

消化酵素カプセル剤の力価比較^{*1}永瀬一郎, 藤代とし, 岡本尚子^{*2}千葉大学医学部附属病院薬剤部^{*2}Activities of Commercial Multiple Digestive
Enzyme Preparations^{*1}ICHIRO NAGASE, TOSHI FUJISHIRO and TAKAKO OKAMOTO^{*2}Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Chiba University^{*2}

Seven multiple digestive enzyme preparations in capsule on the market (AC, SE, SV, ST, TE, BZ and PT) were compared with each other in their digestive enzyme activities. Amylase, protease, lipase and cellulase activities were measured in vitro at pH 5.0, 3.0 and 7.0, 7.0 and 4.0, respectively. Six of them were preparations consisting of the gastric-soluble part and the enteric-soluble one, and one preparation (SV) contained gastric-soluble powder only. PT provided strong activities of all of the above four kinds of enzymes, and AC showed the excellent amylase activity and strong lipase activity. BZ had relatively strong activities of the four enzymes except protease activity at pH 3.0. There were some products that showed comparatively low activities in general.

総合消化酵素剤は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの剤形で多種類のものが市販されており、その適用についても消化器疾患のみならず諸分野の薬剤と併用され、消費量も多い。各製剤とも胃腸管中での効果的な作用発揮のために、配合上、製剤技術上種々の工夫がなされており、それぞれに特徴を有していることがうかがわれる。しかし、メーカー各社がそれぞれ異なった起源の酵素を用いて配合していること、および配合諸酵素が互いに影響を及ぼしあっていると考えられることから、製剤処方配合量の単純な比較からは酵素活性の強弱について論ずることはできない。消化酵素剤の製剤間の酵素活性比較については数多く報告がなされている¹⁻⁶⁾が、必要とする製剤間の比較情報はなかなか得がたく、また近年製剤処方の変更等も行われているので、今回当院採用の消化酵素剤の中からカプセル剤7種をとりあげ、各々の酵素活性の特徴を知るために、アミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、セルラーゼの各力価を測定し、比較検討を加

えたので報告する。

実験の部

1. 試料

試料は Table 1 に示す市販カプセル剤7種である。Table 中の消化作用は添付文書の記載に準じた。

2. カプセル剤重量偏差試験

各製剤についてそれぞれ40個をとり、直示天秤（安並YT-2形）で1カプセルずつ秤量した。

3. カプセル内容物重量偏差試験

2. で秤量した試料について、カプセルをはずしその内容物の重量を1カプセル分ずつ秤量した。

4. 酵素活性測定法

カプセルをはずし、内容物を乳鉢で粉末にした後その一部を秤取し、溶解して試料溶液とした。

a) アミラーゼ作用

pH 5.0 において可溶性デンプンを基質とし、デンプン糖化力を銅試薬法^{7,8)}に準じて測定した。すなわち、0.2 M 酢酸塩緩衝液を加えて pH 5.0 に調整した 2.5 % 可溶性デンプン〔和光純薬：デンプン（溶性）〕溶液 8 ml を 37° に予温し、これに試料溶液（pH 5.0 の 0.2 M 酢酸塩緩衝液に溶解）2 ml を加え、37° で 30 分間反応させる。1 N 水酸化ナトリウム液 1 ml を加えて反応を止め、

^{*1} 本報を消化酵素剤の酵素活性について（第1報）とする。

第6回日本病院薬剤師会関東学術大会（東京、1976年8月）で発表。

^{*2} 千葉市亥鼻1丁目8-1; 8-1, Inohana 1-chome, Chiba-shi, 280 Japan

フェーリング試液10mlを加えて沸騰水浴中で10分間加熱後氷冷し、水を加えて全量25mlとする。この液を遠心分離して上澄液3mlをとり、酢酸酸性、加温下に0.01Mエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液で滴定する〔指示薬：1-(2-Pyridylazo)-2-naphthol〕。試料溶液、1N水酸化ナトリウム液、2.5%可溶性デンプン溶液の順に加えたものについて同様に操作し対照とする。反応液の滴定値と対照値との差より生成還元糖量を求める。

