

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 |
| 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。 ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、 目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。 |

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形式で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^{注1}。
- (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() - 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及び別紙様式() 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() - 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() - 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() - 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() - 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}。

- 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}。
- 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() - 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: 最終製品「ルテイン」に含有する機能性関与成分ルテイン(Lutein)による視機能改善作用に関するシステマティックレビュー

商品名: ルテイン

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。ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。

作成日: 2015年7月7日

届出者: 小林製薬株式会社 代表取締役社長 小林 章浩

抄 録

【目的】

本研究は、疾病に罹患していない者(健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者)に対するルテインの視機能の改善作用についてシステマティックレビュー(SR)を実施して評価することを目的とする。

【方法】

Cochrane Handbook for Systematic Review 推奨の方法に基づき、SRを実施した。検索対象のデータベースは、PubMed、医中誌 Web、J-DreamIII とし、サプリメント形状のルテインを服用した疾病に罹患していない者(健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者)を評価した査読付きランダム化比較試験(RCT)文献を収集した。主要なアウトカムは、血清ルテイン濃度、黄斑色素密度(MPOD)の変動に代表される臨床検査値とした。

論文の質評価を行い、スクリーニングを通過した論文について視機能作用、投与量、有害事象を個別に精査し、有効投与量を推定した。データの量的な統合は行わず、Totality of evidence の観点で判断した。SR のプロトコルは、PROSPERO に登録した (ID: CRD42015017368)。

【結果】

検索の結果、RCT6 件(海外 5 件、日本国内 1 件)がスクリーニングを通過し、5 件を最終的なデータ抽出の対象とした。5 件の RCT について、血清ルテイン濃度、MPOD、コントラスト感度の改善に有意差がみられた。ルテインの 1 日用量は 6mg-20mg であり、用量依存性を示した RCT があること、日本人を対象とした RCT での 1 日用量が 10mg であることから、有効投与量としては 1 日 10mg-20mg を採用した。

【結論】

本レビューの対象となった臨床研究からは、疾病に罹患していない者(健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者)に対してルテインの視機能改善

効果が認められた。

対象としたすべての臨床研究から有効な摂取量、剤形を検証し、日本人への1日適用用量は、10mg-20mgであると結論付けた。

以上

目的

本研究は、疾病に罹患していない者（健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者）患者に対するルテイン(Lutein)の視機能の改善効果をシステマティックレビュー(Systematic Review: SR)に基づいて評価することを目的とする。

Participant (対象): 疾病に罹患していない者（健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者）

Intervention (介入): ルテイン(Lutein)

Comparator (比較対照): ルテイン摂取なし

Outcome (効果): 視機能改善効果の有無

Study design (研究デザイン): システマティックレビュー

方法

Cochrane Handbook for Systematic Reviews (<http://handbook.cochrane.org>) で推奨される方法に基づき、文献のシステマティックレビューを行う。レビュー結果の報告スタイルは、PRISMA 2009 の報告基準に準拠した (<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>)

評価対象

対象とする食品名：ルテイン（サプリメントとして）

対象とする機能：視機能の改善

対象とする研究デザイン：並行群間比較のランダム化比較試験(RCT)およびシステマティックレビュー

対象とする臨床試験参加者：疾病に罹患していない者（健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者）

評価項目（アウトカム）

主要評価項目（Primary outcome）:

視機能に関する臨床検査値の変動：

血清ルテイン(Serum lutein)

黄斑色素密度(MPOD)

副次的評価項目（Secondary outcome）:

有害事象の発現、または真のアウトカム（死亡、特定な疾患

の発症)

文献検索

データベース

- PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]
- 医中誌 WEB [<http://login.jamas.or.jp>]
- J-Dream III [<http://jdream3.com>]

英語文献については PubMed を、日本語文献は医中誌 WEB または J-DreamIII を検索対象データベースとした。文献の発表年について、開始年に特に制限は設けず、検索日までに各データベースに収録されているものをすべて検索対象とした。文献が見つからない場合には、ハンドサーチで追加した。

検索式

「ルテイン」「視機能」「臨床研究・システマティックレビュー」の3点について検索式を構築し、AND 検索により文献を収集した。

評価対象とした論文の抽出

論文の抽出は二段階(1次と2次スクリーニング)で行った。1次スクリーニングでは下記の組み入れ基準(Inclusion criteria)に従ってタイトルと抄録を中心に検索し、2次スクリーニングでは下記の除外基準(Exclusion criteria)に従って full-text の内容を精査して抽出した。RCT からの情報を優先する。SR は、上の条件を満たす RCT が存在しないか、極めて少ない場合にのみ、SR 中に組み込まれた RCT をレビューの対象とする。文献が見つからない場合には、ハンドサーチで追加した。

1次スクリーニングのための組み入れ基準(Inclusion criteria)

- 1) 研究デザインが、臨床試験(Clinical Trial)もしくはメタアナリシス、システマティックレビュー(Meta-analysis, Systematic review)に分類される
- 2) 臨床試験で評価している介入に、ルテインに関する介入(含有成分の一部にルテインが含まれる場合も可とする)
- 3) 臨床試験で評価しているアウトカム指標に視機能性が含まれる(臨床試験のプライマリ・アウトカムが視機能であることは条件とせず、セカンダリ・アウトカムに視機能が含まれる場合も可とする)
- 4) 言語: 英語、日本語の論文

2次スクリーニングのための除外基準(Exclusion criteria)

- 1) 食品中からのルテイン摂取量増加（食事習慣の改善やルテイン強化食品）や、ルテイン以外の有効成分を含む配合サプリメントを評価した研究。
- 2) 疾病に罹患していない者（健常者および初期の加齢黄斑変性が認められる者）以外を対象とした臨床試験である。

データの収集と分析

文献データの整理及びスクリーニングは、EndNote X7 および MS Excel によって行った。スクリーニング通過後の文献の抽出および解析は、MS Excel および Review Manager 5.3 により実施した。

論文の質の評価

Cochrane Handbook Chapter 8 Assessing risk of bias in included studies

(http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm) で推奨された方法に従って評価を実施した。具体的には、以下の 6 点:

- 1) Random sequence generation(ランダム化のプロセス)
 - 2) Allocation concealment(割付の隠蔽の方法)
 - 3) Blinding of participants and personnel(被験者と医師に対する盲検化の方法)
 - 4) Blinding of outcome assessment(アウトカム評価者に対する盲検化の方法)
 - 5) Incomplete outcome data(アウトカムデータの分析方法(脱落者の記述など))
 - 6) Selective reporting(アウトカム結果の報告方法)
- それぞれの項目ごとに、対象とした論文を「low risk」、「unclear risk」、「high risk」の 3 段階で評価した。

評価対象とした論文データの抽出

抽出した論文はデータ記入シートにまとめた。表中の項目は CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org>)に基づいて設定した。表中に記載した内容は以下の通りである。

- 1) 文献情報
- 2) 研究デザイン
- 3) 論文の質評価の結果臨床試験登録の有無と、登録している場合は登録サイト・登録番号
- 4) 被験者の情報
- 5) 試験期間
- 6) 介入及び比較対照の詳細情報

- 7) 1 日摂取量
- 8) 視機能に関するアウトカム
- 9) 有害事象の有無
- 10) 結論

データ統合

抽出後のデータを定量的に統合できる場合は、異質性を評価した上で Meta-analysis を実施する。

各レビューワーの役割

3 名のレビューワーによってシステマティックレビューを実施した。2 名のレビューワーイニシャル A と B が独立して評価を行い、協議の上でスクリーニングを行った。解決が困難な場合は、最終レビューワー C も加えて判断を行った。なお、スクリーニングの結果はすべて C がチェックを行った。

B および C は、複数の査読付き英語論文の筆頭著者としての経験を有する。C は低タンパク食の効果に関するシステマティックレビューおよび健康食品の医療経済評価に関するシステマティックレビュー・循環器領域の医薬品に関するネットワークメタアナリシスの経験がある。また B は生薬分野の Cochrane Review のプロトコルの作成経験があり、代替医療および健康食品におけるシステマティックレビューの経験があり、Evidence Based Medicine (EBM) に関して十分な知見をもつ。

- A: FA 薬学部学生 (検索と 1 次 2 次スクリーニング、文献調達、評価)
B: TL 博士 (薬学) (検索と 1 次 2 次スクリーニング、文献調達、評価、執筆)
C: IA 博士 (薬学) (スクリーニング、評価が分かれた場合の調整、執筆)

結果と考察

論文抽出

【PubMed からの抽出結果】

616 件の論文が 1 次スクリーニングの対象となった。1 次スクリーニングで 536 件の論文が除外された。2 次スクリーニングの対象となった 80 件のうち、最終的にデータ抽出の対象になった文献は 6 件であった。

【医中誌 Web と J-DreamIII からの抽出】

医中誌から 57 件、J-DreamIII から 72 件 (医中誌と重複 17 件、PubMed と重複 11 件) 重複を削除した段階で合計 101 件の論文が 1 次スクリーニングの対象となった。1 次スクリーニングで 94 件の論文が

除外され、7件が2次スクリーニングに進んだ。2次スクリーニングの対象となった7件のうち、最終的にデータ抽出の対象になった文献は1件であったが、その1件もPubMedの6件と重複していた。

質評価のまとめ

PubMed・医中誌・J-DreamIIIで検索され、スクリーニングを通過してデータ抽出の対象となった6文献に関し、研究の質評価を実施した。Cochrane Handbookで推奨されている(risk of bias assessment)ように、“High risk”, “Unclear risk”, “Low risk”の3段階で評価した。各項目の評価結果をベースに、全体の質評価も実施した。1項目以上“High risk”が存在したものは“overall high risk”, 1項目以上“Unclear risk”が存在したものは“overall unclear risk”, いずれも存在せず、全ての項目で“low risk”だったものは“overall low risk”に分類した。

Risk of bias assessmentの評価基準となっているRCTのプロセス(多くはランダム化およびブラインド化のプロセス)に関し、詳細が述べられている研究は非常に少ない。実際、“overall low risk”に分類された研究は今回存在しなかった。

Rosenthal 2006【ID 385】は論文中にブラインド化に関する項目の記述が存在しなかったため、“High risk of bias”に分類した。この文献についてはブラインド化のみならず、AMD重症者が試験に組み込まれていることに伴う交絡の可能性を排除できないため、最終的なデータ抽出には用いなかった。

レビューに組み込んだ文献の情報

データ抽出対象となった論文5件(全てRCT)の情報を表2に示す。5件のうち、健常者を対象とした研究が4件、境界域(初期のAMD患者)を対象とした研究が1件であった。日本人対象とした論文が1件(ID157 Tanito 2012)あり、PubMedと医中誌Webの双方から抽出された。

5件すべてのRCTが、視機能に関する複数のアウトカムを評価しており、その一部でルテイン群とプラセボ群(用量依存性の研究では、高用量群と低用量群)とで有意差があった。アウトカムの詳細については、次項以降で述べる。

視機能の改善に関するアウトカム

5件のRCTで評価された視機能改善関連のアウトカムを種々のアウトカムの中で血清ルテイン濃度(Serum lutein concentration)・黄斑色素密度(MPOD)・その他の視機能(コントラスト感度・グレア・視力)の3つに分類し、以下にまとめた。

【Serum Lutein concentration 血清ルテイン濃度】

ID157 Tanito 2012 と ID406 Kvansakul 2006 以外の 3 件で、血清ルテイン濃度が評価されていた。結果を表 3a に示す。すべての研究で、介入群の血清ルテイン濃度は、プラセボ群よりも有意に大きかった。

【Macular Pigment Optical Density (MPOD) 黄斑色素密度】

5 件中 3 件で (ID119 Yao 2013, ID121 Huang 2013, ID157 Tanito 2012) MPOD の変化量が測定されていた。表 3b に結果をまとめた。

Yao 2013 では、0.25°から 1.0°までに関しルテイン群はプラセボ群と比較して MPOD の改善幅が有意に大きく、3.0°では有意でなかった。

Huang 2013 では、ルテイン投与量と MPOD 改善量に正の弱い相関が見られた ($r=0.22$, $p<0.05$)。

日本人を対象とした試験である Tanito 2012 では、強度近視のないサブグループについてのみ、ラマン分光法 (RRS)での MPOD 改善量が有意に大きくなった。

