

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：イチヨウ葉 脳内α（アルファ）

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>弊社では当該製品「イチヨウ葉 脳内α（アルファ）」と同一処方の製品を2003年1月より全国で販売しており、これまでに累計350万袋以上の販売実績がある。</p> <p>健康被害情報について、お客様より健康食品相談室に申告があった内容を解析したところ、重篤な症状は一切発生しておらず、また当該製品の機能性関与成分であるイチヨウ葉由来フラボノイド配糖体、イチヨウ葉由来テルペンラクトンの摂取が起因となるような内容の健康被害発生事例は一切報告されていない。</p> <p>従って、当該製品について、健康な成人男女を対象として、1日摂取目安量を守って適切に使用すれば、安全性に問題はないと判断している。</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>(データベース名)</p>	
	<p>③ 1次情報</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>
<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. 		
<p>(その他)</p>		

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

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)		
安全性試験の実施による評価	⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験	
	⑦ 臨床試験	

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

（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>[1] 血液凝固抑制薬（抗凝固薬／抗血小板薬） 1)2)3) イチョウには、血小板凝集抑制作用があるため、理論上、ワルファリンなどの血液凝固抑制薬と併用することにより、出血を生じる可能性がある。血液凝固抑制薬の種類により、影響なしのデータもあるが、慎重に利用すること。</p> <p>[2] ワルファリン 1)2) イチョウには血小板凝集抑制作用があることが示されている。影響のあるなしについては複数の報告があるため、慎重に利用すること。</p> <p>[3] イブプロフェン 1)2) 71歳男性（ドイツ）が濃縮イチョウ葉エキス 40 mg x 2回/日、2年6ヶ月以上摂取し、骨関節炎の股関節痛のためにイブプロフェン 600 mg/日を摂取したところ、4週間後に脳出血により死亡した。 イチョウとイブプロフェンの持つ抗血小板作用の相加的な働きによると理論上考えられる。</p> <p>[4] 抗うつ薬 1) イチョウがセロトニン再取り込みを促進することが示唆されるため、理論上SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）などの薬剤との併用により作用減弱の可能性はある。</p> <p>[5] トラゾドン 1) 併用による昏睡の報告あり。GABA作用の亢進により生じたと考えられ、イチョウフラボノイドの持つ働きにより相加的に働いた可能性や、CYP3A4誘導による可能性が考えられる。</p> <p>[6] アルプラゾラム 1) イチョウは、アルプラゾラムの肝代謝を促進させるというよりは、吸収を減弱させることが示唆され、作用を弱めるおそれがある。</p> <p>[7] ミダゾラム 2) 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、ミダゾラム（鎮静剤、CYP3A4基質）8 mgを単回投与した</p>
--------------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

ところ、血中濃度（AUC）を上昇させ、クリアランス低下が認められた。

[8] リスペリドン 1)

26歳のリスペリドン服用患者にて、イチョウエキスと併用したことにより持続勃起症を生じた例が1件報告されている。リスペリドンはCYP2D6とCYP3A4にて代謝されるため、代謝酵素の阻害によるものと推測される。

[9] アトルバスタチン 1)

イチョウエキスの摂取によりアトルバスタチンクリアランスの上昇、AUCの低下、最高血中濃度の低下がみられた。コレステロール合成や吸収には影響しないと思われるが、慎重に利用すること。

[10] シンバスタチン 1)

イチョウエキスの摂取によりシンバスタチンのAUCの低下、最高血中濃度の低下がみられたが、イチョウエキスによる薬剤のコレステロール低下能に影響はなかった。薬剤との併用は慎重に行うこと。

[11] エファビレンツ 1)2)

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、イチョウ葉抽出物を数ヶ月間摂取したところ、イチョウ葉抽出物中のテルペノイドによりCYP3A4または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。

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、イチョウ葉を含むサプリメントを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。

[12] ヒドロクロロチアジド 1)

併用により、高血圧を生じた例が1件報告されている。

[13] ニフェジピン（経口） 1)