力価は37°、pH 5.0において可溶性デンプン溶液に作用して1分間に還元糖（麦芽糖として）1μMを生成する酵素活性を1単位とした。

b) プロテアーゼ作用

pH 3.0 および pH 7.0 においてミルクカゼインを基質とし Anson 変法^{9,10)} に準じて測定した。すなわち、pH 3.0 あるいは pH 7.0 に調整した1%ミルクカゼイン〔E. Merck : Casein nach Hammarsten〕溶液2mlを37°に予温し、試料溶液（pH 3.0 の McIlvaine 緩衝液あるいは pH 7.0 の Sørensen のリン酸塩緩衝液に溶解）1mlを加え、37°で30分間反応させる。0.6Nトリクロル酢酸液3mlを加えて反応を止め、37°に15分間放置後汙過する。汙液1mlをとり、1M炭酸ナトリウム液5ml、フォリン試液（5倍希釈）1mlを加えて37°に20分間加温し発色させた後、水をブランクとして660nmにおける吸光度を測定する（日立ダブルビーム分光光度計124型）。試料溶液、0.6Nトリクロル酢酸液、1%ミルクカゼイン溶液の順に加えたものについて同様に操作し対照とする。反応液と対照液との吸光度の差を求める。

力価は37°において pH 3.0 あるいは pH 7.0 でミルクカゼイン溶液に作用して、30分間に660nmにおける吸光度差を1.0だけ増す酵素活性を1単位とした。なお本法における1単位はチロジン生成量約684μgに相当する。

c) リパーゼ作用

pH 7.0 においてオリブ油乳液を基質とし山田らの方法¹¹⁾に準じて測定した。すなわち、オリブ油乳液（日局オリブ油〔丸石製〕25mlに2%ポリビニルアルコール〔クラレポパール PVA 117+205〔18.5:1.5〕〕水溶液75mlを加え、氷冷下でホモジナイザー〔日本精機〕により10分間乳化する）5mlと0.1Mリン酸塩緩衝液（pH 7.0）4mlとをよく混和し37°に予温する。試料溶液（pH 7.0の0.1Mリン酸塩緩衝液に溶解）1mlを加え37°で20分間反応させた後、アセトン・エタノール混液（1:1）20mlを加えて反応を止め、フェノールフタレイン試液を指示薬として0.05N水酸化ナトリウム液で滴定する。オリブ油乳液と0.1Mリン酸塩緩衝液にアセトン・エ

タノール混液を加えた後試料溶液を加えたものを対照液とし、同様に滴定する。反応液と対照液との滴定値の差より生成した遊離脂肪酸量を求める。

力価は37°、pH 7.0においてオリブ油乳液に作用して1分間に1μMの酸を生成する酵素活性を1単位とした。

d) セルラーゼ作用

pH 4.0 においてカルボキシメチルセルロースナトリウム（以下 CMC-Na と略す）を基質として反応させ、生成還元糖量を百瀬法^{12,13)}に準じて比色測定した。すなわち、0.5% CMC-Na〔第一化学薬品製〕溶液（pH 4.0の0.05M酢酸塩緩衝液に溶解）4mlを37°に予温し、試料溶液（蒸留水に溶解）1mlを加えて37°で30分間反応させる。百瀬の発色試液のアルカリ液（A液と略す）1mlを加えて反応を止め、3,6-ジニトロフタル酸モノピリジン塩溶液（B液と略す）1mlを加えて沸騰水浴中で10分間加熱発色させる。氷冷後、水を加えて25mlとし、448nmにおいて吸光度を測定する（ブランク：水）（ E_1 ）。0.5% CMC-Na 溶液、A液、試料溶液、B液の順に加えたものについて同様に操作して比色し対照とする（ E_2 ）。試料溶液の代わりに標準ブドウ糖溶液（100μg/ml）1mlおよび水1mlを用い、それぞれ対照と同様に操作した時の吸光度を測定する（ E_{s1} , E_{s2} ）。 $(E_1 - E_2) / (E_{s1} - E_{s2})$ より生成ブドウ糖量を求める。

