

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「コラーゲンペプチド」による肌の水分量と弾力性を改善する機能に関するシステマティックレビュー（2020年実施からの更新版）
レビュープロトコール確定日		2023年9月21日
レビュープロトコールの登録	# 2	UMIN000052315
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。 システマティックレビューの指導・監修として、東京農業大学 上岡洋晴教授に資金を支出。
レビューワー		A:T.O. 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:M.K. 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 F:M.T. メタアナリシスの解析方法の策定 G:東京農業大学 上岡洋晴教授 研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導・監修
緒言	# 6a # 6b	試験食品となったコラーゲンは基原や分解の程度によって構成するペプチド組成が様々であり、これまでに当社で使用する「コラーゲンペプチド」の肌の水分量と弾力性を改善する機能を網羅的に解析したシステマティックレビュー（SR）を2020年に実施していた。また、当社SR作成後の類似研究である、コラーゲントリペプチドを関与成分としたSRが作成されていたが、当社の機能的関与成分であるトリペプチドを含有する「コラーゲンペプチド」のレビューではなかった。近年、オープンアクセス誌増加に伴い、学術論文生産数は増加している。実施から3年が経過した現時点においてトリペプチドを含有する「コラーゲンペプチド」を介入食品とした新たな研究の有無を調査する必要があると考えられた。よって、健康な者において機能的関与成分「コラーゲンペプチド」の摂取は、対照と比較して、肌の水分量と弾力性を改善する機能があるかどうかを明らかにすることを目的としたSRを更新することとした。
リサーチクエスト		健康な者において、コラーゲンペプチドの継続摂取は、対照と比較して、肌の水分量と弾力性を改善する機能があるか
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）とした。 I-Intervention:介入（食品）特性 介入条件は、コラーゲンペプチド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。 コラーゲンペプチドの介入において、他の栄養成分とともに複合的な摂取を実施するデザインにおいては、対照群にも介入群と同一の追加的介入がなされ、コラーゲンペプチド単独の機能的性の評価が可能な場合、すなわち介入の均衡性が保たれる研究は採用することとした。 C-Comparison:比較対照群 プラセボやコラーゲンペプチド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:肌の水分量、肌の弾力性 副次アウトカム:皮膚水分蒸散量 (TEWL)、肌のしわ状態、 多時点の報告がある場合、本SRには、各文献の主要エンドポイントを採用した。ただし、主要エンドポイントが不明確な場合は、多重性の問題を生じないように最終介入時点などを選択した。 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	● 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 ・ 既に届出データベースで公表されている機能的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	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。 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。 データ抽出は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。

データ項目	#12	採用文献リスト ・ 著者名 ・ 掲載雑誌 ・ タイトル ・ 研究デザイン ・ PICO ・ セットアップ ・ 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	主要アウトカム：肌の水分量、肌の弾力性 副次アウトカム：皮膚水分蒸散量 (TEWL)、肌のしわ状態 優先順に記載。
バイアスリスクの評価	#14	バイアスリスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルのものをvan Tulder Mらがアレンジした11項目からなるチェックリストを、外部協力者Gである東京農業大学の岡洋晴教授が和訳・一部改変した評価シートを用いる。具体的には、「ランダム化」「割付の隠蔽 (concealment)」「ベースラインにおけるアウトカムの同等性」「参加者の盲検化」「介入者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」「追加介入の共通性」「コンプライアンス」「ドロップアウト」「ITT (intention to treat) またはFAS (full analysis set)」「評価タイミングの一致度」、さらに、「その他のバイアス」を加えた12項目によって厳格に評価を行う。明確に実施されていたり、問題を回避していた場合には「0 (バイアスなし)」、記述がなかったり、不明確、不履行の場合には、「-1 (バイアスあり)」とする。 全体のバイアスリスクの総括は、各項目の「-1 (バイアスリスクあり)」の合計数で次のように判断する。バイアスリスクの総括を0~4項目が該当する場合を低、5~8項目の場合を中、9項目以上の場合を高、と評価する。なお、バイアスリスクが高となった研究は、エビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため分析から除外することとする。エビデンス総括におけるバイアスリスクの評価は、各研究のバイアスリスクの総括が、最も高い研究の評価に合わせ、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の3段階で評価する。 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。
非直接性の評価		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。
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、各論文の中で的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、Rを用いてメタアナリシスを実施する。解析方法については、社内担当者A及びBが解析方法を検討し、最終的に社内担当者Fにより策定した。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。
エビデンス総括の評価		【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	((Collagen/TH or コラーゲン/AL) and (Peptides/TH or ペプチド/AL)) or "コラーゲンペプチド"/AL or "collagen peptide"/AL
#2	((Collagen/TH or コラーゲン/AL) and (Tripeptide/TH or トリペプチド/AL)) or "コラーゲントリペプチド"/AL or "collagen tripeptide"/AL
#3	#1 and #2
#4	#3 and (CK=ヒト)

