(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
2004 年12 月16 日 (16.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/108134 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/4196, A61P 31/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008170

(22) 国際出願日: 2004 年6 月4 日 (04.06.2004)

(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2003-161945 2003 年6 月6 日 (06.06.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 矢田 修一 (YADA, Shuichi) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 大内 裕子 (OH-UCHI, Yuko) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

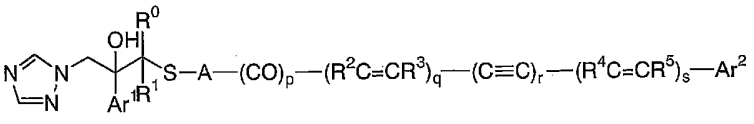
添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2004/108134 A1

(54) **Title:** MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING TRIAZOLE COMPOUND

(54) **発明の名称:** トリアゾール化合物を含有する医薬組成物



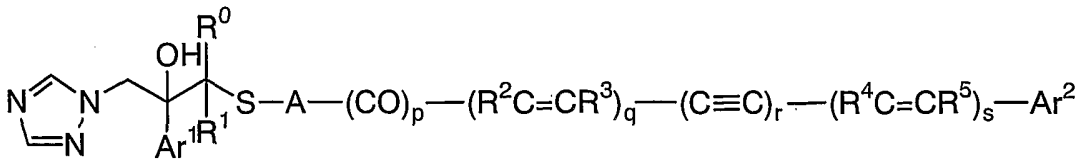
(I)

(57) **Abstract:** A medicinal composition which comprises: a triazole compound having a structure represented by the general formula (I): (I) (wherein Ar^1 is optionally substituted phenyl; Ar^2 is optionally substituted phenyl; R^0 is hydrogen; R^1 is lower alkyl; R^2, R^3, R^4, and R^5 are the same or different and each is hydrogen or lower alkyl; p is 0 or 1; q, r, and s each is 0, 1, or 2; and A is 1,3-dioxane), a pharmacologically acceptable ester of the compound, or a pharmacologically acceptable salt of either; and a pharmacologically acceptable basic substance.

[続葉有]

(57) 要約:

一般式（I）



(I)

（式中、Ａｒ[1]：置換されてもよいフェニル基；Ａｒ[2]：置換されてもよいフェニル；Ｒ[0]：水素原子；Ｒ[1]：低級アルキル基；Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及びＲ[5]：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基；ｐ：０又は１；ｑ、ｒ及びｓ：０、１又は２；Ａ：１，３－ジオキサン。）

を有するトリアゾール化合物若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩、及び、薬理上許容される塩基性物質を含有する医薬組成物。

明細書

トリアゾール化合物を含有する医薬組成物

技術分野

本発明は、特定の化学構造を有するトリアゾール化合物若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩、及び、薬理上許容される塩基性物質を含有する安定化された医薬組成物に関する。

背景技術

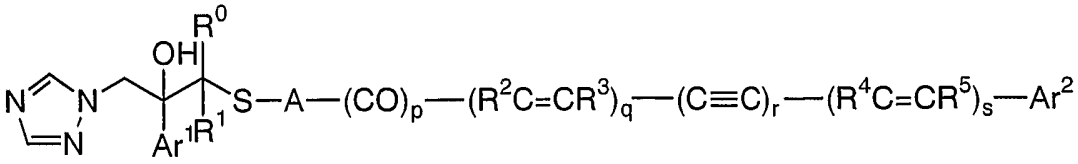
従来、真菌感染症治療剤として、様々なトリアゾール化合物が知られている。例えば、特許第２９０２３４５号公報及び特許第３２４０１２９号公報には、第三級水酸基を有するトリアゾール化合物が記載されている。しかし、上記特許文献には、真菌感染症治療剤としてのトリアゾール化合物を含有する医薬組成物を開示しているが、特許第３２４０１２９号公報に安定剤として抗酸化剤を添加させる記載があるのみで、塩基性物質を配合させることによる保存安定性等については、記載されていない。

発明の開示

発明者らは、特定の化学構造を有するトリアゾール化合物を含有する医薬組成物について鋭意研究を行った結果、トリアゾール化合物に塩基性物質を配合した医薬組成物が、優れた保存及び取扱い安定性（特に、保存安定性）を有し、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬品製剤［特に、真菌疾患の治療剤又は予防剤（好適には、治療剤）］として有用であることを見出して、本発明を完成した。

本発明は

一般式（I）



(I)

［式中、Ａｒ[1]はフェニル基又は１～３個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す）を示し、

Ａｒ[2]はフェニル、５～６員芳香族複素環基（該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を少なくとも１個有する）又は１～３個の置換基を有するフェニル基もしくは５～６員芳香族複素環基｛該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、$-S(0)_mR^6$基（R^6はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、ｍは０、１又は２を示す）又はNHCOR[7]基（R[7]は低級アルキル基を示す）を示し、該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を少なくとも１個有する｝を示し、

Ｒ[0]は水素原子又は低級アルキル基を示し、

Ｒ[1]は低級アルキル基を示し、

Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及びＲ[5]は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し、なおｑ及び/又はｓが２を示す場合、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及びＲ[5]はそれぞれ独立に同一又は異なる基を示し、

ｐは０又は１を示し、

ｑ、ｒ及びｓは０、１又は２を示し、

Ａは１，３－ジオキサンを示す。］

を有するトリアゾール化合物若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの

薬理上許容される塩、及び、薬理上許容される塩基性物質を含有する安定化された医薬組成物である。

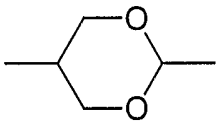
上記のハロゲン原子は、たとえば弗素、塩素又は臭素原子であり、好適には弗素又は塩素原子である。

低級アルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル又はtert－ブチル基であり、好適にはメチル、エチル、プロピル又はイソプロピル基である。

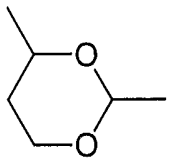
低級アルコキシ基は、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ又はtert－ブトキシ基であり、好適にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ基である。

Ar^2の５～６員芳香族複素環基は、たとえばフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル又はピラジル基であり、好適にはフリル、チエニル、ピロリル又はピリジル基である。

