

## 学位論文題名

**医薬品臨床使用時に生じる不快な味・においの改善方法に関する研究**  
**The Study of improvement strategies for unpleasant taste and odor on clinical usage of medicines**

学位申請者 原口 珠実 ㊞

## 緒言

薬物治療において、薬剤の服用性は服薬コンプライアンスに大きく影響する。これまでの剤形別の薬剤の服用性に関する調査<sup>1,2)</sup>によると、散剤は、口腔内の広がりや残留感、喉への付着のため服用しにくいことが挙げられている。また、散剤の味は服用しやすさに影響する因子であり、L-カルボシステインのドライシロップの飲みやすさの理由に味の良さが挙げられたことが報告されている<sup>3)</sup>。アミノレバン®EN 配合散は、1 回服用量 50 g を水 200 mL に懸濁して服用する肝不全用経口栄養剤であるが、含有アミノ酸特有の苦味やにおいがあり、1 回服用量が多いことから服薬コンプライアンスが不良であることが多い<sup>4)</sup>。このために長期継続服用や増量が困難であった症例が認められたという報告<sup>5)</sup>もあり、服用性の改善が必要である。

一方、錠剤は嚥下によって速やかに喉を通過するため口腔内での問題は少ないとされている。成人患者を対象とした服用性に関する調査研究<sup>3)</sup>では、錠剤の飲みやすさの理由として、喉に付着しないことや味がないことが挙げられたと報告されており、口腔内に広がる散剤等と比較して錠剤は、最も服用しやすい剤形であるといえる。しかし、嚥下困難な患者や、用量調整が必要な小児に対して、錠剤が粉碎されることがあり<sup>6,7)</sup>、この場合、散剤同様に口腔内に薬剤が広がるため、その味が服用性に影響する。過活動膀胱治療剤ベシケア®錠は、添付文書に、「主薬に苦味があるため服用時に噛み砕かないこと」という注意が記載されているが、小児の夜尿症に用いるために粉碎されることがあり、その際の主薬の苦味が服用を困難にする場合がある。

さらに、経口剤だけでなく点眼液でも使用後に口腔内での苦味を生じうる。ドライアイ治療薬であるムコスタ®点眼液 UD2%<sup>8)</sup>は、ムチン増加作用によるドライアイ治療の新しい治療コンセプト Tear Film Oriented Therapy (TFOT)<sup>9)</sup>を踏まえた重要な点眼薬として注目されているが、点眼後に点眼液が鼻涙管を通過して、咽頭部で主薬のレバミピドによる苦味を生じる。

論文申請者は、上記の問題を克服すべく、苦味と不快なにおいが課題であるアミノレバン®EN 配合散、錠剤粉碎時の苦味が問題となるベシケア®錠、点眼後に苦味を生じるムコスタ®点眼液 UD2%について、各薬剤臨床使用時の味やにおいを評価し、その改善策を検討した。

第 1 章では、アミノレバン®EN 配合散懸濁液の専用フレーバー添加時の味を評価し、さらに温度による苦味抑制効果を評価した。また専用フレーバー添加時のにおいを嗅覚センサを用いて評価した。

第 2 章では、主薬のソリフェナシンコハク酸塩が強い苦味を呈するベシケア®錠、ベシケア®OD 錠について、粉碎程度が及ぼす苦味への影響を、味覚センサを用いて評価した。

第 3 章では、ムコスタ®点眼液 UD2%点眼後の苦味を抑制する効果的な飲食物の探索を行うため、味覚センサを用いて、レバミピドの苦味評価と飲食物の影響について評価した。

## 第1章 アミノレバン®EN 配合散の服用性評価<sup>10, 11)</sup>

アミノレバン®EN 配合散は、肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態の改善を目的として開発された肝不全用経口栄養剤である。アミノレバン®EN 配合散のアミノ酸組成は Fischer の理論に準じて芳香族アミノ酸を制限し、分岐鎖アミノ酸 (L-イソロイシン, L-ロイシン, L-バリン) を多く含有することから、血漿中のアミノ酸パターン及び Fischer 比を有意に改善することにより肝性脳症症状を改善し、栄養効果にも優れている。アミノレバン®EN 配合散の1回服用量は 50 g (1 包) で 1 日 3 回経口摂取する必要があるが、その苦味とにおいが患者の服薬意欲を低下させる。アミノレバン®EN 配合散を服用しやすくするため 6 種類の専用フレーバー (コーヒー味ミックス, 抹茶味ミックス, アップル味ミックス, フルーツ味ミックス, プラム味ミックス, パイナップル味ミックス) が提供されている。宮永らは、味覚センサとヒト官能試験により専用フレーバーの甘味と酸味がアミノレバン®EN 配合散の苦味を抑制することを検証している<sup>12)</sup>。しかしながら、アミノレバン®EN 配合散服用時の懸濁液の温度が及ぼす苦味への影響についての検証は行われていない。本章では、服薬時の不快感をより効果的に軽減する方法を提案することを目的として、アミノレバン®EN 配合散の味とにおいを評価した。

### 第1節 アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味に及ぼす温度の影響<sup>10)</sup>

Kadohisa らは、味、におい、食感の他に、温度を感知する神経が、食物の美味しさを認識する脳領域である眼窩前頭皮質にあることを発見し、口腔内温度が食物の味に影響するということを報告している<sup>13)</sup>。このことから、温度によってアミノレバン®EN 配合散懸濁液服用時の味が変化する可能性が考えられるが、これを検証した報告はない。本節では、アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味に及ぼす温度の影響について検討した。

#### 1) アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味に及ぼす専用フレーバーと温度の影響

アミノレバン®EN 配合散の苦味は、分岐鎖アミノ酸 (Branched Chain Amino Acids: BCAA; バリン, ロイシン, イソロイシン) によることが知られている。BCAA 混合溶液の濃度と苦味強度の関係 (Table 1) については、過去の報告を参考にし<sup>14)</sup>、本検討ではこの BCAA 混合溶液を苦味の標準物質として用いた。

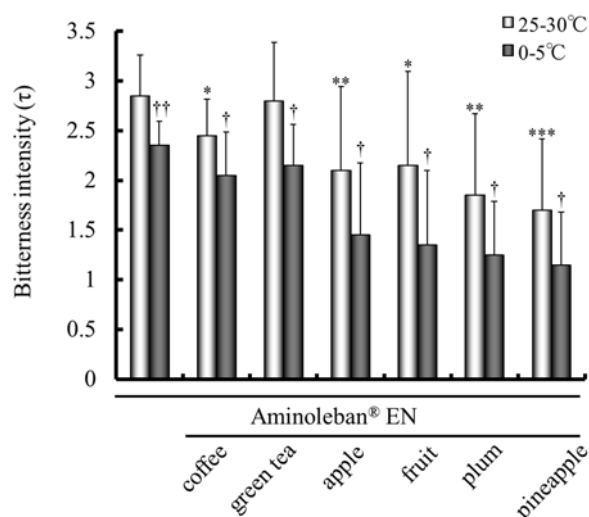
まず、アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味に及ぼす専用フレーバーの影響についてヒト官能試験を行った<sup>15)</sup>。パネラーは、苦味の標準物質として、苦味強度  $\tau$  0.5 から 3.5 までの 7 段階の濃度の BCAA 混合溶液各 2 mL を 5 秒間口に含み、その苦味強度を記憶した。次に、試験サンプル 2 mL を 5 秒間口に含み、その苦味強度

Table 1 Bitterness Intensity ( $\tau$ ) and Corresponding BCAA Concentration (g/dL)

Bitterness intensity ( $\tau$ )	BCAA solution (g/dL)		
	L-Ile	L-Leu	L-Val
3.5	0.961	1.019	0.801
3.0	0.580	0.615	0.483
2.5	0.350	0.371	0.292
2.0	0.211	0.224	0.176
1.5	0.128	0.135	0.106
1.0	0.077	0.082	0.064
0.5	0.047	0.049	0.039

を評価した。試験サンプルは、アミノレバン®EN 配合散 25 g と各専用フレーバー 3 g を精製水 100 mL に懸濁した試料とした。本試験は、武庫川女子大学倫理委員会の承認を得た後に行った (受付番号 07-34, 12-24)。

ヒト官能試験の結果、抹茶味ミックス以外の各専用フレーバーを添加したアミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味強度は、専用フレーバーを添加しない場合と比較して有意に低い値を示した (Fig. 1)。さらに、アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味に及ぼす温度の影響についてヒト官能試験により評価した。アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味強度は、低温 (0-5°C) の試料では、常温 (25-30°C) の試料と比較して有意に低い値を示した。



**Fig. 1 The bitterness intensity of Aminoleban® EN with or without flavored powder**  
 \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs Aminoleban® EN (Scheffe's test).  
 †p<0.05, ††p<0.01 vs 25-30°C (Mann-Whitney U test). n=10, mean ± S.D.

