

(別添)

大豆イソフラボンの安全性評価について（第29回会合修正案）

—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—

平成17年11月

食品安全委員会 新開発食品専門調査会

注 1：本評価書において、「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：本評価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は、基本的に、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
 - ・ 目次
 - ・ 検討の経緯
 - ・ 食品安全委員会委員名簿
 - ・ 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿
- 1 はじめに
 - 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
 - 2.2 大豆イソフラボンの体内における代謝（動態）
 - 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
 - 2.3.2 トポイソメラーゼ阻害作用
 - 2.3.3 キナーゼ阻害作用
 - 2.3.4 その他
 - 2.4 大豆イソフラボンの安全性評価にあたっての指標
 - 3 大豆由来食品からの大豆イソフラボンの摂取量
 - 3.1 各種大豆由来食品中の大豆イソフラボン含有量
 - 3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量（試算）
 - 3.3 その他
 - 4 大豆イソフラボンに関する試験報告
 - 4.1 体内動態に関する報告
 - 4.1.1 動物試験
 - 4.1.2 ヒト試験
 - 4.2 安全性に関する試験報告
 - 4.2.1 動物試験
 - 4.2.2 ヒト試験

- 4.2.2.1 閉経前女性
- 4.2.2.2 閉経後女性
- 4.2.2.3 男性
- 4.2.2.4 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児
- 4.2.2.5 その他のヒト試験
- 4.2.3 その他
 - 4.2.3.1 がん等のリスクに関する報告等
 - 4.2.3.2 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係
 - 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

5 各国の検討状況

- 5.1 英国食品基準庁（FSA）での検討状況
- 5.2 米国食品医薬品庁（FDA）での検討状況
- 5.3 仏食品衛生安全庁（AFSSA）での検討状況
- 5.4 その他の国における検討状況

6 食品健康影響評価

- 6.1 大豆イソフラボンの摂取目安量の試算
 - 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
 - 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量の上限値の設定
 - 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量の設定
 - 6.1.4 試算のまとめ
- 6.2 試算の検証
 - 6.2.1 閉経前女性、閉経後女性、及び男性について
 - 6.2.2 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）
 - 6.2.2.1 胎児及び妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）
 - 6.2.2.2 乳幼児及び小児
 - 6.2.3 多食者及びイコール産生能について

7 安全性評価の結果

7.1 閉経前・閉経後の女性、及び男性

7.2 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）

8 おわりに

(引用文献)

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由来食品からの大豆イソフラボン
摂取量分布図

別紙 3 安全性に関する試験報告（閉経前女性）概要

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 >

2004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-ルヘルスタブレット加シウム&イソフラボン））
2004年 1月 22日	第 29 回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年 3月 9日	第 7 回新開発食品専門調査会（審査）
2004年 5月 11日	第 10 回新開発食品専門調査会（審査）
2004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））
2004年 6月 3日	食品安全委員会第 47 回会合（要請事項説明）
2004年 6月 21日	第 12 回新開発食品専門調査会（審査）
2004年 8月 30日	第 15 回新開発食品専門調査会（審査）
2004年 9月 27日	第 16 回新開発食品専門調査会（審査）
2004年 10月 18日	第 17 回新開発食品専門調査会（審査）
2004年 12月 13日	第 18 回新開発食品専門調査会（審査）
2005年 3月 16日	第 21 回新開発食品専門調査会（審査）
2005年 4月 18日	第 22 回新開発食品専門調査会（審査）
2005年 4月 28日	食品安全委員会第 92 回会合
2005年 4月 28日～ 2005年 5月 25日	国民からの意見・情報の募集
2005年 6月 14日	第 24 回新開発食品専門調査会（審査）
2005年 7月 8日	第 25 回新開発食品専門調査会（審査）
2005年 11月 7日	第 29 回新開発食品専門調査会（審査）

< 食品安全委員会委員 >

寺田 雅昭（委員長）
 寺尾 允男（委員長代理）
 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専門委員>

(平成17年9月30日まで)

池上 幸江	北本 勝ひこ
磯 博康	篠原 和毅
井上 和秀	長尾 美奈子
及川 眞一	松井 輝明
上野川 修一	山崎 壮
菅野 純	山添 康

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員>

(平成17年10月1日以降)

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
上野川 修一	山添 康
菅野 純	山本 精一郎
北本 勝ひこ	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する清涼飲料水形態の特定保健用食品が既に許可、販売されているが、今般、大豆イソフラボンアグリコンを関与成分とする食品、及び大豆イソフラボン配糖体を関与成分とする錠剤形態の食品について、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、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。

わが国においては、これまで、大豆イソフラボンを含む多種多様な大豆由来食品（豆腐、納豆、味噌等）が日常的に摂取されてきており、日本人は一般的な大豆由来食品の食経験を有している。他方、わが国においては大豆食品の食経験はあるものの、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、大豆のイソフラボン以外の成分（タンパク質、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。

大豆イソフラボンに関する研究報告として、*in vitro* 試験におい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、*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⁾等の報告があり、大豆由来食品に関する疫学調査においては、がん発生リスクの低下に関わる⁹⁴⁾等が報告されているが、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。

新開発食品専門調査会において、大豆イソフラボンのみを濃縮、あるいは強化した食品の食経験がないこと及びこれまでの報告を鑑みて、通常の食生活に加えて大豆イソフラボン強化食品を摂取し続けた場合に、ヒトに対して健康影響を及ぼす可能性があるのではないかという懸念が示された。

これらを踏まえ、大豆イソフラボンアグリコン及び大豆イソフラボン配糖体を含む特定保健用食品形態の食品について、安全性の評価を行った。なお本評価書は、通常食生活において摂取する大豆製品に含まれる大豆イソフラボンに関して評価を行ったものではないことを申し添える。

2. 大豆イソフラボンの概要

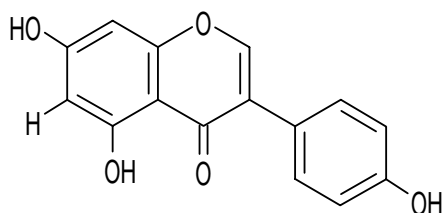
2.1 大豆イソフラボンの性状

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

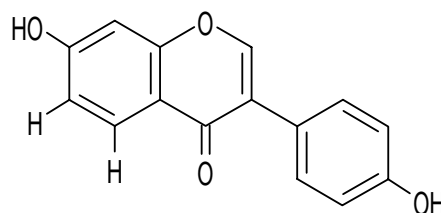
味噌、納豆等の大豆発酵食品中には大豆イソフラボンアグリコンが多く含まれるが、ほとんどの場合、食品中で大豆イソフラボンは配糖体として存在している。

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 () 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、大腸で腸内細菌の持つ β -グルコシダーゼにより加水分解されることで、ダイゼイン、ゲニステイン等のアグリコンが生成される¹⁾。アグリコンとその代謝物は、肝臓でグルクロン酸や硫酸抱合を受けて胆汁中に移行し、一部は腸内細菌の持つ β -グル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 -Desmethylangolensin (-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。

なお、大豆イソフラボンを摂取した後 3~4.5 時間まで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)。

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(ゲニステイン、ダイゼイン)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-)に結合し、生体作用を発揮する。

ER- 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- 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 7)。

大豆イソフラボンを摂取することによる作用と副作用には、エストロゲンレセプター(「ER」という。)を介したメカニズムにより起こると考えられる。

大豆イソフラボンの ER への結合能等に関しては、次の報告がある。

- ER への結合活性の度合いは、ゲニステイン>ダイゼインであり、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。また、大豆イソフラボンの ER への結合活性の強さは、ER- においては天然エストロゲン(エストラジオール)の 1/10~1/100 程度とされている。8)
- ER- への結合能は、非分離固相リガンド結合試験によれば、ゲニステインでエストラジオールの 4/100、ダイゼインでは 1/1000、可溶化レセプター・リガンド結合試験によれば、ゲニステインで 7/1000、ダイゼインでは 2/1000 とされている 9)。また、別の試験によればゲニステインの ER- への結合能は、エストラジオールの 4/1000、尚、そこではエチニルエストラジオールの結合能はエストラジオールの 1.9 倍とされている 10)。
- 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る 9)。
- ER への結合活性の度合いは、ゲニステイン > ダイゼイン、ダイゼインが代謝されて生成するイコールはゲニステインより、やや活性が強い 8)。

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 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 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 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 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 阻害作用に関しては、化学療法剤及び各種バイオフィラボノイドによる *MLL* 遺伝子切断作用について、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 μ M) 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 μ M、ゲニスチン 100 μ M、ダイゼイン 200 μ M 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 (25 μ M) 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、大豆イソフラボンは甲状腺ペルオキシターゼの活性阻害効果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濃度や甲状腺重量の増加、甲状腺と脳下垂体の超微細構造的な変化を引き起こすとする報告がある 91)
- ヨウ素欠乏条件下の雌ラットにおいて、大豆摂取は甲状腺組織病理学的な変化をもたらさなかったとの報告がある 92)
- 通常食餌下のラットに大豆イソフラボンアグリコン 0.34 ~ 39.9 mg/kg/日(換算値)を与えたところ、濃度依存的に甲状腺ペルオキシダーゼが低下したが、甲状腺重量やホルモン濃度への影響は認められなかったとする報告がある 93)

2.3.3.2 ヒト試験等

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

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、本評価書においては、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．大豆由来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 各種大豆由来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、本評価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量と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由来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 年国民栄養調査に基づく 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）の試算を行った。

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（全国より無作為抽出された 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。従って、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、摂取者（15 歳以上）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、各層の大豆食品の摂取量を算出し、その数値に 3.1 で求めた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 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量（換算値）とし、摂取量分布をもとにしたデータを示した。

