

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ぱちっと
機能性関与成分名	ビルベリー由来アントシアニン、ルテイン
表示しようとする機能性	本品に含まれるビルベリー由来アントシアニン、ルテインには以下の機能が報告されています。 【ビルベリー由来アントシアニン】目のピント調整力を助け、眼の疲労感を軽減する。 【ルテイン】ブルーライトの光刺激から目を守る黄斑色素を増やすことで、視野のかすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眩しさから回復する目の調整力（グレア回復）を改善する。

(本説明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)

- ☐ UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- ☐（海外で実施する臨床試験（ヒト試験）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 の国際臨床試験登録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（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。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

☐（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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

の他の適切な様式を用いて記載している。

☐ 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

☐ 各論文の質評価が記載されている^{注2}。

☐ エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

☐ 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

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

研究レビューの方法や結果等について、

☒ 別紙様式（V）-4 を添付している。

☒ データベース検索結果が記載されている^{注3}。

☒ 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

☒ 文献検索リストが記載されている^{注3}。

☐ 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

☒ 参考文献リストが記載されている^{注3}。

☒ 各論文の質評価が記載されている^{注3}。

☒ エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

☒ 全体サマリーが記載されている^{注3}。

☒ 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

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

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

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

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：ビルベリーエキスに含有する機能性関与成分ビルベリー由来アントシアニン（VMA）摂取による眼の疲労感やピント調節に関する機能性評価システムティックレビュー

商品名：ぱちっと

機能性関与成分名：ビルベリー由来アントシアニン、ルテイン

表示しようとする機能性：

本品に含まれるビルベリー由来アントシアニン、ルテインには以下の機能が報告されています。

【ビルベリー由来アントシアニン】目のピント調整力を助け、眼の疲労感を軽減する。

【ルテイン】ブルーライトの光刺激から目を守る黄斑色素を増やすことで、視野のかすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眩しさから回復する目の調整力（グレア回復）を改善する。

（本説明資料は下線部に対応）

作成日：2018 年 12 月 11 日

届出者名：株式会社リフレ

「構造化抄録 #2」

【背景】

ビルベリーエキスには、ビルベリー果実由来の特定 15 種のアントシアニンが主成分として含まれている。アントシアニンは抗酸化能を有するなど、生理活性物質として注目され、その様々な薬理的な作用機序を説明するために、細胞、遺伝子、たんぱく合成への関与が研究されてきた。しかし、ヒトにおいてビルベリーエキスに含まれる特定のアントシアニン群そのものを摂取させた試験は行われておらず、ビルベリーエキスをそのアントシアニン群の供給源として機能性が評価されてきた。

【目的】

本研究では、プラセボを対照として行われた、ビルベリーエキス由来のアントシアニン摂取による成年健常人の眼疲労や視機能に関する研究報告を網羅的に収集し、ビルベリー由来アントシアニン摂取による眼の疲労やピント調節機能に対する機能性を検証することを目的とした。

【方法】

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

文献データベースを検索して 218 件を得、そのうち健常者対象にビルベリーエキスを摂取させた研究 13 件に絞り込んだ。フルテキストを精査し、最終的に同一のビルベリーエキスをを使用した研究報告 4 件を抽出した。さらに、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査・考察した。

【結果】

4 件の成年健常人を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験を評価した結果、特定のビルベリーエキスを 1 日あたり 107 mg から 480 mg、ビルベリー由来アントシアニン量として 40 mg から 173 mg を摂取することにより、摂取開始後 7 日から 1 か月後に眼疲労の改善とピント調節機能低下の軽減作用が観察されていた。

【結論】

1 日当たり、特定されたビルベリーエキスを 107 mg（ビルベリー由来アントシアニン換算で 40 mg）以上摂取することにより、眼疲労改善効果およびピント調節機能の低下を軽減することが期待できた。

はじめに

「論拠 #3」

ポリフェノールとは植物が作り出す色素や生体防御成分の総称であり、代表的なものとしてフラボノイド、フェノール酸、クルクミンなどがある。アントシアニンはフラボノイドに属する 500 種類以上の化合物群の総称で、果実、花、野菜を青、赤、紫に発色させる植物色素である。ビルベリーエキスはビルベリー（ラテン名 *Vaccinium myrtillus*）果実より得られる、抗酸化能を有する特定 15 種のアントシアニンを含有する天然由来成分である（図 1）[参考文献 1]。

1960 年代頃から、アントシアニンの精製法が検討され、天然由来成分として質と成分が安定的に制御されたアントシアニンを含有するエキス製剤が調製可能となった。その後は、基原、製法、規格が固定され（図 2）、一定純度のアントシアニンを含有するビルベリーエキスをを用いて、細胞あるいは動物レベルの研究だけでなく、夜間視力の向上など視機能に関するヒト臨床研究が行われてきた[参考文献 2-5]。さらに近年、ヒトの経口投与後の生物学的利用能の再現性があることなど、ビルベリーエキスの生物学的同等性について精密な調査が行われた（図 3）[参考文献 6]。これらの研究から、ビルベリーエキスは生物学的利用能や生物学的同等性を考慮した規格条件や品質条件が整理され、初めて視機能を対象とした系統的研究が可能となった。一方で、天然由来成分における同等性は、その純度はもちろんのこと、原料の基原あるいは製法などによって異なる場合が想定されるため、その検証には細心の注意を払う必要がある[参考文献 7]。

ビルベリーエキスの眼疲労に対する作用を検証した例として、ビルベリーエキス摂取による毛様体筋組織への抗酸化能を作用機序とした、眼疲労による視覚調節機能低下改善作用の研究がある[8]。ヒトにおける眼疲労の評価は、被験者の近見反応の三徴である輻輳/縮瞳/調節を指標化して便宜上評価するか、また

は検査者が被験者の自覚的主観を聞き取りすることにより評価される。

「目的 #4a, b, c, d」

本研究は成年健常人にビルベリー由来アントシアニン（*Vaccinium myrtillus* anthocyanin：VMA）を摂取させて、眼疲労や視機能に対する機能を検証している文献を対象とし、VMA 摂取による眼の疲労感の改善作用およびピント調節機能に対する効果さらには適切な摂取量を検証することを目的とした。

なお、本研究における機能性関与成分としてのビルベリー由来アントシアニン（VMA）とは、ビルベリー果実を由来とし、果実のエタノール抽出物を吸着脱着により精製して得られるエキスの主成分であり、特定 15 種のアントシアニンが標準的配糖体組成として $37 \pm 1\%$ （w/w）の範囲に規格される組成物と定義した。

方法

「プロトコールと登録 #5a, b, c」

2018 年 4 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。また、UMIN (University hospital Medical Information Network) ホームページ臨床試験登録システムで自由記載語欄にビルベリーを入力して検索し、未報告研究の入手を検討した。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。

本研究の UMIN 登録は行っていない。

「適格基準 #6a, b」

成年健常者を対象とした、プラセボ対照ランダム化比較試験で機能性成分として VMA を摂取し、眼疲労またはピント調節機能に関連する評価を行っている英語または日本語の査読付き論文あるいは未報告研究を対象とした。VMA の純粋な効果を検証するために、介入食品からビルベリーエキスのみを除いたものを対照のプラセボ食品として定義した。また、ビルベリーエキスの製造法が不明であり、介入食品中に含まれる主要成分以外の組成物も不明で、その影響が未知である介入食品を評価した試験は除外した。なお、準ランダム化および非ランダム化試験は取り上げなかった。

「情報源 #7」

PubMed、JDream III および医中誌（最終検索日：2018 年 5 月 29 日、検索者 A、B）。また、国立健康・栄養研究所（NIHN）ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>）においてビルベリー関連の文献やその情報の検索を行った（最終検索日：2018 年 5 月 29 日、検索者 A）。

「検索 #8」

PubMed において以下の検索式で絞り込んだ 74 件を一次評価対象とした。

((("vaccinium myrtillus"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "myrtillus"[All Fields]) OR "vaccinium myrtillus"[All Fields] OR "bilberry"[All Fields]) OR ((("vaccinium myrtillus"[MeSH Terms] OR

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

("vaccinium"[All Fields] AND "myrtillus"[All Fields]) OR "vaccinium myrtillus"[All Fields] OR "bilberry"[All Fields]) AND extract[All Fields])) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]) OR ("eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields]) OR ("asthenopia"[MeSH Terms] OR "asthenopia"[All Fields] OR ("eye"[All Fields] AND "fatigue"[All Fields]) OR "eye fatigue"[All Fields]) OR ("asthenopia"[MeSH Terms] OR "asthenopia"[All Fields]) OR ("asthenopia"[MeSH Terms] OR "asthenopia"[All Fields] OR "eyestrain"[All Fields]) OR ("vision, ocular"[MeSH Terms] OR ("vision"[All Fields] AND "ocular"[All Fields]) OR "ocular vision"[All Fields] OR ("visual"[All Fields] AND "function"[All Fields]) OR "visual function"[All Fields]))

また、JDream III (JSTPlus、JMEDPlus) においてビルベリーと眼精疲労、眼疲労あるいは視機能を組み合わせて検索して得た 42 件、および医中誌においてビルベリーで検索して得た 102 件を一次評価対象とした (別紙様式 (V) - 6)。

「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、VMA の摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報を比較評価した。特に VMA の同等性、摂取量・摂取期間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) - 11 a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

「データ項目 #11」

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

「個々の研究のバイアスリスク #12a, b, c, d」

あらかじめ決められたフォーマットに習って A と B が独立して評価し、結果

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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）-1 1 a）。

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な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）-1 1 a および 1 3 a に記載した。

「結果の統合 #14a, b」

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

「全研究のバイアスリスク #15a, b, c, d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。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）-1 3 a、1 4）。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より選択した 10 件を二次評価対象とした。これらの内容を精査し、介入食品とプラセボ食品の差がビルベリーエキス以外にもあるなど、純粋なビルベリーエキスの効果を評価してないと考えられた試験、ビルベリーエキスの製造法や介入食品中に含まれる主要成分以外の組成物も不明であった試験を除外し（別紙様式（V）-8）、最終的に 4 件を対象として抽出した（別紙様式（V）-6）〔採用文献 1-4〕。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ（<https://hfnet.nih.go.jp/>）でビルベリーとアントシアニ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、パソコンの液晶モニターに代表される visual display terminal (VDT) を使用する作業に従事するあるいは眼の疲労を自覚する日本の健常人（男女、20-59 歳）30 名を対象として行われた試験である。特定のビルベリーエキスを 1 日あたり 160 mg（VMA 量として 58 mg）あるいはプラセボを摂取させ、摂取開始 4 週間後に iPhone で 30 分間ゲーム（Tetris®）をプレイさせることにより VDT 負荷をかけて、負荷前後および 20 分間の休息後に縮瞳率の測定およびアンケート調査を行った。本試験では有効性評価において、介入群で摂取率が 90%以下であった 1 名が除外され、プラセボ群では指示とは異なる眼科的検査の受け方をした 1 名が眼科的検査の有効性解析より除外された。また、眼科的検査の有効性解析において、瞬目が多いなどの理由により瞳孔横径の数値化が不可能な試行についても除外された。各群 28 眼のうち各試行において解析不可能であった眼数は 3 眼以下であった。

採用文献 2 は、VDT 作業に従事するあるいは眼の疲労を自覚する日本の健常人（男女、20-59 歳）24 名を対象として行われた試験である。先の文献と同一のビルベリーエキスを 1 日あたり 107 mg（VMA 量として 40 mg）あるいはプラセボを摂取させ、摂取開始 4 週間後に iPhone で 20 分間ゲーム（Tetris®）をプレイさせることにより VDT 負荷をかけて、負荷後および 10 分間の休息後に HFC の測定およびアンケート調査を行った。本試験において、プラセボ群で 1 名が個人的理由で脱落した。