【その他の視機能関連アウトカム】

3 件の RCT (ID119 Yao 2013, ID288 Ma 2009, ID406 Kvansakul 2006) で、感度や視力などの視機能関連アウトカムが評価されていた。

Yao 2013 と Ma 2009 ではコントラスト感度 (Contrast Sensitivity)およびグレア感度 (Glare Sensitivity)が評価されていた。Yao2013 の一元配置分散分析の結果では、コントラスト感度 2.5 ° の数値に関し、投与群間で有意差があった。

Ma2009 では、ルテイン低用量群 (6mg/d)では、コントラスト感度 2.5 ° および 6.3 ° が投与前よりも有意に改善した ($p<0.05$)。

ルテイン高用量群 (12mg/d)では、0.7 ° 以外のすべてのコントラスト感度 (1.0 ° , 1.6 ° , 2.5 ° , 4.0 ° , 6.3 °)について投与前よりも有意に改善した ($p<0.05$)。

Ma 2009 と Kvansakul 2006 では視力 (visual acuity)が評価されていた。

Ma 2009 では、裸眼視力 (UCVA)および最良矯正視力 (BSCVA)は群間では有意差がなかった。ただしルテイン高用量群 (12mg/d)のみ、ベースラインの数値と変化量との間に負の相関があった。なお UCVA・BSCVA は、数値が小さいほど視力が悪いことを示している。

Kvansakul 2006 では、コントラスト視力評価 (Contrast Acuity Assessment)により測定した視力が、ルテイン投与によって有意に改善していた。

投与量に関する情報

ルテインの投与量は、6mg/d から 20mg/d までの範囲で設定されていた。10mg/d 未満の用量設定は Ma 2009 (6mg/d) のみであった。また、Ma では高用量 (12mg/d) の摂取が推奨されており、日本での Tanito らの研究の投与量が 10mg/d であることを合わせて、視機能改善効果を得るための至適の投与量は 10-20mg/d と考えられた。

Meta-analysis による定量的な統合

それぞれの文献で評価されている視機能関連アウトカムが多岐にわたっていることや、同じアウトカムでも測定タイミングに差があることから、研究間の異質性はやや大きいと考えられた。さらに統合に必要な統計量が十分に得られないことが多いことなどから、メタアナリシスによる定量的な結果の統合は実施しなかった。

有害事象

表 4 に、有害事象に関する情報をまとめた。すべての研究を通して、ルテイン投与群とプラセボ群との間で重篤な有害事象の発現率の差はみられなかった。

除外された RCT の情報

1次・2次スクリーニングを通過した6件のうち Rosenthal et al. (ID385) は、健常者とAMD既発症者の双方 (N=45) について、ルテインの低用量・中用量・高用量の3群を比較するRCTである。健常者のみを対象とした層別解析は実施されておらず、論文中で「AMDの症状（症状なしもしくは軽度・中等度・重度）によってルテイン濃度の増加度合いには差がみられない」ことが述べられているのみであった。（この部分の解析手法については詳細の記載なし）

「差が見られない」ことが言及されているものの、ルテイン濃度3レベル×AMD症状3レベルの9通りが考えられる中で全体の症例数が45人にとどまることから、交絡因子としてのAMDの影響を排除できない（非直接性バイアスのリスクが大きい）ため、レビューからは除外した。

対象集団のベースラインと非直接性バイアスに関する情報

今回のレビューの対象集団は、健常者および初期のAMD患者として設定している。最終的に抽出した5件のRCTについて、基本的には上記の集団を評価対象としており、非直接性バイアスが発生する可能性は小さい。

ただし「健常者」として、Yao 2013 (ID119) は車の運転をする者を、Ma 2009 (ID288) は日常的にコンピュータ画面を長時間見ている者

を対象としており、代表性についてバイアスが生じる可能性はある。

エビデンス総体 (Body of Evidence)の質評価と、研究の限界

エビデンス総体の質評価について、非直接性・非一貫性・不精確性の定性的評価を実施した。項目分けはMINDS 診療ガイドライン作成マニュアル(<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/manual.html>)の推奨する方法に基づき、非直接性については「研究対象集団の違い・介入の違い・比較の違い・アウトカム測定の違い」の4項目に分割して論じ、非一貫性および不精確性はそのまま検討した。

A. 非直接性の定性的評価

A-1. 研究対象集団の違い

(対象集団のベースラインと非直接性バイアスに関する情報で論じたため省略)

A-2. 介入の違い

スクリーニングの段階で、ルテイン以外の有効成分(ゼアキサンチンなど)を含むサプリメントの評価や、食品からルテインを摂取する(ルテイン強化食品など)介入の評価は除外し、ルテインのみかつサプリメント形状の摂取を評価した文献のみを収集している。そのため、バイアスの可能性は小さい。

A-3. 比較の違い

抽出した5研究のうち4研究でルテイン含有サプリメントとプラセボとが直接比較されており、残りの1研究ではルテイン含有サプリメントとゼアキサンチン含有サプリメントが比較されている。いずれの研究も、ルテインの1日用量は10mg-20mgのものが含まれており、バイアスの可能性は小さい。

A-4. アウトカム測定の違い

血清ルテイン濃度やMPOD、コントラスト感度については複数のRCTで共通の基準で評価が実施されている。ただしコントラスト感度以外の視機能(グレアや視力)は、評価しているRCTがもともと限定されていること、視力については試験ごとに異なる基準を用いていることから、バイアスの可能性は残る。

B. 非一貫性の評価

抽出した5文献について、いずれも被験者数は多くないものの、血清ルテイン濃度やMPODについてはおおむねルテイン投与で有意に改善されていた。視機能について、コントラスト感度は2文献ともに有意の改善が見られた。またMaらの研究では、高用量群(12mg/d)ではほとんどの測定度数において投

与前よりも有意な改善が見られた。一部でサブグループ解析が行われていること(強度近視の有無)や、測定度数によっては有意差が見られないこと、被験者数が限定されていることなどの限界は考慮すべきであるが、総体としてはルテインの視機能改善効果は肯定できると結論した。

C. 不精確性の評価

Bでも述べたとおり、研究によっては被験者数が少数例にとどまり、十分な検出力が得られない可能性が高い。有意差がない研究で少数被験者が多いことなどから、エビデンス総体への影響はやや小さいと考えられるが、不精確性の存在は否めない。

投与量や介入の特性、人種差などさまざまな不均質性が認められたため、定量的な統合は行わなかったものの、不精確性の存在は研究の限界として認めるべきと考えた。今後、国内でのある程度の規模の前向き試験の実施が望まれる。

結論

本レビューの対象となった臨床研究からは、疾病に罹患していない者(健常者と境界域を含む)に対してルテインの視機能改善効果が認められた。

対象としたすべての臨床研究から有効な摂取量、剤形を検証し、日本人への1日用量は、サプリメントのルテインとしては10mg/d-20mg/dであると結論付けた。

ただし、臨床研究については対象としたルテインだけの介入論文が少なく、かつ非一貫性が存在するためメタアナリシスは不可能であった。また、ルテインの視機能改善効果のエビデンス総体に対しては、対象とした質の高い臨床試験から評価できる情報が少なかった。特に視力など真のアウトカムについて、評価基準にばらつきが見られた。今後、健常者に対しての被験者数が多く、検出力が高い、質の高いRCTが望まれる。

参考文献

- ID 119 Yao Y, Qiu QH, Wu XW, et al. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 2013;**29**(7-8):958-64.
- ID 121 Huang YM, Yan SF, Ma L, et al. Serum and macular responses to multiple xanthophyll supplements in patients with early age-related macular degeneration. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 2013;**29**(2):387-92.

- ID 157 Tanito M, Obana A, Gohto Y, et al. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. Japanese journal of ophthalmology 2012;**56**(5):488-96.
- ID 288 Ma L, Lin XM, Zou ZY, et al. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. The British journal of nutrition 2009;**102**(2):186-90.
- ID 385 Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, et al. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. Investigative ophthalmology & visual science 2006;**47**(12):5227-33.
- ID406 Kvansakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, et al. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists) 2006;**26**(4):362-71.

詳細は別紙「ルテイン(Lutein)による視機能改善作用のシステマティックレビュー結果報告書」及び別紙資料 V-7、V-10、V-11、V-13、V-14、V-16 参照。

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

- おおむね準拠している。
- あまり準拠できていない項目もある。(食品表示基準の施行後 1 年を超えない日までに、PRISMA 声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要)

ルテイン(Lutein)による視機能改善作用の
システマティックレビュー
結果報告書
(食品の機能性評価用)

ver. 1.4 2015.4.30

(社)医療経済評価総合研究所 (HORI)
東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学

目次

| | | |
|-------|---------------------------------------|----|
| 0 | 構造化抄録 | 3 |
| 1 | 目的 | 4 |
| 2 | 方法 | 4 |
| 2.1 | 評価対象 | 4 |
| 2.2 | 評価項目（アウトカム） | 4 |
| 2.3 | 文献検索 | 5 |
| 2.3.1 | データベース | 5 |
| 2.3.2 | 検索式 | 5 |
| 2.4 | 評価対象とした論文の抽出 | 7 |
| 2.5 | データの収集と分析 | 7 |
| 2.5.1 | 論文の質の評価 | 7 |
| 2.5.2 | 評価対象とした論文データの抽出 | 8 |
| 2.5.3 | データ統合 | 8 |
| 2.5.4 | 各レビューワーカーの役割 | 8 |
| 3 | 結果と考察 | 9 |
| 3.1 | 論文抽出 | 9 |
| 3.2 | 質評価のまとめ | 11 |
| 3.3 | レビューに組み込んだ文献の情報 | 13 |
| 3.4 | 視機能の改善に関するアウトカム | 13 |
| 3.5 | 投与量に関する情報 | 17 |
| 3.6 | Meta-analysis による定量的な統合 | 17 |
| 3.7 | 有害事象 | 17 |
| 3.8 | 除外された RCT の情報 | 17 |
| 3.9 | 対象集団のベースラインと非直接性バイアスに関する情報 | 18 |
| 3.10 | エビデンス総体 (Body of Evidence)の質評価と、研究の限界 | 18 |
| 4 | 結論 | 20 |
| 5 | スポンサー及び利益相反に関して | 20 |
| 6 | 参考文献 | 20 |
| | Appendix I PRISMA チェックリスト | 21 |

0 構造化抄録 (Structured summary)

【目的】

本研究は、健常者および初期の加齢黄斑変性 (Age-related Macular Degeneration:AMD) 患者に対するルテイン(Lutein)の視機能の改善作用をシステマティックレビュー(Systematic Review: SR) に基づいて評価することを目的とする。

【方法】

Cochrane Handbook for Systematic Review 推奨の方法に基づき、文献のシステマティックレビューを実施した。検索対象のデータベースは、PubMed、医中誌 Web、J-DreamIII とし、サプリメント形状のルテインを服用した健常者および初期の AMD 患者の視機能改善効果を評価したランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT)を収集した。主要なアウトカムは、血清ルテイン(Serum lutein)、黄斑色素密度(Macular Pigment Optical Density: MPOD)の変動に代表される臨床検査値とした。

Cochrane Handbook の Risk of bias assessment の手法で論文の質評価を行い、スクリーニングを通過した論文について視機能作用、投与量、有害事象を個別に精査し、有効投与量を推定した。データの量的な統合は行わず、Totality of evidence を総合的に判断した。システマティックレビューのプロトコルは、PROSPERO に登録した (ID: CRD42015017368)。

【結果】

PubMed、医中誌と J-DreamIII からの RCT6 件 (海外 5 件、日本国内 1 件) がスクリーニングを通過し、最終的なデータ抽出の対象となった。なお医中誌と J-Dream III の 1 件は PubMed からの 5 件と重複していた。6 件のうち、1 件は非直接性バイアスのリスクが大きいため除外した。5 件の RCT について、視機能改善に関するアウトカム指標の一部 (主に MPOD 値の改善) は有意差があった。ルテインの 1 日用量は 6.0mg~20mg であった、用量依存性を示した RCT があること、国内の RCT での 1 日用量が 10mg であることから、有効投与量としては 1 日 10-20mg を採用した。

【結論】

本レビューの対象となった臨床研究からは、疾病に罹患していない者 (健常者と境界域を含む) に対してルテインの視機能改善効果が認められた。

対象としたすべての臨床研究から有効な摂取量、剤形を検証し、日本人への 1 日用量は、サプリメントのルテインとしては 10mg/d-20mg/d であると結論付けた。

