

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

## 1. 製品概要

商品名	ディアナチュラゴールド 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。ルテインは眼の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力 <sup>*</sup> を維持することが報告されています。 <sup>*</sup> 見る力とは視覚機能（色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアにものを見る力）のことです。

## 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<sup>注1</sup>。
- （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<sup>注1</sup>。
- （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（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<sup>注2</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- 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<sup>注2</sup>。

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<sup>注3</sup>。

文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。

文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。

参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。

各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。

各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

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<sup>注3</sup>。

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：**

本届出商品：ディアナチュラゴールド ルテインに含有する機能性関与成分ルテインによる眼の視覚機能増進に関する研究レビュー

**商品名：**ディアナチュラゴールド 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。ルテインは眼の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力\*を維持することが報告されています。\*見る力とは視覚機能（色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアにもものを見る力）のことです。

**作成日：**2015年3月27日

**届出者名：**アサヒフードアンドヘルスケア株式会社  
代表取締役社長 唐澤 範行

**抄 録**

**(ア) 目的**

ルテインの「眼の視覚機能に対する効果」に関して、リサーチクエスチョンを「成人健常者に（P）、ルテインを摂取させると（I）、プラセボと比較して（C）、眼の視覚機能が増進するか？（O）」と設定して、研究レビューを実施した。

**(イ) 方法**

プロトコルを事前に作成し実施した。英語及び日本語の文献を対象として、メタアナリシス（以下MA）、システムティックレビュー（以下SR）、無作為化コントロール試験（以下RCT）を対象に検索を行った。絞り込んだ文献に関して、Mind s 診療ガイドライン作成の手引き2014（福井次矢・山口直人監修，医学書院）に基づいて、各文献及び研究全体におけるバイアスリスク、非直接性、評価項目におけるエビデンスの強さと重要度などを評価した。

**(ウ) 結果**

MA，SRは採用文献がなく、RCTは6報が採用された。6報いずれもプラセボ対照RCTであり、質の高い文献であった。バイアスリスクの評価では、6報中5報のバイアスリスクは低く、1報は中程度であった。黄斑色素の増加に関しては、ルテイン10～20mg／日摂取の5報すべてで肯定的結果が得られた。視覚機能（コントラスト感度：色の濃淡を判別する力及びグレア感度：まぶしい光の中でもクリアにもものを見る力）の増加に関しては、ルテイン20mg／日摂取の文献1報で肯定的結果が得られた。

**(エ) 結論**

本研究レビューを総合的に評価した結果、成人健常者がルテイン20mg/日を摂取した場合、黄斑色素光学密度の増加及びコントラスト感度の増加に有効であることが示された。黄斑色素は網膜に有害なブルーライトを遮光して網膜を保護することが知られており、ルテイン20mg/日摂取は眼の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力を維持する機能があると考えられる。

## 1. はじめに

### (1) 論拠

米国ではDSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) 法に基づいて食品への機能性表示が認められており、ルテインは下記の通り眼の健康に関して機能性表示例がある [食品機能性表示ラベルは、米国国立衛生研究所 (NIH) からオンライン公開されているDSLDB (Dietary Supplement Label Database) に収載がある]。

<米国DSHEA法に基づく食品機能性表示例>

- Antioxidant phytonutrient helps protect the retina and macula of the eye. (抗酸化栄養素は目の網膜や黄斑を保護するのに役立つ)
- A dietary supplement to support eye health. (眼の健康をサポートするサプリメント)
- Supports macular function and overall eye health. (黄斑機能と眼全体の健康をサポートする)
- Helps support vision health. (視力の健康をサポートする)

### (2) 目的

しかしながら、成人健常者を対象としてルテインの「眼の健康改善」に関して総合的に評価した研究レビューはない。そこで、リサーチクエスチョンを「成人健常者に (P)、ルテインを摂取させると (I)、プラセボと比較して (C)、眼の視覚機能が増進するか? (O)」と設定して、研究レビューを実施した。

## 2. 方法

### (1) プロトコールと登録

はじめにMinds診療ガイドライン作成の手引き2014 (福井次矢, 山口直人監修, 医学書院, 2014) を参考にプロトコールを作成し実施した [26. (機能性に係る添付資料)]。プロトコールは未登録である。

### (2) 適格基準

研究特性は、リサーチクエスチョン「成人健常者に (P) ルテインを摂取させると (I) プラセボ摂取と比較して (C) 眼の視覚機能が増進するか?」に基づいたヒト有効性試験とした。

報告の特性は、言語は外国語及び日本語、研究デザインはメタアナリシス (以

下MAと略す)、システマティックレビュー (以下SRと略す) または無作為化コントロール試験 (以下RCTと略す) とした。各データベースの検索可能な日から2015年2月16日までを対象期間とした。

### (3) 情報源

PubMed (米国国立医学図書館の国立生物科学情報センターが作成している英語を主とした外国語の生物医学文献データベース)、The Cochrane Library (コクラン共同計画が作成する英語の生物医学文献データベース)、医中誌Web (医学中央雑誌刊行会が作成する日本語の生物医学文献データベース) とした。

### (4) 検索、研究の選択、データの収集プロセス

実施者はTESホールディングス株式会社の社員とした。一次検索及び二次検索はAとBの2名により実施し、Cが適宜確認しレビューの対象文献を選定した。PubMed、The cochrane library、医中誌Webを使用して日本語及び外国語の文献を対象に、成人健常者に対するルテインの目の視覚機能の増進に関して検索を行った。その後、MA、SR又はRCTに絞り込み検索した。検索日はいずれも2015年2月16日であった。

PubMedについては、以下の検索式 (成分名, CAS No., 対象者, 機能) により文献を抽出した。

検索式: ("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND ("eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])

(※OR 及び AND: 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

その後、フィルター機能を用いてMA、SR及びRCTで絞り込み検索を行った。

filters "Meta-analysis"

filters "Systematic Review"

filters "Randomized controlled trial"

The cochrane libraryについては、以下の検索式 (成分名, 対象者) により文献を抽出した。

検索式: lutein and eye and human

(※and: 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

医中誌Webについては、以下の検索式 (成分名) により文献を抽出した。

検索式: (Lutein/TH or ルテイン/AL) (Lutein/TH or Lutein/AL)

(※or: 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

続いて、一次検索結果で得られた文献のタイトルと要旨を確認し、下記の除外基準に基づいてAが文献を選定し、Bが選定の結果について確認した。2名の選定結果が一致しない場合は、選定に関与した2名 (A及びB) が協議し、採否を決定した。さらに二次検索として、採用した文献に関してA及びBがそれぞれフルテキストの内容を確認し、除外基準に基づいて採否を決定した。2名の選定結果が一致しない場合は、Cが確認し、採否を決定した。

### (5) データ項目

評価対象文献において、文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について記載した。

### (6) 個別研究のバイアスリスク、非直接性

二次検索で選定した文献の「眼の視覚機能の増進」に関する評価指標（アウトカム）について、それぞれバイアスリスクを評価した。本レビューでは、個別の文献についてバイアス、非直接性について「高」、「中／疑い」、「低」の3段階で評価を行った。バイアスの評価項目は、選択バイアス（ランダム化、割付の隠蔽）、盲検性バイアス（参加者及びアウトカム評価者）、症例減少バイアス〔解析データセット（ITT, FAS, PPS）〕、選択的アウトカム報告、その他のバイアスについて評価した。非直接性については、対象、介入、対照、アウトカムについて評価した。バイアスリスクと非直接性について個別の項目の評価の他に、まとめとして項目全体についても同様に3段階で評価した。

### (7) 要約尺度

本レビューでは、設定したPICOより、「眼の健康改善」について、各群の前後の値、群間の差、統計学的有意差についてまとめた。

### (8) 結果の統合

本レビューにおいては、視力、視覚機能及び視覚症状のアウトカムに関する文献数はそれぞれ2報、1報及び2報で少ないこと、黄斑色素密度に関してはルテイン摂取量が10mg/日が1報、12mg/日が1報、20mg/日が2報、5, 10, 20mg/日が1報とバラバラであるため結果の統合（メタアナリシス）は実施しなかった。

### (9) 全研究のバイアスリスク、非直接性、非一貫性、エビデンス総体評価

3項目の評価項目について、対象とした文献を総合的に総括し、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）について評価した。評価は、「高」、「中／疑い」、「低」の3段階で行った。これらの評価から各評価項目のエビデンスの強さを「高」、「中」、「弱」、「非常に弱」の4段階で評価した。また、各評価項目の重要性は9段階で評価を行った（9は重要度が高く、1は低い）。

### (10) 追加的解析

本研究においては、追加的解析は未実施である。

## 3. 結果

### (1) 研究の選択

一次検索ではPubMed、The Cochrane Library、医中誌Webを対象として、検索式により66報の文献を抽出した〔別紙様式(V) - 5〕。二次検索では、MA、SRは採用文献がなく、RCTは6報が採用された〔別紙様式(V) - 6〕。採用文献および除外文献のリストを作成した