採用文献 3 は、VDT 作業に従事するあるいは眼の疲労を自覚する日本の健常人（男女、20-45 歳）23 名を対象として行われた試験である。先の文献と同一のビルベリーエキスを 1 日あたり 180 mg（VMA 量として 67 mg）あるいはプラセボを摂取させ、摂取開始 1 週間後に iPhone で 30 分間ゲーム（Tetris®）をプレイさせることにより VDT 負荷をかけて、負荷前後に HFC の測定およびアンケート調査を行った。本試験において、プラセボ群で 1 名が個人的理由で脱落した。

採用文献 4 は、VDT 作業に従事するまたは日常的に TV ゲームやコンピュータを使用するあるいは眼の疲労を自覚する日本の健常人（男女、20-59 歳）33 名を対象として行われた試験である。先の文献と同一のビルベリーエキスを 1 日あたり 160 mg（VMA 量として 58 mg）または 480 mg（VMA 量として 173 mg）あるいはプラセボを摂取させ、摂取開始 4 週間後に瞳孔の緊張率およびアンケート調査を行った。本試験において、1 名が個人的理由で脱落し、1 名が大量飲酒により除外された。

「研究内のバイアスリスク #19」

近見反応の改善については、採用文献 1、3、4 は検査結果の解析で除外例があったため「不完全アウトカムデータ」の項目について、4 報とも著者に関係者が含まれる製品研究であるため「その他」の項目についてバイアスリスクを（中/疑い）と評価し、バイアスリスクのまとめは中と評価した。非直接性に関しては、統合して評価できる結果ではないことから、4 報とも「アウトカム」の項目について（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。アンケートによる評価結果については、著者に関係者が含まれる製品研究であるため「その他」の項目についてバイアスリスクを（中/疑い）と評価したが、その他の項目に問題はないと判断してまとめは低と評価した。ま

た、非直接性に関しては、統合して評価できる結果ではないことから、「アウトカム」の項目について（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、介入群はプラセボ群と比較して VDT 負荷による縮瞳率の低下が負荷後の休息により有意に回復した ($p < 0.05$)。また、介入群は 2 試行目および 3 試行目の VDT 負荷前後の縮瞳率の低下がプラセボ群と比較して有意に小さかった ($p < 0.05$)。さらに、負荷直後に群間差はなく、休息 20 分後には対照群が有意に改善したことを示した。このことは、疲労させないのではなく、疲労した状態の改善度合いが向上することを示している。

有害事象に関しては、介入群 7 名、プラセボ群 3 名に頭痛や下痢などの報告があったが、試験責任医師により、介入との因果関係はないと判断された。

採用文献 2 では、介入群は VDT 負荷後と休息後の HFC 発現頻度変化量の介入前後の平均差が、プラセボ群より有意に減少した ($p = 0.018$)。また、アンケートによる評価結果に関しては視覚的評価スケール (VAS) による調査において眼疲労が摂取前と比較して有意に改善したが ($p = 0.0025$)、プラセボ群との比較では有意ではなかった。

有害事象に関しては、介入群 6 名、プラセボ群 6 名になんらかの報告があったが、試験責任医師により、介入との因果関係はないと判断された。

採用文献 3 では、介入群は VDT 負荷前後の HFC 値変化量の介入前後の平均差が、プラセボ群より有意に減少した ($p = 0.012$)。また、アンケートによる評価結果に関してはプラセボ群との比較で有意な差は観察されなかったものの、VMA の血中濃度が高くなるにしたがって、眼の疲労を感じる割合は少なくなることが示唆された。

有害事象に関しては、介入群 2 名、プラセボ群 9 名になんらかの報告があったが、試験責任医師により、介入との因果関係はないと判断された。

採用文献 4 では、160 mg および 480 mg 摂取群ともに摂取 4 週間後の瞳孔の緊張率の変化量がプラセボ群と比較して有意に低下した ($p < 0.05$)。また、26 項目のアンケートを行った結果、480 mg 摂取群の「目のチラつき」「眼疲労感」「頭痛」の項目でプラセボ群と比較して有意な改善が観察された。

「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、別紙様式 V-13a および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約 #24」

今回の研究レビューで評価を行った試験では、眼疲労の他覚的評価として縮瞳率、瞳孔の緊張率あるいは HFC 出現頻度が指標として用いられている。最大および最小瞳孔径より求められる縮瞳率は、眼疲労者では徐々に低下するという報告があり[13]、眼疲労の指標の一つであることが示唆されている。また、測定開始直後と終了時の瞳孔横径の変化率より得られる瞳孔の緊張率は、眼疲労により毛様体筋の収縮が解除されにくい状態で高い値になることが示唆され

ている[14]。さらに、HFCは毛様体筋の活動状況を反映し、毛様体筋への負荷が増すと発現頻度が増加することから、この発現頻度は眼疲労の評価の指標として用いられており[15]、視機能の観点では、水晶体の調節に関わる毛様体筋の活動状況の指標であることから、瞳孔と水晶体の活動によって調整される、目のピント調節機能に関わる指標でもあると考えられる[11]。

以上示したように、評価の内容は同一とは言えない部分があるが、文献 9-12の結果は、1日あたり 107-480 mg の特定されたビルベリーエキスを 1-4 週間摂取することにより、眼疲労の自覚的および他覚的な指標が改善することを示唆している。VDT 負荷が手元に置かれた状態における試験の結果であることから、特に、比較的近点における視標を見つめることによる眼疲労に有用であると考えられる。また、瞳孔や水晶体の活動状況の指標である、縮瞳率、瞳孔の緊張率あるいは HFC の変化がプラセボ群に比べて抑制されていることから、ビルベリーエキス摂取により目のピント調節機能が維持あるいは改善されることが示唆される。ビルベリーエキスの摂取により、眼疲労あるいはピント調節機能が改善するメカニズムは必ずしも明確ではないが、ビルベリーエキに含まれる VMA の抗酸化能がその候補として考えられ、ヒト網膜色素上皮培養細胞において、ビルベリーに含有されるアントシアニンが活性酸素や青色光照射による細胞障害を抑制することが確認されている[16]。また、その他にも VMA が毛細血管機能を改善することも知られており[17]、VMA の多様な作用が複合的に関与して視機能に有用な効果をもたらし、結果として眼疲労やピント調節機能が改善したものと考えられる。なお、文献 11 の結果から、眼疲労の改善を実感するためには少なくとも 1 週間以上の摂取が好ましいと考えられた。

エビデンスのさらなる解析に関しては、評価項目や比較した変化量あるいは VDT 負荷の強度なども試験間で統一されていないことから、メタアナリシスのためのデータ統合はできないと判断した。また、自覚的評価として行われたアンケートに関しても、調査項目が異なるためデータの統合は困難と判断した。エビデンスの強さは、他覚的評価と自覚的評価の結果の明確さを勘案して、中または弱あるいは非常に弱と判定した（別紙様式 V-13a 参照）。

「限界 #25a, b」、「結論 #26」

以上の結果より、日本の成年健常人が 1 日あたり 107-480 mg の特定されたビルベリーエキス（VMA 量として 40-173 mg）を 1 週間以上摂取することにより、近見作業等による眼疲労感やピント調節機能の低下が改善することが示唆された。一方で、評価した試験では VDT の使用頻度が高いかあるいは目に疲労を感じている健常人が対象であることから、このような条件に当てはまらない対象者がビルベリーエキスを摂取しても同様な効果が得られない可能性がある。また、各研究における目にかける負荷や評価法は必ずしも一致したものではなく、サンプル数も十分とは言えない面があり、出版バイアス等の様々なバイアスリスクを含む結果である可能性は否定できない。研究レベルとアウトカムレベルでのバイアスリスク等に関しては別紙様式 V-13a および V-14 にまとめた。特に有効摂取量を推定する上では、VMA の生物学的利用能を制御した特定のビルベリーエキスを対象とした研究であることから、生物学的同等性の評価が不十分な広義のビルベリーエキスに対して当該レビューの評価を適用する場合には、バイアスリスクの拡大が懸念される。したがって、本システムマティッ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

クレビューの結果がビルベリーエクス全般に適応できることを証明できるような、質の高い RCT がさらに報告されることが望ましい。

「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 は株式会社オムニカの社員である。

各レビューワーの役割

A（薬学修士）：レビュープロトコール作成、文献調査・解析、資料執筆

B（理学博士）：レビュープロトコール作成、文献調査・解析、資料執筆

C（薬学修士）：レビュープロトコール確認、資料査読

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。

図 1． ビルベリー由来アントシアニン（VMA） の基本構造

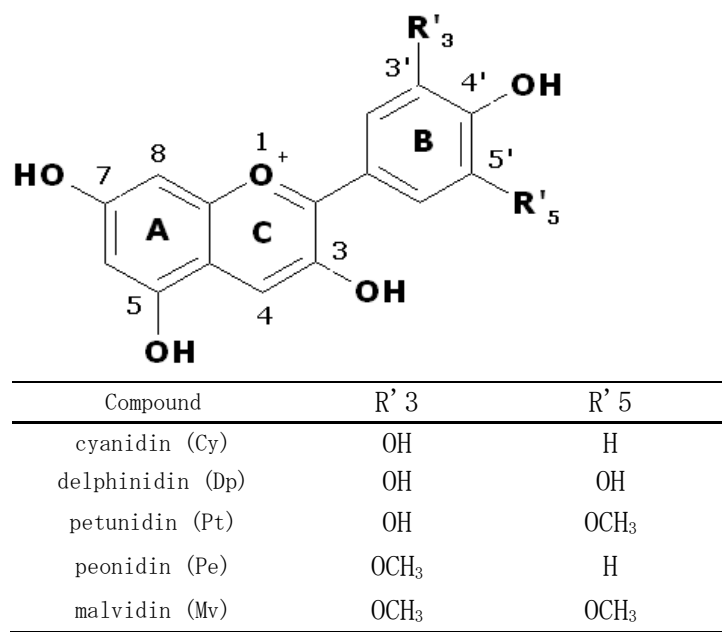
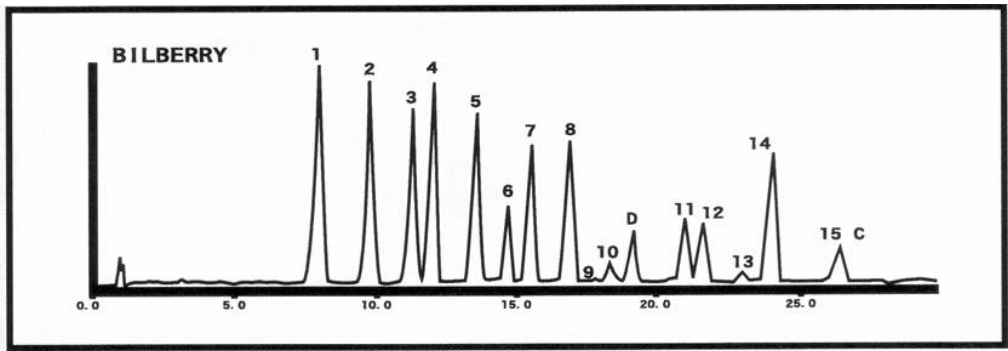


図 2． VMA の HPLC クロマトグラム

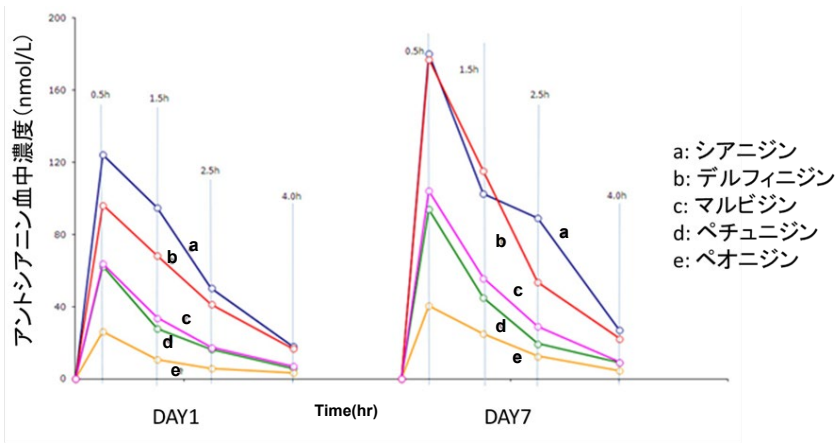


1~15: 左から、Dp-Gal、Dp-Glc、Cy-Gal、Dp-Ara、Cy-Glc、Pt-Gal、Cy-Ara、Pt-Glc、Pe-Gal、Pt-Ara、Pe-Glc、Mv-Gal、Pe-Ara、Mv-Glc、Mv-Ara

略記

Dp-Gal : delphinidin 3-*O*-galactoside;
Dp-Glu : delphinidin 3-*O*-glucoside;
Dp-Ara : delphinidin 3-*O*-arabinoside;
Cy-Gal : cyanidin 3-*O*-galactoside;
Cy-Glu : cyanidin 3-*O*-glucoside;
Cy-Ara : cyanidin 3-*O*-arabinoside;
Pt-Gal : petunidin 3-*O*-galactoside;
Pt-Glu : petunidin 3-*O*-glucoside;
Pt-Ara : petunidin 3-*O*-arabinoside;
Pe-Gal : peonidin 3-*O*-galactoside;
Pe-Glu : peonidin 3-*O*-glucoside;
Pe-Ara : peonidin 3-*O*-arabinoside;
Mv-Gal : malvidin 3-*O*-galactoside;
Mv-Glu : malvidin 3-*O*-glucoside;
Mv-Ara : malvidin 3-*O*-arabinoside.

