

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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：「最終製品 記憶サポート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・イチョウ葉由来テルペンラクトン』の記憶力などの認知機能に与える効果に関する研究レビュー」

商品名：記憶サポート

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は、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）を維持することが報告されています。」

作成日：2017年1月26日

届出者名：株式会社ファンケル

抄 録

【目的】疾病に罹患していない成人男女が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を継続摂取した際の記憶力などの認知機能に対する有効性を検証する。

【方法】臨床試験や学術論文のデータベースを用いて、国内外の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を用いた臨床試験報告を調査した。

【結果】臨床試験報告の調査において、文献検索及び文献内容の確認を行い、最終的に健常な中高年者を対象にした文献6報を得た。いずれの文献もランダム化比較試験であり、質の高いものであった。

記憶力などの認知機能に関しては、いろいろな側面から評価するために通常複数の試験にて評価することが一般的であり、採択した6報とも、複数の学術的に広くコンセンサスが得られた評価方法を用いていた。6報中6報で、規格化イチョウ葉エキスの継続経口摂取により、一部の認知機能（記憶力や知能等）に関する評価に、プラセボと比較して有意な改善効果が報告されており、特に記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）の評価について多くの改善効果が報告されていた。

有効摂取量は、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体として1日当たり19.2mg～57.6mg、イチョウ葉由来テルペンラクトンとして1日当たり4.8mg～14.4mgであった。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

採択した論文はいずれも海外での試験であったが、作用機序などから日本人への外挿性については問題ないと考えられた。

【結論】今回の検証の結果から、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の継続摂取は、記憶機能を高める効果が確認され、中高年の方の、「認知機能の一部である記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）を維持する」機能を有する食品成分であると考えられた。

はじめに

項目 3：論拠

イチョウ（英名：Ginkgo、学名：*Ginkgo biloba* L.）は、中国原産の落葉高木で、わが国でも広く栽培され、種子を食品や漢方として古くから利用してきた¹⁾。

イチョウ葉エキスは、欧州では1965年以降、脳の機能改善に関する多くの研究結果に基づき医薬品として販売されてきた。欧州での摂取量は、規格化イチョウ葉エキス（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%）120mg～240mgとされている²⁾。また、米国や韓国、中国、カナダでも機能性表示の可能な健康食品として長年にわたり広く流通しており、わが国でも1980年代後半より健康食品として販売されてきた。

その後、日本健康・栄養食品協会がフラボノイド配糖体やテルペンラクトン等を規定したイチョウ葉エキス食品の品質規格基準（フラボノイド配糖体24%以上、テルペンラクトン6%以上、1日摂取目安量60mg～240mg）を設定するなど³⁾、国内でも諸外国同様、広く流通してきた。近年、消費者庁による食品の機能性評価モデル事業にて、イチョウ葉エキスの認知機能改善効果が評価され、肯定的な根拠があると判断されたが、本評価は健常者以外も含まれており、これまでのところ健常者のみを対象とした研究レビューの報告はない⁴⁾。記憶力を含めた認知機能の低下は、認知機能が正常範囲内である健常者においても日常生活に様々な不具合を招き、生活の質を下げるため、健常者の認知機能を維持することは、生活の質の改善や健康の維持に寄与できるものと考えられる。

そこで、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に着目し、疾病に罹患していない成人男女（妊産婦、授乳婦は除く）を対象にした記憶力などの認知機能に与える効果に関する研究レビューを行って、その科学的エビデンスの確認を行った。

項目 4：目的

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について、健常者の記憶力などの認知機能に与える効果について論文検索を行った。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の当該効果に関するメタアナリシスは確認できなかったため、リサーチクエスション（以下RQ）及びPICOSを以下のように設定し研究レビューを実施した。

RQ：「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の継続経口摂取は、記憶力などの認知機能を高めるか？」

P (Participant、対象者)：「疾病に罹患していない成人男女（妊産婦、授乳婦

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

は除く)」

I (Intervention、介入) : 「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の含量が明確なイチョウ葉エキスの継続経口摂取 (食品形態は問わない)」

C (Comparison、比較) : 「プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)」

O (Outcome、アウトカム) : 「記憶力などの認知機能」

S (Study design、研究デザイン) : 「ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial:RCT)」

方法

以下全項目について、レビューワーA~Eにて実施した。それぞれの役割は後述する。

項目 5 : プロトコルと登録

レビュープロトコルの登録は実施していない。

項目 6 : 適格性基準

適格性の基準として用いた研究の特性は、上記に記載した PICOS を用いた。また報告の特性については、言語及び検索対象期間の制限は設定しなかった。最終検索日を含めて、これらを別紙様式(V)-5に記載した。

項目 7 : 情報源

情報源として用いたデータベースは、①EMBASE、②MEDLINE、③PubMed、④J-DreamIIIの4種類のデータベースで、これらに関して論文を検索した(最終検索日①②③2015年11月4日、④2015年10月8日)。

項目 8 : 検索

PICOS に合致する論文を網羅的に検索することを目的として検索式を設定した。検索キーワードは「イチョウ」、「健常者」、「ランダム化比較試験」、「認知・記憶」とした。

詳細な検索式の内容については別紙様式(V)-5に記載した。

項目 9 : 研究の選択、項目 10 : データの収集過程、項目 11 : データ項目

文献検索により収集された文献は、標題、書誌情報、抄録を確認し、以下の除外基準に該当すると判断されたものは1次スクリーニングとして除外することとした。

[除外基準]

- 1) 総説・学会要旨集・本など論文形式で無いもの
- 2) 査読が無い論文 (商業誌など)
- 3) ヒト臨床試験ではない論文
- 4) 健常な成人を対象にしていないあるいは被験者背景による影響が懸念される論文

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- 5) 有効性を検討していない論文
- 6) 有効性が認知機能以外の論文
- 7) イチョウ葉エキス以外の有効成分を含む試験品を用いている論文

1 次スクリーニングを通過した文献については、2 次スクリーニングとして内容を確認し、以下の除外基準に該当すると判断されたものは除外することとした。

- 8) 継続経口摂取試験ではない論文
- 9) 関与成分である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含量が不明確な論文

詳細については、別紙様式(V)-6、(V)-7、(V)-8 に記載した。なお、絞り込んだ文献を用いてエビデンス総体を作成し、評価した。

項目 12：個別研究のバイアスリスク

個別研究のバイアスリスクは、選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告、その他のバイアス等を評価した。詳細については、別紙様式(V)-11a に記載した。

項目 13：要約尺度、項目 14：結果の統合、項目 16：追加的解析

要約尺度、結果の統合、追加的解析については、効果指標が多岐にわたり、それぞれ尺度が異なるため、結果の統合が困難であり、メタアナリシスの実施を計画しなかったため、対応しなかった。

項目 15：全研究のバイアスリスク

全研究のバイアスリスクについては、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス等を評価した。詳細については、別紙様式(V)-13a、(V)-14 に記載した。

結果

項目 17：研究の選択

イチョウ葉エキスに関する論文は EMBASE では 47 報、MEDLINE では 9 報、PubMed では 44 報、J-DreamⅢ では 2 報が抽出された。抽出された論文の 2 次スクリーニングを行い、最終的に 6 報の健常者を対象とした RCT 論文を採択した（フロー；別紙様式(V)-6）。

項目 18：研究の特性

採択した文献 6 報はいずれもランダム化比較試験を行った英語文献であった。試験に用いられたイチョウ葉エキスはいずれも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含量が規格化されたものであった。各効果指標に対して有意水準 $p < 0.05$ の場合を有意な効果と判定した。詳細については、別紙様式(V)-7 に記載した。

項目 19：研究内のバイアスリスク

研究内のバイアスリスクについては、個別研究のバイアスリスク及びアウトカムレベルについて評価した。詳細については、別紙様式(V)-11aに記載した。

項目 20：個別の研究の結果

個別の研究結果の要約

- ・文献^{探1)}では、50～61歳のオーストラリアの男女を対象にしてイチョウ葉エキスを80mg/日、14日間継続摂取させ、作業記憶に対する試験（スクリーンに瞬時に示された多角形図形とその後提示された多角形模型の一致を同一なら右手、異なるなら左手でボタン押下して回答する作業記憶（WM）課題）を行い、回答の正確さがプラセボと比較して有意に高くなったことが報告されており、視空間性作業記憶、短時間に形を認識・識別する注意力・集中力・情報処理能力、継続的実行機能に対する肯定的な効果が認められていた。

なお、本文献には、認知機能以外の副次項目として、WM課題中の定常状態視覚誘発電位（SSVEP）への影響を、脳電図によるマッピング等によって評価した試験が報告されており、前頭部と頭頂部のSSVEP振幅や、左側頭部と左前頭部のSSVEP潜時の有意な増加が確認されていた。これらは認知機能との関連が報告されており、認知機能改善の作用機序の1つと考えられる⁵⁻⁷⁾。

- ・文献^{探2)}では、60～70歳のブラジルの男性中高年者を対象としてイチョウ葉エキスを80mg/日、8ヶ月間継続摂取させ、認知機能評価に使用する神経心理学的評価として、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)⁸⁻¹⁰⁾、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)¹¹⁻¹³⁾、Corsi Block-Tapping Test (CBT)¹⁴⁾、Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)¹⁵⁾、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)¹⁶⁻¹⁸⁾、Toulouse-Piéron Concentrated Attention (TP)^{19,20)}、Verbal Free Recall (言語自由再生)²¹⁾を行った結果が報告されており、言語性記憶（言語性対連合、論理的記憶、言語自由再生）、視空間性記憶（CBT、ROCFT）等に対する肯定的な効果が認められていた。また記憶以外の認知機能として、集中力を要する注意力・情報処理・論理的思考能力、手指の巧緻性を要する実行機能（算数、理解、類似、精神統制、積木模様、組合せ、符号、WCST、TP）等に対する肯定的な効果が認められていた。

