グリクラジドの溶出挙動に及ぼす経腸栄養療法に使用する 半固形化水の粘度およびパドル回転数の影響

名徳倫明^{*1}, 長野明穂¹, 巖西 真¹, 松山達登¹, 岩本千晶², 田河みゆき²
瀬名波宏昌², 安座間 隆², 浦嶋庸子¹, 廣谷芳彦¹
大阪大谷大学薬学部臨床薬剤学講座¹, 市立池田病院NST²

Influences of Paddle Rotation Speed and Viscosity of Semi-solidified Water Used for Enteral Nutrition Therapy on Dissolution Behavior of Gliclazide

Michiaki Myotoku^{*1}, Akiho Nagano¹, Makoto Iwanishi¹, Tatsuto Matsuyama¹, Chiaki Iwamoto²,
Miyuki Tagawa², Hiromasa Senaha², Takashi Azama², Yoko Urashima¹ and Yoshihiko Hirotani¹
*Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University¹,
Nutrition Support Team, Ikeda Municipal Hospital²*

〔 Received January 29, 2013 〕
〔 Accepted July 5, 2013 〕

The dissolution behavior of drugs may alter depending of the type of semi-solidified material. We investigated differences in changes in the viscosity due to the characteristics of semi-solidified materials, and analyzed the dissolution behavior of drugs mixed with semi-solidified water at various viscosities and paddle rotation speeds.

Semi-solidified pure water by 7 semi-solidifiers was adjusted to about 8,000 mPa·s, and viscosity changes were measured using a cone-plate rotational viscometer. In addition, dissolution tests of drugs mixed with semi-solidified water were performed employing the paddle method. The sample viscosity was set at 2,000, 4,000, and 8,000 mPa·s. The rotation speed of the test was set at 50 rpm for samples with a viscosity of 2,000 and 4,000 mPa·s, and at 50 and 100 rpm for samples with a viscosity of 8,000 mPa·s.

Seven types of semi-solidified water showed a non-Newtonian flow and similar viscosity changes. On the dissolution test, drugs mixed with semi-solidified water containing starch as the main ingredient were rapidly eluted at all viscosities and paddle rotation speeds, and about 100% dissolution was observed. The dissolution rate of drugs mixed with semi-solidified water containing polysaccharide thickener was low under all conditions, and the dissolution behavior was markedly different between samples with 4,000 and 8,000 mPa·s viscosity.

It is suggested that, for the semi-solidified material to elute a drug by mixing with semi-solidified water, a material containing starch as the main ingredient is the most appropriate because starch is eluted at a high rate within a short time and less influenced by the pH and viscosity.

Key words — semi-solidified material, dissolution test, viscosity, rotation speed

緒 言

栄養療法は、その投与経路により静脈栄養法、経腸栄養法に大別される。そのなかで嚥下障害などで経口摂取困難であるが腸管機能が温存されている場合は経管栄養法が推奨されている。¹⁾ 経皮内視鏡胃瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG) は、Gauderer らにより報告²⁾ されて以来、

経口困難で長期に経腸栄養が必要になった症例において、その簡便性・安全性の確立に伴い高い評価を得ている。³⁾ また、Nutrition Support Team (NST) の普及とともに経管栄養法を受けている患者が急速に増加している。その一方で、経管栄養法の施行患者では誤嚥性肺炎や下痢等の合併症も問題となっている。⁴⁾ 近年、栄養剤を半固形化の形状にすることでこれら合併症の予防や褥瘡の

* 大阪府富田林市錦織北3-11-1

改善が認められるなどの多くの報告がある。⁵⁻¹²⁾ しかし、半固形化栄養剤は、液体栄養剤に比べ水分含有率が少ないので、半固形化栄養剤に水分を補給すると、半固形化栄養剤の粘度が低下する。そのため、食道逆流が危惧される症例には追加する水分も半固形化で注入することが望ましい。一方、投薬時に粉碎した薬剤（粉碎薬）を半固形化材を使用して半固形化した精製水（半固形化水）に混和して投与している施設も見受けられる。我々は、合併症を予防したと報告された粘度である 20,000 mPa・s（単一円筒形回転粘度計による測定）^{9, 13)} の半固形化水に粉碎薬を混和した薬剤の溶出挙動に及ぼす影響を検討した結果、一部の半固形化水では溶出が遅延することを報告した。¹⁴⁾ 近年の報告では、20,000 mPa・s の粘度より低い粘度でも合併症が予防されるとの報告もされている。^{15, 16)}

