

機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

1. 製品概要

商品名	ルテイン 光対策 e
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品には、ルテインが含まれます。 <u>ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、<u>眼の調子を整える機能、グレア回復（まぶしさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が報告されています。</u></u> (本資料は下線部に対応)

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）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（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- 公開データベースに事前登録している^{注1}。

（臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

□最終製品に関する研究レビュー

☑機能性関与成分に関する研究レビュー

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

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

- 当該論文を添付している。
- (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- PRISMA 声明 (2009 年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2009 年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) - 9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レ

ビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

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

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

研究レビューの方法や結果等について、

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

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

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

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

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）
（新様式・2009 準拠版）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による紫外線・ブルーライトなどの光の刺激に対する機能性に関する研究レビュー

商品名：ルテイン 光対策 e

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。ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能、グレア回復（まぶしさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が報告されています。

（本資料は下線部に対応）

作成日：2024 年 10 月 17 日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

「構造化抄録 #2（PRISMA 声明チェックリスト項目番号）」

【背景・目的】

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

ルテインの長鎖共役二重結合は可視光線から受けるエネルギーを緩衝することが定説として知られており、ルテインが蓄積した網膜細胞組織においては可視光線のエネルギーによる網膜中央部に対する刺激の保護機能の高低の指標として、黄斑色素光学密度（MPOD; Macular Pigment Optical Density）が用いられる。可視光線の中でも 380 nm～495 nm の光線（ブルーライト）は特に散乱率やエネルギーが高い。従って、本研究ではルテイン摂取による光の刺激に対する機能性を明らかにするため、健康な成人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合の MPOD の改善を代理の指標として文献を系統的にレビューし、ルテインをサプリメントとして摂取した場合に、ブルーライトなどの光の刺激から眼を守る機能性を示すのに適切な量や期間を検証した。

【方法】

PubMed で検索して得た 90 件、医中誌を検索して得た 13 件を、タイトルと抄録から健康な成人が対象でルテインに相応するサプリメントを摂取していると考えられた 6 件に絞り込んだ。さらにフルテキストを精査して最終的に 5 件

を抽出し、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査し、ルテインの摂取量と MPOD 値の改善について考察した。

【結果】

1日あたり 10-20 mg のルテインを摂取することにより可視光線から眼を守る身体組織の良好な状態への改善を示す代理である指標の MPOD 値の上昇がみられた。

【結論】

健康な成人において1日あたりルテインを 10-20 mg 摂取すると、黄斑色素量が高まり、紫外線やブルーライトなどによる光の刺激から身体組織としての眼を良好な状態に保護し、眼の調子を整える機能が期待される。

はじめに

「論拠 #3」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、卵黄あるいはマリーゴールドのような黄色花などに含まれ、自然界に広く分布している[1,2]。カロテノイドは β -カロテンやリコペンのように炭素と水素のみから構成されているカロテン類と、ルテインやゼアキサンチンのように構成元素に炭素と水素に加えて酸素原子を含むキサントフィル類に分類される[3]。カロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており(図 1)、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[3,4]。また、カロテノイドはブルーライトを吸収する性質があり、エネルギー強度の高いブルーライトによる傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[3,5-7]。

動物はカロテノイドを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体として存在し、そのままでは経口的に吸収されないが、Carboxyl ester Lipase (CEL)によって加水分解されることにより遊離型カロテノイドとなり、胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を經由して血液中に移行する[3]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサンチンが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[4]。網膜およびその中心にある黄斑には、これらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクである steroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属する StARD3[8]や glutathione S-transferase Pi isoform (GSTP-1)[9]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサンチンが蓄積される。

網膜およびその中心にある黄斑は、視機能に重要な役割を果たしている[7,10]。色彩に鋭敏な錐体細胞が高密度に存在する黄斑は、視力や色覚をはじめとする視覚の多くを担う部位である。一方、周りの網膜部分には光を受容し感知する杆体細胞が多く存在することから、光覚を司る部分と考えられている[10]。ルテイン、ゼアキサンチンおよびメソゼアキサンチンは黄斑を含む網膜に特異的に存在し、カロテノイドとして抗酸化あるいはブルーライト吸収などの性質を発

揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞などの保護に寄与することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしている[7]。なお、眼に存在するメソゼアキササンチンはルテインが異性化して生成するものと考えられ[7]、経口的に摂取したメソゼアキササンチンが眼に蓄積するというエビデンスは乏しい。以上示したように、摂取したルテインは黄斑部や網膜に移行し視機能の保護に役立つと考えられることから、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

「目的 #4」

眼の組織を光のエネルギーの刺激から保護する黄斑部位の発達は MPOD 値により評価が可能である。しかし、健康な成人を対象としてルテインの MPOD 値に対する機能性を評価した研究レビューは報告されていない。

そこで我々は、MPOD 値を指標とし、ルテインを摂取することによりブルーライトなどの光の刺激から眼を保護することをアウトカムとして、適切な管理下でプラセボを対照にルテインを摂取させた健康な成人を対象とした文献を系統的にレビューした。

方法

「プロトコールと登録 #5a,b,c」

2022年10月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。ハンドサーチは実施しなかった。また、行政資料が明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げなかった。

本研究の UMIN (University hospital Medical Information Network) 登録は行っていない。

「適格基準 #6」

健康な成人を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験で、機能性関与成分としてマリーゴールド由来のルテインを継続摂取して、ブルーライトなどの光の刺激から眼を保護する機能について評価を実施している英語または日本語の査読付き論文を選択した。

マリーゴールド由来のルテインの定義は、2006年に JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) において安全性の評価が行われたマリーゴールド由来のルテインとした。その内容は、ルテインを主体とするキサントフィルで、マリーゴールドオレオレジン进行化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分は、総カロテノイドを 80%以上、かつルテインを遊離体として 70%以上含有し、9%未満のゼアキササンチンおよび 14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。また、CAS 登録番号 127-40-2 (化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物) が主体成分である。

日本において、食用としてのルテインは食品衛生法第 11 条によりマリーゴールド色素 (既存添加物) として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素とはマリーゴールドの花から得られた、キサントフィルを主成分とするものであり、その基原・本質はマリーゴールド (*Tagetes patula* L.若しくは *Tagetes*

erecta L.又はそれらの種間雑種)の花から得られた、キサントフィルを主成分とするものと定義されている。

「情報源 #7」

PubMed および医中誌 (最終検索日: 2022 年 11 月 10 日、検索者 A, B)。消費者庁ホームページ (<https://www.caa.go.jp/>)、欧州食品安全機関 (EFSA) ホームページ (PUBLICATIONS ページ、<https://www.efsa.europa.eu/en>) においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った (最終検索日: 2022 年 11 月 10 日、検索者 A)。

「検索 #8」

下記検索式にて絞り込んだ 103 報を一次評価の対象とした。なお、検索式の詳細は別紙様式(V)-5 に記載した。

PubMed

#	検索式	文献数
1	"lutein"[MeSH Terms]	2,679
2	"macular pigment"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "pigment"[All Fields]) OR "macular pigment"[All Fields]	10,214
3	clinicaltrial[Filter]	954,604
4	#1 AND #2 AND #3	90

医中誌

#	検索式	文献数
1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	472
2	((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	1,058,983
3	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	149,786
4	(PT=原著論文)	4,146,455
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13

「研究の選択 #9a,b,c」

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

一次評価: 論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

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

評価項目と評価法: 試験デザイン、摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報を比較評価した。特に摂取量とアウトカムに着目して評価を実施した。

「データ収集のプロセス #10」

別紙様式(V)-7 に採用した文献をまとめた。また、別紙様式(V)-11a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「データ項目 #11」

データ項目は A と B が独立して行い、結果が異なる場合は C を加えて協議を行い最終的に判断した。

採用文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無について確認し、あらかじめ決められたフォーマットに記載した（別紙様式(V)-7）。

「個々の研究のバイアスリスク #12a,b,c,d」

あらかじめ決められたフォーマットに習って A と B が独立して評価し、結果が異なる場合は C を加えて協議を行い最終的に判断した（別紙様式(V)-11a）。

バイアスリスクの各項目について、本文中に十分に記述されている場合は「低 (0)」、十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、記述なし又はそれに等しい場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価し、まとめは「低 (0)」、「中 (-1)」、「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

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

「要約尺度 #13」

アウトカムの評価結果について、群間の平均差を別紙様式(V)-11a および 13a に記載した。

「結果の統合 #14a,b」

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

「全研究のバイアスリスク #15a,b,c,d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。行政資料に関しては明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げないこととした。

それ以外のバイアスリスクは、あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した（別紙様式(V)-13a、14）。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より、6 件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、最終的に 4 件を対象として抽出した。対象論文抽出ま

での流れを別紙様式(V)-6 に示した。また、採用文献リストは別紙様式(V)-7 に、二次評価にて除外した文献のリストを別紙様式(V)-8 にまとめた。

国立健康・栄養研究所ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページで「ルテイン」を入力し検索して得られたルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページで lutein を入力し検索して得られた 16 件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性 #18」

採用文献 1 は上海交通大学附属第一人民病院において 25-47 歳の健康な中国人男女ドライバー120名（男 99/女 21）を対象として行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。マリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 1 年間摂取させて（各群 60 名）、ルテインの血中濃度や MPOD 値、コントラスト感度、グレア感度、視力、視覚に関する生活の質アンケート（The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; NEI-VFQ-25）の変化を継時的に検討した。脱落者の記載はなく、ITT にて統計解析が行われた。

採用文献 2 はフロリダ国際大学において大学関係者 30 名を対象として行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。対象者の年齢や性別等の詳細は不明である。被験者を 3 群に分け、そのうち 2 群にマリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 24 週間摂取させて（各群 10 名）、ルテインの血中濃度や MPOD 値の変化を検討した。脱落者の記載はなく、ITT にて統計解析が行われた。

採用文献 3 は 18-45 歳の白人男性 92 名を対象に行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を 4 群に分け、ルテイン 10 mg を含む食品、ゼアキサンチン 12 mg を含む食品、ルテイン 10 mg とゼアキサンチン 12 mg を含む食品、プラセボ食品を 6 か月間摂取させた（各群 23 名）。その後、ルテイン 10 mg 群から選抜された 3 名にルテイン 20 mg を含む食品、ゼアキサンチン 12 mg 群から選抜された 6 名にゼアキサンチン 24 mg を含む食品、ルテイン 10 mg +ゼアキサンチン 12 mg 群から選抜された 5 名をルテイン 20 mg とゼアキサンチン 24 mg を含む食品、プラセボ群から選抜された 6 名をルテイン 10 mg とゼアキサンチン 12 mg を含む食品、新たな 10 名にプラセボ食品を 6 か月間摂取させた。ルテイン血中濃度と MPOD 値の変化を検討した。理由が記載されていない脱落者が 8 名いたため、PPS にて統計解析が行われた。

採用文献 4 はメディスン評価リサーチにおいて 20-69 歳の健康な日本人 58 名を対象に行われた、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を 2 群に分け、プラセボ食品（31 名）またはルテイン 12 mg を含む食品（27 名）を 16 週間摂取させて、ルテインの血中濃度、MPOD 値の変化を検討した。本試験では個人的な理由で 3 名が脱落し、各測定ポイントで条件の異なる測定を行った 1 名を除外され、PPS にて統計解析が行われた。

得られた文献に関する主な情報を別紙様式(V)-7 に示した。

「研究内のバイアスリスク #19」

採用文献はランダム化の手法、割り付けの方法、盲検法あるいは研究計画に

関して詳細な情報が記載されていない場合が多かった。アウトカムが体内に蓄積されたルテイン量に関連するものであるため、これらのバイアスのアウトカムに対する影響は大きくないと考えられたが、初期値の項目の中に群間の有意差があった採用文献2、対象者が男性のみであった採用文献3は、詳細が不明な部分が多いことを勘案してバイアスリスクのまとめを（中/疑い）と評価した。非直接性に関しては、対象者の詳細が不明であった採用文献2と対象者が男性のみであった採用文献3は対象の項目を（中/疑い）と評価したが、定性的な評価は可能と判断してまとめは低と評価した。

