

項目	PRISMA-P 2015 #	記載事項
タイトル	# 1a # 1b	機能性関与成分「ルテイン・ゼアキサンチン」による黄斑部の色素を増加させ、光の刺激から目を保護し、コントラスト感度を改善する機能に関するシステマティック・レビュー (2019年実施からの更新版)
レビュープロトコル確定日		2024年4月9日
レビュープロトコルの登録	# 2	UMIN000054167
本研究責任者連絡先	# 3a # 3b	寺本 祐之 株式会社ファンケル 機能性食品研究所 Email/gakujutsu_sdi@fancl.co.jp
修正	# 4	修正した場合は記載する。
スポンサー・共同スポンサー及び利益相反	# 5a # 5b # 5c	資金源は自社であり、自社が主宰者として実施する。 システマティック・レビューの指導・監修として、東京農業大学 上岡洋晴教授に謝金を支出。
レビューワー		A:K.I. スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価、本文執筆 B:T.O. スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価 C:M.K. スクリーニング D:M.K. 研究の妥当性・信頼性の評価の判断、総括 E:T.Y. 検索作業 F:M.T. メタアナリシスの解析方法の策定 G:東京農業大学 上岡洋晴教授 研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導・監修
緒言	# 6a # 6b	ルテイン・ゼアキサンチンは黄斑部の色素を増やすことにより、光の刺激から目を保護し、コントラスト感度を改善すると考えられるが、AMDのような疾病を含めたレビューはあるものの、健康な成人に限定したメタアナリシスを含むシステマティック・レビュー (SR) はこれまで報告されていなかった。そこで、健康な者を対象とし、機能性関与成分「ルテイン・ゼアキサンチン」の摂取が、対照と比較して、MPODに影響を与え、光の刺激から目を保護し、コントラスト感度を改善する機能を網羅的に解析したSRを2019年に実施していた。実施から5年が経過した現時点において、新たな研究の有無を調査する必要があると考えられた。先行研究として、機能性表示食品の届出情報検索 (消費者庁) における「ルテイン・ゼアキサンチン」を機能性関与成分とする届出を確認したところ、248件 (2024年4月8日時点) の届出が行われている。そのうち、本SRの適格基準である5:1の比率の介入での届出は99件であった。各社の届出内容や適格基準の違いを把握し、本SRは明確な適格基準を設定したうえで、PRISMA2020に対応したレビュー更新の必要性があると考え、健康な者において機能性関与成分「ルテイン・ゼアキサンチン」の摂取は、対照と比較して、黄斑部の色素を増やすことにより、光の刺激から目を保護し、コントラスト感度を改善する機能があるかどうかを明らかにすることを目的としたSRを更新することとした。 別紙 (機能性関与成分「ルテイン・ゼアキサンチン」届出一覧) 参照
リサーチエクステション		健康な者において、ルテイン・ゼアキサンチンの継続摂取は、対照と比較して、黄斑部の色素を増加させ、光の刺激から目を保護し、コントラスト感度を改善する機能があるか
適格基準 (P(E)COS)	# 8	P—Participant: 参加者 対象は、健康な者 (18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者) とする。 I—Intervention: 介入 (食品) 特性 介入条件は、ルテイン・ゼアキサンチンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限とした。 最終製品の同等性が担保されるよう、ルテイン:ゼアキサンチンを5:1の比率で介入している研究を採用する。 C—Comparison: 比較対照群 プラセボやルテイン・ゼアキサンチンを含まない食品で代替するようなコントロール群、何も介入を行わない群との比較とする。 O—Outcome: 評価項目 主要アウトカム: 黄斑色素光学密度 (Macular Pigment Optical Density (MPOD)) 副次アウトカム: 光刺激からの保護機能、コントラスト感度 本SRには、各文献において定めた評価時点での値を採用することとする。ただし、定めがない場合や不明な場合は、多重性の問題を生じないように最終介入時点の値を採用することとする。 S—Study design: 研究デザイン 採用する文献の研究デザインは、ランダム化並行群比較試験 (RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCTCO)、準ランダム化比較試験 (準RCT) とした。また、発表の言語は日本語及び英語で記載された文献とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することとした。学会発表抄録 (会議録) は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の言語の有無は問わなかった。出版バイアスの回避のために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。グレー文献については、博士論文や政府機関 (官庁)、シンクタンクなどの報告書で詳細な内容特定できるものは採用することとする。
情報源	# 9	●検索データベース 【文献】 ・ J-DreamIII (JSTPlus and JMEDPlus and JST7580) ・ 医中誌Web ・ PubMed ・ The Cochrane Library ・ EMBASE ・ Global Index Medicus (GIM) ・ Western Pacific Region Index Medicus (WPRIM) 【臨床試験登録及びシステマティック・レビュー】 ・ University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) ・ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ・ PROSPERO ・ 臨床研究情報ポータルサイト ・ ClinicalTrials.gov ・ Japan Registry of Clinical Trials (JRCT) ●ハンドサーチ ・ 自社が保有する学術雑誌、関連する論文とその引用論文などから最新の情報を確認する。 ・ 既に届出データベースで公表されている機能性表示食品に係る研究レビューの網羅的な収集及び各研究レビューの情報の参照する。