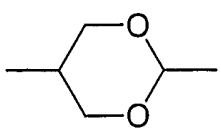
Aの１，３－ジオキサンは、たとえば



又は



であり、好適には



である。

好適なトリアゾール化合物（Ｉ）は、

Ar^1がジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、（トリフルオロメチル）フェニル又はフルオロ（トリフルオロメチル）フェニル基であり、好適には２，４－ジクロロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、４－クロロフェニル、４－フルオロフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル又は２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル基であり、特に好適には２，４－ジクロロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル又は４－（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物；

Ar^2がフルオロフェニル、クロロフェニル、ジフルオロフェニル、ジクロロフェニル、（トリフルオロメチル）フェニル、（トリクロロメチル）フェニル、フルオロ－（トリフルオロメチル）フェニル、（ジフルオロメトキシ）フェニル、（トリフルオロメトキシ）フェニル、（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル、（１，１，２，２－テトラフルオロエトキシ）フェニル、（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）フェニル、フルオロ－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）フェニル、ニトロフェニル、フルオロ－ニトロフェニル、シアノフェニル、シアノ－フルオロフェニル、クロロ－シアノフェニル、（メチルチオ）フェニル、（メチルスルフィニル）フェニル、（メチルスルホニル）フェニル、（トリフルオロメチルチオ）フェニル、（トリフルオロメチルスルフィニル）フェニル、（トリフルオロメチルスルホニル）フェニル、クロロピリジル、（トリフルオロメチル）ピリジル、（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピリジル、（トリフルオロメチル）フリル、クロロチエニル又は（トリフルオロメチル）チエニル基であり、好適には４－フルオロフェニル、４－クロロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－（トリクロロメチル）フェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－（ジフルオロメトキシ）フェニル、３－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル、４－（１，１，２，２－テトラフルオロエトキシ）フェニル、４－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）フェニル、２－フルオロ－４－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポ

キシ）フェニル、４－ニトロフェニル、２－フルオロ－４－ニトロフェニル、４－シアノフェニル、４－シアノ－２－フルオロフェニル、４－シアノ－３－フルオロフェニル、２－クロロ－４－シアノフェニル、４－（メチルチオ）フェニル、４－（メチルスルフィニル）フェニル、４－（メチルスルホニル）フェニル、４－（トリフルオロメチルチオ）フェニル、４－（トリフルオロメチルスルフィニル）フェニル、４－（トリフルオロメチルスルホニル）フェニル、６－クロロ－３－ピリジル、６－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル、５－クロロ－２－ピリジル、６－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）－３－ピリジル、５－（トリフルオロメチル）－２－フリル、５－クロロ－２－チエニル又は５－（トリフルオロメチル）－２－チエニル基であり、特に好適には４－クロロフェニル、４－シアノ－２－フルオロフェニル、４－シアノ－３－フルオロフェニル、４－（トリフルオロメチルチオ）フェニル、４－（トリフルオロメチルスルホニル）フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－（１，１，２，２－テトラフルオロエトキシ）フェニル又は４－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）フェニル基であり、最も好適には４－シアノ－２－フルオロフェニルである化合物；

R^0が水素原子、メチル、エチル又はプロピル基であり、好適には水素原子、メチル又はエチル基であり、特に好適には水素原子又はメチル基である化合物；

R^1がメチル、エチル又はプロピル基であり、好適にはメチル又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である化合物；

R^2、R^3、R^4及びR^5が同一又は異なって、水素原子、メチル、エチル、プロピル又はトリフルオロメチル基であり、好適には水素原子、メチル又はトリフルオロメチル基であり、特に好適には水素原子又はトリフルオロメチル基である化合物；

ｐが０又は１であり、特に好適にはｐが０である化合物；

ｑが０、１又は２であり、特に好適にはｑが１である化合物；

ｒが０、１又は２であり、特に好適にはｒが０又は１である化合物；

ｓが０、１又は２であり、特に好適にはｓが１である化合物である。

好適なトリアゾール化合物（Ｉ）の例は、２－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－［［２－［２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ビニル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノール、

２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－［［２－［２－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ビニル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－ブタノール、

２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－［［２－［４－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－ブタノール、

２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－［［２－［４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－ブタノール、

２－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－［［２－［４－［４－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）フェニル］－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノール、

２－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－［［２－［４－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－１，３－ペンタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノール、

３－メチル－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－［［２－［４－［（トリフルオロメチル）フェニル］－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－ブタノール、

２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－［［２－［４－［４－（トリフルオロメチルチオ）フェニル］－１，

3－ブタジエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－2－ブタノール、

3－［［2－［4－［4－（2，2，3，3－テトラフルオロプロポキシ）フェニル］－1，3－ブタジエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－2－［4－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－ブタノール、

1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－2－［4－（トリフルオロメチル）フェニル］－3－［［2－［4－［4－（トリフルオロメチル）フェニル］－1，3－ブタジエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－2－ブタノール、

2－（2，4－ジフルオロフェニル）－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－3－［［2－［4－［4－（トリフルオロメチルスルフィニル）フェニル］－1，3－ブタジエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－2－ブタノール、

2－（2，4－ジフルオロフェニル）－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－3－［［2－［6－［4－（トリフルオロメチル）フェニル］－1，3，5－ヘキサトリエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－2－ブタノール、

（2R，3R）－3－［［トランス－2－［（1E，3E）－4－（4－シアノ－2－フルオロフェニル）－1，3－ブタジエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－2－（2，4－ジフルオロフェニル）－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－2－ブタノール、

2－（2，4－ジフルオロフェニル）－3－メチル－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－3－［［2－［4－［4－（トリフルオロメチル）フェニル］－1，3－ブタジエン－1－イル］－1，3－ジオキサン－5－イル］チオ］－2－ブタノール、又は

2－（2，4－ジフルオロフェニル）－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1

－イル）－３－［［２－［４－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－ブテン－３－イン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－ブタノールであり、

