

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

(Jpn Pharmacol Ther)

8

薬理と治療

vol.46 no.8 2018

■ TOPICS 第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2017 in 名古屋
シンポジウム2/臨床試験の明日に向けたレジストリとバイオバンク
~ビッグデータの時代を迎えて~
シンポジウム6/医師主導治験の運営~壁は壊せる,乗り越えられる~

■ TOPIC P値論争の歴史

ORIGINAL ARTICLES

腎細胞癌に対するバソバニブ塩酸塩錠(ヴォトリエント[®]錠)の使用実態下における
安全性と有効性

2型糖尿病に対するジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬アナグリプチン
(スイニー[®]錠)の安全性および有効性の検討

2型糖尿病に対するジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬アナグリプチン
(スイニー[®]錠)の血糖および血清脂質に及ぼす影響の検討

日本人の健康な成人男性を対象としたラコサミドの錠剤とドライシロップ剤との生物学的同等性

Effects of oolong tea on postprandial triglyceride levels

*In vitro*における人参養榮湯のミトコンドリア量に対する作用

放射線障害後の造血系前駆細胞に対するクロレラ由来ペプチドヘテログリカンの回復効果

マウスメイト[®]の唾液分泌促進作用の有無の検討

クロモジエキスのインフルエンザ予防効果について

プラセンタエキス粉末配合食品のヒト皮膚機能に与える効果

Effects of tea catechin-rich beverage on abdominal fat area and body weight
in obese Japanese individuals

複合サプリメント(ギムネマ酸,桑の葉エキス,緑茶エキス,キトサン,インゲン豆エキス含有)
摂取によるショ糖摂取後の血糖値上昇抑制効果検証試験

Sleep enhancement by saffron extract in randomized control trial

ローヤルゼリーペプチド含有食品摂取による健康日本人女性に対する肌質改善効果

大学陸上選手を対象とした低分子化ライチポリフェノールの一時的身体的疲労感軽減作用

■ INFORMATION サンフォード感染症治療ガイド 最新情報

薬理と治療 (JPT)

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS (国際文献略号 *Jpn Pharmacol Ther*)

2018年8月20日発行 vol.46 no.8 別刷

マウスメイト[®]の唾液分泌促進作用の有無の検討



**Examination of Presence or Absence of the Salivary Secretion
Promoting Action of Mouth mate[®]**



高平 学 矢野新太郎

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

齲蝕、歯周病の進行などが生じ、患者のQOLの低下につながる³⁾。欧米の疫学調査において、約4人に1人が口腔乾燥症に罹患していると報告されており、日本の人口で算出すると、本邦における患者数は約3000万人と推定される⁴⁾。

ラクトフェリンは、トランスフェリンと類似の構造をもつ分子量約80,000の鉄結合性の糖タンパク質であり、抗菌・抗ウイルス活性、ピフィズス菌増殖促進作用、免疫調節作用、抗酸化作用、鉄吸収調節作用等の多様な作用が知られている⁵⁾。

ジャパンモード社では熱や酸により変性しやすいラクトフェリンを長期保存可能にすることを目的として、添加剤に関する基礎研究を行った。その結果、ラクトフェリンにリン酸化オリゴ糖カルシウムを添加することにより安定化および活性化を促すことを発見し、特許(第5747274)を取得した。また、リン酸化オリゴ糖カルシウムを添加したラクトフェリンが唾液の分泌を促進することもあわせて発見し(特許第574274)、特許をもとに食品・サプリメントとしてマウスメイト[®](リン酸化オリゴ糖カルシウム添加ラクトフェリン)を開発した。しかしながら、マウスメイト[®]の唾液促進作用を支持するエビデンスレベルの高い臨床における研究がなかった。

そこで、マウスメイト[®]の唾液の分泌促進作用を検証するために、プラセボを対照とした唾液量に関する自覚程度のアンケート調査(予備試験)、および客観的指標である唾液総量(唾液量および重量)の調査(本試験)の2試験を実施した。

I 対象と方法

1 予備試験

1) 目的

予備試験では、唾液の分泌促進作用の有無を検証するために、マウスメイト[®]とプラセボを用いて2剤2期単盲検無作為化クロスオーバー法試験を行い、唾液増加量の主観的評価を検証することを目的とした。

2) 試験デザイン

被験者50例を各25例の2群(マウスメイト[®]先行摂取群、プラセボ先行摂取群)に無作為に割り付け、2剤2期のクロスオーバー法にて実施した。な

表1 試験スケジュール(予備試験)