なお、本文献には、認知機能以外の副次項目として、SPECT (Single photon emission computed tomography; 単一光子放射断層撮影) と血液粘度計による測定試験が報告されており、脳灌流の有意な増加と血液粘度の有意な低下が確認されていた。これらは認知機能改善の作用機序の1つと考えられる²²⁾。

- ・文献^{探3)}では、55～79歳のオーストラリアの男女を対象として、イチョウ葉エキスを120mg/日、12週間継続摂取させ、認知機能評価に使用する神経心理学的評価として、Woodcock Johnson Psycho-Educational Battery-Revised (WJ-R)²³⁻²⁵⁾、Spot-the-word^{26,27)}、Self-ordered pointing (SOPT)²⁸⁾、Odd-man-out reaction time (OMO RT test)^{29,30)}、Inspection time (IT)³¹⁻³³⁾を行った結果が報告されており、長期記憶 (GlR) に対する試験（有名人の顔写真と名前、もしくは図形とそれに記載された文字の組合せを照合する学習課題）において、記憶の長期貯蔵と想起がプラセボと比較して有意に高くなったことが報告されており、長期記憶に対する肯定的な効果が認められてい

た。一方、その他の認知機能検査(Gf、Gc、Gsm、Gs、Spot-the-Word、SOPT、OMO RT test、IT) についてはいずれも有意な効果は確認されなかった。ただし、WJ-R などの精神心理学的検査では、高齢者において 10 歳間隔程度の年齢群別で点数に差があることが知られており²³⁾、解析対象者の年齢幅による結果のばらつきが推測される。

なお、本論文では 2 つの試験について報告されていたが、2 つのうち 1 つの報告は対象者に未成年者を含むため本レビューの対象外とした。

- 文献^{探4)}では、55～86 歳のアメリカの男女を対象として、イチョウ葉エキスを 60mg×3 回 (合計 180mg) / 日、6 週間継続摂取させ、認知機能評価に使用する神経心理学的評価として、Stroop Color and Word Test (SCWT)^{34, 35)}、Trail-Making Test (TMT)^{36, 37)}、WMS-R を行った結果が報告されており、SCWT の視覚的注意力を要する「Color-naming」に対する肯定的な効果が認められていたが、文字を素早く読むだけの「Word-naming」や、ストループ干渉を伴う「Color-Word」など、記憶に関する注意力よりも発声に関する実行機能や干渉を抑制する情報処理能力を要する課題については有意な効果は確認されなかった。その他の認知機能検査 (TMT、論理的記憶、視覚性再生) についてはいずれも有意な効果は確認されなかった。ただし、WMS-R などの精神心理学的検査では、高齢者において 10 歳間隔程度の年齢群別で点数に差があることが知られており¹¹⁾、解析対象者の年齢幅による結果のばらつきが推測される。

また、本論文では主観的改善度評価のアンケート調査を行った結果が報告されており、記憶力に関する項目に肯定的な効果が確認されていた。

- 文献^{探5)}では、60 歳以上のアメリカの男女を対象として、イチョウ葉エキスを 60mg×3 回 (合計 180mg) / 日、6 週間継続摂取させ、認知機能評価に使用する神経心理学的評価として、Selective Reminding Test (SRT)^{38, 39)}、Wechsler Adult Intelligence Scale - III (WAIS-III)⁹⁾、Wechsler Memory Scale-III (WMS-III)^{40, 41)}を行った結果が報告されており、言語性記憶 (SRT における記憶想起の指標である遅延自由再生、記憶貯蔵の指標である遅延再認)、視覚性記憶 (WMS-III の顔 II (遅延再生)) の遅延再生に対する肯定的な効果が認められていたが、即時再生、短期再生、記憶力等に関する効果指標についてはいずれも有意な効果は確認されなかった。また記憶以外の認知機能として、WAIS-III の符号に対する肯定的な効果が認められていたが、積木模様では有意な効果は確認されなかった。ただし、WAIS-III や WMS-III などの精神心理学的検査では、高齢者において 10 歳間隔程度の年齢群別で点数に差があることが知られており^{9, 40)}、解析対象者の年齢幅による結果のばらつきが推測される。

また、本論文では主観的改善度評価のアンケート調査を行った結果が報告されており、記憶力に関する項目に肯定的な効果が確認されていた。

- 文献^{探6)}では、45～65 歳の男女を対象として、イチョウ葉エキスを 240mg / 日、6 週間継続摂取させ、認知機能を評価する神経心理学的試験として、Appointments test (記憶の自由再生試験) を行い、量的評価 (正確に思い出せた量) において、直後再生および遅延再生の改善が報告されていた。また、質的評価 (誤答 / 正答比) において、遅延再生の改善が報告されていた。その他の認知機能 (driving route test (運転経路、再認試験)) については有

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

意な効果は確認されなかった。

また、本論文では記憶に関する主観的改善度評価のアンケート調査を行った結果が報告されており、ベースラインと比較してわずかに改善が確認されていたが、対照群においてもわずかに改善しており、群間比較では有意な効果は確認されなかった。

個別の研究結果の詳細については、別紙様式(V)-11a に記載した。

[採用文献]

- 採 1) Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2011, Article ID 164139, 10 pages
- 採 2) Pharmacopsychiatry. 2003 Jul;36(4):127-33.
- 採 3) Hum Psychopharmacol Clin Exp 2006; 21: 27-37.
- 採 4) J Altern Complement Med. 2000 Jun;6(3):219-29.
- 採 5) Hum Psychopharmacol. 2002 Aug;17(6):267-77.
- 採 6) Phytomedicine. 2011 ; 18 : 1202-1207.

項目 21 : 結果の統合、項目 23 : 追加的解析

結果の統合、追加的解析については、効果指標が多岐にわたり、それぞれ尺度が異なったため、結果の統合が困難であり、メタアナリシスを実施しなかったため、対応しなかった。

項目 22 : 全研究のバイアスリスク

全研究のバイアスリスクのうち、選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、出版バイアスについて、その可能性は否定できない。詳細については、別紙様式(V)-13a、(V)-14 に記載した。

考察

項目 24 : エビデンスの要約

記憶力などの認知機能に関しては、いろいろな側面から評価するために複数の試験にて評価することが一般的であり、採択した 6 報の論文においても、複数の効果指標による神経心理学的試験が実施されていた。

いずれの論文においても、効果指標によって肯定的な内容と否定的な内容が含まれており、各論文で異なる効果指標での評価が行われていたため、本研究レビューにおいては、国際的によく使用され日本語版も出版されている WMS-R の 5 つの指標を参考とし、記憶の効果指標について研究内容を整理した(表 1)。言語性記憶、視覚性記憶、それらの遅延再生、注意/集中のいずれの指標においても、複数の RCT 論文において、肯定的な効果が報告されていた。また、記憶に関する主観的改善度評価についても、複数の RCT 論文において、肯定的な効果が報告されていた。詳細については、別紙様式(V)-11a、別紙様式(V)-13a に記載した。

採択した 6 報とも、健常な中高年者を対象とした試験であった。

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継続経口摂取により、記憶力の維持作用が認められ、その作用は、限られた指標ではなく記憶力(言葉や図形などを覚え思い出す力)全般に対して肯定的な結果があると考えられた。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

記憶以外の評価項目（知能の効果指標）について、参考として、国際的によく使用され日本語版も出版されている WAIS-III の群指数を基に分類し、研究内容をまとめた（表 2）。

表 1. WMS-R の 5 つの指標に基づく記憶の効果指標の分類

		個別効果指標	文献
言語性記憶 (記録/保持/想起)		WMS-R 論理的記憶 I	採 2
		WMS-R 言語性対連合 I (有関係対語)	採 2
		WMS-R 言語性対連合 I (無関係対語)	採 2
		言語自由再生 再生数	採 2
		言語自由再生 保続エラー	採 2
		言語自由再生 侵入エラー	採 2
		言語自由再生 反復エラー	採 2
		WMS-R 論理的記憶 I	採 4
		SRT 即時自由再生	採 5
		SRT 短期再生	採 5
		Appointments test 量	採 6
		Appointments test 質	採 6
	視覚性記憶 (記録/保持/想起)		視覚性作業記憶課題 正確さ
		ROCFT 直後再生	採 2
		CBT フォワード	採 2
		CBT バックワード	採 2
		WMS-R 視覚性再生 I	採 4
		WMS-III 顔 I	採 5
		Driving route (再認試験)	採 6
遅延再生	言語性 (保持/想起)	WMS-R 論理的記憶 II	採 2
		WMS-R 言語性対連合 II (有関係対語)	採 2
		WMS-R 言語性対連合 III (有関係対語)	採 2
		WMS-R 言語性対連合 IV (有関係対語)	採 2
		WMS-R 言語性対連合 II (無関係対語)	採 2
		WMS-R 言語性対連合 III (無関係対語)	採 2
		WMS-R 言語性対連合 IV (無関係対語)	採 2
		WJ-R Glr	採 3
		WJ-R Glr 遅延再生	採 3
		WMS-R 論理的記憶 II	採 4
		SRT 長期貯蔵	採 5
		SRT 長期検索 (記録力指標)	採 5
		SRT 一貫的長期検索	採 5
		SRT 無作為長期検索	採 5
		SRT 手がかり再生	採 5
SRT 遅延自由再生 (想起指標)	採 5		

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

		SRT 遅延再認（貯蔵指標）	採 5
		Appointments test 量 遅延再生	採 6
		Appointments test 質 遅延再生	採 6
視覚性 （保持／想起）		ROCFT 遅延再生	採 2
		WMS-R 視覚性再生Ⅱ	採 4
		WMS-Ⅲ 顔Ⅱ	採 5
注意／集中 （記銘／想起）		視覚性作業記憶課題 正確さ	採 1
		視覚性作業記憶課題 速さ	採 1
		WMS-R 精神統制（時間）	採 2
		WMS-R 精神統制（エラー）	採 2
		TP 取消の数（作業量）	採 2
		TP エラーの数	採 2
		WAIS-R 数唱（順唱）	採 2
		WAIS-R 数唱（逆唱）	採 2
		SCWT Word-naming	採 4
		SCWT Color-naming	採 4
		SCWT Color-Word	採 4