これによると、大豆イソフラボン摂取の平均値、95 パーセンタイル値*は閉経前女性ではそれぞれ 22 mg/日、64 mg/日、閉経後女性においてはそれぞれ 29 mg/日、74 mg/日、男性ではそれぞれ 25 mg/日、76 mg/日であった。

なお、1975 年（昭和 50 年）から 2002 年（平成 14 年）の大豆食品等の摂取量は、63.2～70.2g の範囲で推移しており、大豆食品等からの大豆イソフラボンアグリコンの摂取量に大きな変化はないものと考えられる。

*パーセンタイル値：計測値を大きさの順に並べたときの任意の割合（パーセント）で区切った際の値

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)

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	平均値	95パーセンタイル値
閉経前女性 (15～59歳)	22	64
閉経後女性 (50歳以上)	29	74
男性 (15歳以上)	25	76
総数	25	70

** 大豆製品由来(大豆、及び大豆加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品)及び調味料由来(味噌、醤油)の大豆イソフラボンアグリコン(換算値)の合計

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由来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1232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日間の食事記録調査、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16日間の食事記録調査によると、ゲニステインとダイゼインの合計平均摂取量はそれぞれ31.7 mg、24.4 mg/日とされている。また、それぞれの調査におけるゲニステインとダイゼインの合計摂取量の75パーセンタイル値は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餌サンプルから分析された大豆イソフラボン含有量から算出された1日の大豆イソフラボン摂取量は22.2 mg/日(アグリコン換算)とされている29)。
- 日本5地域における農家女性1528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る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⁾。

- 日本 (東北地方) における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 (12.0 ~ 118.9 mg/日) であった。また、この集団のうち 6 名においては 1 日当たりのダイゼインとゲニステインの合計摂取量が 100mg/日を超えていた³²⁾。

その他、乳幼児期や学童期においては、大豆および大豆加工食品は植物性タンパク質の供給源の一つとされている。一方、米国では 50 年以上にわたり大豆ベースの乳児食が摂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

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。

- ラットにダイゼイン及びゲニステインを単回経口投与し、血液、尿、及び糞便中のダイゼイン、ゲニステイン、イコール及び 4-エチルフェノール (ゲニステインの代謝物、エストロゲン様活性なし) について測定したところ、血清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、ラットにおけるイソフラボンの生物学的利用はゲニステインよりもダイゼインが大きいとされている¹²⁾。
- ラット新生児への、大豆イソフラボン (0、50、100、200、400 mg/kg/日) の 16 週間の投与により、ラット成長に及ぼす影響が検討された。イソフラボン供給源として乳児用大豆乳または大豆抽出物が用いられた。大豆イソフラボンの血中移行は用量依存的に増加したが、大豆抽出物の方が大きかった。雌ラットの発情周期も用量に依存して延長し、大豆抽出物の方が長かったとされている。これらのことから、大豆イソフラボンの影響は、その供給源によって異なると考察されて

いる 13)。

- 卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスへの、ゲニステイン(0.7~5mg/日)の2週間の皮下投与試験により、子宮肥大及び骨量減少抑制を起こすゲニステインのED₅₀(50%影響量)は、それぞれ3 mg/日、0.29mg/日であり、子宮と骨ではイソフラボンに対する感受性が10倍程度異なると考察されている 14)。

4.1.2 ヒト試験

日本人の健常成人男女、閉経前・後の女性、又は米国人等における、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、人種による差及び個人の差などがある可能性が推察される。

- 乳児の未発達腸内細菌叢は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)。
- アジア人女性(35名)と白人女性(33名)におけるGTT(Gut transit time)と大豆イソフラボンアグリコンの生体内利用率との関係を調査した報告によると、アジア人女性のうちGTTの短い人は尿中へのゲニステイン排泄量が多かった。白人女性のGTTは、アジア人女性よりも長く大豆イソフラボンアグリコンの排泄量はアジア人女性に比べて少なかったとしている 15)。
- 健常成人男女(男性8名、女性8名、31~58歳)のイソフラボン摂取後のダイゼイン及びゲニステインの血中移行速度はアグリコン摂取群では2時間で最大血中濃度に達し、その濃度は配糖体摂取群より2倍以上高かった。またアグリコン摂取群は配糖体摂取群に比較して、血中からの消失が速やかであった 16)。
- 健常成人男女(男性15名、女性14名、24~58歳)が通常食に加え、大豆イソフラボンアグリコンを30mg及び90mg摂取した際のダイゼイン及びゲニステインの血中濃度は、岩手県における食事調査対象者中の最高血中濃度を下回っていた 16)17)18)。
- 健常成人男女(男性15名、女性14名、24~58歳)が大豆イソフラボンアグリコン30mg/日を2週間、80mg/日を4週間摂取したところ、血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度は摂取期間中一定レベルで推移した。また30mg/日摂取群では摂取終了1週間後にはダイゼインおよびゲニステインの血中濃度は摂取前の濃度域に戻った 16)17)。
- 健常成人女性(閉経前女性5名、閉経後女性5名)に大豆イソフラボンアグリコン又は配糖体をアグリコン換算で同等量添加した味噌を摂取させ、クロスオーバー試験を行い、摂取後24時間までの血中の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)。

- 日本人のゲニステイン、ダイゼインの血中濃度は成人女性血漿中のエストラジオール濃度の 1000 倍以上である 8)。
- 閉経前及び閉経後の女性 (各 5 名、人種不明) を対象に、大豆イソフラボン配糖体又はアグリコンとして摂取した後の血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン及びイコールを測定したところ、大豆イソフラボンの薬物動態に閉経前後、アグリコン又は配糖体の差は認められなかった。血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン濃度は、大豆イソフラボン摂取量に従って上昇した。また、尿中へのイコール排泄はダイゼイン及びゲニステインに遅れて確認された 20)。
- 米国人女性 (15 名、46±6 歳) を対象に大豆イソフラボン配糖体又はアグリコンを摂取後、ダイゼイン、ゲニステイン及びイコールについて血中移行を調べたところ、ゲニステインに、配糖体とアグリコンとの差は認められなかった。ダイゼイン及びイコールでは配糖体摂取後の血中濃度が高く推移された 21)。
- 健常成人男性 (白人 5 名及びアジア人 1 名、21 ~ 48 歳) を対象に、イソフラボン配糖体を摂取後の血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステインを測定したところ、血中濃度は緩やかに上昇し、そのピークはダイゼインで 7.42±0.74 時間、3.14±0.36µmol/L であり、ゲニステインは 8.42±0.69 時間、4.09±0.94µmol/L であった。ダイゼインの尿中への排泄はゲニステインより多いが、血中濃度の AUC 比率は同程度であり、ダイゼインとゲニステインの生物学的利用能は似ているとされている 22)。
- 大豆イソフラボン (70 ~ 125 mg/日) を摂取する閉経前女性 8 名を対象に、1 月経周期間、エストロゲン代謝物の尿中排泄量を調べたところ、尿中の 2-ヒドロキシエストロン/16-ヒドロキシエストロンの比率が増加したことから、これは血清のエストラジオール濃度の低下に寄与する要因の可能性があると考えられた 23)。
- 大豆イソフラボンアグリコン又は配糖体を含む飲料 (大豆イソフラボン 1 mg/kg 体重) を閉経後女性に摂取させたところ、両者の血漿及び尿でのダイゼインとゲニステイン等の薬物動態に差はなく、吸収性にも差はなかったことから、生物学的利用能に差はないと考えられている 24)。

4.2 安全性についての試験報告

4.2.1 動物試験

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

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

- マウス新生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 ヶ月後には卵管における異常増殖、黄体の消失が認められたとされている 34)。
- 妊娠ラットにゲニステイン（5～300 mg/kg/日）を妊娠・授乳期を通じて摂取させたところ、雄の子供の精巣発達が遅れたと共に、生殖機能に異常が認められたとされている 35)。
- 妊娠しているアカゲザルにゲニステイン（8 mg/kg/日）を 7 週間摂取させたところ、出産時の母体・胎児・胎盤の重量に変化はなく、胎盤の絨毛形状に変化はなかった。母体の血清エストロンと硫酸デヒドロアンドロステロンに、母体と胎児のプロゲステロン濃度に増加傾向が認められたとされている 36)。
- 出生後 4～45 日の間に大豆乳（大豆イソフラボン 1.6～3.5 mg/kg/日）または牛乳を与えられたマーモセットの双生児の雄ペアにおいて、摂取終了時の精巣重量に差はなかった。大豆乳摂取により、テストステロンの上昇抑制が認められた。またセルトリ細胞や生殖細胞に一貫性のある作用は認められなかったがライディヒ細胞は増加していたとされている 37)。
- ラット新生児（生後 1～5 日）へのイコールの皮下投与（1000 μ g）により、子宮の乾燥及び湿重量が増加した。生後 1～5 日及び生後 1～10 日でのイコール 100 μ g の投与により子宮重量は有意に減少したが、エストロゲンレセプター（ER）レベルに影響を及ぼさなかった。また生後 10～14 日にイコールを 10、100、1000 μ g 投与したところ、子宮重量の増加や上皮の異常発達を伴わず、子宮における腺の減少が認められたとされている 38)。
- 未成熟な雌ラット（生後 18～20 日）へのゲニステイン 20～500 mg/kg/日、卵巣摘出後の成熟ラット（6～8 週齢）への 60～300 mg/kg/日の 3 日間の強制経口投与により、子宮肥大が確認されている。また、未成熟ラット及び卵巣摘出後の成熟ラットへの 35 mg/kg/日の皮下投与 3 日間により観察された子宮重量の増加は、未成熟ラットにおいて顕著であったとされている 10)39)40)。
- 乳腺腫瘍の出現を確認してから卵巣を摘出した雌ラット（内因性のエストロゲン濃度はヒト閉経女性と同程度）に、750ppm のゲニステインを経口投与したところ、エストロゲン依存性の腺ガン重量が増加した。また、腫瘍細胞の増殖と子宮重量の増加をもたらしたとされている 41)。
- 雌雄ラットに、大豆発酵抽出物 20、140、1000mg/kg/日（大豆イソフラボンアグリコン約 8、56、400mg/kg/日(換算値)）を 90 日間経口投与したところ、雄の 140、1000mg/kg 投与群及び雌の 1000mg/kg 投与群において体重増加抑制が見られた。また、病理組織学的所見において、雄の 140、1000mg/kg 投与群で腎臓石灰沈着が、1000mg/kg 投与群では前立腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌液亢進、腺上皮過形成等が認められた 42)。