図 3. アントシアニン血中濃度の推移



左図：Day1 / 単回投与の VMA 血中濃度 0-360 min、
右図：Day7 / 反復投与 7 日目の VMA 血中濃度 0-360 min
シアニジン、デルフィニジン、マルビジン、ペチュニジン、ペオニジン：各アグリコン種合計値

表 1. 標準 VMA のアントシアニン 15 種類 含有量・組成比率のパターン

含有量順位	Aglycone 3 種計	R3'	R5'	配糖体別の組成順位
1	デルフィニジン系	OH	OH	グルコース>ガラクトース>アラビノース
2	シアニジン系	OH	H	グルコース>ガラクトース>アラビノース
3	ペチュニジン系	OH	OCH ₃	グルコース>ガラクトース>アラビノース
4	マルビジン系	OCH ₃	OCH ₃	グルコース>ガラクトース>アラビノース
5	ペオニジン系	OCH ₃	H	グルコース>ガラクトース>アラビノース

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(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名: ぱちっと

タイトル: ビルベリーアントシアニン(VMA)による健常人における目の疲労感やピント調節に関する機能性評価
リサーチクエスション: 成年健常人がビルベリーエキスを摂取すると目の疲労感やピント調節力が改善するか
日付: 2018年5月29日
検索者: A、B

1) PubMed

#	検索式	文献数
1	((("vaccinium myrtillus"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "myrtillus"[All Fields]) OR "vaccinium myrtillus"[All Fields] OR "bilberry"[All Fields]) OR ((("vaccinium myrtillus"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "myrtillus"[All Fields]) OR "vaccinium myrtillus"[All Fields] OR "bilberry"[All Fields]) AND extract[All Fields])) AND ((("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields] OR "eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields]) OR ("asthenopia"[MeSH Terms] OR "asthenopia"[All Fields] OR ("eye"[All Fields] AND "fatigue"[All Fields]) OR "eye fatigue"[All Fields]) OR ("asthenopia"[MeSH Terms] OR "asthenopia"[All Fields] OR ("asthenopia"[MeSH Terms] OR "asthenopia"[All Fields] OR "eyestrain"[All Fields]) OR ("vision, ocular"[MeSH Terms] OR ("vision"[All Fields] AND "ocular"[All Fields]) OR "ocular vision"[All Fields] OR ("visual"[All Fields] AND "function"[All Fields]) OR "visual function"[All Fields]))))	74件

2) JDreamIII

#	検索式	文献数
1	ビルベリー*(眼疲労+眼精疲労+視機能)	42件

3) 医中誌

#	検索式	文献数
1	ビルベリー	102件

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

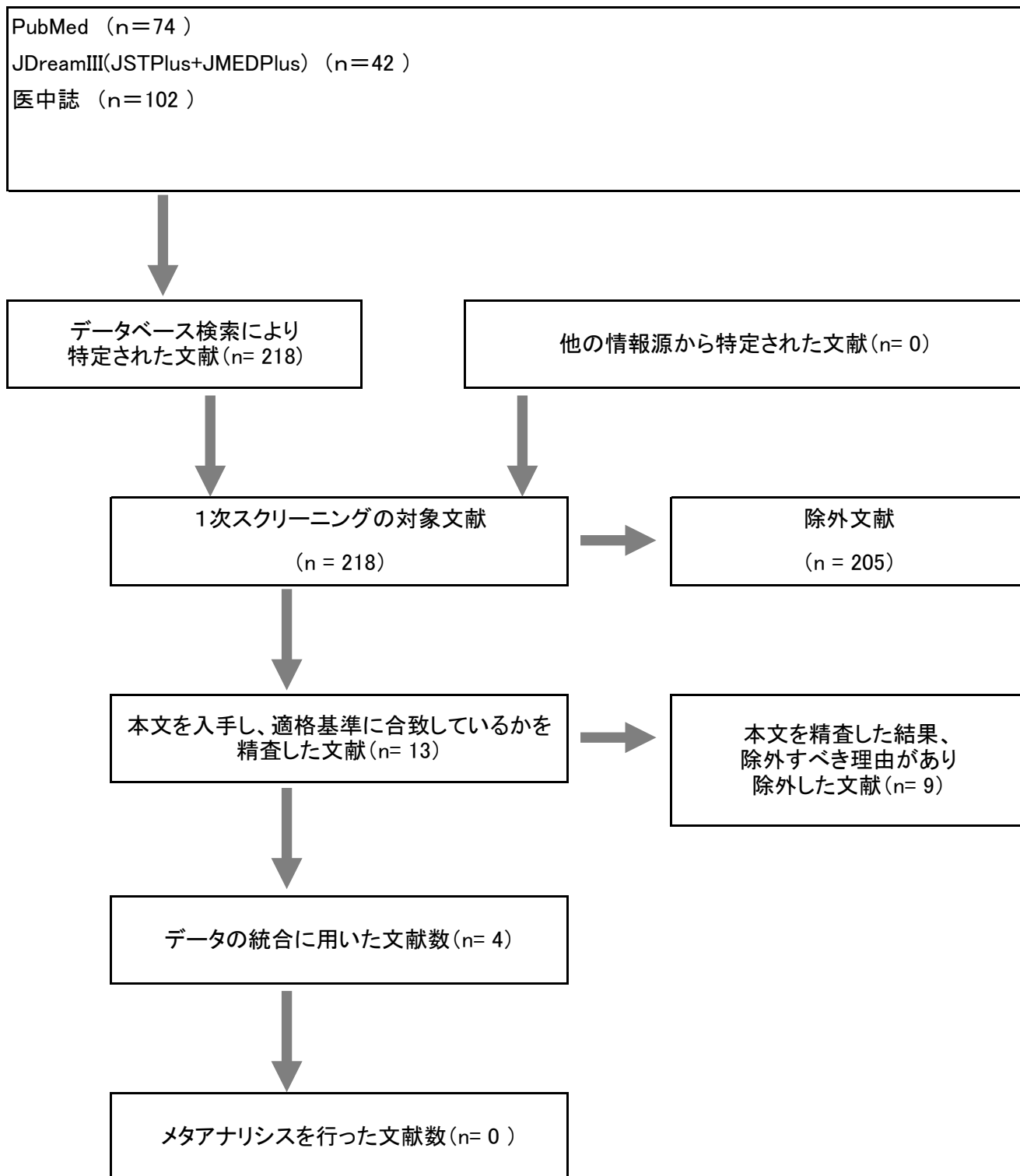
【閲覧に当たっての注意】

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(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ばちっと



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(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ばちっと

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	小齊平麻里衣 (株)オムニカ 日本	薬理と治療 2015; 43: 397-403.	標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) 15名X2群 UMIN000015351	健常人がミルトアルゴス [®] を摂取した場合のVDTストレスに対する反応の差異をプラセボ群と比較する	日本 医療法人葉山眼科クリニック	20-59才 VDT作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する 健常人 30名 (男15/女15)	ビルベリーエキス(ミルトアルゴス [®] , アントシアニン 37%含有) 160mg 4週間摂取	プラセボ	PPS 縮瞳率の群間比較:初期値との比較:対応のあるt検定、群間: Mann-Whitney U 検定 ソフト: 不明	近見反応	自覚的アンケート	介入群7名、プラセボ群3名に頭痛や下痢などの有害事象が報告されたが、試験責任医師により、介入との関係はないと判断された。	有
2	小齊平麻里衣 (株)オムニカ 日本	薬理と治療 2015; 43: 1339-1346.	ビルベリー果実由来特定アントシアニン摂取によるVDT負荷眼疲労の回復効果	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) 12名X2群 UMIN000015861	健常人が標準ビルベリーエキスに含まれる特定の種類・組成のアントシアニンを低用量で摂取した場合の眼疲労に対する効果を検証する	日本 医療法人葉山眼科クリニック	20-59才 VDT作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する 健常人 24名 (男12/女12)	ビルベリーエキス(ミルトアルゴス [®] , アントシアニン 37%含有) 107mg 4週間摂取	プラセボ	FAS HFC1値の群間比較: studentのt検定、自覚的アンケート: Mann-Whitney U検定	近見反応	自覚的アンケート	介入群6名、プラセボ群6名に有害事象が報告されたが、試験責任医師により、介入との関係はないと判断された。	有
3	小齊平麻里衣 (株)オムニカ 日本	薬理と治療 2015; 43: 1741-1749.	標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼疲労抑制効果-ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験-	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験) 23名 UMIN000016720	健常人が標準ビルベリーエキスを摂取した場合のアントシアニンの吸収性(血中濃度)と眼疲労抑制効果の関係を検証する	日本 医療法人葉山眼科クリニック	20-45才 VDT作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する 健常人 23名 (男10/女13)	ビルベリーエキス(ミルトアルゴス [®] , アントシアニン 37%含有) 180mg 7日間摂取	プラセボ	FAS HFC1値の群間比較:クロスオーバー分散分析、自覚的アンケート: Mann-Whitney U検定	近見反応	自覚的アンケート	介入群2名、プラセボ群9名に有害事象が報告されたが、試験責任医師により、介入との関係はないと判断された。	有
4	堀江幸弘 北海道医療大学 病院	新しい眼科 2016; 33: 1795-1800.	ビルベリーエキス含有食品摂取による眼精疲労改善効果-ランダム化二重盲検プラセボ対照試験-	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) 11名X3群 UMIN000015253	健常人がビルベリーエキス配合食品を摂取した場合の眼疲労抑制効果を検討する	日本 北海道医療大学病院	20-59才 VDT作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する 健常人 33名 (男16/女17)	ビルベリーエキス(ミルトアルゴス [®] , アントシアニン 37%含有) 160mg または480mg 4週間摂取	プラセボ	FAS 群間比較: Dunnet法による平均値の比較またはSteel法による平均順位の比較 群内比較: 対応のあるt検定	近見反応	ドライアイ検査、眼底血流速度、VASアンケート	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(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ぱちっと

