

寒締めほうれんそうを例とした
機能性表示届出に係るマニュアル
添付ファイル記入例



青森県農林水産部農産園芸課

※本申請様式見本に記載している研究レビューは、令和3年度に実施されました。申請を御検討される場合は、最新のガイドラインを確認してください。

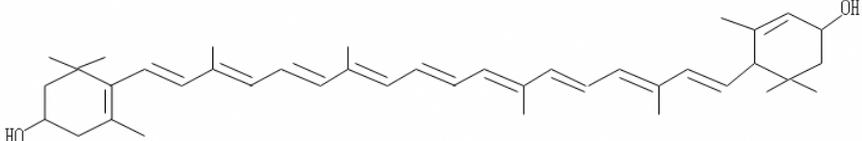
1 別紙様式（Ⅱ）－1

本資料の作成日：[届出者による記載]

商品名：[届出者による記載]

安全性評価シート

食経験の評価

①喫食実績による食経験の評価	<p>(喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載)</p> <p>【農産物の成分組成、機能性関与成分の化学構造】</p> <p>ほうれんそう (<i>Spinacia oleracea</i>) は、ヒユ科アカザ亜科ホウレンソウ属の野菜で、β-カロテン、鉄分、葉酸が豊富である。カルシウムと結合し体内への吸収を妨げるシュウ酸や有害な硝酸を含んでいるが、ゆでて、水で洗うことによって減少させることができる。</p> <p>機能性関与成分であるルテインは、750種類以上あるカロテノイドの一種であり、化学式 $C_{40}H_{56}O_2$、分子量 568.88、融点 $190^{\circ}C$¹⁾ で、図1に示したような特有の構造を持つ。</p> <div style="text-align: center;"></div> <p style="text-align: center;">図1 ルテイン</p> <p>ルテインは、ほうれんそう (5.0-9.6mg) の他、ケール (4.5-8.6mg)、パセリ (0.7-10.2mg) などの葉物野菜や、卵黄 (0.36-1.4mg) などに含まれている²⁾。</p> <p>【食経験】</p> <p>ほうれんそうの2021年度の生産量は、中国が29,834,158tで圧倒的に多く、次にアメリカが314,680tである。令和4年度の国内収穫量は209,800t、一番多いのは群馬県で22,300t、埼玉県21,800t、千葉県20,700t、茨城県18,100tと関東地方での栽培が多い。2022年の家計調査では、1世帯当たりの品目別支出金額は葉茎菜の中でねぎ、キャベツ、レタス、ブロッコリーに次いで5番目であった。ほうれんそうは日本のみならず世界中で古くから食されている。摂取方法としては、$100^{\circ}C$の熱湯で1分間程度ゆでて水にさらした後に摂取される。これまでに問題となる健康問題は報告されておらず、100年間以上食されていることから、食経験は十分であり、安全性も十分に高いと考えられる。</p> <p>【参考文献】</p> <p>1) THE MARCK INDEX FOURTEENTH EDITION, MERCK&Co., INC. (2006)</p>
----------------	--

	<p>2) U. S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE : FoodData Central https://fdc.nal.usda.gov (参照 2021-11-24)</p>	
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2次情報</p>	<p>(データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>食経験に関する安全性情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報【「健康食品」の素材情報データベース】より (ルテイン) [検索日：2021年7月30日] <p><一般></p> <ul style="list-style-type: none"> ・適切に摂取する場合、恐らく安全である。 <p><妊婦・授乳婦></p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中・授乳中の使用については、通常の食品に含まれる量を適切に摂取する場合であれば恐らく安全である。 <p><小児></p> <ul style="list-style-type: none"> ・サプリメントなど濃縮物として摂取する場合の安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらない。 <p><病者></p> <ul style="list-style-type: none"> ・嚢胞性線維症患者は、膵酵素の欠乏により食事性カロテノイドの吸収が低下する可能性がある。 <p><被害事例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・62歳女性（日本）がルテインを毎日、2年間摂取（摂取量は不明）したところ、柑皮症を発症した。 ・緑内障の60代女性（アメリカ）が、野菜スムージーを含む食事からの多量のルテイン摂取とともに、ルテインサプリメント20mg/日、魚油4g/日を8年間摂取したところ、両目に閃光を生じて受診。黄斑色素密度、皮膚カロテノイド量、血清ルテイン濃度の上昇、網膜の沈着物がみられ黄斑症と診断された。ルテインサプリメントの摂取中止により右目は改善したが、左目は症状が残った。 ・白内障の既往のある55歳女性（日本）が、大豆抽出物、グルコサミン、マリーゴールド由来ルテインのサプリメントを約6か月間摂取したところ、肝機能マーカー（AST、ALT、γ-GTP）が上昇し、同時に肝臓への鉄沈着を伴う高フェリチン血症を呈した。摂取中止により改善し、サプリメント誘発性肝炎と推定された。 <p>(総合評価)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の食品に含まれる量を適切に摂取する場合、妊娠中・

		授乳中においても恐らく安全である。
		以上の評価に基づき、ルテインを1日摂取目安として10mg 摂取することにおいて、安全性に問題はないと判断した。本届出における機能性関与成分「ルテイン」は、化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ で表されるカロテノイドの一種で、固有の構造を持つ物質であり、上記データベース等、既存情報に記載されている「ルテイン」と同じ化合物であると判断した。
		(データベース名) 「健康食品」の安全性・有効性情報、「健康食品」の素材情報データベース (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所) https://hfnet.nibiohn.go.jp
	③ 1次情報	(1次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)
		(参考文献一覧) 1. 2. 3.
		(その他)

安全性試験に関する評価

既存情報による安全性試験の評価	④ 2次情報	(データベースに情報が「あり」の場合：安全性に関する評価の詳細を記載すること)
		(データベース名)
⑤ 1次情報 (各項目は1次情報「あり」)	(調査時期)	
	(検索条件)	

	の場合に詳細を記載)	(検索した件数)
		(最終的に評価に用いた件数と除外理由)
		(安全性の評価)
		(参考文献一覧) 1. 2. 3.
		(その他)
安全性試験の実施による評価	⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験	
	⑦ 臨床試験 (ヒト試験)	

(安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。)

機能性関与成分の相互作用に関する評価

⑧ 医薬品との相互作用に関する評価	(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)
⑨ 機能性関与成分同士	(相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること)

の相互作用 （複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載）	
---	--

2 別紙様式（Ⅲ）－2

商品名： *[届出者による記載]*

生産・採取・漁獲等及び品質の管理に関する情報（生鮮食品）

(1) 生産・採取・漁獲等を行う者の氏名又は名称及びこれらを行う所在地等	生産・採取・漁獲等を行う者の氏名又は名称	<i>[届出者による記載]</i>
	生産・採取・漁獲等を行う場所又は地域	<i>[届出者による記載]</i>
	選別・出荷等を行う場所の名称	<i>[届出者による記載]</i>
	選別・出荷等を行う場所の所在地	<i>[届出者による記載]</i>
	届出者か否か	<input type="checkbox"/> 届出者 <input type="checkbox"/> 届出者以外
(2) 生鮮食品における生産・採取・漁獲等の衛生管理体制	<i>[届出者による記載]</i> ※先行事例の公表資料を参考にすることが出来る。	
(3) 生鮮食品の均質性とその管理体制	<i>[届出者による記載]</i> ※先行事例の公表資料を参考にすることが出来る。	
(4) 規格外の製品の流通を防止するための体制等	<i>[届出者による記載]</i> ※先行事例の公表資料を参考にすることが出来る。	
(5) 届出者以外の者が容器包装に梱包して表示を行う場合（出荷後のリパック等を行う場合）の取り決め事項	<i>[届出者による記載]</i> ※先行事例の公表資料を参考にすることが出来る。	

(6) その他特記すべき事項	[届出者による記載] ※先行事例の公表資料を参考にすることが出来る。
----------------	------------------------------------

3 別紙様式(Ⅲ)－3

商品名：[届出者による記載]

原材料及び最終製品の分析に関する情報

第1 食品の分析		
(1) 機能性関与成分の定量試験	試験機関の名称	[届出者による記載]
	試験機関の種類	<input type="checkbox"/> 登録試験機関、登録検査機関又は登録試験業者 <input type="checkbox"/> 農業試験場等(生鮮食品に限る) <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input checked="" type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	[届出者による記載] ※非該当の場合は空欄
(2) 機能性関与成分の定性試験	定性試験の方法	
(3) 安全性を担保する必要がある成分の定量試験 <input type="checkbox"/> あり (成分名：)	試験機関の名称	
	試験機関の種類	<input type="checkbox"/> 登録試験機関、登録検査機関又は登録試験業者 <input type="checkbox"/> 農業試験場等(生鮮食品に限る) <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料

	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由			
(4) 届出後における分析の実施に関する資料（機能性関与成分及び安全性を担保する必要がある成分）	機能性関与成分			
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記		試験機関の名称（あらかじめ規定されている場合のみ）及び試験機関の種類	
	分析方法： HPLC 法		[届出者による記載]	
	安全性を担保する必要がある成分			
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記		試験機関の名称（あらかじめ規定されている場合のみ）及び試験機関の種類	
(5) 届出後における分析の実施に関する資料（原料の基原の確認方法及び製品の崩壊性試験等を実施する必要がある場合、その方法及び頻度） □あり	確認する項目（基原等）及び試験方法	試験機関の名称及び種類	確認の頻度	その他
(6) その他特記すべき事項				

注) 機能性関与成分が複数ある等、本様式に記載しきれない場合は、適宜記入欄を追加し、必要な事項を記載すること。

4 別紙様式 (V) - 1

機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2020 準拠版）

1. 製品概要

商品名	[届出者による記載]
機能性関与成分名	ルテイン

表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。
-------------	--

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

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

□最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- 公開データベースに事前登録している^{注1}。

（臨床試験（ヒト試験）の実施方法）

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

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

□最終製品に関する研究レビュー

☑機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。

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

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

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

- PRISMA 声明 (2020年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2020年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) - 3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) - 5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) - 9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

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

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

- 研究レビューの方法や結果等について、
- 別紙様式 (V) - 4 を添付している。
- データベース検索結果が記載されている^{注3}。
- 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
- 文献検索リストが記載されている^{注3}。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

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

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

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

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

5 別紙様式（V）－4

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー） （新様式・2020 準拠版）

標題：機能性関与成分ルテインによる網膜（黄斑部）色素の増加作用に関する研究レビュー

商品名：[届出者による記載]

機能性関与成分名：ルテイン

表示しようとする機能性：

本品にはルテインが含まれています。ルテインには、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。

作成日：令和3年11月26日

届出者名：[届出者による記載]

抄録

「目的」

ルテインなどの網膜色素は網膜の中心に位置する黄斑部に存在し、その活性酸素消去能及び青色光吸収作用により光酸化損傷から黄斑部を保護する効果があるとされている。健常者（眼の疾患等疾病に罹患していない）においてルテインを含む食品の継続的な摂取が網膜（黄斑部）の色素量を増加させるかを検討するため、定性的研究レビューを実施した。