また、ヒト官能試験により、アミノレバン®EN 配合散専用フレーバー6種類の甘味強度と酸味強度を評価した。甘味の標準物質としてショ糖、酸味の標準物質として酒石酸を用いた。Indowの報告<sup>16)</sup>に基づき、ショ糖の濃度と甘味強度の関係、酒石酸の濃度と酸味強度の関係をTable 2に示した。パネラーは、甘味強度τ 1～5のショ糖水溶液または酸味強度τ 1～5の酒石酸水溶液各2 mLを5秒間口に含み、その甘味強度または酸味強度を記憶した。次に、試験サンプル各2 mLを5秒間口に含み、その甘味強度または酸味強度を評価した。試験サンプルは、各専用フレーバー3 gを精製水100 mLに懸濁した試料とした。専用フレーバーのうち、抹茶味ミックス、コーヒー味ミックスと比較して、アップル味ミックス、フルーツ味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックスは、強い酸味を呈することが明らかになった (Table 3)。これらの4つの専用フレーバーは、Fig. 1よりアミノレバン®EN 配合散の苦味を有意に抑制したことから、専用フレーバーの酸味がアミノレバン®EN 配合散の苦味抑制に一部影響した可能性が考えられた。

**Table 2 The tau scale (τ) of sweetness and sourness intensity, and corresponding concentration of sucrose and tartaric acid (g/100 mL)**

Taste intensity (τ)	Sweetness	Sourness
	Sucrose (g/100mL)	Tartaric acid (g/100mL)
1	1.0	0.0025
2	3.0	0.0090
3	6.4	0.0260
4	14.0	0.0700
5	34.0	0.1800

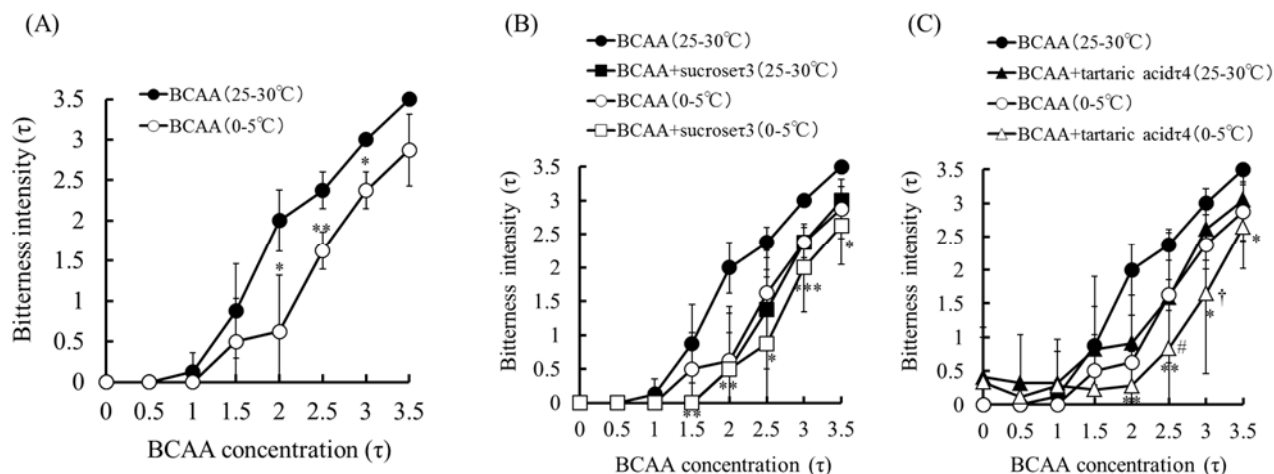
**Table 3 Sweetness and sourness intensity of flavored powder measured by gustatory sensation test (n=6, mean ± S.D.)**

Flavored powder	Taste intensity (τ)	
	Sweetness	Sourness
coffee	2.4 ± 0.55	0.3 ± 0.52
green tea	2.2 ± 0.84	3.0 ± 1.10
apple	2.4 ± 0.55	4.3 ± 0.52
fruit	2.0 ± 0.71	4.5 ± 0.55
plum	1.6 ± 0.55	4.8 ± 0.41
pineapple	2.2 ± 0.84	4.3 ± 0.82

## 2) BCAA 混合溶液の苦味に及ぼす甘味または酸味と温度の影響

ヒト官能試験により、低温 (0-5°C) 時のBCAA混合溶液 (τ 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5) の苦味強度を評価したところ、常温 (25-30°C) で苦味強度τ 2, 2.5, 3に相当するBCAA混合溶液の苦味は、低温で有意に抑制された (Fig.2 (A)). 6.4%のショ糖 (甘味強度τ 3) または0.07%の酒石酸 (酸味強度τ 4) を含むBCAA混合溶液

について、各々常温と低温で苦味強度を評価したところ、低温の BCAA 混合溶液と、ショ糖または酒石酸を含む常温の BCAA 混合溶液の苦味強度は、ほぼ同等であった。ショ糖を含む BCAA 混合溶液を低温にした場合の苦味強度は、常温でショ糖を含む場合または低温でショ糖を含まない場合の苦味強度と同等であった (Fig. 2 (B)). すなわち、甘味と低温による苦味抑制の明確な相加効果は確認できなかった。一方、酒石酸を含む BCAA 混合溶液を低温にした場合の苦味強度は、常温で酒石酸を含む場合または低温で酒石酸を含まない場合の苦味強度よりも低値を示した (Fig. 2 (C)). この事実より、酸味と低温を組み合わせることにより、相加的な苦味抑制効果が得られることが明らかになった。

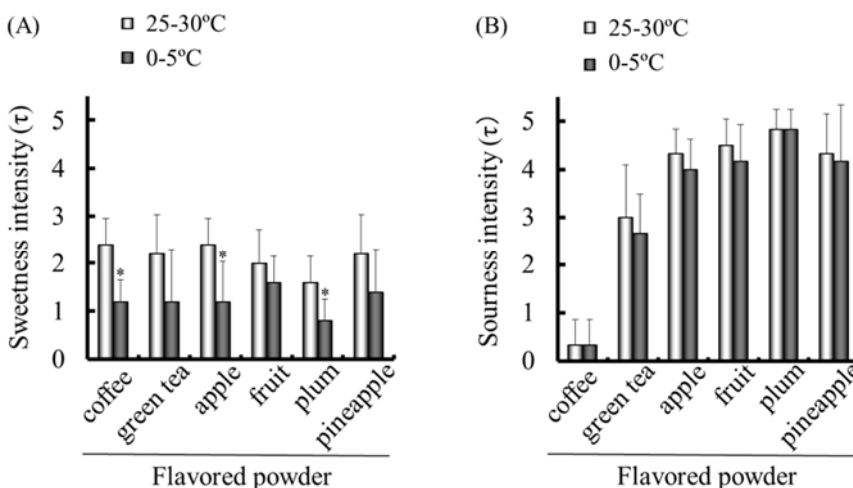


**Fig. 2 Bitterness intensity of BCAA influenced by sucrose, tartaric acid and temperature**

Bitterness intensity of BCAA solution at 0-5°C and 25-30°C, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs BCAA 25-30°C (Mann-Whitney U-test) (A). The influence of sweetness of sucrose and temperature (B) or sourness of tartaric acid and temperature (C) on the bitterness intensity of BCAA solution, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs BCAA 25-30°C (Scheffe's test), † $p < 0.05$  vs BCAA+tartaric acid τ4 (25-30°C), # $p < 0.05$  vs BCAA 0-5°C (Mann-Whitney U-test).  $n=8$ , mean  $\pm$  S.D.

### 3) アミノレバン®EN 配合散専用フレーバーの甘味または酸味に及ぼす温度の影響

ヒト官能試験により、アミノレバン®EN 配合散専用フレーバー (6 g/200 mL) の甘味強度と酸味強度に及ぼす温度の影響を評価した。ほとんどの専用フレーバーの甘味強度は、低温にした場合に常温の場合と比較して低下した (Fig.3 (A)). 一方、専用フレーバーの酸味強度は、低温にしても常温の場合と同等の値を示した (Fig.3 (B)). 2)で BCAA 混合溶液の苦味に対して、甘味と低温を組み合わせた場合の苦味抑制の相加効果は認められなかったことに対し、酸味と低温を組み合わせた場合には苦味抑制の相加効果が得られた一因として、低温時には甘味強度は低下するが、酸味強度は低下せずにその強度を保つことが考えられた。



**Fig. 3 The influence of the temperature on sweetness intensity or sourness intensity of flavored powder**

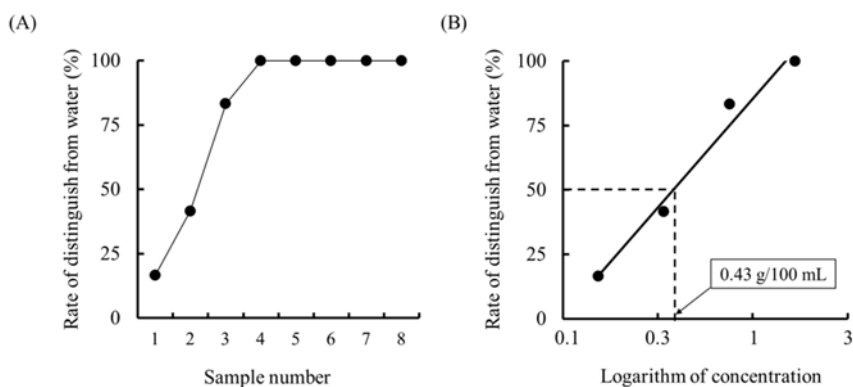
Sweetness intensity of flavored powder at 0-5°C and 25-30°C, (A). Sourness intensity of flavored powder at 0-5°C and 25-30°C (B). \* $p < 0.05$  vs 25-30°C (Mann-Whitney U-test).  $n=6$ , mean  $\pm$  S.D.

