

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：

「イチョウ葉 脳内 α （アルファ）」に含有する機能性関与成分、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体とイチョウ葉由来テルペンラクトンが、加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響に関する研究レビュー

商品名：イチョウ葉 脳内 α （アルファ）

機能性関与成分名：イチョウ葉由来フラボノイド配糖体、
イチョウ葉由来テルペンラクトン

表示しようとする機能性：本品にはイチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトンが含まれます。イチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトンには加齢によって低下する脳の血流を改善し、認知機能の一部である記憶力（言葉・物のイメージ・体験を覚え、思い出す能力）の維持や判断の正確さを向上させることが報告されています。

作成日：2017年4月5日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

抄 録

【目的】

健康な方がイチョウ葉抽出物（機能性関与成分：イチョウ葉由来フラボノイド配糖体 24%以上、イチョウ葉由来テルペンラクトン 6%以上を含有）を経口摂取した際に加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響について、臨床試験論文の検索とレビューを行い検証することを目的とした。

【方法】

海外データベースとしてPubMedを、国内データベースとして医中誌Webを用いて関連する臨床試験を検索した。

上記2種データベースの検索により、健康な中年期(45～64歳)～高年期(65歳～)^[参考文献1]の方を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験4報を抽出した。

【結果】

4報はいずれも認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる検査項目において少なくとも1つ以上の肯定的な内容を含み、イチョウ葉抽出物を80～180mg/日で6～32週間経口摂取した場合、プラセボ摂取に比べ、健康な中年期～高年期の方の記憶力の低下に対して役立つことを示していた。また、イチョウ葉抽出物の経口摂取に起因する重篤な有害事象は報告されていなかった。

当該4報で使用していたイチョウ葉抽出物は、いずれもフラボノイド配糖体24%以上、テルペンラクトン6%以上を含有しており、届出品との同等性が確認された。また、これら4報はすべて海外で行われていたが、4報中3報は主要先進国で実施され、残りの1報は有力新興国の大都市部で参加者が集められていた。いずれの実施場所も教育水準や生活環境などのレベルは日本と大きな差異は無いと考えられるため、本機能性の日本人への外挿は可能であると判断する。

【結論】

イチョウ葉抽出物（イチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%以上、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%以上を含有）80～180mg/日を健康な中年期～高年期の方が経口摂取した場合、加齢によって低下する脳の血流を改善し、認知機能の一部である記憶力（言葉・物のイメージ・体験を覚え、思い出す能力）の維持や判断の正確さを向上させたことから、本機能性を発揮すると判断した。

はじめに

イチョウ葉抽出物は、1960年代にドイツ企業において研究・開発され、脳や末梢の血流改善に効果があるとして使用が始められた^[参考文献2]。ドイツのコミッションE（薬用植物の評価委員会）では、記憶障害、耳鳴り、めまいの改善に対してイチョウ葉抽出物の使用を認めている^[参考文献3]。これまでにイチョウ葉抽出物の認知機能についての影響を検証した研究は多数報告されている。今回、健康な方がイチョウ葉抽出物を経口摂取した際の加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響を取り扱う論文を評価した。

方法

【研究計画と登録】

- ◇「食品の機能性評価モデル事業（2012年4月、消費者庁）」の結果報告^[参考文献4]の手順、ならびに「Minds 診断ガイドライン作成の手引き（2014年、医学書院）」^[参考文献5]を参考にした。
- ◇未登録。

【倫理面への配慮】

別紙様式（V）－4【添付ファイル用】

◇公開論文についての2次研究のため、倫理面の配慮は特に行わなかった。

【適格基準】

◇研究の特性

P（参加者）	非疾病罹患者
I（介入特性）	イチョウ葉抽出物の経口摂取
C（比較対照）	プラセボの経口摂取
O（評価項目）	加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響
研究デザイン	臨床試験

【情報源の特性と最終検索日】

英語論文	PubMed	公開情報の収録期間： 1946年～2016年 最終検索日： 2016年3月22日
日本語論文	医中誌 Web	公開情報の収録期間： 1977年～2016年 最終検索日： 2016年3月22日

【検索】

◇英語文献データベース： PubMed

各ステップでの論文数は〔別紙様式（V）－5〕に示す。

#	検索式
1	“Ginkgo biloba”
2	AND “clinical trial”
3	AND cognition
4	AND aged

◇日本語文献データベース： 医中誌 Web

各ステップでの論文数は〔別紙様式（V）－5〕に示す。

#	検索式
1	イチョウ葉
2	AND 臨床試験
3	AND 加齢
4	AND 会議録除く

【文献報告の選択と抽出】

◇前記の適格基準に基づき、まずレビューワーA、Bの2名が独立してスクリーニングを実施した。その後AとBが抽出した結果を照合することで論文を

別紙様式（V）－4【添付ファイル用】

選択、最終的に A が統括した。評価対象論文に至るまでの流れを [別紙様式（V）－6] に示す。

【データ項目】

◇評価対象論文について、文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について記載した [別紙様式（V）－7]。

【各論文の質の評価】

◇評価対象論文それぞれについて、バイアスリスク、非直接性、データ数値を評価した [別紙様式（V）－11]。

【エビデンス総体の質の評価・結果の統合】

◇評価対象論文のアウトカムについての質を評価した [別紙様式（V）－13]。結果の統合は、定性的研究レビューであることから行わなかった。

【追加的解析】

◇未実施。

結果

【論文の選択】

◇評価対象論文の抽出までの過程を [別紙様式（V）－5：データベース検索結果] および [別紙様式（V）－6：文献検索フローチャート] に示す。データベース検索から 38 報の論文報告が検索され、論題と必要に応じて要旨を閲覧した 1 次スクリーニングにおいて 12 報に絞り込んだ。12 報はいずれも個別研究論文であった。これらすべての本文を入手し、適格基準への合致を精査した結果、4 報を評価対象として抽出した。当該 4 報は [別紙様式（V）－7：採用文献リスト] に纏めた。除外した 8 報については、その理由とともに [別紙様式（V）－8：除外文献リスト] へ記載した。