より好適には、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールである。

本発明の医薬組成物の組成成分であるトリアゾール化合物（I）は、常法に従い、アシル化することにより、薬理上許容されるエステルにすることができ、このようなエステルも本発明に包含される。そのようなエステルは、例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、アクリル酸、クロトン酸、プロピオール酸のような飽和若しくは不飽和C_1－C_{10}脂肪族モノカルボン酸とのエステル；フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸のような飽和若しくは不飽和C_2－C_{10}脂肪族ジカルボン酸とのエステル；安息香酸、メチル安息香酸、メトキシ安息香酸、フルオロ安息香酸、クロロ安息香酸のようなC_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基及びハロゲン原子から成る群より選択される１乃至３個の置換基で置換されてもよいC_7－C_{12}芳香族カルボン酸とのエステル；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなC_1－C_{10}スルホン酸とのエステル；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸とのエステル；炭酸エステル；炭酸モノメチルエステル、炭酸モノエチルエステル、炭酸モノプロピルエステル、炭酸モノブチルエステルのような炭酸モノ（C_1－C_6アルキル）エステルとのエステル；炭酸モノフェニルエステルのような炭酸モノ（C_6－C_{10}芳香族炭化水素）エステルとのエステル；リン酸エステル；リン酸モノメチルエステル、リン酸ジメチルエステル、リン酸モノエチルエステル、リン酸ジエチルエステルのようなリン酸モノ若しくはジ（C_1－C_6アルキル）エステルとのエステル；又はリン酸モノフェニルエステル、リン酸ジフェニルエステルのようなリン酸モノ若しくはジ（C_6－C_{10}芳香族炭化水素）エステルとのエステルであり得、好適には、C_1－C_{10}脂肪族モノカルボン酸とのエステル、C_2－C_{10}脂肪族ジカルボン酸とのエステル又はC_1－C_4アルキル基、C_1－C_4アルコキシ基及びハロゲン原子から成る群より選択される１乃至３個の置換基で

置換されてもよいC_7－C_{12}芳香族カルボン酸とのエステルであり、より好適には、C_1－C_{10}脂肪族モノカルボン酸とのエステルである。

本発明の医薬組成物の組成成分であるトリアゾール化合物（I）又はその薬理上許容されるエステルは、塩基性基を有し、常法に従い、酸と処理することにより、薬理上許容される塩［好適には、トリアゾール化合物（I）の塩］にすることができ、このような塩も本発明に包含される。そのような塩は、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；リン酸塩；炭酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ペンタフルオロエタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩のようなフルオロ基で置換されてもよいC_1－C_6アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホン酸塩、４－エチルベンゼンスルホン酸塩、１－ナフタレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩のようなC_6－C_{10}アリールスルホン酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような弗素原子で置換されてもよい飽和若しくは不飽和C_1－C_{10}脂肪族カルボン酸塩；安息香酸塩、フタル酸塩のようなC_7－C_{12}芳香族カルボン酸塩；又はグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得、好適には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホン酸塩、４－エチルベンゼンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、フマル酸塩又はフタル酸塩であり、より好適には、塩酸塩、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、フマル酸塩又はフタル酸塩であり、さらに好適には、ｐ－トルエンスルホン酸塩又はフマル酸塩であり、最も好適には、フマル酸塩である。

本発明の医薬組成物の組成成分であるトリアゾール化合物（I）は、水和物又は溶媒和物として存在することができ、その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の医薬組成物の組成成分であるトリアゾール化合物（Ｉ）は少なくとも２箇

の不斉炭素を有しており、光学異性体及びジアステレオマーが存在する。光学異性体は、一般的な光学分割の手法により、あるいは不斉合成の手法によって両対掌体を得ることができる。またジアステレオマーは、分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いることによって分離することができる。本発明のトリアゾール化合物（Ｉ）はこれらの異性体の一つ又は混合物を包含する。

本発明の医薬組成物の組成成分である塩基性物質は、通常の薬理上許容される塩基性化合物であり得、その水溶液若しくは分散液が７を超えるｐＨを示すものであれば特に限定はない。この塩基性物質は、水溶性のものからほとんど水に溶解しない又は本質的に水に溶解しないものまでの範囲内の物質であり得、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水酸化アルミニウム；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムのようなリン酸二水素アルカリ金属塩；リン酸水素二リチウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムのようなリン酸水素二アルカリ金属塩；リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムのようなリン酸三アルカリ金属塩；リン酸二水素マグネシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素バリウムのようなリン酸二水素アルカリ土類金属塩；リン酸一水素マグネシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸一水素バリウムのようなリン酸一水素アルカリ土類金属塩；リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸バリウムのようなリン酸アルカリ土類金属塩；酸化バリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属酸化物；酸化アルミニウム；ケイ酸リチウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウムのようなアルカリ金属ケイ酸塩；ケイ酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウムのようなアルカリ土類金属ケイ酸塩；ケイ酸－アルミナのような複合ケイ酸－アルミニウム化合物；ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウムのような複合アルミニウム－マグネシウム化合

物；Ｌ－アルギニン、Ｌ－リジンのような塩基性アミノ酸；アミノアルキルメタクリレートコポリマーのような塩基性高分子；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、エチレンジアミンのようなアミン類；又はこれらの混合物であり、好適には、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、水酸化アルミニウム、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、リン酸水素二アルカリ金属塩、リン酸三アルカリ金属塩、リン酸一水素アルカリ土類金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩、アルカリ土類金属酸化物、アルカリ土類金属ケイ酸塩、複合アルミニウム－マグネシウム化合物又はこれらの混合物であり、より好適には、アルカリ土類金属水酸化物、複合アルミニウム－マグネシウム化合物又はこれらの混合物である。具体的には、本発明の医薬組成物の組成成分である塩基性物質は、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸カルシウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム又はこれらの混合物であり、より好適には、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸一水素カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物であり、さらにより好適には、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物であり、特に好適には、水酸化マグネシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である。上記塩基性化合物の混合物は、任意の２種以上の塩基性化合物の混合物であり得る。

本発明の医薬組成物の組成成分である塩基性物質の含量は、薬理上および製剤学的に許容される含量であれば特に限定はなく、例えば、０．５乃至８０重量％であり得、好適には、１乃至６０重量％であり、より好適には、２乃至４０重量％である。