「方法」

リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるのか？」に基づいて、PubMed、JDreamⅢ、医中誌 Web のデータベースより文献検索を実施した。適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）がある文献を採用文献とした。網膜（黄斑部）の色素量の評価に広く採用されている黄斑色素光学密度（以下MPOD）又は、黄斑色素レベル（以下MPL）を効果指標とした。エビデンスの総合評価は、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA～Eの5段階で評価した。

「結果」

適格基準に合致するエビデンスとして6報の文献を採用した。うち3報はルテインを含む食品の継続的な摂取により、対照群と比べMPODに有意な上昇が確認され、2報は、摂取前と比べMPODに有意な上昇が確認されたものの対照群との有意な差は認められず、1報はMPLに変化がなかった。群間差が認められた3報におけるルテイン摂取量（1日当たり）は10mg～20mg、摂取期間は12週間（3か月間）～40週間であった。一方、群内差は認められるものの群間差が認められなかった2報におけるルテイン摂取量と摂取期間は、ルテイン4.3mg、12週間、及びルテイン12mg、4か月であった。摂取期間など更なるエビデンスの充実が必要なものの、以上 total of evidence の観点から、ルテイン10mg 以上/日を含む食品を3か月以上摂取することで網膜（黄斑部）の色素量の増加が認められる肯定的な結果が得られた。エビデンスの総合評価は、【科学的根拠レベル総合評価】：B、【「研究タイプ、質、数」の目安】：B、【一貫性の目安】：Bであった。

「結論」

採用文献数が6報で、効果指標（MPODまたはMPL）の上昇機能について更なるエビデンスの充実が必要ではあるが、ルテイン10mg 以上/日を含む食品の3か月以上の継続的な摂取は、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）の色素量の増加に対して示唆的な科学的根拠を有すると判断した。

緒言

（1）論拠

ルテインなどの網膜色素は、網膜の中心に位置する黄斑部に存在しその抗酸化作用と青色光吸収作用により、光の刺激から目を保護し視機能の支持など目の健康維持に寄与すると考えられる（参考文献1）。高齢者の失明原因の一つである黄斑変性症の患者の黄斑色素光学密度（網膜色素量の評価指標）は健常者より低く、健常者においても加齢に伴い低下するとの報告もある（参考文献2）。

（2）目的

本研究レビューでは、健常者においてルテインを含む食品の継続的な摂取が、対照と比較して網膜（黄斑部）の色素量を増加させるかを検証するため、定性的研究レビューを実施した。

リサーチクエスション：疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか？

Participants (P)：疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）

Intervention (I)：ルテインを含む食品の継続的な摂取

Comparison (C)：ルテインを含まない対照食（プラセボなど）の摂取、または摂取しない

Outcome (O)：黄斑部色素量

効果指標：黄斑色素光学密度 (MPOD) または黄斑色素レベル (MPL)

Study design (S)：ランダム化比較試験 (RCT)、コホート研究

方法

(1) 適格基準

日本語または英語で記載され、査読付き雑誌として投稿されたランダム化比較試験 (RCT)、コホート研究を対象とし、リサーチクエスションおよびPICOSを設定した。検索対象期間は、各データベースの検索日時点において検索可能な全期間を対象とした。

スクリーニングにおける除外は以下の基準で行った。

【除外基準】

- ・病者および投薬者が含まれるもの
- ・黄斑部での色素量を指標にしていないもの
- ・ルテインが主たる機能性関与成分でないもの
- ・他の成分との組合せでの試験のためルテイン単独での効果が評価出来ないもの
- ・特に抽出成分において、精製されたルテインを対象としていないもの (95%に満たないもの)

(2) 情報源

3つのデータベースを情報源として用いた。すなわち、PubMed (最終検索日：2021年1月20日)、JDreamIII (最終検索日：2021年2月25日)、医中誌 Web (最終検索日：2021年1月20日) を用いて検索し、ハンドサーチは実施しなかった。各データベースとも検索期間は限定せずに、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究については UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR、最終検索日：2021年5月11日) を用いて検索した。

(3) 検索戦略

リサーチクエスションに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTR では臨床試験のフリーワード検索の「検索キーワード」欄に「黄斑色素」と記入し、検索結果は別紙様式 (V) - 9 に記載した。

PubMed

#	検索式
1	(food OR supplement)
2	#1 AND lutein

3	(MPOD OR macular pigment)
4	(Clinical Trial) OR cohort study
5	#2 AND #3 AND #4

JDreamIII

#	検索式
1	(food OR supplement OR 食品 OR サプリメント)/ALE
2	(lutein OR ルテイン)/ALE
3	#1 AND #2
4	(MPOD OR MPL OR macular pigment OR 黄斑色素 OR 黄斑)/ALE
5	#3 AND #4
6	RCT OR cohort OR 臨床試験 OR 比較試験 OR 観察研究
7	#5 AND #6

医中誌 Web

#	検索式
1	(食物/TH or 食品/AL) or サプリメント/AL
2	(Lutein/TH or lutein/AL) or (Lutein/TH or ルテイン/AL)
3	#1 and #2
4	MPOD/AL or macular/AL and (生物由来色素/TH or pigment/AL) or (黄斑色素/TH or 黄斑色素/AL) or (黄斑/TH or 黄斑/AL)
5	#3 and #4
6	(ランダム化比較試験/TH or RCT/AL) or (コホート研究/TH or コホート研究/AL) or (臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or 比較試験/AL
7	#5 and #6

(4) 選択プロセス、データの収集プロセス

各データベースで特定された文献について、適格基準、除外基準に基づいて青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室員3名が採用文献と除外文献に分別した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別し、採用文献は別紙様式(V)-7、除外文献には除外理由を付して別紙様式(V)-8に記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTR臨床試験登録情報を確認し、別紙様式(V)-9に記載した。採用された文献より、青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室員3名が、別紙様式(V)-7および別紙様式(V)-11a-2に基づいて、データを収集した。

(5) データ項目

採用された文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PIC0、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、有害事象、査読の有無、論文のCOI 情報を別紙様式 (V) - 7 に記載した。各文献における効果指標 (黄斑色素) は、別紙様式 (V) - 11a- 2 に記載した。

(6) 研究論文のバイアスリスク評価

採用文献の質の評価は、「臨床試験論文の質の評価採点表」QL 1 ~ 4 の4段階で評価を実施した。なお、QL 1 ~ 4 の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル (QL 3 以上) であるものを採用文献とした。

QL 1 : 質が高い (いずれの評価視点においても適切)

QL 2 : 質は中程度 (一部の評価視点において不十分な点はあるもののおおむね適切)

QL 3 : 質が低い (多くの視点について不適切)

QL 4 : 著しく質が低い (総合評価においては考慮しない)

さらに、別紙様式 (V) - 11a- 1 に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階で実施された。なお、まとめについては、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の3段階で評価を実施した。

1) バイアスリスクの評価

- ・ 選択バイアス (ランダム化、割り付けの隠蔽)
- ・ 盲検性バイアス (参加者、アウトカム評価者)
- ・ 症例減少バイアス (ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ)
- ・ 選択的アウトカム報告
- ・ その他のバイアス
- ・ まとめ

2) 非直接性の評価

- ・ 対象
- ・ 介入
- ・ 対照
- ・ アウトカム
- ・ まとめ

(7) 効果尺度

定性的研究レビューのため効果尺度は設定しなかった。

(8) 研究の統合

定性的研究レビューのため研究の統合は行わなかった。

(9) 報告バイアス

別紙様式 (V) -13a に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

(10) 確実性の評価

定性的レビューのため追加的解析は実施しなかった。

採用文献を「効果あり」、「判断保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けて RCT/RCT 以外の別、QL 1～QL 3 の別を一覧にして別紙様式 (V) -16 (総合評価用集計表) に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判断保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は下記の通りとした。

効果あり：効果指標（黄斑色素）の上昇で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%未満の場合をいう。

効果なし：効果指標（黄斑色素）の上昇で介入群と対照群の群間差及びベースラインと介入後の差のいずれも有意確率が 5%以上の場合をいう。

判断保留：「効果あり」とも「効果なし」とも言えない場合をいう。

負の効果あり：効果指標（黄斑色素）の低下で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%未満の場合をいう。

研究レビューの総合評価は、青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室が行った。【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A～D の 4 段階で評価した。なお、A～D の基準は下記の通りとした。

【科学的根拠レベル総合評価】

A：機能性について明確で十分な根拠がある (High)

B：機能性について肯定的な根拠がある (Moderate)

C：機能性について示唆的な根拠がある (Low)

D：機能性について根拠が不十分

【「研究タイプ、質、数」の目安】

A：効果があるとされる質の高い RCT 論文が 5 報以上

B：効果があるとされる質が中程度以上の RCT 論文が 3 報以上

(効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する)

C：効果があるとされる RCT 論文が 1 報以上

(効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する。)