[別紙様式 (V) - 7 及び別紙様式 (V) - 8]。採用された文献は RCT 6 報であった (参考文献リスト [1] ~ [6]) であった。

## (2) 研究の特性

採用文献 6 報の内、1 報が日本人の視覚 QOL が低めの健常高齢者を対象とした文献 [参考文献 1]、1 報は健常な中国人タクシー運転手 (少なくとも 2 年間の勤務時間が 10 時間以上/日) を対象とした文献 [参考文献 2]、2 報が米国のフロリダ国際大学の健常な学生及び高齢職員を対象 [参考文献 3, 4]、1 報が米国の 60 歳代の女性を対象 [参考文献 5]、1 報が 18 ~ 45 歳の男性 (コーカサス種) を対象とした海外の文献 [参考文献 6] であった。

5 報が PubMed 由来の査読付き文献、1 報が医中誌 Web 由来の査読付き文献で、全てプラセボ対照 RCT であった。

## (3) 個別の研究の結果

### ① 視力

視力に関しては、評価している文献 2 報の内 2 報 (ルテイン 20 又は 30 mg/日 摂取の文献各 1 報) が否定的であった [参考文献 1, 2]。しかし、臨床学的には視力の向上は眼機能において重要ではないことからエビデンスの重要度は低いと考えられる。

### ② 黄斑色素光学密度の増加

黄斑色素光学密度 (以下 MPOD) は、評価している 5 報すべてで肯定的結果であった。ルテイン摂取量は、10 mg/日が 1 報 [参考文献 6]、12 mg/日が 1 報 [参考文献 5]、20 mg/日が 2 報 [参考文献 2, 3]、5、10 及び 20 mg/日の 3 濃度が 1 報 [参考文献 4] であった。

黄斑色素はルテイン、ゼアキサンチンなどのカロテノイドが主成分で酸化作用が高く、眼に有害なブルーライトを遮光して光傷害から眼を保護することが知られている [参考文献 7, 8]。また、MPOD は年齢とともに低下し、MPOD が高いと加齢黄斑変性の発症、進行リスクが低減することが知られている [参考文献 9, 10]。よって、MPOD を高めることは眼機能において臨床学的意義は高いと考えられる。

採用文献 5 報すべてにおいて、心理物理学的方法 (HFP; Heterochromatic flicker photometry) により MPOD を測定していた [参考文献 11]。この方法は、網膜中心窩に青と緑の光を交互に点滅させてちらつきを自覚するかどうかを調べる検査であり、同じ強度では、青色光は黄斑色素で吸収される分、緑色光より暗く感じ、MPOD が高いほど青と緑の差は大きくなる。

Yao ら [参考文献 2] は、120 名の健常な中国人タクシー運転手 (少なくとも 2 年間の勤務時間が 10 時間以上/日) を対象として、12 ヶ月間のルテイン 20 mg/日 (20 mg × 1 回/日) 摂取群 (60 名、男性 49 名、女性 11 名、36.5 ± 1.6 歳) とプラセボ摂取群 (60 名、男性 50 名、女性 10 名、36.9 ± 1.2 歳) の効果を RCT で比較した。MPOD は、0.25°, 0.5°, 1.0° の偏心 (eccentricity) においてプラセボ摂取に比べてルテイン摂取 6 及び 12 ヶ月後で有意に増加した (p < 0.005) ことを報告している。



Landrumら<sup>[参考文献3]</sup>は、フロリダ国際大学所属の30名の成人健常者を対象にルテイン20mg/日摂取群(10名)、プラセボ摂取群(10名)の24週間の効果をRCTで比較した。MPODの平均変化量(mAU/週)は、ルテイン摂取群で $+1.69 \pm 1.75$ 、プラセボ摂取群で $-0.75 \pm 3.03$  mAU/週であり、プラセボ摂取群に比べてルテイン摂取群で有意に増加したことを報告している。

Boneら<sup>[参考文献4]</sup>はフロリダ国際大学所属の87名の健常な学生(18-30歳)及び15名の高齢者(51-64歳)を対象として、140日間の濃度依存的なルテイン摂取(5, 10, 20mg/日)及び年齢による効果をRCTで評価した。試験群は以下の5群とした。プラセボ摂取学生群(P群:学生10名,  $22.3 \pm 3.4$ 歳)、ルテイン5mg/日摂取学生群(L5S群:学生25名,  $23.7 \pm 5.9$ 歳)、ルテイン10mg/日摂取学生群(L10S群:学生25名,  $24.2 \pm 7.9$ 歳)、ルテイン20mg/日摂取学生群(L20S群:学生25名,  $24.3 \pm 3.6$ 歳)、ルテイン20mg/日摂取高齢者群(L20H群:高齢者15名,  $56.0 \pm 4.1$ 歳)。P群、L5S群、L10S群、L20S群のMPODとルテイン摂取量の回帰分析の結果、ルテイン摂取濃度依存的にMPODが直線的に有意に増加し、ルテイン摂取量とMPOD値の間に正の相関関係があることが明らかになった(相関係数: $R^2=0.216$ ,  $p<0.0001$ )。140日間摂取後のL20S群及びL20H群でのMPODはそれぞれ $0.591 \pm 0.362$  mAU/日及び $0.132 \pm 0.532$  mAU/日で高齢者に比べて学生で有意に高値であった( $p=0.0029$ )。

Johnsonら<sup>[参考文献5]</sup>は、49名の健常な高齢女性を対象として、4ヶ月のルテイン摂取の効果をRCTで比較した。試験群はプラセボ摂取群(P群:10名,  $68 \pm 1$ 歳)、ルテイン12mg(+0.5mgゼアキサンチン含有;原料抽出時に副産物として含有)/日摂取群(L群:11名,  $65 \pm 2$ 歳)で、MPODの変化量を測定した。その結果、L群は、P群に比べて摂取2および4ヶ月後で偏心率 $3.0^\circ$ のMPODが有意に増加した( $P<0.01$ )。

Schallchら<sup>[参考文献6]</sup>は92名の男性成人健常者(18-45歳,平均年齢26歳, BMI: $18-28$  kg/m<sup>2</sup>)を対象として、ルテイン摂取群10mg/日(L群:23名,  $26.96 \pm 5.64$ 歳)、プラセボ摂取群(P群:23名,  $24.39 \pm 3.69$ 歳)の12ヶ月の効果をRCTで比較した。MPOD変化量は、P群100%に対してL群114.5%であり、P群に比べてL群で有意に増加した( $p=0.04$ )。

### ③視覚機能の改善

視覚機能についてはルテイン20mg/日摂取の肯定文献が1報であった<sup>[参考文献2]</sup>。視覚機能としてコントラスト感度及びグレア感度を測定していた。

視力は濃淡のコントラストがはっきりした指標を用いて、どの程度の細かさ(小ささ)まで区別できるか(最小分離閾)を測定するものであるが、コントラスト感度は輪郭があいまいな図形を用いて、どのくらい低いコントラストまで見えるかを測定するもので、視覚の質を評価するものである

[参考文献12]。一般の書類や標識は高コントラストで印刷されており、その認識力の評価には視力検査が適しているが、日常生活における視覚機能の評価、例えば、夕暮時や雨天時などの自動車の運転に必要な安全確認能力などの評価には、コントラストを低下させた指標によるコントラスト感度の評価が適している[参考文献13]。濃淡のコントラスト及び大きさが同じ物体を見る場合、コントラスト感度が高い方がその物体をよりクリアに見えることを示す。例えば、コントラスト感度が高い方が、夕暮時の自動車の運転中に横断歩道を渡る人を認識する力がより高いことを示す。

グレアは最近の眼科領域では、眼内光学系の異常によって視線以外からの光がまぶしさを引き起こす時、「まぶしさ」とほぼ同義に使用されるようになってきている[参考文献14]。グレア感度とは視覚機能を低下させるまぶしさに対して視覚機能がどれくらい維持されているかを測定するものである。視覚機能を低下させるまぶしさがある中で、濃淡のコントラスト及び大きさが同じ物体を見る場合、グレア感度が高い方がその物体をよりクリアに見える。例えば、グレア感度が高い方が、夜間の自動車の運転中で前方からライトを点灯した車が来ている場合に、横断歩道を渡る人を認識する力がより高いことを示す。

Yaoらは、健常な中国人タクシー運転手（少なくとも2年間の勤務時間が10時間以上/日）を対象とした試験において、コントラスト感度及びグレア感度を評価した[参考文献2]。コントラスト感度及びグレア感度は、2つの指標を簡便に同時に測定できる自動測定機器コントラストグレアテスターCGT-2000（タカギセイコー）を用いて評価した。

本機器と同じ測定原理の従来機（CGT-1000）を用いてドライアイ患者と健常者のコントラスト感度及びグレア感度を測定し、ドライアイ患者でコントラスト感度が低下していることを明らかにした試験が報告されており、その文献に本機器の測定原理の詳細が記載されている[参考文献15]。本機器は多重構造の同心二重円を視標としており、そのコントラストと大きさ（指標の視角）を変化させて、どの程度のコントラスト及び大きさまで認識できるかによってコントラスト感度を評価する。その際に背景輝度を明所、薄暮、暗所に設定し、日常生活に則した条件での評価が可能である。視標の周囲を取り囲むように8点のグレア発光器があり、グレア有り又は無しの条件でコントラスト感度が測定できる。