「個別の研究の結果 #20a,b」

採用文献1では、ルテイン 20 mg/日を1年間摂取することにより、MPOD 値は介入 6 か月以降にてプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。なお、著者にこの試験で使用されたルテインの規格を確認したところ、当該商品に配合するルテインの規格と同等であった。エビデンスの確実性を A とした。

採用文献2では、ルテイン 20 mg/日を24週間摂取することにより、MPOD 平均値は摂取開始12週間後から上昇する傾向が観察され、24週間後でもその傾向は継続した（0.387, 9%増）。24週後の MPOD 値の増加率（1.69 mAU/週）はプラセボ群と比較して有意に改善した。エビデンスの確実性を B とした。

採用文献3では、ルテイン 10 mg/日を6か月間摂取することにより、MPOD 値はプラセボ群と比較して有意に改善した（変化率 14.5%）。エビデンスの確実性を B とした。

採用文献4では、ルテイン 12 mg/日を16週間摂取することにより、MPOD 値がプラセボ群と比較して有意に改善した。なお、この試験で用いられたルテインは当該商品に配合するルテインと同一原料である。エビデンスの確実性を A とした。

MPOD 値は4件中4件でルテインを 10-20 mg 摂取することによりプラセボ群と比較して有意に改善した。

「全研究のバイアスリスク #22」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式(V)-13a および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約 #24」

今回レビューを行った研究は、すべての試験がランダム化比較試験であるものの、サイズが小さい試験が多く、盲検法や被験者の年齢・性別は必ずしも一致していないため、定性的システマティックレビューを実施した。10-20 mg のルテインを健康な成人が継続して摂取した場合、MPOD 値が有意に改善することが示唆された。

全ての採用文献における MPOD 値の評価方法は、心理物理学的方法 (HFP 法) である[11]。この手法は、ブルーライトと緑色光を交互に点灯させてその点滅から黄斑色素光学密度として数値化する評価方法である[11]。可視光の中でブルーライトは黄斑色素に直接届き刺激を与える（吸収される）代表的な光である[5]。

そのため光の強度が同じ場合、ブルーライトは黄斑色素に吸収され緑色光より暗く感じられることから、ブルーライト吸収能が高いほどブルーライトと緑色の点滅が大きくなり、MPOD 値も高値となる [11]。

本研究レビューの効果指標である MPOD 値とは、黄斑色素の生理的な大小を数値にしているのではなく、眼への光刺激の緩和能力を数値化したものである [11,12]。そのため、MPOD 値が高いほど、紫外線・ブルーライトの光刺激から眼を保護する能力が高いこととなる [13-18]。

以上の知見から、10-20 mg のルテインを継続摂取し MPOD が増加することにより [15-18]、黄斑を中心とする眼組織に存在するルテインの量が増加し、光の刺激から眼が保護されることが期待される。

日本人への外挿性に関しては、今回レビューした文献の中で採用文献 1 および 4 の対象がアジア人および日本人であることから、特に日本人が例外になることはないと判断した。

「限界 #25a,b」

前述したようにルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は（ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される）、サプリメントとしてルテインを追加摂取しても同様な効果は得られない可能性が想定される。また、喫煙により体内のルテインが消費されると考えられており [19,20]、喫煙等により効果が減弱する可能性がある。その他に摂取したルテインの効果を減弱させる可能性が想定される事例を以下に示す。

- 1) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど [21]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合
- 2) ルテイン結合タンパクである StARD3 が欠損しているあるいは機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない個体が存在した場合

さらに、高純度ルテイン（総カロテノイドとして 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有）は酸化されやすいため、酸化防止のため油脂で懸濁され、ルテイン含量約 20%の調整色素製剤として一般的に利用されている。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、高純度ルテイン以外のルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

「結論 #26」

健康な成人において 1 日あたりルテインを 10-20 mg 摂取すると、黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、眼の調子を整える機能が期待される。

「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 #27a,b」

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワーA、B および C はオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

- A 研究本部 (創薬科学博士) : スクリーニング、質評価、
- B 研究本部 (薬学修士) : スクリーニング、質評価
- C 研究本部 (農学修士) : 本文作成

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

文献

- [1] 吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
- [2] 宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財) 旗影会 研究報告書. (2022.1.25 閲覧). <https://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf>
- [3] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [4] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
- [5] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED 照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成 26 年 10 月 1 日版. (2022.1.25 閲覧), <https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf>
- [6] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-315.
- [7] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [8] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541-2549.
- [9] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 32-37.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学 (第 11 版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] 尾花明. 眼と皮膚における非侵襲的カロテノイド計測. *日レ医誌.* 2021; 42(2):64-70.
- [12] 追加黄斑色素スクリーナー MPS2 カタログ (2022.1.25 閲覧), http://www.metetechnica.co.jp/uimg/pdf/MPS2_cataogue_JP_pv.pdf
- [13] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo).* 2012; 2012: 424965.
- [14] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2922-2931.
- [15] Billy R. Hammond, Laura M. Fletcher, Franz Roos, Jonas Wittwer, and Wolfgang Schalch, A Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Lutein and Zeaxanthin on Photostress Recovery, Glare Disability, and Chromatic Contrast, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 8583-8589.
- [16] Hammond BR, Fletcher L, Elliott J. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to serum and retinal lutein and zeaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 476-481.
- [17] Wooten BR, Hammond BR Jr, Land RI, Snodderly DM. A practical method for measuring macular pigment optical density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:ルテイン 光対策 e

タイトル:機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による光刺激に対する機能性に関する研究レビュー
リサーチクエスチョン:健康な成人がルテインを摂取するとプラセボと比較して光の刺激から眼を保護するか
日付:2022年11月10日
検索者:A, B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	"lutein"[MeSH Terms]	2,679
2	"macular pigment"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "pigment"[All Fields]) OR "macular pigment"[All Fields]	10,214
3	clinicaltrial[Filter]	954,604
4	#1 AND #2 AND #3	90

2)医中誌

#	検索式	文献数
1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	472
2	((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	1,058,983
3	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	149,786
4	(PT=原著論文)	4,146,455
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13

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

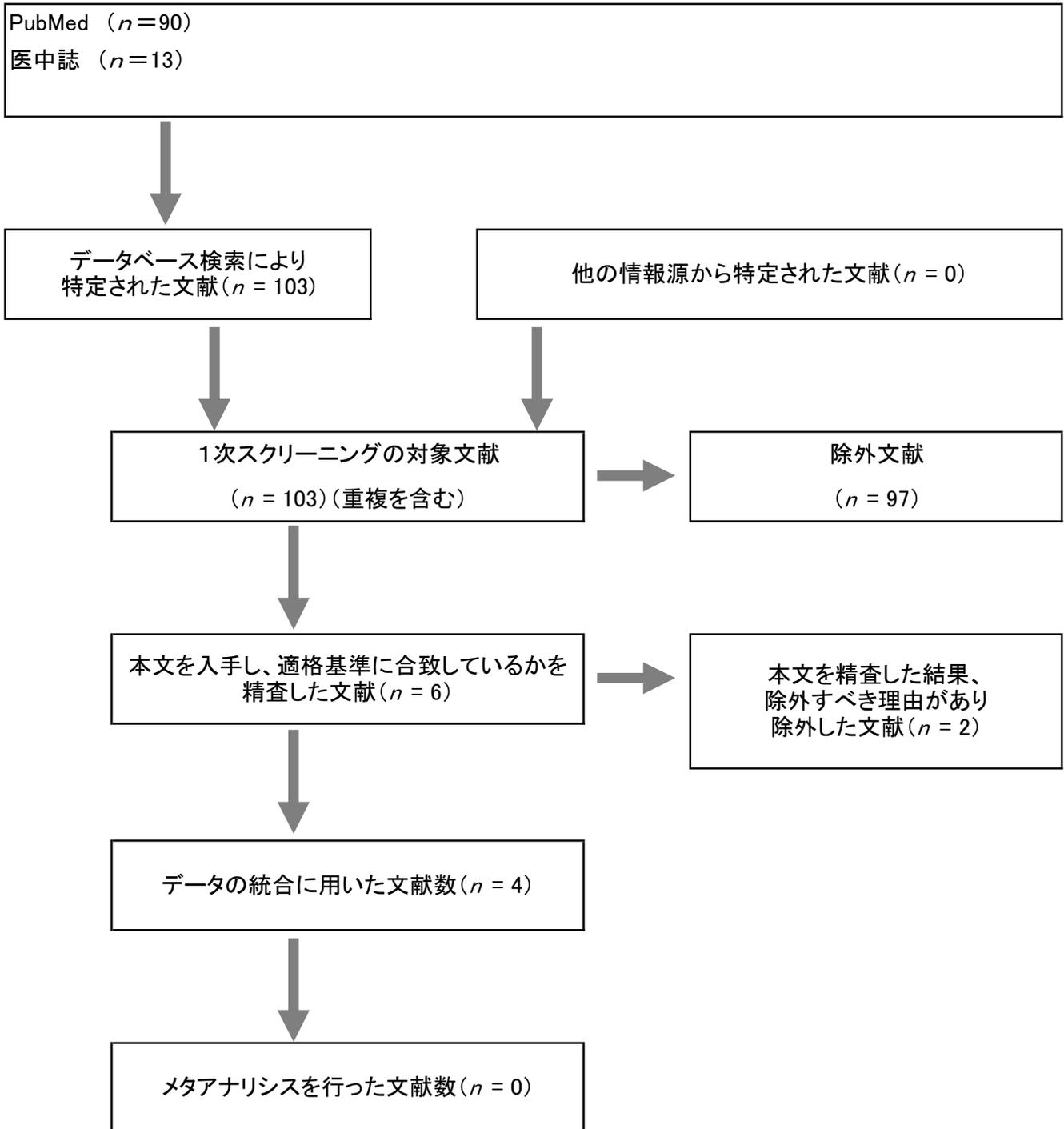
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名:ルテイン 光対策 e



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y ら 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健康な成人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(visual function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47歳 健康な成人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20 mg 1年間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT	空腹時ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度	視力 NEI-VFQ-25	なし	有
2	Landrum J ら フロリダ国際大学 米国	Acta Biochim Pol. 2012; 59: 167-169. PMID: 22428144	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 10名X3群	健康な成人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	米国 フロリダ国際大学	大学関係者ボランティア 30名	ルテイン20 mg 24週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
3	Schalch W ら DSM Nutritional Products Ltd. スイス	Arch Biochem Biophys. 2007; 458: 128-135. PMID: 17084803	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (Lutein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 23名X4群	健康な成人がルテインまたはゼアキサンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	英国 ロンドン大学ユニバーシティカレッジ	18-45歳 健康な成人白人男性 92名 (BMI18-28)	ルテイン10または20mg 6-12か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
4	Naomichi M ら (株)オムニカ 日本	Nutrients 2020; 12: 2966.	Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 介入群27名、プラセボ群31名	健康な成人男女がルテインを摂取した場合にプラセボの摂取と比較して視機能が改善するか	日本 メディスン評価リサーチ	20-69歳 健康な日本人成人男女 59名 (男19/女40; 116眼)	ルテイン12mg 16週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS	視機能(コントラスト感度、MPOD (HFP))	血中ルテイン濃度	なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト（二次スクリーニングのみ）

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Obana A	PLoS One. 2015 Oct 9;10(10):e0139257. doi: 10.1371/journal.pone.0139257. eCollection 2015.	Changes in Macular Pigment Optical Density and Serum Lutein Concentration in Japanese Subjects Taking Two Different Lutein Supplements	比較対照がプラセボでないため
2	Bone RA	Arch Biochem Biophys. 2010 Dec 1;504(1):50-5. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.019. Epub 2010 Jun 22.	Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters	アウトカムが黄斑色素量でないため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. (2022.1.25 閲覧). https://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧). https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry. 2011; 50: 2541-2549.
9	Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. Arch Biochem Biophys. 2012; 519: 32-37.
10	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
11	尾花明. 眼と皮膚における非侵襲的カロテノイド計測. 日レ医誌 2021; 42(2): 64-70.
12	追加黄斑色素スクリーナーMPS2カタログ(2022.1.25 閲覧). http://www.metotechnica.co.jp/uimg/pdf/MPS2_cataogue_JP_pv.pdf
13	Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. Scientifica (Cairo). 2012; 2012: 424965.

