

明 細 書

発明の名称：白癬治療用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、白癬治療用組成物等に関する。

背景技術

[0002] 白癬は、トリコフィトン (Trichophyton) 属真菌 (いわゆる白癬菌) を原因菌とする皮膚感染症である。白癬は、発症部位により足白癬 (水虫)、爪白癬 (爪水虫)、手白癬 (手水虫)、体部白癬 (たむし)、股部白癬 (いんきんたむし)、頭部白癬 (しらくも) 等に分類される。

[0003] 白癬は、白癬患者が有する白癬菌によって感染する。例えば、発症頻度の高い足白癬 (水虫) や爪白癬 (爪水虫) 等では、プール、銭湯、飲食店、スリッパ等に存在する白癬菌が主要な感染経路であることが知られている。

[0004] 白癬菌は非常在菌であり、皮膚の角質や皮下組織に寄生する。白癬菌が増殖して角質層内部に侵食すると、炎症や水疱が発生し、かゆみ等の症状が生じる。なお、白癬菌は、角質の主成分であるケラチンを栄養源としている。

[0005] 従来、白癬の治療薬として、イトラコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール、エフィナコナゾール、ホスラブコナゾール、テルビナフィン、ブテナフィン等の抗真菌薬が用いられている。

[0006] 例えば、非特許文献 1 には、思春期前の子供では体部白癬 (たむし)、頭部白癬 (しらくも) の発症が多く、他方、青年、成人では体部白癬 (たむし)、股部白癬 (いんきんたむし)、足白癬 (水虫) の発症が多いこと、同様の臨床症状を示す疾患があるため水酸化カリウム製剤や培養により診断をすることが好ましい場合があること、治療薬にはクリーム剤や経口剤が適宜選択されること等が記載されている。

[0007] また、特許文献 1 には、爪白癬の治療用であって、a) 抗真菌活性物質と、b) 揮発性成分と、c) 中鎖脂肪酸トリグリセリドと、d) 乳酸エチルと

、を含有する外用剤に係る発明が記載されている。特許文献１に記載の外用剤によれば、不揮発成分として中鎖脂肪酸トリグリセリドを、透過促進剤として乳酸エチルをそれぞれ用いることで、爪透過性、薬効、および製剤物性の観点から優れた特性を持つことが記載されている。

[0008] なお、特許文献１には、爪白癬治療に用いる外用剤は、経口剤と比べて全身性の副作用および薬物間相互作用が少ないという点で優れていることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献１：国際公開第２０１９／０８８００５号

非特許文献

[0010] 非特許文献１：American Family Physician, Volume 90, Number 10, 702-711

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] このような状況において、白癬治療薬のさらなる開発が行われている。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、例えば、以下の態様の白癬治療用組成物を提供する。

[0013] [１] *Staphylococcus hominis*の菌株、*Staphylococcus haemolyticus*の菌株、および*Staphylococcus warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも１つを含む、白癬治療用組成物。

[２] *Staphylococcus hominis*の菌株を含む、上記[１]に記載の白癬治療用組成物。

[３] 前記*Staphylococcus hominis*の菌株が、配列番号１の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号１と９５％以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する、上記[２]に記載の白癬治療用組成物。

〔４〕前記*Staphylococcus hominis*の菌株が、*Staphylococcus hominis* ATCC27844、*Staphylococcus hominis* ATCC27845、*Staphylococcus hominis* ATCC700236、および*Staphylococcus hominis* A9（ATCC受託番号：PTA-125203）からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記〔２〕または〔３〕に記載の白癬治療用組成物。

〔５〕*Staphylococcus haemolyticus*の菌株を含む、上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の白癬治療用組成物。

〔６〕前記*Staphylococcus haemolyticus*の菌株が、配列番号１０の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号１０と９５％以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する、上記〔５〕に記載の白癬治療用組成物。

〔７〕前記*Staphylococcus haemolyticus*の菌株が、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC700564、および*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29969からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記〔５〕または〔６〕に記載の白癬治療用組成物。

