消化酵素製剤の品質比較試験(2)*¹

井上良則, 大石輝雄, 品川龍太郎

東洋工業株式会社東洋病院薬局*²Comparison Test of Digestive Enzyme Preparations (2)*¹

YOSHINORI INOUE, TERUO OOISHI, and RYUTARO SINAGAWA

Pharmacy Section, Toyo Hospital of Toyo Kogyo Co., Ltd.*²

(Received December 3, 1980)

Ten commercial digestive enzyme capsule preparations (Aczym, Berizym, Excellase, Feltase, Holmilase, Panatose, Politose, 7E, Stomilase and Toughmac-E) were examined for difference in activity between new and old lots and change in activity with time in the storage for 0—65 months at 25—28°, RH 50%, in press-through pack. As a result, difference between lots was recognized in 7E and Toughmac-E, and the apparent inactivation of protease in Feltase, Panatose and Toughmac-E, amylase in Feltase and Panatose, and lipase in Berizym, Excellase, Stomilase and Toughmac-E. Though all preparations showed a reduction, to some extent, of the activity before the expiration date, that seemed not significant in clinical use.

著者らは前報¹⁾において消化酵素カプセル剤の酵素活性値にロット間差異があることを報告したが、その原因として原料酵素活性の不均一または経時的変化^{2),3)}等が考えられる。今回は前報で試料とした製剤(10品目)の新旧ロットの製品を用いて、プロテアーゼ、アミラーゼおよびリパーゼの各活性のロット間比較を試み、酵素活性のロット間差異および使用期限内での経時的活性変化を検討したので報告する。

実験方法

1. 試料

AC (12ロット), BE (4ロット), FE (16ロット), PO (2ロット), EX (9ロット), HO (3ロット), PA (4ロット), SE (7ロット), ST (4ロット), TE (10ロット)の10品目について、外装を取り除いた PTP 包装状態のまま薬袋に入れ、当院の薬品保管庫 (RH50%, 25—28°) で 0—65 か月間保存した製品を試料とした。

*¹ 本報を「酵素製剤の力価比較」第11報とする。
昭和54年度中四国薬学会で一部発表。

*² 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15; 2-15, Aosaki Minami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima, 735 Japan

2. 試料液調製法

前報に準じた。ただし胃溶性部分の溶出液は pH 4.5, 腸溶性部分は pH 7.0 とした。また HO, SE, ST および TE 4 者の製造後経過月数の長い製品は著者らの方法⁴⁾を用いた場合、腸溶性顆粒の崩壊が不完全であり、酵素溶出は完全ではないと思われるために、4 者の腸溶性部分は乳鉢内で泥状とし、37°, 10 分加温 (30 分加温と同等の酵素活性を示したので酵素溶出は完全と推察される) の操作によって試料原液を調製した。

3. 活性測定法

前報に従った。

実験結果および考察

各製剤の全ロットの酵素活性を同一条件下で測定し、その結果は最新製品の活性値を 100 とした相対値で経過月数順に表 1—4 に示した。() 内は使用期限, 経過月数は製造後測定までの月数 (したがって当院での保管期間は経過月数—2—3 か月である), S は胃溶性部分 (以下 s 部分と略す), E は腸溶性部分 (以下 e 部分と略す) を示す。なお※印のロット製品はメーカー管理品 (当院保管期間 0—3 か月), * 印のものはカプセル充てん前の顆粒剤である。いずれも本実験の参考品として利

用した。

1. AC

当院保管の T8060P, メーカー保管の T90167NL ともに使用期限外の製品であるが, 前者はプロテアーゼ (以下 Pr と略す) およびアミラーゼ (以下 Am と略す) の s 部分以外の活性が極端に低下し, 後者はほとんど低下していない。これは保管条件の違いによるものと考えられるが, カプセル内容物を調べた結果賦形剤の変更が認められたことおよび A00349N の活性低下は著しいものではないことなどから, 造粒法の改善による安定化が大きな原因と推察される。

活性低下は Pr および Am の e 部分でわずかに認められ, 永瀬らの報告³⁾とは若干異なっている。またロット間差異は Pr およびリパーゼ (以下 Li と略す) の s 部分に認められるが, Li の場合は活性が非常に弱い¹⁾た

めに測定誤差によるバラツキとも考えられる。なおメーカー管理品と比較した場合, 当院保管品との間に何らの差異もないことから, 本剤は保管条件の差に関係なく経時的にかなり安定でありロット間差異も小さい製剤¹⁾といえる。