力価は37°、pH 4.0 において CMC-Na 溶液に作用して、1分間に還元糖（ブドウ糖として）1μMを生成する酵素活性を1単位とした。

実験結果および考察

1. 重量偏差試験

カプセル剤およびカプセル内容物の平均重量、標準偏差、変動係数を Table 2 に示した。各製剤とも、カプセル剤の全重量の標準偏差と内容物重量の標準偏差とはほぼ等しい値であった。変動係数は顆粒あるいはミニベレットのみが充填されている製剤に比して、粉末含有製剤の方がやや大きな値を示した。なおこれらの製剤は JPIX の硬カプセル剤の重量偏差試験法の基準にも適合していた。

2. 製剤の酵素活性

a) アミラーゼ作用 (Fig. 1)

AC がきわめて大きな活性を示し、2番目に高力価を示した PT の3倍強であった。以下活性は ST, TE, BZ, SE, SV の順位であった。各製剤ともアミラーゼ作用を主目的とする酵素剤を胃溶性部分に配合しており、これらはアスペルギルス産生酵素が多い。ST, TE は2種の

Table 1. Ingredients of Tested Digestive Enzyme Capsules

Preparation (Lot No.)	Gastric Juice Soluble Part				Intestinal Juice Soluble Part			
	Ingredient		mg*	Action**	Ingredient		mg*	Action**
AC (T90168NL)	Powder	Taka-diastase N	100	A.P.C	Pills	Lipase MY	50	L
		Cellulase AP	20	C		Pancreatin	100	A.P.L
SE (846-3)	Powder	Acidase	40	A.C	Granules	Pronase	5	P
		Molsin	40	P.C		Diasmen	60	A
		Concpolypase	50	L.A.P.C		Pancreatin (JP)	60	P.A.L
		Ursodesoxycholic Acid (JP)	2					
SV (462)	Powder	Sanactase	50	A.P				
		Proctase	100	P				
		Polypase	50	L				
		Pancreatin (JP)	150	A.P.L				
		Meicellase	50	C				
ST (XT149)	Granules	Diasmen SS	50	A	Granules	Pancreatin (4 times)	50	A.P.L
		Stalase	50	A				
		Molsin	25	P				
		Lipase MY	50	L				
		Cellulocin AP	30	C				
TE (W1919Y)	Mini Pellets	Cellulocin A.P	20	C	Mini Pellets	Pancreatin	120	L.P.A
		Diasmen	50	A		Polypase	30	P.L.A.C
		Diastase	40	A		Onoprose A	40	A.L.C
		Onotase	10	A.P.L.C				
		Molsin	20	P.C				
		Vonlase	45	P.L				
BZ (Z540Z)	Granules	Bacterial Lipolytic Enzyme	25	L	Granules	Concentrated Pancreatic Digestive Enzyme	125	L.P.A
		Aspergillus Produced Digestive Enzyme	30	A				
		Cellulose Decomposing Enzyme	15	C				
PT (OM1077)	Granules	Hirodase	25	P.C	Granules	Concentrated Pancreatin	75	P.A.L
		Mamitase	35	A.P.C.L				
		Lipase A	12	L.P				
		Cellulase AP3	20	C				

* Content: mg/capsule

** A: Amylase, P: Protease, L: Lipase, C: Cellulase

Table 2. Weight Variations of Capsules and Their Contents (n=40)

Preparation	Lot No.	Capsule (Gross Weight)			Content of Capsule (Net Weight)		
		Mean (mg)	S.D. (mg)	C.V. (%)	Mean (mg)	S.D. (mg)	C.V. (%)
AC	T90168NL	435.0	8.5	1.95	358.1	8.5	2.37
SE	846-3	358.6	8.2	2.29	284.3	8.7	3.04
SV	462	511.3	13.1	2.56	435.1	13.3	3.06
ST	XT149	380.8	4.5	1.18	308.1	4.5	1.46
TE	W1919Y	575.3	7.5	1.30	480.9	7.5	1.56
BZ	Z540Z	533.3	6.2	1.16	437.5	6.2	1.42
PT	OM1077	420.2	5.7	1.36	346.2	5.8	1.68

