

抗真菌性天然物をリードとする創薬研究- Micafungin (FK463)の創製-  
**Drug Discovery Using Novel Antifungal Natural Products as Lead Compounds**  
**- Discovery of Micafungin (FK463) -**

大木 秀徳、富島 昌紀、高杉 寿、牧 克之\*、池田 文昭\*

藤沢薬品工業株式会社 化学研究所、\*薬理研究所

Hidenori Ohki, Masaki Tomishima, Hisashi Takasugi, Katsuyuki Maki\*, Fumiaki Ikeda\*

Medicinal Chemistry Research Laboratories, \*Medicinal Biology Research Laboratories

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

1980年代以降、抗生物質、抗癌物質などの化学療法剤、免疫抑制剤の投与や、AIDS感染による易感染性患者の増加により、重篤な深在性真菌症が増加傾向にある。これら深在性真菌症治療薬の開発は、真菌が宿主であるヒトと同様に真核生物に属するため選択毒性が期待できず、抗菌剤に比べて著しく立ち後れている。そのため現在国内で使用されている深在性真菌症の治療薬は、ポリエン系の Amphotericin B、アゾール系の Fluconazole など 5 薬剤があるに過ぎない。しかもいずれの薬剤も有効性や安全性の点で問題があり、より有用性の高い薬剤の創出が期待されてきた。このような状況下当社では深在性真菌症をターゲットとして醜酵天然物の探索を行ない、新規でユニークな構造を有する数種の天然物を見出した。このうち我々は FR109615、FR901469 および FR901379 をリード化合物(下図)として選択し、新規な深在性真菌症治療薬の創出を目指して合成展開を図った。特に FR901469 と FR901379 は真菌の 1,3-β-グルカン合成酵素阻害を作用機作とする細胞壁合成阻害物質であり、ヒトの細胞には細胞壁が存在しないことから選択毒性が期待できた。FR901379 誘導体の構造活性相関研究を通じて、我々はパルミチン酸側鎖の変換により抗真菌スペクトルの拡大、カンジダ属、アスペルギルス属に対する活性の増強、体内動態の改善、毒性の軽減を達成し、脂溶性側鎖部分にイソオキサゾール環を有する FK463(下図)を開発候補品として選択した。FK463 は臨床試験においても優れた有効性と安全性が確認され、2002年12月に国産初のキャンディン系抗真菌薬として一般名 Micafungin、商品名 ファンガードで上市されるに至った。本講演では上記抗真菌性天然物の最適化研究と Micafungin(FK463)の創出経緯に関する詳細を紹介する。

