

(別添)

大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の
安全性評価の基本的な考え方

2006年5月

食品安全委員会

注 1：本書において、「大豆イソフラボン」とは、特別に断りのない限り、配糖体および アグリコンを含む総イソフラボンを指し、「大豆イソフラボン配糖体」あるいは「大豆イソフラボンアグリコン」と表現した場合は、それぞれイソフラボン配糖体あるいはイソフラボンアグリコンを指す。

注 2：本書において大豆イソフラボン配糖体から大豆イソフラボンアグリコンに換算するに当たって、その配合割合が明確でないものに関しては、ゲニステインの分子量(270.24)とその配糖体であるゲニスチンの分子量(432.38)との比(0.625)を係数として採用した。ゲニステインの値を用いたのは、大豆イソフラボンアグリコンのうちエストロゲンレセプターへの結合能が高いとされるためである。

目 次

・ 注	1
・ 目次	2
・ 検討の経緯	5
・ 食品安全委員会委員名簿	5
・ 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿	6
1 はじめに	7
2 大豆イソフラボンの概要	11
2.1 大豆イソフラボンの性状	11
2.2 大豆イソフラボンの体内における代謝(動態)	11
2.3 現在までに知られている大豆イソフラボンの生体への影響	12
2.3.1 エストロゲンレセプターを介する作用	12
2.3.2 トポイソメラーゼ阻害作用	13
2.3.3 その他	13
2.3.3.1 動物試験	13
2.3.3.2 ヒト試験等	14
2.4 大豆イソフラボンの安全性評価にあたっての指標	14
3 大豆食品からの大豆イソフラボンの摂取量	15
3.1 各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量	15
3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆食品からの大豆イソフラボン摂取量 (試算)	16
3.3 その他	17
4 大豆イソフラボンに関する試験報告	18
4.1 体内動態に関する報告	18
4.1.1 動物試験	18
4.1.2 ヒト試験及び観察研究等	19

4.2	安全性についての試験報告	22
4.2.1	動物試験	22
4.2.2	ヒト試験及び観察研究等	24
4.2.2.1	閉経前女性	25
4.2.2.2	閉経後女性	28
4.2.2.3	男性	32
4.2.2.4	妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児	33
4.2.2.5	その他のヒト試験	35
4.2.3	その他	35
4.2.3.1	がん等のリスクに関する報告等	35
4.2.3.2	エストロゲンに感受性の高いがんとの関係	35
4.2.3.2.1	動物試験	35
4.2.3.2.2	ヒト試験及び観察研究等	36
4.2.3.3	ホルモン剤(医薬品)における摂取上の留意事項等	37
5	各国の検討状況	37
5.1	英国食品基準庁(FSA)での検討状況	37
5.2	米国食品医薬品庁(FDA)及び医療研究・品質調査機構(AHRQ)での検討状況	39
5.3	仏食品衛生安全庁(AFSSA)での検討状況	39
5.4	その他の国における検討状況	40
6	安全性評価の考え方	41
6.1	大豆イソフラボンの安全な上限摂取目安量の設定	41
6.1.1	食経験に基づく大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値の設定	41
6.1.2	ヒト臨床研究に基づく大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値の設定	41
6.1.3	ヒト臨床研究に基づく特定保健用食品として大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量の上限値の設定	43
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	45
6.1.4.1	大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値	45

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	45
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	46
6.2.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性	46
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	47
6.2.2.1 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む) 及び胎児	47
6.2.2.2 乳幼児及び小児	47
6.2.3 イコール産生能について	48
7 安全性評価の結果	48
7.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性	48
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	48
7.2.1 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む) 及び胎児	48
7.2.2 乳幼児及び小児	49
8 まとめ	49
8.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性について	49
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値	49
8.1.2 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	50
8.2 妊婦、胎児、乳幼児及び小児について	50
9 おわりに	50
(引用文献)	52
別紙1 大豆イソフラボンの体内動態フロー図	
別紙2 平成14年国民栄養調査に基づく大豆食品からの大豆イソフラボン摂 取量分布	
別紙3 安全性に関する試験報告(閉経前女性)一覧	
別紙4 大豆イソフラボンが血清 E2 濃度及び月経周期に与える影響	

＜検討の経緯＞

平成 16 年 1 月 19 日	厚生労働大臣より特定保健用食品の許可申請に係る食品影響評価要請(関与成分として大豆イソフラボンアグリコンを含む食品 2 品目(イソフラボンみそ、オーラルヘルスタブレット カルシウム & イソフラボン))
平成 16 年 1 月 22 日	第 29 回食品安全委員会(要請事項説明)
平成 16 年 3 月 9 日	第 7 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 16 年 5 月 11 日	第 10 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 16 年 5 月 28 日	厚生労働大臣より特定保健用食品の許可申請に係る食品影響評価要請(関与成分として大豆イソフラボンを含む食品 1 品目(大豆イソフラボン 40))
平成 16 年 6 月 3 日	食品安全委員会第 47 回会合(要請事項説明)
平成 16 年 6 月 21 日	第 12 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 16 年 8 月 30 日	第 15 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 16 年 9 月 27 日	第 16 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 16 年 10 月 18 日	第 17 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 16 年 12 月 13 日	第 18 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 17 年 3 月 16 日	第 21 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 17 年 4 月 18 日	第 22 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 17 年 4 月 28 日	食品安全委員会第 92 回会合で審査
平成 17 年 4 月 28 日～ 平成 17 年 5 月 25 日	国民からの意見・情報の募集
平成 17 年 6 月 14 日	第 24 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 17 年 7 月 8 日	第 25 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 17 年 11 月 7 日	第 29 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 17 年 12 月 12 日	第 30 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 18 年 1 月 31 日	第 32 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 18 年 2 月 20 日	第 33 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 18 年 3 月 9 日	食品安全委員会第 134 回会合で審査
平成 18 年 3 月 9 日～ 平成 18 年 4 月 5 日	国民からの意見・情報の募集
平成 18 年 5 月 8 日	第 33 回新開発食品専門調査会(審査)
平成 18 年 5 月 9 日	新開発食品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成 18 年 5 月 11 日	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>

委 員 長 寺田雅昭
委員長代理 寺尾允男
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

<食品安全委員会新開発食品専門調査会委員>

平成 17 年 9 月 30 日まで

座 長	上野川修一	
	池上幸江	篠原和毅
	磯 博康	長尾美奈子
	井上和秀	松井輝明
	及川眞一	山崎 壮
	菅野 純	山添 康
	北本勝ひこ	

<食品安全委員会新開発食品専門調査会委員>

平成 17 年 10 月 1 日から

座 長	上野川修一	
座長代理	池上幸江	
	磯 博康	長尾美奈子
	井上和秀	松井輝明
	及川眞一	山崎 壮
	菅野 純	山添 康
	北本勝ひこ	山本精一郎
	篠原和毅	脇 昌子

1 はじめに

大豆イソフラボン(配糖体)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し、骨中のカルシウムの維持に役立つとする清涼飲料水形態の特定保健用食品(大豆イソフラボン配糖体として 40 mg/日、アグリコン換算 25 mg/日)が既に許可、販売されている。

今般、以下の品目について、厚生労働大臣より特定保健用食品の許可申請に係る食品健康影響評価要請に基づき、食品安全委員会新開発食品専門調査会にお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。

製品名	関与成分	表示量	製品概要
オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン	大豆イソフラボンアグリコン	9 mg/日	大豆イソフラボンアグリコン及びカルシウムを含む錠剤形態の食品
イソフラボンみそ	大豆イソフラボン(アグリコン及び配糖体)	53 mg/日 (アグリコン換算 48 mg/日 ^{a)})	大豆イソフラボンアグリコンを添加した味噌
大豆イソフラボン 40	大豆イソフラボン配糖体	40 mg (アグリコン換算 26 mg/日 ^{a)})	大豆イソフラボン配糖体を含む錠剤形態の食品

これら 3 品目の食品は、これまで特定保健用食品として許可、販売されている食品とは、関与成分(配糖体、アグリコンの別)、関与成分の量、摂取形態が異なる。

世界有数の長寿国である日本において、乳がんや前立腺がん等の発生率が低いことが注目され、その関連因子として、日本人の食事の特徴が挙げられている。その中で大豆食品(豆腐、納豆、味噌等)については低脂肪であり、植物性たん白質、カルシウム等の栄養素に富む食品として、日本人の食事の健康的な因子となっていると考えられてきた。

日本においては、これまで、大豆イソフラボンを含む多種多様な大豆食品が日常的に摂取され、日本人は一般的な大豆食品の食経験を有している。言い換えると、大豆食品に含まれる大豆イソフラボンについても食経験を有しているといえる。これら大豆食品の摂取に関し、安全性について特別の問題が提起されたことはない。

しかしながら、大豆イソフラボンのみを濃縮、あるいは強化した食品、すなわち、

a)申請者から提出された資料に基づく換算値

大豆のイソフラボンとそれ以外の成分(たん白質、カルシウム等)とのバランスが異なる食品の食経験は存在しない。一方で、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⁾。

また、大豆イソフラボンはたん白質及びカルシウムのようにヒトの健康の維持に必須の栄養素とはされていない。

この大豆イソフラボンは植物エストロゲンの一つといわれ、その化学構造が女性ホルモン(エストロゲン)と類似しエストロゲン受容体(エストロゲンレセプター)に結合することから、促進的あるいは競合的に種々の生体作用を発揮することが、試験管内の試験や、動物実験で示されている。即ち、大豆イソフラボンに関する *in vitro* 研究報告として、ヒトがん細胞に対し、アポトーシスの誘導¹¹¹⁾、増殖抑制¹¹²⁾、浸潤に関わる機能の阻害¹¹³⁾作用、または発がん促進を示唆する作用¹³⁷⁾が、また *in vivo* 動物実験において発がん抑制作用¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾、臓器によっては発がん促進作用を示す¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾等の報告がある。これらの効果がヒトにおいても発揮されることが推論されうる。例えば骨粗しょう症、乳がんや前立腺がん等の予防効果が期待されるが、一方、乳がん発症や再発等のリスクを高める可能性も考えられる。しかし未だ実際に多くの研究が行われている段階にあり、ヒトにおける大豆イソフラボンの有効性と安全性についての議論は確立していない。

食品安全委員会 新開発食品専門調査会においては、大豆イソフラボンアグリコンのみを濃縮、あるいは強化した食品の食経験がないこと、大豆イソフラボンの有効性と安全性について、未だ確立されていないこと、及び申請された3品目のうち1品目が、これまでの特定保健用食品の大豆イソフラボン量を上回っている(約1.9倍[アグリコン換算])ことから、このような特定保健用食品について、ヒトに対して健康影響を及ぼす可能性、また長期摂取の安全性に関し懸念が示されたものである。

本書は「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方」を検討するものであることから、

- (1) 日本における大豆食品の摂取量を踏まえつつ、大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の摂取特徴(多量かつ継続的な摂取)を考慮しなくてはならな

いこと

- (2) 大豆イソフラボンの有益性及び有害性について、大豆イソフラボンによるヒト試験を可能な限り収集し、それらに基づいて検討すること
- (3) ヒトの内分泌学的特性に基づく年齢階層、性差等を考慮した試験及び疫学的データがあることが望ましいが、現在公表されている報告からは、そのようなデータは入手出来ないことから、ヒトでの十分な知見が得られなかった場合には、動物試験の結果について、安全性側の視点に立ち、検討すること

を前提とした。また、実際に評価を行うにあたっては

- (4) 大豆イソフラボンのエストロゲンレセプター(ER)を介する作用を主な指標とすること

を観点として検討が進められた。

なお、(3)において、動物試験の結果を安全性側の視点に立ち検討することとしたことについては、エストロゲンホルモン系の機能は、ヒトを含むあらゆる哺乳類に高度の共通性を持って保存されていることから、動物試験の結果について、ヒトにおいても同様の事態が生じる可能性が指摘されていること（生物学的蓋然性^{b)}）をその根拠とする。ただし、種や種内の亜集団による感受性に差があることが知られていることから、ヒトと動物とにおいて同じ量で同じ事象が現れるか否かについては、不明な点がある。

以上の基本方針に則り、「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方」を検討するにあたって、次のとおり整理した。

- ・ 特定保健用食品の摂取は、日常の食事に加えて、あるいは替えて摂取するものである。
- ・ 食品は、医師の指示の下に用法・用量が管理される医薬品とは異なり、健康な人、疾病予備群の人、老若男女全ての人々が自由に摂取するものであり、特定保健用食品も例外ではない。
- ・ 国民栄養調査における大豆食品の摂取量は過去約 30 年間大きな変化はない
- ・ 従来から大豆食品としての食経験はあるが、大豆イソフラボンを濃縮、あるいは強化した食品としての食経験はない。

b) 生物学的蓋然性 (biological plausibility) :問題とする因果関係（あるいは二つの事柄の関係）が、既に存在する医学的・生物学的知識と整合性を持つこと。ここでは、哺乳動物に基本的かつ普遍的に備わっている女性ホルモンの作用機序について我々が持ち合わせている医学的・生物学的知識に照らして、たとえヒトにおいて直接的な確認がなされていなくても、動物実験結果を含む確認された知識から十分に整合性を持って、同等の現象がヒトに起こり得ることを指す。

これらの点に基づき、大豆イソフラボンに関与成分とする特定保健用食品の一日摂取量の上限值を定めるに当たっては、食経験として、大豆食品から摂取している大豆イソフラボンの量を基礎として、一日摂取量の上限についても検討し、食品として摂取する大豆イソフラボンの量と特定保健用食品として摂取する大豆イソフラボンの量とを併せたものが概ねこの上限値の範囲に収まることが望ましいとの考えの下に評価を進めた。また、特定保健用食品は、医薬品のように、医師が個々の症状を診断し、処方するようなものではないことから、その摂取量については、十分な安全性を見積もった量に設定すべきとの考えの下に評価を進めた。

具体的には特定保健用食品として摂取する大豆イソフラボンの量については、本書の2から4においてまとめた試験報告等から設定し、その量について各年齢層において検証することとした。

2 大豆イソフラボンの概要

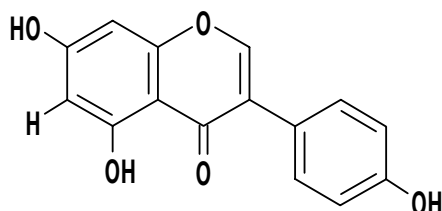
2.1 大豆イソフラボンの性状

大豆イソフラボンとは、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)、配糖体のアセチル化体、及びマロニル化体が知られている。

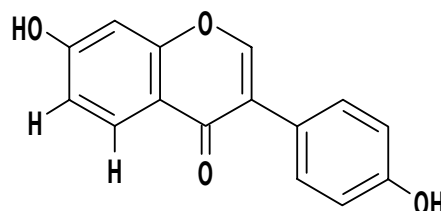
味噌、納豆等の大豆発酵食品中には大豆イソフラボンアグリコンが多く含まれるが、ほとんどの場合、食品中で大豆イソフラボンは配糖体として存在している。

主要アグリコン(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。その溶液は紫外線蛍光を発する。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。

2.2 大豆イソフラボンの体内における代謝(動態)