〔８〕*Staphylococcus warneri*の菌株を含む、上記〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の白癬治療用組成物。

〔９〕前記*Staphylococcus warneri*の菌株が、配列番号１７の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号１７と９５％以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する、上記〔８〕に記載の白癬治療用組成物。

〔１０〕前記*Staphylococcus warneri*の菌株が、*Staphylococcus warneri* ATCC27836を含む、上記〔８〕または〔９〕に記載の白癬治療用組成物。

〔１１〕前記白癬の原因菌が、*Trichophyton*属真菌を含む、上記〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の白癬治療用組成物。

〔１２〕前記白癬の原因菌が、*Trichophyton rubrum*の真菌株、*Trichophyton mentagrophytes*の真菌株、および*Trichophyton tonsurans*の真菌株からなる群から選択される少なくとも１つを含む、上記〔１１〕に記載の白癬治療

用組成物。

〔13〕外用剤である、上記〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の白癬治療用組成物。

〔14〕ヒトの踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程（1）と、

前記培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程（2）と、

前記候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程（3）と、

前記抗白癬菌作用を有する細菌を含む、白癬治療用組成物を調製する工程（4）と、

を含み、

前記抗白癬菌作用を有する細菌が、*Staphylococcus hominis*の菌株、*Staphylococcus haemolyticus*の菌株、および*Staphylococcus warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含む、白癬治療用組成物の製造方法。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、新規な白癬治療用組成物が提供される。本発明の好ましい態様によれば、薬効化合物の人工的な化学合成および抽出が難しい場合や薬効が生菌に由来する生命反応に基づく場合にも使用可能、副作用の防止または低減、患部周辺の皮膚のかぶれ防止または抑制、高い皮膚定着性、寛解維持、再発予防、投与回数の低減、コンプライアンスの向上、より高い治療効果のうち1以上の効果を有しうる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]抗白癬菌作用の各評価の典型例である。

[図2]踝および足裏から得られた候補菌（91株）の菌種ごとの抗白癬菌作用の結果を示す図である。

[図3]*Staphylococcus*属の公知菌および候補菌の系統樹である。

[図4]*Staphylococcus hominis*の公知菌および候補菌の系統樹である。

[図5] *Staphylococcus haemolyticus*の公知菌および候補菌の系統樹である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0017] <白癬治療用組成物>

本発明に係る白癬治療用組成物は、*Staphylococcus hominis*の菌株、*Staphylococcus haemolyticus*の菌株、および*Staphylococcus warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含む。本発明に係る白癬治療用組成物によれば、白癬を治療することができる。なお、本明細書において、「治療」とは、トリコフィトン (*Trichophyton*) 属真菌 (いわゆる白癬菌) の増殖を防止もしくは抑制し、殺菌し、または静菌することを意味する。

[0018] 白癬の発症および再発には個人差があることが知られている。本発明者らは、当該個人差が皮膚常在菌にあると予測し、健常人の踝 (くるぶし) および足裏から採取した皮膚常在菌および*Staphylococcus*属公知株の白癬菌に対する作用を検討した。その結果、皮膚常在菌である*Staphylococcus hominis* (以下、「*S. hominis*」とも称する) の菌株、*Staphylococcus haemolyticus* (以下、「*S. haemolyticus*」とも称する) の菌株、および*Staphylococcus warneri* (以下、「*S. warneri*」とも称する) の菌株が白癬の治療に有効であることを見出した。本発明によれば、新規な白癬治療用組成物を提供することができる。

[0019] なお、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株は皮膚常在菌であるから、副作用が少ない、または生じない。そのため、例えば、従来の外用剤で生じうる患部周辺の皮膚のかぶれを防止または抑制できる等の効果を有しうる。

[0020] また、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株は皮膚常在菌であるから、皮膚に定着しやすい。そのため、例えば、従来の外用剤よりも、皮膚患部での効果持続が長くなる、投与回数を低減できる等の効果を有しうる。