本発明において、トリアゾール化合物（Ｉ）及び塩基性物質の配合比は、薬理上お

よび製剤学的に許容される配合比であれば特に限定はなく、例えば、１：０．０１乃至１：４００であり得、好適には、１：０．１乃至１：０．４である。

本発明の医薬組成物は抗酸化剤を含有することができ、そのような抗酸化剤は、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムのような亜硫酸塩；エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウムのようなエデト酸類；アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸のようなアスコルビン酸類；エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウムのようなエリソルビン酸類；天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウムのようなトコフェロール類；ジブチルヒドロキシトルエン；ブチルヒドロキシアニソール；没食子酸プロピル又はこれらの混合物であり得、好適には、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物であり、より好適には、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、ｄｌ－α-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である。上記抗酸化剤の混合物は、任意の２種以上の抗酸化剤の混合物であり得る。

本発明の医薬組成物が抗酸化剤を含有する場合、医薬組成物中の抗酸化剤の含量は、薬理上及び製剤学的に許容される含量であれば特に限定はなく、例えば、０．０１乃至１０重量％であり得、好適には、０．０１乃至５重量％であり、より好適には、０．１乃至１重量％である。

本発明において、トリアゾール化合物（Ｉ）及び抗酸化剤の配合比は、薬理上および製剤学的に許容される配合比であれば特に限定はなく、例えば、１：０．０００２５乃至１：５０であり得、好適には、１：０．０１乃至１：０．１である。

本発明において、トリアゾール化合物（Ｉ）、塩基性物質及び抗酸化剤の好適な配

合比は、１：０．１：０．０２５である。

本発明の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、液剤、シロップ剤、トローチ剤、懸濁剤、乳剤、注射剤、坐剤、軟膏剤又は貼付剤等の薬理上及び製剤学的に許容される薬剤形態を取り得る。

本発明の医薬組成物は、適宜、薬理上許容される添加剤を含有してもよく、これらの添加剤は、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、矯味矯臭剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘稠剤、乳化剤、保存剤、又は等張化剤であり得る。

賦形剤は、例えば、有機系賦形剤又は無機系賦形剤であり得、有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、Ｄ－マンニトール、Ｌ－マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、プルランのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デキストランのような天然高分子化合物；カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポピドン、クロスポビドンのような合成高分子化合物；又はこれらの混合物であり得、無機系賦形剤は、例えば、含水二酸化ケイ素、無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸のようなケイ酸類；硫酸カルシウム、硫酸マグネシウムのような硫酸塩；又はこれらの混合物であり得る。賦形剤は、好適には、有機系賦形剤であり、より好適には、糖誘導体、セルロース誘導体又はこれらの混合物であり、さらに好適には、乳糖、Ｄ－マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はこれらの混合物である。

結合剤は、例えば、上記賦形剤におけるデンプン誘導体；上記賦形剤におけるセルロース誘導体；上記賦形剤における天然高分子化合物；上記賦形剤における合成高分子化合物；又はこれらの混合物であり得、好適には、セルロース誘導体又はこれらの

混合物であり、より好適には、ヒドロキシプロピルセルロースである。

崩壊剤は、例えば、上記賦形剤におけるデンプン誘導体；上記賦形剤におけるセルロース誘導体；上記賦形剤における天然高分子化合物；上記賦形剤における合成高分子化合物；又はこれらの混合物であり得、好適には、セルロース誘導体又はこれらの混合物であり、より好適には、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

滑沢剤は、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；サラシミツロウ、カルナウバロウのようなワックス類；上記賦形剤における糖誘導体；上記賦形剤におけるデンプン誘導体；上記賦形剤におけるケイ酸類；水素化植物油；ショ糖脂肪酸エステル；又はこれらの混合物であり得、好適には、ステアリン酸金属塩、ケイ酸類又はこれらの混合物であり、より好適には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸又はこれらの混合物であり、さらに好適には、ステアリン酸マグネシウムである。

コーティング剤は、例えば、上記賦形剤における糖誘導体；上記賦形剤におけるデンプン誘導体；セラック；タルク；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、エチルセルロースのような皮膜剤；酸化チタンのような光線遮断剤；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチンのような可塑剤；黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄のような着色剤；又はこれらの混合物であり得、好適には、タルク、皮膜剤、光線遮断剤、着色剤又はこれらの混合物であり、より好適には、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄又はこれらの混合物である。コーティングは、例えば、これらのコーティング剤を水に溶解又は分散したコーティング液を用いて、行われ得る。

矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、又は香料等であり得る。

溶剤は、例えば、精製水；ゴマ油、ダイズ油、トウモロコシ油、メンジツ油、オリーブ油、ラッカセイ油のような植物油；オレイン酸エチルエステル；ミリスチン酸イ

ソプロピルエステル；安息香酸ベンジル；又はこれらの混合物であり得、好適には、精製水、ゴマ油、ダイズ油であり、より好適には、精製水である。

溶解補助剤は、例えば、エタノール；プロピレングリコール；ポリエチレングリコール；ポリソルベート類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０のようなポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類；又はこれらの混合物であり得、好適には、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールであり、より好適には、エタノールである。

懸濁化剤及び粘稠剤は、例えば、上記賦形剤におけるセルロース誘導体；上記賦形剤における天然高分子化合物；上記賦形剤における合成高分子化合物；ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；又はこれらの混合物であり得、好適には、セルロース誘導体、天然高分子化合物、合成高分子化合物であり、より好適には、セルロース誘導体であり、さらに好適には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

乳化剤は、例えば、上記溶解補助剤におけるポリソルベート類；上記溶解補助剤におけるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類；上記懸濁化剤及び粘稠剤におけるコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；ポリオキシエチレンアルキルエーテル類；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ショ糖脂肪酸エステル類；ステアリン酸ポリオキシル類；大豆レシチン、卵黄レシチンのようなレシチン類；又はこれらの混合物であり得、好適には、ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、レシチン類又はこれらの混合物であり、より好適には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類である。

保存剤は、例えば、安息香酸；安息香酸ナトリウム等の安息香酸塩；メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；ソルビン酸；又はこれらの混合物であり得、好適には、安息香酸塩、パラヒドロキシ安息香酸エステル類又はこれらの混合物であり、より好適には、安息香

酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、又はこれらの混合物である。

等張化剤は、例えば、塩化ナトリウム、ブドウ糖又はこれらの混合物であり得る。

使用される上記添加剤の種類及び含量は、錠剤、カプセル剤等の薬剤形態により異なるが、製剤学の分野で周知の技術に従い、選択される。例えば、錠剤の場合は、医薬組成物における結合剤、崩壊剤、滑沢剤及びコーティング剤の含量は、通常、それぞれ、０．５乃至１０重量％（好適には、１乃至５重量％）、１乃至５０重量％（好適には、５乃至４０重量％）、０．１乃至１０重量％（好適には、０．５乃至３重量％）及び０．１乃至１０重量％（好適には、１乃至８重量％）である。