大豆イソフラボン配糖体は、唾液¹³³⁾や小腸粘膜¹³⁴⁾の酵素、あるいは腸内細菌の持つβ-グルコシダーゼにより加水分解されることで、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⁾。腸管より吸収されたアグリコンとその代謝物は、門脈を経て肝臓において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-グルクロニダーゼ等により腸管内で脱抱合され、再吸収による腸肝循環を形成する。最終的にその大部分は尿中に排泄されると考えられている²⁾³⁾。

大豆イソフラボンの代謝物には、ダイゼインから代謝されて生成するイコールや、*o*-Desmethylangolensin(*o*-DMA)、ゲニステインから代謝されて生成するジハイドロゲニステイン等がある。

この大豆イソフラボン代謝について模式化した図を、大豆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。

2.3 現在までに知られている大豆イソフラボンの生体への影響

2.3.1 エストロゲンレセプターを介する作用

大豆イソフラボンは、ステロイド骨格を有しないが、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: ER- α 、ER- β)に結合し、生体作用を発揮する。

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、骨にも存在している⁹⁾。

大豆イソフラボンの ER への結合能等に関しては、次の報告がある。

- ER への結合活性では、ゲニステインはダイゼインより強い。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⁾。
- 大豆イソフラボンの ER- α への結合能は、固相化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインでエストラジオール(E2)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 である。尚、この試験ではエチニルエストラジオール(EE)の結合能は E2 の 1.9 倍とされている¹⁰⁾。
- 大豆イソフラボンの ER- β への結合能は、固相化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインで E2 の 87/100、ダイゼインでは 5/1000、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 13/100、ダイゼインでは 1/100 とされている⁹⁾。
- ゲニステイン 10~100nM では、生理的ホルモンと同程度の活性を示し、1000nM においては、それよりも高いエストロゲン活性を示したとされている⁹⁾。

個人の大豆イソフラボンに対する生体への影響の差の原因は吸収、代謝等いろいろ考慮されるが、これらに加えて大豆イソフラボンの代謝物であるイコールの産生能の差が考えられる。イコールの産生機序については、まだ科学的に十分明らかにされていないが腸内細菌叢が関与しているとされ、イコールを産生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いる⁸⁾。また、イコールを産生するヒトの頻度は、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⁾。

2.3.2 トポイソメラーゼ阻害作用

大豆イソフラボンやケルセチン等のフラボノイドは、DNA の構造を正常に保つ働きを持つトポイソメラーゼⅡを阻害し、*MLL*(myeloid-lymphoid leukemia)遺伝子の異常(転座・再配列等の変異)を生じさせる可能性があることが報告されている。

MLL 遺伝子の再配列は、トポイソメラーゼⅡ阻害作用から抗がん作用を示すと考えられている抗がん剤のVP16 やドキソルビシン(トポイソメラーゼⅡ阻害剤)によっても誘発され、これらの薬剤による治療によって後に急性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病が発症することが知られている。

また、乳幼児急性骨髄性白血病の 65%、急性リンパ性白血病の 85%に *MLL* 遺伝子の異常が関与しているとされるが、1 歳以上で診断される場合はその 5%のみしか *MLL* 遺伝子の異常が関与しないことから、乳幼児における *MLL* 遺伝子関与の白血病は、子宮胎内で生じるものと考えられている。このことから、妊娠中におけるトポイソメラーゼⅡ阻害作用のある物質への暴露による胎児への影響について懸念が示されている。

大豆イソフラボンの、トポイソメラーゼⅡ阻害による *MLL* 遺伝子切断作用における化学療法剤との比較について、次の報告がある。

- 造血系培養細胞を用いた実験で、抗がん剤 VP16(25 μM)による *MLL* 遺伝子切断と同程度の作用は、ゲニステインでは 50 μM、ゲニスチン 100 μM、ダイゼイン 200 μM で誘発される。この作用はトポイソメラーゼⅡ阻害によることが、精製したヒトのトポイソメラーゼⅡと DNA を用いた *in vitro* の実験で示されている。ゲニステインは、VP16 と同程度の阻害活性を持ち、ゲニスチン及びダイゼインはその 50%の活性をもつと報告されている¹¹⁸⁾。

2.3.3 その他

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、大豆イソフラボンによる甲状腺ペルオキシターゼ(TPO)の阻害作用の影響が顕在化するとされている。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。

2.3.3.1 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(TSH)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した報告がある⁹¹⁾。

- ヨウ素欠乏条件下の雌ラットにおいて、大豆イソフラボンの摂取は、甲状腺重量、及び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⁾。
- 大豆を除去した食餌下のラットに大豆イソフラボンを与えたところ、濃度依存的に TPO 活性が低下したが、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⁾。

2.3.3.2 ヒト試験等

- 1950 年代及び 1960 年代において、大豆調整乳を与えられた乳児 12 例に、甲状腺機能の変化が報告されており、ヨウ素欠乏による甲状腺機能低下の兆候がないにも関わらず、そのほとんどが甲状腺腫であったとされている¹¹⁾³⁷⁾。
- 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関わる酵素である 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 日目よりチロキシン(T4)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臨床報告がある¹¹⁾。

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、乳幼児における海草類の摂取量は成人に比べ少ないことから、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。

2.4 大豆イソフラボンの安全性評価に当たっての指標

2.3 に挙げた大豆イソフラボンの生体への影響のうち、本書においては、原則として ER を介した作用を指標として検討する。

その理由は以下のとおりである。

大豆イソフラボンのヒトの健康に対する有益性は、主に、ER を介するものと想定されている。この場合、同じ作用点である ER を介して、「有効性」を発揮する可能性が指摘されると同時に、「有害性」側に働く可能性が指摘される。

トポイソメラーゼ阻害作用等は比較的高濃度で作用することが明らかであることに対し、ER を介する作用は、低濃度で発現する作用であることが知られている。

また、トポイソメラーゼ阻害作用等については、現段階でヒトの健康に対する有益性に繋がる事象であるとの科学的認識は報告されていない。

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、最も低用量で問題となる ER を介する作用を指標として整理した上で、摂取対象者に応じた個別の検討を行うこととした。

摂取対象者の分類は、大豆イソフラボンの ER を介した作用を指標とすることから、エストロゲンへの感受性を基本と考え、閉経前女性、閉経後女性、男性とした。妊婦、胎児、乳幼児、小児に関しては、別途検討する。

3 大豆食品からの大豆イソフラボンの摂取量

大豆イソフラボンを含む豆腐、味噌、納豆といった大豆食品が日常的に摂取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、各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量及び平成14年国民栄養調査の結果²⁶⁾を基に、性別、年齢階層別に試算した。

3.1 各種大豆食品中の大豆イソフラボン含有量

報告されている各種大豆食品中の大豆イソフラボンの測定値をもとに、大豆食品中の大豆イソフラボンアグリコン含有量(換算値)を表1にまとめた²⁷⁾。

なお、本書においては大豆及び各種大豆食品を酸加水分解法にて分解し、大豆イソフラボンアグリコンとして含有量を分析した報告の値を用いている。

表1 各種大豆食品中の大豆イソフラボンアグリコン含有量(換算値)

(大豆イソフラボンアグリコンmg/100g)

食品名(検体数)	含有量	平均含有量
大豆(11 検体)	88.3～207.7	140.4
煮大豆(3 検体)	69.0～74.7	72.1
炒り大豆(1 検体)	200.7	200.7
黄粉(2 検体)	211.1～321.4	266.2
豆腐(4 検体)	17.1～24.3	20.3
凍り豆腐(1 検体)	88.5	88.5
おから(1 検体)	10.5	10.5
金山寺みそ(1 検体)	12.8	12.8
油揚げ類(3 検体)	28.8～53.4	39.2
納豆(2 検体)	65.6～81.3	73.5
味噌(8 検体)	14.3～81.4	49.7
醤油(8 検体)	0.7～1.2	0.9
豆乳(3 検体)	6.9～53.8	24.8

3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆食品からの大豆イソフラボン摂取量(試算)

日本人(15 歳以上)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²⁶⁾に基づく 1 日当たり的大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)の試算を行った。

＜国民栄養調査について＞

平成 14 年国民栄養調査は、平成 14 年 11 月のある一日における、調査対象者(全国よりランダム抽出された 4,246 世帯、11,491 名)の食事記録を集計し、国民一人一日あたりの栄養素等摂取量を示したものである。

摂取量の平均は国民一人当たりの平均的な一日摂取量を示すと考えられるが、摂取量分布及びばらつきは日常的に多量に摂取している人、または、全く摂取していない人の割合を示すものではないと考えられる。即ち、国民栄養調査においてある食品をある日には 90 g 摂取した人が、翌日以降も引き続き摂取しているか否かは、国民栄養調査の結果からは、明らかにできない。

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、及び味噌・醤油摂取量を用いて、15 歳以上の摂取者を 2.4 のとおり閉経前女性(15～59 歳)、閉経後女性(50 歳以上)及び男性(15 歳以上)に分類し、各階層の大豆食品の摂取量を算出し、その数値に表 1 の各種大豆食品中の平均大豆イソフラボン含有量を乗じて、1 日当たり的大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)を求めた。各階層の摂取量分布を別紙 2 に示した。なお、閉経の年齢に個人差があることから、50～59 歳の女性を閉経前女性及び閉経後女性の両方に分類している。

これによると、大豆イソフラボン摂取の中央値、95 パーセンタイル値^{c)}は閉経前女性ではそれぞれ 16 mg/日、64 mg/日、閉経後女性においてはそれぞれ 22 mg/日、74 mg/日、男性ではそれぞれ 18 mg/日、76 mg/日である(表 2、別紙 2)。

なお、1975 年(昭和 50 年)から 2002 年(平成 14 年)の国民栄養調査結果によると、大豆食品の 1 日当たりの摂取量は、63.2～70.2g の範囲で推移しており、大豆食品からの大豆イソフラボンの摂取量に大きな変化はないものと考えられる。

c)パーセンタイル値：計測値を小さい順に並べたときに、計測値の個数が任意のパーセントの位置にある測定値。
例)1000 個の測定値における 10 パーセンタイル値とは、計測値の小さい方から 10%(100 番目)に位置する計測値をさす。

表 2 平成 14 年国民栄養調査結果より試算した、1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)^{d)}

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	中央値 (50 パーセンタイル値)	95 パーセンタイル値
閉経前女性 (15～59 歳)	16	64
閉経後女性 (50 歳以上)	22	74
男性 (15 歳以上)	18	76
総数	18	70

3.3 その他

日本人(成人)の食生活において摂取される大豆食品の大豆イソフラボン摂取量について、幾つかの文献報告がある。

- 日本(東海地方)において行われた、男女 1,232 名(男性 886 名：54.4±7.7 歳、女性 346 名：57.8±4.8 歳)を対象とした 1 日間の食事調査、及び男女 88 名(男性 46 名：52.5±4.5 歳、女性 42 名：49.8±8.6 歳)を対象とした合計 16 日間の食事調査によると、ゲニステインとダイゼインの合計摂取量の中央値はそれぞれ 31.7 mg、24.4 mg/日、75 パーセンタイル値はそれぞれ 51.4 mg/日、31.6 mg/日であった²⁸⁾。
- 日本(東海地方)における、マーケットバスケット方式により作製した食事試料から分析された大豆イソフラボン含有量を用いて算出した大豆イソフラボン平均摂取量は 22.2 mg/日(大豆イソフラボンアグリコン換算)であった²⁹⁾。
- 日本 5 地域における農家女性 1,528 名を対象とした食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量の 90 パーセンタイル値は 75.8 mg/日、95 パーセンタイル値は 91.3 mg/日であると算出された³⁰⁾。
日本(東北地方)における女性 50 名(32～68 歳)を対象にした 3 日間の食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量は平均 39.5 mg/日(7.8～87.7 mg/日)であった³¹⁾。

d) 国民栄養調査食品群別表の大豆・加工品(大豆(全粒)・加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品)、及び調味料のうち味噌、しょうゆに含まれる大豆イソフラボンアグリコン(換算値)の合計

- 北日本における、主に農業に従事する女性 115 名(29～78 歳)を対象にした 3 日間の食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量は平均 47.2 mg/日(12.0～118.9 mg/日)であった。また、この集団のうち 6 名(5.2%)においては 100 mg/日を超えていた³²⁾。

その他、乳幼児期や学童期においても、大豆および大豆食品は植物性たん白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調整乳が摂取されていると報告されている。

4 大豆イソフラボンに関する試験報告

本項において、試験報告等の記述中の大豆イソフラボン摂取量の数値において、*印は配糖体・アグリコンの別が不明、その他断りのないものについてはアグリコン量として示している。

4.1 体内動態に関する報告

4.1.1 動物試験

ラットを用いた幾つかの試験で、大豆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、大豆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に及ぼす影響の程度が異なるとの報告もある。

- ラットに大豆イソフラボン配糖体を単回経口投与し、血液、尿、及び糞便中のダイゼイン、ゲニステイン、及びそれぞれの代謝物であるイコール、4-エチルフェノールについて測定したところ、血清中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、ラットにおける大豆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⁾。
- 離乳後ラットへの大豆イソフラボンの 16 週間の混餌投与により、成長に及ぼす影響が検討された。大豆イソフラボンの供給源として乳児用大豆調整乳または大豆抽出物が用いられた。大豆イソフラボンの血中濃度は用量依存的に増加したが、

その代謝は乳児用大豆調整乳の方が低かった。雌ラットの発情周期も用量に依存して延長したが、乳児用大豆調整乳の方がより短かったとされている。これらのことから、大豆イソフラボンの影響は、その供給源によって若干異なる可能性があると考えられている¹³⁾。

- 新生児期(生後1～5日)にゲニステインを皮下投与された雌雄マウスにおける血中の薬物動態を、ラットやヒトと比較している。平均アグリコン画分は経胎盤及び授乳により暴露されたラット胎児又は新生児と類似していた。また、半減期はそれらのラットの3～7倍、ヒト成人の2～3倍長かった。これらの結果は、低い抱合能が新生児期におけるエストロゲン作用を規定する要因であることを示している¹²¹⁾。
- ダイゼインは消化管でラクターゼフロリジン加水分解酵素(lactase phlorizin hydrolase)によって糖部が除去され吸収される。このことがラットにおける抱合体摂取後の速やかな体内移行の原因の一つと考えられる¹³⁴⁾。

4.1.2 ヒト試験及び観察研究等

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、大豆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。

大豆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)による差や、尿中の大豆イソフラボン排泄量には数倍から数十倍の個人差が認められ、また、ダイゼインの代謝物であるイコールや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ているとする文献もあり²⁵⁾、人種による差及び個人の差などの可能性が推察される。

- 乳児の未発達腸内細菌叢が、大豆イソフラボン配糖体及びグルクロン酸抱合体を加水分解できないため、大豆イソフラボンの吸収と排泄は成人とは異なる¹¹⁾。
- 女性68名(18～43歳、アジア人女性35名、白人女性33名)に豆乳粉を摂取させ、GTT(Gut transit time)と、大豆イソフラボンの生体内利用率との関係を調査した報告によると、アジア人女性のうち、糞便中へのゲニステイン排泄量の少ない被験者のGTTは 40 ± 8 時間であり、尿中へのゲニステイン排泄率は $11 \pm 2.7\%$ であった。一方アジア人女性のうち、糞便へのゲニステイン排泄量の多い被験者ではGTTはより長く(63 ± 5 時間)、尿中への排泄率は少なかった($4.0 \pm 1.7\%$)。