JDreamIII	
L1	"コラーゲンペプチド"/AL OR "collagen peptide"/ALE OR "collagen peptides"/ALE
L2	("ペプチド"/AL OR "ペプチド"/AL OR "ペプチド化合物"/AL OR "ペプチド類"/AL OR "Peptides"/ALE OR "peptide"/ALE OR "peptides"/ALE) AND ("コラーゲン"/CTS OR "Collagen"/ALE OR "collagen"/ALE)
L3	L1 OR L2
L4	"コラーゲントリペプチド"/AL OR "collagen tripeptide"/ALE "collagen tripeptides"/ALE
L5	("トリペプチド"/AL OR "tripeptide"/ALE OR "tripeptides"/ALE) AND ("コラーゲン"/CTS OR "Collagen"/ALE OR "collagen"/ALE)
L6	L4 OR L5
L7	L6 AND L3
L8	L7 AND (試験/CTS OR 被験者/AL OR ボランティア/AL OR 比較試験/CTS OR 二重盲検法/CTS OR 偽薬/CTS OR ランダム/AL OR 無作為/AL OR 二重盲検/AL OR GX06030U)
L9	L8 NOT (C/DT OR d2/DT)

PubMed	
#1	((("collagen"[MeSH Terms] AND peptide) OR "collagen peptide") AND ((("collagen"[MeSH Terms] AND tripeptide) OR "collagen tripeptide"))

The Cochrane Library	
#1	MeSH descriptor: [Collagen] explode all trees
#2	peptide : in Trials (Word variations have been searched)
#3	(#1 and #2) or "collagen peptide" : in Trials (Word variations have been searched)
#4	tripeptide : in Trials (Word variations have been searched)
#5	(#1 and #4) or "collagen tripeptide" : in Trials (Word variations have been searched)
#6	#3 and #5

EMBASE	
L1	"COLLAGEN" AND PEPTIDE AND TRIPEPTIDE
L2	L1 AND HUMAN+NT,PFT/CT

Global Index Medicus	
#1	(ab:("collagen peptide")) OR (ti:("collagen peptide")) OR (mh:("collagen peptide"))
#2	(ab:("collagen tripeptide")) OR (ti:("collagen tripeptide")) OR (mh:("collagen tripeptide"))
#3	#1 and #2
#4	tw:(tw:(collagen)) AND (tw:(peptide))
#5	(tw:(collagen)) AND (tw:(tripeptide))
#6	#4 and #5
#7	#3 or #6

Western Pacific Region Index Medicus	
#1	All:collagen peptide AND All:collagen tripeptide
#2	All:collagen AND All: peptide
#3	All:collagen AND All: tripeptide
#4	All:collagen peptides
#5	All:collagen tripeptides
#6	#2 and #3
#7	#4 and #5
#8	#1 or #6 or #7

UMIN-CTR	
#1	Search コラーゲンペプチド
#2	Search ペプチドコラーゲン
#3	Search コラーゲントリペプチド
#4	Search トリペプチドコラーゲン
#5	Search collagen tripeptide
#6	Search collagen peptide
#7	Search コラーゲン ペプチド
#8	Search コラーゲン トリペプチド
#9	Search collagenpeptide
#10	Search collagentripeptide

ICTRP	
#1	Search collagen peptide
#2	Search collagen tripeptide
#3	Search tripeptidecollagen
#4	Search tripeptide collagen
#5	Search peptide collagen
#6	Search peptidecollagen
#7	Search collagentripeptide
#8	Search collagenpeptide

PROSPERO	
#1	Search collagen peptide
#2	Search collagen tripeptide
#3	Search peptide collagen
#4	Search peptidecollagen
#5	Search tripeptide collagen
#6	Search tripeptidecollagen
#7	Search collagenpeptide
#8	Search collagentripeptide

臨床研究情報ポータルサイト	
#1	Search コラーゲンペプチド
#2	Search ペプチドコラーゲン
#3	Search コラーゲントリペプチド
#4	Search トリペプチドコラーゲン
#5	Search コラーゲン ペプチド
#6	Search コラーゲン トリペプチド
#7	Search tripeptide collagen
#8	Search collagen tripeptide
#9	Search collagenpeptide
#10	Search collagentripeptide

ClinicalTrials.gov	
#1	Search collagen peptide
#2	Search collagen tripeptide
#3	Search peptide collagen
#4	Search peptidecollagen
#5	Search collagenpeptide
#6	Search tripeptide collagen
#7	Search tripeptidecollagen
#8	Search collagentripeptide

jRCT	
#1	コラーゲンペプチド or ペプチドコラーゲン or コラーゲン ペプチド
#2	コラーゲントリペプチド or トリペプチドコラーゲン or コラーゲン トリペプチド
#3	collagentripeptide or collagenpeptide or collagen tripeptide