Yaoらは、グレア無しの条件で測定したコントラスト感度をコントラスト感度、グレア有りの条件で測定したコントラスト感度をグレア感度として示している。コントラスト感度に関しては、薄暮条件下において視野角 $2.5^{\circ}$ のコントラスト感度がプラセボ摂取に比べてルテイン $20\text{mg}$ /日摂取3、6及び12ヶ月後で有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。また、明所条件下において視野角 $2.5^{\circ}$ のコントラスト感度は、プラセボ摂取に比べてルテイン $20\text{mg}$ /日摂取6及び12ヶ月後で有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。グレア感度に関しては、薄暮条件下において視野角 $2.5^{\circ}$ のグレア感度は、プラセボ摂取に比べてルテイン $20\text{mg}$ /日摂取12ヶ月後で有意に増加したが（ $p < 0.05$ ）、明所条件下におけるグレア感度はプラセボ摂取とルテイン摂取で有意差は無かった。

#### ④視覚症状の改善

視覚症状は、対象文献2報ともに視覚QOLに関するアンケート調査により評価しており、ルテイン20mg/日摂取の肯定文献1報<sup>[参考文献2]</sup>、ルテイン30mg/日摂取の否定文献1報<sup>[参考文献1]</sup>であった。

Yaoらの肯定文献<sup>[参考文献2]</sup>では、健常な中国人タクシー運転手（少なくとも2年間の勤務時間が10時間以上/日）を対象として、ルテインを20mg/日で12ヶ月間摂取させた後に、国際的視覚QOL測定尺度であるNEI VFQ-25 (The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire)<sup>[参考文献7]</sup>の中国語版を用いて、視覚症状を評価した。その結果、運転に関連する3項目（日中の馴染みの場所での運転、夜の運転、悪路での運転）において、プラセボ摂取群に比べてルテイン摂取群で有意なスコアの改善がみられた。

一方、濱館らの肯定文献<sup>[参考文献1]</sup>では、日本人の視覚QOLが低めの健常高齢者を対象として、ルテイン30mg/日を6週間摂取後に、独自に設定した6項目（暗い所で新聞など細かい字が見えにくい、遠くが見えにくい、目がかすんで見える、目が疲れる、光を眩しく感じる、目が乾く）の100-mm視覚的評価スケール (VAS; visual analogue scale) により視覚QOLを評価した。その結果、摂取前に比べて視覚機能の低下に伴って発現する視覚症状のうち4項目（目の疲れ、光のまぶしさ、遠くの見えにくさ、総合的な視覚症状）のスコアが有意に改善したが、プラセボ摂取との比較では有意差が見られなかった。また、VDT（ビデオディスプレイ端末）光曝露時間の違いによる層別解析の結果においても、平均VDT光曝露時間が3.5時間/日以上<sup>[参考文献1]</sup>の被検者において、「目の疲れ」を含む視覚関連QOLはプラセボ摂取では全く改善がみられず、ルテイン摂取で有意な改善（ $p < 0.05$ ）を示したが、プラセボ摂取との比較では有意差が見られなかった。

#### (4) 個別研究及び全研究のバイアスリスク、非直接性、非一貫性

##### ①バイアスリスク

全ての文献でバイアスリスクは低かった。盲検性バイアスのアウトカム評価者については不明であり判断から除外した。よって全体としてのバイアスリスクの程度は低いと判断した。

##### ②非直接性

対象者はYaoらの文献<sup>[参考文献2]</sup>では、長時間勤務（1日10時間以上で少なくとも2年間継続勤務）の中国人タクシー運転手であるため非直接性を中程度と評価した。その他の文献<sup>[参考文献1, 3~6]</sup>は日本及び欧米の成人健常者であるため非直接性は軽度と評価した。介入はルテイン5~30mg/日、140日~12ヶ月であり、非直接性は中等度と判定した。試験デザインはすべてプラセボ対照無作為化コントロール試験であり、軽度と評価した。アウトカムは濱館らの文献<sup>[参考文献1]</sup>では視力及び視覚症状のみであるが、他の5報の採用文献<sup>[参考文献2~6]</sup>はすべて黄斑色素光学密度を測定していることから軽度と評価した。よって全体としての非直接性の程度は中等度と判断した。

##### ③非一貫性

アウトカムが黄斑色素光学密度である5報の文献<sup>[参考文献2~6]</sup>すべてが肯定的結果で、ルテイン摂取量は10mg/日が1報<sup>[参考文献6]</sup>、12mg/日が1報<sup>[参考文献5]</sup>、20mg/日が2報<sup>[参考文献2, 3]</sup>、5、10、20mg/日で濃度依存的効果が確認された文献が1報<sup>[参考文献4]</sup>であった。よって、黄斑色素光学密度の増加の一貫性は高かった。視覚機能の評価は、肯定的文献が1報<sup>[参考文献2]</sup>であったため非一貫性は低かった。視覚症状の評価は、肯定的文献が1報<sup>[参考文献2]</sup>、否定的文献が1報<sup>[参考文献1]</sup>であったため、非一貫性は中等度と判断した。

一方、視力に関する2報の文献の内、濱館らの文献<sup>[参考文献1]</sup>およびYaoらの文献<sup>[参考文献2]</sup>ともに否定的であり、非一貫性は高度と判断した。

#### (5) 結果の統合、追加的解析

本研究レビューでは、研究の統合及び追加的解析は未実施である。

### 4. 考察

#### (1) エビデンスの要約

アウトカムは視力、黄斑光学密度、視覚機能、視覚症状の4つあり、それぞれに関して下記の通り、エビデンスの強さと重要性を評価した。

視力は否定文献2報<sup>[参考文献1, 2]</sup>であったことから、エビデンスの強さはD(非常に弱)と評価し、臨床的には眼機能において視力は重要性が低いことから重要性は2と評価した。濱館らの文献<sup>[参考文献1]</sup>では視力の回復を評価しているが、プラセボ群では摂取前後で有意な変化が認められず、ルテイン群では摂取前後で有意に改善したが、群間での有意差はなかった。視力は小数視力で評価しており、方法に若干の問題を認めると考えられ、MPODの評価もしていないことから評価項目に問題があると考えられる。一方、Yaoらの文献<sup>[参考文献2]</sup>では、調査開始時に良好眼を採用し、10gMAR視力で評価していた。本文献ではMPOD、視覚機能は良好な結果が得られたことから、視力とMPOD、視覚機能は必ずしも関連しないことが示された。

MPODは複数の研究グループにより実施されたヒト試験文献5報<sup>[参考文献2~6]</sup>すべてで肯定的結果が得られたため、エビデンスの強さはA(強)と評価し、黄斑光学密度の低下は加齢黄斑変性の原因になることが報告されていることから重要性は8と評価した。ルテイン摂取量は5~20mg/日であったが、プラセボ摂取群と比較して明確に黄斑光学密度の増加がみられた摂取量は10mg/日以上であった。摂取期間は140日~12ヶ月であった。

視覚機能は肯定文献1報<sup>[参考文献2]</sup>で、コントラスト感度、グレア感度でプラセボに比べてルテイン20mg/日摂取群で有意な改善がみられ、文献の質は高いと考えられたが、肯定文献が1報のみであること、対象者が長時間勤務の中国人タクシー運転手であったことから、エビデンス強度はC(弱)と評価した。一方、コントラスト感度、グレア感度は視覚の質を評価することができ、臨床学的に視覚機能において重要な指標であることから重要性は9と評価した。

視覚症状は肯定文献1報<sup>[参考文献2]</sup>、否定文献1報<sup>[参考文献1]</sup>であったため、エビデンス強度はC(弱)と評価した。視覚QOLは視覚機能の評価するための重要な指標であるが、質問票による自覚症状の評価であることから重要性は7と評価した。ルテイン摂取量及び摂取期間は、肯定文献で20mg/日、12

ヶ月間、否定文献で30mg/日、6週間であった。否定文献でも、平均VDT (ビデオディスプレイ端末) 光曝露時間が3.5時間未満又は3.5時間/日以上で層別解析した結果では、いずれの場合も「目の疲れ」に関してプラセボ摂取と比べてルテイン摂取で改善傾向 (平均VDT光曝露時間が3.5時間/日未満の場合;  $p = 0.059$ , 平均VDT光曝露時間が3.5時間/日以上の場合;  $p = 0.052$ ) を示したことから、摂取期間が短期であったことが、プラセボ摂取との比較で有意差が見られなかった要因の一つであると考えられる。

## (2) 限界

本レビューでは、アウトカムレベルやレビューレベルで限界となる項目は認められなかった。ただし、成人健常者を対象としたヒト試験のアウトカムは多くが黄斑光学密度に留まっているため、今後はコントラスト感度、グレア感度などの視覚機能に関して数多くの検証が望まれる。また、日本人を対象とした試験は1報でアウトカムは視力及び視覚症状のみであったことから、日本人成人健常者を対象として黄斑光学密度や視覚機能を評価するヒト試験が望まれる。