【評価対象とした論文の特性】

◇ [別紙様式（V）－7：採用文献リスト] へ記載した。いずれの 4 報もプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験で、すべて査読つき論文であった。一覧表の下にアウトカム評価方法についての補足説明を加えた。

【評価対象とした各論文の質の評価】

◇[別紙様式（V）－11：各論文の質評価シート（臨床試験）]へ記載した。効果指標について「認知機能のなかで試験時に導入された記憶の保持・検索・再生に関わるデータ」と「認知機能のなかで試験前に導入されていた記憶の保持・検索・再生に関わるデータあるいは作業記憶に関わるデータ（広義の記憶に関わるデータ）」を選択表示した。評価対象の各論文のバイアスリスクと非直接性について、無視できない深刻なリスク・問題等は無いと判断した。

【エビデンス総体の質の評価・結果の統合】

◇[別紙様式（V）－13：エビデンス総体の質評価シート]へ認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる肯定所見を纏めた。また、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他（出版バイアスなど）について、無視できない深刻なリスク・問題等は無いと判断のうえ、[別紙様式（V）－14：サマリーシート（定性的研究レビュー）]へ記載した。

考察

【エビデンスの要約】

抽出した4報はいずれも認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる肯定的所見を少なくとも1つ以上含んでいた。以下にそれぞれの要約を示す(①～④)。

① Burnsらは、健康な中年期～高年期の成人93名(55～79歳)を対象とした、イチョウ葉抽出物120mg/日の経口摂取による12週間のランダム化比較試験の結果を報告。

⇒ 中年期～高年期において、試験食摂取ではプラセボに比べ記憶の長期貯蔵および検索能が有意に向上した。

② Mixらは、認知症を発症していない60歳以上の成人262名を対象とした、イチョウ葉抽出物180mg/日の経口摂取による6週間のランダム化比較試験の結果を報告。

⇒ 選択的再生テストの遅延自由再生および遅延認識、ウェクスラー記憶検査第三版顔認知Ⅱの遅延記憶スコアが、プラセボに比べ試験食摂取で有意に良好化した。

- ③ Mix らは、認知症を発症していない55～86歳の成人48名を対象とした、イチョウ葉抽出物180mg/日の経口摂取による6週間のランダム化比較試験を行った結果を報告。

⇒ 試験食摂取により、ストループカラーワードテスト^{*)}の色名呼称検査のスコアがプラセボと比較し有意に向上した。

^{*)} 前頭前野の実行機能を評価する検査であり当該機能において作業記憶は中心的な役割を果たしている。

- ④ Santos らは、認知症を発症していない60～70歳の成人男性50名を対象とした、イチョウ葉抽出物80mg/日の経口摂取による8ヶ月間のランダム化比較試験を行った結果を報告。

⇒ 試験食摂取により、Corsiブロック課題をはじめとする記憶の保持・検索・再生に関わる複数の検査においてプラセボに比べ有意な良好化を認めた。

当該4報で使用していたイチョウ葉抽出物は、いずれもフラボノイド配糖体24%以上、テルペンラクトン6%以上に規格化されたものであり、届出品と同等であった。また、これら4報はすべて海外で行われていたが、4報中3報は主要先進国で実施され、残りの1報は有力新興国の大都市部で参加者が集められていた。いずれの実施場所も教育水準や生活環境などのレベルは日本と大きな差異は無いと考えられるため、本機能性の日本人への外挿は可能であると判断する。また、安全性にも問題は無いことを確認した。

【限界】

未発表データの存在は完全に否定できないこと、近い将来に日本人を対象とした臨床試験データを加味し、追加的に考察できることが望まれる。

【結論】

イチョウ葉抽出物（機能性関与成分：イチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%以上、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%以上を含有）80～180mg/日を健康な中年期～高年期の方が経口摂取した場合、加齢によって低下する脳の血流を改善し、認知機能の一部である記憶力（言葉・物のイメージ・体験を覚え、思い出す能力）の維持や判断の正確さを向上させ、かつ安全であると結論する。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューに関わったレビューワーA および B は届出者とは別機関に所属しており、届出者とレビューワー間で本研究のための資金の支出と受理は無い。

各レビューワーの役割

レビューワー	役割	所属
A（社外） Ph. D.	スクリーニング、 選択論文の評価と総括	届出者ならびにレビューワーB とは 別機関に所属
B（社外） Ph. D.	スクリーニング、 選択論文の評価	届出者ならびにレビューワーA とは 別機関に所属

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

■ おおむね準拠している。

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2 段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: イチョウ葉 脳内 α (アルファ)

タイトル: イチョウ葉抽出物(機能性関与成分:イチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトン)を健康な方が経口摂取した際の、加齢に伴う認知機能の低下へ及ぼす影響についての研究レビュー

リサーチクエスション:

P(参加者) 非疾病罹患者
 I(介入特性) イチョウ葉抽出物の経口摂取
 C(比較対照) プラセボの経口摂取
 O(評価項目) 加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響
 研究デザイン 臨床試験

日付: 2016年 3月22日

検索者:

