

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	クッキリ一番
機能性関与成分名	ルテイン、ゼアキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはルテイン、ゼアキサンチンが含まれます。ルテイン、ゼアキサンチンには眼のコントラスト感度（ぼやけの解消によって、はっきりと物を識別する感度）の改善に役立つことが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

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

最終製品を用いた臨床試験

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験の実施方法)

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

(臨床試験の結果)

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

-3で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

（サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。

（その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。

海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。

（機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終成分の同等性について考察されている。

（特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書及び別紙様式（I）に報告している。

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

当該論文を添付している。

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

PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。

（PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。

（検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。

（研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。

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

各論文の質評価が記載されている^{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。

別紙様式（V）-1

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}。
-
- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

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

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

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（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: 最終製品クッキリー一番に含有する機能性関与成分ルテイン、ゼアキサントキサンチンによる視覚機能の改善に関する研究レビュー

商品名: クッキリー一番

機能性関与成分名: ルテイン、ゼアキサントキサンチン

表示しようとする機能性: 本品にはルテイン、ゼアキサントキサンチンが含まれます。ルテイン、ゼアキサントキサンチンには眼のコントラスト感度 (ぼやけの解消によって、はっきりと物を識別する感度) の改善に役立つことが報告されています。

作成日: 2016年3月6日

届出者名: サニーヘルス株式会社

抄 録

「背景と目的」

キサントフィルと呼ばれるカロテノイドであるルテイン、ゼアキサントキサンチンは特異的なメカニズムによって眼の黄斑部に蓄積され、黄斑色素を形成している。ルテイン、ゼアキサントキサンチンはヒトの体内では合成されず、黄斑色素は食事摂取に依存している。

本研究レビューは、健常人においてルテイン、ゼアキサントキサンチンの経口摂取により、眼の黄斑部色素濃度の増加とともに、視覚機能の一つである眼のコントラスト感度が改善するかの検証を目的に行った。

「方法」

Pubmed、医中誌 web を 2015 年 4 月に文献検索し、眼疾患のない健常者がルテイン、ゼアキサントキサンチンを経口摂取することによりプラセボに比べて、眼のコントラスト感度が改善するかを検証した無作為化コントロール比較試験 (RCT) を抽出した。

「結果」

文献検索により採択した文献報告により 1 日あたりルテイン 10mg、ゼアキサントキサンチン 2mg を 1 年間摂取することにより、眼の黄斑部の色素濃度がプラセボ群と比べて有意に増加した。結果として、コントラスト感度改善に繋がることが示された。ルテイン、ゼアキサントキサンチン摂取に起因する有害事象はなかった。限界については、重大な事項は見出せなかった。

「結論」

ルテイン、ゼアキサントキサンチンを摂取することで黄斑部色素濃度を増加すること

が示された。また、より高い黄斑部色素濃度がコントラスト感度を高めることが証明された。このことは、ルテイン、ゼアキサントフェンの摂取は、視覚機能の一つであるコントラスト感度の改善に役立つものと結論付けた。

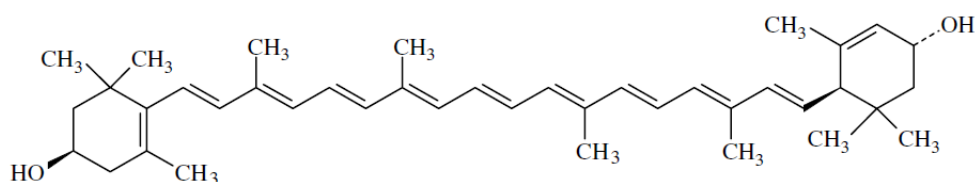
はじめに

「論拠」

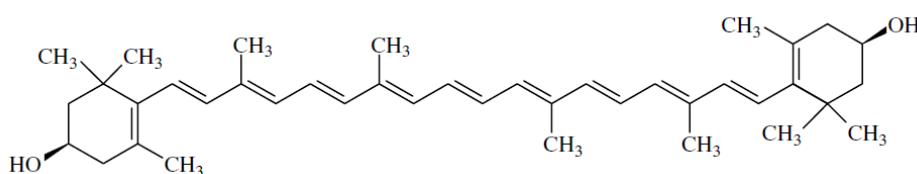
キサントフィルと呼ばれるカロテノイドであるルテイン、ゼアキサントフェンは特異的なメカニズムによって目の黄斑部に蓄積され、黄斑色素を形成している。そのルテインとゼアキサントフェンはヒトの体内では合成されず、黄斑色素は食事摂取に依存している。