そこで今回、半固形化水を胃瘻患者での医薬品投与において使用することを目的として、市販されている 7 種類の半固形化材を使用した半固形化水の粘度物性を測定し、モデル薬物としてスルフォニル尿素系の血糖降下薬であるグリクラジド錠を用いて、各種半固形化水に混和した薬剤の溶出挙動を種々の粘度および回転速度において検討した。

方 法

1. 試料と調製法

使用した半固形化材とその主要原材料名を表 1 に示した。半固形化材は、トロメリン® 顆粒（(株)三和化学研究所：A 材）、トロメリン® Hi（(株)三和化学研究所：B 材）、トロメリン® Ex（(株)三和化学研究所：C 材）、トロメイク® SP（(株)明治：D 材）、つるりんこ（(株)クリニコ：E 材）、ネオハイトロミールⅢ（(株)フードケア：F 材）、ソフティア S（ニュートリー(株)：G 材）の 7 種類を使用した。

各種半固形化水は、ずり速度 1 sec⁻¹ で回転開始 1 分後の粘度が 2,000, 4,000, 8,000 mPa・s となるように各種半固形化材に精製水を加えて調整した。表 2 に各粘度の調整に使用した精製水 100 mL 中の半固形化材の添加量を示した。

溶出試験に使用した薬剤は、グリクラジド錠（グリミクロン® 錠 40 mg、大日本住友製薬(株)）とした。粉碎薬は、グリクラジド錠 1 錠を乳鉢中で粉碎し塊がないことを確認した後、乳糖（健栄製薬(株)）0.3 g を賦形し混合したものを使用した。半固形化水に混和した薬剤は、各種半固形化水を 10 mL 秤取し、粉碎薬を混和したものをを用いた。

表 1 各半固形化材の主成分

半固形化材	商品名	主 成 分
A	トロメリン® 顆粒	デキストリン, 加工デンプン
B	トロメリン® Hi	デキストリン, 増粘多糖類 (キサンタンガム・グアガム)
C	トロメリン® Ex	デキストリン, 増粘多糖類 (キサンタンガム・グアガム), 加工デンプン, 塩化カリウム
D	トロメイク® SP	デキストリン, 増粘多糖類 (キサンタンガム・グアガム), 塩化カリウム
E	つるりんこ	デキストリン, 増粘多糖類 (キサンタンガム), クエン酸三ナトリウム, 乳酸カルシウム
F	ネオハイトロミールⅢ	デキストリン, 増粘多糖類 (キサンタンガム), pH 調整剤
G	ソフティア S	デキストリン, 増粘多糖類 (キサンタンガム), pH 調整剤

表 2 各粘度の調整に使用した精製水 100 mL 中の半固形化材の種類とその量

粘 度	商 品 名						
	トロメリン® 顆粒	トロメリン® Hi	トロメリン® Ex	トロメイク® SP	つるりんこ	ネオハイトロ ミールⅢ	ソフティア S
2,000 mPa・s	4 g	6 g	2 g	1.5 g	1.8 g	1.2 g	2 g
4,000 mPa・s	4.5 g	10 g	3 g	2.5 g	2.8 g	2 g	3 g
8,000 mPa・s	5.5 g	13 g	4.5 g	4.5 g	4.5 g	3.2 g	4.5 g

2. 粘度測定

粘度計は、円錐平板型回転粘度計（TVE-22HT, 東機産業(株)）を用いた。各種半固形化水の粘度測定は、角度 $1^{\circ} 34'$ 、直径 48 mm のコーン・ロータを使用し、試料を充填しコーン・ロータを回転開始 1 分後の値とした。測定温度は、 $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ および $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ とした。

各種半固形化水は、ずり速度を 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 sec^{-1} と上昇させて測定し、さらに粘度の復元性を確認するため、再度ずり速度を減少させ各々の速度で測定した。測定値は、1 試料につき 3 回測定した平均値とした。