D：効果があるとされる介入試験がある

【一貫性の目安】

A：効果があるとされる結果でほぼ一貫している

B：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に大きく優る

C：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に優る

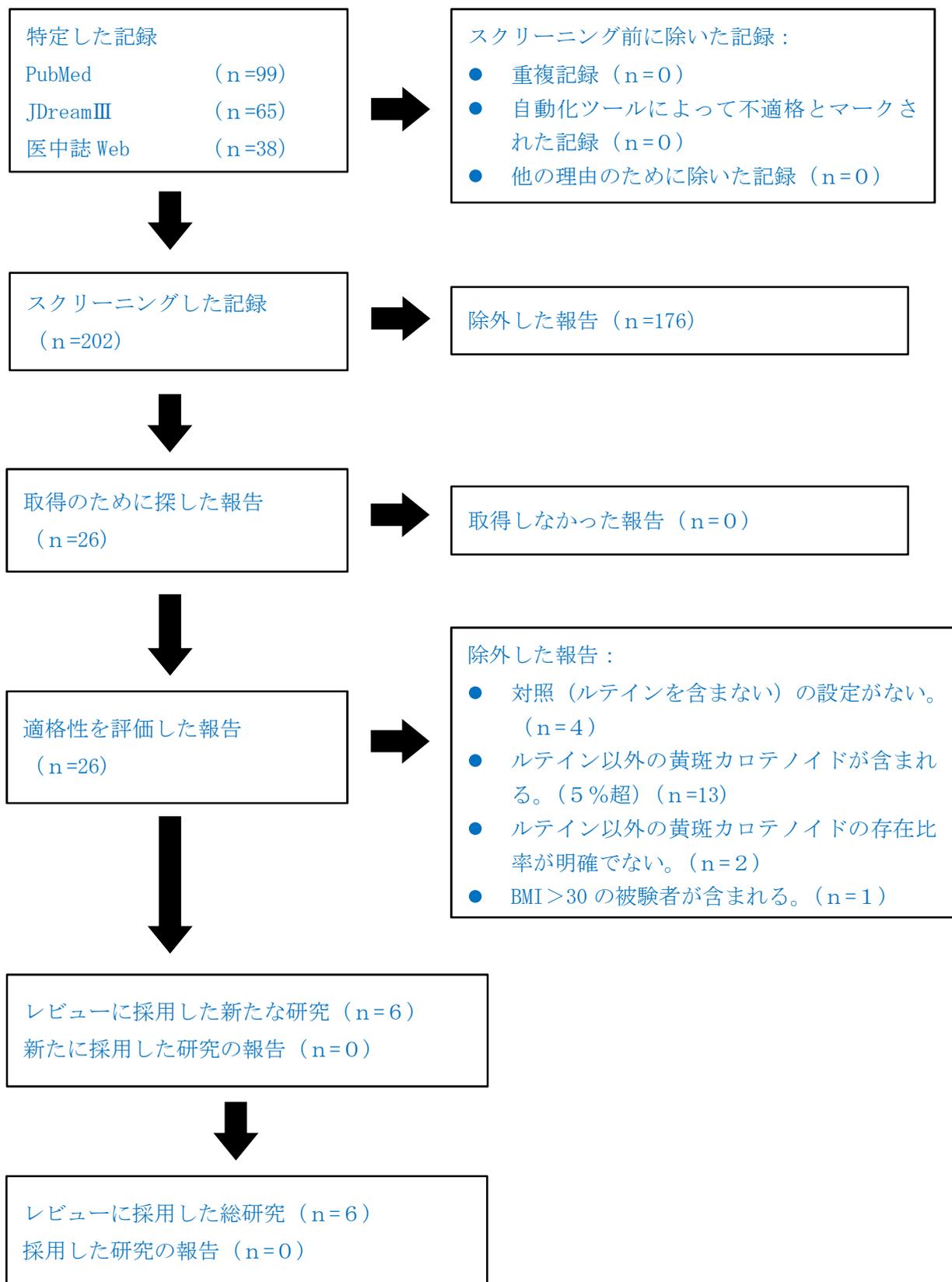
結果

(1) 研究の選択

PubMed、JDreamⅢ、医中誌Webの3つのデータベースにおける検索の結果、PubMedからは99報、JDreamⅢからは65報、医中誌Webからは38報の文献が選定され、1次スクリーニングの対象となった文献は202報（データベース間の重複を含む）であった。タイトル及び抄録の内容から適格基準に合致しない文献、査読のない文献および重複文献を除外した結果、176報が除外された。残り26報の文献については、該当文献を入手した上で、本文の内容を精査し、適格基準に合致しているか確認を行った。

その結果、更に20報の文献を除外し、最終的に6報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、6報の文献により定性的な研究レビューを実施した。文献検索フローチャートは下記および別紙様式（V）－6にそれぞれ記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTR臨床試験登録情報を確認したところ23報が抽出された。本レビューのPICOSに適合する未報告研究は1報確認されたが、結果は未公表であった。別紙様式（V）－9にその旨記載した。

データベースと研究登録による新たな研究の確定



(2) 研究特性

採用された文献6報は、いずれも英語で記載された無作為化比較試験 (RCT) であり、ほうれんそうの摂取試験が1報 (文献1)、ほうれんそう粉末の摂取試験が1報 (文献2)、ルテインサプリメントの摂取試験が4報 (文献3、4、5、6) であった。

試験デザインは、6報のうち、二重盲検試験が3報 (文献3、4、6)、非盲検試験が3報 (文献1、2、5) であった。効果指標がMPODのものが5報 (文献1、3、4、5、6)、MPLのものが1報 (文献2) であった。

ほうれんそうの摂取試験1報は、米国の健常な21~60歳の成人男女 (文献1)、ほうれんそう粉末の摂取試験1報は、英国の健常な18~75歳の男女 (文献2)、サプリメントの摂取試験4報は、日本の23~58歳の健常な成人男女 (文献3)、米国の大学に所属する人 (文献4)、英国の18~77歳の健常な男女 (文献5)、米国の60~80歳の非喫煙健常女性 (文献6) を対象としたものであった。論文の報数のまとめは以下の通りである。

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト試験 総数：6報	合計	5報		0報		1報		0報	
		RCT	RTC 以外	RCT	RCT 以外	RCT	RCT 以外	RCT	RCT 以外
	QL1	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報
	QL2	5報	0報	0報	0報	1報	0報	0報	0報
	QL3	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報

各文献におけるPICO等の詳細については、別紙様式 (V) - 7に記載した。

(3) 研究内のバイアスリスク

各論文の質 (QL1~QL4)、バイアスリスクおよび非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式 (V) - 11a-1に記載した。論文の質を評価した結果、採用文献6報がQL2であった。

「選択バイアス」は、ランダム化を具体的に記載した3報 (文献2、3、5) を低 (0) と評価し、その他3報は中/疑い (-1) とした。隠蔽化の方法に関しては記載不足がほとんどであり、記載があった文献5を低 (0) と評価した以外は評価を中/疑い (-1) とした。

「盲検性バイアス (参加者)」は、ほうれんそうの摂取試験1報 (文献1)、ほうれんそう粉末摂取試験1報 (文献2) およびサプリメント試験1報 (文献5) は非盲検であるため高 (-2) と評価した。「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」については記載不足の2報 (文献1、2) を、中/疑い (-1) とした。

「症例減少バイアス (ITT, FAS, PPS)」は、6報ともに、RCT論文であったがITT解析を実施した2報 (文献2、5) を低 (0) と評価し、解析方法が不明の2報 (文献1、4) については中/疑い (-1)、PPS解析の2報 (文献3、6) については高 (-2) と評価した。「症例減少バイアス (不完全アウトカムデータ)」は、データの一部欠損が見られた1報 (文献5) については中/疑い (-

1) と評価した。

選択的アウトカム報告およびその他のバイアスは、いずれも低 (0) と評価した。

以上の結果、6報とも半数前後の項目において、「中程度」のバイアスリスクが認められたため、「まとめ」としては、6報ともバイアスリスクは中 (-1) と評価した。

非直接性は、2報 (文献4、5) については、計画に従い群間での有意差検定がなされていたため「アウトカム」を低 (0) と評価し、その他4報は中/疑い (-1) と評価した。なお、文献3については強度近視の被験者を除外した解析のため、文献4については記載不足のため、それぞれ「対象」の評価を中/疑い (-1) とした。「まとめ」では1報 (文献5) を低 (0)、他の5報を中 (-1) と評価した。

(4) 個別の研究の結果

採用された文献6報で、黄斑色素の上昇において「効果あり」としたものが5報、「効果なし」としたものは1報であった。各文献で用いられた効果指標およびその結果を別紙様式 (V) -11a-2に示した。また、採用された文献6報の研究結果の概略および「論文の質の評価」の結果をそれぞれ下記に示した。採用文献6報の内容は以下の通り。

【文献1】論文の質の評価：QL2 「効果あり (群間差なし、群内差あり)」

ルテイン高含有ほうれんそう摂取群 (ほうれんそう 50 g を週5回、12週間摂取、ルテインとして4.3mg/日) では、ベースラインに比べ網膜偏光度 30' (0.5°) で黄斑色素光学密度 (MPOD) の有意な上昇が見られた。ほうれんそうを摂取しない群およびルテイン低含有ほうれんそう摂取群 (ルテインとして3mg/日) ではベースラインに比べ有意な変化は見られなかった。いずれの群においても対照群 (ほうれんそうを摂取しない群) と比較してMPODの有意な上昇は認められなかった。

【文献2】論文の質の評価：QL2 「効果なし (群間差なし、群内差なし)」

ルテイン含有ほうれんそう粉末摂取群 (ほうれんそう粉末 10.4 g を8週間摂取、ルテイン 14.25mg、ゼアキサンチン0.75mg/日) では、ベースラインに比べ、黄斑色素レベル (MPL) のわずかな上昇が見られたが、有意な変化ではなかった。ルテイン含有ほうれんそう粉末摂取群は、対照群と比較してMPLに有意差は認められなかった。対照群ではベースラインに比べわずかにMPLが低下していたが、有意な変化ではなかった。

【文献3】論文の質の評価：QL2 「効果あり (群間差あり)」

ルテインサプリメント摂取群 (ルテイン10mg、ゼアキサンチン0.08mg/日、3か月間摂取) は、対照群 (ゼアキサンチン摂取群：ゼアキサンチン10mg/日) と比較して摂取後はルテイン群の方がMPODは高い値を示したものの、群間で有意差は認められなかったが、強度近視の者を除いた解析 (各群n=6) では、ルテイン群のみでベースラインに比べMPODの有意な上昇が見られ、対照群との群間においても有意差が見られた。なお、ルテインサプリメントに含まれるゼアキサンチンは、精製残さと考えられる。

【文献4】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（結晶ルテイン20mg（遊離ルテイン相当）、24週間摂取）では、ベースラインに比べ、MPODの有意な上昇が見られた。対照群ではベースラインに比べ低下していたが、有意な差ではなかった。ルテインサプリメント摂取群は、対照群との比較において、MPODの変化率（mAU/週）で有意な上昇を認めた。

【文献5】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（ルテイン12mg、ゼアキササンチン 0.6mg/日、40週間摂取）では、摂取開始後20週および40週においてベースラインに比べMPODの上昇が見られたが、対照群では20週で変化はなく40週で減少した。ルテイン摂取群は、対照群と比較し、40週においてMPODの有意な上昇を認めた。

【文献6】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差なし、群内差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（ルテイン 12mg、ゼアキササンチン0.5mg/日、4か月間摂取）のMPODは、各網膜偏心度（0.4°、1.5°、3°、5°）でベースラインからの上昇を示し、網膜偏心度3°では有意な上昇を示した。プラセボ群との比較においては、有意な上昇は認められなかった。また、総MPODはルテイン摂取群で有意な上昇を示したが、プラセボ群ではあまり変化がなかった。

（5）統合結果

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

（6）報告バイアス

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を様式（V）-13a および別紙様式（V）-14にまとめた。

バイアスリスクは、ランダム化や割り付けの隠蔽化等の記載方法が不足している点や症例減少（PPS解析が2報）の点を考慮し、「まとめ」の評価が、採用文献6報中6報が中（-1）であり、エビデンス総体のバイアスリスクは中（-1）と評価した。

非直接性については、3報（文献3、4、5）は対照群との有意差検定がなされていた。文献3は当初の計画になかった強度近視者を除外した解析に基づき MPOD に有意な上昇が見られたとの判断がなされており、中/疑い（-1）と評価した。

