

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ルテイン 光対策 a
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれます。 <u>ルテインは眼の黄斑色素量を高める働きがあり、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守り、かすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能が報告されています。</u>

（本説明資料は下線部に対応）

2. 科学的根拠

【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験

（研究計画の事前登録）

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の臨床試験登録国際プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

（臨床試験の実施方法）

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。

- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

□最終製品に関する研究レビュー

☑機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

□表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。

- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

- 別紙様式（V）-4を添付している。
- データベース検索結果が記載されている^{注3}。
- 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
- 文献検索リストが記載されている^{注3}。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
- 参考文献リストが記載されている^{注3}。
- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- 全体サマリーが記載されている^{注3}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

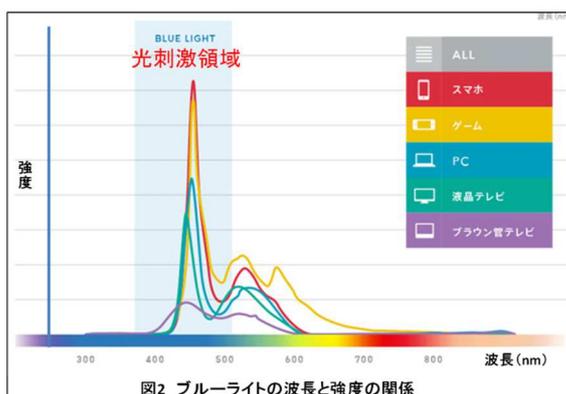
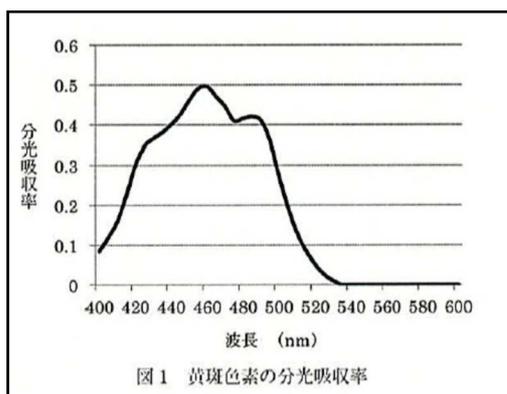
商品名	ルテイン 光対策 a
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれます。ルテインは眼の黄斑色素量を高める働きがあり、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守り、かすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能が報告されています。

2. 補足説明

「ブルーライトなどの光の刺激から眼を守る機能」に関する説明

光刺激は網膜に入射した光エネルギーを指します。光エネルギーは電気信号（電気エネルギー）に変換され、脳で視覚信号として知覚されます。光刺激により網膜上でのエネルギー変換に関わった視細胞（桿体細胞と錐体細胞）が次第に疲労して機能が低下します。光のエネルギー強度は波長の短い方が大きいですが、人間の眼では紫外線（約 400nm 以下）は眼の水晶体で吸収されて網膜には到達しません。よって、網膜に到達する光の中で最も波長の短いブルーライト（380nm～500nm）が光刺激となって網膜損傷を引き起こしやすいことがわかっています。

黄斑色素の分光吸収率は 440～480nm がメインの吸収帯です（図 1：視覚の科学、第 32 巻第 4 号、p96）。



ブルーライトの波長は 380nm～500nm であり、パソコン、スマホのブルーライトは図 2 のとおりの波長です（ブルーライト研究会 HP）。図 2 より波長ピークは 446nm 付近と見られます。

別紙様式（V）-3【添付ファイル用】

参考文献

- 1) 川手美穂、木下明美、品川英朗、山野真理子. 中程度 LED ブルーライト照射によるマウス網膜の変性について. *J Life Sci Res.* 2014; 12: 15-9.
- 2) 一般社団法人 照明学会. LED 照明の生体安全性に関する特別研究委員会報告書 LED 照明の生体安全性について. ー補足資料ー 平成 26 年 11 月.
- 3) 山内泰樹、早坂孝志. 交照法による日本人の黄斑色素濃度分布の測定. *視覚の科学.* 2011; 32: 95-101.
- 4) Keyvan Koushan, Raluca Rusovici, Wenhua Li, Lee R. Ferguson and Kakarla V. Chalam .
The Role of Lutein in Eye-Related Disease. *Nutrients.* 2013; 5: 1823-39.

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による
光刺激に対する機能性に関する研究レビュー

商品名：ルテイン 光対策 a

機能性関与成分名：ルテイン

表示しようとする機能性：本品にはルテインが含まれます。ルテインは眼の黄斑色素量を高める働きがあり、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守り、かすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能が報告されています。

（本説明資料は下線部に対応）

作成日：2019年3月20日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

「構造化抄録 #2」

【背景】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布するが、中でも、強力な抗酸化能を有することなどから、眼の黄斑組織に蓄積されたルテインは眼の保護に重要な役割を担っていると考えられ、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

【目的】

本研究は、ルテイン摂取による成人健常者の眼の光刺激に関する機能性を明らかにするため、ランダム化比較試験によって示された研究に限定して実施した。

【方法】

英語および日本語の文献データベースにて検索を行った。対象は成人健常者とし、ルテインの摂取とプラセボの摂取の比較から、MPOD 値を評価している論文を検索した。得られた論文をさらに選定（採択、除外）することで採用文献を決定した。採用文献は研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査・考察することで有効性を検証した。

【結果】

5件中4件の成年健常人を対象としたランダム化比較試験（RCT）において、1日あたり10-20 mgのルテインを摂取すると、MPOD 値が群間優位に上昇した。

【結論】

成年健常人が1日当たり10-20 mgのルテインを摂取すると、黄斑色素量高め、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守ることが期待される。

はじめに

「論拠 #3」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、マリーゴールドのような黄色花、あるいは卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している[参考文献1, 2]。カロテノイドは共役二重結合を有しており（図1）、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[参考文献3, 4]。また、青色光（ブルーライト）を吸収する性質があり、高エネルギー可視光線の一部である青色光（ブルーライト）による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[参考文献3, 5-7]。しかし、健常者を対象としてルテインのMPOD値に対しての機能性を評価した研究レビューは報告されていない。

「目的 #4a, b, c, d」

ルテイン摂取による眼への光刺激に対する機能について研究レビューを行った。

PICOSをP：成人健常人男女に、I：ルテインを摂取させることにより、C：プラセボ群と比較して、O：眼への光刺激の影響はどうか、S：ランダム化比較試験を対象として、文献を網羅的に収集して検証することとした。

方法

「プロトコールと登録 #5a, b, c」

本研究のプロトコールは2018年4月に計画され2018年5月に決定しその通りに実施された。プロトコールの事前登録は行わなかった。

「適格基準 #6a, b」

適格基準は、成人健常人男女に、ルテインを摂取させて、プラセボ群と比較して、MPOD値を評価しているランダム化比較試験で、英語または日本語の査読付き論文を対象とし、介入期間に基準は設けないものとした。

マリーゴールド由来のルテインの定義は、2006年のJECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) において安全性の評価が行われたマリーゴールド由来のルテインとした。すなわち、ルテインを主体とするキサントフィルであり、具体的には、マリーゴールドオレオレジン进行けん化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分として総カロテノイドを80%以上、かつルテインを遊離体として70%以上含有し、9%未満のゼアキサントチンおよび14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。より詳細には、CAS登録番号が127-40-2である化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物が主体成分である。日本において、ルテインの供給源は食品衛生法第11条によりマリーゴールド色素（既存添加物）として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素と

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

はマリーゴールドの花から得られた、キサントフィルを主成分とするものであり、その基原・製法・本質はマリーゴールド (学名 *Tagetes patula L.*、*Tagetes erecta L.* およびそれらの種間雑種) の花から得られた、キサントフィルを主成分とするものと定義されている。

「情報源 #7」

2016年2月2日に検索者 A、B が PubMed、JDreamIII および医中誌にて文献検索を実施した。また、消費者庁ホームページ (<http://www.caa.go.jp/>)、国立健康・栄養研究所 (NIHN) ホームページ (「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>)、欧州食品安全機関 (EFSA) ホームページ (PUBLICATIONS ページ、<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った (最終検索日: 2015年3月16日、検索者 A)。検索の対象期間は当該データベースの保有する最も古い年からとした。

「検索 #8」

検索の詳細は別紙様式 (V) -6 に記載した。

PubMed において以下の検索式で絞り込んだ 293 件を一次評価対象とした。

検索式	文献数
lutein AND macular pigment AND randomized controlled trial	73
lutein AND macular pigment AND controlled clinical trial	78
lutein AND macular pigment, Article types:Meta-Analysis	4
lutein AND (healthy or normal), Article types:clinical trial	138

JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) において以下の検索式で該当した 120 件を一次評価対象とした。

検索式	文献数
ルテイン AND 黄斑色素	120

医中誌において以下の検索式で該当した 150 件を一次評価対象とした。

検索式	文献数
((Lutein/TH or ルテイン/AL)) and (AB=Y)	150

「研究の選択 #9a, b, c」

研究の選択において、一次評価と二次評価は、ともに A と B が独立して実施した。その後、2人で照合して、一致していない文献については両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、C に判断を委ねた。

一次評価: 論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

二次評価: 論文または資料全体を精読し適格基準 (#6) に基づき除外すべきか判断した。

評価項目と評価法: 試験デザイン、ルテインの摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報を比較評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