	第I期		第II期		評価
	経過時間	摂取*	経過時間	摂取*	
	10:00	0	○		○
摂取日	15:00	5	0	○	○
	15:00~		試験終了		

*実施状況により開始時刻が遅れた場合、第I期開始時刻を0時間とし、以降、経過時間のスケジュールに従って実施する。

お、口腔内を十分に休ませるため第I期と第II期の投薬時間は5時間あけた。

3) 試験スケジュール

予備試験におけるスケジュールの概略を、表1に示す。また、予備試験は2017年5月29日に、(株)エスアールディにて実施された。

4) 試験食品の摂取量、摂取方法

(1) 摂取量

マウスメイト[®]、プラセボをそれぞれ1個ずつ摂取した。それぞれの成分、含量、形等については、表2に示す。

(2) 摂取方法

マウスメイト[®]1個、またはプラセボ1個を10分間舌の上に乗せ、噛まずに摂取した。摂取完了後に、摂取時の唾液分泌量について4段階で評価した。

5) 評価方法

各期の摂取完了直後に、唾液分泌量の変化について、自己評価を4段階(変わらない・減った、やや増えた、まあまあ増加した、かなり増加した)で評価した。また、第I期と第II期の唾液分泌量の自覚変化を相対的に比較するため、第II期摂取終了時には、下記の五つの項目についても評価した。

- ①第I期と第II期の食品は同等の唾液分泌促進作用であった。
- ②第I期の食品は、第II期の食品よりやや強い唾液分泌促進作用であった。
- ③第I期の食品は、第II期の食品よりかなり強い唾液分泌促進作用であった。
- ④第II期の食品は、第I期の食品よりやや強い唾液分泌促進作用であった。
- ⑤第II期の食品は、第I期の食品よりかなり強い

表 2 試験食品名, 成分, 含量, 形等

試験食品名	マウスメイト®	プラセボ
製造会社名	ジャパンモード(株)	ジャパンモード(株)
成分	還元麦芽糖水飴, リン酸化オリゴ糖カルシウム, 乳糖, 白金粉末, ラクトフェリン, グルコースオキシダーゼ, ラクトパーオキシダーゼ含有粉末, シャンピニオンエキスパウダー, 重炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム, ステアリン酸カルシウム, 微粒二酸化ケイ素, 甘味料, 香料	デキストリン, 還元麦芽糖水飴, 乳糖, シャンピニオンエキスパウダー, 炭酸カリウム, ステアリン酸カルシウム, 微粒二酸化ケイ素, 甘味料
形	錠剤様	錠剤様
保存条件	室温保存	室温保存

表 3 試験スケジュール (本試験)

実施時期	経過時間 (分)	摂取	食事	喫煙	歯みがき	唾液採取
第 I 期	-60~-50		絶飲食 ^{※1}			
	-50~0					
	0~10	○ ^{※3}	絶飲食 ^{※2}	禁止	禁止	○
	10~60					
第 II 期	0~10	○ ^{※3}	絶飲食	禁止	禁止	○

^{※1}水を除く

^{※2}水 (150 mL) を除く

^{※3}摂取直前に口をゆすぐ

唾液分泌促進作用であった。

6) 対象者

試験内容を理解し, 本人の自由意思により試験参加に関する口頭同意を得た, 健常日本人成人 50 名を対象とした。

7) 目標症例数

50 例とした。

8) 統計学的手法

マウスメイト®, プラセボ摂取時の評価に対しては二項検定を行った。

9) 倫理的配慮

試験協力者へは, 試験概要, 調査方法, 個人情報の保護, 試験への参加および辞退は自由であることを口頭にて説明し, 同意を得た。

2 本試験

1) 目的

口渇を自覚している成人を対象にマウスメイト®とプラセボ摂取時の唾液分泌量を比較調査し, マウ

スメイト®の唾液分泌促進作用を検討することを目的とした。なお唾液分泌量の調査は, 摂取時 (10 分間) の唾液総量の測定にて実施した。

2) 試験デザイン

被験者 60 例を各 30 例の 2 群 (マウスメイト®先行摂取群, プラセボ先行摂取群) に 2×2 ラテン方格を用いて無作為に割り付け, 2 剤 2 期のクロスオーバー法にて実施した。