14	Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 2922–2931.
15	Hammond BR, Laura M. Fletcher, Franz Roos, Jonas Wittwer, and Wolfgang Schalch, A Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Lutein and Zeaxanthin on Photostress Recovery, Glare Disability, and Chromatic Contrast, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 8583–8589.
16	Hammond BR, Fletcher L, Elliott J. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to serum and retinal lutein and zeaxanthin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476–481.
17	Wooten BR, Hammond BR Jr, Land RI, Snodderly DM. A practical method for measuring macular pigment optical density. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40: 2481–2489.
18	Hammond BR, Johnson BA, George ER. Oxidative photodegradation of ocular tissues: beneficial effects of filtering and exogenous antioxidants. Exp Eye Res. 2014; 129: 135–150.
19	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 160–166.
20	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 559–565.
21	Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 240–258.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-13a【様式例 添付ファイル用】(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:ルテイン 光対策 e

対象	健康な成人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

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

*各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

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

エビデンス総体

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	エビデンスの強さ**	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)	介入群平均差			
光の刺激から身体組織としての眼を良好な状態に保護する	RCT/4	0	0	-1	0	-1	非該当	黄斑色素光学密度の充足度(MPOD)値 0.25° 0.5° 1°	0.50±0.19 0.41±0.14 0.27±0.17	約0.5 約0.4 約0.27	0 0 0 (n=60)	0.48±0.18 0.39±0.15 0.33±0.18	約0.6 約0.5 約0.4 (グラフより読み取り)	0.12 0.11 0.07 (n=60)	1年後 介入群 vs 対照群 平均差 0.25° 25%増 0.5° 28%増 1° 21%増 プラセボ群 変化なし	A	ルテイン摂取でMPOD値が有意に改善
								黄斑色素光学密度の充足度(MPOD)値 平均値	0.491±0.169	0.485±0.162	-0.75±3.03	0.354±0.108	0.387±0.124	1.69±1.75	変化率 24週間後 介入群 1.69±1.75 プラセボ群 -0.75±3.03	B	ルテイン摂取でMPOD変化率が有意に改善
								黄斑色素光学密度の充足度(MPOD)値	0.40±0.09	0.371	-0.03	0.44±0.11	0.471	0.031 プラセボ比 変化率 14%	介入群 7%増 プラセボ群 8%減 プラセボ比 変化率 14.5%	B	ルテイン摂取でMPOD値が有意に改善

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:ルテイン 光対策 e

リサーチ クエスチョン	健康な成人がルテインを摂取するとプラセボと比較して光の刺激から眼を保護するか
P	健康な成人
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボ

O1	光の刺激から身体組織としての眼を良好な状態に保護する
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法や割り付けの隠蔽の手法が記述されていない試験が含まれているが、いずれの試験もプラセボ対照ランダム化二重盲検であるため、バイアスリスクは非常に低いと評価した。
非直接性の まとめ	いずれの試験もリサーチクエスチョンに合致した試験条件であることから、非直接性は低いと評価した。なお、国籍が違うなど対象者の特性が同一とは言えないものの、それらの差異がアウトカム評価に影響することはないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	4試験中4試験で、ルテインを10-20 mg摂取することで、MPOD値がプラセボ群と比較して有意に改善したことから、非一貫性は非常に低いと評価した。
コメント	10 mg以上のルテインを継続して摂取することにより、紫外線やブルーライトなどの光刺激から眼を保護する機能が期待される。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:ルテイン 光対策 e

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

当該製品はマリーゴールド由来の高純度ルテイン(総カロテノイドとして80%以上かつルテインを遊離体として70%以上含有)を原材料として使用し、健康な成人がカプセル剤で1日あたり16 mgのルテインを摂取することを想定したサプリメントである。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的で油脂(大豆油等)で懸濁されている。

今回の研究レビューで対象とした試験においても、マリーゴールド由来の高純度ルテインが使用され、健康な成人に対して1日10-20 mgを主にカプセル剤で摂取させている。研究レビューで評価した文献では、ルテインを10-20mg摂取することにより、4報中4報でMPOD値がプラセボ群と比較して有意に改善していたことから、当該製品のルテインの摂取量は1日あたり16 mgの設定で問題ないと判断した。

機能性関与成分の基原が同一であり、原材料の規格の同等性も高いと考えられること、製品の形状も類似しており機能性関与成分の吸収性に影響を与える懸念のある成分を配合していないことなどから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。また、研究レビューの結果、日本人を対象とした研究においても機能性が確認されていることから、日本人を対象とすることは適切であると判断した。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ルテインについて

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、活性酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[1,2]。また、スマートフォンなどのVDT機器で強く発せられるブルーライトを吸収する性質があり、エネルギー強度の高いブルーライトによる傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[1,3-5]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ生体内に広く分布するが、網膜およびその中心にある黄斑にはルテインに高い親和性を有するタンパクが高発現しており[6]、網膜に運ばれてきたルテインが蓄積される。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や桿体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[7]。黄斑や網膜にルテインを蓄積させることは、抗酸化あるいは青色光吸収などの性質を発揮して、紫外線・ブルーライトなどの光刺激から目を保護し、眼の調子を整える機能として考えられる[5,8,9]。

光刺激からの目の保護について

ブルーライトとは、太陽光やVDT端末が発する光刺激の1つであり、心理物理学的方法(HFP法)で測定されたMPOD値とは黄斑色素の目への光刺激の緩和能力を数値化したものである[10,11]。ルテインを継続摂取した場合に、この装置を用いて観測されるMPOD値が上昇したときは可視光線が発するエネルギーの吸収性が高くなったと判断できる。したがって、ルテインを摂取することによりMPOD値が適切な値に上昇した個体においては、MPOD値が高いほど、紫外線・ブルーライトの光刺激から目を保護する能力が高いこととなる[12-17]。

まとめ

以上により、研究レビューのアウトカム「光の刺激から身体組織としての眼を良好な状態に守る」と当該製品に表示しようとする機能性「ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から目を保護し、眼の調子を整える機能が報告されています。」は関連性が高く、表示する機能性は適切であると判断した。

【SRの限界】

次のような場合、SRの結果が反映されないと考えられる。

- 1) 緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っている場合(ルテイン10 mgはホウレンソウ100 g相当と推定される)。
- 2) 喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[18,19]。
- 3) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[20]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。
- 4) ルテイン結合タンパクであるStARD3Iになんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

文献

[1] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.

- [2] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
- [3] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧),
<https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf>
- [4] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-315.
- [5] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [6] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541-2549.
- [7] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [8] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo).* 2012 ;2012: 424965.
- [9] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2922-2931.
- [10] 追加黄斑色素スクリーナーMPS2カタログ(2022.11.10 閲覧),
http://www.mettechnica.co.jp/uimg/pdf/MPS2_cataogue_JP_pv.pdf
- [11] 尾花明. 眼と皮膚における非侵襲的カロテノイド計測. *日レ医誌.* 2021; 42(2):64-70.
- [12] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo).* 2012; 2012: 424965.
- [13] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2922-2931.
- [14] Billy R. Hammond, Laura M. Fletcher, Franz Roos, Jonas Wittwer, and Wolfgang Schalch, A Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Lutein and Zeaxanthin on Photostress Recovery, Glare Disability, and Chromatic Contrast, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 8583-8589.
- [15] Hammond BR, Fletcher L, Elliott J. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to serum and retinal lutein and zeaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 476-481.
- [16] Wooten BR, Hammond BR Jr, Land RI, Snodderly DM. A practical method for measuring macular pigment optical density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 2481-2489.
- [17] Hammond BR, Johnson BA, George ER. Oxidative photodegradation of ocular tissues: beneficial effects of filtering and exogenous antioxidants. *Exp Eye Res.* 2014; 129: 135-150.
- [18] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160-166.
- [19] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 559-565.
- [20] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci.* 2008; 4: 240-258.

【閲覧に当たっての注意】

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

機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

1. 製品概要

商品名	ルテイン 光対策 e
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品には、ルテインが含まれます。 <u>ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能、グレア回復（まぶしさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が報告されています。</u> (本資料は下線部に対応)

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）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（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- 公開データベースに事前登録している^{注1}。

（臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

□最終製品に関する研究レビュー

☑機能性関与成分に関する研究レビュー

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

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

- 当該論文を添付している。
- (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- PRISMA 声明 (2009 年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2009 年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) - 9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レ

ビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

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

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

研究レビューの方法や結果等について、

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

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

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

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

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）
（新様式・2009 準拠版）

標題：機能性関与成分マリーゴールド由来の高純度ルテイン摂取によるコントラスト感度に対する機能性に関するシステマティックレビュー

商品名：ルテイン 光対策 e

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。ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能、グレア回復（まぶしさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が報告されています。

（本資料は下線部に対応）

作成日：2024年10月17日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

「構造化抄録 #2（PRISMA 声明チェックリスト項目番号）」

【背景・目的】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布しているが、眼の黄斑部や虹彩に蓄積されたルテインは視機能に重要な役割を担っていると考えられており、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。本研究では健康な成人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合のコントラスト感度を指標として文献を系統的にレビューし、ルテインをサプリメントとして摂取した場合に機能性を示す適切な量を検証することを目的とした。

【方法】

PubMed で検索して得た 33 件および医中誌を検索して得た 13 件を、タイトルと抄録から健康な成人が対象でルテインに相応するサプリメントを摂取していると考えられた 5 件に絞り込んだ。さらにフルテキストを精査して最終的に 2 件を抽出し、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査し、コントラスト感度の改善について考察した。

【結果】

1 日あたり 6-20 mg のルテインを摂取することによりコントラスト感度が改善した。

【結論】

健康な成人において1日あたりルテインを6-20 mg 摂取することで、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能が期待される。

はじめに

「論拠 #3」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、卵黄あるいはマリーゴールドのような黄色花などに含まれ、自然界に広く分布している[1,2]。カロテノイドは β -カロテンやリコペンのように炭素と水素のみから構成されているカロテン類とルテインやゼアキサントンのように構成元素に炭素と水素に加えて酸素原子を含むキサントフィル類に分類される[3]。カロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており（図1）、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[3,4]。また、カロテノイドはブルーライトを吸収する性質があり、エネルギー強度の高いブルーライトによる傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[3,5-7]。

動物はカロテノイドを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体として存在し、そのままでは経口的に吸収されないが、Carboxyl ester Lipase (CEL)によって加水分解されることにより遊離型カロテノイドとなり、胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を経由して血液中に移行する[3]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサントンが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[4]。網膜およびその中心にある黄斑には、これらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクである steroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属する StARD3[8]や glutathione S- transferase Pi isoform (GSTP-1)[9]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサントンが蓄積される。

