

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：記憶サポート

安全性評価シート

食経験の評価

<p>①喫食実績による食経験の評価</p>	<p>(喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載)</p>	
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2次情報</p>	<p>(データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>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 (「いちょう葉エキス」として調査を行った。)</p> <p>イチョウ葉エキスの経口摂取時の安全性について、2次情報^{1) 2)}に、「安全性については、出血傾向、まれに胃腸障害、アレルギー反応を起こすことがあるが、規格化されたイチョウ葉製剤は適切に用いれば経口摂取でおそらく安全である。ただし、市場には品質に自主規格基準のある医薬品グレードのものと同様の粗悪品も混在しているため注意が必要である。特にイチョウ葉中に含まれるギンコール酸はアレルギーを起こすことから、規格品ではその含量が5 ppm以下に規制されている。」¹⁾「経口で適切に摂取する場合、おそらく安全である。規格化されたイチョウ葉エキスは数週間から6ヵ月までの臨床試験において安全に使用されている。」²⁾と記載されている。また、経口摂取時の投与量は、「認知症患者に対して1日120～240mg、健康な青年における認知機能の改善に対して120～600mg」²⁾と記載されている。</p> <p>イチョウ葉エキスの規格については、2次情報において、「規格化されたイチョウ葉エキスは、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体22～27%、イチョウ葉由来テルペンラクトン5～7%を含む。」²⁾と記載されており、日本国内ではJHFA健康補助食品規格基準集^{a)}において、欧米と同様にイチョウ葉由来フラボノイド配糖体(24%以上)やイチョウ葉由来テルペンラクトン(6%以上)、ギンコール酸(5ppm以下)を規定したイチョウ葉エキス食</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>品の品質規格基準が設定され、1日摂取目安量は60～240mgと記載されている。</p> <p>以上より、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチョウ葉由来テルペンラクトンが規格化されたイチョウ葉エキスの経口摂取は、適切に用いれば問題ないと考えられる。当該製品に使用されているイチョウ葉エキスは、上記と同様に規格化されており、1日当たりの摂取量も前述の目安量の上限以下のため、適切に用いれば安全性に問題無いと考えられる。</p> <p>ただし、妊娠・授乳中の安全性については信頼できる十分な情報がないため、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「妊娠・授乳中の方、お子様は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>また、アレルギー反応はかゆみや発疹の他、重篤な症状が発現する可能性があることから、当該製品の機能性関与成分に起因したアレルギーにも、注意が必要であると考え。包材に、摂取上の注意として「原材料をご参照の上、食物アレルギーのある方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促している。</p> <p>当該製品摂取中の健康被害について、今後、情報を収集し、必要に応じて情報開示する体制を整えている。</p> <p>(参考文献)</p> <p>a) 公益財団法人日本健康・栄養食品協会, JHFA 健康補助食品規格基準集, イチョウ葉エキス食品品質規格基準, (2009).</p>
	<p>③ 1次情報</p>	<p>(データベース名)</p> <p>1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース</p> <p>2) Natural Medicines</p> <p>(1次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		(参考文献一覧) 1. 2. 3.
		(その他)

安全性試験に関する評価

既存情報による安全性試験の評価	④ 2次情報	(データベースに情報が「あり」の場合：安全性に関する評価の詳細を記載すること)
		(データベース名)
安全性試験の実施による評価	⑤ 1次情報 (各項目は1次情報「あり」の場合に詳細を記載)	(調査時期)
		(検索条件)
		(検索した件数)
		(最終的に評価に用いた件数と除外理由)
		(安全性の評価)
		(参考文献一覧) 1. 2. 3.
		(その他)
⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験		