「データ収集のプロセス #10」

別紙様式 (V) -7 に採用した文献をまとめた。また、別紙様式 (V) -1 1 a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある 場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「データ項目 #11」

採用文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICOS、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、査読の有無について確認し、あらかじめ決められたフォーマットに記載した (別紙様式 (V) -7)。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある 場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「個々の研究のバイアスリスク #12a, b, c, d」

あらかじめ決められたフォーマットに従って A と B が独立して評価し、結果が異なる場合は C に判断を委ねた (別紙様式 (V) -1 1 a)。

バイアスリスクについて、「ランダム化」「割付の隠蔽」「参加者の盲検性」「アウトカム評価者の盲検性」「ITT、FAS、PPS 解析」「不完全アウトカムデータ」「選択的アウトカム報告」「その他のバイアス」の 8 項目の評価を行った。本文中に十分に記述されている場合は「低 (0)」、十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、記述なし又はそれに等しい場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価し、まとめは「低 (0)」、「中 (-1)」、「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

不精確について、サンプルサイズと標準偏差から評価した。サンプルサイズは 1 群あたり 40 例以上を「低 (0)」、10 例以上を「中/疑い (-1)」、10 例未満を「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

非直接性の各項目について、本研究レビューの適格基準を十分に満たしている場合は「低 (0)」、本研究レビューの適格基準を十分に満たしていかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、本研究レビューの適格基準をほとんど満たしていない又は全く満たしていない場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

非一貫性について、肯定的文献が 75%以上であった場合は「低 (0)」、肯定的文献が 65%以上であった場合は「中/疑い (-1)」、肯定的文献が 65%未満であった場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価し、文献が 1 報だった場合は評価できないため不明として「中/疑い (-1)」とする。

「要約尺度 #13」

近見反応 (HFC) による評価について、連続変数であるため、群間の平均差±標準偏差を別紙様式 (V) -1 1 a および 1 3 a に記載した。

「結果の統合 #14a, b」

定量的アウトカムや負荷条件などが異なっていたので、結果の統合は行わなかった。そのため「結果の統合 #21」は記載していない。

「全研究のバイアスリスク #15a, b, c, d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。それ以外のバイアスリスクは、あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した (別紙様式 (V) -1 3a、1 4)。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より 16 件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、ゼアキササンチンとメソゼアキササンチンの含有率が高い食品の試験であった試験、比較試験ではなかった試験、対象者が適切でなかった試験、採用文献と内容が重複していた試験およびアウトカムの選択基準を満たしていなかった試験、MPOD 値の評価を行っていなかった試験を除外し、最終的に 5 件を対象として抽出した (別紙様式 (V) -6) [採用文献 1-5]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.go.jp/>) で「ルテイン」を入力し検索して得られた 18 件の中からルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページ (<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) で lutein を入力し検索して得られた 93 件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性 #18」

<採用文献 1>

上海交通大学附属第一人民医院において 25-47 才の健常な中国人男女ドライバー 120 名 (男 99/女 21) を対象として行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。マリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 1 年間摂取させて (各群 60 名)、ルテインの血中濃度や MPOD 値またはコントラスト感度などの変化を継続的に検討した。脱落者の記載は無かった。

<採用文献 2>

フロリダ国際大学において大学関係者 30 名を対象として行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。対象者の年齢や性別等の詳細は不明である。被験者を 3 群に分け、そのうち 2 群にマリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 24 週間摂取させて (各群 10 名)、ルテインの血中濃度や MPOD 値の変化を継続的に検討した。脱落者の記載は無かった。

<採用文献 3>

ダブリン工科大学およびウォーターフォード工科大学において 18-70 才の健常なアイルランド人男女 36 名を対象に行われた、無作為化単盲検プラセボ対照試験である。被験者を 3 群に分け、そのうち 2 群にマリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 6 か月間摂取させて (各群 12 名)、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

ルテインの血中濃度やMPOD値およびコントラスト感度などの変化を継時的に検討した。ルテイン摂取群で1名、プラセボ群で2名の脱落があった。

<採用文献4>

は18-45才の白人男性92名を対象に行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を4群に分け、そのうち2群にマリーゴールド由来のルテイン10mgを含む食品あるいはプラセボ食品を6か月間摂取させて(各群23名)、その後、被験者の中から選ばれた3名にルテイン20mgを含む食品を6か月間摂取させて、新たに選ばれたプラセボ食品摂取群(10名)とルテインの血中濃度やMPOD値の変化を継時的に比較した。

<採用文献5>

聖隷浜松病院において28-58才日本人健常者男女22名を対象に行われた無作為化二重盲検比較試験である。被験者を2群に分け、ルテイン10mg(11名)または非ルテインカルテノイド(ゼアキササンチン)10mg(11名)を3か月間摂取させた場合のMPOD値の変化を検討した。

得られた文献に関する主な情報を別紙様式(V)-7に示した。

「研究内のバイアスリスク #19」

別紙様式(V)-1 1aに示したように以下の評価とした。

<採用文献1>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたので「ランダム化」を(低)と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を(中/疑い)と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス(参加者)」を(中/疑い)と評価し、評価者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス(アウトカム評価者)」を(中/疑い)と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「ITT」であり、脱落者があったものの脱落理由が記載されていたので「不完全アウトカムデータ」を(低)と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を(中/疑い)と評価し、MPOD値の標準偏差が不明であるため「その他のバイアスリスク」を(中/疑い)と評価し、「まとめ」は(低)と評価した。

非直接性について、25-47歳の健常者男女を対象とした研究であり、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD値を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「対象」、「介入」、「アウトカム」を(低)と評価し、「まとめ」は(低)と評価した。

<採用文献2>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差のある項目があったので「ランダム化」を(中/疑い)と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を(中/疑い)と評価し、参加者に対する盲検法に関して記載があったため「盲検性バイアス(参加者)」を(低)と評価し、評価者に対する盲検法に関して記載があったため「盲検性バイアス(アウトカム評価者)」を(低)と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「ITT」であり、脱落者がなかったため「不完全アウトカムデータ」を(低)と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を(中/疑い)と評価し、対象者の年齢や性別の情報がないため「その他のバイアスリ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

スク」を（中/疑い）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

非直接性について、健常者を対象とした研究であるが、対象者の年齢や性別の情報がないことから「対象」を（中/疑い）と評価し、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD 値を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「介入」、「アウトカム」を（低）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

<採用文献 3>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたので「ランダム化」を（低）と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を（中/疑い）と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス（参加者）」を（中/疑い）と評価し、単盲検試験であることから「盲検性バイアス（アウトカム評価者）」を（高）と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「PPS」であり、脱落者があったものの脱落理由が記載されていなかったため「不完全アウトカムデータ」を（中/疑い）と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を（中/疑い）と評価し、MPOD 値の標準偏差が不明であるため「その他のバイアスリスク」を（中/疑い）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

非直接性について、18-70 歳の健常者男女を対象とした研究であり、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD 値を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「対象」、「介入」、「アウトカム」を（低）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

<採用文献 4>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたので「ランダム化」を（低）と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を（中/疑い）と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス（参加者）」を（中/疑い）と評価し、評価者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス（アウトカム評価者）」を（高）と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「PPS」であり、脱落者があったものの脱落理由が記載されていなかったため「不完全アウトカムデータ」を（中/疑い）と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を（中/疑い）と評価し、MPOD 値の詳細が不明であるため「その他のバイアスリスク」を（中/疑い）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

非直接性について、18-45 歳の健常者男性を対象とした研究であり女性が対象者に含まれていないため「対象」を（中/疑い）と評価し、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD 値を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため、「介入」、「アウトカム」を（低）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

<採用文献 5>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたが男女比が群により大きく異なっていたため「ランダム化」を（中/疑い）と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を（中/疑い）と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

載がなかったため「盲検性バイアス (参加者)」を (中/疑い) と評価し、評価者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」を (中/疑い) と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「FAS」であり、脱落者があり脱落理由が記載されていなかったため「不完全アウトカムデータ」を (中/疑い) と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を (中/疑い) と評価し、特別な懸念事項はなかったため「その他のバイアスリスク」を (低) と評価し、「まとめ」は (中) と評価した。

非直接性について、対照群がゼアキサンチンであるため「介入」を (中/疑い) と評価し、23-58 歳の健常者男女を対象とした研究であり、ルテイン摂取の介入があり、MPOD 値を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「対象」、「アウトカム」を (低) と評価し、「まとめ」は (低) と評価した。

別紙様式 (V) -1 3a に示したように以下の評価とした。

<MPOD 値>

該当する採用文献のバイアスリスクのまとめが低～中であるため「バイアスリスク」を (中/疑い) と評価し、本研究レビューの PICOS と類似性が高かったことから「非直接性」を (低) と評価し、1 群あたりの例数が 40 以上であるため「不精確」を (低) と評価し、採用した文献 5 報中 4 報が肯定的結果であったことから「非一貫性」は (低) と評価し、出版バイアスが否定できないため「その他」を (中/疑い) と評価した。

「個別の研究の結果 #20a, b」

<採用文献 1>

ルテイン 20 mg/日を 1 年間摂取することにより、0.25-1° における MPOD 値が約 0.4-0.6 (21-28%増) まで上昇し、プラセボ群と比較し優位な上昇であった。

<採用文献 2>

ルテイン 20 mg/日を 24 週間摂取することにより、MPOD 平均値は摂取開始 12 週間後から上昇する傾向が観察され、24 週間後でもその傾向は継続し (0.387, 9%増)、MPOD 値の増加率 (1.69 mAU/週) はプラセボ群と比較して有意に高かった。

