

海からの贈り物 「エパデール[®]」

持田製薬株式会社 開発担当取締役 河野 洋一

資料請求先：新宿区四谷1丁目7番地 03-3358-7211

[天然物由来のEPA]

エパデール[®]は、魚類を中心とした海棲類に豊富に含まれる5つの二重結合を有する多価不飽和脂肪酸—エイコサペンタエン酸（EPA）のエステル体であり、この天然物由来であるEPAの医薬品化までの開発経緯を中心にご紹介させていただきます。

心筋梗塞治療が医学界の大きな課題であった欧州において1970年代に発表されたダイアベルグらによるグリーンランド住人の疫学的調査結果が大きな影響をもたらした。すなわち、欧米白人がアラキドン酸を多く含む牛肉類などを多く摂取するのに比して、グリーンランド住人の主食であるアザラシ、魚類にはEPAが多く含まれており、この食習慣の違いが血中脂肪酸構成の大きな違いとなり、心筋梗塞の発生に影響しているとの提唱がなされた。同時期にアラキドン酸から作られるプロスタグランジン類の生理活性、とくに血栓形成に対する作用が明らかにされ、EPAの抗血栓性作用が期待されるようになった。

[医薬品化への2つの障害]

これらの研究を踏まえ、医薬品化への検討も開始されたが大きな障害が2つ存在した。

1つは、魚類に含まれるEPAは通常の精製方法では30%程度の純度が限界であり、医薬品レベルには程遠い。高純度化するには、天然に存在するトリグリセリドを加水分解し、エステル変換した上で、EPA画分のみを濃縮精製する方法を取らざるを得ず非常に収率が悪く、工業化採算ベースにならない事情が存在した。このような状況の中で海産国日本のリーディングカンパニーである日本水産がこの精製技術の確立に積極的に取り組み、世界で唯一高純度のEPAを採算ベースにのせる精製技術を確立し

たことが、当社との共同開発に発展し、医薬品化に向けた研究開発が1981年から開始された。

臨床試験においてもまた、様々な困難に遭遇した。第一相試験（PI）では天然物由来であるエパデール[®]は安全性がきわめて高いため、用量を1回服用限界である4.8g（16カプセル）まで上げて検討したが、この用量は1杯の水で飲み込むことが困難な用量で、服用後の腹部膨満感などが被検者には大変きついものであった。また、薬物動態の検討のため通常PIは絶食下で検討される。とくに脂肪酸製剤である本薬は食事の影響が考えられたことから、初期は、服用前12時間から長時間の絶食を被検者に強いて検討されたが、血中濃度は全く上がらず、完全な試験計画ミスに終わった。今から思えば、脂肪酸が吸収されるためには胆汁酸の分泌を促す食事が必須であることは当然と思われるが、食直後という用法はこの被検者の苦勞から確立された。

[研究開発30年の集大成]

臨床応用の可能性にも試行錯誤があった。通常の合成化合物では、研究初期段階から適応症を想定して開発されるが、天然物ゆえ適応症の選定に苦勞した。最終的には、血小板凝集抑制作用、脂質低下作用に絞った閉塞性動脈硬化症と高脂血症に行き着くわけであるが、基準薬との比較が必須である現状ではマイルドな作用で長期間の服用が効果的な食由来の成分の医薬品化には限界もともなうものと思われる。

本剤は医薬品として1990年に承認され、現在でも多くの処方がある。また、約10年をかけて実施された市販後長期大規模試験「JELIS」の結果が2005年AHA（米国心臓協会）で発表され、高脂血症患者において心血管イベントの発症抑制効果が明らかにされた。疫学調査からスタートしたエパデール[®]の研究開発が約30年を経て集大成をみた思いである。