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、高濃度暴露による健康影響（リスク）の可能性が示唆された。

4.2.2 ヒト試験

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

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清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。

- 豆乳(5 mg/日)を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下($P < 0.03$)、LH(黄体ホルモン)・FSH (卵胞刺激ホルモン) 及び SHBG (性ホルモン結合グロブリン) に影響なし 43)
- 大豆タンパク質又は味噌 (14.4 ~ 28.1 mg/日) を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均期間有意な延長 (28.1 mg/日、 $P < 0.01$)、卵胞期の平均 E2 濃度の有意な上昇 (28.1mg/日、 $P < 0.05$)、LH 及び FSH ピークの抑制、プロゲステロン濃度ピークの遅れ 44)
- 大豆イソフラボン含有錠剤 (20、40 mg/日) を 1 月経周期摂取：両用量において平均 E2 濃度上昇、20mg/日群の半数、40mg/日群では 70 ~ 75% の被験者で月経周期延長、45)
- 大豆製品 3 種 (28 mg/日 (非アジア人女性)、36 mg/日 (アジア人女性)) を 3 月経周期摂取：アジア人女性では卵胞期の平均 E2 濃度、SHBG 濃度は低下、非アジア人女性では、卵胞期の平均 E2 濃度の上昇、SHBG 濃度は有意に上昇 46)
- 大豆タンパク質 (28.1 mg/日) を 1 月経周期摂取：卵胞期の期間有意な延長 ($P < 0.01$)、卵胞期の平均 E2 濃度の有意な上昇 ($P < 0.02$)、排卵時期の LH 並びに FSH の有意な低下 (それぞれ $P < 0.05$ 、 $P < 0.02$) 47)
- 大豆タンパク質 (37.4 mg/日) を 6 月経周期摂取：乳房上皮刺激作用がみられた 48)

- スキムミルクに大豆タンパク質を加えた飲料(38 mg/日)を 2 月経周期摂取：経口避妊薬を服用している女性の平均 E1 及び E2 濃度上昇、経口避妊薬非使用者では、卵胞期の平均 E2 濃度は低下 49)
- 大豆タンパク質入りパン (45*mg/日) を 2 週間摂取：乳房小葉上皮増殖の増加、プロゲステロン受容体の発現増加 50)
- 大豆タンパク質入りパン (45 mg/日*) を 14 日摂取：エストロゲン及びプロゲステロンレセプターの発現に有意影響なし 51)
- 各種大豆製品 (~ 50 mg/日) を 2 年間摂取：試験開始後 3 ヶ月では黄体期の平均 E1、E2、遊離 E2 濃度の上昇、2 年後の黄体期の平均 E1、E2、SHBG やプロゲステロン濃度には影響なし。幼少期に大豆を食する経験のなかった女性ではプロゲステロン濃度の有意な低下が見られた。 52)
- 大豆タンパク粉 (64、128 mg/日) を 3 月経周期 + 9 日摂取：両用量で卵胞期の平均 E2 濃度上昇、64 mg/日摂取では排卵期の平均 LH 並びに FSH 濃度の有意な低下 (それぞれ P=0.009、P=0.04) 128 mg/日摂取では卵胞前期の平均 T3 並びに DHEA 硫酸塩(デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩)濃度の有意な低下(それぞれ P=0.02、P=0.02) 卵胞中期では平均 E1 濃度の有意な低下 (P=0.02) 月経周期に変化なし、子宮内膜組織診において影響なし 53)
- 豆乳(70~129 mg/日)を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下(P=0.01) LH 及び FSH 変化なし 54)
- 大豆食を含む通常の食生活に加え、豆乳(総大豆イソフラボン摂取量 75.7 mg/日)を 2 月経周期摂取：平均 E1 濃度の有意な低下 (P=0.005) 平均 E2 濃度低下傾向 (P=0.10) 平均月経周期日数の延長 55)
- 大豆イソフラボン含有錠剤 (76 mg/日) を 1 年摂取：摂取前後において乳房の密度の濃い部分の面積変化にコントロール群に比較して差はなかった 56)
- 豆乳(147 mg/日)を 1 月経周期摂取：卵胞期の平均 E2 濃度の有意な低下(P=0.03) 平均月経周期日数の延長 57)

*：配糖体・アグリコンの別不明

これらの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の関連を検討した結果、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の濃度への影響と、月経周期への影響の二点があった。

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

4.2.2.2 閉経後女性

閉経後の女性が大豆イソフラボンアグリコン（換算値で 0～120 mg/日）を摂取した場合については、次に示すとおり、血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作用が認められている。

摂取量の数値は、*印（配糖体・アグリコンの別不明）を除き全て大豆イソフラボンアグリコン（換算値）で示している。

- 分離大豆たんぱく質（35、56 mg/日）を 6 ヶ月間摂取：SHBG 影響なし、T4、遊離 T4、TSH、T3 の増加 58)
- ゲニステイン含有錠剤（36 mg/日）又は Ca を 12 週間摂取：ゲニステイン摂取群に更年期障害指数（KI）の有意な減少、子宮内膜の厚さに両群に差なし 59)
- 大豆タンパク粉（43、87 mg/日）を 93 日間摂取：87 mg 摂取群において E1-S、E2、E1 減少、SHBG 増加。膣細胞、子宮内膜の生検において両群に有意差なし 60)
- 大豆抽出物、大豆粉、分離大豆たんぱく質（50～90 mg/日）を 12 週間摂取：ホットフラッシュ低下 61)62)63)
- 大豆イソフラボン含有錠剤（54 mg/日）を 12 ヶ月間摂取：ほてり回数 24% 減少、子宮内膜の厚さへの影響を含めて副作用はなし 64)
- 大豆イソフラボン含有錠剤（61 mg/日）を 6 ヶ月間摂取：ほてり回数 40% 減少、子宮膜肥厚、子宮、脳の血管収縮性については影響なし 65)
- 乾燥豆乳粉（69 mg/日）を 10 週間摂取：SHBG 増加 66)
- 大豆タンパク質（90 mg/日）を 6 ヶ月間摂取：TSH、T3、T4 に影響なし 67)
- 各種大豆製品（103 mg/日）を 6 週間摂取：有意な影響なし 68)
- 分離大豆タンパク質（107 mg/日）を 6 週間摂取：上腕動脈の閉塞後のフロー速度は大豆タンパク質投与時に有意に低かった。生化学的な心疾患のリスク因子に影響はなかった。血清中の E1、E2、FSH の量に変化はなかった 69)
- 大豆抽出物（110 mg/日*）を 6 ヶ月間摂取：認識行動の改善 70)
- 分離大豆タンパク質（118 mg/日*）を 3 ヶ月間摂取：大豆イソフラボンは閉経後女性においてエストロゲン様作用を示さないと結論 71)
- 大豆粉（120 mg/日）と E2（0.5、1.0 mg/日）との 3 ヶ月間併用摂取：全群において子宮内膜の厚さや、上皮細胞の増殖などの変化は同様であった。大豆イソフラボンに E2 投与による子宮内膜過形成を抑制する効果なし 72)
- 大豆イソフラボン錠剤 150 mg/日（179 名）又はプラセボ（197 名）による 5 年間の摂取試験を行い、試験開始時、30 ヶ月目及び試験終了時に子宮内膜を採取し、病理組織学的解析を行った。その結果、30 ヶ月目において子宮内膜増殖症と診断された者は両群において認められなかった。5 年間の試験終了時には、試験群の 3.8%（6 名）の被験者が子宮内膜増殖症と診断されたが、プラセボ群においては認められなかった。なお、子宮内膜がんと診断された被験者はいなかった 96)

これらの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問題があると判断することはできないが、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、試験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されるものが多い。摂取量の数値は全て大豆イソフラボンアグリコン（換算値）で示している。

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

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、エストロゲンに関するフィードバック機構が存在するものの、男性の血中エストロゲン値は閉経前女性よりも低い値に調節されていることから、外来性のエストロゲン作用を打ち消す能力が閉経前女性よりも相対的に弱く、より直接的にその影響を受けると考えられた。

4.2.2.4 妊娠女性、胎児・乳幼児、小児

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

また、「大豆の持つエストロゲン様作用に関して、胎児の発育に影響する可能性があるため、妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているので避けたほうが良い」旨の記載をした文献がある³³⁾。