<採用文献 3>

ルテイン 20 mg/日を 6 か月間摂取することにより、MPOD 値の上昇はプラセボ群と比較して有意ではなかった (MPOD 値 0.15-0.41, 0-28%増)。なお、ルテイン摂取群のルテインの血中濃度は、摂取開始 3 か月後に 0.91 $\mu\text{mol/L}$ (初期値から 250%増加) に達するものの、詳細は不明であるが 6 か月後ではその半分程度に減ってしまっている。

<採用文献 4>

ルテイン 10 mg/日を 6 か月間摂取することにより、介入群の MPOD 値はプラセボ群と比較して有意に上昇した (変化率 14.5%)。

<採用文献 5>

ルテイン 10 mg/日を 3 か月間摂取することにより、MPOD 値は初期値から上昇傾向を示し (RRS 5972, 24%増、AFI 0.72, 12%増)、対照群である非ルテイン

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

カルテノイド (ゼアキサンチン) 10 mg/日 (RRS 5076, 7%増、AFI 0.593, 3%減) より上昇率が高かった。また、強度近視の被験者を除いて解析すると、ルテイン摂取群における MPOD 値の上昇は群間有意であった。

「全研究のバイアスリスク #22」

出版バイアスの確認は実施していない。その他のバイアスリスクに関しては、別紙様式 (V) -1 3a および 1 4 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約 #24」

<結果の要約>

本研究レビューの採用文献ではルテイン 10-20 mg を摂取することにより、5 報中 4 報で MPOD 値が群間有意に上昇することが示唆され、肯定的文献のエビデンスの強さは「中 (B) ~弱 (C)」と判定した (別紙様式 (V) -1 3a 参照)。

<MPOD 値について>

MPOD とは、黄斑のブルーライトなどの光を吸収する能力を表すものであり、この値が高いほどブルーライトなどの光刺激から眼を守る能力が高いということになる。また、MPOD 値は臨床においては眼の黄斑色素量の指標として用いられている。

<ルテインの機能性>

ルテインは、青色光 (ブルーライトなど) を吸収する性質を持つ [参考文献 8, 9]。MPOD 値に関して、加齢黄斑変性症の患者を対象とした試験ではあるが、5 つのランダム化比較試験 (計 445 名) でメタアナリシスが行われ、ルテインを摂取することにより、MPOD 値が有意に上昇すると結論されている (95% CI: 0.06, 0.12; $p < 0.0001$) [参考文献 10]。また、動物モデルでの検討においても、ルテインの摂取が、ブルーライトによる眼への損傷を抑制することが確認されている [参考文献 11]。以上より、ルテインの摂取がブルーライトから眼を守る機能は十分期待できる。

<ルテインの分布>

動物はルテインを生合成できないため外部から摂取する必要がある。ルテインは経口摂取することにより、消化管にて胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を經由して血液中に移行する [参考文献 3]。網膜およびその中心にある黄斑には、ルテインに高い親和性を有する結合タンパクが高発現しており、眼に運ばれてきた血液中ルテインが選択的に蓄積される [参考文献 12]。

「限界 #25a, b」

ルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は、もともとルテイン血中濃度や MPOD 値が高い水準にあると考えられる (ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果 (ルテイン_MPOD)

商品名:ルテイン 光対策 a

タイトル:機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による光刺激に対する機能性に関する研究レビュー

リサーチクエスチョン:成人健常者がルテインを摂取するとプラセボと比較して眼への光刺激の影響はどうか

日付:2018/6/8

検索者:A、B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	lutein AND macular pigment AND randomized controlled trial	73
2	lutein AND macular pigment AND controlled clinical trial	78
3	lutein AND macular pigment, Article types:Meta-Analysis	4
4	lutein AND (healthy or normal), Article types:clinical trial	138

2)JDreamIII(JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	ルテインAND黄斑色素	120

3)医中誌

#	検索式	文献数
1	((Lutein/TH or ルテイン/AL)) and (AB=Y)	150

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

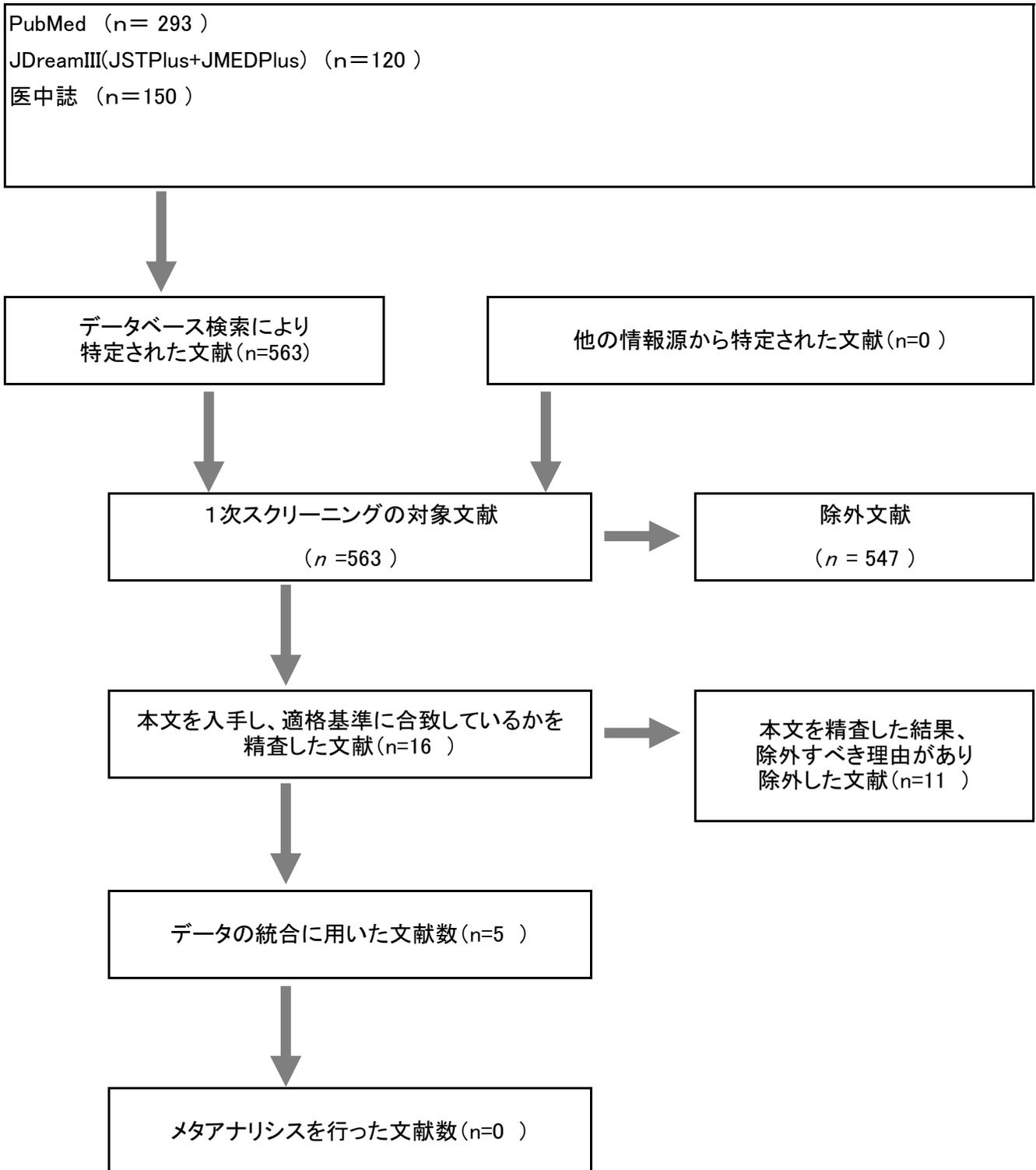
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート (ルテイン_MPOD)

商品名:ルテイン 光対策 a



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト(ルテイン_MPOD)

商品名:ルテイン 光対策 a

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群	(n = 547+H17)	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47才 健康人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20 mg 1年間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	プラセボ	ITT 初期値からの変動: χ^2 解析 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度	視力	有意な副作用や変化はなし	有
2	Landrum J フロリダ国際大学 米国	Acta Biochim Pol. 2012; 59: 167-169. PMID: 22428144	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群	健康人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	米国 フロリダ国際大学	大学関係者ボランティア 30名	ルテイン20 mg 24週間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	プラセボ	ITT t検定	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
3	Loughman J ダブリン工科大学 アイルランド	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 7871-7880. PMID: 23132800	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	RCT(プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	アイルランド ダブリン工科大学 ウオーターフォード工科大学	18-70才 健康人 36名 (男19/女17)	ルテイン20 mg 6か月間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	プラセボ	PPS 初期値との比較、群間比較: one-way ANOVA、 MPOD値解析: t検定、反復測定ANOVA ソフト: PASW Statistics 18.0 (SPSS)	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度		記載なし	有
4	Schalch W DSM Nutritional Products Ltd. スイス	Arch Biochem Biophys. 2007; 458: 128-135. PMID: 17084803	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (Lutein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群	健康人がルテインまたはゼアキサンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	英国 ロンドン大学ユニバーシティカレッジ	18-45才 健康人白人男性 92名 (BMI18-28)	ルテイン10または20mg 6-12か月間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	プラセボ	PPS MPOD値解析: GEE ソフト: SAS8.02、S-PLUS6.2	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
5	Tanito M 島根大学 日本	Jpn J Ophthalmol. 2012; 56: 488-496. PMID: 22699751	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging.	RCT(他食品対照無作為化二重盲検試験) 11名X2群	日本健康人がルテインまたはゼアキサンチンを摂取した場合にMPOD値に影響があるか	日本 聖隷浜松病院	23-58才 健康人 22名 (男10/女12)	ルテイン10mg 3か月間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	ゼアキサンチン	FAS 初期値との比較: 対応のあるt検定 群間解析: MANOVA ソフト: StatView v5.0またはJMP v6.0	MDOP (RRS) MDOP (AFI)		記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト(ルテイン_MPOD)