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	⑦臨床試験	

（安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。）

機能性関与成分の相互作用に関する評価

<p>⑧医薬品との相互作用に関する評価</p>	<p>（相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）</p> <p>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 （「いちょう葉エキス」として調査を行った。）</p> <p>【各相互作用の評価】</p> <p>◆ワルファリンとの相互作用</p> <p>〔2次情報〕</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康な男性 12 名 (20～36 歳) を対象とした単盲検クロスオーバー無作為化試験において、ワルファリン 25mg 単回投与の前 7 日間、あるいはその 7 日後までイチョウの乾燥抽出物を含む製品（イチョウ葉 4g に相当）、またはショウガを含む製品（ショウガ根茎粉 1.2 g に相当）を 1 日 3 回摂取させたところ、イチョウ製品とショウガ製品にはワルファリンの薬物動態や薬理効果に影響が認められず、またそれぞれ単独でも血液凝固能や血小板凝集能に影響は認められなかったという報告がある¹⁾。 イチョウ葉はワルファリンの抗凝固作用を増強させて出血のリスクを高める。イチョウは抗血小板効果を持つと考えられており、ワルファリンと併用すると相加的に影響する可能性がある。また、イチョウ葉抽出物がワルファリン代謝酵素である CYP2C9 を阻害する可能性があるという報告もいくつかある。これにより、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。しかし、健常人での試験で、イチョウは INR やワルファリンの薬物動態や薬力学作用に対して何の影響もないことが示唆された。また、規格化されたイチョウ抽出物を用いた 18 の研究のメタ解析（対象者 1985 人、摂取量 60～480mg/日、最長 32 週間摂取）でも、血小板凝集、フィブリノゲン濃度、PT/aPTT に有意な影響はみられなかった。また、予備的試験において、INR が安定した患者では
-------------------------	---

イチョウがワルファリンの効果をほとんど増強させないということが示唆された。しかし、矛盾するこれらの結果は小規模試験での結果であり、短期間の研究ではイチョウの軽度もしくは中等度の出血リスクを予測できないだろう。新たな知見が出るまでは、イチョウを摂取している患者は INR をモニターする必要がある²⁾。

〔評価〕

2 次情報^{1) 2)} において、イチョウがワルファリンの抗凝固作用を増強させたり、血中濃度を増加させたりする可能性が記載されている。一方、併用によりワルファリンの薬物動態に影響せず、INR 上昇もみられなかったヒト試験も記載されている。ただし、相互作用が生じた場合、出血により重篤な症状を呈する可能性がある。従って、ワルファリンを服用中の方は注意が必要であると考えられる。包材に、「ワルファリンなどの血液凝固阻害薬を服用中の方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促す。

◆抗凝固薬との相互作用

〔2 次情報〕

- ・健康な男性 24 名（平均 24.1±4.3 歳、韓国）を対象としたオープン試験において、チクロピジン 250mg とイチョウ葉エキス 80mg を単回投与したところ、48 時間以内の出血時間、血小板凝集、チクロピジンの薬物動態に影響はなかったという報告がある¹⁾。
- ・人口ベースの後ろ向き研究（台湾）において、イチョウ葉エキス処方薬と抗血小板薬や抗血液凝固薬（シロスタゾール、クロピドグレル、チクロピジン、ワルファリン）の同時処方出血リスクに影響を与えなかったという報告がある¹⁾。
- ・健康な男性 34 名（平均 24.3±2.5 歳、韓国）を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ比較試験において、シロスタゾール（抗血小板薬）100 mg とイチョウ葉抽出物 80mg を 2 回/日、7 日間摂取させたところ、血中のシロスタゾールおよびその代謝物濃度、血小板凝集、出血時間に影響は認められなかったという報告がある¹⁾。
- ・70 歳男性（アメリカ）がアスピリン 325mg とイチョウ葉エキス 80mg を 1 週間毎日併用したところ、突発性の前眼房出血をおこした¹⁾。
- ・抗血小板薬・抗血液凝固薬を服用中の方は注意が必要¹⁾。
- ・イチョウ葉は抗血小板薬または抗凝固薬との併用で血小板の凝固作用を減弱させ、出血のリスクを高める。これは、イチョウの成分であるギンコライド B が血小板活性因子 (PAF) の結合部位で置換することにより、凝固作用が減弱するためと考えられている。イチョウを摂取

した患者が重篤な出血を起こした症例報告がいくつか報告されている。しかし、短期間のイチヨウ葉抽出物（EGb 761）の摂取は血小板凝集を抑制しないことを示唆する報告もある。健常男性がイチヨウ葉抽出物（EGb 761）160mgを1日2回、7日間摂取してもプロトロンビン時間は短縮しなかった報告がある。また、規格化されたイチヨウ抽出物を用いた18の研究のメタ解析（対象者1985人、摂取量60～480mg/日、最長32週間摂取）でも、血小板凝集、フィブリノゲン濃度、PT/aPTTに有意な影響はみられなかった。さらに、イチヨウとクロピドグレル（血小板凝集抑制薬）を単回投与した試験でも、出血時間の有意な延長はみられなかった。同様に、イチヨウ抽出物80mgとチクロピジン（Ticlid）250mgの単回投与でも、出血時間や血小板凝集に有意な影響はみられなかった。イチヨウが血小板凝集に有意な影響を及ぼすのは、イチヨウ摂取後、少なくとも2～3週間かかると考えられる。新たな知見が出るまでは、抗血小板薬や抗凝固薬を服用中の患者が高用量のイチヨウを摂取する場合は注意が必要である²⁾。