PubMed

#	検索式	文献数
1	"ginkgo biloba" [詳細] "ginkgo biloba"[All Fields]	3493
2	#1 AND "clinical trial" [詳細] AND "clinical trial"[All Fields]	274
3	#2 AND cognition [詳細] AND ("cognition"[MeSH Terms] OR "cognition"[All Fields])	49
4	#3 AND aged [詳細] AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields])	37

日付: 2016年 3月22日

検索者:

医中誌Web

#	検索式	文献数
1	イチョウ葉 [詳細] イチョウ葉/AL	267
2	#1 AND 臨床試験 [詳細] and (臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	23
3	#2 AND 加齢 [詳細] and (加齢/TH or 加齢/AL)	1
4	#3 AND 会議録除く [詳細] and (PT=会議録除く)	1

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

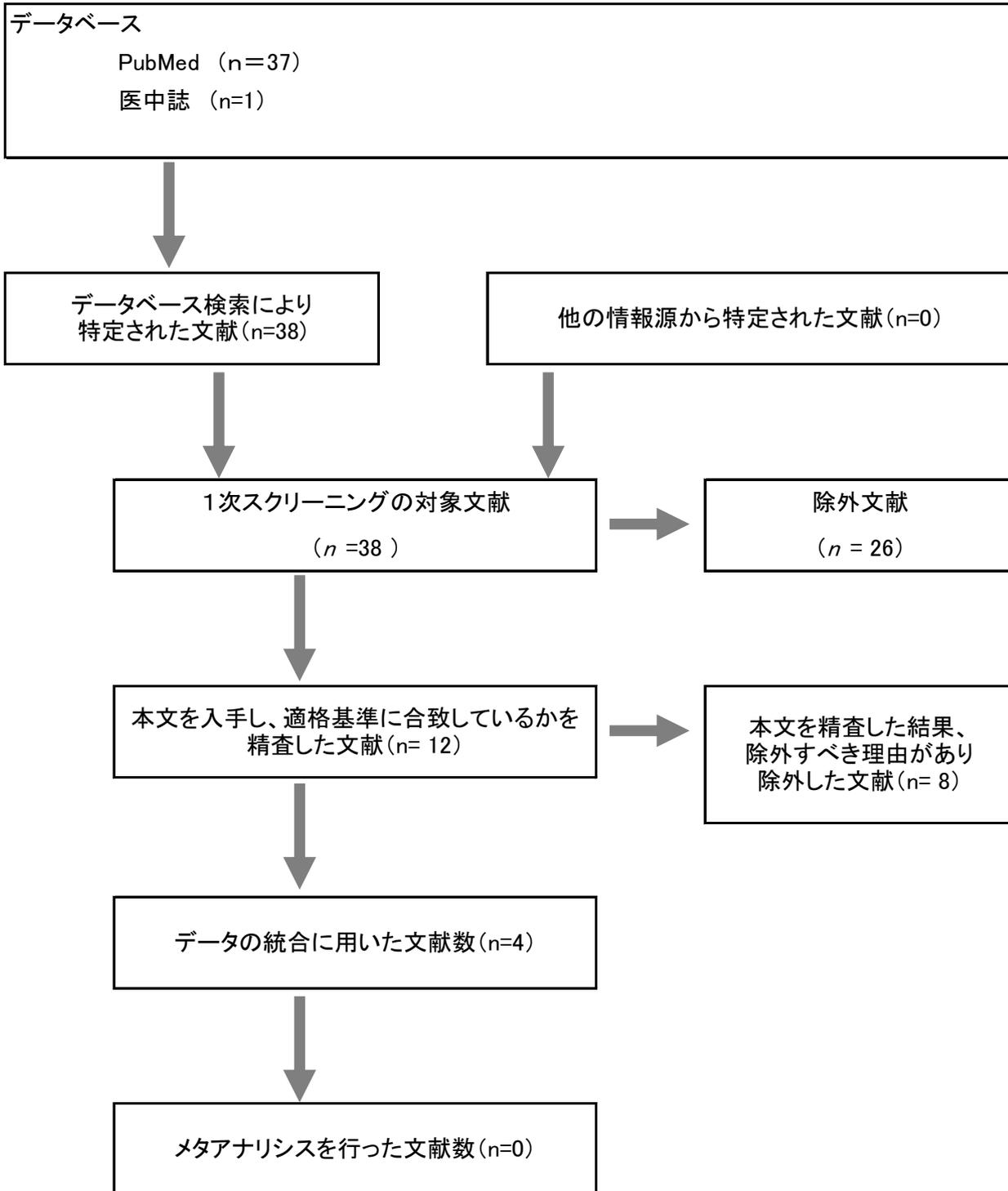
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: イチョウ葉 脳内 α (アルファ)