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

- 妊娠期の食事摂取内容と、出生男児の尿道下裂との関係について調査した報告によると、妊娠前期における菜食主義食と出生男児の尿道下裂の発生には有意な相関が認められたとしている⁸¹⁾
- 若年成人(20-34歳)について、乳児期における大豆製品の曝露と生殖性の健康についての関連性を調べた、後ろ向きコホート研究では、乳児期に大豆製品に曝露した女性における月経性出血期間の延長や、生理期の不快感等は偶然に起こるかもしれないとしている⁸²⁾
- 新生児の大豆イソフラボン濃度は母親のそれと類似しており、胎児に対して胎盤輸送が起こっていることが示唆されている。また大豆イソフラボンは母乳中に排泄されるが、大豆ベース食を摂取した母親の大豆イソフラボン濃度は低いとする報告もある⁸³⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾
- 健康な日本人妊娠女性の母体、臍帯血、及び羊水中の大豆イソフラボン濃度は似ており、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。⁸⁴⁾
- 大豆調整乳を通常約1000ml摂取する4ヶ月の乳児は、28~47mg/日(約4.5~8mg/kg/日)の大豆イソフラボンを摂取している。血漿中のゲニステイン及びダイゼイン濃度は、牛乳や母乳を摂取している乳児に比べて有意に高かったとされている⁸⁵⁾
- また、大豆ベースの乳児食を摂取している2.5~5ヶ月の乳児の血漿中の大豆イソフラボンを測定したところ、大豆イソフラボンの硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体のみが乳児の血漿中に認められたが、これらは速やかに排泄されるであろうと考察されている⁸⁶⁾
- 乳児用大豆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、乳幼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試験において、2歳までに認められた早熟な乳房発育と乳児用大豆食の摂取には弱い関連性が認められたとされている³⁷⁾
- 医薬品として用いられているホルモン剤(エストロゲン)の医薬品添付文書においては、思春期前の小児に対しては、骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがあるとして慎重投与となっている⁸⁷⁾
- また、小児における低身長症治療においても、性ホルモン治療は骨端閉鎖をきた

すとして、治療開始時期について検討が必要であるとしている 88)

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。

胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）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

主に男性の高齢者に大豆イソフラボンアグリコン（83 mg/日）を1年摂取させた場合、血清中のインスリン様増殖因子（IGF）に影響はなかったとする報告がある 89）。

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

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

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、次の示すとおり、幾つかの報告がなされている。

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

- 厚生労働省研究班が行った、「多目的コホート研究（JPHC 研究）」（40～59歳の女性を対象にした10年間の前向き追跡調査）においては、大豆製品の摂取に関し、分析が行われている。この結果、味噌汁や大豆イソフラボンの頻繁な摂取と、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。

- 男性がん患者 13 名（前立腺がん患者 11 名、大腸がん患者 2 名）に対して、大豆イソフラボン（120～480 mg/日*）を単回投与した場合、毒性的影響は認められなかったとする報告がある 95)。
- 過去/現在の乳がん患者に関する記述

*：配糖体・アグリコンの別不明

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

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

- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンと黄体ホルモンとの混合ホルモン補充療法に関し、以下のような注意情報が医薬品添付文書等に記載されている。
 - ・ ホルモン補充療法（HRT）と乳がんの危険性について、米国の閉経後女性を対象とした無作為化試験の結果、結合型エストロゲン製剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳がんになる危険性が対照群に比べ有意に高くなる（ハザード比：1.24）との報告がある 97)98)。
 - ・ また、HRT と冠動脈性心疾患の危険性 99)、HRT と脳卒中の危険性 100)、HRT と認知症の危険性 101)について、それぞれ対照群に比べ有意に高くなるとの報告がある。
- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンの長期の服用による卵巣がんの危険性の上昇についての注意情報が、医薬品添付文書等に記載されている 102)103)。
- 前立腺がんの治療等に用いられているエストロゲン剤の医薬品添付文書等に記載されている重大な副作用には、血栓症や心不全、狭心症があらわれることがあるとされている 104)。
- 「妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているので避けたほうが良い」旨について記載した文献 33)があるが、これをわが国の医薬品に例えると、ホルモン補充療法等で用いられるホルモン剤（内服錠剤）の場合は 1 回 0.1～1 mg（1 日 1～2 回）、結合エストロゲン内服錠剤では 1 日に 0.625 mg～3.75 mg を服用、イソフラボン誘導体では 1 回 200 mg（1 日 600 mg）の服用に当たる。

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、大豆製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關与する腸内細菌叢に違いがあるとしている。しかしながら、これらの人々における、母体から胎児への植物エストロゲン輸送による影響や、甲状腺機能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
- 乳児に対する大豆調製乳の使用についての解明
- 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 *in utero* 影響は不明であり、妊娠期の植物エストロゲンの暴露による、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、大豆タンパク質の摂取により、血漿 LDL (low-density lipoprotein) の低下が見られた臨床試験をもとに、大豆タンパク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タンパク質、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 (非タンパク物質、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。

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

また、特にサプリメント形態の食品や、乳幼児用調理食品については、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 X mg を含むこと、適度に摂取すること、及び 3 歳に満たない子供には勧められないことを表示することを勧めている。

さらに、サプリメント形態及び強化食品については、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、幼児における大豆製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、大豆製品を食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．食品健康影響評価

大豆イソフラボンを関与成分とした特定保健用食品の摂取に係る食品健康影響評価を行う場合、わが国における大豆由来食品の摂取量を踏まえつつ、特定保健用食品の摂取特徴（多量かつ継続的な摂取）について考えなくてはならない。また、今回の評価においては、大豆イソフラボンのエストロゲンレセプター（ER）を介する作用を指標としていることから、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。

しかしながら、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、本評価にあたり、大豆イソフラボンの有用性及び有害性について、大豆イソフラボンによる試験を可能な限り収集し、それらに基づいて、食品健康影響評価を行うことにした。また、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、検討することとした。なお、エストロゲンホルモン系の機能は、ヒトを含むあらゆるほ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。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。

大豆イソフラボンを濃縮した特定保健用食品の摂取に係る食品健康影響評価にあたって、次のとおり整理した。

- ・ 特定保健用食品の摂取は、通常の食事に加えて、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、疾病予備軍の人、老若男女全ての人々が自由に摂取するものであることから、全ての人に安全であるべきであり、特定保健用食品も例外ではない。
- ・ 大豆イソフラボンを含む大豆食品等の摂取量は過去約 30 年間大きな変化はない。
- ・ 大豆由来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。

以上の点から、大豆イソフラボンを濃縮した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、大豆食品等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考えた。

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、本評価書の 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

において検証することとした。

6.1 大豆イソフラボンの摂取目安量の設定

6.1.1 食経験に基づく大豆イソフラボンの一日摂取量の上限值の設定

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、大豆イソフラボンアグリコンの一日摂取量の上限値を本評価書の 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/日と仮定する。

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量の上限值の設定

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、摂取群はプラセボ群に比し、30 ヶ月(2 年 6 ヶ月)の時点では、有害作用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とから、150 mg/日はヒトにおける健康被害発現量と考えられる。また、大豆イソフラボンによる有害作用の発現には、相当長期かつ連続した摂取が必要であるとも考えられる。

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、疾病予備軍の人を含めて摂取すること等が想定されるものである。また、この大豆イソフラボン錠剤(150 mg/日)の 5 年間長期摂取試験⁹⁶⁾は、閉経後の女性を対象としており、女性ホルモンの周期的な変動に対する大豆イソフラボンの影響をみる研究としては不十分である。特に、性周期(月経周期)により女性ホルモンの量が規則的に変動することが生理的に必要とされている閉経前の女性については、より少ない量の大豆イソフラボンにより、女性ホルモンの周期的な変動に乱れが生じる可能性は否定できない。

その他、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。

これらのことを総合的に勘案して、今回の大豆イソフラボンの健康影響評価においては不確実係数を 2 とし、150 mg/日の 2 分の 1、75 mg/日を臨床研究に基づくヒトにおける概ね安全と考えられる上限量と仮定することとする。

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、通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 15 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 6 報告を選択した（別紙 3）。これら 6 報告を基に、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。

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 E2 レベルへの影響)

選択した 6 報告において、大豆イソフラボンを摂取前後の血清 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 27.1mg/日及び 28.1mg/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（40.1～47.3%）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 濃度の有意な低下(9.5%)傾向が見られ、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 14.4mg/日及び 38.0 mg/日の試験においては、有意差及び有意傾向はなかったが、血清 E2 濃度の平均値が低下している。

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 6 報告において、大豆イソフラボンを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、月経周期が有意な延長（12.4%）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、有意差及び有意傾向はなかったが、14.4mg/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、38.0 mg/日の試験においては、月経周期はほとんど変化せず、27.1mg/日、28.1mg/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。

各種エストロゲンは低用量において、卵巣局所におけるポジティブフィードバックがかかることが知られている。一方、各種エストロゲンが高用量においては、明らかに視床下部下垂体を介して血清 E2 の低下が起こり、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。

ゲニステイン等大豆イソフラボンにおける同様の情報はないが、 から、大豆イソフラボン摂取による血清 E2 への影響は、低用量（27.1mg/日及び 28.1mg/日）では有意に上昇し、高用量（57.3mg/日及び 147.0mg/日）においては有意な低下または、低下傾向が見られている。これは、低用量での卵巣局所におけるポジティブ・フィードバック（或は視床下部下垂体を介したフィードバック系内の各機能点の低用量域での応答性の微細な差分による影響）と高用量における視床下部下垂体を介したネガティブ・フィードバックに対応する現象であると解釈する事が出来る。 において、高用量（147.0mg/日）で月経周期が延長していることを併せると、大豆イソフラボンの摂取により各種エストロゲンと同様の傾向が見られると考えられる。