商品名:ルテイン 光対策 a

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Stringham JM	Exposure. Foods. 2017; 6. pii: E47. PMID: 28661438	Macular Carotenoid Supplementation Improves Visual Performance, Sleep Quality, and Adverse Physical Symptoms in Those with High Screen Time	ゼアキサントフェンとメソゼアキサントフェンの含有率の高いルテインを使用した試験であるため除外した。
2	Stringham JM	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58: 2291-2295. PMID: 28431432	Contrast Sensitivity and Lateral Inhibition Are Enhanced With Macular Carotenoid Supplementation.	ゼアキサントフェンとメソゼアキサントフェンの含有率の高いルテインを使用した試験であるため除外した。
3	Stringham JM	Exp Eye Res. 2016;151:1-8. PMID: 27426932	Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation.	ゼアキサントフェンとメソゼアキサントフェンの含有率の高いルテインを使用した試験であるため除外した。
4	Bovier ER	Arch Biochem Biophys. 2015; 572:54-57. PMID: 25483230	A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects.	ゼアキサントフェンの含有量の方が多く、ルテインの含有量が20 mgに満たない処方であるため除外した。
5	濱舘直史	薬理と治療、 2014; 42: 603-612.	視機能低下を自覚する中高年者における視力ならびに視覚関連QOLに対するルテイン含有サプリメントの効果	MPOD値やコントラスト感度の評価をしていないことから除外した。
6	Hammond BR Jr	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481. PMID: 23211814	Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin.	ルテインを摂取した介入群のない試験であるため除外した。
7	Nolan JM	Exp Eye Res. 2012; 101: 9-15. PMID: 22652506	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	対象者が健常者であるがMPOD値のプロフィールが非典型的なパターンを示す集団であることから除外した。
8	Johnson EJ	Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1521-1529. PMID: 18469279	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	加齢黄斑変性症リスクのある対象者を含むことから除外した。
9	Rodriguez-Carmona M	Ophthalmic Physiol Opt. 2006, 26: 137-147. PMID: 16460314	The effects of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision.	採用文献4と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。

10	Ma L	Asia Pac J Clin Nutr. 2009; 18: 318-325. PMID: 19786379	Serum lutein and its dynamic changes during supplementation with lutein in Chinese subjects.	MPOD値の評価を行って いなかったことから除外し た。
11	Ma L	Br J Nutr. 2009; 102: 186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	MPOD値の評価を行って いなかったことから除外し た。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト(ルテイン_MPOD)

商品名:ルテイン 光対策 a

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf 2009
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf .
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials. Ophthalmic Res. 2014; 52: 198-205.
9	Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. Arch Biochem Biophys. 2001; 391:160-164.
10	Koushan K, Rusovici R, Li W, Ferguson LR, Chalam KV. The role of lutein in eye-related disease. Nutrients. 2013; 5:1823-1839.
11	Barker F.M. 2nd, Snodderly D.M., Johnson E.J., Schalch W., Koepcke W., Gerss J., Neuringer M., Nutritional manipulation of primate retinas, V: effects of lutein, zeaxanthin, and n-3 fatty acids on retinal sensitivity to blue-light-induced damage., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011; 52: 3934-3942.

12	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. <i>Biochemistry</i> . 2011; 50: 2541–2549.
13	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2003; 77: 160–166.
14	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. <i>Am J Clin Nutr</i> . 1996; 63: 559–565.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	成人健康者
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	MPOD値
-------	-------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*									非直接性*					各群の前後の値										
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																			
採用文献1	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群 25-47才 中国男女 20mg 1年間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	0	0	0	0	0	MPOD値 0.25° 0.5° 1°	0.50±0.19 0.41±0.14 0.27±0.17	1年後 約0.5 約0.4 約0.27	0 0 0	>0.05 >0.05 >0.05 (n=60)	0.48±0.18 0.39±0.15 0.33±0.18	約0.6 約0.5 約0.4	0.12 0.11 0.07	<0.001 <0.001 <0.005 (n=60)	1年後 介入群 0.25° 25%増 0.5° 28%増 1° 21%増 プラセボ群 変化なし	<0.05	コントラスト感度、グレア感度、アンケートで有意な改善
採用文献2	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群 米国大学関係者 20mg 24週間摂取	-1	-1	0	0	ITT	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	MPOD 平均値 変化率 (mAU/週)	0.491±0.169	0.485±0.162	-0.006 -0.75± 3.03	>0.05 (n=10)	0.354±0.108	0.387±0.124	0.033 1.69± 1.75	>0.05 (n=10) <0.05 (プラセボ 比)	変化率 24週間後 介入群 1.69±1.75 プラセボ群 -0.75±3.03	<0.05	なし
採用文献3	RCT(プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群 18-70才 アイルランド男女 20mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-2	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD値 0.25° 0.5° 1°	0.35±0.20 0.28±0.17 0.16±0.12	6か月後 0.37±0.18 0.28±0.17 0.13±0.10	0.02 0 -0.03	0.81 0.57 0.99 (n=10)	0.32±0.12 0.27±0.13 0.16±0.14	0.41±0.14 0.30±0.14 0.15±0.14	0.09 0.03 -0.01	0.44 0.46 0.77 (n=11)	6か月後 介入群 0.25° 28%増 0.5° 11%増 1° 6%減 プラセボ群 0.25° 6%増 0.5° ±0 1° 19%減	記載なし	なし
採用文献4	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群 18-45才 欧州白人男性 10または20mg 6-12か月間摂取	0	-1	-1	-1	PPS	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	MPOD値	0.40±0.09	0.371	-0.03	>0.05 (n=20)	0.44±0.11	0.471 (計算値)	0.031	>0.05 (n=18)	介入群 7%増 プラセボ群 8%減 プラセボ比 変化率 14.5%	0.04	なし
採用文献5	RCT(他食品対照無作為化二重盲検試験) 11名X2群 28-58才 日本男女 10mg 3か月間摂取	-1	-1	-1	-1	FAS	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	MPOD値 RRS AFI	4747±691 (1367- 8886) 0.610±0.080 (0.180± 1.130)	3か月後 5076±712 (1448- 9681) 0.593±0.100 (0.300- 1.220)	329	>0.05 (n=11)	4832±503 (1422- 7428) 0.623±0.060 (0.345± 0.920)	5972±795 (1127-9603) 0.720±0.061 (0.350- 0.980)	1140	>0.05 (n=11)	3か月後 RRS 介入群 24%増 対照群 7%増 AFI 介入群 12%増 対照群 3%減	記載なし	強度近視 を対象から 除いて 評価する と有意差 あり

対象	成人健康者
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

**エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体								各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ**	コメント		
アウトカム	研究デザイン/研究数	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*)	上昇要因(観察研究*)	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)				介入群平均差	
MPOD値(1)	RCT/2	0	0	0	0	-1	非該当	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.50±0.19 0.41±0.14 0.27±0.17	約0.5 約0.4 約0.27 (グラフより読み取り)	0 0 0 (n=60)	0.48±0.18 0.39±0.15 0.33±0.18	約0.6 約0.5 約0.4 (グラフより読み取り)	0.12 0.11 0.07 (n=60)	<0.05	B	なし	
MPOD値(2)	RCT/1	0	0	0	0	-1	非該当	MPOD 変化率	—	—	-0.75±3.03	—	—	1.69±1.75	<0.05	C	なし	
MPOD値(3)	RCT/1	-1	0	0	-1	-1	非該当	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.35±0.20 0.28±0.17 0.16±0.12	0.37±0.18 0.28±0.17 0.13±0.10	0.02 0 -0.03	0.32±0.12 0.27±0.13 0.16±0.14	0.41±0.14 0.30±0.14 0.15±0.14	0.09 0.03 -0.01	記載なし	D	なし	
MPOD値(4)	RCT/1	0	0	0	0	-1	非該当	MPOD 平均値	0.40±0.09	0.371	-0.03	0.44±0.11	0.471	0.031 プラセボ比 変化率 14%	<0.05	B	なし	
MPOD値(5)	RCT/1	-1	0	0	0	-1	非該当	MPOD値 RRS AFI	4747 0.610	5076 0.593	329 -0.017	4832 0.623	5972 0.720	1140 0.097	>0.05	C	強度近視 を対象から 除いて評 価すると群 間優位	
MPOD値		選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアスのリスクに懸念がある試験を合わせたものである。		サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。		サンプルサイズが少ないため出版バイアスは検討しなかった。												

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー) (ルテイン_MPOD)

商品名:ルテイン 光対策 a

リサーチ クエスチョン	成人健常者がルテインを摂取するとプラセボと比較して眼への光刺激の影響はどうか
P	成人健常者
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボ

O1	MPOD値
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である場合があり、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用しているのが実測数値、平均値あるいはプラセボ比変化率と統一されておらず、詳細なデータが開示されていない例があるため統合して評価するのは難しい。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や対照がプラセボ群でない試験あるいは単盲検試験を含めているなど比較的幅広い試験を評価しているものの、その差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題はないと判断した。また、5件中1件は測定法が異なるが、相対的な比較は可能であると考えられた。
非一貫性その他 のまとめ	評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多く、測定法が異なるデータや有意差がないデータを考慮しているものの、ルテインを摂取することにより、5試験中4試験でMPOD値がプラセボ群と比較して有意に上昇していた。
コメント	ルテインを摂取するとMPOD値が群間優位に上昇することが示唆された。ルテインは人の体内で生合成されず、食物等から摂取したルテインが生体内に吸収され、血液中から網膜部分にルテインが移行するメカニズムはほぼ解明されている。したがって、ルテイン血中濃度が有意に高い状態を継続することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇することは、生体内で起こっているごく一般的な事象であると考えられる。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

商品名:ルテイン 光対策 a

【食品性状、機能性関与成分の定性的性状、対象者および1日当たりの摂取目安量】

当該製品はマリーゴールド由来の高純度ルテイン(総カロテノイドとして80%以上かつルテインを遊離体として70%以上含有)を原材料として使用し、成人健常者がカプセル剤で1日当たり16 mgのルテインを摂取することを想定したサプリメントである。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約20%の油脂(大豆油等)懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。

今回の研究レビューで対象とした試験においても、マリーゴールド由来の高純度ルテインが使用され、成人健常者に対して1日6-20 mgを主にカプセル剤で摂取させている。研究レビューで評価した文献では、ルテインを摂取することにより、5報中4報でMPOD値がプラセボ群と比較して有意に上昇しており、そのうち採用文献5では日本の成人健常者が10 mgのルテインを摂取することによりMPOD値が上昇し、強度近視を対象から除いて評価すると群間有意な変化であったことが報告されている。このことから、ルテインの摂取量は1日当たり16 mgで問題ないと判断した。

機能性関与成分の基原が同一であり、原材料の規格の同等性も高いと考えられること、製品の形状も類似しており機能性関与成分の吸収性に影響を与える懸念のある成分を配合していないことなどから、研究レビューの結果は当該製品の機能性の根拠として適切である。なお、一部の採用論文の試験対象者に18-19歳が含まれているが、試験が実施された国では成人にあたり、18-19歳のみを対象者とした試験ではないことから、エビデンスの質に特に影響はないと考えられ倫理的にも問題はないと考察した。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、活性酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[2,3]。また、青色光(ブルーライト)を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[2,4-6]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ生体内に広く分布するが、網膜およびその中心にある黄斑にはルテインに高い親和性を有するタンパクが高発現しており[7]、網膜に運ばれてきたルテインが蓄積される。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や杆体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[8]。黄斑や網膜に蓄積されたルテインは、抗酸化あるいはブルーライト吸収などの性質を発揮して、視機能に有用な働きをしていると考えられる[6,9,10]。

MPODとは、黄斑色素がブルーライトを吸収する能力を表すものであり、すなわちこの値が高いほど眼をブルーライトなどの光刺激から守る機能が優れているということになり、実際に眼科の臨床で広く用いられているコンセンサスの得られたものである[11,12]。ルテインは生体内で生合成されない成分であり、食物などから摂取したルテインが生体内で利用されることから予想されるように、ルテインの摂取量が増えるにしたがってその血中濃度が高くなり、ルテインの血中濃度の上昇と良く相関してMPOD値も高くなることが知られている[13,14]。したがって、ルテインを摂取することによりその血中濃度やMPOD値が上昇した個体においては、黄斑を中心とする網膜のルテインが補われて抗酸化能や青色光(ブルーライト)吸収能が高められており、エネルギー強度の高いブルーライトなどの光の刺激から眼が保護される。

【SRの限界】

SRの結果が反映されないと想定される場合を以下に示す。1) 緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っていて、もともとルテイン血中濃度やMPOD値が高い水準にある場合(ルテイン10 mgはホウレンソウ100 g相当と推定される)。2) 喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[15,16]。3) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[17]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。4) ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

文献

- [1] Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. *Retina*. 2015; 35: 820-826.
- [2] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [3] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. *食品・臨床栄養*. 2007; 2: 3-14.
- [4] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. <http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [5] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31: 303-315.

- [6] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962–1969.
- [7] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011; 50: 2541–2549.
- [8] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [9] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo)*. 2012 ;2012: 424965.
- [10] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 2922–2931.
- [11] J.M. Stringham, B.R. Hammonda, J.M. Nolan, B.R. Wooten, A. Mammend, W. Smollon, D.M. Snodderly, The utility of using customized heterochromatic flicker photometry (cHFP) to measure macular pigment in patients with age-related macular degeneration, *Exp Eye Res.*, 2008; 87(5); 445–453.
- [12] 尾花 明, 加齢黄斑変性と光を応用した診断および治療装置, *Medical Photonics*, 7; 38–45.
- [13] Putnam CM, Bassi CJ. Macular pigment spatial distribution effects on glare disability. *J Optom*. 2015; 8: 258–265.
- [14] Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML, Wooten BR, Johnson EJ, Chappell RJ; CAREDS Macular Pigment Study Group and Investigators. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1107–1122.
- [15] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 160–166.
- [16] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 559–565.
- [17] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci*. 2008; 4: 240–258.

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ルテイン 光対策 a
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれます。 <u>ルテインは眼の黄斑色素量を高める働きがあり、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守り、かすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能が報告されています。</u>

（本説明資料は下線部に対応）

2. 科学的根拠

【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験

（研究計画の事前登録）

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の臨床試験登録国際プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

（臨床試験の実施方法）

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。

- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

□最終製品に関する研究レビュー

☑機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

□表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。

- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

- 別紙様式（V）-4を添付している。
- データベース検索結果が記載されている^{注3}。
- 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
- 文献検索リストが記載されている^{注3}。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
- 参考文献リストが記載されている^{注3}。
- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- 全体サマリーが記載されている^{注3}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による
コントラスト感度に対する機能性に関する研究レビュー

商品名：ルテイン 光対策 a

機能性関与成分名：ルテイン

表示しようとする機能性：本品にはルテインが含まれます。ルテインは眼の黄斑色素量を高める働きがあり、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守り、かすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能が報告されています。

（本説明資料は下線部に対応）

作成日：2019年3月20日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

「構造化抄録 #2」

【背景】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布しているが、眼の黄斑部や虹彩に蓄積されたルテインは視機能に重要な役割を担っていると考えられており、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

【目的】

本研究は、ルテイン摂取による成人健常者のコントラスト感度に関する機能性を明らかにするため、ランダム化比較試験によって示された研究に限定して実施した。

【方法】

英語および日本語の文献データベースにて検索を行った。対象は成人健常者とし、ルテインの摂取とプラセボの摂取の比較から、コントラスト感度を評価している論文を検索した。得られた論文をさらに選定（採択、除外）することで採用文献を決定した。採用文献は研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査・考察することで有効性を検証した。

【結果】

3報中2報の成人健常者を対象としたランダム化比較試験において、1日あたり6-20mgのルテインを摂取すると、コントラスト感度が群間優位に改善した。

【結論】

成人健常者が 1 日当たり 6-20 mg のルテインを摂取すると、コントラスト感度が改善することが期待される。

はじめに

「論拠 #3」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、マリーゴールドのような黄色花、あるいは卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している[参考文献 1, 2]。カロテノイドは共役二重結合を有しており (図 1)、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[参考文献 3, 4]。また、青色光 (ブルーライト) を吸収する性質があり、高エネルギー可視光線の一部である青色光 (ブルーライト) による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[参考文献 3, 5-7]。しかし、健常者を対象としてルテインの黄斑色素に対する機能性を評価した研究レビューは報告されていない。

「目的 #4a, b, c, d」

ルテイン摂取によるコントラスト感度に対する機能について研究レビューを行った。

PICOS を P : 成人健常者男女に、I : ルテインを摂取させることにより、C : プラセボ群と比較して、O : コントラスト感度を改善する機能があるか、S : ランダム化比較試験を対象として、文献を網羅的に収集して検証することとした。

方法

「プロトコールと登録 #5a, b, c」

本研究のプロトコールは 2018 年 4 月に計画され 2018 年 5 月に決定しその通りに実施された。プロトコールの事前登録は行わなかった。

「適格基準 #6a, b」

適格基準は、成人健常者男女に、ルテインを摂取させて、プラセボ群と比較して、コントラスト感度を評価しているランダム化比較試験で、英語または日本語の査読付き論文を対象とし、介入期間に基準は設けないものとした。

マリーゴールド由来のルテインの定義は、2006 年の JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) において安全性の評価が行われたマリーゴールド由来のルテインとした。すなわち、ルテインを主体とするキサントフィルであり、具体的には、マリーゴールドオレオレジン进行けん化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分として総カロテノイドを 80%以上、かつルテインを遊離体として 70%以上含有し、9%未満のゼアキサントチンおよび 14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。より詳細には、CAS 登録番号が 127-40-2 である化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物が主体成分である。日本において、ルテインの供給源は食品衛生法第 11 条によりマリーゴールド色