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	小出良平	あたらしい眼科 1994; 11: 117-121.	視機能に及ぼすホワートルベリーエキスの効果	少数の男性で行われた試験であり、使用しているビルベリーエキスの摂取方法も異なり、倫理審査委員会が承認した試験であるか不明であるため除外した。
2	Kawabata F	Biomed Res. 2011; 32: 387-393.	Effects of dietary supplementation with a combination of fish oil, bilberry extract, and lutein on subjective symptoms of asthenopia in humans.	試験食品の主要成分がビルベリーエキスではないため除外した。
3	瀬川 潔	薬理と治療 2013; 41: 155-165.	VDT作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能障害に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護的効果	特定商標のビルベリーエキスが使用され、その製造法が不明であり、ビルベリー由来アントシアニン以外の組成物も不明でその影響が未知であるため除外した。
4	濱舘直史	Prog Med. 2014, 34: 2041-2051.	ビデオディスプレイ端末光への曝露に起因する眼精疲労自覚症状に対するビルベリー果実抽出物含有食品の保護的効果	ビルベリーエキス以外にも介入食品とプラセボ食品の差があるため除外した。
5	Ozawa Y	J Nutr Health Aging 2015; 19: 548-554.	Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers.	ビルベリーエキスの製造法が不明であり、介入食品中に含まれる主要成分以外の組成物も不明でその影響が未知であるため除外した。
6	八巻礼訓	薬理と治療 2015; 43: 497-505.	ビルベリー・ルテイン・ブラジル産プロポリス含有食品の「眼精疲労に対する」効果—ランダム化二重盲検プラセボ対照2試験区クロスオーバー試験—	ビルベリーエキスの製造法が不明であり、介入食品中に含まれる主要成分以外の組成物も不明でその影響が未知であるため除外した。
7	Nakata A	薬理と治療 2016; 44: 1773-1783.	The Improvement Effect of Bilberry Extract(BILBERON)-Containing Diet on Eye Fatigue and Eye Dryness: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel-group Comparison Study.	特定商標のビルベリーエキスが使用され、その製造法が不明であり、ビルベリー由来アントシアニン以外の組成物も不明でその影響が未知であるため除外した。

8	LIANG T	薬理と治療. 2017; 45: 1523-1534.	Effect of a bilberry extract (BILBERON®)-containing diet on the improvement of eye fatigue-related symptoms (II) -A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel-group Comparison Study-	特定商標のビルベリーエキスが使用され、その製造法が不明であり、ビルベリー由来アントシアニン以外の組成物も不明でその影響が未知であるため除外した。
9	園田啓介	応用薬理 2017; 92: 113-123.	ビルベリーエキスパウダー含有サプリメントの摂取による視機能改善効果の検証.	特定商標のビルベリーエキスが使用され、その製造法が不明であり、ビルベリー由来アントシアニン以外の組成物も不明でその影響が未知であるため除外した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ぱちっと

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	津田孝範、須田郁夫、津志田藤二郎編. アントシアニンの科学. 建帛社. 東京. 2009.
2	Jayle GE, Aubry M, Gavini H, Braccini G, De la Baume C. Study concerning the action of anthocyanoside extracts of Vaccinium Myrtillus on night vision. Ann Ocul. 1965; 198: 556-562.
3	Urso G. Effect of Vaccinium myrtillus anthocyanosides associated with betacarotenes on light sensitivity. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1967; 93: 930-938.
4	Zavarise G. Effect of prolonged treatment with anthocyanosides on light sensitivity. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1968; 94: 209-214.
5	Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides on night vision. Eye (Lond). 1998; 12: 967-969.
6	Thomas Eidenberger. Comparative human in vitro and in vivo bioavailability investigation of bilberry anthocyanins in different complex ligands with different copigmentation status. Anthocyanins: Structure, biosynthesis and health benefits. NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2012. p.259-282.
7	ジョバンニ・アペンディーノ、川田 晋、瀬川 潔. ビルベリー製品:最新の市販エキスの特性評価. 日本補完代替医療学会誌 2015; 12: 1-8.
8	Miyake S, Takahashi N, Sasaki M, Kobayashi S, Tsubota K, Ozawa Y. Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism. Lab Invest. 2012; 92: 102-109.
9	小齊平麻里衣, 北市伸義. 標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果. 薬理と治療 2015; 43: 397-403.
10	小齊平麻里衣, 高尾久貴, 葉山隆一, 堀江幸弘, 北市伸義. ビルベリー果実由来特定アントシアニン摂取によるVDT負荷眼疲労の回復効果. 薬理と治療2015; 43: 1339-1346.
11	小齊平麻里衣, 影山将克, 蒲原聖可, 北市伸義. 標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼疲労抑制効果 - ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 -. 薬理と治療 2015; 43: 1741-1749.
12	堀江幸弘, 片山詩野, 所茉莉奈, 董震宇, 小齊平麻里衣, 大野重昭, 石田 晋, 北市伸義. ビルベリーエキス含有食品摂取による眼精疲労改善効果 - ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 -. 新しい眼科. 2016; 33: 1795-1800.
13	平岡満里. 調節の他覚的測定. 神経眼科 2005; 22: 348-353.
14	藤原篤之, 田淵昭雄, 藤原睦子, 守田真澄. TriIRIS C9000における正常値の検討. 日視能訓練士協誌2007; 36: 67-72.
15	鈴木説子, 梶田雅義, 加藤桂一郎, 調節微動の高周波成分による調節機能の評価. 視覚の科学 2001; 22: 93-97.

16	Jang YP, Zhou J, Nakanishi K, Sparrow JR. Anthocyanins protect against A2E photooxidation and membrane permeabilization in retinal pigment epithelial cells. Photochem Photobiol. 2005; 81: 529-536.
17	Lietti A, Cristoni A, Picci M. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. I. Vasoprotective and antiinflammatory activity. Arzneimittelforschung. 1976; 26: 829-832.

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。

採用文献 2		年代・性別による層別無作為化を行い、初期値に特に有意な差はないと考えられる。	第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。		プラセボ群で1名の脱落があった。	UMINIに登録されているアウトカムと報告しているアウトカムは一致している。	製品の研究であり、著者に関係者が含まれている。					VDT負荷および評価の指標が他の報告と異なる。	他の報告とデータの統合はできない。													
採用文献 3		介入試験に関与しない割り付け責任者により無作為化を行っている。	第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。		1名の脱落があり、眼科的検査で一部除外例があった。	UMINIに登録されているアウトカムと報告しているアウトカムは一致している。	製品の研究であり、著者に関係者が含まれている。	いくつかのバイアスに懸念がある。				評価の指標が他の報告と異なる。	他の報告とデータの統合はできない。													
採用文献 4		介入試験に関与しない割り付け責任者により無作為化を行っている。	第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。		2名の脱落があり、眼科的検査で一部除外例があった。	UMINIに登録されているアウトカムと報告しているアウトカムは一致している。	製品の研究であり、著者に関係者が含まれている。	いくつかのバイアスに懸念がある。				評価の指標が他の報告と異なる。	他の報告とデータの統合はできない。													

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

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

商品名:ばちっと

対象	成年健康人
介入	ビルベリーエキスの摂取
対照	プラセボ

エビデンスの強さはRCT は“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3 段階
* * エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4 段階

エビデンス総体								各群の前後の値							介入群 vs 対照群	エビデンス の強さ**	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアス リスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他 (出版バイ アスなど *)	上昇要因 (観察研究*)	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差			
目の疲れの改善 (近見反応指標) 縮瞳率	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	非該当	縮瞳率 (%) 1試行目 負荷前 37.55±2.49 負荷後 30.98±3.29 休息後 35.40±1.93 負荷前後差 5.95±1.48 2試行目 負荷前 37.48±2.73 負荷後 31.45±2.69 休息後 34.78±2.21 負荷前後差 34.78±2.21 3試行目 負荷前 38.97±2.64 負荷後 29.83±2.45 休息後 37.37±2.57 負荷前後差 7.21±2.04	37.55±2.49 30.98±3.29 35.40±1.93 5.95±1.48	36.17±2.17 27.24±2.17 30.16±2.14 7.72±2.89	-1.38 -3.74 -5.24 1.77	38.99±2.23 34.56±2.61 40.35±2.03 4.97±1.48	39.33±2.76 30.89±2.81 40.06±2.44 8.44±2.10	0.34 -3.67 -0.29 3.47	1試行目休息後 介入群 40.06±2.44 プラセボ群 30.16±2.14 1試行目負荷前後差 介入群 8.44±2.10 プラセボ群 7.72±2.89 2試行目休息後 介入群 38.53±2.92 プラセボ群 30.88±2.36 2試行目負荷前後差 介入群 0.56±1.69 プラセボ群 6.39±1.83 3試行目休息後 介入群 40.18±2.62 プラセボ群 31.70±2.22 3試行目負荷前後差 介入群 2.05±1.53 プラセボ群 9.44±2.02	B	なし
目の疲れの改善 (近見反応指標) 瞳孔の緊張率	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1	非該当	瞳孔の緊張率 (変化量)	—	—	(-1.98)	160 mg群 — 480 mg群 —	— —	-7.07±2.42 -6.49±2.48	160 mg群、480 mg群ともに 摂取4週後の瞳孔の緊張 率(変化量)がプラセボ群と 比較して有意に改善した。	C	なし
目の疲れの改善 (近見反応指標) HFC1 (1)	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1	非該当	HFC1変化量 (休息後 －負荷後)	-0.79±4.61	1.81±2.53	2.60±5.44	3.33±4.82	0.28±4.10	-3.05±4.88	平均差 介入群 -3.05±4.88 プラセボ群 2.60±5.44	C	なし
目の疲れの改善 (近見反応指標) HFC1 (2)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	非該当	HFC1変化量 (負荷後 －負荷前)	0.02±2.82	0.79±2.70	0.78±2.82	1.60±3.20	0.19±2.72	-1.42±3.66	平均差 介入群 -1.42±3.66 プラセボ群 0.78±2.82	C	なし

コメント(該当するセルに記入)

目の疲れの改善 (近見反応指標) 縮瞳率		いくつか のバイア スに懸念 がある。	評価項目 に差異が ある。	サンプル サイズが 小さい。	研究数が 1。	製品研究 である。 出版バイ アスの否 定はでき ない。											
目の疲れの改善 (近見反応指標) 瞳孔の緊張率			評価項目 に差異が ある。	サンプル サイズが 小さい。	研究数が 1。	製品研究 である。 出版バイ アスの否 定はでき ない。											
目の疲れの改善 (近見反応指標) HFC1 (1)			VDT負荷 および評 価項目に 差異があ る。	サンプル サイズが 小さい。 標準偏差 が比較的 大きい。	研究数が 1。	製品研究 である。 出版バイ アスの否 定はでき ない。											
目の疲れの改善 (近見反応指標) HFC1 (2)		いくつか のバイア スに懸念 がある。	評価項目 に差異が ある。	標準偏差 が比較的 大きい。	研究数が 1。	製品研究 である。 出版バイ アスの否 定はでき ない。											

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)(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ばちっと

リサーチ クエスチョン	成年健常人がビルベリーエキスを摂取すると目の疲れや視機能が改善するか
P	成年健常人
I(E)	ビルベリーエキスの摂取
C	プラセボ

O1	目の疲れの改善(近見反応指標)
バイアスリスクの まとめ	サンプルサイズの小さい試験を含む製品研究であり、脱落例あるいは除外例があることからバイアスリスクを含むことは否定できないものの、アウトカムの定性的な評価は可能と判断した。ただし、評価に使用されている指標が異なるため結果を統合して評価できていない。また、データベース検索でヒットした文献数が国内の文献3報のみであることから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	VDTの使用頻度が高いか目に疲れを感じている健常人に対して行われた試験であり、評価に使用している指標や試験時のVDTによる負荷などの試験の条件も統一されていないものの、特定された範囲の成年健常人が特定のビルベリーエキスを摂取した場合の近見反応を指標とした目の疲れの改善度合いを定性的に比較することは可能と判断した。 なお、採用論文4件の被験者に関して眼精疲労の表現があったため健常者が対象であるか著者に確認を行った。臨床試験の被験者は、①医師診察、②理学的検査、③血液検査、④尿検査、⑤一般眼科検査及び眼底の撮影などによりスクリーニングが行われ、最終的に専門医により、病的状態の被験者が含まれていないことが確認されており健常者を対象とした試験であること、病的状態の改善を意図して眼精疲労という表現を使用していないことが確認された。
非一貫性その他 のまとめ	統合して評価できる指標はなかったが、4試験すべてで近見反応を指標とした評価で目の疲れ改善を支持していた。
コメント	一貫性や直接性などに関わるバイアスリスクを含むことは否定できないが、個々の試験は比較的質の高いRCT研究であり、主観的な評価および他覚的な評価の両面で支持されていることから、定性的には成年健常人が特定された標準ビルベリーエキスを摂取すると近見反応が改善することを示唆していると考えられた。ただし、VDTの使用頻度が高いか目に疲れを感じている健常人に対してVDT負荷をかけた結果であることから、効果が観察された範囲は限定的である。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