網膜およびその中心にある黄斑は視機能に重要な役割を果たしている[7,10]。色彩に鋭敏な錐体細胞が高密度に存在する黄斑は、視力や色覚をはじめとする視覚の多くを担う部位である。一方、周りの網膜部分には光を受容し感知する杆体細胞が多く存在することから、光覚を司る部分と考えられている[10]。ルテイン、ゼアキサントンおよびメソゼアキサントンは黄斑を含む網膜に特異的に存在し、カロテノイドとして抗酸化あるいはブルーライト吸収などの性質を発揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞などの保護に寄与することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしている[7]。なお、眼に存在するメソゼアキサントンはルテインが異性化して生成するものと考えられ[7]、経口的に摂取したメソゼアキサントンが眼に蓄積するというエビデンスは乏しい。以上示したように、摂取したルテインは黄斑部や網膜に移行し視機能の保護に役立つと考えられることから、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

黄斑の健康状態に影響される視機能のひとつにコントラスト感度が報告され

ている[11]。コントラスト感度とは、見ようとするものとその背景の輝度の差を小さくしていった時に識別できる、はっきりとした輪郭を持たず、しかも濃淡の差も少ない模様を識別する能力を示す[12]。

コントラスト感度は健康なヒトにおいてもブルーライトによる色収差(chromatic aberration)と呼ばれる色ずれや大気中あるいは眼球中の光の散乱によって低下し、濃淡判別力と輪郭判別力が低下する[7]。従って、コントラスト感度が低下すると、濃淡判別力が低下し対象物がかすんで見え(かすみ)、また輪郭判別力が低下すると対象物がぼやけて見える(ぼやけ)[13,14]。視覚は人間の情報入力の8-9割を占めるとの報告もあり[15]、コントラスト感度の低下は生活の質の低下につながると考えられる。

「目的 #4」

ヒトがルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度あるいは視機能や抗酸化能に対する影響は、これまでに多くの研究がなされている。しかしながら、健康な成人が視機能の維持や向上を目的としてルテインをサプリメントとして摂取する場合の適切な量や質を示す系統的なレビューはなされていない。そこでコントラスト感度を指標として文献を系統的にレビューし、健康な成人が視機能の維持や向上のためにサプリメントとしてルテインを摂取する場合に機能性を示す適切な量を検証することを目的として本研究を行った。

方法

「プロトコールと登録 #5a,b,c」

2022年11月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。ハンドサーチは実施しなかった。また、行政資料が明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げなかった。

本研究のUMIN (University hospital Medical Information Network) 登録は行っていない。

「適格基準 #6」

健康な成人を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験で、機能性関与成分としてマリーゴールド由来のルテインを継続摂取して、コントラスト感度の評価を実施している英語または日本語の査読付き論文を選択した。

マリーゴールド由来のルテインの定義は、2006年のJECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) において安全性の評価が行われたマリーゴールド由来のルテインとした。その内容は、ルテインを主体とするキサントフィルで、マリーゴールドオレオレジン进行けん化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分は、総カロテノイドを80%以上、かつルテインを遊離体として70%以上含有し、9%未満のゼアキサンチンおよび14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。また、CAS登録番号127-40-2(化学式C₄₀H₅₆O₂の化合物)が主体成分である。日本において、食用としてのルテインは食品衛生法第11条によりマリーゴールド色素(既存添加物)として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素とはマリーゴールドの

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

「情報源 #7」

PubMed および医中誌 (最終検索日: 2022 年 11 月 10 日、検索者 A, B)。消費者庁ホームページ (<https://www.caa.go.jp/>)、欧州食品安全機関 (EFSA) ホームページ (PUBLICATIONS ページ、<https://www.efsa.europa.eu/en>) においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った (最終検索日: 2022 年 11 月 10 日、検索者 A)。

「検索 #8」

下記検索式にて絞り込んだ 46 報を一次評価の対象とした。なお、検索式の詳細は別紙様式(V)-5 に記載した。

PubMed

#	検索式	件数
1	“lutein”[MeSH Terms]	2,679
2	“contrast media”[Pharmacological Action] OR “contrast media”[MeSH Terms] OR (“contrast”[All Fields] AND “media”[All Fields]) OR “contrast media”[All Fields] OR “contrast”[All Fields] OR “contrasted”[All Fields] OR “contrasting”[All Fields] OR “contrastive”[All Fields] OR “contrastively”[All Fields] OR “contrastiveness”[All Fields] OR “contrastivity”[All Fields] OR “contrasts”[All Fields]	1,256,221
3	“hypersensitivity”[MeSH Terms] OR “hypersensitivity”[All Fields] OR “sensitive”[All Fields] OR “sensitively”[All Fields] OR “sensitives”[All Fields] OR “sensitivities”[All Fields] OR “sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “sensitivity”[All Fields]	2,509,189
4	clinicaltrial[Filter]	954,604
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	33

医中誌

#	検索式	件数
1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	472
2	((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	1,058,983
3	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	149,786
4	(PT=原著論文)	4,146,455
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13

「研究の選択 #9a,b,c」

研究の選択において、一次評価と二次評価は、ともに A と B が独立して実施

した。その後、2人で照合して、一致していない文献については両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、Cに判断を委ねた。

一次評価：論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

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

評価項目と評価法：試験デザイン、摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報を比較評価した。特に摂取量とアウトカムに着目して評価を実施した。

「データ収集のプロセス #10」

別紙様式(V)-7に採用した文献をまとめた。また、別紙様式(V)-11aに、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、AとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、Cに判断を委ねた。

「データ項目 #11」

データ項目はAとBが独立して行い、結果が異なる場合はCを加えて協議を行い最終的に判断した。

採用文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無について確認し、あらかじめ決められたフォーマットに記載した（別紙様式(V)-7）。

「個々の研究のバイアスリスク #12a,b,c,d」

あらかじめ決められたフォーマットに習ってAとBが独立して評価し、結果が異なる場合はCを加えて協議を行い最終的に判断した（別紙様式(V)-11a）。

バイアスリスクの各項目について、本文中に十分に記述されている場合は「低 (0)」、十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、記述なし又はそれに等しい場合は「高 (-2)」の3段階で評価し、まとめは「低 (0)」、「中 (-1)」、「高 (-2)」の3段階で評価した。

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

「要約尺度 #13」

アウトカムの評価結果について、群間の平均差を別紙様式(V)-11a および 13a に記載した。

「結果の統合 #14a,b」

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

「全研究のバイアスリスク #15a,b,c,d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。行政資料に関しては明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げないこととした。

それ以外のバイアスリスクは、あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した（別紙様式(V)-13a、14）。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より、5件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、最終的に2件を対象として抽出した。対象論文抽出までの流れを別紙様式(V)-6に示した。また、採用文献リストは別紙様式(V)-7に、二次評価にて除外した文献のリストを別紙様式(V)-8にまとめた。

国立健康・栄養研究所ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページで「ルテイン」を入力し検索して得られたルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページで lutein を入力し検索して得られた16件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性 #18」

採用文献1は上海交通大学附属第一人民医院において25-47歳の健康な中国人男女ドライバー120名（男99/女21）を対象として行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。マリーゴールド由来のルテイン20mgを含む食品あるいはプラセボ食品を1年間摂取させて（各群60名）、ルテインの血中濃度やMPOD値、コントラスト感度、グレア感度、視力、視覚に関する生活の質アンケート（The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; NEI-VFQ-25）の変化を継時的に検討した。脱落者の記載はなく、ITTにて統計解析が行われた。

採用文献2は北京大学公衆衛生学院においてコンピューターディスプレイを長時間使用する22-30歳の健康な中国人男女37名を対象に行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を3群に分け、ルテイン6mg（12名）または12mg（13名）を含む食品あるいはプラセボ食品（12名）を12週間摂取させて、ルテインの血中濃度やコントラスト感度、グレア感度、視力の変化を検討した。脱落者はなく、ITTにて統計解析が行われた。

得られた文献に関する主な情報を別紙様式(V)-7に示した。

「研究内のバイアスリスク #19」

採用文献はランダム化の手法、割り付けの方法、盲検法あるいは研究計画に関して詳細な情報が記載されていない場合が多かったが、結果に対して特に大きく影響するバイアスはないと判断した。

「個別の研究の結果 #20a,b」

採用文献1ではコントラスト感度を0.64°、1.0°、1.6°、2.5°、4.0°、6.3°の6視角で測定した。ルテイン20 mg/日を1年間摂取することにより、薄明視条件(mesopic)でのコントラスト感度は介入3か月後に2.5°で改善し、6か月以降では1.6°-6.3°が改善した。明順応視条件(photopic)でのコントラスト感度は介入6か月後に1.6°と2.5°で改善し、介入1年後では1.0°-6.3°で改善した。2.5°のコントラスト感度は、mesopicとphotopicどちらもプラセボ群と比較して有意な改善であった。また、ルテインの血中濃度は摂取開始1か月後から有意な上昇が認められ、1年後においては約1 μmol/L(163%増)まで上昇した。なお、著者にこの試験で使用されたルテインの規格を確認したところ、当該商品に配合するルテインの規格と同等であった。エビデンスの確実性をAとした。

採用文献2では、コントラスト感度は、0.64°、1.0°、1.6°、2.5°、4.0°、6.3°の6視角で測定を行った。ルテイン6 mg群では摂取開始から12週間後に2.5°と6.3°の摂取前より有意に改善し、なかでも2.5°はプラセボ群との比較で有意な改善であった。ルテイン12 mg群では1.0°から6.3°の感度が摂取前と比較して有意に向上した。また、ルテイン6 mg/日または12 mg/日を12週間摂取することにより、ルテイン血中濃度がプラセボ群と比較して有意に上昇した(6 mg群:0.61 μmol/L,69%増、12 mg群:0.73 μmol/L,121%増)。エビデンスの確実性をBとした。

なお、コントラスト感度とは、見ようとするものとその背景の輝度の差を小さくしていった時に識別できる最少閾値を測定したものであり、はっきりとした輪郭を持たず、しかも濃淡の差も少ない模様を識別する能力を示す[12]。全ての採用文献において二重輪の視標を用いて、その視標の大きさと輝度を変化させて測定されたコントラスト感度が指標として用いられている。視標の大きさは輪の直径に基づく視角で表現され、視角が大きいほど視標は大きくなる[14]。健康なヒトのコントラスト感度の測定感度は視標サイズとして1.6-2.5°付近で最大となり[12,14]、視標サイズが比較的大きい2.5-6.3°における測定の再現性に優れることが確認され[15]、2.5°付近で測定されたコントラスト感度が真の閾値に近いことが示唆されている。

コントラスト感度は2件中2件でルテインを1日あたり6-20 mg摂取することにより有意に改善した。

「全研究のバイアスリスク #22」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式(V)-13aおよび14にまとめた。

考察

「エビデンスの要約 #24」

今回レビューを行った研究は、すべての試験がランダム化比較試験であるものの、サイズが小さい試験が多く、盲検法や被験者の年齢・性別は必ずしも一致していないため、定性的システマティックレビューを実施した。その結果、6-20

mg のルテインを健康な成人が継続して摂取した場合、コントラスト感度が有意に改善することが示唆された。

コントラスト感度は健康な成人においてもブルーライトによる色収差 (chromatic aberration) と呼ばれる色ずれや大気中あるいは眼球中の光の散乱によって低下すると考えられ[7,18-20]、コントラスト感度が低下した場合は濃淡判別力の低下から対象物がかすんで見え (かすみ)、または、輪郭判別力が低下により対象物がぼやけて見える (ぼやけ) ことがある [13,14]。網膜にあるルテインはブルーライトを吸収する性質があることから、ブルーライトによって生じるコントラスト感度の低下を改善すると考えられる[18-20]。

以上の知見から、6-20 mg のルテインを健康な成人が継続して摂取することにより、黄斑を含む網膜に蓄積したルテインがブルーライト吸収などの性質を発揮して、色収差や光の散乱などを抑制することにより、コントラスト感度を改善し、ぼやけやかすみを緩和してくっきり (くっきり：物の姿や形が非常にはっきりとしているさま/デジタル大辞泉・小学館) 見る力を改善することが期待される。