S.D.: Standard Deviation

C.V.: Coefficient of Variation

酵素剤を用いているが、その他は1種である。SV以外の製剤は腸溶性部分にパンクレアチンを配合し、腸管部でのそのアミラーゼ作用を期待しており、SEはさらにジアスメンを配合している。アミラーゼの至適 pH は約

4~8で酵素により異なるが、一般に5前後のものが多く、またパンクレアチンは約7といわれている。活性は主に糊精化(液化)力、糖化力等により比較されるが、本試験は主に胃溶性部分に配合されているアミラーゼの

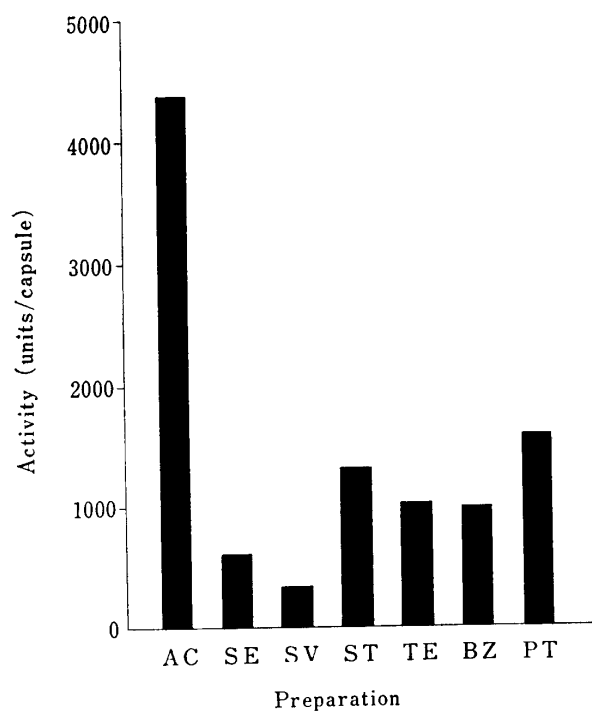


Fig. 1. Amylase Activity of Preparation (pH 5.0)

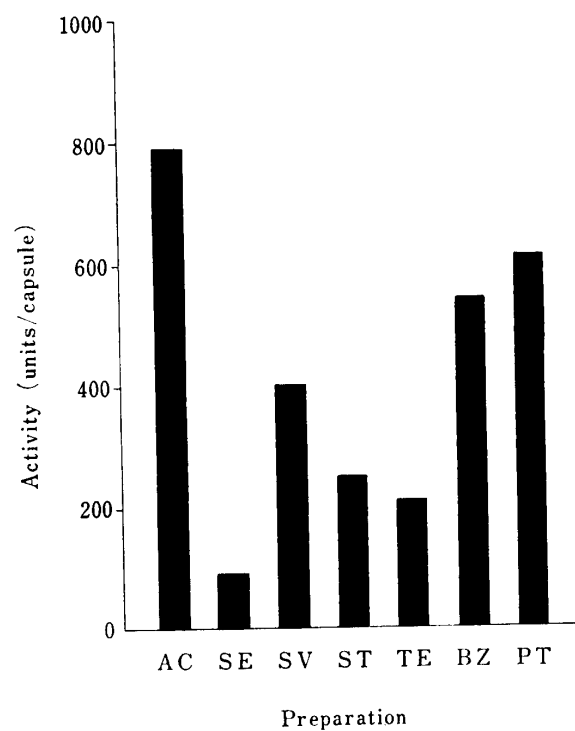


Fig. 3. Lipase Activity of Preparation (pH 7.0)