表 2. WAIS-Ⅲの群指数に基づく知能の効果指標の分類

		個別効果指標	文献
言語性課題	言語理解（VC） 獲得された言語的知識 や言語的推理	WAIS-R 単語	採 2
		WAIS-R 類似	採 2
		WAIS-R 知識	採 2
		Spot-the-Word 語彙	採 3
	作業記憶（WM） 情報に注意を向け、短 期間保持し、記憶の中 でその情報を処理する 能力	WAIS-R 算数	採 2
		WAIS-R 数唱	採 2
		WJ-R Gsm	採 3
	処理速度（PS） 視覚情報を素早く処理 する能力	視覚性作業記憶課題 速さ	採 1
		WAIS-R 符号	採 2
		WJ-R Gs	採 3
		OMO RT test DT	採 3
		OMO RT test MT	採 3
		IT	採 3
	その他	WAIS-Ⅲ 符号	採 5
		WAIS-R 理解	採 2
		WMS-R 情報	採 2
		WMS-R 見当識	採 2
		WJ-R Gc	採 3
		WJ-R Gf	採 3

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

動作性課題	知覚統合 (P0) 非言語性流動性推理、 詳細な部分への注意、 視覚運動統合	WAIS-R 絵画完成	採 2
		WAIS-R 積木模様	採 2
		ROCFT 模写	採 2
		WCST 非保続エラー	採 2
		TMT パート A	採 4
		TMT パート B	採 4
		WAIS-III 積木模様	採 5
	作業記憶 (WM) 情報に注意を向け、短 期間保持し、記憶の中 でその情報を処理する 能力	視覚性作業記憶課題 正確さ	採 1
		WCST 非保続エラー	採 2
		SOPT	採 3
	その他	WAIS-R 絵画配列	採 2
		WAIS-R 組合せ	採 2

採択した 6 報の論文のイチョウ葉エキス摂取量及び摂取期間については、摂取量 80 mg/日で摂取期間 14 日間のもものが 1 報、摂取量 80 mg/日で摂取期間 8 ヶ月のもものが 1 報、摂取量 120mg/日で摂取期間 12 週間のもものが 1 報、摂取量 60mg×3 回 (180mg) /日で摂取期間 6 週間のもものが 2 報、摂取量 240mg/日で摂取期間 6 週間のもものが 1 報であった。

本研究レビューでは、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の含量が明確なイチョウ葉エキスを使用した論文のみを採択して確認した。文献^{採1)} および文献^{採3)} では、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体 24% (10.7mg/錠)、イチョウ葉由来テルペンラクトン 6% (2.7mg/錠) に規格化されたイチョウ葉エキスが使用されていた。文献^{採2)} では実測値としてイチョウ葉由来フラボノイド配糖体 24%、イチョウ葉由来テルペンラクトン 6.1%含有したイチョウ葉エキスが使用されていた。文献^{採4)}、文献^{採5)}、文献^{採6)} ではイチョウ葉由来フラボノイド配糖体 24% (22~27%)、イチョウ葉由来テルペンラクトン 6% (5~7%) に規格化されたイチョウ葉エキスが使用されていた。採択した 6 報の論文の中のイチョウ葉エキスはいずれも、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体の含量を 24%、イチョウ葉由来テルペンラクトンの含量を 6% に規格化したものと考えられた。なお、イチョウ葉エキス 80~240mg は、イチョウ葉エキス中のイチョウ葉由来フラボノイド配糖体含量 24%、イチョウ葉由来テルペンラクトン含量 6% から換算すると、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体として 19.2mg~57.6mg、イチョウ葉由来テルペンラクトンとして 4.8mg~14.4mg に相当する。

最終製品に使用している原材料であるイチョウ葉エキスも、本研究レビューと同等の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含量で規格化されており、また、摂取量も本研究レビューと同等であるため、機能性成分の同等性については問題ないと考えられる。また、本研究レビューの採用論文は、いずれも海外での試験であり日本人を対象にした試験ではないが、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

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

トンが規格化されたイチョウ葉エキスについて、その認知機能や記憶機能に対する効果の人種差は報告されておらず、採択された6報の文献は、生活インフラ等が日本と同等の国で行われた試験に関する報告であった。また、その認知機能や記憶機能に対する効果の作用機序として、脳の血流改善やコリン作動性神経伝達の調節が報告されているが^{5-7, 22, 42-46)}、若年者を含む日本人においても、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摂取による脳血流の改善が報告されており⁴⁷⁻⁴⁹⁾、医薬品ではコリン作動性神経伝達系を標的とした抗認知症薬が日本人に対しても年齢、性別を問わず広く有効性が確認されており、コリン作動性神経伝達系の調節が幅広い日本人の認知機能の維持に有効であると考えられることから、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、同様の作用機序により日本人に対しても記憶機能や認知機能の維持に有用と考えられた。従って、日本人への外挿性については問題ないと考えられた。詳細は別紙様式(V)-16に記載した。

結論として、1日当たりイチョウ葉由来フラボノイド配糖体 19.2mg~57.6mg 及びイチョウ葉由来テルペンラクトン 4.8mg~14.4mg を継続経口摂取した場合に、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）を維持する効果があることが示唆された。

項目 25 : 限界

前述のとおり、全研究のバイアスリスクの可能性は否定できない。また、前述の通り日本人への外挿性については問題ないと考えられるが、採択した論文は海外での試験であり、日本人を対象とした文献が含まれていない。

項目 26 : 結論

本研究レビューの結果、一日当たりイチョウ葉由来フラボノイド配糖体 19.2mg~57.6mg 及びイチョウ葉由来テルペンラクトン 4.8mg~14.4mg を継続経口摂取することで、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力（言葉や図形などを覚え、思い出す能力）を維持する効果が期待できると考えられた。

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

本研究レビューは、原料メーカー社員により実施された。

各レビューワーの役割

- A ; 文献調査
- B ; 文献調査、文献の内容確認、レビュー本文作成
- C ; 文献の内容確認、レビューの内容確認
- D ; 文献の内容確認、レビューの内容確認（博士号取得者）
- E ; 文献の内容確認、レビュー本文作成、レビュー全体の確認（博士号取得者）

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

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:記憶サポート

タイトル:最終製品 記憶サポート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・イチョウ葉由来テルペンラクトン」の記憶力などの認知機能に与える効果に関する研究レビュー	
リサーチクエスチョン: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の継続経口摂取は、記憶力などの認知機能を高めるか?	
日付:	①EMBASE ;2015年11月 4日 ②MEDLINE ;2015年11月 4日 ③PubMed ;2015年11月 4日 ④J-DreamⅢ ;2015年10月 8日
検索者:A、B	

①EMBASE		
#	検索式	文献数
1	(Ginkgo)	8887
2	(#1) AND (healthy OR intact OR "non demented" OR "normal cognition")	390
3	(#2) AND (RCT OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials as topic")	102
4	(#3) AND (dementia OR memory OR cognitive)	47

②MEDLINE		
#	検索式	文献数
1	(Ginkgo)	3656
2	(#1) AND (healthy OR intact OR "non demented" OR "normal cognition")	213
3	(#2) AND (RCT OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials as topic")	12
4	(#3) AND (dementia OR memory OR cognitive)	9

③PubMed		
#	検索式	文献数
1	(Ginkgo)	3682
2	(#1) AND (healthy OR intact OR "non demented" OR "normal cognition")	213
3	(#2) AND (RCT OR "randomized controlled trial" OR "randomized controlled trials as topic")	94
4	(#3) AND (dementia OR memory OR cognitive)	44

④J-DreamⅢ		
L	検索式	文献数
1	"イチヨウ"/AL OR "Ginkgo biloba"/AL	1000
2	L1 and "ランダム化比較試験"/AL OR "ランダム化比較臨床試験"/AL OR "ランダム化比較試験 (as Topic)"/AL OR "ランダム化研究"/AL OR "ランダム化臨床試験"/AL OR "ランダム化試験"/AL OR "無作為コントロール試験"/AL OR "無作為化コントロール試験"/AL OR "無作為化制御試験"/AL OR "無作為化割付比較試験"/AL OR "無作為化割付臨床試験"/AL OR "無作為化対照試験"/AL OR "無作為化比較臨床試験"/AL OR "無作為化比較試験"/AL OR "無作為化臨床試験"/AL OR "無作為化試験"/AL OR "無作為比較対照試験"/AL OR "無作為比較試験"/AL OR "RCT"/AL	20
3	L2 and "記憶"/AL OR "思い出"/AL OR "追憶"/AL OR "認識"/AL OR "判別"/AL OR "認別"/AL OR "認知"/AL OR "識別"/AL	15
4	L3 and (a1/DT)	2