不精確は特に問題が確認されなかったため低（0）と評価した。

非一貫性は、採用文献6報中5報が「効果あり」、1報が「効果なし」であった。3報（文献3、4、5）については、対照群との群間差が認められた。2報（文献1、6）については、群間差は認められなかったが、群内での上昇が認められた（摂取期間が3～4か月）。「効果なし」の1報（文献2）については、対照群の減少傾向に対して、介入群（ルテイン摂取群）では上昇傾向を示した。また、その摂取期間が8週間と短い点を考慮すれば一貫性を否定するものではないと判断し、低（0）と評価した。

出版バイアスは UMIN-CTR の活用がなされておらず、可能性が否定されないため、中/疑い（-1）と評価した。

以上のことを総合的に評価した結果、バイアスリスクの否定はできないもののエビデンス総体に影響を与える重大なリスクではないと判断した。

(7) エビデンス総体の確実性

青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室による本研究レビューのアウトカム「網膜（黄斑部）色素の増加」に対する評価結果は、以下の通りであった。

科学的根拠レベルの総合評価（エビデンスの確実性）：B

「研究タイプ、質、数」の目安：B

一貫性の目安：B

考察

(1) エビデンスの要約

【研究レビューの結果】

採用された文献6報とも RCT であり、論文の質は6報とも（「効果あり」は5報）とも QL2 であった。6報中ほうれんそうの摂取試験が1報（文献1）、ほうれんそう粉末の摂取試験が1報（文献2）、その他はルテインサプリメントの摂取試験であった。網膜（黄斑部）色素の指標である黄斑色素光学密度（MPOD）において、対照群との比較で有意な上昇が見られた論文が3報（文献3、4、5）、群間差はなかったが群内（摂取前後）比較において有意な上昇が見られ「効果あり」とした論文が2報（文献1、6）、「効果なし」とした論文が1報（文献2）あることから、エビデンスとして限界があった。効果があった5報及び効果がなかった1報の摂取量、摂取期間は以下の通りである。

（群間での有意差あり）文献3：ルテイン10mg、ゼアキサントシン0.08mg/日、3か月。文献4：ルテイン20mg/日、24週間。文献5：ルテイン12mg、ゼアキサントシン0.6mg/日、40週間。

（群内での有意差あり）文献1：ルテイン4.3mg/日、12週間。文献6：ルテイン12mg、ゼアキサントシン0.5mg/日、4か月。

（群内での上昇傾向はあるが有意差なし）文献2：ルテイン14.25mg、ゼアキサントシン0.75mg/日、8週間。

以上、ルテイン10mg以上/日を含む食品を3か月以上摂取することで網膜（黄斑部）色素量の増加が認められる肯定的な結果を得た。Total of evidence の観点からルテインを含む食品の継続的な摂取は網膜（黄斑部）色素量の増加の根拠があると考えられた。

【対象者】

本研究レビューで採用された文献6報の試験実施国は、米国（3報）、英国（2報）、日本（1報）であった。なお、表示しようとする機能性に関して、日本人への外挿性を否定するような科学的根拠は見当たらなかった。

【食品の性状】

採用された文献6報は、ほうれんそうの摂取試験が1報（文献1）、ほうれんそう粉末の摂取試

験が1報（文献2）、ルテインサプリメントの摂取試験が4報（文献3、4、5、6）であった。

ほうれんそうなどの野菜中のルテインは脂肪酸のエステル体として存在するが、ほうれんそうに含まれるルテインとサプリメント中のルテイン（フリー体、エステル体）の血中への移行を比較した研究がこれまで行われている。

ほうれんそう中のルテインの血液への移行率は、サプリメント中のフリー体ルテインやエステル体ルテインと同等であったとの報告がある（参考文献3）。

一方、サプリメントとして摂取したルテインは、ほうれんそうなどの野菜から摂取したルテインよりも吸収性が高く、フリー体とエステル体では前者が優れていたとする報告（参考文献4）もある。しかし、フリー体のルテインとエステル体のルテインの吸収性に関して、後者が優れていたとの報告（参考文献5）もあるため更なる研究が求められると考えられる。このように評価が分かれた要因としてフリー体であるかルテイン体である以外に、調理や摂取の仕方などによっても影響されると考えられるため、本レビューにおいては、食品に含まれるルテインの含有量と純度（カロテノイドに対するルテインの含有率）が明確である精製されたルテイン（純度約99%が最大である）を対象とした論文について評価を行った。なお、ほうれんそうの摂取試験で用いられた試験食は、文献1は油で調理したものであり、文献2は乾燥粉末であった。「ほうれんそう（生、冷凍など）」は、加熱の仕方によってルテインの含量が変化することが知られている。特に、電子レンジによる加熱については変化が激しい（参考文献6）。そのため、調理法については、ゆでることを基本とすることが望ましい。

【1日当たりの摂取目安量】

群間差が認められ「効果あり」とした文献より、ルテインとしての1日当たりの摂取目安量は、10～20mg（文献3、4、5）であった。そのため、1日当たりの摂取目安量は10mg以上となる。本品として、一般に流通している「ほうれんそう」を対象とする場合には、市販の一束（200～270g）相当が目安（100g中ルテイン含量4.51mg：参考文献7）と考えられるが、ルテイン含量にはかなりの幅があると思われる。表示にあたっては、ルテインの1日当たりの摂取量と本品のルテイン含有量など、適切な情報提供が必要である。

【摂取期間】

群間差が認められ「効果あり」とした3報（文献3、4、5）における摂取期間は12週間（3か月間）～40週間であり、群内差が認められ「効果あり」とした2報（文献1、6）における摂取期間は12週間～4か月間であり、「効果なし」とした文献（文献2）では8週間であった。本レビューとしては3か月以上を摂取期間とした。

今後、ほうれんそうに含まれるルテインの摂取と長期間におけるMPODの経時的な変化を検証するためのランダム化比較試験（RCT）、コホート研究が望まれる。

【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】

本研究レビューにおけるアウトカム「網膜（黄斑部）色素量の増加」の指標としての黄斑色素光学密度（MPOD）または黄斑色素レベル（MPL）が、黄斑部色素量の評価として国内外で広く用いられている。ルテインなどの網膜色素は網膜の中心に位置する黄斑部に存在し、その抗酸化作用

と青色光吸収作用により、光の刺激から目を保護し、視機能の維持などの眼の健康維持に寄与すると考えられる（参考文献1）。したがって、アウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。

（2）限界

採用された文献6報とも RCT であり、論文の質は6報（「効果あり」は5報）とも QL2であった。6報中ほうれんそうの摂取試験が1報（文献1）、ほうれんそう粉末の摂取試験が1報（文献2）、その他はルテインサプリメントの摂取試験であった。網膜（黄斑部）色素の指標である黄斑色素光学密度（MPOD）において、対照群との比較で有意な上昇が見られた論文が3報（文献3、4、5）、群間差はなかったが群内（摂取前後）比較において有意な上昇が見られ「効果あり」とした論文が2報（文献1、6）、「効果なし」とした論文が1報（文献2）あり、エビデンスとして限界があるが、「効果なし」とした論文については、試験食群の上昇傾向に対し対照群は減少傾向である点、摂取期間が8週間と短い点から一貫性を否定することはできない。

（3）結論

採用された試験で用いられた試験食品はほうれんそう（1報）、ほうれんそう粉末（1報）、ルテインサプリメント（4報）であったが、食品の性状で述べたように一定レベルの同等性があり総合的に評価する上で妥当性を欠くものではないと判断した。

採用文献の対象者は、疾病に罹患していない健康人（18歳以上）であり、本機能性表示が想定する主な対象者との同等性は高いと考えられた。

本研究レビューで採用された文献の対象者の背景、試験食品の摂取形態、摂取量等を考慮した結果、日本人への外挿性を否定するような科学的根拠は見当たらなかった。

以上の結果、ルテインの10mg以上/日の継続的な摂取は、「網膜（黄斑部）色素の増加」に対して total of evidence の観点から科学的根拠（エビデンスの確実性：B）を有しており、表示しようとする機能性として「本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。」は適切であると考えられた。

その他の情報（スポンサー・共同スポンサーおよび利益相反に関して申告すべき事項を含むこと）

（1）登録とプロトコール

2011年度に実施された消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコールに従い、青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室員3名が文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成を行い、青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室がエビデンスの確実性を評価した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

（2）支援

[届出書による記載→レビューに対する財政的又は非財政的支援の源泉、及びレビューにおける資金提供者と主宰者の役割を記載する。]

(3) 利益相反

[届出書による記載→レビュー著者における利益相反を宣言する。]

(4) データ、コード、その他の資料の入手可能性

[届出書による記載→レビューに対する財政的又は非財政的支援の源泉、及びレビューにおける資金提供者と主宰者の役割を記載する。※本資料では省略]

レビューワーカーの役割

レビューワーカー A	青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科 食品開発・安全学研究 室 4年生	文献検索、文献スクリーニング、論 文の質の評価、データ抽出、研究レ ビューの作成
レビューワーカー B	青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科 食品開発・安全学研究 室 助手・博士（健康科学）	文献検索、文献スクリーニング、論 文の質の評価、データ抽出
レビューワーカー C	青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科 食品開発・安全学研究 室 准教授・博士（獣医学）	研究の解析結果確認、最終判定、本 文執筆

PRISMA 声明チェックリスト（2020年）の準拠

おおむね準拠している。

6 別紙様式（V）－5（消費者庁の様式はエクセル形式になっている）

商品名	[届出者による記載]
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする 機能性	本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。

タイトル	機能性関与成分ルテインの継続的な摂取による網膜（黄斑部）色素の増加に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか？

データベース	PubMed
日付	2021/1/20
検索者	青森県立保健大学

#	検索式	文献数
1	(food OR supplement)	1,391,148
2	#1 AND lutein	2,723
3	(MPOD OR macular pigment)	9,030
4	(Clinical Trial) OR cohort study	3,241,654
5	#2 AND #3 AND #4	99

商品名	[届出者による記載]
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。

タイトル	機能性関与成分ルテインの継続的な摂取による網膜（黄斑部）色素の増加に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか？

データベース	JDreamIII (JSTPlus+JST7580+JMEDPlus)
日付	2021/2/25
検索者	青森県立保健大学

#	検索式	文献数
1	(food OR supplement OR 食品 OR サプリメント)/ALE	1,650,377
2	(lutein OR ルテイン)/ALE	15,955
3	#1 AND #2	2,991
4	(MPOD OR MPL OR macular pigment OR 黄斑色素 OR 黄斑)/ALE	214,859
5	#3 AND #4	266

6	RCT OR cohort OR 臨床試験 OR 比較試験 OR 観察研究	765, 472
7	#5 AND #6	65

商品名	[届出者による記載]
機能性関与成分名	ルテイン
表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。

