

分担研究課題 生薬製剤の品質確保と安全性・有効性等に関する研究

分担研究者 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

単味生薬製剤承認基準原案に関する研究

生薬製剤承認審査基準原案策定の基盤整備として、我が国の市場に流通可能な生薬の有効性、安全性あるいは品質規格に関する文献情報の内容及びそのエビデンスレベルについて検討を行った。一般用医薬品として適切と考えられる新規効能効果案を挙げ、それを支持するエビデンス文献のうち、臨床研究かつ単味製剤（あるいは単味エキス）に関する研究であるものを「コアエビデンス」とし、内容の精査を行った。更に、各論文の精査結果をもとにエビデンスレベルの評価を行い、新規効能効果追加・新規生薬収載案を絞り込む際の客観的な判断基準となる資料を作成した。また、単味生薬の承認申請に関する手順を示すガイドライン作成の基礎とするため、生薬製剤の品質に関わる欧米のガイドラインにおける比較対比表を作成した。

研究協力者

合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
糸田幸恵 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
木内文之 慶應義塾大学薬学部
西川徹 OTC 医薬品協会薬制委員長
須藤慶一 OTC 医薬品協会生薬製品委員長
松本一浩 OTC 医薬品協会
稲村伸二 OTC 医薬品協会
小泉裕久 OTC 医薬品協会
岡崎洋行 OTC 医薬品協会
大黒宏樹 OTC 医薬品協会
北郡秀晃 OTC 医薬品協会
浅羽祐介 OTC 医薬品協会
清道信人 OTC 医薬品協会
内藤聡 OTC 医薬品協会
佐々木隆宏 OTC 医薬品協会
深堀勝博 OTC 医薬品協会
森口展明 OTC 医薬品協会
池上敬彦 OTC 医薬品協会
塩本秀己 OTC 医薬品協会

奥野憲治 OTC 医薬品協会
中田孝之 日本漢方生薬製剤協会
畑 恵美子 日本漢方生薬製剤協会
近藤誠三 日本漢方生薬製剤協会
山本 豊 日本漢方生薬製剤協会
岩嶋 淨 日本漢方生薬製剤協会

A. 研究目的

天然物を基原とする生薬は、漢方処方への配合、民間薬としての利用等、有用な医薬品素材として古くから伝承され今日に至っており、各時代を通じて大きな役割を果たしてきた。現行の日本薬局方（第 16 改正）には 200 品目を超える生薬が収載され、良好に規格化された状態で市場に流通している。ただし、その用途はほとんどが漢方製剤の製造原料であり、「刻み」または「末」として承認されている約 30 種を除き、単味の医薬品としてほとんど承認されていない。この状況の原因の一つは、単味生薬の承認審査に関する道筋が全く示されていないことにあるものと思われる。

る。

一方、厚生労働省は一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、平成 14 年 11 月に提出された中間報告『セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 提言—具体的な方策—』の中で、「国内で長期間医薬品として使用されてきた生薬に関する検討」の必要性に言及し、一般用医薬品の範囲拡大のためにも具備すべき特性を考慮した基準等（例えば、「生薬製剤承認審査基準（仮称）」）を策定するなど、今後とも積極的に維持存続を図るよう検討が必要と提言している。

このような状況の中、我々は平成 22 年度政策創薬総合研究事業「天然物医薬品の評価手法と標準化に関する研究」（研究代表者：合田幸広国立医薬品食品衛生研究所生薬部長）における分担研究「西洋ハーブの品質評価と天然物医薬品の標準化に関する研究」（分担研究者：袴塚高志国立医薬品食品衛生研究所生薬部第二室長）に生薬製剤承認基準案検討班（HS 単味生薬班）を設置し、生薬製剤承認審査基準原案策定のための基礎的検討を開始した。まず、検討班では、日本の市場に流通可能で、長年の使用実績がある生薬製剤原料を広くリストアップし、これまでの利用状況、知られている効能効果、エビデンス等をまとめることとした。

その一環として、平成 22, 23 年度の HS 単味生薬班では、日本薬局方に記載されている生薬の中から、承認前例の有無、すなわち「局方医薬品承認申請の手引き（昭和 55 年 10 月、日本公定書協会編、厚生省監修）」（以下、局方手引）あるいは第 13 版一般薬日本医薬品集 2002-03（平成 14 年 5 月、日本医薬品情報センター編）への記載の有無や使用実績等を判断基準として、生薬 31 品目を選定し、その有効性及び安全性のエビデンスとして有用な臨床試験及び薬理実験に関する文献、さらに、品質規格の参考エビデンスとして成分研究及び分析研究に関する文献を収集し、「単味生薬の有効性及び安全性を保證するエビデンスに

関する文献情報（Ⅰ）（Ⅱ）」としてまとめた。

本研究では、HS 単味生薬班の調査研究を基盤として、生薬製剤承認審査基準原案及び承認申請に必要な手順・規格要件等をまとめたガイドラインの策定に向けた検討を行う。具体的には、HS 単味生薬班の調査研究で収集したエビデンス情報をもとに、「局方手引」の改訂版を作成するイメージで遂行する。今年度は、HS 単味生薬班で収集したエビデンス情報から、「局方手引」に記載されている効能効果の読み替え、新規効能効果の追加、新規生薬の掲載の候補を挙げた上で、改めてそれらを支持するエビデンス（文献）の内容を精査し、そのエビデンスレベルの評価を行った。

さらに、読み替え効能効果や新規効能効果の承認を取得するための手順を示すガイドライン原案作成の参考とするため、欧州及び米国での植物薬ガイドラインについて比較検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

単味生薬に関するエビデンスの精査と評価

HS 単味生薬班の調査研究における報告書別冊「単味生薬の有効性及び安全性を保證するエビデンスに関する文献情報（Ⅰ）（Ⅱ）」より、どの効能をどのように読み替えるか、（どの生薬の）どの効能を新規に追加するかを取捨選択し、それらを支持するエビデンス（文献）に関する情報を報告書別冊から抜き出した。抜き出した文献は、①臨床研究[RCT（ランダム化比較試験）、RCT 以外の CT（臨床試験）（無作為、非対照など）、調査研究、症例報告]であること、②単味製剤（あるいは単味エキス）に関する研究であること、の 2 つを満たすものを「コアエビデンス」、それ以外を「サポートエビデンス」とした。次に、これらの論文のうち、新規効能として提案可能なものを支持するコアエビデンス論文をピックアップし、各論文の内容を精査した後にエビデンスレベルの評価を行った。

RCT 論文として具備すべき要件をまとめた「CO

NSORT Statement」¹⁾および「ハーブ介入の CONSORT」²⁾を基にチェックリストを作成し、各項目に該当する箇所をコアエビデンス論文から抜き出して整理した上で、論文の精査を行った。また、エビデンスレベルの評価は、エビデンスのレベル分類（米国医療政策研究局 AHCPR；現 AHRQ）³⁾、Jadad score⁴⁾、およびコクラン共同計画におけるバイアスのリスク評価を Furlan らが 2009 年に改訂したもの⁵⁾を参考に行った。

欧州及び米国の植物薬ガイドラインの比較検討

欧州と米国の生薬製剤の品質に関わるガイドラインのうち、生薬に関する事項、生薬エキスに関する事項、生薬末に関する事項を抜き出して比較対比表を作成した。参考とした資料は、欧州：EMA（欧州医薬品庁）発行の植物薬に関するガイドライン⁶⁻⁹⁾、米国：FDA（米国食品医薬品局）発行の植物薬に関するガイダンス¹⁰⁾である。

（倫理面への配慮）

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用していないため、該当する事由はない。

C. 研究結果と考察

単味生薬に関するエビデンスの精査と評価

HS 単味生薬班の調査研究における報告書別冊「単味生薬の有効性及び安全性を保証するエビデンスに関する文献情報（Ⅰ）（Ⅱ）」を基に、効能読み替え、新規効能追加、新規生薬収載の候補を挙げ、それらを支持するエビデンス（文献）のうち、①臨床研究 [RCT（ランダム化比較試験）、RCT 以外の CT（臨床試験）（無作為、非対照など）、調査研究、症例報告] であること、②単味製剤（あるいは単味エキス）に関する研究であること、の 2 つを満たすものを「コアエビデンス」、それ以外を「サポートエビデンス」とした。新規効能案のうち、一般用医薬品として適切な効能・効果を支持すると考えられたコアエビデンスについて、精査を行った。

コアエビデンスの精査は、ボウイ：1 報、サフラン：6 報、ケイヒ：13 報、コウカ：1 報、オウバク：1 報、コウジン：2 報、オンジ：2 報、ソウハクヒ（桑の葉）：4 報の計 30 報について行った。なお、ソウハクヒに関しては、薬理試験の論文はあるものの、臨床論文は見つからなかったため、ソウハクヒ（桑白皮）と同じ基原植物で同じ活性成分 1-deoxynojirimycin を含有する桑の葉についての臨床論文が精査された。桑の葉は現在食品として扱われているが、実際には民間薬的に流通しており、臨床論文で効能も確認されていることから、桑の葉を局外生規に記載することも今後の検討課題となった。

各コアエビデンスの精査は、RCT 論文として具備すべき要件をまとめた「CONSORT Statement」¹⁾及び、薬用ハーブ製品の RCT 論文作成のために開発された「ハーブ介入の CONSORT」²⁾を基に作成したチェックリストについて、①各項目に該当する箇所を各論文から抜き出す②該当する文章が記述されていない場合は×を記入③論文の内容により、項目自体があてはまらない場合は-を記入、以上 3 点に留意して記述し、整理することにより行った。検討された結果について、チェックリストのうち特に重要と思われる項目を抜き出して整理したものを表 1 に示した。

次に、既報の文献評価法を参考にして表 2 に示す評価法を独自に作成し、これらに従ってエビデンスレベルの評価を行った。まず、エビデンスのレベル分類（米国医療政策研究局）³⁾により各論文を大まかに分類したところ、RCT のメタアナリシス（レベル Ia）が 1 報、RCT（レベル Ib）が 25 報、RCT 以外の CT（レベル IIa, IIb）が 4 報であった。RCT 論文については、更に Jadad score⁴⁾およびコクラン共同計画におけるバイアスのリスク評価を Furlan らが 2009 年に改訂したもの⁶⁾を参考に、点数化によるレベルの評価を行った。Jadad score は、0 点から 5 点で評価され、3 点以上だと比較的質の高い論文と判定される。RCT 論文の

うち、Jadad score が3点以上の論文は、18報であった。コクランのバイアスのリスク評価は、本来は点数化するものではなく、各項目について、バイアスリスクが高い／低い／不明と評価するが、本研究では便宜上点数化することでバイアスリスクの低さ（質の高さ）を評価した。評価結果による各論文のエビデンスレベル順位表を表3に示す。また、各生薬の新規効能案及び新規生薬追加案と、それを支持するコアエビデンス論文のエビデンスレベルを表4にまとめた。なお、コウカについての論文は、日本では一般的ではない投与方法（生薬エキスの静脈注射）で行われたものであったため、新規効能案は提示していない。

欧州及び米国の植物薬ガイドラインの比較検討

読み替え効能効果や新規効能効果における承認を取得するための手順を示すガイドラインの参考とするため、欧州と米国の生薬製剤の品質に関わるガイドラインから該当項目を抜き出して比較・議論し、その後日本版のガイドラインを検討する必要があると考えられた。そこで、生薬製剤の品質に関わる欧米ガイドライン／ガイダンス比較対比表を、生薬に関する事項、生薬エキスに関する事項、生薬末に関する事項に分けて作成した（表5）。生薬の本質や性状等の基本項目については共通する部分が多く見出された。一方、生薬エキス及び生薬末においては、欧州の充実振りと比較して米国ではほとんど規定されておらず、生薬製剤に関する取扱いに大きな差異が観察された。また、確認試験及び定量法において、特定のマーカ化合物について高度に標準化する方式が採用されており、この点は日本の考え方と大きく異なるものであった。