3) 試験スケジュール

試験におけるスケジュールの概要を表 3 に示す。また, 本試験は 2018 年 1 月 22 日 (最初の被験者の同意取得日) ~2018 年 1 月 31 日 (最後の被験者の終了日) に, 医療法人社団三矢会 前橋広瀬川クリニックにて実施された。

(1) 試験食品の摂取量, 摂取方法, および摂取前の規則

① 摂取量

マウスメイト®, プラセボの摂取量は, それぞれ 1

個ずつとした。それぞれの成分、含量、形等は、予備試験と同様のものとした(表2)。

②摂取方法

マウスメイト® 1個、またはプラセボ1個を10分間舌の上に乗せ、嚙まずに摂取した。摂取開始10分後、口腔内に残っている試験食品は吐き出した。

③摂取前の規則

①試験参加前の飲食物および嗜好品の規則

以下の項目を禁止した。

- ・第I期摂取開始60分前から試験終了までは、歯みがき、喫煙を禁止した。
- ・第I期摂取開始60分前から50分前までは水以外の飲食物および食品の摂取を禁止した。
- ・第I期摂取開始50分前から試験終了までは規定の水および試験食品以外の飲食を禁止した。
- ・第I期摂取開始50分前から試験開始までのあいだ、第I期と第II期のあいだに、それぞれ水(150 mL)ずつを摂取した。
- ・摂取前日～試験終了までは飲酒を禁止した。
- ・第I期摂取開始から試験終了までは、試験食品について被験者間で話し合うことを禁止した。

②試験中の行動の規制

各期の摂取直前に適量の水で口腔内を洗浄した。試験食品摂取時間中は、坐位を維持した。

(2) 検体の採取、処理、および測定

①検体の採取

各期の試験食品開始から10分間、規定の容器(ピオラモ遠沈管II VIO-15BN 15 mLのスクリュウキャップを外し、ポリエチレンの漏斗を挿した容器)を唇に接触させた状態を保ち、口腔内に分泌されたすべての唾液を容器に自然流出させ、すべて採取した⁶⁾。採取後、各期の唾液量および重量を測定した。

②検体の処理

各期の試験食品摂取開始10分後、すみやかに規定の容器から唇を離し、規定の容器を2分間静置した。その後、規定の容器からポリエチレンの漏斗を抜き、スクリュウキャップを締めスクリュウキャップを締めた遠沈管を遠心分離機に入れ、脱泡した。

③検体の測定

唾液重量(g)については、少数点第2位まで表示可能な電子天秤を用いて測定した。唾液量(mL)

については、メスピペット(ピオラモデイスピペット ピーリング包装 10 mL)で測定した。同一被験者の第I期/第II期検体の測定者は同一とした。

4) 対象者

自由意思による試験参加への同意を文書にて得た、年齢20歳以上(同意取得時)の日本人成人男性および女性のうち、口渇の自覚のあるものを対象とした。なお、以下の項目に該当する者は対象から除外した。

- ①ドライマウスと診断されている者。
- ②疾患を有しており、随伴症状として「口渇」や「ドライマウス」の症状があると診断されている者。
- ③特定の薬剤の服用、または特定の食品の摂取後に「口渇」の症状を自覚し、試験実施当日に該当する薬剤または食品を服用あるいは摂取した者。
- ④総入れ歯を使用中の者。
- ⑤牛乳アレルギーの現症、既往がある者。
- ⑥その他重篤な疾患を有している者。

5) 主要評価

主要評価として、試験食品摂取時(10分間)の唾液量および唾液重量をもとに、時期、介入を固定効果、切片変量効果に被験者を加えた線形混合モデルによる解析を実施し、マウスメイト® 摂取時の唾液増加量の推定を行った。

6) 目標症例数

10分間に分泌される唾液量に関する各期の前後差を、5%水準の両側検定により検出力80%で検出するためのサンプルサイズについて、種々の前後差の平均値に対して網羅的かつ解析的に求めた。標準偏差の見積もり値はシェーグレン症候群の診断に関する先行研究⁷⁾を参考に5 mLと設定した。また、個体内相関は0.2~0.9のレンジにて設定した。

前述の先行研究における10分間に分泌される唾液量の経時繰り返し測定でのデータでは時点間相関は約0.9と計算でき、本研究においても比較的高い相関(目安として0.8以上程度)が観察されることが見込まれた。相関係数が0.8~0.9のレンジにおいては、 $n=50$ であれば0.9~1.3 mL程度の前後差平均を検出することができるため、本介入による効果の