## (3) 結論

本研究レビューでは、リサーチクエスチョンを「成人健常者に (P)、ルテインを摂取させると (I)、プラセボと比較して (C)、眼の視覚機能が増進するか (O) ?」として、RCT研究を主な対象として、日本語文献及び海外文献の検索を行い評価した。その結果、ルテイン10~20mg/日摂取によりプラセボ摂取に比べてMPODすなわち黄斑色素が増加すること、及びルテイン20mg/日の摂取によりプラセボ摂取に比べて視覚機能としてコントラスト感度及びグレア感度が高まることが示された。

網膜中の黄斑部色素は、網膜に傷害をもたらすブルーライトを遮光して、網膜を保護する作用が報告されている<sup>[13]</sup>。よって、研究レビューの結果からルテインは眼の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力を維持することが明らかになった。

## 5. スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは届出者であるアサヒフードアンドヘルスケア株式会社からTESホールディングス株式会社へ実施を委託し、作成の対価として委託料を支払っているため、届出者と実施者の間に経済的利益相反が存在する。それ以外の個人的及び組織的利益相反はない。

## 6. 各レビューワーの役割

本研究レビューはTESホールディングス株式会社の社員3名で行った。

A: 博士 (学術) の学位を有し、自然科学及び人文科学分野の文献の検索や英語文献の内容について十分に理解する能力を持っており、文献の一次検索及び二次検索からまとめ作業を行った。

B: 農学士の学位、自然科学及び人文科学分野の文献の検索や英語文献の内容について十分に理解する能力を持っており、文献の一次検索及び二次検索か

らまとめ作業を行った。

C : 博士 (農学) の学位を有し、A及びBの持つ能力の他に、医学分野、統計学分野における専門知識を持っており、A及びBの検索結果の不一致時の仲裁や、レビュー結果のまとめについて作業を行った。

7. 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)

以上

## 別紙様式 (V) - 5

### データベース検索結果

商品名：ディアナチュラゴールド ルテイン

タイトル：ルテインによる目の視覚機能増進
リサーチクエスチョン：成人健常者にルテインを摂取させると、プラセボと比較して目の視覚機能が増進するか？
日付：2015/2/16
検索者：YS/FT (TESホールディングス株式会社)

#### (1) データベース：PubMed

#	検索式	文献数
#1	("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND ("eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])	509
#2	#1 AND ("meta-analysis"[filter])	1
#3	#1 AND ("Randomized controlled trial"[All Fields])	57

#### (2) データベース：The Cochrane Library

#	検索式	文献数
#1	lutein and eye and human	1

#### (3) データベース：医中誌web

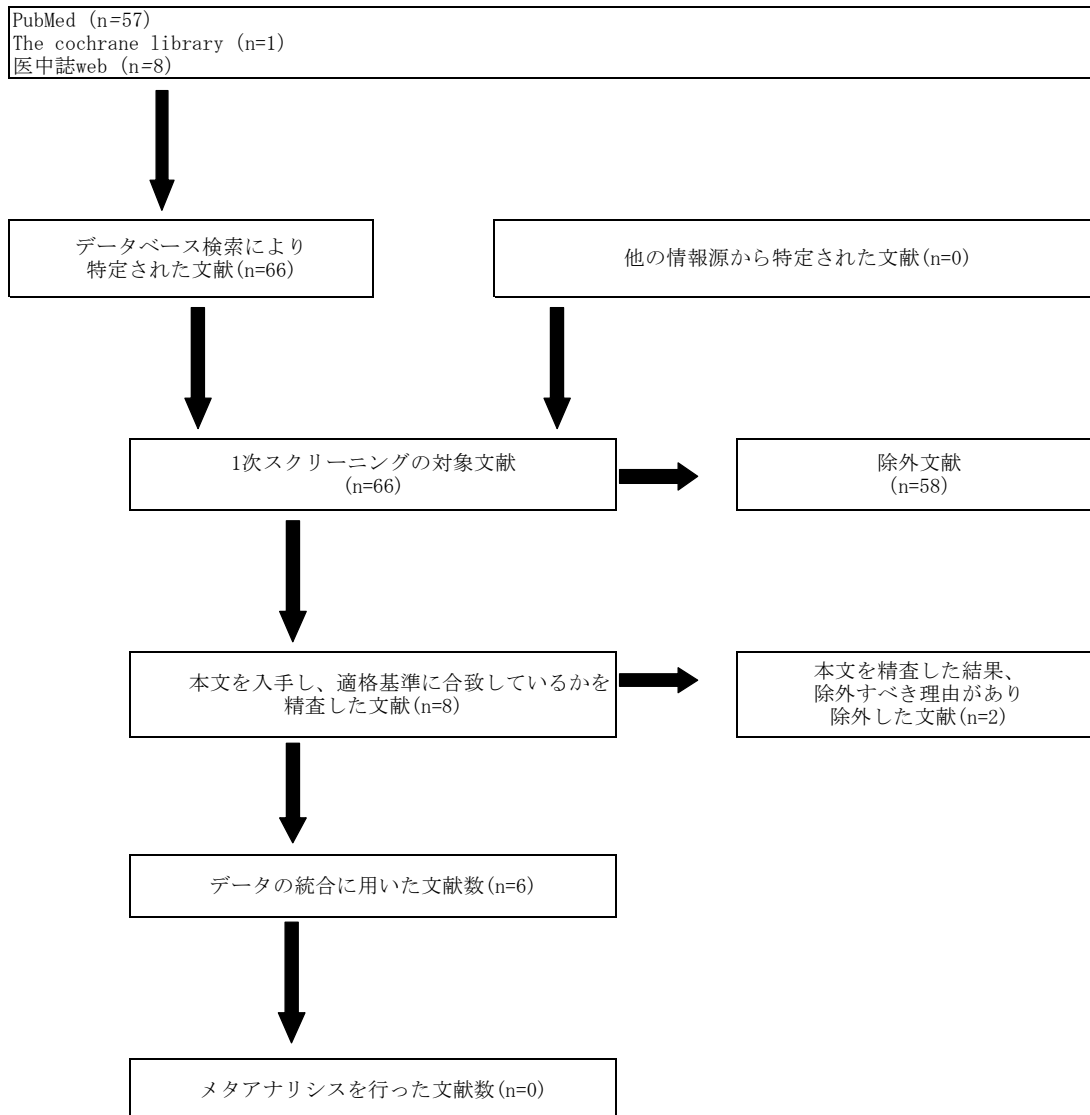
#	検索式	文献数
#1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	308
#2	(Lutein/TH or Lutein/AL)	584
#3	(Lutein/TH or ルテイン/AL) and (臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	34
#4	(Lutein/TH or Lutein/AL) and (臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	40
#5	(#3 or #4) and ((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	30
#6	((#3 or #4) and ((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)) and (PT=原著論文)	8