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 (ビルベリー由来アントシアニン)

商品名: ぱちっと

【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】

当該製品は特定のビルベリーエキスをビルベリー由来アントシアニン(VMA)の供給源として使用し、成人健常人がカプセル剤で1日当たり40 mgのVMAをサプリメントとして継続摂取することを想定している。

今回の研究レビューで対象とした試験においては、当該製品の原材料と同一のビルベリーエキスが使用されており、VMAとして40-173 mgがカプセル剤で摂取されている。研究レビューにおいて40-173 mgのVMAを摂取することにより、近見反応を指標とした評価において目の疲れが改善することがまとめられており、採用文献2において40 mgのVMAを摂取することにより、調節微動高周波成分(high-frequency component, HFC)を主要アウトカムとした評価で、VDT作業負荷後の目の疲れがプラセボ群と比較して有意に改善していたことから、40 mgのVMAを摂取することにより、パソコンやスマートフォンなどの使用による目の疲れを軽減する機能が期待できると判断した。研究レビューに採用された文献と同一のビルベリーエキスを使用し、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】

目の疲れの評価を定量的に行える学術的に広くコンセンサスが得られているアンケート等の方法は存在していないため、一般的には近見反応を指標化し主要アウトカムとして目の疲れの評価が行われている。最大および最少瞳孔径より求められる縮瞳率は、眼疲労者で徐々に低下することから、目の疲れの指標の一つであると考えられている[1]。また、測定開始直後と終了時の瞳孔横径の変化率より得られる瞳孔の緊張率は、目の疲れにより毛様体筋の収縮が解除されにくい状態で高い値になることから目の疲れの指標になると考えられる[2]。さらに、HFCは網様体筋の活動状況を反映し、網様体筋への負荷が増すと発現頻度が増加することから、この発現頻度は目の疲れの評価の指標として用いられる[3]。一方、視機能の観点では、ピント調整機能にはレンズの役割をする水晶体が深く関わっており、パソコンやスマートフォンなどの近見作業を継続すると水晶体の調節に関わる毛様体筋が緊張してピント調節力が低下する。研究レビューで評価を行った試験において、HFCの評価は他覚的に毛様体筋の緊張を定量化できるソフトウェアであるAA-2を用いて行われており、VMAを摂取することにより近見作業による毛様体筋の緊張が緩和され、ピント調整機能が維持すると考えられた[4]。

目の疲れが形成される原因の少なくとも一部は、ピント調整機能が低下して近点のピントが合いにくい状態でピントを合わせようとすることにより毛様体筋がさらに緊張するためと考えられることから、今回の研究レビューで評価を行った試験の結果はVMAが「目のピント調整力を助け、眼の疲労感を軽減する。」ことを支持していると判断した。

【研究レビューの限界】

今回の研究レビューで評価を行った試験はVDTの使用頻度が高いかあるいは目に疲れを感じている健常人が対象であることから、このような条件に当てはまらない対象者が摂取した場合は同様な効果が得られない可能性がある。また、各研究における目に対する負荷や評価法は必ずしも一致したものではなく定性的なアウトカムの評価に留まっており、サンプル数も十分とは言えない面があること、さらに日本で行われた研究のみが対象であることから様々なバイアスリスクを含む結果である可能性は否定できない。

文献

[1] 平岡満里. 調節の他覚的測定. 神経眼科 2005; 22: 348-353.

[2] 藤原篤之, 田淵昭雄, 藤原睦子, 守田真澄. TriIRIS C9000における正常値の検討. 日視能訓練士協誌 2007; 36: 67-72.

[3] 鈴木説子, 梶田雅義, 加藤桂一郎. 調節微動の高周波成分による調節機能の評価. 視覚の科学 2001; 22: 93-97.

[4] 小齊平麻里衣, 影山将克, 蒲原聖可, 北市伸義. 標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼疲労抑制効果 - ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 -. 薬理と治療 2015; 43: 1741-1749.

【閲覧に当たっての注意】

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

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ぱちっと
機能性関与成分名	ビルベリー由来アントシアニン、 <u>ルテイン</u>
表示しようとする機能性	本品に含まれる<u>ビルベリー由来アントシアニン</u>、<u>ルテイン</u>には以下の機能が報告されています。 【ビルベリー由来アントシアニン】目のピント調整力を助け、眼の疲労感を軽減する。 【ルテイン】ブルーライトの光刺激から目を守る黄斑色素を増やすことで、視野のかすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眩しさから回復する目の調整力（グレア回復）を改善する。

(本説明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)

- ☐ UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- ☐（海外で実施する臨床試験（ヒト試験）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 の国際臨床試験登録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（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。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

☐（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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

の他の適切な様式を用いて記載している。

☐ 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

☐ 各論文の質評価が記載されている^{注2}。

☐ エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

☐ 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

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

研究レビューの方法や結果等について、

☒ 別紙様式（V）-4 を添付している。

☒ データベース検索結果が記載されている^{注3}。

☒ 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

☒ 文献検索リストが記載されている^{注3}。

☐ 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

☒ 参考文献リストが記載されている^{注3}。

☒ 各論文の質評価が記載されている^{注3}。

☒ エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

☒ 全体サマリーが記載されている^{注3}。

☒ 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

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

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

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

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来のルテイン摂取による眼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：ぱちっと

機能性関与成分名：ビルベリー由来アントシアニン、ルテイン

表示しようとする機能性：本品に含まれるビルベリー由来アントシアニン、ルテインには以下の機能が報告されています。

【ビルベリー由来アントシアニン】目のピント調整力を助け、眼の疲労感を軽減する。

【ルテイン】ブルーライトの光刺激から目を守る黄斑色素を増やすことで、視野のかすみやぼやけ（コントラスト感度）を改善し、眩しさから回復する目の調整力（グレア回復）を改善する。

（本説明資料は下線部に対応）

作成日：2018 年 12 月 11 日

届出者名：

「構造化抄録 #2」

【背景】

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

【目的】

本研究では、成年健常人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度の上昇を考慮しながら、黄斑部の色素量の指標である黄斑色素光学密度（MPOD）値の上昇やコントラスト感度の改善およびグレア感度の改善を指標として文献を系統的にレビューし、サプリメントとして摂取した場合に機能性を示すのに適切な量や期間と届出製品「ぱちっと」の妥当性を検証することを目的とした。

【方法】

文献データベースを検索して得た 317 件を、タイトルと抄録から成年健常人が対象でマリーゴールド由来のルテインを含有するサプリメントを摂取し、ルテイン血中濃度と MPOD 値、コントラスト感度またはグレア感度を測定していると考えられた 16 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、

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

ルテインの血中濃度データを参照しながら、ルテインを摂取した場合の MPOD 値の上昇やコントラスト感度あるいは光の眩しさによる幻惑時の指標識別感度（グレア感度）の改善の3つのアウトカムについて考察した。

【結果】

5 件中 4 件の成年健常人を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験（RCT）において、6-20 mg のルテインを摂取すると、早ければ 1 か月程度でルテインの血中濃度が上昇し、4 件中 3 件の RCT で 20 mg の摂取により MPOD 値も有意に上昇した。また、3 件中 2 件の RCT で 6 または 20 mg の摂取によりコントラスト感度が有意に改善し、20 mg の摂取においては 2 件中 1 件の RCT でグレア感度が有意に改善した。

【結論】

成年健常人が 1 日あたり 20 mg のルテインを継続して摂取すると、目を光刺激から守る黄斑色素を増やし、コントラスト感度とグレア感度を改善することが期待される。

はじめに

「論拠」

ルテインはカロテノイドの一種で、ハ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[参考文献 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[参考文献 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[参考文献 3, 4]。また、青色光（ブルーライト）を吸収する性質があり、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[参考文献 3, 5-7]。

動物はルテインを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体（ルテインエステル）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) によって加水分解を触媒されることによりルテインとなり、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[参考文献 3]。生体内に吸収されたルテイン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[参考文献 4]。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[参考文献 8]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ルテインが蓄積される。したがって、一般的に黄斑を中心とする網膜に蓄積するルテ

インの量は、その摂取量あるいは特にその血中濃度と非常によく相関して増加し、ルテインの血中濃度は摂取したルテインの作用を検証するための有用な指標の一つとして使用される。

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[参考文献 7, 9]。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[参考文献 9]。黄斑を含む網膜に存在するルテインは、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[参考文献 7]。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」

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、成年健常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および期間を示す系統的なレビューはなされていない。そこで機能性の発現と密接に関係するルテインの血中濃度を考慮しながら、MPOD 値、コントラスト感度およびグレア感度を指標として[参考文献 7]文献を系統的にレビューし、成年健常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のに適切な量や期間を検証し、届出製品「ぱちっと」の妥当性を検証することを目的とした。

方法

「プロトコールと登録 #5a, b, c」

2018 年 4 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。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。

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

「適格基準 #6a, b」

成年健常者を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験で、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、ルテインの血中濃度と MPOD 値や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。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。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

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

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%未満のゼアキサンチンおよび 14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。より詳細には、CAS 登録番号が 127-40-2 である化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物が主体成分である。日本において、ルテインの供給源は食品衛生法第 11 条によりマリーゴールド色素（既存添加物）として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素と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* Linné 若しくは *Tagetes erecta* Linné 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、JDream III および医中誌（最終検索日：2018 年 6 月 8 日、検索者 A, B）。また、国立健康・栄養研究所 (NIHN) ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>）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：2018 年 6 月 8 日、検索者 A）。

「検索 #8」

PubMed において以下の検索式で絞り込んだ 85 件を一次評価対象とした。

("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND (("macular pigment"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "pigment"[All Fields]) OR "macular pigment"[All Fields]) OR ("contrast sensitivity"[MeSH Terms] OR ("contrast"[All Fields] AND "sensitivity"[All Fields]) OR "contrast sensitivity"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]

また、JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus) においてルテイン AND (黄斑色素 OR 視機能 OR コントラスト感度) で検索した 130 件および医中誌においてルテインで検索して得た 390 件のうち原著論文である 102 件を一次評価対象とした（別紙様式 (V) - 6）。

「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) - 1 1 a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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）-1 1 a）。

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な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）-1 1 a および 1 3 a に記載した。

「結果の統合 #14a, b」

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

「全研究のバイアスリスク #15a, b, c, d」

出版バイアスの確認は実施しなかった。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）-1 3 a、1 4）。

「追加的解析 #16」

追加的解析は行っていない。そのため「追加的解析 #23」は記載していない。

結果

「研究の選択 #17」

一次評価対象論文の題名および抄録より 317 件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、ゼアキサンチンとメソゼアキサンチンの含有率が高い食品の試験であった 4 件、プラセボ対照の RCT ではなかった 2 件、対象者が適切でなかった 2 件、採用文献と内容が重複していた 2 件およびアウトカムの選択基準を満たしていなかった 1 件を除外し、最終的に 5 件を対象として抽出した（別紙様式（V）-6）[採用文献 1-5]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.go.jp/>) で「ルテイン」の情報を表示して内容を確認したが、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 才の健常な中国人男女ドライバー 120 名（男 99/女 21）を対象として行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。マリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 1 年間摂取させて（各群 60 名）、ルテインの血中濃度や MPOD 値、コントラスト感度、グレア感度などの変化を継続的に検討した。脱落者の記載は無かった。