3. 溶出試験

溶出試験の装置および操作は、第十六改正日本薬局方（JP 16）の一般試験法における溶出試験法のパドル法に準拠して行った。溶出試験における攪拌速度は厚生労働省公的溶出試験案¹⁷⁾に準拠した 50 rpm を基本とし、試料粘度 8,000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ においては 50 rpm および 100 rpm とした。溶出時間は第 1 液 90 分、第 2 液 180 分とした。溶出試験液には pH 1.2 (± 0.05) [JP 16 溶出試験第 1 液] および pH 6.8 (± 0.05) [JP 16 溶出試験第 2 液] の 2 種類の試験液を調整し、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温して溶出液量 900 mL で使用した。

各半固形化材（7 種類）は、精製水を用いて粘度を調整後、10 mL ずつシリンジに充填し、泡立たせず均質になるように粉碎薬と混和し試料とした。試料の落下位置は、容器壁より 25 mm 離れた位置とし、試料は、シリンジの先端部分を試験液中に浸けた状態でシリンジより押し出した。溶出試験開始後第 1 液では、1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 分、第 2 液では、1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 分に 5 mL ずつ試験液を採取し、フィルターにて濾過したものを測定した。採取した試験液中の成分量は、分光光度計（UVmin-1240, (株)島津製作所）を用いて 227 nm にて測定した後、検量線より算出した。また溶出試験は各試料 3 個を 1 群として行った。

4. 統計解析

得られた測定データはすべて平均値で表し、溶

出試験のデータは平均 $\pm$ 標準偏差で表した。各半固形化水に混和した薬剤の 90 分時での各粘度における pH 1.2 および pH 6.8 での溶出率での 2 群間の比較は、Student's *t*-test を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とし評価した。なお、統計解析には IBM SPSS Statistics Ver.18（日本 IBM(株)）を用いた。

結 果

1. 各種半固形化水の粘度変化

各種半固形化水の粘度変化について、 25°C 条件下では、すべての半固形化水（A）～（G）は、ずり速度上昇とともに粘度が低下し、再びずり速度を減少すると粘度は増加し復元性が見られた。また、 37°C 温度条件下においても、すべての半固形化水で 25°C と同様の挙動を示し、粘度の復元性が見られた。

2. グリクラジドの溶出挙動に及ぼす半固形化水の粘度の影響

pH 1.2 試験液における各種半固形化水に混合したグリクラジドの回転速度 50 rpm 条件下での溶出率を図 1 に示した。デンプンが主成分である半固形化水（A）に混和した薬剤は、溶出試験開始後 5 分経過ですべての粘度において約 100% の溶出が見られた。しかし、増粘多糖類を含有している半固形化水（B）に混和した薬剤は、いずれの粘度においても溶出率は低く溶出挙動に違いは見られなかった。また、ほか 5 種の半固形化水（C）～（G）に混和した薬剤は、4,000 および 8,000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ に比べ 2,000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ で大きな溶出率を示した。半固形化水（F）に混和した薬剤は、8,000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ に比べ 4,000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ での溶出率がわずかに高かったが、ほか 4 種では 4,000 および 8,000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ において溶出率に大きな差は見られなかった。

pH 6.8 試験液における各種半固形化水に混合したグリクラジドの回転速度 50 rpm 条件下での溶出率を図 2 に示した。デンプンが主成分である半固形化水（A）に混和した薬剤は、溶出試験開始後 5 分経過でいずれの粘度においても約 100% の溶出が見られた。また、半固形化水（B）、（C）

図1 pH1.2 試験液における各種半固形化材で半固形化した精製水に混合したグリクラジドの回転速度 50 rpm 条件下での溶出率

A: トロメリン® 顆粒, B: トロメリン® Hi, C: トロメリン® Ex, D: トロマイク® SP, E: つるりんこ, F: ネオハイトロミールⅢ, G: ソフティア S; ■: 2,000 mPa·s, □: 4,000 mPa·s, ●: 8,000 mPa·s, Mean ± SD (n = 3)

図2 pH 6.8 試験液における各種半固形化材で半固形化した精製水に混合したグリクラジドの回転速度 50 rpm 条件下での溶出率

A: トロメリン® 顆粒, B: トロメリン® Hi, C: トロメリン® Ex, D: トロメイク® SP, E: つるりんこ, F: ネオハイトロミールⅢ, G: ソフティア S; ■: 2,000 mPa·s, □: 4,000 mPa·s, ●: 8,000 mPa·s, Mean ± SD (n = 3)