※ L4は「原著論文」の指定。

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

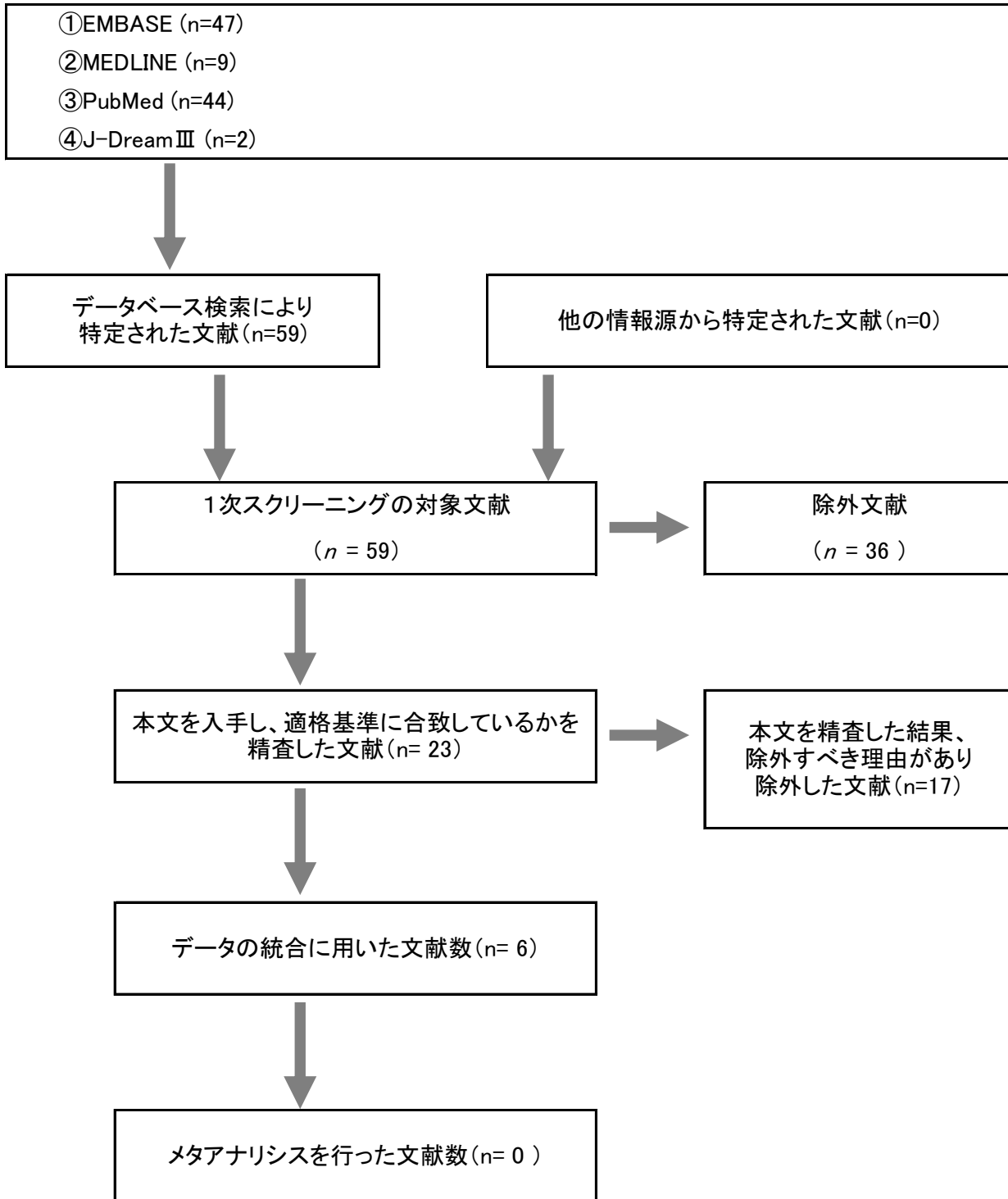
【閲覧に当たっての注意】

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)-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: 記憶サポート



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)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名: 記憶サポート

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング	対象者特性	介入	対照	解析方法	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有
採1	R. B. Silberstein, A. Pipingas, J. Song, D. A. Camfield, P. J. Nathan, and C. Stough	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2011, Article ID 164139, 10 pages	Examining Brain-Cognition Effects of Ginkgo Biloba Extract: Brain Activation in the Left Temporal and Left Prefrontal Cortex in an Object Working Memory Task	RCT	(P)右利きで正常な裸眼視力の50~61歳の健康人19名(男性10名)。(I)イチョウ葉エキス40mg含有錠剤またはプラセボを1日2錠、14日間摂取、14日間のウォッシュアウト期間の後、被験物を替えてさらに14日間摂取。(C)プラセボ (O)作業記憶(WM)課題の正確さ、反応速度。 WM課題中の定常状態視覚誘発電位(SSVEP)の二次元脳電図(topography)への影響	オーストラリア	右利きで正常な裸眼視力の50~61歳(mean 54.9 ± SD 3.1)の健康人19名(男性10名)。入院を要する頭部外傷・知的発達障害・神経性/精神性疾患・てんかんの既往歴のある者、現在または過去に薬物乱用の履歴がある者は除外。	イチョウ葉エキス40mg含有錠剤またはプラセボを1日2錠、14日間摂取させ、14日間のウォッシュアウト期間の後、被験物を替えてさらに14日間摂取。 錠剤中のイチョウ葉エキスは乾燥葉2gに相当し、イチョウ葉由来フラボノール配糖体10.7mg/錠、ギンゴライドおよびピロバライド2.7mg/錠を含有するよう規格化。序論にイチョウ葉由来フラボノール配糖体24%、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%と記載。	プラセボ	記載なし	<記憶><その他の認知機能> 3種の認知活性テストとして、物体作業記憶(WM)テスト、抽象的形の認識テスト、継続的実行テストを行った。 具体的には、スクリーンに1.1秒間表示された多角形図形と、その後の3秒間の待機時間後に提示された多角形模型の一致を、同一なら右手、異なるなら左手でボタン押下して回答する視覚性WM課題(1回12秒、4分間に20回試験)を行った。 回答の正確さ(介入後値);有意に改善した。(t=2.34, df=18, p=0.037)。 回答速度(介入後値);改善傾向(p=0.46)。	<脳の電氣的活性> 視覚性WM課題中の定常状態視覚誘発電位(SSVEP)への影響を、脳電図によるマッピングと、HotellingのT ² 検定での多変量解析により評価した。 待機時間(3秒間)の中間(1.6秒)において、プラセボ摂取後と比較してイチョウ葉エキス摂取後で、統計学的有意に前頭部と頭頂部のSSVEP振幅の増加、左側頭部と左前頭部のSSVEP潜時の増加がみられた。 上記部位の振幅の増加は顔認知のWM能力との関連が報告されており、また上記部位の潜時の増加は同部位でのシナプス抑制の増加を示唆し、コリン作動性メカニズムによるWM能力の改善が推測される。	試験食品との因果関係はないと判断された有害事象は1件あり: 突発性難聴	有
採2	Santos RF, Galduróz JC, Barbieri A, Castiglioni ML, Ytaya LY, Bueno OF.	Pharmacopsychiatry. 2003 Jul;36(4):127-33.	Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba.	RCT	(P)非認知症高齢男性(60~70歳)48人。(I)イチョウ葉エキス80mg含有カプセルまたはプラセボを就寝時に1日1粒、8ヶ月間摂取させた。(C)プラセボ (O)単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)による脳灌流、血液粘性、神経心理学的評価(下記a~g) a) WAIS-R b) WMS-R c) CBT d) ROCFT e) WCST f) TP g) 言語自由再生	ブラジル	新聞広告で募集した健康な非認知症高齢男性(60~70歳)48人。臨床精神医学的な問診で試験前および試験後毎月の健康状態を評価。加えて、ラボ試験およびカットオフ値を23とした簡易知能評価スケール(MMSE)を適用。軽度の記憶喪失の愁訴を除いて、被験者は精神医学的・神経学的な顕著な障害は認められず、薬物依存や重度のアルコール摂取等の履歴が無く、試験期間中に神経心理学的検査やイチョウ葉エキスの効果に干渉するであろう投薬や薬物摂取を行っていない。加えて、認知能力を確認するIQおよびMQテストが全て正常範囲内であったが、プラセボ群との群間差が検出された。	イチョウ葉エキス80mg含有カプセルまたはプラセボを就寝時に1日1粒、8ヶ月間摂取させた。 錠剤中のイチョウ葉エキスは、24%イチョウ葉由来フラボノイド、6.1%イチョウ葉由来テルペンラクトンを含む。	プラセボ	記載なし	<記憶> b) 精神統制(時間t=7.2, p<0.001, エラーt=4.5, p<0.001)、言語性対連合の無関係対語(1回目t=-4.2, p=0.001, 2回目t=-3.8, p<0.001, 3回目t=-4.1, p<0.001) c) フォワード条件(t=-3.7, p<0.001)、バックワード条件(t=-4.7, p<0.0001) d) 遅延再生(t=-3.1, p=0.003) f) エラーの数と取消の数(いずれもt=-3.7, p<0.001) g) 再生量に差はなかったが、エラーの量で群間差。項目は侵入(t=11.3, p<0.001)、保続(t=8.0, p<0.001)、反復(t=4.3, p=0.001) <その他の認知機能> a) 単語(t=-4.5, p<0.001)、積木模様(t=-3.1, p=0.002)、算数(t=-4.5, p<0.001)、組合せ(t=-4.9, p<0.001)、理解(t=-6.3, p<0.001)、符号(t=-4.5, p<0.001)、類似(t=-3.8, p<0.001) e) カテゴリー内の非持続性エラー数(t=3.8, p<0.001)	<脳血流> 脳灌流について、左右両脳の合計では、内側側頭部(t=-2.1, p=0.04)、大脳基底核エリア1(t=-2.1, p=0.04)、大脳基底核エリア2(t=-2.5, p=0.02)。 右脳では、前頭(t=-4.8, p<0.0001)、前頭頭頂(t=-3.9, p<0.001)、頭頂(t=-3.3, p=0.001)、後頭部(t=-5.2, p<0.0001)。左脳では、前頭(t=-5.2, p<0.0001)、頭頂(t=-4.5, p<0.0001)、後頭部(t=-2.7, p=0.01)。 プラセボ群で脳灌流の有意な低下(左脳の前頭・後頭部、右半球の後頭部)、イチョウ葉群では有意な上昇(左半球の前頭・前頭頭頂・頭頂部、右半球の前頭・頭頂部)が認められた。 血液粘稠度(t=6.3, p<0.0001)。プラセボ群では前後比較で有意に粘稠度が増加し、イチョウ葉群では有意に低下した。	記載なし	有
採3	Nicholas R. Burns, Janet Bryan and Ted Nettelbeck	Hum Psychopharmacol Clin Exp 2006; 21: 27-37.	Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults	ランダム化二重盲検一定容量プラセボ対照並行群間比較試験	(P)健康老人93人(55~79歳)、若年成人104人(18~43歳)。(I)イチョウ葉エキス40mg含有錠剤またはプラセボを1日3錠、12週間摂取させた。(C)プラセボ (O)WJ-Rのうち、流動性知能(Gf)、結晶性知能(Gc)、短期記憶(Gsm)、処理速度(Gs)、長期の貯蔵と想起(Glr)。その他認知テストとしてSpot-the-Word、SOPT。測時試験としてIQと関連するOMO RT試験、IT。自覚的幸福感の評価として、気分プロフィール検査(POMS)。	オーストラリア	STUDY 1: 高齢者 93人(男性50、女性 43)、55~79歳(平均61.7歳、SD5.5歳)。 STUDY 2: 若年成人 104人(男性のみ) 18~43歳(平均30.4歳、SD6.9歳)。未成年者を含むため除外した。 循環器系の薬物(イムデュール等)・抗凝固薬(ワルファリン等)・血液希釈効果のあるサプリメント(魚油等)・精神機能や気分に影響する薬物(抗うつ・抗不安薬等)を摂取していた者、循環器系の状態が分かっている者、認知テストの成績に影響すると思われる損傷(脳卒中等)を患う者を除外した。また言語を要するテストがあるため英語熟達者を被験者とした。	イチョウ葉エキス40mg含有錠剤Blackmore's Ginkgoforteまたはプラセボを1日3錠、毎食後1錠ずつ12週間摂取させた。 Ginkgoforteはイチョウ葉由来フラボノイド配糖体10.7mg/錠(24%)、ギンゴライド類(イチョウ葉由来テルペンラクトン)2.7mg/錠(6%)を含むよう規格化されている。	プラセボ	FAS	<記憶> 記憶の長期貯蔵と想起(Glr)がプラセボと比較して有意に高くなった(p=0.04, d=0.52)。またGlrの遅延再生(ベースライン測定時の記録内容を摂取後の測定時に再生)がプラセボと比較して改善傾向があった(p=0.09, d=0.54)。 <その他の認知機能> Gf、Gc、Gsm、GsおよびSpot-the-Word、SOPTについての測定はいずれも有意差なし。ITがプラセボと比較して改善傾向があった(p=0.08, d=0.20)。	<気分> 気分についての測定(POMS)で、圧力/不安、うつ/落胆、怒り/敵意、疲労/緩慢、混乱/当惑、活力/活性、全体的気分の各項目について、自覚的幸福感の5段階評価を行ったが、全項目で群間差無し。	記載なし	有