ただし、臨床研究については対象としたルテインだけの介入論文が少なく、かつ非一貫性が存在するためメタアナリシスは不可能であった。また、ルテインの視機能改善効果のエビデンス総体に対しては、評価できる情報が限定されていた。特に視力など真のアウトカムについて、評価基準にはらつきが見られた。今後健常者に対しての被験者数が多く、検出力が高い、質の高い RCT が望まれる。

1 目的

本研究は、健常者および初期の加齢黄斑変性 (Age-related Macular Degeneration: AMD) 患者に対するルテイン(Lutein)の視機能の改善効果をシステマティックレビュー(Systematic Review: SR) に基づいて評価することを目的とする。

Participant (対象): 健常者および初期の加齢黄斑変性 (AMD) 患者

Intervention (介入): ルテイン(Lutein)

Comparator (比較対照): ルテイン摂取なし

Outcome (効果): 視機能改善効果の有無

Study design (研究デザイン): システマティックレビュー

2 方法

Cochrane Handbook for Systematic Reviews (<http://handbook.cochrane.org>) で推奨される方法に基づき、文献のシステマティックレビューを行う。レビュー結果の報告スタイルは、PRISMA 2009 の報告基準に準拠した (<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>)。Appendix I にチェックリストを付している。システマティックレビューのプロトコルは、PROSPERO に登録した (ID: CRD42015017368)。

2.1 評価対象

対象とする食品名：ルテイン (サプリメントとして)

対象とする機能：視機能の改善

対象とする研究デザイン：並行群間比較のランダム化比較試験 (RCT)およびシステマティックレビュー

対象とする臨床試験参加者：健常者および初期の加齢黄斑変性 (AMD) 患者

2.2 評価項目 (アウトカム)

主要評価項目 (Primary outcome):

視機能に関する臨床検査値の変動:

血清ルテイン(Serum lutein)

黄斑色素密度(MPOD)

副次的評価項目 (Secondary outcome):

有害事象の発現、または真のアウトカム (死亡、特定の疾患の発症)

2.3 文献検索

2.3.1 データベース

- PubMed [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]
- 医中誌 WEB [http://login.jamas.or.jp]
- J-Dream III [http://jdream3.com]

英語文献については PubMed を、日本語文献は医中誌 WEB または J-DreamIII を検索対象データベースとした。文献の発表年について、開始年に特に制限は設けず、検索日までに各データベースに収載されているものをすべて検索対象とした。文献が見つからない場合には、ハンドサーチで追加した。

2.3.2 検索式

「ルテイン」「視機能」「臨床研究・システマティックレビュー」の3点について検索式を構築し、AND 検索により文献を収集した。

- PubMed (検索実施日: 2015/02/03)

| 入力式 | 件数 |
|---|-----------|
| #1 Lutein OR luteus OR Xanthophyll | 9,136 |
| #2 macular degeneration OR AMD OR age-related maculopathy OR macular dystrophy OR macula* OR "yellow spot" OR eye OR eye disease OR ophthalm* OR ocular OR vision OR visus OR visual* | 1,173,520 |
| #3 ^a (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) | 3,020,157 |
| #4 ^b (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trial [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design [mh: noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies [pt] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]) | 5,319,112 |
| #5 Clinical trial[pt] OR Clinical trials as topic[MH] OR clinical trial*[All] | 1,107,567 |
| #6 #3 OR #4 OR #5 | 6,706,948 |
| #7 (systematic[sb] OR Review[pt]) OR systematic review [all] OR ((meta-analysis [pt]) OR meta-analysis [mh]) OR meta-analysis [all] | 2,069,612 |
| #8 #6 OR #7 | 7,988,418 |
| #9 #1 AND #2 AND #8 | 616 |

a Ref: Cochrane handbook v5.1.0 chapter 6 Box 6.4a Randomized Trials
b Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. International Journal of Epidemiology 2002; 31(1):150-3. なお、現 Pubmed では comparative study [pt] OR evaluation studies [pt]に変更されている。

● 医中誌 web (検索実施日: 2015/02/03)

| 入力式 | 件数 |
|--|---------|
| #1 "ルテイン" OR "キサントフィル" OR "Lutein" OR "Luteus" OR "Xanthophyll" | 1,532 |
| #2 “黄斑変性” OR “斑状変性” OR “黄斑部変性” OR “黄斑変性症” OR “黄斑部変性” OR “眼” OR “視機能” OR “視覚機能” OR “視機能” OR “視野” OR “視力” OR “macular degeneration” OR AMD OR “age-related maculopathy” OR “macular dystrophy” OR macular OR “maculate” OR “macula” OR “yellow spot” OR eye OR “eye disease” OR “ophthalmic” OR “ocular” OR “vision” OR “visus” OR “visual” | 376,286 |
| #3 #1 AND #2 | 240 |
| #4 “臨床試験” OR “比較試験” OR “対照試験” OR “臨床研究” OR “比較研究” OR “対照研究” OR “ランダム化試験” OR “ランダム化研究” OR “無作為コントロール試験” OR “無作為コントロール研究” OR “無作為化コントロール試験” OR “無作為化コントロール研究” OR “無作為化試験” OR “システマティックレビュー” OR “システマチックレビュー” OR “系統的レビュー” OR “体系的レビュー” OR “メタ分析” OR “メタアナリシス” OR “Clinical trials” OR “Clinical trial” OR “Clinical study” OR “Clinical studies” OR “Clinical research” OR “Comparative study” OR “Comparative studies” OR “Comparative research” OR “comparison study” OR “comparison research” OR “Meta-analysis” OR “Systematic Review” | 280,903 |
| #5 #3 AND #4 | 57 |

● J-DreamIII (検索実施日: 2015/02/05)

| 入力式 | 件数 |
|--|---------|
| #1 "ルテイン" OR "キサントフィル" OR "Lutein" OR "Luteus" OR "Xanthophyll" | 22,259 |
| #2 “黄斑変性” OR “斑状変性” OR “黄斑部変性” OR “黄斑変性症” OR “黄斑部変性” OR “眼” OR “視機能” OR “視覚機能” OR “視機能” OR “視野” OR “視力” OR “macular degeneration” OR AMD OR “age-related maculopathy” OR “macular dystrophy” OR macular OR “maculate” OR “macula” OR “yellow spot” OR eye OR “eye disease” OR “ophthalmic” OR “ocular” OR “vision” OR “visus” OR “visual” | 899,434 |
| #3 “臨床試験” OR “比較試験” OR “対照試験” OR “臨床研究” OR “比較研究” OR “対照研究” OR “ランダム化試験” OR “ランダム化研究” OR “無作為コントロール試験” OR “無作為コントロール研究” OR “無作為化コントロール試験” OR “無作為化コントロール研究” OR “無作為化試験” OR “システマティックレビュー” OR “システマチックレビュー” OR “系統的レビュー” OR “体系的レビュー” OR “メタ分析” OR “メタアナリシス” OR “Clinical trials” OR “Clinical trial” OR “Clinical study” OR “Clinical studies” OR “Clinical research” OR “Comparative study” OR “Comparative studies” OR “Comparative research” OR “comparison study” OR “comparison research” OR “Meta-analysis” OR “Systematic Review” | 483,198 |
| #4 #1 AND #2 AND #3 | 72 |

2.4 評価対象とした論文の抽出

論文の抽出は二段階（1次と2次スクリーニング）で行った。1次スクリーニングでは下記の組み入れ基準（Inclusion criteria）に従ってタイトルと抄録を中心に検索し、2次スクリーニングでは下記の除外基準（Exclusion criteria）に従って full-text の内容を精査して抽出した。RCT からの情報を優先する。SR は、上の条件を満たす RCT が存在しないか、極めて少ない場合にのみ、SR 中に組み込まれた RCT をレビューの対象とする。文献が見つからない場合には、ハンドサーチで追加した。

1次スクリーニングのための組み入れ基準（Inclusion criteria）

- 1) 研究デザインが、臨床試験（Clinical Trial）もしくはメタアナリシス、システムティックレビュー（Meta-analysis, Systematic review）に分類される
- 2) 臨床試験で評価している介入に、ルテインに関する介入（含有成分の一部にルテインが含まれる場合も可とする）
- 3) 臨床試験で評価しているアウトカム指標に視機能性が含まれる（臨床試験のプライマリ・アウトカムが視機能であることは条件とせず、セカンダリ・アウトカムに視機能が含まれる場合も可とする）
- 4) 言語：英語、日本語の論文

2次スクリーニングのための除外基準（Exclusion criteria）

- 1) 食品中からのルテイン摂取量増加（食事習慣の改善やルテイン強化食品）や、ルテイン以外の有効成分を含む配合サプリメントを評価した研究。
- 2) 健常者と加齢黄斑変性（AMD）の初期者以外を対象とした臨床試験である。

2.5 データの収集と分析

文献データの整理及びスクリーニングは、EndNote X7 および MS Excel によって行った。スクリーニング通過後の文献の抽出および解析は、MS Excel および Review Manager 5.3 により実施した。

2.5.1 論文の質の評価

Cochrane Handbook Chapter 8 Assessing risk of bias in included studies

(http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm) で推奨された方法に従って評価を実施した。具体的には、以下の6点:

- 1) Random sequence generation(ランダム化のプロセス)
- 2) Allocation concealment(割付の隠蔽の方法)

- 3) Blinding of participants and personnel (被験者と医師に対する盲検化の方法)
- 4) Blinding of outcome assessment (アウトカム評価者に対する盲検化の方法)
- 5) Incomplete outcome data (アウトカムデータの分析方法 (脱落者の記述など))
- 6) Selective reporting (アウトカム結果の報告方法)

それぞれの項目ごとに、対象とした論文を「low risk」、 「unclear risk」、 「high risk」の3段階で評価した。

2.5.2 評価対象とした論文データの抽出

抽出した論文はデータ記入シートにまとめた。表中の項目は CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org>)に基づいて設定した。表中に記載した内容は以下の通りである。

- 1) 文献情報
- 2) 研究デザイン
- 3) 論文の質評価の結果 (2.5.1 節の5項目それぞれと、全体のまとめ)
- 4) 臨床試験登録の有無と、登録している場合は登録サイト・登録番号
- 5) 被験者の情報
- 6) 試験期間
- 7) 介入及び比較対照の詳細情報
- 8) 1日摂取量
- 9) 視機能に関するアウトカム
- 10) 有害事象の有無
- 11) 結論

2.5.3 データ統合

抽出後のデータを定量的に統合できる場合は、異質性を評価した上で Meta-analysis を実施する。

2.5.4 各レビューワーカーの役割

3名のレビューワーカーによってシステマティックレビューを実施した。2名のレビューワーカーイニシャル A と B が独立して評価を行い、協議の上でスクリーニングを行った。解決が困難な場合は、最終レビューワーカー C も加えて判断を行った。なお、スクリーニングの結果はすべて C がチェックを行った。

B および C は、複数の査読付き英語論文の筆頭著者としての経験を有する。C は低タンパク食の効果に関するシステマティックレビューおよび健康食品の医療経済評価に関するシステマティックレビュー・循環器領域の医薬品に関するネットワークメタアナリシスの経験がある。また B は生薬分野の Cochrane Review のプロトコルの作成経験

があり、代替医療および健康食品におけるシステマティックレビューの経験があり、Evidence Based Medicine (EBM)に関して十分な知見をもつ。

- A: FA 薬学部学生 (検索と1次2次スクリーニング、文献調達、評価)
- B: TL 博士 (薬学) (検索と1次2次スクリーニング、文献調達、評価、執筆)
- C: IA 博士 (薬学) (スクリーニング、評価が分かれた場合の調整、執筆)

