

6.1.3 ヒト臨床研究に基づく特定保健用食品としての大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量の上限値の設定

ヒトにおける臨床研究報告を検討した結果、4.2.2.1 閉経前女性(安全性に関する試験報告)のとおりに、閉経前女性においては、大豆イソフラボンの摂取により血中のエストラジオール等の内因性エストロゲンの濃度が変動すること、及び月経周期への影響の二点が大豆イソフラボン摂取による生体影響として考えられた。

そこで、閉経前女性において、日常の食生活に加え大豆イソフラボンを摂取した臨床研究報告 13 報から、被験者数、ホルモン値の分析の有無等のデータが十分に揃っている 4 報告 (5 試験) を選択した(別紙 3)。これら 4 報告 (5 試験) を基に、血中 E2 濃度の変動及び月経周期の影響を指標として、大豆イソフラボンの特定保健用食品としての一日上乗せ摂取目安量について検討を行った。

① 大豆イソフラボンが血清 E2 濃度に与える影響(血清内因性エストロゲンへの影響)

選択した 4 報告 (5 試験) において、大豆イソフラボンの摂取前後の血清 E2 濃度の上昇又は、低下を大豆イソフラボンの上乗せ摂取量と比較した。

大豆イソフラボンの上乗せ摂取量が 28.1 mg/日の試験においては、大豆イソフラボンの摂取により、血清 E2 濃度が有意に上昇(40%)しているが、大豆イソフラボンの上乗せ摂取量が 57.3 mg/日の試験においては、血清 E2 濃度の低下(33%)傾向及び血清 E1 濃度の有意な低下(30%)が見られ、大豆イソフラボンの上乗せ摂取量が 147.0 mg/日の試験においては、大豆イソフラボンの摂取により、血清 E2 濃度が有意に 81% 低下している。大豆イソフラボンの上乗せ摂取量が 14.4 mg/日及び 38.0 mg/日の試験においては、血清 E2 濃度の平均値が低下しているが、有意差はなかった。

② 大豆イソフラボンが閉経前女性の月経周期に与える影響

選択した 4 報告 (5 試験) において、大豆イソフラボンの摂取前後の月経周期の延長又は短縮を大豆イソフラボンの上乗せ摂取量と比較した。

大豆イソフラボンの上乗せ摂取量が 147.0 mg/日の試験においては、月経周期が延長(12%)傾向を示している。その他の大豆イソフラボンの上乗せ摂取量の試験においては、38.0 mg/日の試験において月経周期はほとんど変化せず、14.4 mg/日の試験においては大豆イソフラボンの摂取により月経周期が短縮、28.1 mg/日及び 57.3 mg/日の試験においては大豆イソフラボンの摂取により月経周期が延長しているが、いずれも有意な変化ではなかった。

大豆イソフラボンは、パーシャルアゴニストないしは、パーシャルアンタゴニストとして働くと考えられる。低用量においては、視床下部下垂体に対してパーシャルアンタゴニストとして抑制的に作用し、卵巣からの E2 分泌を促進する場合が考えられ

る。但し、この場合、卵巢から分泌された E2 が視床下部下垂体を刺激することから、E2 の上昇が一過性の場合も考えられる（臨床において、抗エストロゲン薬が血中 E2 を一過性に上昇させる場合があることが知られている）。他方、ある用量を超えた高用量においては、アゴニストとしての活性が前面に現れ、視床下部下垂体の刺激作用を介して卵巢からの血清 E2 の持続的な低下が起こり（ネガティブフィードバック）、性周期を調節する機能に対する影響から、その結果として月経周期の延長がもたらされると考えられる。①において、大豆イソフラボン摂取による血清 E2 への影響は、低用量(28.1 mg/日)では有意に上昇し、高用量(57.3 mg/日及び 147.0 mg/日)においては有意に低下または、低下する傾向が見られていること、及び、②において、高用量(147.0 mg/日)で月経周期が延長していることは、これらを裏付けるものと考えられる。（別紙 4 参照）