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Burns NR, Bryan J, Nettelbeck T. (オーストラリア)	Hum. Psychopharmacol. 2006;21(1):27-37.	Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults.	ランダム化比較試験	[P]①健康な中～高齢期の成人②健康な若～壮年期の成人 [I]イチョウ葉抽出物の経口摂取 [C]プラセボの経口摂取 [O]認知機能、情報処理能、気分	オーストラリア アデレード大学の倫理委員会およびオーストラリア連邦科学産業研究機構(CSIRO)で承認された。	試験計画についてのテレビ放送を見て応募した55-79歳(平均年齢61.7歳, SD=5.5)のボランティアの93名(男性50名、女性43名)。 介入群 46名 プラセボ群 47名	イチョウ葉抽出物40mg (Ginkgoforte, Blackmores Ltd., Balgowlah, NSW, Australia)を1日3回食後に摂取 120mg/日 <含量> フラボノイド24% テルペンラクトン 6% 12週間	プラセボ(配合詳細は不明) 試験食と同様のフィルムコートされた薄い黄緑色のタブレット	記載なし(PPS解析と考えられる) ①55-79歳 試験終了:80名 (介入群36名、プラセボ群44名) 脱落:13名 介入群10名(男性6名および女性4名)、プラセボ群3名(男性2名および女性1名)が頭痛、睡眠障害、試験とは無関係の医学的理由、個人的な理由等で脱落した。	55-79歳 【認知機能】 ・Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised(WJ-R)*[1] ・Spot-the-Word*[2] ・Self-Ordered pointing*[3] 【情報処理】 ・Odd-man-out reaction time task(OMO)*[4] ・Inspection time(IT)*[5] 上記項目について、摂取前と摂取後の変化量を試験食摂取とプラセボ摂取で比較したところ、WJ-Rの記憶の長期貯蔵と検索において、試験食摂取でプラセボ摂取に比べ、成績が有意に向上した(p=0.04)。	[気分] ・The Profile of Mood States(POMS)*[6] 試験食摂取とプラセボ摂取で差はなかった。	試験食摂取で頭痛や睡眠障害、消化器系の症状が見られたが、重篤な有害事象は発生しなかった。	有
2	Mix JA, Crews WD Jr. (アメリカ)	Hum. Psychopharmacol. 2002;17(6):267-77.	A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb761 in a sample of cognitively intact older adults:neuropsychological findings.	ランダム化比較試験	[P]認知機能に問題のない、60歳以上の男女 [I]イチョウ葉抽出物の経口摂取 [C]プラセボの経口摂取 [O]神経生理学的検査ほか	アメリカ 治験審査委員会およびリバティエ大学臨床試験倫理委員会承認された。	認知症や深刻な認知機能障害ではなく、Mini-Mental State Examination(MMSE)*[8]のスコアが26点以上の60歳以上のボランティアの男女262名。 介入群 131名(平均年齢66.97歳) プラセボ群 131名(平均年齢68.6歳)	EGb761®(Dr. Willmar Swabe GmbH & Karlsruhe, Germany) 60mg/tabletを1日3回摂取した。 180mg/日 <含量> フラボノイド 24% テルペンラクトン 6% ギンコール酸 5ppm以下 6週間	プラセボ(配合詳細は不明)。試験食と同じメーカーで作られ、試験食と同様の外観、味、におい、包装、60mg/tabletを1日3回摂取した。	PPS解析 249名で解析を行った。(介入群127名、プラセボ群122名) 脱落:13名 プラセボ群4名が有害事象(出血性卒中、アレルギー、頭痛、膀胱の手術予定)で脱落し、プラセボ群5名および介入群4名がプロトコル不遵守だった。	【神経生理学的検査】 ・選択的再生テスト(SRT)*[9] 6週間の試験食摂取により、遅延自由再生および遅延認識それぞれにおいて、プラセボ摂取に比べ有意に向上した(p<0.04, p<0.01)。 ・ウェクスラー成人知能検査第三版 積木模様検査(WAIS-III BD)*[10] 試験食摂取とプラセボ摂取で差はなかった。 ・ウェクスラー成人知能検査第三版 数字-符号検査(WAIS-III DS)*[11] 試験食摂取とプラセボ摂取で差はなかった。 ・ウェクスラー記憶検査第三版 顔認知検査 IおよびII (WMS-III FIおよびWMS-III FII)*[12] 6週間の試験食摂取により、顔認知 IIの遅延認識において、プラセボ摂取に比べ有意に向上した(p<0.025)。	[フォローアップ自己申告] 6週間の試験食摂取により、プラセボ摂取に比べ試験終了後の記憶力が「向上した」と自覚した参加者が多かった(p=0.05)。	重篤な有害事象:1件(プラセボ摂取)出血性の脳血管障害による脳内出血	有
3	Mix JA, Crews WD Jr. (アメリカ)	Altern. Complement. Med. 2000;6(3):219-229.	An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761 on the neuropsychological functioning of cognitively intact older adults.	ランダム化比較試験	[P]認知機能に問題のない55歳以上の男女 [I]イチョウ葉抽出物の経口摂取 [C]プラセボの経口摂取 [O]神経生理学的検査ほか	アメリカ 治験審査委員会およびリバティエ大学臨床試験倫理委員会承認された。	認知機能に問題がなく、MMSE*[9]のスコアが24以上の55-86歳の男女48名(男性24名、女性24名)。 介入群 24名(平均年齢67.50歳) プラセボ群 24名(平均年齢68.65歳)	EGb761®(Dr. Willmar Swabe GmbH & Karlsruhe, Germany) 60mg/tabletを1日3回摂取した。 180mg/日 <含量> フラボノイド 24% テルペンラクトン 6% 6週間	プラセボ(メチルセルロース) 試験食と外観、味およびにおいに違いがないものを用いた。	記載なし(PPS解析と考えられる) 40名で解析を行った。(介入群20名、プラセボ群20名) 脱落:8名 介入群の女性3名(胸痛、自転車事故による腹痛、頭痛)および男性1名(仕事のストレスにより検査で能力を発揮できなかったと申し出たため)、プラセボ群の女性2名(高血圧、高血糖)および男性2名(プロトコル不遵守、心膜炎)が脱落した。	【神経生理学的検査】 ・SCWT*[7] 試験食摂取において、プラセボ摂取に比べて色名呼称検査で成績が有意に向上した(p<0.03)。 ・トレイルメイキングテスト(TMT) パートAおよびB*[13] ・ウェクスラー記憶検査法 論理的記憶 I および II (WMS-R LM I および II)*[14] ・ウェクスラー記憶検査法 視覚的再現性 I および II (WMS-R VR I および II)*[15] 以上の検査項目においては、試験食摂取とプラセボ摂取で差はなかった。	[自覚症状に関する質問] 思い出す能力についての質問で、試験食摂取で「なんとなく向上した」もしくは「より向上した」と答えた参加者がプラセボ摂取に比べて有意に多かった(p<0.03)。	重篤な有害事象は発生しなかった。	有