採用文献 2 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無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。対象者の年齢や性別等の詳細は不明である。被験者を 3 群に分け、そのうち 2 群にマリーゴールド由来のルテイン 20 mg を含む食品あるいはプラセボ食品を 24 週間摂取させて（各群 10 名）、ルテインの血中濃度や MPOD 値の変化を継続的に検討した。脱落者の記載は無かった。

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

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

採用文献 5 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 才の健常な中国人男女 37 名を対象に行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者を 3 群に分け、ルテイン 6 mg（12 名）または 12 mg（13 名）を含む食品あるいはプラセボ食品（12 名）を 12 週間摂取させて、ルテインの血中濃度やコントラスト感度、グレア感度の変化を検討した。

得られた文献に関する主な情報を別紙様式（V）-7に示した。

「研究内のバイアスリスク #19」

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、単盲験試験であった採用文献3、対象者が男性のみであった採用文献4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4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、ルテインの血中濃度は摂取開始1か月後から、MPOD値は6か月後から有意な上昇が認められ、1年後においては血中濃度が約 $1 \mu\text{mol/L}$ （163%増）、 $0.25-1^\circ$ におけるMPOD値が約 $0.4-0.6$ （21-28%増）まで上昇した。また、コントラスト感度は、 0.64° 、 1.0° 、 1.6° 、 2.5° 、 4.0° 、 6.3° の6視角で測定を行い、薄明視条件では摂取開始から3か月後に 2.5° の感度が向上し、6か月以降では $1.6^\circ-6.3^\circ$ の感度が向上した。明順応視条件では摂取開始から6か月後に 1.6° と 2.5° の感度が向上し、1年後では $1.0^\circ-6.3^\circ$ の感度が向上した。 2.5° の感度は、プラセボ群と比較しても有意であった。さらに、薄明視条件下 2.5° におけるグレア感度の改善は、プラセボ群と比較して有意であった。

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、6-24週後のルテインの血中濃度平均値は初期値から有意に上昇した（ $0.98 \mu\text{mol/L}$ ，326%増）。また、MPOD平均値は摂取開始12週間後から上昇する傾向が観察され、24週間後でもその傾向は継続し（ 0.387 ，9%増）、MPOD値の増加率（ 1.69 mAU/週 ）はプラセボ群と比較して有意に高かった。

採用文献3では、ルテイン20 mg/日を6か月間摂取したところ、ルテイン血中濃度およびMPOD値は有意ではないものの、初期値から上昇傾向を示した（血中濃度 $0.54 \mu\text{mol/L}$ ，107%増、MPOD値 $0.15-0.41$ ，0-28%増）。コントラスト感度とグレア感度に関しては、プラセボ群と比較して特に有意な変化は認められなかった。なお、ルテイン摂取群のルテインの血中濃度は、摂取開始3か月後に $0.91 \mu\text{mol/L}$ （初期値から250%増加）に達するものの、詳細は不明であるが6か月後ではその半分程度に減ってしまっている。

採用文献4では、ルテイン10 mg/日を6か月間摂取することにより、ルテインの血中濃度は摂取開始1か月後から上昇が認められ、6か月後においては初期値から520%上昇した（ $0.99 \mu\text{mol/L}$ ）。また、介入群のMPOD値はプラセボ群と比較して有意に上昇した（変化率14.5%）。

採用文献5では、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：血中濃度 $0.61 \mu\text{mol/L}$ ，69%増、12 mg群：血中濃度 $0.73 \mu\text{mol/L}$ ，121%増）。コントラスト感度は、 0.64° 、 1.0° 、 1.6° 、 2.5° 、 4.0° 、 6.3° の6視角で測定を行い、6 mg摂取群では摂取開始から12週間後に 2.5° と 6.3°

の感度が摂取前より有意に向上し、 2.5° はプラセボ比で有意であった。12 mg 摂取群では 1.0° - 6.3° の感度が摂取前と比較して有意に向上した。グレア感度は、摂取 12 週間後では 6 mg 群と 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、12 mg 群では群内改善傾向がみられた。

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[参考文献 10]。採用文献 1 および 5 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 [参考文献 11]。健常者のコントラスト感度の測定感度は視標サイズとして 1.6 - 2.5° 付近で最大となり[参考文献 10, 11]、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 [参考文献 12]、 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。また、グレア感度も、視標の近くに高輝度の光源がある場合のコントラスト感度を評価した指標であるため同様である。

ルテインを 1 か月以上摂取した場合に、5 件中 4 件の RCT でルテイン血中濃度が有意に上昇し、4 件中 3 件で 20 mg を 3 か月以上継続して摂取することにより MPOD 値も有意に上昇した。また、3 件中 2 件の RCT で 6 または 20 mg を 3 か月以上摂取することによりコントラスト感度が有意に改善した。さらに、20 mg を摂取した 2 件中 1 件の RCT でグレア感度が改善した。

「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-13 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、すべての試験が無作為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。また、MPOD 値やコントラスト感度に関しても測定法や解析方法などが統一されておらず、かつすべてのデータが示されていないことからメタアナリシスのためのデータの統合は困難と判断したが、6-20 mg のルテインを健常人が継続して摂取した場合、ルテインの血中濃度が上昇して定常状態となることが示唆され、摂取を続けると定性的には MPOD 値も有意に上昇し、コントラスト感度も有意に改善することが示唆された。

MPOD とは、黄斑のブルーライトなどの光を吸収する能力を表すものであり、この値が高いほどブルーライトなどの光刺激から眼を守る能力が高いということになる。また、MPOD 値は臨床においては眼の黄斑色素量の指標として用いられている。MPOD 値に関しては、ルテインの血中濃度とよく相関して上昇することが報告されており[参考文献 13-15]、加齢黄斑変性症の患者を対象とした試験ではあるが、5 つの無作為化比較試験（計 445 名）でメタアナリシスが行われ、10 mg のルテインを摂取することにより、MPOD 値が有意に上昇すると結論されている (95% CI: 0.06, 0.12; $p < 0.0001$) [参考文献 16]。また、MPOD 値を適正

に保つことにより、青色光（ブルーライト）など可視光線から網膜が受ける光ストレスが抑制または軽減されることが強く示唆されている[参考文献 17, 18]。以上の知見から、ルテインを含む食物の摂取量が低いことなどから、サプリメントによるルテインの補給が望ましい対象者に関しては、20 mg のルテインを継続摂取することにより、黄斑を中心とする網膜に存在するルテインの量が増加し、青色光（ブルーライト）などの光の刺激から眼が守られることが期待される。

コントラスト感度は健常人においても青色光（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[参考文献 7, 19-21]、コントラスト感度が低下した場合は視覚の対象物がかすんで見えたり、見えにくく感じることもある（かすみやぼやけ）[参考文献 22, 23]。網膜にあるルテインは青色光（ブルーライト）を吸収する性質があることから、青色光（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[参考文献 19-21]。以上の知見から、20 mg のルテインを健常人が継続して摂取することにより、MPOD 値が上昇し、黄斑を含む網膜に蓄積したルテインが青色（ブルーライト）光吸収などの性質を発揮して、色収差や光の散乱などを是正することにより、コントラスト感度を改善することが期待される。

グレア感度は、グレア時の視認性への順応・回復力を評価した指標である。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[参考文献 24]。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[参考文献 25]。以上の知見から、20 mg のルテインを健常人が継続して摂取することにより、グレア感度を改善することが期待される。

日本人への外挿性に関しては、日本人を対象とした研究で、ルテインの血中濃度と MPOD 値がよく相関して上昇することや[参考文献 13]、ルテインを摂取することにより MPOD 値の上昇やコントラスト感度が改善したことが報告されていることから[参考文献 26, 27]、特に問題ないと考えられた。

「限界 #25a, b」、「結論 #26」

以上の結果から、成年健常人が 1 日あたり 20 mg のルテインを継続して摂取することにより、目をブルーライトから守る黄斑色素を増やし、コントラスト感度改善によりかすみやぼやけを改善し、光の眩しさによる幻惑度（グレア感度）の改善が期待される。

しかしながら、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、もともとルテイン血中濃度や MPOD 値が高い水準にあると考えられる（ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される）。そのような場合では、サプリメントとしてルテインを追加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ことが考えられており[参考文献 28, 29]、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[参考文献 30]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

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。

研究レベルとアウトカムレベルでのバイアスリスク等に関しては別添様式 V-13a および V-14 に示した。

今回のレビューの結果から推察すると、摂取が推奨される対象は好ましくはルテイン血中濃度が $0.5 \mu\text{mol/L}$ 未満の個体であり、1年間摂取しても効果が見られない場合は、ルテイン摂取に対する感受性が低い可能性が否定できない。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。

「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、Cは株式会社オムニカの社員である。

各レビューワーの役割

A (薬学修士) : レビュープロトコル作成、文献調査・解析、資料執筆

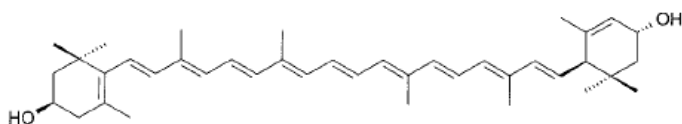
B (理学博士) : レビュープロトコール作成、文献調査・解析、資料執筆

C (薬学修士) : レビュープロトコール確認、資料査読

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。

図 1. ルテインの構造



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： ぱちっと

タイトル: ルテイン摂取による健常人における黄斑色素光学密度(以下MPODと略す)増加、コントラスト感度改善及びグレア感度改善作用
リサーチクエスチョン: 成年健常人がルテインを摂取すると、MPOD値が上昇、コントラスト感度が改善又はグレア感度が改善するか
日付: 2018年6月8日
検索者: A, B

1) PubMed

#	検索式	文献数
1	("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND ((("macular pigment"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "pigment"[All Fields]) OR "macular pigment"[All Fields]) OR ("contrast sensitivity"[MeSH Terms] OR ("contrast"[All Fields] AND "sensitivity"[All Fields]) OR "contrast sensitivity"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]	85件

2) JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	ルテイン*(黄斑色素+視機能+コントラスト感度)	130件