また白人女性のGTT(84 ± 5 時間)は、アジア人女性(56 ± 6 時間)よりも長く、ゲニステインの尿中への排泄率は、アジア人女性のうち糞便中への排泄量の多い被験者と同程度であった。これらのことから、GTTが早く、糞便中へのイソフラボン排泄量の少ない被験者は、より大豆イソフラボンの生体内利用率(循環血流中への移行率)が高いものと考察されている¹⁵⁾。

- 男女各4名(31～58歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(0.11mmol :配糖体50

- mg/日及びアグリコン 30 mg/日)を摂取させたところ、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では 2 時間、配糖体摂取では 4 時間で最高血中濃度に達し、その濃度はアグリコン摂取時が配糖体摂取時より 2 倍以上高かった。両摂取時ともに血中のゲニステイン濃度はダイゼインを上回っていた。また、血中からの大豆イソフラボンの消失は、アグリコン摂取時の方が速やかであった¹⁶⁾。
- 男女各 4 名(38～57 歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(1.7mmol：配糖体 760 mg/日及びアグリコン 450 mg/日)を摂取させたところ、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時において 4 時間、配糖体摂取時ではダイゼインは 4 時間、ゲニステインは 6 時間で最高血中濃度に達し、その濃度はアグリコン摂取時が配糖体摂取時より 5 倍以上高かった。アグリコン摂取時の血中の大豆イソフラボンは配糖体摂取時に比較して、消失が早く、摂取 24 時間後においては配糖体摂取時の濃度と同程度まで低下した¹⁶⁾。
 - 男性 7 名、女性 6 名(30.9±4.2 歳、日本人)に大豆イソフラボンアグリコン含有錠菓(30 mg/日)を 2 週間摂取させたところ、試験期間中の血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度は摂取前に比べ有意に上昇したが、摂取終了後 1 週間には摂取前の濃度域に低下した¹⁷⁾。
 - 日本(東北地方)における食事調査(女性 106 名)によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量の平均値は約 0.18mmol/日(47 mg/日)であり、最高値は 0.45mmol/日(119 mg/日)であった。血中の大豆イソフラボン濃度は平均値でダイゼイン 0.11 μmol/L、ゲニステイン 0.31 μmol/L、最高値ではそれぞれ 1.77 μmol/L、2.46 μmol/L であった¹⁸⁾。
 - 女性 10 名(閉経前女性 5 名、閉経後女性 5 名)に大豆イソフラボンアグリコンと配糖体をアグリコン換算で同等量添加した味噌を、それぞれ単回摂取させる二重盲検クロスオーバー試験を行い、摂取後 24 時間までの血中の大豆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⁾。
 - 男性 8 名(38～55 歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(1.3mmol/日：配糖体 130 mg/日及びアグリコン 80 mg/日)をそれぞれ 4 週間摂取させたところ、試験期間中の血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度はアグリコン摂取期間では配糖体摂取期間より 2 倍以上高く、その濃度は摂取期間中一定レベルで推移した¹⁶⁾。
 - 閉経後女性 33 名(53.8±2.9 歳、日本人)に、大豆イソフラボン配糖体含有錠(アグリコン換算 47 mg/日)を 6 ヶ月間摂取させたところ、6 ヶ月後の血中ダイゼイン、ゲニステイン及びグリシテイン濃度はそれぞれ 0.89±0.84 μmol/L、0.34±0.30 μmol/L、0.17±0.156 μmol/L であり、ダイゼインとグリシテインの濃度は、試験開始時に比べ有意に上昇した¹²²⁾。
 - 閉経前女性 5 名(29～48 歳)及び閉経後女性 5 名(49～56 歳)(それぞれ人種不明、但し米国における試験)に、炒り大豆(15、30、60 mg/日)を摂取させ、その後の血

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、大豆イソフラボンの薬物動態に閉経前後の差は認められなかった。尿中のダイゼイン、ゲニステイン濃度は、大豆イソフラボン摂取量の増加に伴って上昇したが、摂取量に占める排泄割合は低下した。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⁾。

- 女性 15 名(46±6 歳、1 名の脱落例を除く、米国人)に大豆イソフラボン含有錠(約 0.11mmol/L:配糖体 48 mg及びアグリコン 30 mg)を摂取させた後の、ダイゼイン、ゲニステイン及びイコールの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。ダイゼインではアグリコン摂取時の最高血中濃度及び AUC^{e)}が高く推移した。イコールの AUC は配糖体摂取後により高く推移した²¹⁾。
- 男性 6 名(21~48 歳、白人 5 名、アジア人 1 名)に、大豆粉を溶かした飲料(6.3 µmol/kg 体重(約 1.6 mg/kg 体重)を摂取させた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、そのピーク到達時間はダイゼインで 7.42±0.74 時間、最高濃度は 3.14±0.36 µmol/L であり、ゲニステインは 8.42±0.69 時間、4.09±0.94 µmol/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、両者の AUC 比率は、試験食の含有比率と同程度であり、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⁾。
- 閉経前女性 8 名(33±6.1 歳、コーカシアン 6 名、アフリカ系アメリカ人 2 名)に豆乳(大豆イソフラボンアグリコン 158 mg/日)及び対照食(大豆イソフラボンを除去した豆乳)を 1 月経周期摂取させるクロスオーバー試験により、17β-エストラジオール代謝物の尿中排泄量を調べた。その結果、試験食摂取により尿中の 2-ヒドロキシエストロンは対照食摂取時に比べ 47%増加(P=0.03)した。一方 16α-ヒドロキシエストロンの排泄量に差は認められなかった。このことから、内因性エストロゲンの代謝亢進が示唆されている²³⁾。
- 閉経後女性 6 名(55.5±5 歳、ヨーロッパ人)に、大豆イソフラボンアグリコン及び配糖体を含む飲料(それぞれ大豆イソフラボンアグリコンとして 1 mg/kg 体重/日)を摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験を行ったところ、血漿及び尿における大豆イソフラボンの薬物動態に、アグリコンと配糖体の差はなく、生物学的利用能に差はないと考察されている²⁴⁾。
- 閉経前女性(21 名、18~53 歳)、閉経後女性(17 名、48~69 歳)、男性(21 名、18~55 歳)に、豆乳、大豆抽出たん白質、あるいはテンペ(それぞれ 0.44 mg/kg 体重に相当)を摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、血清イソフラボン濃度は試験食摂取後に上昇し、ゲニステインの濃度はダイゼイン濃度を上回っていた。また、ダイゼインの最大血中濃度は女性の方が高かった。アグリコ

e)AUC : Area under the curve: 血中薬物濃度-時間曲線下面積、生体内利用率を示す

ンが多く含まれるとされるテンペの摂取においては、大豆抽出たん白質に比べ、大豆イソフラボンの最大血中濃度が高く推移した。豆乳の摂取では、大豆イソフラボンはより早く代謝され、より早く最大血中濃度に達したことから、摂取する食物の形態により大豆イソフラボンの動態が異なることが示唆される。¹³⁶⁾

- 大豆イソフラボンを摂取した後 3～4.5 時間時点の血清中の大豆イソフラボンの様態については、ゲニステイン由来のものでは 50～90%程度がグルクロン酸抱合体、5～20%程度が硫酸抱合体、10～25%程度がアグリコンとして存在する。ダイゼイン由来のものでは 30～60%程度がグルクロン酸抱合体、25%程度が硫酸抱合体、20%前後がアグリコンとして存在すると報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

これらの試験報告について検討した結果、大豆イソフラボンの薬物動態には閉経前後で差は認められないこと、新生児では抱合能が低く排出半減期が長いことが動物実験で示唆されている。大豆イソフラボンを食物から摂取した場合と配糖体を錠剤として摂取した場合（アグリコンで等量）を比較すると、ゲニステインの血中濃度に差はないが、イコールの前駆体であるダイゼインは後者の方が高い。

以上のことから、経口摂取した大豆イソフラボン配糖体、アグリコン共に、体内に比較的効率的に吸収されると考えられる。但し、脱抱合能には、人種間での違いも予想される。

4.2 安全性についての試験報告

4.2.1 動物試験

主にエストロゲン活性の高いゲニステインについて、マウス、ラット、サル等の経口・皮下投与試験により、（１）エストロゲン活性を測定するバイオアッセイ（子宮肥大試験など）において、測定される種々の化学物質中の一検体として、または（２）妊娠動物に投与する試験系によって、妊娠動物や胎児に対する影響、もしくは新生児に投与することによる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、（１）では子宮重量の増加を来し、エストロゲン作用陽性との判定を受け、（２）では母動物のみならず子動物の生殖機能の異常等が認められた。

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、無影響量等から、ヒトの場合の影響への外挿性、あるいは蓋然性について検討した。

- マウス新生児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 ヶ月後には全例において卵管上皮の異常増殖、黄体の消失が認められた。また、子宮においては複雑型子宮内膜増殖症(47%)、異型子宮内膜増殖症(5%)、扁平上皮化生(64%)、子宮腺がん(35%)が観察された。他方対照群においては、子宮腺筋症(6%)、複雑型子宮内膜増殖症(19%)

- が観察された。卵巣におけるのう胞は両群共に同程度観察された³⁴⁾。
- マウス新生児への生後 1～5 日目のゲニステインの皮下投与(0.5、5、50 mg/kg/日)により、膣開口日について対照群と比較して有意な差は観察されなかったが、用量及び週齢に従い重症度の増大を伴う、異常な発情周期の延長をもたらした。また、2、4、6 ヶ月齢時点の雌マウスの生存出産児数は、ゲニステインの用量増加、及び時間経過と共に減少した。6 ヶ月齢における生存出産児率は、対照群を 100%とした場合、ゲニステイン 0.5、5、50 mg/kg/日を投与されたマウスではそれぞれ 60%、40%、0%であった。2 ヶ月齢時点においては、50 mg/kg/日投与群の 60%以上で着床痕からは受胎可能であったが、妊娠の維持は不可能であった¹²³⁾。
 - マウス新生児への生後 1～5 日目のゲニステインの皮下投与 (50 mg/kg/日) により、卵巣の分化に与える影響を調べたところ、実験群の卵胞においては、一つの卵を保持する卵胞が少なく、また、顆粒細胞に包まれていない原始細胞の割合が高かった。卵母細胞間橋は、対照群では生後 2 日までに消失するのに対し、実験群においては生後 4 日目でも残っていた。また、皮質索が分断される時期に生存する卵の数が増大しており、アポトーシスを示す卵は少なかった。これらのことから、成熟の過程におけるゲニステイン暴露は、皮質索の分断の阻害、及びアポトーシスの減衰によって卵巣分化に変化をもたらすことを示唆している¹²⁴⁾。
 - ゲニステインの混餌投与(5、25、100、250、625、1250ppm)による妊娠ラット、及び子ラットへの影響を調べたところ、妊娠ラットの出産前の体重及び摂餌量、生後 50 日目の子ラットの体重は、対照群と比較して有意に減少していた(1250ppm)。子ラットにおいては、雄の前立腺腹側葉の重量の減少、雌雄における脳下垂体の相対重量の上昇が観察された(1250ppm)。また、病理組織学検査において乳腺の導管及び腺房の過形成 (雌 250～1250ppm、雄 25ppm 以上)、膣上皮の異常な成熟過程(雌 625、1250ppm)、及び異常な卵胞腔を伴う卵胞(雌 1250ppm)、精細管における異常もしくは遅れた精子形成(雄 1250ppm)が観察された。精巣上体における精子の減少がみられたが(雄 625、1250ppm)、精巣の精子細胞数と、精巣上体の精子数に対照群と比べて有意な差異は認められなかった。また腎臓の鉍質沈着(石灰化)の発生率の増加が認められた(雌雄 250ppm 以上)。これらの症状はエストロゲン活性による作用と一致したものであると考察されている¹²⁵⁾。
 - 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、雄の子供のテストステロンの減少、精巣発達の遅れ、生殖機能の異常が認められた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、妊娠中の母体の体重増加、出産時の胎児、胎盤の重量に対照群との差はなかった。母体、胎児、子宮静脈及び子宮・卵巣静脈の E2 濃度は、対照群と比べ有意に高かったが、プロゲステロン濃度に影響はなかった³⁶⁾。

- 出生後 4～45 日の間に大豆調整乳(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。大豆調整乳の摂取により、テストステロンの上昇抑制が認められ、血漿のテストステロン濃度は減少した。また、セルトリ細胞や生殖細胞の数に一貫性のある差は認められなかったが、ライディヒ細胞数は平均 74%増加した³⁷⁾。
- ラット新生児(生後 1～5 日)へのイコールの皮下投与(1000 μg/日)により、生後 5 日目の子宮の乾燥重量が増加した。生後 1～5 日のイコール 100 μg/日の投与により生後 20 及び 25 日目、生後 1～10 日のイコール 100 μg/日の投与では生後 15 日目の子宮重量が対照群に比べ有意に減少したが、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、1000 μg/日投与したところ、子宮重量の増加や上皮の異常発達を伴わない、子宮における腺の減少が認められた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、6～8 週齢で卵巣を摘出した成熟ラット(8～10 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⁾。
- 雌雄ラットに、大豆発酵抽出物(約 8、56、400 mg/kg/日)を 90 日間経口投与したところ、雄の 56、400 mg/kg 投与群及び雌の 400 mg/kg 投与群において体重低下がみられた。また、病理組織学的所見において、雄の 56、400 mg/kg 投与群で腎臓石灰沈着が、400 mg/kg 投与群では、前立腺における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、及びのう胞が観察された⁴²⁾。
- 卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスへの、ゲニステイン(0.7～5 mg/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、0.29 mg/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⁾。

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、検討した結果、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露による母動物及び胎児への健康影響(リスク)の可能性が示唆された。また、子動物あるいは成熟動物においても雌雄共に影響が観察されている。

4.2.2 ヒト試験及び観察研究等

ヒトを対象とした試験及び観察研究等について、性別・年齢階層別に分類したグループごとに、大豆イソフラボンの摂取による健康影響について、安全性評価に関わるこれまでの科学的知見を整理した。

4.2.2.1 閉経前女性

閉経前の女性が大豆イソフラボン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。

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清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、十分に解明されていない。

