

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
<b>7</b>	<b>安全性評価の結果</b>	<b>48</b>
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
<b>8</b>	<b>まとめ</b>	<b>49</b>
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
<b>9</b>	<b>おわりに</b>	<b>50</b>
	(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 <sup>a)</sup> )	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 <sup>a)</sup> )	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<sup>94)</sup>。

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<sup>111)</sup>、増殖抑制<sup>112)</sup>、浸潤に関わる機能の阻害<sup>113)</sup>作用、または発がん促進を示唆する作用<sup>137)</sup>が、また *in vivo* 動物実験において発がん抑制作用<sup>114)115)</sup>、臓器によっては発がん促進作用を示す<sup>116)117)</sup>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ぬ

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<sup>b)</sup>）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値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

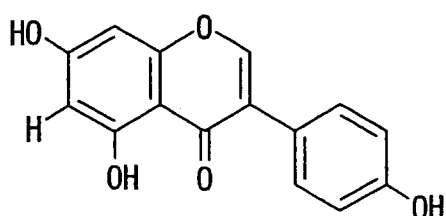
### 2.1 大豆イソフラボンの性状

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。

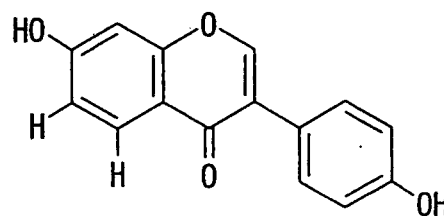
味噌、納豆等の大豆発酵食品中には大豆イソフラボンアグリコンが多く含まれるが、ほとんどの場合、食品中で大豆イソフラボンは配糖体として存在している。

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:  $296\sim 298^{\circ}\text{C}$ 。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:  $315\sim 320^{\circ}\text{C}$ 。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<sup>133)</sup>や小腸粘膜<sup>134)</sup>の酵素、あるいは腸内細菌の持つ $\beta$ -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。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 $\beta$ -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<sup>23)</sup>。