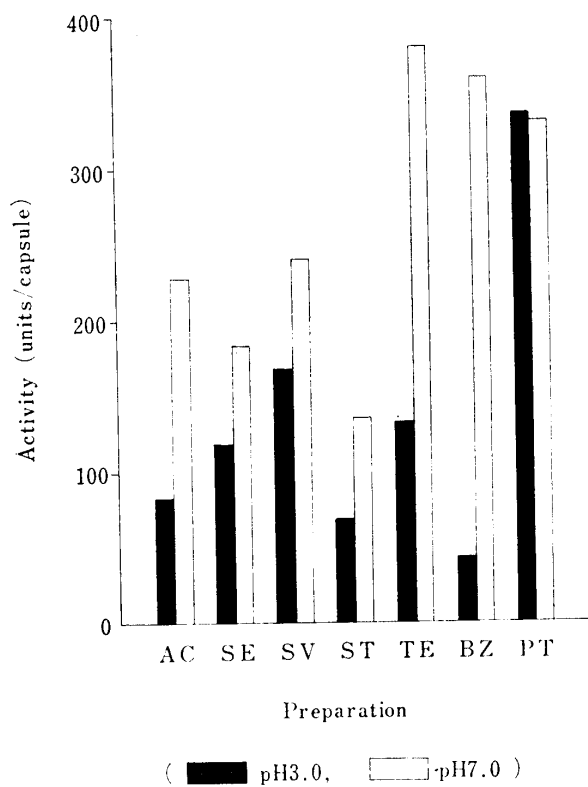


Fig. 2. Protease Activity of Preparation

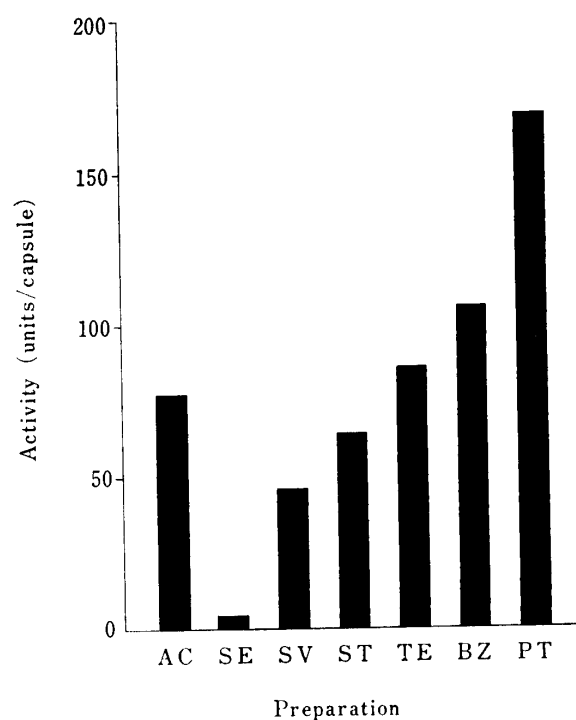


Fig. 4. Cellulase Activity of Preparation (pH 4.0)

活性を、糖化作用の面から測定したものである。ACの高力価は、PTのマミターゼ35mg等にしてタカジアスターゼN 100mgという高配合量に対応していると思われる。

b) プロテアーゼ作用 (Fig. 2)

PTのみが pH 3.0 と pH 7.0 における活性がほぼ等しく、ともに高力価を示したが、他は各製剤とも pH 7.0 における活性が pH 3.0 での活性を上まわっていた。ことに BZ はその差が著しく、pH 7.0 では 7 製剤中 2 番目の高力価を示したのに対し、pH 3.0 では最も低活性で pH 7.0 における力価の約 1/9 であった。TE, AC も両 pH 間の力価にそれぞれ約 3 倍の差があった。

pH 7.0 におけるプロテアーゼ作用は各製剤ともパンクレアチンによるものが主と考えられる。SE は他に pH 6 ~ 8 に活性のあるプロナーゼを腸溶顆粒中に配合している。TE, BZ, PT が高力価を示した。

pH 3.0 での活性は主に胃溶性部分に配合されている低い至適 pH をもつ酵素によるものと考えられる。PT の活性が最強で 2 位の SV の約 2 倍の力価であった。BZ のみは特に“蛋白分解酵素”と称するものを配合しておらず、アミラーゼ作用を目的としたアスペルギルス産生消化酵素のもつプロテアーゼ作用が現われているだけなので、力価が低かったものと考えられる。AC もタカジアスターゼNにアミラーゼ作用と同時にプロテアーゼ作用を求めているが、配合量が多いので活性は BZ より大きかったものと思われる。しかし PT は蛋白分解酵素剤の配合量は特別多くはないが高力価を示した。

c) リパーゼ作用 (Fig. 3)