に混和した薬剤はいずれの粘度においても溶出に大きな差は見られなかったが、半固形化水（D）～（G）に混和した薬剤では、4,000 および 8,000 mPa・s に比べ 2,000 mPa・s での溶出率が高かったが、4,000 および 8,000 mPa・s においては溶出率に大きな差は見られなかった。

溶出開始 90 分後の各粘度における pH 1.2 および pH 6.8 試験液中での溶出率の比較を図 3 に示した。半固形化水（A）に混和した薬剤は、すべての粘度条件下で pH 1.2 および pH 6.8 での溶出率に差は見られなかった。半固形化水（B）に混和した薬剤は、2,000 mPa・s では pH 6.8 での溶出

図 3 溶出開始 90 分後の各粘度における pH 1.2 および pH 6.8 試験液中での溶出率の比較

A: トロメリン® 顆粒, B: トロメリン® Hi, C: トロメリン® Ex, D: トロメイク® SP, E: つるりんこ, F: ネオハイトロミールⅢ, G: ソフティア S; □: pH 1.2, ■: pH 6.8, Mean ± SD (n = 3), NS: not significant, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs pH 1.2, (Student's *t*-test)

率が有意に高かった ($P<0.01$) のに対し、半固形化水 (C) ~ (G) に混和した薬剤は半固形化水 (D) を除き有意に pH 1.2 で高くなった ($P<0.05$ または $P<0.01$)。4,000 および 8,000 mPa·s では半固形化水 (B) ~ (G) に混和した薬剤では pH 6.8 での溶出率が有意に高い ($P<0.05$ または $P<0.01$) かまたは同等であった。

3. 半固形化水中のグリクラジドの溶出挙動に及ぼすパドル回転数の影響

pH 1.2 および pH 6.8 試験液における各種半固

形化水に混合したグリクラジドの粘度 8,000 mPa·s 条件下での溶出率を図 4 に示した。pH 1.2 試験液中では、半固形化水 (A) に混和した薬剤は、いずれの回転速度においても溶出試験開始直後から急速に溶出し、15 分経過で約 100% の溶出が見られた。ほかの増粘多糖類を含有している半固形化水 (B) ~ (G) に混和した薬剤は、いずれの回転速度においても溶出率が低く、溶出挙動に違いはほとんど見られなかった。

pH 6.8 試験液中では、半固形化水 (A) に混和した薬剤は、どの回転速度においても溶出試験開

図 4 pH 1.2 および pH 6.8 試験液における各種半固形化水に混合したグリクラジドの粘度 8,000 mPa·s 条件下での異なるパドル回転数による溶出率

■: トロメリン® 顆粒 (A), □: トロメリン® Hi (B), ●: トロメリン® Ex (C), ○: トロメイク® SP (D), ▲: つるりんこ (E), △: ネオハイトロミールⅢ (F), ◆: ソフティア S (G), Mean ± SD (n = 3)

始直後から急速に溶出し、短時間でほとんど溶出した。半固化水（C）に混和した薬剤はいずれの回転数においても溶出挙動に変化が見られなかったが、半固化水（B）および半固化水（D）～（G）に混和した薬剤は、回転数が上昇すると溶出率が高くなった。

考 察

半固化材や半固化経腸栄養剤に関する従来の論文では、粘度測定に単一円筒形回転粘度計を使用しており、胃内圧を上昇させることなく胃を十分に進展させる適切な粘度¹⁸⁾ すなわち合併症を予防する粘度を 25℃ 条件下で 20,000 mPa・s と報告している。^{9,13)} 単一円筒形回転粘度計は安定した数値が得られにくいのにに対し、円錐平板型回転粘度計は、一定のずり速度で安定した数値が得られる。¹⁹⁾ そこで我々は円錐平板型回転粘度計を使用し測定した。今回、我々は、合併症を予防したと報告のある半固化経腸栄養剤 PG ソフト® EJ（テルモ（株）、20,000 mPa・s（単一円筒形回転粘度計による測定粘度）、PG）⁹⁾ を円錐平板型回転粘度計にて今回の測定条件下で測定した結果、8,000 mPa・s の粘度を示した。そこで、8,000 mPa・s を基準粘度として研究を行った。