検索戦略	#10	検索式は、2019年実施のデータベースは同一の検索式を用いる。 さらに、本SRでは、データベースを追加して、網羅的な検索を行う。他社を参考にしていない。 別紙、データベース検索式参照。
研究記録	#11a #11b #11c	データ管理は、所定のフォルダを作成し、各作業ごとに関連資料記録保管する。 選定方法は、1次スクリーニング(抄録確認レベル)と2次スクリーニング(本文確認レベル)は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。その後、3人で照合して、一致していない文献については協議の上で決定する。それでも、不一致である場合には、社内担当者Dに判断を委ねる。 データ抽出は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。 データの収集には自動化ツールを用いない。
データ項目	#12	データ項目は次の項目とする。 採用文献リスト ・著者名 ・掲載雑誌 ・タイトル ・研究デザイン ・PICO ・セティング ・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 ・資金(主な資金源)
アウトカムと優先順位付け	#13	主要アウトカム：黄斑色素光学密度 (Macular Pigment Optical Density (MPOD)) 副次アウトカム：コントラスト感度、光刺激からの保護機能 多時点の報告がある場合、本SRには、各文献の主要エンドポイントを採用した。ただし、主要エンドポイントが不明確な場合は、多重性の問題を生じないように最終介入時点を選択する。
バイアスリスクの評価	#14	バイアスリスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルのものをvan Tulder Mrがアレンジした11項目からなるチェックリストを、外部協力者Gである東京農業大学の上岡洋晴教授が和訳・一部改変した評価シートを用いる。具体的には、「ランダム化」「割付の隠蔽 (concealment)」「ベースラインにおけるアウトカムの同等性」「参加者の盲検化」「介入者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」「追加介入の共通性」「コンプライアンス」「ドロップアウト」「ITT (intention to treat) またはFAS (full analysis set)」「評価タイミングの一致度」、さらに、「その他のバイアス」を加えた12項目によって厳格に評価を行う。明確に実施されていたり、問題を回避していた場合には「0 (バイアスなし)」、記述がなかったり、不明確、不履行の場合には、「-1 (バイアスあり)」とする。 全体のバイアスリスクの総括は、各項目の「-1 (バイアスリスクあり)」の合計数で次のように判断する。バイアスリスクの総括を0~4項目が該当する場合を低、5~8項目の場合を中、9項目以上の場合を高、と評価する。なお、バイアスリスクが高となった研究は、エビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため分析から除外することとする。エビデンス総括におけるバイアスリスクの評価は、各研究のバイアスリスクの総括が、最も高い研究の評価に合わせ、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の3段階で評価する。 いずれも、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定する。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねる。
非直接性の評価		採用文献が本SRのPICOと合致していないかどうか(非直接性)は、社内担当者A及びBが評価する。採用文献の内容と本SRのPICOとの関係が直接的でない場合には (-1)、直接的である場合には (0) とラベリングし、評価対象論文全体の非直接性(非直接性のまとめ)については、各項目の「直接的でない (-1)」の合計数で次のように評価する。0項目の場合、非直接性なし、4~1項目の場合、非直接性ありとし、これらをアウトカムごとにそれぞれまとめ。この作業は、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定する。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねる。
不精確の評価		不精確とは、当該研究における例数が少ない、あるいはアウトカムであるイベント数が少ないために、結論の精度を表す95%信頼区間 (95%CI) が大きくなっていることを指す。一般的に、研究における例数が増加するほど95%CIは小さくなるため、本研究では例数を基準に評価を行う。採用文献の研究の全サンプル数が100以上の場合には「精確 (低 (0))」、40例以上100例未満の場合には「やや不精確 (中 (-1))」、40例未満の場合には「不精確 (高 (-2))」と評価する。