ルテイン/ゼアキサントフェンとは

ルテイン ((3R,3'R,6'R) - β , ϵ -carotene-3,3'-diol, C₄₀H₅₆O₂) は、自然に存在する酸素原子を含むカロテノイド (図 1) である。



(3R,3'R,6'R)-Lutein



(3R,3'R)-Zeaxanthin

図 1：ルテイン及びゼアキサントフェンの分子構造

ルテインは自然界に豊富に存在し、ケール、ホウレンソウなどの暗緑色の葉野菜に存在する。それほど多くはないが、果物、トウモロコシ、卵黄などの黄色の食品にも存在する。ゼアキサントフェンはルテインの構造異性体であり、同様に食品中に存在する。ルテイン、ゼアキサントフェンはまた、マリーゴールドの花 (*Tagetes erecta* L.) から抽出精製された機能性成分としてサプリメント及び栄養強化食品に使用される。

このルテイン、ゼアキサントフェンを摂取することによって、血中のルテイン濃度を上昇させることが示されている。また、一定量のルテイン、ゼアキサントフェンを摂取することによって、ヒトの黄斑色素密度を上昇させることも確認されている。ルテイン、ゼアキサントフェンはヒト黄斑により高度に選択的に取り込まれるのである。取り込みのメカニズムについては、ヒト網膜のキサントフィル結合タンパク質 GSTP1 および StARD3 との結合によることが裏付けられてい

る。このことは、ルテイン、ゼアキサンチンがこの組織における生理活性成分であることの生物学的妥当性を支持している。

酸化ストレスは細胞内での活性酸素 (ROS) やフリーラジカルが産生され、DNA (デオキシリボ核酸) やタンパク質、炭水化物、脂質などを攻撃することにより引き起こされる。したがって、DNA、タンパク質、脂質などを酸化による損傷から保護することはヒトの健康に有益である。この酸化のうち、高いエネルギーを持つ光が引き起こすものを光酸化という。紫外線、あるいは可視光のうちでも青色光は、強いエネルギーを持っていることから光酸化の原因となる。これらの光は、全ての細胞が受ける基礎的な酸化ストレスの上に、余分の ROS やフリーラジカルを産生させ、細胞にさらなる負担をかける。目のように曝露された組織の細胞は特に光酸化を受けやすい。

こうした前提において、ルテイン、ゼアキサンチンと目の健康との関連性は、以下の2つの論点について肯定的な評価を受けている。

- a) ルテイン、ゼアキサンチンの直接的な抗酸化作用は、フリーラジカルの消去、すなわち活性のある中間体の捕捉である。
- b) ルテイン、ゼアキサンチンは青色光を吸収し、酸化ストレスから目の組織を保護する。これはルテインの間接的な抗酸化活性である。

黄斑や水晶体に存在するルテイン、ゼアキサンチンは可視光の短波長光 (400-500nm)、特に 446nm の波長の青色光を吸収することができる。可視光のうち青の波長はより長い波長の光と比べて、より細胞を損傷させる危険性が高い。網膜は光を感受するための組織であるが、網膜に内在する老化色素と呼ばれるリポフスチンの構成物質である A2E は光毒性物質で、青色光により自発蛍光しフリーラジカルの産生を助長し、網膜色素上皮細胞にアポトーシスを与える。ルテイン、ゼアキサンチンが光を吸収することが出来るのは、これらに共役ポリエン鎖が存在しているからである。ポリエン鎖の共役の程度、長さ、末端基の性質は、その分子のスペクトル特性に影響を与える。このようにして、入射光と光受容体の外節との間に位置するルテイン、ゼアキサンチンは青色光を吸収することが出来、その強度を低下させて網膜を酸化ストレスから保護する。