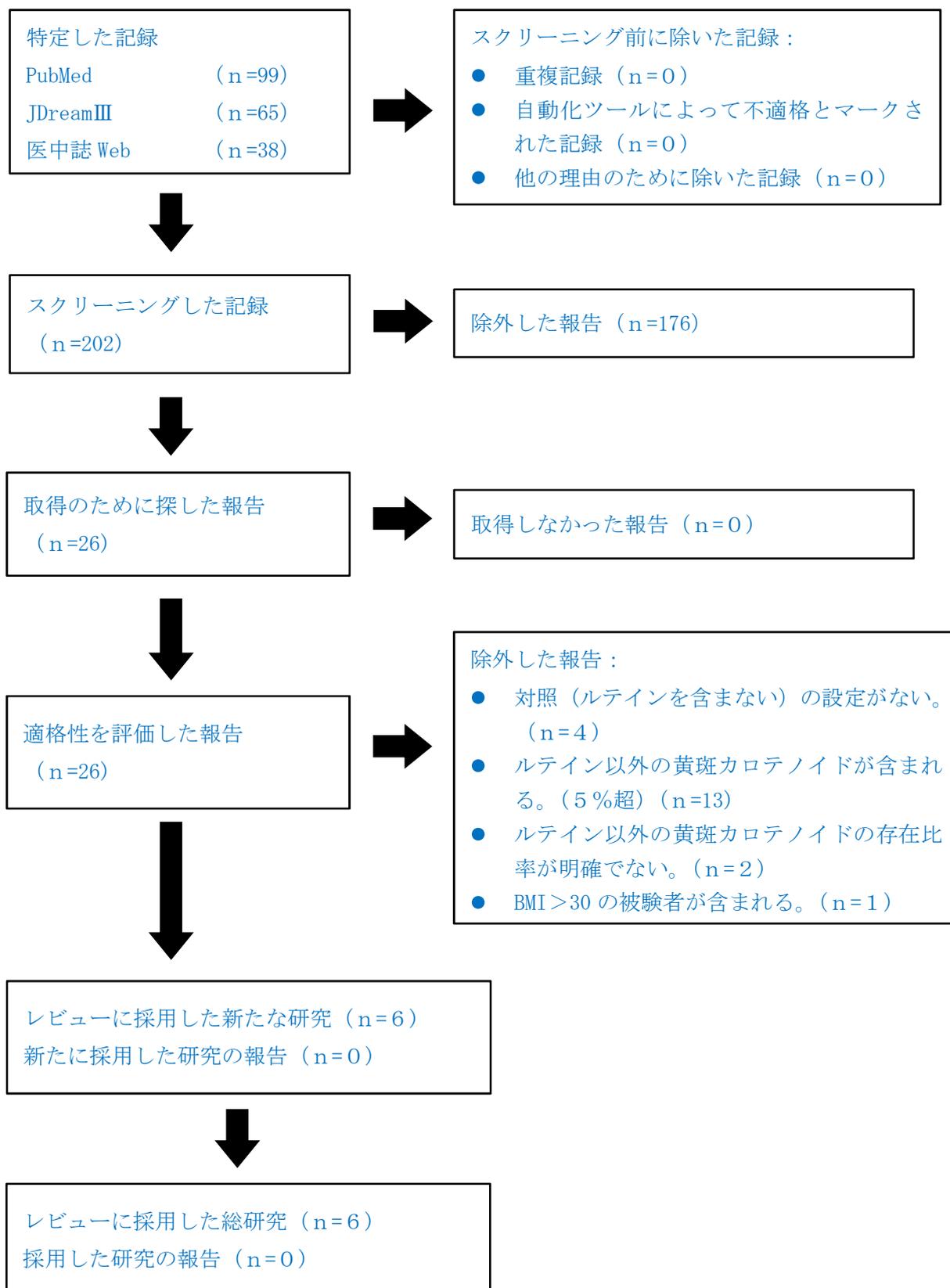
タイトル	機能性関与成分ルテインの継続的な摂取による網膜（黄斑部）色素の増加に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか？

データベース	医中誌 Web
日付	2020/ 1 /20
検索者	青森県立保健大学

#	検索式	文献数
1	(食物 or 食品) or サプリメント	332, 820
2	(Lutein or lutein) or (Lutein or ルテイン)	1, 041
3	#1 and #2	264
4	(MPOD or macular) and (生物由来色素 or pigment) or 黄斑色素 or 黄斑	20, 865
5	#3 and #4	104
6	(ランダム化比較試験 or RCT) or コホート研究 or 臨床試験 or 比較試験	175, 188
7	#5 and #6	38

7 別紙様式（V）－6（消費者庁の様式はエクセル形式になっている）

データベースと研究登録による新たな研究の確定



8 別紙様式 (V) - 7 (消費者庁の様式等の一部改変)

No.	商品名	原出者による記載	研究者名 (海外の機関に属するものについては、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または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、該当国名を記載する。)	被験者特性	介入 (食品の機能成分と成分の種類、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, PS 等	主要アウトカム	副次アウトカム	有害事象	登録の有無	資金等 (主な資金源や産物提供、統計解析者のCOI情報)
文獻1	Koppell DA (米国), Lefsrud MG (米国), Koppell DE (米国), Wenzel AJ (米国), Gerweck C (米国), Curran-Celentano J (米国)	J Agric Food Chem. 2006 Oct 18;54(21):7998-8005. doi: 10.1021/jf064802.	Spinaech cultigen variation for tissue carotenoid concentrations influences human serum carotenoid levels and macular pigment optical density following a 12-week dietary intervention.	RCT (非盲検、並行群間比較)	【P】非盲検者で、胃腸、心臓、眼の疾患がない成人男女 【I】ルテイン含有ほうれん草を摂取 【C】摂取しない 【O】黄斑色素光学密度(MPOD)の上昇、血清カロチノイドへの影響	英国 University Of New Hampshire	・解析対象：計30名、21~60歳 並行群：110名(男4、女6) 平均年齢：35.1歳 BMI (kg/m ²): 24.4 ルテイン含有ほうれん草を摂取 並行群：110名(男4、女6) 平均年齢：39.2歳 BMI (kg/m ²): 25.6 ルテイン含有ほうれん草を摂取 並行群：110名(男3、女7) 平均年齢：35.0歳 BMI (kg/m ²): 23.7	ほうれん草を5回、12週間摂取 ・試験食：ほうれん草 Spinnier (栽培種ほうれん草) : ルテイン高摂取群: 100 g 新鮮重量当たりルテイン12.1mgとβカロチン9.2mgを含む(試験食としてルテイン: 30.25mg/週、4.3mg/日) 【Spinger】(栽培種ほうれん草) : ルテイン低摂取群: 100 g 新鮮重量当たり、ルテイン8.4mgとβカロチン0.5mgを含む(試験食としてのルテイン: 21.1mg/週、3 mg/日) ・介入形態 各種摂取したものを煮沸後50gずつに分け、摂取済み(週2~3回) 摂取済み(週で摂取) : ほうれん草のエンチナーダ、同サイズのスタッドシエル、同クリーム、同クリーム、カレー風味のレンズ豆とほうれん草のスープ、赤唐辛子とほうれん草のローストほか。 冷凍品: 油を含む形態で調理・摂取するよう指示。	対照群は、ほうれん草の摂取はせず通常の食事を行った。	不明	血清ルテイン濃度、同セアキサンチン濃度、同ルテイン+セアキサンチン濃度、同βカロチン濃度、MPOD	記載なし	記載なし	有	【産物提供】 ほうれん草の提供: USDA-ARSNCRPS, Regional Plant Introduction Station, Annes, IA		
文獻2	Graydon R (英国), Hogg RE (英国), Chakravarthy U (英国), Young IS (英国), Woodside JV (英国)	Br J Nutr. 2012 Jul;108(2):334-42. doi: 10.1017/S0007114511005598. Epub 2012 Feb 7.	The effect of lutein- and zeaxanthin-rich foods v. supplements on macular pigment level and serological markers of endothelial activation, inflammation and oxidation: pilot studies in healthy volunteers.	RCT (非盲検、並行群間比較)	【P】18-75歳の健康な男女 【I】ルテイン含有ほうれん草粉を摂取(15mg、95%ルテイン、5%セアキサンチン) 【C】人參ジュース摂取(βカロチンを含む) 【O】血中カロチノイド濃度および黄斑色素レベル(MPL)の上昇	英国 Queen's University (Northern Ireland, UK)	・健康人(18~75歳)52名 ・解析対象者：計52名 並行群：27名 平均年齢：34.2±11.3歳 BMI (kg/m ²): 24.1±4.0 試験食群(25名) 平均年齢：35.6±13.8歳 BMI (kg/m ²): 24.0±3.7 ・除外条件 試験前にカロチノイドのサプリメントを摂取していないこと	ほうれん草粉(10.4g)または、人參ジュース(131ml)を毎日、8週間摂取 ・試験食(ほうれん草粉末) ルテイン(14.25mg/d)とセアキサンチン(0.75mg/d)(βカロチン: 2 mg) ・対照食(人參ジュース) βカロチン(15mg/d)	人參ジュース	ITT	MPL (Raman counts) 血中カロチノイド (Lutein, Zeaxanthin, α-Carotene, β-Carotene) 内服、炎症、酸化マーカー (ICAM-1, VCAM-1, CRP, Prostaglandins)	記載なし	記載なし	有	【産物提供】 the Food Safety Promotion Board (SafeFood). 【試験物提供】 人參ジュースの提供: Schoenberger Wither Pflanzensalzwasser & GmbH 【著者】 利益相反なし		
文獻3	Tanito M (日本), Ohana A (日本), Gohno Y (日本), Gellermann W (米国), Ohira A (日本)	Jpn J Ophthalmol. 2012 Sep;56(5):488-96. doi: 10.1007/s10384-012-0157-0. Epub 2012 Jun 15.	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectroscopy and autofluorescence imaging.	RCT (二重盲検、並行群間比較)	【P】健康な成人男女 【I】ルテイン含有ソフトゼラチンカプセル 【C】セアキサンチン含有ソフトゼラチンカプセルを摂取 【O】MPOD	日本 Seirei Hamamatsu General Hospital.	・健康人(23~58歳)22名 ・解析対象者：計22名 ルテイン群: 11名(男3、女8) 平均年齢: 39.6±21.1歳 セアキサンチン群: 11名(男7、女4) 平均年齢: 38.3±32.2歳 ・個別解析: 高度近視群除外ルテイン群(6名) 高度近視群除外セアキサンチン群(6名)	試験食を毎日、3か月間摂取 ・ルテイン群: ルテイン含有カプセル 精製ルテイン10mg、セアキサンチン0.08mg(精製濃度として含む) ・セアキサンチン群: セアキサンチン含有カプセル セアキサンチン10mg (ルテインは含まず)	ルテインを含まないセアキサンチン含有カプセル	PPS	MPOD	記載なし	記載なし	有	【産物提供】 【試験物提供】 COI記載なし		