2. BE

23ヵ月以内に活性が低下するのは Li の s・e 両部分のみと思われるが, 本剤は Li 活性が著しく強い製剤¹⁾であるために, ある程度の活性低下は使用に支障をきたすことはない¹⁾と考える。また使用期限外の X001 の活性から推察すれば Am の s・e 両部分も活性が低下する可能性がある。

3. EX

CQ16 と CQ19 は経過月数差が3ヵ月であるにもかかわらず, その活性比において非常に異なっている。

表1. ロット間活性比較(1)

AC (48)							
Lot No.	経過月数	プロテアーゼ S E		アミラーゼ S E		リパーゼ S E	
T8060P	65	103	26	95	39	20	38
A00349N	40	104	80	107	81	109	90
S00433	34	92	84	104	75	72	93
L10451	24	100	102	111	87	144	85
P10457	21	93	96	105	83	111	93
C10462	19	111	100	109	82	111	92
2 A0477	13	103	94	107	95	74	102
3 M0502	3	100	100	100	100	100	100
※ T90167NL	53	103	79	112	83	126	109
※ E90294N	44	102	76	114	91	94	98
※ C00438	31	101	93	112	78	103	92
※ 2 K3488	8	78	98	110	83	103	94

BE (36)							
	経過月数	98	99	82	85	71	51
X001	45	98	99	82	85	71	51
G910U	23	115	102	89	116	85	79
HX17	16	109	105	89	116	90	96
NK02	6	100	100	100	100	100	100

()内: 使用期限, 経過月数: 製造後測定までの月数

S: 胃溶性部分, E: 腸溶性部分

※印: メーカー保管品, *印: 顆粒剤

すなわちメーカー, 当院保管品ともに CQ16 以前の製品は Am の e 部分の活性が弱く, Li の s 部分は強い活性を示しているが, その他の製品は CQ19 と差がない。したがって Am の e 部分は活性低下とは考えられず,

CQ19 以後に酵素活性比の変更が行われていると推察するのが妥当であろう。

活性低下は Am の s 部分, Li の e 部分にわずかに認められ, ロット間差異については永瀬ら⁶⁾が Pr の s 部

分に認めているが、本実験においては CQ19 以後を比較した場合 Am の e 部分および Li の s 部分に差があることがわかる。しかし Li の s 部分は非常に活性が弱い¹⁾ことからロット間差異は問題とするに足りないと考える。なお本剤は使用期限の表示がないが、メーカーおよび当院保管品ともに差異がないことから、46カ月は十分に耐える活性を保持すると思われ、溶出性に変化がないとすれば使用期限も長期間で設定可能な製剤である。

4. HO

経過月数 81 カ月において、Li の s 部分に明らかな活

性低下が認められるのみであり、かなり安定な製剤である。しかし使用期限内で Am の e 部分および Li の s 部分の活性が低下することが考えられる。

5. PA

Li 活性以外は製造後 1 年間に 10~20% 活性低下し、それ以後の失活速度はゆるやかである。またロット間差異は認めない。

6. FE

メーカー管理品の活性から推察すれば、Pr および Am の e 部分で活性が低下し、1 年後に約 25% であり、それ

表 2. ロ ッ ト 間 活 性 比 較 (2)

EX (?)

Lot No.	経 過 月 数	プロテアーゼ		アミラーゼ		リパーゼ	
		S	E	S	E	S	E
X E C Q 01	46	88	100	90	53	168	77
X E C Q 16	32	113	87	101	49	156	81
X E C Q 19	29	97	108	88	107	101	79
X E C Q 28	26	93	90	90	99	100	83
X E C Q 36	20	102	93	96	118	67	96
X E C Q 44	12	98	109	94	111	90	88
X E C Q 55	2	100	100	100	100	100	100
※ X E C Q 10	37	110	96	95	41	164	82
※ X E C Q 16	32	116	84	101	52	147	86

HO (36)

6291 S C X	81	109	90	82	78	44	98
1297 S E B	26	110	90	94	89	88	104
1411 S D D	4	100	100	100	100	100	100

PA (36)

H E 107	26	87	74	81	78	100	103
I F 153	13	95	82	89	82	100	89
I D 147 S	12	92	83	89	77	95	94
J E 206	2	100	100	100	100	100	100

() 内：使用期限，経過月数：製造後測定までの月数

S：胃溶性部分，E：腸溶性部分

※印：メーカー保管品，*印：顆粒剤

以後の変化は小さいことがわかる。また 1 カプセル内容量の偏差値は大きい製剤¹⁾であるが、活性のロット間差異については永瀬ら²⁾の Am バラツキがあるという報告に反して メーカーおよび当院保管品ともにバラツキの小さい製剤であるという結果が得られている。なおメーカー管理品と当院保管品との間に活性値差を認めないことから、AC と同様に保管条件には影響されない製剤

であると考えられる。

7. PO

2 ロットのみであり推定の域を出ないが、永瀬ら³⁾の報告を参考にすれば Pr および Am の e 部分の活性低下が考えられる。

8. SE

EX の場合と同様に 869-1 と 872-3 は経過月数差は 3

表3. ロット間活性比較(3)

FE (24)

Lot No.	経過 月数	プロテアーゼ		アミラーゼ		リパーゼ	
		S	E	S	E	S	E
01901	46	96	67	95	51	75	91
01803	23	95	72	92	76	89	102
02213	19	102	71	95	74	88	93
01804	11	93	80	99	77	92	93
※ 07012	33	94	72	90	76	88	83
※ 05012	33	85	73	98	82	101	91
※ 08012	33	96	72	90	74	91	86
※ 07503	26	81	67	100	84	94	101
※ 06503	26	91	72	95	75	97	97
※ 05503	26	92	71	90	76	91	109
※ 06405	3	98	95	105	85	96	90
※ 04405	3	109	88	109	87	91	103
※ 05405	3	106	91	107	90	94	94
※ 05505	2	105	101	101	100	96	105
※ 06505	2	108	93	101	100	98	101
※ 04505	2	100	100	100	100	100	100

PO (36)

0525	23	105	90	95	91	95	96
0707	5	100	100	100	100	100	100

()内: 使用期限, 経過月数: 製造後測定までの月数

S: 胃溶性部分, E: 腸溶性部分

※印: メーカー保管品, *印: 顆粒剤

カ月であるが, 前者は Pr および Am の e 部分の活性がかなり弱いことから, 何らかの製剤変更がなされていると思われる。また Li 活性において s 部分は経過月数が長くなるに従い活性は弱くなっているが, e 部分は逆に強くなっている。これは日局パンクレアチンの Li 活性は古いほど力価が高かったという報告⁶⁾もあるが, 他の活性で変化が認められていないことから s・e 両部分の Li 活性比を変更することにより製剤全体の活性が等しくなるように配慮しているとも考えることができる。

なお永瀬ら³⁾はアルカリ性 Pr および Am について約 30%の活性低下を報告しているが, 本実験においては使用期限内での活性低下が Pr および Am の e 部分でわずか 10%程度認められたのみであり, 非常に安定な製剤である。しかしロット間差異は Li の s・e 両部分で著しいことは明らかである。

9. ST

本剤については永瀬ら³⁾も Am の活性低下を報告しているが, 最新ロット製品の顆粒剤 (ガラス瓶中に密封

保存)を参考に推察すれば, Pr の e 部分および Am の s・e 両部分で若干, Li の s 部分で著しく活性が低下していることがわかる。

10. TE

Li 活性は 1 年後に非常に低下し, 永瀬ら³⁾の報告に一致するが, その他にも Pr および Am の s・e 両部分で活性低下が認められる。すなわち e 部分の各酵素は 1 年で 30%の失活があり, その後はわずかに低下するのみである。特に Li における失活はその強力な Pr 活性^{1,4)}による⁷⁾ことが推察される。(注; 本製剤の強力なプロテアーゼ活性はオノプローゼ A によるところが大きいと思われるが, 著者らは第 7 報⁴⁾で, 当時の添付文書ならびにパンフレットともにオノプローゼ A のプロテアーゼとしての記載がなかったことから不用意にも特異なパンクレアチンによるプロテアーゼ活性と報告した。したがってここに訂正する。)しかし V2ZFJ と F5041A の活性比が一致していることから, 最適の条件で管理された場合は使用期限内での活性低下はないと思われる。なおロ

ロット間差異は Am および Li の e 部分で認められ、最新ロット製品より約50%低い活性を示す製品も存在するこ

とから、前報で指摘したように一定の製品が常に製造されているとは考えられない。

表4. ロット間活性比較(4)

S E (30)

Lot No.	経過月数	プロテアーゼ		アミラーゼ		リパーゼ	
		S	E	S	E	S	E
869 - 1	42	95	48	141	55	64	106
872 - 3	39	92	88	92	88	71	123
874 - 5	35	86	88	80	72	65	151
888 - 1	18	93	91	106	91	50	138
891 - 1	14	93	88	92	86	71	116
892 - 2	13	98	96	95	90	120	106
900 - 3	4	100	100	100	100	100	100

S T (24)