D. 結論

HS 単味生薬班の調査研究において収集したエビデンス情報をもとに、生薬製剤承認審査基準原案の策定に向けた検討を行った。一般用医薬品として適切と考えられる新規効能・効果案を挙げ、

それを支持するエビデンス文献のうち、臨床研究かつ単味製剤（あるいは単味エキス）に関する研究であるものを「コアエビデンス」とし、内容の精査を行った。更に、各論文の精査結果をもとに、エビデンスレベルの評価を行った。今後は、この評価に基づき、新規生薬収載も含めて、生薬製剤承認審査基準原案について検討する予定である。また、読み替え効能効果や新規効能効果における承認を取得するための手順を示すガイドライン原案の参考とするため、本年度は生薬製剤の品質に関わる欧米ガイドライン／ガイダンス比較対比表を作成した。来年度はこの比較対比表を参考に、日本版のガイドラインについて実際に検討する予定である。さらに、承認申請手順のガイドライン原案では、新規効能効果に関する有効性あるいは安全性の試験を実施する際の試験検体の標準化の規格項目についても予定している。これらが整備されることにより、単味生薬の承認審査に道筋が示され、中間報告に対応し、単味生薬を利用したセルフメディケーションが推進され、国民の健康の増進及び維持に貢献することを期待している。

E. 研究発表

1. 学会発表
該当無し
2. 誌上発表
該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

G. 参考文献

- 1) Moher D., Hopewell S., Schulz K. F., Montori V., Gøtzsche P. C., Devereaux P. J., Elbourne D., Egger M., Altman D., CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*, 340:c869 (2010)

- 2) Gagnier J. J., Boon H., Rochon P., Moher D., Barnes J., Bombardier C., Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: An elaborated CONSORT statement. *Ann. Intern. Med.*, 144:364-367 (2006)
- 3) Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guideline. AHCPR Pub 92-0038. Rockville, Md: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (1992)
- 4) Jadad A.R., Moore R.A., Carrol D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M, Gavaghan D.J., McQuay H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control. Clin. Trials*, 17, 1-12 (1996)
- 5) Furlan A.D., Pennick V., Bombardier C., van Tulder M., 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine*, 34, 1929-1941 (2009)
- 6) Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. (EMA/CPMP/QWP/2819/00 Rev.2) (2011)
- 7) Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. (EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev.2 (2011)
- 8) Declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products in the SPC. (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/05 Rev.1) (2006)
- 9) Regulatory Q&A on herbal medicinal products. (EMA/HMPC/345132/2010 Rev.1) (2011)
- 10) Guidance for Industry Botanical drug Products. (FDA Guides No.39, 2004)

表1 チェックリスト調査結果 (1/11)

項目番号	チェックリスト項目	<ポウイ>	<サフラン>	<サフラン>
	文献番号	K-1	AS-21	AS-22
3a	文献タイトル 試験デザインの記述、割付けを含む。	SINOMENINE versus NSAIDs for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis メタアナリシス	Crocus sativus L. (safron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial RCT 割付け比P:T=1:1	Crocus sativus L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial RCT 割付け比P:T=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	単一成分、シノメニン	120gの乾燥し粉砕したpetal(花弁)に1800mLの80%エタノールを加え、抽出し乾燥して得た粉末(収率記載なし)を15mgと、添加剤としてラクトース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸ナトリウムを含有するカプセル。	120gの乾燥し粉砕した柱頭に1800mLの80%エタノールを加え、35~40°Cにて濃縮・乾燥する。 得た粉末15mgと、ラクトース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸ナトリウムを加え、カプセルに封入する。
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法	大人 100mg/day ~ 240mg/day 小児 4mg/kg/day	1回1カプセル、1日朝晩2回服用(30mg/日)を2月経周期(1月経周期=月経の始まりから次の月経の始まりまで)。 決定方法: 筆者の過去の研究においてmildからmoderateの鬱に対し有効であった量。	1日2カプセル(30mg/day)、6週間
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	改善された患者数、リウマチ因子の消失患者数、有害事象、朝のこわばり、関節痛、関節の腫れ、握力、赤血球沈降速度、C反応性蛋白、関節の圧痛スコア、関節インテックス	主要アウトカム 日常的な症状報告(月経前の17症状の0~4点スコアリング) 気分: 不安、いらいら、憂うつ、緊張、躁うつ、統合失調 行動: 動作緩慢、不眠、混乱、頭痛、泣き、疲労 痛み: 痛み、痙攣、乳房の圧痛 身体: 食物渴望、腫れ 副次的アウトカム ハミルトンうつ病評価尺度 投与開始直前・月経前の上記アウトカム(ベースライン)と、投与開始後1回目・2回目の月経前の上記アウトカムの比較	主要アウトカム ハミルトンうつ病評価尺度 17項目 1,2,4,6週目にベースラインと比較し、ベースラインからの差分の平均値を評価に用いる。
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。 [割付けの方法]	x	x	x
8a	割振り順番を作成した方法	x	ランダム化	ランダム化
8b	割振りのタイプ: 制限の詳細	x	コンピュータ(乱数? (computer-generated code)に応じ割付。)	コンピュータ(乱数? (computer-generated code)に応じ割付。)
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構	x	単純ランダム化?	単純ランダム化?
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか	x	x	各群の割付が終了するまで、不透明な封筒に入れ封緘した。
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	x	試験に参加しない者	Roosbeh病院の薬剤師
11b	誰がどのようにブラインド化されていたか	x	二重盲検	二重盲検
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられ	オッズ比と加重平均差、及びその95%信頼区間について、固定効果モデル(同質性があ	二元配置反復測定分散分析(グループ、期間)	ハミルトンうつ病評価尺度総スコアを用いた、二元配置反復測定分散分析。
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	x	脱落: 偽薬 = 1:1 (25名ずつ) ⇒脱落者発生し最終解析対象者24名:23名	脱落: 偽薬 = 1:1 (20名ずつ) ⇒脱落者発生し最終解析対象者19名:16名
13b	脱落不能例とランダム化後の除外例	x	脱落理由 参加同意の取り消しによる	x
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表	x	有(年齢、婚姻別、最終学歴)	有(性別、年齢)
16	各群について、各解析における参加者数	1185人	PPS(P:T=23:24)	PPS(おそらく)(P:T=16:19)
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	改善患者数に有意差(オッズ比2.57、95%信頼区間 1.79~3.70、10報) リウマチ因子消失患者数に有意差(オッズ比1.93、95%信頼区間1.19~3.13、4報) 朝のこわばり(加重平均差-15.66、95%信頼区間-19.01~-12.30、3報) 関節痛(加重平均差-1.40、95%信頼区間-2.69~-0.11、3報) 赤血球沈降速度(加重平均差-2.44、95%信頼区間-3.39~-1.49、4報) 消化器副作用が少ない(オッズ比0.04、95%信頼区間0.01~0.23、3報) 皮膚粘膜副作用が多い(オッズ比3.07、95%信頼区間1.14~8.22、4報)	スコア平均値±標準偏差、p値で表現。 日常的な症状報告のトータルスコア ⇒ベースライン:2群間に有意差なし(p=0.48) サフラン群:投与開始後1回目と2回目の採点で有意差有(p<0.0001) 投与開始後2回目の採点で群間に有意差有(p<0.001) ハミルトンうつ病評価尺度 サフラン群:投与開始後1回目と2回目の採点で有意差有(p<0.001) 投与開始後2回目の採点で群間に有意差有(p<0.001)	スコア平均値±標準偏差、p値で表現。 6週目にて群間比較で有意にT群が低値。 各群内でのベースライン比較は T群:1,2,4,6週(全時点)で有意に低値 P群:2,4,6週で有意に低値
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	x	重篤な有害事象なし。 食欲減退 P:T=2:3 食欲増加 2:4 鎮静 2:1 吐き気 2:2 頭痛 2:3 経路 2:2 いずれも有意差なし。	P:T (人数) 不安 1:3 食欲減退 2:2 食欲増加 1:5 鎮静 2:1 吐き気 1:2 頭痛 2:3 経路 1:2 いずれも有意差なし。
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス	現在の証拠はより一層質の高い臨床試験によって検証される必要があるが、シノメニンは臨床的に関節リウマチを治療するための貴重な治療法になる可能性がある	本試験によりC.sativus L.のPMS症状の緩和効果が示された。 これまでの3つの臨床研究により抗うつ効果が示されており、セロトニン作動性への作用機序が関与していることが報告されている。 PMSへの効果について、今後のさらなる研究が必要。	本試験により、軽度~中度のうつ症状が、サフラン服用により6週目で顕著な改善効果を示した。 今後のさらなる研究が必要。
	予想される効能・効果	関節リウマチによる関節のこわばり・痛みの緩和・改善	月経前症候群症状の緩和・改善	軽度うつ症状の緩和・改善
	備考	文献K-1におけるシノメニンの投与量、『100~240mg/day』と同量を、ポウイ10g(※1)で撰取するためには、例えば局方手引きに記載の調製方法により全シノメニンを抽出できたとして、ポウイ中のシノメニン含量が1~2.4%である必要がある。 なお、ポウイ中のシノメニン含量については、参考文献(※2)より、0.03~2.2%と推定することが可能であった。 以上より、抽出溶液の違いや産地など検討の余地は大いにあるが、文献K-1と同じ摂取量となるようなポウイのエキス製剤の製造可能性はありと考えられる。 ※1:局方手引きにおけるポウイの1日量(原生薬量) ※2:①東京健康研七号報, 54, 59-63, 2003, ②生薬学雑誌, 51(6), 550-553, 1997, ③徳島県薬指報告No.20, 48-50, 1991, ④日薬理誌, 132, 280-284, 2008		

表1 チェックリスト調査結果 (2/11)