本発明の医薬組成物は、Candida 属、Aspergillus 属、Cryptococcus neoformans、又は、Trichophyton 属に対する優れた抗真菌作用を有し、また、優れた溶解性、経口吸収性、保存及び取扱い安定性（特に、保存安定性）を有し、毒性が弱いことから、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬品製剤［特に、真菌性疾患の治療剤又は予防剤（好適には、治療剤）］として有用である。

本発明において、真菌性疾患は、深在性真菌症、深部皮膚真菌症、表在性真菌症等であり得る。

本発明の医薬組成物は、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、ムーコル属、ヒストプラズマ属、ブラストミセス属、コクシジオイデス属、パラコクシジオイデス属、トリコフィートン属、エピデルモフィートン属、ミクロスポルム属、マラセチア属、シュードアレシェリア属、スポロスリックス属、リノスポリジウム属、フォンセカエア属、ワンギエラ属、フィアロフォラ属、エキソフィアラ属、クラドスポリウム属、アルテルナリア属、オーレオバシジウム属、カエトミウム属、クルブラリア属、ドレクスレラ属、マイコセントロスポラ属、フォマ属、ヘンダーソヌラ属、スキタリジウム属、コリネスポラ属、レプトスフェリア属、マジュレラ属、ネオテスツジナ属、セドスポリウム属、ピレノケータ属、ジオトリクム属、トリコスポロン属、クリソスポリウム属、コプリヌス属、シゾフィルム属、ニューモシスチス属、コニジオボルス属、バシジオボルス属、ペシロミセス属、ペニシリウム属、アクレモニウム属、フザリウム属、スコプラリオプシス属、サッカロミセス属、セファロスポリウム属、ロボア属、リゾープス属、リゾムーコル属又はアブシジア属等の真菌類等に対し

て優れた抗真菌活性を有する。

本発明は、

（1）トリアゾール化合物（Ｉ）若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩、及び、薬理上許容される塩基性物質を含有する医薬組成物、又は

（2）薬理上許容される抗酸化剤を含有する（1）に記載の医薬組成物である。

本発明は、好適には、（1）又は（2）の医薬組成物において、

（3）Ar^1が1～3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す）である医薬組成物、

（4）Ar^1が1～2個の置換基を有するフェニル基（該置換基は弗素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基を示す）である医薬組成物、

（5）Ar^2がフェニル基、5～6員芳香族複素環基（該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を少なくとも1個有する）又は1～3個の置換基を有するフェニル基もしくは5～6員芳香族複素環基｛該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基又は$S(O)_mR^6$基（R^6はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、mは0、1又は2を示す）を示し、該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を少なくとも1個有する｝である医薬組成物、

（6）Ar^2がフェニル基、5～6員芳香族複素環基（該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1個有する）又は1～3個の置換基を有するフェニル基もしくは5～6員芳香族複素環基｛該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基又は$S(O)_mR^6$基（R^6はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、mは0、1又は2を示す）を示し、該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1個有する｝である医薬組成物、

（7）Ar^2がフェニル基、5～6員芳香族複素環基（該芳香族複素環基は窒素又は硫

黄原子を１個有する）又は１～２個の置換基を有するフェニル基もしくは５～６員芳香族複素環基｛該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基又は$S(O)_mR^6$基（R^6はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、mは０、１又は２を示す）を示し、該芳香族複素環基は窒素又は硫黄原子を１個有する｝である医薬組成物、

（８）Ar^2がフェニル基、ピリジル基又は１～２個の置換基を有するフェニル基、ピリジル基もしくはチエニル基｛該置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基又は$S(O)_mR^6$基（R^6はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、mは０、１又は２を示す）を示す｝である医薬組成物、

（９）R^0が水素原子、メチル基、エチル基又はプロピル基である医薬組成物、

（１０）R^0が水素原子、メチル基又はエチル基である医薬組成物、

（１１）R^0が水素原子又はメチル基である医薬組成物、

（１２）R^1がメチル基、エチル基又はプロピル基である医薬組成物、

（１３）R^1がメチル基又はエチル基である医薬組成物、

（１４）R^1がメチル基である医薬組成物、

（１５）R^2、R^3、R^4及びR^5が同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は弗素もしくは塩素原子で置換された低級アルキル基である医薬組成物、

（１６）R^2、R^3、R^4及びR^5が同一又は異なって水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基又は弗素もしくは塩素原子で置換されたメチル基、エチル基もしくはプロピル基である医薬組成物、

（１７）R^2、R^3、R^4及びR^5が同一又は異なって水素原子、メチル基、エチル基又は弗素もしくは塩素原子で置換されたメチル基もしくはエチル基である医薬組成物、又は、

（１８）R^2、R^3、R^4及びR^5が同一又は異なって水素原子、メチル基又は弗素原子で置換されたメチル基である医薬組成物である。

トリアゾール化合物（I）が、上記（３）又は（４）より選択されたAr^1、上記（５）乃至（８）より選択されたAr^2、上記（９）乃至（１１）より選択されたR^0、上記（１２）乃至（１４）より選択されたR^1、並びに、上記（１５）乃至（１８）より選択されたR^2、R^3、R^4及びR^5を、任意に組み合わせて得られる化合物である医薬組成物は、より好適である。

例えば、上記（１）又は（２）の医薬組成物において、

（１９）トリアゾール化合物（I）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールである医薬組成物は、更により好適である。

また、本発明は、好適には、上記（１）又は（２）の医薬組成物において、

（２０）塩基性物質が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、水酸化アルミニウム、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、リン酸二水素アルカリ金属塩、リン酸水素二アルカリ金属塩、リン酸三アルカリ金属塩、リン酸二水素アルカリ土類金属塩、リン酸一水素アルカリ土類金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩、アルカリ土類金属酸化物、酸化アルミニウム、アルカリ金属ケイ酸塩、アルカリ土類金属ケイ酸塩、複合ケイ酸－アルミニウム化合物、複合アルミニウム－マグネシウム化合物、塩基性アミノ酸、塩基性高分子、アミン類又はこれらの混合物である医薬組成物、