[0021] また、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌

株は皮膚常在の生菌であるため、薬効化合物の人工的な化学合成および抽出が難しい場合や、また薬効が生菌に由来する生命反応に基づく場合でも治療効果を有しうる。

[0022] よって、本発明に係る白癬治療用組成物は、従来の外用剤と比べて、副作用が少ない、コンプライアンスに優れる、より高い効果を示す等の効果を有しうる。

[0023] [Staphylococcus hominisの菌株]

一実施形態において、白癬治療用組成物は、Staphylococcus hominisの菌株を含む。

[0024] Staphylococcus hominisの菌株は、コアグラゼ陰性のブドウ球菌 (coagulase negative staphylococci : CNS) であり、グラム陽性菌である。S. hominisの菌株は皮膚常在菌である。S. hominisの菌株は白癬菌への直接または間接的な障害、生息場所の競合等によって、白癬菌の増殖や定着を防止もしくは抑制し、殺菌し、または静菌しているものと推察される。

[0025] S. hominisの菌株は、抗白癬菌作用を有するS. hominisの菌株を含むことが好ましい。すなわち、好ましい一実施形態において、抗白癬菌作用を有するS. hominisの菌株を含む、白癬治療用組成物が提供される。なお、本明細書において、「抗白癬菌作用」とは、実施例の「4. 抗白癬菌作用の評価」に記載の方法で抗白癬菌作用を評価した場合、「++」または「+」、好ましくは「++」の評価結果となることを意味する。このため、抗白癬菌作用を有するS. hominisの菌株は、白癬の治療をすることができる。

[0026] S. hominisの菌株としては、特に制限されないが、配列番号1の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号1と95%以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有するものであることが好ましい。配列番号1は、実施例で示されるように、Staphylococcus属の16s rDNAが共通して有する2つの共通配列で挟まれる領域の塩基配列である。この際、前記2つの共通配列のうち、5'側の共通配列は、共通配列1 (AGCTTGC) であり、3'側の共通配列は共通配列2 (AAGCTGG) であり、これらは配列番号1に

含まれている。ここで、例えば、「配列番号 1 の塩基配列を含む 16s rDNA」とは、16s rDNA の塩基配列中に配列番号 1 の塩基配列を有していることを意味する。なお、本明細書において、配列番号 1 ～ 18 の塩基配列は、実施例に記載の方法で特定される。また、ある 1 つの細菌が 2 種以上の 16s rDNA を有する場合には、最も多く含有される 16s rDNA を当該細菌の 16s rDNA とする。2 種以上の 16s rDNA が同数含まれている場合には、*S. hominis* の菌株については配列番号 1 と、*S. haemolyticus* の菌株については配列番号 10 と、*S. warneri* の菌株については配列番号 17 と、最も同一性の高い塩基配列を有する 16s rDNA を当該細菌の 16s rDNA とする。

[0027] 配列番号 1 と 95 % 以上の同一性を有する塩基配列は、配列番号 1 と 96 % 以上、96.5 % 以上、97 % 以上、97.5 % 以上、98 % 以上、98.1 % 以上、98.2 % 以上、98.3 % 以上、98.4 % 以上、98.5 % 以上、98.6 % 以上、98.7 % 以上、98.8 % 以上、98.9 % 以上、99 % 以上、99.1 % 以上、99.2 % 以上、99.3 % 以上、99.4 % 以上、99.5 % 以上、99.6 % 以上、99.7 % 以上、99.8 % 以上、または 99.9 % 以上の同一性を有することが好ましい。

[0028] 配列番号 1 と 95 % 以上の同一性を有する塩基配列の変異としては、置換、欠失、挿入、付加、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好ましい実施形態において、置換、欠失、挿入、付加、およびこれらの組み合わせの数は、好ましくは 1 ～ 10 個、より好ましくは 1 ～ 5 個、さらに好ましくは 1 ～ 2 個である。