3 結果と考察

3.1 論文抽出

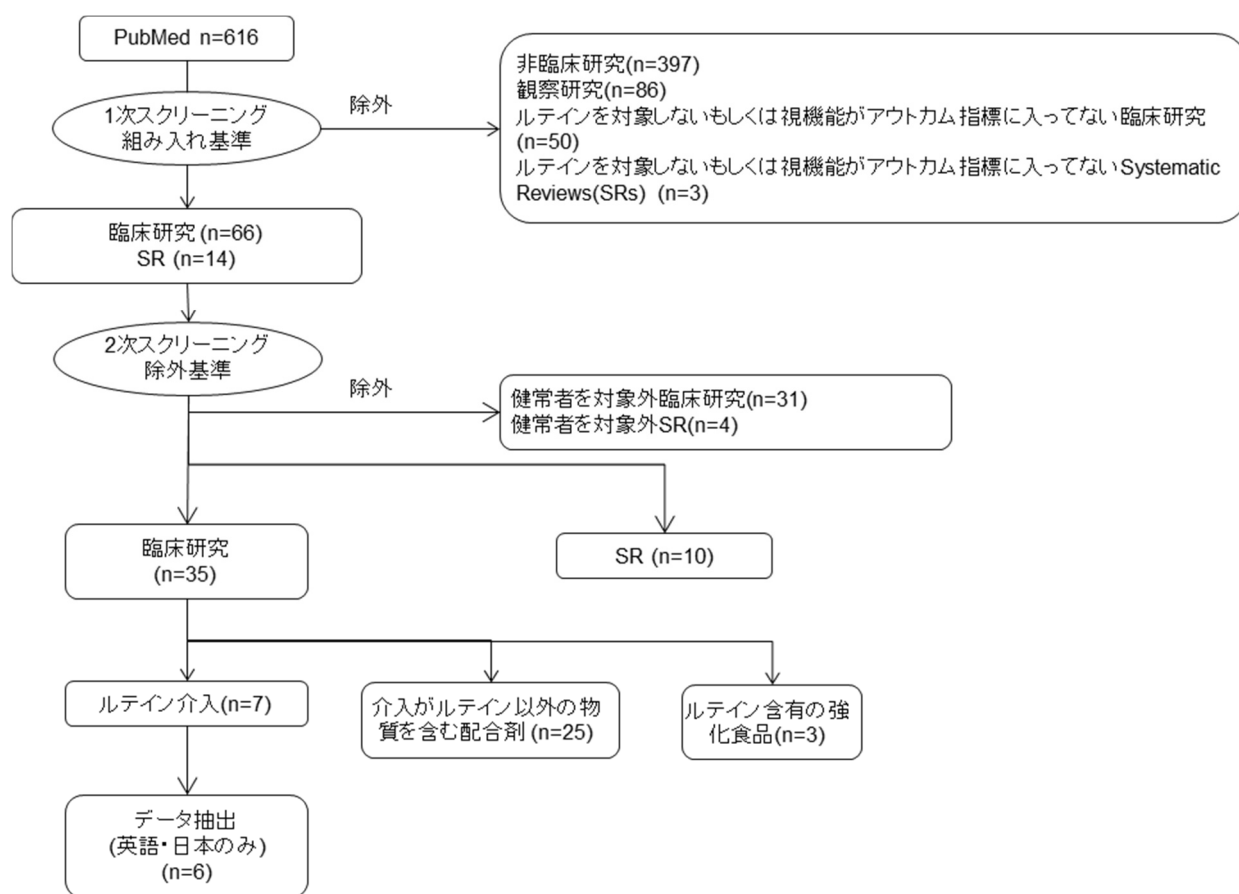
【PubMed からの抽出結果】

616 件の論文が1次スクリーニングの対象となった。1次スクリーニングで536件の論文が除外された。2次スクリーニングの対象となった80件のうち、最終的にデータ抽出の対象になった文献は6件であった。(除外理由は表 1a と図 1a に示した)

表 1a. PubMed 除外文献 (610 件)の除外理由

| 一次スクリーニング | |
|--|-----|
| 非臨床研究 | 397 |
| 観察研究 | 86 |
| ルテインを対象としないか、視機能がアウトカム指標に入っていない臨床研究 | 50 |
| ルテインを対象としないか、視機能がアウトカム指標に入っていない Systematic Reviews | 3 |
| 二次スクリーニング | |
| 健常者・初期の AMD 患者以外を対象とする臨床試験 | 31 |
| 健常者・初期の AMD 患者以外を対象とする SR | 4 |
| ルテイン以外の物質を含む配合剤の臨床試験 | 25 |
| ルテイン強化食品・ルテイン強化食習慣の臨床試験 | 3 |
| SR (十分な件数の RCT が見つかったため除外) | 10 |

図 1a 文献抽出のフローチャート(PubMed)



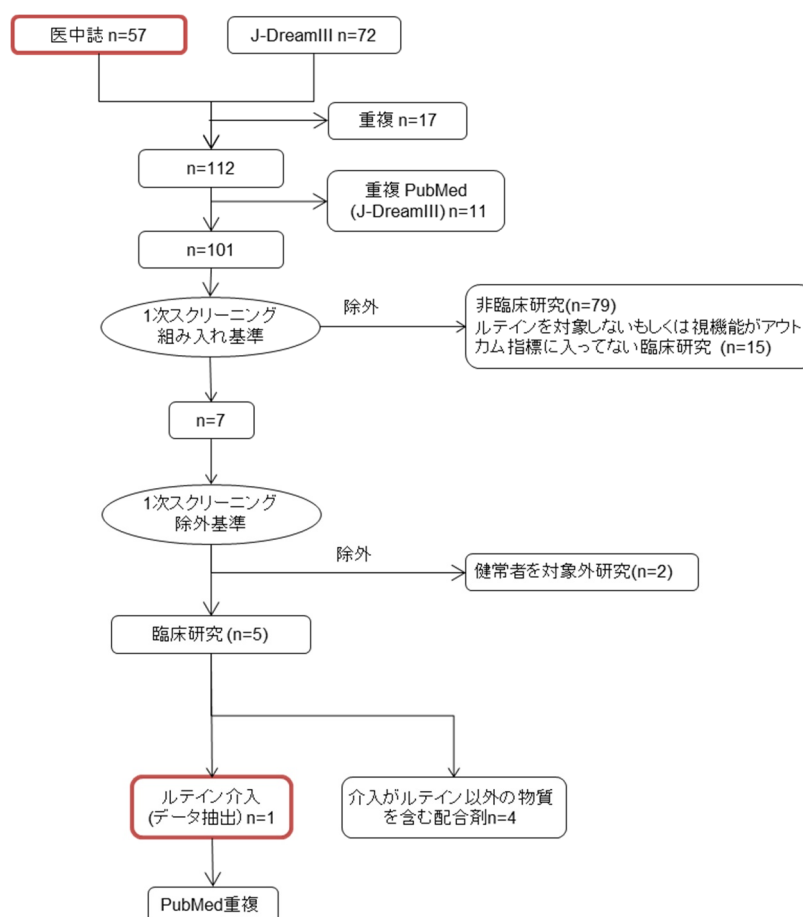
【医中誌 Web と J-DreamIII からの抽出】

医中誌から 57 件、J-DreamIII から 72 件（医中誌と重複 17 件、PubMed と重複 11 件）重複を削除した段階で合計 101 件の論文が 1 次スクリーニングの対象となった。1 次スクリーニングで 94 件の論文が除外され、7 件が 2 次スクリーニングに進んだ。2 次スクリーニングの対象となった 7 件のうち、最終的にデータ抽出の対象になった文献は 1 件であったが、その 1 件も PubMed の 6 件と重複していた。1 次・2 次スクリーニングそれぞれの除外理由は表 1b と図 1b に示した。

表 1b 医中誌 Web と J-Dream III 除外文献 (101 件)の除外理由

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1 次スクリーニング | |
| 非臨床研究 | 79 |
| ルテインを対象としないか、視機能がアウトカム指標に入っていない臨床研究 | 15 |
| 2 次スクリーニング | |

図 1b 文献抽出のフローチャート(医中誌と J-Dream III)



3.2 質評価のまとめ

PubMed・医中誌・J-DreamIIIで検索され、スクリーニングを通過してデータ抽出の対象となった6文献に関し、研究の質評価を実施した。Cochrane Handbookで推奨されている(risk of bias assessment)ように、2.5.1節の各項目に関して、“High risk (赤)”, “Unclear risk (黄)”, “Low risk (緑)”の3段階で評価した。各項目の評価結果をベースに、全体の質評価も実施した。1項目以上“High risk”が存在したものは“overall high risk”, 1項目以上“Unclear risk”が存在したものは“overall unclear risk”, いずれも存在せず、全ての項目で“low risk”だったものは“overall low risk”に分類した。質評価のまとめは図2に示す。

Risk of bias assessment の評価基準となっている RCT のプロセス (多くはランダム化およびブラインド化のプロセス) に関し、詳細が述べられている研究は非常に少ない。実際、"overall low risk" に分類された研究は今回存在しなかった。

Rosenthal 2006【ID 385】は論文中にブラインド化に関する項目の記述が存在しなかったため、"High risk of bias" に分類した。この文献についてはブラインド化のみならず、AMD 重症者が試験に組み込まれていることに伴う交絡の可能性を排除できないため、最終的なデータ抽出には用いなかった。除外理由の詳細は 3.8 節に記す。

図 2 論文の質評価のまとめ

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Overall |
|--------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|---------|
| 119 Yao 2013 | ? | + | + | ? | ? | + | ? |
| 121 Huang 2013 | ? | ? | + | ? | ? | + | ? |
| 157 Tanito 2012 | + | ? | + | + | ? | + | ? |
| 288 Ma 2009 | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? |
| 385 Rosenthal 2006 | ? | ? | - | - | + | + | - |
| 406 Kvensakul 2006 | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? |

Random Sequence generation (ランダム化プロセス);
 Allocation concealment (割付けの隠蔽の方法);
 Blinding of participants and personnel (盲検方法「被験者と医師」について);
 Blinding of outcome assessment(盲検方法「アウトカム評価者」について);
 Incomplete outcome data (アウトカムデータの分析方法,脱落者の記述など);
 Selective reporting(アウトカム結果の報告方法);
 Overall (まとめ)

3.3 レビューに組み込んだ文献の情報

データ抽出対象となった論文 5 件 (全て RCT) の情報を表 2 に示す。5 件のうち、健常者を対象とした研究が 4 件、境界域 (初期の AMD 患者) を対象とした研究が 1 件であった。日本人対象とした論文が 1 件 (ID157 Tanito 2012) あり、PubMed と医中誌 Web の双方から抽出された。

5 件すべての RCT が、視機能に関する複数のアウトカムを評価しており、その一部でルテイン群とプラセボ群 (用量依存性の研究では、高用量群と低用量群) とで有意差があった。アウトカムの詳細については、次項以降で述べる。

表 2 データ抽出対象とした論文の情報 (5 件)

| No. | 論文 | | 質の評価 Risk of bias | P (Participant) | | I (Intervention) | | C (comparison) | O (Outcome) | 国 |
|-----|-----------|------|----------------------|-----------------|-----|------------------|-------|----------------|-------------------|------|
| | 第一著者 | 年 | | 対象 | 人数 | 投与量 | 介入期間 | 対照 | 有意差 | |
| 119 | Yao | 2013 | Unclear | 健常者 | 120 | 20mg/d | 12 ヶ月 | プラセボ | 一部あり | 中国 |
| 121 | Huang | 2013 | Unclear | 初期 AMD 患者 | 108 | 10mg/d 20mg/d | 48 週間 | プラセボ | 一部あり 20mg/d 推奨 | 中国 |
| 157 | Tanito | 2012 | Unclear | 健常者 | 22 | 10mg/d | 3 ヶ月 | ゼアキサントシン | 一部あり | 日本 |
| 288 | Ma | 2009 | Unclear | 健常者 | 37 | 6mg/d 12mg/d | 12 週間 | プラセボ | 一部あり 12mg/d 推奨 | 中国 |
| 406 | Kvansakul | 2006 | Unclear | 健常者 | 38 | 20mg/d | 6 ヶ月 | プラセボ | 一部あり | イギリス |

3.4 視機能の改善に関するアウトカム

5 件の RCT で評価された視機能改善関連のアウトカムを種々のアウトカムの中で血清ルテイン濃度 (Serum lutein concentration) ・黄斑色素密度 (MPOD) ・その他の視機能 (コントラスト感度 ・ グレア ・ 視力) の 3 つに分類し、以下にまとめた。

【Serum Lutein concentration 血清ルテイン濃度】

ID157 Tanito 2012 と ID406 Kvansakul 2006 以外の 3 件で、血清ルテイン濃度が評価されていた。結果を表 3a に示す。すべての研究で、介入群の血清ルテイン濃度は、プラセボ群よりも有意に大きかった。