低用量での血清中 E2 上昇現象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。しかし、高用量域での血清中 E2 低下現象については、単調な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明らかに影響を及ぼし、極端な高用量暴露を想定すると、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。本評価書においては、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（後者のネガティブ・フィードバックに対する影響）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中 E2 が上昇すること（前者のポジティブ・フィードバック効果）が有害な作用として認められる場合、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由来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、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を総合的に勘案して、報告されている最低影響量に対して不確実係数 2 を用いて、57.3 mg/日の 2 分の 1、28.7 mg/日、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大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量として、概ね安全と考えられる量とする。

6.1.4 大豆イソフラボンの摂取目安量の設定のまとめ

大豆イソフラボン一日摂取量の仮の上限値

長年の食経験とヒトにおける臨床研究の双方から考察して、今回の健康影響評価においては、大豆イソフラボンアグリコンとして一日摂取量の仮の上限値を 70 ~ 75mg/日と設定する。

なお、この仮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)、大豆イソフラボンの多食者等は検討に含まれていない。

特定保健用食品としての大豆イソフラボンの仮の一日上乗せ摂取量

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考察して、今回の健康影響評価においては、特定保健用食品として、大豆イソフラボンアグリコンを日常の食生活に追加して摂取する場合の上限値を 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。

大豆イソフラボンの一日摂取量の上限値を仮の値としたのは、上限値を確定するに足るだけの科学的な知見が十分得られておらず、生物学的蓋然性を考慮しつつ、現時点における知見に基づいたことによる。従って、この量を下回る限りにおいて、大豆イソフラボンの摂取が安全であることを保証するものではないこと、また、この量を上回る量の大豆イソフラボンを摂取することにより、直ちに健康影響被害が生じる可能性を指摘するものでもないことに留意すべきである。

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。

6.2 大豆イソフラボンの摂取目安量の設定の検証

6.2.1 閉経前女性、閉経後女性、及び男性について

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(平均値)と 6.1 大豆イソフラボンの一日摂取目安量の設定で求めた大豆イソフラボン一日摂取量の仮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を基に、以下のとおり確認した。

閉経前女性

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

閉経後女性

$$29 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 59 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

男性

$$25 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 55 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

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由来食品から平均的な量（22～29 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 30mg/日を摂取しても、本評価書の 6.1.4 で求めた概ね安全と考えられる量 70～75mg/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由来食品から 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 30mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取することにより、概ね安全と考えられる量を超えることはない、と考えられる。

6.2.2 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠の可能性のある方を含む）

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

6.2.2.1 胎児及び妊婦（妊娠の可能性のある方を含む）

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。

本評価書の 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、本評価書の 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 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。

本評価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する。

本評価書の 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 多食者及びイコール産生能について

3.3 その他で挙げた調査報告において、各報告の平均値、75 及び 90 パーセンタイル値の大豆イソフラボンの摂取量は、3.2 で求めた国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量の平均値と 95 パーセンタイル値の間の大豆イソフラボンアグリコン摂取量（25～70mg/日）の範囲に入る。

30)の報告におけるダイゼインとゲニステインの合計摂取量の 95 パーセンタイル値（91.3mg/日）は、国民栄養調査の 95 パーセンタイル値を超えている。また、32)の報告において 115 名中 6 名がダイゼインとゲニステインの合計摂取量が 100mg/日を超えている。これらの人については、試験報告からは年間を通じて同様の量を摂取しているかどうかは不明である。また、これらの人を仮に大豆イソフラボンの多食者と位置づけたとしても、血清中の E2 等のデータがないことから、多食による影響（大豆イソフラボン代謝が亢進している可能性など）を考慮し、大豆イソフラボンを特定保健用食品として日常の食生活に追加的に摂取する場合についての内分泌機能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。

大豆食品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はあるが、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。

しかし、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、仮にイコール産生者のみを対象に検討したとすると、より少量の大豆イソフラボン摂取により同等の結果が得られる可能性も考えられる。よって、これらの者が継続して多量に摂取することは、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・閉経後の女性、及び男性

日常の食生活において、大豆由来食品から大豆イソフラボンを平均的に摂取している閉経前・閉経後の女性、及び男性については、通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 30mg/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、国民栄養調査の 80～85 パーセンタイル値相当量(40～45mg/日)を超える量の大豆イソフラボンを大豆由来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、概ね安全と考えられる量 70～75mg/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由来食品から既に摂取している人は、特定保健用食品として 30mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取する必要はないと考えられる。

7.2 胎児・乳幼児、小児と妊婦（妊娠の可能性のある方をを含む）

7.2.1 胎児及び妊婦（妊娠の可能性のある方をを含む）

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を含む）が対象となる。

6.2.2.1 に示すとおり、胎児において、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば、内分泌かく乱作用の観点および内分泌機能への影響の観点から安全性上の問題があるか否か、ヒトのデータから判断する事はできず、動物実験等のデータも考慮したが、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 阻害作用を鑑みると、妊婦（妊娠の可能性のある方をを含む）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

乳幼児及び小児においては、6.2.2.2 に示すとおり、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば、内分泌かく乱作用の観点および内分泌機能への影響の観点から安全性上の問題があるか、または問題がないか、ヒト試験及び動物実験のデータから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乘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 . おわりに

(推敲中)

(引用文献)

- 1) Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wahala K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br. J. Nutr.* (2003)89: S45-58.
- 2) Barnes S, Sfakianos J, Coward L, Kirk M. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv. Exp. Med. Biol.* (1996)401: 87-100
- 3) Turner JN, Tech ScB, Thomson M, Hons ScB, Shaw CI. Bioactive isoflavones in functional foods: The importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr. Rev.* (2003)61: 204-13
- 4) Doerge RD, Chang CH, Churchwell IM, Holder LC. Analysis of soy isoflavone conjugation in vitro and in human blood using liquid chromatography-mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* (2000)28: 298-307
- 5) Ahang Y, Hendrich S, Murphy PA. Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *J.Nutr.*(2003)133: 399-404
- 6) Shelnut 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

- ト解析. *日本リスク研究学会誌*(1999) 11: 75 - 82.
- 9) Kuiper GGJM, Lemmen JJ, Carlsson BO. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor. *Endocrinology*(1998)139: 4252-4263
 - 10) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Dose-Response Studies. *Environ. Health Perspec.* (2003) 111: 1530-1549
 - 11) Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: A safety review. *Nutr Rev.* (2003) 61: 1-33.
 - 12) King RA. Daizein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. *Am.J.Clin.Nutr.* (1998)68: 1496s-1499s
 - 13) -Final report- Technical discussion on the health and safety aspects of the Government of Canada action plan.(2002): 28
 - 14) Ishimi Y, Arai N, Wang X, Wu J, Umegaki K, Miyaura C, Takeda K, Ikegami S. Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* (2000)274: 697-701,
 - 15) Zheng Y, Hu J, Murphy PA, Alekel DL, Franke WD, Hendrich S. Rapid gut transit time and slow fecal isoflavone disappearance phenotype are associated with greater genistein bioavailability in women. *J.Nutr.* (2003)133: 3110-3116
 - 16) Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M. Isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J.Nutr.*(2000)130: 1695-1699
 - 17) 関本幸代, 澄川一英, 武田英二. 健常者に対するカルシウム・イソフラボン含有錠剤を大量摂取した時の安全性の検討. *健康・栄養食品研究*(2004)7: 11-20
 - 18) 家森幸男, 太田静行, 渡辺昌. 大豆イソフラボン. *幸書房*(2001)55-57
 - 19) 40~60歳の女性についてイソフラボン強化味噌摂取による血中イソフラボン濃度の経時変化の確認試験: *社内報告書*(2004)
 - 20) Setchel KDR, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical. *J.Nutr.* (2003)133: 1027-35
 - 21) Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2003) 77: 1459-65
 - 22) King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daizein and genistein after a single soy meal in humans; *Am.J.Clin.Nutr.*(1998) 67: 867-72
 - 23) Lu LW, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 β -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) Miyazaki H, Abe M, Terada H, Tamura Y, Miyabe M. Daily intake of isoflavones according to a total diet study in Nagoya city. *Ann. Rep. Nagoya city public health res. inst.*(2001) 47: 25-28
 - 30) 厚生科学研究 (生活安全総合研究事業) より計算
 - 31) Kimira M, Arai Y, Shimoi K, Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J. Epidemiol.*(1998) 8: 168-75.
 - 32) Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinae N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J. Nutr.* (2000) 130: 2243-50.
 - 33) Natural medicine comprehensive database(2003): 1208-12
 - 34) Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein: *Cancer Res.* (2001) 61: 4325-8
 - 35) Winsniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart P. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J.Urol.*(2003) 169: 1582-1586
 - 36) Harrison RM, Phillippi PP, Swan KF, Henson MC. Effect of genistein on steroid hormone production in the pregnant rhesus monkey. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1999) 222: 78-84.
 - 37) Committee on Toxicity. Phytoestrogens and health. Food standard agency (2003)
 - 38) Medlock KL, Branham WS, Sheehan DM. The effects of phytoestrogens on neonatal rat uterine growth and development. *P.S.E.B.M.* (1995) 208: 307-13
 - 39) Kanno J, Onyon L, Haseman J, Fenner-Crisp P, Ashby J, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo

- estrogenic responses: phase1. *Environ. Health Perspec.* (2001) 109: 785- 794
- 40) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Coded Single-Dose Studies; *Environ. Health Perspec.* (2003)111: 1550-1558
- 41) Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, Korol DL, Wallig MA, Helferich WG. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* (2004)25: 211-218
- 42) Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Acute and Subchronic Toxicity studies of fermented soybean extract by Oral Administration in F344 Rats. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2002)63:105-118.
- 43) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J.Clin Endocrinol. Metab.*(2001)86: 3045-52.
- 44) Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products. *Br. J. Nutr.* (1995) 74: 587-601
- 45) Watanabe S, Terashima K, Sato Y, Arai S, Eboshida A. Effects of isoflavone supplement on healthy women. *Biofactors.* (2000) 12: 233-41.
- 46) Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC.: Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br. J. Cancer.*(2000)82: 1879-86.
- 47) Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*(1994) 60: 333-40.
- 48) Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (1996) 5: 785-94
- 49) Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ, Thomas W, Slavin JL. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr. Cancer.* (1999)34: 133-9..
- 50) McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am. J. Clin. Nutr.* (1998) 68: 1431S-1435S.
- 51) Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundred NJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999)84 : 4017-24.
- 52) Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murohy S, Stanczyk FZ. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in

- premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2004)13: 1736-44
- 53) Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999) 84: 192-7.
- 54) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res.*(2000)60: 4112-21
- 55) Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J. Natl. Cancer Inst.* (1998) 90: 1830-5.
- 56) Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur. J. Cancer Prev.* (2003)12: 165-9.
- 57) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women : implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (1996) 5: 63-70.
- 58) Persky VW, Turyk ME, Wang L, Freels S, Chatterton R Jr, Barnes S, Erdman J Jr, Sepkovic DW, Bradlow HL, Potter S. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am.J Clin.Nutr.* (2002) 75: 145-53. Erratum in: *Am.J. Clin.Nutr.* (2002)76: 695.
- 59) Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol.* (2003) 17: 45-9.
- 60) Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999)84: 3479-84. Erratum in : *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 448.
- 61) Scambia G, Mango D, Signorelle PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* (2000) 7: 105-11.
- 62) Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: 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 flashes. *Obstet Gynecol.* (1998) 91: 6-11. Erratum in : *Obstet Gynecol* (2001)98: 702.
- 64) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. : Effects of

- genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause*. (2004) 11: 400-404.
- 65) Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil. Steril.* (2003) 79: 1112-7.
- 66) Pino AM, Valladares LE, Palma MA, Mancilla AM, Yanez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 2797-800.
- 67) Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. *J. Med. Food.* (2003)6: 309-16.
- 68) Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, Haney AF, Wilcox AJ, Mclachlan JA. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*(1995)80: 1685-90.
- 69) Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* (2003) 78: 123-30
- 70) Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause*. (2003) 10: 196-202.
- 71) Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2004) 79: 396-401.
- 72) Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, Oi RH, DeWire RE, Fritz MA. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause*. (2003) 10: 456-64.
- 73) Habito RC, Montalto J, Leslie E, Ball MJ. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males. *Br. J. Nutr.* (2000)84: 557-63.
- 74) Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clin. Sci. (Lond)*. (2000) 100: 613-8.
- 75) Adams KF, Chen C, Newton KM, Potter JD, Lampe JW. Soy isoflavones do not modulate prostate-specific antigen concentrations in older men in a randomized

- controlled trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2004) 13 : 644-8.
- 76) Busby MG, Jeffcoat AR, Bloedon LT, Koch MA, Black T, Dix KJ, Heizer WD, Thomas BF, Hill JM, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones : single-dose administration to healthy men. *Am. J.Clin.Nutr.* (2002) 75: 126-36.
- 77) Fischer L, Mahoney C, Jeffcoat AR, Koch MA, Thomas BF, Valentine JL, Stinchcombe T, Boan J, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical Characteristics and Pharmacokinetics of Purified Soy Isoflavones :Multiple-Dose Administration to Men with Prostate Neoplasia. *Nutr.Cancer.* (2004) 48: 160-170.
- 78) Milyk 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
- 95) Takimoto CH, Glover K, Huang X, Hayes SA, Gallot L, Quinn M, Jovanovic BD, Shapiro A, Hernandez L, Goetz A, Llorens V, Lieberman R, Crowell JA, Poisson BA, Bergan RC. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of unconjugated soy isoflavones administered to individuals with cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2003)12: 1213-21
- 96) 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)
- 108) 医薬品インタビューフォーム:アンジュ 21、 アンジュ 28
- 109) 医薬品インタビューフォーム:リビアン 28
- 110) 医薬品添付文書:プレマリン錠
- 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, Lubber 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, Hirat a 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.

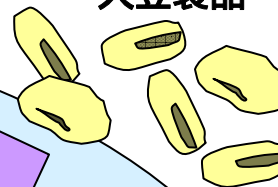
大豆イソフラボンの体内動態フロー図

卵巣ホルモン剤
(エチルエストラジオール・
結合型エストロゲン)

大豆製品

・エチルエストラジオール: 肝臓での代謝を受けにくい
・結合型エストロゲン: 腸管内で加水分解される

エストロゲンレセプターへの結合
イコール > ゲニステイン > ダイゼイン



ゲニステイン(配糖体) (約60%)
ダイゼイン(配糖体) (約30%)

(胆のう)
ダイゼイン、ゲニステインの
グルクロン酸抱合体
(腸肝循環へ)

腸内細菌叢
(- グルコシダーゼ(加水分解)
- グルクロニダーゼ(脱抱合))

エストロゲン様活性有り
ダイゼイン、ゲニステインの
硫酸抱合体及び遊離体
イコール

体内循環 約75%

グルクロン酸抱合体は
活性なし

ゲニステイン(アグリコン)
ダイゼイン(アグリコン)

<ゲニステイン由来>
グルクロン酸抱合体50-90%
硫酸抱合体5-20%
遊離体10-25%
6-ヒドロキシ-*o*-DMA
ジヒドロゲニステイン
<ダイゼイン由来>
グルクロン酸抱合体30-60%
硫酸抱合体20-35%
遊離体20%前後
o-DMA(個体差大)
イコール(個体差大)
*太字はエストロゲン様活性をもつもの

(グルクロン酸と抱合
硫酸塩と抱合)

6-ヒドロキシ-*o*-DMA,
ジヒドロゲニステイン

o-DMA
(エストロゲン作用無し)
イコール
(エストロゲン作用強)

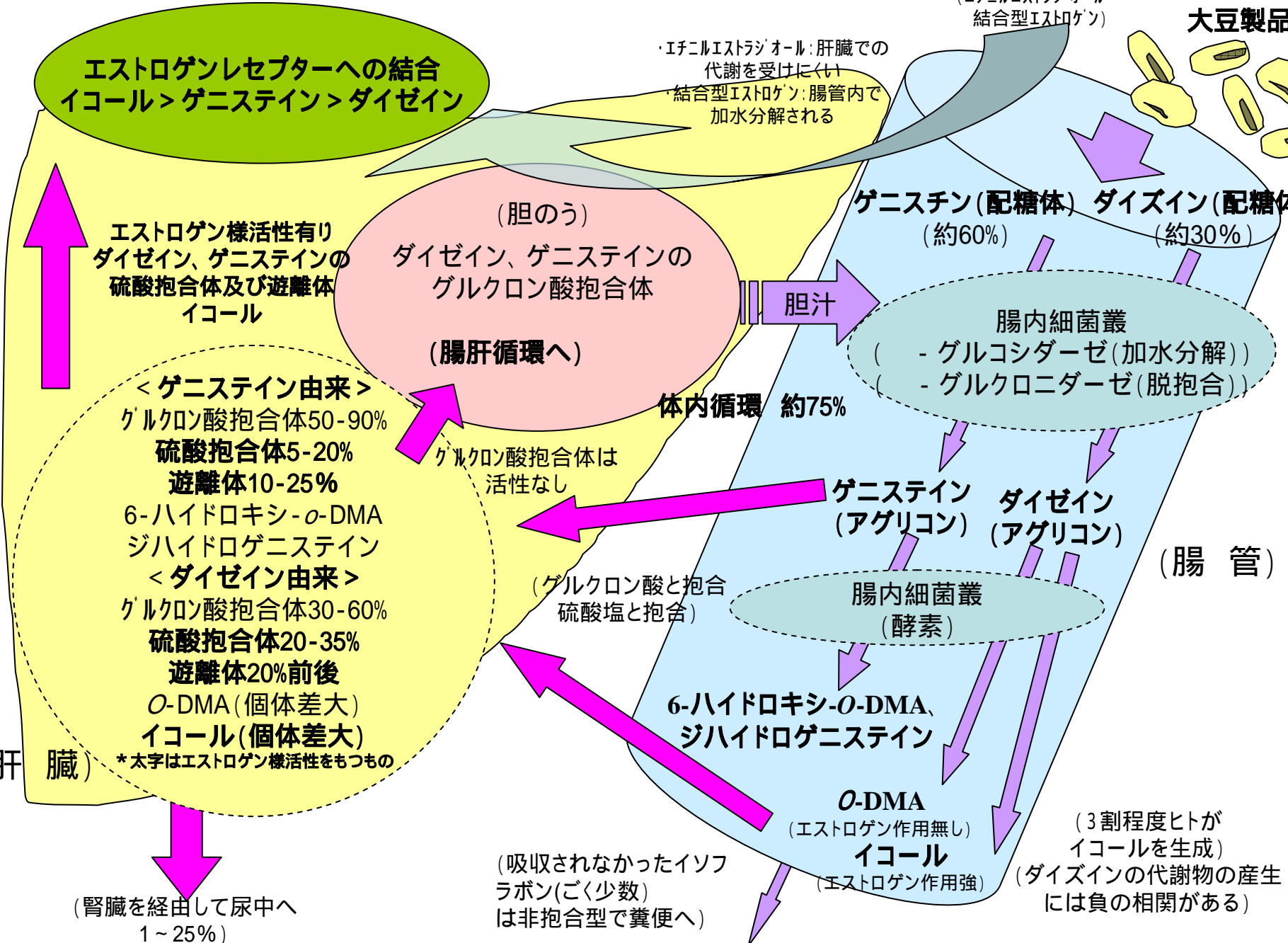
(3割程度ヒトが
イコールを生成)
(ダイゼインの代謝物の産生
には負の相関がある)

