

#### 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した大豆たん白飲料(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<sup>89)</sup>。

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<sup>90)</sup>。

### 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<sup>h)</sup>)の経口投与(混餌)を開始し、90日目にプ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<sup>12)</sup>。

- 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  $\mu$ 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<sup>129)</sup>。
- 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<sup>130)</sup>。

#### 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<sup>94)</sup>、ゲニステイン7mg程度の摂取群と比べ、13mg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、乳がん診断前の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<sup>131)</sup>。
- 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<sup>132)</sup>。
- 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、次のような科学報告をしている。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<sup>136)</sup>。

#### 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<sup>97)98)</sup>。
  - ・ また、HRTと冠動脈性心疾患の危険性<sup>99)</sup>、HRTと脳卒中の危険性<sup>100)</sup>、HRTと認知症の危険性<sup>101)</sup>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<sup>102)103)</sup>。
- 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<sup>104)</sup>。

## 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))<sup>37)</sup>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<sup>105)</sup>。

## 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<sup>106)</sup>。

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<sup>120)</sup>。

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)<sup>107)</sup>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<sup>96)</sup>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かつとも少ない男性では、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値を設定する際に、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<sup>96)</sup>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の大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量の上限値の設定

ヒトにおける臨床研究報告を検討した結果、4.2.2.1 閉経前女性(安全性に関する試験報告)のとおり、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。