表 3a 血清ルテイン濃度 (μmol/L)

| No. | 介入と対象者 | 介入期間 | 介入群 | | | 対照群(プラセボ) | | | 群間平均差 | 群間有意差 |
|-----|--|-------|--|-----|--|---|-----|-------|-------|--|
| | | | 前・後値 | 平均差 | 群内有意差 | 前・後値 | 平均差 | 群内有意差 | | |
| 119 | P: 健常者 n=120 I: ルテイン 20mg/d n=60 | 12 ヶ月 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | あり p<0.001 |
| 121 | P: 50 歳以上の初期 AMD 患者 n=108 I1: 低用量ルテイン (10mg/d); n=27 I2: 高用量ルテイン (20mg/d) n=27 I3: ルテイン 10mg/d 及び ゼアキサンチン 10mg/d n=27 | 48 週間 | I1: 前 0.318 ± 0.251; 後 1.350 ± 0.503 I2: 前 0.301 ± 0.225; 後 1.876 ± 0.907 I3: 前 0.244 ± 0.263; 後 1.136 ± 0.542 | n/a | あり I1 p<0.05; I2 p<0.05; I3 p<0.05; | 前 0.330 ± 0.404; 後 0.403.330 ± 0 | n/a | なし | n/a | あり I1 p<0.05; I2 p<0.05; I3 p<0.05; |
| 288 | P: 22-30 歳の健常者; n=37 I1: ルテイン 6mg/d n=12; I2: ルテイン 12mg/d n=13; | 12 週間 | I1: 前 0.36 ± 0.12; 後 0.61 ± 0.18 I2: 前 0.33 ± 0.12; 後 0.73 ± 0.36 | n/a | あり I1 p<0.01; I2 p<0.001 | 前 0.35 ± 0.13; 後 0.36 ± 0.07 | n/a | なし | n/a | あり I1: p<0.01; I2: p<0.001 |

n/a=not available (数値の記載なし)

【Macular Pigment Optical Density (MPOD) 黄斑色素密度】

5 件中 3 件で (ID119 Yao 2013, ID121 Huang 2013, ID157 Tanito 2012), MPOD の変化量が測定されていた。表 3b に結果をまとめた。

Yao 2013 では、0.25°から 1.0°までに関しルテイン群はプラセボ群と比較して MPOD の改善幅が有意に大きく、3.0°では有意でなかった。

Huang 2013 では、ルテイン投与量と MPOD 改善量に正の弱い相関が見られた (r=0.22, p<0.05)。

日本人を対象とした試験である Tanito 2012 では、強度近視のないサブグループについてのみ、ラマン分光法 (RRS)での MPOD 改善量が有意に大きくなった。

表 3b 黄斑色素密度(Macular Pigment Optical Density: MPOD)

| No. | 介入と対象者 | 介入期間 | 介入群 | | | 対照群 | | | 群間平均差 | 群間有意差 |
|-----|--|------|--|--|--|---|-----|---|-------|--|
| | | | 前・後値 | 平均差 | 群内有意差 | 前・後値 | 平均差 | 群内有意差 | | |
| 119 | P: 健常者 n=120 I: ルテイン 20mg/d n=60 C: プラセボ n=60 | 12ヶ月 | 前: 単位(log units) 0.25 ° 0.48 ± 0.18; 0.5 ° 0.39 ± 0.15 1.0 ° 0.33 ± 0.18; 3.0 ° 0.11 ± 0.10 後: n/a(Figure のみ) | n/a | n/a | 前: 単位(log units) 0.25 ° 0.50 ± 0.19; 0.5 ° 0.41 ± 0.14 1.0 ° 0.27 ± 0.17; 3.0 ° 0.08 ± 0.09 後: n/a (Figure のみ) | n/a | n/a | n/a | あり 0.25 ° p< 0.001; 0.5 ° p< 0.001; 1.0 ° p< 0.005; なし 3.0 ° p<0.103 |
| 121 | P: 50 歳以上の初期 AMD 患 48 週間者 n=108 I1: 低用量ルテイン (LL) (10mg/d); n=27 I2: 高用量ルテイン (HL) (20mg/d) n=27 I3: ルテイン 10mg/d およびゼアキサンチン 10mg/d (LZ) n=27 C: プラセボ n=27 | | n/a | 単位 DU I1: 0.061DU (20.1%); I2: 0.077DU (24.6%); I3: 0.058DU(18.5%); | I2:p<0.05 I3:p<0.05 | n/a | n/a | n/a | n/a | MPOD とルテイン投与量との間に正の弱い相関 (0,10,20mg/d); R=0.222 p=0.048 |
| 157 | P: 健常者 n=22 I1: ルテイン 10mg/d n=11; C: ゼアキサンチン 10mg/d n=11; (日本人) | 3ヶ月 | 前: RRS:4832 ± 503; AFI: 0.623 ± 0.060 (強度近視なし集団) RRS 5372 後: RRS 5972 ± 795; AFI 0.720 ± 0.061 (強度近視なし集団) RRS 7576 | 20%上昇; 強度近視なし >40%上昇 | 1,2,3months RRS: なし p=0.0561 - 0.0817 AFI: なし p=0.0880-0.2451 (強度近視なし) RRS 有意差あり p=0.0236 (強度近視あり) RRS 有意差なし p=0.7341-0.9317 | 前: RRS 4747 ± 691; AFI 0.610 ± 0.080 後: RRS 5076 ± 712; AFI 0.593 ± 0.100 | n/a | 1,2,3months RRS なし P=0.0768-0.9080 AFI なし p=0.4522-0.7467 (強度近視なし) RRS 有意差なし p=0.2143-0.6640 (強度近視あり) RRS 有意差なし p=0.0553-0.4994 | n/a | なし RRS p=0.1613; AFI p=0.2603 (強度近視なし) RRS に有意差あり p=0.0373 (強度近視あり) RRS に有意差なし P = 0.2942 |

n/a=not available (数値の記載なし); RRS=Resonance Raman spectrophotometry (ラマン分光法); AFI=one-wavelength auto fluorescence imaging

【その他の視機能関連アウトカム】

3 件の RCT (ID119 Yao 2013, ID288 Ma 2009, ID406 Kvensakul 2006)で、感度や視力などの視機能関連アウトカムが評価されていた。

Yao 2013 と Ma 2009 ではコントラスト感度 (Contrast Sensitivity)およびグレア感度 (Glare Sensitivity)が評価されていた。Yao2013 の一元配置分散分析の結果では、コントラスト感度 2.5 ° の数値に関し、投与群間で有意差があった。

Ma2009 では、ルテイン低用量群 (6mg/d)では、コントラスト感度 2.5 ° および 6.3 ° が投与前よりも有意に改善した (p<0.05)。

ルテイン高用量群 (12mg/d)では、0.7 ° 以外のすべてのコントラスト感度 (1.0 ° , 1.6 ° , 2.5 ° , 4.0 ° , 6.3 °)について投与前よりも有意に改善した (p<0.05)。

Ma 2009 と Kvensakul 2006 では視力 (visual acuity)が評価されていた。

Ma 2009 では、裸眼視力 (UCVA)および最良矯正視力 (BSCVA)は群間では有意差がなかった。ただしルテイン高用量群 (12mg/d)のみ、ベースラインの数値と変化量との間に負の相関があった。なお UCVA・BSCVA は、数値が小さいほど視力が悪いことを示している。

Kvensakul 2006 では、コントラスト視力評価 (Contrast Acuity Assessment)により測定した視力が、ルテイン投与によって有意に改善していた。

表 3c 感度や視力に関連したアウトカム

| No | 論文 | PICO 情報 |
|-----|----------|---|
| 119 | Yao 2013 | P: 自動車を運転する健常者 n=120, I: ルテイン 20mg/d n=60 C: プラセボ n=60 O: 一部あり コントラスト感度 Mesopic 2.5 ° (log) 有意差あり コントラスト感度 Photopic 2.5 ° (log) 有意差あり グレア感度 Mesopic 2.5 ° (log) 有意差あり |
| 288 | Ma 2009 | P: 長時間コンピュータを使用する 22-30 歳の健常者, n=37 I: I1:ルテイン高用量群: ルテイン 6mg/d n=12; I2: ルテイン低用量群: ルテイン 12mg/d n=13; C: プラセボ n=12 O: コントラスト感度 2.5 ° ANOVA で群間に有意差 (p=0.003) 裸眼視力 UCVA Uncorrected visual acuity (logMAR); 最良矯正視力 BSCVA best-spectacle corrected visual acuity (logMAR) 12mg/d 群のみ、UCVA・BSCVA のベースライン値と変化量に負の相関あり (UCVA: r=0.724, p=0.042. BSCVA: r=0.798, p=0.016) ルテイン低用量群 (6mg/d): コントラスト感度 2.5 ° および 6.3 ° で投与前よりも有意に改善(p<0.05) ルテイン高用量群 (12mg/d): 0.7 ° 以外のすべてのコントラスト感度 (1.0 ° , 1.6 ° , 2.5 ° , 4.0 ° , 6.3 °)について投与前よりも有意に改善(p<0.05) |

| | | |
|-----|----------------|---|
| 406 | Kvansakul 2006 | P: Healthy, n=38 I: IL: (前6ヶ月ルテイン 10mg/d 摂取後)ルテイン 20mg/d n=6 IZ: (前6ヶ月ゼアキサンチン摂取後)ゼアキサンチン 20mg/d n=8 IC: (前6ヶ月ルテイン 10mg/d、ゼアキサンチン 10mg/d 摂取後)ルテイン 10mg/d、ゼアキサンチン 10mg/d n=9 IPC: (前6ヶ月プラセボ後)ルテイン(10mg/d) ゼアキサンチン (10mg/d)n=11 C: プラセボ n=4(前6ヶ月試験参加なし) O: コントラスト視力 (CAA) 閾値 ルテイン投与で改善 (p=0.001) |
|-----|----------------|---|

3.5 投与量に関する情報

ルテインの投与量は、6mg/d から 20mg/d までの範囲で設定されていた。10mg/d 未満の用量設定は Ma 2009 (6mg/d) のみであった。また、Ma では高用量 (12mg/d)の摂取が推奨されており、日本での Tanito らの研究の投与量が 10mg/d であることを合わせて、視機能改善効果を得るための至適の投与量は 10-20mg/d と考えられた。

3.6 Meta-analysis による定量的な統合

それぞれの文献で評価されている視機能関連アウトカムが多岐にわたっていることや、同じアウトカムでも測定のコアタイミングに差があることから、研究間の異質性はやや大きいと考えられた。さらに統合に必要な統計量が十分に得られないことが多いことなどから、メタアナリシスによる定量的な結果の統合は実施しなかった。

3.7 有害事象

表4に、有害事象に関する情報をまとめた。すべての研究を通して、ルテイン投与群とプラセボ群との間で重篤な有害事象の発現率の差はみられなかった。

表4 報告された有害事象

| ID | 人数 | 参加者 | 介入期間 | 介入 | 有害事象 |
|-----|-------|---------------|------|------------------|------------------------|
| 119 | n=120 | 25-47歳の健常者 | 12ヶ月 | 20mg/d | 化学的・血液学的有害事象は両群ともに発生なし |
| 121 | n=108 | 50歳以上の早期AMD患者 | 48週間 | 10mg/d 20mg/d | 重要な有害事象は両群ともに発生なし |
| 157 | n=22 | 健常者 | 3ヶ月 | 10mg/d | 情報なし |
| 288 | n=37 | 健常者 22-30歳 | 12週間 | 6mg/d 12mg/d | 情報なし |
| 406 | n=38 | 健常男性 | 6ヶ月 | 20mg/d | 情報なし |

3.8 除外されたRCTの情報

1次・2次スクリーニングを通過した6件のうちRosenthal et al. (ID385) は、健常者とAMD既発症者の双方 (N=45)について、ルテインの低用量・中用量・高用量の3群を比較するRCTである。健常者のみを対象とした層別解析は実施されておらず、論文中で「AMDの症状 (症状なしもしくは軽度・中等度・重度) によってルテイン濃度の

増加度合いには差がみられない」ことが述べられているのみであった。（この部分の解析手法については詳細の記載なし）

「差が見られない」ことが言及されているものの、ルテイン濃度 3 レベル×AMD 症状 3 レベルの 9 通りが考えられる中で全体の症例数が 45 人ととどまることから、交絡因子としての AMD の影響を排除できない（非直接性バイアスのリスクが大きい）ため、レビューからは除外した。