採4	Mix JA et al.	J Altern Complement Med. 2000 Jun;6(3):219-29.	An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761 on the neuropsychological functioning of cognitively intact older adults	RCT	(P)認知機能の正常な老人(55~86歳)。(I)イチョウ葉エキス60mg含有カプセルまたはプラセボを1日3粒、6週間摂取させた。(C)プラセボ (O)WMS-Rのうち論理的記憶、視覚性再生、それらの遅延再生。その他認知テストとして、SCWT、TMT。フォローアップ検査として主観的改善度評価のアンケート調査。	アメリカ	55~86歳の男女40名(イチョウ葉エキス群20名、対照群20名)。認知機能が健全 重大な病気の既往歴なし MMSEのスコアが24以上	イチョウ葉エキス EGb761を60mg×3回、合計180mg/日、6週間摂取。 イチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%含有。	プラセボ	PPS	<記憶> 記憶の指標の一つである注意/集中力を要するSCWTにおいて、Color-naming評価がプラセボと比較して有意に高くなった(t(37)=1.92, p<0.03) その他の認知・記憶検査については有意差無し。	脳機能についてのアンケート 記憶、気分、活力、性的応答性、全体的健康のうち、記憶の改善を自覚した人数がプラセボと比べ有意に増加($\chi^2=6.75$, p<0.03)。	介入群で交通事故歴に伴う自覚的な胸の痛み2名、イチョウ葉エキス摂取との関連不明の頭痛1名。	有
採5	Mix JA et al.	Hum Psychopharmacol. 2002 Aug;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	RCT	(P)認知機能の正常な老人(60歳以上、イチョウ葉群平均66.97歳(SD6.12)、プラセボ群平均68.60歳(SD6.96))。(I)イチョウ葉エキス60mg含有錠剤またはプラセボを1日3錠、6週間摂取させた。(C)プラセボ (O)WAIS-IIIのうち符号、積木模様。WMS-IIIのうち顔、その遅延再生。その他記憶テストとしてSRT。フォローアップ検査として主観的改善度評価のアンケート調査。	アメリカ	60歳以上の男女249名(イチョウ葉エキス群127名、対照群122名)。認知症と神経認知機能不全の既往歴なし、健康。 MMSEのスコアが26以上	イチョウ葉エキス EGb761を60mg×3回、合計180mg/日、6週間摂取。 イチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%含有。	プラセボ	PPS	<記憶> SRTのうち、想起の指標となる遅延自由再生(F(1, 217)=4.36, p<0.04)、貯蔵の指標となる遅延再認(F(1, 217)=6.79, p<0.01)がプラセボと比較して有意に高くなった。 その他の認知・記憶検査については有意差無し。	脳機能についてのアンケート 記憶、気分、活力、健康のうち、記憶の改善を自覚した人数がプラセボと比べ有意に増加($\chi^2=3.83$, p=0.05)。	各群のカテゴリー毎の有害事象件数を比較(介入:対照)。全体的に対照と件数は少なかった。 神経系(6:5)、消化器系(3:5)、呼吸器系(アレルギー)(2:3)、泌尿生殖器系(1:2)、循環器系(0:2)、皮膚科学系(0:1)、その他(0:2)。	有
採6	Kaschel R	Phytomedicine. 2011; 18: 1202-1207.	Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb761 in middle-aged healthy volunteers	RCT	(P)健康な中高年齢者(45~56歳)。(I)イチョウ葉エキス240mgまたはプラセボを1日1回、6週間摂取させた。(C)プラセボ (O)Appointments test(記憶の自由再生試験)、driving route test(運転経路、再認試験)、主観的改善度評価のアンケート調査。	ドイツ	健康で、高校卒業以上の教育を受けている45~65歳の男女177名(イチョウ葉エキス群88名、対照群89名)。	イチョウ葉エキス EGb761を240mg×1回、6週間摂取。 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%含有。	プラセボ	FAS	<記憶> Appointments testのうち、量的評価(正確に思い出せた量)において、直後再生(p=0.038)および遅延再生(p=0.008)がプラセボと比較して有意に高くなった。 また、質的評価(誤答/正答比)において、遅延再生(p=0.010)がプラセボと比較して有意に改善し、直後再生は有意傾向(p=0.092)が得られた。 driving route testについては有意差無し。	記憶、気分に関するアンケート 両群ともベースラインより改善し、群間差は無かった。	頭痛、胃の不調が認められたが、副作用の発生頻度は両群とも低く、群間差なし	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ため注意すること。

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:記憶サポート

一次スクリーニング 除外文献

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由※
1	John E Lewis et al.	BMC Complementary and Alternative Medicine (20140204) Vol. 14	A double-blind, randomized clinical trial of dietary supplementation on cognitive and immune functioning in healthy older adults.	7)
2	Lehert, P et al.	Climacteric : the journal of the International Menopause Society (201510) Vol. 18, No. 5, pp. 678-89.	Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis.	1)
3	Haig GM et al.	Journal of Alzheimer's Disease (2014) Vol. 42, No. 3, pp. 959-971.	A randomized study of H3 antagonist ABT-288 in mild-to-moderate Alzheimer's dementia.	4)
4	Daniel G. Amen et al.	Advances in mind-body medicine (2013 Spring) Vol. 27, No. 2, pp. 24-33.	Effects of brain-directed nutrients on cerebral blood flow and neuropsychological testing: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial.	7)
5	Maren Blonk et al.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy (October 2012) Vol. 56, No. 10, pp. 5070-5075.	Effect of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers.	6)
6	Zhao MX et al.	Journal of Chinese Integrative Medicine (June 2012) Vol. 10, No. 6, pp. 628-634.	Effects of Ginkgo biloba extract in improving episodic memory of patients with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial.	4)
7	Kellermann AJ et al.	Pharmacotherapy. 2011 May;31(5):490-502.	Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis.	1)
8	Hughes TF et al.	Current Psychiatry Reviews (2009) Vol. 5, No. 2, pp. 73-92.	Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia.	1)
9	Zavaloni Scalco, Monica et al.	Research and Practice in Alzheimer's Disease (2007) Vol. 12, pp. 32-37.	Prevention of Alzheimer's disease.	6)
10	Kaschel R	Human psychopharmacology (200907) Vol. 24, No. 5, pp. 345-70.	Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement—a selective review in search of differential effects.	1)
11	DeKosky ST et al.	JAMA. 2008 Nov 19;300(19):2253-62.	Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial.	4)
12	A Scholey	Focus on Alternative and Complementary Therapies (September 2008) Vol. 13, No. 3, pp. 181-182.	Salvia officinalis (sage) improves cognitive performance in the healthy elderly: Commentary.	7)
13	Oken, B.	European Neuropsychopharmacology (October 2012) Vol. 22, No. SUPPL. 2, pp. var.pagings.	Early intervention for neurocognitive decline: Lessons on timing and intensity.	1)
14	J Vardy et al.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology (November 2011) Vol. 7, No. SUPPL. 4, pp.var.pagings.	Ginkgo biloba preserves cognitive function in women treated with adjuvant chemotherapy for early breast cancer: A double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial.	4)
15	Kellermann, A. J. et.al	International Journal of Clinical Pharmacy (April 2011) Vol. 33, No. 2, pp. 347-348, var.pagings.	Risk of bleeding after therapy with standardised Ginkgo biloba extracts: Systematic review.	1)
16	John E Lewis et al.	BMC Complementary and Alternative Medicine (20140204) Vol. 14.	A double-blind, randomized clinical trial of dietary supplementation on cognitive and immune functioning in healthy older adults.	7)
17	Laws KR et al.	Human psychopharmacology (201211) Vol. 27, No. 6, pp. 527-33. Electronic Publication Date: 20120924	Is Ginkgo biloba a cognitive enhancer in healthy individuals? A meta-analysis.	1)
18	Massoud F et al.	Alzheimer's and Dementia (200710) Vol. 3, No. 4, pp. 283-291.	Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy.	1)
19	PH Canter et al.	Human Psychopharmacology (200707) Vol. 22, No. 5, pp. 265-278.	Ginkgo biloba is not a smart drug: An updated systematic review of randomised clinical trials testing the nootropic effects of G. biloba extracts in healthy people.	1)
20	D. O. Kennedy et.al	Human Psychopharmacology (200706) Vol. 22, No. 4, pp. 199-210.	Acute cognitive effects of standardised Ginkgo biloba extract complexed with phosphatidylserine.	7)
21	Carlson JJ et al.	Journal of the American Dietetic Association (March 2007) Vol. 107, No. 3, pp. 422-432.	Safety and Efficacy of a Ginkgo Biloba-Containing Dietary Supplement on Cognitive Function, Quality of Life, and Platelet Function in Healthy, Cognitively Intact Older Adults.	7)
22	Elsabagh S et al.	Journal of Psychopharmacology (200503) Vol. 19, No. 2, pp. 173-181.	Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba.	4)
23	Cieza A et al.	Archives of Medical Research (200309) Vol. 34, No. 5, pp. 373-381.	Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers.	6)
24	Nathan PJ et al.	Human Psychopharmacology (200403) Vol. 19, No. 2, pp. 91-96.	Effects of a combined extract of Ginkgo biloba and Bacopa monniera on cognitive function in healthy humans.	7)
25	Jezova D1 et al.	Journal of Physiology and Pharmacology (20020901) Vol. 53, No. 3, pp. 337-348.	Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in healthy volunteers.	6)