（２１）塩基性物質が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、水酸化アルミニウム、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、リン酸水素二アルカリ金属塩、リン酸三アルカリ金属塩、リン酸一水素アルカリ土類金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩、アルカリ土類金属酸化物、アルカリ土類金属ケイ酸塩、複合アルミニウム－マグネシウム化合物又はこれらの混合物である医

薬組成物、

（２２）塩基性物質が、アルカリ土類金属水酸化物、複合アルミニウムーマグネシウム化合物又はこれらの混合物である医薬組成物、

（２３）塩基性物質が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化アルミニウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二リチウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素マグネシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素バリウム、リン酸一水素マグネシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸一水素バリウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸バリウム、酸化バリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、ケイ酸リチウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸－アルミナ、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、Ｌ－アルギニン、Ｌ－リジン、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、エチレンジアミン又はこれらの混合物である医薬組成物、

（２４）塩基性物質が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸カルシウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム又はこれらの混合物である医薬組成物、

（２５）塩基性物質が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸一水素カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である医薬組成物、

（２６）塩基性物質が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である医薬組成物、又は、

（２７）組成成分の塩基性物質が、水酸化マグネシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である医薬組成物である。

トリアゾール化合物（I）が、上記（３）又は（４）より選択されたAr^1、上記（５）乃至（８）より選択されたAr^2、上記（９）乃至（１１）より選択されたR^0、上記（１２）乃至（１４）より選択されたR^1、並びに、上記（１５）乃至（１８）より選択されたR^2、R^3、R^4及びR^5を、任意に組み合わせて得られる化合物［好適には、上記（１９）化合物］であり、組成成分の塩基性物質が、上記（２０）乃至（２７）より選択された物質である医薬組成物の組み合わせは、より好適である。

さらにまた、本発明は、好適には、上記（２）の医薬組成物において、

（２８）抗酸化剤が、亜硫酸塩、エデト酸類、アスコルビン酸類、エリソルビン酸類、トコフェロール類、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル又はこれらの混合物である医薬組成物、

（２９）抗酸化剤が、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル又はこれらの混合物である医薬組成物、

（３０）抗酸化剤が、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビ

ン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である医薬組成物、又は、

（３１）抗酸化剤が、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、ｄｌ－α-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である医薬組成物である。

トリアゾール化合物（I）が、上記（３）又は（４）より選択されたAr^1、上記（５）乃至（８）より選択されたAr^2、上記（９）乃至（１１）より選択されたR^0、上記（１２）乃至（１４）より選択されたR^1、並びに、上記（１５）乃至（１８）より選択されたR^2、R^3、R^4及びR^5を、任意に組み合わせて得られる化合物［好適には、上記（１９）化合物］であり、組成成分の塩基性物質が、上記（２０）乃至（２７）より選択された物質であり、組成成分として抗酸化剤を有する場合は、その抗酸化剤が、上記（２８）乃至（３１）より選択された物質である医薬組成物の組み合わせは、より好適である。

例えば、上記（１）乃至（３１）の医薬組成物において、

（３２）トリアゾール化合物（I）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化アルミニウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二リチウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素マグネシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素バリウム、リン酸一水素マグネシウム、リン酸一水素カルシウム、リン

酸一水素バリウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸バリウム、酸化バリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、ケイ酸リチウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸－アルミナ、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、Ｌ－アルギニン、Ｌ－リジン、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、エチレンジアミン又はこれらの混合物である医薬組成物は更に好適であり、

（３３）トリアゾール化合物（I）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸カルシウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム又はこれらの混合物である医薬組成物は更により好適であり、

（３４）トリアゾール化合物（I）が、、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸一水素カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である医薬組成物は特に

好適であり、

（３５）トリアゾール化合物（I）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化マグネシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である医薬組成物は最も好適である。

また、上記（２）乃至（３１）の医薬組成物において、

（３６）トリアゾール化合物（I）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化アルミニウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二リチウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素マグネシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素バリウム、リン酸一水素マグネシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸一水素バリウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸バリウム、酸化バリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、ケイ酸リチウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸－アルミナ、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、Ｌ－アルギニン、Ｌ－リジン、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、エチレンジアミン又はこれらの混合物であり、抗酸化剤が、亜硫酸水素ナトリウム、

亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル又はこれらの混合物である医薬組成物は更により好適であり、

（３７）トリアゾール化合物（Ｉ）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸一水素カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物であり、抗酸化剤が、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である医薬組成物は特に好適であり、

（３８）トリアゾール化合物（Ｉ）が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールであり、塩基性物質が、水酸化マグネシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物であり、抗酸化剤が、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、ｄｌ－α-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である医薬組成物は最も好適である。

さらに、本発明は、好適には、

（３９）医薬組成物が、真菌疾患の治療剤である上記（１）乃至（３８）のいずれかに記載の医薬組成物、

（４０）医薬組成物が、真菌疾患の予防剤である上記（１）乃至（３８）のいずれかに記載の医薬組成物、

（４１）医薬組成物が、温血動物用である（３９）又は（４０）に記載の医薬組成物、又は、

（４２）医薬組成物が、ヒト用である（３９）又は（４０）に記載の医薬組成物である。

本発明の医薬組成物の組成成分であるトリアゾール化合物（I）若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩は、公知の方法（例えば、特許第２９０２３４５号公報、特許第３２４０１２９号公報等）又はそれらに準じた方法に従い、容易に製造することができる。

本発明の医薬組成物は、トリアゾール化合物（I）若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩、薬理上許容される塩基性物質及び添加剤を用いて、水を用いる混練方法、湿式粒状化方法等の周知の方法に従い、容易に製造される。例えば、トリアゾール化合物（I）若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩に、賦形剤、崩壊剤及び塩基性物質を添加し、高速攪拌造粒機により混合し、得られた混合物に結合剤の水溶液を加えて練合し、得られた練合物を流動層乾燥機を用いて乾燥し、乾燥した造粒物を破砕造粒機を用いてスクリーンを強制的に通過させ、滑沢剤を加えてＶ型混合機で混合させ、得られた混合物を打錠することにより、又はカプセルに詰めることにより、錠剤又はカプセル剤を製造することができる。