〔評価〕

2次情報^{1) 2)}において、イチヨウを摂取した患者が重篤な出血を起こした報告がいくつか記載されている。一方、イチヨウと血小板凝集抑制薬を投与しても出血時間や血小板凝集に有意な影響がみられなかった報告も記載されている。ただし、相互作用が生じた場合、出血により重篤な症状を呈する可能性がある。従って、抗凝固薬を服用中の方は注意が必要であると考えられる。包材に、「ワルファリンなどの血液凝固阻止薬を服用中の方は摂取しないでください。」と記載し、注意を促す。

◆エファビレンツとの相互作用

〔2次情報〕

- ・エファビレンツによるHIV感染の治療を受けている47歳男性（オランダ）が、イチヨウ葉抽出物を数ヶ月間摂取したところ、イチヨウ葉抽出物中のテルペノイドによりCYP3A4やP-糖タンパク質が誘導され、血漿エファビレンツ濃度が減少した¹⁾。
- ・ジドブジン、ラミブジン、エファビレンツによるHIV感染治療を10年間続け、症状が安定していた41歳男性（カナダ）が、イチヨウ葉サプリメント300mg/日を2ヶ月間摂取したところ、CD4細胞数が増加し、サプリメント摂取中止後、改善した¹⁾。
- ・イチヨウを摂取している患者においてエファビレンツ濃度の低下とウイルス量の増加が認められたという症例報告が1件ある。14ヶ月の間にエファビレンツ濃度が50%以上低下したHIV陽性の男性は、この期

間中、イチョウ抽出物を摂取していた。HIV-1 の RNA も 50 以下から 1500 以上まで増加した。イチョウ由来テルペノイドが CYP3A4 または P 糖タンパクを誘導することで薬物の血中濃度を低下させたことが示唆されている。イチョウとエファビレンツを併用している患者では、治療反応と血中ウイルス量の変化をモニターするべきである²⁾。

〔評価〕

2 次情報^{1) 2)} において、2 件の症例報告が記載されている。エファビレンツを服用中の方は念のため注意が必要であると考え、症例報告 2 報のみの報告であるためエビデンスは弱い。従って、エファビレンツと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆ヒドロクロロチアジドとの相互作用

〔2 次情報〕

- ・ヒドロクロロチアジドとイチョウを併用した患者が高血圧を発現した 1 件の症例報告がある。これらを併用している患者は高血圧が憎悪する可能性がある、モニターするべきである²⁾。

〔1 次情報〕

ヒドロクロロチアジドとの相互作用の報告は検索されなかった。

〔評価〕

2 次情報²⁾ に記載されているのは、症例報告 1 件のみであった。文献検索³⁾ においても相互作用の報告は検索されなかったため、科学的根拠は低いと評価した。従って、ヒドロクロロチアジドと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆イブプロフェンとの相互作用

〔2 次情報〕

- ・イチョウは抗血小板作用をもち、自然出血を起こしたいくつかの症例と関連している。イチョウとイブプロフェンを併用すると相加的な抗血小板作用により出血のリスクが増加する。症例報告が 1 件ある。71 歳の男性がイチョウ抽出物 40mg を 1 日 2 回、2 年半、摂取していた。イブプロフェン (600mg/日) を服用した 4 週間後、致命的な脳内出血が起こった。しかし、イチョウの抗血小板作用については、疑問が残る。メタ分析や他の試験で、規格化されたイチョウ抽出物 80mg~480mg を最長 32 週摂取しても抗凝固作用がみられなかったことが報告されている^{1) 2)}。

〔1 次情報〕

2 次情報と同じ報告が 1 件検索された。

〔評価〕

2 次情報^{1) 2)}に記載されているのは、症例報告 1 件のみであった。文献検索³⁾においても、その他の報告は検索されなかったため、科学的根拠は低いと評価した。従って、イブプロフェンと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆チアミンとの相互作用