## 第2節 アミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおい評価<sup>1)</sup>

アミノレバン®EN 配合散懸濁液は、味だけでなく独特の不快なにおいを呈することが知られている。本節では、アミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおい評価と、この不快なにおいに対する専用フレーバー（コーヒー味ミックス、抹茶味ミックス、アップル味ミックス、フルーツ味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックス）の影響についてヒト官能試験により評価した。さらに、これまでに医薬品への適用がほとんどなかった嗅覚センサを用い、アミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおいを客観的に評価した。

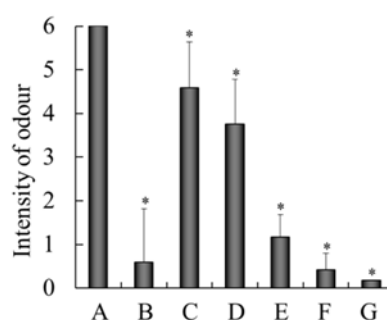
### 1) ヒト官能試験によるアミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおい評価

ヒト官能試験（武庫川女子大学倫理委員会承認済：受付番号 08-23）により、アミノレバン®EN 配合散 0.20, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25.0 g をそれぞれ 100 mL の精製水に懸濁した試料のにおいと、精製水のにおいが識別可能か否かを検討した。0.78 g/100 mL 以上の濃度のアミノレバン®EN 懸濁液は、80%以上のヒトにそのにおいが識別された（Fig. 4 (A)）。アミノレバン®EN 配合散懸濁液の濃度の対数と、識別者数の割合は正比例し、50%のヒトが識別可能な濃度は、0.43 g/100 mL であることが予測された（Fig. 4 (B)）。



**Fig. 4 Percentage of subjects who could recognize the odor of Aminoleban® EN at different concentrations (A) and relation between percentage of subjects who could recognize the odor of Aminoleban® EN and its concentration (0.20-1.56 g/100 mL) (B)**  
1: 0.20 g, 2: 0.39 g, 3: 0.78 g, 4: 1.56 g, 5: 3.13 g, 6: 6.25 g, 7: 12.5 g, 8: 25.0 g in 100 mL water (n=12).

次に、アミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおいに及ぼす6種の専用フレーバーの影響について検討した。アミノレバン®EN 配合散懸濁液 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25.0 g/100 mL について、隣接する濃度の異なる懸濁液のにおいの識別率はいずれも50%を超え、各懸濁液のにおい強度は濃度依存的に強くなることが確認されたため、これらのにおい強度をそれぞれ1, 2, 3, 4, 5, 6とした。パネラーは1～6のにおい強度を記憶した後、試験サンプルのにおい強度を評価した。試験サンプルは、アミノレバン®EN 配合散 25 g/100 mL に各専用フレーバー3 gを混合した試料とした。6種類全ての専用フレーバーは、アミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおいを有意に抑制したが、特にコーヒー味ミックス、プラム味ミックスまたはパイナップル味ミックスを混合したアミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおい強度は1未満であり、これらの専用フレーバーはアミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおいをほとんどマスキングすることが示された（Fig. 5）。



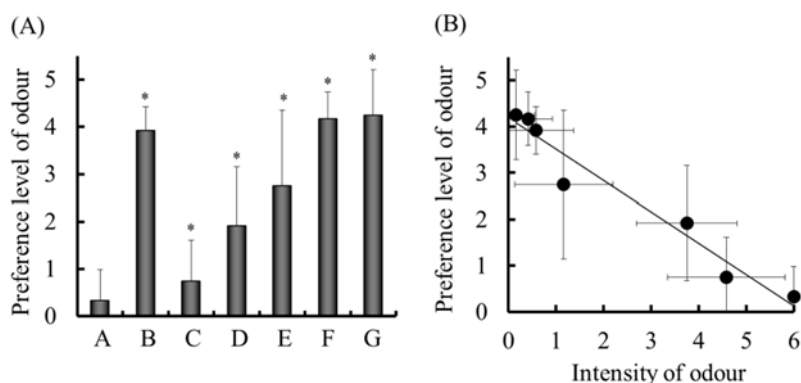
**Fig. 5 The odor intensities of Aminoleban® EN with flavoured powders**

A: Aminoleban® EN without flavored powder (25 g/100 mL), B-G: Aminoleban® EN with flavoured powder (B: coffee, C: green tea, D: apple, E: fruit, F: plum, G: pineapple).

\*p<0.05 vs A (Bonferroni/Dunnet test). n=12, mean ± S.D.

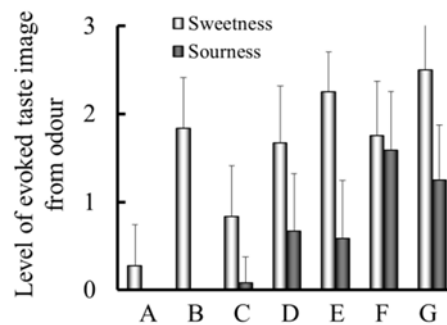
さらに、Semantic Differential (SD) 法<sup>19)</sup>により、パネラーは、各サンプルのにおいの嗜好性を6段階（0; 受け付けない, 1; 好ましくない, 2; やや好ましくない, 3; どちらでもない, 4; 好ましい, 5; かなり好ましい）で評価した（Fig. 6 (A)）。嗜好

性スコア 1 以下を示したアミノレバン®EN 配合散懸濁液においては、専用フレーバーを添加することにより改善され、特にコーヒー味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックスのフレーバーを添加すると好ましいにおいになることが明らかになった。各サンプルのアミノレバン®EN 配合散のにおい強度とにおいの嗜好性は負の相関を示し (Fig. 6 (B)), 専用フレーバーは、嗜好性が低いアミノレバン®EN 配合散のにおいをマスキングして嗜好性を上昇させることが明らかになった。また、パネラーは、これらのサンプルのにおいが想起させる甘味を 4 段階 (0; 甘くない, 1; やや甘い, 2; 甘い, 3; かなり甘い), 酸味を 4 段階 (0; 酸っぱくない, 1; やや酸っぱい, 2; 酸っぱい, 3; かなり酸っぱい) で評価した。アップル味ミックス、フルーツ味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックスは、甘味に加えて酸味を想起させることが明らかになった (Fig. 7)。



**Fig. 6 Preference odour levels of Aminoleban® EN with flavoured powders (A) and the correlation between odour intensity and preference odour levels of Aminoleban® EN (B)**

A; Aminoleban® EN without flavoured powder (25 g/100 mL), B-G; Aminoleban® EN with flavoured powder (B; coffee, C; green tea, D; apple, E; fruit, F; plum, G; pineapple). \* $p < 0.05$  vs A (Bonferroni/Dunnett test).  $n = 12$ , mean  $\pm$  S.D.

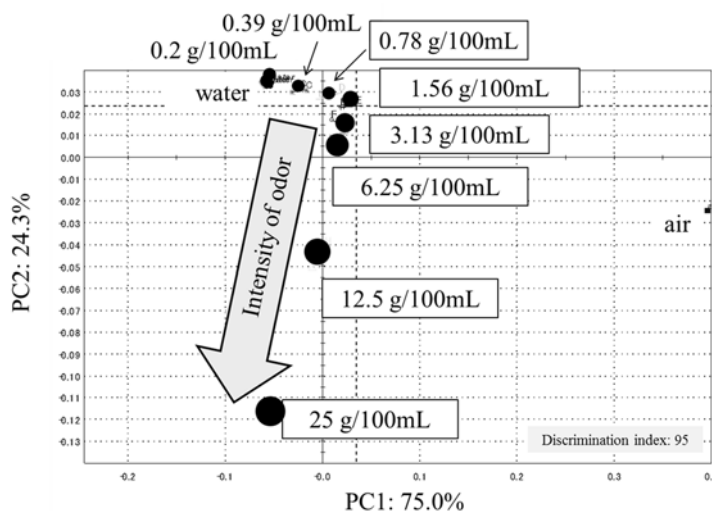


**Fig. 7 The odour image of taste (sweetness or sourness) from Aminoleban® EN containing flavoured powders**

A, Aminoleban® EN without flavoured powder (25 g/100 mL); B-G, Aminoleban® EN with flavoured powder (B coffee, C green tea, D apple, E fruit, F plum, G pineapple).  $n = 12$ , mean  $\pm$  S.D.

