

レビュープロトコール

項目	PRISMA-P 2015 #	記載事項
タイトル	# 1a # 1b	機能的関与成分「桑の葉イミノシュガー・キトサン・茶花サポニン」による、食事の糖の吸収を抑えて、食後の血糖値の上昇を抑える機能に関するシステマティックレビュー
レビュープロトコール確定日		2023年10月23日
レビュープロトコールの登録	# 2	UMIN000052592
本研究責任者連絡先	# 3a # 3b	寺本 祐之 株式会社ファンケル 機能的食品研究所 Email/gakujutsu_sdi@fancl.co.jp
修正	# 4	修正した場合は記載する。
スポンサー・共同スポンサー及び利益相反	# 5a # 5b # 5c	資金源は自社であり、自社が主宰者として実施する。
レビューワー		A:M.K. スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価、本文執筆 B:K.I. スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価 C:T.O. スクリーニング D:M.K. 研究の妥当性・信頼性の評価の判断、総括 E:T.Y. 検索作業
緒言	# 6a # 6b	食後高血糖対策としては、食品や食品成分による食後血糖値上昇抑制に関する研究が多数報告されており、たとえば難消化性デキストリンや、小麦アルブミンなどを含有する特定保健用食品が多数上市されている。キトサンは、ヒトでの糖吸収抑制作用は報告されていないものの、in vivoで α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼ阻害効果を介した食後血糖値上昇抑制作用が報告され、日本で古くからお茶やお茶漬けとして食されているチャの花蕾部(以下、茶花)は、チャカサポニン I、チャカサポニン II、チャカサポニン IIIといった特有のサポニン類を含み、ヒトでのショ糖負荷試験にて食後血糖値上昇抑制作用が報告されている。複数の食品成分を組み合わせた製品においては、各成分の相加的または相乗的な機能発現が期待されるため、配合されている成分毎に行う単一成分のSRでは、適切にその機能を評価できない可能性がある。 本SRは、健康者(疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く))に対する機能的関与成分「桑の葉イミノシュガー、キトサン、茶花サポニン」の摂取が、対照と比較した場合において、食事の糖の吸収を抑えて、食後の血糖値の上昇を抑える機能を有するかどうかを明らかにすることを目的とした。
リサーチクエスチョン		健康な者において、桑の葉イミノシュガー、キトサン、茶花サポニンの摂取は、対照と比較して、食事の糖の吸収を抑える機能、食後の血糖値の上昇を抑える機能があるか
適格基準(PI(E)COS)	# 8	P-Participant: 参加者 対象は、健康な者(18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者) I-Intervention: 介入(食品)特性 介入条件は、桑の葉イミノシュガー、キトサン、茶花サポニンを含む食品の摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限とした。 C-Comparison: 比較対照群 プラセボや桑の葉イミノシュガー、キトサン、茶花サポニンを含まない食品で代替するようなコントロール群、何も介入を行わない群との比較とした。 O-Outcome: 評価項目 主要アウトカム: 食後の血糖値 食事の糖の吸収抑制: 食前から食後の血糖値の血中濃度曲線下面積(Area under the curve;AUC)、血糖値の変化量のAUC 食後血糖値の上昇抑制: 測定時点ごとの食後の血糖値と食前からのその変化量 副次アウトカム: 食後のインスリン値 時点ごとの食後の測定値と食前からのその変化量、食前から食後の血中濃度曲線下面積(Area under the curve;AUC)、変化量のAUC 等 S- Study design: 研究デザイン 採用する文献の研究デザインは、ランダム化並行群間比較試験(RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験(RCTCO)、準ランダム化比較試験(準RCT)とした。また、発表の言語は日本語及び英語で記載された文献とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することとした。学会発表抄録(会議録)は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の査読の有無は問わなかった。出版バイアスの回避のために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。グレー文献については、博士論文や政府機関(官庁)、シンクタンクなどの報告書で詳細な内容を特定できるものは採用することとした。