〔2 次情報〕

- ・ 38 歳女性（ブラジル）がチアミン 900mg/日とイチョウ葉 240mg/日を 4 年間摂取したところ、脳出血をおこした¹⁾。

〔1 次情報〕

2 次情報と同じ報告が 1 件検索された。

〔評価〕

2 次情報¹⁾に記載されているのは、症例報告 1 件のみであった。文献検索³⁾においても 2 次情報相互作用の報告は検索されなかったため、科学的根拠は低いと評価した。従って、チアミンと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆アルプラゾラムとの相互作用

〔2 次情報〕

- ・ イチョウはアルプラゾラムの効果を減弱する可能性がある。イチョウ抽出物 120mg を 1 日 2 回摂取すると、アルプラゾラム値は約 17%低下するようである。しかし、イチョウはアルプラゾラムの排出半減期を短くすることはないようだ。このことは、イチョウがアルプラゾラムの肝代謝を誘導しているというより、吸収を低下させていることを示唆している²⁾。

〔1 次情報〕

2 次情報と同じ報告が 1 件検索された。

〔評価〕

2 次情報²⁾に記載されている報告は、当該製品の 1 日摂取目安量に比

べて試験量が多い（240mg/日）。文献検索³⁾においても、2次情報相互作用の報告は検索されなかった。従って、当該製品がアルプラゾラムと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆トラゾドンとの相互作用

[2次情報]

- ・イチョウ葉抽出物とトラゾドンの併用は昏睡と関連がある。1つの症例において、アルツハイマーの患者がトラゾドン 20mg 1日2回とイチョウ葉抽出物 80mg を1日2回服用したところ、昏睡に陥った。フルマゼニルの投与で昏睡は回復した。昏睡は過剰な GABA 作動性活性の誘導により起こった可能性がある。イチョウフラボノイドは GABA 作動性活性を持ち、ベンゾジアゼピン受容体に直接作用すると考えられている。イチョウはまたトラゾドンの GABA 作動性代謝物への代謝を増加させるが、これはおそらく CYP3A4 の代謝を誘導することによる²⁾。

[1次情報]

2次情報と同じ報告1件と、レビュー2件^{4) 5)}が検索された。

[評価]

2次情報²⁾に記載されているのは症例報告1件のみで、科学的根拠が弱い。また、文献検索³⁾において検索されたレビュー2件^{4) 5)}とも、2次情報で引用されている報告を引用していた。従って、トラゾドンと相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆抗痙攣薬・発作閾値低下薬との相互作用

[2次情報]

- ・てんかんによる痙攣性発作が良好にコントロールされている患者2名（78歳男性、84歳女性、オーストラリア）が通常の薬物と併用して、イチョウ葉抽出物を 120 mg/日、12～14日摂取したところ、発作が再発した¹⁾。
- ・抗痙攣薬の作用に影響を与えることがある¹⁾。
- ・イチョウ種子を摂取すると、種に含まれるギンコトキシンが痙攣発作を誘発する可能性がある。多量のギンコトキシンは神経毒性と痙攣発作の原因になり得る。ギンコトキシンはイチョウの葉よりも種に多く含まれている。イチョウ葉抽出物には微量のギンコトキシンが含まれている。イチョウ葉やその抽出物に含まれるギンコトキシンは毒性の原因にはならないようである。しかし、痙攣の既往歴がない患者でも、

癲癇がよくコントロールされている患者でも、イチョウ葉摂取後に痙攣が起こったという話が報告されている。理論的に、イチョウ摂取により抗痙攣薬の効果が弱まる可能性がある²⁾。

〔評価〕

2次情報^{1) 2)}において、ギンコトキシンが痙攣発作を誘発する可能性が記載されているが、当該製品にはギンコトキシンが含まれていないことを確認している。また、記載内容は症例報告であり、理論的に考えられる相互作用として記載されている。従って、抗痙攣薬や発作閾値低下薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆血糖降下薬との相互作用