## 2) 嗅覚センサによるアミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおい評価

アミノレバン®EN 配合散 0.20, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25.0 g をそれぞれ 100 mL の精製水 (以下、水) に懸濁した試料を、嗅覚センサ (におい識別センサーシステム FOX<sup>17,18</sup>: アルファ・モス・ジャパン株式会社) (以下、においセンサ) を用いた。においセンサは、揮発性化合物と反応することで電気抵抗が変化する 18 個の金属酸化物半導体センサ (LY/LG, LY/G, LY/AA, LY/GH, LY/gCTL, LY/gCT, T30/1, P10/1, P10/2, P40/1, T70/2, PA/2, P30/1, P40/2, P30/2, T40/2, T40/1, TA2) の組み合わせパターンによってにおいを識別する。専用セプタム付きバイアルに試料 1 mL を入れ密封後、インキュベーション時間 15 分、温度 35℃ で測定した。データ解析には Alpha Soft (アルファ・モス・ジャパン株式会社) を使用し、各センサ応答値の主成分分析を行った。主成分分析の結果プロットされた各試料の座標の重



**Fig. 8 Evaluation of the odor of Aminoleban® EN at different concentrations using the electronic nose system**

0.20 g, 0.39 g, 0.78 g, 1.56 g, 3.13 g, 6.25 g, 12.5 g, 25.0 g in 100 mL water.  $n = 3$ .

心間の距離（ユークリッド距離）が小さいほど、それらのおいが類似していると判断できる。また、Alpha Soft により算出された識別指数が 90 以上を示す場合、それらのおいが良好に識別できたことを示す。0.39 g/100 mL 以上の濃度のアミノレバン®EN 配合散懸濁液の、水との識別指数はいずれも 90 以上を示した。この事実と、ヒト官能試験による 50%のヒトが識別可能な濃度が 0.43 g/100 mL であったことから、においセンサ (FOX) は、ヒトの嗅覚と同程度のおい感度を有することが示唆された。主成分分析結果 (Fig. 8) より、サンプル 1 (0.20 g/100 mL) から 4 (1.56 g/100 mL) は、空気サンプルと水サンプル (サンプル 0) を結ぶ直線上に位置したことから、アミノレバン®EN 配合散懸濁液中の水の影響による応答と考えられ、アミノレバン®EN 配合散のおいと水のおいの割合の違いによるおいの質の違いを意味することが考えられた。一方、ヒト官能試験でサンプル 4 (1.56 g/100 mL) から 8 (25.0 g/100 mL) は、すべてのパネラーがアミノレバン®EN 配合散のおいを感じたことから、Fig. 8 のサンプル 4 から 8 の方向は、アミノレバン®EN 配合散のおい強度を示していることが考えられた。つまり、主成分分析結果の横軸 PC1 (寄与率 75.0%) の右方向はアミノレバン®EN 配合散のおいの質 (不快なおい) を意味し、縦軸 PC2 (寄与率 24.3%) の下方向はアミノレバン®EN 配合散のおい強度を意味すると考えられる。

さらに、アミノレバン®EN 配合散懸濁液のおいに及ぼす 6 種の専用フレーバーの影響について、においセンサを用いて評価した。アミノレバン®EN 配合散 25 g と各専用フレーバー 3 g を精製水 100 mL に懸濁した試料の各センサ応答値を、Alpha Softを用いて主成分分析した。その結果、コーヒー味ミックス、抹茶味ミックスのフレーバーを添加したアミノレバン®EN 配合散懸濁液は、アミノレバン®EN 配合散懸濁液単独群と近い位置を示し、アップル味ミックス、フルーツ味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックスのフレーバーを添加したアミノレバン®EN 配合散懸濁液は、アミノレバン®EN 配合散懸濁液単独群から遠い位置を示した (Fig. 9)。このことから、酸味を呈する果実系の専用フレーバー (アップル味ミックス、フルーツ味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックス) は、アミノレバン®EN 配合散懸濁液のおいを効果的にマスキングすることが客観的に示された。

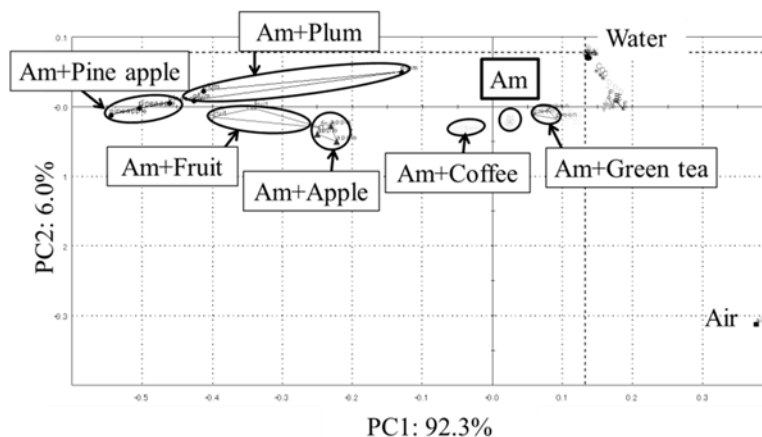


Fig. 9 Evaluation of odours of Aminoleban® EN (Am) with flavoured powders using the electronic nose system (n=3)

## 小括

1) アミノレバン®EN 配合散懸濁液の苦味は、酸味を呈する果実系の専用フレーバーにより効果的に抑制されるが、専用フレーバー添加の有無にかかわらず、アミノレバン®EN 配合散懸濁液の温度を低くすることによっても苦味は有意に抑制されることが明らかになった。甘味、酸味、低温は、BCAA 混合溶液の苦味抑制に重要な要素であることが示唆された。さらに、専用フレーバーの甘味は低温時には抑制されるが、酸味は低温時にも抑制されなかったことから、酸味と低温による苦味抑制の相加効果が期待された。

2) アミノレバン®EN 配合散の不快なおいには、甘味や酸味を想起させる専用フレーバーにより抑制されることをヒト官能試験より明らかにした。また、本検討で用いたにおいセンサは、ヒトの嗅覚と同程度のおい感度を示すことを明らかにした。専用フレーバーのうちパイナップル味ミックスが最もアミノレバン®EN 配合散懸濁液のおいをマスキングすることを、ヒト官能試験とおいセンサを用いた評価より明らかにした。

## 第2章 ベシケア®錠, ベシケア®OD 錠粉碎時の粉碎程度が及ぼす苦味への影響<sup>20)</sup>

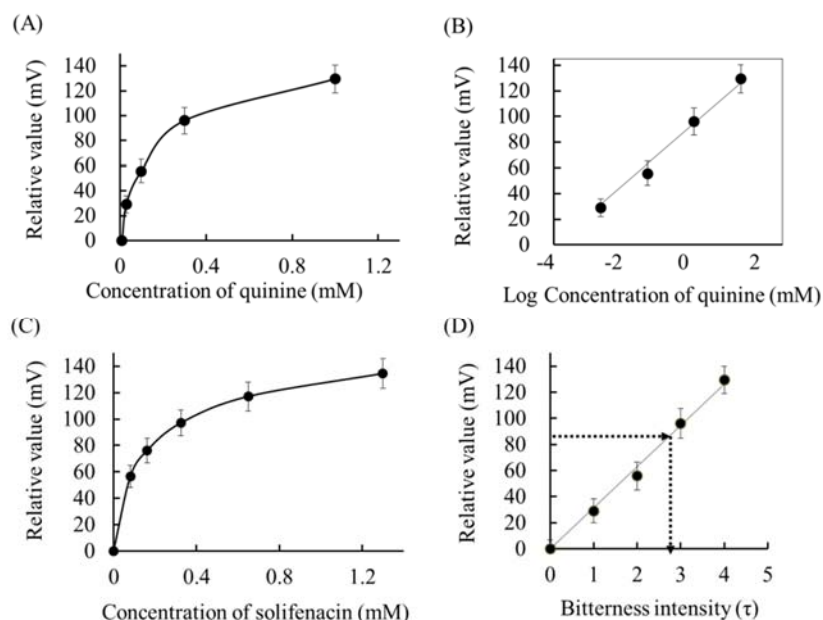
錠剤は、服用時に速やかに嚥下され、口腔内に広がることはないため服用性に味が影響することはほとんどない。しかし、嚥下困難な患者や用量調整が必要な小児に対して錠剤が粉碎される場合は、服用時に口腔内に広がり、散剤同様、服用性に影響を与える可能性がある。過活動膀胱治療剤ベシケア®錠は、強い苦味を呈するソリフェナシンコハク酸塩を主薬とし、小児の夜尿症に用いるために錠剤が粉碎されることがあり、その苦味は服用性に影響する。2006年に承認販売されたベシケア®錠に引き続き、2010年にはベシケア®口腔内崩壊錠(OD錠)が承認販売された。ベシケア®OD錠は、薬物コアに塩析層と水侵入量制御層を被覆した機能性微粒子を含むため、その塩析効果を利用した薬物溶出ラグタイムによる苦味マスキングシステムが構築されている<sup>21-24)</sup>。しかし、このベシケア®OD錠を粉碎した場合には機能性微粒子が破壊され、ベシケア®錠同様に苦味を呈する可能性がある。本章ではベシケア®錠、ベシケア®OD錠を粉碎した場合の苦味について評価した。