EC 275	32	101	82	70	83	46	118
FH 315	15	100	81	88	87	67	118
*FH 345	8	105	97	96	91	86	120
*FS 391	2	100	100	100	100	100	100

T E (36)

W2269 Z	67	104	71	86	40	94	18
F019046	46	94	63	85	36	108	40
T 2 Z F F	31	88	62	88	83	111	68
T37 F F	24	84	62	86	71	114	54
T38 G F	23	93	70	89	43	113	66
T 3 X G F	20	100	68	89	69	110	66
T41 G F	18	98	77	89	71	111	70
T45 G F	14	103	74	101	76	116	76
F5041 A	4	100	100	100	100	100	100
*V 2 Z F J	33	97	84	97	105	116	100

()内: 使用期限, 経過月数: 製造後測定までの月数

S: 胃溶性部分, E: 腸溶性部分

※印: メーカー保管品, *印: 顆粒剤

総 括

以上の結果を, 経時的活性低下またはロット間活性差異が明らかな場合(×印), 若干認められる場合(△印), ない場合(○印)の3段階で評価し, また資料不足のため判定困難な場合を±印として表5にまとめた。なお, ロット間差異を認めた場合は()内にその該当する酵素を記した。

経時変化はs部分よりe部分で多く認められ, 膵臓性消化酵素は不安定であることがわかる。また杉浦ら²⁾お

よび永瀬ら³⁾の報告から, Am および Li は不安定, Pr は安定と予想されたが, 著者らの長期保管条件ではロット間差異を考慮してもほとんどの酵素活性で経時変化が認められた。しかし製造後1年間で著しく活性が低下し, その後はわずかであった。なお測定誤差およびロット間差異等を加重した消化酵素活性値の誤差を20%程度まで許容できるとすれば, ほとんどの製剤が許容範囲内の活性低下であり, 各メーカーともかなり安定な酵素を使用していることがわかる。またロット間差異が明らかに認められたのは2品目のみであることは, 酵素活性

表5. 経時変化およびロット間活性差異

試料	経時変化						ロット間 活性差異
	プロテアーゼ S E		アミラーゼ S E		リパーゼ S E		
AC	○	△	○	△	○	○	△(プロテアーゼ)
BE	○	○	△	○	△	×	±
EX	○	○	△	○	○	×	△(アミラーゼ)
FE	○	×	○	×	△	○	○
HO	○	○	○	△	△	○	±
PA	△	×	△	×	○	○	○
PO	○	△	○	△	○	○	±
SE	○	△	○	△	±	±	×(リパーゼ)
ST	○	△	△	△	×	○	±
TE	△	×	△	△	○	×	×(アミラーゼ)

S：胃溶性部分，E：腸溶性部分

○：変化または差異なし，△：変化または差異若干あり，×：変化または差異あり

比についてのメーカー管理がすぐれていることを示している。

結 論

明らかな経時変化が認められたのは，FE，PA および TE のプロテアーゼ，FE および PA のアミラーゼ，BE，EX，ST および TE のリパーゼであったがいずれの製剤も実際使用上は支障のない程度の活性低下と考えられた。またロット間差異も2品目で認められたのみであった。しかし若干の活性低下はすべての製剤に認められ，TEのようにメーカー管理品と当院保管品との活性差が大きい製剤も存在することから，使用期限はメーカーサイドでの保管条件による実験結果から設定するのではなく，ユーザーにおいての保管状態をよく考慮した上で設定する必要があると考える。

なお，3品目において製剤の変更が疑われたが，2品目についてはメーカーの協力により造粒法および酵素精製法の改善によることを確かめた。しかしこれらのことは品質比較においてその評価を変更する必要があること

から，製品情報として何らかの方法で医療担当者に通知されることが望まれる。

謝辞 本研究に際して各種の資料を提供していただいた製薬会社各位に感謝いたします。

文 献

- 1) 井上良則，大石輝雄，品川龍太郎：病院薬学，7，199 (1981)。
- 2) 杉浦 衛，小木曾太郎，中野忠史：薬剤学，28，247 (1968)。
- 3) 永瀬一郎，藤代とし，岡本尚子，金久保好男：病院薬学，6，110 (1980)。
- 4) 井上良則，大石輝雄，品川龍太郎：病院薬学，2，12 (1976)。
- 5) 永瀬一郎，藤代とし，岡本尚子：病院薬学，4，62 (1978)。
- 6) 金久保好男，鈴木 満，迫 光子，片岡法子，菊地典子：病院薬学，1，192 (1976)。
- 7) 竹中英雄，伊藤 元，小島明男，長谷川正樹，田口好文：薬剤学，29，228 (1969)。