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

素（既存添加物）として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素とはマリーゴールドの花から得られた、キサントフィルを主成分とするものであり、その基原・製法・本質はマリーゴールド（学名 *Tagetes patula L.*、*Tagetes erecta L.* およびそれらの種間雑種）の花から得られた、キサントフィルを主成分とするものと定義されている。

「情報源 #7」

2016年2月2日に検索者A、BがPubMed、JDreamIIIおよび医中誌にて文献検索を実施した。また、消費者庁ホームページ (<http://www.caa.go.jp/>)、国立健康・栄養研究所 (NIHN) ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>)、欧州食品安全機関 (EFSA) ホームページ (PUBLICATIONS ページ、<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った（最終検索日：2015年3月16日、検索者A）。検索の対象期間は当該データベースの保有する最も古い年からとした。

「検索」

検索の詳細は別紙様式 (V) -6 に記載した。

PubMed においては以下の検索式で絞り込んだ 103 件を一次評価対象とした。

検索式	文献数
lutein AND contrast sensitivity	70
lutein AND contrast sensitivity, Article types: Systematic Reviews	1
lutein AND contrast sensitivity, Article types: Meta-Analysis	2
lutein AND glare sensitivity	29
lutein AND glare sensitivity, Article types: Meta-Analysis	1

JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) において以下の検索式で該当した 44 件を一次評価対象とした。

検索式	文献数
ルテイン AND 視機能	31
ルテイン AND コントラスト感度	13
ルテイン AND グレア感度	1

医中誌において以下の検索式で該当した 150 件を一次評価対象とした。

検索式	文献数
((Lutein/TH or ルテイン/AL)) and (AB=Y)	150

「研究の選択 #9a, b, c」

研究の選択において、一次評価と二次評価は、ともに A と B が独立して実施した。その後、2人で照合して、一致していない文献については両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、C に判断を委ねた。

一次評価：論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

二次評価：論文または資料全体を精読し適格基準 (#6) に基づき除外すべきか判断した。

評価項目と評価法：試験デザイン、ルテインの摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報を比較評価した。

「データ収集のプロセス #10」

別紙様式 (V) -7 に採用した文献をまとめた。また、別紙様式 (V) -1 1 a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある 場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「データ項目 #11」

採用文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICOS、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、査読の有無について確認し、あらかじめ決められたフォーマットに記載した (別紙様式 (V) -7)。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある 場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「個々の研究のバイアスリスク #12a, b, c, d」

あらかじめ決められたフォーマットに従って A と B が独立して評価し、結果が異なる場合は C に判断を委ねた (別紙様式 (V) -1 1 a)。

バイアスリスクについて、「ランダム化」「割付の隠蔽」「参加者の盲検性」「アウトカム評価者の盲検性」「ITT、FAS、PPS 解析」「不完全アウトカムデータ」「選択的アウトカム報告」「その他のバイアス」の 8 項目の評価を行った。本文中に十分に記述されている場合は「低 (0)」、十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、記述なし又はそれに等しい場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価し、まとめは「低 (0)」、「中 (-1)」、「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

不精確について、サンプルサイズと標準偏差から評価した。サンプルサイズは 1 群あたり 40 例以上を「低 (0)」、10 例以上を「中/疑い (-1)」、10 例未満を「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

非直接性の各項目について、本研究レビューの適格基準を十分に満たしている場合は「低 (0)」、本研究レビューの適格基準を十分に満たしていかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、本研究レビューの適格基準をほとんど満たしていない又は全く満たしていない場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

非一貫性について、肯定的文献が 75%以上であった場合は「低 (0)」、肯定的文献が 65%以上であった場合は「中/疑い (-1)」、肯定的文献が 65%未満であった場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価し、文献が 1 報だった場合は評価できないため不明として「中/疑い (-1)」とする。

「要約尺度 #13」

MPOD 値およびコントラスト感度の評価について、連続変数であるため、群間

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

の平均差±標準偏差を別紙様式 (V) -1 1 a および 1 3 a に記載した。

「結果の統合 #14a, b」

定量的アウトカムや負荷条件などが異なっていたので、結果の統合は行わなかった。そのため「結果の統合 #21」は記載していない。

「全研究のバイアスリスク #15a, b, c, d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。それ以外のバイアスリスクは、あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した (別紙様式 (V) -1 3 a, 1 4)。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より、5 件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、ルテイン以外に多数の食品を含むサプリメントの介入試験であり、コントラスト感度の評価を行っていない 1 件および投与形態が不適当で対象者数が非常に少なく介入前の初期値がない試験であった 1 件を除外し、最終的に 3 件を対象として抽出した (別紙様式 (V) -6) [採用文献 1-3]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.gov/>) で「ルテイン」を入力し検索して得られた 18 件の中からルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページ (<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) で lutein を入力し検索して得られた 94 件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性 #18」

<採用文献 1>

上海交通大学附属第一人民医院において 25-47 才の健常な中国人男女ドライバー 120 名 (男 99/女 21) を対象として行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。マリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 1 年間摂取させて (各群 60 名)、ルテインの血中濃度や MPOD 値またはコントラスト感度などの変化を継続的に検討した。脱落者の記載は無かった。

<採用文献 2>

ダブリン工科大学およびウォーターフォード工科大学において 18-70 才の健常なアイルランド人男女 36 名を対象に行われた、無作為化単盲検プラセボ対照試験である。被験者を 3 群に分け、そのうち 2 群にマリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 6 か月間摂取させて (各群 12 名)、ルテインの血中濃度や MPOD 値およびコントラスト感度などの変化を継続的に検討した。ルテイン摂取群で 1 名、プラセボ群で 2 名の脱落があった。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

<採用文献 3>

北京大学公衆衛生学院においてコンピューターディスプレイを長時間使用する 22-30 才の健常な中国人男女 37 名を対象に行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を 3 群に分け、ルテイン 6 mg (12 名) または 12 mg (13 名) を含む食品あるいはプラセボ食品 (12 名) を 12 週間摂取させて、ルテインの血中濃度やコントラスト感度などの変化を検討した。

得られた文献に関する主な情報を別紙様式 (V) -7 に示した。

「研究内のバイアスリスク #19」

別紙様式 (V) -1 1a に示したように以下の評価とした。

<採用文献 1>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたので「ランダム化」を (低) と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を (中/疑い) と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス (参加者)」を (中/疑い) と評価し、評価者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」を (中/疑い) と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「ITT」であり、脱落例の記載はなく、サプリメントのコンプライアンスのコメントとして 99 名より未使用品の回収があり、一日当たりの摂取回数平均値が 0.97 および 0.99 と記載されていたため「不完全アウトカムデータ」を (低) と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を (中/疑い) と評価し、MPOD 値の標準偏差が不明であるため「その他のバイアスリスク」を (中/疑い) と評価し、「まとめ」は (低) と評価した。

非直接性について、25-47 歳の健常者男女を対象とした研究であり、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD 値およびコントラスト感度を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「対象」、「介入」、「アウトカム」を (低) と評価し、「まとめ」は (低) と評価した。

<採用文献 2>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたので「ランダム化」を (低) と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を (中/疑い) と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス (参加者)」を (中/疑い) と評価し、単盲検試験であることから「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」を (高) と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「PPS」であり、脱落者があったものの脱落理由が記載されていなかったため「不完全アウトカムデータ」を (中/疑い) と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を (中/疑い) と評価し、MPOD 値の標準偏差が不明であるため「その他のバイアスリスク」を (中/疑い) と評価し、「まとめ」は (低) と評価した。

非直接性について、18-70 歳の健常者男女を対象とした研究であり、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD 値およびコントラスト感度を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「対象」、「介入」、「アウトカム」を (低) と評価し、「まとめ」は (低) と評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

<採用文献 3>

バイアスリスクについて、各群の初期値に有意差がないようにランダムに割り付けられていたので「ランダム化」を（低）と評価し、割り付けの方法等に関して特に記載がなかったため「割り付けの隠蔽」を（中/疑い）と評価し、参加者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス（参加者）」を（中/疑い）と評価し、評価者に対する盲検法に関して特に記載がなかったため「盲検性バイアス（アウトカム評価者）」を（中/疑い）と評価し、症例減少バイアスについて、解析方法は「ITT」であり、脱落者がなかったため「不完全アウトカムデータ」を（低）と評価し、臨床試験登録について特に記載がなかったため「選択的アウトカム報告」を（中/疑い）と評価し、その他に懸念事項がなかったため「その他のバイアスリスク」を（低）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

非直接性について、25-47歳の健常者男女を対象とした研究であり、ルテイン摂取の介入があり、対照はプラセボで、MPOD 値およびコントラスト感度を評価した文献であり、本研究レビューの適格基準を満たしているため「対象」、「介入」、「アウトカム」を（低）と評価し、「まとめ」は（低）と評価した。

別紙様式 (V) -1 3a に示したように以下の評価とした。

<コントラスト感度>

該当する採用文献のバイアスリスクのまとめが低～中であるため「バイアスリスク」を（中/疑い）と評価し、本研究レビューのPICOSと一致性が高かったことから「非直接性」を（低）と評価し、1群あたりの例数が40以上であるため「不精確」を（低）と評価し、採用した文献3報中2報が肯定的結果であったことから「非一貫性」は（中/疑い）と評価し、出版バイアスが否定できないため「その他」を（中/疑い）と評価した。