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．を一部改変した書式を使用。

#### 【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。

以上



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. を一部改変した書式を使用。

**【閲覧に当たっての注意】**

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。

以上



採用文献リスト

商品名：デオアチエラゴールド ルテイン

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	PRO又はPEO	セツティング (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)	対象者特性	介入(食品や機能性原料成分の種類、摂取量、介入(採択)期間等)	対照(プラセボ)	群毎の対象者特性(人数、性別、年齢、採択機関連など)	解析方式 (ITT、FAS、PPS)	主要アウトカム	副次アウトカム	著	登録の有無		
1	濱館直史ら	基礎と治療 2014, 42(8), 603-612	抗酸化能低下を改善する中量デオアチエラゴールドに含有するルテイン含有サプリメントの効果	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	成人健康者にルテインを摂取させるルテインと比較して視覚機能が改善する	医療法人健康総合病院(徳島県三好市) 眼科 (大坂)	下管期間600Lの低用量デオアチエラゴールドを12か月間摂取し、性別、年齢、視力、視覚機能	1. 320mg/日を6週間摂取し、性別、年齢、視力、視覚機能	プラセボ(油、グリセリン、ビタミンE、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンK、ビタミンB12、ビタミンB6、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB5、ビタミンB7、ビタミンB9、ビタミンB10、ビタミンB11、ビタミンB12、ビタミンB13、ビタミンB14、ビタミンB15、ビタミンB16、ビタミンB17、ビタミンB18、ビタミンB19、ビタミンB20、ビタミンB21、ビタミンB22、ビタミンB23、ビタミンB24、ビタミンB25、ビタミンB26、ビタミンB27、ビタミンB28、ビタミンB29、ビタミンB30、ビタミンB31、ビタミンB32、ビタミンB33、ビタミンB34、ビタミンB35、ビタミンB36、ビタミンB37、ビタミンB38、ビタミンB39、ビタミンB40、ビタミンB41、ビタミンB42、ビタミンB43、ビタミンB44、ビタミンB45、ビタミンB46、ビタミンB47、ビタミンB48、ビタミンB49、ビタミンB50、ビタミンB51、ビタミンB52、ビタミンB53、ビタミンB54、ビタミンB55、ビタミンB56、ビタミンB57、ビタミンB58、ビタミンB59、ビタミンB60、ビタミンB61、ビタミンB62、ビタミンB63、ビタミンB64、ビタミンB65、ビタミンB66、ビタミンB67、ビタミンB68、ビタミンB69、ビタミンB70、ビタミンB71、ビタミンB72、ビタミンB73、ビタミンB74、ビタミンB75、ビタミンB76、ビタミンB77、ビタミンB78、ビタミンB79、ビタミンB80、ビタミンB81、ビタミンB82、ビタミンB83、ビタミンB84、ビタミンB85、ビタミンB86、ビタミンB87、ビタミンB88、ビタミンB89、ビタミンB90、ビタミンB91、ビタミンB92、ビタミンB93、ビタミンB94、ビタミンB95、ビタミンB96、ビタミンB97、ビタミンB98、ビタミンB99、ビタミンB100)	年齢、性別、年齢、視力、視覚機能	視力、血清中心ルテイン濃度、黄斑色素光学密度、視覚機能	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	なし	有
2	Yao Y et al. (China)	Nutrition, 2013, 29(7-8), 958-964	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	成人健康者にルテインを摂取させるルテインと比較して視覚機能が改善する	上海 (中国)	クワンチン運転手(少なくとも2年間の勤務時間) 100人以上、性別、年齢、性別	ルテイン20mg/日(20mg × 1回/日)を24週間摂取し、性別、年齢、視力、視覚機能	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	有	
3	Lantrum J et al. (USA)	Acta Biochem Pol, 2012, 59(1), 157-169	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	成人健康者にルテインを摂取させるルテインと比較して血清中心ルテイン濃度と黄斑色素密度を改善する	フロリダ国際大学 (米国)	健康者、年齢記載なし、性別記載なし	ルテイン20mg/日(20mg × 1回/日)を24週間摂取し、性別、年齢、視力、視覚機能	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	有	
4	Bone RA et al. (USA)	Arch Biochem Biophys, 2010, 504(1), 50-55	Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters.	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	成人健康者にルテインを摂取させるルテインと比較して血清中心ルテイン濃度と黄斑色素密度を改善する	フロリダ国際大学 (米国)	健康な学生 (18-30歳) および高齢者 (61-64歳) 採択期間: 140日間	①ルテイン(D)12mg/日 ②ルテイン(D)10mg/日 ③ルテイン(D)20mg/日 採択期間: 140日間	植物油含有カプセル	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	有	
5	Johnson EJ et al. (USA)	Am J Clin Nutr, 2008, 87(5), 1521-1529	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	成人健康者にルテインを摂取させるルテインと比較して血清中心ルテイン濃度と黄斑色素密度を改善する	米国	健康者、女性、年齢: 63-60歳	①ルテイン(D)12mg/日 ②ルテイン(D)10mg/日 ③ルテイン(D)20mg/日 採択期間: 12か月 +採択期間: 4か月間	カプセル	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	有	
6	Schäferl W et al. (Switzerland)	Arch Biochem Biophys, 2007, 461(2), 128-135	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LIXVA (Lutein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	成人健康者にルテインを摂取させるルテインと比較して血清中心ルテイン濃度と黄斑色素密度を改善する	記載なし	92名の男性健康者 (18-45歳、平均年齢26歳、BMI: 18-28 kg/m <sup>2</sup> )	①ルテイン(D)10mg/日 ②ルテイン(D)12mg/日 ③ルテイン(D)20mg/日 採択期間: 12か月 +採択期間: 12か月	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	有	

福井次夫、山口直人監修、Mind診療ガイドライン作成の手引き2014、医学書院、2014、を一部改変した書式を使用。  
**【関連に当たっての注意】**本シートは関連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

## 除外文献リスト

商品名：ディアナチュラゴールド ルテイン

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
P1	Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH.	BMJ. 2007 Oct 13;335(7623):755	Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis	ルテイン摂取の記載なしのため
P2	Sawa M, Gomi F, Hara C, Nishida K.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Jul 29;55(8):5238-44. doi: 10.1167/iov.14-14470.	Effects of a lutein supplement on the plasma lutein concentration and macular pigment in patients with central serous chorioretinopathy.	中心性漿液性脈絡網膜症が対象のため
P3	van der Made SM, Kelly ER, Berendschot TT, Kijlstra A, Lütjohann D, Plat J.	J Nutr. 2014 Sep;144(9):1370-7. doi: 10.3945/jn.114.195503. Epub 2014 Jul 2.	Consuming a buttermilk drink containing lutein-enriched egg yolk daily for 1 year increased plasma lutein but did not affect serum lipid or lipoprotein concentrations in adults with early signs of age-related macular degeneration.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P4	Sherry CL, Oliver JS, Renzi LM, Marriage BJ.	J Nutr. 2014 Aug;144(8):1256-63	Lutein supplementation increases breast milk and plasma lutein concentrations in lactating women and infant plasma concentrations but does not affect other carotenoids.	ルテイン摂取の記載なしのため
P5	Sabour-Pickett S, Beatty S, Connolly E, Loughman J, Stack J, Howard A, Klein R, Klein BE, Meur SM, Myers CE, Akuffo KO, Nolan JM.	Retina. 2014 Sep;34(9):1757-66. doi: 10.1097/IAE.0000000000000174.	Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration.	初期の加齢黄斑変性症が対象のため
P6	Writing Group for the AREDS2 Research Group, Bonds DE, Harrington M, Worrall BB, Bertoni AG, Eaton CB, Hsia J, Robinson J, Clemons TE, Fine LJ, Chew EY.	JAMA Intern Med. 2014 May;174(5):763-71	Effect of long-chain $\omega$ 3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial.	心循環系が評価対象のため
P7	Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, Huynh N, Nicholson BP, Agrón E, Clemons TE, Bressler SB, Rosenfeld PJ, Chew EY.	Ophthalmology. 2014 Jun;121(6):1229-36	Visual acuity after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report number 5.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P8	Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL 3rd, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Friberg T, Wong WT, Rosenfeld PJ, Agrón E, Toth CA, Bernstein PS, Sperduto RD.	JAMA Ophthalmol. 2014 Feb;132(2):142-9	Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P9	Arnold C, Jentsch S, Dawczynski J, Böhm V.	Nutrition. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1412-7	Age-related macular degeneration: Effects of a short-term intervention with an oleaginous kale extract—a pilot study.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P10	Tian Y, Kijlstra A, van der Veen RL, Makridaki M, Murray IJ, Berendschot TT.	PLoS One. 2013 Aug 29;8(8):e73387	The effect of lutein supplementation on blood plasma levels of complement factor D, C5a and C3d.	血中CFD, C5a and C3dが評価対象
P11	Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group.	JAMA Ophthalmol 2013 May;15: 309(19):2005-15	Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P12	Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, SanGiovanni JP, Ferris FL, Wong WT, Agron E, Clemons TE, Sperduto R, Danis R, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Friberg TR, Rosenfeld PJ, et al.	JAMA Ophthalmol. 2013 Jul;131(7):843-50	Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P13	Arnold C, Winter L, Fröhlich K, Jentsch S, Dawczynski J, Jahreis G, Böhm V.	JAMA Ophthalmol. 2013 May;131(5):564-72	Macular xanthophylls and $\omega$ 3 long-chain polyunsaturated fatty acids in age-related macular degeneration: a randomized trial.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P14	García-Layana A, Recalde S, Alaman AS, Robredo PF.	Nutrients. 2013 Feb 15;5(2):543-51	Effects of lutein and docosahexaenoic Acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P15	Beatty S, Chakravarthy U, Nolan JM, Muldrew KA, Woodside JV, Denny F, Stevenson MR.	Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):600-6	Secondary outcomes in a clinical trial of carotenoids with coantioxidants versus placebo in early age-related macular degeneration.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P16	Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jan 17;54(1):476-81	Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin.	ルテイン摂取の記載なしのため
P17	Meagher KA, Thurnham DI, Beatty S, Howard AN, Connolly E, Cummins W, Nolan JM.	Br J Nutr. 2013 Jul 28;110(2):289-300	Serum response to supplemental macular carotenoids in subjects with and without age-related macular degeneration.	血清反応が評価対象のため