項目番号	チェックリスト項目	<サフラン>	<サフラン>	<サフラン>
	文献番号	AS-23	AS-24	AS-25
	文献タイトル	Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial	Comparison of petal of Crocus sortvt[s L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial	Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial
3a	試験デザインの記述、割付比を含む。	RCT 割付け比P:T=1:1	RCT 割付け比P:T=1:1	RCT 割付け比P:T=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	120gの乾燥し粉砕した柱頭に1800mLの80%エタノールを加え、35~40℃にて濃縮・乾燥する。 得た粉末10mgと、ラクトース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸ナトリウムを加え、カプセルに封入する。	120gの乾燥し粉砕した花弁に1800mLの80%エタノールを加え、35~40℃にて濃縮・乾燥する。 得た粉末15mgと、ラクトース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸ナトリウムを加え、カプセルに封入する。	120gの乾燥し粉砕した柱頭に1800mLの80%エタノールを加え、35~40℃にて濃縮・乾燥する。 得た粉末15mgと、ラクトース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸ナトリウムを加え、カプセルに封入する。
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	サフラン群: サフラン 30mg/day イミプラミン群: イミプラミン 100mg/day 6週間	サフラン群: 30mg/day フルオキセチン群: 20mg/day 8週間	サフラン群: 30mg/day フルオキセチン群: 20mg/day 6週間
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	主要アウトカム ハミルトンうつ病評価尺度 17項目 1,2,4,6週目にベースラインと比較し、ベースラインからの差分の平均値を評価に用いる。	主要アウトカム ハミルトンうつ病評価尺度 17項目 1,2,4,6,8週目にベースラインと比較し、ベースラインからの差分の平均値を評価に用いる。	主要アウトカム ハミルトンうつ病評価尺度 17項目 1,2,4,6週目にベースラインと比較し、ベースラインからの差分の平均値を評価に用いる。
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	×	×	×
	[割付けの方法]	ランダム化	ランダム化	ランダム化
8a	割振り順番を作成した方法	コンピューター(乱数? (computer-generated code))に応じ割付。	コンピューター(乱数? (computer-generated code))に応じ割付。	コンピューター(乱数? (computer-generated code))に応じ割付。
8b	割振りのタイプ: 制限の詳細	単純ランダム化?	単純ランダム化?	単純ランダム化?
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構。	各群の割付が終了するまで、不透明な封筒に入れ封緘した。	各群の割付が終了するまで、不透明な封筒に入れ封緘した。	各群の割付が終了するまで、不透明な封筒に入れ封緘した。
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	Roozbeh病院の薬剤師	Roozbeh病院の薬剤師	Roozbeh病院の薬剤師
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	二重盲検	二重盲検	二重盲検
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	赤色の、外観・味・においで違いがわからないカプセルを包材として使用。	フルオキセチンのカプセルと味に違いがない。	×
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	ハミルトンうつ病評価尺度総スコアを用いた、二元配置反復測定分散分析、及び、各群ベースラインとの比較において一元配置分散分析とチューキー検定を用いた。 ベースライン、試験終了時、の群間比較はStudent t検定を用いた。 副作用の発現についてフィッシャーの正確確率検定法を用いた。	ハミルトンうつ病評価尺度総スコアを用いた、二元配置反復測定分散分析、及び、各群ベースラインとの比較において一元配置分散分析とチューキー検定を用いた。 ベースライン、試験終了時、の群間比較はStudent t検定を用いた。 副作用の発現についてフィッシャーの正確確率検定法を用いた。	ハミルトンうつ病評価尺度総スコアを用いた、二元配置反復測定分散分析、及び、各群ベースラインとの比較において一元配置分散分析とチューキー検定を用いた。 ベースライン、試験終了時、の群間比較はStudent t検定を用いた。 副作用の発現についてフィッシャーの正確確率検定法を用いた。
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	サフラン: イミプラミン=1:1 (15名ずつ) ⇒脱落者なし	サフラン: フルオキセチン=1:1 (19名ずつ) ⇒両群1名ずつ脱落	サフラン: フルオキセチン=1:1 (19名ずつ) ⇒両群1名ずつ脱落
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	×	参加同意の撤回	×
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表	有(性別、年齢、ベースラインスコア)	有(性別、年齢、体重、身長、服薬歴)	有(性別、年齢)
16	各群について、各解析における参加者数	ITT (P:T=15:15)	PPS (P:T=19:19)	PPS (おそらく) (P:T=19:19)
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	スコア平均値±標準誤差、p値で表現。 両群とも顕著な改善が見られた。 群間比較はどの観察時点でも有意差なし。 各群内でのベースライン比較は 両群とも1,2,4,6週(全時点)で有意に低値	スコア平均値±標準誤差、p値で表現。 両群とも顕著な改善が見られた。 群間比較はどの観察時点でも有意差なし。 各群内でのベースライン比較は 両群とも1,2,4,6週で有意に低値 (スコア推移を表すグラフでは、8週目は6週目より低値だが、ベースラインとの有意差を示すマークはつけられていない。つけ忘れ?)	スコア平均値±標準誤差、p値で表現。 両群とも顕著な改善が見られた。 群間比較はどの観察時点でも有意差なし。 各群内でのベースライン比較は 両群とも1,2,4,6週(全時点)で有意に低値
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	サフラン/イミプラミン (人数) 不安 4:1 食欲減退 2:0 食欲増加 1:5 鎮静 0:6 吐き気 2:1 頭痛 3:2 口渇 1:7 軽躁 2:1 便秘 2:5 尿閉 1:5 ⇒鎮静、口渇にて有意差あり(p<0.05)	サフラン/フルオキセチン (人数) 不安 4:7 食欲減退 5:4 食欲増加 1:3 性的機能障害 3:5 震え 2:5 吐き気 3:4 頭痛 2:5 発汗 2:3 動悸 3:2 不眠 3:3 いずれも有意差なし。	サフラン/フルオキセチン (人数) 不安 3:6 食欲減退 2:5 食欲増加 5:2 鎮静 1:0 吐き気 2:4 頭痛 3:6 性的機能障害 0:4 震え 0:4 発汗 0:3 いずれも有意差なし。
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	本試験により、軽度から中度のうつ症状改善について、当該用量のサフラン服用はイミプラミンと同程度の効果を示した。 イミプラミンで有意に見られた鎮静、口渇は抗コリン産生作用によるものと考えられる。サフランの主要成分、クロシン、サフラナールは、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの再取り込みを阻害すると考えられている。サフランは血小板の粘着を阻害するという報告もあるので、妊婦には禁忌である。	C. sativusの花弁は、軽度から中度のうつ症状改善に有用と考えられる。花弁は柱頭よりもはるかに安価に入手できる。	C. sativusの軽度から中度のうつ症状への効果が示された。副作用が忍容できうることから、うつ治療における選択肢となりうる。さらなる調査は必要である。サフランの主要成分、クロシン、サフラナールは、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの再取り込みを阻害すると考えられている。サフランは血小板の粘着を阻害するという報告もあるので、妊婦には禁忌である。
	予想される効能・効果	軽度うつ症状の緩和・改善	軽度うつ症状の緩和・改善	軽度うつ症状の緩和・改善
	備考			

表1 チェックリスト調査結果 (3/11)

項目番号	チェックリスト項目	<サフラン>	<ケヒ>	<ケヒ>
	文献番号	AS-9	F1(新規)	F2(新規)
	文献タイトル	Satiereal, a Crocus sativus L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women	Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People With Type 2 Diabetes (ケヒは2型糖尿病患者の糖および脂質を改善する)	Effects of a cinnamon extract on Plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2 (2型糖尿病患者の血糖値、HbA1c、脂質に対するケヒエキスの影響)
3a	試験デザインの記述、割付けを含む。	RCT 割付け比P:T=1:1	RCT 割付け比P:T=1:1	RCT 割付け比P:T=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	120gの乾燥し粉碎した柱頭に1200mLの10%(w/v)エタノールを加え低温抽出後、35~40℃にて濃縮する。 得られた濃縮液にセルロースを重量比1:6で加え、粉末化し、得た物をSaterialとする。 ゼラチンカプセルにSaterial88.25mgを封入する。	生薬粉末	エキス
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	サフラン群: Saterialを176.5mg/day 8週間	【実薬】 ケヒとして1日当たり1g、3g、6gを下記方法で40日間服用 【偽薬】 小麦粉の入ったカプセルを下記方法で40日間服用 1g群は昼・夕食後に0.5gずつ摂取 3g群は朝・昼・夕食後に1gずつ摂取 6g群は朝・昼・夕食後2gずつ摂取	【実薬】 ケヒエキスとして112mg(ケヒとして1g)を朝・昼・夕食時に4ヶ月間服用 (336mg/day) 【偽薬】 結晶セルロースの入ったカプセルを4ヶ月間服用
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	●2週間おきに下記項目を測定。 ・主要アウトカム ・体重 ・副次的アウトカム ・間食摂取(日記調査 ⇒「間食なし」又は「1日に1回以上間食摂取を」間食あり) ・腰圍、尻圍、腿圍、足首圍 ●初期・終期のみ測定・評価。 ・体組成、飽満・空腹度合い ⇒飽満・空腹度合いは、General Index of Food Cravingより質問項目を流用した。 全6問 Q1=空腹度 Q2=飽満度 Q3=6=間食要求度	【主要・副次的アウトカム】 空腹時の血糖値、TG値、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値 【いつどのように評価】 投与開始0、20、40日後にそれぞれの項目を測定。	【主要・副次的アウトカム】 空腹時の血糖値、HbA1c、TG値、総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、尿酸値、クレアチニン、ビリルビン、Alkaline Phosphatase(ALP)、Aspartate aminotransferase(GOT)、Alanine aminotransferase(GPT) 【いつどのように評価】 投与開始0、4ヶ月後にそれぞれの項目を測定。
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	×	変更したとの記載なし。	変更したとの記載なし。
	[割付けの方法]	ランダム化	ランダム化	ランダム化
8a	割振り順番を作成した方法。	乱焼法(6区画)	×	×
8b	割振りのタイプ、制限の詳細	単純ランダム化?	×	×
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構。	×	×	×
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	×	×	×
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	二重盲検	×	ダブルブラインド
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	×	カプセルに入っている。	外観が同じカプセルに入っている。
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	体重、間食イベント、は二元配置分散分析。 群間比較は検定。 副次的アウトカム、飽満・空腹度合いはstudent t検定。	二元配置分散分析Two-way ANOVA	independent-sample t-test、t-test for dependent variables、Mann-Whitney U-test、Wilcoxon test、Pearson method
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	Saterial: プラセボ=31名、30名 ⇒プラセボ群1名脱落(最終31名、29名)	割付けされた人数&治療最後まで&アウトカム解析人数P:10人×3群、T:10人×3群 除外例無い	割付けされた人数: 全体で79人、治療最後まで&アウトカム解析に用いられた人数 P:T=32:33
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	×	×	全体で14名(5%以上の体重変化2名、同意の取り下げ7名、重篤な病氣4名、想定外の摂取1名)が除外された。
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表	有(年齢、BMI、体重、体脂肪、非体脂肪、腰圍、尻圍、腿圍、足首圍、間食有無)	有(各群の参加者について、評価項目のパラメーターを示したものを)	有(各群の参加者について、性別、糖尿病と診断されてからの年数、年齢、身長、体重、BMI、ウエスト径、評価項目のパラメーターを示したものを)
16	各群について、各解析における参加者数	PPS(おそらく)(P:T=29:31)	ITT解析、(P:T=10:10)×3用量	PPS解析、P:T=32:33
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	平均値±標準誤差 ◆主要アウトカム ●体重 両群にて経時・群間ともに体重に有意な変化は現れなかった。 体重の初期値からの差分 ⇒差分平均値を用いた群間比較にて、2.4、6.8週(全時点)にてSaterial群が有意に低値。 ●間食有無 経時変化: Saterial群にて4.6、8週目に初期値に対し有意に低値。 群間比較: 8週目にSaterial群が有意に低値。 ◆副次的アウトカム ●腰圍、尻圍、足首圍に有意な群間変化なし。腿圍にてSaterial群の変化量が有意(=Saterial群の減量がプラセボ群に対し大きい)。 ●飽満・空腹度合い Saterial群が有意に空腹度、間食要求度(4問中1問)が低値。他の質問項目では有意差なし。	平均値±標準誤差、有意水準5%。 実薬について、血糖値はプレ値と比較して20日目に6g/day群で、40日目に全ての用量で有意に低下した。なお、偽薬は試験期間中に血糖値に影響しなかった。 実薬について、TG値はプレ値と比較して20日目に6g/day群で、40日目に全ての用量で有意に低下した。なお、偽薬は試験期間中にTG値に影響しなかった。 実薬について、総コレステロール値はプレ値と比較して20日目および40日目に全ての用量で有意に低下した。なお、偽薬(P3)は服薬20日後に総コレステロール値の有意な上昇が観察された。 実薬について、LDLコレステロール値はプレ値と比較して20日目に1、6g/day群、40日目に3、6g/day群で有意に低下した。なお、偽薬(P3)は服薬40日後にLDLコレステロール値の有意な上昇が観察された。 実薬について、HDLコレステロール値はプレ値と比較して、20日目および40日目に3g/day群で有意に低下した。	平均値±標準誤差、有意水準5%。 試験薬について、プレ値と比較して空腹時血糖値が有意な低値を示し、その低下量も有意であった。
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	副作用発生率 Saterial群 5/31(16%) ⇒吐き気、下痢、reflux(胃液の逆流?) ⇒発生率は低く、軽度または一過性であった。	×	なし
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	Saterialの摂取により、顕著な間食摂取頻度の減少と、プラセボ群に比べてわずかだが有意な体重減少量を示した。 作用機序については、最近の報告では動物実験にて抗不安作用、抗うつ作用などが報告されていることから、おそらく中樞神経系へのものと推測される。	ケヒの摂取により、空腹時血糖値をはじめとした血中パラメーターの改善が認められた。ケヒにはグリコーゲン合成促進、糖取り込み促進、GSK-3活性化阻害、インスリン受容体キナーゼ活性化、インスリン受容体の膜リン酸化阻害が報告されており、これら現象を介したインスリン感受性の増加が作用メカニズムであると考えられた。	ケヒ水抽出エキスの摂取により、空腹時血糖値が低下した。しかし以前の論文で作用が認められた他パラメーターに関しては、変化が認められなかった。これは血糖値の下がり幅が小さく、インスリン抵抗性の改善度合いが小さかったことが原因であると考えられた。
	予想される効能・効果	過剰な食欲の緩和	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)
	備考			