3) 医中誌

#	検索式	文献数
1	ルテイン	390件
2	ルテイン(原著論文)	102件

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

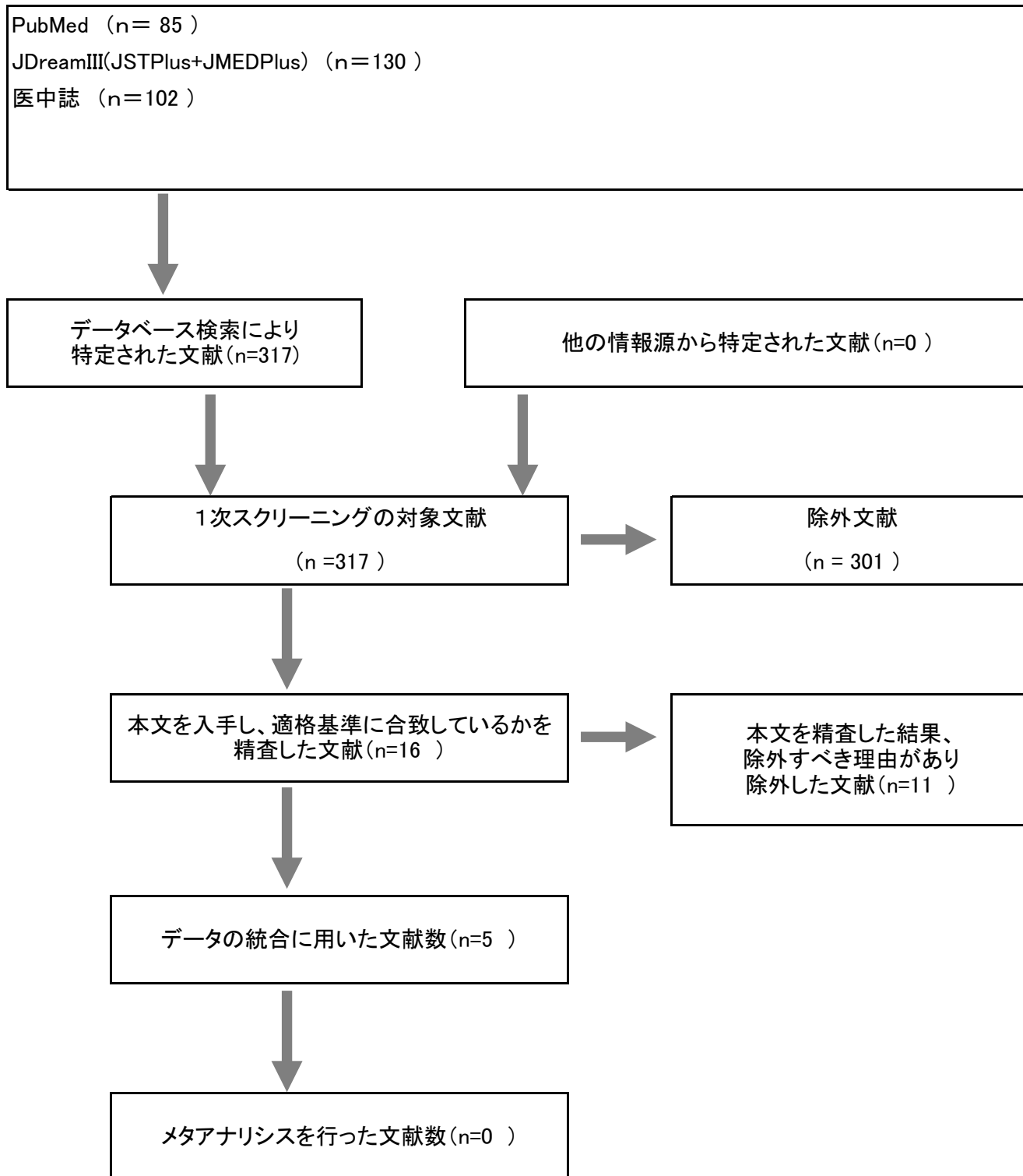
【閲覧に当たっての注意】

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： ぱちっと



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。

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y 上海交通大学付属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健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 上海交通大学付属第一人民医院	25-47才 健康人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20 mg 1年間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT 初期値からの変動: χ^2 2解析 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度	視力	有意な副作用や変化はなし	有
2	Landrum J フロリダ国際大学 米国	Acta Biochim Pol. 2012; 59: 167-169. PMID: 22428144	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群	健康人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	米国 フロリダ国際大学	大学関係者ボランティア 30名	ルテイン20 mg 24週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT t検定	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
3	Loughman J ダブリン工科大学 アイルランド	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 7871-7880. PMID: 23132800	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	RCT (プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	アイルランド ダブリン工科大学 ウォーターフォード工科大学	18-70才 健康人 36名 (男19/女17)	ルテイン20 mg 6か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS 初期値との比較、群間比較: one-way ANOVA、MPOD値解析: t検定、反復測定ANOVA ソフト: PASW Statistics18.0 (SPSS)	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度		記載なし	有
4	Schalch W DSM Nutritional Products Ltd. スイス	Arch Biochem Biophys. 2007; 458: 128-135. PMID: 17084803	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群	健康人がルテインまたはゼアキサンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	英国 ロンドン大学ユニバーシティカレッジ	18-45才 健康人白人男性 92名 (BMI18-28)	ルテイン10または20mg 6-12か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS MPOD値解析: GEE ソフト: SAS8.02、S-PLUS6.2	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
5	Ma L 北京大学 公衆衛生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102: 186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健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才 健康人 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解析、ANOVA、介入期間中の変化: 対応のあるt検定、ANOVA ソフト: SPSSv10	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト(ルテイン)

商品名:ぱちっと

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Stringham JM	Exposure. Foods. 2017; 6. pii: E47. PMID: 28661438	Macular Carotenoid Supplementation Improves Visual Performance, Sleep Quality, and Adverse Physical Symptoms in Those with High Screen	ゼアキサンチンとメソゼアキサンチンの含有率の高いルテインを使用した試験であるため除外した。
2	Stringham JM	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58: 2291-2295. PMID: 28431432	Contrast Sensitivity and Lateral Inhibition Are Enhanced With Macular Carotenoid Supplementation.	ゼアキサンチンとメソゼアキサンチンの含有率の高いルテインを使用した試験であるため除外した。
3	Stringham JM	Exp Eye Res. 2016;151:1-8. PMID: 27426932	Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation.	ゼアキサンチンとメソゼアキサンチンの含有率の高いルテインを使用した試験であるため除外した。
4	Bovier ER	Arch Biochem Biophys. 2015; 572:54-57. PMID: 25483230	A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects.	ゼアキサンチンの含有量の方が多く、ルテインの含有量が20 mgに満たない処方であるため除外した。
5	濱舘直史	薬理と治療、2014; 42: 603-612.	視機能低下を自覚する中高年者における視力ならびに視覚関連QOLに対するルテイン含有サプリメントの効果	MPOD値やコントラスト感度の評価をしていないことから除外した。
6	Hammond BR Jr	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481. PMID: 23211814	Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin.	ルテインを摂取した介入群のない試験であるため除外した。
7	Nolan JM	Exp Eye Res. 2012; 101: 9-15. PMID: 22652506	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	対象者が健常者であるがMPOD値のプロフィールが非典型的なパターンを示す集団であることから除外した。
8	Tanito M	Jpn J Ophthalmol. 2012; 56: 488-496. PMID: 22699751	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging.	対照がプラセボでないため除外した。
9	Johnson EJ	Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1521-1529. PMID: 18469279	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	加齢黄斑変性症リスクのある対象者を含むことから除外した。
10	Rodriguez-Carmona M	Ophthalmic Physiol Opt. 2006; 26: 137-147. PMID: 16460314	The effects of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision.	採用文献4と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。
11	Ma L	Asia Pac J Clin Nutr. 2009; 18: 318-325.	Serum lutein and its dynamic changes during supplementation with lutein in Chinese subjects.	採用文献5と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。

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: ぱちっと

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf 2009
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ～ブルーライト(青色光)の正しい理解のために～. 平成26年10月1日版. http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf .
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	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	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
10	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.
11	角田智美, 大牟禮和代, 松本富美子, 若山曉美, 谷本旬代, 楠部亨, 下村 嘉一. CGT-1000による正常小児のコントラスト感度測定. 日本視能訓練士協会誌 2001; 29: 141-146.
12	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.
13	Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. Retina. 2015; 35:820-826.
14	Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481.

15	Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML, Wooten BR, Johnson EJ, Chappell RJ; CAREDS Macular Pigment Study Group and Investigators. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. Am J Clin Nutr. 2006; 84: 1107-1122.
16	Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials. Ophthalmic Res. 2014; 52: 198-205.
17	Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. Scientifica (Cairo). 2012; 2012: 424965.
18	Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 2922-2931.
19	Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. Optom Vis Sci. 2014; 91: 1089-1096.
20	Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. Vision Res. 2012; 63: 58-62.
21	Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. Prog Retin Eye Res. 2002; 21: 225-240.
22	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.
23	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
24	Stringham JM, Fuld K, Wenzel AJ. Action spectrum for photophobia. J Opt Soc Am A 2003;20:1852-8.
25	CM Putnam, CJ Bassi. Macular pigment spatial distribution effects on glare disability. J Optom. 2015 Oct-Dec;8(4):258-65.
26	Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011; 249: 1847-1854.
27	勝田徹, 鴨下泉, 久保明. 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ー二重盲検プラセボ対照並行群間ランダム化比較試験ー. 薬理と治療 2018; 46: 1013-1021.
28	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.
29	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.
30	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。

商品名: ばちっと

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

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

アウトカム	ルテイン血中濃度の上昇
-------	-------------

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																	
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							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
採用文献1	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群 25-47才 中国男女 20mg 1年間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	ルテイン血中濃度 (umol/l)	0.36±0.13	1年後 約0.36 (グラフより読み取り)	0	>0.05 (n=60)	0.38±0.12	1年後 約1.0 (グラフより読み取り)	0.62	<0.001 (n=60)	1年後 介入群 約163%増 プラセボ群 変化なし	記載なし	なし
採用文献2	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群 米国大学関係者 20mg 24週間摂取	-1	-1	0	0	ITT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	ルテイン血中濃度 (umol/l)	0.29±0.08	24週間後 0.30 (計算値)	6-24週 平均値 0.01±0.11	>0.05 (n=10)	0.23±0.10	24週間後 0.98 (計算値)	6-24週 平均値 0.75±0.16	<0.001 (n=10)	6-24週平均値 介入群 326%増 プラセボ群 3%増	記載なし	なし
採用文献3	RCT (プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群 18-70才 アイルランド男女 20mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-2	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	ルテイン血中濃度 (umol/l)	0.21±0.05	6か月後 0.22±0.06	0.01	0.39 (n=10)	0.26±0.12	6か月後 0.54±0.48	0.28	0.14 (n=11)	6か月後 介入群 108%増 プラセボ群 5%増	記載なし	介入群3か月後のルテイン血中濃度は0.91±0.99
採用文献4	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群 18-45才 欧州白人男性 10mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-1	PPS	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	ルテイン血中濃度 (umol/l)	0.13±0.04	2-6か月 平均値 0.14±0.04	0.01	>0.05 (n=20)	0.16±0.07	2-6か月 平均値 0.99±0.39	0.83	<0.05 (n=18)	2-6か月平均値 介入群 519%増 プラセボ群 8%増	記載なし	なし
採用文献5	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 22-30才 中国男女 6 or 12mg 12週間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	ルテイン血中濃度 (umol/L)	0.35±0.13	12週間後 0.36±0.07	0.01	>0.05 (n=12)	6mg群 0.36±0.12 12mg群 0.33±0.12	12週間後 0.61±0.18 0.73±0.36	0.25 0.4	<0.01 (n=12) <0.001 (n=13)	12週間後 6mg群 69%増 12mg群 121%増 プラセボ群 3%増	<0.01 <0.001	なし

