

「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 )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 )

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）

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）

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）

#### ・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）

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）

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）

- ・ 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)

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.  
Matsuura K, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Genotoxicity studies of fermented soybean

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

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.

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.

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).

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.

Riggs BL, O Fallon WM, Muse J, O Conner MK, Melton LJ 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 .