日本人への外挿性に関しては、日本人を対象とした試験で肯定的な結果が得られていること、残りの 1 報の採用文献も被験者がアジア人であることから、特に日本人が例外になることはないと判断した。

「限界 #25a,b」

前述したようにルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は (ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される)、サプリメントとしてルテインを追加摂取しても同様な効果は得られない可能性が想定される。また、喫煙により体内のルテインが消費されると考えられており[21,22]、喫煙等により効果が減弱する可能性がある。その他に摂取したルテインの効果を減弱させる可能性が想定される事例を以下に示す。

- 1) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[23]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合
- 2) ルテイン結合タンパクである StARD3 が欠損しているあるいは機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない個体が存在した場合

なお、高純度ルテイン (総カロテノイドとして 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有) は酸化されやすいため、酸化防止のため油脂で懸濁され、ルテイン含量約 20%の調整色素製剤として一般的に利用されている。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、高純度ルテイン以外のルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

「結論 #26」

健康な成人が1日あたり6-20 mg のルテインを継続して摂取することにより、かすみやぼやけ、くっきり見る力 (コントラスト感度) を改善し、眼の調子を整える機能が期待される。

「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 #27a,b」

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワーA、B および C はオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

- A 研究本部（創薬科学博士）：スクリーニング、質評価、
- B 研究本部（薬学修士）：スクリーニング、質評価
- C 研究本部（農学修士）：本文作成

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。

文献

- [1] 吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
- [2] 宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. (2022.1.25 閲覧). <https://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf>
- [3] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [4] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
- [5] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED 照明の生体安全性について ～ブルーライト(青色光)の正しい理解のために～. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧), <https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf>
- [6] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-315.
- [7] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [8] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541-2549.
- [9] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 32-37.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学 (第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 8583-9.
- [12] 秋山友紀子, 谷治尚子, 堀貞夫. コントラスト感度の概念と臨床応用. 東女医大誌. 2012; 82 (臨増) : E 83-89.
- [13] ビッセン宮島弘子, 吉野真未, 大木伸一, 南慶一郎. 平容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. あたらしい眼科. 2013; 30: 1629-1632.
- [14] 日眼連. 今、話題の『青色光』ってなあーに?. 消費者対策部の“お役立ち情報かわら版” 日眼連ホームページ.
https://www.megane.or.jp/index.asp?patten_cd=12&page_no=18
- [15] 加藤宏. 「視覚は人間の情報入力 of 80%」説の来し方と行方. 筑波技術大学

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:ルテイン 光対策 e

タイトル:機能性関与成分マリーゴールド由来の高純度ルテイン摂取によるコントラスト感度に対する機能性に関するシステマティックレビュー
リサーチクエスション:健康な成人がルテインを摂取すると、コントラスト感度が改善するか
日付:2022年11月10日
検索者:A, B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	"lutein"[MeSH Terms]	2,679
2	"contrast media"[Pharmacological Action] OR "contrast media"[MeSH Terms] OR ("contrast"[All Fields] AND "media"[All Fields]) OR "contrast media"[All Fields] OR "contrast"[All Fields] OR "contrasted"[All Fields] OR "contrasting"[All Fields] OR "contrastive"[All Fields] OR "contrastively"[All Fields] OR "contrastiveness"[All Fields] OR "contrastivity"[All Fields] OR "contrasts"[All Fields]	1,256,221
3	"hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]	2,509,189
4	clinicaltrial[Filter]	954,604
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	33

2)医中誌

#	検索式	文献数
1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	472
2	((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	1,058,983
3	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	149,786
4	(PT=原著論文)	4,146,455
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13

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

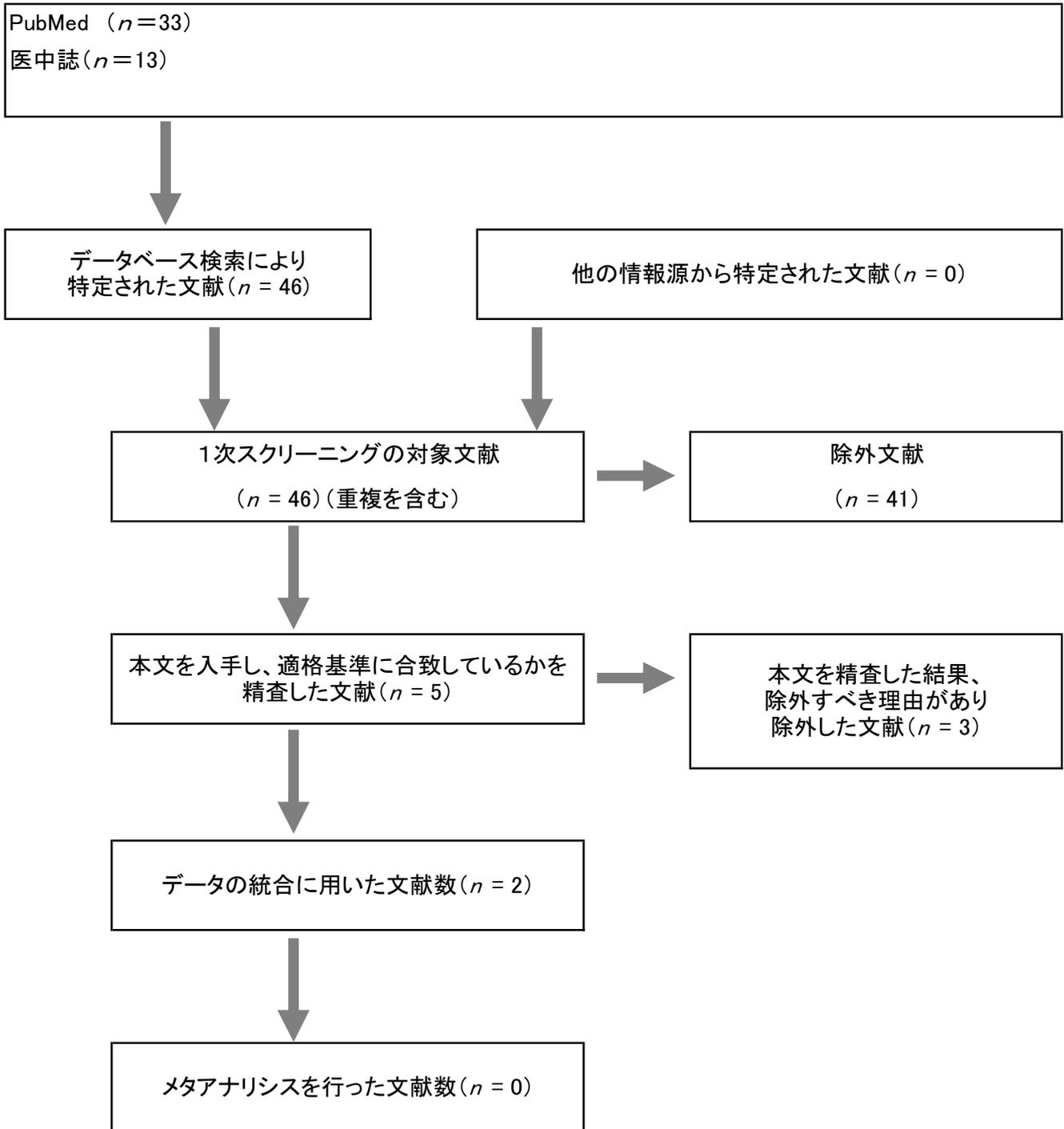
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名:ルテイン 光対策 e



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y ら 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健康人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(visual function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47歳 健康な成人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20 mg 1年間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	プラセボ	ITT	空腹時ルテイン 血中濃度 MPOD (HFPP) コントラスト感度 グレア感度	視力 NEI-VFQ-25	なし	有
2	Ma L ら 北京大学 公衆衛生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102: 186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	中国 北京大学公衆衛生学院	22-30歳 健康な成人 37名 (男19/女18)	ルテイン6mgまたは 12mg 12週間摂取 マリーゴールド由来 ルテイン使用	プラセボ	ITT	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト（二次スクリーニングのみ）

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Obana A	PLoS One. 2015 Oct 9;10(10):e0139257. doi: 10.1371/journal.pone.0139257. eCollection 2015.	Changes in Macular Pigment Optical Density and Serum Lutein Concentration in Japanese Subjects Taking Two Different Lutein Supplements	比較対照がプラセボでないため
2	Piermarocchi S	Eur J Ophthalmol. 2012 Mar-Apr;22(2):216-25. doi: 10.5301/ejo.5000069.	Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study	被験者が健康な人でないため
3	勝田 徹	薬理と治療(0386-3603)46巻6号 Page1013-1021(2018.06)	ビルベリーエキス、ルテイン含有食品摂取による眼機能への有効性検証試験 二重盲検プラセボ対照並行群間ランダム化比較試験	アウトカムがコントラスト感度の評価でないため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. (2022.1.25 閲覧). https://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧). https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry. 2011; 50: 2541-2549.
9	Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. Arch Biochem Biophys. 2012; 519: 32-37.
10	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
11	Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 8583-9.
12	秋山友紀子, 谷治尚子, 堀貞夫. コントラスト感度の概念と臨床応用. 東女医大誌 2012; 82(臨増): E 83-89.
13	ビッセン宮島弘子, 吉野真未, 大木伸一, 南慶一郎. 平容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. あたらしい眼科. 2013; 30: 1629-1632.

14	日眼連. 今、話題の『青色光』ってなあーに?. 消費者対策部の“お役立ち情報かわら版” 日眼連ホームページ. https://www.megane.or.jp/index.asp?patten_cd=12&page_no=18
15	加藤宏. 「視覚は人間の情報入力の 80%」説の来し方と行方, 筑波技術大学テクノレポート, 2017.
16	角田智美, 大牟禮和代, 松本富美子, 若山曉美, 谷本旬代, 楠部亨, 下村 嘉一. CGT-1000による正常小児のコントラスト感度測定. 日本視能訓練士協会誌. 2001; 29: 141-14
17	金澤正継, 魚里博, 川守田拓志, 浅川賢, 中山奈々美. CGT-2000を用いたコントラスト感度測定の再現性. あたらしい眼科. 2015; 32: 159-162.
18	Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. <i>Optom Vis Sci.</i> 2014; 91: 1089-1096.
19	Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. <i>Vision Res.</i> 2012; 63: 58-62.
20	Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. <i>Prog Retin Eye Res.</i> 2002; 21: 225-240.
21	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. <i>Am J Clin Nutr.</i> 2003; 77: 160-166.
22	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. <i>Am J Clin Nutr.</i> 1996; 63: 559-565.
23	Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. <i>Curr Nutr Food Sci.</i> 2008; 4: 240-258.