4	Santos RF, Galduróz JC, Barbieri A, Castiglioni ML, Ytaya LY, Bueno OF. (ブラジル)	Pharmacopsychiatry. 2003;36(4):127-133.	Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba.	ランダム化比較試験	[P]認知症発症していない高齢者 [I]イチョウ葉抽出物の経口摂取 [C]プラセボの経口摂取 [O]SPECTによる大脳の血流、血液粘度、認知機能	ブラジル サンパウロ連邦大学(UNIFESP)の医療倫理委員会承認された。	新聞広告で募集した、MMSE[*8]のスコアが24以上(23以下は除外)の健康な60-70歳の男性ボランティア50名。 介入群 25名 プラセボ群 25名	80mg/日(就寝前摂取) <含量> フラボノイド 24% テルペンラクトン 6.1% (ピロバライド 2.7% ギンコライドA 1.7%, ギンコライドB 0.9%, ギンコライドC 0.8%) 8ヶ月間	プラセボ(配合詳細は不明) 外観は試験食と見分けがつかないものを使用。	記載なし(PPS解析と考えられる) 試験終了:48名(介入群23名、プラセボ群25名) 脱落:2名 介入群の2名が試験食摂取とは無関係の医学的問題があったため脱落。	【大脳血流量】 ・SPECT 試験食摂取により、以下の各部位の血流がプラセボ摂取に比べて有意に増加した。 大脳髄質系:側頭葉内側、大脳基底核1、大脳基底核2(それぞれp=0.04, p=0.04, p=0.02) 左大脳皮質系:前頭部、頭頂部、後頭部(それぞれp<0.0001, p<0.0001, p=0.01) 右大脳皮質系:前頭部、前頭頂部、頭頂部、後頭部(それぞれp<0.0001, p<0.001, p=0.001, p<0.0001) 【血液粘度】 試験食摂取でプラセボ摂取に比べ、血液の粘度が有意に低下した(p<0.0001)。 【認知機能】 ・Corsiブロック課題[*16] 試験食摂取により、プラセボに比べて成績が有意に向上した(順唱課題p<0.001、逆唱課題p<0.0001)。 ・Toulouse-Pieron Concentrated Attention[*17] 試験食摂取によりプラセボ摂取に比べ、摂取後の正答数は有意に増加し、エラー数は有意に減少した(いずれもp<0.001)。 ・単語自由再生[*18] 試験食摂取により、固執によるエラー数、反復によるエラー数およびリスト外侵入単語(リストにない単語)によるエラー数において、プラセボ摂取に比べ有意な減少が認められた(それぞれp<0.001, p=0.001, p<0.001)。 ・WAIS-R 試験食摂取により、単語[*19]、積木模様[*10]、算数[*20]、組み合わせ[*21]、理解[*22]、数字-符号[*11]、類似[*23]において、プラセボ摂取に比べ成績が有意に向上した(それぞれp<0.001, p=0.002, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001)。 ・WMS-R 試験食摂取により、精神統制[*24]において、プラセボ摂取に比べ成績が有意に向上した(時間p<0.001、エラーp<0.001)。 また、言語性対連合[*25]の無関係対語1回目、2回目、および3回目において、プラセボ摂取に比べ成績が有意に向上した(それぞれp=0.001, p<0.001, p<0.001)。 ・レイ複雑図形検査[*26] 試験食摂取により、遅延再生の成績がプラセボ摂取に比べ有意に向上した(p=0.003)。 ・ウイスコンシンカード分類課題[*27] 試験食摂取により、仮説生成機能評価時のエラー数がプラセボ摂取に比べ有意に減少した(p<0.001)。	無	記載なし	有
---	--	---	---	-----------	--	--	---	---	--	---	---	---	------	---

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは**閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。**