表 5 除外した論文の情報 1 件

| 番号 | 論文 | PICO のまとめ | 介入期間 | バイアスのリスク | 国 |
|-----|----------------|---|------|----------|------|
| 385 | Rosenthal 2006 | P: 健常者・AMD; n=45 年齢 60-91 I1: Lutein 2.5mg/d; I2: Lutein 5mg/d; I3: Lutein 10mg/d C: なし; 用量依存研究 O: 一部で有意差あり; 10mg/d 推奨 用量依存研究のアウトカム I1vsI3: p<0.0001 I1vsI2: p=0.0002 I2vsI3: p=0.0014 | 6 ヶ月 | High | アメリカ |

3.9 対象集団のベースラインと非直接性バイアスに関する情報

今回のレビューの対象集団は、健常者および初期の AMD 患者として設定している。最終的に抽出した 5 件の RCT について、基本的には上記の集団を評価対象としており、非直接性バイアスが発生する可能性は小さい。

ただし「健常者」として、Yao 2013 (ID119)は車の運転をする者を、Ma 2009 (ID288)は日常的にコンピュータ画面を長時間見ている者を対象としており、代表性についてバイアスが生じる可能性はある。

3.10 エビデンス総体 (Body of Evidence)の質評価と、研究の限界

エビデンス総体の質評価について、非直接性・非一貫性・不精確性の定性的評価を実施した。項目分けは MINDS 診療ガイドライン作成マニュアル (<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/manual.html>) の推奨する方法に基づき、非直接性については「研究対象集団の違い・介入の違い・比較の違い・アウトカム測定の違い」の 4 項目に分割して論じ、非一貫性および不精確性はそのまま検討した。なお非直接性のうち研究対象集団の違いは、3.9 節で議論した内容と重複するため、ここでは省略している。

A. 非直接性の定性的評価

A-1. 研究対象集団の違い

(3.9 節で議論したため、省略)

A-2. 介入の違い

スクリーニングの段階で、ルテイン以外の有効成分(ゼアキサンチンなど)を含むサプリメントの評価や、食品からルテインを摂取する(ルテイン強化食品など)介入の評価は除外し、ルテインのみかつサプリメント形状の摂取を評価した文献のみを収集している。そのため、バイアスの可能性は小さい。

A-3. 比較の違い

抽出した 5 研究のうち 4 研究でルテイン含有サプリメントとプラセボとが直接比較されており、残りの 1 研究ではルテイン含有サプリメントとゼアキサンチン含有サプリメントが比較されている。いずれの研究も、ルテインの 1 日用量は 10mg-20mg のものが含まれており、バイアスの可能性は小さい。

A-4. アウトカム測定の違い

血清ルテイン濃度や MPOD、コントラスト感度については複数の RCT で共通の基準で評価が実施されている。ただしコントラスト感度以外の視機能(グレアや視力)は、評価している RCT がもともと限定されていること、視力については試験ごとに異なる基準を用いていることから、バイアスの可能性は残る。

B. 非一貫性の評価

抽出した 5 文献について、いずれも被験者数は多くないものの、血清ルテイン濃度や MPOD についてはおおむねルテイン投与で有意に改善されていた。視機能について、コントラスト感度は 2 文献ともに有意の改善が見られた。また Ma らの研究では、高用量群 (12mg/d)ではほとんどの測定度数において投与前よりも有意な改善が見られた。一部でサブグループ解析が行われていること(強度近視の有無)や、測定度数によっては有意差が見られないこと、被験者数が限定されていることなどの限界は考慮すべきであるが、総体としてはルテインの視機能改善効果は肯定できると結論した。

C. 不精確性の評価

B でも述べたとおり、研究によっては被験者数が少数例にとどまり、十分な検出力が得られない可能性が高い。有意差がない研究で少数被験者が多いことなどから、エビデンス総体への影響はやや小さいと考えられるが、不精確性の存在は否めない。

投与量や介入の特性、人種差などさまざまな不均質性が認められたため、定

量的な統合は行わなかったものの、不精確性の存在は研究の限界として認めるべきと考えた。今後、国内でのある程度の規模の前向き試験の実施が望まれる。

4 結論

本レビューの対象となった臨床研究からは、疾病に罹患していない者（健常者と境界域を含む）に対してルテインの視機能改善効果が認められた。

対象としたすべての臨床研究から有効な摂取量、剤形を検証し、日本人への1日用量は、サプリメントのルテインとしては10mg/d-20mg/dであると結論付けた。

ただし、臨床研究については対象としたルテインだけの介入論文が少なく、かつ非一貫性が存在するためメタアナリシスは不可能であった。また、ルテインの視機能改善効果のエビデンス総体に対しては、対象とした質の高い臨床試験から評価できる情報が少なかった。特に視力など真のアウトカムについて、評価基準にばらつきが見られた。今後、健常者に対しての被験者数が多く、検出力が高い、質の高いRCTが望まれる。

5 スポンサー及び利益相反に関して

本研究は、小林製薬株式会社ならびにバイオヘルスリサーチ・リミテッド株式会社からの受託・資金提供を受けて、一般社団法人医療経済評価総合研究所が実施したものである。委託・資金提供者は、最終報告書のフォーマットの確認を除き、システムティックレビュープロセス自体への関与はない。

6 参考文献

- ID 119 Yao Y, Qiu QH, Wu XW, et al. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 2013;**29**(7-8):958-64.
- ID 121 Huang YM, Yan SF, Ma L, et al. Serum and macular responses to multiple xanthophyll supplements in patients with early age-related macular degeneration. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 2013;**29**(2):387-92.
- ID 157 Tanito M, Obana A, Gohto Y, et al. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Japanese journal of ophthalmology* 2012;**56**(5):488-96.
- ID 288 Ma L, Lin XM, Zou ZY, et al. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *The British journal of nutrition* 2009;**102**(2):186-90.
- ID 385 Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, et al. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;**47**(12):5227-33.
- ID 406 Kvansakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, et al. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 2006;**26**(4):362-71.

Appendix I PRISMA チェックリスト

| Section/topic | # | Checklist item | Reported on page # |
|------------------------------------|----|---|--------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. | □ 1 |
| ABSTRACT | | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. | □3 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. | 適用外 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). | □4 |
| METHODS | | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. | □4 |
| Eligibility criteria | 6 | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. | □7 |
| Information sources | 7 | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. | □5-7 |
| Search | 8 | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. | □5-7 |
| Study selection | 9 | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). | □7 |
| Data collection process | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | □7-8 |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. | □8 |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. | □7 |
| Summary measures | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). | □8 |
| Synthesis of results | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis. | □8 |
| Risk of bias across studies | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). | □7 |
| Additional analyses | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified. | □8 |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. | □9 |
| Study characteristics | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. | □13 |
| Risk of bias within studies | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). | □11-13 |

| | | | |
|-------------------------------|----|--|--------|
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. | □13-17 |
| Synthesis of results | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency. | □17 |
| Risk of bias across studies | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15). | □11-13 |
| Additional analysis | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]). | 適用外 |
| DISCUSSION | | | |
| Summary of evidence | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). | □17-19 |
| Limitations | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). | □18-19 |
| Conclusions | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. | □19 |
| FUNDING | | | |
| Funding | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. | □19 |

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

| No. | 研究コード | 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、摂取量等) | 介入(摂取)期間 | 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 | 119 | Yao, Y, Qiu, Q H, et al. | Nutrition | Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study | RCT | P: 健常者(n=120) I: ルテイン 20mg/d n=60 C: Placebo n=60 O: MPOD有意に改善 | 中国 | 健常者n=120 | ルテイン 20mg/d | 12ヶ月 | プラセボ | n/a | 視機能検査 視力 コントラスト感度 グレア感度 血清ルテイン濃度 黄斑色素密度 (MPOD) NEI-VFQ-25 (眼科QOL尺度) | 自記式の食生活アンケート | 化学的・血液学的有害事象は両群ともに発生なし | あり |
| 2 | 121 | Huang, Y M, Yan, S F, et al. | Nutrition | Serum and macular responses to multiple xanthophyll supplements in patients with early age-related macular degeneration | RCT | P: 初期AMD患者 年齢<50 n=108 I1: 低用量ルテイン (10mg/d); n=27 I2: 高用量ルテイン (20mg/d) n=27 I3: ルテイン 10mg/d 及び ゼアキサンチン 10mg/d n=27 O: キサンチン/ルテイン濃度・MPOD有意に改善 ルテインは高用量が有効 | 中国 | 初期AMD患者 年齢<50 n=108 | 低用量ルテイン (10mg/d); 高用量ルテイン (20mg/d) | 48週間 | ルテイン 10mg/d 及び ゼアキサンチン 10mg/d | PPS | 血清ルテイン濃度 MPOD | 区別なし | 重要な有害事象は両群ともに発生なし | あり |
| 3 | 157 | Tanito, M, Obana, A, et al. | Jpn J Ophthalmol | Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging | RCT | P: 健常者 (n=22) I1: ルテイン10mg/d n=11; (微量(0.08mg)のゼアキサンチンが含有) C: ゼアキサンチン 10mg/d n=11; (日本人) O: 強度近視者以外は、ルテイン摂取でゼアキサンチンよりもMPOD改善 | 日本 | 健常者n=22 | ルテイン 10mg/d n=11; (微量(0.08mg)のゼアキサンチンが含有) | 3ヶ月 | ゼアキサンチン 10mg/d | n/a | MPOD (ラマン分光法 RRSおよび単波長自家蛍光法AFIで測定) | 区別なし | 情報なし | あり |
| 4 | 288 | Ma, L, Lin, X M, et al. | Br J Nutr | A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure | RCT | P: 健常者、年齢22-30 (n=37) I1: ルテイン6mg/d n=12; I2: ルテイン12mg/d n=13; O: コントラスト感度に代表される視機能がルテイン高用量群で改善 | 中国 | 健常者n=37 | ルテイン 6mg/d n=12; ルテイン 12mg/d n=13; | 12週間 | 用量依存試験 | n/a | 血清ルテイン濃度 視機能関連アウトカム 視力 コントラスト感度 グレア感度 | 区別なし | 情報なし | あり |
| 5 | 385 | Rosenthal, J M, Kim, J, et al. | Invest Ophthalmol Vis Sci | Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older | RCT | P: 健常者・AMD 年齢60-91 (n=45) I1: ルテイン2.5mg/d n=15 I2: ルテイン5mg/d n=15 I3: ルテイン10mg/d n=15 O: 高用量のルテイン摂取で血清ルテイン濃度は有意に上昇 | アメリカ | 健常者・AMD 年齢60-91 (n=45) | ルテイン 2.5mg/d ルテイン 5mg/d ルテイン 10mg/d | 6ヶ月 | 用量依存試験 | n/a | 血清ルテイン濃度 | MPD ゼアキサンチン濃度 視野 視力 | 両群ともに発生なし | あり |
| 6 | 406 | Kvansakul, J, Rodriguez-Carmona, M, et al. | Ophthalmic Physiol Opt | Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance | RCT | P: 健常者、年齢18-40, n=34 I: IL: ルテイン 10mg/d n=6 20mg/d I2: Zeaxanthin 10mg/d n=8 20mg/d IC: ルテイン(10mg/d) ゼアキサンチン(10mg/d) n=9 IP-C: ルテイン(10mg/d) ゼアキサンチン (10mg/d) after Placebo n=11 C: Placebo n=11 n=4 O: ルテイン・ゼアキサンチン投与でMPODは改善し、薄明視力も改善される可能性あり | イギリス | 健常者、年齢18-40 不明 n=34 n=38 | ルテイン 10mg/d 20mg/d | 6ヶ月 | ゼアキサンチン (10mg/d) 20mg/d; ルテイン (10mg/d)とゼアキサンチン (10mg/d) | n/a | 薄明視コントラスト視力 (high mesopic contrast acuity threshold CATs) MPOD 液面収差 scattered light | 区別なし | 情報なし | あり |