[0029] 前記置換としては、特に制限されないが、配列番号 1 の 45 位のグアニン、139 位のチミン、140 位のチミン、309 位のアデニン、および 1265 位のシトシンからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換であることが好ましい。なお、一実施形態において、配列番号 1 の 45 位のグアニンはアデニンに (45 G > A (G45A とも表記されうる))、139 位のチミンはシトシンに (139 T > C)、140 位のチミンはシトシンに (140 T > C)、309 位のアデニンはシトシンに (309 A > C)、1265

位のシトシンはチミンに（1 2 6 5 C>T）、置換されうる。

[0030] 前記欠失としては、特に制限されないが、配列番号1の4 8 8位のアデニンが欠失されうる（4 8 8 d e l A（A 4 8 8 Δとも表記されうる））。

[0031] 前記挿入としては、特に制限されないが、配列番号1の1 1 8 2位－1 1 8 3位間、1 2 3 5位－1 2 3 6位間に挿入されうる。なお、一実施形態において、配列番号1の1 1 8 2位－1 1 8 3位間にはアデニンが（1 1 8 2 _ 1 1 8 3 i n s A（Δ 1 1 8 3 Aとも表記されうる））、1 2 3 5位－1 2 3 6位間にはグアニンが（1 2 3 5 _ 1 2 3 6 i n s G）、挿入されうる。

[0032] また、前記配列番号1と95%以上の同一性を有する塩基配列は、自然変異等がなされたことにより*S. hominis*の菌株が保有するものであってもよいし、人工的な変異処理により得られるものであってもよい。なお、人工的な変異処理としては、例えば、遺伝子操作、ゲノム編集、紫外線照射、放射線照射、エチルメタンスルホネート（MES）処理、N－メチルーN－ニトロソグアニジン（NTG）処理、亜硝酸処理等による方法等が挙げられる。これらの変異処理は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0033] 配列番号1と95%以上の同一性を有する塩基配列としては、配列番号2～9が挙げられる。配列番号2～9の変異部位を下記表1に示す。

[0034]

[表1]

配列番号	配列番号 1 を基準とした場合の変異部位
配列番号 1	—
配列番号 2	139T>C、140T>C
配列番号 3	1265C>T
配列番号 4	140T>C
配列番号 5	45G>A
配列番号 6	45G>A、309A>C
配列番号 7	45G>A、488delA
配列番号 8	45G>A、1182_1183insA
配列番号 9	45G>A、1235_1236insG

[0035] 配列番号 1 の塩基配列を含む16s rDNAを有する*S. hominis*の菌株としては、特に制限されないが、*S. hominis* ATCC27844、*S. hominis* ATCC27845等が挙げられる。

[0036] 配列番号 1 と 9 5 %以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する*S. hominis*の菌株としては、特に制限されないが、*S. hominis* ATCC700236、*S. hominis* A9 (ATCC受託番号：PTA-125203) 等が挙げられる。

[0037] 一実施形態において、*S. hominis*の菌株としては、特に制限されないが、*Staphylococcus hominis* ATCC27844、*Staphylococcus hominis* ATCC27845、*Staphylococcus hominis* ATCC700236、*Staphylococcus hominis* FDAARGOS_748、*Staphylococcus hominis* J6、*Staphylococcus hominis* FDAARGOS_136、*Staphylococcus hominis* A9 (ATCC受託番号PTA-125203)、*Staphylococcus hominis* C2、*Staphylococcus hominis* AMT2、*Staphylococcus hominis* AMT3、*Staphylococcus hominis* AMT4-C2、*Staphylococcus hominis* AMT4-G1、*Staphylococcus hominis* AMT4-D12等が挙げられる。上述のほか、*S. hominis*に属する株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存