- *1 WJ-R: 1989年にWoodcockとJohnsonにより開発された、2歳から90歳以上までの認知能力および習得度を測定する標準化された検査。
- *2 Spot-the-Word: 意味を持つ言葉と持たない言葉がペアで表示されるので、意味を持つほうの言葉を選ぶ。正答数をスコアとする。
- *3 Self-Ordered pointing: 被験者は6~10個の絵が描かれた紙を順番に提示されるので、1枚につき1つずつ絵を選んでいくが同じ絵を選んではいけぬ。また、紙ごとに絵の位置が変わっているため、絵の位置ではなく絵のデザインを覚えておく必要がある。
- *4 OMO: 並んでいる8個のライトのうち3個が光るので、その中で他の2つと最も離れているライト(odd-man-out)を選ぶ。選んだらホームボタンを押して次に移る。ホームボタンを押してからodd-man-outを選ぶまでの時間(decision time)と、odd-man-outを選んでからホームボタンを押すまでの時間(movement time)を測定する。
- *5 IT: 500msの合図(画面に小さい黒丸が表示される)の後、「□」の右か左どちらかの線が長い図が数~数百msの持続時間で表示され、その後画像がマスクされるので、「□」の左右どちらの線が長かったかを答える。これを150回繰り返す。検査時間で情報処理力を評価する。
- *6 POMS: 緊張、抑うつ、怒り、活気、疲労、不安の6つの尺度から気分や感情の状態を検査する。
- *7 SCWT: 意味が一致していない色と文字の組み合わせ(例: 青色で書かれた「赤」という漢字など)に対して色名を言うとき、文字意味がどの程度影響するかを調べる検査。文字の色と意味が一致しているときに比べて、不一致の方が正しい反応までに時間がかかる傾向がある。前頭前野の実行機能を評価する検査である。
- *8 MMSE: 国際的に最も広く用いられている認知症のスクリーニング検査で、見当識、記銘力、注意・計算、言語機能、口頭命令動作、図形模写を評価する。総得点30点で、23点以下を認知症の疑いとする。
- *9 SRT: 無関係な12個の単語を聞いた直後に再生できるかどうかを検査する。次いでヒント付きの再生を行う。更にその30分後に再生を行う。記憶の保持、貯蔵および検索を含む聴覚・言語性記憶を評価する。
- *10 WAIS-III BD: 見本の通りにできるだけ早く積木模様を作る検査。
- *11 WAIS-III DS: 見本に数字と符号がペアで書かれているので、数字と符号の対応を覚える。次いで、数字とペアになる空欄に当該数字とペアになる符号をできるだけ早く書き込んでいく検査。
- *12 WMS-III F: 人の顔の即時記憶(I)および遅延記憶(II)を測定する検査。
- *13 TMT: ランダムに配置された数字を1から25まで昇順に結ぶパートAと「1→A→2→B」のように数字とアルファベットを交互に結んでいくパートBからなり、脳の全体的な機能を評価する。
- *14 WMS-R LM: 物語を聞き、聞いた直後(I)および30分後(II)に内容を思い出して言えるかどうかを検査する。
- *15 WMS-R VR: 図形を見て、見た直後(I)および30分後(II)にその図形を思い出して書けるかどうかを検査する。
- *16 Corsiブロック課題: 検査図版に書かれた9つの正方形が順番に指されていくので、それを見た後被験者が同じ順番で指していく順唱課題と逆の順番で指していく逆唱課題からなる。答えられた数をスコアとする。空間性記憶を検査する。
- *17 Toulouse-Pieron Concentrated Attention: 試験用紙の上側に3つの立方体がテンプレートとして描かれている。被験者は、複数の立方体の並びからテンプレートと同じ並びを5分以内に発見する。正答数とエラー数で評価する。集中力の持続を検査する。
- *18 単語自由再生: 単語リストを見た後に再生する検査で、再生できた単語数およびエラー数をスコアとする。エラーには固執によるエラー、同じ単語の繰り返し(反復)によるエラー、リスト外の単語を答える(リスト外侵入)エラーなどがある。
- *19 WAIS-R 単語: 提示された単語の意味を答えていくことで、語彙の豊富さと理解度を調べる検査。
- *20 WAIS-R 算数: 基礎的な計算問題を時間内に答える検査。
- *21 WAIS-R 組み合わせ: 複数の紙片を用いて意味のある形や模様を作り出す検査。
- *22 WAIS-R 理解: 社会の常識、日常生活の知識を問う検査。
- *23 WAIS-R 類似: 2つの概念における類似性を答える検査。
- *24 WMS-R 精神統制: 20から1までの数字を素早く逆唱する検査。
- *25 WMS-R 言語性対連合: いくつかの単語のペアを聞いた後、示された単語とペアになるべき単語を答える。意味的に関連のある単語のペア(有関係対語)と関連が希薄な単語のペア(無関係対語)の2種類がある。
- *26 レイ複雑図形検査: 線と円で構成された複雑な図形を、見ながらの模写、見た直後に思い出ししながら描く即時再生、一定の時間(一般的には3分間)が経過した後思い出ししながら描く遅延再生からなる。
- *27 ウイスコンシンカード分類課題: 4種類の色、数字、形からなるカードを規準に従い分類していく検査で、仮説生成(分類基準を推測する)と反応切り替え機能(基準が変更されたときの順応性)を測定する。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名: イチョウ葉 脳内 α (アルファ)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Mathis CA, Kuller LH, Klunk WE, Snitz BE, Price JC, Weissfeld LA, Rosario BL, Lopresti BJ, Saxton JA, Aizenstein HJ, McDade EM, Kamboh MI, DeKosky ST, Lopez OL.	Ann. Neurol. 2013; 73(6): 751-761.	In vivo assessment of amyloid- β deposition in non-demented very elderly subjects.	主要アウトカムがアミロイド β 沈着であるため。
2	Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, Saxton J, Lopez OL, Dunn LO, Sink KM, DeKosky ST; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators.	JAMA. 2009;302(24):2663-2670.	Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial.	介入期間中に死亡するなど基礎体力に問題のある方も含む超高齢者(72~96歳)を対象としているため。
3	Hartley DE, Heinze L, Elsabagh S, File SE.	Pharmacol. Biochem. Behav. 2003;75(3):711-720.	Effects on cognition and mood in postmenopausal women of 1-week treatment with Ginkgo biloba.	参加者が他のサプリメント(ビタミン、ミネラル、魚油など)を服用しているため。
4	Nathan PJ, Ricketts E, Wesnes K, Mrazek L, Greville W, Stough C.	Hum. Psychopharmacol. 2002; 17(1):45-49.	The acute nootropic effects of Ginkgo biloba in healthy older human subjects: a preliminary investigation.	単回摂取90分後の評価であるため、機能性関与成分の体内曝露が不十分であると判断。
5	Rigney U, Kimber S, Hindmarch I.	Phytother. Res. 1999;13(5):408-415.	The effects of acute doses of standardized Ginkgo biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers.	2日間摂取直後の評価であるため、機能性関与成分の体内曝露が不十分であると判断。
6	Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R.	JAMA. 2002;288(7):835-840.	Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial.	ランダム化に問題がある等のコメントが同誌に掲載され(Arnold AR. JAMA. 2003;289(5):546)、それに対する著者らの明確な返答がないため。
7	Elsabagh S, Hartley DE, File SE.	J. Psychopharmacol. 2005; 19(2):173-181	Limited cognitive benefits in Sturge +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba.	閉経女性がイチョウ葉抽出物を摂取した際の抗うつ作用(メンタルフレキシビリティ)の報告のため。