非一貫性の評価		メタアナリシスを実施する場合は、効果推定値に基づき、異質性の検定とI <sup>2</sup> 値で求める。判断のために以下の2基準を用いる。 a) 異質性の検定 (二択の帰無仮説: 全研究で差がない) でp値が小さい。 b) I <sup>2</sup> 値 (研究間の異質性を示す) が高い。 I <sup>2</sup> 値の解釈は次のとおりとした。 0~40% (might not be important: 重要でない異質性) 30~60% (may represent moderate heterogeneity: 中等度の異質性) 50~90% (may represent substantial heterogeneity: 大きな異質性) 75~100% (considerable heterogeneity: 高度の異質性) メタアナリシスを行えなかった場合は、各論文の併読率において有意な効果があった (Positive (P)) もしくは、有意な効果がなかった (Negative (N)) の2値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価する。 報告数が2編以上として共通して当てはめ、各論文の中で一致度を百分率で算出することとした。有効性としてのPに着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を3段階で解釈するように定義した。一致率は、50%~100%の範囲となり、例えば、3編中、3編中で、Aが0編ならば3/3で100%、10編中、5編がA、5編のような場合には5/10で、50%となる。7編中、4編がP、3編がNの場合には4/7で、57%となる。4編中、3編がPで、1編がNの場合には3/4で75%となる。非一貫性の評価は、前述の一致率が、50.0%~59.9%の場合を高 (-2)、60.0%~79.9%の場合を中 (-1)、80.0%~100%の場合を低 (0)、と設定する。もし、報告数が1編のみの場合には、高 (-2) とあらかじめ設定する。
結果の統合方法	#15a #15b #15c #15d	メタアナリシスの適格性については、バイアスリスクが低または中かつPICOにおいて異質性のない研究を対象とし、社内担当者A及びBがフリーソフトRevMan5または、Rを用いてメタアナリシスを実施する。解析方法については、社内担当者A及びBが解析方法を検討し、最終的に社内担当者Fにより決定する。各研究における効果の大きさのバラつきを考慮したランダム効果モデルを用いて、統合した効果量(平均値差: MD)と95%信頼区間 (95%CI)、有意確率を示すこととする。 フォレストプロットとともに異質性の検定をし、統合における出版バイアスについては、ファンネルプロットより明らかにする。 メタアナリシスを実施した際は次の追加的解析を行うこととする。感度分析として、RCT以外の試験デザインを含む場合は、RCTのみのメタアナリシス、例数が突出して多い研究がある場合はそれを除外したメタアナリシス、機能性関与成分の用量の多い介入と少ない介入に分割したメタアナリシスを行う。 採用文献が1報の場合や異質性がある場合は、結果の統合はせず、要約尺度におけるアウトカムの各群の前後の値・平均値差、介入群と対照群の平均値差を評価し、記載する。
その他のバイアス(出版バイアスなど)	#16	その他のバイアスについては、主に出版バイアスについて評価し、上述以外に想定されるバイアスリスクがあれば、併せて評価する。出版バイアスを避けるため、複数のデータベースを検索し、試験デザインやデータについて欠損や不明な点が確認された場合、著者確認を行う。出版バイアスはファンネルプロットとEgger検定から出版バイアスを評価する。メタアナリシスを実施し、バイアスが低い可能性が高い場合は「低 (0)」、少し偏りがある場合には「中 (-1)」、定性的なSRだったり、偏りが著しい場合には「高 (-2)」と判定することとする。
エビデンス総括(確実性)の評価	#17	【評価項目】 バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアス 【評価方法】 各項目は、「高 (-2)」、「中/ 疑い (-1)」、「低/ なし (0)」の3段階とし、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの項目の総和を算出して評価する。 総和が0、-1の場合を「高 (A) : かなり信頼できる」、-2、-3の場合を「中 (B) : 信頼できる」、-4~-6の場合を「低 (C) : やや信頼できる」、-7以下の場合を「とても低い (D) : 信頼できない」と設定して評価する。