No.	著者名 (海外の機関に属するもの については、当該機関が存 在する国名も記載する)	掲載誌	タイトル	研究デザイン	PICOまたはPECO	セティング (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、該当国名 を記載する。)	対象者特性	介入 (食品や機能性成分の種類、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/FASP PS等	主要アウトカム	アウトカム 無	有害事象 記載なし	登録の有無	資金等 (主な資金源や被験者提 供、統計解析者のCOI情報)
文献4	Landrum J (米国), Bone R (米国), Mendez V (米国), Valenciano A (米国), Babbino D (米国).	Acta Biochim Pol. 2012;59(1):167-9. Epub 2012 Mar 17.	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	RCT (二重盲 検並行群間比 較)	PICOまたはPECO 【P】健康な人 【I】ルテイン含有カルプセルまたは ルテイン含有カルプセル 【C】プラセボ摂取 【O】血清ルテイン濃度およびMPOD	米国 Florida International University	大学に所属する人 (18歳以上) 平均年齢等背景: 不明 アセチル化ルテイン群: 10名 ルテイン群: 10名 プラセボ群: 10名 * 除外条件 記載なし	試験食を毎日、24週間摂取 ・アセチル化ルテイン群: 20mg (濃縮ルテイン相当) ・ルテイン (純粋ルテイン) 群: 20mg (濃縮ルテイン相当) ・プラセボ群: ルテインを含まない	プラセボ (カプセル)	不明	MPOD、血清ルテイン	無	記載なし	有	【資金提供】 【被験者提供】 Industrial Organica SA de CV.
文献5	Borrow EJ (英国), Bartlett HE (英国), Eperjesi F (英国).	Doc Ophthalmol. 2016 Apr;132(2):123-35. doi: 10.1007/s10633- 016-9532-3. Epub 2016 Mar 17.	The effect of nutritional supplementation on the multifocal electroretinogram in healthy eyes.	RCT (非盲検 並行群間比 較)	【P】健康な目の男女 【I】ルテイン含有サプリメント (タフ レット+カプセル) 摂取 【C】プラセボ摂取 【O】mERG, VA, CSおよびMPOD	英国 Aston University	・ 健康人 (18~77歳) 52名 ・ 解析対象: 計52名 (MPODについて は計51名) 性別: 25名 (MPODは25名) 平均年齢: 48.68±17.35歳 (18~ 77歳) 並行摂取: 27名 平均年齢: 43.93±16.15歳 (21~ 69歳)	サプリメント (ルテイン12mg+ゼアキサンチン0.6mg/日) を毎日 40週間摂取 * サプリメントはタブレット (ビタミンCおよびE、銅、亜鉛、ルテ イン、ゼアキサンチン) とカプセル (ω-3脂肪酸) の2つを摂取。 測定は開始時、摂取20週後、摂取40週後に実施	サプリメント摂取 サブプリメント非採 取	ITT	多焦点網膜電図 (mERG) の遅延と振幅 (latency and amplitude)	視力 (VA) コントラスト感 度 (CS) MPOD	記載なし	有	【資金提供】 Bausch&Lomb 【被験者提供】 Bausch and Lomb 【著者】 利益相反なし
文献6	Johnson EJ (米国), Chung HY (米国), Caldarella SM (韓国), Snodderly DM (米国).	Am J Clin Nutr. 2008 May;87(5):1521-9. doi: 10.1093/ajcn/87.5. 1521.	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	RCT (二重盲 検並行群間比 較)	【P】喫煙をしない高齢女性 【I】ルテイン、ルテイン+DHA、 DHAを摂取 【C】プラセボ摂取 【O】血清ルテイン濃度および黄斑色 素光学密度 (MPOD) の上昇	米国 Tufts University, Schepens Eye Research Institute	・ 非喫煙の高齢女性 (60~80代) 57名 (標準群) ・ 解析対象: 計49名 プラセボ群 (10名) 平均年齢: 68±1歳 BMI (kg/m ²): 23.8±3.1 DHA群 (14名) 平均年齢: 68±1歳 BMI (kg/m ²): 24.5±1.3 ルテイン群 (11名) 平均年齢: 65±2歳 BMI (kg/m ²): 24.6±1.5 ルテイン+DHA群 (14名) 平均年齢: 68±1歳 BMI (kg/m ²): 27.0±1.3	・ カプセル (ルテインおよびまたはDHAを含むもの、プラセボ) を1日1粒、4か月摂取 ・ 試験食 (保潔エナジードリンクとよみに) DHA群: DHA (800mg/d) ルテイン群: ルテイン (12mg/d) +ゼアキサンチン (~0.5mg/d) ルテイン+DHA群: ルテイン (12mg/d) +DHA (800mg/d)	プラセボ	PPS * 試験食はルテインとDHAの相互作用、 中に含まれるMPOD、血清濃度 (ルテイン、 (8名) あ、ゼアキサンチン、DHA、総コレ ステロール、リポタンパク質 アッセイを解析 対象とし た。	無	記載なし	有	【資金提供】 USDA grant and Mead Johnson Nutritionals. 【被験者提供】 DHAサプリメントの提供: Martek Biosciences Corporation 【著者】 利益相反なし	

9 別紙様式（V）－8（消費者庁の様式はエクセル形式になっている）

商品名	[届出者による記載]
-----	------------

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Obana A, Gohto Y, Nakazawa R, Moriyama T, Gellermann W, Bernstein PS.	Sci Rep. 2020 Jun 24;10(1):10262. doi: 10.1038/s41598-020-66962-2.	Effect of an antioxidant supplement containing high dose lutein and zeaxanthin on macular pigment and skin carotenoid levels.	対照（ルテインを含まない）の設定がない。
2	Yoshizako H, Hara K, Takai Y, Kaidzu S, Obana A, Ohira A.	Acta Ophthalmol. 2016 Sep;94(6):e411-6. doi: 10.1111/aos.13106. Epub 2016 Jun 8.	Comparison of macular pigment and serum lutein concentration changes between free lutein and lutein esters supplements in Japanese subjects.	対照（ルテインを含まない）の設定がない。
3	Wolf-Schnurrbusch UE, Zinkernagel MS, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Dec;56(13):8069-74. doi: 10.1167/iovs.15-17586.	Oral Lutein Supplementation Enhances Macular Pigment Density and Contrast Sensitivity but Not in Combination With Polyunsaturated Fatty Acids.	対照（ルテインを含まない）の設定がない。
4	Kan J, Wang M, Liu Y, Liu H, Chen L, Zhang X, Huang C, Liu BY, Gu Z, Du J.	Am J Clin Nutr. 2020 Aug 1;112(2):334-342. doi: 10.1093/ajcn/nqaa139.	A novel botanical formula improves eye fatigue and dry eye: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。（5%超）
5	Bone RA, Landrum JT.	Arch Biochem Biophys. 2010 Dec 1;504(1):50-5. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.019. Epub 2010 Jun 22.	Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドの存在比率が明確でない。
6	Obana A, Tanito M, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Bernstein PS.	PLoS One. 2015 Oct 9;10(10):e0139257. doi: 10.1371/journal.pone.0139257.	Changes in Macular Pigment Optical Density and Serum Lutein Concentration in Japanese Subjects Taking Two Different Lutein Supplements.	対照（ルテインを含まない）の設定がない。
7	Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Apr 1;58(4):2291-2295. doi: 10.1167/iovs.16-21087.	Contrast Sensitivity and Lateral Inhibition Are Enhanced With Macular Carotenoid Supplementation.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。（5%超）
8	Kelly ER, Plat J, Haenen GR, Kijlstra A, Berendschot TT.	PLoS One. 2014 Mar 27;9(3):e92659. doi: 10.1371/journal.pone.0092659.	The effect of modified eggs and an egg-yolk based beverage on serum lutein and zeaxanthin concentrations and macular pigment optical density: results from a randomized trial.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。（5%超）
9	Kelly D, Nolan JM, Howard AN, Stack J.	Br J Nutr. 2017 Jan;117(1):108-123. doi:	Serum and macular response to carotenoid-enriched egg	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含ま

	Akuffo KO, Moran R, Thurnham DI, Dennison J, Meagher KA, Beatty S.	10.1017/S0007114516003895. Epub 2017 Jan 26.	supplementation in human subjects: the Egg Xanthophyll Intervention clinical Trial (EXIT).	れる。(5%超)
10	Bovier ER, Renzi LM, Hammond BR.	PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):e108178. doi: 10.1371/journal.pone.0108178.	A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on neural processing speed and efficiency.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)
11	Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W.	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Dec 2;55(12):8583-9. doi: 10.1167/iovs.14-15573.	A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)
12	Thurnham DI, Nolan JM, Howard AN, Beatty S.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Aug;253(8):1231-43. doi: 10.1007/s00417-014-2811-3. Epub 2014 Oct 14.	Macular response to supplementation with differing xanthophyll formulations in subjects with and without age-related macular degeneration.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超) 病者が含まれる。
13	Nolan JM, Akkali MC, Loughman J, Howard AN, Beatty S.	Exp Eye Res. 2012 Aug;101:9-15. doi: 10.1016/j.exer.2012.05.006. Epub 2012 May 28.	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)
14	Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ.	Arch Biochem Biophys. 2007 Feb 15;458(2):128-35. doi: 10.1016/j.abb.2006.09.032. Epub 2006 Nov 7.	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)
15	Stringham JM, Stringham NT.	Exp Eye Res. 2016 Oct;151:1-8. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.005. Epub 2016 Jul 15	Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)
16	Wenzel AJ, Gerweck C, Barbato D, Nicolosi RJ, Handelman GJ, Curran-Celentano J.	J Nutr. 2006 Oct;136(10):2568-73. doi: 10.1093/jn/136.10.2568.	A 12-wk egg intervention increases serum zeaxanthin and macular pigment optical density in women.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)
17	Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ.	Nutrition. 2013 Jul-Aug;29(7-8):958-64. doi: 10.1016/j.nut.2012.10.017. Epub 2013 Jan 27.	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドの存在比率が明確でない。
18	Akuffo KO, Beatty S, Stack J, Dennison J, O'Regan S,	Ophthalmic Epidemiol. 2014 Apr;21(2):111-23. doi: 10.3109/09286586.2014.888085.	Central Retinal Enrichment Supplementation Trials (CREST): design and methodology of the CREST	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超)

	Meagher KA, Peto T, Nolan J.		randomized controlled trials.	
19	Goodrow EF, Wilson TA, Houde SC, Vishwanathan R, Scollin PA, Handelman G, Nicolosi RJ.	J Nutr. 2006 Oct;136(10):2519-24. doi: 10.1093/jn/136.10.2519.	Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations.	ルテイン以外の黄斑カロテノイドが含まれる。(5%超) 病者 (BMI>30、高血圧、糖尿病) が含まれる。
20	Moeller SM, Volland R, Sarto GE, Gobel VL, Streicher SL, Mares JA.	J Nutr. 2009 Sep;139(9):1692-9. doi: 10.3945/jn.109.107748. Epub 2009 Jul 8.	Women's Health Initiative diet intervention did not increase macular pigment optical density in an ancillary study of a subsample of the Women's Health Initiative.	BMI > 30 の被験者が含まれる。