実際、ルテイン、ゼアキサンチンを摂取することが視覚機能にとって重要な役割を果たすということは、健常人または境界線上の人に行われた介入試験を通して明確に確認されている。

本研究レビューでは、健常人におけるルテイン、ゼアキサンチンの摂取で眼のコントラスト感度が高まることを検証した。

目的: 対処すべき明確なクエスチョン

P (参加者): 健常者

I (介入): ルテイン、ゼアキサンチンの経口摂取による介入

C (比較): プラセボ対照またはベースライン対照

O (アウトカム): コントラスト感度の増加

S (研究デザイン): ランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験

方法

「プロトコールと登録」

システマティックレビューを実施するにあたり以下の事項について詳細に設定した。登録については未登録である。

- (ア) 検索データベース
Pubmed および医中誌 web
- (イ) ハンドリサーチ
実施しない
- (ウ) 学会抄録や行政資料等、灰色文献（grey literature）の取扱い
「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告（平成24年4月、消費者庁）を参考にする。
- (エ) 選定方法
 - ・1次スクリーニング
表題と抄録により、除外すべきか判断する。
 - ・2次スクリーニング
論文を精読し、除外すべきか判断する。
- (オ) 対象とする研究デザイン
ランダム化比較試験（RCT）を対象とした。
- (カ) 個々の研究のバイアスリスク及びその他評価項目とそれぞれの評価法
バイアスリスク（選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告、その他バイアス）および非直接性（対象、介入、対照、アウトカム、まとめ）について評価する。各項目の評価は、高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で行う。
- (キ) エビデンス総体（body of evidence）の評価項目
バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性、出版バイアスについて評価する。各項目の評価は、高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で行う。

社内レビューワーAおよびBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定する。

「適格基準」

(研究の特性)

P（参加者）：健常者

I（介入）：1日あたりルテイン10mg、ゼアキサンチン2mgの経口摂取

C（比較）：プラセボ対照またはベースライン対照

O（アウトカム）：コントラスト感度の増加

S（研究デザイン）：ランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験
いずれも、社内レビューワーAおよびBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

(報告の特性)

考慮した年数：文献検索は2004年1月1日から2015年3月31日までの期間

別紙様式 (V) - 4

を設定し、PubMed、医中誌 web を用いた。

言語：PubMed では英語、医中誌 web では日本語を用いた。

発表状態：公開情報。

社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「情報源」

データベースと対象期間

PubMed：2004 年 1 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日

医中誌 web：2004 年 1 月から 2015 年 3 月

検索最終日：2015 年 4 月 1 日

社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「検索」

PubMed 検索における電子的検索式は次の通りである。

```
((("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2015/03/31"[PDAT])) AND ("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]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2015/03/31"[PDAT])))
```

医中誌 web 検索における電子的検索式は次の通りである。

(Lutein/TH or ルテイン/AL) and コントラスト/AL

社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「研究の選択」

1次検索では、代表的な視機能なのであるコントラスト感度について何らかの評価を行っている試験を抽出した。エビデンスのタイプとしては、ヒト試験でランダム化比較試験 (RCT) タイプを網羅的に検出した。1次スクリーニングでは、文献の表題および抄録を確認し、対象者が疾患に罹患している、経口摂取でない、ルテインとゼアキサンチンの併用試験でない、コントラスト感度以外の評価試験である、査読付きでない文献は除外した。2次スクリーニングでは、論文全体を精読し、除外するべきかを判断した。

社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「データ収集のプロセス」

レビューワーには、学術論文の執筆経験の有する博士号を持った科学者 2 名が独立に行った。2 名の結果を照合し、採用論文を決定した。

「データ項目」

評価対象文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無について記載した。社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「個別の研究のバイアス・リスク」