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。

コメント(該当するセルに記入)

採用文献1		ランダム化の手法に関しての記述はないが、各群の初期値に特に有意な差はない。	割り付けの方法等に関して特記なし。	参加者に対する盲検法に関して特記なし。	評価者に対する盲検法に関して特記なし。	脱落例の記載はない。サブコメントのコンプライアンスのコメントとして99名より未使用品の回収があり、一日当たりの服薬の平均値が0.97および0.99と記載。	研究計画に関して特記記載なし。	アウトカムの詳細が不明な部分がある。	一部記載がない項目があるが、結果に対して特に大きく影響するバイアスはないと判断した。														
採用文献2		ランダム化の手法に関しての記述はないが、各群の初期値に特に有意な差はない。	割り付けの方法等に関して特記なし。	参加者に対する盲検法に関して特記なし。	評価者に対する盲検法に関して特記なし。	脱落者、解析除外者なし。	研究計画に関して特記記載なし。		盲検性バイアスに懸念がある。														

福井次矢, 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

【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。

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ルテイン 光対策 e

対象	健康な成人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

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

*各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

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

エビデンス総体

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	エビデンスの強さ**	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)			
コントラスト感度の改善	RCT/2	0	0	0	0	-1	非該当	コントラスト感度 (2.5° (log))	mesopic 1.70±0.11	mesopic 1.72±0.25	mesopic 0.02	mesopic 1.69±0.15	mesopic 1.98±0.23	mesopic 0.29	A	ルテイン摂取でコントラスト感度が有意に改善
									photopic 1.69±0.16	photopic 1.71±0.20	photopic 0.02	photopic 1.69±0.17	photopic 1.99±0.13	photopic 0.30		
								コントラスト感度 2.5° (log)	1.83±0.16	1.81±0.17	-0.02	6mg群 1.78±0.17	6mg群 1.91±0.10	0.13	B	ルテイン摂取でコントラスト感度が有意に改善
												12mg群 1.76±0.19	12mg群 1.83±0.14	0.07		
コントラスト感度の改善		ランダム化の手法や割り付けの隠蔽の手法が記述されてない試験が含まれてい	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	2報のうち1報はサンプルサイズが小さい試験。		サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。										

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:ルテイン 光対策 e

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

O1	コントラスト感度
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法や割り付けの隠蔽の手法が記述されていない試験が含まれているが、いずれの試験もプラセボ対照ランダム化二重盲検であるため、バイアスリスクは非常に低いと評価した。
非直接性の まとめ	いずれの試験もリサーチクエスチョンに合致した試験条件であることから、非直接性は低いと評価した。
非一貫性その他 のまとめ	2試験中2試験で、ルテインを6-20 mg摂取することで、コントラスト感度がプラセボ群と比較して有意に改善したことから、非一貫性は非常に低いと評価した。測定法は統一されていないが、それがアウトカム評価に影響することはないと判断した。
コメント	6-20 mgのルテインを継続して摂取することにより、コントラスト感度を改善し、眼の調子を整える機能が期待される。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:ルテイン 光対策 e

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

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

今回の研究レビューで対象とした試験においても、マリーゴールド由来の高純度ルテインが使用され、健康な成人に対して1日6-20 mgを主にカプセル剤で摂取させている。研究レビューで評価した文献では、ルテインを摂取することにより、2報中2報でコントラスト感度がプラセボ群と比較して有意に改善していたことから、ルテインの摂取量は1日あたり16 mgの設定で問題ないと判断した。

機能性関与成分の基原が同一であり、原材料の規格の同等性も高いと考えられること、製品の形状も類似しており機能性関与成分の吸収性に影響を与える懸念のある成分を配合していないことなどから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。研究レビューの結果、日本人を対象とした研究においても機能性が確認されていることから、日本人を対象とすることは適切であると判断した。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ルテインについて

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、活性酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[1,2]。また、スマートフォンなどのVDT機器で強く発せられるブルーライトを吸収する性質があり、エネルギー強度の高いブルーライトによる傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[1,3-5]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ生体内に広く分布するが、網膜およびその中心にある黄斑にはルテインに高い親和性を有するタンパクが高発現しており[6]、網膜に運ばれてきたルテインが蓄積される。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や桿体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[7]。黄斑や網膜に蓄積されたルテインは、抗酸化あるいはブルーライト吸収などの性質を発揮して、視機能に有用な働きをしていると考えられる[5,8,9]。

コントラスト感度について

コントラスト感度は色の濃淡や視覚の対象物の輪郭を判別する力であり、ものをくっきり、はっきりと見ることができているかを確かめる指標の一つとして有用性が高いと考えられている[5]。濃淡判別力が低下すると、対象物がかすんで見え(かすみ)、また輪郭判別力が低下すると対象物がぼやけて見える(ぼやけ)[10,11]。

コントラスト感度は健康な人においてもブルーライトによる色収差(chromatic aberration)と呼ばれる色ずれや大気中あるいは眼球中の光の散乱によって低下すると考えられており[5]、黄斑を含む網膜に蓄積したルテインがブルーライトを吸収して色収差や光の散乱などを抑えることで[12-14]、かすみやぼやけ、くっきり見る力(コントラスト感度)を改善し、眼の調子を整えることが期待される。

まとめ

以上により、研究レビューのアウトカム「コントラスト感度の改善」と当該製品に表示しようとする機能性「かすみやぼやけ、くっきり見る力(コントラスト感度)を改善し、眼の調子を整える機能が報告されています。」は関連性が高く、表示する機能性は適切であると判断した。

【SRの限界】

次のような場合、SRの結果が反映されないと考えられる。

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

文献

- [1] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [2] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
- [3] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧),
<https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf>
- [4] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
- [5] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
- [6] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry. 2011; 50: 2541-2549.
- [7] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [8] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. Scientifica (Cairo). 2012 ;2012: 424965.
- [9] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 2922-2931.
- [10] ビッセン宮島弘子, 吉野真未, 大木伸一, 南慶一郎. 平容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. あたらしい眼科. 2013; 30: 1629-1632.
- [11] 日眼連. 今、話題の『青色光』ってなあーに?. 消費者対策部の“お役立ち情報かわら版” 日眼連ホームページ.
https://www.megane.or.jp/index.asp?patten_cd=12&page_no=18
- [12] Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. Optom Vis Sci. 2014; 91: 1089-1096.
- [13] Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. Vision Res. 2012; 63: 1089-1096.
- [14] Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. Prog Retin Eye Res. 2002; 21: 225-240.
- [15] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 160-166.
- [16] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 559-565.
- [17] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 240-258.

【閲覧に当たっての注意】

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

機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

1. 製品概要

商品名	ルテイン 光対策 e
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品には、ルテインが含まれます。 <u>ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能、グレア回復（まぶしさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が報告されています。</u> (本資料は下線部に対応)

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）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（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- 公開データベースに事前登録している^{注1}。

（臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

□最終製品に関する研究レビュー

☑機能性関与成分に関する研究レビュー

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

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

- 当該論文を添付している。
- (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- PRISMA 声明 (2009 年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2009 年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) - 9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レ

ビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

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

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

研究レビューの方法や結果等について、

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

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

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

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

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）
（新様式・2009 準拠版）

標題：機能性関与成分マリーゴールド由来の高純度ルテイン摂取によるグレア回復に対する機能性に関するシステムティックレビュー

商品名：ルテイン 光対策 e

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。ルテインには、眼の黄斑色素量を高めて紫外線やブルーライトなどの光の刺激から眼を保護し、かすみやぼやけ、くっきり見る力（コントラスト感度）を改善し、眼の調子を整える機能、グレア回復（まぶしさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が報告されています。

（本資料は下線部に対応）

作成日：2024 年 10 月 17 日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

「**構造化抄録 #2（PRISMA 声明チェックリスト項目番号）**」

【背景・目的】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布しているが、眼の黄斑部や虹彩に蓄積されたルテインは視機能に重要な役割を担っていると考えられており、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。本研究では健康な成人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合のグレア感度を指標として文献を系統的にレビューし、ルテインをサプリメントとして摂取した場合に機能性を示す適切な量を検証することを目的とした。

【方法】

PubMed で検索して得た 13 件および医中誌を検索して得た 12 件を、タイトルと抄録から健康な成人が対象でルテインに相応するサプリメントを摂取していると考えられた 4 件に絞り込んだ。さらにフルテキストを精査して最終的に 3 件を抽出し、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査し、グレア回復（グレア感度の改善）について考察した。

【結果】

1 日あたり 12-20 mg のルテインを摂取することによりグレア感度が改善（グレア回復）した。

【結論】

健康な成人において 1 日あたりルテインを 12-20 mg 摂取すると、グレア回

復（眩しさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が期待される。

はじめに

「論拠 #3」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、卵黄あるいはマリーゴールドのような黄色花などに含まれ、自然界に広く分布している[1,2]。カロテノイドは β -カロテンやリコペンのように炭素と水素のみから構成されているカロテン類とルテインやゼアキサントフェンのように構成元素に炭素と水素に加えて酸素原子を含むキサントフィル類に分類される[3]。カロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており（図1）、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[3,4]。また、カロテノイドは青色光（ブルーライト）を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光（ブルーライト）による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[3,5-7]。

動物はカロテノイドを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体として存在し、そのままでは経口的に吸収されないが、**Carboxyl ester Lipase (CEL)**によって加水分解されることにより遊離型カロテノイドとなり、胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を経由して血液中に移行する[3]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサントフェンが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[4]。網膜およびその中心にある黄斑には、これらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクである **steroidogenic acute regulatory domain (StARD)**タンパクに属する **StARD3**[8]や **glutathione S-transferase Pi isoform (GSTP-1)**[9]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサントフェンが蓄積される。

網膜およびその中心にある黄斑は視機能に重要な役割を果たしている[7,10]。色彩に鋭敏な錐体細胞が高密度に存在する黄斑は、視力や色覚をはじめとする視覚の多くを担う部位である。一方、周りの網膜部分には光を受容し感知する杆体細胞が多く存在することから、光覚を司る部分と考えられている[10]。ルテイン、ゼアキサントフェンおよびメソゼアキサントフェンは黄斑を含む網膜に特異的に存在し、カロテノイドとして抗酸化あるいは青色光（ブルーライト）吸収などの性質を発揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞などの保護に寄与することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしている[7]。なお、眼に存在するメソゼアキサントフェンはルテインが異性化して生成するものと考えられ[7]、経口的に摂取したメソゼアキサントフェンが眼に蓄積するというエビデンスは乏しい。以上示したように、摂取したルテインは黄斑部や網膜に移行し視機能の保護に役立つと考えられることから、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

黄斑の健康状態に影響される視機能のひとつにグレア感度が報告されている[11]。グレアとは視標の近くに高輝度の光源が存在するとき指標の視認性が低下する現象であり、自動車の運転免許教習で習う蒸発現象もグレアの一種である

[12]。グレア感度は、グレアでの視認力を数値化したものであり数値が高いほど視認力が高いことを示す。そのため、グレア感度の低下は、蒸発現象など光の悪影響を大きく受けることとなる。視覚は人間の情報入力 of 8-9 割を占めることから[13]、視認力の低下、すなわちグレア感度の低下は生活の質の低下につながると考えられる。

「目的 #4」

ヒトがルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度あるいは視機能や抗酸化能に対する影響は、これまでに多くの研究がなされている。しかしながら、健康な成人が視機能の維持や向上を目的としてルテインをサプリメントとして摂取する場合の適切な量や質を示す系統的なレビューはなされていない。そこでグレア感度を指標として文献を系統的にレビューし、健康な成人が視機能の維持や向上のためにサプリメントとしてルテインを摂取する場合に機能性を示す適切な量を検証することを目的として本研究を行った。

方法

「プロトコールと登録 #5a,b,c」

2022 年 1 月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。ハンドサーチは実施しなかった。また、行政資料が明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げなかった。

本研究の UMIN (University hospital Medical Information Network) 登録は行っていない。

「適格基準 #6」

健康な成人を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験で、機能性成分としてマリーゴールド由来のルテインを継続摂取して、グレア感度の評価を実施している、英語または日本語の査読付き論文を選択した。なお、海外で行われた試験の場合は、試験が行われた国の成人年齢を許容した。

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

「情報源 #7」

PubMed、メディカルオンラインおよび医中誌（最終検索日：2022年12月9日、検索者A, B）。消費者庁ホームページ（<https://www.caa.go.jp/>）、欧州食品安全機関（EGSA）ホームページ（PUBLICATIONS ページ、<https://www.efsa.europa.eu/en>）においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った（最終検索日：2022年12月9日、検索者A）。

「検索 #8」

下記検索式にて絞り込んだ25報を一次評価の対象とした。なお、検索式の詳細は別紙様式(V)-5に記載した。

PubMed

#	検索式	件数
1	"lutein"[MeSH Terms]	2,690
2	"glare"[MeSH Terms] OR "glare"[All Fields] OR "glared"[All Fields] OR "glares"[All Fields]	3,154
3	"hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]	2,517,745
4	clinicaltrial[Filter]	957,050
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13