「個別の研究の結果 #20a, b」

<採用文献 1>

ルテイン 20 mg/日の摂取で、コントラスト感度は、 0.64° 、 1.0° 、 1.6° 、 2.5° 、 4.0° 、 6.3° の6視角で測定を行い、薄明視条件では摂取開始から3か月後に 2.5° の感度が向上し、6か月以降では 1.6° - 6.3° の感度が向上した。明順応視条件では摂取開始から6か月後に 1.6° と 2.5° の感度が向上し、1年後では 1.0° - 6.3° の感度が向上し、 2.5° は群間優位な向上であった。

<採用文献 2>

ルテイン 20 mg/日を6か月間摂取することにより、コントラスト感度は、薄明視条件および順応視条件において空間周波数 1.5 cpd、3.0 cpd、6.0 cpd、12.0 cpd、18.0 cpd の5点で測定を行っているが、ルテイン 20 mg /日を6か月間摂取してもプラセボ群と比較して特に有意な変化は認められなかった。なお、ルテイン摂取群のルテインの血中濃度は、摂取開始3か月後に $0.91 \mu\text{mol/L}$ （初期値から250%増加）に達するものの、詳細は不明であるが6か月後ではその半分程度に減ってしまっている。

<採用文献 3>

コントラスト感度が、 0.64° 、 1.0° 、 1.6° 、 2.5° 、 4.0° 、 6.3° の6視角で測定を行い、6 mg 摂取群では摂取開始から12週間後に 2.5° と 6.3° の感度

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

が摂取前より有意に向上し、 2.5° は群間優位な向上であった。12 mg 摂取群では 1.0° - 6.3° の感度が摂取前と比較して有意に向上した。

「全研究のバイアスリスク #22」

出版バイアスの確認は実施していない。その他のバイアスリスクに関しては、別紙様式 (V) -1 3a および 1 4 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約 #24」

<結果の要約>

本研究レビューの採用文献では 1 日あたりルテイン 6-20 mg を摂取することにより、3 報中 2 報でコントラスト感度が群間優位に改善することが示唆され、肯定的文献のエビデンスの強さは「中 (B) ~弱 (C)」と判定した (別紙様式 (V) -1 3a 参照)。

<ルテインの機能性>

コントラスト感度は健常者においてもブルーライトなどによる色収差 (chromatic aberration) と呼ばれる色ずれや大気中あるいは眼球中の光の散乱によって低下すると考えられ [参考文献 7-10]、コントラスト感度が低下した場合は視覚の対象物がかすんで見えたり、見えにくく感じることもある (かすみやぼやけ) [参考文献 11, 12]。網膜にあるルテインはブルーライトなどを吸収する性質があることから、ブルーライトの色収差によって生じるコントラスト感度の低下を改善すると考えられる [参考文献 8-10]。よって、6-20 mg のルテインを継続摂取することにより、黄斑を中心とする網膜に存在するルテインの量が増加し、コントラスト感度を改善することが期待される。

日本人への外挿性に関しては、今回レビューした文献の中で最も質が高い研究と考えられる採用文献 1 の対象がアジア人であり、同じアジア人を対象とした採用文献 3 においても同様な結果が得られていることから、特に日本人が例外になることはないかと推察された。

<ルテインの分布>

動物はルテインを生合成できないため外部から摂取する必要がある。ルテインは経口摂取することにより、消化管にて胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を經由して血液中に移行する [参考文献 3]。網膜およびその中心にある黄斑には、ルテインに高い親和性を有する結合タンパクが高発現しており、眼に運ばれてきた血液からルテインが選択的に蓄積される [参考文献 13]。

「限界 #25a, b」

ルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は、もともとルテイン血中濃度や MPOD 値が高い水準にあると考えられる (ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される)。そのような場合では、サプリメントとしてルテインを追加

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果 (ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a

タイトル:ルテイン摂取による健常者におけるコントラスト感度に対する機能性に関する研究レビュー
リサーチクエスチョン:成人健常者がルテインを摂取するとプラセボと比較してコントラスト感度が改善するか
日付:2018/6/9
検索者:A、B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	lutein AND contrast sensitivity	70
2	lutein AND contrast sensitivity, Article types:Systematic Reviews	1
3	lutein AND contrast sensitivity, Article types:Meta-Analysis	2
4	lutein AND glare sensitivity	29
5	lutein AND glare sensitivity, Article types: Meta-Analysis	1

2)JDreamIII(JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	ルテインAND視機能	31
2	ルテインANDコントラスト感度	13
3	ルテインANDグレア感度	1

3)医中誌

#	検索式	文献数
1	((Lutein/TH or ルテイン/AL)) and (AB=Y)	150

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

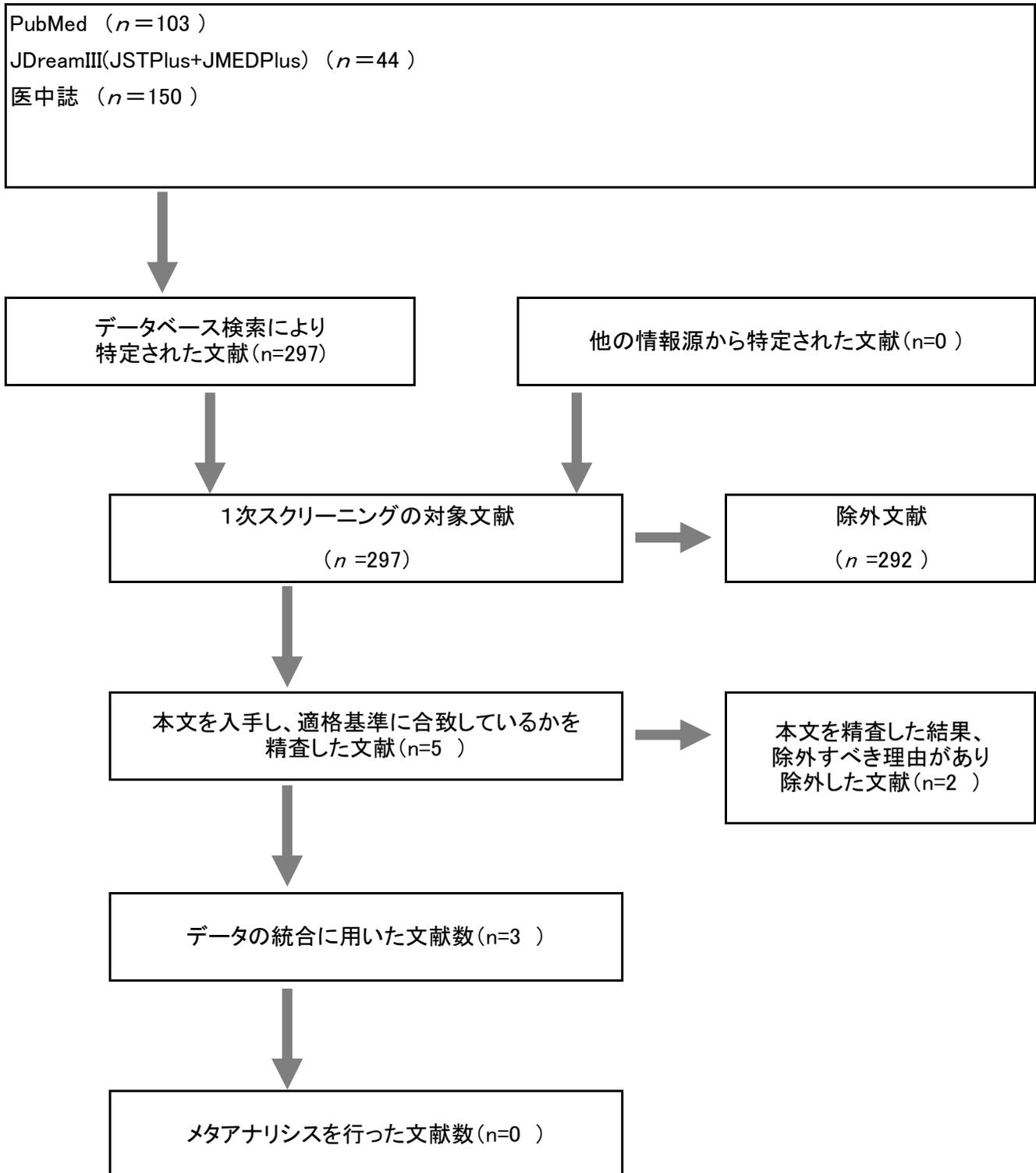
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート (ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト (ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健常人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(vvisual function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47才 健常人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20mg 1年間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT 初期値からの変動: χ^2 解析 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	有意な副作用や変化はなし	有
2	Loughman J ダブリン工科大学 アイルランド	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 7871-7880 PMID: 23132800	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	RCT(プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群	健常人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	アイルランド ダブリン工科大学 ウォーターフォード工科大学	18-70才 健常人 36名 (男19/女17)	ルテイン20mg 6か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS 初期値との比較、群間比較: one-way ANOVA、MPOD値解析: t検定、反復測定ANOVA ソフト: PASW Statistics18.0 (SPSS)	ルテイン血中濃度 MPOD コントラスト感度 グレア感度		記載なし	有
3	Ma L 北京大学 公衆衛生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102:186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健常人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	中国 北京大学公衆衛生学院	22-30才 健常人 37名 (男19/女18)	ルテイン6mgまたは12mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT 初期値との比較: χ^2 解析、ANOVA、介入期間中の変化: 対応のあるt検定、ANOVA ソフト: SPSSv10	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト (ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	濱館直史	薬理と治療、 2014; 42: 603- 612.	視機能低下を自覚する中高 年者における視力ならびに 視覚関連QOLに対するルテ イン含有サプリメントの効果	介入が深海鮫生肝油・ビルベリー果 実抽出物・カシス果実抽出物・アスタ キサンチン・各種ビタミンなどの混 合物であり、コントラスト感度あるい はグレア感度の評価を行っていない ことから除外した。
2	Kvansakul J	Ophthalmic Physiol Opt. 2006, 26:362- 371. PMID: 16792735	Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance.	ルテイン摂取群は6か月間10mg摂取 後にさらに6か月間20mgを摂取した 群であり、介入前の初期値が未測定 で被験者数が3名と少ないことから除 外した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる
可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト(ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf 2009
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf .
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. Optom Vis Sci. 2014; 91: 1089-1096.
9	Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. Vision Res. 2012; 63: 58-62.
10	Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. Prog Retin Eye Res. 2002; 21: 225-240.
11	ビッセン宮島弘子. 吉野真未. 大木伸一. 南 慶一郎. 平 容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. あたらしい眼科 2013; 30: 1629-1632.
12	日眼連. 今、話題の『青色光』ってなあーに?. 消費者対策部の“お役立ち情報かわら版” 日眼連ホームページ
13	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry. 2011; 50: 2541-2549.