低用量での血清 E2 濃度の上昇を有害事象と捉えるか否かについては、論議の必要などあるところである。すなわち、投与の時期や測定タイミングにより、変動幅や変動の方向性が異なることが容易に想定され、一律に扱うことが困難である。これに対して、高用量域での血清 E2 濃度の低下については、比較的継続的で、用量相関性が想定され、性腺刺激ホルモンによる卵巢機能の制御に影響を及ぼし、さらに、非常に高い用量の暴露を想定すると、無月経に至る可能性をもった生体影響であると考察される。本書においては、大豆イソフラボンの上乗せ摂取により、血清 E2 濃度の低下と月経周期の延長(ネガティブフィードバック機構が働いた結果)を有害事象に直接的に結びつく作用と判断する。

なお、今後、低用量において血清 E2 濃度が上昇することが有害な作用として認められるような場合は、改めて検討することとする。

信頼性のある測定値を提供する試験報告数が少ないこと、それらの各試験における試験設計(被験者数、投与物質の形態、摂取期間、採血時期等)が異なること、被験者の違い(日常生活において大豆食品から大豆イソフラボンを摂取している被験者と、摂取していない被験者)があること等が、特定保健用食品としての大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量を設定する際、考慮すべき要因である。

また低用量域での血清 E2 濃度の上昇作用と高用量域での低下作用を一元的に考察することが困難であり、無作用量を用量作用曲線から想定する事が困難である事についても、考慮すべき要因である。

以上のことから、①で示すように、血清 E1 濃度の有意な低下及び血清 E2 濃度の低下傾向 ($P=0.1$) がみられた大豆イソフラボンの摂取量が 57.3 mg/日のデータを日常の食生活における大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取による、最低影響量と見なす。

試験報告数や試験設計の差等、及び無作用量の設定の困難さを考慮し、57.3 mg/日の2分の1、28.7 mg/日、およそ 30 mg/日を閉経前女性における、特定保健用食品として的大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量とする。

6.1.4 大豆イソフラボンの上限摂取目安量の設定のまとめ

6.1.4.1 大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値

6.1.1 の食経験に基づく現時点におけるヒトの安全な大豆イソフラボンの一日上限摂取目安量 64~76 mg/日と、6.1.2 のヒト臨床研究に基づく現時点における安全な上限摂取目安量として的大豆イソフラボンの一日摂取目安量 75 mg/日から考察して、今回の健康影響評価においては、大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値を 70~75 mg/日とする。

なお、この上限値については、データ不足により胎児、乳幼児、小児と妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)等は検討に含まれていない。乳幼児では、恒常性維持機構が未発達であることから、外来性のエストロゲンに対する感受性が、閉経前女性よりも高い可能性が考えられる。この事は、動物実験において示唆されている。

大豆イソフラボンの摂取が 70~75 mg/日を少々超えることで、直ちに懸念すべき健康影響が引き起こされることはないと考えられるが、この物質のホルモン作用は哺乳動物に共通性の高い生命機構(エストロゲンホルモン系)により発揮されることから、実験動物において観察されている生体影響(有害性影響を含む)や医学的知識を背景とした生物学的蓋然性を考慮しつつ、現時点におけるヒトに関する知見に基づき安全と思われる一日摂取目安量の上限値(閉経前女性、閉経後女性及び男性)を設定した。

大豆イソフラボンに関する今後の研究の進展により、科学的な知見に基づく、より適切な上限値が将来、設定されることを期待する。

6.1.4.2 特定保健用食品として的大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量の上限値

6.1.3 において考察したとおり、大豆イソフラボンの摂取による血清 E2 濃度の低下と月経周期の延長という、閉経前の女性における内分泌機能への影響の観点から、今回の健康影響評価においては、特定保健用食品として的大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限値を 30 mg/日とする。

閉経後女性及び男性については、閉経前女性と異なり内分泌機能への影響を示す報告等がないが、6.1.2 において考察したとおり、閉経後女性の感受性が閉経前女性に比べて低くはないこと、男性の感受性が大きく女性と異なる必然性が見出されないことから、閉経前女性の上乗せ量を外挿することとし、30 mg/日とする。