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。

参考文献リスト【ルテインによる視機能改善作用】

商品名:ルテイン

| No. | 著者名、タイトル、掲載雑誌等 |
|-----|--|
| R1 | Cochrane Handbook for Systematic Reviews (http://handbook.cochrane.org) |
| R2 | PRISMA 2009の報告基準に準拠した (http://www.prisma-statement.org/statement.htm) |
| R3 | PROSPERO (the Centre for Reviews and Dissemination; http://www.york.ac.uk/crd/) |
| R4 | CONSORT statement (http://www.consort-statement.org) |
| R5 | CONSORT statement for herbal intervention (ハーブ製品用) (http://www.consort-statement.org/extensions?ContentWidgetId=557) |
| R6 | Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. International Journal of Epidemiology 2002; 31(1):150-3. |

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。

| | |
|-------------|---|
| 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。 ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、 目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。 |
| 対象 | 目の黄斑部の健康が気になる成人男女 |
| 介入 | ルテインの摂取 |
| 対照 | プラセボ |

* 各項目の評価は High=“高(-2)”, Unclear=“中/疑い/不明(-1)”, Low=“低(0)”の3段階
 まとめは High=“高(-2)”, Unclear=“中/疑い/不明(-1)”, Low=“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 n/a=not available,記載無し; NS=no significant; 有意差なし

| | |
|-------|-------------|
| アウトカム | 血清ルテイン濃度の変動 |
|-------|-------------|

| 個別研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | 非直接性* | | | | | 各群の前後の値 | | | | | | 介入群 vs 対照群 平均差 | | p値 | | |
|-------|--------|----------|---------|---------|----------|-------------|-------------|------------|---------|-------|----|----|-------|-----|------------------|---------------|---------------|--------|-----|--|--|-----|--------------------------------|---------|--------------------------------|
| | | 選択バイアス | | 盲検性バイアス | 盲検性バイアス | 症例減少バイアス | | 選択的アウトカム報告 | 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 |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 119 | RCT | Unclear | Low | Low | Unclear | n/a | Unclear | Low | Unclear | 0 | 0 | 0 | 0 | Low | 血清ルテイン濃度(μmol/L) | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | p<0.01 |
| 121 | RCT | Unclear | Unclear | Low | Unclear | n/a | Unclear | Low | Unclear | -1 | 0 | 0 | 0 | Low | 血清ルテイン濃度(μmol/L) | 0.330 ± 0.404 | 0.403 ± 0.225 | n/a | NS | 10mg/d: 0.318 ± 0.251 20mg/d: 0.301 ± 0.225 | 10mg/d: 1.350 ± 0.503 20mg/d: 1.876 ± 0.907 | n/a | 10mg/d, 20mg/dともに p<0.05 | n/a | 10mg/d, 20mg/dともに p<0.05 |
| 288 | RCT | Unclear | Unclear | Unclear | Unclear | n/a | Unclear | Unclear | Unclear | 0 | 0 | 0 | 0 | Low | 血清ルテイン濃度(μmol/L) | 0.35 ± 0.13 | 0.36 ± 0.07 | n/a | NS | 6mg/d: 0.36 ± 0.12; 12mg/d: 0.33 ± 0.12; | 6mg/d: 0.61 ± 0.18 12mg/d: 0.73 ± 0.36 | n/a | 6mg/d:p<0.01 12mg/d:p<0.001 | n/a | 6mg/d:p<0.01 12mg/d:p<0.001 |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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。

| | |
|-------------|---|
| 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。ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。 |
| 対象 | 目の黄斑部の健康が気になる成人男女 |
| 介入 | ルテインの摂取 |
| 対照 | プラセボ、ルテイン非摂取群 |

*各項目の評価は High="高(-2)", Unclear="中/疑い/不明(-1)", Low="低(0)"の3段階
 まとめは High="高(-2)", Unclear="中/疑い/不明(-1)", Low="低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 n/a=not available,記載無し; NS=no significant; 有意差なし

| | |
|-------|------------------|
| アウトカム | 黄斑色素密度 (MPOD)の変動 |
|-------|------------------|

| 個別研究 | バイアスリスク | | | | | | | | 選択的 アウトカム 報告 | まとめ | 非直接性 | | | | | 各群の前後の値 | | | | | | | 介入群 vs 対照群 平均差 | p値 | | | |
|------|-----------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------------|---------------------|-----|--------------------|-----|------|----|-----------|---------|------------------------------------|--|--|------------|---|---|--|------------------------------|--|-----------|---|---------|--|
| | ランダム 化 | 割り付けの 隠蔽 | 参加者 | 盲検性 バイアス | 盲検性 バイアス | ITT, FAS, PPS | 不完全 アウトカ ムデータ | 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 | | |
| 119 | RCT | Unclear | Low | Low | Unclear | n/a | Unclear | Low | Unclear | 0 | 0 | 0 | 0 | Low | MPOD (0.25, 0.5, 1.0, 3.0) | 単位(log units) 0.25 ° 0.50 ± 0.19; 0.5 ° 0.41 ± 0.14 1.0 ° 0.27 ± 0.17; 3.0 ° 0.08 ± 0.09 | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | NS | | 単位(log units) 0.25 ° 0.48 ± 0.18; 0.5 ° 0.39 ± 0.15 1.0 ° 0.33 ± 0.18; 3.0 ° 0.11 ± 0.10 | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | n/a 図のみ | n/a 図のみ | 0.25 ° p< 0.001; 0.5 ° p< 0.001; 1.0 ° p< 0.005; 3.0 ° NS p=0.103 |
| 121 | RCT | Unclear | Unclear | Low | Unclear | n/a | Unclear | Low | Unclear | -1 | 0 | 0 | 0 | Low | MPOD | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | NS | | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | n/a (図のみ) | 10mg/d :p<0.05 20mg/d :p<0.05 | n/a | ルテイン投与量とMPOD変化量との間に正の相関あり (R=0.022, p=0.048) |
| 157 | RCT | Low | Unclear | Low | Low | n/a | Unclear | Low | Unclear | 0 | 0 | 1 | 0 | Unclear | MPOD (ラマン分光法 RRSおよび単波長自家蛍光法AFIで測定) | RRS :4.747 ± 691 AFI: 0.610 ± 0.080 | RRS :5.076 ± 712 AFI: 0.593 ± 0.100 | n/a | (全員) RRS有意差なし P=0.0768-0.9080 AFI有意差なし p=0.4522-0.7467 (高度近視なし) RRS 有意差なし p=0.2143-0.6640 (高度近視あり) RRS有意差なし p=0.0553-0.4994 | RRS:4832 ± 503; AFI: 0.623 ± 0.060 (高度近視なし集団) RRS 5372 | RRS 5972 ± 795; AFI 0.720 ± 0.061 (高度近視なし集団) RRS 7576 | 全員: 20%上昇 高度近視なし集団: 40%上昇 | (全員) RRS有意差なし p=0.0561-0.0817 AFI有意差なし p=0.0880-0.2451 (高度近視なし) RRS有意差あり p=0.0236 (高度近視あり) RRS 有意差なし p=0.7341-0.9317 | n/a | 全体: なし RRS p=0.1613; AFI p=0.2603 (高度近視あり) RRSに有意差あり p=0.0373 (高度近視なし) RRSに有意差なし P = 0.2942 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

エビデンス総体の質評価シート

商品名: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。ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。 |
| 対象 | 目の黄斑部の健康が気になる成人男女 |
| 介入 | ルテインの摂取 |
| 対照 | プラセボ、用量依存各群比較 |

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

n/a: not available記載なし NS:no significant有意差なし

エビデンス総体

| 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) | 各群の前後の値 | | | | | | 介入群 vs 対照群 平均差 | 介入群 平均差 | 介入群 平均差 | 介入群 vs 対照群 平均差 | コメント |
|-----------------|------------|---------|------|-----|------|---------------|------------|------------------------------------|--|--|---------|---|--|---------------------------------|--|-------------------|--|------|
| | | | | | | | | 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) | | | | | |
| 血清ルテイン量 | RCT/3 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 血清ルテイン濃度 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | 抽出した3報全てで肯定的な結果であった。 | |
| | | | | | | | | 血清ルテイン濃度 | 0.330 ± 0.404 | 0.403 ± 0.225 | NS | 10mg/d: 0.318 ± 0.251 20mg/d: 0.301 ± 0.225 | 10mg/d: 1.350 ± 0.503 20mg/d: 1.876 ± 0.907 | n/a | n/a | | | |
| | | | | | | | | 血清ルテイン濃度 | 0.35 ± 0.13 | 0.36 ± 0.07 | NS | 6mg/d: 0.36 ± 0.12 12mg/d: 0.33 ± 0.12 | 6mg/d: 0.61 ± 0.18 12mg/d: 0.73 ± 0.36 | n/a | n/a | | | |
| 黄斑色素密度(MPOD)の変動 | RCT/3 | -1 | 0 | -1 | -1 | 0 | - | MPOD (0.25, 0.5, 1.0, 3.0) | 単位(log units) 0.25 ° 0.50 ± 0.19; 0.5 ° 0.41 ± 0.14 1.0 ° 0.27 ± 0.17; 3.0 ° 0.08 ± 0.09 | n/a | n/a | n/a | 単位(log units) 0.25 ° 0.48 ± 0.18; 0.5 ° 0.39 ± 0.15 1.0 ° 0.33 ± 0.18; 3.0 ° 0.11 ± 0.10 | n/a | n/a (図のみ) | n/a 図のみ | 抽出した2報において肯定的な結果。 高度近視の有無による層別解析を実施し、症状なしの群で肯定的な結果。 | |
| | | | | | | | | MPOD | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a (図のみ) | 10mg/d : p<0.05 20mg/d : p<0.05 | | | |
| | | | | | | | | MPOD (ラマン分光法 RRSおよび単波長自家蛍光法AFIで測定) | RRS :4.747 ± 691 AFI: 0.610 ± 0.080 | RRS :5.076 ± 712 AFI: 0.593 ± 0.100 | n/a | RRS:4832 ± 503; AFI: 0.623 ± 0.060 (高度近視なし集団) RRS 5372 | RRS 5972 ± 795; AFI 0.720 ± 0.061 (高度近視なし集団) RRS 7576 | 全員: 20%上昇 高度近視なし集団: 40%上昇 | (全員) RRS有意差なし p=0.0561-0.0817 AFI有意差なし p=0.0880-0.2451 (高度近視なし) RRS有意差あり p=0.0236 (高度近視あり) RRS 有意差なし p=0.7341-0.9317 | | | |
| コントラスト感度の変動 | RCT/2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | - | コントラスト感度 | Mesopic 2.5 ° (log) 1.70 ± 0.11 Photopic 2.5 ° 1.69 ± 0.16 | Mesopic 2.5 ° (log) 1.72 ± 0.25 Photopic 2.5 ° 1.71 ± 0.20 | n/a | Mesopic 2.5 ° (log) 1.69 ± 0.15 Photopic 2.5 ° 1.69 ± 0.17 | Mesopic 2.5 ° (log) 1.98 ± 0.23 Photopic 2.5 ° 1.99 ± 0.13 | n/a | p<0.05 | 抽出した2報において肯定的な結果。 | | |
| | | | | | | | | コントラスト感度 | 2.5 ° 1.83 ± 0.16 | 2.5 ° 1.81 ± 0.17 | n/a | 低用量群(6mg/d) 2.5 ° 1.78 ± 0.17 高用量群(12mg/d) 2.5 ° 1.91 ± 0.10 | 低用量群(6mg/d) 2.5 ° 1.91 ± 0.10 高用量群(12mg/d) 2.5 ° 1.83 ± 0.14 | n/a | n/a | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-------|----|----|----|----|---|---|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----|---|--|-----|--------|---------------------------|
| グレア感度の変動 | RCT/2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | - | グレア感度 | Mesopic 2.5 ° 1.66 ± 0.10 | Mesopic 2.5 ° 1.70 ± 0.23 | n/a | Mesopic 2.5 ° 1.71 ± 0.28 | Mesopic 2.5 ° 1.85 ± 0.15 | n/a | p<0.05 | 抽出した2報のうち、1報は肯定的だが、1報は否定的 |
| | | | | | | | - | グレア感度 | 2.5 ° 1.69 ± 0.21 | 2.5 ° 1.65 ± 0.23 | n/a | 低用量群(6mg/d) 2.5 ° 1.71 ± 0.21 高用量群(12mg/d) 2.5 ° 1.74 ± 0.23 | 低用量群(6mg/d) 2.5 ° 1.74 ± 0.23 高用量群(12mg/d) 2.5 ° 1.66 ± 0.21 | n/a | n/a | |
| 視力 | RCT/2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | - | 裸眼視力 最良矯正視力 | 裸眼視力0.70 ± 0.51 最良矯正視力0.046 ± 0.15 | 裸眼視力0.70 ± 0.54 最良矯正視力0.050 ± 0.18 | n/a | 低用量群(6mg/d) 裸眼視力0.79 ± 0.42 最良矯正視力0.042 ± 0.12 高用量群(12mg/d) 裸眼視力0.76 ± 0.29 最良矯正視力0.019 ± 0.13 | 低用量群(6mg/d) 裸眼視力0.76 ± 0.29 最良矯正視力0.019 ± 0.13 高用量群(12mg/d) 矯正視力0.65 ± 0.47 最良矯正視力-0.023 ± 0.10 | n/a | n/a | 抽出した2報のうち、1報は肯定的だが、1報は否定的 |
| | | | | | | | - | 薄明視コントラスト視力 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