評価対象文献において選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告、その他バイアスおよび非直接性（対象、介入、対照、アウトカム、まとめ）について評価する。各項目の評価は、高（-2）、中（-1）、低（0）の 3 段階で行った。社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「要約の尺度」

効果指標、介入群と対照群間の平均差・p 値を評価した。社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「結果の統合」

メタアナリシスを行っていないため該当せず。

「全研究のバイアス・リスク」

アウトカムであるコントラスト感度の増加に対してバイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性、出版バイアスについて評価した。各項目の評価は、高（-2）、中（-1）、低（0）の 3 段階で行った。社内レビューワーA および B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議の上で決定した。

「追加的解析」

特になし。

結果

「研究の選択」

関連する文献は、代表的な視機能であるコントラスト感度についての評価を行っている試験を抽出した。エビデンスのタイプとしては、ヒト試験でランダム化比較試験 (RCT) タイプを網羅的に検出した。

除外した文献に関しては除外理由を付してリスト化した。除外理由は対象者が疾患

に罹患している、経口摂取でない、ルテインとゼアキサントンの併用試験でない、コントラスト感度以外の評価試験である、安全性に懸念がある成分を含む研究、査読付き文献でない研究などである。

「研究の特性」

研究サイズは 115 名であり、

P (参加者) : 健常者

I (介入) : 1 日あたりルテイン 10mg、ゼアキサントシン 2mg の経口摂取

C (比較) : プラセボ対照またはベースライン対照

O (アウトカム) : コントラスト感度の増加

S (研究デザイン) : ランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験
追跡期間は、1 年間である。

出典は、以下に示す論文である。

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 Dec 2;55(12):8583-9.

「研究内のバイアス・リスク」

選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、その他バイアスのついて評価した結果、バイアス。リスクは認められなかった。

「個別の研究の結果」

抽出した文献において、ルテイン、ゼアキサントンの摂取群において有意にコントラスト感度の改善がみられた。ルテイン、ゼアキサントシン摂取に起因する有害事象は見られなかった。

「結果の統合」

対象となる文献 1 報について評価を行った。1 日あたりルテイン 10mg、ゼアキサントシン 2mg を 1 年間、経口摂取することによるランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験を行っている。ルテイン、ゼアキサントシンの摂取群は、プラセボ群と比較して黄斑部中心から 10、30、60、105 分での黄斑部色素濃度の有意な増加がみられた ($10^{\circ} : P < 0.0001$ 、 $30^{\circ} : P < 0.0001$ 、 $60^{\circ} : P < 0.006$ 、 $105^{\circ} : P < 0.0004$)。さらには、ルテイン、ゼアキサントシン群は、プラセボ群と比較してコントラスト感度が有意に高まった ($P < 0.03$)。

「全研究のバイアス・リスク」

アウトカムであるコントラスト感度の増加に対してバイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性、出版バイアスについて評価した結果、バイアス・リスクは認められなかった。

「追加的解析」

特になし。

考察

「エビデンスの要約」

1 報の RCT の結果から健常者においてルテイン、ゼアキサンチンの経口摂取が目のコントラスト感度を高めることが示された。115 名の若い健常者に対し、1 日あたりルテイン 10mg、ゼアキサンチン 2mg の経口摂取による 1 年間の RCT を行った。ルテイン、ゼアキサンチン摂取群 57 名、プラセボ群は 58 名であった。ルテイン、ゼアキサンチン摂取群では、黄斑部色素濃度がプラセボ群と比較して有意に増加した。また、コントラスト感度もルテイン、ゼアキサンチン摂取群では、プラセボ群と比較して有意に改善した (P Value = 0.03)。

バイアス・リスクはなく、査読付き論文であることから、エビデンスの質は、高いものと判断する。

「限界」

ルテイン、ゼアキサンチンの健常者による経口摂取で主な視機能の一つであるコントラスト感度への影響を評価した臨床研究が非常に少なく、今回のレビューでは 1 件の RCT のみが採択された。未発表データが存在する可能性は否定できないが、検索で用いたデータベース (PubMed、医中誌 web) で公開されている研究報告は網羅しているものと考えられる。