現在、「骨中のカルシウムの維持に役立つ」として、有効性が認められ、厚生労働省より認可を受けている特定保健用食品の大豆イソフラボンの量は、配糖体として 40 mg/日、大豆イソフラボンアグリコン換算値では 25 mg/日である。

特定保健用食品としての大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限値 30 mg/日(大豆イソフラボンアグリコン(換算値))は、現時点において示唆される有効性、及び安全性両面を満たす値であると考えられる。

6.2 大豆イソフラボンの安全な摂取目安量の設定の検証

6.2.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性

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)において明らかになった、一般の大豆食品中からの大豆イソフラボンの一日摂取量(表 2 の中央値：16～22 mg/日、以下、日常摂取量という。)と、6.1 大豆イソフラボンの安全な上限摂取目安量の設定で求めた大豆イソフラボン一日摂取目安量の上限値、及び特定保健用食品としての大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量の上限値を基に、以下のとおり確認した。

閉経前女性

$$16 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 46 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

閉経後女性

$$22 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 52 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

男性

$$18 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 48 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

このことより、閉経前女性、閉経後女性及び男性のいずれにおいても、大豆イソフラボンを大豆食品から日常摂取量(16～22 mg/日)を毎日摂取している人については、大豆イソフラボンを特定保健用食品として 30 mg/日を摂取しても、本書の 6.1.4.1 で求めた大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値 70～75 mg/日を超えない。

また、閉経前女性、閉経後女性及び男性のいずれにおいても、大豆イソフラボンを大豆食品から 40～45 mg/日(総数：80～85 パーセンタイル値相当、閉経前女性：83～87 パーセンタイル値相当、閉経後女性：73～80 パーセンタイル値相当、男性：78～83 パーセンタイル値相当)を毎日摂取している人については、特定保健用食品として 30 mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取することにより、大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値を超えることはない、と考えられる。

6.2.2 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児

妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児については、十分なヒト試験のデータがなかったことから、動物試験の結果も考慮し、健康影響の可能性を推察した。

6.2.2.1 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む) 及び胎児

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ている。また、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文献報告等により明確とされている。これらの作用に閾値が存在するか否か等は、現在も専門家による議論が行われている。

従って、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、動物実験等をもとに考察した。

本書の 4.2.1 動物試験(安全性に関する試験報告)において、妊娠動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、胎児の生殖機能への影響等を示唆する報告があった。

また、本書の 2.3.2 にあるとおり、大豆イソフラボンを含むフラボノイドに関しては、トポイソメラーゼ II 阻害作用を持つことから、*MLL* 遺伝子の異常を生じさせる可能性が報告されている。

本書は大豆イソフラボンの ER を介した作用に関する評価を行ったものであるが、胎児に関しては、大豆イソフラボンを摂取することの有益性が見出せず、有害性が最優先されるべきとの認識の下、子宮胎内におけるこれらの物質への暴露による胎児への影響(*MLL* 遺伝子関与の白血病)も考慮すべきと判断した。

6.2.2.2 乳幼児及び小児

乳糖不耐症などの乳幼児が対象とされる乳幼児用大豆調整乳は、日本国内外におい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がある。ただし、乳糖不耐症の乳幼児への大豆調整乳の投与は、医師の指示により行われており、適切に管理されているものと考ええる。

本書の 4.2.1 動物試験(安全性に関する試験報告)において、新生児動物または未成熟動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、生殖機能への影響等を示唆する報告があった。

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。

これらを総合すると、乳幼児及び小児における大豆イソフラボンの摂取による生体への影響について、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。

6.2.3 イコール産生能について

大豆イソフラボン摂取後のイコール産生について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がある。

イコール産生者に関するデータは限られており、本書において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ことから、今回、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る。

イコールに関しては、ヒト乳がん細胞移植実験系において、その発育を促進しなかったとの報告¹³⁸⁾もあるが、2.3.1にあるとおりイコールのERへの結合能の高さを鑑みると、仮にイコール産生者のみを対象に検討した場合には、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は、イコール非産生者に比し、リスク要因となる可能性が高くなることは否定できないと考えられる。