〔2次情報〕

- ・インスリンの作用に影響を与えることがあるので、インスリン使用中の人は血糖値とインスリン濃度をモニターすること¹⁾。
- ・イチョウ葉抽出物は2型糖尿病の患者においてインスリンの分泌と代謝を変化させ、血糖値に影響を与えるようである。イチョウの効果は患者のインスリンや治療の状態によって異なるようである。高インスリン血症で食事療法をしている糖尿病患者では、イチョウ摂取がインスリンや血糖値に有意な影響を及ぼすことはないようである。高インスリン血症で経口血糖降下剤を服用している患者がイチョウを摂取すると、経口糖負荷試験においてインスリン濃度の低下と血糖値上昇がみられるようである。これはおそらく、肝臓でのインスリン代謝が亢進するためだと考えられる。膵臓が疲弊している患者では、イチョウ摂取が膵臓細胞を刺激してインスリンとCペプチド値を上昇させるが、糖負荷試験において血糖値の有意な変化はみられない。理論的に、イチョウ摂取は糖尿病治療薬への反応を変化させる。2型糖尿病の患者には、注意してイチョウを摂取するよう忠告すべきである²⁾。

〔評価〕

2次情報^{1) 2)}において、理論的に考えられる相互作用として記載されており、血糖値への影響まで確認した報告は少ない。また、血糖値に影響があった報告は規模が小さく、科学的根拠は低いと評価した。従って、血糖降下薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆抗うつ薬との相互作用

〔2次情報〕

- ・*in vitro*と*ex vivo*の試験でイチョウがシナプトソームにおけるセロ

トニンの再取り込を増加させることが示唆されている。理論的に、セロトニン作動性抗うつ剤をイチョウと併用すると、抗うつ剤の作用が減弱する可能性がある²⁾。

〔評価〕

2次情報²⁾において、*in vitro*と*ex vivo*の試験での報告が記載されているが、ヒト試験の報告は記載されていない。*ex vivo*までの試験のため、科学的根拠は低いと評価した。従って、抗うつ薬と相互作用を起こす可能性は低いと考える。

◆CYP 基質薬との相互作用

〔2次情報：ヒトでの報告（臨床試験、症例報告）〕

CYP3A4 基質薬

- ・健康な成人 13 名（中央値 29.5 歳、アメリカ）を対象とした前後比較試験において、イチョウ葉エキス 120mg×2 回/日を 28 日間摂取させ、ミダゾラム（CYP3A 基質）8mg を単回投与したところ、ミダゾラムの血中濃度（AUC）低下が認められたという報告がある¹⁾。
- ・動物試験やいくつかの臨床試験で、イチョウ葉抽出物とニフェジピンをいずれも経口で併用する場合、ニフェジピンの血中濃度が上昇し、頭痛、眠気、顔面紅潮などの副作用増加が誘発されることが示唆されている。しかし、イチョウの経口摂取による影響は、ニフェジピンを静注した場合の薬物動態には、影響を及ぼさないようである²⁾。
- ・健康な男性 14 名（平均 22.9±2.1 歳、中国）を対象としたオープンラベルクロスオーバー無作為化比較試験において、シンバスタチン 40 mg/日とイチョウ葉抽出物 120 mg×2 回/日を 14 日間併用させたところ、血中のシンバスタチン濃度（AUC、Cmax）の低下が認められたが、シンバスタチン酸（活性体）濃度やコレステロール低下作用に影響は認められなかった^{1) 2)}。
- ・イチョウ葉抽出物はアトルバスタチンのクリアランスを増加させ、アトルバスタチンの AUC を 10%、Cmax を 14%、低下させた。しかし、コレステロール合成や吸収への影響はみられなかった。より多くの情報が得られるまで、アトルバスタチン服用中の患者がイチョウを摂取する場合は、注意を促す必要がある²⁾。

CYP2D6 基質薬

- ・イチョウ葉抽出物が CYP2D6 を中程度 (9%) に阻害するという予備的な報告がある。これは CYP2D6 で代謝される薬物の血中濃度を臨床的に意味のあるほど変化させるものではないと考えられる。予備的な臨床研究においても、イチョウは CYP2D6 の基質であるドネペジルに有意な影響

を与えないことが示唆されている。他の臨床試験でも、イチョウが CYP2D6 を阻害しないことが示唆されている。新たな知見が出るまでは、CYP2D6 の基質である薬剤を服用中の患者がイチョウを摂取する際は、注意すべきである²⁾。