すべての製剤がパンクレアチンの他に微生物性の脂肪分解酵素剤を含有しており、AC が腸溶性部分に、TE が胃溶・腸溶两部分に配合しているが、他はすべて胃溶性部分に配合している。低い pH でも活性を示す耐酸性酵素ということで、胃内においても脂肪消化を期待しているものと思われ、腸管移行後はさらにパンクレアチンのリパーゼ作用も加わる。pH 7.0 におけるリパーゼ作用は、パンクレアチンと他の脂肪分解酵素の作用とが加わったものと考えられる。AC の活性が最強で、PT, BZ が続き、SE は脂肪消化を促進するといわれるウルソデスオキシコール酸をコンクポリパーゼとともに胃溶性粉末中に配合しているが本試験では最も低活性であった。

d) セルラーゼ作用 (Fig. 4)

セルラーゼは植物性食品を被覆しているセルロースを分解し、含有栄養素とアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ等の消化酵素との接触を容易にしてその作用を促進し、かつ植物繊維の腸内異常醗酵を防止することを主な

目的として配合されている酵素で、消化における役割が他の酵素とは多少異なっている。

PT が最も高力価を示した。SE の活性はきわめて低くほとんど 0 に近かったが、この製剤はセルラーゼ作用を主とする酵素剤を配合しておらず、他の作用を目的として配合された酵素剤のセルラーゼ活性が現われただけなので、このような結果を得たものと考えられる。他の 6 製剤はすべてが繊維素分解酵素剤を含有し、胃溶性部分に配合している。セルラーゼの活性 pH 域は 2 ~ 6 であり、また消化管中で早期に作用することが消化機構上からも効率的であることから、胃溶性部分に配合されていると考えられる。

総 括

SV だけが粉末のみから成る製剤で、他の 6 製剤は胃溶性部分と腸溶性部分に分かれており、胃溶性部分は粉末あるいは顆粒、ミニベレットの形で、腸溶性部分は腸溶剤皮を施した顆粒あるいはミニベレット、ピルの形で混合充填されていた。製剤中の配合成分は 4 ~ 9 種で、胃溶性部分の方に多く配合されていた。各製剤とも添付文書で、胃溶性部分中の酵素は活性 pH 域が広く、胃内容のいずれの pH でも作用すると述べており、pH を調整するための制酸剤等は含有していない。消化酵素以外の成分としてはウルソデスオキシコール酸のみが見られ、これを含有する製剤は 1 種 (SE) であった。すべての製剤がパンクレアチンを含有し、SV 以外は腸溶性部分に配合していた。ただし濃厚、4 倍品、局方など名称も、また配合量も、製剤によってさまざまであった。BZ がプロテアーゼ、SE がセルラーゼ作用を主目的とする酵素剤を配合しておらず、AC がアミラーゼ作用とプロテアーゼ作用とを同一酵素剤に求めている他は、各製剤がパンクレアチンの他にアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、セルラーゼ作用にそれぞれ対応する酵素剤を、主に胃溶性部分に配合していた。

カプセル内容物の重量は最小が SE の 284.3mg、最大が TE の 480.9mg であったが、添付文書の記載から 1 カプセル中の配合酵素剤の合計含量を求めると、最小が PT の 167 mg、次が BZ の 195 mg で、最大が SV の 400mg、次が TE の 375mg であり、他の 3 種は 255 ~ 270mg であった。カプセル内容物の重量と配合酵素剤の合計含量との比は BZ が最大、次いで PT でともに 2 倍強であり、他は 1.1 ~ 1.3 倍で、賦形剤、添加剤の量は使用カプセルの大きさなどとの関係で、それぞれ異なっていることが認められた。

各酵素作用の測定力価を Table 3 に一括した。Fig. 5

Table 3. Digestive Enzyme Activities of Preparations (units/capsule)