情報源	#9	<ul style="list-style-type: none"> ● 検索データベース 【文献】 ・ J-DreamIII (JSTPlus and JMEDPlus and JST7580) ・ 医中誌Web ・ PubMed ・ The Cochrane Library ・ EMBASE ・ Global Index Medicus ・ Western Pacific Region Index Medicus 【臨床試験登録及びシステマティックレビュー】 ・ University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) ・ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ・ PROSPERO ・ 臨床研究情報ポータルサイト ・ ClinicalTrials.gov ・ Japan Registry of Clinical Trials(jRCT) ● ハンドサーチ <ul style="list-style-type: none"> ・ 既に届出データベースで公表されている機能性表示食品に係る研究レビューの網羅的な収集及び各研究レビューの情報の参照
検索戦略	#10	別紙、データベース検索式参照
研究記録	#11a #11b #11c	<p>データ管理は、所定のフォルダを作成し、各作業ごとに関連資料記録保管する。</p> <p>選定方法は、1次スクリーニング（抄録確認レベル）と2次スクリーニング（本文確認レベル）は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。その後、3人で照合して、一致していない文献については協議の上で決定する。それでも、不一致である場合には、社内担当者Dに判断を委ねる。</p> <p>データ抽出は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。</p>
データ項目	#12	<p>採用文献リスト</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 主要アウトカム、副次アウトカム ・ 害 ・ 査読の有無 ・ 資金（主な資金源）
アウトカムと優先順位付け	#13	<p>主要アウトカム：食後の血糖値 食事の糖の吸収抑制：食前から食後の血糖値の血中濃度曲線下面積（Area under the curve；AUC）、血糖値の変化量のAUC 食後血糖値の上昇抑制：測定時点ごとの食後の血糖値と食前からのその変化量</p> <p>副次アウトカム：食後のインスリン値 時点ごとの食後の測定値と食前からのその変化量、食前から食後の血中濃度AUC、変化量のAUC 等</p>
バイアスリスクの評価	#14	<p>バイアスリスクの評価は、下の8つの項目において研究の質を評価した。評価方法としては、深刻なバイアスがある場合には（-2）、バイアスがある場合、または不明な場合には（-1）、バイアスがない場合には（0）の3段階に分けて評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 選択バイアス1：ランダム化の方法によるリスク ② 選択バイアス2：割り付けの隠蔽の方法によるリスク ③ 盲検性バイアス1：参加者に対する盲検性の維持方法によるリスク ④ 盲検性バイアス2：アウトカム評価者に対する盲検性の維持方法によるリスク ⑤ 症例減少バイアス1：ITT、FAS、PPSなどの解析方針によるリスク ⑥ 症例減少バイアス2：不完全アウトカムデータによるリスク ⑦ 選択的アウトカム報告：有効データの検索リスク ⑧ その他のバイアス <p>バイアスリスクのまとめは、各評価値0～-2の和で判断した。和が-5以上を「0：バイアスリスク低」、-6～-12を「-1：バイアスリスク中」、-13以下を「-2：バイアスリスク高」とした。「バイアスリスク高」の研究については、信頼性の低いデータである可能性が高いことより、本SRの対象としないこととした。エビデンス総体におけるバイアスリスクの評価は、バイアスリスクが高いものが1編でもあれば、その評価に合わせることにした。いずれも、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定し、さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねることとする。</p>
非直接性の評価		<p>採用文献が本SRのPICOと合致していないかどうか（非直接性）は、社内担当者A及びBが評価する。採用文献の内容と本SRのPICOとの関係が直接的でない場合には（-1）、直接的である場合には（0）とラベリングし、評価対象論文全体の非直接性（非直接性のまとめ）については、各項目の「直接的でない（-1）」の合計数で次のように評価する。0項目の場合、非直接性なし、4～1項目の場合、非直接性ありとし、これらをアウトカムごとにそれぞれまとめる。この作業は、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定する。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねることとする。</p>