8	Lewis JE, Melillo AB, Tiozzo E, Chen L, Leonard S, Howell M, Diaz J, Gonzalez K, Woolger JM, Konefal J, Paterson E, Barnes D.	BMC Complement Altern. Med. 2014; 14: 43 PMID: PMC3916807	A double-blind, randomized clinical trial of dietary supplementation on cognitive and immune functioning in healthy older adults.	イチョウ葉抽出物の単独摂取ではないため。
---	---	---	---	----------------------

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名: イチョウ葉 脳内 α (アルファ)

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省 健康日本21企画検討会 健康日本21計画策定検討会 “21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)について 報告書” 平成21年
2	佐々木啓子ら, “イチョウ葉エキスの薬理活性,” 千葉科学大学紀要. 2012; 5:61-67.
3	国立健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 イチョウ https://hfnet.nih.go.jp/contents/indiv.html
4	“「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告(2012年4月、消費者庁)”
5	福井次夫ら, “「Minds 診断ガイドライン作成の手引き 2014」,” 医学書院.
以下、評価対象論文4報の定性的研究レビューで使用した参考文献	
6	杉下守弘, “認知機能評価バッテリー,” 日老医誌. 2011;48:431-438.
7	一般社団法人 日本神経学会 “認知症疾患治療ガイドライン 2010” および “認知症疾患治療ガイドライン コンパクト版2012”
8	CANTAB. http://www.cambridgecognition.com/ Cambridge Cognition Ltd.
9	Flowers et al. “The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set,” Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1985;48:517-529.
10	Joseph et al. “Self-ordered pointing in children with autism: failure to use verbal mediation in the service of working memory?,” Neuropsychologia. 2005; 43: 1400-1411.
11	McLeod et al. “An automated version of the digit symbol substitution test(DSST),” Behavior. Research Methods & Instrumentation. 1982;14(5):463-466.
12	Numan et al. “Use of the California Verbal Learning Test to Detect Proactive Interference in the Traumatically Brain Injured,” Journal of Clinical Psychology. 2000; 56(4): 553-562.
13	Razeaian et al. “Effects of iron supplementation twice a week on attention score and haematologic measures in female high school students,” Singapore Med. J. 2014;55(11):587-592.
14	Scotland et al. “Cognitive functioning in newly presenting patients with supratentorial intracranial tumors: is there a role for inspection time?” Neuro-Oncology. 2012;14(3):360-367.
15	Yuspeh et al. “Spot-the-Word: A Measure for Estimating Premorbid Intellectual Functioning,” Archives of Clinical Neuropsychology. 2000; 15(4): 319-326.

16	加戸陽子ら, “Wisconsin cardsorting testの諸手法と発達障害への臨床応用,” 岡山大学教育学部研究集録. 2004;第125号:35-42.
17	惠羅修吉, “発達障害児を対象とした語想起課題による実行機能の評価,” 発達支援研究. 2008;12:19-35.
18	神谷信一郎ら, 数唱テストによる認知症スクリーニングの検討,” 生体医工学. 2011;49(6): 952-956.
19	八杉美奈ら, “Rey-Osterrieth 複雑図形の再生における部位別難易度—大学生での検討—,” 愛媛大学教育学部紀要. 2008;55:75-77.
20	林裕子ら, “大学生におけるワーキングメモリトレーニングの効果とその持続性・汎化性の検証,” J. Fac. Edu. Saga Univ. 2014;19(1):71-94.
21	眞田敏ら, “Trail Making Test 指標の発達的変化の検討,” 岡山大学大学院教育学研究科研究集録. 2012;第150号:9-16.
22	山口修平, “前頭葉と記憶 神経内科の立場から,” 高次脳機能研究. 2007;27(3): 222-230.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	非疾病罹患患者
介入	イチヨウ葉抽出物の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響
-------	--------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究			バイアスリスク*					非直接性*					各群の前後の値								介入群 vs 対照群		コメント							
研究コード	著者, 年	研究デザイン	①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)		介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値		
			1	Burns et al. 2006	ランダム化比較試験	0	0	0															-1						PPS	-1
																			結晶性能力*2	544	546	2		546	550	4		2	NS	
																			短期記憶	508	512	4		505	511	6		2	NS	
																			認知処理速度	511	513	2		516	519	3		1	NS	
																			記憶の長期貯蔵と検索	490	496	6		490	500	10		4	0.04	
																			遅延再生	489	495	6		488	501	13		7	NS	
																			Spot-the-Word	39.5	40.4	0.9		41.3	43.4	2.1		1.2	NS	
																			Self-Ordered pointing	8.8	8.0	-0.8		8.6	7.9	-0.7		0.1		
																			OMO	decision time	758	723	-35		700	690	-10		25	
																				movement time	257	242	-15		258	249	-9		6	
																			IT		100	91	-9		100	86	-14		-5	NS
2	Mix et al. 2002	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	PPS	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0		SRT	即時自由再生						15.27		1.09	NS		
																			長期貯蔵						19.97		1.53	NS		
																			短期再生						-6.73		-0.66	NS		
																			長期検索						22.00		1.75	NS		
																			一貫性のある長期検索						24.82		0.56	NS		
																			ランダムな長期検索						-2.81		1.20	NS		
																			休憩後の再生						1.04		-0.28	NS		
																			遅延自由再生						1.69		0.56	<0.04		
																			遅延認識						0.43		0.27	<0.01		
																			WAIS-III BD						2.29		0.41	NS		
																			WAIS-III DS						4.53		1.01	NS		
																			WMS-III F I						3.72		0.11	NS		
																			WMS-III F II						3.48		1.23	<0.025		