- 閉経前女性(20～29 歳、人種不明、但し米国における試験)に、大豆たん白質(14.4 mg/日：6 名、28.1 mg/日：6 名)、味噌(25 mg/日：3 名；3 名の脱落例を除く)、及び大豆イソフラボンを除去した試験食(5 名)を 1 月経周期摂取させたところ、大豆たん白質から 28.1 mg/日を摂取した場合、試験前に比べ卵胞期は有意に延長し($P<0.01$)、卵胞期の E2 濃度は有意に上昇した($P<0.05$)。また排卵期の LH(黄体ホルモン)及び FSH(卵胞刺激ホルモン)は有意に低下した(それぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.01$)。味噌の摂取により月経周期日数及び卵胞期の期間は延長したものの、被験者数が少なく有意な差は認められなかった。しかし、プロゲステロンのピークに遅れが認められた。その他の性ホルモン値に各試験食摂取前後における有意な変動はみられなかった⁴⁴⁾。
- 閉経前女性 42 名(年齢不明、但し学生を対象とした試験、日本人)を、大豆を含む日常の食生活(約 10 mg/日)に加え大豆イソフラボン含有錠剤(20、40 mg/日：19 名、50 mg/日：3 名)を 1 月経周期摂取する群、または対照群(日常の食生活を継続、20 名)に分け、大豆イソフラボンの及ぼす影響を検討したところ、摂取群の内 20、40 mg/日摂取群では試験前と比べ 20 mg/日摂取群の半数、40 mg/日摂取群の 70～75%の被験者で月経周期が延長した。50 mg/日摂取群においては、1 名が月経周期の短縮、他の 2 名においては延長した⁴⁵⁾。
- 閉経前女性 20 名(21～44 歳、非アジア人及びアジア人各 10 名)に大豆食品 3 種(非アジア人：28 mg/日、アジア人：36 mg/日)を 3 月経周期摂取させたところ、試験前に比べアジア人女性では黄体期の E2 濃度が有意に低下した($P=0.005$)。非アジア人女性では卵胞期、黄体期ともに SHBG(性ホルモン結合グロブリン)濃度の有意な上昇(それぞれ $P=0.009$ 、 $P=0.05$)、が認められた。一方、月経周期、プロゲステロン濃度に有意な変動は認められなかった⁴⁶⁾。
- 閉経前女性 14 名(29～50 歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を 6 月経周期摂取させ、Nipple Aspiration Fluid (NAF：乳頭吸引分泌物)の採取および分析を行ったところ、非大豆たん白質摂取期に比べ、試験食摂取期では NAF の増量が認められ、NAF 中の GCDFP-15(Gross Cystic Disease Fluid Protein-15：乳がんの特異的とされる腫瘍マーカー)の平均濃度は低下したが 2 名の被験者においては明確な増加がみられた。NAF の細胞診における過形成性

の細胞は、試験前には 1 名 (7.1%) において検出されたのに対し、試験中および摂取後 3 ヶ月の間には 4 名 (28.6%) の被験者において検出された⁴⁸⁾。

- 閉経前女性 16 名 (29.7±6.4 歳、4 名の脱落例を除く)、3 ヶ月以上経口避妊薬を服用している閉経前女性 20 名 (22.8±2.9 歳)、に、スキムミルクに大豆たん白質を加えた飲料 (38 mg/日) および対照食 (スキムミルク) を各 2 月経周期摂取させるランダム化クロスオーバー試験 (人種不明、但し米国における試験) において、試験食の摂取は血清 E1 (エストロン)、E2、SHBG、プロラクチン、プロゲステロン及び月経周期に影響しなかった⁴⁹⁾。
- 良性または悪性の乳房疾患の閉経前女性 47 名 (1 名の脱落例等を除く、人種不明、但し英国における試験) を、ランダムに大豆たん白質入りパン (45 mg/日*) を 2 週間摂取する群 (18 名、1 名の脱落例等を除く、30.6±8.0 歳) または対照群 (29 名、33.6±8.1 歳、日常の食生活を継続) に分け、2 週間後に乳腺上皮細胞を採取しチミジンで標識したところ、摂取群では対照群に比較して乳腺の乳房小葉上皮増殖速度の上昇と PR 発現の有意な増加が認められた⁵⁰⁾。
- 良性の乳房疾患の閉経前女性 81 名 (3 名の脱落例等を除く、人種不明、但し英国における試験) をランダムに、大豆たん白質入りパン (45 mg/日*) を 2 週間摂取する群 28 名 (31.6±7.3 歳)、または対照群 53 名 (内 33 名分は組織バンクに保存されていた乳腺組織を取り寄せて使用、34.9±8.8 歳、3 名の脱落例等を除く、日常の食生活を継続) に分け、血清及び乳頭吸引物の分析、乳腺上皮細胞のチミジンと Ki67 による標識、及び ER、PR、Bcl-2 を指標として、試験食による乳房への総合的なエストロゲン作用について検討したところ、摂取群において、エストロゲン作用の指標である乳頭吸引物中のアポリポプロテイン D 濃度が有意に低下し ($P=0.002$)、pS2 濃度は上昇した ($P<0.001$)。一方乳腺上皮細胞の増殖、ER 及び PR の発現等に影響はなかった⁵¹⁾。
- 閉経前女性 189 名 (31 名の脱落例を除く、アジア人、ハワイ原住民、白人など) を、ランダムに各種大豆食品等 (59 mg/日程度*) を 2 年間摂取する群 (92 名、17 名の脱落例を除く、試験開始時 43.2±2.7 歳) または対照群 (97 名、14 名の脱落例を除く、同 42.8±2.9 歳、試験完了者 97 名、日常の食生活を継続) に分け、血清性ホルモン濃度及び月経周期へ与える影響を検討した。その結果、試験開始後 3 ヶ月では摂取群において黄体期の平均 E1、E2、遊離 E2 濃度は上昇したが、6 ヶ月から 12 ヶ月では両群の差はみられず、群間における有意差もみられなかった。月経周期は両群共に短縮したが、群間における有意差は認められなかった⁵²⁾。
- 閉経前女性 14 名 (26.5±4.7 歳、人種不明、但し米国における試験) に、大豆たん白粉 (対照 10、低用量 64、高用量 128 mg/日) をそれぞれ 3 月経周期+9 日摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、卵胞中期の E1 濃度は低用量において対照時に比べ有意に上昇し ($P<0.05$) たが、高用量では有意に低下し ($P<0.05$)、低高両用量間においても有意な差が認められた ($P=0.02$)。排卵期の LH

並びに FSH 濃度は対照時に比べ低用量では有意に低下し(それぞれ $P=0.009$ 、 $P=0.04$)、高用量においても有意に低下(それぞれ $P<0.05$)し、低用量は高用量に比べ有意に低かった($P<0.05$)。また、卵胞前期において遊離 T3 濃度は高用量では対照及び低用量に比べ有意に低下し($P=0.02$)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体(DHEA 硫酸抱合体：Dehydroepiandrosteron sulfate)は高用量では低用量に比べ有意に低下した($P=0.02$)。試験期間を通じて月経周期に有意な変動はみられず、また子宮内膜組織診において試験食による影響は認められなかった⁵³⁾。

- 閉経前女性 10 名(16 名の脱落例を除く、23～42 歳、コーカシアン 7 名、アフリカ系アメリカ人 3 名)に豆乳(154 mg/日)を 1 月経周期摂取させたところ、月経周期を通じて E2 濃度は 25%低下し($P\leq 0.05$)、黄体期のプロゲステロンは有意に低下した($P=0.002$)。但し LH 及び FSH、月経周期に有意な変動は認められなかった⁵⁴⁾。
- 閉経前女性 60 名(日本人)を、大豆食品を含む日常の食生活に加え豆乳(1 日の総摂取量 72.8 mg/日)を 2 月経周期摂取する群(31 名、 26.1 ± 7.9 歳)と対照群(29 名、 26.9 ± 6.8 歳、日常の食生活を継続)にランダムに分け、血清性ホルモン値への影響を検討したところ、摂取群において卵胞期の血清 E1 濃度は試験開始時比有意に 23%低下した($P=0.02$)。E2 濃度は 27%低下したが有意な変動ではなかった。

摂取群のうち試験前後の血清採取を月経周期の 9-12 日目に行うことが出来た 21 名(1 日の総摂取量 75.7 mg/日)においては、E1 濃度は有意に 30%低下し($P=0.005$)、対照群と比べ有意傾向にあった($P=0.07$)。E2 濃度は 33%低下した($P=0.10$)。また平均月経周期日数の延長が認められた⁵⁵⁾。

- 閉経前女性 30 名(4 名の脱落例を除く、コーカシアン 16 名、日本人又は中国人 10 名、ハワイアン 4 名)を、二重盲検法によって大豆イソフラボン含有錠剤(76 mg/日)を 1 年間摂取する群(15 名、 41.1 ± 3.1 歳)と対照群(15 名、 43.3 ± 1.7 歳)にランダムに分け、試験前後における乳房密度への影響を検討したところ、摂取群における乳房密度の高い部分の面積の変化の程度は、対照群に比較して差がなかった⁵⁶⁾。
- 閉経前女性 6 名(22～29 歳、コーカシアン 4 名、アフリカ系アメリカ人 1 名、ヒスパニック 1 名)に豆乳(147 mg/日)を 1 月経周期摂取させたところ、月経周期を通じて E2 濃度は有意に低下し($P=0.03$)、試験後 2～3 周期まで低下傾向は継続した。黄体期のプロゲステロン濃度は有意に低下し($P=0.002$)、DHEA 硫酸抱合体は試験期間中に徐々に低下した($P=0.03$)。また平均月経周期日数の延長が認められた($P=0.06$)⁵⁷⁾。

これらの閉経前女性を対象とした試験報告について大豆イソフラボンの摂取量と

内分泌機能への影響を検討した結果、大豆イソフラボンの生体影響を示唆するものとしては、血中のエストラジオール等の内因性エストロゲンやプロゲステロンの濃度が変動することと、月経周期が延長することの二点があった。

4.2.2.2 閉経後女性

完全閉経に至る数年間(5 年程度)の更年期、およびその後の閉経後の女性が大豆イソフラボンを摂取した場合については、次に示すとおり、血中ホルモン値に影響が出たという報告は少ないが、長期間の臨床試験報告において大豆イソフラボンによる子宮内膜への作用が認められている。

- 最終月経から 1 年以上経過した高コレステロール血症の閉経後女性 73 名(8 名の脱落例等を除く、人種不明、但し米国における試験)を 3 群に分け、大豆たん白質(43 mg/日：24 名、平均 59.3 歳、72 mg/日：23 名、平均 61.9 歳)または対照食(カゼイン、26 名、平均 61.0 歳)を 6 ヶ月間摂取させる二重盲検による試験において、対照群に比べ、43 mg/日摂取群においてチロキシン(T4)及び遊離 T4 の有意な増加(それぞれ $P=0.02$ 、 $P=0.03$)、72 mg/日摂取群においては甲状腺刺激ホルモン(TSH)及びトリヨードチロニン(T3)の有意な増加(それぞれ $P=0.01$ 、 $P=0.04$)が認められた。但し、血清 E2、E1 硫酸抱合体、コルチゾル、DHEA 硫酸抱合体、インスリン、グルカゴン、FSH の値に有意な変動はみられなかった⁵⁸⁾。
- 閉経後女性 63 名(7 名の脱落例等を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、ゲニステイン含有錠剤(36 mg/日、32 名、3 名の脱落例等を除く、 51.9 ± 1.85 歳、閉経後 17.6 ± 3.1 月)、又は対照錠剤(カルシウム、31 名、4 名の脱落例等を除く、 51.6 ± 1.75 歳、同 17.0 ± 3.4 月)を 48 週間摂取させたところ、摂取群では試験前及び対照群に比べ更年期障害指数(KI)が有意に減少した($P<0.05$)。試験終了時、摂取群の 1 名及び対照群の 2 名に子宮内膜厚の増殖(6.8~7.0mm)が観察されたが、他の被験者における観察期間中の子宮内膜厚は 5mm 以下であり、両群に差は認められなかった⁵⁹⁾。
- 閉経後女性 18 名(56.9 ± 5.8 歳、5 名の脱落例等を除く、人種不明、但し米国における試験、閉経後 7.6 ± 4.7 年)をランダム化クロスオーバー試験により、大豆たん白質粉(対照 7、低用量 65、高用量 132 mg/日)をそれぞれ 93 日間摂取させたところ、高用量摂取においては対照時及び低用量摂取時に比べエストロン硫酸抱合体(E1-S)の有意な減少、対照時と比べて E2、E1 の減少が認められ、SHBG は有意に増加した。膣細胞所見、子宮内膜生検所見において、用量による有意な影響はみられなかった⁶⁰⁾。
- 閉経後女性 39 名(人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、大豆抽出物錠剤(50 mg/日*、20 名、 54 ± 7.1 歳、閉経後 6.2 ± 4 年)又は対照錠剤(19 名、 53 ± 3.9 歳、閉経後 5 ± 4.3 年)を 6 週間摂取させ、その後 4 週間は結合型エ

ストロゲン剤との併用摂取、さらに黄体ホルモン剤を追加して2週間摂取させる二重盲検試験を行ったところ、試験物質の単独摂取において、試験前に比べホットフラッシュの回数が有意に減少した(約45%低下、 $P<0.01$)。膣細胞の成熟、子宮内膜厚、血清性ホルモンの値に影響は認められなかった。ホルモン剤との併用摂取において、試験物質と対照との間にホットフラッシュの回数に差はみられず、両群同様の作用を示した⁶¹⁾。

- 閉経後女性 128 名(45～60 歳、8 名の脱落例を除く、日本人、閉経後 2～5 年)を、大豆イソフラボン配糖体錠(47 mg/日)を 6 ヶ月摂取する群(33 名、1 名の脱落例を除く)、運動を並行実施する群(31 名、3 名の脱落例を除く)、対照群(33 名、1 名の脱落例を除く)、または運動を実施する群(31 名、3 名の脱落例を除く)の 4 群に分けるランダム化二重盲検試験を行ったところ、試験食摂取による血中エストラジオール濃度への有意な影響は認められなかった¹²²⁾。
- 更年期女性 13 名及び閉経後女性 45 名(58±7 歳、日本人)をランダム化二重盲検クロスオーバー試験によって、日常食生活を継続しながら大豆イソフラボン含有錠剤(42.2 mg/日、総摂取量 51.1 mg/日)及び対照錠剤(総摂取量 13.7 mg/日)を各 4 週間摂取させたところ、更年期女性においては試験前に比べ平均 E2 濃度が 52%減少したが有意な変動ではなかった。一方閉経後女性において E2 濃度は試験前及び対照錠剤摂取時に比べ有意に上昇し(各 $P<0.05$)、プロゲステロン濃度は試験前に比べ有意に上昇した($P<0.05$)。またホットフラッシュの有意な減少($P<0.05$)、尿中のデオキシピリジノリンの有意な減少が認められた(閉経後年数不明)¹²⁶⁾。
- 閉経後女性 47 名(11 名の脱落例を除く、人種不明、但しオーストラリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、大豆粉(約 100 mg/日程度、23 名、5 名の脱落例を除く、53.8±1.1 歳、閉経後 4.7±1.1 年)、または対照食(小麦粉、24 名、6 名の脱落例を除く、56.0±1.0 歳、閉経後 6.7±1.3 年)を 12 週間摂取させる二重盲検試験において、ホットフラッシュの回数は、摂取群では試験開始前に比べ 40%、対照群では 25%低下した(各 $P<0.001$)が、群間における有意な差は認められなかった。膣細胞の成熟、血漿脂質、尿中カルシウムに有意な影響はなかった⁶²⁾。
- 閉経後女性 79 名(25 名の脱落例を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、大豆たん白質(76 mg/日、40 名、11 名の脱落例を除く 48～61 歳、閉経後 46.8±7.2 月)、または対照食(カゼイン、39 名、14 名の脱落例を除く、45～62 歳、同 46.2±5.8 月)を 12 週間摂取させる二重盲検試験において、摂取群は対照群に比べ 1 日当たりのホットフラッシュ回数が有意に減少した($P<0.01$)。吐き気、嘔吐、浮腫、便秘などの有害な影響は両群において差はなかった⁶³⁾。
- 閉経後女性 90 名(47～57 歳、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 3 群に分け、ゲニステイン含有錠剤(54 mg/日、30 名、52±0.6 歳、閉経後 7±1.1 年)、対照錠剤(30 名、51±0.7 歳、同 6±0.9 年)又は混合ホルモン薬(30 名、