不精確の評価		不精確とは、当該研究における例数が少ない、あるいはアウトカムであるイベント数が少ないために、結論の精度を表す95%信頼区間(95%CI)が大きくなっていることを指す。一般的に、研究における例数が増加するほど95%CIは小さくなるため、本研究では例数を基準に評価を行う。採用文献の研究の全サンプル数が100例以上の場合には「精確(低(0))」、40例以上100例未満の場合には「やや不精確(中(-1))」、40例未満の場合には「不精確(高(-2))」と評価する。
非一貫性の評価		メタアナリシスを実施する場合は、効果推定値に基づき、異質性の検定やI ² 値で求めることとする。判断のために以下の2基準を用いる。 a) 異質性の検定(二択の帰無仮説:全研究で差がない)でp値が小さい。 b) I ² 値(研究間の異質性を示す)が高い。 I ² 値の解釈は次のとおりとした。 0~40% (might not be important:重要でない異質性) 30~60% (may represent moderate heterogeneity:中等度の異質性) 50~90% (may represent substantial heterogeneity:大きな異質性) 75~100% (considerable heterogeneity:高度の異質性) メタアナリシスを行えなかった場合は、各論文の群間差において有意な効果があった(Positive(P))もしくは、有意な効果がなかった(Negative(N))の2値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価することとする。 報告数は2編以上として共通して当てはめ、各論文の中での一致度を百分率で算出することとした。有効性としてのPに着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を3段階で解釈するように定義した。一致率は、50%~100%の範囲となり、例えば、3編中、3編Pで、Nが0編ならば3/3で100%、10編中、5編がP、5編Nのような場合には5/10で、50%となる。7編中、4編がP、3編がNの場合には4/7で、57%となる。4編中、3編がPで、1編がNの場合には3/4で75%となる。非一貫性の評価は、前述の一致率が、50.0%~59.9%の場合を高(-2)、60.0%~79.9%の場合を中(-1)、80.0%~100%の場合を低(0)、と設定する。もし、報告数が1編のみの場合には、高(-2)とあらかじめ設定する。
結果の統合方法	# 15a # 15b # 15c # 15d	採用文献が複数で、異質性がない場合には、社内担当者A及びBがフリーソフトRevMan5または、EZRを用いてメタアナリシスを実施する。フォレストプロットとともに異質性の検定をし、統合における出版バイアスについて、ファンネルプロットより明らかにすることとする。 メタアナリシスを実施した際は次の追加的解析を行うこととする。感度分析として、RCTP以外の試験デザインを含む場合は、RCTPのみのメタアナリシス、例数が突出して多い研究がある場合はそれを除外したメタアナリシス、機能性関与成分の用量の多い介入と少ない介入に分割したメタアナリシスを行うこととする。 採用文献が1報の場合や異質性がある場合は、結果の統合はせず、要約尺度におけるアウトカムの各群の前後の値・平均値差、介入群と対照群の平均値差を評価し、記載する。
その他のバイアス(出版バイアスなど)	# 16	その他のバイアスについては、主に出版バイアスについて評価し、上述以外に想定されるバイアスリスクがあれば、併せて評価する。出版バイアスを避けるため、複数のデータベースを検索し、試験デザインやデータについて欠損や不明な点が確認された場合、著者確認を行うこととする。出版バイアスはファンネルプロットを実施し、出版バイアスを評価する。
エビデンス総体の評価		【評価項目】 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) 【評価方法】 ・各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低/ なし(0)”の3段階
エビデンスの確実性の評価	# 17	【評価項目】 バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアス 【評価方法】 ・各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低/ なし(0)”の3段階とし、項目の総和を算出して評価する。 総和が0、-1の場合を「高(A):かなり信頼できる」、-2、-3の場合を「中(B):信頼できる」、-4~-6の場合を「低(C):やや信頼できる」、-7以下の場合を「とても低い(D):信頼できない」と設定して評価する。

(別紙)

データベース検索式

検索者: 社内担当者E

#	検索式
医中誌Web	
#1	クワ属/TH or "桑の葉"/AL or "くわの葉"/AL or "クワの葉"/AL or "桑葉"/AL or "くわ葉"/AL or "クワ葉"/AL or "Mulberry Leaf"/AL or "Morus alba Leaf"/AL or "イミノシュガー"/AL
#2	Chitosan/TH or キトサン/AL or chitosan/AL or "β-1,4-poly-N-glucosamine"/AL or "β-1,4-poly-N-glucosamine"/AL
#3	茶花/AL or チャカ/AL or 茶の木/AL or チャノ木/AL or "tea flower"/AL or "チャカサポニン"/AL or "chakasaponin"/AL
#4	#1 and #2 and #3

JDreamIII

L1	"桑の葉"/AL OR "くわの葉"/AL OR "クワの葉"/AL OR "桑葉"/AL OR "くわ葉"/AL OR "クワ葉"/AL OR "Mulberry Leaf"/AL OR "Morus alba Leaf"/AL OR "イミノシュガー"/AL
L2	"キトサン"/AL OR "chitosan"/ALE OR J203.725D/SN OR "β-1,4-poly-N-glucosamine"/AL OR "beta-1,4-poly-N-glucosamine"/AL
L3	茶花/AL OR チャカ/AL OR 茶の木/AL OR チャノ木/AL OR "tea flower"/ALE OR "チャカサポニン"/AL OR "Chakasaponin"/ALE
L4	L1 AND L2 AND L3