エビデンス総体の質評価シート

商品名: イチョウ葉 脳内α(アルファ)

対象	非疾病罹患患者
介入	イチョウ葉抽出物の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体								各群の前後の値							介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差			
認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる肯定的所見	ランダム化比較試験/4	-1	0	0	-1	-1	非該当	55~79歳 WJ-R	記憶の長期貯蔵と検索	490	496	6	490	500	10	4	
								SRT	遅延自由再生			1.13			1.69	0.56	
									遅延認識			0.16			0.43	0.27	
								WMS-III FII	遅延記憶			2.25			3.48	1.23	
								SCWT	色名呼称			0.05			5.30	5.25	
								Corsi ブロック課題	順唱			約0.7*			約2.4*	約1.7	
									逆唱			約-0.2*			約1.8*	約2.0	
								単語自由再生	固執によるエラー			約1.5*			約-2.2*	約-3.7	
									反復によるエラー			約0.7*			約-0.2*	約-0.9	
									リスト外侵入単語によるエラー			約1.0*			約-1.9*	約-2.9	
								WAIS-R	理解	24.1	18.2	-5.9	20.8	24.7	3.8**	9.7	
									数字-符合	38.7	32.6	-6.2**	30.3	39.8	9.4**	15.6	
								WMS-R	言語性対連合(無関係対語)	トライアル1	1.1	0.5	-0.7**	0.1	1.4	1.3	2.0
										トライアル2	1.2	1.3	0.1	0.5	2.2	1.7	1.6
										トライアル3	1.4	1.5	0.1	0.9	2.8	1.9	1.8
レイ複雑図形検査	遅延再生	8.8	11.1	2.3	5.9	13.8	7.9	5.6									
ウイスコンシンカード分類課題	仮説生成機能評価時のエラー数	8.5	12.0	3.5	4.6	1.1	-3.5	-7.0									

・抽出した無作為化コントロール試験4報はいずれも、認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる肯定的所見を少なくとも1つ以上含んでいた。

*: グラフから読み取った値を記入した。
 **: 論文の表から数値を直接転載した(数字丸めを考慮せず)。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: イチョウ葉 脳内 α (アルファ)

リサーチ クエスション	健康な方がイチョウ葉抽出物を経口摂取した場合、加齢に伴う認知機能の低下に影響を及ぼすか。
P	非疾病罹患患者
I(E)	イチョウ葉抽出物の経口摂取
C	プラセボの経口摂取

アウトカム	加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響
バイアスリスクのまとめ	評価対象論文から読み取り切れない項目もあるが、結論に影響を及ぼす無視できないリスクは無かった。
非直接性のまとめ	評価対象とした4報はすべて健康な中年期～高年期の方を対象としていた。試験食はいずれもイチョウ葉抽出物の直接的な影響を評価できる配合であり、プラセボを対照としていた。また、アウトカムはいずれも加齢に伴う認知機能の低下に及ぼす影響を測定しており、その他大脳血流量や血液粘度など認知機能改善メカニズムに関連のある項目も測定していた。 非直接性に問題はないものと判断する。
非一貫性その他のまとめ	肯定的・否定的内容及び研究デザインを問わず総合的観点に基づきデータベース検索を行い、適格基準への合致を精査した結果、4報を評価対象として抽出した。出版バイアスのリスクは完全に否定できないことから中程度とした。また評価対象としたいずれの4報も、認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる検査において、一貫して肯定的な結果であるといえるが、4報すべてが異なる評価法を使用しているため非一貫性は中程度と判断した。
コメント	抽出した4報中3報(採用文献2,3,4)は、参加者の組み入れ時に認知症のスクリーニング検査(MMSE)を行い、認知症が疑われる23点以下でないことを基準の1つとしていた。 他1報では精神系薬物を服用していないことを組み入れ基準としていた。 いずれの4報も参加者の条件はリサーチクエスションに合致していると考ええる。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名: イチョウ葉 脳内 α (アルファ)

1. 表示しようとする機能性

本品にはイチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトンが含まれます。イチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトンには加齢によって低下する脳の血流を改善し、認知機能の一部である記憶力(言葉・物のイメージ・体験を覚え、思い出す能力)の維持や判断の正確さを向上させることが報告されています。

2. 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性

リサーチクエスト「健康な方がイチョウ葉抽出物を経口摂取した場合、加齢に伴う認知機能の低下に影響を及ぼすか」を設定し、研究レビューを行った。その結果、プラセボ対照ランダム化比較試験を4報抽出した。当該4報はいずれも認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に関わる検査項目の少なくとも1つ以上で肯定的な内容を含んでいた。

評価対象の4報は、1日あたり80~180mgのイチョウ葉抽出物を経口摂取しており、すべて外国人を対象とした試験であった。いずれの実施場所の教育水準や生活環境などのレベルは本邦と大きな差異は無いと考えられるため、本機能性の日本人への外挿は可能であると判断する。また、使用していたイチョウ葉抽出物は、いずれもフラボノイド配糖体24%以上、テルペンラクトン6%以上に規格化されたものであり、届出品との同等性は良好であると判断する。安全性にも問題はないことを確認した。

これらのことから、中年期から高年期の日本人がイチョウ葉抽出物を1日あたり80~180mg摂取した場合、認知機能のなかで記憶の保持・検索・再生に役立ち、かつ安全であると纏めた。

一日摂取量を勧告のうえ、上記の機能性を表示することには妥当性があると結論する。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。