表1 チェックリスト調査結果 (4/11)

項目番号	チェックリスト項目	<ケヒ>	<ケヒ>	<ケヒ>
	文献番号	F3(新規)	F4(新規)	F5(新規)
	文献タイトル	Effects of a Water-Soluble Cinnamon Extract on Body Composition and Features of the Metabolic Syndrome in Pre-Diabetic Men and Women (糖尿病予備群でメタボリックシンドロームの男女の体組成と特徴に対する水溶性ケヒエキスの影響)	Cinnamon Supplementation Does Not Improve Glycemic Control in Postmenopausal Type 2 Diabetes Patients (ケヒ摂取は閉経後の2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善しない)	Effect of Cinnamon on Glucose and Lipid Levels in Non-Insulin-Dependent Type 2 Diabetes (インスリン非依存2型糖尿病患者の糖・脂質レベルに対するケヒの影響)
3a	試験デザインの記述、割付けを含む。	RCT 割付け比P:T=1:1	CT(二重盲検) 割付け比P:T=1:1	RCT 割付け比P:T=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	エキス	生薬粉末	生薬粉末
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	【実薬】 ケヒエキスとして250mgを朝・夕食時に12週間服用。(500mg/day) 【偽薬】 カプセル(中身不明)を12週間服用	【実薬】 ケヒとして500mgを朝・昼・夕食時に6週間服用。(1500mg/day) 【偽薬】 カプセル(中身不明)	【実薬】 ケヒ末として500mgを朝・夕食時に3ヶ月間服用。(1000mg/day) 【偽薬】 小麦粉の入ったカプセルを3ヶ月間服用
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	【主要・副次的アウトカム】 収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時の血糖値、総コレステロール値、LDLコレステロール値、VLDLコレステロール値、HDLコレステロール値、TG値 【いつどのように評価】 投与開始0、6、12週間後にそれぞれの項目を測定。	【主要・副次的アウトカム】 空腹時の血糖値、インスリン値、HbA1c、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、TG値、HOMA-IR(インスリン抵抗性指数)、ISIcomp(コンボジットインスリン感受性指数)、OGIS(経口グルコースインスリン感受性) 【いつどのように評価】 投与開始0、2、6週間後にそれぞれの項目を測定。	【主要・副次的アウトカム】 BMI、空腹時の血糖値、A1C値、総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、TG値、インスリン値 【いつどのように評価】 投与開始0、3ヶ月後にそれぞれの項目を測定。
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	変更したとの記載なし。	変更したとの記載なし。	変更したとの記載なし。
	[割付けの方法]	ランダム化	×	ランダム化
8a	割振り順番を作成した方法。	×	×	×
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	×	×	×
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構	×	×	×
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	×	×	×
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	ダブルブラインド	ダブルブラインド	ダブルブラインド
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	カプセルに入っている。	色、香り、味、重量が同じカプセルに入っている。	カプセルに入っている。
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられ	independent t-test, chisquare tests, 2x2 or 2x3 univariate ANOVA with repeated	Mann-Whitney U test, 2-way repeated-measures ANOVA, 1-way repeated-measures	three-way ANOVA with repeated measures
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	割付けされた人数P:T=10:12、治療最後までP:T=10:11、アウトカム解析人数P:T=10:12	割付けされた人数&治療最後まで&アウトカム解析人数P:T=13:12	割付人数P:T=28:30、アウトカム解析に用いられた人数:P:T=28:29
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	妊娠したため、T群の1名が試験を中断したが、0週目のデータを6週および12週のデータとして扱った。	除外理由記載なし	食事パターンが大きく変化したため、Tから1名除外された。
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表。	有(各群の参加者について、性別、年齢、体重、BMI、体脂肪率、除脂肪体重、評価項目のパラメーターを示したもの)	有(各群の参加者について、身長、年齢、体重、BMI、評価項目のパラメーター、糖尿病と診断されてからの年数を示したもの)	有(各群の参加者について、評価項目のパラメーターを示したもの)
16	各群について、各解析における参加者数	ITT解析, P:T=10:12	ITT解析, P:T=13:12	FAS解析, P:T=28:29
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	平均値±標準誤差、有意水準5%。 Pと比較してTで、12週目の空腹時血糖値、収縮期血圧、体脂肪率が有意に減少し、除脂肪体重が有意に増加した。(変化量で有意差検定)	平均値±標準誤差、有意水準5%。 全てのパラメータで有意な差は認められなかった。	平均値±標準誤差、有意水準5%。 全てのパラメータで有意な差は認められなかった。
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	×	×	×
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	ケヒの摂取により、以前の研究と同様に空腹時血糖値が低下したが、血中脂質の変化は認められなかった。これは血糖値の下がり幅が小さく、脂質に影響を及ぼす量ではなかったためだと考えられた。また、本研究では血糖値以外に、除脂肪体重と総エネルギー消費量の有意な増加が認められたが、ケヒはグリコーゲン合成促進、糖取り込み促進、GSK3β阻害が報告されており、これら作用がエネルギー消費の増加と合わさって、除脂肪体重の増加につながったと考えられた。	ケヒの摂取により、各パラメーターを改善しなかった。Khanらの論文では、血糖値を含め様々なパラメーターが低下していたが、SU薬のみを服用していた患者を集めたこと、血糖値とトリグリセリド値のベースラインが本研究と比較して高かったこと、栄養標準量が不足していたことから、データに差が生じたと考えられた。	ケヒの摂取により、各パラメーターは改善しなかった。Khanらの論文では、血糖値を含め様々なパラメーターが低下していたが、血糖値とトリグリセリド値のベースラインが本研究と比較して高かったこと、服用薬が異なること、人種が異なること等によりデータに差が生じたと考えられる。
	予想される効能・効果	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)
	備考			

表1 チェックリスト調査結果 (5/11)

項目番号	チェックリスト項目	<ケヒ>	<ケヒ>	<ケヒ>
	文献番号	F6(新規)	F7(新規)	F8(新規)
	文献タイトル	Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects (健康者の食後血糖値、胃排出および満腹感に対するケヒの影響)	Changes in glucose tolerance and insulin sensitivity following 2 weeks of daily cinnamon ingestion in healthy humans (健康者が2週間ケヒを摂取した際の耐糖能およびインスリン感受性の変化)	Antioxidant Effects of a Cinnamon Extract in People with Impaired Fasting Glucose That Are Overweight or Obese (体重過多又は肥満で空腹時血糖異常のある者に対するケヒ抽出物の酸化防止効果)
3a	試験デザインの記述、割付けを含む。	クロスオーバー比較試験	クロスオーバー比較試験	RCT 割付け比P:T=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	生薬粉末	生薬粉末	エキス
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	【実薬】 ケヒ末として6gをライスブディング(300g)に混ぜて、5分以内に摂取。(ライスブディング内容量=蛋白質3g、炭水化物16g、脂質4g、総カロリー=330kcal) 【偽薬】 ライスブディング(300g)のみを摂取	【実薬】 ケヒ末として3gを夕食後に14日間服用。 【偽薬】 小麦粉の入ったカプセルを14日間服用	【実薬】 ケヒエキスとして250 mg/capsule1回カプセルを1日2回投与。投与期間は12週間 【偽薬】 1回カプセルを1日2回投与。投与期間は12週間(内容物不明) 【決定方法】 ×
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	【主要・副次的アウトカム】 食事15、30、45、60、90、120分後の血糖値、血糖値のAUC値、胃内排出率(GER)、満腹感スコア、満腹感スコアのAUC値 【いつどのように評価】 食事摂取直後から15分間隔で2時間測定。	【主要・副次的アウトカム】 血糖値、血糖値のAUC値、インスリン値、インスリン値のAUC値、ISIGTT(糖負荷インスリン感受性) 【いつどのように評価】 投与0、1、14日後に糖負荷試験を行い、それぞれの項目を測定。	【主要・副次的アウトカム】 空腹時血糖値、空腹時インシュリン濃度、FRAP(ferric reducing antioxidant power)アッセイ、血漿MDA(malondialdehyde)濃度、血漿SH基(thiol)濃度、GPx (erythrocyte glutathione peroxidase)活性、Cu-Zn SOD(Erythrocyte Cu-Zn superoxide activity) 【いつどのように評価】 試験開始後0、6、12週目にそれぞれの項目を測定。
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	変更したとの記載なし。	×	変更したとの記載なし。
	[割付けの方法]	クロスオーバー	クロスオーバー ウォッシュアウト期間:2週間	ランダム化
8a	割振り順番を作成した方法。	—	—	×
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	—	—	×
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構	×	×	×
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組み入れたか、割付けたか。	×	×	×
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	×	参加者	×
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	×	カプセルに入っている。	カプセルに入っている。
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法	Wilcoxon's t test	three-way repeated measures ANOVA, Bonferroni post hoc tests, trapezoidal method, paired t tests, two-way repeated measures ANOVA	ウィルコクソンの符号順位検定
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	割付けされた人数&治療最後まで&アウトカム解析人数 14例(クロスオーバー試験)	割付けされた人数&治療最後まで&アウトカム解析人数 8例(クロスオーバー試験)	割付けされた人数P:T=1:1;11、治療最後まで&アウトカム解析人数P:T=11:10
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	×	×	除外理由記載なし
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表	有(参加者全体の性別、年齢、体重を示したもの)	有(参加者全体の年齢、体重、BMI、評価項目のパラメータを示したもの)	×
16	各群について、各解析における参加者数	ITT解析, 14例(クロスオーバー試験)	ITT解析, 8例(クロスオーバー試験)	PPS解析のみ。P:T=11:10
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	平均値±標準偏差あるいは四分位数、有意水準5%。 P群と比較してT群で、食事後血糖値(食後15、30、45分後)、血糖値のAUC値およびGERが有意に低下した。	平均値±標準偏差、有意水準5%。 P群と比較してT群で、14日目の糖負荷30分後の血糖値が有意に抑制された。P群と14日目の血糖値のAUC値は有意な低値を示し、その値は0日目のT群の血糖値AUCとも有意な差が見られた。インスリン値は14日目の糖負荷30分後の有意に低下し、インスリン値AUC値が低下した。14日目のISIGTTは0日目の前値及び14日目のP群の値に比較し、有意な高値を示した。	平均値±標準偏差、有意水準5%。 全てのパラメータで有意な差は認められなかった。
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	×	×	×
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	ケヒの摂取により、食後血糖値と胃内排泄量の低下が認められた。ケヒにはインスリン受容体機能の改善、糖取り込み増加などが報告されているが、それら以外に胃内排泄量の低下が血糖値低下作用に關与していると考えられた。	ケヒの摂取により、血糖値が低下し、インスリン感受性が増加した。	この研究結果は、体重過多あるいは肥満の者が、ケヒ抽出物を摂取することによって、糖尿病や心血管疾患の危険因子である酸化ストレスと空腹時血糖異常を抑制する仮説を支持している。 その作用メカニズムはケヒ・ポリフェノール類がフリーラジカル産生を抑制することによって、インシュリンの作用を増強し、酸化効果を発揮したことが基となっている。
	予想される効能・効果	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)
	備考			