有無を検討するための適当な閾値に対応するサンプルサイズと考えた。試算に用いたパラメータ推定の不確実性と脱落等を考慮して $1.2n=60$ を組入れ目標例数とした。

7) 割付け

2×2 ラテン方格を用いて食品摂取の順序(「群」とよぶ)を無作為に割り付けた。任意の被験者が一方の群に割り付けられる確率は0.5である。ラテン方格に基づいて作成した割付け表に従った盲検コードを表示した箱を順次60例に割り当てることにより、被験者と群を対応づけた。

同意取得後、被験者識別コードを割り当てた。被験者識別コードが割り当てられた被験者に対してスクリーニングを実施し、適格と判断された被験者に順次盲検コードの割付けを確定した。

8) 統計学的手法

時期、介入を固定効果、被験者を変量効果として加えた線形混合モデルによる解析を行い、介入による効果量の推定を行った。

9) 倫理的配慮

試験協力者へは、試験概要、調査方法、個人情報保護、試験への参加および辞退は自由であることを、文書および口頭にて説明し、文書により同意を得た。なお、本研究は治験審査委員会(医療法人社団三矢会 上毛大橋クリニック)の承認(承認日2018年1月16日)を得ており、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省、厚生労働省告示第3号)」「個人情報の保護に関する法律(平成15年5月30日、法律第57号)」等の関連法規に従い実施した。

II 結 果

1 予備試験

1) 被験者背景

予備被験者3例を含む53例の被験者が選定され、そのうち、計画例数の50例が本試験に参加し、第I期に参加した50例全例が第II期に参加した。

被験者背景として、男性28名、女性22名、平均年齢26.1歳、標準偏差4.79、中央値24.5、最小値22、最大値39であった。

2) 食品ごとの評価成績

各被験者のプラセボ摂取時の評価を0とした際の、マウスメイト®に対する評価を図1に示した。

マウスメイト®を摂取したときのほうが、プラセボを摂取したときよりも1段階上の評価をした被験者がもっとも多く、2段階以上の評価を与えた被験者も、1段階低く評価した被験者と同程度であったため、唾液分泌作用としては、プラセボと比してマウスメイト®のほうが唾液を多く分泌すると自覚した人の割合が多いことが示された。

なお、この分布に対する二項検定を行った結果、統計学的に有意な差が認められた($P=0.016$)ため、プラセボと比してマウスメイト®のほうが唾液を多く分泌すると自覚した人の割合が多いという結果を支持した。

第I期と第II期の唾液分泌量の変化に対する被験者の自己評価結果を表4に記載した。なお、この分布に対する二項検定結果でも統計学的有意差が認められたため、上記と同様の傾向が確認された。

2 本試験

1) 被験者背景

文書により試験参加の同意を取得した被験者60例に対し、スクリーニングとしてアンケート調査を実施した。その結果、60例全例が適格と判断され、マウスメイト®先行摂取群、プラセボ先行摂取群に各群30例で2×2 ラテン方格を用いて無作為に割り付けられた。割り付けられた60例全例が第I期および第II期に参加した。

試験実施計画から逸脱した症例については、唾液量および重量への影響の有無を検討した。試験食品の摂取中断や唾液流出により、唾液量および重量に影響した可能性がある判断された5例は、サブ解析グループから除外した。

被験者背景として、男性30名(平均年齢54.1歳、標準偏差10.23、中央値53.5、最小値39、最大値69)、女性30名(平均年齢56.0歳、標準偏差14.10、中央値53.5、最小値31、最大値79)であった。

また、スクリーニング時のアンケートで申告された口渴の自覚状況について、項目別の回答人数の頻度集計および1人あたりの口渴の自覚状況の申告件数に関する要約を表5に示した。