26	Scholey AB et al.	Human Psychopharmacology (2002) Vol. 17, No. 1, pp. 35-44.	Acute, dose-dependent cognitive effects of Ginkgo biloba, Panax ginseng and their combination in healthy young volunteers: Differential interactions with cognitive demand.	7)
27	Kennedy DO et al.	Nutritional Neuroscience (2001) Vol. 4, No. 5, pp. 399-412.	Differential, dose dependent changes in cognitive performance following acute administration of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination to healthy young	7)
28	Murray BJ et al.	Pharmacopsychiatry (2001) Vol. 34, No. 4, pp. 155-157.	The effect of Li 1370, extract of Ginkgo biloba, on REM sleep in humans.	6)
29	Wesnes KA et al.	Psychopharmacology (2000) Vol. 152, No. 4, pp. 353-361.	The memory enhancing effects of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers.	7)
30	David O. Kennedy et al.	Current pharmaceutical design (2006) Vol. 12, No. 35, pp. 4613-23.	The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties.	7)
31	Yasar S et al.	Neurology.2013 Sep 3;81(10):896-903.	Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study.	4)
32	Bettermann K et al.	J Stroke Cerebrovasc Dis Vol.21 No.6 Page.436-444 (2012.08)	Statins, Risk of Dementia, and Cognitive Function: Secondary Analysis of the Ginkgo Evaluation of Memory Study.	1)
33	DeKosky ST et al.	JAMA. 2008 Nov 19;300(19):2253-62.	Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial.	4)
34	Itil TM et al.	Psychopharmacol Bull. 1998;34(3):391-7.	The pharmacological effects of ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine.	4)
35	Wesnes KA et al.	Psychopharmacol Bull. 1997;33(4):677-83.	The cognitive, subjective, and physical effects of a ginkgo biloba/panax ginseng combination in healthy volunteers with neurasthenic complaints.	7)
36	飯塚宗秋ら	月刊医学と薬学 Vol.51 No.3 Page.449-459 (2004.03.25)	「天鶴賢寿」(健康補助食品)の脳機能および血液流動に対する改善効果の検証	7)

二次スクリーニング 除外文献

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由※
37	Dodge HH et al.	Neurology. 2008 May 6;70(19 Pt 2):1809-17.	A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline.	6)
38	Kennedy DO et al.	Human Psychopharmacology (2007) Vol. 22, No. 8, pp. 559-566.	Modulation of cognitive performance following single doses of 120mg Ginkgo biloba extract administered to healthy young volunteers.	4)
39	Tate JA et al.	Critical Care Medicine (May 2014) Vol. 42, No. 5, pp. 1037-1046.	Infection hospitalization increases risk of dementia in the elderly.	4)
40	Fitzpatrick AL et al.	Contemporary Clinical Trials (2006) Vol. 27, No. 6, pp. 541-553.	Recruitment of the elderly into a pharmacologic prevention trial: The Ginkgo Evaluation of Memory Study experience.	6)
41	Elsabagh S et al.	Psychopharmacology (May 2005) Vol. 179, No. 2, pp. 437-446.	Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers.	4)
42	Canter PH et al.	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics (2003) Vol. 41, No. 8, pp. 354-357.	Multiple n = 1 trials in the identification of responders and non-responders to the cognitive effects of Ginkgo biloba.	6)
43	Solomon PR et al.	Journal of the American Medical Association (2002) Vol. 288, No. 7, pp. 835-840.	Ginkgo for memory enhancement: A randomized controlled trial.	7)
44	Stough C1 et al.	International Journal of Neuropsychopharmacology (2001) Vol. 4, No. 2, pp. 131-134.	Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants.	4)
45	Kennedy DO et al.	Psychopharmacology (2000) Vol. 151, No. 4, pp. 416-423.	The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers.	4)
46	Snitz BE et al.	JAMA. 2009 Dec 23;302(24):2663-70.	Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial.	4)
47	Moulton PL et al.	Physiol Behav. 2001 Jul;73(4):659-65.	The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers.	4)
48	Hindmarch I.	Presse Med. 1986 Sep 25;15(31):1592-4.	Activity of Ginkgo biloba extract on short-term memory.	8)
49	Subhan Z et al.	Int J Clin Pharmacol Res. 1984;4(2):89-93.	The psychopharmacological effects of Ginkgo biloba extract in normal healthy volunteers.	8)
50	Nathan PJ et al.	Human Psychopharmacology (2002) Vol. 17, No. 1, pp. 45-49.	The acute nootropic effects of Ginkgo biloba in healthy older human subjects: A preliminary investigation.	8)

51	Cieza A et al.	Fortschritte der Medizin. Originalien (2003) Vol. 121, No. 1, pp. 5-10.	The effect of ginkgo biloba on healthy elderly subjects	6)
52	Mattes RD et al.	Human Psychopharmacology (2004) Vol. 19, No. 2, pp. 81-90.	Effects of Ginkgo biloba on alertness and chemosensory function in healthy adults	6)
53	Kennedy DO et al.	Physiology and Behavior (2002) Vol. 75, No. 5, pp. 739-751.	Modulation of cognition and mood following administration of single doses of Ginkgo biloba, ginseng, and a ginkgo/ginseng combination to healthy young adults.	8)

※ 除外理由

- 1) 総説・学会要旨集・本など論文形式で無いもの
- 2) 査読が無い論文(商業誌など)
- 3) ヒト臨床試験ではない論文
- 4) 健常な成人を対象にしていないあるいは被験者背景による影響が懸念される論文
- 5) 有効性を検討していない論文
- 6) 有効性が認知機能以外の論文
- 7) イチョウ葉エキス以外の有効成分を含む試験品を用いている論文
- 8) 継続経口摂取試験ではない論文
- 9) 関与成分である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含量が不明確な論文

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: 記憶サポート

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	三橋監修, 原色牧野和漢薬草大図鑑, 株式会社北隆館, 673(1988).
2	WHO monographs on selected medicinal plants, 1, 154-167(1999).
3	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, イチヨウ葉エキス食品品質規格基準, (2009).
4	消費者庁, 「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告(2012).
5	Perlstein WM., <i>Neurosci Lett.</i> , 342 (3), 191-5(2003).
6	Furey ML. et al., <i>Brain Res Bull.</i> , 51 (3), 213-8(2000).
7	Furey ML. et al., <i>Science.</i> , 290 (5500), 2315-9(2000).
8	小林ら, 日本版WAIS-Rの理論と臨床, 株式会社日本文化科学社, (1999).
9	Wechsler D., 日本版WAIS-III刊行委員会訳, WAIS-III成人知能検査法, 株式会社日本文化科学社, (2006).
10	Wechsler D., WAIS-R Manual: Wechsler adult intelligence scale-revised, The psychological corporation: Harcourt Brace Jovanovich publishers, (1981).
11	Wechsler D., 杉下訳, 日本版WMS-R検査法, 株式会社日本文化科学社, (2001).
12	大村, 杉下, 認知神経科学, 3 (1), 34-36(2001).
13	河野, 大妻女子大学紀要 -社会情報系- 社会情報学研究 21 , 223-231(2012).
14	肥後, 苧阪, 日本心理学会第77回大会, 11.記憶2EV-007(2013).
15	萱村俊, 萱村朋, 武庫川女子大紀要(人文・社会科学), 55 , 79-88(2007).
16	鹿島ら, 臨床精神医学, 14 , 1479-1489(1985).
17	鹿島, 脳と精神の医学, 6 , 209-216(1995).
18	Nelson HE. et al., <i>Cortex</i> , 12 (4), 313-324(1976).
19	Toulouse E., Pieron H., TP-R: Toulouse-Pieron-Revisado: Prueba perceptiva y de atencion: MANUAL, TEA Ediciones, (2013).

