(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年2月6日(06.02.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/028651 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4164 (2006.01) *A61K 47/14* (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 47/20* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61P 17/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/027707

(22) 国際出願日： 2024年8月2日(02.08.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-125977 2023年8月2日(02.08.2023) JP

(71) 出願人:石原産業株式会社(**ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.**) [JP/JP]; 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目３番１５号 Osaka (JP).

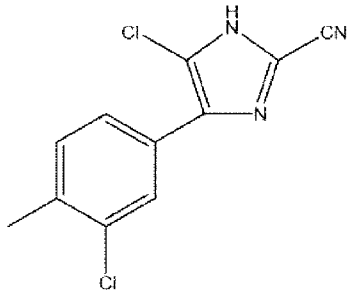
(72) 発明者:石橋 優(**ISHIBASHI Yutaka**); 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目３番１５号 石原産業株式会社内 Osaka (JP). 八木 隆晴(**YAGI Takaharu**); 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目３番１５号 石原産業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人:宮嶋 学, 外(**MIYAJIMA Manabu** et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内１丁目６番６号 日本生命丸の内ビル 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) **Title:** TOPICAL AGENT FOR ONYCHOMYCOSIS

(54) 発明の名称： 爪白癬用外用剤



(1)

(57) **Abstract:** A topical agent for onychomycosis according to the present disclosure contains, as an active ingredient, at least one selected from the group consisting of compounds represented by formula (1) and salts thereof, and contains, as a solvent, any of the solvents indicated by solvents (a)-(g). Solvent (a): dibasic acid diester; solvent (b): lower alcohol and dibasic acid diester; solvent (c): lower alcohol and dimethyl sulfoxide; solvent (d): dimethyl sulfoxide and dibasic acid diester; solvent (e): lower alcohol, dimethyl sulfoxide, and dibasic acid diester; solvent (f): lower alcohol and glycol; and solvent (g): lower alcohol, glycol, and dibasic acid diester.

(57) 要約：本開示の爪白癬用外用剤は、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、かつ、溶剤として下記溶剤（ａ）～（ｇ）のいずれかに示す溶剤を含む。 溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル； 溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル； 溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド； 溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル； 溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル； 溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに 溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

WO 2025/028651 A1

［続葉有］

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ： 爪白癬用外用剤

関連出願の参照

[0001] 本特許出願は、２０２３年８月２日に出願された日本国特許出願２０２３－１２５９７７号に基づく優先権の主張を伴うものであり、かかる先の特許出願における全開示内容は、引用することにより本明細書の一部とされる。

技術分野

[0002] 本開示は、爪白癬の治療や悪化の予防に用いられる爪白癬用外用剤に関する。

背景技術

[0003] 下記式（１）で表される化合物（以下、単に「化合物（１）」という）は、特許文献１に化合物Ｎｏ．６（製造例６）として記載されており、ヒト用抗真菌剤として有用な化合物であることが知られている。また、この化合物（１）の関連技術として、化合物（１）の水和物結晶が、温度や湿度変化に対しての安定性が高い、摩擦帯電性を下げることができるなどの特性を有し、効率的に製剤を製造する上で有利に利用することができるということも知られている。しかし、特許文献１及び２には、この化合物を爪白癬の治療用途に利用することについては具体的に記載されておらず、当然ながら、爪白癬用外用剤における製剤処方についても記載も示唆もない。

[0004] 爪白癬は、白癬菌が爪に感染することで起こる疾患であり、その治療剤としては、内服薬又は外用薬が用いられている。

現在は主に内服薬が用いられているが、内服薬は、長期にわたる服用を患者に強いることになる点や、他剤との相互作用、肝機能障害の副作用等がしばしば問題点として指摘されてきた。

そのため、従来より、有効な外用薬の開発が強く望まれている。外用薬においては、治療効果を発揮するための十分量を患部に送達することが困難であることが主な課題となっており、例えば、爪内への浸透性（透過性）の向

上、保存中や塗布時における結晶析出の抑制、有効成分の安定化などを中心に検討が行われている。

[0005] そのような検討の一つとして、ルリコナゾールやラノコナゾールを有効成分とする外用の医薬組成物が知られている（特許文献３～５参照。）

[0006] 特許文献３によれば、α－ヒドロキシカルボン酸やその塩を配合することにより、塗布時に瞬時にルリコナゾールの微細結晶が析出し、生体組織内への透過吸収性を阻害するというルリコナゾールに特有の現象を抑制することができるとされている。二塩基酸ジエステルが任意成分の一つとして挙げられており、爪内への浸透を促進する成分として記載されている。

[0007] 特許文献４によれば、Ｎ－メチル－２－ピロリドンが、皮膚や爪の表面構造との相互作用或いは表面に存在する物質との相互作用によると思われる、投与後２０～４０秒後に現れる投与表面における結晶乃至は不溶物の析出を抑制する作用を有するとされている。特許文献４においても二塩基酸ジエステルが任意成分の一つとして挙げられており、爪内への浸透を促進する成分として記載されている。

[0008] 特許文献５によれば、所定の高級アルコール及び二塩基酸ジエステルからなる群から選択される少なくとも１種と、ポリオキシエチレンアルキルエーテル及びポリオキシエチレンアルケニルエーテルからなる群から選択される少なくとも１種とを含有させることにより、有効成分の異性化抑制、製造後２０℃での透明性、低温保存時の析出防止などの所望の特性が得られるとされている。二塩基酸ジエステルの配合理由の一つとして低温域における結晶析出抑制が挙げられており、所定の高級アルコールと特定の比率で用いた場合には、爪塗布時の結晶析出など、衝撃による結晶析出への抑制効果も発揮されると記載されている。

[0009] また、エフィナコナゾールを有効成分とする局所抗真菌製剤も知られている（特許文献６参照。）。特許文献６によれば、エフィナコナゾール、一価アルコール、グリコール及び所定の賦形剤を含有させることにより、有効な経爪浸透が実現されるとされている。ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジ

エステルが、多数例示される賦形剤の一種として挙げられているが、その配合目的は、発明全体の目的から見て、爪内への浸透を促進する点にあると理解される。

[0010] 以上の通り、複数の有効成分について、外用薬の製剤検討が行われているが、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分とする爪白癬用外用剤についての検討は一切行われていない。

[0011] 上記各文献においては、ジメチルスルホキシドや二塩基酸ジエステルの配合について記載があるものの、製剤検討において、有効成分等の違いにより最適処方が異なることは一般的であるから、本開示と異なる有効成分について記載する上記各文献が、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分とする爪白癬用外用剤において、下記の本開示所定の溶剤を配合する処方について示唆するものであるということはできない。

[0012] この点に関連して、特許文献３の段落００２９においては、実施例５（ルリコナゾール、アジピン酸ジイソプロピル、乳酸及びエタノールを含有するローション）と、実施例５の処方において乳酸をエタノールに置換した比較例６（すなわち、ルリコナゾール、アジピン酸ジイソプロピル及びエタノールを含有するローション）とについて、スライドグラス上に塗布した後の結晶の析出度合いの評価が行われており、後者では結晶析出が抑制できなかったことが示されている（特許文献３の図４及び５も参照）。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開第２０２１／２４６４５５号

特許文献2：国際公開第２０２３／１０６３２０号

特許文献3：国際公開第２００７／１０２２４１号

特許文献4：国際公開第２００７／１０２２４３号

特許文献5：国際公開第２０１０／１１７０９１号

特許文献6：国際公開第２０２０／２３１８００号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

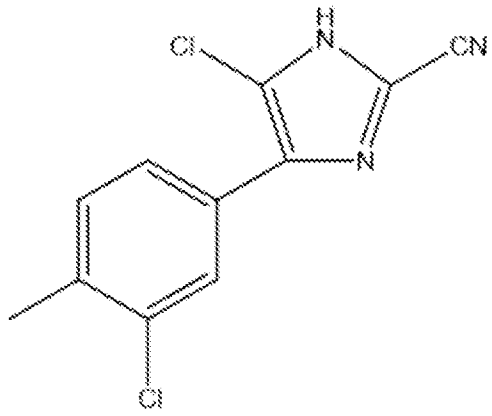
[0014] 本開示は、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分とし、製剤中における結晶析出、及び塗布後の結晶析出を抑制し、爪透過率を向上させることで、上記有効成分による爪白癬症への効果を十分に発揮し得る爪白癬用外用剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討を行い、所定の溶剤を用いた場合に、製剤中における結晶析出、及び塗布後の結晶析出が抑制され、爪透過率を向上させ、爪白癬症への効果を十分に発揮させ得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0016] すなわち、本開示は、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、爪白癬用外用剤である。

[0017] [化1]



(1)

[0018] 溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステ

ル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

発明の効果

[0019] 本開示によれば、有効成分である化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物について、製剤中における結晶析出、及び塗布後の結晶析出を抑制することができ、爪透過率を向上させ、爪白癬症への効果を十分に発揮させることができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]実施例１における評価試験「製剤中における結晶析出抑制」に関し、２４時間静置後の外用剤の状態を示す写真である。

[図2]比較例３における評価試験「製剤中における結晶析出抑制」に関し、２４時間静置後の外用剤の状態を示す写真である。

[図3]実施例２２における評価試験「塗布後の結晶析出抑制」に関し、外用剤塗布後所定期間経過後のガラスプレート上の外用剤の状態を示す写真である。

[図4]比較例１における評価試験「塗布後の結晶析出抑制」に関し、外用剤塗布後所定期間経過後のガラスプレート上の外用剤の状態を示す写真である。

[図5]比較例２における評価試験「塗布後の結晶析出抑制」に関し、外用剤塗布後所定期間経過後のガラスプレート上の外用剤の状態を示す写真である。

[図6]実施例６８及び６９これらの各プラセボ並びにコントロールについて爪下有効性試験を実施した際の爪周辺の状態を示す写真である。

[図7]実施例６８及びそのプラセボ並びに市販薬２剤について爪下殺真菌活性試験を実施した際の蛍光染色結果を示す写真である。

[図8]実施例４９又は実施例５９の処方に対し乳酸の濃度を変化させたときの加水分解物の生成量の変化を示すグラフである。

[図9]酸の種類及び添加量の両方又はいずれか一方が異なる参考例１～１１について加水分解物の生成量の違いを示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、本開示の爪白癬用外用剤（以下、単に「本開示の外用剤」ということがある）について詳細に説明するが、本開示の範囲はこれらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本開示の趣旨を損なわない範囲で適宜変更実施し得る。

[0022] 本開示の外用剤は、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物を有効成分として含む。