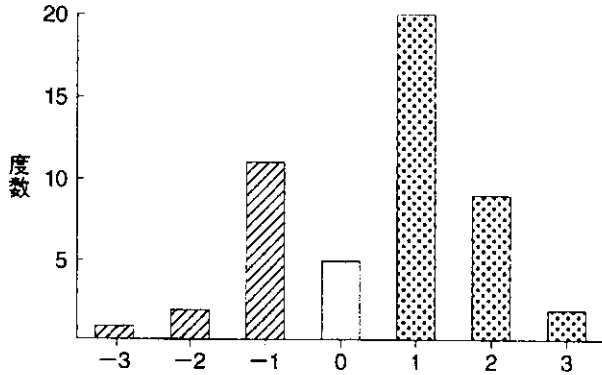


図 1 プラセボでの評価を基準としたときのマウスメイト®に対する評価

表 4 第 I 期と第 II 期の唾液分泌量の変化の自己評価

自己評価	例数	割合
マウスメイト®は、プラセボよりかなり強い唾液分泌促進作用であった。	10	0.2
マウスメイト®は、プラセボよりやや強い唾液分泌促進作用であった。	22	0.44
マウスメイト®とプラセボは同等の唾液分泌促進作用であった。	3	0.06
プラセボは、マウスメイト®よりやや強い唾液分泌促進作用であった。	14	0.28
プラセボは、マウスメイト®よりかなり強い唾液分泌促進作用であった。	1	0.02

表 5 口渇の自覚状況

口渇の自覚状況 (項目)		回答人数
ビスケットやせんべいなどの乾いたものが食べにくい (水分なしで食べることがむずかしい)		24
口がネバネバする		18
口が渇いて長時間の会話がしにくい		8
口が渇く		42
水をよく飲みたくなる		35

平均申告件数 (件/人)	申告件数の標準偏差 (件/人)	申告件数の中央値 (件)	最大申告件数 (件)	最小申告件数 (件)
2.1	1.03	2	5	1

2) 唾液量の解析

被験者から採取した唾液量をもとに、唾液量 (mL/10 min) を縦軸、プラセボおよびマウスメイト®の別を横軸として、同一被験者内の各時点の測定値を打点し線分で結んだ。順序群を色 (赤または青)、時期をプロット形状 (●または▲) で示し、散布図として図 2 に示す。

線形混合効果モデルによって線分の傾きの傾向を算出することで、唾液増加量を推定した。マウスメイト®摂取時には唾液量が統計的に有意に 1.65 (mL/10 min) 増加すると結論された。なお、95%信頼区間は [1.059, 2.244] であった。

一方、時期 I、時期 II の時期効果について同様の手法で検討した結果、5%水準では統計的に有意ではないが、時期 II にて 0.56 (mL/10 min) の増加が示唆された。なお、摂取効果×時期の交互作用の有無について検討したところ、散布図の観察と同様に交互作用の存在は認めなかった。

また、マウスメイト®摂取時に唾液量が増加した被験者の割合は、83%であった。

3) 唾液重量の解析結果

採取した唾液の重量 (mL/10 min) を縦軸、プラセボおよびマウスメイト®の別を横軸として、同一被験者内の各時点の測定値を打点し線分で結んだ。順序群を色 (赤または青)、時期をプロット形状 (●または▲) で示し、散布図として図 3 に示す。

2-2) と同様の解析方法にて唾液重量を推定した。マウスメイト®摂取時には唾液重量が統計的に有意に 1.72 (g/10 min) 増加すると結論された。なお、95%信頼区間は [1.124, 2.314] であった。時期効果および交互作用に関する考察は、唾液量に関するものと同様であった。

散布図概観による所見は唾液量の場合と同様であり、唾液量と唾液重量のデータ間の高い相関が観察された。なお、唾液量と唾液重量の変数間の相関係数は 0.9987 (95%信頼区間 [0.9982, 0.9991]) で