10 別紙様式 (V) - 9 (消費者庁の様式はエクセル形式になっている)

商品名	[届出者による記載]
-----	------------

No.	研究実施者	臨床研究登録名データベース名	タイトル	状態 (研究実施中等)
1	株式会社オルトメディコ	UMIN-CTR	被験食品の摂取が眼機能に及ぼす影響	試験終了/Completed
2	株式会社ヒューマ R&D	UMIN-CTR	試験食品継続摂取による眼機能改善作用に関する研究	試験終了/Completed
3	株式会社アイメック RD	UMIN-CTR	試験食品継続摂取における眼機能および QOL への有効性検討試験	試験終了/Completed
4	株式会社ヒューマ R&D	UMIN-CTR	ルテイン継続摂取による眼機能改善作用に関するランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間試験	試験終了/Completed
5	株式会社 TTC	UMIN-CTR	サプリメントによるコントラスト感度に対する効果検証	試験終了/Completed
6	聖隷浜松病院	UMIN-CTR	ルテインサプリメントの効果	試験終了/Completed
7	堺市立総合医療センター	UMIN-CTR	加齢黄斑変性に対するルテインサプリメント等よによる黄斑色素密度と視機能変化	試験終了/Completed
8	東京医科歯科大学	UMIN-CTR	ルテインと強度近視	参加者募集終了-試験継続中/No longer recruiting
9	慶應義塾大学	UMIN-CTR	眼疾患のバイオマーカーの解析	限定募集中/Enrolling by invitation

商品名		[届出者による記載]		
10	慶應義塾大学	UMIN-CTR	MPOD と眼病態	限定募集中/Enrolling by invitation
11	奈良県立医科大学 眼科学教室	UMIN-CTR	奈良白内障スタディ（長期アウトカム）	一般募集中/Open public recruiting
12	株式会社オルトメディコ	UMIN-CTR	涙液中酸化ストレス低減効果 検証試験	試験終了/Completed
13	東京大学医学部眼科学教室	UMIN-CTR	ルテイン含有栄養補助食品の 黄斑色素に与える影響に関する 臨床研究	試験終了/Completed
14	聖隷浜松病院	UMIN-CTR	加齢黄斑変性の黄斑色素密度 と視機能に関する多施設試験	開始前/Preinitiation
15	西田幸二	UMIN-CTR	光くしゃみ反射の機序および 網膜疾患との関連性の解明	試験中止/Terminated
16	大阪大学医学部眼科	UMIN-CTR	中心性漿液性脈絡網膜症患者 を対象としたルテイン含有サ プリメントによる黄斑色素量 への影響の検討	試験終了/Completed
17	聖隷浜松病院（静岡県）	UMIN-CTR	共鳴ラマン分光装置を使用し た加齢黄斑変性の黄斑色素密 度測定	試験中止/Terminated
18	聖隷浜松病院（静岡県）	UMIN-CTR	加齢黄斑変性に対するルテイン、 ω 3 系脂肪酸サプリメントの 効果に関する比較試験	試験終了/Completed
19	聖隷浜松病院（静岡県）	UMIN-CTR	黄斑色素と視機能	試験終了/Completed
20	聖隷浜松病院（静岡県）	UMIN-CTR	人工水晶体挿入眼の網膜黄斑 部色素密度	試験終了/Completed
21	大阪大学眼科	UMIN-CTR	日本人の黄斑色素量	試験終了/Completed
22	Raman 研究会	UMIN-CTR	加齢黄斑変性症に対するルテ イン含有サプリメントの効用	試験終了/Completed
23	島根大学医学部眼科学講座	UMIN-CTR	眼科手術による視機能、クオ リティ・オブ・ビジョンの改 善効果についての研究	試験終了/Completed

11 別紙様式（V）－10（消費者庁の様式はエクセル形式になっている）

No.	著者名	掲載論文	タイトル
1	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S.	Nutrients. 2013 May 29;5(6):1962-9.	Macular Pigment and Its Contribution to Vision.
2	Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW,	Ophthalmology. 2002 October ; 109(10): 1780-7.	Resonance Raman Measurement of Macular Carotenoids in Normal Subjects and in Age- related Macular Degeneration Patients.

	Gellermann W.		
3	Chung HY, Rasmussen HM, Johnson EJ.	J Nutr. 2004 Aug;134(8):1887-93.	Lutein Bioavailability Is Higher from Lutein-Enriched Eggs than from Supplements and Spinach in Men.
4	Norkus EP, Norkus KL, Dharmarajan TS, Schierle J, Schalch W.	J Am Coll Nutr. 2010 Dec;29(6):575-85.	Serum Lutein Response Is Greater from Free Lutein Than from Esterified Lutein during 4 Weeks of Supplementation in Healthy Adults.
5	Bowen PE, Herbst-Espinosa SM, Hussain EA, Stacewicz-Sapuntzakis M.	J Nutr. 2002 Dec;132(12):2668-73.	Esterification Does Not Impair Lutein Bioavailability in Humans.
6	Laurie O'Sullivan, Lisa Ryan, S. Aisling Aherne, Nora M. O'Brien	Nutr Res. 2008 Aug;28(8):532-8.	Cellular transport of lutein is greater from uncooked rather than cooked spinach irrespective of whether it is fresh, frozen, or canned.
7	Aizawa K, Inakuma T.	Food Sci Technol Res. 2007 Oct;13(3):247-52.	Quantitation of Carotenoids in Commonly Consumed Vegetables in Japan.

商品名	[届出者による記載]
対象	疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	ルテインを含む食品の継続的な摂取
対照	ルテインを含まない対照食 (プラセボなど) の摂取、または、摂取しない
アウトカム	黄斑色素量 (黄斑色素光学密度 (MPOD) または黄斑色素レベル (MPL)) の上昇

個別研究		バイアスリスク*							非直接性*					
		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	
研究コード	研究の質 (QL)	ランダム化	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	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
J Agric Food Chem. 2006 Oct 18;54(21):7998-8005.doi: 10.1021/jf0614802.	研究デザイン	-1	-2	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
文献 1	RCT (非盲検並行群間比較)	方法の記載不足	非盲検	方法の記載不足	不明	脱落者の記載なし			方法の記載不足で判断できない部分がある。また、ブラセボが置かれていない。				介入前後の有意差あり、対照群との有意差は確認できない。	対照群との有意差が示されていない点で限界がある。
	評価結果	コメント												

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*									
		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	紹介	対照	アウトカム	まとめ	
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質 (QL)	評価結果	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	アウトカム報告	その他のバイアス	まとめ	0	0	0	0	0	-1	-1	
文献2	Br J Nutr. 2012 Jul;108(2):334-42. doi:10.1017/S00007114511005599. Epub 2012 Feb 7.	RCT (非盲検並行群間比較)	QL2	コメント	乱数発生によるブロックデザイン法	方法の記載不足	非盲検	方法の記載不足					方法の記載不足で判断できない部分がある。また、ブラセボが置かれていない。	0	0	0	0	0	-1	-1	
文献3	Jpn J Ophthalmol. 2012 Sep;56(5):488-96. doi:10.1007/s10384-012-0157-0. Epub 2012 Jun 15.	RCT (二重盲検並行群間試験)	QL2	コメント	コンピュータによる乱数表使用	方法の記載不足			PPS	全被験者が試験を終了した。しかし、機器不良により摂取2か月(4名)、摂取3か月(3名)でMPODデータを得られなかった。			方法の記載不足で判断できない部分がある。また、データが一部得られていない。	0	0	0	0	0	-1	-1	
													強度近視を除外した結果を根拠としている。							再解析で対照群と有意差があったが、当初の予定にはなかった。	当初の計画にはなかった再解析(強度近視者の除外)を行った点で、限界がある。

個別研究				バイアスリスク*														
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質 (QL)	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	非直接性*						
				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	アウトカム報告	その他	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ		
文献4	Acta Biochim Pol. 2012;59(1):167-9. Epub 2012 Mar 17.	RCT (二重盲検並行群試験)	QL2	評価結果	-1	-1	0	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	
				コメント	方法の記載不足	方法の記載不足	記載なし	不明				方法の記載不足で判断できない部分がある。	方法の記載不足				解析計画が提示されていない点で、限界がある。	
文献5	Doc Ophthalmol. 2016 Apr;132(2):123-35. doi: 10.1007/s10633-016-9532-3. Epub 2016 Mar 17.	RCT (非盲検並行群間比較)	QL2	評価結果	0	0	-2	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	0	
				コメント	乱数発生 (Excel) 述あり	非盲検	ITT	全3回の訪問のうち1回でMPODデータを得られなかった(1名)。				非盲検であり、プラセボが置かれていない。また、データが一部得られていない。						

個別研究		バイアスリスク*											
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質 (QL)	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	非直接性*	
				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
文献 6	Am J Clin Nutr. 2008 May;87(5):1521-9. doi:10.1093/ajcn/87.5.1521.	RCT (二重盲検並行群試験)	QL2	-1	-1	0	0	-2	-1	0	0	0	-1
				方法の記載方法	方法の記載方法			PPS	脱落者を除いて解析				介入前後のみ有意差あり、対照群との有意差は確認できない。
				方法の記載方法	方法の記載方法								方法の記載方法不足で判断できない部分がある。脱落者を除いて解析している。
													対照群との有意差が示されていない点で限界がある。

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

商品名	[届出者による記載]
対象	疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	ルテインを含む食品の継続的な摂取
対照	ルテインを含まない対照食(プラセボなど)の摂取、または、摂取しない
アウトカム	黄斑色素量〔黄斑色素光学密度(MPOD)または黄斑色素レベル(MPL)〕の上昇

研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質(QL)	バイアスリスク*														
				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		非直接性*		
文献1	J Agric Food Chem. 2006 Oct 18;54(21):7998-8005.doi: 10.1021/jf0614802.	RCT (非盲検並行群間比較)	QL 2	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	アウトカム報告	その他バイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	
				-1	-1	-2	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	-1
				方法の記載不足	方法の記載不足	非盲検	方法の記載不足	脱落者の記載なし				方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足
				方法の記載不足	方法の記載不足	非盲検	方法の記載不足	脱落者の記載なし				方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足
				方法の記載不足	方法の記載不足	非盲検	方法の記載不足	脱落者の記載なし				方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足	方法の記載不足