表1 チェックリスト調査結果 (6/11)

項目番号	チェックリスト項目	<ケイヒ>	<ケイヒ>
	文献番号	F9(新規)	F10(新規)
	文献タイトル	Effectiveness of Cinnamon for Lowering Hemoglobin A1C in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial (2型糖尿病患者におけるケイヒのHbA1C低下効果: ランダム化比較試験)	Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic Type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. (英国の2型糖尿病患者(多人種)におけるケイヒの糖化ヘモグロビン及び血圧の低下効果)
3a	試験デザインの記述, 割付比を含む,	RCT 治療群(T):コントロール群(C)=1:1	RCT 治療群(T):コントロール群(C)=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	生薬粉末	生薬粉末
5c	1. 製剤の用量, 投与期間, その決定方法.	【製剤の用量】 ケイヒ末として500mg/カプセル(1日2カプセルを食事と共に服用) 【投与期間】 90日間(総カプセル数180から概算) 【対照群】 投与なし 【決定方法】 x	【製剤の用量】 ケイヒ末として500mg/カプセル(1日計4カプセルを服用。内訳は、朝食及び夕食とともに1カプセル、昼食と共に2カプセル)(2000mg/day) 【投与期間】 12週間 【決定方法】 先行研究でケイヒ1~6g/日で血糖低下効果があることが示唆されていたため
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目.	【主要アウトカム】 HbA1Cの変化量(開始時-終了時) 【副次的アウトカム】 x 【いつどのように評価】 投与前後で測定し、変化量で評価	【主要・副次的アウトカム】 明示なし。評価項目はHbA1C、空腹時血糖、HDL、LDL、TG、総コレステロール、体重、腰囲、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、栄養摂取量(炭水化物、澱粉、砂糖、総蛋白、総脂肪、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、トランス脂肪酸、ナトリウム、食物繊維) 【いつどのように評価】 投与開始時(投与後の週、ベースライン)と投与終了時(投与後12週)に評価
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由.	x	x
	【割付けの方法】	ランダム化	ランダム化
8a	割振り順番を作成した方法.	割振り用紙を作成(計10枚:“治療と書かれたもの”と“コントロールと書かれたもの”が半々)	コンピュータがランダム化リストを作成
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	ブロックランダム化、10ブロック	x
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構.	割振り表を同意時に箱から取り出すため、そのときまで内容がわからないようになっている。	x
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けしたか.	【割振り順番の作成】 研究チーム外の者 【組み入れ】 x 【割付け】 x	x
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	x	試験に関与した研究者(investigator)と臨床医(clinician)はブラインド化された
11b	関連する場合、介入の類似性の記述.	x	TとPの色、サイズ、番りは一致させた 容器は不透明な黒いプラスチック性であった(プラセボでは、ボトルの蓋下にケイヒの粉を入れることで香りを出した)
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられ	対応のない検定(HbA1Cの変化量で比較)	コルモゴロフスルノフ検定でデータが正規分布を示すかを評価
13a	割付けされた人数, 治療を受けた人数, 主要アウトカムの解析に用いられた人数	【ランダム割付人数】 109例(T:55例, C:54例) 【完了人数】 89例(T:46例, C:43例) 【主要アウトカム解析例数】 全例, 完了例いずれでも実施(データは前者のみ記載)	【ランダム割付人数】 58例(T:30例, P:28例) 【完了人数】 55例(T:29例, P:26例) 【主要アウトカム解析例数】 全例
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	【追跡不能例数】 x 【除外理由】 T:発疹、移住、不都合、不明 C:失念、不都合、不明	【追跡不能例数】 x 【除外理由】 T:ヨガを始めたため P:インスリン治療が行われたため
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的特徴を示す表.	有り(Table2) 年齢、人種、性別、BMI、インスリンの使用の有無、ケイヒ摂取の程度、HbA1C、糖尿病治療薬の数、糖尿病治療薬の用量/患者、試験期間中に新たな糖尿病治療薬を使用した者の数、試験期間中に糖尿病治療薬の使用を中止した者の数、75%より服薬率が高かった者の数(T群のみ)	有り(Table1) 年齢、BMI、2型糖尿病罹患期間、カプセル残存数、服薬率、TかPどちらと気づいたか、人種、血圧降下薬あるいはコレステロール低下薬の使用の有無、血糖降下薬の使用の有無、高血圧あるいは脂質異常症の有無、アルコール摂取量、喫煙習慣、1年前と比べた身体活動量、運動のレベル、リクルートされた施設
16	各群について、各解析における参加者数	ITT解析(参加者全てで解析)	ITT解析(参加者全てで解析)
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	【主要アウトカム HbA1C値】 T:前値に比較し有意に低下: p<0.001 95%信頼区間[0.46-1, 20] C:前値に比較し変化無し: NS(p=0.16) 95%信頼区間[0.15-0.59] T群のHbA1C変化量はC群のHbA1C変化量に比較し、有意に低下 【副次的アウトカム】 x	変化が認められたものは以下の通り 【HbA1C】 ・投与後12週の値... P群に比較しT群の値は有意に低値 TvsP:p=0.029(Tが低値) 95%信頼区間[7.97-9.39] ・開始時からの変化量(低下量)... P群に比較しT群の値は有意に低値 TvsP:p<0.002(Tが低) 95%信頼区間[-0.44-0.19] ・投与後12週のHbA1CとHbA1Cの低下量に正の相関あり ※ボストン検定(ANCOVA)やボンフェローニ検定でもTの有効な効果を確認 【収縮期血圧】 ・投与後12週の値... P群に比較しT群の値は有意に低値 TvsP:p=0.011(Tが低値) 95%信頼区間[131-139] ・開始時からの変化量(低下量)... P群に比較しT群の値は有意に低値 TvsP:p<0.001(Tが低) 95%信頼区間[-2.1-1.2] 【拡張期血圧】 ・投与後12週の値... P群に比較しT群の値は有意に低値 TvsP:p=0.008(Tが低値) 95%信頼区間[83-89] ・開始時からの変化量(低下量)... P群に比較しT群の値は有意に低値 TvsP:p<0.001(Tが低) 95%信頼区間[-1.1-2.5] ※TでもPでも介入後に高血圧の者が減っていた ※ANCOVAでは、体重・HbA1C・総エネルギー摂取量・ナトリウム摂取量の変化は、収縮期・拡張期血圧に影響しなかった 【安全性とのバランス】 ・ケイヒ2gの12週間投与は安全で副作用が高く、効果が期待できる 【他のエビデンス】 ・空腹時血糖が9.46mmol/Lの者にケイヒ10gを12週間投与した試験(★)では、空腹時血糖が8.4%低下 → 高用量であれば、空腹時血糖が低いものでも有意な低下が起きる可能性あり(ただし、副作用が不明確) ・先行研究において、コントロール良好な2型糖尿病患者では、ケイヒのHbA1C低下効果は小さかった ・ケイヒの血糖への作用メカニズムは、胃排遅延、グリコーゲン合成の増加(グリコーゲン合成酵素の活性化とグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素3βの抑制による)、小腸からのグルコース吸収量の低下(小腸のグルコナーゼの増加とATPaseの抑制による)と推定されている ・上記試験(★)では、収縮期血圧が高い者ほど、血圧に対するケイヒの効果が見られた。 ・ケイヒの血圧への作用メカニズムは、末梢血管拡張であることが示唆されている(動物試験あり)
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	有害事象:1例(T:発疹)	T:副作用なし P:1例(2日間の胃の不調) 高血圧や脂質異常症の治療や日常の身体活動量への影響もなし
22	結果の解釈, 有益性と有害性のバランス, 他の関連するエビデンス.	【結果の解釈】 ・HbA1Cが有意に低下した理由には2gのケイヒを投与したこと、HbA1Cのベースラインが高かったことが想定される ・血圧のベースラインが高い者で、よりベネフィットが得られる可能性あり(ケイヒの効果は食塩摂取とは独立しているとの考え) ・インスリン抵抗性が改善されたにもかかわらず脂質プロファイルに有意な変化がみられなかったのは、脂質のベースラインが正常付近であったためであると考えられる 【安全性とのバランス】 ・ケイヒ2gの12週間投与は安全で副作用が高く、効果が期待できる 【他のエビデンス】 ・空腹時血糖が9.46mmol/Lの者にケイヒ10gを12週間投与した試験(★)では、空腹時血糖が8.4%低下 → 高用量であれば、空腹時血糖が低いものでも有意な低下が起きる可能性あり(ただし、副作用が不明確) ・先行研究において、コントロール良好な2型糖尿病患者では、ケイヒのHbA1C低下効果は小さかった ・ケイヒの血糖への作用メカニズムは、胃排遅延、グリコーゲン合成の増加(グリコーゲン合成酵素の活性化とグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素3βの抑制による)、小腸からのグルコース吸収量の低下(小腸のグルコナーゼの増加とATPaseの抑制による)と推定されている ・上記試験(★)では、収縮期血圧が高い者ほど、血圧に対するケイヒの効果が見られた。 ・ケイヒの血圧への作用メカニズムは、末梢血管拡張であることが示唆されている(動物試験あり)	【結果の解釈】 ・HbA1Cが有意に低下した理由には2gのケイヒを投与したこと、HbA1Cのベースラインが高かったことが想定される ・血圧のベースラインが高い者で、よりベネフィットが得られる可能性あり(ケイヒの効果は食塩摂取とは独立しているとの考え) ・インスリン抵抗性が改善されたにもかかわらず脂質プロファイルに有意な変化がみられなかったのは、脂質のベースラインが正常付近であったためであると考えられる 【安全性とのバランス】 ・ケイヒ2gの12週間投与は安全で副作用が高く、効果が期待できる 【他のエビデンス】 ・空腹時血糖が9.46mmol/Lの者にケイヒ10gを12週間投与した試験(★)では、空腹時血糖が8.4%低下 → 高用量であれば、空腹時血糖が低いものでも有意な低下が起きる可能性あり(ただし、副作用が不明確) ・先行研究において、コントロール良好な2型糖尿病患者では、ケイヒのHbA1C低下効果は小さかった ・ケイヒの血糖への作用メカニズムは、胃排遅延、グリコーゲン合成の増加(グリコーゲン合成酵素の活性化とグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素3βの抑制による)、小腸からのグルコース吸収量の低下(小腸のグルコナーゼの増加とATPaseの抑制による)と推定されている ・上記試験(★)では、収縮期血圧が高い者ほど、血圧に対するケイヒの効果が見られた。 ・ケイヒの血圧への作用メカニズムは、末梢血管拡張であることが示唆されている(動物試験あり)
	予想される効能・効果	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防 *ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)
	備考		

表1 チェックリスト調査結果 (7/11)