医中誌

#	検索式	件数
1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	472
2	((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	1,062,322
3	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	150,199
4	(PT=原著論文)	4,149,148
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	12

「研究の選択 #9a,b,c」

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

一次評価：論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

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

評価項目と評価法：試験デザイン、摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報を比較評価した。特に摂取量とアウトカムに着目して評価を実施した。

「データ収集のプロセス #10」

別紙様式(V)-7に採用した文献をまとめた。また、別紙様式(V)-11aに、抽出

したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「データ項目 #11」

データ項目は A と B が独立して行い、結果が異なる場合は C を加えて協議を行い最終的に判断した。

採用文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無について確認し、あらかじめ決められたフォーマットに記載した（別紙様式(V)-7）。

「個々の研究のバイアスリスク #12a,b,c,d」

あらかじめ決められたフォーマットに習って A と B が独立して評価し、結果が異なる場合は C を加えて協議を行い最終的に判断した（別紙様式(V)-11a）。

バイアスリスクの各項目について、本文中に十分に記述されている場合は「低 (0)」、十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である場合は「中/疑い (-1)」、記述なし又はそれに等しい場合は「高 (-2)」の 3 段階で評価し、まとめは「低 (0)」、「中 (-1)」、「高 (-2)」の 3 段階で評価した。

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

「要約尺度 #13」

アウトカムの評価結果について、群間の平均差を別紙様式(V)-11a および 13a に記載した。

「結果の統合 #14a,b」

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

「全研究のバイアスリスク #15a,b,c,d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。行政資料に関しては明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げないこととした。

それ以外のバイアスリスクは、あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した（別紙様式(V)-13a、14）。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より、4件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、最終的に3件を対象として抽出した。

国立健康・栄養研究所ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページで「ルテイン」を入力し検索して得られたルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページで lutein を入力し検索して得られた16件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性 #18」

採用文献1は上海交通大学附属第一人民医院において25-47才の健康な中国人男女ドライバー120名（男99/女21）を対象として行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。マリーゴールド由来のルテイン20mgを含む食品あるいはプラセボ食品を1年間摂取させて（各群60名）、ルテインの血中濃度やMPOD（黄斑色素光学密度: Macular Pigment. Optical Density）値、コントラスト感度、グレア感度、視力、視覚に関する生活の質アンケート（The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; NEI-VFQ-25）の変化を継続的に検討した。脱落者の記載はなく、ITTにて統計解析が行われた。

採用文献2はメディスン評価リサーチにおいて20-69歳の健康な日本人58名を対象に行われた、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を2群に分け、プラセボ食品（31名）またはルテイン12mgを含む食品（27名）を16週間摂取させて、ルテインの血中濃度、MPOD、グレア感度の変化を検討した。本試験では個人的な理由で3名が脱落し、各測定ポイントで条件の異なる測定を行った1名を除外され、PPSにて統計解析が行われた。

採用文献3は北京大学公衆衛生学院においてコンピューターディスプレイを長時間使用する22-30才の健康な中国人男女37名を対象に行われたランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を3群に分け、ルテイン6mg（12名）または12mg（13名）を含む食品あるいはプラセボ食品（12名）を12週間摂取させて、ルテインの血中濃度やコントラスト感度、グレア感度、視力の変化を検討した。脱落者はなく、ITTにて統計解析が行われた。

得られた文献に関する主な情報を別紙様式(V)-7に示した。

「研究内のバイアスリスク #19」

採用文献はランダム化の手法、割り付けの方法、盲検法あるいは研究計画に関して詳細な情報が記載されていない場合が多かった。アウトカムが体内に蓄積されたルテイン量に関連するものであるため、これらのバイアスのアウトカムに対する影響は大きくないと考えられた。

「個別の研究の結果 #20a,b」

採用文献1では、ルテイン20mg/日を1年間摂取することにより、薄明視条件（mesopic）2.5°におけるグレア感度がプラセボ群と比較して有意に改善（グレア回復）した。また、ルテイン血中濃度も摂取開始1か月後から有意な上昇

が認められ、1年後においては約1 $\mu\text{mol/L}$ (163%増) まで上昇した。MPOD 値も介入 6 か月以降にてプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。なお、著者にこの試験で使用されたルテインの規格を確認したところ、当該商品に配合するルテインの規格と同等であった。エビデンスの確実性を A とした。

採用文献 2 では、ルテイン 12 mg/日を 16 週間摂取することにより、グレア感度 (2.5°) がプラセボ群と比較して有意に改善 (グレア回復) した。また、ルテイン血中濃度と MPOD 値もプラセボ群と比較して有意に改善した。さらには、その機能性の発現時期が摂取 16 週目と比較的早いことが確認されている。なお、この試験で用いられたルテインは当該商品に配合するルテインと同一原料である。エビデンスの確実性を A とした。

採用文献 3 では、グレア感度は、摂取 12 週間後ではルテイン 6 mg 群とルテイン 12mg 群どちらも群内・群間ともに有意な改善は認められなかったものの、ルテイン 12 mg 群では群内改善傾向がみられた。また、ルテイン血中濃度がプラセボ群と比較して有意に上昇した (6 mg 群 : 0.61 $\mu\text{mol/L}$, 69%増、12 mg 群 : 0.73 $\mu\text{mol/L}$, 121%増)。エビデンスの確実性を B とした。

グレア感度とは、視標の近くに高輝度の光源がある際 (グレア ON 時) のコントラスト感度を評価した指標である。コントラスト感度とは、見ようとするものとその背景の輝度の差を小さくしていった時に識別できる最少閾値を測定したものであり、はっきりとした輪郭を持たず、しかも濃淡の差も少ない模様を識別する能力を示す[14]。採用文献 1-3 では二重輪の視標を用いて、その視標の大きさと輝度を変化させて測定されたコントラスト感度が指標として用いられている。視標の大きさは輪の直径に基づく視角で表現され、視角が大きいほど視標は大きくなる [15]。健康なヒトのコントラスト感度の測定感度は視標サイズとして 1.6-2.5 $^\circ$ 付近で最大となり[14,15]、視標サイズが比較的大きい 2.5-6.3 $^\circ$ における測定の再現性に優れることが確認され [16]、2.5 $^\circ$ 付近で測定されたコントラスト感度が真の閾値に近いことが示唆されている。

グレア感度は 3 件中 2 件で 1 日あたり 12-20 mg 以上を摂取することにより改善 (グレア回復) した。

「全研究のバイアスリスク #22」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式(V)-13a および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約 #24」

今回レビューを行った研究は、すべての試験がランダム化比較試験であるものの、サイズが小さい試験が多く、盲検法や被験者の年齢・性別は必ずしも一致していないため、定性的システマティックレビューを実施した。

採用文献 3 は、採用文献 1,2 のいずれよりも被験者数が少ない。加えて、被験者が採用文献 3 は中国人であるが、採用文献 2 は日本人である。これにより、エビデンスは採用文献 3 よりも採用文献 1 と 2 が強いことから、採用文献 1 と 2 の結果を適用するのが適切だと判断した。

12-20 mg のルテインを健康な成人が継続して摂取した場合、グレア感度が有意に改善（グレア回復）することが示唆された。

グレア感度は、グレアから回復する眼の調整力を評価した指標でありグレア回復ともいわれる。グレアとは眩輝や眩惑ともいわれ、視標の近くに高輝度の光源がある場合に眩しさにより視標の視認性が下がってしまう現象のことで、長・中波長よりも短波長（ブルーライト周辺）光源による影響が特に大きいことが報告されている[17]。また、グレアでの視認力を数値化したものがグレア感度であり、グレア感度は MPOD 値と正の相関関係が認められた報告がある[18]。すなわち MPOD 値の改善はグレア回復をより裏付けるものと考えられ、以上の知見から、12-20 mg のルテインを健康な成人が継続して摂取することにより、グレア感度を改善（グレア回復）することが期待される。

日本人への外挿性に関しては、本研究の採用文献の中に日本人を対象として肯定的な結果を得ている試験があることから、特に日本人が例外になることはないと判断した。

「限界 #25a,b」

前述したようにルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は（ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される）、サプリメントとしてルテインを追加摂取しても同様な効果は得られない可能性が想定される。また、喫煙により体内のルテインが消費されると考えられており[19,20]、喫煙等により効果が減弱する可能性がある。その他に摂取したルテインの効果を減弱させる可能性が想定される事例を以下に示す。

- 1) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[21]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合
- 2) ルテイン結合タンパクである StARD3 の欠損あるいは機能低下により、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない個体が存在した場合

さらに、高純度ルテイン（総カロテノイドとして 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有）は酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約 20%の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、高純度ルテイン以外のルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

「結論 #26」

健康な成人が 1 日あたり 12-20 mg のルテインを継続して摂取することにより、グレア回復（眩しさから回復する眼の調整力）をサポートする機能が期待される。

「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 #27a,b」

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワーA、B および C はオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

- A 研究本部 (創薬科学博士) : スクリーニング、質評価、
- B 研究本部 (薬学修士) : スクリーニング、質評価
- C 研究本部 (農学修士) : 本文作成

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

文献

- [1] 吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
- [2] 宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財) 旗影会 研究報告書. (2022.1.25 閲覧). <https://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf>
- [3] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [4] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
- [5] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED 照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成 26 年 10 月 1 日版. (2022.1.25 閲覧), <https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf>
- [6] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-315.
- [7] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [8] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541-2549.
- [9] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 32-37.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学 (第 11 版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] Billy R. Hammond; Laura M. Fletcher; Franz Roos; Jonas Wittwer; Wolfgang Schalch, A Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Lutein and Zeaxanthin on Photostress Recovery, Glare Disability, and Chromatic Contrast, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* December 2014, Vol.55, 8583-8589.
- [12] 青木 義郎, 森田 和元, 関根 道昭, 田中 信壽, 対向車へのグレアを考慮した前照灯による歩行者の被視認性, 自動車技術会論文集, 2013 年 44 巻 1 号 p. 131-136
- [13] 加藤宏, 「視覚は人間の情報入力の 80%」説の来し方と行方, 筑波技術大学テクノレポート, 2017
- [14] 秋山友紀子, 谷治尚子, 堀貞夫. コントラスト感度の概念と臨床応用. 東女医大誌 2012; 82 (臨増) : E 83-89.
- [15] 角田智美, 大牟禮和代, 松本富美子, 若山曉美, 谷本旬代, 楠部亨, 下村 嘉一. CGT-1000 による正常小児のコントラスト感度測定. 日本視能訓練士協会誌 2001; 29: 141-14
- [16] 金澤正継, 魚里博, 川守田拓志, 浅川賢, 中山奈々美. CGT-2000 を用いたコ

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果 (ルテイン)

商品名:ルテイン 光対策 e

タイトル: 機能性関与成分マリーゴールド由来の高純度ルテイン摂取によるグレア回復に対する機能性に関するシステマティックレビュー
リサーチクエスション: 健康な成人がルテインを摂取すると、グレア回復が改善するか
日付: 2022年12月9日
検索者: A, B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	"lutein"[MeSH Terms]	2,690
2	"glare"[MeSH Terms] OR "glare"[All Fields] OR "glared"[All Fields] OR "glares"[All Fields]	3,154
3	"hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "sensitive"[All Fields] OR "sensitively"[All Fields] OR "sensitives"[All Fields] OR "sensitivities"[All Fields] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]	2,517,745
4	clinicaltrial[Filter]	957,050
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13

2)医中誌

#	検索式	文献数
1	(Lutein/TH or ルテイン/AL)	472
2	((眼/TH or 眼/AL) or 目/AL)	1,062,322
3	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	150,199
4	(PT=原著論文)	4,149,148
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	12

