプターを介した同一のメカニズムにより起こると考えられる。

大豆イソフラボンの ER への結合能等に関しては、次の報告がされている。

- 大豆イソフラボンの ER への結合活性の強さは、ER- α においては天然エストロゲン (エストラジオール) の 1/1000~1/10000 程度、ER- β においては 1/10~1/100 程度とされている。⁸⁾
- ER- α への結合能は、非分離固相リガンド結合試験によれば、ゲニステインでエストラジオールの 4/100、ダイゼインでは 1/1000、可溶化レセプターリガンド結合試験によれば、ゲニステインで 7/1000、ダイゼインでは 2/1000 とされている。⁹⁾ また、別の試験によればゲニステインの ER- α への結合能は、エストラジオールの 4/1000、エチニルエストラジオールの結合能はエストラジオールの 1.9 倍とされている¹⁰⁾。

- また、大豆イソフラボン 10~100nM では、エストラジオールと同程度の活性を示し、1000nM においてゲニステインはエストラジオールよりも高いエストロゲン活性を示したとされる 9)。
- ER への結合活性の度合いは、ゲニステイン>ダイゼイン、ダイゼインが代謝されて生成するイコールはゲニステインより、やや活性が強い 8)。

3.2.3 動物試験

ラットを用いた幾つかの試験で、イソフラボンの代謝物の動態等が確認されており、最大 90%程度存在するグルクロン酸抱合体画分は生物学的に不活性であり、遊離画分や硫酸抱合体画分は通常生物学的に活性であるとされている 11)。また、イソフラボンの供給源によっては、血中移行や雌の発情周期の程度が異なるとの報告もある。

- ラットにダイゼイン及びゲニステインを単回経口投与し、血液、尿、及び糞便中のダイゼイン、ゲニステイン、イコール及び4-エチルフェノール（ゲニステインの代謝物、エストロゲン様活性なし）について測定したところ、血清のダイゼインは摂取後約 2 時間でピークを示し、その濃度はゲニステインの約 2 倍であったが、その後減少し、15 時間後における両者の濃度に差はなかった。ダイゼインの尿中排泄は摂取後 48 時間で摂取量の約 17%、ゲニステインは約 12%であった。また、ダイゼインの約 5%はイコールとして、ゲニステインの約 42%は4-エチルフェノールとして排泄された。摂取後 48 時間までにおける糞便への排泄はダイゼイン 2.3%、ゲニステイン 3.4%であり、ラットにおけるイソフラボンの生物学的利用はゲニステインよりもダイゼインが大きいとされている 12)。
- ラット新生仔への、大豆イソフラボン（0、50、100、200、400 mg/kg/日）の 16 週間の投与により、ラット成長に及ぼす影響が検討された。イソフラボン供給源として乳児用大豆乳または大豆抽出物が用いられた。イソフラボンの血中移行は用量依存的に増加したが、大豆抽出物の方が大きかった。雌ラットの発情周期も用量に依存して延長し、大豆抽出物の方が長かったとされている。これらのことから、イソフラボンの影響は、その供給源によって異なると考察されている 13)。
- 卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスへの、ゲニステイン（0.7~5mg/日）の 2 週間の皮下投与試験により、子宮肥大及び骨量減少抑制を起こすゲニステインの ED50（50%影響量）は、それぞれ 3 mg/日、0.29mg/日であり、子宮と骨ではイソフラボンに対する感受性が 10 倍程度異なると考察されている 14)。

3.2.4 ヒト試験

日本人の健常成人男女、閉経前・後の女性、又は米国人等における、イソフラボンの動態について、幾つかの報告がされている。

イソフラボンのヒト体内動態は、摂取させたイソフラボンの形態（食品の形態）による差、人種による差及び個人の差などがある可能性が推察される。

- 乳児のイソフラボンの吸収と排泄：未発達の腸内マイクロフローラはグルクロン酸抱合体を加水分解できないため個体間で異なる 11)。
- アジア人女性（35 名）と白人女性（33 名）における GTT (Gut transit time) とイソフラボンアグリコンの生体内利用率との関係を調査した報告によると、アジア人女性の内 GTT の短い人は尿中へのゲニステイン排泄量が多かった。白人女性の GTT は、アジア人女性よりも長くイソフラボンの排泄量はアジア人女性に比べて少なかったとしている 15)。
- 健常成人男女（男性 8 名、女性 8 名、31～58 歳）のイソフラボン摂取後のダイゼイン及びゲニステインの血中移行速度はアグリコン摂取群では 2 時間で最大血中濃度に達し、その濃度は配糖体摂取群より 2 倍以上高かった。またアグリコン摂取群は配糖体摂取群に比較して、血中からの消失が速やかであった 16)。
- 健常成人男女（男性 15 名、女性 14 名、24～58 歳）が通常食に加え、イソフラボンアグリコンを 30 mg 及び 90 mg 摂取した際のダイゼイン及びゲニステインの血中濃度は、岩手県における食事調査対象者中の最高血中濃度を下回っていた 16) 17) 18)。
- 健常成人男女（男性 15 名、女性 14 名、24～58 歳）がイソフラボンアグリコン 30 mg/日を 2 週間、80 mg/日を 4 週間摂取したところ、血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度は摂取期間中一定レベルで推移した。また 30 mg/日摂取群では摂取終了 1 週間後にはダイゼインおよびゲニステインの血中濃度は摂取前の濃度域に戻った 16) 17)。
- 健常成人女性（閉経前女性 5 名、閉経後女性 5 名）にイソフラボンアグリコン又は配糖体をアグリコン換算で同等量添加した味噌を摂食させ、クロスオーバー試験を行い、摂取後 24 時間までの血中のイソフラボン濃度を測定したところ、アグリコン摂取群の血中濃度が配糖体摂取群の血中濃度より高くなることはなかった 19)。
- 日本人のゲニステイン、ダイゼインの血中濃度は成人女性血漿中のエストラジオール濃度の 1000 倍以上 8)。
- 閉経前及び閉経後の女性（各 5 名、人種不明）を対象に、イソフラボンを配糖体又はアグリコンとして摂取した後の血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン及びイコールを測定したところ、イソフラボンの薬物動態に閉経前後、アグリコン又は配糖体の差は認められなかった。血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン

濃度は、イソフラボン摂取量に従って上昇した。また、尿中へのイコール排泄はダイゼイン及びゲニステインに遅れて確認された 20)。

- 米国人女性 (15 名、 46 ± 6 歳) を対象にイソフラボン配糖体又はアグリコンを摂取後、ダイゼイン、ゲニステイン及びイコールについて血中移行を調べたところ、ゲニステインに、配糖体とアグリコンとの差は認められなかった。ダイゼイン及びイコールでは配糖体摂取後の血中濃度が高く推移された 21)。
- 健常成人男性 (白人 5 名及びアジア人 1 名、21~48 歳) を対象に、イソフラボン配糖体を摂取後の血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステインを測定したところ、血中濃度は緩やかに上昇し、そのピークはダイゼインで 7.42 ± 0.74 時間、 $3.14 \pm 0.36 \mu\text{mol/L}$ であり、ゲニステインは 8.42 ± 0.69 時間、 $4.09 \pm 0.94 \mu\text{mol/L}$ であった。ダイゼインの尿中への排泄はゲニステインより多いが、血中濃度の AUC 比率は同程度であり、ダイゼインとゲニステインの生物学的利用能は似ているとされている 22)。
- イソフラボン ($70 \sim 125 \text{ mg/日}$) を摂取する閉経前女性 8 名を対象に、1 月経周期間、エストロゲン代謝物の尿中排泄量を調べたところ、尿中の 2-ヒドロキシエストロン/16 α -ヒドロキシエストロンの比率が増加したことから、これは血清のエストラジオール濃度の低下に寄与する要因の可能性があると考えられた 23)。
- イソフラボンアグリコン又は配糖体を含む飲料 (総イソフラボン 1 mg/kg 体重) を閉経後女性に摂取させたところ、両者の血漿及び尿でのダイゼインとゲニステイン等の薬物動態に差はなく、吸収性にも差はなかったことから、生物学的利用能に差はないと考えられている 24)。

3.2.5 種差・個人差等

イコールの産生には、腸内細菌叢の違いから、1000 倍近い個人差があるといわれており、また、アグリコンの吸収自体に個人差があることが考えられている。

個人の感受性の差、特にイコールの産生については、まだ科学的に十分明らかとされていないが、イコールの産生には腸内細菌叢が関与しているとされ、イコールを生産する菌を保持しているか否かが影響していると考えられており 8)、また、イコールを産生するヒトは、人種や性別などによって異なるが、約 20~60% であるとされている 25)。

- 尿中へのゲニステインやダイゼインの排泄量には数倍から数十倍の個人差が認められる。また、ダイゼインの代謝物であるイコールや、*O*-Desmethylangolensin (*O*-DMA) ではさらに個人差が大きく、ピーク時の尿中イコール排泄量に 1500 倍以上の個人差が認められた 25)。

3.3 食経験

大豆イソフラボンを含む豆腐、みそ、納豆といった食品が通常に摂食されていることを踏まえ、わが国における、大豆イソフラボンの摂取量について、平成 14 年国民栄養調査の結果 26)を基に、日常的な大豆イソフラボンの摂取量を、性別、年齢階層別に試算した。

3.3.1 各種大豆食品中の平均イソフラボン含有量

文献等で報告されている各種大豆食品中のイソフラボンの測定値をもとに、大豆食品中のイソフラボン含有量（アグリコン換算値）を、次表にまとめた 27)。

食品名（検体数）	含有量	平均含有量
大豆(11 検体)	882.5～2076.7	1403.9
煮大豆（3 検体）	689.8～746.9	721.4
揚げ大豆（1 検体）	2006.7	2006.7
黄粉（2 検体）	2110.6～3213.5	2662.0
豆腐（4 検体）	170.6～243.4	202.6
凍り豆腐（1 検体）	884.9	884.9
おから（1 検体）	105.2	105.2
油揚げ類（3 検体）	287.5～534.3	391.7
納豆（2 検体）	656.1～813.0	734.5
味噌（9 検体）	128.2～814.1	455.7
醤油（8 検体）	9.5～17.4	13.4
豆乳（3 検体）	75.8～593.7	273.8

（イソフラボンアグリコン $\mu\text{g/g}$ ）

3.3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量（試算）

日本人における大豆イソフラボン摂取量を把握するため、平成 14 年国民栄養調査に基づく 1 日当たりの大豆イソフラボン摂取量（アグリコン換算値）の試算を行った。

試算に当たっては、平成 14 年国民栄養調査結果における全国平均の大豆・加工品摂取量、及びみそ・しょうゆ摂取量を用いて、男女・年齢階層別のそれら食品の摂取量を割り出し、その数値に 3.3.1 で求めた各種大豆食品中の平均イソフラボン含有量を乗じて、1 日当たりの大豆イソフラボンの摂取量（アグリコン換算）とした。

試算結果は次表のとおりである。1 日当たりの平均大豆イソフラボン摂取量（アグリコン換算）は、全国総数（男女）で 31.1 mg/日、閉経前女性（15 歳～59 歳の女性）

で 27.4 mg/日、閉経後女性（50 歳以上の女性）で 35.0 mg/日、15 歳以上の男性で 33.3 mg/日、その他 14 歳までの男女では 20.7 mg/日と試算された。