### 第1節 味覚センサを用いたソリフェナシンコハク酸塩の苦味評価

味覚センサ SA402B (インテリジェントセンサーテクノロジー株式会社) を用いて苦味評価を行った<sup>25)</sup>。舌を模倣した脂質膜センサを基準液 (0.3 mM 酒石酸を含む 30 mM KCl) に浸して膜電位 ( $V_r$ ) を測定後、センサを

サンプルに浸して膜電位 ( $V_s$ ) を測定し、膜電位変化 ( $V_s - V_r$ ) をセンサ出力値 (Relative value) とした。苦味の標準物質であるキニーネ塩酸塩水溶液 (0.03, 0.10, 0.30, 1.00 mM:それぞれ苦味強度  $\tau$  1, 2, 3, 4)<sup>26, 27)</sup> は、塩基性苦味膜センサ AC0 に濃度依存的に応答した (Fig. 10 (A))。味覚は対象物質の濃度の対数に比例するというウェーバー・フェヒナーの法則<sup>28)</sup>に従い、センサ出力値はキニーネ塩酸塩の濃度の対数に比例した ( $r = 0.973$ , Pearson's correlation test) (Fig. 10 (B))。一方、ベシケア®錠の溶解液 (ソリフェナシンコハク酸塩濃度 0.08, 0.32, 0.65, 1.30 mM) を AC0 膜センサで測定した結果、

キニーネ塩酸塩水溶液同様、ソリフェナシンコハク酸塩の濃度依存的なセンサ出力値が得られた (Fig. 10 (C))。キニーネ塩酸塩水溶液の苦味強度と AC0 センサ出力値の関係は Fig. 10 (D) に表され、(AC0 センサ出力値) =  $3.581 \times$  (苦味強度) という回帰式が得られた。以下の検討では、この式にセンサ出力値を代入し、ソリフェナシンコハク酸塩による苦味強度を予測した (予測苦味強度)。ベシケア®錠は、通常、成人の過活動膀胱患者には 1 日 1 回 1 錠 (ソリフェナシンコハク酸塩 5 mg) が適応されるが、小児には半錠 (ソリフェナシンコハク酸塩 2.5 mg) 前後が用いられる。ヒトの苦味閾値である  $\tau$  1 と比較して、ソリフェナシンコハク酸塩 2.5 mg/20 mL (0.32 mM) の予測苦味強度は約  $\tau$  3 であり、強い苦味を呈することが予測された。



**Fig. 10** AC0 taste sensor output (relative value) of quinine hydrochloride (A), correlation between logarithm of quinine hydrochloride concentration and AC0 taste sensor output (relative value) (B), AC0 taste sensor output (relative value) of solifenacin (C), and correlation between bitterness score of quinine hydrochloride and AC0 taste sensor output (relative value) (D)  $n=4$ , mean  $\pm$  S.D.,  $r_s=0.985$  (Spearman's test) (B, D).



## 第2節 味覚センサを用いたベシケア®錠、ベシケア®OD錠粉砕試料の苦味評価

ベシケア®錠 5 mg を、100  $\mu\text{m}$  のふるいを通過する程度に粉砕した試料を CTS (Conventional Tablet Crushed Strongly), ベシケア®錠 5 mg を、500  $\mu\text{m}$  のふるいを通過し 100  $\mu\text{m}$  のふるいを通過しない程度に粉砕した試料を CTL (Conventional Tablet Crushed Lightly), ベシケア®OD錠 5 mg を、100  $\mu\text{m}$  のふるいを通過する程度に粉砕した試料を ODS (OD Tablet Crushed Strongly), ベシケア®OD錠 5 mg を、500  $\mu\text{m}$  のふるいを通過し 100  $\mu\text{m}$  のふるいを通過しない程度に粉砕した試料を ODTL (OD Tablet Crushed Lightly) とし、各試料の簡易溶出試験を行った<sup>29)</sup>。すなわち恒温振とう槽で 37°C に保った精製水 40 mL を入れたビーカーを 25 rpm で振とうさせ、精製水中に各錠剤 1 錠分の粉砕試料 (CTS, CTL, ODS, ODTL) を投入してから 5, 10, 30, 60, 90, 120 秒後に 0.45  $\mu\text{m}$  フィルターでろ過した。簡易溶出試験より得られた各試料を、味覚センサ SA402B の AC0 膜を用いて測定した。CTS, CTL, ODS は、簡易溶出試験 5 秒後には予測苦味強度は約  $\tau$  3 であることが予測されたが、ODTL は、簡易溶出試験 120 秒後でも  $\tau$  2 未満を保っていた (Fig.11)。ベシケア®錠は粉砕時にその粉砕程度に影響されずに苦味を呈するが、ベシケア®OD錠は、粒径 100  $\mu\text{m}$  以上 500  $\mu\text{m}$  未満となるように粉砕する場合、粒径 100  $\mu\text{m}$  未満となるように粉砕する場合と比較して苦味が少ないことが示唆された。

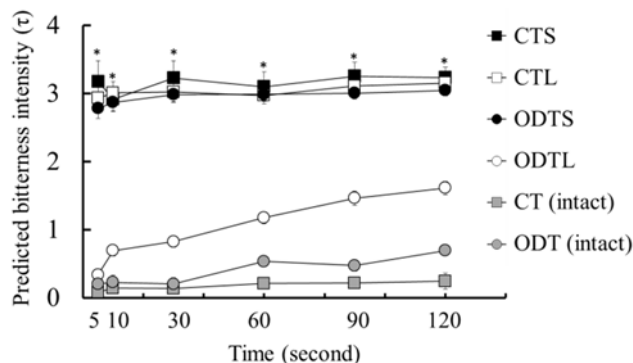


Fig. 11 Predicted bitterness intensity ( $\tau$ ) of Vesicare®; CT(intact), ODT (intact), CT crushed strongly (CTS), CT crushed lightly (CTL), ODT crushed strongly (ODTS), ODT crushed lightly (ODTL)

\* $p < 0.05$  vs CT (intact) (Scheffé's test)  $n=4$ , mean $\pm$ S.D.

また、CTL, ODTL を、定性的な味評価に有用である味覚センサ ASTREE (アルファ・モス・ジャパン株式会社) で測定した。このセンサは、CHEMFET (化学的電界効果トランジスタ) 技術に基づく電気化学センサであり、7 本のセンサの組み合わせによるパターンによって味を識別する。各センサ応答値から Alpha Soft を用いて主成分分析したマップ上で濃度依存的な味の方向を示すことができ、マップされた各サンプル間の距離 (ユークリッド距離) が小さいほど、味が類似していると判断できる<sup>29)</sup>。主成分分析マップ (Fig.12 (A)) 上で、キニーネ塩酸塩水溶液 (0.03, 0.10, 0.30 mM) は、濃度依存的に右方向に位置がシフトしたことから、苦味の向きはマップ上の右方向であることが示唆された。CTL は、簡易溶出試験後の時間にかかわらず、苦味強度  $\tau$  3 に相当するキニーネ塩酸塩水溶液 0.30 mM に近い位置を示した。一方 ODTL は、5 秒後の試料は苦味強度  $\tau$  1 に相当するキニーネ塩酸塩水溶液 0.03 mM に近い位置を示し、120 秒後の試料でも苦味強度  $\tau$  2 に相当するキニーネ塩酸塩水溶液 0.10 mM に近い位置を示した。このことから、粒径が 100  $\mu\text{m}$  以上 500  $\mu\text{m}$  未満となるように粉砕する場合、ベシケア®OD錠はベシケア®錠よりも、粉砕時の苦味が少ないことが示唆された。

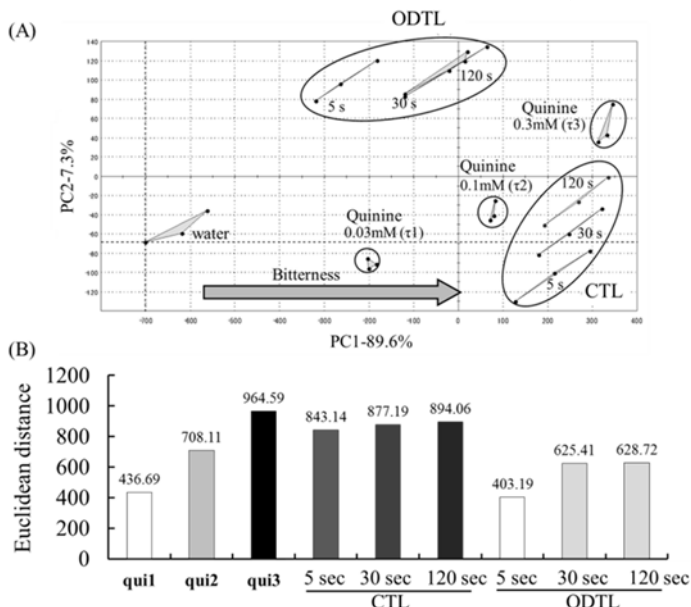
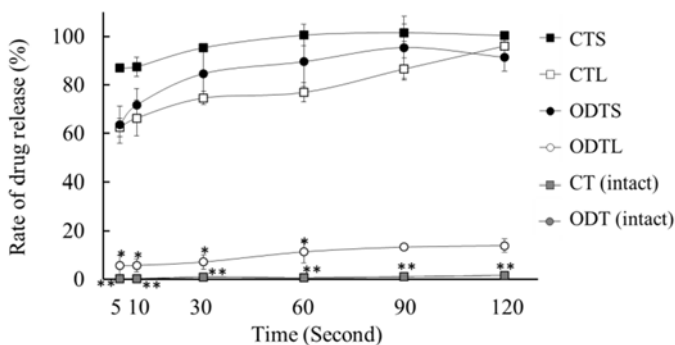


Fig. 12 Comparison of 5, 30 and 120 s samples of CT and ODT crushed lightly (CTL and ODTL) using the taste sensor  $\alpha$ -ASTREE

(A): Principal component analysis (PCA). (B): Euclidean distance from water.  $n=3$ .