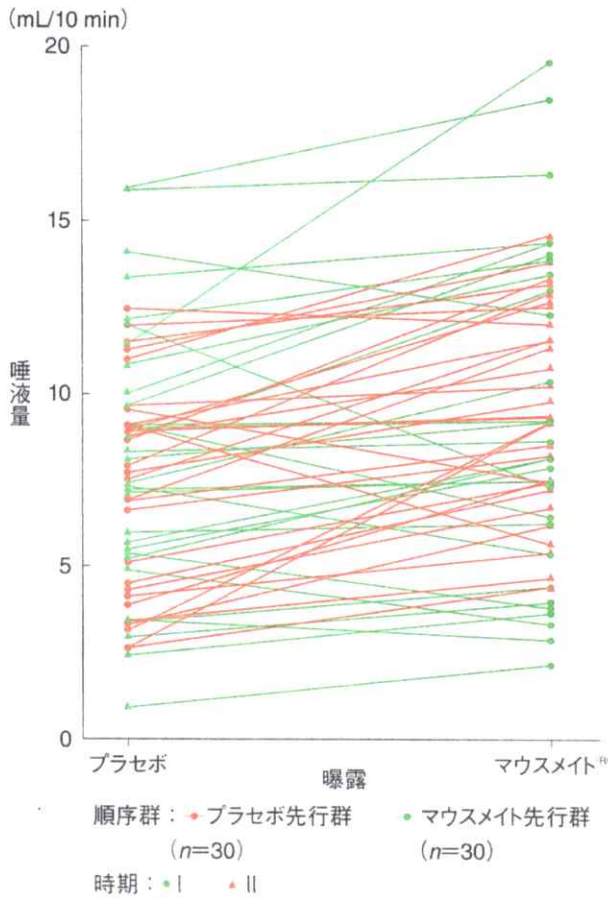


図 2 唾液量の概観散布図

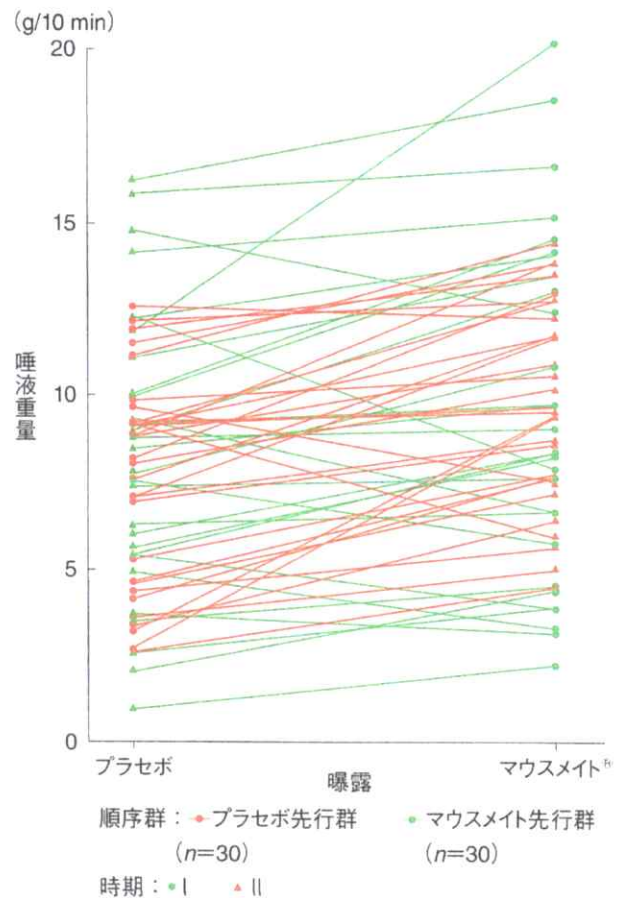


図 3 唾液重量の概観散布図

あった。

また、マウスメイト[®] 摂取時に唾液重量が増加した被験者の割合は、唾液量と同じく 83%であった。

4) 感度分析

逸脱例のうち、試験食品の摂取中断が生じた 5 例を除外した 55 例のサブグループに関して、ITT 解析と同様の解析を実施した。いずれの解析においても、無作為化された全例を用いた解析と同様に解釈可能な結果となり、逸脱例除外は結論に影響しないことを確認した。

III 考 察

2 剤 2 期の二重盲検無作為化クロスオーバー法にて本試験を実施し、唾液量および重量を測定した。本試験第 I 期および第 II 期を終了し、2×2 ラテン方格を用いて無作為に割り付けられた被験者全例 (60 例) の結果に関し、時期、介入を固定効果、切片変

量効果に被験者を加えた線形混合モデル (交互作用なしモデル) による解析を行った。その結果、プラセボに比較してマウスメイト[®] 摂取時には唾液量、唾液重量いずれも統計的に有意に増加することが示された。さらに、感度分析として行った試験食品の摂取中断例を除いたサブグループにおける解析においても、ITT 解析と同様の結果が示されたことから、若干の曝露時間の短縮が生じても唾液量および重量の増加効果に対して影響は小さく、本試験にて観測された結果は頑健であることが示唆された。

上記結果より、マウスメイト[®] はプラセボに比較して唾液分泌を促進することがわかった。この結果は、予備試験の結果を支持するものであった。予備試験および本試験の結果から、マウスメイト[®] が自覚可能かつ定量可能な程度の唾液分泌促進作用を有することが明らかとなった。