各種半固化水の物性に関しては、今回使用したすべての半固化水（7 種類）は非ニュートン流体であり、PG の物性¹⁴⁾ とほぼ同様で、粘度の復元性も見られた。合田らは、PG を使用することにより誤嚥性肺炎の合併症が減少したと報告している¹³⁾ が、今回使用した 7 種類すべての半固化水に関してもそれぞれ主成分に違いがあるものの PG と同様の物性を持つことから、8,000 mPa・s の粘度で誤嚥性肺炎の防止も可能であると考えられる。また、半固化水の調整に関しても簡便であり、医療従事者や介護者の負担も軽減される。

各種半固化水に混和した薬剤の粘度の違いによる溶出挙動を検討した。デンプンを主成分とする半固化水（A）を混和した粉碎薬は、pH 1.2、6.8 試験液ともにいずれの粘度においても急速に薬剤が溶出し、半固化水が溶出に影響を及ぼさ

ないことが確認された。それに対し、キサンタンガム等の増粘多糖類を含有する半固化水（B）～（G）を混和した粉碎薬では、各試験液中において 4,000 と 8,000 mPa・s の粘度での大きな溶出の違いが見られなかった。2,000 mPa・s の粘度においても、90 分後に溶出が 100% に及ぶものはわずかであった。合田らは、半固化法の適応となる半固化栄養材の粘度は、20,000 mPa・s（単一円筒形回転粘度計による測定粘度）程度が望ましく 10,000 mPa・s 以上の粘度が必要である¹⁸⁾ と述べている。また、3,000 mPa・s（単一円筒形回転粘度計による測定粘度）以上では短時間投与（15 分以内）が可能¹⁶⁾ という論文も見受けられる。我々が基準としている 8,000 mPa・s より低粘度での経腸栄養剤投与方法も今後検討されると考えられるが、今回の結果より、低粘度においても増粘多糖類を含有した半固化水（B）～（G）を混和した粉碎薬では、薬剤溶出遅延の影響があるものと考えられる。また、増粘単糖類を主成分とする半固化水は、半固化水（B）を除き 2,000 mPa・s の粘度で pH 6.8 試験液に比べ pH 1.2 試験液中での溶出率が高い結果であった。キサンタンガムは広範囲な pH で安定であるが、薬剤の溶出率が半固化水の溶解による影響であることを考えると、低粘度では中性域でより安定であると考えられる。なお、pH 1.2 および 6.8 試験液への各種半固化水添加による試験液の pH 変動はほとんどみられなかったことを確認している。さらに、キサンタンガムはグアガムと併用すると、溶液中で安定な構造となり、相乗作用を示し粘度が増加し、²⁰⁾ ほかの増粘多糖類との併用においても相乗的に粘度が増加する。また、キサンタンガムの分子量が大きいほど粘度が高くなることも報告されている。²¹⁾ 今回使用した半固化材（B）～（G）は市販のものであり、主成分はキサンタンガム等の増粘多糖類であると記載されているが、市販製剤のなかには、ほかの増粘剤を含有しているものも多く、²²⁾ 未記載の増粘多糖類も考えられる。また、それら増粘多糖類の配合量やその比率、キサンタンガムの分子量なども記載されていない。これらの要因が、主成分が同じ半固化水にもかかわらず粘度の違いにより溶出挙動に影響したものと考えられる。

今回、消化管内の動きの違いを想定して、溶出試験の回転数を変更し溶出挙動を検討した。半固形化水（A）に混和した粉碎薬は、pH 1.2 および 6.8 試験液では 100 rpm においても急速に薬剤が溶出し、半固形化水が薬剤の溶出に大きく影響を及ぼさないことが確認された。それに対し、半固形化水（B）～（G）に混和した粉碎薬は pH 1.2 試験液、100 rpm では 50 rpm と溶出挙動に大差はなかったが、pH 6.8 試験液では溶出率が大きくなった。半固形化水（B）～（G）の主成分であるキサンタンガムは、水溶液が静置状態にある時、キサンタンガム分子同士によるゲル構造に似た三次元的な網目構造を形成しており、²³⁾ 攪拌状態では、この網目構造が徐々に破壊され粘度が減少し、さらに静置状態に戻すと網目構造を再形成し高い粘度を示す。さらには耐酸性である。²⁴⁾ キサンタンガムの特性から、pH 1.2 試験液では回転数にあまり影響を受けず安定した構造を保持し溶出が遅延した可能性がある。また、pH 6.8 試験液中では、回転数が上昇するに従い溶出が高くなる傾向があった。