項目番号	チェックリスト項目	<ケイヒ>	<ケイヒ>	<ケイヒ>
文献番号		F11(新規)	F12(新規)	F13(新規)
文献タイトル	Dietary Cinnamon Supplementation and Changes in Systolic Blood Pressure in Subjects With Type 2 Diabetes (2型糖尿病患者のケイヒ摂取による収縮期の血圧変化)	Effect of cinnamon on gastric emptying, arterial stiffness, postprandial lipemia, glycemia, and appetite responses to high-fat breakfast (ケイヒの胃排泄、動脈硬化、食後脂質異常症、食後血糖及び高脂質朝食への食欲反応に対する影響)	Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes (ケイヒエキスは中国における2型糖尿病患者の空腹時血糖値と糖化ヘモグロビン値を抑制する)	
3a	試験デザインの記述、割合比を含む。	RCT 割合比P:T=1:1	クロスオーバー比較試験 (単回投与試験)	RCT 割合比 P(プラセボ):TL(試験薬:低容量):TH(試験薬:高容量)=1:1:1 3人脱落
5b	2. 使用した製剤のタイプ	生薬粉末	生薬粉末	エキス
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	【製剤の用量及び投薬スケジュール】スクリーニング期間(2W): 偽薬を1日3回、1カプセル服用(1日3カプセル)投与期間(12W): 実薬群:試験開始日~中間検査日(試験開始4~6W後)→1回2カプセル、1日3回実薬投与(ケイヒ末として2.4g/day) 中間検査日~最終日→1回1カプセル、1日3回実薬投与(ケイヒ末として1.2g/day) 偽薬群:試験開始日~中間検査日(試験開始4~6W後)→1回2カプセル、1日3回偽薬投与 中間検査日~最終日→1回1カプセル、1日3回偽薬投与 ウォッシュアップ期間(4W): 投与期間終了後、両群に4週間投与、薬物投与は無し【決定方法】×	【製剤の用量】ケイヒ末として3g【投与期間】高脂肪食の前後に4カプセルずつ服用する(1カプセル0.375g)【決定方法】これまでの研究報告で1~6gが使用されていた	【製剤の用量】高用量(6錠→ケイヒエキスとして360mg/day)、低用量(2錠→ケイヒエキスとして120mg/day)【投与期間】朝食後直後、3ヶ月間(平均91日間)【決定方法】×
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	【主要・副次的アウトカム】体重、BMI、腹囲、血圧、心拍数、BMI、空腹時血糖値、空腹時インシュリン濃度、ヘモグロビンA1c、アディポネクチン濃度、総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、TG値 安全性評価項目:肝臓酵素関連、尿タンパク、アルブミン/クレアチニン比【どのように評価したか】投与開始後0、12週目にそれぞれの項目を測定。(安全性評価項目は中間検査日にも測定)	【主要アウトカム】胃排出速度 (13C-オクタタン酸呼吸試験)【副次的アウトカム】Arterial Stiffness動脈硬化、血圧、血糖値、総コレステロール、中性脂肪、HDL、LDLコレステロール、酸化ストレス度:脂質ハイドロパーオキシドSerum lipid hydroperoxides、感覚・意欲(VAS法:空腹感、食欲、満腹度、口の渇き、疲れ、冷え)全摂取量、摂取エネルギー量【いつどのように評価】試験3日前から飲食の全記録を記録し、CompEat Pro Nutritional Analysis software(Version5.8,Nutrition System、UK)にて摂取エネルギー量、摂取脂質量を計測する。同時に身体活動も測定する。アウトカムは試験食摂取前及び摂取直後から30分間隔で360分後まで測定	【主要アウトカム】HbA1c(HPLC法)、血清空腹時血糖値(ヘキソキナーゼ法)、総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、AST(GOT)、ALT(GPT)(シーメンスADVI4000モデル(タリータウン、NY)自動生化学アナライザーにて測定)【副次的アウトカム】×【いつどのように評価】投与開始0、3ヶ月後:10時間絶食後の朝に採血し、上記項目を測定
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	変更したとの記載なし。	×	×
	【割付けの方法】	ランダム化	クロスオーバー 実薬と偽薬の順番の記載なし 試験は12時間絶食後実施、実薬試験と偽薬試験で28日間空ける	ランダム化
8a	割振り順番を作成した方法。	ランダム番号表	×	×
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	×	×	×
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機械。	被験者は薬剤の入った番号付き容器をランダムに割り当てられ、キーコードは密封された封筒に保管された。	×	×
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	「割振り順番」と「参加者の割付」は薬局で行われた。	×	×
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	キーコードは密封された封筒に保管。	患者	医師及び患者 全患者は試験期間中、糖尿病治療薬(グリクラジド30mg)を服用
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	それぞれのカプセルの外観は同一に調整した。	小麦粉(Odlums、Ireland)を同一のカプセルに封入	大きさ、形、色を同じにした
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	t-test、Mann-Whitney U test(適切な検定を選択) 有意水準:両側5%	主要アウトカム(胃排出速度のパラメータ) →ベータ検定	試験前と後の測定値のペア-t test 群間はstudentのt-test
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	割付けされた人数P:T=30:29、治療最後まで&アウトカム解析人数P:T=30:29	割付けされた人数&治療最後まで9例(クロスオーバー試験、投薬順は不明) アウトカム解析人数 8例(血糖値、酸化ストレス度、空腹感)あるいは9例(その他)	【ランダム割付人数】69例(P:23例、TL:23例、TH:23例) 【完了人数】66例(P:20例、TL:23例、TH:23例) 【主要アウトカム解析例数】66例(P:20例、TL:23例、TH:23例)
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	×	×	×
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的特徴を示す表。	有り	記載なし	有(平均年齢、参加人数、男性参加人数、女性参加人数、グリクラジド平均投与量(錠/日)、各測定値の前値を示したもの)
16	各群について、各解析における参加者数	FAS解析のみ。P:T=30:29	PPS解析 8例(血糖値、酸化ストレス度、空腹感)(クロスオーバー試験) ITT解析 9例(その他)(クロスオーバー試験)	PPS解析(P:TL:TH=20:23:23)
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	平均値±標準偏差、有意水準両側5% 開始時と投与終了時の収縮期血圧の差において両群間(試験薬:3.4mmHg±11.4、偽薬:1.9mmHg±10.2)に差がみられたが、有意差は得られていない(p=0.06) 開始時とウォッシュアウト後の収縮期血圧の差において両群間に有意差が認められた(p=0.01)	平均値±標準偏差、p値で表現。(有意水準はp<0.05) 主要アウトカム(胃排出速度のパラメータ)→有意差なし 副次的アウトカム Arterial Stiffness動脈硬化→服用300分後に、プラセボに比較し低値を示した(p<0.05) 通常の食事内容、身体活動量 血液バイオマーカー(血中脂質量、脂質過酸化量)、感覚・意欲 →有意差なし→二元配置分散分析(対応のある因子と対応のない因子)	平均値±標準偏差、95%信頼区間で表現。 TL群 HbA1c(p<0.01)、空腹時血糖値(p<0.01)、中性脂肪値(p<0.01) TH群 HbA1c(p<0.01)、空腹時血糖値(p<0.01)
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	×	×	肝機能に影響なし
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	この臨床研究結果は、ケイヒ投与による収縮期血圧の変化は、薬物の治療効果というよりはむしろ、平均値への回帰を示唆している。(偶然差が認められたものと考えられる。)	これまでの研究結果をもとに研究を計画し実施したが、高脂肪食摂取後の胃排出速度・血糖値・トリグリセリド値に対し、ケイヒ末3g投与は影響がなかった。よって、高脂肪食摂取後に見られる胃排泄の遅延及び酸化反応に対する桂枝末は作用がなかった。	2型糖尿病患者の空腹時血糖値とHbA1cは試験期間3ヶ月の前後で有意な変化が見られなかったことに比較し、ケイヒの低用量、高用量投与は有意に試験前のそれらの値を低下させた。また、ケイヒの低用量投与は血中中性脂肪値も同様に有意に低下せしめた。一方、血中総コレステロール値はプラセボ群において有意な増加が観察された。これまでの研究で、ケイヒの水溶性ポリフェノール・ポリマーが高い抗酸化活性を示すとともに、生体内でインシュリン依存性糖代謝を増やすことが示されてきた。ケイヒはテロシンホスファターゼ18活性を抑制することでインシュリン活性性を強めることも示されている。よって、ケイヒが2型糖尿病治療の有望な補助剤になり得る。
	予想される効能・効果	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防*ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防*ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)	健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善*、糖尿病の予防*ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。(境界領域 110~125 mg/dL)
	備考			

表1 チェックリスト調査結果 (8/11)

項目番号	チェックリスト項目	<コウカ>	<オウバク>
	文献番号	G-10	AL-37
	文献タイトル	A Clinical study of Safflower Yellow Injection in Treating Coronary Heart Disease Angina Pectoris with Xin-Blood Stagnation Syndrome	オウバクエキス配合歯磨剤の歯周予防効果に関する研究(第1報)
3a	試験デザインの記述、割付けを含む。	RCT, 割付け比 P(プラセボ):T(試験薬)=1:3	RCT, 割付け比 P(プラセボ):T(試験薬)=1:1
5b	2. 使用した製剤のタイプ	エキス	エキス
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	200mL(生薬含量は160mg)を1日1回静脈投与。投与期間は2週間	オウバクエキス0.05%配合した歯磨剤を、朝晩1日2回、1回につき1gを歯ブラシにのせ、スクラブ法にてブラッシング。投与期間は4週間。オウバクエキスの濃度は、in vitro, in vivoでの薬理実験により得られた最少有効濃度を参考に決定。
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	狭心症に対する重症度ごとの全般改善度(頻度、持続時間)と心電図における改善度は「efficacy evaluation criteria for treatment of CHD-AP and ECG」に従った。中医学における改善度は「guidance principle on clinical research of treatment of coronary heart disease angina pectoris with chinese new drug」に従った。	PMA index, 発赤, 腫脹, 出血, 排膿, 歯周ポケットの深さ, 歯石, プラークの8項目。歯磨剤を配布した日から3.4週目に、歯科医による検診により評価
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	x	出血, 排膿, 歯石については解析を行うのに十分な例数が得られなかったため解析の対象から除外
	[割付けの方法]	ランダム化	準ランダム化(全被験者を初回検診時のPMA indexの高い順に並べ、プラセボPか試験薬Tに交互に順次割付けした。)
8a	割振り順番を作成した方法。	x	-
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	x	-
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構。	x	x
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	x	x
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	参加者及びアウトカムの評価者	参加者及びアウトカムの評価者
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	x	プラセボを微量のタートラジンで淡黄色に着色
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法。	batch t検定、Wilcoxon順位検定	多元配置時系列分散分析
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	割付けされた人数P:T=110:335, 治療最後まで&アウトカム解析人数P:T=100:323	割付けされた人数P:T=81:83?, 治療最後まで&アウトカム解析人数P:T=76:76)
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	P: 10例, T:12例。 (1)効果がほとんどない、もしくは副作用の発現による自主辞退。(2)除外基準に該当した(3)処置を受けなかった(4)いくつかのモニタリングの記録がない(5)薬物療法により治療効果が分析できない 5項目のいずれかに抵触したため	P: 5例, T:7例, 検診日に欠席または期間中に抜歯あるいは矯正処置を行ったため
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表。	無し	有(各群の参加者について、ベースラインにおけるPMA index, 発赤, 腫脹, 歯周ポケットの深さ, プラークの各値の層別(軽度, 重度)人数を示したもの)
16	各群について、各解析における参加者数	PPS解析(おそらく)のみ(P:T=100:323)	PPS解析(おそらく)のみ(P:T=76:76)
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	平均値±標準誤差の差(Δ), p値で表現 プラセボvs 紅花 について、紅花投与による重症度ごとの全般改善度(頻度、持続時間)(P>0.01)、中医学における症状改善度(P>0.01)、心電図による症状改善度(P>0.01)に有意差がみられた。	分散比(Fa), p値で表現。 P vs T 歯磨剤について、PMA index (p<0.01), 発赤 (p<0.05)の2項目に有意差がみられた。
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	過剰に頻回投与した場合に眩暈を生じる	なしと明記
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	紅花はうっ血を解消し、血液循環を活発にするためのchinese drugの中の第一選択薬となっている。またその製剤はCHD-APや脳卒中のような心臓や脳の血管性疾患の処置において、よく医療現場でも使用されている。 原料収集の容易さ、主成分の純度の高さ、製剤技術の向上のため、紅花の薬理学的価値は向上しただけでなく、安全性、有効性、安定性や操作性において抗狭心症 chinese drugとしての優位性が示された。 そして、今回の臨床試験によって、狭心症の処置に関して、著明な有効性を示し、更に明らかな副作用がないことが示された。 以上より、紅花は狭心症において有用であることが示唆された。	オウバクは古くからうらみ、ねんざ、肩こりや、さらに口内炎などの外用消炎剤としてよく用いられているものであり、さらに我々は、オウバクエキスがin vitro評価により赤血球膜安定化及び収れん性効果、またin vivo評価によりカラゲニン足浮腫抑制効果及びコットンペレット肉芽形成抑制効果等の薬理作用を有することを確認していることから、本臨床試験で炎症の指標であるPMA index及び発赤で明らかな効果が認められたものと考えられる。以上述べてきたことから、オウバクエキス歯磨剤はPMA index及び発赤で改善効果が認められた。これは歯磨剤に配合したオウバクエキスの抗炎症作用の影響が強いことを示すとともに、オウバクエキス配合歯磨剤が歯周疾患の予防に効果的であることが示唆された。
	予想される効能・効果		(外用)歯周疾患の緩和
	備考	生薬エキスの静脈投与は日本では一般的ではない	