52±0.9 歳、閉経後 7±0.6 歳)を 1 年間摂取させる二重盲検試験において、試験摂取群ではホットフラッシュ回数が対照群に比べ有意に減少した(24%減少、 $P<0.01$)。被験食の摂取による子宮内膜厚への有意な影響は認められなかった。また試験終了後、5mm 以上の子宮内膜厚が認められた摂取群及び対照群の各 3 名、混合ホルモン薬群の 2 名について子宮内膜生検が行われたが、異常は観察されなかった⁶⁴⁾。

- 閉経後女性 49 名(13 名の脱落例を除く、45～60 歳、人種不明、但しイタリアにおける試験)に、大豆イソフラボン含有錠剤(61 mg/日、22 名、6 名の脱落例を除く、閉経後 2.4±1.2 年)または対照錠剤(27 名、7 名の脱落例を除く、同 2.4±1.5 年)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群でホットフラッシュ回数は有意に減少したが、群間における差はみられなかった。子宮膜厚、及び子宮と脳の血管収縮性について影響は認められなかった⁶⁵⁾。
- 閉経後女性 20 名(54.2±5.7 歳、人種不明、但しチリにおける試験)に乾燥豆乳粉(69 mg/日)を 10 週間摂取させたところ、試験前に比べ SHBG は有意に増加し($P<0.05$)、血中イソフラボン濃度と SHBG の変化率には相関がみられた。(閉経後経過年数不明)⁶⁶⁾
- 閉経後女性 38 名(4 名の脱落例を除く、64～83 歳、コーカシアン 37 名、不明 1 名)に、ヨウ素補給を行いながら大豆イソフラボン含有食品(90 mg/日、22 名、3 名の脱落例を除く)、または対照食(16 名、1 名の脱落例を除く)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群間に TSH、T3、T4 の値に有意な変動はみられなかった。(閉経後経過年数不明)⁶⁷⁾
- 最終月経から 2 年以上経過した女性 91 名(6 名の脱落例等を除く、45～65 歳、白人 97%)を、ランダムに 2 群に分け、各種大豆食品等(165 mg/日)を 4 週間摂取(66 名)、または対照群として日常の食生活を継続させた(25 名)ところ、試験前後及び両群間の FSH、LH、SHBG の値に有意な差は認められなかった。摂取群の内 12 名(19%)の被験者に膣の表面細胞の増加が見られたが、8 名(13%)は減少した。対照群においては 2 名(8%)が増加し、5 名(21%)において減少した⁶⁸⁾。
- 最終月経から 1 年以上経過した女性 28 名(14 名の脱落例を除く、54.9±1.0 歳、白人 26 名、アフリカ系アメリカ人 1 名、エチオピア人 1 名)に大豆たん白質(107 mg/日)、イソフラボン除去大豆たん白質(2 mg/日)および対照食(乳たん白質)をそれぞれ 6 週間摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験において、上腕動脈の閉塞後のフロー速度は大豆イソフラボンを含有する大豆たん白質投与時に有意に低かった($P=0.03$)。生化学的な心疾患のリスク因子に影響はなかった⁶⁹⁾。
- 閉経後女性 53 名(3 名の脱落例を除く、白人 86%)に大豆抽出物(110 mg/日*、27 名、1 名の脱落例を除く、59.9±4.0 歳、閉経年齢 48.4±6.8 歳)または対照錠剤(26 名、2 名の脱落例を除く、61.5±6.3 歳、同 51.2±4.3 歳)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、摂取群は対照群に比べ、認識行動が改善され

た($P=0.02$)⁷⁰⁾。

- 閉経後女性 50 名(人種不明、但しオーストラリアにおける試験)に大豆たん白質(118 mg/日*、30 名、61±1 歳)または対照食(カゼイン、20 名、62±1 歳)を 3 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群共に試験期間中に血清の C 反応性たん白質(CRP)が有意に増加し、SHBG と甲状腺ホルモン結合グロブリン(TBG)が有意に低下したが、群間において有意差は認められなかった。FSH、LH、DHEA 硫酸抱合体に有意な変動は認められなかった(閉経後年数不明)⁷¹⁾。
- 閉経後女性 10 名(45～57 歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を 6 月経周期摂取させ、NAF の採取および分析を行ったところ、NAF の量は小幅な増量がみられたが有意な変動ではなかった。但し、被験者の内エストロゲン補充療法を行っている 4 名においては、明確な NAF の増量が認められた。NAF 中の GCDFP-15 の平均濃度は、殆どの被験者では変動がみられなかったが、3 名においては明確な増加がみられた。また、NAF の細胞診においては 3 名の被験者に過形成性の細胞が検出された。(閉経後年数不明)⁴⁸⁾
- 閉経後女性 30 名(55 歳前後、9 名の脱落例を除く、人種不明、但し米国における試験)をランダムに 4 群に分け、大豆たん白質粉(120 mg/日)または対照食と E2(0.5、または 1.0 mg/日)を 6 ヶ月間併用摂取させ、閉経後の子宮内膜^{f)}へ与える影響を検討した二重盲検試験において、大豆たん白質粉の摂取には、E2 による子宮内膜増殖症^{g)}の発現を防ぐ作用は観察されなかった(閉経後年数詳細不明)⁷²⁾。
- 閉経後女性 319 名(57 名の脱落例等を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダム化二重盲検法によって、大豆イソフラボン錠剤 150 mg/日(154 名、25 名の脱落例等を除く、試験開始時 49±4.3 歳、閉経後 5.6±4.3 年)、又は対照錠剤(165 名、32 名の脱落例等を除く、同 50±3.9 歳、同 5.8±4.5 年)を 5 年間摂取させ、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、30 ヶ月目において子宮内膜増殖症または悪性腫瘍と診断された者は両群において認められなかった。試験終了時には摂取群の 3.8%(6 名)が子宮内膜増殖症(内 5 名は単純型、1 名は複雑型)と診断された。一方対照群においては認められなかった。両群において異型子宮内膜増殖症、および子宮内膜がん^{h)}と診断された被験者はいなかった。

また、試験開始時に摂取群の 1.1%(2 名)及び対照群の 1.5%(3 名)において観察

f) 子宮内膜について：子宮内膜とは子宮壁の内側の粘膜で、エストロゲンとプロゲステロンという二つの女性ホルモンにより制御を受け、増殖と脱落を繰り返している。しかし、エストロゲン過剰状態(unopposed estrogen)という特殊な内分泌循環が持続すれば、子宮内膜の過剰増殖が起こる¹²⁷⁾。

g) 子宮内膜増殖症(endometrial hyperplasia)：子宮内膜の過剰増殖を上皮細胞の異型の有無により、子宮内膜増殖症と子宮内膜異型増殖症(atypical endometrial hyperplasia)の二つの範疇に分けられる。さらに、各々の範疇は、腺構造の異常の程度により単純型(simple)と複雑型(complex)に分類される¹²⁸⁾。

されていた増殖期細胞は、30 ヶ月目には両群共に観察されなかったが、試験終了時には摂取群の 3.2%(5 名)に観察された⁹⁶⁾。

これらの閉経後女性を対象とした試験報告について検討した結果、閉経後の女性では、大豆イソフラボンの比較的短期間かつ低用量試験においては、主に補充療法としての有効性に焦点が当てられており、安全性に関する情報がほとんど得られないと判断されたが、大豆イソフラボン 150 mg/日を 5 年間摂取させた試験報告において子宮内膜増殖症と診断された被験者が、摂取群において有意に多かったことは、大豆イソフラボンの多量かつ長期連用時における有害作用の可能性を示していると考えられる。

4.2.2.3 男性

男性が大豆イソフラボンを摂取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いわれるものが多い。

- 男性 42 名(35～62 歳、3 名の脱落例を除く、コーカシアン)を対象に、日常食におけるたん白質源として豆腐(74 mg/日)及び赤身肉をそれぞれ 4 週間摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、両摂取期間において血清性ホルモンの数値に有意な変動は認められなかった⁷³⁾。
- 男性 11 名(18～35 歳、4 名の脱落例を除く、人種不明、但し英国における試験)に大豆イソフラボン含有錠剤(40 mg/日)を 2 ヶ月間摂取させたところ、血清性ホルモン値、精液の量及び濃度、精子の数及び運動性に有意な変動は認められなかった⁷⁴⁾。
- 男性 81 名(31 名の脱落例等を除く、白人約 90%)をランダムに 2 群に分け、大豆たん白飲料(83 mg/日、34 名、17 名の脱落例等を除く、64.9±7.7 歳)または大豆イソフラボンを除去した大豆たん白飲料(47 名、14 名の脱落例等を除く、63.9±7.2 歳)を 1 年間摂取させる二重盲検試験を行ったところ、血清の前立腺特異抗原(PSA)は両群において増加したが、群間及び試験前後の値に有意な差は認められなかった⁷⁵⁾。
- 前立腺腫瘍(ステージ B、C 又は D)に罹患している男性 20 名(3 名の脱落例を除く、53～82 歳、コーカシアン 18 名、アフリカ系アメリカ人 1 名)に大豆イソフラボンカプセル(398 mg/日：28 日間、796 mg/日：56 日間)を合計 84 日間摂取させたところ、女性化乳房、ホットフラッシュの増加等が認められた。また、被験者から摂取した末梢リンパ球の DNA 障害を、コメットアッセイを用いて検討したところ、摂取 28 日目のコメットテイルモメントは試験開始時に比べ有意に低下していた。しかしながら、試験食による *MLL* 遺伝子の再配列誘発は認められなかった⁷⁷⁾⁷⁸⁾。

- 日本(中部地方)における男性 69 名(60.5±10.7 歳、日本人)を対象とした疫学調査によると、血清のエストラジオール濃度と大豆食品摂取の間には有意な負の相関($r=-0.32$ 、 $P=0.009$)があった⁷⁹⁾。
- 男性 34 名(1 名の脱落例を除く、日本人)をランダムに 2 群に分け、日常の食生活に加えて豆乳(48 mg/日、総摂取量 58 mg/日、17 名、1 名の脱落例を除く、32.0±8.4 歳)を 8 週間摂取、又は日常の食生活を継続(11 mg/日、17 名、32.8±8.3 歳)させたところ、摂取群では対照群に比べエストロン濃度が有意に減少した。エストラジオール、テストステロン、SHBG に影響はみられなかった⁸⁰⁾。
- 男性 30 名(40~69 歳、白人 23 名、黒人 5 名、アジア人 2 名)に、大豆イソフラボン含有カプセル(ゲニステインとして 1、2、4、8、16 mg/kg 体重/日*)を単回摂取させたところ、試験食によると考えられる影響として、食欲不振(4、8 mg/kg/日)、下肢の浮腫(4 mg/kg/日)、腹部の圧痛(8 mg/kg/日)が観察された。その他リパーゼの上昇(2、8 mg/kg 体重/日)やアミラーゼの上昇(2 mg/kg 体重/日)、白血球減少(16 mg/kg 体重/日)、低リン酸血症(4、8 mg/kg 体重/日)が観察された⁷⁶⁾。

これらの試験報告について検討した結果、男性については比較的短期間の試験が多く、また血中ホルモン値を測定した大豆イソフラボン 74 mg/日までの摂取試験において、明白な有害事象は認められていない。ただし、男性にも恒常性維持機構は存在するものの内因性のエストロゲン量が多いため、外来性のエストロゲン量が、調節可能な量を容易に凌駕してしまい、大豆イソフラボンカプセル(398 mg/日：28 日間、796 mg/日：56 日間)を合計 84 日間摂取させた試験において女性化乳房の発現等が報告されているように、エストロゲンアゴニストとしての作用が引き起こされる可能性がある。その点で、大豆イソフラボンなどの外来性エストロゲンに対する感受性が閉経前女性あるいは閉経後女性と大きくは異なる可能性が考えられる。

4.2.2.4 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、様々な報告がなされている。

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(英国)によると、妊娠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(オッズ比 3.88、95%信頼区間 1.69-8.92、非菜食主義者との比較)が認められた⁸¹⁾。
- 若年成人(20~34 歳)について、乳児期における大豆調整乳または牛乳の摂取と、

後年の健康状態及び生殖機能との関連性を調べた後ろ向きコホート研究では、大豆調整乳の摂取による総合的な健康状態や生殖機能への影響はみられなかったが、女性においては月経時の不快感に有意な増大を認めた($P=0.04$)。但し月経痛の程度に差は認められなかった。また、出血量の増大を伴わない月経出血期間のわずかな延長($P=0.02$)が認められた⁸²⁾。

- 妊娠女性7名(20～30歳、日本人)の分娩時の血清、臍帯血、及び羊水中の大豆イソフラボン濃度は似ており、大豆イソフラボンは母体から新生児への輸送が行われているものと推定されている⁸³⁾⁸⁴⁾。
- 大豆調整乳を900～1000ml/日(28～47 mg/日*(約4.5～8 mg/kg/日))摂取する生後4ヶ月の乳児(7名、人種不明、但し米国における試験)の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($P<0.05$)。また、大豆食品を摂取する女性の母乳中の大豆イソフラボン濃度は、非摂取時に比べ上昇するが、大豆調整乳の濃度よりも低いとされている⁸⁵⁾。
- 大豆調整乳を摂取(43～48 mg/日*)する生後2.5～5ヶ月の乳児(4名、人種不明、但しスイスにおける試験)の血漿中の大豆イソフラボンを分析したところ、アグリコンは検出されなかった。このことから乳児において大豆イソフラボンは、硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体に代謝され、速やかに排泄されると考察されている⁸⁶⁾。
- 乳児用大豆調整乳に含まれる大豆イソフラボンに関して、内分泌およびその他機能への影響について検証した報告によると、乳児における摂取の安全性については、判断に十分なデータなく、今後の検討を要するとされている¹¹⁹⁾。
- 120組の女子(人種不明、但しプエルトリコにおける試験)を対象にしたマッチドペア法によるケースコントロール研究において、2歳までに認められた早熟な乳房発育と大豆調整乳の摂取には弱い関連性が認められた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⁾。
- 小児における低身長症治療において、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⁾。

これらの試験報告を検討した結果、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が、胎児における暴露の程度や、大豆イソフラボン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。

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、十分な試験データがあるとは言えず、その結果有益性及び有害性を含め、将来的にどのような健康影響が生じる可能性があるかは、判断できなかった。