CYP1A2 基質薬

- ・イチョウ葉はチトクローム P4501A2 (CYP1A2) 酵素を軽度 to 阻害するという予備的な報告がある。しかし、臨床試験においてイチョウは CYP1A2 に影響しない可能性があることが示唆された。新たな知見が出るまでは、これらの酵素で代謝される薬物を服用中の患者がイチョウを摂取する際は、注意が必要である²⁾。

CYP2C9 基質薬

- ・55 歳男性（アメリカ）が Depakote（バルプロ酸ナトリウム、抗痙れん薬）と Dilantin（アンチアンドロゲン剤）と同時にイチョウ製剤を含む多数の健康食品を摂取し、激しい痙れん発作で死亡した。服用していた医薬品の血中濃度が低下しており、両医薬品ともチトクローム P450（薬物代謝酵素）の CYP2C9 および CYP2C19 により代謝されることから、イチョウ製剤がチトクローム P450 を誘導し、その結果、医薬品の血中濃度が低下したと考えられている¹⁾。
- ・健康な男性 10 名（平均 24.9±2.6 歳、日本）を対象に、イチョウ葉抽出物 360 mg/日を 28 日間摂取させ、トルブタミド（血糖降下薬、CYP2C9 基質）125 mg を単回投与したところ、血中濃度（AUC）の低下が認められたが、薬効（経口糖負荷試験）に影響は認められなかった¹⁾。

CYP2C19 基質薬

- ・健康な男性 14 名（CYP2C19 通常活性群 7 名、活性欠損群 7 名、18～24 歳、中国）を対象としたクロスオーバー無作為化比較試験において、イチョウ葉エキス 240mg/日を 12 日間摂取させた後、ポリコナゾール（抗真菌薬）200mg を単回投与したところ、薬物動態に影響はなかったという報告がある¹⁾。
- ・健康な男性 12 名（平均 22.3±1.15 歳、中国）を対象としたオープン試験において、イチョウ葉エキス 120mg/日を 28 日間摂取させ、ジアゼパム 10mg を単回投与したところ、薬物動態に影響はなかったという報告がある¹⁾。
- ・55 歳男性（アメリカ）が Depakote（バルプロ酸ナトリウム、抗痙れん薬）と Dilantin（アンチアンドロゲン剤）と同時にイチョウ製剤を含む多数の健康食品を摂取し、激しい痙れん発作で死亡した。服用していた医薬品の血中濃度が低下しており、両医薬品ともチトクローム P450（薬物代謝酵素）の CYP2C9 および CYP2C19 により代謝されることから、イチョウ製剤がチトクローム P450 を誘導し、その結果、医薬品

の血中濃度が低下したと考えられている¹⁾。

- ・健康な男性 18 名（平均 21.3±1.2 歳、中国）を対象としたオープン試験において、イチヨウ葉エキス 140×2mg/日を 12 日間摂取させ、オメプラゾール（CYP2C19 基質）40 mg を単回投与したところ、オメプラゾールの血中濃度（C_{max}、AUC）の低下と全身クリアランスの増加が認められた^{1) 2)}。
- ・イチヨウ葉抽出物（140mg、1 日 2 回）を毎日摂取すると、CYP2C19 酵素を誘導し、これらの酵素で代謝される薬剤の血中濃度を強力に低下させる可能性があるという、いくつかの報告がある。しかし、他の臨床試験においては、ギンコ・ピロバ 120mg 1 日 2 回を 12 週間摂取しても CYP2C19 で代謝される薬剤の血中濃度に影響がなかった。新たな知見が出るまでは、CYP2C19 の基質である薬剤を服用中の患者がイチヨウを摂取する際は、注意するよう忠告すべきである²⁾。

[2 次情報：ヒト以外の報告（動物試験、*in vitro* 試験）]