「結論」

本研究レビューの結果、1 日あたりルテイン 10mg、ゼアキサンチン 2mg の経口摂取で、黄斑部色素濃度が有意に増加した。伴って、コントラスト感度も有意に高まることが示された。ルテイン、ゼアキサンチンの摂取は、網膜での酸化ストレスを引き起こす短波長を吸収し、視覚機能の劣化を妨げ、はっきりとした輪郭を持たず、濃淡のはっきりしない模様などぼやけた物体を認識する能力を高めることになると考えられた。即ち、ルテイン、ゼアキサンチンの摂取は、コントラスト感度の改善に関連していると考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューはサニーヘルス株式会社が実施した。

各レビューワーの役割

レビューワーA：文献調査、文献の内容確認、レビュー本文の作成

レビューワーB：文献調査、文献の内容確認、レビュー内容の確認

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

おおむね準拠している。

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

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2 段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

別紙様式(V)-5 【様式例】

データベース検索結果

商品名:クッキー番

<p>タイトル: 健常者におけるルテイン、ゼアキサンチンの経口摂取により、眼のコントラスト感度への影響に関するシステマティックレビュー</p>
<p>リサーチクエスチョン: P(参加者): 健常者 I(介入): ルテイン、ゼアキサンチンの経口摂取による介入 C(比較): プラセボ対照またはベースライン対照 O(アウトカム): コントラスト感度の増加 S(研究デザイン): ランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験</p>
<p>日付: 2015年4月1日</p>
<p>検索者: 葛城寿史 Ph.D、岡本明 Ph.D</p>

#	検索式	文献数
PubMed	((("lutein"[MeSH Terms] OR "lutein"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2015/03/31"[PDAT])) AND ("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]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2015/03/31"[PDAT])))	21
医中誌 web	(Lutein/TH or ルテイン/AL) and コントラスト/AL	1