4.2.2.5 その他のヒト試験

- 123名の男女(男性85%、27名の脱落等を除く、人種不明、但し米国における試験)をランダムに2群に分け、大豆たん白飲料(83 mg/日、58名、16名の脱落例等を除く、64.7±7.9歳)、または大豆イソフラボンを除去了大豆たん白飲料(65名、11名の脱落例等を除く、65.1±7.9歳)を1年間摂取させたところ、両群における血清のインスリン様増殖因子(IGF)の変動に差はみられず、また試験前後の数値に有意な差は認められなかった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。

- 高脂血症の男女31名(男性19名、閉経後女性12名、56.5±9.0歳、人種不明、但しカナダにおける試験)を対象にしたランダム化クロスオーバー試験により、大豆たん白質(53 mg/日)を含む低脂肪の試験食、および対照食(低脂肪食)をそれぞれ1ヶ月間摂取させた。試験食には対照食の2倍の食物繊維を盛り込んだ。その結果、試験食摂取時に総コレステロール、LDLコレステロール、酸化LDLコレステロール値の有意な低下($P<0.001$)が認められた。尿中への性ホルモン代謝物の排泄に、有意な差は認められなかった⁹⁰⁾。

4.2.3 その他

4.2.3.1 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ある。

なお、*in vivo* 試験において大豆イソフラボンの摂取は、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。

4.2.3.2 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、次に示すとおり、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ヒト試験に基づく知見では、大豆イソフラボンの摂取が女性における乳がん発症の増加に直接関連しているとの報告はない。

4.2.3.2.1 動物試験

- MNU(Methyl nitrosourea)誘発乳腺腫瘍の出現を確認してから卵巣を摘出した雌ラットに、ゲニステイン(750ppm、495 mg/kg 食餌/日に相当^{h)})の経口投与(混餌)を開始し、90日目にブロモデオキシウリジン(Bromodeoxyuridine : BrdU)を

h)20週齢のSDラットの体重を300g、1日当たりの食餌摂取量を20g/日と仮定して算出

腹腔内に注射した上で剖検を行った。その結果、試験群では対照群に比べて、ER陽性の腺がん組織重量の有意な増加、腫瘍細胞の BrdU 標識率の有意な増加、及び子宮重量の有意な増加が認められた¹²⁾。

- ヒト乳がん細胞(MCF-7)を移植した卵巣摘出ヌードマウスにおける、ゲニステイン(混餌 125～1000 μ g/g)の MCF-7 の成長に与える影響を検討したところ、ゲニステインは腫瘍の増大、細胞の増殖、pS2 発現を用量依存的に促進させた¹²⁹⁾。
- ヒト乳がん細胞(MCF-7)を移植した卵巣摘出ヌードマウスにおける、ゲニステイン(混餌 1000ppm)とタモキシフェン(乳がん治療に使用される抗エストロゲン剤)との相互作用について検討したところ、ゲニステインはタモキシフェンの MCF-7 腫瘍の増大阻害作用、エストロゲン反応性遺伝子(pS2、PR、サイクリン D1)の発現阻害作用に拮抗した。即ち、腫瘍の増大と、反応性遺伝子の発現を増大させた¹³⁰⁾。

4.2.3.2.2 ヒト試験及び観察研究等

- 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、大豆食品の摂取に関し、分析が行われている。この結果、味噌汁や大豆イソフラボンの摂取量と、乳がんリスクの低減とに関係があると報告されており⁹⁴⁾、ゲニステイン 7 mg程度の摂取群と比べ、13 mg程度以上の摂取群において、乳がんのリスクが低減されたとしている。
- 中国で行われた乳がん患者(1,459 名)の追跡研究では、乳がん診断前的大豆食品摂取とその後再発までの期間の関連は見られなかったとする報告がある¹³¹⁾。
- 米国がん学会(American Cancer Society)により、がん治療を行う患者を対象とした日常食生活に関するガイドが発表されている。この中で、大豆食品及び大豆イソフラボンはエストロゲン様作用、抗エストロゲン作用の双方を持ち合わせており、現時点では有益性及び有害性について結論が出ていないことから、乳がん治療後の生存患者が、大豆を濃縮した錠剤や粉、及び大豆イソフラボンを抽出あるいは濃縮したサプリメントを摂取しないようにと警告している¹³²⁾。
- 米国心臓協会(American Heart Association)では、大豆たん白質と大豆イソフラボンに関する最近の試験報告を評価した上で、専門家に対し、次のような科学勧告をしている。この中で、大豆イソフラボンに関しては、更年期(閉経期)の血管運動症状(のぼせ、ホットフラッシュ等)に対して低減効果はなく、またその結果は大豆そのものによる閉経後の骨喪失遅延効果を混同したものであった。また、乳がん、子宮内膜がん、及び前立腺がんの予防と治療に対する効果と安全性については確立していないこと、臨床報告に基づく根拠に乏しく、副作用の可能性については警告的であることから、食品や錠剤として大豆イソフラボンサプリメントを摂取することは推奨できないと結論している。これに対し、豆腐や大豆

バーガー等の多くの大豆食品は、多価不飽和脂肪酸、食物せんい、ビタミン類、ミネラル類を多く含み、飽和脂肪酸の含有量が低いことから、飽和脂肪酸やコレステロールを多く含む動物性たん白質を、大豆食品と置き換えることは、心血管疾患や、全般的な健康に有用であろうとしている¹³⁶⁾。

4.2.3.3 ホルモン剤(医薬品)における摂取上の留意事項等

大豆イソフラボンがエストロゲン様の作用を持つことから、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、参考として整理した。

- 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ランダム化試験の結果、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として、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⁾。

5 各国の検討状況

5.1 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(Phytoestrogens 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、大豆食品や植物エストロゲンを含有するダイエタリー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関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対する影響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
- 英国における、乳児用大豆調製乳の使用状況の解明
- 大豆調整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による、甲状腺機能低下症の人への影響について
- 植物エストロゲンの作用メカニズムの解明
- イコールのような植物エストロゲンの代謝産物の役割について考慮した長期間の前向きコホート研究(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)、及び短期間の介入試験(植物エストロゲン摂取による、更年期症状に対する影響や骨粗しょう症、がんのような疾病のリスクマーカーを評価)

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子宮内影響は不明であり、妊娠期の植物エストロゲンの暴露による、胎児や小児期へ続く健康影響について
- ホルモン作用を持つ医薬品と、植物エストロゲンを含有するダイエタリーサプリメント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と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、甲状腺機能低下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、乳がんと診断され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⁾。

5.2 米国食品医薬品庁(FDA)及び医療研究・品質調査機構(AHRQ)での検討状況

FDA では、大豆たん白質の摂取により、血漿 LDL(low-density lipoprotein)の低下が見られた臨床試験をもとに、大豆たん白質の摂取が冠状動脈性心臓疾患のリスクを減少させる可能性があるという、健康強調表示(Health claim)を 1999 年に承認している¹⁰⁶⁾。

AHRQ では、大豆及び大豆イソフラボンの健康影響について、心臓血管への影響、更年期障害への効果、内分泌機能への影響、がん細胞の増殖作用、骨への影響等の観点からヒト試験の報告に基づき、報告(2005 年)している¹²⁰⁾。

その結果、検討された試験報告が、限定的かつ質が低いという点があるが、soy products(イソフラボンを含むまたは含まない大豆たん白質、大豆から抽出されたイソフラボン類：ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン等)の内分泌機能、月経周期、及び骨への効果については、裏付けがないとしている。

AHRQ は、今後の研究に以下の点が必要であるとしている。

- 試験において用いた soy products の成分が報告されていること
- 用量、製品、母集団の数を変えて比較されていること
- 大豆に含まれる成分(非たん白物質、非イソフラボン物質)の違いによる効果の違いについて、詳細な評価
- Soy products に置き換えられる食品のタイプとコントロール食品との十分な考察
- 試験の設計と報告についての手引きとして the CONSORT statement (*JAMA* 誌において公表された臨床試験を報告する際の統合基準)を試験設計と試験報告の指針として使用すること

5.3 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、大豆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、大豆たん白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、大豆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、「大豆イソフラボンXmg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、大豆イソフラボン含有量その他、「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。

5.4 その他の国における検討状況

イスラエルにおいては、幼児における大豆食品の消費が制限されること、及び可能であれば乳児に関しては摂取させないことについて推奨されたとの情報がある。なお、大豆食品を摂取する成人に関しては将来の試験報告があるまで適量に留めるべきであると助言している。

また、イタリアにおいては2002年7月、植物エストロゲン、大豆イソフラボンを補完した食品による一日摂取量を80 mg/日を超えないようにとの勧告を表明している。

6.～7.項において、摂取量にかかる大豆イソフラボンと標記されているものについては、大豆イソフラボンアグリコンを指す。

6 安全性評価の考え方

本項において「1 はじめに」に整理した基本方針等に基づき、大豆イソフラボンに関与成分とする特定保健用食品の摂取にかかる安全性評価の考え方を示した。

具体的には、大豆イソフラボンに関与成分とした特定保健用食品の一日摂取量の上限値を定めるにあたっては、可能な限り収集した大豆イソフラボンによる試験報告等(本書の2から4においてまとめた試験報告等)に基づき、ヒト試験結果による検討を基本としたが、ヒトでの十分な知見が得られない場合には、動物試験の結果について、安全性側の視点に立ち検討を行った。さらに、試験報告等から設定した特定保健用食品として摂取する大豆イソフラボンの量については、各年齢層において検証することとした。

6.1 大豆イソフラボンの安全な上限摂取目安量の設定

6.1.1 食経験に基づく大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値の設定

わが国において、大豆食品を多食することによる健康被害を指標とした検証はされていないが、現在までの知見においては、日本人の日常生活において一般の大豆食品から摂取している程度の量の大豆イソフラボンによる明らかな健康被害は報告されていない。

そこで、今回の健康影響評価においては、特定保健用食品として摂取する分も含めて、本書の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95パーセンタイル値64～76 mg/日(閉経前女性：64 mg/日、閉経後女性：74 mg/日、男性：76 mg/日)を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とする。

6.1.2 ヒト臨床研究に基づく大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値の設定

閉経後女性を対象とした大豆イソフラボン錠剤(150 mg/日)の5年間長期摂取試験⁹⁶⁾において、摂取群は対照群に比し、30ヶ月(2年6ヶ月)の時点では、子宮内膜増殖症は認められていないが、60ヶ月(5年間)の時点では、子宮内膜増殖症の発症が有意に高かった。この報告によると、大豆イソフラボンの摂取量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。これは、子宮内膜増殖症の発症要因としてエストロゲンの持続的かつ過剰刺激が指摘されていることから、大豆イソフラボンを相当長期かつ連続摂取した場合に、そのエストロゲン作用により、こ

の様な影響が現れたものと考えられる。

4.2.2.1 において検討した報告においては、大豆イソフラボン 150 mg/日程度を摂取した閉経前女性における影響として、血清 E2 の低下と月経周期が延長しており、より低い大豆イソフラボンの摂取量 60 mg/日前後においても報告されている。

この様な体内エストロゲン環境の変動影響は、恒常性維持機構が低下していると考えられる閉経後女性では更に低い大豆イソフラボンの摂取量で発現する可能性、すなわち、閉経前女性よりも外来性のエストロゲンに対する感受性が高い可能性が指摘される。

4.2.2.3 において男性について検討した報告においては、大豆イソフラボン数百mg/日を摂取した男性における影響として女性化乳房の発現等が報告されている。

この様な生体影響は、恒常性維持機構は存在するものの内因性のエストロゲン量が多量に少ない男性では、外来性のエストロゲン量が、調節可能な量を容易に凌駕してしまい、エストロゲンアゴニストとしての作用が引き起こされる可能性がある。その点で、エストロゲンに対する感受性が閉経前女性あるいは閉経後女性と大きくは異なる可能性が考えられる。

特定保健用食品は、医薬品と異なり、用法・用量が厳密に定められることはないこと、期待される健康保持増進効果等を得るために、一度、習慣化すれば、長期的かつ継続的な摂取が推奨されること及び、様々な年齢層の人、健康な人、疾病に罹っている人、疾病予備群の人を含めて摂取すること等が想定され、個人差を十分に考慮する必要がある。

イコールの産生能、大豆イソフラボンの腸管から血中への吸収効率及び肝臓における代謝効率等は、人により大きく異なることから、同じ量の大豆イソフラボンを摂取しても、作用に関しては個人差が大きい。

この様に、個人差についても、また女性ホルモンの生体影響が多岐にわたる点についても、大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限值を設定する際に、考慮すべき要因である。

以上のことから、閉経後女性を対象とした大豆イソフラボン錠剤(150 mg/日)の 5 年間長期摂取試験⁹⁶⁾及び個人差を考慮して、本試験の健康被害の発現が懸念される「影響量」である 150 mg/日の 2 分の 1、75 mg/日を臨床研究に基づく現時点におけるヒト（閉経前女性、閉経後女性及び男性）の安全な大豆イソフラボンの一日上限摂取目安量とする。

6.1.3 ヒト臨床研究に基づく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、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は考えられ

る。但し、この場合、卵巣から分泌された 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巣からの血清 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巣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の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の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の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 パーセントイル値相当、閉経前女性：83～87 パーセントイル値相当、閉経後女性：73～80 パーセントイル値相当、男性：78～83 パーセントイル値相当)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值 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られる。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值とする。

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值は、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值

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值として設定する。

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值については、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。

(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 NJ, Tech BSc, Thomson BM, Hons BSc, Shaw IC. Bioactive isoflavones in functional foods: The importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr. Rev.* (2003)61: 204-13.
- 4) Doerge RD, Chang CH, Churchwell MI, Holder CL. 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 GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA, 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 Perspect.* (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 A, 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 daidzein 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, Bodenstab 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) 宮崎仁志, 阿部政夫, 寺田久屋, 田村征男, 宮部正樹, 名古屋市における日常食中のイソフラボン類の一日摂取量, *名古屋市衛研報*(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.
 - 34) Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein: *Cancer Res.* (2001) 61: 4325-8.
 - 35) Wisniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart JP. 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 Perspect.* (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.
 - 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. *Bio Factors.* (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.