表1 チェックリスト調査結果 (9/11)

項目番号	チェックリスト項目	<コウジン> H-13	<コウジン> H-14
	文献番号		
	文献タイトル	Korean red ginseng rootlets decrease acute postprandial glycemia: results from sequential preparation- and dose-finding studies	Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes
3a	試験デザインの記述、割付比を含む。	クロスオーバー試験(二重盲検、ランダム化、within-subjectデザイン)	
5b	2. 使用した製剤のタイプ	主根部および細根部の粉末、全体の水エキス	細根部の粉末
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	6g/カプセルの製剤をグルコース服用40分前に300mLの水で服用	細根粉末を2、4および6gをそれぞれ同じカプセルに封入したものをグルコース服用40分前に300mLの水で服用
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目	血糖値、グルコース服用の40分前、服用時(0分)、15、30、45、60、90および120分後に採血し、測定	
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	x	x
	[割付けの方法]	全員を対象とした交差試験	
8a	割振り順番を作成した方法	-	-
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	-	-
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構	x	x
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	x	x
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	x	x
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	全てのサンプルを同じカプセルに封入	
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計的手法	各サンプルのP値はrepeated measures two-way ANOVAで、細根投与における情報処理はrepeated measures one-way ANOVA (Tukey-Kramer test)で計算された	repeated measures two-way ANOVA
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数	7人	12人
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	-	-
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表	無し(参加者の性別と人数、年齢およびBMIの平均値の記述あり)	
16	各群について、各解析における参加者数	元の割付群による	
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	細根投与群のみAUCをプラセボに対し29%減少させた(P=0.073) また、投与後90分の血糖値を71%減少させた。(P=0.022)	各用量間には差は見出されなかった。3用量の平均値において、プラセボに対し血糖値を17%減少させ、AUCを14%減少(P=0.094)させた。
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	無しと明記	
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス	紅参の細根粉は食後高血糖を抑制することが確認された。	血糖値を抑制するために必要な最小量は2g以下であることが確認された。
	予想される効能・効果	食後高血糖の改善	
	備考	抗ストレス作用(更年期障害における精神状態の改善)	

表1 チェックリスト調査結果 (10/11)

項目番号	チェックリスト項目	<オンジ>	<オンジ>	<桑葉>
	文献番号	D-11	D-16	M-1
	文献タイトル	BT-11は高齢者の認知機能の向上効果がある。	健康人の記憶に対するBT-11の影響	耐糖能異常における桑葉の効果：基礎と臨床からのアプローチ
3a	試験デザインの記事、割付けを含む。	RCT 割付け比P:T=1:1	RCT 割付け比P:T=1:1	CT(一群)
5b	2. 使用した製剤のタイプ	エキス	エキス	薬の粉末(加温熱風処理品)
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	1日300mg、8週間投与(用法不明)	1日3回、1回1カプセル(100mg/cap)、4週間投与	約1.8g(スプーン1杯)を水や白湯に溶かし、食前又は食後に1日3回3カ月間服用。
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	<p><有効評価項目></p> <p>主要評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Total CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Packet (スコア: 1~100) <p>副次的評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MMSE: Mini Mental State Examination (認知神経テスト) (スコア: 0~30) ・CERADの7つのテスト <p>全有効性評価項目は投与前と投与8週後に実施した。</p> <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・バイタルサイン ・心電図 ・臨床検査(血液・生化学・尿検査) ・副作用 <p>安全性評価項目は投与4週後と8週後に実施した。</p>	<p><有効評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・K-CVLT: Korean version of the California Verbal Learning Test ・Immediate recall ・Short-delay free recall ・Short-delay cued recall ・Long-delay free recall ・Long-delay cued recall ・Recognition ・SOPT: Self-Ordered Pointing Test <p>全有効性評価項目は投与前と投与8週後に実施した。</p> <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・バイタルサイン ・心電図 ・臨床検査(血液・生化学・尿検査) ・副作用 	長期摂取による安全性の検証、長期摂取による健康者及び耐糖能異常者に対する有効性の検証
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	x	x	x
	[割付けの方法]	ランダム化	ランダム化	—
8a	割振り順番を作成した方法。	x	x	—
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	x	x	—
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構。	x	x	—
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	x	x	—
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか	参加者、アウトカム評価者	参加者、アウトカム評価者	—
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	x	x	—
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計的手法。	二元配置分散分析	paired t-test	摂取開始時、摂取1か月、3か月後を比較対応のあるt検定で検定した。
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	割付け人数T: P=30:30 試験完了人数T: P=28:25	試験完了人数T: P=23:25	割付けされた人数&解析に用いられた人数:健康(N群) n=5名、耐糖能異常者(H群) n=13名(男/女=7/6、平成55歳±5歳)
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	辞退の申し入れT: P=2:3、服薬不遵守P=2	辞退の申し入れT: P=0:3、副作用T: P=3:1	—
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表	有(年齢、性別、教育期間、MMSEスコア、CERADスコア)	有(年齢、性別、教育期間、K-CVLTスコア、SOPTエラー)	x
16	各群について、各解析における参加者数	<有効性>PPS解析(T: P=28:25) <安全性>FAS解析(おそらく)(1回でも投与した症例を対象)	<有効性>PPS解析(T: P=23:25) <安全性>FAS解析(おそらく)(1回でも投与した症例を対象)	健康(N群) n=5名、耐糖能異常者(H群) n=13名(男/女=7/6、平成55歳±5歳)
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	TvsP CERAD(word list learning p=0.035, construction recall p=0.004, praxis p=0.047), modified Boston naming test p=0.047	T vs P Immediate recallの評価(p<0.05)	平均±SE、p値で表現した。 ①診察所見、自覚所見で有害事象は認められず。 ②耐糖能異常者に対する有効性(健康人は変化なし) ・空腹時血糖値:耐糖能異常者では開始時と比較して3か月後p<0.05 ・HbA1c:耐糖能異常者3か月後p<0.05
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	なしと明記	なしと明記	x
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	東洋医学においてオンジの根は鎮静作用を有することが知られている。BT-11はラットにおいてスコロロミン誘発及びストレス誘発による記憶の欠損を改善することを証明した。今回の結果からBT-11はヒトの記憶、空間視覚及び言語力を改善することが示唆され、これは認知機能の改善を意味する。また、BT-11は抗アセチルコリンエステラーゼ作用が知られており、グルコース増加によってストレスによるラットの記憶障害を改善した。	今回の結果ではBT-11は4週間以上の治療期間が必要かもしれない。以前の研究で健康な高齢者にBT-11を8週間投与し記憶機能(memory function)の改善効果を確認した。BT-11はスコロロミン及びストレスで誘発したラットの健忘症モデルに起因した学習及び記憶障害を保護する作用があることを報告した。また、アセチルコリンエステラーゼ活性を用量依存的及び非線形的に阻害した。これらよりBT-11は脳のアセチルコリンの維持及び記憶の改善する治療薬となるかもしれない。	全例で、診察所見・自覚所見の有害事象は見られなかった。N+H群では摂取開始時と比べ3か月後に空腹時血糖(127±11mg/dlから105±5mg/dl)・HbA1c(5.7±0.3%から5.4±0.2%)尿酸(5.2±0.5mg/dlから4.9±0.4mg/dl)・総コレステロール(203±31mg/dlから189±6mg/dl)・中性脂肪(150±62mg/dlから103±13mg/dl)の有意な低下(全てp<0.05)が見られた。N群とH群に分けて検討すると、N群では摂取開始時と比べ3か月後も空腹時血糖(86±2mg/dlから81±4mg/dl)・HbA1c(4.7±0.1%から4.7±0.1%)・血液生化学の有意な変化は見られなかった。H群では、摂取1か月後から空腹時血糖の低下傾向(153±9mg/dlから134±11mg/dl、NS)が見られ、開始時と比較して3か月後には空腹時血糖(106±6mg/dl、p<0.05)とHbA1c(6.3±0.3%から5.9±0.2%、p<0.05)の有意な低下が見られた。 【総括】桑葉パウダーにはDNJが0.13%含まれ、茶葉よりもスクラーゼ阻害活性が強い。桑葉パウダー摂取後、正常血糖値者では血糖値に変化は見られなかったが、耐糖能異常者では緩やかに血糖値を降下させ、安全性が高いことが示唆された。 ○1回あたり2.34mg
	予想される効能・効果	記憶力減退、健忘症	記憶力減退、健忘症	健康診断等で指摘された、境界領域の食後血糖値の改善
	備考			用法・用量案:成人(20歳以上)、1日3回、毎食直前に服用

表1 チェックリスト調査結果 (11/11)