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

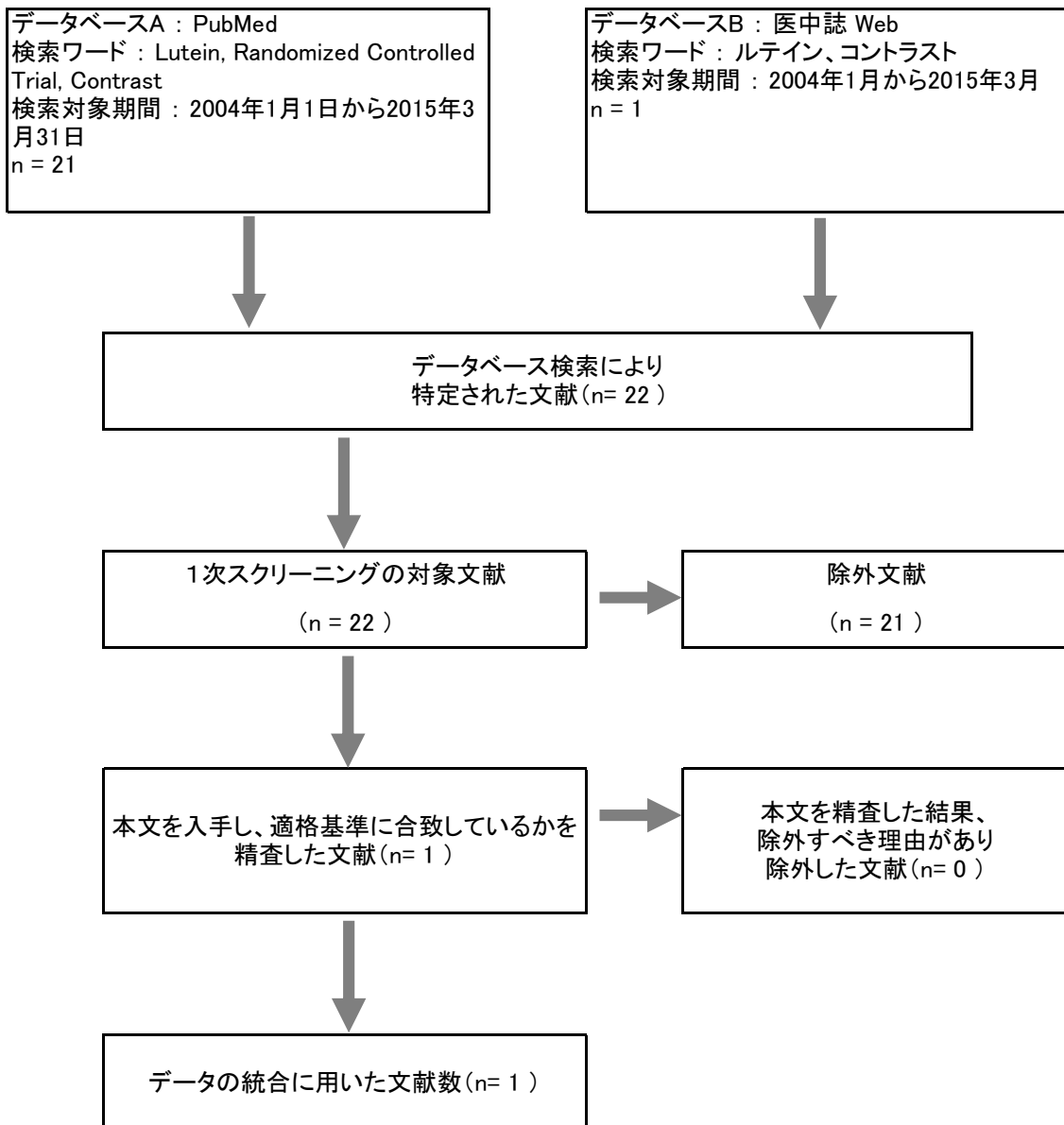
【閲覧に当たっての注意】

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

文献検索フローチャート

商品名:クッキー一番



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)-7【様式例】

採用文献リスト

商品名:クッキー一番

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	Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Dec 2;55(12):8583-9.	A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast.	ランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験	【P】健常者 【I】1日あたりルテイン10mg、ゼアキサンチン2mgの経口摂取 【C】プラセボ対照またはベースライン対照 【O】コントラスト感度の増加	米国	115名の若い健常者	1日あたりルテイン10mg、ゼアキサンチン2mgを1年間経口摂取	外観を試験品と同等にしたサプリメント形状	ITT解析(線形混合回帰モデルを使用)	コントラスト感度の増加	黄斑部色素濃度の増加	試験期間を通して、重大な有害事象は見られなかった	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例】

除外文献リスト

商品名:クッキリー番

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Sabour-Pickett S, Beatty S, Connolly E, Loughman J, Stack J, Howard A, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Myers CE, Akuffo KO, Nolan JM.	Retina. 2014 Sep;34(9):1757-66.	Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration.	疾患者を対象とした文献のため
2	Akuffo KO, Beatty S, Stack J, Dennison J, O'Regan S, Meagher KA, Peto T, Nolan J.	Ophthalmic Epidemiol. 2014 Apr;21(2):111-23.	Central Retinal Enrichment Supplementation Trials (CREST): design and methodology of the CREST randomized controlled trials.	疾患者を対象とした文献のため
3	Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ.	Nutrition. 2013 Jul-Aug;29(7-8):958-64.	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ゼアキサンチンを含まない試験デザインのため
4	Beatty S, Chakravarthy U, Nolan JM, Muldrew KA, Woodside JV, Denny F, Stevenson MR.	Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):600-6.	Secondary outcomes in a clinical trial of carotenoids with coantioxidants versus placebo in early age-related macular degeneration.	疾患者を対象とした文献のため
5	Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jan 17;54(1):476-81.	Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin.	経口摂取試験デザインでないため
6	Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Nov 29;53(12):7871-80.	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	安全性が指摘されているメソゼアキサンチンの試験デザインを用いているため
7	Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F, Gibson JM.	Br J Nutr. 2013 Jun;109(11):2008-14.	The effects of a lutein-based supplement on objective and subjective measures of retinal and visual function in eyes with age-related maculopathy -- a randomised controlled trial.	疾患者を対象とした文献のため
8	Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, Xu XR, Zou ZY, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Dou HL, Lin XM.	Ophthalmology. 2012 Nov;119(11):2290-7.	Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration.	疾患者を対象とした文献のため
9	Richer SP, Stiles W, Graham-Hoffman K, Levin M, Ruskin D, Wrobel J, Park DW, Thomas C.	Optometry. 2011 Nov;82(11):667-680.	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of zeaxanthin and visual function in patients with atrophic age-related macular degeneration: the Zeaxanthin and Visual Function Study (ZVF)	疾患者を対象とした文献のため