PubMed

#1	((("morus"[MeSH Terms] OR "morus"[All Fields] OR "mulberries"[All Fields] OR "mulberry"[All Fields]) AND ("plant leaves"[MeSH Terms] OR "plant"[All Fields] AND "leaves"[All Fields]) OR "plant leaves"[All Fields] OR "leaf"[All Fields])) OR iminosugar
#2	"Chitosan"[MeSH Terms] OR "Chitosan"[All Fields] OR "chitosans"[All Fields] OR "chitosan s"[All Fields] OR "chitosane"[All Fields]
#3	"tea flower"[All Fields] OR ("flower s"[All Fields] OR "flowered"[All Fields] OR "flowering"[All Fields] OR "flowerings"[All Fields] OR "flowers"[MeSH Terms] OR "flowers"[All Fields] OR "flower"[All Fields]) AND ("tea"[MeSH Terms] OR "tea"[All Fields]) OR ("flower buds"[All Fields] AND ("tea"[MeSH Terms] OR "tea"[All Fields])) OR "Chakasaponin"[All Fields]
#4	#1 AND #2 AND #3

The Cochrane Library

#1	(Mulberry Leaf) or (Morus alba Leaf) or (iminosugar) or (Morus) OR (fagomine) in Trials (Word variations have been searched)
#2	MeSH descriptor: [Morus] explode all trees
#3	chitosan in Trials (Word variations have been searched)
#4	MeSH descriptor: [Chitosan] explode all trees
#5	"Tea flower" or "Flower of Tea" or ("flower buds" AND Tea) in Trials (Word variations have been searched)
#6	([mh tea] OR tea) AND ([mh flowers] OR flower) in Trials (Word variations have been searched)
#7	chakasaponin in Trials (Word variations have been searched)
#8	(#1 or #2) and (#3 or #4) and (#5 or #6 or #7)

EMBASE

L1	((morus OR mulberry OR mulberries) AND (leaf OR leaves)) OR iminosugar
L2	Chitosan OR chitosane
L3	(tea AND flower?) OR Chakasaponin
L4	L1 AND L2 AND L3
L5	L4 AND HUMAN+NT,PFT/CT

Global Index Medicus

#1	(tw:(mulberry leaf)) OR (tw:(morus alba leaf)) OR (tw:(iminosugar))
#2	(tw:(chitosan))
#3	(tw:(flower buds)) AND (tw:(tea))
#4	tw:((tw:(tea flower)) OR (tw:(flower tea)) OR (tw:(flower of tea)) OR (tw:(chakasaponin)))
#5	#1AND #2 AND #3
#6	#1AND #2 AND #4
#7	#5 OR #6

Western Pacific Region Index Medicus

#1	Search All:mulberry leaf OR All:morus alba leaf OR All:iminosugar
#2	Search All:chitosan
#3	Search All:flower buds AND All:tea
#4	Search All:tea flower OR All:flower tea OR All:flower of tea OR All:chakasaponin
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

UMIN-CTR	
#1	桑の葉
#2	くわの葉
#3	クワの葉
#4	桑葉
#5	クワ葉
#6	くわ葉
#7	mulberry leaf
#8	morus alba leaf
#9	イミノシュガー
#10	iminosugar
#11	キトサン
#12	chitosan
#13	茶花
#14	チャカ
#15	茶の木
#16	チャノ木
#17	チャカサポニン
#18	tea flower
#19	chakasaponin

ICTRP	
#1	mulberry leaf
#2	morus alba leaf
#3	iminosugar
#4	chitosan
#5	tea flower
#6	"flower buds" AND tea
#7	chakasaponin

PROSPERO	
#1	mulberry leaf
#2	morus alba leaf
#3	iminosugar
#4	chitosan
#5	tea flower
#6	"flower buds" AND tea
#7	chakasaponin

臨床研究情報ポータルサイト	
#1	桑の葉
#2	くわの葉
#3	クワの葉
#4	桑葉
#5	クワ葉
#6	くわ葉
#7	mulberry leaf
#8	morus alba leaf
#9	イミノシュガー
#10	iminosugar
#11	キトサン
#12	chitosan
#13	茶花
#14	チャカ
#15	茶の木
#16	チャノ木
#17	チャカサポニン
#18	tea flower
#19	chakasaponin

ClinicalTrials.gov	
#1	mulberry leaf
#2	morus alba leaf
#3	iminosugar
#4	chitosan
#5	tea flower
#6	"flower buds" AND tea
#7	chakasaponin

jRCT	
#1	桑の葉 or くわの葉 or クワの葉
#2	桑葉 or クワ葉 or くわ葉
#3	(mulberry Leaf) or (morus alba leaf)
#4	イミノシュガー or iminosugar
#5	キトサン or chitosan
#6	茶花 or チャカ or 茶の木
#7	チャノ木 or チャカサポニン or chakasaponin
#8	(tea flower) or (Tea Flower)