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

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:ばちっと

対象	成年健常人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

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

アウトカム	MPOD値の上昇
-------	----------

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)
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの 隠蔽	参加者	アウトカム 評価者	ITT、 FAS、 PPS	不完全 アウトカム データ																			
採用文献1	RCT (プラセボ対照 無作為化二重盲検 試験) 60名X2群 25-47才 中国男女 20mg 1年間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	0	0	0	0	0	MPOD値 0.25° 0.5° 1°	0.50±0.19 0.41±0.14 0.27±0.17	1年後 約0.5 約0.4 約0.27 (グラフより 読み取り)	0 0 0	>0.05 >0.05 >0.05 (n=60)	0.48±0.18 0.39±0.15 0.33±0.18	約0.6 約0.5 約0.4 (グラフより 読み取り)	0.12 0.11 0.07	<0.001 <0.001 <0.005 (n=60)	1年後 介入群 0.25° 25%増 0.5° 28%増 1° 21%増 プラセボ群 変化なし	<0.05	コントラスト感度、 グレア感度、アン ケートで 有意な改 善
採用文献2	RCT (プラセボ対照 無作為化二重盲検 試験) 10名X3群 米国大学関係者 20mg 24週間摂取	-1	-1	0	0	ITT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	MPOD 平均値 変化率 (mAU/週)	0.491±0.169 0.485±0.162	24週間後 24週間後	-0.006 -0.75± 3.03	>0.05 (n=10) <0.05 (プラセボ 比)	0.354±0.108 0.387±0.124	24週間後 24週間後	0.033 1.69± 1.75	>0.05 (n=10) <0.05 (プラセボ 比)	変化率 24週間後 介入群 1.69±1.75 プラセボ群 -0.75±3.03	<0.05	なし
採用文献3	RCT (プラセボ対照 無作為化単盲検試 験) 12名X3群 18-70才 アイルランド男女 20mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-2	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD値 0.25° 0.5° 1°	0.35±0.20 0.28±0.17 0.16±0.12	6か月後 0.37±0.18 0.28±0.17 0.13±0.10	0.02 0 -0.03	0.81 0.57 0.99 (n=10)	0.32±0.12 0.27±0.13 0.16±0.14	0.41±0.14 0.30±0.14 0.15±0.14	0.09 0.03 -0.01	0.44 0.46 0.77 (n=11)	6か月後 介入群 0.25° 28%増 0.5° 11%増 1° 6%減 プラセボ群 0.25° 6%増 0.5° ±0 1° 19%減	記載なし	なし
採用文献4	RCT (プラセボ対照 無作為化二重盲検 試験) 23名X4群 18-45才 欧州白人男性 10または20mg 6-12か月間摂取	0	-1	-1	-1	PPS	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	MPOD値	0.40±0.09	0.371	-0.03	>0.05 (n=20)	0.44±0.11	0.471 (計算値)	0.031	>0.05 (n=18)	介入群 7%増 プラセボ群 8%減 プラセボ比 変化率 14.5%	0.04	なし

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に記載なし。	参加者に対する盲検法に関して特に記載なし。	評価者に対する盲検法に関して特に記載なし。		脱落例の記載はない。サブプライメントのコンプライアンスのコメントとして99名より未使用錠剤の回収があり、一日当たりの服薬の平均値が0.97錠および0.99錠と記載。	研究計画に関して特に記載なし。	MPOD値の標準偏差が不明。	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く、プラセボ群と食品摂取群の初期値に有意な差がある。	割り付けの方法等に関して特に記載なし。					研究計画に関して特に記載なし。	対象者の年齢や性別の情報がない。MPOD値の詳細が不明。	選択バイアスに懸念がある。	対象の詳細が不明で、プラセボ群の初期値が他群と比べて有意に高い項目がある。																	
採用文献3	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に記載なし。	参加者に対する盲検法に関して特に記載なし。	単盲検試験		各群12名の被験者のうち、介入群各1名、プラセボ群2名の脱落があったが理由の記載はない。	研究計画に関して特に記載なし。	アウトカムの有意差がついていない。	盲検性バイアス、症例減少バイアスに懸念がある。																		
採用文献4	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に記載なし。	参加者に対する盲検法に関して特に記載なし。	評価者に対する盲検法に関して特に記載なし。		介入群で5/23名、プラセボ群で3/23名の脱落があり理由の記載がない。	研究計画に関して特に記載なし。	MPOD値の詳細が不明。	症例減少バイアスに懸念がある。	対象が男性のみである。																	

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

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))(ルテイン)

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	コントラスト感度の改善
-------	-------------

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

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)-11a 【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))(ルテイン)

商品名：ぱちっと

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

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

アウトカム	グレア感度の改善
-------	----------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible]

コメント(該当するセルに記入)

[illegible]

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。

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

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

[illegible][illegible]

MPOD値の上 昇		選択バイ アス、盲 検性バイ アス、症 例減少バ イアスの リスクに 懸念があ る試験を 合わせた ものであ る。		サンプル サイズが 小さい試 験を複数 含んでい る。有意 差がない データを 合わせて いる。		サンプル 数が少な いため出 版バイア スは検討 しなかつ た。										
コントラスト感 度の改善		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 しなかつ た。										
グレア感度の 改善		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 しなかつ 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:ぱちっと

リサーチ クエスチョン	成年健常人がルテインを摂取すると、MPOD値が上昇、コントラスト感度が改善又はグレア感度が改善するか
P	成年健常人
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボ

O1	ルテイン血中濃度の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である試験が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクの可能性は否定できないものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、本アウトカムに対して特に問題となるバイアスリスクはないと判断した。ただし、文献検索でヒットした文献数はそれほど多くないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や単盲検試験を含めているものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題となる事項はないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	ルテイン摂取群介入前後の平均差は0.52 $\mu\text{mol/L}$ であり、ほぼ全件で血中濃度は摂取前後の比較で有意に上昇していた。一方、プラセボ群ではほとんど変化しなかった。
コメント	6 mg以上のルテインを継続して摂取することにより、血中濃度は有意に上昇することが示唆された。

O2	MPOD値の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である場合が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用しているのが実測数値、平均値あるいはプラセボ比変化率と統一されておらず、詳細なデータが開示されていない例があるため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数はそれほど多くないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や単盲検試験を含めて評価しているものの、その差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題はないと判断した。

非一貫性その他のまとめ	評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多く、測定法が異なるデータや有意差がないデータを考慮しているものの、ルテインを摂取することにより、4試験中3試験でMPOD値がプラセボ群と比較して有意に上昇していた。
コメント	ルテインを摂取し、ルテイン血中濃度が有意に上昇した状態を数か月間継続するとMPOD値が上昇することが示唆された。ルテインは人の体内で生合成されず、食物等から摂取したルテインが生体内に吸収され、血液中から網膜部分にルテインが移行するメカニズムはほぼ解明されている。したがって、ルテイン血中濃度が有意に高い状態を継続することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇することは、生体内で起こっているごく一般的な事象であると考えられる。
O3	コントラスト感度の改善
バイアスリスクのまとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明で、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験を組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(コントラスト感度)に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用している指標が統一されていないため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数はそれほど多くないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性のまとめ	対象者の特性が同一とは言えない単盲検試験をまとめて評価しているものの、それらの差異がアウトカム(コントラスト感度)に大きく影響することはないと判断した。また、3件の研究で評価に使用している指標は異なるが、相対的な評価は可能であると判断した。
非一貫性その他のまとめ	測定法や評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多いものの、3試験中2試験でコントラスト感度がプラセボ群と比較して有意に改善した。
コメント	ルテイン血中濃度が有意に高い状態を継続することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇し、コントラスト感度も有意に改善することが示唆された。

O4	グレア感度の改善
バイアスリスクのまとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明で、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験を組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(グレア感度)に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用している指標が統一されていないため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数はそれほど多くないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性のまとめ	対象者の特性が同一とは言えない単盲検試験をまとめて評価しているものの、それらの差異がアウトカム(グレア感度)に大きく影響することはないと判断した。また、3件の研究で評価に使用している指標は異なるが、相対的な評価は可能であると判断した。
非一貫性その他のまとめ	測定法や評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多いものの、20 mgを摂取している2試験中1試験でグレア感度がプラセボ群と比較して有意に改善した。
コメント	ルテイン血中濃度が有意に高い状態を継続することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇し、グレア感度も有意に改善することが示唆された。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:ばちっと

【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、成年健常人がカプセル剤で1日当たり20 mgのルテインを摂取することを想定したサプリメントである。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約20%の油脂(大豆油等)懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。

今回の研究レビューで対象とした試験においても、マリーゴールド由来の高純度ルテインが使用され、成年健常人に対して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、4報中3報でMPOD値がプラセボ群と比較して有意に上昇しており、そのうち3報は20 mgを摂取していた。また、3報中2報で6または20 mgを摂取することにより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。さらに、20 mgを摂取していた2報中1報でグレア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日当たり20 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、日本人を対象とした研究で、ルテインの血中濃度とMPOD値がよく相関して上昇することや[1]、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例が報告されており[2]、さらに、MPOD値とグレア感度には正の相関関係があることが報告されていることから[3]、日本人でも同様な結果が得られることが示唆されている。なお、一部の採用論文の試験対象者に18-19歳が含まれているが、試験が実施された国では成人にあたり、18-19歳のみを対象者とした試験ではないことから、エビデンスの質に特に影響はないと考えられ倫理的にも問題はないと考察した。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、活性酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[4,5]。また、青色光(ブルーライト)を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[4,6-8]。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[9]、網膜に運ばれてきたルテインが蓄積される。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や杆体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[10]。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[8,11,12]。

MPOD値は黄斑部の色素の量を示すものであり、測定原理として眼のブルーライトの吸収力を測定することでMPOD値を算出している。ルテインは生体内で生合成されない成分であり、食物などから摂取したルテインが生体内で利用されることから予想されるように、ルテインの摂取量が増えるにしたがってその血中濃度が高くなり、ルテインの血中濃度の上昇と良く相関してMPOD値も高くなることが知られている[3,13]。したがって、ルテインを摂取することによりその血中濃度やMPOD値が上昇した個体においては、黄斑を中心とする網膜のルテインが補われて抗酸化能や青色光(ブルーライト)吸収能が高められており、エネルギー強度の高いブルーライトの光の刺激から眼が保護されると考えられる。よって、MPOD値を適切にかつ一般的にわかりやすく言い換えると「目をブルーライトから守る黄斑色素を増やす機能」とであると判断した。

コントラスト感度は色の濃淡や視覚の対象物の輪郭を判別する視機能である。[8]。コントラスト感度は健常人においても青色光による色収差(chromatic aberration)と呼ばれる色ずれや大気中あるいは眼球中の光の散乱によって低下する[8]、コントラスト感度の低下とは色収差や色ずれに対する調整力が追いつかず、視覚の対象物がかすんで見えたり、見えにくく感じることもある(かすみやぼやけ)状態である[14,15]。黄斑を含む網膜に蓄積したルテインは青色光吸収の性質を発揮して、色収差(chromatic aberration)や光の散乱などを抑制することにより、コントラスト感度の低下が改善し、かすみやぼやけを改善する[16-18]。よって、コントラスト感度を適切にかつ一般的にわかりやすく言い換えると「視野のかすみやぼやけ(コントラスト感度)を改善する機能」とであると判断した。

グレア感度は、グレア時の視認性への順応・回復力を評価した指標である。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目がくらむことで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(青色光周辺)光源による影響が特に大きいことが報告されている[19]。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、ルテインが青色光を吸収することによりグレア感度を改善すると示唆される[20]。よって、グレア感度を適切にかつ一般的

にわかりやすく言い換えると「眩しさから回復する目の調整力(グレア回復)を改善する機能」であると判断した。

以上より、本研究レビューで評価したアウトカム指標は表示しようとする機能性を適切に反映した指標であると判断した。

【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て、もともとルテイン血中濃度やMPOD値が高い水準にある場合(ルテイン10 mgはホウレンソウ100 g相当と推定される)。2)喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[21,22]。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[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。4)ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

文献

- [1] Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. *Retina*. 2015; 35: 820-826.
- [2] Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 1847-1854.
- [3] Putnam CM, Bassi CJ. Macular pigment spatial distribution effects on glare disability. *J Optom*. 2015; 8: 258-265.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. <http://www.jilma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [7] 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.
- [8] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [9] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011; 50: 2541-2549.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo)*. 2012 ;2012: 424965.
- [12] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 2922-2931.
- [13] Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML, Wooten BR, Johnson EJ, Chappell RJ; CAREDS Macular Pigment Study Group and Investigators. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1107-1122.
- [14] 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.
- [15] 日眼連. 今、話題の『青色光』ってなァーに? . 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
- [16] Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. *Optom Vis Sci*. 2014; 91: 1089-1096.
- [17] Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. *Vision Res*. 2012; 63: 58-62.
- [18] Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21: 225-240.
- [19] Stringham JM, Fuld K, Wenzel AJ. Action spectrum for photophobia. *J Opt Soc Am A* 2003; 20: 1852-1858.
- [20] CM Putnam, CJ Bassi. Macular pigment spatial distribution effects on glare disability. *J Optom*. 2015;

8: 258–265.

[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. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160–166.

[22] 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.

[23] 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。