今回のシステマティックレビューでは、どのアウトカムでも結果の量的な統合は行っていない。本来は各アウトカムごとに統合した数値を表記すべきであるが、参考のためにV-11aと同様に、研究ごとの数値を記載して質評価シートを作成したものである。

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ため注意すること。

| | |
|----------------|--------------------------|
| リサーチ クエスチョン | ルテインを摂取して、視機能が改善するか？ |
| P | 健康者および初期の加齢性黄斑変性 (AMD)患者 |
| I(E) | ルテインのみを含有するサプリメント摂取 |
| C | プラセボ、ルテイン非摂取群 |

| | |
|-----------------|---|
| O1 | 血清ルテインレベルの改善 |
| バイアスリスク のまとめ | 1. 選択バイアス:ランダム化のプロセスについてRisk of bias assessment の結果では、3件のRCTすべてsequence generationの記載がなく、concealmentも1文献にのみ記載されていた。そのため、選択バイアスの影響は不明である。 2. 盲検性バイアス:3件のRCT中1件で盲検化バイアスのリスクが不明である。それ故、盲検化バイアスの影響は不明である。 3. 症例減少バイアス: どのRCTもITT分析の記述がない。脱落例の理由が記載されていた文献は1件のみで、症例減少バイアスの影響は不明である。 4. 選択的アウトカム:どのRCTでも選択的報告のリスクは低く、バイアスの可能性は小さい。 |
| 非直接性の まとめ | 1. 研究対象:組み込んだ研究は、すべて健康者と初期AMD患者を対象としており、この点で、組み込んだ研究の対象者と今回のターゲットとなる集団は一致している。そのため、非直接性バイアスの問題は小さいと考える。ただし「健康者」として、Ma 2009 (ID288)は日常的にコンピュータ画面を長時間見ている者を対象としており、代表性についてバイアスが生じる可能性はある。 2. 介入の違い:抽出した3件のRCTは、すべてルテインのみを含むサプリメントを評価しており、他の有効成分を含むサプリメントなどは除外されている。そのため、介入の違いによるバイアスの可能性は小さい。用量はおおむね10-20mgの範囲に収まっている。 3. 比較の違い:全てルテインのみを含有するサプリメントとプラセボを直接比較しており、バイアスの可能性は小さい。 4. アウトカム測定の違い:3件のRCTともに血清ルテインレベルをアウトカム指標にとっており、バイアスの可能性は小さい。 |
| 非一貫性その 他のまとめ | 抽出した3文献について、いずれも被験者数は多くないものの、血清ルテイン濃度はルテイン投与で有意に改善されていた。総体として、ルテインによる血清ルテインレベル改善(上昇)効果は肯定できると考える。 用量の一貫性に関しては、おおむね10-20mg/dが用いられており、バイアスの可能性は少ないと考える。 |
| コメント | 症例数が少なく、投与量や介入の特性、人種差などさまざまな不均質性が認められたため、定量的な統合は行わなかった。ある程度の不精確性の存在は研究の限界として認めるべきと考えた。今後、国内での前向き試験の実施が望まれる。 |

| | |
|-----------------|---|
| O2 | 黄斑色素密度 (MPOD)の改善 |
| バイアスリスク のまとめ | 1. 選択バイアス:ランダム化のプロセスについてRisk of bias assessment の結果では、sequence generation、concealmentそれぞれ3つのRCT中1文献にのみ記載されていた。そのため、選択バイアスの影響は不明である。 2. 盲検性バイアス:3件のRCTいずれも盲検化の記述があり、盲検化バイアスの可能性はやや低い。 3. 症例減少バイアス: どのRCTもITT分析の記述がない。脱落例の理由が記載されていた文献もなく、症例減少バイアスの影響は不明である。 4. 選択的アウトカム:3件のRCTいずれも選択的報告のリスクは低く、バイアスの可能性は小さい。 |
| 非直接性の まとめ | 1. 研究対象:組み込んだ研究は、すべて健康者と初期AMD患者を対象としており、この点で、組み込んだ研究の対象者と今回のターゲットとなる集団は一致している。そのため、非直接性バイアスの問題は小さいと考える。ただし「健康者」として、Yao 2013 (ID119)は運転者のみを対象としており、代表性についてバイアスが生じる可能性はある。 2. 介入の違い:抽出した3件のRCTは、すべてルテインのみを含むサプリメントを評価しており、他の有効成分を含むサプリメントなどは除外されている。そのため、介入の違いによるバイアスの可能性は小さい。用量も10-20mgの範囲に収まっている。 3. 比較の違い:ルテインのみを含有するサプリメントとプラセボを直接比較しており、バイアスの可能性は小さい。 4. アウトカム測定の違い:3件のRCTともにMPODをアウトカム指標にとっており、バイアスの可能性は小さい。 |
| 非一貫性その 他のまとめ | 抽出した4文献について、いずれも被験者数は多くないものの、MPODはルテイン投与で有意に改善されていた。Yao 2013では、0.25° から1.0° までに関しルテイン群はプラセボ群と比較してMPODの改善幅が有意に大きく、3.0° では有意でなかった。Huang 2013では、ルテイン投与量とMPOD改善量に正の弱い相関が見られた ($r=0.22, p<0.05$)。日本人を対象とした試験であるTanito 2012では、強度近視のないサブグループについてのみ、ラマン分光法 (RRS)でのMPOD改善量が有意に大きくなった。総体として、ルテインによるMPOD改善効果は肯定できると考える。 用量の一貫性に関しては、すべておおむね10-20mg/dが用いられており、バイアスの可能性は少ないと考える。 |
| コメント | 症例数が少なく、投与量や介入の特性、人種差などさまざまな不均質性が認められたため、定量的な統合は行わなかった。ある程度の不精確性の存在は研究の限界として認めるべきと考えた。今後、国内での前向き試験の実施が望まれる。 |

| | |
|-----------------|--|
| O3 | MPOD以外の視機能関連アウトカムの改善 |
| バイアスリスク のまとめ | 1. 選択バイアス:ランダム化のプロセスについてRisk of bias assessment の結果では、concealmentについて3つのRCT中1文献にのみ記載されていた。sequenceの記載はない。そのため、選択バイアスの影響は不明である。 2. 盲検性バイアス:3件のRCTのうち盲検化の記述は1件のみで、盲検化バイアスの可能性は不明である。 3. 症例減少バイアス: どのRCTもITT分析の記述がない。脱落例の理由が記載されていた文献もなく、症例減少バイアスの影響は不明である。 4. 選択的アウトカム:視機能評価のために設定されたアウトカムはコントラスト感度・グレア感度・視力・矯正視力など多岐にわたり、カバーする項目も異なる。同一項目について複数の条件下で測定されることも多く(コントラスト感度やグレア感度など)、バイアスの可能性はやや大きい。 |

| | |
|-------------|--|
| 非直接性のまとめ | <p>1. 研究対象: 組み込んだ研究は、すべて健常者と初期AMD患者を対象としており、この点で、組み込んだ研究の対象者と今回のターゲットとなる集団は一致している。そのため、非直接性バイアスの問題は小さいと考える。ただし「健常者」として、Yao 2013 (ID119)は運転者のみを、Ma 2009 (ID288)は日常的にコンピュータ画面を長時間見ている者を対象としており、代表性についてバイアスが生じる可能性はある。</p> <p>2. 介入の違い: 抽出した3件のRCTは、すべてルテインのみを含むサプリメントを評価しており、他の有効成分を含むサプリメントなどは除外されている。そのため、介入の違いによるバイアスの可能性は小さい。用量も6-20mgの範囲に収まっている。</p> <p>3. 比較の違い: ルテインのみを含有するサプリメントとプラセボを直接比較しており、バイアスの可能性は小さい。</p> <p>4. アウトカム測定の違い: 視機能評価のために設定されたアウトカムはコントラスト感度・グレア感度・視力・矯正視力など多岐にわたり、カバーする項目も異なる。同一項目について複数の条件下で測定されることも多く(コントラスト感度やグレア感度など)、バイアスの可能性はやや大きい。</p> |
| 非一貫性その他のまとめ | <p>抽出した3文献について、いずれも被験者数は多くないものの、一部の視機能関連アウトカムがルテイン投与で有意に改善されていた。Yao 2013ではコントラスト感度 (contrast sensitivity)およびグレア感度 (Glare sensitivity)が評価されており、2.5°で有意な改善を見た。Ma 2009での一元配置分散分析の結果でも、コントラスト感度2.5°の数値に関し、投与群間で有意差があった。ルテイン低用量群 (6mg/d)では、コントラスト感度2.5°および6.3°が投与前よりも有意に改善した (p<0.05)。ルテイン高用量群 (12mg/d)では、0.7°以外のすべてのコントラスト感度 (1.0°, 1.6°, 2.5°, 4.0°, 6.3°)について投与前よりも有意に改善した (p<0.05)。</p> <p>Ma 2009とKvansakul 2006では視力 (visual acuity)が評価されていた。裸眼視力 (UCVA)および最良矯正視力 (BSCVA)ともに、ルテイン高用量群 (12mg/d)のみでベースラインの数値と変化量との間に負の相関があった。なおUCVA・BSCVAは、数値が小さいほど視力が悪いことを示している。Kvansakul 2006では、コントラスト視力評価 (contrast acuity assessment)により測定した視力が、ルテイン投与によって有意に改善していた。測定度数によっては有意差が見られないこと、被験者数が限定されていることなどの限界は考慮すべきであるが、総体としてはルテインの視機能改善効果は肯定できると結論した。</p> <p>用量の一貫性に関しては、すべておおむね6-20mg/dが用いられており、また6mg/dと12mg/dの比較 (Yao 2013)ではバイアスの可能性は少ないと考える。</p> |
| コメント | <p>症例数が少なく、投与量や介入の特性、人種差などさまざまな不均質性が認められたため、定量的な統合は行わなかった。ある程度の不精確性の存在は研究の限界として認めるべきと考えた。今後、国内での前向き試験の実施が望まれる。</p> |
| | |
| 04 | 重篤な有害事象はない。 |

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。

商品名:ルテイン

1.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。

ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。」

2.研究レビューの結果

健常者と疾病に罹患していない者(初期の加齢黄斑変性が認められる者)に対しての臨床研究を対象として検索した結果、6件のRCT文献(海外5件、日本国内1件)がスクリーニングを通過した。バイアスリスクを検討した結果、最終的なデータ抽出の対象は5件となった。5件のRCT文献を精査した結果、血清ルテイン濃度の増加、黄斑色素密度の増加、コントラスト感度の改善に有意差がみられるとする記述が一貫としてみられた。また、抽出した文献でのルテインの1日用量は6.0mg-20mgであった。

5件の文献のルテイン用量の検証では、用量依存性を示したRCTがあること、国内の日本人を対象としたRCTでの1日用量が10mgであることから、日本人への有効投与量としては1日10mg-20mgを採用した。

3.研究レビュー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

研究レビューでは、ルテインを1日あたり10-20mg摂取した際、血清ルテイン濃度の増加、黄斑色素密度の増加、コントラスト感度の改善の3つのアウトカムで肯定的な結果が得られた。

機能性表示として「本品にはルテインが含まれます。ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、

目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。」と表示するにあたり、黄斑色素密度の増加及びコントラスト感度の改善を機能性表示の根拠として採用した。

黄斑色素密度が増えることは、レビュー結果そのものであり、コントラスト感度の改善により目の主たる機能である視覚機能が改善することから目の黄斑部の健康的な機能が維持されている。

以上より、今回の表示する機能性には科学的な根拠が存在している。

【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。