7 安全性評価の結果

7.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性

日常の食生活において、大豆イソフラボンを大豆食品から日常摂取量(16～22 mg/日)を毎日摂取している閉経前・閉経後の女性、及び男性については、日常の食生活に加えて、特定保健用食品により摂取する大豆イソフラボンの摂取量が、大豆イソフラボンアグリコンとして30 mg/日の範囲に収まるように適切にコントロールを行うことができるのであれば、安全性上の問題はないものと考えられる。

また、日常の食生活において、平成14年国民栄養調査の結果による80～85パーセンタイル値相当量(40～45 mg/日)を超える量の大豆イソフラボンを大豆食品から毎日摂取している閉経前・閉経後の女性、及び男性については、特定保健用食品として30 mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取することにより、大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値70～75 mg/日を超えることになるが、そもそも、日常の食生活において、80～85パーセンタイル値相当量を超える大豆イソフラボンを大豆食品から既に摂取している人は、特定保健用食品として30 mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取したほうが良いという根拠はないと考えられる。

7.2 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児

7.2.1 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む) 及び胎児

胎児は自らその摂取をコントロールできないため、妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)が対象となる。

6.2.2.1 に示すとおり、動物試験において妊娠動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、胎児の生殖機能への影響等を示唆する報告があったが、ヒトのデータから、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば安全性上の問題があるか否か判断する事はできず、特定保健用食品により追加摂取をする場合の安全性は、現時点で科学的に判断することはできなかった。

しかし、妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)が、大豆イソフラボンを追加摂取することに関する有益性を見出せないこと及び大豆イソフラボンを含むフラボノイドの有するトポイソメラーゼⅡ阻害作用を鑑みると、妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)が、特定保健用食品として大豆イソフラボンを日常的な食生活に上乗せして摂取することは、推奨できない。

7.2.2 乳幼児及び小児

6.2.2.2 に示すとおり、動物試験において新生児動物または未成熟動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、生殖機能への影響等を示唆する報告があったが、ヒトのデータから、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば安全性上の問題があるか否か、科学的に判断することはできなかった。

しかし、動物実験において、新生児動物または未成熟動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、生殖機能への影響等を示唆する報告があること、及び大豆イソフラボンが ER を介する作用を持つことを考慮すると、生殖機能が未発達な乳幼児及び小児に対して、特定保健用食品として大豆イソフラボンを日常的な食生活に上乗せして摂取することは、安全性が明確でないかぎり、推奨できないと考えられる。

8 まとめ

8.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性について

8.1.1 大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限值

① 食経験に基づく設定

日本人が長年に渡り摂取している大豆食品の大豆イソフラボンの摂取量により、明らかな健康被害は報告されていないことから、その量は概ね安全であると考え。そこで、平成 14 年国民栄養調査から試算した、大豆食品からの大豆イソフラボン摂取量の 95 パーセンタイル値 70 mg/日(64~76 mg/日：アグリコン換算値)を食経験に基づく、現時点におけるヒトの安全な摂取目安量の上限值とする。

② ヒト臨床研究に基づく設定

海外(イタリア)において、閉経後女性を対象に大豆イソフラボン錠剤を 150 mg/日、5 年間、摂取し続けた試験において、子宮内膜増殖症の発症が摂取群で有意に高かったことから、大豆イソフラボン 150 mg/日はヒトにおける健康被害の発現が懸念される「影響量」と考えられる。摂取対象者が閉経後女性のみであることや個人差等を考慮し、150 mg/日の2分の1、大豆イソフラボンアグリコンとして 75 mg/日をヒト臨床試験に基づく、現時点におけるヒトの安全な摂取目安量の上限値とする。

上記①及び②から、現時点における大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値は、大豆イソフラボンアグリコンとして 70～75 mg/日とする。