平成 14 年国民栄養調査結果より試算した、1 日当たりの平均イソフラボン摂取量

	総数 (男女平均)	閉経前女性 (15～59 歳)	閉経後女性 (50 歳以上)	男性 (15 歳以上)	その他の年齢層 (～14 歳、男女)
大豆製品由来*	24.5 (13.6～34.1)	20.9 (16.1～26.3)	28.5 (26.3～31.1)	25.5 (18.3～34.1)	17.1 (13.6～20.5)
調味料由来**	6.7 (3.1～8.7)	6.4 (5.2～7.2)	6.6 (6.1～7.2)	7.7 (6.5～8.7)	3.6 (3.1～4.2)
合計	31.1 (16.6～42.1)	27.4 (21.3～33.4)	35.0 (33.4～34.1)	33.3 (26.0～42.1)	20.7 (16.6～24.7)

*大豆製品由来:大豆、及び大豆加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品

**調味料由来:みそ、しょうゆ

(イソフラボン摂取量(アグリコン換算値)mg/日/人)

3.3.3 その他

日本人(成人)の食生活において通常摂取される、若しくは多量に摂取された場合の総イソフラボン摂取量について、幾つかの文献報告がある。乳幼児期や学童期においては、大豆製品は植物性タンパク質の供給源の一つとされている。一方、米国では 50 年以上にわたり大豆ベースの乳児食が摂食されていると報告されている。

- 日本人の通常の食生活において摂取する総イソフラボンは、配糖体換算で 32～48 mg/日程度、アグリコン換算で 20～30 mg/日程度とされている 28)29)。
- 日本における食事記録調査によって、次のようなイソフラボンの多量摂取者の報告がある。東海地方の男女 1232 名（男性 886 名、平均年齢 54.4 歳、女性 346 名、同 57.8 歳）を対象とした 1 日間の食事記録によるイソフラボンアグリコン摂取の 75%タイル値は 51.4 mg/日であり、88 名の男女（男性 46 名、平均年齢 52.5 歳、女性 42 名、同 49.8 歳）による 16 日間の食事調査によれば 75%タイル値は 31.6 mgであった 29)。全国 5 地域の農家女性における食事調査によると、イソフラボンアグリコン摂取量の 90%タイル値は 75.8 mg/日、95%タイル値は 91.3 mg/日であると算出される 30)。

32～68 歳の女性 50 名を対象にした 3 日間の食事調査により 87.7 mg/日のイソフラボンアグリコン摂取が記録されている 31)。また、29～78 歳の農業に従事する女性 115 名を対象とした 3 日間の食事調査によれば、118.9 mg/日のイソフラボンアグリコン摂取者が観察されている。また、この集団のうち 6 名において 1 日のイソフラボンアグリコンの摂取量が 100 mg/日を超えていた 32)。

- 大豆タンパク質製品を経口摂取で 60g (イソフラボン配糖体として 90 mg、アグリコンとして約 56 mg) を 2 ヶ月摂取した場合、Likely Safe であるとした文献がある 33)。

3.4 動物試験

動物試験では、主にエストロゲン活性の高いゲニステインを試料とした、マウス、ラット、サル等を経口・皮下等の投与試験において、妊娠時の影響、新生仔への影響等について検討されている。これらの試験においては、子宮重量の増加、生殖機能の異常等が認められたとされている。

動物試験の結果について、投与時期（動物の週齢）・投与量等と認められた症状、無影響量等を整理し、ヒトの場合の影響の可能性について検討した。

- マウス新生仔へのゲニステインの皮下投与 (50 mg/kg/日) は、生後 5 日目で子宮重量の有意な増加を引き起こし、また 18 ヶ月後には卵管における異常増殖、黄体の消失が認められたとされている 34)。
- 妊娠ラットにゲニステイン (5~300 mg/kg/日) を妊娠・授乳期を通じて摂取させたところ、雄の子供の精巣発達が遅れたと共に、生殖機能に異常が認められたとされている 35)。
- 妊娠しているアカゲザルにゲニステイン (8 mg/kg/日) を 7 週間摂取させたところ、出産時の母体・胎児・胎盤の重量に変化はなく、胎盤の絨毛形状に変化はなかった。母体の血清エストロンと硫酸デヒドロアンドロステロンに、母体と胎児のプロゲステロン濃度に増加傾向が認められたとされている 36)。
- 出生後 4~45 日の間に大豆乳 (イソフラボン 1.6~3.5 mg/kg/日) または牛乳を与えられたマーモセットの双生児の雄ペアにおいて、摂取終了時の精巣重量に差はなかった。大豆乳摂取により、テストステロンの上昇抑制が認められた。またセルトリ細胞や生殖細胞に一貫性のある作用は認められなかったがライディヒ細胞は増加していたとされている 37)。
- ラット新生仔 (生後 1~5 日) へのイコールの皮下投与 (1000µg) により、子宮の乾燥及び湿重量が増加した。生後 1~5 日及び生後 1~10 日でのイコール 100µg の投与により子宮重量は有意に減少したが、エストロゲンレセプター (ER) レベルに影響を及ぼさなかった。また生後 10~14 日にイコールを 10、100、1000µg 投与したところ、子宮重量の増加や上皮の異常発達を伴わず、子宮における腺の減少が認められたとされている 38)。
- 未成熟な雌ラット (生後 18~20 日) へのゲニステイン 20~500 mg/kg/日、卵巣摘出後の成熟ラット (6~8 週齢) への 60~300 mg/kg/日の 3 日間の強制経口投与により、子宮肥大が確認されている。また、未成熟ラット及び卵巣摘出後の成熟ラッ

トへの 35 mg/kg/日の皮下投与 3 日間により観察された子宮重量の増加は、未成熟ラットにおいて顕著であったとされている 10)39)40)。

- 乳房腫瘍の出現を確認してから卵巣を摘出した雌ラット（内因性のエストロゲン濃度はヒト閉経女性と同程度）に、750ppm のゲニステインを経口投与したところ、エストロゲン由来の腺ガン重量が増加した。また、腫瘍細胞の増殖と子宮重量の増加をもたらしたとされている 41)。
- 雌雄ラットに、大豆発酵抽出物 20、140、1000mg/kg/日（イソフラボンアグリコン換算で、それぞれ約 8、56、400mg/kg/日）を 90 日間経口投与したところ、雄の 140、1000mg/kg 投与群及び雌の 1000mg/kg 投与群において体重増加抑制が見られた。また、病理組織学的所見において、雄の 140、1000mg/kg 投与群で腎臓石灰沈着が、1000mg/kg 投与群では前立腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌液亢進、腺上皮過形成等が認められた 42)。

3.5 ヒト試験

ヒト試験について、性別・年齢階層別に分類し、大豆イソフラボンの摂取取量におけるグループごとの健康影響について、安全性評価に関わるこれまでの科学的知見について整理した。

3.5.1 閉経前女性

閉経前の女性が大豆イソフラボン（アグリコン換算値で 5～138 mg/日）を摂取した場合について、次に示すとおり、主に、月経周期の延長、血清中ホルモン濃度の変化等が数多く報告されている。摂取量の数値は、*印を除き全てアグリコン換算値で示している。

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清中ホルモン値の変動幅が大きく、また、試験結果で観察されたような月経周期やホルモン値の変動が及ぼす健康影響については、十分には解明されていない。

- 豆乳(5 mg/日)を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下 ($P<0.03$)、LH・FSH 及び SHBG に影響なし 43)
- 大豆タンパク質又はみそ (14.4～28.1 mg/日) を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均期間有意な延長 (28.1 mg/日、 $P<0.01$)、卵胞期の平均 E2 濃度の有意な上昇 (28.1mg/日、 $P<0.05$)、LH 及び FSH ピークの抑制、プロゲステロン濃度ピークの遅れ 44)
- 大豆イソフラボン含有錠剤 (20、40 mg/日) を 1 月経周期摂取：被験者の 60% で月経周期の延長、用量による E2 濃度の差なし、月経周期を通じて E2 低下、SHBG の有意な上昇、卵胞期の T3、T4 の上昇 45)

- 大豆製品 3 種 (28 mg/日 (非アジア人女性)、36 mg/日 (アジア人女性)) を 3 月経周期摂取：アジア人女性及び非アジア人女性ともに卵胞期の平均 E2 濃度は低下、平均プロゲステロン濃度は上昇、アジア人女性では卵胞期の平均 SHBG 濃度は上昇、非アジア人女性では低下 46)
- 大豆タンパク質 (28.1 mg/日) を 1 月経周期摂取：卵胞期の期間有意な延長 ($P<0.01$)、卵胞期の平均 E2 濃度の有意な上昇 ($P<0.02$)、排卵時期の LH 並びに FSH の有意な低下 (それぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.02$) 47)
- 大豆タンパク質 (37.4 mg/日) を 6 月経周期摂取：乳房上皮刺激作用がみられた 48)
- スキムミルクに大豆タンパク質を加えた飲料(38 mg/日)を 2 月経周期摂取：経口避妊薬を服用している女性の平均 E1 及び E2 濃度上昇、経口避妊薬非使用者では、卵胞期の平均 E2 濃度は低下 49)
- 大豆タンパク質入りパン (45*mg/日) を 2 週間摂取：乳房小葉上皮増殖の増加、プロゲステロン受容体の発現増加 50)
- 大豆タンパク質入りパン (45 mg/日*) を 14 日摂取：エストロゲン及びプロゲステロンレセプターの発現に有意影響なし 51)
- 各種大豆製品 (~50 mg/日) を 2 年間摂取：試験開始後 3 ヶ月では黄体期の平均 E1、E2、遊離 E2 濃度の上昇、2 年後の黄体期の平均 E1、E2、SHBG やプロゲステロン濃度には影響なし。幼少期に大豆を食する経験のなかった女性ではプロゲステロン濃度の有意な低下が見られた。52)
- 大豆タンパク粉 (64、128 mg/日) を 3 月経周期+9 日摂取：両期間で卵胞期の平均 E2 濃度上昇、64 mg/日摂取では排卵前の平均 LH 並びに FSH 濃度の有意な低下 (それぞれ $P<0.009$ 、 $P<0.04$)、128 mg/日摂取では卵胞前期の平均 T3 並びに DHEA 硫酸塩濃度の有意な低下 (それぞれ $P<0.02$ 、 $P<0.02$)、卵胞中期では平均 E1 濃度の有意な低下 (0.02)。月経周期に変化なし、子宮内膜組織診において影響なし 53)
- 豆乳 (70~129 mg/日) を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下 ($P=0.01$)、LH 及び FSH 変化なし 54)
- 大豆食を含む通常の食生活に加え、豆乳 (総イソフラボン摂取量 75.7 mg/日) を 2 月経周期摂取：平均 E1 濃度の有意な低下 ($P<0.005$)、平均 E2 濃度低下傾向 ($P<0.10$)、平均月経周期日数の延長 55)
- 大豆イソフラボン含有錠剤 (76 mg/日) を 1 年摂取：摂取前後において乳房の密度の濃い部分の面積変化にコントロール群に比較して差はなかった 56)
- 豆乳 (138 mg/日) を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下 ($P=0.03$)、平均月経周期日数の延長 57)