10	Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, Tedeschi M, Panozzo G, Scarpa G, Boschi G, Lo Giudice G; Carmis Study Group.	Eur J Ophthalmol. 2012 Mar-Apr;22(2):216-25.	Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study.	疾患者を対象とした文献のため
11	Connolly EE, Beatty S, Loughman J, Howard AN, Louw MS, Nolan JM.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Nov 29;52(12):9207-17.	Supplementation with all three macular carotenoids: response, stability, and safety.	ルテイン、ゼアキサンチン以外の経口摂取を含む試験デザインのため
12	Lai Y, Grattan J, Shi Y, Young G, Muldrew A, Chakravarthy U.	Retina. 2011 Sep;31(8):1620-6.	Functional and morphologic benefits in early detection of neovascular age-related macular degeneration using the preferential hyperacuity perimeter.	疾患者を対象とした文献のため
13	Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R.	Br J Nutr. 2009 Jul;102(2):186-90.	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	ゼアキサンチンを含まない試験デザインのため
14	Mutungu G, Waters D, Ratliff J, Puglisi M, Clark RM, Volek JS, Fernandez ML.	J Nutr Biochem. 2010 Apr;21(4):261-7.	Eggs distinctly modulate plasma carotenoid and lipoprotein subclasses in adult men following a carbohydrate-restricted diet.	コントラスト感度と関係しない論文のため
15	Bartlett HE, Eperjesi F.	Clin Nutr. 2008 Apr;27(2):218-27.	A randomised controlled trial investigating the effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on visual function in healthy eyes.	ゼアキサンチンを含まない試験デザインのため
16	Cangemi FE.	BMC Ophthalmol. 2007 Feb 26;7:3.	TOZAL Study: an open case control study of an oral antioxidant and omega-3 supplement for dry AMD.	疾患者を対象とした文献のため
17	Bartlett HE, Eperjesi F.	Eur J Clin Nutr. 2007 Sep;61(9):1121-7.	Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: a randomized controlled trial.	疾患者を対象とした文献のため
18	Reboul E, Thap S, Perrot E, Amiot MJ, Lairon D, Borel P.	Eur J Clin Nutr. 2007 Oct;61(10):1167-73.	Effect of the main dietary antioxidants (carotenoids, gamma-tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on alpha-tocopherol absorption.	ゼアキサンチンを含まない試験デザインのため
19	Bahrani H, Melia M, Dagnelie G.	BMC Ophthalmol. 2006 Jun 7;6:23.	Lutein supplementation in retinitis pigmentosa: PC-based vision assessment in a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial.	疾患者を対象とした文献のため

20	Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tshipursky M, Nyland J.	Optometry. 2004 Apr;75(4):216-30.	Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial).	疾患者を対象とした文献のため
21	押田恭一	FOOD Style 21. 2012 16(4):63-65	スポーツアスリートのアイケアにおけるルテインとゼアキサントンの効果	査読付き文献ではないため

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】

参考文献リスト

商品名:クッキー一番

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Br J Nutr. 2009 Jul;102(2):186-90. , A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R.