8.1.2 特定保健用食品としての大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限値

閉経前女性を対象に、大豆イソフラボン(豆乳、大豆たん白質、錠剤等)を摂取した臨床試験(13 報)から、データが揃っている 4 報告(5 試験)を選択し、大豆イソフラボンの摂取によりみられた血清 E2 濃度及び月経周期への影響を指標に、大豆イソフラボンの摂取量との関連を検討した。その結果、大豆イソフラボンを 57.3 mg/日及び 147 mg/日摂取した試験において、血清 E2 濃度の低下と月経周期の延長が併せて見られることから、より小さな摂取量である大豆イソフラボン 57.3 mg/日を、上乗せして摂取する場合の最低影響量とした。試験設計の差や個人差等を考慮し、57.3 mg/日の2分の1、大豆イソフラボンアグリコンとしておおよそ 30 mg/日を閉経前女性における、特定保健用食品としての大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限値として設定する。

閉経後女性及び男性の日常の食生活に上乗せして摂取する量の上限値については、検討できる報告がないが、閉経後女性の感受性が閉経前女性に比べて低くはないこと、男性の感受性が大きく女性と異なる必然性が見出されないことから、閉経前女性の結果を外挿し、大豆イソフラボンアグリコンとして 30 mg/日とする。

8.2 妊婦、胎児、乳幼児及び小児について

妊婦、胎児(妊婦が対象)、乳幼児及び小児において、ヒト試験及び動物試験のデータから安全な摂取量を設定できなかったが、妊婦及び胎児においては、動物実験において有害作用が報告されていること、大豆イソフラボンのトポイソメラーゼⅡ阻害作用を鑑みると、特定保健用食品として日常的な食生活に上乗せして摂取することは、推奨できない、とした。

乳幼児及び小児については、その生殖機能が未発達であることを考慮すると、特定保健用食品として日常的な食生活に上乗せして摂取することは、推奨できない、とした。

9 おわりに

大豆は植物性たん白質、カルシウム等の栄養素に富む食品であり、大豆からたん白質を摂取する日本の食事形態は、主に畜産品をたん白質源とする欧米型の食事形態に比べ、脂質やカロリー摂取が低く、健康的とされている。

なお、大豆イソフラボンアグリコンの一日摂取目安量の上限値、70～75 mg/日は、この量を毎日欠かさず長期間摂取する場合の平均値としての上限値であること、また、大豆食品からの摂取量がこの上限値を超えることにより、直ちに、健康被害に結びつくというものではないことを強調しておく。

今回の大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価においては、これまでの長い食経験を有する大豆あるいは大豆食品そのものの安全性を問題としているのではなく、特定保健用食品として、大豆イソフラボンを通常の食生活に上乗せして摂取する場合の安全性を検討した。

また、設定された一日摂取目安量及び特定保健用食品としての一日上乗せ摂取量についても、この量を毎日欠かさず長期間摂取する場合の平均値としての上限値であること、その上で、今までに収集、検討し得た試験報告等に基づく現時点での値であり、以下の情報等が入手できなかったことから、より安全性を見込んだ慎重な値となっていることに、留意する必要がある。

- ・ 大量の大豆イソフラボン強化食品を摂取する群に基づく摂取基準設定可能な調査
- ・ 安全性の観点からの大豆イソフラボン摂取に関する長期疫学的調査
- ・ ハイリスクグループ（胎児、妊婦、乳幼児、小児、がん患者等）を考慮した調査

大豆食品の摂取量を簡単に測定する指標として大豆イソフラボン摂取量を便宜的に用い、その量について健康増進の論議がなされる場合がある。しかし、大豆食品をたん白質源として摂取する日本人の食事の有効性は、大豆イソフラボンその物だけで論じられるものではない。即ち、科学的に大豆イソフラボンその物だけを摂取すれば有効なのか、大豆食品丸ごとの摂取が重要なのか、さらには大豆食品をたん白質源として摂取する日本食文化様式が総体として有効なのか、といった問題は未だに不明である。最近の日本人に対する疫学研究では、大豆食品の摂取量を4つに分けた場合に、少ない群から多い群に向かって乳がんリスクが減少することが示されている⁹⁴⁾。

大豆イソフラボン等の植物エストロゲンの生体作用については、現在も研究が進められている分野である。従って今後、新たな情報が得られると考えられることから、

これらを注視するとともに、新たな知見等が得られた場合には、再度、評価を行い、有効性および安全性の観点から適正な範囲を明らかにする必要があると考える。