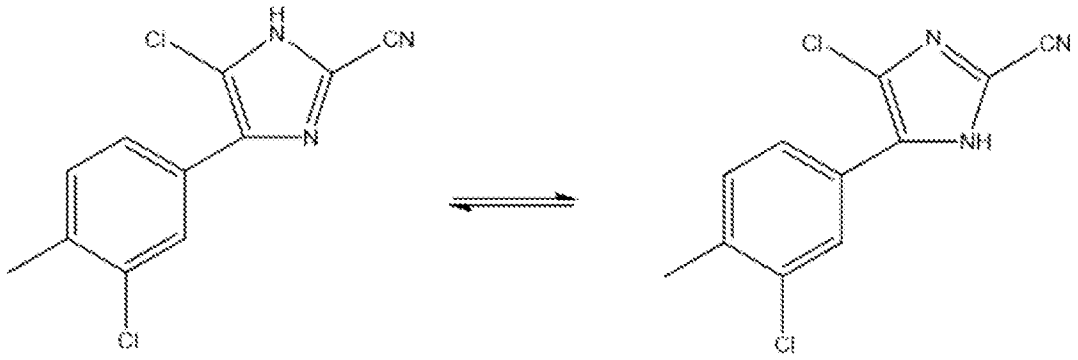
化合物（１）は、上述のとおり既知化合物であり、５－クロロ－４－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニトリルの化学名で表される。

化合物（１）の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されず、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基性塩の例として、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、並びにカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

[0023] なお、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物としては、以下のような互変異性体が存在し得るが、本開示における化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物は、これらの各互変異性体のいずれかとして存在する場合及び各互変異性体が共存する場合（平衡状態として共存する場合を含む）の双方を含む。

[0024]

[化2]



[0025] また、化合物（１）又はその塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があるが、本開示において、化合物（１）又はその塩は、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。例えば、国際公開第２０２３／１０６３２０号に開示されている水和物及び結晶多形の化合物が好ましく挙げられる。

本開示の外用剤全量に対する化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物の含有割合としては、特に限定するわけではないが、例えば、０．１～２０質量％であることが好ましく、０．５～１０質量％であることがより好ましく、１～５質量％であることが特に好ましい。

[0026] 本開示の外用剤は、溶剤として、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の溶剤（以下、単に「本開示所定の溶剤」ともいう）を含む。

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

[0027] 本開示所定の溶剤における上記二塩基酸ジエステルは、二塩基酸とアルコールとがジエステル化した化合物である。

上記二塩基酸としては、特に限定されないが、脂肪族二塩基酸又は芳香族二塩基酸を用いることが好ましい。

上記脂肪族二塩基酸としては、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸及びセバシン酸などの飽和脂肪族二塩基酸、並びにマレイン酸及びフマル酸などの不飽和脂肪族二塩基酸が挙げられ、炭素数２～１０の脂肪族二塩基酸が好ましく、炭素数２～６の脂肪族二塩基酸がより好ましく、アジピン酸、フマル酸及びマレイン酸からなる群から選択される少なくとも１種が特に好ましい。

上記芳香族二塩基酸としては、例えば、フタル酸、イソフタル酸及びテレフタル酸などが挙げられる。

上記二塩基酸とジエステル化するアルコールとしては、特に限定するわけではないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブチルアルコール及びｔｅｒｔ－ブチルアルコールなどの炭素数１～４のアルコールが好ましく挙げられ、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール及びイソブチルアルコールからなる群から選択される少なくとも１種がより好ましい。

上記二塩基酸ジエステルの例としては、特に限定するわけではないが、例えば、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソブチル、フマル酸ジブチル及びマレイン酸ジエチルなどが好ましく挙げられ、アジピン酸ジイソプロピルが特に好ましい。

[0028] 本開示所定の溶剤における上記低級アルコールは、特に限定するわけではないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブチルアルコール及びｔｅｒｔ－ブチルアルコールなどの炭素数１～４のアルコールが好ましく挙げられ、エタノール及びイソプロピルアルコールからなる群から選択される少なくとも１種が特に好

ましい。

[0029] 本開示所定の溶剤における上記グリコール類は、特に限定するわけではないが、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、１，３－プロパンジオール、１，４－ブタンジオールや、これらの脱水縮合物などが好ましく挙げられる。脱水縮合物としては、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが好ましく挙げられる。脱水縮合物としてのグリコール類において、その分子量としては、例えば、数平均分子量２００～６００が好ましく、２００～４００がさらに好ましい。プロピレングリコール、ポリエチレングリコールが特に好ましい。

[0030] 本開示の外用剤全量に対する本開示所定の溶剤の含有割合としては、特に限定するわけではないが、本開示の外用剤全量に対し６０～９９．９質量％であることが好ましく、７０～９９．９質量％であることがより好ましく、８０～９９．９質量％であることが特に好ましい。

[0031] 溶剤（ｂ）において、低級アルコール及び二塩基酸ジエステルの配合比率としては、質量基準で、低級アルコール：二塩基酸ジエステル＝９９．９：０．１～１０：９０であることが好ましく、７５：２５～５０：５０であることがより好ましい。

溶剤（ｃ）において、低級アルコール及びジメチルスルホキシドの配合比率としては、質量基準で、低級アルコール：ジメチルスルホキシド＝９９．９：０．１～１０：９０であることが好ましく、７５：２５～５０：５０であることが好ましい。

溶剤（ｄ）において、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステルの配合比率としては、質量基準で、ジメチルスルホキシド：二塩基酸ジエステル＝９９．９：０．１～１０：９０であることが好ましく、７５：２５～５０：５０であることがより好ましい。

溶剤（ｅ）において、低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステルの配合比率としては、３者合計を１００質量％として、低級ア

ルコール０．１～９９．８質量％、ジメチルスルホキシド０．１～９９．８質量％、二塩基酸ジエステル０．１～９９．８質量％の比率が好ましく、低級アルコール１０～７５質量％、ジメチルスルホキシド５～７５質量％、二塩基酸ジエステル１０～７５質量％の比率が好ましい。

溶剤（ｆ）において、低級アルコール及びグリコール類の配合比率としては、質量基準で、低級アルコール：グリコール類＝９９．９：０．１～１０：９０であることが好ましく、７５：２５～５０：５０であることがより好ましい。

溶剤（ｇ）において、低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステルの配合比率としては、３者合計を１００質量％として、低級アルコール０．１～９９．８質量％、グリコール類０．１～９９．８質量％、二塩基酸ジエステル０．１～９９．８質量％の比率が好ましく、低級アルコール５５～９０質量％、グリコール類５～３５質量％、二塩基酸ジエステル５～３５質量％の比率が好ましい。

[0032] 本開示の外用剤において、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物と本開示所定の溶剤との配合比率としては、特に限定するわけではないが、質量基準で、０．１：９９．９～４０：６０であることが好ましく、０．１：９９．９～２０：８０であることがより好ましく、１：９９～１０：９０であることが特に好ましい。

[0033] 本開示の外用剤は、上記の本開示所定の溶剤以外の医薬組成物で使用される任意の溶剤を含んでいてもよい。

そのようなその他の溶剤としては、例えば、オリーブオイル等のトリグリセライド、ステアリン酸及びオレイン酸等の脂肪酸、グリコール類以外の多価アルコール類（グリセリン等）などが挙げられる。

なお、Ｎ－メチル－２－ピロリドンは、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物の溶剤としては適しているものの、結晶析出の抑制に寄与せず、むしろ本開示の結晶析出抑制効果を阻害する恐れがあるため、配合しないか、配合する場合においても少量とすることが

好ましい。その場合の配合量としては、本開示の外用剤全量に対し１０質量％以下であることが好ましく、５質量％以下であることがより好ましく、１質量％以下が特に好ましい。

[0034] 本開示の外用剤は、上記成分以外の成分を任意成分として含んでもよい。

そのような任意成分としては、例えば、増量剤、希釈剤、ｐＨ調整剤、分散剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤、酸化防止剤、着色剤、紫外線吸収剤、保湿剤、増粘剤などの外用剤で使用される一般的な製剤添加物を用いることができる。

[0035] 特に好適な任意成分について、以下に具体的に例示する。

好適な任意成分の具体例として、ポリビニルピロリドンを挙げることができる。ポリビニルピロリドンは、塗布後における結晶析出を抑制する効果を有する。この効果は、ポリビニルピロリドンが化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物を非晶質化するためであると推測される。

ポリビニルピロリドンの分子量は、特に限定するわけではないが、例えば、重量平均分子量１０，０００～３６０，０００のものを用いることができる。

ポリビニルピロリドンの配合量としては、特に限定するわけではないが、本開示の外用剤全量に対し、０．１～１０質量％であることが好ましく、０．５～５質量％であることがより好ましい。

ポリビニルピロリドンと同様の作用効果（非晶質化による結晶化抑制）が期待される成分（結晶化抑制剤）として、エチレン・無水マレイン酸共重合体や、ポリアルキレングリコール（ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールなど）などの高分子化合物を挙げることができ、これらを本開示の外用剤における任意成分として用いてもよい。

[0036] また、ｐＨ調整剤として酸を配合することが好ましい。ｐＨ調整剤として酸を配合することにより、化合物（１）及びその塩からなる群から選択され

る少なくとも１種の化合物の安定性が向上し、生体内への浸透性向上に繋がる。具体的なｐＨ調整剤としては、乳酸、酢酸、クエン酸（一水和物を含む）、アスコルビン酸、リン酸などが好ましく挙げられ、乳酸、クエン酸がより好ましく、乳酸が特に好ましい。

ｐＨ調整剤としての酸の配合量としては、特に限定するわけではないが、本開示の外用剤全量に対し、０．１～１０質量％であることが好ましく、０．５～５質量％であることがより好ましい。特に乳酸を配合する場合は、上限を８質量％以下とすることが好ましく、４質量％以下とすることがより好ましく、０．５～２質量％が特に好ましい。

[0037] また、防腐剤として、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸やその塩（ナトリウム塩など）、セバシン酸、ソルビン酸などを配合することが好ましく、ベンジルアルコールが特に好ましい。

防腐剤の配合量としては、特に限定するわけではないが、本開示の外用剤全量に対し、０．１～１０質量％であることが好ましく、０．１～５質量％であることがより好ましい。

[0038] 上記の必須成分及び必要に応じて任意成分を組み合わせて、常法により製剤化することにより、本開示の外用剤を得ることができる。

製剤の形態は、外用剤として一般的な形態を採用することができ、例えば、ローション、クリーム、乳液、懸濁液、ジェル、パッチなどの形態とすることができ、特にローションが適している。

[0039] 本開示の外用剤は、爪白癬の治療又は悪化の予防に用いることができ、その具体的な製剤形態に応じ、塗布、塗擦、貼付等により対象動物種（例えば、ヒト）の患部である爪に局所的に適用することができる。

本開示の外用剤において、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物の有効量及び外用剤の投与回数は特に限定されず、投与対象の動物種、性別、年齢、体重、状態その他の要因によって変動するので、一概に規定することは困難であるが、例えば、ヒトの患部に局所投与する場合の投与量は、化合物（１）及びその塩からなる群から選択され

る少なくとも１種の化合物の量として、体重６０ｋｇの成人１人当たり、１日あたりの用量としては通常爪１枚あたり５００～３，０００μｇ／日であり、１週あたりの好ましい用量としては爪１枚あたり３．５～１５ｍｇ／週である。

[0040] 本開示の別の態様によれば、対象における爪白癬の治療方法であって、爪白癬用外用剤の有効量を上記対象の患部である爪に局所的に適用することを含み、上記爪白癬用外用剤が、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、方法が提供される。以下、この方法を、単に「治療方法」ともいう。

[0041] また、本開示のまた別の態様によれば、対象における爪白癬の悪化の予防方法であって、爪白癬用外用剤の有効量を上記対象の患部である爪に局所的に適用することを含み、上記爪白癬用外用剤が、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、方法が提供される。以下、この方法を、単に「予防方法」ともいう。