Preparation	Amylase (pH 5.0)	Protease (pH 3.0)	Protease (pH 7.0)	Lipase (pH 7.0)	Cellulase (pH 4.0)
AC	4370	80	230	790	75
SE	600	120	185	90	5
SV	340	170	240	400	45
ST	1300	70	135	250	65
TE	1010	130	380	210	85
BZ	990	40	360	540	105
PT	1580	335	330	610	170

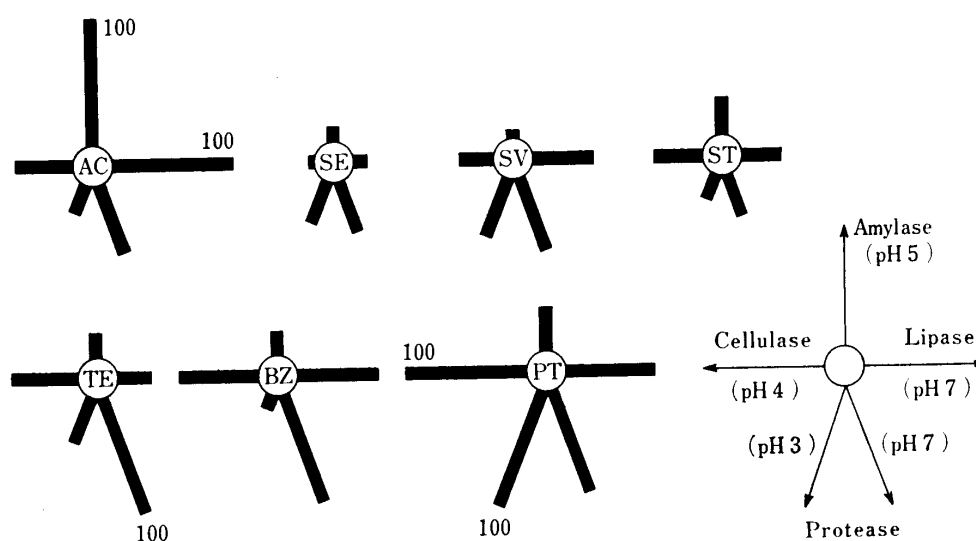


Fig. 5. Comparison of Digestive Enzyme Activities among Preparations

は各作用ごとに、7 製剤中で得られた最高力価を 100 とした場合の各製剤の力価の比率を求めて、1 図にまとめたものである。PT が各作用に平均して高力価を示しており、BZ も酸性側でのプロテアーゼ活性が小さい他は比較的高力価を示した。AC はアミラーゼ作用が非常に強く、リパーゼ活性も優れていた。TE はプロテアーゼ活性が目立った。

結 論

総合消化酵素製剤の消化酵素活性には製剤により大きな差があることを認め、また各製剤が各々有している特徴を知ることができた。酵素活性測定においては、起源の異なる酵素では至適 pH が異なり、また基質、測定方法等の影響をも大きく受けることから、今回の試験によって得られた結果が製剤の酵素活性のすべてを現わすものではなく、また *in vivo* での作用と必ずしも一致するものでもないと考えられるが、薬剤選択の目安として各製剤の特性を把握した上で、症状に適合した製剤を用

いることが望ましいと考える。

文 献

- 1) 杉浦 衛他：薬剤学，28，247 (1968)。
- 2) 神代 昭他：九州薬学会会報，24，21 (1970)。
- 3) 浅田 洸他：病院薬学，1，19 (1975)。
- 4) 金久保好男他：病院薬学，1，192 (1975)。
- 5) 井上良則他：薬局，26，1495 (1975)。
- 6) 井上良則他：病院薬学，2，12 (1976)。
- 7) 日本化学会編：実験化学講座 24，生物化学 II，p. 282，丸善 (1958)。
- 8) 江上不二夫他：標準生化学実験法，p. 233，文光堂 (1953)。
- 9) M. L. Anson：J. Gen. Physiol.，22，79 (1938)。
- 10) 江上不二夫他：標準生化学実験法，p. 207，文光堂 (1953)。
- 11) 山田浩一他：農化，36，860 (1962)。
- 12) T. Momose et al：Talenta，4，33 (1960)。
- 13) 百瀬 勉他：臨床検査，5，107 (1961)。