(吸収されなかったイソフラボン(ごく少数)
は非抱合型で糞便へ)

(腎臓を経由して尿中へ
1~25%)

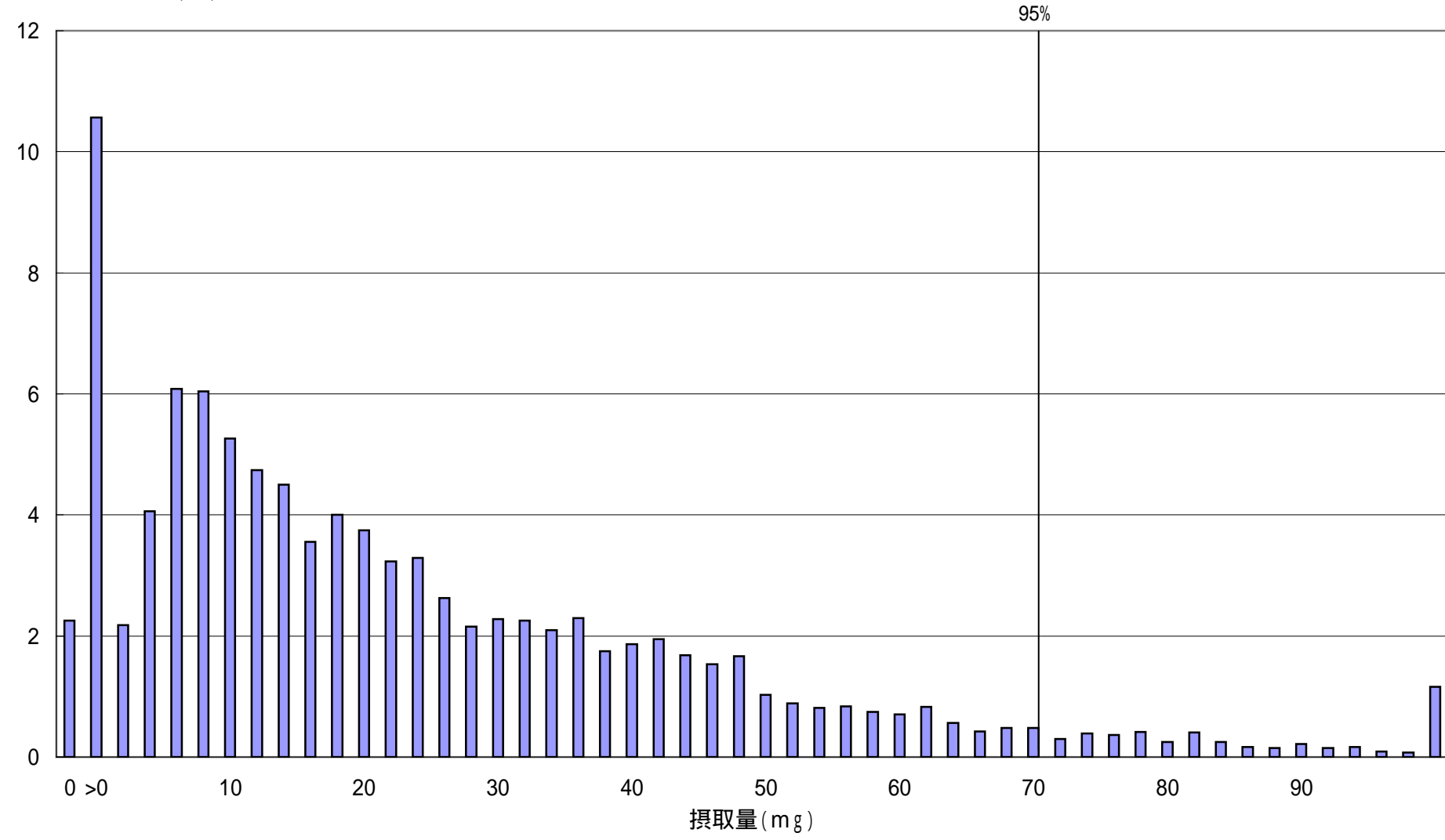
(肝臓)

(腸管)



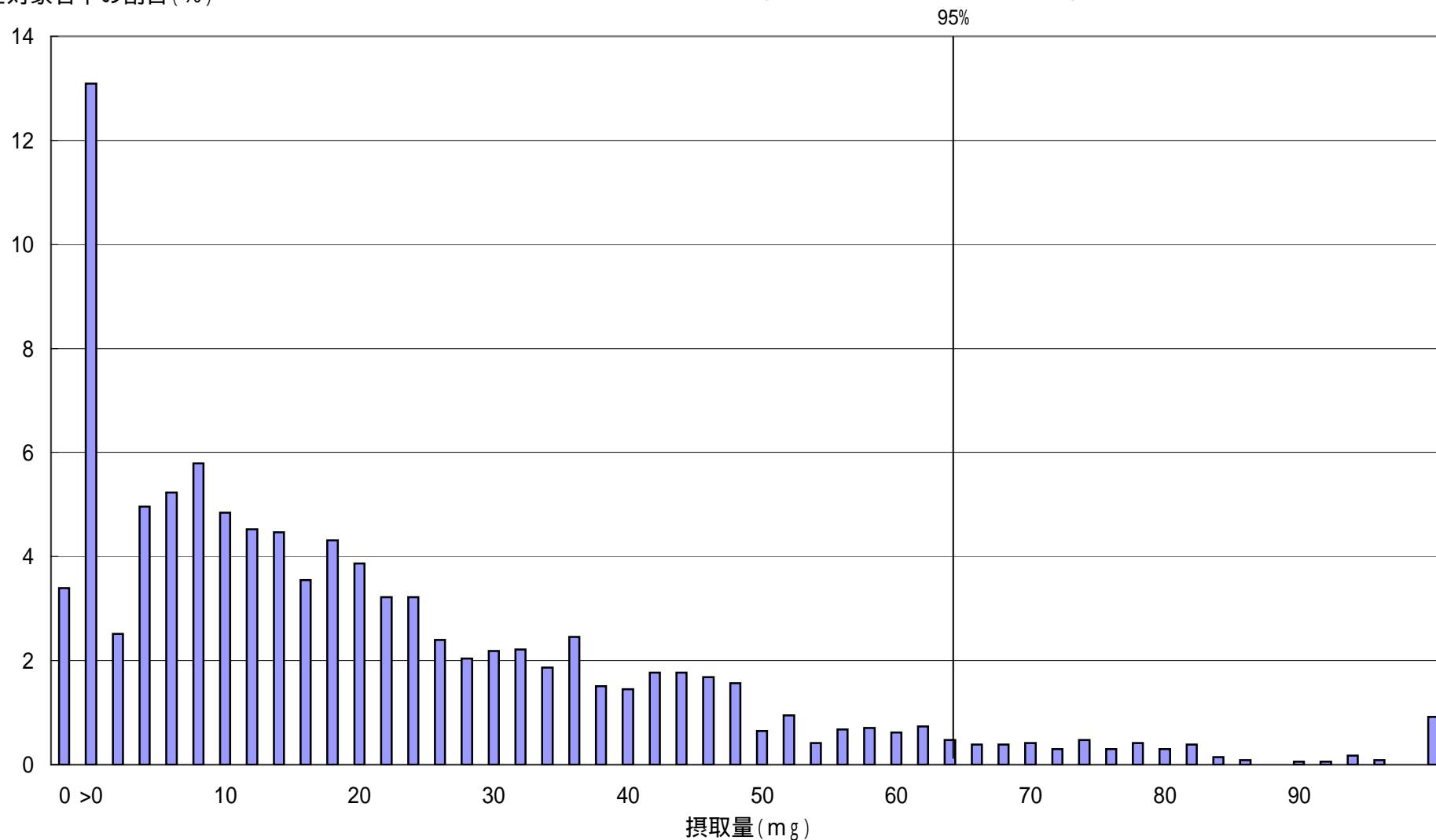
イソフラボン摂取量分布(総数)

全対象者中の割合(%)