、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/2014/>>に記載されたものを用いることができる。これらのうち、*S. hominis*に属する株は、*S. hominis* ATCC27844、*S. hominis* ATCC27845、*S. hominis* ATCC700236、*S. hominis* FDAARGOS_748、*S. hominis* J6、*S. hominis* FDAARGOS_136、および*S. hominis* A9からなる群から選択される少なくとも1つを含むことが好ましく、*S. hominis* ATCC27844、*S. hominis* ATCC27845、*S. hominis* ATCC700236、および*S. hominis* A9からなる群から選択される少なくとも1つを含むことがより好ましい。なお、上述の*S. hominis*に属する株は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0038] 抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株は、以下の方法により容易に調製することができる。具体的には、抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株の調製方法は、ヒト（好ましくは白癬の症状を有しない健常人）の踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程（1）と、前記培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程（2）と、前記候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程（3）と、を含む。各工程については後述する。ヒトの踝および足裏の細菌叢には、通常、皮膚常在菌として知られた*S. hominis*に属する株が含まれる。そして、上記方法によれば、抗白癬菌作用を有する*S. hominis*に属する株を容易に調製することができる。

[0039] 白癬治療用組成物中の*S. hominis*の菌株の濃度は、 $10^3 \sim 10^{11}$ CFU/gであることが好ましく、 $10^4 \sim 10^{10}$ CFU/gであることがより好ましく、 $10^5 \sim 10^9$ CFU/gであることがさらに好ましい。なお、本明細書において、「CFU」はコロニー形成単位（Colony Forming Unit）を意味する。また、本明細書において、白癬治療用組成物中の細菌の菌株の濃度（CFU/g）は、白癬治療用組成物を適当な濃度に希釈後、細菌培養用の寒天培地に塗抹し、培養後に出現するコロニーを計測することで算出される（Clinical Microbiology Procedures Handbook volume 2 THIRD EDITIONを参照）。

- [0040] 白癬治療用組成物中の*S. hominis*の菌株の形態は、特に制限されないが、乾燥粉末形態（例えば、凍結乾燥形態、噴霧乾燥形態）であることが好ましい。
- [0041] [Staphylococcus haemolyticusの菌株]
一実施形態において、白癬治療用組成物は、*Staphylococcus haemolyticus*の菌株を含む。
- [0042] *Staphylococcus haemolyticus*の菌株は、コアグラーゼ陰性のブドウ球菌（coagulase negative staphylococci: CNS）であり、グラム陽性菌である。*S. haemolyticus*の菌株は皮膚常在菌である。*S. haemolyticus*の菌株もまた、白癬菌への直接または間接的な障害、生息場所の競合等によって、白癬菌の増殖を防止もしくは抑制し、殺菌し、または静菌しているものと推察される。
- [0043] *S. haemolyticus*の菌株は、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株を含むことが好ましい。すなわち、好ましい一実施形態において、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株を含む、白癬治療用組成物が提供される。抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株は、白癬の治療をすることができる。
- [0044] *S. haemolyticus*の菌株としては、特に制限されないが、配列番号10の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号10と95%以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有するものであることが好ましい。配列番号10は、実施例で示されるように、*Staphylococcus*属の16s rDNAが共通して有する2つの共通配列で挟まれる領域の塩基配列である。この際、前記2つの共通配列のうち、5'側の共通配列は、共通配列1（AGCTTGC）であり、3'側の共通配列は共通配列2（AAGCTGG）であり、これらは配列番号10に含まれている。ここで、例えば、「配列番号10の塩基配列を含む16s rDNA」とは、16s rDNAの塩基配列中に配列番号10の塩基配列を有していることを意味する。
- [0045] 配列番号10と95%以上の同一性を有する塩基配列は、配列番号10と

96%以上、96.5%以上、97%以上、97.5%以上、98%以上、98.1%以上、98.2%以上、98.3%以上、98.4%以上、98.5%以上、98.6%以上、98.7%以上、98.8%以上、98.9%以上、99%以上、99.1%以上、99.2%以上、99.3%以上、99.4%以上、99.5%以上、99.6%以上、99.7%以上、99.8%以上、または99.9%以上の同一性を有することが好ましい。