個別研究				バイアスリスク*														
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質 (QL)	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	非直接性*						
				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	アウトカム報告	⑥その他のバイアス	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ		
文献2	Br J Nutr. 2012 Jul;108(2):334-42. doi:10.1017/S000714511005599. Epub 2012 Feb 7.	RCT (非盲検並行群間比較)	QL 2	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1		
				乱数発生によるブロックデザイン法	方法の記載不足	非盲検	方法の記載不足									対照群との有意差は確認できない。(MPLで評価)	対照群との有意差は確認できない。(MPLで評価)	
文献3	Jpn J Ophthalmol. 2012 Sep;56(5):488-96. doi:10.1007/s10384-012-0157-0. Epub 2012 Jun 15.	RCT (二重盲検並行群間試験)	QL 2	0	-1	0	0	-2	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1		
				コンピュータによる乱数表使用	方法の記載不足			全被験者が試験を終了した。しかし、機器不良により摂取2か月(4名)、摂取3か月(3名)でMPODデータを得られなかった。								強度近視を除外した結果を根拠としている。	再解析で対照群との有意差があったが、当初の予定にはなかった。	当初の計画にはなかった再解析(強度近視者の除外)を行った点で、限界がある。

個別研究				バイアスリスク*													
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質 (QL)	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	
				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	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
文献4	Acta Biochim Pol. 2012;59(1):167-9. Epub 2012 Mar 17.	RCT (二重盲検並行群間試験)	QL 2	評価結果	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	解析計画が提示されていない点で、限界がある。
				コメント	方法の記載不足	方法の記載不足		不明			方法の記載不足で判断できない部分がある。	方法の記載不足					
文献5	Doc Ophthalmol. 2016 Apr;132(2):123-35. doi: 10.1007/s10633-016-9532-3. Epub 2016 Mar 17.	RCT (非盲検並行群間比較)	QL 2	評価結果	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	非盲検であり、ブラセボが置かれていない。また、データが一部得られていない。
				コメント	乱数発生 (Excel)	具体的記述あり	非盲検	ITT	全3回の訪問のうち1回でMPODデータを得られなかった(1名)。								

個別研究				バイアスリスク*													
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質 (QL)	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	非直接性*				
				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	アウトカム報告			対象	介入	対照	アウトカム	まとめ
文献6	Am J Clin Nutr. 2008 May;87(5):1521-9. doi:10.1093/ajcn/87.5.1521.	RCT (二重盲検並行群間試験)	QL 2	-1	-1	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
				方法の記載方法	方法の記載方法			PPS	脱落者を除いて解析			方法の記載方法不足で判断できない部分がある。脱落者を除いて解析している。				介入前後のみ有意差あり、対照群との有意差は確認できない。	対照群との有意差が示されていない点で限界がある。
			コメント														

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

商品名	[届出者による記載]
対象	疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	ルテインを含む食品の継続的な摂取
対照	ルテインを含まない対照食 (プラセボなど) の摂取、または、摂取しない

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*)	エビデンスの確実性 (又は信頼性) **	コメント
黄斑色素量 (黄斑色素光 学密度 (MPOD) ま たは黄斑色素 レベル (MPL))	RCT/6報	-1	-1	0	0	-1		B	群間差あり論文が3報、群内差 (摂取前後) のみで効果あり論文が2報、効果なし論文が1報あったため、total of evidenceの観点から、肯定的な根拠があるとした。
		非盲検試験が3報あった。また、方法の記載不足のため判断できない場合が多かった。	ほうれんそうの摂取試験が1報、ほうれんそう粉末の摂取試験が1報、他の4報はサブコメントの試験であった。また、2報では当初の計画にない追加の解析が行われた可能性がある。		効果あり論文は5報あった。そのうち群間差あり論文が3報、有意な増加 (摂取前後) を示した論文は2報であった。効果なし (いずれにおいても有意差なし) 論文は1報あったが、上昇傾向は認められ、摂取期間が短い (8週間) ため一貫性を否定するものではない。	UMIN-CTRにおける試験計画の事前登録は確認できず、出版バイアスの可能性は否定できない。			
									コ メ ン ト

*各項目は“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階

**エビデンスの確実性は“高(A)”, “中(B)”, “低(C)”, “とても低い(D)”の4段階

15 別紙様式（V）－14（消費者庁の様式はエクセル形式になっている）

商品名	[届出者による記載]
-----	------------

リサーチ クエスション	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか？
----------------	--

P	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）
I (E)	ルテインを含む食品の継続的な摂取
C	ルテインを含まない対照食（プラセボなど）の摂取、または、摂取しない

O	黄斑色素量〔黄斑色素光学密度（MPOD）または黄斑色素レベル（MPL）〕の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化や割り付けの隠蔽化等の方法の記載が不足している点や ITT 解析を実施していない点で、「まとめ」の評価は採用文献6報中6報が中（-1）であり、エビデンス総体のバイアスリスクは中（-1）/疑いと評価した。
非直接性のまとめ	3報（文献3、4、5）は対照群との有意差検定がなされていた。文献3は当初の計画になかった強度近視者を除外した解析に基づき MPOD に有意な上昇が見られたとの判断がなされており、中（-1）と評価した。
非一貫性その他の まとめ	非一貫性は、採用文献6報中5報が効果あり（「群間差あり」3報、「摂取前後差あり」2報）であった。効果なしの1報（文献2）については、期間中の上昇傾向に対し対照群は減少傾向である点、摂取期間が8週間と短い点を考慮すれば一貫性を否定するものではないと判断し、低（0）と評価した。 また、UMIN-CTR の活用がなされておらず、出版バイアスの可能性は否定できないことから採用文献6報のその他については中/疑い（-1）と評価した。
コメント	青森県立保健大学健康科学部栄養学科食品開発・安全学研究室における評価結果は以下の通りであった。 科学的根拠レベルの総合評価：B 「研究の質、数」の目安：B 一貫性の目安：B

(16) 別紙様式（V）－16（消費者庁の様式はエクセル形式になっている）

商品名	[届出者による記載]
-----	------------

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	
<p>【研究レビューの結果】</p> <p>採用された文献は6報とも RCT であり、論文の質は6報とも（「効果あり」は5報）とも QL2 であった。6報中ほうれんそうの摂取試験が1報（文献1）、ほうれんそう粉末の摂取試験が1報（文献2）、その他はルテインサプリメントの摂取試験であった。網膜（黄斑部）色素の指標である黄斑色素光学密度（MPOD）において、対照群との比較で有意な上昇が見られ「効果あり」とした論文が3報（文献3、4、5）、群間差はなかったが群内（摂取前後）比較において有意な上昇が見られ「効果あり」とした論文が2報（文献1、6）、「効果なし」とした論文が1報（文献2）あることから、エビデンスとして限界があった。効果があった5報及び効果がなかった1報の摂取量、摂取期間は以下の通りである。</p> <p>（群間での有意差あり）文献3：ルテイン 10mg、ゼアキサントシン 0.08mg/日、3か月。文献4：ルテイン 20mg/日、24週間。文献5：ルテイン 12mg、ゼアキサントシン 0.6mg/日、40週間。</p>	

(群内での有意差あり) 文献1:ルテイン 4.3mg/日、12 週間。文献6:ルテイン 12mg、ゼアキサントシン 0.5mg/日、4 か月。

(群内での上昇傾向はあるが有意差なし) 文献2:ルテイン 14.25mg、ゼアキサントシン 0.75mg/日、8 週間。

以上、ルテイン 10mg 以上/日を含む食品を3 か月以上摂取することで網膜(黄斑部)色素量の増加が認められる肯定的な結果を得た。Total of evidence の観点からルテインを含む食品の継続的な摂取は網膜(黄斑部)色素量の増加の根拠があると考えられた。

採用された文献6報は、ほうれんそうの摂取試験が1報(文献1)、ほうれんそう粉末の摂取試験が1報(文献2)、ルテインサプリメントの摂取試験が4報(文献3、4、5、6)であった。

ほうれんそうなどの野菜中のルテインは脂肪酸のエステル体として存在するが、ほうれんそうに含まれるルテインとサプリメント中のルテイン(フリー体、エステル体)の血中への移行を比較した研究がこれまで行われている。

ほうれんそう中のルテインの血液への移行率は、サプリメント中のフリー体ルテインやエステル体ルテインと同等であったとの報告がある(参考文献3)。一方、サプリメントとして摂取したルテインは、ホウレンソウなどの野菜から摂取したルテインよりも吸収性が高く、フリー体とエステル体では前者が優れていたとする報告(参考文献4)もある。しかし、フリー体のルテインとエステル体のルテインの吸収性に関して、後者が優れていたとの報告(参考文献5)もあるため更なる研究が求められると考えられる。このように評価が分かれた要因として、フリー体であるかルテイン体であるか以外に、調理や摂取の仕方などによっても影響されると考えられるため、本レビューにおいては、食品に含まれるルテインの含有量と純度(カロテノイドに対するルテインの含有率)が明確である精製されたルテイン(純度約99%が最大である)を対象とした論文について評価を行った。なお、ほうれんそうの摂取試験で用いられた試験食は、文献1は油で調理したものであり、文献2は乾燥粉末であった。「ほうれんそう(生、冷凍など)」は、加熱の仕方によってルテインの含量が変化することが知られている。特に、電子レンジによる加熱については変化が激しい(参考文献6)。そのため、調理法については、ゆでることを基本とすることが望ましい。

【対象者】

本研究レビューで採用された文献6報の試験実施国は、米国(3報)、英国(2報)、日本(1報)であった。なお、表示しようとする機能性に関して、日本人への外挿性を否定するような科学的根拠は見当たらなかった。

【1日当たりの摂取目安量】

群間差が認められ「効果あり」とした文献より、ルテインとしての1日当たりの摂取目安量は、10~20mg(文献3、4、5)であった。そのため、1日当たりの摂取目安量は10mg以上となる。本品として、一般に流通している「ほうれんそう」を対象とする場合には、市販の一束(200~270g)相当が目安(100g中ルテイン含量4.51mg:参考文献7)と考えられるが、ルテイン含量にはかなりの幅があると思われる。表示にあたっては、ルテインの1日当たりの摂取量と本品のルテイン含有量など、適切な情報提供が必要である。

【摂取期間】

群間差が認められ「効果あり」とした3報(文献3、4、5)における摂取期間は12週間~40週間であり、群内差が認められ「効果あり」とした2報(文献1、6)における摂取期間は12週間(3か月間)~4か月間であり、「効果なし」とした文献(文献2)では8週間であった。本レビューとしては3か月以上を摂取期間とした。

今後、ほうれんそうに含まれるルテインの摂取と長期間におけるMPODの経時的な変化を検証するためのランダム化比較試験(RCT)、コホート研究が望まれる。

【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】

本研究レビューにおけるアウトカム「網膜（黄斑部）色素量の増加」の指標としての黄斑色素光学密度（MPOD）または黄斑色素レベル（MPL）が、黄斑部色素量の評価として国内外で広く用いられている。ルテインなどの網膜色素は網膜の中心に位置する黄斑部に存在し、その抗酸化作用と青色光吸収作用により、光の刺激から目を保護し、視機能の維持などの眼の健康維持に寄与すると考えられる（参考文献1）。したがって、アウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられる。