

(引用文献②)

各群 10 匹のラット (雄雌各 5 匹) に、大豆発酵抽出物 0、2,000、4,000mg/kg (大豆イソフラボンアグリコンとして約 800、約 1,600mg/kg) を単回経口投与し、14 日間観察したところ、死亡動物は観察されず、LD50 値は 4,000mg/kg 以上と判定された。(引用文献③)

各群 20 匹 (雄雌各 10 匹) のラットに、大豆発酵抽出物 0、20、140、1,000mg/kg/日 (大豆イソフラボンアグリコンとして 0、約 8、約 56、約 400mg/kg/日) を 90 日間反復経口投与したところ、雄の 140、1,000mg/kg/日投与群、雌の 1,000mg/kg/日投与群で体重増加抑制が認められ、また、病理学的検査では、雄の 140、1,000mg/kg 群において腎臓石灰沈着、雄の 1,000mg/kg/日投与群の前立腺で腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌亢進像、腺上皮過形成が観察された。以上の結果から、大豆発酵抽出物の無毒性量 (NOAEL) は雄で 20mg/kg/日、雌で 140mg/kg/日と推定された。

(引用文献③)

大豆イソフラボンアグリコンと、配糖体の安全性の差異を確認するため、各群 10 匹のラット (雌雄各 5 匹) に、発酵大豆抽出物 (大豆イソフラボンアグリコン 400、800mg/kg/日) と大豆抽出物 (大豆イソフラボン配糖体 613、1,226mg/kg/日) を 28 日間反復経口投与したところ、病理組織学的検査において、雄ラット腎臓への石灰沈着が両投与群に用量依存的に観察されたが、その程度に差はなかった。なお、体重、摂餌・飲水量、他の剖検所見、血液学的及び血液生化学検査等に、被験物質の投与に起因する異常は認められなかった。(引用文献④)

・ヒト試験

本食品を用いたヒト試験が行われており、次のとおりの結果が得られている。

閉経後女性 (歯周病罹患) 20 名に対し、本食品 2錠及び対照錠剤を 6ヶ月間摂取させたところ、血液検査並びに血液生化学検査の項目に有意な変動は認められず、いずれも正常範囲内であった。また、被験者の体調異常等も認められなかった。

(引用文献⑤)

男性 7 名、閉経前女性 6 名を対象に、本食品の 1 日摂取目安量の 3 倍に相当する 6錠を 2 週間摂取させ、一般状態、血液検査並びに血液生化学検査及び尿検査を行ったところ、男性では摂取 1 週間後、2 週間後ともテストステロン値に有意な減少が認められたが、いずれも正常基準値内の変化であり、同時に測定した黄体ホルモン (LH) には有意な変動は認められなかった。女性被験者のテストステロン値も摂取終了 1 週間後に有意に低下したが、月経周期は考慮されておらず、試験担当医師により、生理的な変動であると判断された。(引用文献⑥)

閉経後女性 236 名 (平均年齢 66.3 歳) に対照錠剤又はカルシウム含有錠剤 (1,600 mg/日) を 4 年間摂取させたところ、高カルシウム血症などのカルシウム摂取による临床上問題となる症状は示されなかった。(引用文献⑦)

・その他

申請者は、ヒトに対するライフステージ別の本食品摂取における影響について、大豆イソフラボンがヒトの胎児や新生児の発達に対し影響を与えることを明確に示した報告はないとしているが、母体を介して胎児及び、母乳・代替乳を介して乳児の大豆イソフラボンの摂取には注意が必要であるとして、妊娠、授乳期の母親の注意を促すため、「妊娠、授乳期の方は摂取しないでください」という注意喚起表示を行なうとしている。また、成人に対しても慎重な摂取を促す必要があるとして、「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はお控えください」との注意喚起表示を行うとしている。

なお、新開発食品専門調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」については、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」に基づき、次のとおり判断される。

(1) 閉経前女性、閉経後女性及び男性が、日常の食生活に加えて、本食品をその摂取目安量の範囲で適切に摂取する限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

(2) 妊婦（妊娠の可能性のある方を含む）、胎児（妊婦が対象）、乳幼児、小児が、日常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本食品を摂取することについて、安全性の観点から推奨できない、と判断される。

以上の結果を踏まえ、特に大豆イソフラボンの安全性の観点から、本食品には、「妊婦、乳幼児、小児の方は摂取しない旨」、「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はしない旨」、「過剰摂取はしない旨」等の内容の注意喚起の表示を行う必要があると考えるので申し添える。

5. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

- ① 谷村 顕雄 第7版食品添加物公定書解説書(炭酸カルシウム). 廣川書店(1999): D878-D880.
- ② Matsuura K, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Genotoxicity studies of fermented soybean extract. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics*(2003)64:7-13.
- ③ 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.

- ④ Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Comparative feeding study of isoflavone aglycones and glucosides by oral administration in F344 rats. *Oyo Yakuri/ Pharmacometrics*(2004) 66:11-25.
- ⑤ カルシウム・イソフラボン含有錠を長期摂取した時の安全性の検討. サンスター欄(2003). (社内報告書)
- ⑥ 関元 幸代、澄川 一英、武田 英二. 健常者に対するカルシウム・イソフラボン含有錠を大量摂取した時の安全性の検討. *健康・栄養研究* (2004) 7: 11-20.
- ⑦ Riggs BL, O' Fallon WM, Muhs J, O' Connor MK, Kumar R, Melton LJ III, Long-term effects of calcium supplementation on serum PTH level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J. Bone Miner. Res.* (1998) 13:168-174.

特定保健用食品評価書

大豆イソフラボン40

2006年5月

食品安全委員会 新開発食品専門調査会

目次

| | 頁 |
|--|---|
| ○ 審議の経緯 | 1 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 | 1 |
| ○ 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿 | 1 |
| ○ 「大豆イソフラボン40」に係る食品健康影響評価に関する審議結果 | 3 |
| 1. はじめに | 3 |
| 2. 評価対象食品の概要 | 3 |
| 3. 安全性に係る試験等の概略 | 3 |
| ・ 食経験 | 3 |
| ・ <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験 | 3 |
| ・ ヒト試験 | 3 |
| ・ その他 | 4 |
| 4. 安全性に関する審査結果 | 4 |
| 5. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献） | 5 |

<審議の経緯>

平成16年5月28日

平成16年6月3日

平成16年9月27日

平成16年10月18日

平成17年3月16日

平成17年4月18日

平成17年4月28日

平成17年4月28日

～平成17年5月25日

平成17年6月14日

平成17年7月8日

平成18年1月31日

平成18年2月20日

平成18年3月9日

平成18年3月9日

～平成18年4月5日

平成18年5月8日

平成18年5月9日

厚生労働大臣から特定用保健食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価書類の接受

第47回食品安全委員会（事項説明）

第16回新開発食品専門調査会で審査

第17回新開発食品専門調査会で審査

第21回新開発食品専門調査会で審査

第22回新開発食品専門調査会で審査

食品安全委員会第92回会合で審査

国民からの意見・情報の募集

第24回新開発食品専門調査会で審査

第25回新開発食品専門調査会で審査

第32回新開発食品専門調査会で審査

第33回新開発食品専門調査会で審査

食品安全委員会第134回会合で審査

国民からの意見・情報の募集

第36回新開発食品専門調査会で審査

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

<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

「大豆イソフラボン40」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「大豆イソフラボン40」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成16年5月28日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「大豆イソフラボン40」(申請者:オルビス株式会社)は、関与成分として大豆イソフラボンを含む錠剤形態の食品であり、骨の健康が気になる方に適していることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量2粒あたりの関与成分は、大豆イソフラボン40mgとなっており、その大部分は、配糖体として存在している。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

大豆イソフラボンの原料である大豆は、わが国において古来より食されている。また、本食品の関与成分である大豆イソフラボンは、様々な大豆加工食品に含まれている。

また、既に特定保健用食品として、同じ関与成分、1日摂取目安量(40mg/日)の飲料形態の5品目が許可され、販売されている。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

本食品に用いられる大豆胚芽抽出物について、*Salmonella typhimurium*TA100、TA1535、TA98、TA1537 及び *Escherichia coli*WP2uvrA を用いた復帰突然変異試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず、変異コロニー数の増加は認められなかったことから、変異原性を有しないものと判定された。(引用文献①)

各群10匹の雄マウスに、本食品に用いられる大豆胚芽抽出物を5,000 mg/kg 体重(大豆イソフラボン配糖体換算2,000 mg/kg 体重)を8日間強制経口投与したところ、死亡動物は観察されず、剖検においても問題となる所見は認められなかったことから、本大豆胚芽抽出物のLD50値は5,000 mg/kg 体重以上と推察された。(引用文献②)

・ ヒト試験

本食品を用いたヒト試験が行われており、次のとおりの結果が得られている。

健常女性47名(平均年齢49.7±5.2歳;閉経前女性29名、閉経後女性18名)を2群に分け、本食品2粒(大豆イソフラボン約40 mg/日)又は対照錠剤を1日1回夕食後に4週間摂取させたところ、摂取群において尿酸、HDLコレステロール、TG及び血糖値等に有意な変動が認められたが、いずれも基準値の範囲内の変動であった。血中ホルモンについて有意な変動は認められなかった。なお、閉経前女性の月経周期は考慮されていない。試験期間中の自覚症状については、便秘気味、下痢

気味、口の周りの腫れなどが報告されたが、試験担当医師により、これらは試験食品との因果関係はなく、臨床上問題となる変化や症状は認められなかったとされている。(引用文献③)

健常男性 10 名 (平均年齢 36.3±8.4 歳)、健常女性 3 名 (平均年齢 33.3 歳±8.3 歳、閉経前女性 2 名、閉経後女性 1 名) を対象に、大豆胚芽抽出物をカプセルに詰め、毎食後 3 カプセル (大豆イソフラボン摂取量 868mg/日) を 3 週間摂取させたところ、血液学検査及び血液生化学検査において、試験期間中の検査の平均値には大きな変動は認められなかった。また、ホルモン値の変動について、男性の LH 及びテストステロンでは平均値では有意な変動を認めなかった。また、これら被験者の一部に基準値を外れた値を示したり、また、女性についてもエストロン、エストラジオールに変動を認めた例があるが、いずれも個人の変動幅或いは月経周期に関係するものと考察されている。なお、本カプセル摂取による副作用症状及び自覚症状の異常は認められなかった。(引用文献④)

・その他

申請者は、ヒトに対するライフステージ別の本食品摂取における影響について、大豆イソフラボンがヒトの胎児や新生児の発達に対し影響を与えることを明確に示した報告はないとしているが、母体を介して胎児及び、母乳・代替乳を介して乳児の大豆イソフラボンの摂取には注意が必要であるとして、妊娠、授乳期の母親の注意を促すため、「妊娠中または授乳期の方は摂取をお避けください」という注意喚起表示を行うとしている。また、大豆イソフラボンを含む商品複数を使用することによる過剰摂取を防止するため、「他のイソフラボン含有栄養補助食品との併用はお控えください」との注意喚起表示を行うとしている。

なお、新開発食品専門調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「大豆イソフラボン 40」については、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」に基づき、次のとおり判断される。

なお、本食品に関しては以下の点を考慮する。

本食品の関与成分である大豆イソフラボン 40 mg は、イソフラボンアグリコン 26 mg に換算する (申請資料に基づく計算)。

- (1) 閉経前女性、閉経後女性及び男性が、日常の食生活に加えて、本食品をその摂取目安量の範囲で適切に摂取する限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。
- (2) 妊婦 (妊娠の可能性のある方を含む)、胎児 (妊婦が対象)、乳幼児、小児が、日常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本食品を摂取することについて、安全性の観点から推奨できない、と判断される。