一般に、唾液分泌量が減少すると、粘膜の委縮や疼痛、齲蝕、歯周病の進行などが生じる。マウスメ

イト[®]は、唾液分泌促進作用により、これらの症状を抑制する効果をもつことが期待される。

現在、唾液分泌を促す薬剤として、副交感神経刺激薬や人口唾液等が知られている。しかしながら、嘔気、腹痛、下痢、多汗などの副作用の問題がある^{8~10)}。それに対してマウスメイト[®]は、主成分であるラクトフェリンが生体内にも存在する物質であるため、副作用リスクを軽減できる可能性が示唆される。

今回実施した予備試験および本試験は、それぞれ健康成人と、口渇を自覚する健康成人を対象としているが、今後の展望として、ドライマウスと診断された患者に対しても、マウスメイト[®]の有用性および安全性についてさらなる検証をしていきたい。

結 論

本研究により、マウスメイト[®]が自覚可能かつ定量可能な程度の唾液分泌促進作用を有することが明らかとなった。

要 旨

本研究は、マウスメイト[®]の唾液促進作用を検討するために、予備試験および本試験に分けて行った。予備試験は、プラセボ摂取時よりもマウスメイト[®]摂取時の唾液分泌量のほうが多いと自覚する人の割合を検討することを目的として実施した。試験は2剤2期単盲検無作為化クロスオーバー試験として行い、健常日本人成人50例を対象に行った。その結果、プラセボ摂取時と比較してマウスメイト[®]摂取時のほうが唾液を多く分泌すると自覚した被験者の割合が、有意に多いことが示された。本試験は、マウスメイト[®]使用時に唾液量が増加していることの検証を目的として実施した。本試験では、口渇を自覚している日本人成人60例を対象に、2剤2期二重盲検無作為化クロスオーバー試験として行い、マウスメイト[®]摂取時の唾液量および唾液重量を測定し、線形混合効果モデルを用いて唾液増加量を算定した。その結果、マウスメイト[®]摂取時はプラセボ摂取時と比較し有意に唾液量および唾液重量の増加がみられた。

本試験および予備試験の結果から、マウスメイト[®]は自覚可能かつ定量可能な程度の唾液分泌促進作用を有することが明らかとなった。

【利益相反】 予備試験は、ジャパンモード(株)より委託を受けた(株)エスアールディ (開発業務受託機関)により実施された。

本試験は、ジャパンモード(株)が東京都足立区より助成金を受け、その費用を用いて実施された。本試験は、(株)エスアールディにより実施された。

また、矢野新太郎は医療法人社団三矢会の理事長であり、高平学は(株)エスアールディの社員である。

文 献

- 1) 柿木保明. 口腔乾燥症の病態と治療. 日補綴会誌 2015; 7: 136-41.
- 2) 中村誠司. ドライマウスの分類と診断. 日口腔外会誌 2009; 55 (4): 169-76.
- 3) 高橋雄三, 大槻昌幸, 目黒こずえ, 戸田ひとみ, 福永暁子, 田上順次ほか. 口腔乾燥症患者の口腔管理に関する研究. 日歯医学会誌 2002; 21: 43-51.
- 4) Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia: a neglected symptom. Arch Intern Med 1987; 147: 1333-7.
- 5) 山内恒治. ラクトフェリン. 日食科工会誌 2006; 53(3): 193.
- 6) 水橋史, 小出馨, 戸谷収二, 北川哲太郎, 森田修己. 口腔乾燥患者の検査法: 安静時唾液, サクソントテスト, 口腔水分量, RSSTによる検査法の比較. 老年歯学 2010; 24 (4): 374-80.
- 7) 後藤聡, 渡辺八州郎, 武田真由美, 冨塚清二. シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討. 日口粘膜誌 2002; 8 (1): 20-8.
- 8) 帝人ファーマ(株). サリベート エアゾール[®] 添付文書. 第5版. 2009.
<https://medical.teijin-pharma.co.jp/iyaku/product/skhk4v0000000qwt-att/skhk4v00000000qx3.pdf>
- 9) 日本化薬(株). サリグレン[®] カプセル 30 mg 添付文書. 第12版. 2014.
https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/di/te_file/sedi_sali_te.pdf
- 10) キッセイ薬品工業(株). サラジェン[®] 錠 5 mg 添付文書. 第9版. 2014.
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/230034_2399013F1021_1_09.pdf

受理日 (2018-6-29), 採択日 (2018-7-25)