14	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 160-166.
15	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 559-565.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

対象	成人健康者
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体								各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ**	コメント	
アウトカム	研究デザイン/研究数	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)	上昇要因 (観察研究*)	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)				介入群 平均差
コントラスト感度 (1)	RCT/1	0	0	0	0	-1	非該当	コントラスト感度 (2.5° (log))	mesopic 1.70±0.11 photopic 1.69±0.16	mesopic 1.72±0.25 photopic 1.71±0.20	mesopic 0.02 photopic 0.02	mesopic 1.69±0.15 photopic 1.69±0.17	mesopic 1.98±0.23 photopic 1.99±0.13	mesopic 0.29 photopic 0.30	<0.05	B	なし
コントラスト感度 (2)	RGT/1	-1	0	-1	-1	-1	非該当	コントラスト感度 (1.5-18.0cpd)	mesopic 4-68 photopic 20-103	mesopic 5-96 photopic 17-116	mesopic 1-28 (計57) photopic (-3)-13 (計24)	mesopic 2-78 photopic 8-99	mesopic 2-74 photopic 12-100	mesopic (-4)-12 (計16) photopic 0-9 (計23)	ブラセボ群と変わらない値	D	なし
コントラスト感度 (3)	RCT/1	0	0	0	0	-1	非該当	コントラスト感度 2.5° (log)	1.83±0.16	1.81±0.17	-0.02	6mg群 1.78±0.17 12mg群	6mg群 1.91±0.10 12mg群	0.13	<0.05	C	なし

コメント (該当するセルに記入)

コントラスト感度	評価の指標が異なる。	本研究レビューのPICOSと一致性が高い。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	採用した文献3報中2報が肯定的結果である。評価の指標が異なる。	出版バイアスが否定できない。												
----------	------------	-----------------------	---	---------------------------------	----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー) (ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a

リサーチ クエスチョン	成人健常者がルテインを摂取するとコントラスト感度が改善するか
P	成人健常者
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボ

02	コントラスト感度の改善
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明で、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験を組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(コントラスト感度)に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用している指標が統一されていないため統合して評価するのは難しい。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない単盲検試験をまとめて評価しているものの、それらの差異がアウトカム(コントラスト感度)に大きく影響することはないと判断した。また、3件の研究で評価に使用している指標は異なるが、相対的な評価は可能であると判断した。
非一貫性その他 のまとめ	測定法や評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多いものの、3試験中2試験でコントラスト感度がプラセボ群と比較して有意に改善した。
コメント	ルテインを摂取することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇し、コントラスト感度も有意に改善することが示唆された。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート (ルテイン_コントラスト感度)

商品名:ルテイン 光対策 a

【食品性状、機能性関与成分の定性的性状、対象者および1日当たりの摂取目安量】

当該製品はマリーゴールド由来の高純度ルテイン(総カロテノイドとして80%以上かつルテインを遊離体として70%以上含有)を原材料として使用し、成人健常者がカプセル剤で1日当たり16 mgのルテインを摂取することを想定したサプリメントである。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約20%の油脂(大豆油等)懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。

研究レビューで対象とした試験においては、マリーゴールド由来の高純度ルテインが使用され、健常者に対して1日6-20mgを主にカプセル剤で摂取させている。採用文献3ではプラセボ群およびルテイン6 mgまたは12 mg摂取群の比較において、コントラスト感度の改善は用量依存的であることが示唆され、採用文献1において、20 mg摂取群はプラセボ群と比較して有意なコントラスト感度の改善が認められていた。また、サポートデータであるルテインの血中濃度も6-20 mg摂取により、用量依存的に上昇することが確認されていた。さらに、対象に病者を含む試験であるが、日本の成人が6 mgを摂取することによりコントラスト感度が改善することが示唆されており[1]、海外で行われた試験においても10 mgを摂取することによりプラセボ群と比較して有意にコントラスト感度が改善することが確認されている[2]。以上の知見から、ルテインを16 mg摂取することによりコントラスト感度の有意な改善が期待できると判断した。

機能性関与成分の基原が同一であり、原材料の規格の同等性も高いと考えられること、製品の形状も類似しており機能性関与成分の吸収性に影響を与える懸念のある成分を配合していないことなどから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。なお、一部の採用論文の試験対象者に18-19歳が含まれているが、試験が実施された国では成人にあたり、18-19歳のみを対象者とした試験ではないことから、エビデンスの質に特に影響はないと考えられ倫理的にも問題はないと考察した。また、日本人においてもルテインの摂取によりコントラスト感度が改善した例が報告されていることから[1]、当該研究レビューの結果は日本人にも適用可能と考えられる。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

研究レビューで指標としたコントラスト感度は色の濃淡や視覚の対象物の輪郭を判別する力であり、ものをはっきりと見ることができているかを確かめる指標の一つとして有用性が高いと考えられており[3]、専用の装置を用いて測定することができる。採用文献1と3では二重輪の視標を用いて、その視標の大きさと輝度を変化させて測定されたコントラスト感度が指標として用いられている。視標の大きさは輪の直径に基づく視角で表現され、視角が大きいほど視標は大きくなる[4]。健常者のコントラスト感度の測定感度は視標サイズとして1.6-2.5付近で最大となり[4,5]、視標サイズが比較的大きい2.5-6.3における測定の再現性に優れることが確認され[6]、2.5付近で測定されたコントラスト感度が真の閾値に近いことが示唆されている[4-6]。コントラスト感度は健常者においても青色光による色収差(chromatic aberration)と呼ばれる色ずれや大気中あるいは眼球中の光の散乱によって低下すると考えられ[3]、コントラスト感度が低下した場合は視覚の対象物がかすんで見えたり、見えにくく感じることがある[7,8]。ルテインは生体内で生合成されない成分であり、ヒトは食物等から摂取する必要がある。食物等より摂取したルテインは腸管より吸収されて血流中を運ばれ、特異性の高い結合タンパクにより黄斑及び網膜に蓄積され[9]、蓄積したルテインの量は黄斑色素光学密度を指標として測定される[3]。一般的に黄斑を中心とする網膜に蓄積するルテインの量は、その摂取量あるいは特にその血中濃度と非常によく相関して増加することから、ルテインの血中濃度は摂取したルテインの作用を検証するための有用な指標の一つとして使用される。

黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や杆体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[10]。黄斑を含む網膜に蓄積したルテインは青色光吸収などの性質を発揮して、色収差(chromatic aberration)や光の散乱などを眼球中で是正することにより[11-13]、コントラスト感度を改善すると考えられる。

【SRの限界】

SRの結果が反映されないと想定される場合を以下に示す。1)緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っていて、もともとルテイン血中濃度やMPOD値が高い水準にある場合(ルテイン10 mgはハウレンソウ100 g相当と推定される)。2)喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[14,15]。3)同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[16]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。4)ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

文献

- [1] Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 1847-1854.
- [2] Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004; 75: 216-230.
- [3] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [4] 秋山友紀子, 谷治尚子, 堀貞夫. コントラスト感度の概念と臨床応用. *東女医大誌* 2012; 82(臨増): E 83-89.
- [5] 角田智美, 大牟禮和代, 松本富美子, 若山曉美, 谷本旬代, 楠部亨, 下村 嘉一. CGT-1000による正常小児のコントラスト感度測定. *日本視能訓練士協会誌* 2001; 29: 141-146.
- [6] 金澤正継, 魚里博, 川守田拓志, 浅川賢, 中山奈々美. CGT-2000を用いたコントラスト感度測定の再現性. *あたらしい眼科*. 2015; 32: 159-162.
- [7] ビッセン宮島弘子. 吉野真未. 大木伸一. 南 慶一郎. 平 容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. *あたらしい眼科* 2013; 30: 1629-1632.
- [8] 日眼連. 今、話題の『青色光』ってなあーに？. 消費者対策部の“お役立ち情報かわら版” 日眼連ホームページ
- [9] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011; 50: 2541-2549.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. *Optom Vis Sci*. 2014; 91: 1089-1096.
- [12] Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. *Vision Res*. 2012; 63: 58-62.
- [13] Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21: 225-240.
- [14] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 160-166.
- [15] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 559-565.
- [16] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci*. 2008; 4: 240-258.

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。