20	Toulouse E., Pieron H., TP: TOULOUSE PIERON PERCEPCION Y ATENCION, TEA Ediciones, (1986).
21	Andrade VM. et al., <i>J Clin Exp Neuropsychol.</i> , 25 (8), 1070–1078(2003).
22	Jueptner M., Weiller C., <i>Neuroimage.</i> , 2 (2), 148–56(1995).
23	Erica M. et al., Woodcock Johnson IV: Assessment Service Bullentin Number 2, (2014).
24	水内, 七木田, 広島大学教育学部紀要, 3 (49), 425–432(2000).
25	Gail M. et al., <i>Journal of Education and Human Development</i> , 5 (1), 1–9(2012).
26	Yuspeh RL., Vanderploeg RD., <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> , 15 (4), 319–26(2000).
27	Baddeley A. et al., <i>Br J Clin Psychol.</i> , 32 (1), 55–65(1993).
28	Cragg L., Nation K., <i>Memory.</i> , 15 (5), 526–35(2007).
29	Frearson W., Eysenck HJ., <i>Personality and Individual Differences</i> , 7 (6), 807–817(1986).
30	Diascro MN., Brody N., <i>Intelligence</i> , 19 , 79–92(1994).
31	Nettelbeck T., Lally M., <i>British Journal of Psychology</i> , 67 , 17–22(1976).
32	Vickers D., Smith PL., <i>Personality and Individual Differences</i> , 7 , 609–623(1986).
33	Deary IJ., Stough C., <i>American Psychologist</i> , 51 , 599–608(1996).
34	Jensen AR., Rohwer WD Jr., <i>Acta Psychol (Amst.)</i> , 25 (1), 36–93(1966).
35	池田, 奥住, 東京学芸大学紀要 総合教育科学系 I, 61 , 237–249(2010).
36	眞田ら, 岡山大学大学院教育学研究科研究集録, 150 , 9–16(2012).
37	広田ら, 日老医誌, 45 , 647–654(2008).
38	Grober E. et al., <i>Psychology Science Quarterly</i> , 51 (3), 266–282(2009)
39	田村, 老年精神医学雑誌, 22 (8), 949–954(2011).
40	Wechsler D., WMS–III Manual: Wechsler memory scale–third edition, The psychological corporation: Harcourt Brace & Company, (1997).
41	Lichtenberger EO. et al., Essentials of WMS–III Assessment, John Wiley & Sons Inc, (2001).

42	Ramassamy C. et al., <i>Curr Alzheimer Res.</i> , 4 (3), 253-62(2007).
43	Mahadevan S., Park Y., <i>J Food Sci.</i> , 73 (1), R14-9(2008).
44	Ellis KA., Nathan PJ., <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> , 4 (3), 299-313(2001).
45	Rombouts SA. et al., <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> , 73 (6), 665-71(2002).
46	Terry AV Jr. et al., <i>Cereb Cortex.</i> , 3 (4), 304-12(1993).
47	加藤ら, 日本医薬品情報学会総会・学術大会講演要旨集, 17 , 141(2014).
48	植松, 脳卒中, 22 (2), 313-319(2000).
49	植松, 日本未病システム学会雑誌, 6 (2), 148-150(2000).

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。

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は、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力(言葉や図形などを覚え、思い出す能力)を維持することが報告されています。
対象	疾病に罹患していない成人男女(妊産婦、授乳婦は除く)
介入	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の含量が明確なイチョウ葉エキスの継続経口摂取(食品形態は問わない)
対照	プラセボ

*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	記憶力(言語性記憶、視覚性記憶、遅延再生、注意/集中力および自覚症状)
-------	-------------------------------------

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															
	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				介入群 vs 対照群				介入群平均差	p値	コメント	解釈					
	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ									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									
採1	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	視覚性WM課題	正確さ	正答率(%)	記載なし	71.7	記載なし	記載なし	記載なし	76.8	記載なし	記載なし	5.1	p=0.037	平均差ではなく後値の群間比較	視覚性短期記憶、短時間に形を記憶・想起する注意力・集中力。		
採2	RCT	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	WAIS-R	数唱	順唱	5.8	5.3	-0.6	NS	5.3	4.3	-1	p=0.001	-0.4	NS		聴覚性の注意/集中力、聴覚的俊敏性。被験者が高齢のため聴力の影響が疑われる。		
															WMS-R	言語性対連合(無関係対話)	1回目	1.1	0.5	-0.7	NS	0.1	1.4	1.3	p<0.001	2.0	p<0.001		言語性記憶およびその遅延再生。有関係対話では有意差が得られていないが、より難易度が高い無関係対話で有意差。		
																	2回目	1.2	1.3	0.1	NS	0.5	2.2	1.7	p<0.001	1.6	p<0.001				
																	3回目	1.4	1.5	0.1	NS	0.9	2.8	1.9	p<0.001	1.8	p<0.001				
																	4回目	1.1	1.5	0.3	NS	0.7	2.4	1.7	p<0.001	1.4	NS				
															WMS-R	言語性対連合(有関係対話)	1回目	2.7	3.6	0.9	p=0.002	2.1	2.9	0.8	NS改善	-0.1	NS		言語性記憶およびその遅延再生。無関係対話より難易度は低い。対照群に有意な改善が認められたため、群間差の評価が困難。		
																	2回目	2.6	3.6	1.0	p<0.001	2.9	3.9	1.0	p=0.002	0	NS				
																	3回目	3.0	4.0	1.0	p<0.001	3.0	4.1	1.1	p<0.001	0.1	NS				
																	4回目	2.8	3.6	0.8	NS	2.8	3.6	0.8	NS	0	NS				
															WMS-R	論理的記憶	直後再生	8.8	7.9	-0.8	NS	8.0	9.1	1.2	NS	2.0	少なくともp<0.01	p値記載なし	言語性記憶。遅延再生では有意差が得られなかった。		
																	遅延再生	7.3	7.6	0.3	NS	6.0	7.6	1.5	NS	1.2	NS				
															WMS-R	精神統制	時間	40.6	44.4	3.7	NS	43.7	35.3	-8.3	p<0.001	-12	p<0.001	所要時間短縮	記憶の記憶/想起に影響する注意/集中力。		
																	エラー	4.2	4.9	0.6	NS	3.6	2.0	-1.5	p<0.001	-2.1	p<0.001	エラー減少			
															TP	不一致図形識別による取消の数	増加												増加	p<0.001	記憶の記憶/想起に影響する注意/集中力。
																	エラーの数	減少											減少	p<0.001	
CBT	フォワード	改善												改善	p<0.0001	視覚性記憶。															
		バックワード	改善											改善	p<0.0001																
ROCFT	直後再生	10.6	14.2	3.6	p=0.003	9.5	16.2	6.8	p<0.001	3.2	NS		視覚性記憶。直後再生では対照群に有意な改善が認められたため、群間差の評価が困難。遅延再生で群間有意差。																		
		8.8	11.1	2.3	NS	5.9	13.8	7.9	p<0.001	5.6	p=0.003																				
言語の自由再生	再生数	記載なし												NS	数値記載なし	言語性記憶の精度が改善し、再生数(量的改善度)では有意差が得られなかった。															
		保続によるエラー数	エラー増加	p<0.0001	記載なし	エラー減少	p=0.001	エラー減少	p<0.001																						
		侵入によるエラー数	エラー増加	p<0.0001	記載なし	エラー減少	p<0.0001	エラー減少	p<0.001																						
		反復によるエラー数	エラー増加	p=0.001	記載なし	エラー減少	p<0.03	エラー減少	p=0.001																						
採3	RCT	-1	-1	0	0	FAS	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	WJ-R	長期貯蔵と想起(Glr)	490	496	6	記載なし	490	500	10	記載なし	4	p=0.04	言語性記憶の遅延再生。ベースライン測定時の記憶内容を試験終了時に再生(12週間保持する遅延再生)では有意傾向。				
																Glrの遅延再生	489	495	6	記載なし	488	501	13	記載なし	7	p=0.09		傾向			
採4	RCT	0	0	0	0	PPS	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	SCWT	Word-naming	2.75				6.5		3.75	NS	ストループ干渉の抑制、注意/集中力や素早い情報処理、速読/発声を行う実行機能。文字を読むだけのWord-namingでは群間有意差無し。視覚的注意力を要するColor-namingでは群間有意差。情報処理能力を要するColor-Wordでは群間有意差無し。						
																Color-naming	0.05				5.3		5.25	p<0.03							
																Color-Word	1.72	記載なし			0.7	記載なし	-1.02	NS							
															WMS-R	論理的記憶	直後再生	3.15			3.2		0.05	NS	言語性記憶。直後・遅延再生とも有意差が得られなかった。ただし、採4では採2と異なり年齢幅が広いため、結果のばらつきが疑われる。						
																	遅延再生	5.26			4.8		-0.46	NS							
																視覚性再生	直後再生	0.3			2.15		1.85	NS		視覚性記憶。直後・遅延再生とも有意差が得られなかった。ただし、年齢幅が広いため、結果のばらつきが疑われる。					
																	遅延再生	4.25			2.15		-2.1	NS							
アンケート	全体的な思い出す能力	前後比較ではなく終了後のフォローアップ検査。数値記載なし。										p<0.03	χ ² =6.75	ベースラインと比べ改善したと感じた人																	

別紙様式(V)-13a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: 記憶サポート

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は、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力(言葉や図形などを覚え、思い出す能力)を維持することが報告されています。
対象	疾病に罹患していない成人男女(妊産婦、授乳婦は除く)
介入	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の含量が明確なイチョウ葉エキスの継続経口摂取(食品形態は問わない)
対照	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