- ・動物実験（ラット）において、ピロバライドの胃内投与は CYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2C、CYP2E1、CYP3A の活性を誘導したという報告がある¹⁾。
- ・動物実験（ラット）において、イチヨウ葉エキスまたはピロバライドの腹腔内投与は肝臓 CYP3A1、CYP1A2、CYP2E1 活性を誘導したが、ギンコライド A、ケルセチンの投与は CYP1A2、CYP2E1 活性のみを、ギンコライド B、ケンフェロールの投与は CYP2E1 活性のみを誘導したという報告がある¹⁾。
- ・*in vitro* 試験（ヒト肝細胞）において、イチヨウ葉抽出物は CYP3A4 活性を阻害し、低濃度では CYP1A2 活性の誘導と CYP2D6 活性の阻害を、高濃度では CYP1A2 活性の阻害と CYP2D6 活性の誘導を示したという報告がある¹⁾。
- ・動物実験（ラット）において、低たんぱく質状態におけるイチヨウ葉エキスの投与は、肝 CYP（CYP2B、CYP2C）活性を亢進し、トルブタミドの代謝を促進することにより、血糖降下作用を減弱させたという報告がある¹⁾。
- ・動物実験（ラット）において、イチヨウ葉抽出物の投与は、フェニトイン、ジクロフェナク（CYP2C9 基質）の血中濃度（C_{max}、AUC）を増加させたという報告がある¹⁾。
- ・*in vitro* 試験（スーパーソーム、ヒト肝ミクロソーム）において、イチヨウは CYP2C9 活性を阻害したという報告がある¹⁾。
- ・*in vitro* 試験において、特別に規格化されたイチヨウ葉抽出物 (EGb 761) が CYP2C9 を有意に阻害するという予備的な報告がある。テルペノイ

ド(ギンコライド)とフラボノイド(ケルセチン、ケンフェロールなど)成分が酵素阻害の原因であると考えられる。イチョウ抽出物のほとんどがこれらの成分を含有している。それゆえ、他のイチョウ葉抽出物もまた、*in vitro* 試験で CYP2C9 酵素を阻害する可能性がある。しかし、ヒト臨床試験でイチョウは CYP2C9 に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。イチョウは CYP2C9 基質であるジクロフェナクやトルブタミドの薬物動態に有意に影響しないと考えられる。新たな知見が出るまでは、CYP2C9 の基質である薬剤を服用中の患者がイチョウを摂取する際は、注意するよう忠告すべきである²⁾。

- *in vitro* 試験において、イチョウ抽出物およびピロバライドは CYP3A1 (ラット肝細胞)、CYP3A4 (ヒト肝細胞) の発現および活性を誘導したという報告がある¹⁾。
- イチョウが CYP3A4 を阻害するかどうかについては意見が分かれている。イチョウ葉は肝 CYP3A4 に対して影響しないようである。しかし、イチョウが腸 CYP3A4 に影響を与えるかどうかは知られていない。予備的な臨床試験においてイチョウの摂取は CYP3A4 の基質であるドネペジルの血中濃度にほとんど影響しないことが示唆された。他の臨床試験においても、イチョウは CYP3A4 を有意に阻害しないことが示唆されている。新たな知見が出るまでは、CYP3A4 の基質である薬剤を服用中の患者がイチョウを摂取する際は、注意すべきである²⁾。
- 動物実験(ラット)において、イチョウ葉抽出物の投与は肝臓の CYP2B1/2、CYP3A1、CYP3A2 の mRNA 発現を誘導し、ニカルジピン(降圧剤：CYP3A2 基質)の薬効を減弱させた¹⁾。
- 動物実験(ラット)において、イチョウ葉抽出物の投与(5日間)はテオフィリン(CYP1A2 基質、気管支喘息治療薬)の血中濃度(C_{max}、半減期、AUC)を低下させ、クリアランス(k_e、CL)を増加させた¹⁾。
- *in vitro* 試験(ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞)において、ギンコライドの加水分解物は CYP3A4 の活性と mRNA 発現を誘導した¹⁾。
- *in vitro* 試験(ヒト肝ミクロソーム)において、イチョウに含まれるケルセチンは CYP1A2、CYP2C9、CYP3A を、ケンフェロールは CYP1A2、CYP3A を、ミリセチンは CYP2D6、CYP3A を、アピゲニン(アピゲニン)は CYP1A2、CYP3A を、アメントフラボン(アメントフラボン)は CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A を、セサミン(セサミン)は CYP2C9、CYP2C19、CYP3A を、タマリキセチン(タマリキセチン)は CYP1A2 を阻害した¹⁾。

[1 次情報]

CYP3A4 への影響については上記情報のみでは評価できなかったため、CYP3A4 のプローブ薬剤として使用されるミダゾラムを用いた臨床試験

を対象に文献検索³⁾を行った。その結果、2次情報に記載の報告のほか、240mg/日までは薬物動態への影響は弱いというレビューの報告⁶⁾、240mg/日、360mg/日で影響があった nonRCT の報告^{7) 8)}、240mg/日で影響がなかった RCT の報告^{9) 10)} が検索された。