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
P18	Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F, Gibson JM.	Br J Nutri. 2013 Jun;109(11):2008-14	The effects of a lutein-based supplement on objective and subjective measures of retinal and visual function in eyes with age-related maculopathy -- a randomised controlled trial.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P19	Macular pigment imaging in AREDS2 participants: an ancillary study of AREDS2 subjects enrolled at the Moran Eye Center.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Sep 14;53(10):6178-86	Bernstein PS, Ahmed F, Liu A, Allman S, Sheng X, Sharifzadeh M, Ermakov I, Gellermann W.	試験デザインに関する文献のため
P20	Gonzalez P, Tuñon MJ, Vallejo M.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Sep 14;53(10):6178-86	Types of red cell potassium in seven Spanish native breeds of cattle	視機能の分析手法に関する文献のため
P21	Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, Xu XR, Zou ZY, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Dou HL, Lin XM.	Ophthalmology. 2012 Nov;119(11):2290-7	Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P22	AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL.	Ophthalmology. 2012 Nov;119(11):2282-9	The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1).	試験デザインに関する文献のため
P23	Ma L, Dou HL, Huang YM, Lu XR, Xu XR, Qian F, Zou ZY, Pang HL, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Lin XM.	Am J Ophthalmol. 2012 Oct;154(4):625-634	Improvement of retinal function in early age-related macular degeneration after lutein and zeaxanthin supplementation: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P24	Nolan JM, Akkali MC, Loughman J, Howard AN, Beatty S.	Exp Eye Res. 2012 Aug;101:9-15	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	プラセボ対照試験でないため
P25	Dragostinoff N, Werkmeister RM, Kaya S, Weigert G, Pemp B, Sacu S, Garhöfer G, Schmidt-Erfurth U, Schmetterer L.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Sep;250(9):1261-6	Short- and mid-term repeatability of macular pigment optical density measurements using spectral fundus reflectance.	MPOD測定手法に関する文献のため
P26	Graydon R, Hogg RE, Chakravarthy U, Young IS, Woodside JV.	Br J Nutr. 2012 Jul;108(2):334-42	The effect of lutein- and zeaxanthin-rich foods v. supplements on macular pigment level and serological markers of endothelial activation, inflammation and oxidation: pilot studies in healthy volunteers.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P27	Kawabata F, Tsuji T.	Biomed Res. 2011 Dec;32(6):387-93	Effects of dietary supplementation with a combination of fish oil, bilberry extract, and lutein on subjective symptoms of asthenopia in humans.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P28	Richer SP, Stiles W, Graham-Hoffman K, Levin M, Ruskin D, Wrobel J, Park DW, Thomas C.	Optometry. 2011 Nov;82(11):667-80	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of zeaxanthin and visual function in patients with atrophic age-related macular degeneration: the Zeaxanthin and Visual Function Study (ZVF) FDA IND #78, 973.	プラセボ対照試験でないため
P29	Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, Tedeschi M, Panozzo G, Scarpa G, Boschi G, Lo Giudice G; Carmis Study Group.	Eur J Ophthalmol. 2012 Mar-Apr;22(2):216-25	Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P30	Dani C, Lori I, Favelli F, Frosini S, Messner H, Wanker P, De Marini S, Oretti C, Boldrini A, Massimiliano C, Bragetti P, Germini C.	J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 May;25(5):523-7	Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm infants to prevent retinopathy of prematurity: a randomized controlled study.	早期乳児が評価対象のため
P31	Romagnoli C, Giannantonio C, Cota F, Papacci P, Vento G, Valente E, Purcaro V, Costa S.	J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Oct;24 Suppl 1:147-50	A prospective, randomized, double blind study comparing lutein to placebo for reducing occurrence and severity of retinopathy of prematurity.	早期乳児が評価対象のため
P32	Weigert G, Kaya S, Pemp B, Sacu S, Lasta M, Werkmeister RM, Dragostinoff N, Simader C, Garhöfer G, Schmidt-Erfurth U, Schmetterer L.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Oct 17;52(11):8174-8	Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P33	Rubin LP, Chan GM, Barrett-Reis BM, Fulton AB, Hansen RM, Ashmeade TL, Oliver JS, Mackey AD, Dimmit RA, Hartmann EE, Adamkin DH.	J Perinatol. 2012 Jun;32(6):418-24	Effect of carotenoid supplementation on plasma carotenoids, inflammation and visual development in preterm infants.	早期乳児が評価対象のため
P34	Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson EJ, Anderson EJ, Johnson CA, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ.	Arch Ophthalmol. 2010 Apr;128(4):403-11	Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P35	Bettler J, Zimmer JP, Neuringer M, DeRusso PA.	Eur J Nutr. 2010 Feb;49(1):45-51	Serum lutein concentrations in healthy term infants fed human milk or infant formula with lutein.	乳児が評価対象のため
P36	Nolan JM, O'Reilly P, Loughman J, Stack J, Loane E, Connolly E, Beatty S.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Oct;50(10):4777-85	Augmentation of macular pigment following implantation of blue light-filtering intraocular lenses at the time of cataract surgery.	ルテイン摂取の記載なしのため
P37	Moeller SM, Voland R, Sarto GE, Gobel VL, Streicher SL, Mares JA.	J Nutr. 2009 Sep;139(9):1692-9	Women's Health Initiative diet intervention did not increase macular pigment optical density in an ancillary study of a subsample of the Women's Health Initiative.	ルテイン摂取の記載なしのため

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
P38	Yagi A, Fujimoto K, Michihiro K, Goh B, Tsi D, Nagai H.	Appl Ergon. 2009 Nov;40(6):1047-54	The effect of lutein supplementation on visual fatigue: a psychophysiological analysis.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P39	Berendschot TT, Plat J, de Jong A, Mensink RP.	Br J Nutr. 2009 Jun;101(11):1607-10	Long-term plant stanol and sterol ester-enriched functional food consumption, serum lutein/zeaxanthin concentration and macular pigment optical density.	マーカーとしてのルテイン使用のため
P40	Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM.	Nutr Neurosci. 2008 Apr;11(2):75-83	Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women.	認知機能が評価対象のため
P41	Adackapara CA, Sunness JS, Dibernardo CW, Melia BM, Dagnelie G.	Retina. 2008 Jan;28(1):103-10	Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P42	Robman L, Vu H, Hodge A, Tikellis G, Dimitrov P, McCarty C, Guymer R.	Can J Ophthalmol. 2007 Oct;42(5):720-6.	Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P43	Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S; CARMIS Study Group.	Ophthalmology. 2008 Feb;115(2):324-333	Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P44	Richer S, Devenport J, Lang JC.	Optometry. 2007 May;78(5):213-9	LAST II: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls.	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P45	Cangemi FE.	BMC Ophthalmol. 2007 Feb 26;7:3	TOZAL Study: an open case control study of an oral antioxidant and omega-3 supplement for dry AMD.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P46	Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, Thompson DJ, Bone RA, Landrum JT, de Moura FF, Khachik F, Chen H, Schleicher RL, Ferris FL 3rd, Chew EY.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007Jan; 48(1): 17	Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older.	プラセボ対照試験でないため
P47	Kopsell DA, Lefsrud MG, Kopsell DE, Wenzel AJ, Gerweck C, Curran-Celentano J.	J Agric Food Chem. 2006 Oct 18;54(21):7998-8005	Spinach cultigen variation for tissue carotenoid concentrations influences human serum carotenoid levels and macular pigment optical density following a 12-week dietary intervention.	ルテイン摂取の記載なしのため
P48	Bahrami H, Melia M, Dagnelie G.	BMC Ophthalmol. 2006 Jun 7;6:23	Lutein supplementation in retinitis pigmentosa: PC-based vision assessment in a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial [NCT00029289].	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P49	Morganti P, Fabrizi G, Bruno C.	Skinmed. 2004 Nov-Dec; 3(6): 310-6	Protective effects of oral antioxidants on skin and eye function.	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P50	Breithaupt DE, Weller P, Wolters M, Hahn A.	Br J Nutr. 2004 May;91(5):707-13	Comparison of plasma responses in human subjects after the ingestion of 3R,3R'-zeaxanthin dipalmitate from wolfberry ( <i>Lycium barbarum</i> ) and non-esterified 3R,3R'-zeaxanthin using chiral high-performance liquid chromatography.	ルテイン摂取の記載なしのため
P51	Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J.	Optometry. 2004 Apr;75(4):216-30	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).	加齢性黄斑変性症患者対象のため
P52	Bartlett H, Eperjesi F.	Nutr J. 2003 Oct 10;2:12	A randomised controlled trial investigating the effect of nutritional supplementation on visual function in normal, and age-related macular disease affected eyes: design and methodology [ISRCTN78467674]	混合物として摂取しておりルテイン摂取の評価不可のため
P53	Broekmans WM, Klöpping-Ketelaars IA, Weststrate JA, Tijburg LB, van Poppel G, Vink AA, Berendschot TT, Bots ML, Castenmiller WA, Kardinaal AF.	Nutr. 2003 Mar;133(3):720-6	Decreased carotenoid concentrations due to dietary sucrose polyesters do not affect possible markers of disease risk in humans.	ルテイン摂取の記載なしのため
P54	Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein BE, Klein R, Palta M, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Feb;36(2):276-88	Serum carotenoids and tocopherols and severity of nuclear and cortical opacities.	マーカーとしてのルテイン使用のため
P55	Connolly EE et al. (Ireland)	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011, 52(12), 9207-9217.	Supplementation with all three macular carotenoids: response, stability, and safety.	合剤のため
P56	Loughman J et al. (Ireland)	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012, 53(12), 7871-7880.	The impact of macular pigment augmentation. On visual performance using different carotenoid formulations	合剤のため
C1	Evans JR, Henshaw K.	Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23; (1):CD000253. doi: 10.1002/14651858.CD000253.pub2.	Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration	ルテインの眼性疲労効果に関する文献でないため