[0046] 配列番号10と95%以上の同一性を有する塩基配列の変異としては、置換、欠失、挿入、付加、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好ましい実施形態において、置換、欠失、挿入、付加、およびこれらの組み合わせの数は、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個、さらに好ましくは1~2個である。

[0047] 前記置換としては、特に制限されないが、配列番号10の96位のシトシン、109位のグアニン、398位のアデニン、952位のシトシン、および1186位のシトシンからなる群から選択される少なくとも1つであることが好ましい。なお、一実施形態において、配列番号10の96位のシトシンはチミンに(96C>T)、109位のグアニンはアデニンに(109G>A)、398位のアデニンはグアニンに(398A>G)、952位のシトシンはチミンに(952C>T)、1186位のシトシンはチミンに(1186C>T)、置換されうる。

[0048] 前記欠失としては、特に制限されないが、配列番号10の1210位のアデニンが(1210delA)、1219位のアデニンが(1219delA)、1225位のチミンが(1225delT)、1263位のアデニンが(1263delA)、欠失されうる。

[0049] 前記挿入としては、特に制限されないが、配列番号10の1117位-1118位間、1195位-1196位間、1234位-1235位間に挿入されうる。なお、一実施形態において、配列番号10の1117位-1118位間にはグアニンが(1117__1118insG)、1195位-1196位間にはシトシンが(1195__1196insC)、1234位-1

2 3 5 位間にはグアニンが (1 2 3 4 _ 1 2 3 5 i n s G) 、挿入されうる。

[0050] 前記配列番号 1 0 と 9 5 % 以上の同一性を有する塩基配列についても、*S. hominis* の菌株と同様に、自然変異等がなされたことにより他の *S. haemolyticus* の菌株が保有するものであってもよいし、人工的な変異処理により得られるものであってもよい。なお、人工的な変異処理としては、例えば、遺伝子操作、ゲノム編集、紫外線照射、放射線照射、エチルメタンスルホネート (M E S) 処理、*N*-メチル-*N*-ニトロソグアニジン (N T G) 処理、亜硝酸処理等による方法等が挙げられる。これらの変異処理は単独で用いても、2 種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0051] 配列番号 1 0 と 9 5 % 以上の同一性を有する塩基配列としては、配列番号 1 1 ~ 1 6 が挙げられる。配列番号 1 1 ~ 1 6 の変異部位を下記表 2 に示す。

[0052] [表2]

配列番号	配列番号 10 を基準とした場合の変異部位
配列番号 10	-
配列番号 11	96C>T
配列番号 12	109G>A
配列番号 13	398A>G、952C>T
配列番号 14	398A>G
配列番号 15	398A>G、952C>T、1186C>T
配列番号 16	398A>G、952C>T、1117_1118insG、1195_1196insC、1210delA、1219delA、1225delT、1234_1235insG、1263delA

[0053] 配列番号 1 0 の塩基配列を含む 16s rDNA を有する *S. haemolyticus* の菌株としては、特に制限されないが、*S. haemolyticus* ATCC29970、*S. haemolyticus* ATCC700564 等が挙げられる。

[0054] 一実施形態において、*S. haemolyticus* の菌株としては、特に制限されないが、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970、*Staphylococcus haemolyticus*