*：配糖体・アグリコンの別不明

3.5.2 閉経後女性

閉経後の女性が大豆イソフラボン（アグリコン換算値で 0～120 mg/日）を摂取した場合については、次に示すとおり、血清ホルモン値に影響が出たという報告は少なく、また、報告された影響は臨床的に問題ないとされるものが多い。摂取量の数値は全てアグリコン換算値で示している。

なお、この理由としては、内因性の女性ホルモン（エストロゲン）濃度は低いこと等が考えられている。

- 分離大豆たんぱく質（35、56 mg/日）を 6 ヶ月間摂取：SHBG 影響なし、T4、遊離 T4、TSH、T3 の増加 58)
- ゲニステイン含有錠剤（36 mg/日）又は Ca を 12 週間摂取：ゲニステイン摂取群に更年期障害指数（KI）の有意な減少、子宮内膜の厚さに両群に差なし 59)。
- 大豆タンパク粉（43、87 mg/日）を 93 日間摂取：87 mg 摂取群において E1-S、E2、E1 減少、SHBG 増加。膣細胞、子宮内膜の生検において両群に有意差なし 60)
- 大豆抽出物、大豆粉、分離大豆たんぱく質（50～90 mg/日）を 12 週間摂取：ホットフラッシュ低下 61)62)63)
- 大豆イソフラボン含有錠剤（54 mg/日）を 12 ヶ月間摂取：ほてり回数 24%減少、子宮内膜の厚さへの影響を含めて副作用はなし 64)
- 大豆イソフラボン含有錠剤（61 mg/日）を 6 ヶ月間摂取：ほてり回数 40%減少、子宮膜肥厚、子宮、脳の血管収縮性については影響なし 65)
- 乾燥豆乳粉（69 mg/日）を 10 週間摂取：SHBG 増加 66)
- 大豆タンパク質（90 mg/日）を 6 ヶ月間摂取：TSH、T3、T4 に影響なし 67)
- 各種大豆製品（103 mg/日）を 6 週間摂取：有意な影響なし 68)
- 分離大豆タンパク質（107 mg/日）を 6 週間摂取：上腕動脈の閉塞後のフロー速度は大豆タンパク質投与時に有意に低かった。生化学的な心疾患のリスク因子に影響はなかった。血清中の E1、E2、FSH の量に変化はなかった 69)
- 大豆抽出物（110 mg/日*）を 6 ヶ月間摂取：認識行動の改善 70)
- 分離大豆タンパク質（118 mg/日*）を 3 ヶ月間摂取：イソフラボンは閉経後女性においてエストロゲン様作用を示さないと結論 71)
- 大豆粉（120 mg/日）と E2（0.5、1.0 mg/日）との 3 ヶ月間併用摂取：全群において子宮内膜の厚さや、上皮細胞の増殖などの変化は同様であった。イソフラボンに E2 投与による子宮内膜過形成を抑制する効果なし 72)

*：配糖体・アグリコンの別不明

3.5.3 男性

男性が大豆イソフラボンを摂食した場合については、次に示すとおり、幾つかの報告がされており、血清ホルモン値の一部が変動したとされているが、臨床的に問題ないとされるものが多い。摂取量の数値は全てアグリコン換算値で示している。

- 男性に豆腐、大豆イソフラボン含有錠剤、大豆タンパク飲料（40～119 mg/日）を4週間～1年摂取させた場合、ホルモン系の数値に影響がなかった 73)74)75)。
- 男性が大豆イソフラボン含有カプセル（1～16 mg/kg/日）を単回摂取した場合に、イソフラボン摂取による影響として、食欲不振（4、8 mg/kg/日）、浮腫（4 mg/kg/日）、腹痛（8 mg/kg/日）が観察された。その他リパーゼやアミラーゼの上昇、白血球減少、低リン酸血症等が観察されたが臨床学的な異常はなかった 76)。
- 前立腺腫瘍に罹患している男性が大豆イソフラボン（300～900 mg/日）を28～84日摂取した場合、女性ホルモン様作用による症状が認められ、男性ホルモンは減少したとの報告がある。ヒト血漿リンパ球を用いた遺伝毒性についての研究においては、影響は認められなかった 77)78)。
- 岐阜県高山市における日本人男性を対象とした疫学調査により、エストラジオール濃度と大豆摂取の間に負の相関がある 79)。
- 日本人男性を対象とした別の試験においては、大豆イソフラボン（30 mg/日）を2ヶ月摂取した場合、エストロンに上昇傾向が認められたが、その他のホルモン値に影響はなかった 80)。

3.5.4 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児

胎児・乳幼児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）に関しては、特に、妊娠初期における胎児への影響の可能性を含め、大豆イソフラボンが胎児・乳児に与える影響については、次に示すとおり、様々な報告がされている。

また、Natural Medicine の大豆についての見解には、「大豆の持つエストロゲン様作用に関して、胎児の発育に影響する可能性があるため、妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているので避けたほうが良い」旨記載がされている 33)。

乳児については、古くから大豆調整乳の摂取が行われてきていることから、大豆調整乳の摂取に関する知見が幾つか報告されている。

- 妊娠期の食事摂取内容と、出生男児の尿道下裂との関係について調査した報告によると、妊娠前期における菜食主義食と出生男児の尿道下裂の発生には有意な相関が認められたとしている。81)。
- 若年成人（20-34 歳）について、乳児期における大豆製品の曝露と生殖性の健康についての関連性を調べた、後ろ向きコホート研究では、乳児期に大豆製品に曝露した女性における月経性出血期間の延長や、生理期の不快感等は偶然に起こるかもしれないとしている 82)。
- 新生児のイソフラボン濃度は母親のそれと類似しており、胎児に対して胎盤輸送が起こっていることが示唆されている。またイソフラボンは母乳中に排泄されるが、大豆ベース食を摂取した母親のイソフラボン濃度は低いとする報告もある

83)84)85)。

- 大豆調整乳を通常約 1000ml 摂取する 4 ヶ月の乳児は、28～47mg/日（約 4.5～8 mg/kg/日）の総イソフラボンを摂取している。血漿中のゲニステイン及びダイゼイン濃度は、牛乳や母乳を摂取している乳児に比べて有意に高かったとされている。85)
- また、大豆ベースの乳児食を摂取している 2.5～5 ヶ月の乳児の血漿中のイソフラボンを測定したところ、イソフラボンの硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体のみが乳児の血漿中に認められたが、これらは速やかに排泄されるであろうと考察されている 86)。
- 120 組の双生児の女子を対象にしたケースコントロール試験において、2 歳までに認められた早熟な乳房発育と乳児用大豆食の摂取には弱い関連性が認められたとされている 37)。
- 医薬品として用いられているホルモン剤（エストロゲン）の医薬品添付文書においては、思春期前の小児に対しては、骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがあるとして慎重投与となっている 87)。
- また、小児における低身長症治療においても、性ホルモン治療は骨端閉鎖をきたすとして、治療開始時期について検討が必要であるとしている 88)。

3.5.5 その他のヒト試験

主に男性の高齢者に大豆イソフラボン（83 mg/日）を 1 年摂取させた場合、血清中 IGF に影響はなかったとする報告がある 89)。

また、疾病を有する者の大豆イソフラボン摂取について、次に示すとおり、報告されている。

- 高脂血症のヒトが大豆イソフラボン含有大豆製品（53 mg/日）を 1 ヶ月摂取した場合、総コレステロール、LDL コレステロール、酸化 LDL 値の低下が認められるが、ホルモン系の検査値には影響がなかった 90)。

3.6 その他

3.6.1 甲状腺機能への影響に関する報告

甲状腺機能への影響に関わる幾つかの動物試験、ヒト試験が報告されており、ヨウ素欠乏状態において、イソフラボンは甲状腺ペルオキシダーゼの活性を阻害するとされている。このため、1960 年代より、乳児用の大豆調整乳へのヨウ素添加が行われている国がある。

わが国においては、海草類等の食品からのヨウ素摂取量が多いことから、成人に関しては甲状腺機能への影響については基本的に問題ないと考えられる。しかしな

がら、乳幼児が海草類を摂取することはまれであることから、大豆イソフラボンの摂取に問題がないとは言い切れない。

3.6.1.1 動物試験

- 雌ラットにおいて大豆摂取とヨウ素欠乏は、相乗的に甲状腺濾胞細胞の過形成の誘導、血清甲状腺刺激ホルモン濃度や甲状腺重量の増加、甲状腺と脳下垂体の超微細構造的な変化を引き起こすとする報告がある 91)。
- ヨウ素欠乏条件下の雌ラットにおいて、大豆摂取は甲状腺組織病理学的な変化をもたらさなかったとの報告がある 92)。
- 通常食餌下のラットに大豆イソフラボンを 0.34～39.9 mg/kg/日 (アグリコン換算) 与えたところ、濃度依存的に甲状腺ペルオキシダーゼが低下したが、甲状腺重量やホルモン濃度への影響は認められなかったとする報告がある 93)。

3.6.1.2 ヒト試験等

- 甲状腺ホルモン欠乏はヒトにおいて甲状腺腫を作ることが知られており、大豆ベース食のみを与えられた乳児において報告がある 11)。
- ヨウ素欠乏状態において、ゲニステイン及びダイゼインは、ヨードチロニンホルモン合成に含まれる酵素である甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) の活性を阻害するとの報告があり、1960 年代に乳児の大豆調整乳にヨウ素の添加が始まった 11)。
- 大豆調整乳を摂取していた男子乳幼児が、先天性甲状腺機能低下症と診断され、生後 11 日目より T3 治療が開始されたが、乳児の甲状腺機能低下症は、乳児の食事を牛乳に変えるまで続いたとの報告がある 11)。

3.6.2 がん等のリスクに関する報告等

大豆イソフラボン等の植物エストロゲンについては、乳がん等エストロゲンに感受性の高いがんの発生リスクに関する懸念が考えられている。

なお、大豆イソフラボンの摂取は、*in vivo* 試験において、乳がんの発症に対しては抗エストロゲン作用を示すとの報告もある。

3.6.2.1 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係

大豆イソフラボンの摂取と乳がん等エストロゲンに感受性の高いがんの発生リスクに関して、次の示すとおり、幾つかの報告がなされている。

なお、現在までに入手可能な知見では、大豆イソフラボンの摂取が女性における乳がんリスクの増加に直接関連しているとの報告はない。

- 厚生労働省研究班が行った、「多目的コホート研究 (JPHC 研究)」(40～59 歳の女性を対象にした 10 年間の前向き追跡調査) においては、大豆製品の摂取に関

し、分析が行われている。

この結果、みそ汁やイソフラボンを頻繁に摂取した場合、乳がんのリスクが低減されたと結論付けられている 94)。

- 男性がん患者 13 名（前立腺がん患者 11 名、大腸がん患者 2 名）に対して、大豆イソフラボン（120～480 mg/日*）を単回投与した場合、毒性的影響は認められなかったとする報告がある 95)。
- 大豆イソフラボンアグリコン錠剤 150 mg/日（179 名）又はプラセボ（197 名）の 5 年間の摂取試験を行い、試験開始時、30 ヶ月目、及び試験終了時に子宮内膜を採取し、病理組織学的解析を行った。その結果、5 年間のイソフラボン摂取により、3.8%の被験者に子宮内膜の増殖が認められたが、がん組織は検出されなかったとの報告がある 96)。