- 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, Murphy 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, 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 neoclassic, *Nutr. Cancer* (2004) 48: 160-170.
- 78) Mityk 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:エストロオール錠 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
- 96) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Renzo GC. 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).
- 111) Katdare M, Osborne M, Telang NT., Soy isoflavone genistein modulates cell cycle progression and induces apoptosis in HER-2/neu oncogene expressing human breast epithelial cells, *Int. J. Oncol.*(2002)21: 809-15.
- 112) Xiang H, Schevzov G, Gunning P, Williams HM, Silink M, A comparative study of growth-inhibitory effects of isoflavones and their metabolites on human breast and prostate cancer cell lines. *Nutr. Cancer.* (2002)42: 224-32.
- 113) Huang X, Chen S, Xu L, Liu Y, Deb KD, Plataniias LC, Bergan RC, Genistein inhibits p38 map kinase activation, matrix metalloproteinase type 2, and cell invasion in human prostate epithelial cells, *Cancer Res.*(2005)65:3470-3478.
- 114) Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S., Genistein suppresses mammary cancer in rats, *Carcinogenesis*(1995)16: 2833-40.
- 115) Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA., Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat, *Carcinogenesis*.(1998)19:2151-8.
- 116) Rao CV, Wang CX, Simi B, Lubet R, Kelloff G, Steele V, Reddy BS., Enhancement of experimental colon cancer by genistein, *Cancer Res.*(1997)57: 3717-22.
- 117) Seike N, Wanibuchi, H., Morimura K, Wei M, Nishikawa T, Hirata K, Yoshikawa J, Fukushima S., Enhancement of lung carcinogenesis by nonylphenol and genistein in

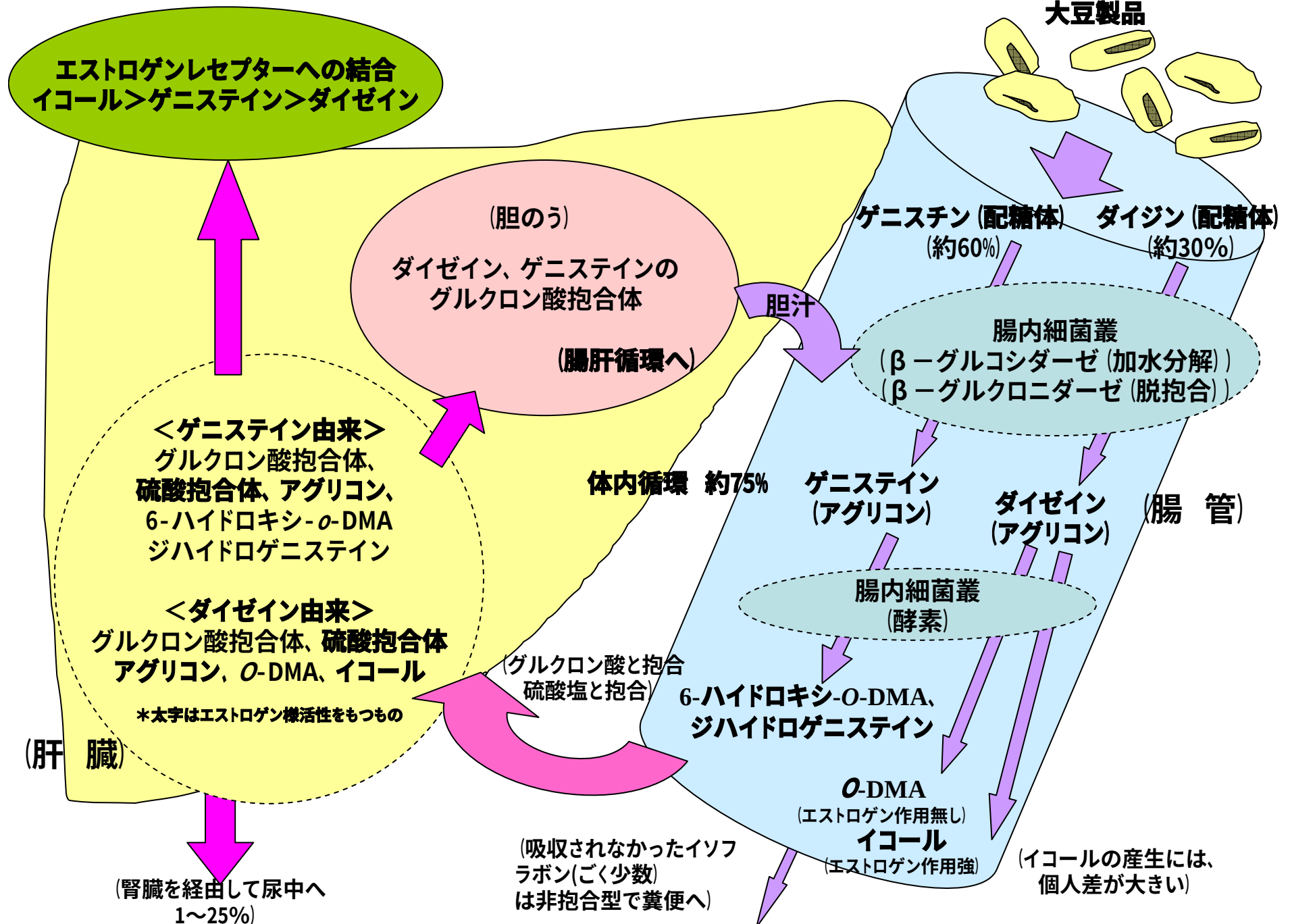
- a F344 rat multiorgan carcinogenesis model, *Cancer Lett.* (2003)192:25-36.
- 118) Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD, Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia, *PNAS*(2000)97: 4790-4795.
- 119) Chen A, Rogan WJ, Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants, *Annu. Rev. Nutr.* (2004)24:33-54.
- 120) Evidence report / technology assessment, Effects of soy on health outcome, *AHRQ publication* (2005) No.05-E024-2.
- 121) Doerge DR, Twaddle NC, Banks EP, Jefferson WN, Newbold RR, Pharmacokinetic analysis in serum of genistein administered subcutaneously to neonatal mice, *Cancer letters* (2002)184:21-27.
- 122) Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M, Fuku N, Teramoto T, Okuhira T, Ueno T, Uchiyama S, Urata K, Yamada K, Ishimi Y, Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial, *Metabolism* (2006)55:423-433..
- 123) Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR, Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. *Biol.reprod.* (2005)73: 798-806.
- 124) Jefferson W, Newbold R, Padilla-Banks E, Pepling M, Neonatal genistein treatment alters ovarian differentiation in the mouse: inhibition of oocyte nest breakdown and increased oocyte survival, *Biol. Reprd.* (2005).
- 125) Delclos KB, Bucci TJ, Lomax LG, Latendresse JR, Warbritton A, Weis CC, Newbold RR, Effects of dietary genistein exposure during development on male and female CD(sprague-dawley)rats, *Reprod.toxicol.*(2001)15:647-63.
- 126) Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, Uehara M, Ouchi K, Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women, *Bio Factors*(2004)22: 221-228.
- 127) 今日の診断プレミアム Vol.15、DVD-ROM 版
- 128) 日本産婦人科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会編、子宮体癌取扱い規約 第 2 版
- 129) Ju YH, Allred CD, Allred KF, Karko KL, Doerge DR, Helferich WG, Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer(MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice, *J. Nutr.*(2001)131: 2957-2962.
- 130) Ju YH, Doege DR, Allred KF, Allred CD, Heferich WG, Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer(MCF-7) cells implanted in athymic mice, *Cancer Research* (2002)62:

2474-2477.

- 131) Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, Dai Q, Cai Q, Gao YT, Zheng W, Soyfood intake and breast cancer survival: a follow up of the Shanghai breast cancer study, *Breast cancer research and treatment* (2005)92:11-17.
- 132) American Cancer Society workshop on nutrition and physical activity for cancer survivors, Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors, *CA Cancer J. Clin.*(2001)51: 153-187.
- 133) Walle T, Browning AM, Steed LL, Reed SG, Walle UK, Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *J.Nutr.*(2005) 135:48-52.
- 134) Wilkinson AP, Gee JM, Dupont MS, Needs PW, Mellon FA, Williamson G, Johnson IT, Hydrolysis by lactase phlorizin hydrolase is the first step in the uptake of daidzein glucosides by rat small intestine in vitro. *Xenobiotica*(2003) 33:255-64.
- 135) Cassidy A, Brown JE, Hawdon A, Faughnan MS, King LJ, Millward J, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Setchell KD, Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. *J.Nutr.*(2006)136:45-51.
- 136) American Heart Association nutrition committee, Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health. An American Heart Association science advisory for professionals from the nutrition committee. *Circulation* (2006)113:1034-44.
- 137) Murata.M, Midorikawa K, Koh M, Umezawa K, Kawanishi S, Genistein and daidzein induce cell proliferation and their metabolites cause oxidative DNA damage in relation to isoflavone-induced cancer of estrogen-sensitive organs. *Biochemistry*(2004)9:2569-77.
- 138) Ju YH, Fultz J, Allred KF, Doerge DR, Helferich WG, Effects of dietary daidzein and its metabolite, equol, at physiological concentrations on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted ovariectomized athymic mice. *Carcinogenesis*(2006)27:856-863.

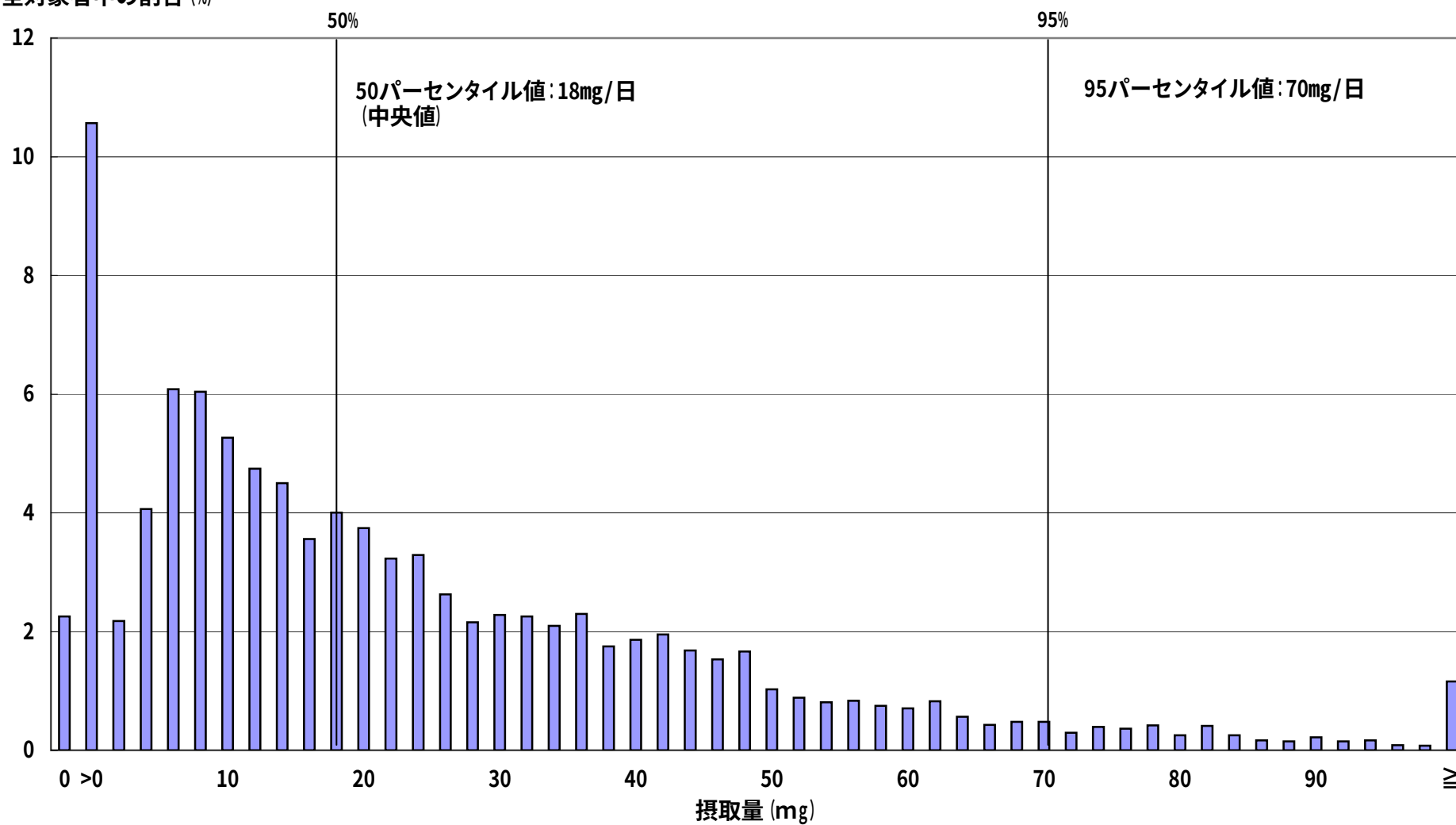
大豆イソフラボンの体内動態フロー図

別紙 1



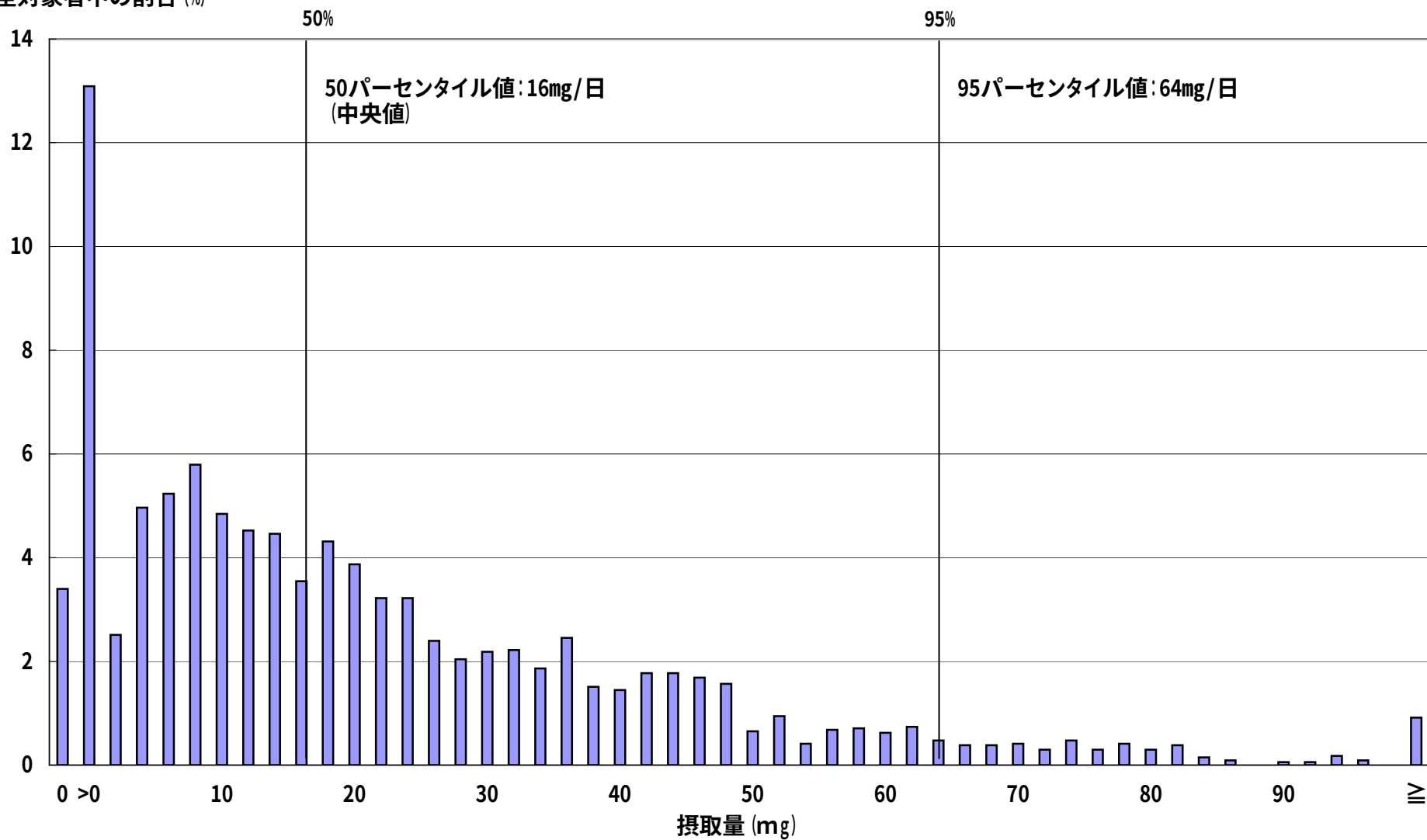
平成14年国民栄養調査に基づく大豆由来食品からの大豆イソフラボン摂取量分布 (総数)