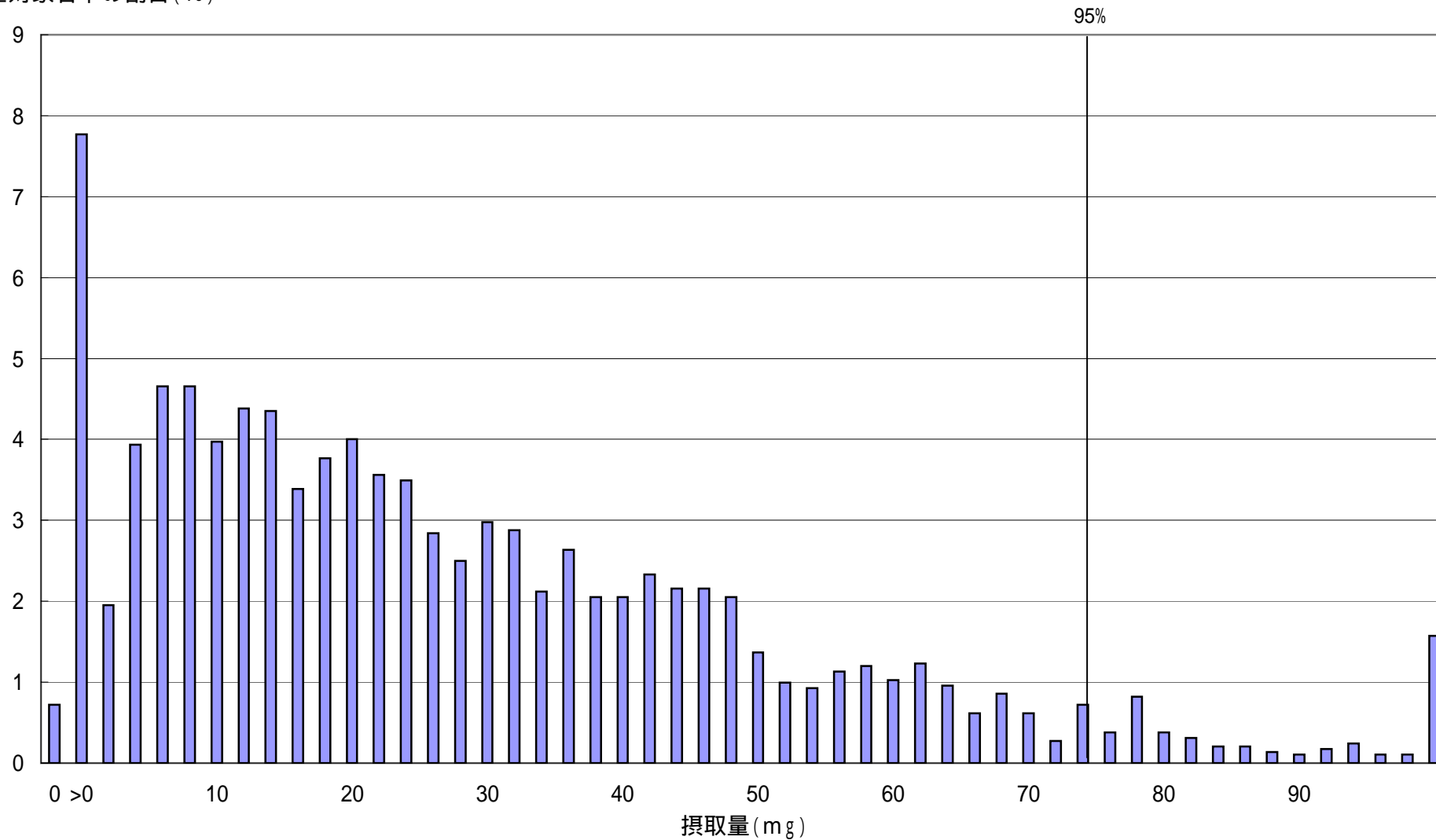
イソフラボン摂取量分布(女性15歳～59歳)

全対象者中の割合(%)



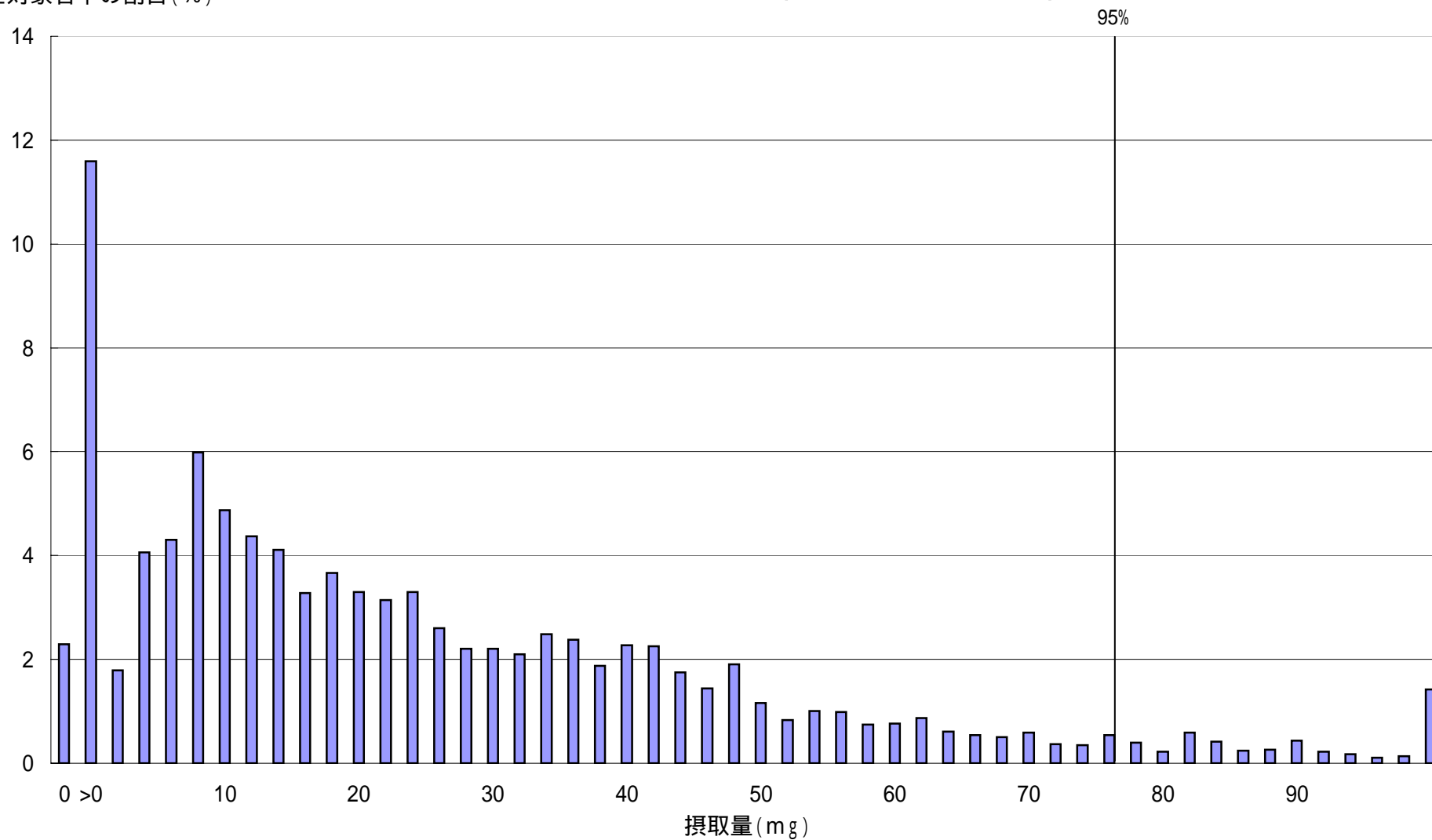
イソフラボン摂取量分布(女性50歳以上)

全対象者中の割合(%)



イソフラボン摂取量分布(男性15歳以上)

全対象者中の割合(%)



安全性に関する試験報告(閉経前女性)一覧

文献番号	摂取量			試験データの取捨選択理由	試験内容の情報		
	通常摂取量 (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)
43	-	5	5	イソフラボンをカットした豆乳を使用、E2データの起/終点なし(変動%のみ)、E2変動P=0.07			
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			
47	1.0	27.1	28.1	E2変動P<0.02	6名 (21-29歳)	不明(USA)	1
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	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	
	通常摂取量 (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)
43	-	5	5					16-19%低下			27.8	2.3	26.7	3.4	-1.1	-4.0%
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	91.70	19.40	83.30	2.80	-8.40			25.3	1.3	30.7	2.2	+5.40	
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					+20.00							半数が延長	
45-2	10	40.0	50.0					+25.00							70~75%が延長	
45-3	10	50.0	60.0	113.00	54.90	168.70	58.30	+55.70								
47	1.0	27.1	28.1	66.96	10.44	98.60	22.31	+31.64	+31.64	47.3%	27.5	2.4	29.0	2.0	+1.50	5.5%
46-1	-	36.2	36.2					7.4%低下			29.2	3.4	29.3	3.8	+0.10	
46-2	-	27.7	27.7					6%増加			29.2	3.4	29.3	3.8	+0.10	
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	39.10	39.50	50.00	76.70	+10.90			27.9	0.5	28.1	0.6	+0.20	
48	-	37.4	37.4													
50	-	45.0	45.0													
51	-	45.0	45.0													
52	4	55.0	59.0								27.8	3.0	22.7	7.1	-5.10	
53-1	-	10.0	10.0			42.00	2.60				29.7	3.0	28.9	0.8	-0.80	
53-2	-	64.0	64.0			45.80	2.40				29.7	3.0	29.5	0.8	-0.20	
53-3	-	128.0	128.0			44.10	2.40				29.7	3.0	29.3	0.7	-0.40	
55-1	15.8	56.9	72.7	87.50	78.90	63.60	50.30	-23.90			30.1		31.7		+1.60	
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					19-23%低下			26.6	1.6	26.0	2.0	-0.60	
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)

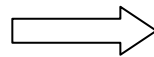
通常食生活に加えて、約 400ml/日の豆乳(総大豆イソフラボン摂取量 121.2 mg/日(アグリコン換算 75.7 mg/日):豆乳以外の食品によるものを含む)を2月経周期摂取した場合のホルモン値(血清採取卵胞期 9~12日)及び月経周期の変動⁵⁵⁾

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 33.3%低下し、月経周期は 11.7%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 147.4 mg/日(アグリコン換算))摂取による影響(卵胞後期)

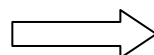
毎食時 12 オンス(約 355ml)の豆乳(1065ml/日、大豆イソフラボン摂取量 215.6 mg/日(アグリコン換算 約 147.4 mg/日))を1月経周期摂取した場合のホルモン値(血清採取卵胞期 12~14日)及び月経周期の変動⁵⁷⁾

約 1000ml/日の豆乳(大豆イソフラボン 147.4 mg/日(アグリコン換算))摂取により、血清 E2 は約 81.0%低下し、月経周期は 12.4%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 147.4 mg/日)

血清の E2
(187pg/ml)



血清の E2 (35.5pg/ml)