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
I1	Masaki T, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A.	Japanese Journal of Ophthalmology. 56;(5): 488-496	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging	プラセボ対照でないため
I2	太田 勝次, 笛木 慎一郎, 鈴木 直子, 山下 慎一郎, 山田 高広	新薬と臨牀. 62;(6): 1186-1197	西洋漢方融合型サプリメントの眼精疲労への影響	合剤 (各種ベリーエキス、ルテイン、漢方) のため
I3	Kawabata F, Tsuji T.	Biomedical Research. 62;(6): 387-393	Effects of dietary supplementation with a combination of fish oil, bilberry extract, and lutein on subjective symptoms of asthenopia in humans	合剤 (魚油、ビルベリー抽出物、ルテイン) のため
I4	Lee M, Song H, An H, Yang J, Ko Y, Jung I, Joe S.	Psychiatry and Clinical Neurosciences. 64;(1): 19-27	Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study	ルテインの経口摂取に関する文献ではないため
I5	Takeda S, Masuda Y, Usuda M, Marushima R, Ueji T, Hasegawa M, Maruyama C.	Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 55;(6): 479-485	Effects of Mayonnaise on Postprandial Serum Lutein/Zeaxanthin and $\beta$ -Carotene Concentrations in Humans	ルテインの経口摂取に関する文献ではないため
I6	内田 一光, 村上 雅治	臨牀と研究. 86;(1): 132-139	魚油、ビルベリーエキス、イチョウ葉エキス、ルテイン、アスタキサンチンおよび $\beta$ -カロテン含有食品が眼精疲労に与える影響	合剤 (魚油、ビルベリーエキス、イチョウ葉エキス、ルテイン、アスタキサンチンおよび $\beta$ -カロテン含有食品) のため
I7	小林 憲忠, 倉本 雄一郎, 大塚 昌孝, 山口 和子, 金子 博司, 林 芳郎, 小川 由信, 鈴木 達夫	新薬と臨牀. 53;(7): 850-856	ルテイン・ゼアキサンチン含有食品の抗酸化作用に関する臨床試験	ルテインの眼性疲労効果に関する文献ではないため

注) 文献No.中の略語 ; P:PubMed文献, C:The Cochrane Library文献, I:医中誌web文献

**【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。

以上

## 参考文献リスト

商品名：ディアナチュラゴールド ルテイン

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	濱舘直史ら, 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, 薬理と治療, 42 (8), 603-612, 2014.
2	Yao Y et al., Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study, Nutrition, 29 (7-8), 958-964, 2013.
3	Landrum J et al., Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment, Acta Biochem Pol, 59 (1), 167-169, 2012.
4	Bone RA et al., Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters, Arch Biochem Biophys, 504 (1), 50-55, 2010.
5	Johnson EJ et al., The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation, Am J Clin Nutr, 87 (5), 1521-1529, 2008.
6	Schalch W et al., Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin—the LUXEA (Lutein Xanthophyll Eye Accumulation) study, Arch Biochem Biophys, 458 (2), 128-135, 2007.
7	Khachik F et al., Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas, Invest Ophthalmol Vis Sci, 38 (9), 1802-1811, 1997.
8	Landrum JT et al., Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment, Arch Biochem Biophys, 385 (1), 28-40, 2001.
9	Weigert G et al., Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration, Invest Ophthalmol Vis Sci, 52 (11), 8174-8178, 2011.
10	Richer S et al., 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, 75 (4), 216-229, 2004.
11	Berendschot TTJM et al., Desktop macular pigment optical density measurement; A new approach based on heterochromatic flicker photometry, Invest Ophthalmol Vis Sci, 48, 2138, 2007.
12	山出新一ら, コントラスト感度 (MTF) の考え方, 眼科, 33, 57-68, 1991.

13	野田徹, 視力・コントラスト感度, 臨床検査, 45 (12), 1534-1542, 2001.
14	平田昭, グレア, IOL&RS, 15 (1), 22-25, 2001.
15	Puell MC et al, Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eye, Acta Ophthalmol Scand, 84, 527-531, 2006.

**【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) -11a (連続変数を指標とした場合) ;アウトカム: 視力

各論文の評価シート (臨床試験) ①

商品名: ディアナチュラゴールド 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部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力*を維持することが報告されています。*見る力とは視覚機能 (色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアなものを見る力) のことです。
対象	成人健常者
介入	ルテイン摂取
対照	プラセボ摂取
アウトカム	視力

\*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段階でエビデンスの総体に反映させる

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	コメント
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																				
演館ら, 2014	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	視力 (右)	1.24±0.25	1.33±0.27	0.09±0.17	p<0.05	1.27±0.17	1.36±0.15	0.09±0.16	<0.05	NA	P=1.000	小数視力	
															視力 (左)	1.30±0.18	1.30±0.18	0.00±0.15	p>0.05	1.25±0.16	1.37±0.17	0.12±0.21	<0.05	NA	P=0.072		
Yao et al., 2013	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	視力	0.042±0.10	0.038±0.19	-0.04	p>0.05	0.038±0.16	0.036±0.24	-0.02	p>0.05	-0.04 (摂取前), -0.02 (12ヶ月後)	p>0.05	BSCVA (logMAR) 視力, 前後の値は摂取前と12ヶ月後の評価	

コメント (該当するセルに記入)

演館ら, 2014		乱数表を用いている。	ダブルブラインドの記載有								・日本人健常者	・ルテイン30mg/日, 6週間			視力は小数視力で、左右どちらも評価												
Yao et al., 2013		ランダム化との記載有	ダブルブラインドの記載有								・中国人タクシー運転手 ・勤務時間: 10時間以上/日, 2年間以上	・ルテイン20mg/日, 12ヶ月間			視力はlogMAR視力で調査開始時に良好眼を採用												

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. を一部改変した書式を使用。

【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) - 11a (連続変数を指標とした場合) ;アウトカム: 黄斑色素光学密度

各論文の質評価シート (臨床試験) ②

商品名: ディアナチュラゴールド 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部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力を維持することが報告されています。※見る力は視覚機能(色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアなものを見る力)のことです。
対象	成人健康者
介入	ルテイン摂取
対照	プラセボ摂取
アウトカム	黄斑色素光学密度

\*各項目の評価は“高(+2)”、“中/疑い(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンスの総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

個別研究	研究コード	研究デザイン	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盲検バイアス	③盲検性バイアス	④脱落減少バイアス	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	コメント			
Yao et al., 2013		ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	MPD: 0.25'	0.50±0.19	NA	NA	NA	0.48±0.18	NA	NA	NA	Fig. 2参照	p<0.001	群間有意差あり	
																	MPD: 0.5'	0.41±0.14	NA	NA	NA	0.39±0.15	NA	NA	NA	Fig. 2参照	p<0.001	群間有意差あり	
																	MPD: 1"	0.27±0.17	NA	NA	NA	0.33±0.18	NA	NA	NA	Fig. 2参照	p<0.005	群間有意差あり	
																	MPD: 3"	0.08±0.09	NA	NA	NA	0.11±0.11	NA	NA	NA	Fig. 2参照	p=0.103	群間有意差なし	
Landrum J et al. 2012		ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	MPD増加度 (mAU/週)	NA	NA	NA	0.75±3.03	NA	NA	NA	1.69±1.75	NA	2.44	p<0.05	群間有意差あり
Bone RA et al. 2010		ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	MPD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Fig. 4参照	p<0.0001	ルテイン5,10,20mg/日の摂取に關してはの用量依存性あり
Johnson EJ et al. 2008		ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	MPD	1.05±0.14	NA	NA	P<0.05	1.09±0.10	NA	NA	P<0.05	Fig. 4参照	NA	摂取前後比較でルテイン群有意差あり、プラセボ群有意差なし	
Schalch W et al. 2007		ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	MPD(0D)	0.40±0.09	NA	NA	NA	0.44±0.11	NA	NA	NA	14.5%, Table4参照	p=0.04	群間有意差あり	

コメント(該当するセルに記入)

Yao et al., 2013		乱数表を用いている。	ダブルブラインドの記載有														・中国人タクシー運転手 ・年齢時間:10時間以上/日, 2年間以上	・ルテイン 20mg/日, 12ヶ月間													
Landrum J et al. 2012		ランダム化との記載有	ダブルブラインドの記載有														・米国, 大学許願健康者	・ルテイン 20mg/日, 24週間	平均差は mAU/week												平均差は mAU/week
Bone RA et al. 2010		ランダム化との記載有	ダブルブラインドの記載有														・米国大学生健康者 ・米国, 運動健康者	・ルテイン 5,10, 20 mg/日, 140日間													ルテイン30mg/日はReference, 8/20データ
Johnson EJ et al. 2008		ランダム化との記載有	ダブルブラインドの記載有														・米国, 女性高齢健康者	・ルテイン 12mg/日, 4ヶ月間													
Schalch W et al. 2007		ランダム化との記載有	ダブルブラインドの記載有														・白人種健康者	・ルテイン 10mg/日, 12ヶ月間	MPDはプラセボ100%とした時の変化量で表示												

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. を一部改変した書式を使用。

【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) - 11a (連続変数を指標とした場合) ;アウトカム: 視覚機能

各論文の質評価シート (臨床試験) ③

商品名: ディアナチュラゴールド 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部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力 <sup>®</sup> を維持することが報告されています。※見る力とは視覚機能 (色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアにも見える力) のことです。
対象	成人健常者
介入	ルテイン摂取
対照	プラセボ摂取

\*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段階でエビデンスの総体に反映させる

アウトカム	視覚機能(コントラスト感度, グレア感度)
-------	-----------------------

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
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	IIT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ																					
Yao et al., 2013	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較	0	0	0	NA	0	0	0	0	0																		