全対象者中の割合 (%)

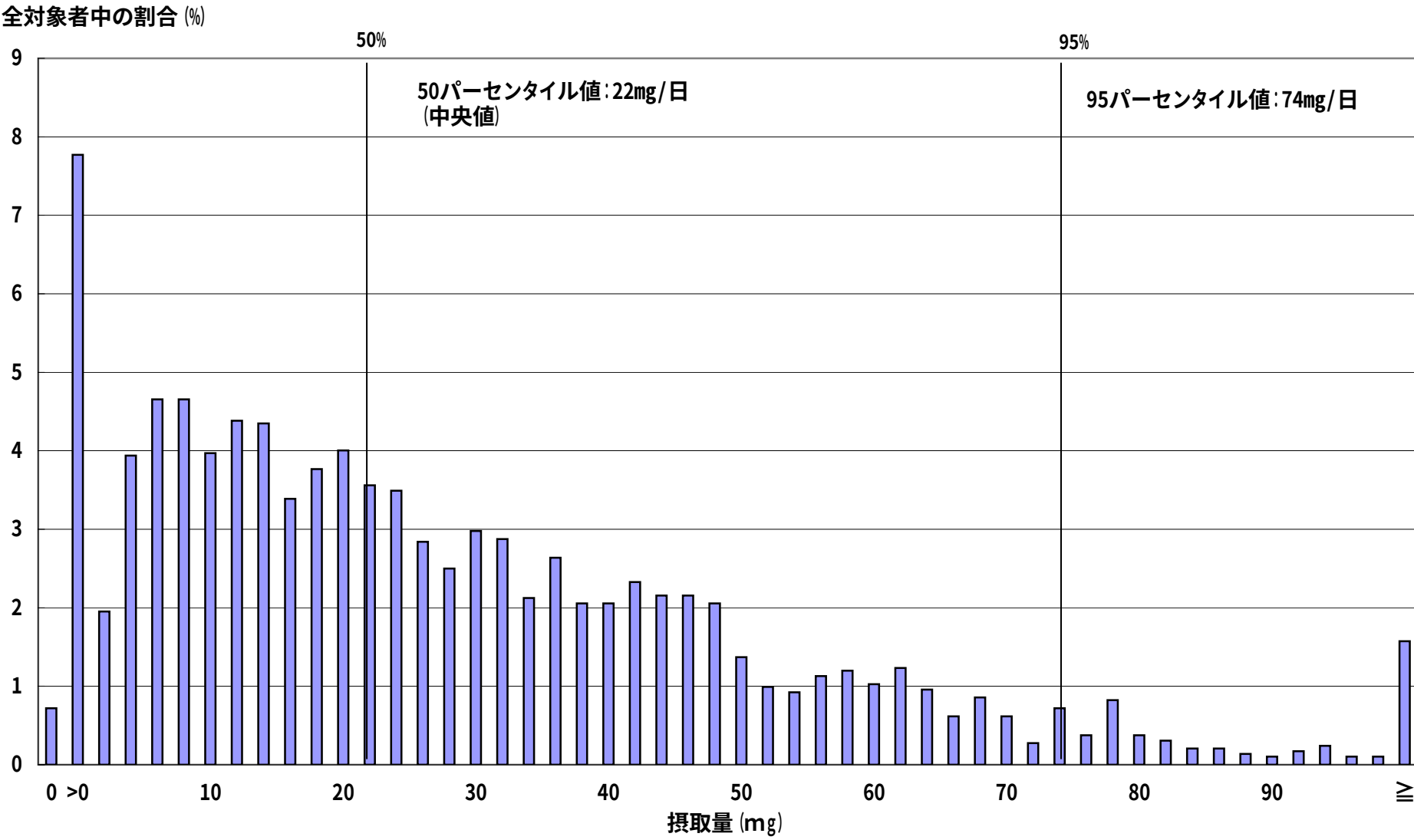


平成14年国民栄養調査に基づく大豆由来食品からの大豆イソフラボン摂取量分布 (女性15歳～59歳)

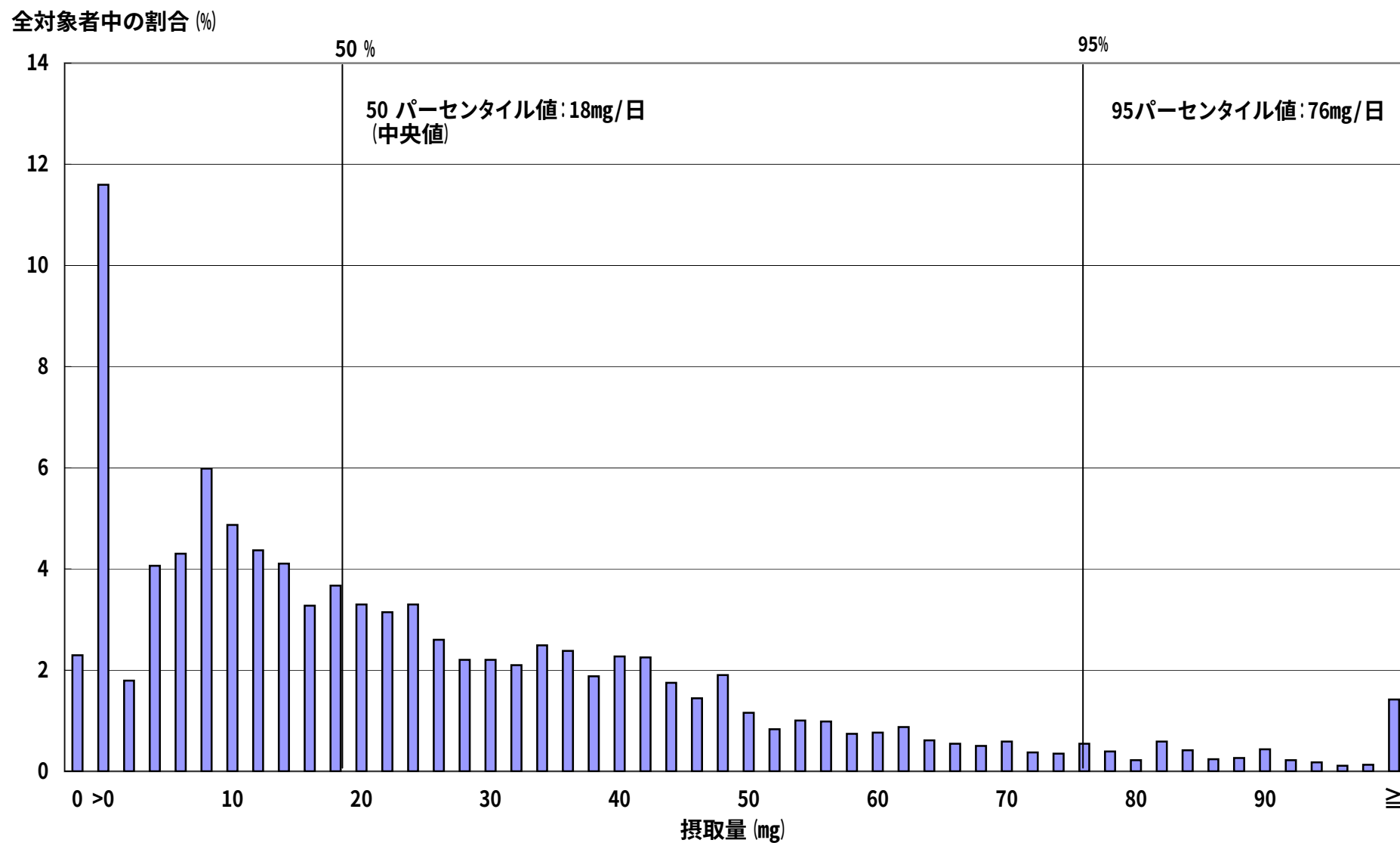
全対象者中の割合 (%)



平成14年国民栄養調査に基づく大豆由来食品からの大豆イソフラボン摂取量分布 (女性50歳以上)



平成14年国民栄養調査に基づく大豆由来食品からの大豆イソフラボン摂取量分布 (男性15歳以上)



安全性に関する試験報告 (閉経前女性) 一覧

別紙3-1

文献 番号	大豆イソフラボン摂取量			試験データの取捨選択理由	試験内容の情報		
	日常摂取量 (mg/日)	上乗せ 摂取量 (mg/日)	総摂取 量 (mg/日)		人数、年齢	人種 (不明の場合、 試験実施地)	摂取期間 (月 経周期の倍数 で表示)
44-1	-	28.1	28.1	E2変動P<0.05	6名 (20-29歳)	不明 (USA)	1
44-2	-	25.0	25.0	被験者3名のみ			
44-3	-	14.4	14.4		6名 (20-29歳)	不明 (USA)	1
45-1	10	20.0	30.0	データの起/終点なし (変動値のみ)			
45-2	10	40.0	50.0	データの起/終点なし (変動値のみ)			
45-3	10	50.0	60.0	被験者3名のみ			
46-1	-	36.2	36.2	E2データの起/終点なし (変動%のみ)			
46-2	-	27.7	27.7	E2データの起/終点なし (変動%のみ)			
49-1	-	38.0	38.0		16名 (29.7±6.4歳)	不明 (USA)	2
49-2	-	38.0	38.0	経口避妊薬服用者			
48	-	37.4	37.4	月経周期にあわせたホルモン値の分析データ、月経周期のデータなし			
50	-	45.0	45.0	ホルモン値の分析データ、月経周期のデータなし			
51	-	45.0	45.0	ホルモン値の分析データ、月経周期のデータなし			
52	4	55.0	59.0	ホルモン値の分析が黄体期			
53-1	-	10.0	10.0	用量別のクロスオーバー試験、起点のE2データなし			
53-2	-	64.0	64.0	同上			
53-3	-	128.0	128.0	同上			
55-1	15.8	56.9	72.7	55-2の被験者と重複			
55-2	18.4	57.3	75.7	55-1の試験の内、血清採取時期が揃っているデータを採用、E2変動P=0.1	21名	日本人	2
54	-	154.0	154.0	E2の変動P=0.01、E2データの起/終点なし (変動%のみ)			
56	1	75.0	76.0	ホルモン値の分析データなし			
57	-	147.0	147.0	E2変動P=0.03、月経周期変動P=0.06	6名 (22-29歳)	コーカシアン4名、ア フリカ系アメリカ人1 名、ヒスパニック1名	1

安全性に関する試験報告 (閉経前女性) 一覧

別紙3-2

文献 番号	大豆イソフラボン摂取量			卵胞期のE2 (pg/ml)				摂取前後のE2の変動			月経周期				摂取前後の 月経周期の変動	
	日常摂 取量 (mg/日)	上乗せ 摂取量 (mg/日)	総摂取 量 (mg/日)	摂取前	SE/SD*	摂取後	SE/SD*	変動(記載ま たは摂取前後 の差)	摂取前後の E2の差 (pg/ml)	摂取前後の E2の差(摂 取前に対す る摂取後 の%変動)	摂取前 (日)	SE/SD*	摂取後 (日)	SE/SD*	変動(記載ま たは摂取前後 の差)	摂取前後の 月経周期の 差(摂取前 に対する摂 取後の%変 動)
44-1	-	28.1	28.1	69.40	8.30	97.20	27.80	+27.80	+27.80	40.1%	27.5	2.4	29.0	2.0	+1.50	5.5%
44-2	-	25.0	25.0													
44-3	-	14.4	14.4	83.30	11.10	72.20	8.30	-11.10	-11.10	-13.3%	33.0	4.0	32.0	5.0	-1.00	-3.0%
45-1	10	20.0	30.0													
45-2	10	40.0	50.0													
45-3	10	50.0	60.0													
46-1	-	36.2	36.2													
46-2	-	27.7	27.7													
49-1	-	38.0	38.0	144.90	85.90	131.10	95.90	-13.80	-13.80	-9.5%	29.2	3.7	29.3	3.9	+0.10	0.3%
49-2	-	38.0	38.0													
48	-	37.4	37.4													
50	-	45.0	45.0													
51	-	45.0	45.0													
52	4	55.0	59.0													
53-1	-	10.0	10.0													
53-2	-	64.0	64.0													
53-3	-	128.0	128.0													
55-1	15.8	56.9	72.7													
55-2	18.4	57.3	75.7	98.00	85.00	65.40	51.70	-32.60	-32.60	-33.3%	29.0	4.2	32.4	8.7	+3.40	11.7%
54	-	154.0	154.0													
56	1	75.0	76.0													
57	-	147.0	147.0	186.90	99.30	35.50	range22- 57	-151.40	-151.40	-81.0%	28.3	1.9	31.8	5.1	+3.50	12.4%

*SE : standard error(標準誤差)
SD : standard deviation(標準偏差)

大豆イソフラボンが血清 E2 濃度及び月経周期に与える影響

(1) 豆乳 400ml (大豆イソフラボン 57.3 mg/日 (アグリコン換算)) 摂取による影響 (卵胞中期)

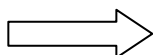
通常食生活に加えて、約 400ml/日の豆乳 (総大豆イソフラボン摂取量 121.2 mg/日 (アグリコン換算 75.7 mg/日) : 豆乳以外の食品によるものを含む) を 2 月経周期摂取した場合のホルモン値 (血清採取卵胞期 9~12 日) 及び月経周期の変動 55)

約 400ml/日の豆乳 (大豆イソフラボン 57.3 mg/日 (アグリコン換算)) 摂取により、血清 E2 は約 33%低下し、月経周期は 12%延長した。

＜通常の食生活＞
総イソフラボン 29.5 mg/日
(アグリコン換算 18.4 mg/日)

＜通常の食生活+豆乳約 400ml/日＞
総イソフラボン 121.2 mg/日
(アグリコン換算 75.7 mg/日)

血清の E2
(98.0pg/ml)



血清の E2
(65.4pg/ml)

(2) 豆乳 1000ml (大豆イソフラボン 147 mg/日 (アグリコン換算)) 摂取による影響 (卵胞後期)

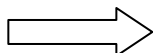
毎食時 12 オンス (約 355ml) の豆乳 (1065ml/日、大豆イソフラボン摂取量 215.6 mg/日 (アグリコン換算 約 147 mg/日)) を 1 月経周期摂取した場合のホルモン値 (血清採取卵胞期 12~14 日) 及び月経周期の変動 57)

約 1000ml/日の豆乳 (大豆イソフラボン 147 mg/日 (アグリコン換算)) 摂取により、血清 E2 は約 81%低下し、月経周期は 12%延長した

＜通常の食生活＞
(大豆イソフラボン摂取量不明)

＜通常の食生活+豆乳約 1000ml/日＞
総イソフラボン 215.6 mg/日
(アグリコン換算 147.0 mg/日)

血清の E2
(186.9pg/ml)



血清の E2 (35.5pg/ml)