得られた錠剤は、必要に応じて、糖衣又はコーティング（好適には、コーティング）を施すことができる。例えば、得られた錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄若しくは三二酸化鉄、及び水からなるコーティング液を、パンコーティング機中で噴霧することにより、フィルムコーティングを施すことができる。

また、上記の得られた練合物を押し出し造粒機を用いて顆粒とした後、棚式乾燥機により乾燥し、乾燥した顆粒物を破砕造粒機を用いてスクリーンを強制的に通過させることにより、顆粒剤を製造することができる。

本発明の医薬組成物は、温血動物（特に、ヒト）に投与することができ、その組成成分であるトリアゾール化合物（I）若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩の投与量は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、１回当り下限１ｍｇ（好適には、５ｍｇ）、上限２０００ｍｇ（好適には、１０００ｍｇ）を、静脈内投与の場合には、１回当たり下限０．１ｍｇ（好適には０．５ｍｇ）、上限６００ｍｇ（好適には、５００ｍｇ）を成人に対して、１日当り１乃至６回症状に応じて投与することが望ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、参考例及び試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。なお、試験化合物として、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールを用いた。

（実施例１）錠剤

表１に示す種類および量の成分を用いて、試験化合物を含有する錠剤を以下の方法で製造した。

試験化合物に、賦形剤（乳糖若しくはＤ－マンニトール）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）、塩基性物質（合成ヒドロタルサイト若しくは水酸化マグネシウム）を添加し、高速撹拌造粒機により混合し、得られた混合物に結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース）の水溶液を加えて練合した。得られた練合物を箱型通気式箱型乾燥機を用いて乾燥し、乾燥した造粒物を破砕造粒機を用いてスクリーンを

強制的に通過させ、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を加えてＶ型混合機で混合させた。得られた混合物を直径９ｍｍの杵を用いて成形し、２５０ｍｇの錠剤を得た。

表１

成分	1錠当たり量（mg）			
（錠剤番号）	1	2	3	4
試験化合物	10	10	10	10
乳糖	171.25	171.25		
Ｄ－マンニトール			171.25	171.25
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	50	50	50	50
水酸化マグネシウム	10		10	
合成ヒドロタルサイト		10		10
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5	7.5	7.5
ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.25	1.25	1.25
合計	250	250	250	250

（参考例１）比較対照用錠剤

表２に示す種類および量の成分を用いて、試験化合物を含有する比較対照用の錠剤を以下の方法で製造した。

試験化合物に、賦形剤（乳糖若しくはD－マンニトール）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）を添加し、高速撹拌造粒機により混合し、得られた混合物に結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース）の水溶液を加えて練合した。得られた練合物を箱型通気式箱型乾燥機を用いて乾燥し、乾燥した造粒物を破砕造粒機を用いてスクリーンを強制的に通過させ、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を加えてV型混合機で混合させた。得られた混合物を直径９mmの杵を用いて成形し、２５０mgの錠剤を得た。

表２

成分	1錠当たり量（mg）	
（錠剤番号）	5	6
試験化合物	10	10
乳糖	181.25	
D－マンニトール		181.25
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	50	50
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5
ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.25
合計	250	250

（試験例１）安定性試験

実施例で得られた試験錠剤および参考例で得られた比較対照用の錠剤を褐色ガラス瓶に入れ、密閉状態で６０℃で静置し、３週間経過後の錠剤中の不純物を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。高速液体クロマトグラフィーの測定条件は、次の通りである。

カラム：

Ｄｅｖｅｌｏｓｉｌ ＯＤＳ－ＭＧ－５（４．６ｍｍＩＤ×２５ｃｍ、野村化学製）

カラム温度：４０℃

移動相Ａ：アセトニトリル／水混液（３／２）

移動相Ｂ：アセトニトリル／水混液（３／１）

流量：毎分約１ｍＬ

グラジエント条件：

注入後２５分間は移動相Ａ１００％で送液し、次の１５分（注入後２５分から４０分）で移動相Ｂの割合が０％から１００％となるように直線勾配で割合を変え、次の３０分（注入後４０分から７０分）は移動相Ｂを１００％で送液した。

検出波長：２２０ｎｍ

得られたクロマトグラムから不純物由来のピーク面積を求め、試験化合物由来のピーク面積に対する面積比を計算した。表３に賦形剤として乳糖を用いた錠剤中の不純物の合計（％）を、表４に賦形剤としてＤ－マンニトールを用いた錠剤中の不純物の合計（％）を示す。

表３

（錠剤番号）	不純物の合計（％）		
	安定性試験開始時	６０℃３週間経過後	増加量

1	2.09	2.91	0.82
2	1.95	2.53	0.58
5	2.21	3.63	1.42

表４

（錠剤番号）	不純物の合計（%）		
	安定性試験開始時	６０℃３週間経過後	増加量
3	2.30	2.81	0.51
4	2.17	2.61	0.44
6	2.35	3.25	0.90

表３及び表４に示されるように、塩基性物質を含有する本発明の医薬組成物は、塩基性物質を含有しない医薬組成物に比較して、優れた保存安定性を有することから、医薬品製剤として有用である。

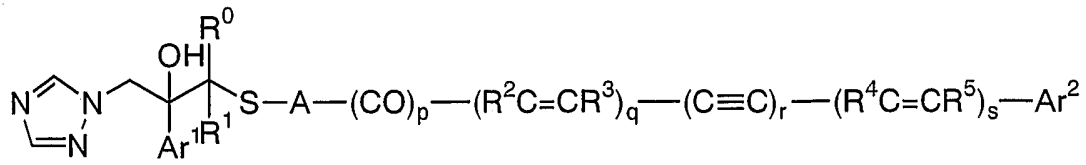
産業上の利用可能性

本発明の医薬組成物は、優れた保存及び取扱い安定性（特に、保存安定性）を有す

ることから、温血動物用（特に、ヒト用）の医薬品製剤［特に、真菌性疾患の治療剤又は予防剤（好適には、治療剤）］として有用である。

請求の範囲

1. 一般式（I）



(I)