(別紙)

データベース検索式

検索者:社内担当者E

#	検索式
医中誌Web	
#1	(Lutein/TH or Lutein/AL or ルテイン/AL) or (Zeaxanthins/TH or zeaxanthin/AL or ゼアキサンチン/AL)
#2	#1 and (PT=会議録除く OK=ヒト)
#3	眼疾患/TH or 眼/TH or 黄斑/TH
#4	#2 and #3

JDreamIII	
L1	("J5.394E"/SN OR ルテイン/CTS OR ルテイン/AL OR Lutein/AL) OR ("J5.830K"/SN OR "ゼアキサンチン"/CTS OR "ゼアキサンチン"/AL OR "zeaxanthin"/AL)
L2	L1 NOT (C/DT OR d2/DT)
L3	L2 AND ((試験/CTS OR 試験/AL OR 被験者/AL OR ボランティア) OR (比較試験/CTS OR 二重盲検法/CTS OR 偽薬/CTS OR ランダム/AL OR 無作為/AL OR 二重盲検/AL) OR GX 0603?/CC)
L4	L3 AND (眼疾患/CTS OR 視覚器/CTS OR 視覚/CTS OR 視知覚/CTS OR 黄斑/AL)

PubMed	
#1	"Lutein"[Majr] OR "Zeaxanthins"[Majr]
#2	#1 AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms]
#3	#2 AND (Eye[Mesh] or Eye Diseases[Mesh] or Visual Perception[Mesh] or Ocular Physiological Phenomena[Mesh] )
#4	((Lutein OR zeaxanthin) AND ( "2023/04/09"[PDat] : "2024/04/09"[PDat])) AND ((randomized[Title/Abstract] AND controled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR randomize*[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] AND control*[Title/Abstract]))
#5	#3 OR #4

#4の[PDat]は検索日当日から1年前の日付とする

The Cochrane Library	
#1	"lutein" or "zeaxanthin" in Trials
#2	MeSH descriptor: [Lutein] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Zeaxanthins] explode all trees
#4	#1 or #2 or #3 in Trials
#5	[mh eye] or [mh "eye diseases"] or [mh "Visual Perception"] or [mh "Ocular Physiological Phenomena"]
#6	#4 and #5

EMBASE	
#1	127-40-2 OR LUTEIN OR 144-68-3 OR ZEAXANTHIN
#2	#1 AND (EYE/CT OR EYE DISEASES/CT OR VISUAL SYSTEM FUNCTION/CT OR VISION/CT OR PRESBYOPIA/CT OR OPTICS/CT)
#3	#2 AND HUMAN+NT.PFT/CT
#4	#3 AND (CONTROLLED CLINICAL TRIAL/CT OR RANDOMIZED CONTROLLED CONTROLLED TRIAL/CT OR CLINICAL TRIAL/CT)

Global Index Medicus	
#1	tw:(tw:(lutein)) OR tw:(zeaxanthin))

Western Pacific Region Index Medicus	
#1	Search All:Lutein OR All: lutein OR All:Zeaxanthin OR All:zeaxanthin

UMIN-CTR	
#1	ルテイン
#2	ゼアキサンチン
#3	Lutein
#4	lutein
#5	Zeaxanthin
#6	zeaxanthin

ICTRP	
#1	Lutein
#2	lutein
#3	Zeaxanthin
#4	zeaxanthin

PROSPERO	
#1	Lutein
#2	lutein
#3	Zeaxanthin
#4	zeaxanthin

臨床研究情報ポータルサイト	
#1	ルテイン
#2	ゼアキサンチン
#3	Lutein
#4	lutein
#5	Zeaxanthin
#6	zeaxanthin

ClinicalTrials.gov	
#1	Intervention/treatment Lutein
#2	Intervention/treatment lutein
#3	Intervention/treatment Zeaxanthin
#4	Intervention/treatment zeaxanthin

JRCT	
#1	ルテイン
#2	ゼアキサンチン
#3	Lutein
#4	lutein
#5	Zeaxanthin
#6	zeaxanthin

機能性関与成分「ルテイン・ゼアキサンチン」届出一覧						
機能性表示食品の届出情報検索(消費者庁)において、検索された機能性関与成分「ルテイン・ゼアキサンチン」の届出 248 件(2024 年 4 月 8 日時点)のうち、本 SR の適格基準である 5 : 1 比率の介入量での届出 99 件を下記に示した。						
A (2015 年度)	A20	A58	A150	A157	A179	A267
B (2016 年度)	B1	B42	B89	B96		
	B168	B552	B546	B598	B609	
C (2017 年度)	C14	C105	C124	C173	C350	
D (2018 年度)	D9	D612	D655			
E (2019 年度)	E106	E151	E267	E455	E487	E557
	E572	E700※	E741	E809	E863	
F (2020 年度)	F204	F224	F269	F887	F941	F1049
G (2021 年度)	G80	G98	G136	G163	G186	G411
	G419	G579	G593	G675	G1113	G1144
	G1199	G1211	G1264	G1325	G1326	G1346
H (2022 年度)	H22	H75	H197	H207	H237	H309
	H352	H445	H456	H474	H668	H669
	H820	H884	H962	H1165	H 1206	H1215
	H1229					
I (2023 年度)	I57	I87	I272	I336	I337	I340
	I358	I385	I531	I537	I538	I606
	I682	I777	I815	I889	I906	I917
	I1072	I1149	I1224	I1226		

※自社届出