*：配糖体・アグリコンの別不明

3.6.2.2 その他、ホルモン剤（医薬品）における摂取上の留意事項等

経口摂取のホルモン剤（医薬品）の添付文書等について、有害性に関する留意事項を、次のとおり整理した。

- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンと黄体ホルモンとの混合ホルモン補充療法に関し、以下のような注意情報が医薬品添付文書等に記載されている。
 - ・ ホルモン補充療法（HRT）と乳がんの危険性について、米国の閉経後女性を対象とした無作為化試験の結果、結合型エストロゲン製剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳がんになる危険性が対照群に比べ有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある 97)98)。
 - ・ また、HRT と冠動脈性心疾患の危険性 99)、HRT と脳卒中の危険性 100)、HRT と認知症の危険性 101)について、それぞれ対照群に比べ有意に高くなるとの報告がある。
- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンの長期の服用による卵巣がんの危険性の上昇についての注意情報が、医薬品添付文書等に記載されている 102)103)。
- 前立腺がんの治療等に用いられているエストロゲン剤の医薬品添付文書等に記載されている重大な副作用には、血栓症や心不全、狭心症があらわれることがあるとされている 104)。
- Natural Medicine に記載されている見解で、「妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているので避けたほうが良い」28)旨については、これをわが国の医薬品に例えると、ホルモン補充療法等で用いられるホルモン剤（内服錠剤）の場合は 1 回 0.1～1 mg（1 日 1～2 回）、結合エストロゲン内服錠剤では 1 日に 0.625 mg～3.75 mg を服用、イソフラボン誘導体では 1 回 200 mg（1 日 600 mg）の服用とされている。

3.6.3 国際的な検討状況

3.6.3.1 英国食品基準庁 (FSA) での検討状況

FSA では、植物エストロゲン物質に関する評価 (Pytoestrogens and Health (May,2003)) 37)において、食事由来の植物エストロゲン摂取による健康への影響について検討が行われている。

報告においては、植物エストロゲンの生理活性は、エストロゲンレセプターを介してアゴニスト・アンタゴニストへ誘導され得ることのメカニズムが複雑であること、また動物とヒトとの種差、体内動態や性発達の差、人種や過去の植物エストロゲンへの暴露量による作用の差を指摘している。また、多くの動物実験は高用量の植物エストロゲンを投与しており、これらの実験状況は、ヒトの食事による暴露と同等とではないことから、解釈が困難であるとしている。

また、平均的な植物エストロゲンの摂取量を上回っていると推定される人口集団 (菜食主義者、東洋人、大豆製品やサプリメントの消費者) について、これらの人々は代謝や生物活性に大きな個人差を持ち、特にイコールの産生に關与する腸内細菌叢に違いがあるとしている。しかしながら、これらの人々における、母体から胎児への植物エストロゲン輸送による影響や、甲状腺機能低下症への影響等に関しては、まだ解明されていないとしている。

さらに、植物エストロゲンが有益であるとしたヒト試験報告の多くは、成人を対象とした短期間の介入試験であり、早期 (若幼年) の植物エストロゲンの暴露による、後年の疾病リスク影響の可能性について言及していないとした上で、更年期障害、骨粗しょう症、心臓血管疾患やがんについて考察している。

また FSA は、将来のリスクアセスメントに向けた、推奨される研究について次のような研究を掲げている。

- 大豆イソフラボンを含む植物エストロゲンを大量摂取する人口群に関する研究と、その健康影響について
- 乳児に対する大豆乳の使用についての解明
- 大豆乳を与えられた乳児への植物エストロゲンの影響の可能性について
- 植物エストロゲンの摂取と、甲状腺機能低下症との関係について
- 植物エストロゲンの作用メカニズムの解明
- 植物エストロゲン摂取による乳がん、前立腺がん、骨粗しょう症との関連性を分析するための前向きコホート研究、この場合、イコールのような代謝産物の役割について考慮すべきである。

また、同様にしてサプリメント分野に関しては、以下のような研究を掲げている。

- 植物エストロゲンの *in utero* 影響は不明であり、妊娠期の植物エストロゲンの暴露が、胎児や小児期へ続く健康影響についての研究
- ホルモン作用を持つような薬物と、植物エストロゲン摂取による相互作用について
- 人種間の植物エストロゲン代謝の差について

さらに、FSA の年次報告書（2004 年）では、植物エストロゲン摂取と乳がんや前立腺がん発達の関連リスクについての大規模な前向きコホート研究による分析、甲状腺機能欠乏症の患者を対象とした大豆イソフラボンを用いた二重盲検クロスオーバー試験、乳がんの診断を受けた閉経後女性における植物エストロゲンの摂取に関する分析が、今後進められる予定とされている 105)。

3.6.3.2 米国食品医薬品局（FDA）での検討状況

FDA では、大豆タンパク質と冠状動脈性心臓疾患との関係を示す健康強調表示（Health claim）承認に係る審議 106)において、大豆イソフラボンの持つエストロゲン様作用について、がん細胞の増殖作用、生殖能力やホルモン濃度への影響、成長発達への影響等の観点から議論されている。

大豆イソフラボンやその他の植物エストロゲン物質は、生物を用いた試験により、摂取量や摂取形態、及び内因性のホルモンレベルによって、エストロゲン作用、及び抗エストロゲン作用を持つことが知られているが、それらは内因性、または DES（ジエチルstilbestrol）のような合成エストロゲンに比べ、より可能性が低いとしている。また、イソフラボンの代謝・排泄には個人差があり、調査報告等によりそれらは摂取期間や性別によって異なることが明らかにされている。これらのことを踏まえた上で、FDA では、大豆によるエストロゲン作用は非常に限定されているとし、有益性及び有害性についての議論はいまだに明確でないことから、この時点での議論においては、ヒトにおける食事性大豆イソフラボンの有害性について十分に立証していないとしている。

3.6.3.3 仏食品衛生安全庁（AFSSA）での検討状況

AFSSA は植物エストロゲンに関する報告書（2005 年 3 月）107)における「食品から摂取する植物エストロゲンの安全性及び有益性—勧告」の報告書において、イソフラボンを含む植物エストロゲン物質のエストロゲン様作用について種々の観点から考察されている。

報告書の結論においては、植物エストロゲンの摂取による健康影響（リスク）が考えられない量として、イソフラボンアグリコン 1 mg/kg 体重/日が示されている。また、大豆タンパクを主成分とする調理食品を摂取する乳幼児は、その食品中の植物エストロゲンを 1 mg/L に制限すべきとしている。さらに、乳がん患者及び本人又は家族に乳がんの病歴のあるヒトは、腫瘍増殖及び増大のリスクを考慮し、摂取を制限すべきとしている。

また、特にサプリメント形態の食品や、乳幼児用調理食品については、イソフラボン含有量を消費者に情報提供すべきとしている。このため、豆腐、味噌、豆乳等の大豆を主成分とする食品については、イソフラボン X mg を含むこと、適度に摂取すること、及び 3 歳に満たない子供には勧められないことを表示することを勧めている。

さらに、サプリメント形態及び強化食品については、イソフラボン含有量の他、1 日当たり 1 mg/kg 体重を超えてはならないこと、本人又は家族に乳がんの病歴のある女性には勧められないこと、医師に相談することを表示するよう勧告している。

4. 安全性評価に係る検討

4.1 試算の考え方

3.3.2 において行った、通常の大豆イソフラボン摂取量の試算を基に、それぞれの性別・年齢階層別において、安全性に問題がないと考えられる摂取の目安量の設定について、できる限り定量的な検討を試みるため、幾つかの試算を行った。

検討対象としては、現在までに入手したデータのうちから、まず *in vivo* の試験、特にヒトにおける摂取量と内分泌機能への影響を検討した。エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、甲状腺ホルモンを含む、臨床生化学検査値を比較して、イソフラボン摂取量と相関傾向を示す検査値について検討した結果、これらの内、測定時期やデータ量からエストロゲンが比較対象として、最も信頼性が高いものと判断した。

試算については、内分泌かく乱の観点から、特にイソフラボンのエストロゲン作用に関する情報が最も多かった閉経前の女性について行った。特にデータ量が豊富であった卵胞期の血清エストラジオール値を基準とし、閉経前女性の試験内容について検討したところ、内因性のエストロゲンレベル（低下）とイソフラボン摂取量との間には相関傾向が認められた（3.5.1 の閉経前女性の項で整理した試験データ参照）。

また、エストロゲンに対する感度が高いと考えられる閉経後の女性（フィードバック機構が低下していると考えられる）については、エストロゲン補充による利益に関する情報が主体であり、発がん等の有害性に関する情報が、予想されるよりも少なかったことから、閉経前女性での検討結果を踏まえ、閉経後の女性、男性について、安

全性に問題がないと考えられる摂取の目安量の設定について検討した。

試算 1、2 は、内因性のエストロゲンレベル（低下）とイソフラボン摂取量との関係の定量的な試算をすべく、医薬品として用いられているエストラジオール（E2）製剤の添付文書等の情報を参考とすることも考え、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験のデータを用いて試算したものである。

なお、いずれの試算も、現在までに入手したデータ（現時点での科学的文献等の知見）をもとにして行ったものであり、それぞれに不確実な要因等が考えられたので、これを併記した。

4.2 イソフラボンとE2のレセプターへの結合能を比較（試算 1）

大豆イソフラボン及びエストラジオール（E2）のエストロゲンレセプター（ER）への結合能（親和性）について、*in vitro* 試験をもとに比較、数値化し、経口医薬品（ホルモン剤）が効果を示す量（用法用量）での影響と比較することで、大豆イソフラボンの安全な摂取量の設定ができるのではないかと考えのもと試算を行った。なお、医薬品としては、具体的には、エストロゲン製剤（結合型エストロゲン0.625mg/1錠など）を想定した。

試算 1 の結果を別紙 2 に示した。

これら結合能に関する試験については、もととなっている試験の試験系が異なっていたことから、算出された値に違いは見られたものの、概ね同様の結果を示すものであったと考えられる。

4.3 イソフラボンが直接的に血清中 E2 濃度と与える影響(内因性 E2 レベルの低下)を医薬品の経口ホルモン剤と比較（試算 2）

イソフラボン摂取により直接的に内因性の E2 が低下すると考えると、この低下の程度と、経口医薬品（ホルモン剤）が E2 を下げる程度とを比較することで、大豆イソフラボンの安全な摂取の目安量の設定ができるのではないかと考えのもと試算を行った。なお、医薬品としては、具体的には、エストロゲン製剤（結合型エストロゲン 0.625mg/1錠 110）などを想定した。

試算には、大豆食を含む通常の食生活に加え、豆乳 400ml/日（総イソフラボン摂取量 75.7 mg/日）を 2 月経周期摂取させた試験を用いた。この試験を用いた理由は、日本人 21 名の試験で、かつ、臨床検査に用いられた血清の採取時期が月経周期に合わせて統一されたデータであったこと、また、通常の食生活に上乗せして被験食（豆

乳)を摂取させた試験であったことから、実際の食生活の実態に即していると考えられたためである。

試算2の結果を別紙3に示した。

なお、閉経前の女性におけるE₂の月経周期中での変動が個人によって大きく異なる可能性があることや、本試験のデータは豆乳中のゲニステインとダイゼインの合算で、腸管内でダイゼインからより活性の高いイコールが生成されることは考慮されていないこと等が、試算の不確実な要因として考えられる。

4.4 試算結果に基づく考察

4.2及び4.3の試算結果等から判断すると、閉経前の女性(日本人)においては、通常の食生活において、1日当たりエストロゲン製剤(結合型エストロゲン0.6mg程度)とほぼ等量の大豆イソフラボンを摂取しているのではないかとの推察が考えられる。その根拠としては、閉経前の女性には、内因性エストロゲンのフィードバックループがあることから、外来性的大豆イソフラボン等のエストロゲン作用(アゴニスト作用とアンタゴニスト作用が想定される場合は、その総体としての作用)が、内因性エストロゲン値の変動として現れることとなると考えられるからである。

また、通常の食生活に上乗せして大豆イソフラボンを摂取することにより、上記の推察のほぼ倍量(1.3mg程度)のエストロゲン製剤(結合型エストロゲン)を加えて摂取すると推察できると考えられる(別紙3参照)。医薬品である結合型エストロゲンの用法用量は0.625~1.25mg(1~2錠)であり、この量は医師の管理下で適切に処方される治療用量であることを考えると、これに相当する量を加えて摂取することは、内分泌かく乱の観点からは、明確に安全とはいえないと考えられる。

なお、*in vitro*試験の結果については、現時点では、イソフラボンのエストロゲン様作用を検討する試験からの情報が主体であり、抗エストロゲン作用を検討する試験の情報は含まれていない(正確に抗エストロゲン作用を検出する実験は引用していない)。また、ヒト*in vivo*試験では、観察された結果は、イソフラボンのエストロゲン作用と抗エストロゲン作用の総和として得られたものであると考える。イソフラボンの選択的エストロゲン受容体調節因子(SERM: selective estrogen receptor modulator)としての作用を解明するためには、そのような作用を適切に観察する試験を実施することや、分子生物学的なメカニズム解析を行うことが必要となると考えられる。

4.5 大豆イソフラボンの摂取量と安全性について

まず、閉経前の女性において、安全性に問題がないと考えられる大豆イソフラボンの摂取目安量の設定について考察した。

まず、3.3.2 で求めた閉経前の女性における大豆イソフラボンの平均摂取量の幅とこれまでに得られた閉経前の女性における大豆イソフラボン摂取試験（E2 の変動）の関係を整理した（別紙4）。

また、さらに摂取の変動幅を考慮するため、平均摂取量に標準偏差値を加えた量を算定したところ、次の表のとおりとなった。なお、閉経前女性に関するデータは別紙4にも加えた。

平成14年国民栄養調査結果より試算した、1日当たりの平均イソフラボン摂取量と標準偏差値

	総数 (男女平均)	閉経前女性 (15～59歳)	閉経後女性 (50歳以上)	男性 (15歳以上)	その他の年齢層 (～14歳、男女)
平均イソフラボン摂取量	31.1 (16.6～42.1)	27.4 (21.3～33.4)	35.0 (33.4～34.1)	33.3 (26.0～42.1)	20.7 (16.6～24.7)
平均＋標準偏差値の摂取量	66.1 (34.6～85.8)	59.0 (47.8～68.8)	70.9 (68.2～75.8)	70.3 (56.9～85.8)	41.0 (34.6～47.5)

* 標準偏差については、豆類及び調味料・香辛料についての標準偏差値より大豆製品、みそ、しょうゆ相当分を算定した。

(イソフラボン摂取量(アグリコン換算値)mg/日/人)

以上のことから、4.4での考察を含めて判断すると、閉経前の女性における大豆イソフラボン（アグリコン換算）の平均摂取量に標準偏差値を加えた程度の量（アグリコン換算50～70mg程度；平均60mg程度）は、医薬品であるエストロゲン製剤（結合型エストロゲン）の摂取から考察した安全性の程度に概ね相当するものと考えられることから、この量を超える摂取については、明確に安全とは言い切れないと考える。

なお、現在までに入手したデータでは、大豆イソフラボンを多食しているヒトが存在することが明らかとなっている（3.3.3項及び別紙4参照）が、調査時期が限られていると考えられることや、これら多食者での血清中のE2等のデータは示されていないこと等から、現時点で、大豆イソフラボンの多食者に関する内分泌かく乱作用（内分泌機能への影響）についての評価は出来なかった。

次に、閉経後女性、男性における大豆イソフラボンの摂取量と安全性に関して評価した。

閉経後の女性では、現在入手可能なデータは、主にその補充療法としての有効性に焦点が当てられており安全性に問題があると判断することはできないが、生物学的にはフィードバック機構が減弱していることから、外来性のエストロゲン作用が直接的に影響することが考えられる。このことに関するエストロゲン感受性臓器の発がん等の有害性に関する科学的知見が少ないこと等を併せて考えると、有効性の認められる摂取量を超えて摂取するような場合は、リスクを増大させる可能性が否定できない。また、男性についても、エストロゲン感受性臓器に関しては同様に考察できる。

以上のことから判断すると、閉経前の女性よりも外来性エストロゲンに対する感度が高いと考えることが妥当である閉経後の女性及び男性においても、少なくとも1日当たり的大豆イソフラボンの摂取が、平均摂取量に標準偏差値を加えた程度の量（閉経後の女性でアグリコン換算 70～76mg 程度；平均 71mg 程度、男性でアグリコン換算 60～86mg 程度；平均 70mg 程度）を超えると、明確に安全とは言い切れないと考えられる。

また、今回の試算等では、現在までに得られるデータ等からは、腸管内でイコールの産生が可能である者を区別して考慮することはできなかった。すなわち、大豆食品摂取後のイコール産生には大きな個人差があり6～7割のヒトでは検出されないという報告もあることから、今回の検討された集団も何割かのイコール非産生者が含まれた条件での結果であると考えられ、仮にイコール産生者のみを対象に検討したとすると、より少量の大豆イソフラボン摂取により同等の結果が得られる可能性も考えられる。よって、これらの者が継続して多量に摂取することが、発がんリスク等の観点等からは、リスク要因となる可能性は否定できないと考えられる。

また、現在までに入手したデータに、大豆イソフラボンの摂取と医薬品（エストロゲン製剤等）との併用に関する健康影響についてはなかった。

4.6 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）

胎児・乳幼児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）については、十分なヒト試験のデータがなかったことから、動物試験の結果から、ヒトでの健康影響の可能性を推察した。

この結果、現在までに入手したデータからは、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露による健康影響（リスク）の可能性が懸念され、また、胎児において、ゲニステイン等が臍帯を通じて胎児の血中に移行していることは明確とされている。これらの作用に閾値が存在するか否かは、現在も専門家による議論が行われており、観察する項目によっては、用量・作用関係が単調増加関係にない（いわゆる逆 U 字型の用

量・作用関係を示す) という報告もある。

よって、ヒト胎児における暴露の程度や、その結果、将来的にどのような健康影響が胎児に生じる可能性があるかについては、現時点で科学的に明らかにされていないことから、胎児については、現時点で、安全性上の量的な目安を科学的に判断することはできなかった。なお、妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）においても同様に考察できる。

大豆調整乳は、乳糖不耐症などのために乳幼児に用いられていると考えられるが、その結果として長い食経験があり、また、それを踏まえた有害性に関する調査研究が多く報告されている。その中には軽度のホルモン作用を示唆する報告もあれば、乳幼児の特殊性として、大豆イソフラボンの抱合体比率が高い可能性や、排泄能が高いなどの仮説を提唱するものもある。

このため、大豆調整乳の乳幼児による摂取については、その代用乳としての必要性とこれまでの経験に鑑みると、不可欠なものと考えられるが、これ以上の（つまり、代用乳に加えての更なる）大豆イソフラボンの追加摂取に関しては、現時点では科学的知見が十分得られているとは考えられず、明確に安全であると判断することはできないと考える。

また、小児については、現在までに入手したデータでは、医薬品として用いられるホルモン剤（エストロゲン）に関する骨端閉鎖、性的早熟等の知見は得られているが、安全性上の量的な目安を科学的に判断することはできなかった。

5. 安全性評価の結果

わが国においては、これまで、大豆イソフラボンを含む多種多様な食品が日常的に摂取されてきており、このことにより、女性における乳がんの発生率が低減されているといった、有効性に係る報告がなされていることは事実として承知している。しかしながら、一方では、内分泌かく乱作用の観点から、各国等においても、大豆イソフラボンを含む植物エストロゲンに係る科学的な研究が進められており、例えば、胎児期における植物エストロゲンの暴露（摂取）が、将来的な発育不全等の何らかの健康影響に繋がっている可能性があるのではないかとといった、安全性上の懸念が報告されていることも事実として承知している。

大豆イソフラボンのエストロゲン様作用は、同じ作用点で「有効性」側と「危険性」側に働くことから、特に大豆イソフラボンに係る内分泌かく乱作用ということに焦点を当て、研究中の事例等も含む現時点での科学的知見について検討を行った。検討に

当たっては、これまで日常的に摂取されてきている量（食経験上の大豆イソフラボンの摂取量）に加えて、どの程度の量の大豆イソフラボンを含む食品を継続的に摂取し続けた場合に、ヒト健康影響に及ぼす可能性が考えられるか、ということ考えた。

この結果、特に、胎児のように自らその摂取をコントロールできない場合や、妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）・乳幼児などにおいては、4.6に示すとおり、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の問題がないか、現時点で科学的に判断することはできなかった。

また、閉経前・閉経後の女性、及び男性については、大豆イソフラボンを含む食品の総摂取量が、4.5に示した大豆イソフラボン（アグリコン換算）の平均摂取量に標準偏差値を加えた程度の量の範囲内になるように適切にコントロールを行うことが出来るのであれば、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の問題はないものと考えられる。

以上が現時点の科学的知見に基づく検討の結果であるが、大豆イソフラボンの植物エストロゲンについては、現在も内分泌かく乱作用の観点からの研究等が進められている分野でもあることから、これらを注視するとともに、将来的に新たな知見等が得られた場合には、再度評価を行う必要があると考える。

なお、現在、日常的な食生活の中で摂食されている豆腐、納豆等のわが国の伝統的な大豆加工食品を含む大豆イソフラボンの総摂取量では、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の懸念はないと考えられるので、念のため申し添える。

(引用文献)

- 1) Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wahala K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br. J. Nutr.* (2003)89: S45-58.
- 2) Barnes S, Sfakianos J, Coward L, Kirk M. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv. Exp. Med. Biol.* (1996)401: 87-100
- 3) Turner JN, Tech ScB, Thomson M, Hons ScB, Shaw CI. Bioactive isoflavones in functional foods: The importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr. Rev.* (2003)61: 204-13
- 4) Doerge RD, Chang CH, Churchwell IM, Holder LC. Analysis of soy isoflavone conjugation in vitro and in human blood using liquid chromatography-mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* (2000)28: 298-307
- 5) Ahang Y, Hendrich S, Murphy PA. Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *J.Nutr.*(2003)133: 399-404
- 6) Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJJ, Badger TM. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *Am.J.Clin.Nutr.* (2002)76: 588-94
- 7) Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition(2001):2047
- 8) 関沢純, 大屋幸江. 植物エストロゲン物質の日本人の健康への定量的リスク・ベネフィット解析. *日本リスク研究学会誌*(1999) 11: 75-82.
- 9) Kuiper GGJM, Lemmen JJ, Carlsson BO. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*(1998)139: 4252-4263
- 10) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Dose-Response Studies. *Environ. Health Perspec.* (2003) 111: 1530-1549
- 11) Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: A safety review. *Nutr Rev.* (2003) 61: 1-33.
- 12) King RA. Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. *Am.J.Clin.Nutr.* (1998)68: 1496s-1499s
- 13) -Final report- Technical discussion on the health and safety aspects of the Government of Canada action plan.(2002): 28
- 14) Ishimi Y, Arai N, Wang X, Wu J, Umegaki K, Miyaura C, Takeda K, Ikegami S. Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* (2000)274: 697-701,

- 15) Zheng Y, Hu J, Murphy PA, Alekel DL, Franke WD, Hendrich S. Rapid gut transit time and slow fecal isoflavone disappearance phenotype are associated with greater genistein bioavailability in women. *J.Nutr.* (2003)133: 3110-3116
- 16) Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M. Isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J.Nutr.*(2000)130: 1695-1699
- 17) 関本幸代, 澄川一英, 武田英二. 健康者に対するカルシウム・イソフラボン含有錠剤を大量摂取した時の安全性の検討. *健康・栄養食品研究*(2004)7: 11-20
- 18) 家森幸男, 太田静行, 渡辺昌. 大豆イソフラボン. *幸書房*(2001)55-57
- 19) 40～60 歳の女性についてイソフラボン強化味噌摂取による血中イソフラボン濃度の経時変化の確認試験: *社内報告書*(2004)
- 20) Setchel KDR, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical. *J.Nutr.* (2003)133: 1027-35
- 21) Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2003) 77: 1459-65
- 22) King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daizein and genistein after a single soy meal in humans; *Am.J.Clin.Nutr.*(1998) 67: 867-72
- 23) Lu LW, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 α -hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Research* (2000) 60: 1299-1305
- 24) Richelle M, Pridmore-Merten S, Bodenshtab S, Enslen M, Offord EA. Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by beta-glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. *J.Nutr.* (2002)132: 2587-92
- 25) 平山和宏. 大豆イソフラボン類の代謝と腸内フローラ. *腸内細菌学会誌*(2005) 19: 17-23
- 26) 健康・栄養情報研究会. 国民栄養の現状. 平成 14 年厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版 (2004)
- 27) 厚生科学研究 (生活安全総合研究事業) 食品中の植物エストロゲンに関する調査研究 (1998)
- 28) Wakai K, Egami I, Kato K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr. Cancer* (1999)33: 139-45
- 29) Miyazaki H, Abe M, Terada H, Tamura Y, Miyabe M. Daily intake of isoflavones according to a total diet study in Nagoya city. *Ann. Rep. Nagoya city public health res. inst.*(2001) 47: 25-28

- 30) 厚生科学研究（生活安全総合研究事業）より計算
- 31) Kimira M, Arai Y, Shimoi K, Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J. Epidemiol.*(1998) 8: 168-75.
- 32) Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinae N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J. Nutr.* (2000) 130: 2243-50.
- 33) Natural medicine comprehensive database(2003): 1208-12
- 34) Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein: *Cancer Res.* (2001) 61: 4325-8
- 35) Winsniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart P. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J.Urol.*(2003) 169: 1582-1586
- 36) Harrison RM, Phillippi PP, Swan KF, Henson MC. Effect of genistein on steroid hormone production in the pregnant rhesus monkey. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1999) 222: 78-84.
- 37) Committee on Toxicity. Phytoestrogens and health. Food standard agency (2003)
- 38) Medlock KL, Branham WS, Sheehan DM. The effects of phytoestrogens on neonatal rat uterine growth and development. *P.S.E.B.M.* (1995) 208: 307-13
- 39) Kanno J, Onyon L, Haseman J, Fenner-Crisp P, Ashby J, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo estrogenic responses: phase1. *Environ. Health Perspec.* (2001) 109: 785- 794
- 40) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Coded Single-Dose Studies; *Environ. Health Perspec.* (2003)111: 1550-1558
- 41) Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, Korol DL, Wallig MA, Helferich WG. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* (2004)25: 211-218
- 42) Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Acute and Subchronic Toxicity studies of fermented soybean extract by Oral Administration in F344 Rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2002)63:105-118.
- 43) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J.Clin Endocrinol. Metab.*(2001)86: 3045-52.
- 44) Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products. *Br. J. Nutr.* (1995) 74: 587-601

- 45) Watanabe S, Terashima K, Sato Y, Arai S, Eboshida A. Effects of isoflavone supplement on healthy women. *Biofactors*. (2000) 12: 233-41.
- 46) Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC.: Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br. J. Cancer*.(2000)82: 1879-86.
- 47) Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr*.(1994) 60: 333-40.
- 48) Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. (1996) 5: 785-94
- 49) Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ, Thomas W, Slavin JL. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr. Cancer*. (1999)34: 133-9..
- 50) McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am. J. Clin. Nutr*. (1998) 68: 1431S-1435S.
- 51) Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundred NJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol Metab*. (1999)84 : 4017-24.
- 52) Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murohy S, Stanczyk FZ. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. (2004)13: 1736-44
- 53) Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab*. (1999) 84: 192-7.
- 54) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res*.(2000)60: 4112-21
- 55) Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J. Natl. Cancer Inst*. (1998) 90: 1830-5.
- 56) Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur. J. Cancer Prev*. (2003)12: 165-9.
- 57) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women : implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. (1996) 5: 63-70.

- 58) Persky VW, Turyk ME, Wang L, Freels S, Chatterton R Jr, Barnes S, Erdman J Jr, Sepkovic DW, Bradlow HL, Potter S. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am.J Clin.Nutr.* (2002) 75: 145-53. Erratum in: *Am.J. Clin.Nutr.* (2002)76: 695.
- 59) Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol.* (2003) 17: 45-9.
- 60) Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999)84: 3479-84. Erratum in : *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 448.
- 61) Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* (2000) 7: 105-11.
- 62) Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas.* (1995) 21: 189-95.
- 63) Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol.* (1998) 91: 6-11. Erratum in : *Obstet Gynecol* (2001)98: 702.
- 64) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. : Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause.* (2004) 11: 400-404.
- 65) Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil. Steril.* (2003) 79: 1112-7.
- 66) Pino AM, Valladares LE, Palma MA, Mancilla AM, Yanez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 2797-800.
- 67) Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. *J. Med. Food.* (2003)6: 309-16.
- 68) Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, Haney AF, Wilcox AJ, Mclachlan JA. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*(1995)80: 1685-90.

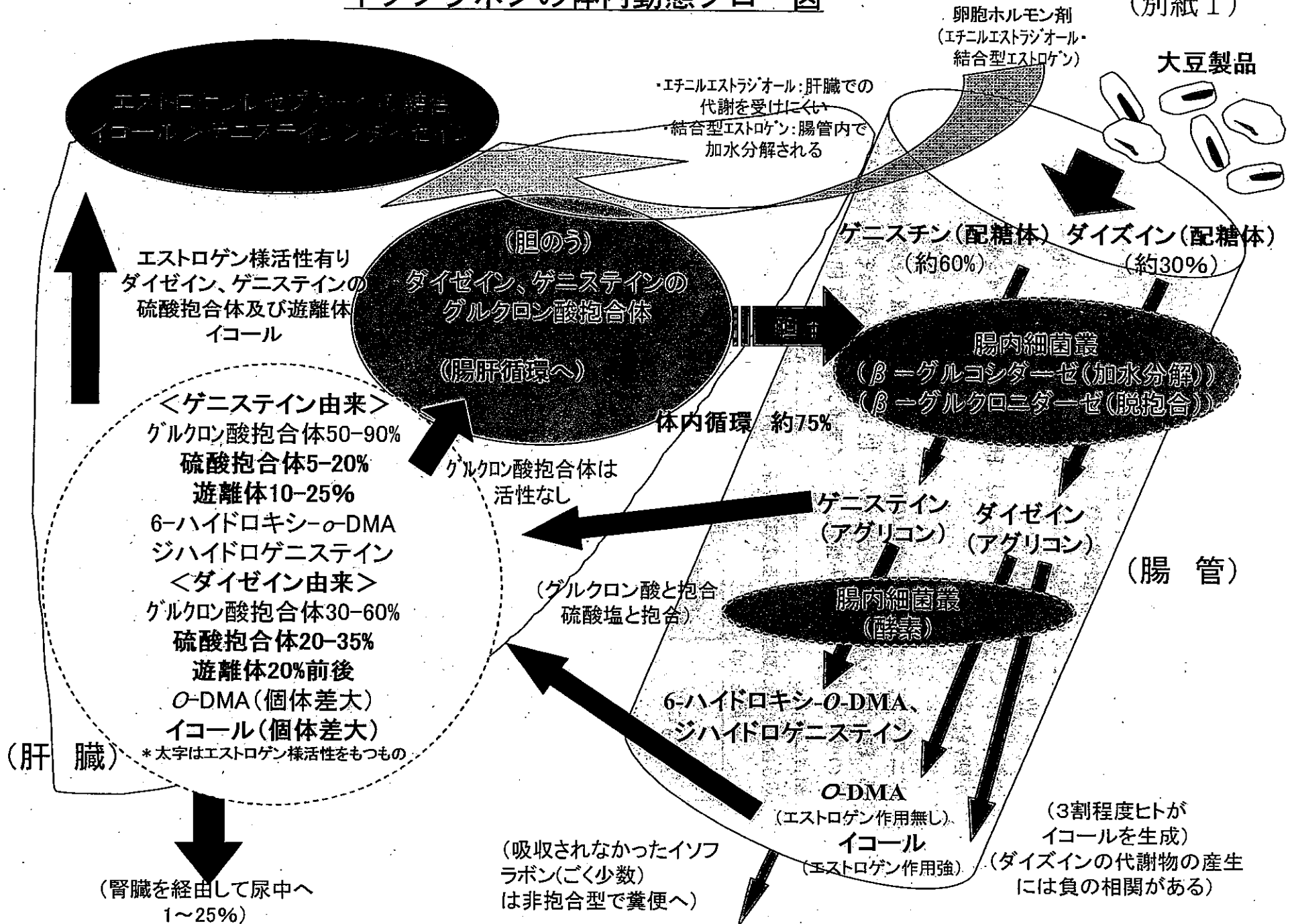
- 69) Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* (2003) 78: 123-30
- 70) Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause.* (2003) 10: 196-202.
- 71) Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2004) 79: 396-401.
- 72) Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, Oi RH, DeWire RE, Fritz MA. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause.* (2003) 10: 456-64.
- 73) Habito RC, Montalto J, Leslie E, Ball MJ. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males. *Br. J. Nutr.* (2000)84: 557-63.
- 74) Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clin. Sci. (Lond).* (2000) 100: 613-8.
- 75) Adams KF, Chen C, Newton KM, Potter JD, Lampe JW. Soy isoflavones do not modulate prostate-specific antigen concentrations in older men in a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2004) 13 : 644-8.
- 76) Busby MG, Jeffcoat AR, Bloedon LT, Koch MA, Black T, Dix KJ, Heizer WD, Thomas BF, Hill JM, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones : single-dose administration to healthy men. *Am. J.Clin.Nutr.* (2002) 75: 126-36.
- 77) Fischer L, Mahoney C, Jeffcoat AR, Koch MA, Thomas BF, Valentine JL, Stinchcombe T, Boan J, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical Characteristics and Pharmacokinetics of Purified Soy Isoflavones :Multiple-Dose Administration to Men with Prostate Neoplasia. *Nutr.Cancer.* (2004) 48: 160-170.
- 78) Miltyk W, Craciunescu CN, Fischer L, Jeffcoat RA, Koch MA, Lopaczynski W, Mahoney C, Jeffcoat RA, Crowell J, Paglieri J, Zeisel SH. Lack of significant genotoxicity of purified soy isoflavones (genistein, daidzein, and glycitein) in 20 patients with prostate cancer. *Am.J.Clin.Nutr.* (2003) 77: 875-82.
- 79) Nagata C, Inaba S, Kawakami N, Kakizoe T, Shimizu H. Inverse association of soy product intake with serum androgen and estrogen concentrations in Japanese men. *Nutr.Cancer.* (2000)36: 14-8.

- 80) Nagata C, Takatsuka N, Shimizu H, Hayashi H, Akamatsu T, Murase K. Effect of soymilk consumption on serum estrogen and androgen concentrations in Japanese men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2001) 10: 179-184
- 81) North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *British J. Urol.* (2000)85: 107-13
- 82) Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, Stallings VA, Drulis JM, Nelson SE, Hanson SA. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *J.A.M.A.* (2001) 286: 807-14.
- 83) Adlercreutz H. Human health and phytoestrogens. In : Korach, KS, ed. Reproductive and Developmental Toxicology. New York, NY : *Marcel Dekker, Inc.* (1998) : 299-371.
- 84) Adlercreutz H, Yamada T, Wahala K, Watanabe S. Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth. *Am. J. Obstet Gynecol.* (1999)180: 737-43.
- 85) Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet.* (1997) 350: 23-7.
- 86) Huggett AC, Pridmore S, Malnoe A, Haschke F, Offord EA. Phyto-oestrogens in soy-based infant formula. *Lancet.* (1997) 350: 815-6.
- 87) 医薬品添付文書:エストリオール錠 1 mg
- 88) 山口徹, 北原光男. 今日の治療指針. *医学書院*(2004) 956-957
- 89) Adams KF, Newton KM, Chen C, Emerson SS, Potter JD, White E, Lampe JW. Soy isoflavones do not modulate circulating insulin-like growth factor concentrations in an older population in an intervention trial. *J. Nutr.* (2003)133: 1316-9.
- 90) Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity--a controlled crossover trial. *Metabolism.* (2000)49: 537-43.
- 91) Ikeda T, Nishikawa A, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. *Carcinogenesis.* (2000) 21: 707-13.
- 92) Son HY, Nishikawa A, Ikeda T, Imazawa T, Kimura S, Hirose M. Lack of effect of soy isoflavone on thyroid hyperplasia in rats receiving an iodine-deficient diet. *Jpn. J. Cancer Res.* (2001) 92: 103-8.
- 93) Chang HC, Doerge DR. : Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2000)168: 244-52.

- 94) Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J. Natl. Cancer Inst.* (2003) 95: 906-13
- 95) Takimoto CH, Glover K, Huang X, Hayes SA, Gallot L, Quinn M, Jovanovic BD, Shapiro A, Hernandez L, Goetz A, Llorens V, Lieberman R, Crowell JA, Poisson BA, Bergan RC. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of unconjugated soy isoflavones administered to individuals with cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2003)12: 1213-21
- 96) Endometrial effects of long term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Fertility and sterility*(2004)82: 145-148.
- 97) Writing group for the Women's Health Initiative. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *J.A.M.A.* (2003) 289: 3243-3253
- 98) Million Women's Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study: *Lancet* (2003)362: 419-427
- 99) Writing group for the Women's Health Initiative. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* (2003)349: 523-534
- 100) Writing group for the Women's Health Initiative Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *J.A.M.A.* (2003)289: 2673-2684
- 101) Writing group for the Women's Health Initiative memory study. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *J.A.M.A.* (2003)289: 2651-2662
- 102) Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *J.A.M.A.* (2002)285: 1460-1465
- 103) Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *J.A.M.A.* (2002)288: 334-341
- 104) 医薬品添付文書:プロセキソール錠
- 105) Food Standard Agency .Research and survey programmes annual report 2004.
- 106) Department of health and human services Food and Drug Administration. Food labeling, Health claims; Soy protein and coronary heart disease, Final rule(1999)64: 57699-57731
- 107) AFSSA.Presentation du rapport sur "Securite et benefices des phyto-estrogenes apportees l'alimentation-recommandations.(2005)
- 108) 医薬品インタビューフォーム:アンジュ 21、アンジュ 28
- 109) 医薬品インタビューフォーム:リビアン 28
- 110) 医薬品添付文書:プレマリン錠

イソフラボンの体内動態フロー図

(別紙1)



(別紙2)

エストロゲンレセプター(ER)への結合能

1. 大豆イソフラボンのゲニステインとダイゼインは *in vitro* 試験では ER β により親和性が強く、その結合活性の強さは、

ER α : 天然エストロゲン (エストラジオール (E2)) の 1/1000~1/10000

ER β : E2 の 1/10~1/100

であり、ER への結合活性の度合いは、ER α では、ゲニステインはダイゼインより活性が強いとされる 8)。

2. ゲニステインやダイゼインなどの植物エストロゲンの ER への結合試験を行ったところ、ER α よりも ER β への結合において E2 を拮抗する。またその結合能はゲニステインの方がダイゼインよりも強い。ゲニステインは ER α より ER β に対し、約 20 倍強く結合した 9)。

〈結合能〉 E2 濃度に対する比率で計算、IC50 (結合 50%時の濃度) 値で示し、E2 の結合能を 100 とした。

化合物	結合能 (可溶性レセプター結合試験)	
	ER α	ER β
E2	100	100
ゲニステイン	0.7	13
ダイゼイン	0.2	1

3. エストロゲンの強いアゴニストであるエチニルエストラジオール (EE) と、弱いアゴニストである各種化合物との ER α に対する結合能を E2 比較したところ、EE は E2 の 2 倍近い結合能を持つ 10)。

化合物	ER α
EE	190.063
E2	100
ゲニステイン	0.443

* E2 濃度に対する比率で計算、IC50 (結合 50%時の濃度) 値で示し、E2 の結合能を 100 とした。

＜エストロゲンレセプターへの結合可能量の試算＞

*** 閉経前女性 ***

平成 14 年国民栄養調査結果を基にした、閉経前女性（15～59 歳）の平均的イソフラボン摂取量（27.4 mg/日/人）を用いて、大豆イソフラボンの ER への結合可能量について試算した。

試算においては、イソフラボンの生体内代謝を考慮し（本文 3.2.1 腸肝循環参照）、経口摂取後、生体内でエストロゲン様活性をもつと考えられる量を算定し、試算に用いた。なお、ER への結合能として、*in vitro* 試験におけるレポーターアッセイのうち、ER α への結合能を示した 3 データ（前頁、1～3）を用いた。

- イソフラボン摂取量 27.4mg/日/人
- 体内循環するイソフラボンの内、4.2～9.0 mg/日/人がエストロゲン様活性をもつと試算された。その内、ゲニステイン由来は 1.8～5.6 mg/日/人、ダイゼイン由来では 2.4～3.4 mg/日/人と考えられる。

1. ER α への結合能を、E2 の 1/1000～1/10000 とした場合

$$4.2 \sim 9.0 \text{ mg/日/人} \times 1/1000 \sim 1/10000 = \underline{(4.2 \sim 0.42) \sim (9.0 \sim 0.9) \mu\text{g/日/人}}$$

2. 可溶化レセプターリガンド結合試験により得られた、ER α への結合能を用いる場合
(ゲニステイン:E2 の 7/1000、ダイゼイン:E2 の 2/1000)

$$\text{ゲニステイン由来 } 1.8 \sim 5.6 \text{ mg/日/人} \times 7/1000 = \underline{12.6 \sim 39.2 \mu\text{g/日/人}}$$

$$\text{ダイゼイン由来 } 2.4 \sim 3.4 \text{ mg/日/人} \times 2/1000 = \underline{4.8 \mu\text{g} \sim 6.8 \mu\text{g/日/人}}$$

3. ラット子宮細胞を用いた結合能試験により得られた、ER α への結合能を用いる場合
(ゲニステイン:E2 の 4.43/1000、ダイゼイン:E2 の 1.27*/1000)

*上記 2 より、ゲニステイン結合能の 35%程度と仮定して算出。

$$\text{ゲニステイン由来 } 1.8 \sim 5.6 \text{ mg/日/人} \times 4.43/1000 = \underline{8.0 \mu\text{g} \sim 24.8 \mu\text{g/日/人}}$$

$$\text{ダイゼイン由来 } 2.4 \sim 3.4 \text{ mg/日/人} \times 1.27/1000 = \underline{3.0 \mu\text{g} \sim 4.3 \mu\text{g/日/人}}$$

＜エストロゲンレセプターへの結合可能量の試算＞

閉経前女性

～文献報告による摂取量（通常食+豆乳=75.7mg/日）から～

前頁において、閉経前女性の平均的なイソフラボン摂取量を基に、イソフラボンの ER への結合可能量を試算したが、ここでは、通常食生活にさらにイソフラボン含有食品を摂取した場合（多量摂取に該当）の、ER への結合可能量について試算した。

通常の食生活を継続しつつ、イソフラボン含有食品として豆乳を摂取させた試験報告 54) より、イソフラボン摂取量（75.7 mg/日/人）を引用し、試算に用いた。

- イソフラボン摂取量 75.7 mg/日/人（通常食+豆乳）
- 体内循環するイソフラボンの内、11.9 mg～24.7 mg/日/人がエストロゲン様活性をもつと考えられる。その内、ゲニステイン由来は 5.1～15.3 mg/日/人、ダイゼイン由来は 6.8～9.4 mg/日/人と考えられる。

1. ER α への結合能を、E2 の 1/1000～1/10000 とした場合

$$11.9 \sim 24.7 \text{ mg/日/人} \times 1/1000 \sim 1/10000 = \underline{11.9 \mu\text{g} \sim 1.19 \mu\text{g}} \sim \underline{24.7 \mu\text{g} \sim 2.47 \mu\text{g/日/人}}$$

2. 可溶化レセプターリガンド結合試験により得られた、ER α への結合能を用いる場合 （ゲニステイン：E2 の 7/1000、ダイゼイン：E2 の 2/1000）

$$\begin{aligned} \text{ゲニステイン由来 } 5.1 \sim 15.3 \text{ mg/日/人} \times 7/1000 &= \underline{35.7 \sim 107.1 \mu\text{g/日/人}} \\ \text{ダイゼイン由来 } 6.8 \sim 9.4 \text{ mg/日/人} \times 2/1000 &= \underline{13.6 \sim 18.8 \mu\text{g/日/人}} \end{aligned}$$

3. ラット子宮細胞を用いた結合能試験により得られた、ER α への結合能を用いる場合 （ゲニステイン：E2 の 4.43/1000、ダイゼイン：E2 の 1.27*/1000）

*上記 2 より、ゲニステイン結合能の 35%程度と仮定して算出。

$$\begin{aligned} \text{ゲニステイン由来 } 5.1 \sim 15.3 \text{ mg/日/人} \times 4.43/1000 &= \underline{22.6 \sim 67.8 \mu\text{g/日/人}} \\ \text{ダイゼイン由来 } 6.8 \sim 9.44 \text{ mg/日/人} \times 1.27/1000 &= \underline{8.6 \sim 12.0 \mu\text{g/日/人}} \end{aligned}$$

イソフラボンが直接的に血清中 E2 濃度に与える影響を、経口ホルモン剤と比較

● 大豆イソフラボン摂取による影響

- ・ 通常食生活に加えて、約 400ml/日の豆乳（総イソフラボン摂取量 75.7 mg/日）を 2 月経周期（測定卵胞期 9～12 日）摂取した場合のホルモン値の変動 55)

（試験開始時）血清 E2；98.0pg/ml (SD85.0)

→（試験終了時）血清 E2；65.4pg/ml (SD51.7)

= 約 400ml/日の豆乳摂取による影響：内因性 E2 は 33pg/ml (SD33.3) 低下

つまり、通常の食生活に加えて約 400ml/日の豆乳摂取は、33pg/ml の内因性 E2 に相当すると考えられる。

● ホルモン剤投与による影響

- ・ 経口避妊薬投与（EE30～40 μ g、LNG50～125 μ g）1 投与周期（21 日）による、血清 EE のピーク 108)109)

21 日目の血清 EE；102 $\pm$ 33pg/ml

投与期間中の血清 E2；約 10pg/ml 前後

= 経口避妊薬（EE30～40 μ g）投与による影響：内因性 E2 は約 10pg/ml (*) 程度に低下

つまり、経口避妊薬（EE30～40 μ g）の投与は、内因性 E2（最大）約 70pg/ml に相当すると考えられる。

（卵胞期の E2 約 80pg/ml 程度 (*) より計算）

*グラフより読み取った数値

● 大豆イソフラボンと、ホルモン剤による影響の比較

通常の食生活+豆乳約 400ml/日（大豆イソフラボン 75.7 mg/日）摂取：内因性の E2 33pg/ml に相当

EE30～40 μ g 投与：内因性 E2 最大約 70pg/ml に相当

内因性 E2 の低下量の比率は、豆乳を 1 とすると、EE では 2.12 と計算される。

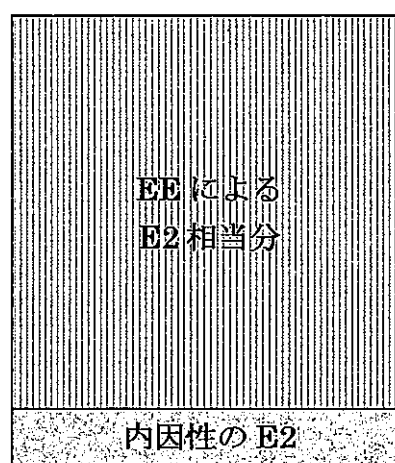
- 従って、通常の食生活に加えて豆乳約 400ml/日の摂取は、EE14.1～18.9 μ g に相当すると考えられる。

*結合型エストロゲンの用量 0.625 mg/日は、EE5～10 μ g/日に相当 7)

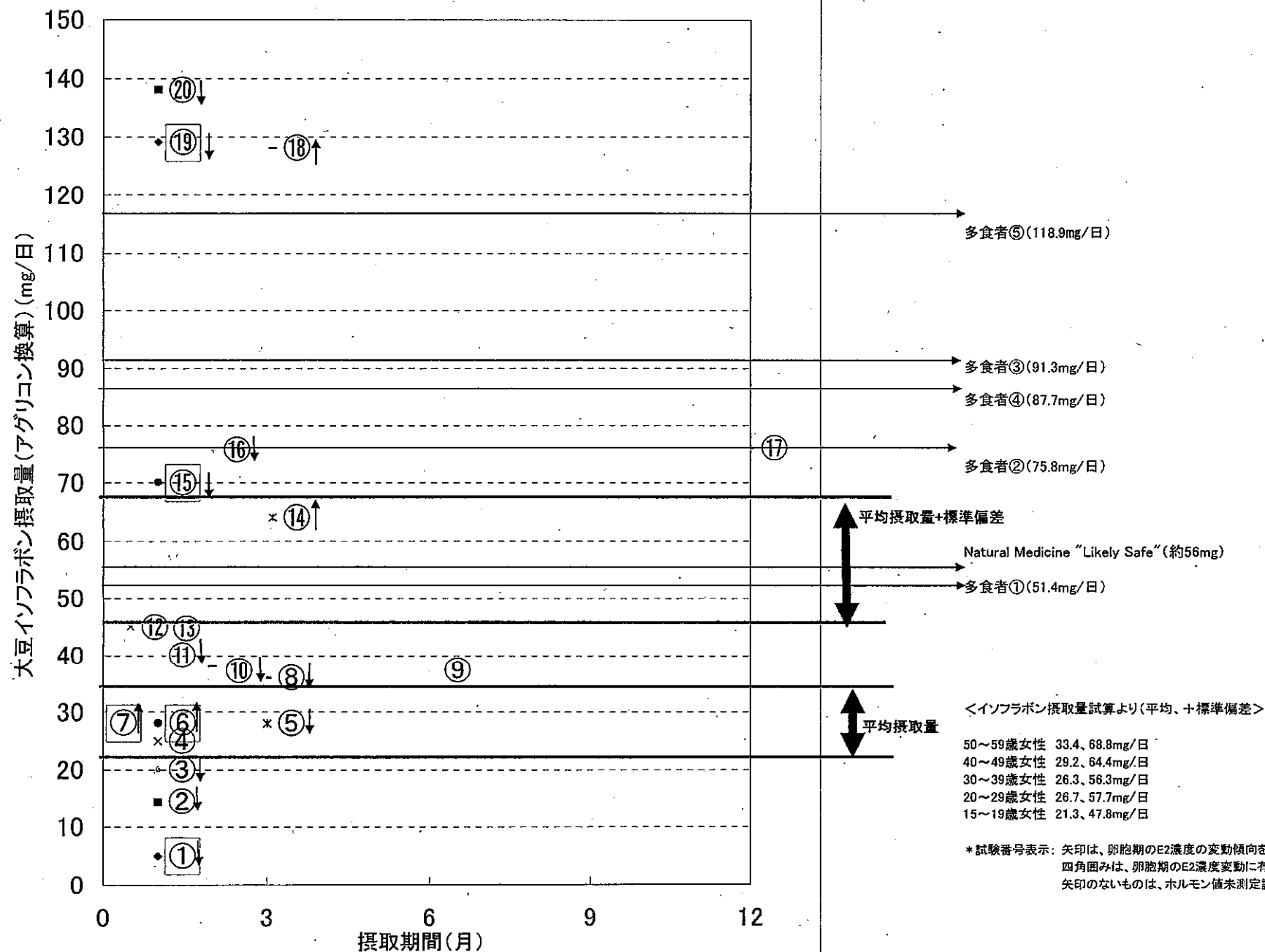
<イソフラボン 75.7 mg/日摂取>

内因性 E2 量

<EE30～40 μ g/日経口投与>



ヒト試験(閉経前女性)



<ヒト試験(閉経前女性)>

* グラフ中の番号が各試験に相当。

～平均摂取量の範囲内の試験用量～

- ①5mg/日以下、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度の有意な低下、LH、FSH、SHBGに影響なし⁴³⁾
- ②14.4mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度若干低下、平均LH、FSH濃度低下、月経周期33.0(SE4.0)日→32.0(5.0)日⁴⁴⁾
- ③20mg/日、1月経周期の摂取: 被験者の60%に月経の延長、用量によるE2濃度の差なし、月経周期を通じてE2低下、SHBG有意な上昇、T3、T4上昇⁴⁵⁾
- ④25mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度変化なし、平均LH、FSH濃度低下、月経周期25.3(SE1.3)日→30.7(2.2)日⁴⁴⁾
- ⑤28mg/日、3月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度低下、平均プロゲステロン濃度上昇、平均SHBG濃度低下⁴⁶⁾
- ⑥28.1mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な上昇、平均LH濃度上昇、平均FSH濃度低下、卵胞期の期間有意な延長、月経周期27.5(SE2.4)→29.0(2.0)日⁴⁴⁾
- ⑦28.1mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な上昇、卵胞期の有意な延長(15.00(SD0.9)日→17.5(2.3)日)⁴⁷⁾

～平均摂取量の範囲外の試験用量～

- ⑧36mg/日、3月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度低下、平均プロゲステロン、SHBG濃度上昇⁴⁶⁾
- ⑨37.4mg/日、6ヶ月摂取: 乳房上皮の刺激作用(ホルモン値は月経周期に非対応)⁴⁸⁾
- ⑩38mg/日、2月経周期摂取: 卵胞期平均E2濃度低下、月経周期に変化なし⁴⁹⁾
- ⑪40mg/日、1月経周期の摂取: 被験者の60%に月経の延長、用量によるE2濃度の差なし、月経周期を通じてE2低下、SHBG有意な上昇、T3、T4上昇⁴⁵⁾
- ⑫45mg/日*、2週間摂取: 乳房小葉上皮増殖増加、プロゲステロンレセプター増加(ホルモン値分析なし)⁵⁰⁾
- ⑬45mg/日*、2週間摂取: エストロゲン及びプロゲステロンレセプターの発現に影響なし(ホルモン値分析なし)⁵¹⁾
- ⑭64mg/日、3月経周期+9日摂取: 卵胞期の平均E2濃度上昇、月経周期に変化なし、子宮内膜組織診で影響なし⁵³⁾
- ⑮⑲70～129mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な低下、LH、FSHに変化なし⁵⁴⁾
- ⑯75.7mg/日、2月経周期摂取: 卵胞期の平均E1濃度有意に低下、平均E2濃度低下傾向、月経周期29.0(SD4.2)日→31.1(6.5)日→終了後1ヶ月32.4(8.7)日⁵⁵⁾
- ⑰76mg/日、1年間摂取: 乳房の密度の濃い部分の面積変化に、コントロールとの差なし(ホルモン値分析なし)⁵⁶⁾
- ⑱128mg/日、3月経周期+9日摂取: 卵胞期の平均E2濃度上昇、平均E1、T3、DHEA硫酸塩の有意な低下、月経周期に変化なし、子宮内膜組織診で影響なし⁵³⁾
- ⑳138mg/日、1月経周期摂取: 卵胞期の平均E2濃度有意な低下、月経周期28.3±1.9日→31.8±5.1日⁵⁷⁾

* アグリコン、配糖体の別不明

<多食者に関する報告>

- 多食者①東海地方における食事調査(男女): 75%タイル値 51.4mg/日²⁹⁾
- 多食者②農家女性の食事調査: 90%タイル値 75.8mg/日³⁰⁾
- 多食者③農家女性の食事調査: 95%タイル値 91.3mg/日³⁰⁾
- 多食者④女性の食事調査: 87.7mg/日³¹⁾
- 多食者⑤女性の食事調査: 118.9mg/日³²⁾