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】(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:クッキー番

表示しようとする機能性	本品にはルテイン、ゼアキサンチンが含まれます。ルテイン、ゼアキサンチンには眼のコントラスト感度(ぼやけの解消によって、はっきりと物を識別する感度)の改善に役立つことが報告されています。
対象	健常者
介入	ルテイン、ゼアキサンチンの経口摂取による介入
対照	プラセボ対照またはベースライン対照

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	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			
コントラスト感度の増加	RCT/1	0	0	0	0	0	-	contrast energy, $\mu W/cm^2$	-	-	-	-	-	-	-	0.00037 slope, change per day	ルテイン、ゼアキサンチンの摂取群は有意にコントラスト感度が増加

コメント(該当するセルに記入)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:クッキー一番

リサーチ クエスチョン	健常者においてルテイン、ゼアキサントンの経口摂取が眼のコントラスト感度の改善に 関与するか検討する。
P	健常者
I(E)	ルテイン、ゼアキサントンの経口摂取による介入
C	プラセボ対照またはベースライン対照
O1	コントラスト感度の増加
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクは、極めて低いものと評価した。
非直接性の まとめ	アウトカムで得られた結果は、プラセボ群と比較して試験群は統計的有意性をもって コントラスト感度の増加がみられた。日本人の被験者による同様の試験報告が見出 せないため外挿性の点では、Tanitoらが報告した文献 (Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging, Masaki Tanito, Akira Obana, Yuko Gohto, Shigetoshi Okazaki, Werner Gellermann, Akihiro Ohira, Jpn. J. Ophthalmol, 56, 488-496, 2012)で評価できるもの と考える。当該文献では、日本の健常人22名によるルテインないしゼアキサントンの 経口摂取で有意に黄斑部色素濃度が増加することが確認されている。即ち、本研究 レビューで採用した文献においてルテイン、ゼアキサントンの経口摂取による有意な 黄斑部色素濃度の増加を伴ったコントラスト感度の増加であることから、外挿性にお いて乖離は少ないものと評価できる。
非一貫性その他 のまとめ	研究レビューで採用できた文献が1件のため非一貫性はみられなかった。
コメント	研究レビューによりルテイン、ゼアキサントンの摂取によりコントラスト感度が高まり、 視機能が改善することが確認された。また、大きな有害事象はみられず健常者にとっ て健康維持に有効な食品であると考えられる。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16【様式例】

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

商品名:クッキー一番

健常者においてルテイン、ゼアキサントンの経口摂取が目のコントラスト感度への影響に関するシステマティックレビューを行った。ランダム化ダブルブラインドプラセボコントロール試験(以下、RCTと略す)での報告は、2014年に Hammond らが発表した1文献であった¹⁾。115名の若い健常者に対し、1日あたりルテイン10mg、ゼアキサントニン2mgの経口摂取による1年間のRCTを行った。ルテイン、ゼアキサントニン摂取群57名、プラセボ群は58名であった。ルテイン、ゼアキサントニン摂取群では、黄斑部色素濃度がプラセボ群と比較して有意に増加した。また、コントラスト感度もルテイン、ゼアキサントニン摂取群では、プラセボ群と比較して有意に改善した(P Value = 0.03)。

ルテイン、ゼアキサントニンの摂取は、結果として黄斑部色素濃度を増加させることを示しており、網膜での酸化ストレスを引き起こす短波長を吸収し、視覚機能の劣化を妨げているのである。また、眼で色彩コントラストを増強してはっきりとした輪郭を持たず、濃淡のはっきりしない模様などぼやけた物体をはっきりと認識できる感度、即ちコントラスト感度を高めることになる。

当該届出商品に配合されているルテイン、ゼアキサントニンは、研究レビューで採用した論文で使用されているルテイン、ゼアキサントニンと同一であり、1日あたりの摂取量も同量である。このことから当該研究レビューに係る成分と当該届出商品の成分は同等であると考えられる。よって、本届出商品に表示する機能性「本品にはルテイン、ゼアキサントニンが含まれます。ルテイン、ゼアキサントニンには眼のコントラスト感度(ぼやけの解消によって、はっきりと物を識別する感度)の改善に役立つことが報告されています。」と研究レビューの結果には関連性があるものと結論付ける。

1) 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 Dec 2;55(12):8583-9.

【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。