コメント (該当するセルに記入)

Yao et al., 2013		ランダム化との記載有	ダブルブラインドの記載有																										
------------------	--	------------	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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. を一部改変した書式を使用。

【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) -13a (連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名：ディアナチュラゴールド 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部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力 <sup>*</sup> を維持することが報告されています。 <sup>*</sup> 見る力とは視覚機能(色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアにものを見る力)のことです。
対象	成人健常者
介入	ルテイン摂取
対照	プラセボ摂取

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  
 \*各項目の評価は“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

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	各群の前後の値								エビデンスの強さ	重要性	コメント
									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	介入群 vs 対照群平均差				
視力	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較/2	0	-1	0	-2	0	NA	logMAR視力と小数視力	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	D	2	否定2報
黄斑色素光学濃度(MPOD)	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較/5	0	-1	0	0	0	NA	MPOD(トータル又は偏心度別)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	8	肯定5報
視覚機能	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較/1	0	0	0	0	0	NA	コントラスト感度, グレア感度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	C	9	肯定1報
視覚症状	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較/1	0	-1	0	-1	0	NA	視覚QOL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	C	7	肯定1報, 否定1報

コメント (該当するセルに記入)

視力																			
黄斑色素光学濃度																			
眼視覚機能																			
視覚症状																			

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. を一部改変した書式を使用。

**【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。

## サマリーシート (定性的研究レビュー)

商品名 : ディアナチュラゴールド ルテイン

リサーチ クエスチョン	成人健常者にルテインを摂取させると、プラセボと比較して眼の視覚機能が増進するか？
P	成人健常者に
I	ルテインを摂取させると
C	プラセボと比較して

O 1	眼の視覚機能が増進するか？
バイアスリスクのまとめ	盲検性バイアスのアウトカム評価者については不明であり判断から除外した。全ての文献でバイアスリスクは低かったため、全体としてのバイアスリスクの程度は低いと判断した。
非直接性のまとめ	対象者はY a oら (2013) の文献 <sup>[参考文献2]</sup> では、長時間勤務 (1日10時間以上で少なくとも2年間継続勤務) の中国人タクシー運転手であるため非直接性を中程度と評価した。その他の文献は日本及び欧米の成人健常者であるため非直接性は軽度と評価した。介入はルテイン5~30mg/日、140日~12ヶ月であり、非直接性は中等度と判定した。試験デザインはすべてプラセボ対照無作為化コントロール試験であり、軽度と評価した。アウトカムは濱館ら (2014) の文献 <sup>[参考文献1]</sup> では視力及び視覚症状のみであるが、他の5報の採用文献 <sup>[参考文献2~6]</sup> はすべて黄斑色素光学密度を測定していることから軽度と評価した。よって全体としての非直接性の程度は中等度と判断した。
非一貫性その他のまとめ	<p>アウトカムが黄斑色素光学密度である5報の文献<sup>[参考文献2~6]</sup>すべてが肯定的結果で、ルテイン摂取量は10mg/日が1報、12mg/日が1報、20mg/日が2報、5、10、20mg/日で濃度依存的効果が確認された文献が1報であった。よって、黄斑色素光学密度の増加の一貫性は高かった。</p> <p>一方、視力に関する2報の文献の内、濱館ら (2014) の文献<sup>[参考文献1]</sup>およびY a oら (2013) の文献<sup>[参考文献2]</sup>ともに否定的であり、非一貫性は低いと判断した。</p> <p>視覚機能に関しては肯定的文献が1報 [Y a oら (2013)]<sup>[参考文献2]</sup>で、コントラスト感度及びグレア感度においてプラセボ摂取群に比べてルテイン20mg/日摂取群で有意な改善がみられたことから、一貫性は高いと判断した。</p> <p>視覚症状 (視覚QOL) に関しては、肯定的文献が1報 [Y a oら (2</p>

	013) ] [参考文献2]、否定的文献が1報 [参考文献1] であり、非一貫性は高いと判断した。 よって全体として非一貫性は中等度と評価した。
コメント	特になし。

福井次矢, 山口直人監修, M i n d s 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 2014. を一部改変した書式を使用。

**【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。

以上

### 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。ルテインは眼の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力\*を維持することが報告されています。※見る力とは視覚機能（色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアにものを見る力）のことです。

### 2. 機能性の関連性に関する評価

リサーチクエスションとして「成人健常者に (P)、ルテインを摂取させると (I)、プラセボと比較して (C)、眼の視覚機能が増進するか? (O)」を設定し、文献検索を行った結果、6報の文献が選抜された。6報の文献のアウトカムと文献数はそれぞれ、黄斑色素光学密度が5報、視力が2報、視覚機能が1報、視覚症状が2報であった。

黄斑色素光学密度に関する文献5報はすべて肯定的結果であり、5報中4報の文献<sup>[参考文献2, 3, 5, 6]</sup>でルテイン10~20mg/日、6週間から12ヶ月間摂取で、プラセボ摂取に比べて有意に黄斑色素光学密度が増加した。もう1報の文献<sup>[参考文献4]</sup>ではルテイン5、10及び20mg/日、140日間摂取により、ルテイン摂取量依存的に黄斑色素光学密度が増加した。ただし、プラセボ摂取群とルテイン5、10又は20mg/日の各摂取群で比較した時の有意差に関しては明確な言及がなかった。以上の結果をまとめると、黄斑色素光学密度が明確に増加したルテイン摂取量と摂取期間は、それぞれルテイン10~20mg/日、6週間~12ヶ月間であった。

視力に関しては2報中2報で否定的であった。濱館らの文献<sup>[参考文献1]</sup>では視力の回復を評価した結果、プラセボ群では摂取前後で有意な変化が認められず、ルテイン群では摂取前後で有意に改善したが、群間での有意差はみられなかった。黄斑色素光学密度を評価していないことから本レビューの目的からは外れると考えられる。一方、Yaoらの文献<sup>[参考文献2]</sup>では、調査開始時に良好眼を採用し、10gMAR視力で評価した。本文献では黄斑色素光学密度、視覚機能は良好な結果が得られたことから、視力と黄斑色素光学密度、視覚機能は必ずしも相関しないことが示された。

視覚的機能は肯定文献1報<sup>[参考文献2]</sup>で、コントラスト感度及びグレア感度でプラセボに比べてルテイン20mg/日摂取群で有意な改善がみられ、黄斑色素光学密度の増加の結果として視覚機能が増進していると考えられた。

視覚症状は肯定文献1報<sup>[参考文献2]</sup>、否定文献1報<sup>[参考文献1]</sup>であった。肯定

文献では、ルテイン20mg/日、12ヶ月間の継続摂取により黄斑色素光学密度の有意な増加、コントラスト感度及びグレア感度の有意な増加がみられており、それらと相関して視覚症状としての視覚QOLの向上が見られている。一方で、否定文献ではルテイン30mg/日、6週間の継続摂取により測定した全ての評価項目（視力、視覚QOL）で有意な効果が見られていない。視力及び視覚QOLの向上のためには長期摂取が必要であり、否定文献では摂取期間が6週間と短期であったことが、効果が見られていない原因の一つであると考えられた。

試験品の剤型は黄斑色素光学密度の評価で肯定的結果が得られた5報中1報<sup>〔参考文献4〕</sup>が植物油含有カプセル、3報は詳細不明のカプセル<sup>〔参考文献3, 5, 6〕</sup>、1報は錠剤<sup>〔参考文献2〕</sup>であった。本届出商品の剤型は植物油含有カプセルであり、黄斑色素光学密度の増加が確認された試験食品と同等と考えられた。

対象者は黄斑色素光学密度の評価で肯定的結果が得られた5報で18～80歳の欧米成人健常者であった。本届出商品を主に摂取する対象者は日本人成人健常者であるが、研究レビューの対象者である欧米国とは生活環境、特に眼の使用に対する生活環境、食生活などが類似していることから、日本人に外挿することは適切であると考えられる。

以上の結果から、ルテインの眼の視覚機能増進に関する文献調査結果の総合的評価として、本届出商品の配合量と同量のルテイン20mg/日の摂取は重大な副作用もなく、網膜の黄斑色素光学密度すなわち黄斑色素を高めること、視覚機能（コントラスト感度及びグレア感度）を維持することが明らかになった。

なお、黄斑色素光学密度を測定することにより黄斑色素量が定量できる。黄斑色素はルテイン、ゼアキサントシンなどのカロテノイドが主成分で抗酸化作用が高いこと<sup>〔参考文献7〕</sup>、また、眼に有害なブルーライトを遮光し、光傷害から眼を保護することが知られている<sup>〔参考文献8〕</sup>。また、黄斑色素光学密度が高いと加齢黄斑変性の発症、進行リスクが低減することが知られている<sup>〔参考文献9, 10〕</sup>。

よって、本届出商品に表示しようとする機能性と研究レビューとの結果に相関性が確認でき、本届出商品に機能性関与成分として配合する1日摂取目安量当たりルテイン20mgの摂取は、眼の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力を維持することに対して肯定的根拠があると考えられた。

#### 【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。

以上