[0042] 本開示の治療方法及び予防方法において、「爪白癬の治療」とは、爪白癬の進展又は悪化を医療行為又は非医療行為により止める、緩和する、又は遅延させることを包含する。また、「爪白癬の悪化の予防」とは、爪白癬について想定される悪化に対して事前に備え、その発生または再発を医療行為又は非医療行為により未然に防ぐことを包含する。

[0043] 本開示の治療方法及び予防方法において、「爪白癬用外用剤の有効量」は、投与対象の動物種、性別、年齢、体重、状態その他の要因によって変動するので、一概に規定することは困難である。例えば、ヒトの患部に局所投与する場合の投与量は、化合物（１）及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物の量として、体重６０ｋｇの成人１人について、１日

あたり、爪１枚あたりの用量で、５００～３，０００μｇ／（人・日・枚）が好ましく、１週あたり、爪１枚あたりの用量で、３．５～１５ｍｇ／（人・週・枚）が好ましい。

[0044] 本開示の治療方法及び予防方法において、爪白癬用外用剤は、その具体的な製剤形態に応じ、塗布、塗擦、貼付等により対象動物種（例えば、ヒト）の患部である爪に局所的に適用される。

[0045] 本開示の治療方法及び予防方法において、上記爪白癬用外用剤は、例えば、上記溶剤（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む。また、上記溶剤（ｃ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含むものであってもよい。さらに、上記溶剤（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含むものであってもよい。

[0046] 本開示の治療方法及び予防方法において、上記二塩基酸ジエステルは、二塩基酸と炭素数１～４のアルコールとのジエステルであることが好ましい。

[0047] 本開示の治療方法及び予防方法において、上記爪白癬用外用剤は、さらにポリビニルピロリドンを含むことが好ましい。

[0048] 本開示の治療方法及び予防方法において、上記爪白癬用外用剤は、さらにｐＨ調整剤として酸を含むことが好ましく、上記ｐＨ調整剤は乳酸又はクエン酸であることがより好ましく、乳酸であることがさらに好ましい。

[0049] 上記爪白癬用外用剤における、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が０．１～２０質量％であり、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が６０～９９．９質量％であることが好ましい。

[0050] また、本開示の別の態様によれば、爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物と、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の溶剤との組合せの使用が提供される。以下、この使用を、「化合物の組合せの使用」

又は「化合物の組合せ使用」ともいう。

[0051] また、本開示のまた別の態様によれば、爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物の使用が提供される。以下、この使用を、「組成物の使用」ともいう。

[0052] 本開示の化合物の組合せの使用及び組成物の使用において、「爪白癬の治療」及び「爪白癬の悪化の予防」は、上記したとおりである。

[0053] 本開示の化合物の組合せの使用及び組成物の使用において、上記爪白癬用外用剤及び上記薬剤は、例えば、上記溶剤（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む。また、上記溶剤（ｃ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含むものであってもよい。さらに、上記溶剤（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含むものであってもよい。

[0054] 本開示の化合物の組合せの使用及び組成物の使用において、上記二塩基酸ジエステルは、二塩基酸と炭素数１～４のアルコールとのジエステルであることが好ましい。

[0055] 本開示の化合物の組合せの使用及び組成物の使用において、上記爪白癬用外用剤及び上記薬剤は、さらにポリビニルピロリドンを含むことが好ましい。

[0056] 本開示の化合物の組合せの使用及び組成物の使用において、上記爪白癬用外用剤及び上記薬剤は、さらにｐＨ調整剤として酸を含むことが好ましく、上記ｐＨ調整剤は乳酸又はクエン酸であることがより好ましく、乳酸であることがさらに好ましい。

[0057] 上記爪白癬用外用剤及び上記薬剤における、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が０．

１～２０質量％であり、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が６０～９９．９質量％であることが好ましい。

[0058] また、本発明の別の態様によれば、爪白癬の治療又は悪化の予防に使用する、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物が提供される。以下、単に「組成物」ともいう。

[0059] 本開示の組成物において、「爪白癬の治療」及び「爪白癬の悪化の予防」は、上記したとおりである。

[0060] 本開示の組成物は、その具体的な製剤形態に応じ、塗布、塗擦、貼付等により対象動物種（例えば、ヒト）の患部である爪に局所的に適用される。

[0061] 本開示の組成物は、例えば、上記溶剤（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む。また、上記溶剤（ｃ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含むものであってもよい。さらに、上記溶剤（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含むものであってもよい。

[0062] 本開示の組成物において、上記二塩基酸ジエステルは、二塩基酸と炭素数１～４のアルコールとのジエステルであることが好ましい。

[0063] 本開示の組成物は、さらにポリビニルピロリドンを含むことが好ましい。

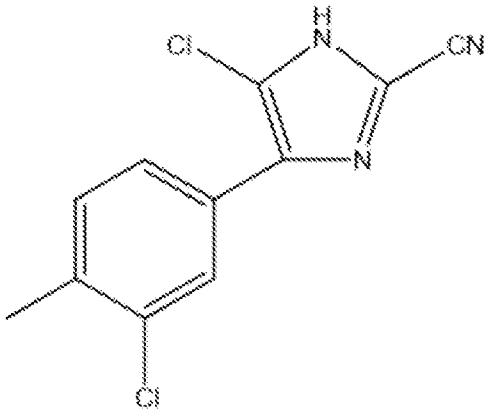
[0064] 本開示の組成物は、さらにｐＨ調整剤として酸を含むことが好ましく、上記ｐＨ調整剤は乳酸又はクエン酸であることがより好ましく、乳酸であることがさらに好ましい。

[0065] 本開示の組成物における、上記の式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が０．１～２０質量％であり、上記の溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が６０～９９．９質量％であることが好ましい。

[0066] また、本開示の一つの態様によれば、以下が提供される。

［１］ 下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、爪白癬用外用剤。

[化3]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

［２］ 上記溶剤（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、［１］に記載の爪白癬用外用剤。

［３］ 上記溶剤（ｃ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、［１］又は［２］に記載の爪白癬用外用剤。

［４］ 上記溶剤（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、［１］～［３］のいずれかに記載の爪白癬用外用剤。

［５］ 上記二塩基酸ジエステルが、二塩基酸と炭素数１～４のアルコール

とのジエステルである、［１］～[４]に記載の爪白癬用外用剤。

［６］　さらにポリビニルピロリドンを含む、［１］～［５］のいずれかに記載の爪白癬用外用剤。

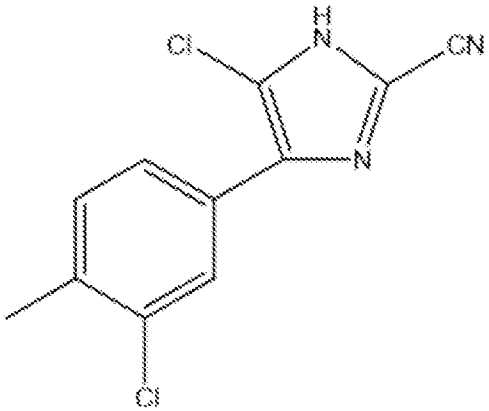
［７］　さらにｐＨ調整剤として酸を含む、［１］～［６］のいずれかに記載の爪白癬用外用剤。

［８］　上記ｐＨ調整剤が乳酸又はクエン酸である、［７］に記載の爪白癬用外用剤。

［９］　上記式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が０．１～２０質量％であり、上記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が６０～９９．９質量％である、［１］～［８］のいずれかに記載の爪白癬用外用剤。

［１０］　爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物と、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の溶剤との組合せの使用。

[化4]



(1)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステ

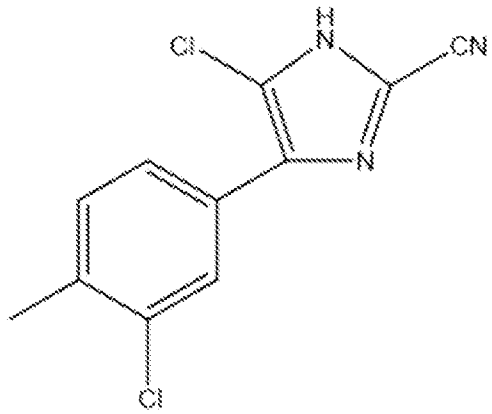
ル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

［１１］　爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物の使用。

[化5]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

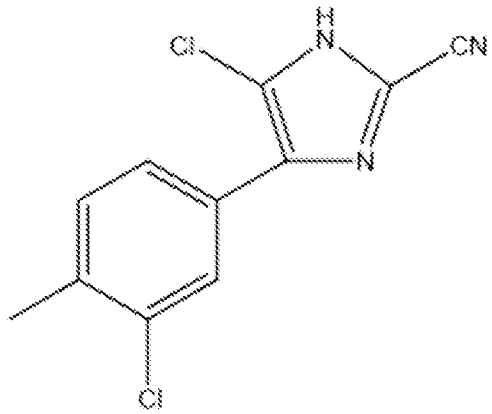
溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

［１２］　爪白癬の治療又は悪化の予防に使用する、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物。

[化6]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

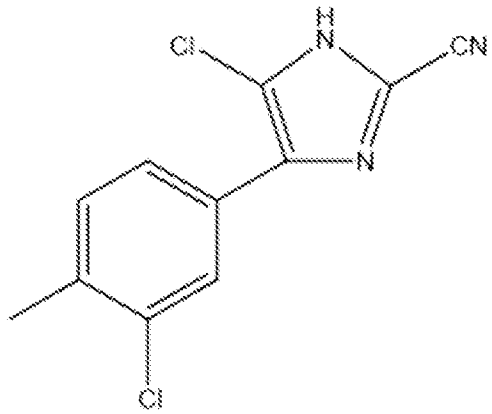
［１３］　対象における爪白癬の治療方法であって、

爪白癬用外用剤の有効量を上記対象の患部である爪に局所的に適用することを含み、

上記爪白癬用外用剤が、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、

方法。

[化7]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

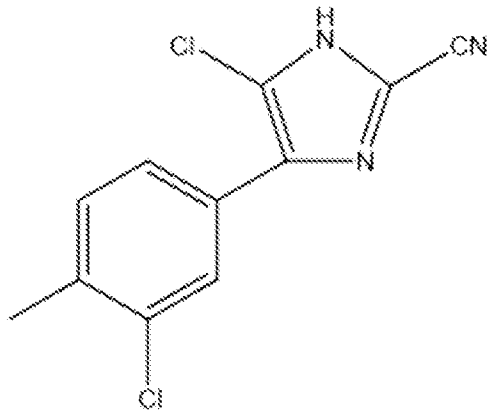
［１６］　対象における爪白癬の悪化の予防方法であって、

爪白癬用外用剤の有効量を上記対象の患部である爪に局所的に適用することを含み、

上記爪白癬用外用剤が、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、

方法。

[化8]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

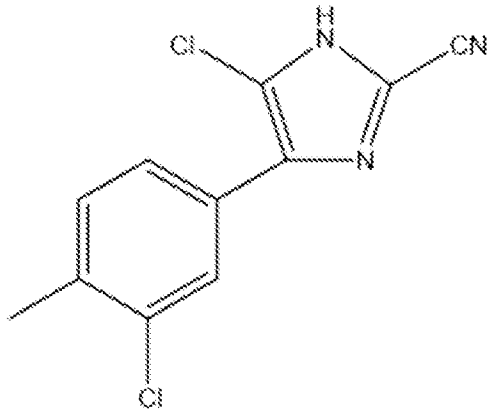
溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

[0067] また、本開示の別の態様によれば、以下が提供される。

［Ｔ１］ 爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物と、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の溶剤との組合せの使用。

[化9]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

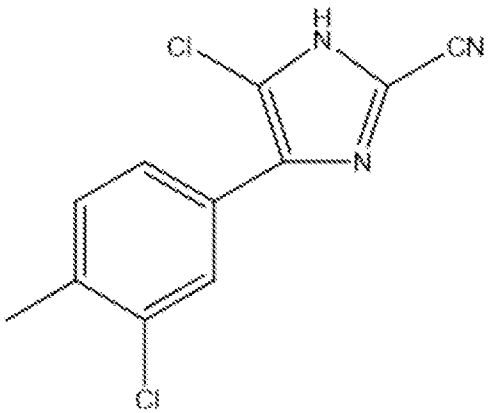
溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル.

［Ｔ２］　爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物の使用。

[化10]



(1)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル．

［Ｔ３］　上記爪白癬用外用剤又は上記薬剤が、上記溶剤（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、［Ｔ１］又は［Ｔ２］に記載の使用。

［Ｔ４］　上記爪白癬用外用剤又は上記薬剤が、上記溶剤（ｃ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、［Ｔ１］～［Ｔ３］のいずれかに記載の使用。

［Ｔ５］　上記爪白癬用外用剤又は上記薬剤が、上記溶剤（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、［Ｔ１］～［Ｔ４］のいずれかに記載の使用。

［Ｔ６］　上記二塩基酸ジエステルが、二塩基酸と炭素数１～４のアルコールとのジエステルである、［Ｔ１］～［Ｔ５］のいずれかに記載の使用。

［Ｔ７］　上記爪白癬用外用剤又は上記薬剤が、さらにポリビニルピロリドンを含む、［Ｔ１］～［Ｔ６］のいずれかに記載の使用。

［Ｔ８］　上記爪白癬用外用剤又は上記薬剤が、さらにｐＨ調整剤として酸を含む、［Ｔ１］～［Ｔ７］のいずれかに記載の使用。

［Ｔ９］　上記ｐＨ調整剤が乳酸又はクエン酸である、［Ｔ８］に記載の使用。

［Ｔ１０］　上記爪白癬用外用剤又は上記薬剤における、上記式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が０．１～２０質量％であり、上記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が６０～９９．９質量％である、［Ｔ１］～［Ｔ９］のいずれかに記載の使用。

実施例

[0068]　以下、本開示の外用剤についてさらに具体的に説明するため、実施例及び比較例を示すが、本開示はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、以下の各実施例で用いる化合物（１）としては、国際公開第２０２３／１０６３２０号の製造例２の記載に基づいて調製される一水和物結晶を

用いた。

[0069]〔実施例１〕

下記処方に従い、室温（約２５℃）環境下、ガラス製のスクリュー管（容器サイズ１０ｍＬ～３０ｍＬ）内にて各処方成分を混合し、固形物が溶解するまで手で振り混ぜて実施例１の外用剤を作製した。

化合物（１）	５質量部
イソプロピルアルコール	４７．５質量部
アジピン酸ジイソプロピル	４７．５質量部

[0070]〔評価試験：結晶析出抑制〕

各実施例、比較例の外用剤について、以下の評価項目につき、試験を行った。

〔実施例２～８１、比較例１～６〕

処方を後述の各評価試験における表１～２３に示す処方に変更したこと以外は、実施例１と同様にして、実施例２～８１、比較例１～６の各外用剤を作製した。

[0071]＜製剤中における結晶析出抑制＞

得られた外用剤を室温（約２５℃）環境下、２４±１時間静置し、結晶の析出有無を目視で確認し、以下の判定基準に基づき判定した。

Ａ：２４±１時間後、結晶の析出が確認されず澄明な外観であった。

Ｘ：２４±１時間後までの間に結晶が析出した。

参考として、実施例１、比較例３について、試験項目「製剤中における結晶析出抑制」における２４時間静置後の各外用剤の状態を示す写真を図１及び２にそれぞれ示す。

実施例１は「Ａ」と評価される例であり、溶解性が良好で、図１に示すように、結晶の析出が確認されず澄明な外観であることが確認できる。

比較例３は「Ｘ」と評価される例であり、図２に示すように、比較例３では底部に小さな結晶が析出していることが確認できる。

[0072]＜塗布後の結晶析出抑制＞

得られた外用剤を、ガラスプレート上にピペットで１滴（１μＬ～１０μL程度）を静かに乗せて薬斑を形成させて、所定時間後に結晶が析出していないか目視で確認し、以下の判定基準に基づき判定した。

Ａ：滴下塗布２４±１時間後、ガラスプレート上の薬斑に結晶の析出は確認されなかった。

Ｘ：滴下塗布２４±１時間未満の間に結晶が析出した。

参考として、実施例２２、比較例１、２について、試験項目「塗布後の結晶析出抑制」における外用剤塗布後所定期間経過後のガラスプレート上の各外用剤の状態を示す写真を図３～５にそれぞれ示す。

実施例２２は「Ａ」と評価される例であり、塗布後液滴が拡がり、図３に示すように、時間を経ても結晶物が出ていない状態であることが確認できる。

比較例１、２は「Ｘ」と評価される例であり、図４に示すように、比較例１では薬斑の形に沿って白い結晶物が析出した状態であることが確認でき、図５に示すように、比較例２では針状の結晶が析出した状態であることが確認できる。

[0073]〔評価試験結果：結晶析出抑制〕

各実施例、比較例の外用剤について、表１～１７に、各処方とともに結晶析出抑制に関する評価試験結果を示す。

なお、各表において、「ＩＰＡ」はイソプロピルアルコール、「ＥｔＯＨ」はエタノール、「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシド、「ＮＭＰ」はＮ－メチル－２－ピロリドン、「ＰＶＰ」はポリビニルピロリドン、「ＢｚＯＨ」はベンジルアルコール、「ＰＧ」はプロピレングリコール、「ＰＥＧ」はポリエチレングリコール、「ＴＥＧ」はトリエチレングリコールをそれぞれ表す。ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）としては、東京化成工業株式会社製のPolyvinylpyrrolidone Ｋ ３０（重量平均分子量４０，０００）を用いた。ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）としては、富士フィルム和光純薬株式会社製のポリエチレングリコール３００（数平均分子量３００）を用いた。後

述する表１８以降の表も同様の表記とする。

[0074] [表1]

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
化合物（１）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	47.5	-	95.0	-	47.5
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	47.5	95.0	-	-	-
NMP	-	-	-	95.0	47.5
計	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	X
塗布後の結晶析出抑制	A	A	X	X	X

[0075] [表2]

	実施例3	比較例4	比較例5
化合物（１）	5.0	5.0	5.0
EtOH	47.5	95.0	47.5
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	47.5	-	-
NMP	-	-	47.5
計	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	X	X

[0076]

[表3]

	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例6
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	47.5	-	71.25	-	-
EtOH	-	47.5	-	-	-
DMSO	47.5	47.5	23.75	47.5	95.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	-	-	-	47.5	-
計	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A	X

[0077] [表4]

	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	57.0	31.730	19.0	19.0
DMSO	19.0	31.635	19.0	57.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	19.0	31.635	57.0	19.0
計	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A

[0078]

[表5]

	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0
EtOH	57.0	31.730	19.0	19.0
DMSO	19.0	31.635	19.0	57.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	19.0	31.635	57.0	19.0
計	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A

[0079] [表6]

	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	71.25	71.25	71.25	71.25
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	23.75	-	-	-
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾁﾙ	-	23.75	-	-
ﾌﾏﾙ酸ｼﾞﾌﾞﾁﾙ	-	-	23.75	-
ﾏﾚｲﾝ酸ｼﾞｴﾁﾙ	-	-	-	23.75
計	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A

[0080]

[表7]

	実施例20	実施例21	実施例22	実施例23
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	47.5	47.5	47.5	47.5
DMSO	23.75	23.75	23.75	23.75
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	23.75	-	-	-
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾁﾙ	-	23.75	-	-
ﾌﾏﾙ酸ｼﾞﾌﾞﾁﾙ	-	-	23.75	-
ﾏﾚｲﾝ酸ｼﾞｴﾁﾙ	-	-	-	23.75
計	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A

[0081] [表8]

	実施例24	実施例25	実施例26
化合物（1）	5.0	5.0	5.0
EtOH	71.25	71.25	71.25
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	23.75	-	-
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾁﾙ	-	23.75	-
ﾌﾏﾙ酸ｼﾞﾌﾞﾁﾙ	-	-	23.75
計	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A

[0082]

[表9]

	実施例27	実施例28	実施例29
化合物（1）	5.0	5.0	5.0
EtOH	47.5	47.5	47.5
DMSO	23.75	23.75	23.75
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	23.75	-	-
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾁﾙ	-	23.75	-
ﾌﾏﾙ酸ｼﾞﾌﾞﾁﾙ	-	-	23.75
計	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A

[0083] [表10]

	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
化合物（1）	10.00	10.00	5.00	5.00
EtOH	48.52	-	-	-
IPA	-	48.52	53.90	44.50
DMSO	7.54	7.54	8.40	23.00
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	25.44	25.44	28.20	23.00
PVP	0.50	0.50	0.50	0.50
BzOH	4.00	4.00	-	-
乳酸	4.00	4.00	4.00	4.00
計	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A

[0084]

[表11]

	実施例34	実施例35	実施例36	実施例37
化合物（1）	5.00	5.00	5.00	5.00
EtOH	-	53.90	44.50	45.50
IPA	45.50	-	-	-
DMSO	-	8.40	23.00	-
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	45.00	28.20	23.00	45.00
PVP	0.50	0.50	0.50	0.50
乳酸	4.00	4.00	4.00	4.00
計	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A

[0085] [表12]

	実施例38	実施例39	実施例40
化合物（1）	5.0	5.0	5.0
EtOH	47.5	47.5	47.5
PG	47.5	-	-
PEG	-	47.5	-
TEG	-	-	47.5
計	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A

[0086]

[表13]

	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44	実施例45
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	66.5	43.5	43.5	64.5	64.5
PG	8.0	-	43.0	-	22.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	12.0	43.0	-	22.0	-
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
計	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A	A

[0087] [表14]

	実施例46	実施例47	実施例48	実施例49	実施例50
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	42.5	58.5	77.5	51.5	51.5
PG	22.0	14.0	4.5	27.0	8.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	22.0	14.0	4.5	8.0	27.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
計	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A	A

[0088]

[表15]

	実施例51	実施例52	実施例53	実施例54	実施例55
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
EtOH	66.5	43.5	43.5	64.5	64.5
PG	8.0	-	43.0	-	22.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	12.0	43.0	-	22.0	-
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
計	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A	A

[0089] [表16]

	実施例56	実施例57	実施例58	実施例59	実施例60
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
EtOH	42.5	58.5	77.5	51.5	51.5
PG	22.0	14.0	4.5	27.0	8.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	22.0	14.0	4.5	8.0	27.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
計	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A	A

[0090]

[表17]

	実施例61	実施例62	実施例63	実施例64	実施例65	実施例66
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	66.5	43.5	51.5	-	-	-
EtOH	-	-	-	66.5	43.5	51.5
PEG	8.0	43.0	27.0	8.0	43.0	27.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	12.0	-	8.0	12.0	-	8.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
計	100	100	100	100	100	100
製剤中における結晶析出抑制	A	A	A	A	A	A
塗布後の結晶析出抑制	A	A	A	A	A	A

[0091] 表１に示す結果について考察する。

実施例１は、溶剤としてイソプロピルアルコールとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｂ）」の概念に包含される）であるが、製剤中における有効成分の溶解性は良好で結晶の析出は見られず、塗布後に結晶が析出することもなかった。

実施例２は、溶剤としてアジピン酸ジイソプロピルのみを用いた処方（溶剤は「溶剤（ａ）」の概念に包含される）であるが、実施例１と同様に、本開示の効果が発揮されることが確認できた。従って、アジピン酸ジイソプロピルは、溶剤として単独で使用した場合も本開示の効果を奏することが分かった。

比較例１は溶剤としてイソプロピルアルコールのみを用いた処方、比較例２は溶剤としてＮ－メチル－２－ピロリドンのみを用いた処方であるが、これらの処方では、製剤中における有効成分の溶解性は良好で結晶の析出は見られなかったものの、塗布後に結晶が析出した。従って、塗布後における結晶析出の抑制は、溶剤による良好な溶解性のみに起因したものではないことが分かる。

さらに、比較例３は、溶剤としてイソプロピルアルコール及びＮ－メチル－２－ピロリドンを用いた処方であるが、製剤中における有効成分の溶解性が不十分となり結晶の析出が確認され、塗布後にも結晶が析出していた。Ｎ－メチル－２－ピロリドンを他の溶剤と組合せた場合に、却って製剤中における結晶析出が生じたことから、本開示において、Ｎ－メチル－２－ピロリドンを溶剤として配合することは望ましくないことが示唆された。

[0092] 表２に示す結果について考察する。

実施例３は、溶剤としてエタノールとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｂ）」の概念に包含される）であるが、イソプロピルアルコールを用いた実施例１と同様に、本開示の効果が発揮されることが確認できた。

比較例４は溶剤としてエタノールのみを用いた処方であるが、製剤中における有効成分の溶解性は良好で結晶の析出は見られなかったものの、塗布後に結晶が析出した。この結果は、表１に示す結果と同様、塗布後における結晶析出の抑制が、溶剤による良好な溶解性のみに起因したものではないことを示唆している。

さらに、比較例５は、溶剤としてエタノール及びＮ－メチル－２－ピロリドンを用いた処方であるが、製剤中における有効成分の溶解性が不十分となり結晶の析出が確認され、塗布後にも結晶が析出していた。この結果も、表１に示す結果と同様の傾向であり、本開示において、Ｎ－メチル－２－ピロリドンを溶剤として配合することは望ましくないことを示唆するものであった。

[0093] 表３に示す結果について考察する。

実施例４及び６は溶剤としてイソプロピルアルコールとジメチルスルホキシドを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｃ）」の概念に包含される）、実施例５は溶剤としてエタノールとジメチルスルホキシドを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｃ）」の概念に包含される）、実施例７は溶剤としてジメチルスルホキシドとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｄ）」の概

念に包含される）であるが、これらの各種溶剤の組合せにおいても、本開示の効果が発揮されることが確認できた。

[0094] 表４及び５に示す結果について考察する。

実施例８～１１は、溶剤としてイソプロピルアルコールとジメチルスルホキシドとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｅ）」の概念に包含される）であり、様々な配合比において、本開示の効果が発揮されることが確認できた。

実施例１２～１５は、溶剤としてエタノールとジメチルスルホキシドとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｅ）」の概念に包含される）であるが、これらの実施例でも、様々な配合比において、本開示の効果が発揮されることが確認できた。

[0095] 表６～９に示す結果について考察する。

実施例１６～２９は、アジピン酸ジイソプロピルを用いた処方を基本として、当該アジピン酸ジイソプロピルを種々の二塩基酸ジエステルに置き換えた処方（溶剤は「溶剤（ｂ）」の概念又は「溶剤（ｅ）」の概念に包含される）について検証したものであるが、アジピン酸ジイソプロピル以外の種々の二塩基酸ジエステルにおいても、アジピン酸ジイソプロピルと同様に、本開示の効果が発揮されることが確認できた。

[0096] 表１０及び１１に示す結果について考察する。

実施例３０～３３は、溶剤としてイソプロピルアルコール又はエタノールとジメチルスルホキシドとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｅ）」の概念に包含される）、実施例３４～３７は、溶剤としてイソプロピルアルコール又はエタノールとアジピン酸ジイソプロピルを用いた処方（溶剤は「溶剤（ｂ）」の概念に包含される）であり、それぞれ、好適な任意成分として、ポリビニルピロリドン、ベンジルアルコール、乳酸などを配合したものであるが、製剤中における有効成分の溶解性は良好で結晶の析出は見られず、塗布後に結晶が析出することもなかった。これらの結果から、上記の各任意成分は、本開示の効果を阻害することなく、爪白癬用外用

剤としての更なる物性向上に資するものであるといえる。

[0097] 表１２に示す結果について考察する。

実施例３８～４０は、溶剤としてエタノールと種々のグリコール類を用いた処方（溶剤は「溶剤（ｆ）」の概念に包含される）であり、低級アルコールと種々のグリコール類の組合せにおいて、本開示の効果が発揮されることが確認できた。

[0098] 表１３～１７に示す結果について考察する。

実施例４１～６６は、溶剤（ｂ）、溶剤（ｆ）又は溶剤（ｇ）の概念に包含される様々な組合せにおいて本開示の効果が発揮されること、特に様々な任意成分の配合によっても本開示の効果が阻害されることなく、かつ、様々な配合比率において本開示の効果が発揮されることが確認できた。

[0099]〔評価試験：爪下有効性試験〕

＜分生子液の調製＞

サブローデキストロース寒天培地で培養したＴｒｉｃｈｏｐｙｔｏｎ　ｒｕｂｒｕｍ（ＣＢＳ１１８８９２株）の菌体を剥がし、チューブ内に入れ、生理食塩水５００μＬを加えて菌体を分散させ、セルストレーナー（メッシュサイズ４０μｍ）でろ過し、ろ液を遠心（１３，０００ｒｐｍ×５分）して沈殿物を回収した。回収した沈殿物を生理食塩水で洗浄し、生理食塩水に分散して菌体懸濁液とした。

菌体懸濁液をライ麦培地に展開し、２８℃で培養後、形成された菌叢に生理食塩水５ｍＬを加えてスクレーパーで表面をこすって菌体液を回収した。菌体液をボルテックスで撹拌後、１００μｍフィルターにてろ過して分生子液を得、顕微鏡下で分生子数を調査し試験に供した。

＜ヒト爪の準備＞

爪は７０％エタノールで殺菌洗浄後、１００％エタノールに１時間浸漬して水分を除去後、安全キャビネット内にて殺菌灯照射下で、１時間、風乾した。

＜ヒト爪への薬液処理＞

上記ヒト爪をディッシュ（直径３５ｍｍ）に１つずつ入れ、薬液が上面のみに留まり、横から下に垂れないように、薬液０．５μＬを爪甲上層側から塗布した。表面が乾燥後、２５℃のインキュベーター内で保持し、薬液をヒト爪に浸透させた。

上記操作を１日に１度の頻度で、１回～７回塗布した。

薬液としては、実施例３、５、７、２７、３８～４０、５０、５１、５３、５９、６０、及び６７～７１の各爪白癬用外用剤を供試した。

＜試験用培地の作製＞

１．５％のアガロースを添加した生理食塩水にアンピシリンを添加して爪下有効性試験用の培地とした。

＜爪下有効性試験＞

上記試験用培地の上に、上記分生子液（１×１０^{5}個／１μＬ）をスポット接種し、その上に上記薬液処理したヒト爪を、爪甲下層側（薬液を塗布した爪甲上層側の反対面）が分生子と培地に接するように乗せ、インキュベーター内で、２８℃で培養した。

７～１０日間、培養後、白癬菌の成長を観察し、以下の判定基準に基づき判定した。

Ａ：菌糸の成長がない

Ｘ：菌糸の成長がある

参考として、実施例６８及び６９と、それらに対応する各プラセボ、さらに爪に薬液処理を行わないコントロールについて、上記「爪下有効性試験」における薬液７回処理（１日１回）後の試験用培地内の爪周辺の状態を示す写真を図６にそれぞれ示す。

図６の実施例６８及び６９では菌糸の成長がないことが確認でき、「Ａ」と評価される。他方、各プラセボ及びコントロールでは菌糸の成長があることが確認でき、「Ｘ」と評価される。このように、「Ａ」及び「Ｘ」の評価は外観に基づいて比較的容易にかつ客観的に行うことができる。

[0100] 〔評価試験結果：爪下有効性試験〕

供試薬液とした各実施例の爪白癬用外用剤について、表１８～２１に、各処方とともにヒト爪に対する爪下有効性試験の評価試験結果を示す。

なお、実施例３、５、７、２７、３８～４０、５０、及び６０は３回の薬液処理における結果、実施例６７は７回の薬液処理における結果であり、その他は１回の薬液処理における結果である。

[0101] [表18]

	実施例3	実施例5	実施例7	実施例27	実施例67
化合物（１）	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
EtOH	47.5	47.5	-	47.5	-
DMSO	-	47.5	47.5	23.75	-
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	47.5	-	47.5	23.75	90.0
計	100	100	100	100	100
爪下有効性	A	A	A	A	A

[0102] [表19]

	実施例38	実施例39	実施例40
化合物（１）	5.0	5.0	5.0
EtOH	47.5	47.5	47.5
PG	47.5	-	-
PEG	-	47.5	-
TEG	-	-	47.5
計	100	100	100
爪下有効性	A	A	A

[0103]

[表20]

	実施例50	実施例51	実施例53	実施例59	実施例60
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	51.5	-	-	-	-
EtOH	-	66.5	43.5	51.5	51.5
PG	8.0	8.0	43.0	27.0	8.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	27.0	12.0	-	8.0	27.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
計	100	100	100	100	100
爪下有効性	A	A	A	A	A

[0104] [表21]

	実施例68	実施例69	実施例70	実施例71
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	51.5	-	-	-
EtOH	-	51.5	70.0	70.0
DMSO	8.0	8.0	-	-
PG	-	-	8.0	8.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾞﾛﾋﾟﾙ	27.0	27.0	12.0	12.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	4.0	4.0	0.5	-
クエン酸水和物	-	-	-	0.5
計	100	100	100	100
爪下有効性	A	A	A	A

[0105] 〔考察：爪下有効性試験〕

各実施例の結果から分かるように、本開示所定の溶剤を用いた化合物（1）の爪白癬用外用剤において、爪下有効性が確認された。薬液処理においては薬液が爪の上面のみに留まるように操作を行ったため、上記試験結果は、本開示に係る爪白癬用外用剤が、爪下の菌糸生長抑制効果のみならず、爪透

過性をも有することを示している。

[0106]〔評価試験：ヒト爪殺真菌活性試験〕

以下の変更点を除き、上述の「評価試験：爪下有効性試験」と同様に行った。

＜ヒト爪への薬液処理＞

ヒト爪をディッシュ（直径３５ｍｍ）に１つずつ入れ、上記試験と同様、各薬液０．５μＬを爪甲上層側から塗布した。表面が乾いたのち、２５℃のインキュベーター内で保持し、薬液をヒト爪に浸透させた。

上記操作は１回のみとし、浸透時間は塗布後７日間とした。

薬液は、実施例６８の爪白癬用外用剤を供試した。

＜培養試験＞

試験用培地の上に、セロファン（縦１０ｍｍ×横１０ｍｍ×厚み５０μｍ）を乗せ、その上に分生子液（１×１０^{5}個／１μＬ）をスポット接種し、さらにその上に薬液を浸透させたヒト爪を、爪甲下層側が分生子とセロファンに接するように乗せ、２８℃で２４時間培養後、分生子を４’，６－ジアミジノ－２－フェニルインドール二塩酸塩（ＤＡＰＩ）溶液で染色して生死判定を行った。

[0107]〔評価試験結果：ヒト爪殺真菌活性試験〕

実施例６８の結果を図７に示す。また、比較対象として、市販の爪外用液である佐藤製薬社製「ルコナック」（登録商標）５％外用液及び科研製薬社製「クレナフィン」（登録商標）１０％外用液と、実施例６８に対応するプラセボの結果を図７に併せて示す。

[0108]〔考察：ヒト爪殺真菌活性試験〕

ＤＡＰＩは生細胞では細胞膜を透過しないが、死細胞では細胞膜が変化するため透過するようになる。本試験では、この原理を利用して、爪下分生子の生死判定を実施した。

実施例６８の爪白癬用外用剤では、暗視野において爪下の分生子がＤＡＰＩにより染色されていることが観察できた。一方で、比較対象としたプラセ

ボ及び市販薬２剤では分生子の染色はみられなかった。

従って、実施例６８の爪白癬用外用剤は爪下の分生子を殺真菌していること、そしてプラセボ及び市販薬２剤では分生子が生存していることが確認された。

明視野観察においても、プラセボ及び市販薬２剤では、分生子の膨潤が進んでいる等、ある程度の生育が観察されたが、実施例６８の爪白癬用外用剤では、分生子の生育は観察されなかった。

このように、従来の爪白癬用外用剤は、抗真菌活性を有するものの殺真菌活性までは有するものではなかったのに対し、本開示の爪白癬用外用剤は抗真菌活性にとどまらず殺真菌活性を有するものであり、この点において、従来技術に見られない優れた効果を有するものである。

[0109] 〔参考試験：任意成分である酸の添加量及び種類による保存安定性への影響〕

＜乳酸添加量の違いによる保存安定性への影響＞

実施例４９をベースに乳酸の添加量を変更（添加しない場合を含む）した実施例７２～７６の外用剤（実施例４９ベース群）と、実施例５９をベースに乳酸の添加量を変更（添加しない場合を含む）した実施例７７～８１の外用剤（実施例５９ベース群）を用いて、乳酸添加量の違いによる保存安定性への影響を調べた。各処方を下記表２２及び下記表２３に示す。

[0110] [表22]

	実施例72	実施例73	実施例74	実施例75	実施例49	実施例76
化合物（1）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	55.5	55.0	54.5	53.5	51.5	47.5
PG	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	-	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
計	100	100	100	100	100	100

[0111]

[表23]

	実施例77	実施例78	実施例79	実施例80	実施例59	実施例81
化合物（１）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
EtOH	55.5	55.0	54.5	53.5	51.5	47.5
PG	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
PVP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
BzOH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
乳酸	-	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
計	100	100	100	100	100	100

[0112] 次に、作製したサンプル液（約６mL）を、ガラス製のスクリュー管（容器サイズ１０mL）に入れ、キャップと本体を覆うようにバルカーテープ及びビニールテープで密封した。６０℃、８０％ＲＨの条件下で４週間保管した。保管後のサンプル液を、アセトニトリルで希釈し、液体クロマトグラフィー法により分析を行った。クロマトグラム上で得られたピーク面積の総和と、化合物（１）の主要分解物である加水分解物のピーク面積から、面積百分率により算出した。

結果を図８に示す。

[0113] ＜酸の種類の違いによる保存安定性への影響＞

化合物（１）、低級アルコール及び酸からなる下記表２４～２６の処方にて、実施例１と同様にして参考例１～１１のサンプル液を作製した。

[0114] [表24]

	参考例1	参考例2	参考例3	参考例4	参考例5	参考例6
化合物（１）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
IPA	94.5	94.0	93.0	94.95	94.9	94.8
乳酸	0.5	1.0	2.0	-	-	-
リン酸	-	-	-	0.05	0.1	0.2
計	100	100	100	100	100	100

[0115]

[表25]

	参考例7	参考例8	参考例9
化合物（1）	5.0	5.0	5.0
IPA	94.9	94.8	94.6
塩酸（2M）	0.1	0.2	0.4
計	100	100	100

[0116] [表26]

	参考例10	参考例11
化合物（1）	5.0	5.0
エタノール	94.8	94.96
クエン酸	0.2	0.04
計	100	100

[0117] 次に、上記「乳酸添加量の違いによる保存安定性への影響」に係る試験と同様にして、液体クロマトグラフィー法により分析を行い、クロマトグラム上で得られたピーク面積の総和と、化合物（１）の主要分解物である加水分解物のピーク面積から、面積百分率により算出した。

結果を図９に示す。

[0118] ＜考察＞

上記参考試験における各結果から、酸を添加することが化合物（１）の保存安定性向上に有利であり、特に乳酸又はクエン酸を添加することが好ましいことが分かった。添加量としては、添加量を多くすればよいというものではなく、例えば乳酸の場合、外用剤全体に対する質量割合として、８質量％以下が好ましく、４質量％以下がより好ましく、０．５～２質量％が特に好ましいことが分かった。

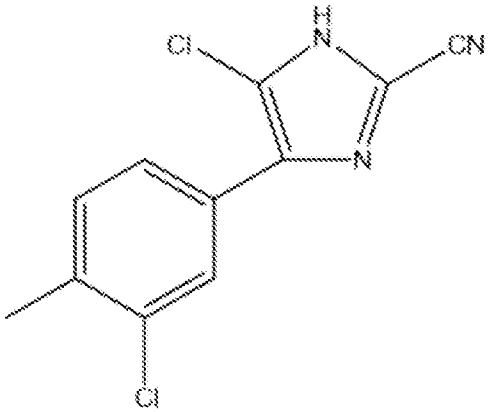
産業上の利用可能性

[0119] 本開示は、爪白癬の治療や悪化の予防の分野において好適に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、爪白癬用外用剤。

[化1]



(1)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル

.

[請求項2] 前記溶剤（ａ）、（ｂ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項3] 前記溶剤（ｃ）、（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項4] 前記溶剤（ｄ）及び（ｅ）からなる群から選択される少なくとも１

種を溶剤として含む、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項5] 前記二塩基酸ジエステルが、二塩基酸と炭素数１～４のアルコールとのジエステルである、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項6] さらにポリビニルピロリドンを含む、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

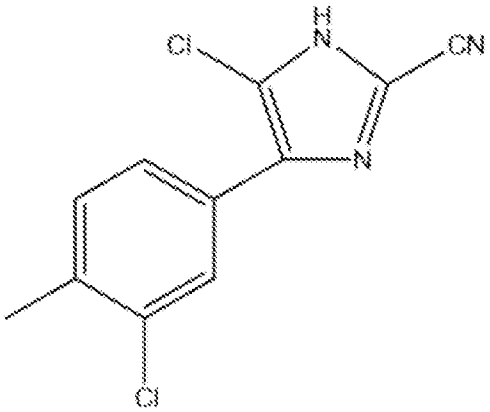
[請求項7] さらにｐＨ調整剤として酸を含む、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項8] 前記ｐＨ調整剤が乳酸又はクエン酸である、請求項７に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項9] 前記式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が０．１～２０質量％であり、前記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の含有割合が６０～９９．９質量％である、請求項１に記載の爪白癬用外用剤。

[請求項10] 爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種の化合物と、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種の溶剤との組合せの使用。

[化2]



(1)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

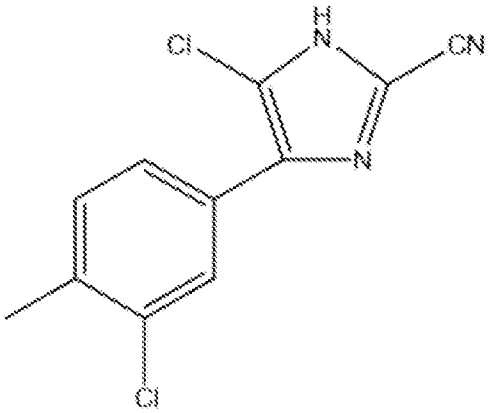
溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル

.

[請求項11] 爪白癬用外用剤又は爪白癬の治療若しくは悪化の予防のための薬剤の製造のための、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物の使用。

[化3]



(1)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

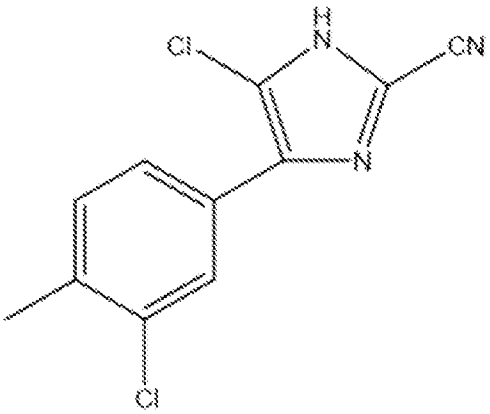
溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル

.

[請求項12] 爪白癬の治療又は悪化の予防に使用する、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む組成物。

[化4]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル

.

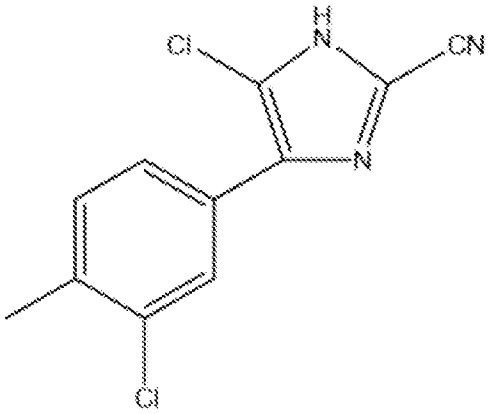
[請求項13] 対象における爪白癬の治療方法であって、

爪白癬用外用剤の有効量を前記対象の患部である爪に局所的に適用することを含み、

前記爪白癬用外用剤が、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、

方法。

[化5]



(1)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル

.

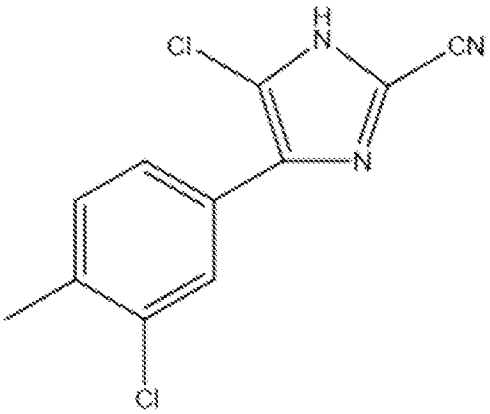
[請求項14] 対象における爪白癬の悪化の予防方法であって、

爪白癬用外用剤の有効量を前記対象の患部である爪に局所的に適用することを含み、

前記爪白癬用外用剤が、下式（１）で表される化合物及びその塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含み、さらに、下記溶剤（ａ）～（ｇ）からなる群から選択される少なくとも１種を溶剤として含む、

方法。

[化6]



(I)

溶剤（ａ）：二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｂ）：低級アルコール及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｃ）：低級アルコール及びジメチルスルホキシド；

溶剤（ｄ）：ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｅ）：低級アルコール、ジメチルスルホキシド及び二塩基酸ジエステル；

溶剤（ｆ）：低級アルコール及びグリコール類；並びに

溶剤（ｇ）：低級アルコール、グリコール類及び二塩基酸ジエステル

.

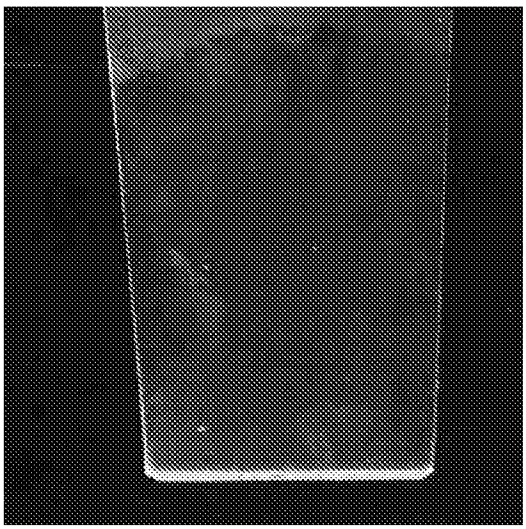
[図1]



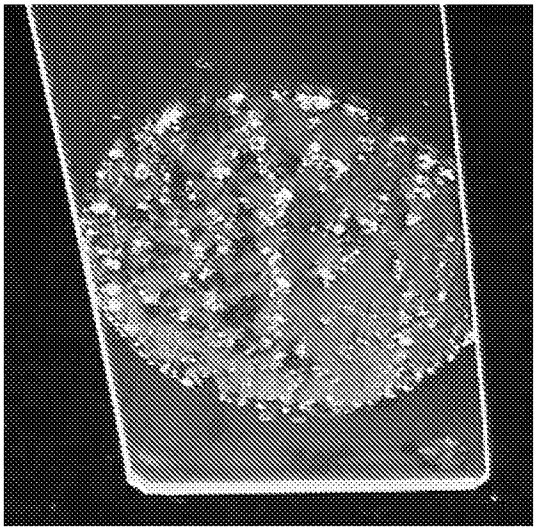
[図2]



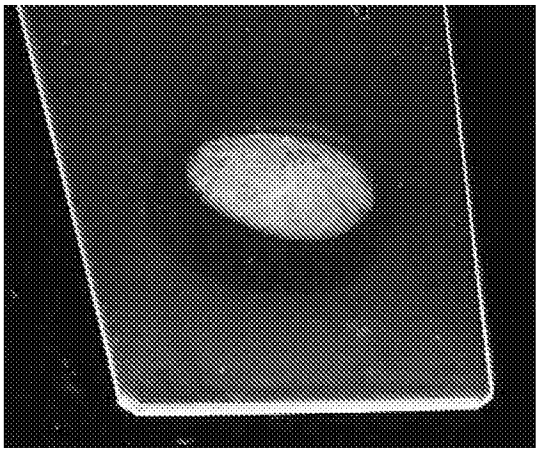
[図3]



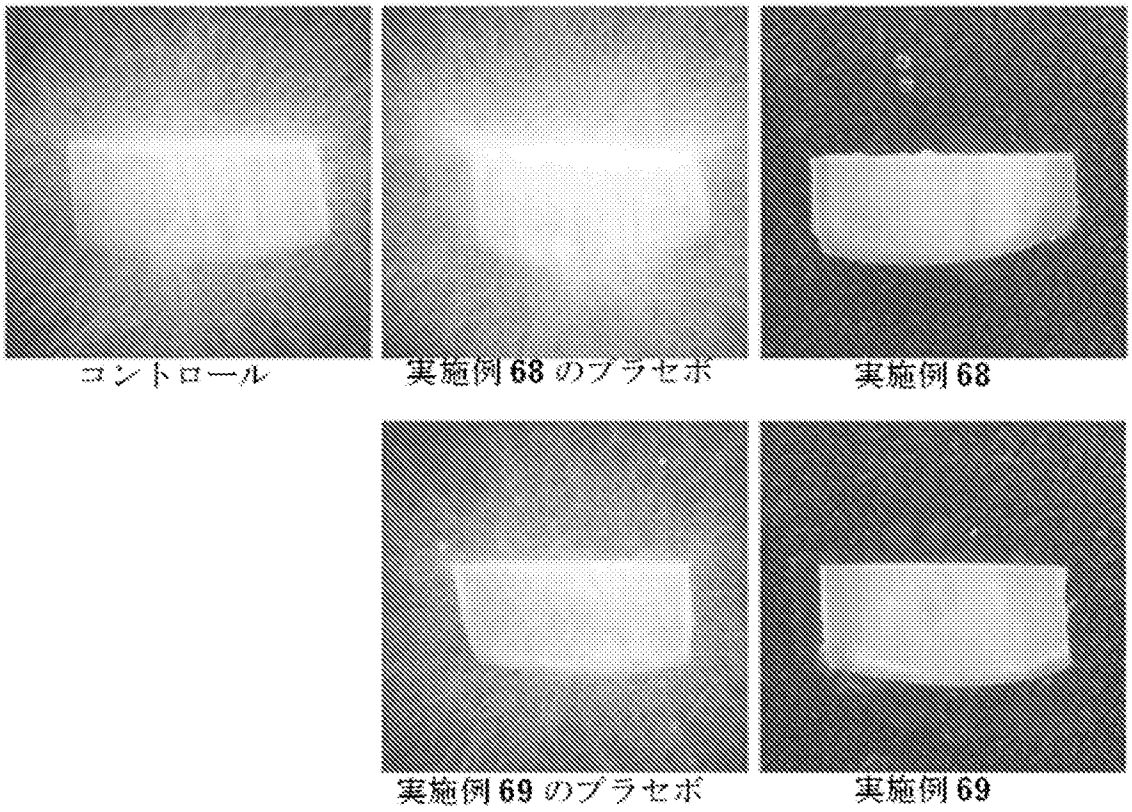
[図4]



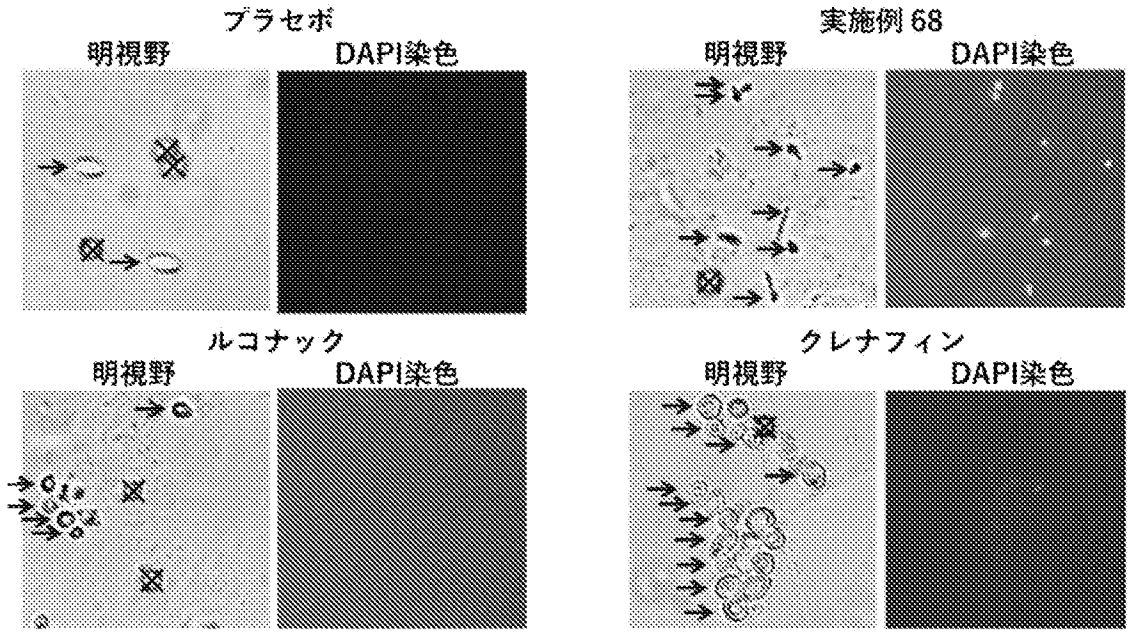
[図5]