竹村らは、キサンタンガムを主成分とした半固形化栄養剤は加水によって寒天よりも粘度を保持したと報告している。²⁵⁾ 今回の研究においても、溶出試験終了時、半固形化水（A）では数分で視覚的に形状がなくなるのに対し、半固形化水（B）～（G）は特に 4,000 および 8,000 mPa・s の粘度で半固形化水の塊が確認された。これらのことより、薬剤溶出遅延の影響は、半固形化水自体の溶解が大きく影響しているものと考えられ、ほかの薬剤においても、遅延が起こることが考えられる。しかし、薬剤の食物繊維への吸着も報告されており、²⁶⁾ ほかの薬剤においても検討が必要である。

キサンタンガムを主成分とした半固形化水は、濁りにくい、風味を損ねにくい、経時的な変化が少ないという特性がある。また、耐熱性、耐酸性、耐塩性、耐酵素性に優れているなどの点から、近年のとりみ調整食品の主流となっている。²⁴⁾ 一方、デンプンを主成分とした半固形化水は、キサンタンガムに比べ付着性が高く、²⁷⁾ 多くの添加量が必要である²⁸⁾ などの欠点が見られる。しかし、キサンタンガムと同様、作成時間や粘度の再現性が

よく、医療従事者が作成するにあたり取り扱いやすい材料である。

胃瘻からの薬剤投与に関して、経腸栄養療法に使用する半固形化水に混和した薬剤の溶出挙動に及ぼす粘度・回転速度の影響を検討した。その結果、半固形化材の主成分により溶出挙動が大きく変化することがわかった。今回の結果より、薬剤を半固形化水に混和して投与する適切な半固形化材は、短時間で高い溶出率を示し、pH と粘度および回転速度での影響の少ないデンプンを主成分とする A 材が最適であると考えられる。また、増粘多糖類を主成分とする半固形化材では、すべて溶出率が低く、特に 4,000 mPa・s 以上の粘度では薬剤溶出が大きく遅延し、薬効に影響することもあると考えられる。医療用半固形化材に関する研究や開発は途上であり安易な半固形化法の導入には多くの問題点が存在する。²²⁾ また、薬剤の適正使用の観点からも同様である。今後、胃瘻適応患者への薬剤の適正使用に関して、より良い半固形化材の選択とその最適な粘度および投与時間等を検討していく必要がある。

引用文献

- 1) Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, *J Parenter Enteral Nutr*, 1993, **17**, 1SA-52SA.
- 2) Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr., Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique, *J Pediatr Surg*, 1980, **15**, 872-875.
- 3) 高田浩次, 小島 進, 和田孝次郎, 松岡正記, 吉田行哉, 胃瘻患者における半固形化栄養剤の有用性について, *J Clinic Rehabilitation*, 2006, **15**, 1164-1168.
- 4) 岩佐幹恵, “コメディカルのための静脈経腸栄養ハンドブック”, 日本静脈経腸栄養学会編, 南江堂, 東京, 2008, pp.201-207.
- 5) Kanie J, Suzuki Y, Iguchi A, Akatsu H, Yamamoto T, Shimokata H, Prevention of gastroesophageal reflux using an application of half-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy feeding, *J Am Geriatr Soc*, 2004, **52**, 466-467.
- 6) 栗田文恵, 木村美枝子, 固形化栄養剤が胃瘻栄養