### 第3節 ベシケア®錠, ベシケア®OD錠粉砕試料の薬物溶出率の測定

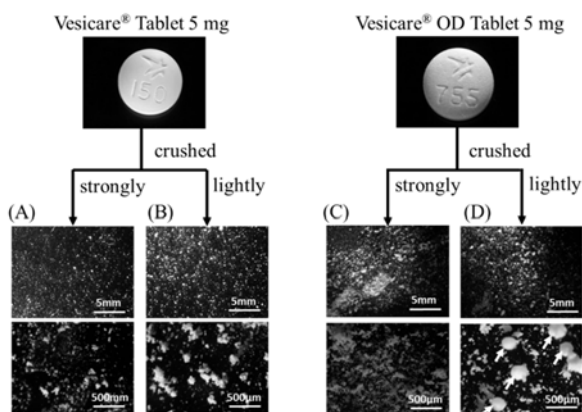
本章第2節で行った簡易溶出試験後のろ液試料中のソリフェナシンコハク酸塩の濃度をHPLCにて測定した。移動相には、pH 3に調整した0.1% Triethylamineを含む10 mMリン酸二水素カリウム溶液とアセトニトリルを体積比 60:40で混合した試料を用い、4.6 mm×250 mmのカラム (Capcell Pak C18 UG120, 資生堂), 温度 25°C, 流速 1 mL/min, 測定波長 210 nmにて測定した。CTSは5秒後ですでに80%以上の溶出率を示したことにに対し、ODTLは、薬物溶出が抑制されており、120秒後でも20%未満の薬物溶



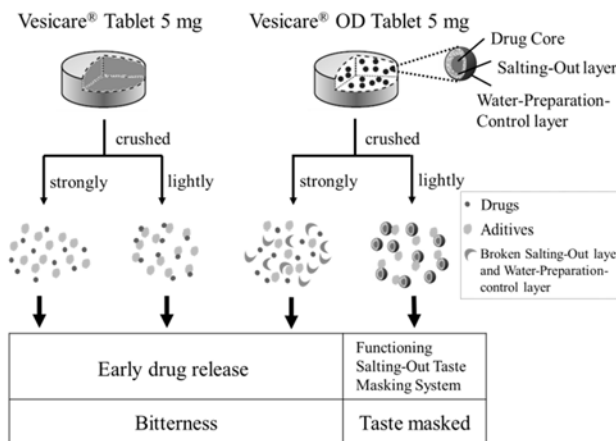
**Fig. 13 Serial evaluation of solifenacin release from Vesicare®; CT (intact), ODT (intact), CT crushed strongly (CTS), CT crushed lightly (CTL), ODT crushed strongly (ODTs), ODT crushed lightly (ODTL)**

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs CTS (Scheffe's test). n=5, mean ± S.D.

すなわち、ベシケア®OD錠は、粒径 100 µm 以上 500 µm 未満となるように粉砕することにより、粒径 100 µm 未満となるように粉砕する場合と比較して薬物溶出が抑制できることが明らかになり、このことが苦味抑制に寄与することが示唆された (Fig. 13). これらの粉砕時の粒子の形状を電子顕微鏡で観察したところ、ODTL では、約 200 µm の球状の粒子が確認された (Fig. 14). ベシケア®OD錠の製造工程は、機能性微粒子工程と WOWTAB 工程から成り立っているが、微粒子工程では塩析効果を示す苦味マスキング技術によるコーティングが施されている<sup>21-24</sup>. 粒径が 100 µm 未満となるように粉砕した場合はこのコーティングが破壊されて薬物が放出するが、粒径 100 µm 以上 500 µm 未満となるように粉砕する場合はコーティング微粒子が保たれていることが明らかになった (Fig. 15).



**Fig. 14 Particle size and morphology of crushed Vesicare® tablets viewed microscopically**  
CTS (A), CTL (B), ODTs (C), ODTL (D).



**Fig. 15 Summary of the study**

Lightly crushed ODT would be prevented the expression of bitterness because of functioning the salting-out taste masking system.

#### 小括

ベシケア®錠を粉砕した場合は、粉砕程度にかかわらず主薬のソリフェナシンの溶出により口腔内で強い苦味を呈する可能性が示唆された。一方、ベシケア®OD錠は、粒径が 100 µm 未満となるように粉砕すると微粒子コーティングが破壊されるが、粒径 100 µm 以上 500 µm 未満となるように粉砕する場合にはコーティングが保たれ、口腔内での薬物溶出に伴う苦味が抑制され得ることが明らかになった。

### 第3章 ムコスタ®点眼液 UD2%点眼後の苦味抑制に有効な飲食物の探索<sup>30)</sup>

散剤や錠剤等の内服薬は、その味が服用性に大きく影響するが、点眼剤も、点眼後に鼻涙管を通過して咽頭部に達するときに味を呈することがあり、強い苦味を呈する薬物を含有する点眼剤使用時の点眼後の苦味は、患者のコンプライアンス低下の原因となりうる。ムコスタ®点眼液 UD2%は、点眼液の主成分であるレバミピドが鼻涙管を通過して咽頭部で苦味を呈することが知られており、インタビューフォームには臨床試験で点眼後 670 例中 105 例 (15.7%) が苦味を示したことが記載されている。しかしこの苦味に対する有効な抑制方法についての報告はない。本章では、これまでに当研究室で経口製剤の苦味予測に利用してきた味覚センサを用いて、レバミピドの苦味を効果的に抑制する飲食物を探索することを目的とした。

#### 第1節 レバミピドの苦味評価に適した味覚センサ膜の選択

はじめに、レバミピドの苦味を評価するセンサ膜を選択するため、酸性苦味・渋味に応答する脂質膜 C00 膜、AE1 膜を用いて、リン酸緩衝生理食塩液 (PBS) を溶媒として調製したレバミピド溶液 (62.5, 125, 250, 500  $\mu\text{g/mL}$ ) を、味覚センサ SA402B で測定した。レバミピド溶液は、AC0 膜、AN0 膜、C00 膜には応答を示さなかったが、AE1 膜には濃度依存的に応答した (Fig.16)。味覚 (味強度) は対象物質の濃度の対数に比例するというウェーバー・フェヒナーの法則に基づき、レバミピドの濃度の対数と AE1 センサ出力値が相関することを確認した ( $r = -0.988$ , Pearson's correlation test)。これより、レバミピドの苦味は AE1 膜を用いて評価することが示唆された。以下の検討では AE1 膜を用いてレバミピドの苦味を評価することとした。

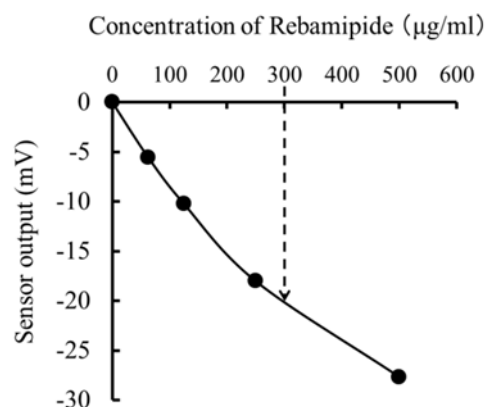
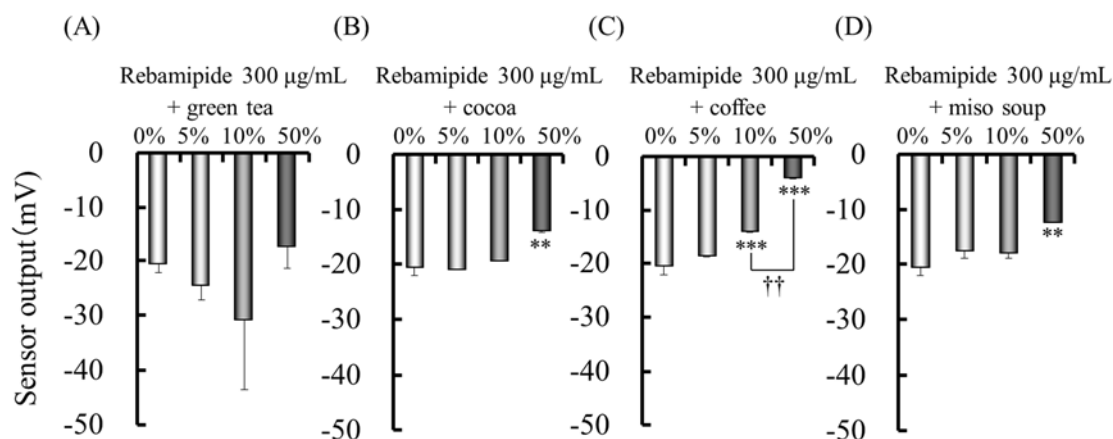


