

項目	PRISMA-P 2015 #	記載事項
タイトル	# 1a # 1b	機能的関与成分「アスタキサンチン」による手元のピント調節力を維持し、目の疲労感を軽減する機能に関するシステマティック・レビュー (2019年実施からの更新版)
レビュープロトコール確定日		2024年6月28日
レビュープロトコールの登録	# 2	UMIN000054838
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 上岡洋晴教授に謝金を支出。
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	アスタキサンチンは、抗酸化活性や抗炎症作用をはじめ、多くの生理作用が研究されている。目における作用としては、眼精疲労や白内障、加齢性黄斑変性症 (AMD) に関連した研究がある。長時間におよぶパソコンなどのVDT (Visual Display Terminals) 作業により生じた毛様体筋の機能低下 (調節機能低下) は、疲れ目や眼精疲労の主な原因のひとつである。板倉らによるアスタキサンチンの総説では、国内で実施された調節機能の指標や疲れ目の自覚症状などについての臨床試験7編において、全試験とも統計学的有意な改善が認められたと報告している。以上より、アスタキサンチンは調節力を維持し、日常的なパソコンなどによる目の疲労感を軽減すると考えられる。しかしながら、健康な者に限定した、メタアナリシスを含むシステマティック・レビュー (SR) は報告されていなかった。 そこで、健康な者において、機能的関与成分「アスタキサンチン」の摂取が、対照と比較して、手元のピント調節力を維持し、目の疲労感を軽減させる機能を網羅的に解析したSRを2019年に実施していた。 実施から5年が経過した現時点において、新たな研究の有無を調査する必要があると考えられた。先行研究として、機能的表示食品の届出情報検索 (消費者庁) における「アスタキサンチン」を機能的関与成分とする目の機能に関連する届出を確認したところ82件 (2024年6月26日時点) の届出が行われている。各社の届出内容や適格基準の違いを把握し、本SRは明確な適格基準を設定したうえで、PRISMA2020に対応したレビュー更新の必要性があると考え、健康な者において機能的関与成分「アスタキサンチン」の摂取が、対照と比較して、手元のピント調節力を維持し、目の疲労感を軽減させ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。 別紙 (機能的関与成分「アスタキサンチン」届出一覧) 参照
リサーチクエスチョン		健康な者において、アスタキサンチンの継続摂取は、対照と比較して、手元のピント調節力を維持し、目の疲労感を軽減する機能があるか
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)。 I-Intervention : 介入 (食品) 特性 介入条件は、アスタキサンチンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限。 C-Comparison : 比較対照群 プラセボとの比較。 O-Outcome : 評価項目 主要アウトカム : ・調節力 (調節力を維持し、目の疲労感を軽減する機能の評価) 副次アウトカム : ・調節力以外の調節機能検査 (調節緊張速度、調節弛緩速度、調節緊張時間、調節弛緩時間) ・主観的な目の疲労感の評価 (visual analogue scale (VAS) 、質問紙法、問診) 本SRには、各文献において定めた評価時点での値を採用することとする。ただし、定めがない場合や不明な場合は、多重性の問題を生じないように最終介入時点の値を採用することとする。 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する。

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 (GIM) ・Western Pacific Region Index Medicus (WPRIM) 【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 ・自社が保有する学術雑誌、関連する論文とその引用論文などから最新の情報を確認する。 ・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する。
検索戦略	#10	<p>検索式は、2019年実施のデータベースは同一の検索式を用いる。</p> <p>さらに、本SRでは、データベースを追加して、網羅的な検索を行う。他社を参考にしていない。別紙、データベース検索式参照。</p>
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> <p>データの収集には自動化ツールを用いない。</p>
データ項目	#12	<p>データ項目は次の項目とする。</p> <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：・調節力（調節力を維持し、目の疲労感を軽減する機能の評価）</p> <p>副次アウトカム：・調節力以外の調節機能検査（調節緊張速度、調節弛緩速度、調節緊張時間、調節弛緩時間）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主観的な目の疲労感の評価（visual analogue scale (VAS)、質問紙法、問診）
バイアスリスクの評価	#14	<p>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上岡洋晴教授が和訳・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。</p> <p>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。エビデンス総体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。</p> <p>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。</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。</p>
不精確の評価		<p>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。</p>