- 管理に有効となった褥瘡糖尿病患者の一症例, 臨床栄養, 2006, **109**, 901-904.
- 7) 合田文則, 半固形化栄養剤 (食品) による胃瘻からの短時間注入法, 臨床栄養, 2005, **106**, 757-762.
 - 8) 宮本英典, 半固形化栄養法を用いた超高齢経腸栄養患者の栄養状態改善に向けての取り組み, 静脈経腸栄養, 2009, **24**, 807-809.
 - 9) 吉田貞夫, 嶺井強成, 竹之内良美, 涌波淳子, 療養病床入院中の高齢者における半固形化栄養を用いた経管栄養管理, 静脈経腸栄養, 2008, **23**, 43-49.
 - 10) 伊藤明彦, 合田文則, 井上善文, 水分含有 (1 kcal/mL以下) 半固形化栄養剤の臨床的有用性～他施設臨床調査, 静脈経腸栄養, 2011, **26**, 231.
 - 11) 清水敦哉, 栄養材の形状が臨床症状に与える影響の検討, 静脈経腸栄養, 2011, **26**, 229.
 - 12) 田部井功, 久保宏隆, 矢野文章, 稲田晴生, 粘度調整ゲル化剤を用いた経腸栄養剤投与法の胃食道逆流に対する予防効果と臨床使用経験, 日本消化器外科学会雑誌, 2003, **36**, 71-77.
 - 13) 合田文則, 名古屋太郎, 七座洋一, 橋本康子, 前田肇, 千田彰一, 半固形食品による胃瘻からの短時間注入法の適応に関する検討, 静脈経腸栄養, 2004, **19** (Suppl), 154.
 - 14) 名徳倫明, 中井彩香, 中西利彩, 小角麻衣, 岩本千晶, 田河みゆき, 瀬名波宏昌, 安座間隆, 川瀬雅也, 池田賢二, 廣谷芳彦, 経腸栄養療法における半固形化材使用による粘度変化と薬剤の溶出挙動の検討, 医療薬学, 2012, **38**, 384-391.
 - 15) 犬飼道雄, 合田文則, 半固形化栄養材 (増粘剤) の種類と特徴, 栄養－評価と治療, 2010, **27**, 48-51.
 - 16) 一政晶子, 一丸智美, 半固形化栄養法における, 理論・論文のレビュー, 静脈経腸栄養, 2010, **25**, 1207-1216.
 - 17) 厚生労働省, “医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験 (案) 等について”, 平成12年12月4日, 医薬審第1280号.
 - 18) 合田文則, 胃瘻からの半固形化栄養材をめぐる問題点とその解決法, 静脈経腸栄養, 2008, **23**, 235-241.
 - 19) 飯島正平, 半固形化栄養材の現状とコンセンサス, 臨床栄養, 2012, **121**, 436-439.
 - 20) Casas JA, Mohendano AF, Garcia-Ochoa F, Viscosity of guar gum and xanthan/guar gum mixture solutions, *J Sci Food Agric*, 2000, **80**, 1722-1727.
 - 21) Milas M, Rinaudo M, Tinland B, The viscosity dependence on concentration, molecular weight and shear rate of xanthan solution, *Polym Bull*, 1985, **14**, 157-164.
 - 22) 大越ひろ, 新しいとろみ調整食品とその特徴, 臨床栄養, 2011, **119**, 358-363.
 - 23) 武政 誠, 大本俊郎, “食品ハイドロコロイドの開発と応用”, 西成勝好監修, シーエムシー出版, 東京, 2007, pp.166-176.
 - 24) 出戸綾子, 江頭文江, 栢下 淳, キサンタンガム系の市販とろみ調整食品の使用方法に関する研究, 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会誌, 2008, **12**, 197-206.
 - 25) 竹村有美, 山下智省, 清木雅一, 山本多加代, 福田裕子, 半固形化栄養材の人工胃液中での物性変化, 静脈経腸栄養, 2011, **26**, 1255-1263.
 - 26) 渡邊真一, 井上直人, 今井公江, 末丸克矢, 荒木博陽, 相本太刀夫, 医薬品と食物繊維との相互作用－*In Vitro* における医薬品の食物繊維への吸着－, 医療薬学, 2006, **32**, 221-226.
 - 27) 中村愛美, 吉田 智, 西郊靖子, 林 静子, 鈴木靖志, 食材の物性に及ぼす影響から見た市販とろみ調整食品の分類, 栄養学雑誌, 2012, **70**, 59-70.
 - 28) 酒井真澄, 村上匡人, 西野圭一郎, 固形化栄養剤により糞便性イレウスをきたした3例 固形化栄養剤の功罪, 在宅医療と内視鏡治療, 2006, **10**, 60-62.