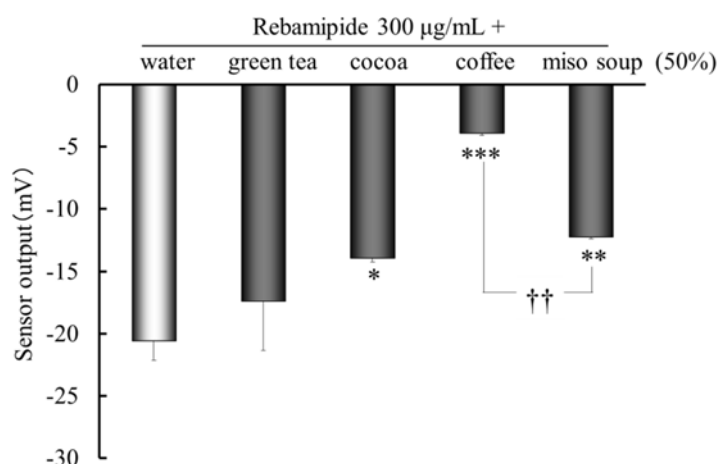
Fig. 16 AE1 taste sensor output of rebamipide  
 $n=3$ , mean  $\pm$  S.D.

#### 第2節 味覚センサを用いたレバミピドの苦味に及ぼす飲食物の影響の評価

ムコスタ®点眼液 UD2%中にはレバミピドは約 300  $\mu\text{g/mL}$  溶解していることが HPLC 法により確認されたため、本検討ではレバミピド溶液 300  $\mu\text{g/mL}$  の苦味について、飲食物による苦味抑制効果の評価を行った。飲食物として、市販の緑茶 (生茶; キリン株式会社), ココア (バンホーテンココアクオリティーテイスト; 株式会社明治), コーヒー (ボス贅沢微糖; サントリーホールディングス株式会社), 味噌汁 (あさげ; 株式会社永谷園) を用いた。600  $\mu\text{g/mL}$  のレバミピド溶液と 10, 5, 1 倍希釈液を体積比 1:1 の割合で混合した試料 (最終濃度:レバミピド 300  $\mu\text{g/mL}$ , 各飲食物 5%, 10%, 50%) について、味覚センサ AE1 膜を用いた測定を行った。苦味抑制評価には、飲食物単独のセンサ出力値を基準とした補間差分値を用いた。各飲食物を、最終濃度 50%となるようにレバミピド溶液 (最終濃度 300  $\mu\text{g/mL}$ ) と混合した場合、緑茶を混合したレバミピド溶液の補間差分値は、レバミピド溶液のセンサ出力値とほぼ同等の値を示したが、味噌汁, ココア, コーヒーをそれぞれ混合したレバミピド溶液の補間差分値は、レバミピド溶液のセンサ出力値と比較して有意に低い値を示した (Fig. 17)。各飲食物 (最終濃度 50%) を混合したレバミピド溶液の補間差分値と、レバミピド溶液のセンサ出力値を比較した結果、コーヒー, 味噌汁, ココア, 緑茶の順に、これらはレバミピド溶液のセンサ出力値を抑制することが明らかになった (Fig. 18)。



**Fig. 17** AE1 taste sensor output (vs each refreshments as control) of rebamipide (300 µg/mL) mixed with green tea (A), cocoa (B), coffee (C), miso soup (D) (0, 5, 10, 50%)  
 \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs control (0%), ††p<0.01 (Tukey test). n=3, mean ± S.D.

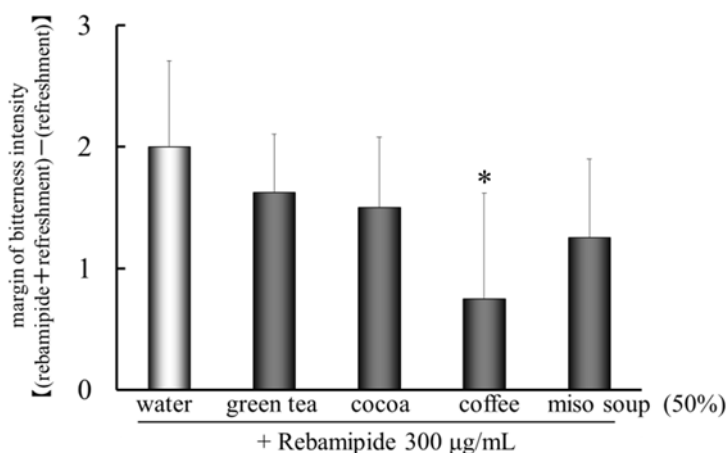


**Fig. 18** AE1 taste sensor output (vs each refreshments as control) of rebamipide (300 µg/mL) mixed with 50% refreshments  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs control (water), ††p<0.01 (Tukey test). n=3, mean ± S.D.

### 第3節 ヒト官能試験によるレバミピドと飲食物混合試料の苦味評価

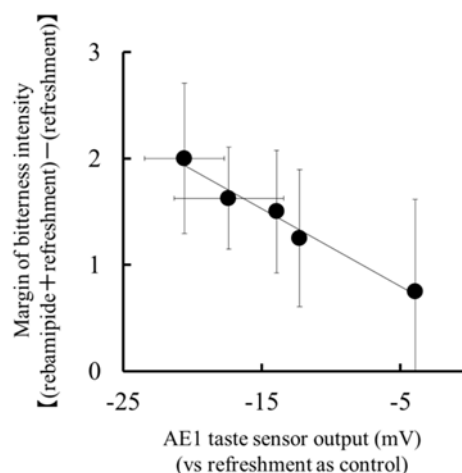
ヒト官能試験により、レバミピドの苦味と飲食物による苦味抑制効果の評価を行った。苦味の標準物質であるキニーネ塩酸塩水溶液 0.01, 0.03, 0.10, 0.30 mM の苦味をそれぞれ苦味強度  $\tau$  0, 1, 2, 3 とした。パネラー (4 名) は、苦味強度  $\tau$  0~3 のキニーネ塩酸塩水溶液を各 2 mL 口に 5 秒間含み、苦味を記憶した。次に、試験サンプルを各 2 mL 口に含み、苦味強度を評価した。試験サンプルは、レバミピド溶液 600 µg/mL と各飲食物 (希釈なし) を体積比 1:1 で混合した試料 (最終濃度:レバミピド 300 µg/mL, 各飲食物 50%) とした。ヒト官能試験は、武庫川女子大学倫理委員会の承認を得た後に行った (受付番号 12-37)。ヒト官能試験の結果、レバミピド溶液の苦味強度は  $\tau 2.00 \pm 0.70$  であった。各飲食物を混合したレバミピド溶液の苦味強度は、緑茶混合液では  $\tau 2.50 \pm 0.41$ , ココア混合液では  $\tau 2.00 \pm 0.00$ , コーヒー混合液では  $\tau 1.88 \pm 0.25$  であった。各飲食物を混合

したレバミピド溶液の苦味強度と各飲食物のみの苦味強度の差は、飲食物が緑茶の場合  $1.63 \pm 0.48$ 、ココアの場合  $1.50 \pm 0.58$ 、コーヒーの場合  $0.75 \pm 0.87$ 、味噌汁の場合  $1.25 \pm 0.65$  であった (Fig. 19). 味覚センサから得られた各飲食物を混合したレバミピド溶液の補間差分値と、官能試験による苦味強度 ( $\tau$ ) の差[飲食物を混合したレバミピド溶液の苦味強度 ( $\tau$ ) - 飲食物 (50%) の苦味強度 ( $\tau$ )] の間には高い相関が認められた ( $r = -0.989$ , Pearson's correlation test) (Fig. 20).



**Fig. 19 Bitterness intensity of rebamipide with refreshments by human sensation test**

\* $p < 0.05$  vs control (water) (Tukey test).  $n=3$ , mean  $\pm$  S.D.