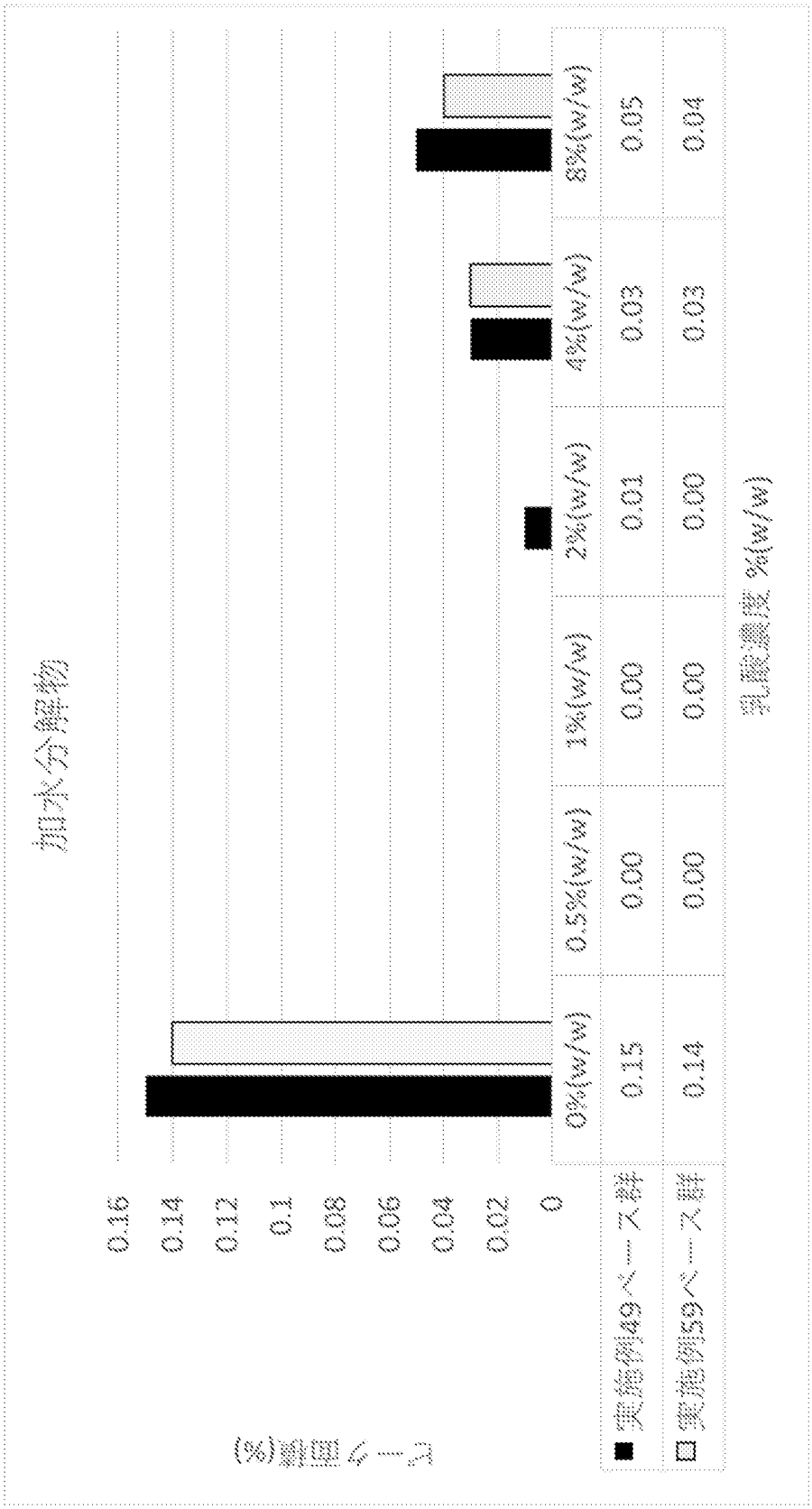
[図6]



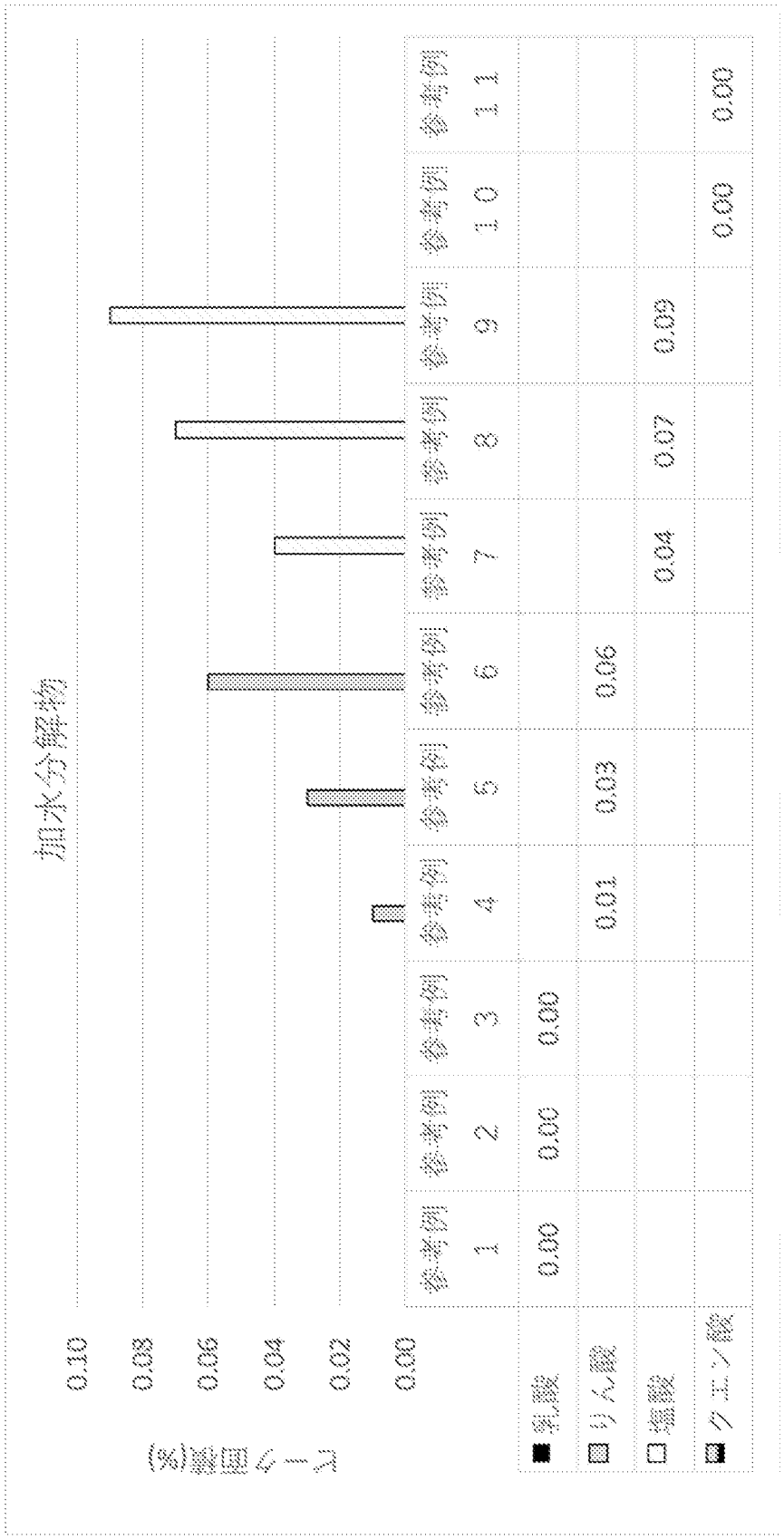
[図7]


プラセボ
明視野
DAPI染色
実施例 68
明視野
DAPI染色
ルコナック
明視野
DAPI染色
クレナフィン
明視野
DAPI染色

[図8]


加水分解物
ピーク面積(%)
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
乳酸濃度 %(w/w)
0%(w/w)
0.5%(w/w)
1%(w/w)
2%(w/w)
4%(w/w)
8%(w/w)
実施例49ペプチド群
実施例59ペプチド群
0.15
0.00
0.00
0.01
0.03
0.05
0.14
0.00
0.00
0.00
0.03
0.04

[図9]


加水分解物
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
ピーク面積(%)
参考例 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
乳酸 0.00 0.00 0.00
リン酸 0.01 0.03 0.06
塩酸 0.04 0.07 0.09
クエン酸 0.00 0.00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/027707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4164(2006.01)i; ***A61K 9/08***(2006.01)i; ***A61K 47/10***(2017.01)i; ***A61K 47/14***(2017.01)i; ***A61K 47/20***(2006.01)i; ***A61P 17/00***(2006.01)i
FI: A61K31/4164; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/20; A61P17/00 101

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4164; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/20; A61P17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2023/106320 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 15 June 2023 (2023-06-15)	1-14
A	WO 2021/246455 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 09 December 2021 (2021-12-09)	1-14
A	WO 2021/246453 A1 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 09 December 2021 (2021-12-09)	1-14
A	JP 2020-11967 A (KAKEN PHARMA CO., LTD.) 23 January 2020 (2020-01-23)	1-14
A	WO 2019/151282 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.) 08 August 2019 (2019-08-08)	1-14
A	WO 2019/088005 A1 (KAKEN PHARMA CO., LTD.) 09 May 2019 (2019-05-09)	1-14
A	JP 2012-523410 A (POLA PHARMA INC.) 04 October 2012 (2012-10-04)	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 September 2024	**01 October 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/027707

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2023/106320 A1	15 June 2023	CA 3240211 A1	
		AU 2022407817 A1	
		TW 202330476 A	
WO 2021/246455 A1	09 December 2021	US 2023/0233527 A1	
		EP 4162939 A1	
		KR 10-2023-0035028 A	
		CN 115996714 A	
WO 2021/246453 A1	09 December 2021	US 2023/0255939 A1	
		EP 4162938 A1	
		CN 115768517 A	
		KR 10-2023-0035027 A	
JP 2020-11967 A	23 January 2020	US 2021/0213002 A1	
		WO 2019/088005 A1	
		EP 3705136 A1	
		CN 111295202 A	
		KR 10-2020-0081432 A	
WO 2019/151282 A1	08 August 2019	(Family: none)	
WO 2019/088005 A1	09 May 2019	US 2021/0213002 A1	
		EP 3705136 A1	
		CN 111295202 A	
		KR 10-2020-0081432 A	
JP 2012-523410 A	04 October 2012	US 2012/0022120 A1	
		WO 2010/117091 A2	
		EP 2416758 A2	
		KR 10-2011-0122217 A	
		CN 102387786 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/027707

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/4164(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/10(2017.01)i; A61K 47/14(2017.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i
FI: A61K31/4164; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/20; A61P17/00 101

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/4164; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/20; A61P17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2023/106320 A1 (石原産業株式会社) 15.06.2023 (2023-06-15)	1-14
A	WO 2021/246455 A1 (石原産業株式会社) 09.12.2021 (2021-12-09)	1-14
A	WO 2021/246453 A1 (石原産業株式会社) 09.12.2021 (2021-12-09)	1-14
A	JP 2020-11967 A (科研製薬株式会社) 23.01.2020 (2020-01-23)	1-14
A	WO 2019/151282 A1 (Ｍｅｉｊｉ　Ｓｅｉｋａファルマ株式会社) 08.08.2019 (2019-08-08)	1-14
A	WO 2019/088005 A1 (科研製薬株式会社) 09.05.2019 (2019-05-09)	1-14
A	JP 2012-523410 A (株式会社ポーラファルマ) 04.10.2012 (2012-10-04)	1-14

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
13.09.2024	01.10.2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

柴原　直司 4C 3534

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/027707

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2023/106320 A1	15.06.2023	CA 3240211 A1	
		AU 2022407817 A1	
		TW 202330476 A	
WO 2021/246455 A1	09.12.2021	US 2023/0233527 A1	
		EP 4162939 A1	
		KR 10-2023-0035028 A	
		CN 115996714 A	
WO 2021/246453 A1	09.12.2021	US 2023/0255939 A1	
		EP 4162938 A1	
		CN 115768517 A	
		KR 10-2023-0035027 A	
JP 2020-11967 A	23.01.2020	US 2021/0213002 A1	
		WO 2019/088005 A1	
		EP 3705136 A1	
		CN 111295202 A	
		KR 10-2020-0081432 A	
WO 2019/151282 A1	08.08.2019	（ファミリーなし）	
WO 2019/088005 A1	09.05.2019	US 2021/0213002 A1	
		EP 3705136 A1	
		CN 111295202 A	
		KR 10-2020-0081432 A	
JP 2012-523410 A	04.10.2012	US 2012/0022120 A1	
		WO 2010/117091 A2	
		EP 2416758 A2	
		KR 10-2011-0122217 A	
		CN 102387786 A	