非一貫性の評価		<p>メタアナリシスを実施する場合は、効果推定値に基づき、異質性の検定とI^2値で求める。判断のために以下の2基準を用いる。</p> <p>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。</p> <p>b) I^2値（研究間の異質性を示す）が高い。</p> <p>I^2値の解釈は次のとおりとした。</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
結果の統合方法	# 15a # 15b # 15c # 15d	<p>メタアナリシスの適格性については、バイアスリスクが低または中かつPICOSにおいて異質性のない研究を対象とし、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により策定する。各研究における効果の大きさのバラつきを考慮したランダム効果モデルを用いて、統合した効果量（平均値差：MD）と95%信頼区間（95%CI）、有意確率を示すこととする。</p> <p>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は、ファンネルプロットとEgger検定（Egger test）より明らかにする。</p> <p>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。感度分析としてアスタキサンチン摂取量が6mg/日より大きい研究を含む場合は、これらを除外したメタアナリシス、RCT以外の試験デザインを含む場合は、RCTのみのメタアナリシス、3群以上の群間比較試験を含む場合は、これらを除外したメタアナリシス、測定法によるサブグループ解析として、自覚的調節検査と他覚的調節検査に分類したメタアナリシスを行う。</p> <p>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。</p>
その他のバイアス(出版バイアスなど)	# 16	<p>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とEgger検定から評価する。メタアナリシスができてバイアスがない可能性が高い場合は「低（0）」、少し偏りがある場合には「中（-1）」、定性的なSRだったり、偏りが著しい場合には「高（-2）」と判定することとする。</p>
エビデンス総体(確実性)の評価	# 17	<p>【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</p> <p>【評価方法】 各項目は“高（-2）”、“中/ 疑い（-1）”、“低/ なし（0）”の3段階とし、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの項目の総和を算出して評価する。</p> <p>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。</p>

(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	Astaxanthine/TH or アスタキサンチン/AL or Astaxanthine/AL
#2	(#1) and (CK=ヒト)
#3	(#2) and (臨床試験/TH or PT=原著論文)
JDreamIII	
L1	"J11.883D"/SN or アスタキサンチン/AL or Astaxanthin/AL
L2	L1 and (人間/CTS or ヒト/CTS)
L3	L2 not (C/DT or d2/DT)
L4	L3 AND ((試験/CTS or 試験/AL or 被験者/AL or ボランティア)+ (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)+ G X 0603?(/CC)
PubMed	
#1	"astaxanthine"[Supplementary Concept] OR "astaxanthine"[All] OR "astaxanthin"[All]
#2	#1 AND Humans[Mesh]
#3	#2 AND (Clinical Trial[PT] OR Comparative Study[PT] OR randomi*[All])
The Cochrane Library	
#1	astaxanthin* (Word variations have been searched) : Trial s
EMBASE	
#1	472-61-7 OR ASTAXANTHIN OR ASTAXANTHINE
#2	#2 AND HUMAN+NT.PFT/CT
#3	#2 AND (CONTROLLED CLINICAL TRIAL/CT OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/CT OR CLINICAL TRIAL/CT)
Global Index Medicus	
#1	(astaxanthin) OR (Astaxanthin)
#2	(astaxanthine) OR (Astaxanthine)
#3	#1 OR #2
Western Pacific Region Index Medicus	
#1	Search All:Astaxanthin OR All: astaxanthin
#2	Search All:Astaxanthine OR All: astaxanthine
#3	#1 OR #2
UMIN-CTR	
	フリーワード検索 検索キーワード
#1	アスタキサンチン
#2	Astaxanthin
#3	astaxanthin
#4	Astaxanthine
#5	astaxanthine
ICTRP	
#1	Astaxanthin
#2	astaxanthin
#3	Astaxanthine
#4	astaxanthine
PROSPERO	
#1	Astaxanthin
#2	astaxanthin
#3	Astaxanthine
#4	astaxanthine
臨床研究情報ポータルサイト (医療関係者の方向け)	
	フリーワード検索
#1	アスタキサンチン
#2	Astaxanthin
#3	astaxanthin
#4	Astaxanthine
#5	astaxanthine
ClinicalTrials.gov	
	Focus Your Search (all filters optional) Intervention/Treatment
#1	Astaxanthin
#2	astaxanthin
#3	Astaxanthine
#4	astaxanthine
j RCT	
	フリーワード検索 / Free Word Search
#1	アスタキサンチン
#2	Astaxanthin
#3	astaxanthin
#4	Astaxanthine
#5	astaxanthine

(別紙)

機能性関与成分「アスタキサンチン」届出一覧

調査日 2024年6月26日

A (2015年度)	A7※	A40	A56	A87	A112	A276	A299			
B (2016年度)	B86	B180	B181	B350	B379	B535				
C (2017年度)	C38	C230	C306							
D (2018年度)	D46※	D179	D276	D297	D341	D348	D405	D566	D610	D665
E (2019年度)	E17	E111	E124	E145	E520	E700※	E775	E791		
F (2020年度)	F130	F295	F386	F584	F622	F781※				
G (2021年度)	G355	G362	G436	G451	G470	G494	G526	G555	G622	G623
	G824	G873	G986	G1222	G1356	G1375				
H (2022年度)	H233	H246	H256	H259	H283	H356	H470	H471	H498	H499
	H515	H644	H687	H728	H729	H1044	H1188			
I (2023年度)	I225	I426	I499	I529	I624	I1283				
J (2024年度)	J55	J86	J159							

※自社届出