**Fig. 20 Correlation between bitterness intensity of rebamipide with refreshments by human sensation test and taste sensor**

本検討で用いた4種の飲食物のうち、コーヒーが最もレバミピドの苦味を抑制する可能性が示された。苦味は基本的に忌避されるが、カフェインの苦味は適度な濃度であればヒトに嗜好されるという性質をもつ<sup>31)</sup>。本検討におけるヒト官能試験の結果、コーヒー自体が苦味を有し、コーヒーと混合したレバミピド溶液の苦味強度とコーヒー単独の苦味強度の差が1未満であったことから、レバミピドの苦味はコーヒーの嗜好される苦味により効果的にマスキングされることが考えられた。

以上、ムコスタ®点眼液 UD2%点眼後のレバミピドによる苦味を軽減する飲食物として、本検討で用いた4種の飲食物の中ではコーヒーが最も有効であることが示された。

## 小括

ムコスタ®点眼液 UD2%の主薬であるレバミピドの苦味は味覚センサ AE1 を用いて測定しうることを示した。ムコスタ®点眼液 UD2%に溶解しているレバミピドと同等濃度である 300 µg/mL のレバミピド溶液の AE1 センサ応答値は、緑茶、ココア、コーヒー、味噌汁のうち、コーヒーによって最も抑制されることを明らかにした。さらに、ヒト官能試験より、レバミピドと飲食物を混合した試料と飲食物単独の試料の苦味の差はコーヒーが最も小さく、レバミピドの苦味はコーヒーの苦味によりマスキングされることが考えられた。レバミピドの苦味に及ぼす飲食物の影響についての味覚センサ測定結果とヒト官能試験結果の間には高い相関が認められた。以上、ムコスタ®点眼液 UD2%点眼時には、コーヒーを飲用することにより点眼後のレバミピドによる苦味を軽減しうることを示した。

## 総括

本研究では、医薬品臨床使用時の服用性について評価し、その改善策を検討して以下の結果を得た。

(1) アミノレバン®EN 配合散の苦味は、酸味を呈する果実系の専用フレーバー（アップル味ミックス、フルーツ味ミックス、プラム味ミックス、パイナップル味ミックス）により効果的に抑制されるが、専用フレーバーの有無にかかわらず、アミノレバン®EN 配合散懸濁液の温度を低くすることによっても苦味は有意に抑制されることを明らかにした。さらに酸味と低温を組み合わせることにより、相加的な苦味抑制効果が得られることが示唆された。以上、アミノレバン®EN 配合散服用時には、酸味のある専用フレーバーを選択し、懸濁液を冷やして服用することが、服用時の不快な苦味を軽減するために最も効果的であることを明らかにした。

(2) アミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおいは不快感を与えることが示唆され、服用性を悪くする要因となることが考えられた。アミノレバン®EN 配合散のにおいは、甘味や酸味を想起させる専用フレーバーにより抑制されることを明らかにした。また、においセンサはヒトの嗅覚と同程度のにおい感度を示すことを明らかにした。専用フレーバーのうち、パイナップル味ミックスが最もアミノレバン®EN 配合散懸濁液のにおいをマスキングすることを、ヒト官能試験とにおいセンサを用いた評価より明らかにした。

(3) ベシケア®錠、ベシケア®OD 錠粉碎時の苦味について、ベシケア®錠は、粉碎程度にかかわらず苦味を呈することを示した。一方ベシケア®OD 錠は、粒径 100 µm 以上 500 µm 未満となるように粗く粉碎する場合、薬物コアを含む微粒子コーティングは破壊されず苦味マスキングシステムが保たれることを明らかにした。

(4) ムコスタ®点眼液 UD2%点眼後の苦味抑制に有効な飲食物の探索を行うため、ムコスタ®点眼液 UD2%の主薬であるレバミピドの苦味を、味覚センサを用いて評価した。レバミピドの苦味は味覚センサ AE1 を用いて評価しうることが示唆され、このセンサを用いた苦味評価とヒト官能試験結果より、レバミピドの苦味はコーヒーの味によりマスキングされる可能性を明らかにした。

アミノレバン®EN 配合散のように、服用時に口腔内に広がる散剤の味は服用性に大きく影響する。服薬コンプライアンスを高めるためには、薬剤師側から、薬剤の効果だけでなく、フレーバーの添加や服用時の懸濁液温度に注意することで、製剤の苦味を軽減できること等、服薬上の工夫についての情報提供を行うことが必要である。またベシケア®OD 錠の例のように、錠剤の粉碎程度が服薬時の苦味の程度に影響することがあり、薬剤師の調剤上の工夫が患者の服用性向上に貢献しうる。さらに、散剤や錠剤等の内服薬だけでなく、ムコスタ®点眼液 UD2%のような点眼剤も、点眼後に苦味を呈することがある。薬剤師はこのような薬剤情報を把握しておく必要があり、さらにその対処法を提案できることが望まれる。

医薬品臨床使用時の服用性に及ぼす諸因子について評価した本研究から得られた情報が、薬剤師に活用されることにより、患者の服薬コンプライアンス向上が期待され、医薬品の適正使用への貢献に繋がると考える。

## 参考文献

- 1) Tensho M, Saitoh K, Hashimoto Y, Sawa Y, *日病薬誌*, **44**, 767-769 (2008)
- 2) Natori N, Hanawa K, Suzuki M, Hanawa T, Oguchi T, *Jpn. J Pharm Health Care Sci*, **34**, 289-296 (2008)
- 3) Ito A, *医療薬学*, **38**, 414-422 (2012)
- 4) Ohtani A, Kinoshita K, Nabeshima S, Kinoshita M, Kim SH, Akimoto Y, Shikata M, Kimura N, Izawa S, Sasase N, Nakao K, Kim KI, Kim SR, Yamaoka Y, Tanaka K, *日病薬誌*, **42**, 633-636 (2006)
- 5) Tsuji S, Kaneko Y, Doyama H, *Frontier in Gastroenterology*, **17**, 94-101 (2012)
- 6) Milani G, Ragazzi M, Simonetti GD, Ramelli GP, Rizzi M, Bianchetti MG, Fossali EF, *Br J Clin Pharmacol*, **69**, 204-206 (2010)
- 7) 西浦希, *薬剤学*, **72**, 30-34 (2012)
- 8) Urashima H, Takeji Y, Okamoto T, Fujisawa S, Shinohara H, *J Ocul Pharmacol Ther*, **28**, 264-270 (2012)
- 9) Yokoi N, Tsubota K, *あたらしい眼科*, **29**, 291-297 (2012)
- 10) Haraguchi T, Yoshida M, Hazekawa M, Uchida T, *Chem Pharm Bull*, **59**, 536-540 (2011)
- 11) Haraguchi T, Yoshida M, Uchida T, *J Pharm Pharmacol*, **65**, 503-511 (2013)
- 12) Miyanaga Y, Mukai J, Mukai T, Odomi M, Uchida T, *Chem Pharm Bull*, **52**, 490-493 (2004)
- 13) Kadohisa M, Rolls ET, Verhagen JV, *Neuroscience*, **127**, 207-221 (2004)
- 14) Mukai J, Tokuyama E, Ishizaka T, Okada S, Uchida T, *Chem Pharm Bull*, **55**, 1581-1584 (2007)
- 15) Katsuragi Y, Mitsui Y, Umeda T, Otsugi K, Yamasawa S, Kurihara K, *Pharm Res*, **14**, 720-724 (1997)
- 16) Indow T, *Jpn Psychol Res*, **8**, 136-150 (1966)
- 17) Ohmori S, Ohno Y, Makino T, Kashihara T, *Eur J Pharm Biopharm*, **59**, 289-297 (2005)
- 18) Kataoka M, Yoshida K, Miyanaga Y, Tsuji E, Tokuyama E, Uchida T, *Int J Pharm*, **305**, 13-21 (2005)
- 19) Kataoka M, Miyanaga Y, Tsuji E, Uchida T, *Int J Pharm*, **279**, 107-114 (2004)
- 20) Haraguchi T, Miyazaki A, Yoshida M, Uchida T, *J Pharm Pharmacol*, **65**, 980-987 (2013)
- 21) Yoshida T, Tasaki H, Maeda A, Katsuma M, Sako K, Uchida T, *J Control Release*, **131**, 47-53 (2008)
- 22) Yoshida T, Tasaki H, Maeda A, Katsuma M, Sako K, Uchida T, *Chem Pharm Bull*, **56**, 1579-1584 (2008)
- 23) Tasaki H, Yoshida T, Maeda A, Katsuma M, Sako K, *Int J Pharm*, **376**, 13-21 (2009)
- 24) Kobayashi M, Tasaki H, Yoshida T, Kamiya T, Ito A, Sako K, *Pharm Tech Japan*, **27**, 1767-1771 (2011)
- 25) Toko K, *Biosensors & Bioelectronics*, **13**, 701-709 (1998)
- 26) Uchida T, Tanigake A, Miyanaga Y, Matsuyama K, Kunitomo M, Kobayashi Y, Ikezaki H, Taniguchi A, *J Pharm Pharmacol*, **55**, 1479-1485 (2003)
- 27) Tsuji E, Uchida T, Fukui A, Fujii R, Sunada H, *Chem Pharm Bull*, **54**, 310-314 (2006)
- 28) Dehaene S, *Trens Cogn Sci*, **7**, 145-147 (2003)
- 29) Tokuyama E, Matsunaga C, Yoshida K, Mifsud JC, Irie T, Yoshida M, Uchida T, *Chem Pharm Bull*, **57**, 382-387 (2009)
- 30) 原口 珠実, 宮崎 愛里, 吉田 都, 内田 享弘, *あたらしい眼科*, **30**, 1619-1622 (2013)
- 31) 北田 亮, 藤戸 洋聡, 呉 性姫, 林 由佳子, *日本味と匂学会誌*, **17**, 237-240 (2010)