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

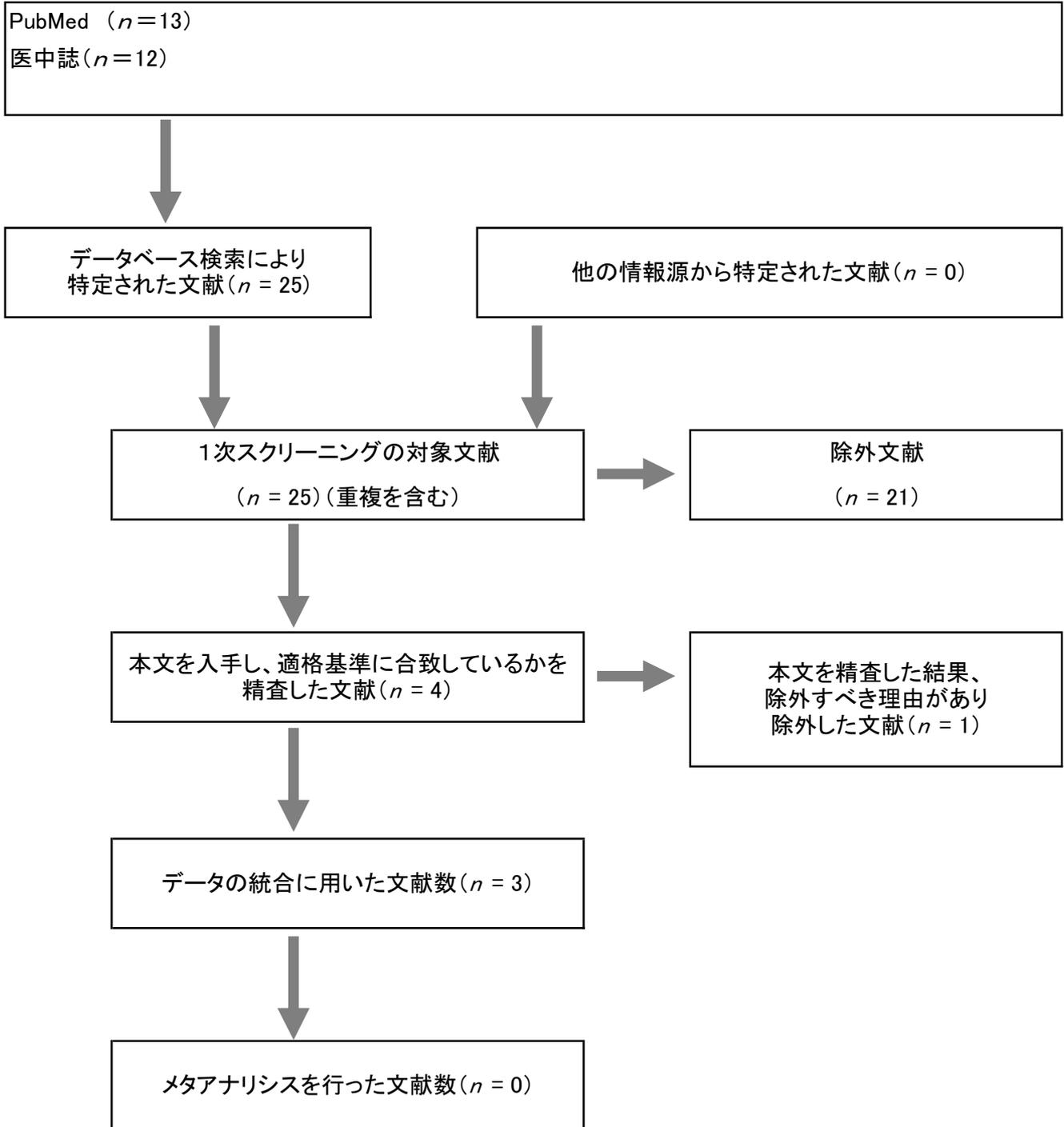
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート (ルテイン)

商品名:ルテイン 光対策 e



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト(ルテイン)

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y ら 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健康な成人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(visual function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47才 健康な成人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20 mg 1年間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT 初期値からの変動: χ^2 2群 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度	視力 NEI-VFQ-25	有意な副作用や変化はなし	有
2	Naomichi M ら 株式会社ニカ 日本	Nutrients 2020; 12: 2966.	Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial	RCT(ランダム化二重盲検プラセボ対照試験)	P.健康な成人男女 I.ルテイン摂取 C.プラセボ(機能性関与成分を含まない) O.視機能の改善	日本 メディスン評価リサーチ	20-69歳の健康な日本人成人男女 59名(男19/女40; 116眼)	ルテイン12mg/日 16週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ(機能性関与成分を含まない)	PPS ANCOVA	視機能(グレア感度、黄斑色素量)	血中ルテイン濃度	なし	有
3	Ma L ら 北京大学 公共卫生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102: 186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康な成人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	中国 北京大学公共卫生学院	22-30才 健康な成人 37名 (男19/女18)	ルテイン6mgまたは12mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT 初期値との比較: χ^2 2群 析、ANOVA、 介入期間中の変化: 対応のあるt検定、ANOVA ソフト: SPSSv10	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト (ルテイン)(二次スクリーニングのみ)

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Obana A	PLoS One. 2015 Oct 9;10(10):e0139257. doi: 10.1371/journal.pone.0139257. eCollection 2015.	Changes in Macular Pigment Optical Density and Serum Lutein Concentration in Japanese Subjects Taking Two Different Lutein Supplements	比較対照がプラセボでないため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト (ルテイン)

商品名:ルテイン 光対策 e

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. (2022.1.25 閲覧). https://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧). https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry. 2011; 50: 2541-2549.
9	Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. Arch Biochem Biophys. 2012; 519: 32-37.
10	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
11	Billy R. Hammond; Laura M. Fletcher; Franz Roos; Jonas Wittwer; Wolfgang Schalch, A Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Lutein and Zeaxanthin on Photostress Recovery, Glare Disability, and Chromatic Contrast, Investigative Ophthalmology & Visual Science December 2014, Vol.55, 8583-8589.
12	青木 義郎, 森田 和元, 関根 道昭, 田中 信壽, 対向車へのグレアを考慮した前照灯による歩行者の被視認性, 自動車技術会論文集, 2013 年 44 巻 1 号 p. 131-136
13	加藤宏, 「視覚は人間の情報入力の 80%」説の来し方と行方, 筑波技術大学テクレポート, 2017

14	秋山友紀子, 谷治尚子, 堀貞夫. コントラスト感度の概念と臨床応用. 東女医大誌 2012; 82(臨増): E 83-89.
15	角田智美, 大牟禮和代, 松本富美子, 若山曉美, 谷本旬代, 楠部亨, 下村 嘉一. CGT-1000による正常小児のコントラスト感度測定. 日本視能訓練士協会誌 2001; 29: 141-14
16	金澤正継, 魚里博, 川守田拓志, 浅川賢, 中山奈々美. CGT-2000を用いたコントラスト感度測定の再現性. あたらしい眼科. 2015; 32: 159-162.
17	Stringham JM, Fuld K, Wenzel AJ. Action spectrum for photophobia. J Opt Soc Am A 2003;20:1852-8.
18	CM Putnam, CJ Bassi. Macular pigment spatial distribution effects on glare disability. J Optom. 2015 Oct-Dec;8(4):258-65.
19	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 160-166.
20	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 559-565.
21	Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 240-258.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

グレア回復		評価の指標が異なる。	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	評価の指標が異なる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。												
-------	--	------------	------------------------	---	------------	----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)(ルテイン)

商品名:ルテイン 光対策 e

リサーチ クエスチョン	健康な成人がルテインを摂取すると、グレア回復が改善するか
P	健康な成人
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボ

O1	グレア回復
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法や割り付けの隠蔽の手法が記述されていない試験が含まれているが、いずれの試験もプラセボ対照ランダム化二重盲検であるため、バイアスリスクは非常に低いと評価した。
非直接性の まとめ	いずれの試験もリサーチクエスチョンに合致した試験条件であることから、非直接性は低いと評価した。なお、国籍が違うなど対象者の特性が同一とは言えないものの、それらの差異がアウトカム評価に影響することはないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	3試験中2試験で、ルテインを12-20 mg摂取することで、グレア感度がプラセボ群と比較して有意に改善した。採用文献2は採用文献3よりも被験者数が多く、また、採用文献2は被験者が日本人である。そのため、採用文献2の科学的根拠を優先した。非一貫性は低いと評価した。
コメント	12-20 mgのルテインを継続して摂取することにより、グレア回復(眩しさから回復する眼の調整力)をサポートする機能が期待される。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

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

商品名:ルテイン 光対策 e

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

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

今回の研究レビューで対象とした試験においても、マリーゴールド由来の高純度ルテインが使用され、健康な成人に対して1日6-20 mgを主にカプセル剤で摂取させている。研究レビューで評価した文献では、ルテインを摂取することにより、3報のうち科学的根拠が強かった2報でグレア感がプラセボ群と比較して有意に改善(グレア回復)していたことから、ルテインの摂取量は1日当たり16 mgの設定で問題ないと判断した。

機能性関与成分の基原が同一であり、原材料の規格の同等性も高いと考えられること、製品の形状も類似しており機能性関与成分の吸収性に影響を与える懸念のある成分を配合していないことなどから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。また、研究レビューの結果、日本人を対象とした研究においても機能性が確認されていることから、日本人を対象とすることは適切であると判断した。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ルテインについて

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、活性酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[1,2]。また、スマホなどのVDT機器で強く発せられる青色光(ブルーライト)を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[1,3-5]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ生体内に広く分布するが、網膜およびその中心にある黄斑にはルテインに高い親和性を有するタンパクが高発現しており[6]、網膜に運ばれてきたルテインが蓄積される。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や桿体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[7]。黄斑や網膜に蓄積されたルテインは、抗酸化あるいは青色光吸収などの性質を発揮して、視機能に有用な働きをしていると考えられる[5,8,9]。

グレア回復について

グレアとは眩輝や眩惑ともいわれ、視標の近くに高輝度の光源がある場合に眩しさにより視標の視認性が下がってしまう現象のことで、長・中波長よりも短波長(ブルーライト周辺)光源による影響が特に大きいことが報告されている[10]。グレア感度は、グレア時の順応力を評価した指標であり、この値が改善することをグレア回復ともいわれる。また、グレア感度はMPOD値と正の相関関係が認められた報告があることから[11]、ルテインがブルーライトを吸収することによりグレア回復をサポートすることが期待される。

まとめ

以上により、研究レビューのアウトカム「グレア回復」と当該製品に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。ルテインには、グレア回復(まぶしさから回復する眼の調整力)をサポートする機能が報告されています。」は関連性が高く、表示する機能性は適切であると判断した。

【SRの限界】

SRの結果が反映されないと想定される場合を以下に示す。1) 緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っている場合(ルテイン10 mgはホウレンソウ100 g相当と推定される)。2) 喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[12,13]。3) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[14]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。4) ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

文献

[1] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.

[2] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.

[3] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. (2022.1.25 閲覧),

<https://www.jlma.or.jp/anzen/chui/pdf/ledBlueLight.pdf>

- [4] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303–315.
- [5] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962–1969.
- [6] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541–2549.
- [7] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [8] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo).* 2012 ;2012: 424965.
- [9] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2922–2931.
- [10] Stringham JM, Fuld K, Wenzel AJ. Action spectrum for photophobia. *J Opt Soc Am A* 2003; 20: 1852–1858.
- [11] CM Putnam, CJ Bassi. Macular pigment spatial distribution effects on glare disability. *J Optom.* 2015; 8: 258–265.
- [12] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160–166.
- [13] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 559–565.
- [14] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci.* 2008; 4: 240–258.

【閲覧に当たっての注意】

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