動物試験と一部の臨床試験にて、イチョウ葉エキスと併用することで、ニフェジピンレベルを上げ、副作用を生じることが示唆される。

[14] 抗痙攣薬 1) 2)

イチョウの種、葉やエキスに含まれるギンコトキシンを高用量で摂取することでてんかん発作を起こす可能性がある。

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）が通常の治療薬と、イチョウ葉抽出物を120 mg/

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<p>日、12～14日併用したところ、発作が再発した。</p> <p>抗癌薬との併用により、その作用を減弱させることが示唆される。</p> <p>[15] てんかん発作の可能性を高める医薬品（発作閾値低下薬） 1)</p> <p>イチヨウの種、葉やエキスに含まれるギンコトキシンがてんかん発作を起こす可能性がある。</p> <p>[16] オメプラゾール 1)</p> <p>ある特定のイチヨウ葉エキス製品にて、CYP2C19が誘導され、オメプラゾールレベルを下げることが示された。</p> <p>[17] ビタミン 2)</p> <p>38歳女性（ブラジル）がチアミン900 mg/日とイチヨウ葉240 mg/日を4年間摂取したところ、脳出血をおこした。</p> <p>[18] 糖尿病治療薬 1) 2)</p> <p>イチヨウ葉エキスには、インスリン分泌や代謝を変化させるため、2型糖尿病患者の血糖値に影響する可能性。イチヨウによる影響は患者の治療状況により異なることが示されている。</p> <p>健康な男性10名（平均24.9±2.6歳、日本）を対象に、イチヨウ葉抽出物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。</p> <p>[19] チトクローム P450 1A2 (CYP1A2) の基質となる医薬品 1)</p> <p>イチヨウ葉エキスには CYP1A2 阻害作用が示唆されるため、この代謝酵素により代謝される薬剤との併用は慎重に行うこと。</p> <p>[20] チトクローム P450 2C19 (CYP2C19) の基質となる医薬品 1)</p> <p>イチヨウ葉エキスには CYP2C19 誘導作用が示唆されるため、この代謝酵素により代謝される薬剤との併用は慎重に行うこと。</p> <p>[21] チトクローム P450 2C9 (CYP2C9) の基質となる医薬品 1)</p> <p>イチヨウ葉エキスには CYP2C9 阻害作用が示唆されるため、この代謝酵素により代謝される薬剤との併用は慎重に行うこと。</p> <p>[22] チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) の基質となる医薬品 1)</p> <p>イチヨウには CYP2D6 阻害作用が示唆されるため、この代謝酵素により代謝される</p>
--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>薬剤との併用は慎重に行うこと。</p> <p>[23] チトクローム P450 3A4(CYP3A4)の基質となる医薬品 1) イチョウにはCYP3A4 阻害作用、誘導作用のいずれも示唆されるため、この代謝酵素により代謝される薬剤との併用は慎重に行うこと。</p> <p>[24] ブスピロン 国内販売現在なし 1) イチョウ、セントジョーンズワート、メラトニン、ブスピロン、フルオキセチンとの併用にて、軽躁に陥った例が報告されている。イチョウ単独でも起こるのか、イチョウ葉とブスピロンの併用によって起こるのかは不明である。</p> <p>[25] タリノロール 国内販売現在なし 1) 健常男性において、イチョウ葉エキス 1 回 120mg を 1 日 3 回 1 4 日間併用により、タリノロールレベルの低下がみられた。単回投与においては影響なし。</p> <p>[26] フルオキセチン 1) 国内販売現在なし イチョウ、セントジョーンズワート、メラトニン、ブスピロン、フルオキセチンとの組み合わせにて、異常な興奮に陥った例が報告されている。イチョウ単独で起こるのか、組み合わせによって起こるのかは不明である。</p> <p>これらは、臨床的な意義は明確でなく、多くは理論的推測に基づく相互作用である。また、本届出製品は健常者を対象としており、上記医薬品を服用していない健常者が適切に摂取する場合、安全上問題ないと考えられる。</p> <p>以上より、当該製品を機能性表示食品として販売することは適切であると判断した。</p>
<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>