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		エビデンスの強さ	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	コメント		
記憶	RCT/6	-1	0	-1	-1	-1	NA	各効果指標のパラメーターは別紙様式(V-11a)に記載した。効果指標により尺度が異なるため、統合は行わない。	B	採用論文6報で実施された神経心理学的検査は多岐にわたり、採用論文間で異なる。本研究レビューでは、国際的に広く使用され日本語版も出版されている記憶検査であるWMS-Rの5つの指標(言語性記憶、視覚性記憶、これらを合わせた一般的記憶、遅延再生、注意/集中度)を参考に、採用論文の効果指標を分類し、記憶に関するアウトカムを別紙様式(V)-11aにまとめ、個々の測定結果の解釈を行った。その結果、言語性記憶、視覚性記憶およびその遅延再生、注意/集中度に関し、6報全てで肯定的な結果が報告されていた。また、6報中3報においては被験者の記憶に関する自覚症状アンケートが実施されており、そのうち2報で肯定的な結果が報告されていた。これらの結果は、記憶力(言葉や図形などを覚え、思い出す能力)の維持に繋がるものと考えられる。	
脳の生理学的活性	RCT/2	-1	0	-1	-1	-1	NA	各効果指標のパラメーターは別紙様式(V-11a)に記載した。効果指標により尺度が異なるため、統合は行わない。	B	脳の電気的活性に関し、視覚的WM課題中の定常状態視覚誘発電位(SSVEP)マッピングにおいて、対照群と比べて前頭部・頭頂部の振幅の増加および左側頭部・左前頭部の潜時の増加が確認された。同部位での振幅の増加は、以前の報告で顔認知のWM能力との関連が報告されている。同部位の潜時の増加は、同部位でのシナプス抑制の増加を示唆し、コリン作動性メカニズムによるWM能力の改善が推測される。脳血流の改善に関し、SPECTIによる脳灌流のマッピングにおいて、左右両脳の内側側頭部、基底核エリア1、基底核エリア2、左脳の前頭部、頭頂部、後頭部、右脳の前頭部、前頭頂部、頭頂部、後頭部で、対照群と比べて有意な増加が確認された。また、血液粘度についても対照群と比べて有意な低下が確認された。これらの結果は、脳の生理学的活性の維持およびコリン作動性メカニズムによる認知機能の維持を示唆するものである。	

コメント(該当するセルに記入)

詳細は別紙様式(V)-14に記載した。

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)-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: 記憶サポート

リサーチ クエスチョン	イチヨウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチヨウ葉由来テルペンラクトンの継続経口摂取は、記憶力などの認知機能を高めるか？
P	疾病に罹患していない成人男女(妊産婦、授乳婦は除く)
I(E)	イチヨウ葉由来フラボノイド配糖体及びイチヨウ葉由来テルペンラクトンの含量が明確なイチヨウ葉エキスの継続経口摂取(食品形態は問わない)
C	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

O1	認知・記憶機能
バイアスリスク のまとめ	全研究のバイアスリスクのうち、出版バイアスについてはUMIN-CTRの活用が進んでいないことから、その可能性は否定できないと判断した。また、研究者に製造企業が含まれているため、エビデンス総体としてのバイアスリスクの可能性は否定できないと判断した。 以上より、全研究のバイアスリスクは疑い(-1)とした。
非直接性の まとめ	対象者について、いずれも健常者を対象とし、PICOに合致するため、非直接性は低い(0)と判断した。 介入について、いずれも規格化されたイチヨウ葉エキスを継続経口摂取しており、PICOに合致している。また1日当たりの摂取量は80mg～240mgであり、イチヨウ葉エキス以外の成分を含む試験品は使用されていないことから、非直接性は低い(0)と判断した。 対照について、いずれもプラセボと直接比較を行っているため、非直接性は低い(0)と判断した。 アウトカムについて、個別の効果指標は多岐にわたり、論文間で異なるが、いずれも記憶機能を含んだ認知機能を主要アウトカムとして評価した、学術的にコンセンサスのある効果指標であり、PICOに合致するため、非直接性は低い(0)と判断した。 以上より、全研究の非直接性は低い(0)とした。
非一貫性その 他のまとめ	非一貫性について、個別の効果指標は多岐にわたり、論文間で異なることから、中(-1)とした。 出版バイアスについては、バイアスリスクが完全に否定できないことから、中(-1)とした。 不精確性について、サンプルサイズが予定症例数を達成していたかが不明である。また、背景因子と効果指標が異なるため、各群のベースライン値の偏りが否定できない。また、健常者でも年齢による差が予測される認知機能の評価として、適切な層別解析が行われていたとは断定できない。これらの理由により、効果推定値の信頼区間の広がりや否定できないことから、中(-1)とした。 以上より、全研究の非一貫性その他の評価は中(-1)とした。
コメント	バイアスリスクや非一貫性、不精確性は否定できないが、健常人を対象にした論文において、1日あたりイチヨウ葉由来フラボノイド配糖体19.2mg～57.6mg及びイチヨウ葉由来テルペンラクトン4.8mg～14.4mg(規格化イチヨウ葉エキス80～240mg)を継続経口摂取することにより、記憶機能を高める効果が報告されており、記憶機能を高める効果があるものと考えられる。

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: 記憶サポート

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は、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力(言葉や図形などを覚え、思い出す能力)を維持す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

①機能性関与成分の同等性

本研究レビューで採択された6報の文献に使用されているイチョウ葉エキスは、いずれも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の含量が明記されていた。文献^{採1)}および文献^{採3)}では、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%(10.7mg)、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%(2.7mg)に規格化されたイチョウ葉エキスが使用されていた。文献^{採2)}では実測値としてイチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%、イチョウ葉由来テルペンラクトン6.1%含有したイチョウ葉エキスが使用されていた。文献^{採4)}、文献^{採5)}、文献^{採6)}ではイチョウ葉由来フラボノイド配糖体24%(22~27%)、イチョウ葉由来テルペンラクトン6%(5~7%)に規格化されたイチョウ葉エキスが使用されていた。いずれも、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体の含量とイチョウ葉由来テルペンラクトンの含量をそれぞれ24%、6%に規格化したものと考えられ、6報の文献で使用されているイチョウ葉エキスは同等と判断した。本届出商品に使用されているイチョウ葉エキスも、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の含量を同様に規格化されており、6報のレビュー採用文献で使用されたものと同等の機能性関与成分を含有すると考えられた。

本届出資料の研究レビューより、一日当たりイチョウ葉由来フラボノイド配糖体19.2mg~57.6mg、イチョウ葉由来テルペンラクトン4.8mg~14.4mgの継続経口摂取により、中高年の方の加齢に伴い低下する認知機能の一部である記憶力(言葉や図形などを覚え、思い出す能力)が維持されるという結果が得られ、本届出商品も一日摂取目安量当たり同等の機能性関与成分を含有することから、本研究レビューによって示された効果と同等の作用が本届出商品でも期待できるものとする。

②日本人への外挿性

本研究レビューで採択された文献は、いずれも海外で実施された試験であり、日本人を対象とした試験は含まれていない。一方、本届出商品の機能性関与成分である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同様に規格化されたイチョウ葉エキスは、世界各国で広く販売されており、その認知機能や記憶機能に対する効果について、人種差は指摘されていない。加えて、本研究レビューで採択された6報の文献は、生活インフラ等が日本と同等の国で行われた試験に関する報告である。

イチョウ葉由来フラボノイド配糖体およびイチョウ葉由来テルペンラクトンの認知・記憶機能に対する効果の作用機序の一つとして、脳血流の増加が考えられる。本研究レビューで採択された文献において、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体およびイチョウ葉由来テルペンラクトンによる脳血流の増加が報告されている。一方、本研究レビューの採用文献ではないが、日本人の男性健常者12名(平均年齢23歳)や⁴⁷⁾、脳梗塞患者10名(平均年齢71±9歳)を対象とした試験においても^{48,49)}、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体28.8~57.6mgおよびイチョウ葉由来テルペンラクトン7.2~14.4mg(規格化イチョウ葉エキス120~240mg)摂取による脳血流の増加が報告されている。脳血流の増加効果は、日本人に対しても認知・記憶機能を含めた脳の正常な活動の維持において有用であると考えられる。

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は、脳の血流改善を作用機序の一つとして、コリン作動性神経伝達系を介し、認知機能や記憶機能を維持していると考えられる^{5-7,22,42-46)}。一方、医薬品ではコリン作動性神経伝達系を標的とした抗認知症薬が日本人に対しても性別、年齢、地域問わず広く使用され、有効性が確認されていることから、コリン作動性神経伝達系の調節は、日本人の認知機能の維持に有効であると考えられる。従って、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体およびイチョウ葉由来テルペンラクトンが脳の血流改善に伴うコリン作動性神経伝達系の調節により、幅広い日本人の記憶機能や認知機能の維持に有用であると考えられる。

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の機能性に関して、日本

人に対する外挿性に問題は無いものと判断した。

③対象者

採択した6報の被験者は、いずれも中高年の方であった。従って、研究レビューの結果が適用される対象者は、健常な中高年者であると判断した。

④研究レビューの効果指標と表示しようとする機能性の関連性

研究レビューの文献6報の効果指標について、いずれも複数の精神心理学的検査により評価されており、それぞれ尺度や解釈が異なる。本研究レビューにおいては、国際的によく使用され日本語版も出版されているWMS-Rの5つの指標を参考とし、記憶の効果指標について研究内容を整理した。

その結果、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体19.2mg～57.6mgおよびイチョウ葉由来テルペンラクトン4.8mg～14.4mg(規格化イチョウ葉エキス80～240mg)の継続経口摂取により、言語性記憶、視覚性記憶、遅延再生、注意／集中のいずれの指標においても、複数のRCT論文において、肯定的な効果が報告されていた。また、記憶に関する主観的改善度評価についても、複数のRCT論文において、肯定的な効果が報告されていた。

これらの効果は、言葉や図形などの情報に対する記銘、保持、想起といった一連の記憶プロセスについて、客観的にも主観的にも肯定的な結果が得られていることを示唆するものであり、本届出商品の表示しようとする機能性である「記憶力(言葉や図形などを覚え、思い出す能力)の維持」に結びつくと考えられた。

⑤結論

以上より、本届出商品に含有される機能性関与成分は研究レビューによって示された有効摂取量の範囲内であり、日本人に対する外挿性及び当該製品が想定する主な対象者に問題は無く、研究レビューの効果指標が表示しようとする機能性に結びつくと考えられることから、表示しようとする機能性と、研究レビューの結果には関連性があり、科学的な根拠となりえると判断した。

【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。