〔評価〕

2次情報^{1) 2)}の記載内容および引用論文を確認したところ、CYP2D6、CYP1A2、CYP2C9 基質薬への影響については、ヒト臨床試験の報告があり、影響がない、もしくは臨床的意義のある影響がないことが報告されていた。従って、当該製品のイチヨウ葉エキスとこれらの基質薬との相互作用により、臨床的意義のある影響が生じる可能性は低いと考える。

CYP2C19 基質薬への影響については、280mg/日を投与したヒト臨床試験で CYP2C19 への影響を示唆する報告が記載されている一方、240mg/日を投与したヒト臨床試験と 120mg/日を投与したヒト臨床試験で CYP2C19 へ影響しなかったとする報告があった。CYP3A4 基質薬については、ヒト臨床試験において、影響する報告と影響しない報告があったため、CYP3A4 基質薬のプローブ薬剤として使用されるミダゾラムを用いた臨床試験を1次情報³⁾で検索した。その結果、2次情報^{1) 2)}に記載の報告のほか、240mg/日までは薬物動態への影響は弱いというレビューの報告⁶⁾、240mg/日、360mg/日で影響があった報告^{7) 8)}、240mg/日で影響がなかった RCT の報告^{9) 10)} が検索された。当該製品の1日摂取目安量は 120mg であるが、CYP2C19 については、120mg/日摂取での影響はなかった報告があり、CYP3A4 については、240mg/日摂取による影響は小さいことが報告されている。この相互作用は用量依存的であるため、当該製品のイチヨウ葉エキスがこれらの CYP 基質薬に影響を及ぼすことにより、臨床的意義のある影響が生じる可能性は低いと考えられる。

その他の CYP 分子種については、動物試験や *in vitro* 試験の報告のみであり、科学的根拠は低いと評価した。

従って、当該製品のイチヨウ葉エキスと CYP 基質薬の相互作用により、薬剤の血中濃度が上昇あるいは低下することで健康被害を生じる可能性は低いと考える。

【総合評価】

医薬品と機能性関与成分との相互作用の報告について、内容を精査した結果、ワルファリン、抗凝固薬との飲み合せに注意が必要であると評価した。包材に、「ワルファリンなどの血液凝固阻止薬を服用中の方は摂取しな

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>いでください。」と記載し、注意を促す。</p> <p>当該製品は健常成人を対象に開発された製品であるが、疾病に罹患している方や医薬品を服用中の方が当該製品を摂取する可能性は否定できない。基本的に、このような方々は医師への相談が必要と考えている。相談する際の参考にしていただけるよう、当社では、飲み合わせの情報を評価・検討した結果を、お客様に提供できる体制を構築している。</p> <p>今後も、当該製品の機能性関与成分と医薬品の相互作用について定期的に情報を収集し、必要に応じて情報更新をおこなう。</p> <p>従って、当該商品を販売することは適切であると考ええる。</p> <p>(参考にしたデータベース名または出典)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース 2. Natural Medicines 3. PubMed 4. Curr Med Chem. 2011;18(31):4836-50. 5. Drugs. 2001;61(15):2163-75. 6. Drug Metab Rev. 2013 Aug;45(3):353-85. 7. Curr Med Res Opin. 2008 Feb;24(2):591-9. 8. J Clin Pharmacol. 2006 Nov;46(11):1290-8. 9. Drugs Aging. 2005;22(6):525-39. 10. Clin Pharmacol Ther. 2002 Sep;72(3):276-87.
<p>⑨機能性関与成分同士の相互作用 (複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載)</p>	<p>(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)</p> <p>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</p> <p>2次情報^{1) 2)}に機能性関与成分同士の相互作用に関する記載はなく、1次情報³⁾でも、相互作用の情報は検索されなかった。</p> <p>【評価】</p> <p>機能性関与成分同士の相互作用に関する報告はないため、当該製品の機能性関与成分同士の相互作用によって、健康被害が生じる可能性は低いと評価する。</p> <p>今後も当該製品の機能性関与成分同士の相互作用について定期的に情報を収集し、必要に応じて情報更新をおこなう。</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>(参考にしたデータベース名又は出典)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース2. NATURAL MEDICINES3. PubMed4. JDreamIII5. 医中誌
--	--