[式中、Ａｒ[1]はフェニル基又は１～３個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す）を示し、

Ａｒ[2]はフェニル、５～６員芳香族複素環基（該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を少なくとも１個有する）又は１～３個の置換基を有するフェニル基もしくは５～６員芳香族複素環基｛該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、$-S(0)_mR^6$基（R^6はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、ｍは０、１又は２を示す）又は$NHCOR^7$基（R^7は低級アルキル基を示す）を示し、該芳香族複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を少なくとも１個有する｝を示し、

R^0は水素原子又は低級アルキル基を示し、

R^1は低級アルキル基を示し、

R^2、R^3、R^4及びR^5は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し、なおｑ及び/又はｓが２を示す場合、R^2、R^3、R^4及びR^5はそれぞれ独立に同一又は異なる基を示し、

ｐは０又は１を示し、

ｑ、ｒ及びｓは０、１又は２を示し、

Ａは１，３－ジオキサンを示す。]

を有するトリアゾール化合物若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩、及び、薬理上許容される塩基性物質を含有する医薬組成物。

2． 薬理上許容される抗酸化剤を含有する請求の範囲第１項に記載の医薬組成物。

3． トリアゾール化合物が、（２Ｒ，３Ｒ）－３－［［トランス－２－［（１Ｅ，３Ｅ）－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエン－１－イル］－１，３－ジオキサン－５－イル］チオ］－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノールである請求の範囲第１項又は第２項に記載の医薬組成物。

4． 塩基性物質が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、水酸化アルミニウム、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、リン酸二水素アルカリ金属塩、リン酸水素二アルカリ金属塩、リン酸三アルカリ金属塩、リン酸二水素アルカリ土類金属塩、リン酸一水素アルカリ土類金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩、アルカリ土類金属酸化物、酸化アルミニウム、アルカリ金属ケイ酸塩、アルカリ土類金属ケイ酸塩、複合ケイ酸－アルミニウム化合物、複合アルミニウム－マグネシウム化合物、塩基性アミノ酸、塩基性高分子、アミン類又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

5． 塩基性物質が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、水酸化アルミニウム、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、リン酸水素二アルカリ金属塩、リン酸三アルカリ金属塩、リン酸一水素アルカリ土類金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩、アルカリ土類金属酸化物、アルカリ土類金属ケイ酸塩、複合アルミニウム－マグネシウム化合物又はこれらの混合物である請求

の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

６．　塩基性物質が、アルカリ土類金属水酸化物、複合アルミニウムーマグネシウム化合物又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

７．　塩基性物質が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化アルミニウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二リチウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素マグネシウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素バリウム、リン酸一水素マグネシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸一水素バリウム、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、リン酸バリウム、酸化バリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、ケイ酸リチウム、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸ーアルミナ、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、Ｌーアルギニン、Ｌーリジン、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、エチレンジアミン又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

８．　塩基性物質が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネ

シウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸カルシウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ヒドロタルサイト、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

９．　塩基性物質が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸一水素カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１０．　塩基性物質が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１１．　塩基性物質が、水酸化マグネシウム、合成ヒドロタルサイト又はこれらの混合物である請求の範囲第１項乃至第３項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１２．　抗酸化剤が、亜硫酸塩、エデト酸類、アスコルビン酸類、エリソルビン酸類、トコフェロール類、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル又はこれらの混合物である請求の範囲第２項乃至第１１項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１３．　抗酸化剤が、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル又はこれらの混合物である請求の範囲第２項乃至第１１項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１４．　抗酸化剤が、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸エステル、パルミチン酸アスコルビン酸、天然ビタミンＥ、ｄｌ－α-トコフェロール、ｄ－δ-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である請求の範囲第２項乃至第１１項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１５．　抗酸化剤が、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、ｄｌ－α-トコフェロール、酢酸ｄｌ－α-トコフェロール、コハク酸ｄ－α-トコフェロールカルシウム又はこれらの混合物である請求の範囲第２項乃至第１１項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１６．　医薬組成物が、真菌疾患の治療剤である請求の範囲第１項乃至第１５項から選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１７．　医薬組成物が、真菌疾患の予防剤である請求の範囲第１項乃至第１５項から

選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

１８．　医薬組成物が、温血動物用である請求の範囲第１６項又は第１７項に記載の医薬組成物。

１９．　医薬組成物が、ヒト用である請求の範囲第１６項又は第１７項に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/008170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/4196, A61P31/10

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)
Int.Cl[7] A61K31/4196, A61P31/10

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPLUS(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-161035 A (Sankyo Co., Ltd.), 04 June, 2002 (04.06.02), Claim 5; Par. No. [0114] (Family: none)	1-19
X	JP 3240129 B1 (Sankyo Co., Ltd.), 12 October, 2001 (12.10.01), Claim 1; Par. No. [0109] & EP 1083175 A2	1-19
A	Shun'ichi NAITO, "Yakuzai no Anteisei", Kabushiki Kaisha Hirokawa Shoten, 1976, page 130	1-19

[X] 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
"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
08 July, 2004 (08.07.04)	27 July, 2004 (27.07.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/008170

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 60-188330 A (Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 September, 1985 (25.09.85), Claim 1; page 2, upper left column, line 15 to upper right column, line 6 (Family: none)	1-19

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００８１７０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ３１／４１９６，Ａ６１Ｐ３１／１０

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））

Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ３１／４１９６，Ａ６１Ｐ３１／１０

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

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）

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN)　　JSTPLUS(JOIS)

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	関連する請求の範囲の番号
Ｘ	ＪＰ　２００２－１６１０３５　Ａ　（三共株式会社） ２００２．０６．０４，請求項５，【０１１４】 （ファミリーなし）	１－１９
Ｘ	ＪＰ　３２４０１２９　Ｂ１　（三共株式会社） ２００１．１０．１２，請求項１，【０１０９】 ＆　ＥＰ　１０８３１７５　Ａ２	１－１９
Ａ	内藤俊一、「薬剤の安定性」、廣川書店、１９７６年、ｐ１３０	１－１９

☒ 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
「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矛盾するものではなく、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
０８．０７．２００４	27.7.2004

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	川口　裕美子	４Ｃ　９８２９
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２	

Ｃ（続き）．　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	関連する請求の範囲の番号
Ｙ	ＪＰ　６０－１８８３３０　Ａ　（寿製薬株式会社） １９８５．０９．２５， 請求項１，第２頁左上欄１５行－右上欄６行　（ファミリーなし）	１－１９