項目番号	チェックリスト項目	<桑の葉>	<桑の葉>	<桑の葉>
	文献番号	M-2(新規)	M-3(新規)	M-4(新規)
	文献タイトル	Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. 1-デオキシノジリマイシン(DNJ)を濃縮した食品グレードの桑葉粉末はヒトの食後血糖値の上昇を抑制する	Suppressive response of confections containing the extractive from leaves of Morus Alba on postprandial blood glucose and insulin in healthy human subjects. 健康被験者における桑葉からの抽出物を含む砂糖菓子(シヨ糖)の食後血糖値とインシュリン値の抑制反応	α -グルコシダーゼ阻害作用をもった桑葉エキス未添加デンプン食品のヒトにおける食後血糖上昇抑制効果
3a	試験デザインの記述、割付比を含む。	CT(並行群間)	クロスオーバー試験	クロスオーバー試験
5b	2. 使用した製剤のタイプ	乾燥エキス	エキス	エキス
5c	1. 製剤の用量、投与期間、その決定方法。	・エキス0g、0.4g、0.8g、1.2gを、50gのシヨ糖と水100gで単回服用。 ・エキス1.2g(18mg)を食前3回、36日間服用。	単回服用 ・シヨ糖30gとエキス1.2g又は3.0gを150mlの水と服用 ・水ようかん又は大福もち(各シヨ糖30g)とエキス1.5g又は3.0g ・シホンケーキ(シヨ糖24g)とエキス3g又は6g	単回服用 ・ライス150g+味噌汁とエキス2.5g又は5.0g ・ライス150g+カレーとエキス3.3g又は6.5g
6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。	単回服用での血糖値上昇抑制 長期服用での安全性	単回服用での血糖値とインシュリン値の抑制	単回服用での血糖値とインシュリン値の上昇抑制
6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由。	×	×	×
	[割付けの方法]	×	クロスオーバー	クロスオーバー
8a	割振り順番を作成した方法。	—	—	—
8b	割振りのタイプ:制限の詳細	—	—	—
9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構。	×	×	×
10	誰が割振り順番を作成したか、参加者を組入れたか、割付けたか。	×	×	×
11a	誰がどのようにブラインド化されていたか。	×	×	×
11b	関連する場合、介入の類似性の記述。	×	×	×
12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計的手法。	ANOVA, Bonferroni	ANOVA and Tukey's post hoc test	ANOVA and Tukey's post hoc test
13a	割付けされた人数、治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数	割付けされた人数&解析に用いられた人数:単回服用:24名の健康人(年齢25.3±0.7歳、BMI20.9±0.4)を4群に割り振り。 割付けされた人数&解析に用いられた人数:長期服用:12名の健康人(年齢24.7±1.0歳、BMI21.3+E520.9±0.6)を2群に割り振り。	10名の健康な女性(年齢22.3歳SD4.1、BMI21.4(SD2.1))、クロスオーバー	12名の健康な男女(男性6名・女性6名、年齢27.8歳SD8.8、BMI20.3(SD0.5))、クロスオーバー
13b	追跡不能例とランダム化後の除外例	×	×	×
15	各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性を示す表。	×	×	×
16	各群について、各解析における参加者数	単回服用:24名の健康人(年齢25.3±0.7歳、BMI20.9±0.4) 長期服用:12名の健康人(年齢24.7±1.0歳、BMI21.3+E520.9±0.6)	10名	12名
17a	主要・副次的アウトカムそれぞれについて、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度	平均±SEM、p値で表現した。 ①単回服用 血糖値及びインスリン値ともエキス1.2gと0.8g投与は60分後にプラセボに対してp<0.05 ②長期服用 血糖値及びインスリン値は変化なく、異常は認められず。	平均±SD、p値で表現した。 シヨ糖:エキス未=10:1のとき、血糖値とインシュリン値を効果的に抑制。	平均±SD、p値で表現した。 ・ライス+味噌汁:血糖値ではエキス2.5gで30分p<0.05、エキス5.0gで30、60分でp<0.05、インスリン値はエキス2.5gで30、60分でp<0.05、エキス5.0gで30、60、90分でp<0.05 ・ライス+カレー:血糖値ではエキス3.3gと6.5gで30分p<0.05、インスリン値ではエキス3.3と6.5gで30分でp<0.05
19	各群のすべての重要な害または意図しない結果	×	×	×
22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス。	DNJ 濃縮した桑葉エキス粉末 1.2 gを服用した結果、大幅に食後血糖値の上昇とインスリンの分泌を抑制した。本臨床試験で証明された DNJ の結果(ヒトでの効果量と有効性)は、DNJ 濃縮粉末が糖尿病を防ぐため、栄養補助食品として使用できることを示唆します。 ○1回あたりDNJ18mg	シヨ糖とエキスが10:1のとき、小腸でのシヨ糖分解を最も効果的に抑制し、血糖値とインシュリン値の上昇を抑制する。 シヨ糖30g、エキス3g=シヨ糖30g、DNJ23.1mg 消化吸収されなかった糖質は呼吸水素ガス排泄量が摂取後有意に増加したことにより、腸内細菌により発酵を受けたものと思われる。 ○1回あたり最大DNJ46.2mg	本研究では、桑葉エキスの α -アミラーゼに対する阻害作用に注目し、高分子デンプンを含む米飯と桑葉エキス添加味噌汁の同時摂取ならびに桑葉エキス添加カレーライスを摂取させ、食後血糖上昇ならびにインスリン分泌に対する抑制効果を検討した。その結果、米飯と桑葉エキスを同時に摂取した場合にも、食後血糖上昇ならびにインスリン分泌が有意に抑制されることが明らかになった。また、呼吸水素ガス排出量は、桑葉エキス添加食品摂取後に有意に増加した。これは、摂取したデンプンあるいは部分消化によって生じたオリゴ糖は大腸に達して腸内細菌によって発酵を受けたことを裏付けている。本研究の結果、桑葉エキスは米飯を主食とする日本人の糖尿病やその他の生活習慣病を予防する機能的な食品開発に寄与する食品素材となるものと考えられる。 ○1回あたり最大DNJ50.05mg
	予想される効能・効果	健康診断等で指摘された、境界領域の食後血糖値の改善	健康診断等で指摘された、境界領域の食後血糖値の改善	健康診断等で指摘された、境界領域の食後血糖値の改善
	備考	用法・用量案:成人(20歳以上)、1日3回、毎食直前に服用してください。	用法・用量案:成人(20歳以上)、1日3回、毎食直前に服用してください。	用法・用量案:成人(20歳以上)、1日3回、毎食直前に服用してください。

表2 RCT エビデンスレベル評価方法 (1/2)

エビデンスのレベル分類 (米国医療政策研究局：AHCPR より)

- Ia. ランダム化比較試験のメタアナリシスによる
- Ib. 少なくとも1つのランダム化比較試験による
- IIa. 少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による
- IIb. 少なくとも1つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究による
- III. よくデザインされた非実験的記述研究による。比較試験、相関研究、ケースコントロール研究など
- IV. 専門家委員会のレポートや意見または権威者の臨床試験
(準ランダム化試験、クロスオーバー試験はRCTとみなす)

RCT の質の評価基準

◎Jadad score (ハダッド・スコア) (1996)

(0~5点で表記。概ね3点以上であれば、比較的質が高いと判定される。)

1. ランダム割付けと明示されているか？	Yes/No
2. ランダム割付けの方法について明示されていて、かつ適切に隠されていたか？	Yes/No
3. ダブルブラインドと明示されているか？	Yes/No
4. ダブルブラインドの方法について明示されていて、かつダブルブラインドが保たれていたか？ (活性化プラセボ、同様なプラセボ、ダミーの使用が記述されている)	Yes/No
5. 試験の最初と最後の各治療群の患者数を明らかにするために、投与中止や脱落が記載されているか？	Yes/No
Total score (Yes = +1, No = 0)	

表 2 RCT エビデンスレベル評価方法 (2/2)

◎コクラン共同計画におけるバイアスのリスク評価 (Risk of bias, 1992)

メタアナリシスを行う際の個々の研究のバイアス評価 (内的妥当性)。

本来は点数化するものではなく、A~F の項目についてバイアスリスクが高い/低い/不明と評価するが、今回は Furlan らが 2009 年に改訂し、コメントをつけたもの (1~12) を便宜上点数化し (Yes を 1 点とする)、バイアスリスクの低さ (質の高さ) を評価した。

A. Sequence generation 1. 割付けの順番が適切に生成されているか?	Yes/No/Unclear
B. Allocation concealment 2. 割付けが十分に隠されているか?	Yes/No/Unclear
C. Blinding of participants, personnel and outcome assessors 3. 参加者 (患者) は盲検化されているか? 4. 介入者 (治療者) は盲検化されているか? 5. アウトカムの評価者 (解析者) は盲検化されているか?	Yes/No/Unclear
D. Incomplete outcome data 6. ドロップアウトした人数が記述されていて、かつその率は許容範囲内か? (割付けされた人数の 20%以内) 7. 割付けされた人すべてが解析されているか? (ITT 解析か?)	Yes/No/Unclear
E. Selective outcome reporting 8. 選択された一部のアウトカムではなく、初めに設定された全てのアウトカムについて報告されているか?	Yes/No/Unclear
F. Other sources of potential bias 9. ベースラインでの各群の臨床的な特性に大きな差はないか? 10. 共介入は防がれている、もしくは同様になされているか? 11. すべての群でコンプライアンスは保たれているか? 12. すべての群でアウトカムの評価のタイミングは同様であったか?	Yes/No/Unclear
Total score (Yes = +1, No/Unclear = 0)	

表3 エビデンスレベル順位表 (1/3)

順位	E L	Jadad score	Risk of bias	文献 No.	主な結果
1	Ia			K-1 (ボウイ)	シノメニン関節リウマチの治療法になる可能性がある。
2	Ib	5	9	AS-23 (サフラン)	軽度～中度のうつ症状改善について、サフラン (80% EtOH エキス) 服用はイミプラミンと同程度の効果を示した。
3	Ib	5	8	AS-24 (サフラン)	<i>C. sativus</i> の花弁 (80% EtOH エキス) は、軽度～中度のうつ症状改善に有用と考えられる。
3	Ib	5	8	F11 (ケイヒ)	ケイヒ投与による収縮期血圧の変化は、薬物の治療効果というよりは、平均値への回帰を示唆している (偶然差が認められた)。
5	Ib	4	8	AS-22 (サフラン)	サフラン (80% EtOH エキス) 服用により、軽度～中度のうつ症状が、6週目で顕著な改善効果を示した。
5	Ib	4	8	AS-25 (サフラン)	サフラン (80% EtOH エキス) の軽度～中度のうつ症状への効果が示された。
5	Ib	4	8	AS-21 (サフラン)	サフラン (80% EtOH エキス) の PMS 症状の緩和効果が示された。
5	Ib	4	8	F10 (ケイヒ)	ケイヒ末 2g 摂取により、2 型糖尿病患者の糖化ヘモグロビン及び血圧の低下効果がみられた。
9	Ib	4	6	F2 (ケイヒ)	ケイヒ水抽出エキス摂取により、空腹時血糖値が低下した。
9	Ib	4	6	F13 (ケイヒ)	ケイヒ水抽出エキスの低用量・高用量摂取により、空腹時血糖値と糖化ヘモグロビン値が有意に低下した。
11	Ib	3	7	AS-9 (サフラン)	Sateral の摂取により、顕著な間食摂取頻度の減少と、プラセボ群に比べてわずかだが有意な体重減少を示した。

表3 エビデンスレベル順位表 (2/3)

11	Ib	3	7	F3 (ケイヒ)	ケイヒ水抽出エキスの摂取により、空腹時血糖、収縮期血圧、体脂肪率が有意に減少し、除脂肪体重が有意に増加した。
13	Ib	3	6	F5 (ケイヒ)	ケイヒ末摂取により、BMI, 空腹時血糖, A1C 値、総コレステロール値等の値の有意な変化はみられなかった。
13	Ib	3	6	H-13 (コウジン)	紅参の細根部は食後高血糖を抑制することが確認され、また血糖値を抑制するために必要な最小量は2g 以下であることが確認された。
13	Ib	3	6	D-11 (オンジ)	オンジエキスは、ヒト (高齢者) の記憶、空間視覚及び言語力を改善することが示唆された。
13	Ib	3	6	D-16 (オンジ)	記憶改善効果を示すには、4 週間以上の投与期間が必要かもしれない (4 週間では効果なし?)。
17	Ib	3	5	F9 (ケイヒ)	ケイヒ末摂取により、2 型糖尿病患者の糖化ヘモグロビン値が有意に低下した。
17	Ib	3	5	G-10 (コウカ)	コウカエキスの静脈注射により、狭心症の処置に関して顕著な有効性を示した。
17	Ib	3	5	AL-37 (オウバク)	オウバク水抽出エキス配合歯磨剤により、PMA index・発赤で改善効果が認められ、歯周病疾患予防に効果的と示唆された。
20	Ib	2	5	F1 (ケイヒ)	ケイヒ末摂取により、空腹時血糖値をはじめとした血中パラメータの改善が認められた。
21	Ib	2	3	F8 (ケイヒ)	ケイヒ水抽出エキス摂取により、肥満者の酸化ストレスや空腹時血糖値異常の抑制効果がみられた。