s ATCC700564、Staphylococcus haemolyticus ATCC29969、Staphylococcus haemolyticus SH_12、Staphylococcus haemolyticus JCSC1435等が挙げられる。上述のほか、S. haemolyticusの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/1141/>>に記載されたものを用いることができる。これらのうち、S. haemolyticusの菌株は、S. haemolyticus ATCC29970、S. haemolyticus ATCC700564、S. haemolyticus ATCC29969、S. haemolyticus SH_12、S. haemolyticus JCSC1435からなる群から選択される少なくとも1つを含むことが好ましく、Staphylococcus haemolyticus ATCC29970、Staphylococcus haemolyticus ATCC700564、およびStaphylococcus haemolyticus ATCC29969からなる群から選択される少なくとも1つを含むことがより好ましい。なお、上述のS. haemolyticusの菌株は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0055] 抗白癬菌作用を有するS. haemolyticusの菌株は、S. hominisの菌株と同様に、以下の方法により容易に調製することができる。具体的には、抗白癬菌作用を有するS. haemolyticusの菌株の調製方法は、ヒト（好ましくは白癬の症状を有しない健常人）の踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程（1）と、前記培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程（2）と、前記候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程（3）と、を含む。抗白癬菌作用を有するS. haemolyticusの菌株についても、ヒトの踝および足裏の細菌叢に含まれる。よって、上記方法によれば、抗白癬菌作用を有するS. haemolyticusの菌株を容易に調製することができる。

[0056] 白癬治療用組成物中のS. haemolyticusの菌株の濃度は、 $10^3 \sim 10^{11}$ CFU/gであることが好ましく、 $10^4 \sim 10^{10}$ CFU/gであることがより好ましく、 $10^5 \sim 10^9$ CFU/gであることがさらに好ましい。

[0057] 白癬治療用組成物中のS. haemolyticusの菌株の形態は、特に制限されないが、乾燥粉末形態（例えば、凍結乾燥形態、噴霧乾燥形態）であることが好

ましい。

[0058] [Staphylococcus warneri]

一実施形態において、白癬治療用組成物は、Staphylococcus warneriの菌株を含む。

[0059] Staphylococcus warneriの菌株は、コアグララーゼ陰性のブドウ球菌 (coagulase negative staphylococci : CNS) であり、グラム陽性菌である。S. warneriの菌株は皮膚常在菌である。S. warneriの菌株もまた、白癬菌への直接または間接的な障害、生息場所の競合等によって、白癬菌の増殖を防止もしくは抑制し、殺菌し、または静菌しているものと推察される。

[0060] S. warneriの菌株は、抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株を含むことが好ましい。すなわち、好ましい一実施形態において、抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株を含む、白癬治療用組成物が提供される。抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株は、白癬の治療をすることができる。

[0061] S. warneriの菌株としては、特に制限されないが、配列番号17の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号17と95%以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有するものであることが好ましい。配列番号17は、実施例で示されるように、Staphylococcus属の16s rDNAが共通して有する2つの共通配列で挟まれる領域の塩基配列である。この際、前記2つの共通配列のうち、5'側の共通配列は、共通配列1 (AGCTTGC) であり、3'側の共通配列は共通配列2 (AAGCTGG) であり、これらは配列番号17に含まれている。ここで、例えば、「配列番号17の塩基配列を含む16s rDNA」とは、16s rDNAの塩基配列中に配列番号17の塩基配列を有していることを意味する。

[0062] 配列番号17と95%以上の同一性を有する塩基配列は、配列番号17と96%以上、96.5%以上、97%以上、97.5%以上、98%以上、98.1%以上、98.2%以上、98.3%以上、98.4%以上、98.5%以上、98.6%以上、98.7%以上、98.8%以上、98.9%以上、99%以上、99.1%以上、99.2%以上、99.3%以上、

99.4%以上、99.5%以上、99.6%以上、99.7%以上、99.8%以上、または99.9%以上の同一性を有することが好ましい。

[0063] 配列番号17と95%以上の同一性を有する塩基配列の変異としては、置換、欠失、挿入、付加、およびこれらの組み合わせが挙げられる。好ましい実施形態において、置換、欠失、挿入、付加、およびこれらの組み合わせの数は、好ましくは1~10個、より好ましくは1~5個、さらに好ましくは1~2個である。

[0064] 前記置換としては、特に制限されないが、配列番号17の52位のシトシンであることが好ましい。なお、一実施形態において、配列番号17の52位のシトシンはグアニンに(52C>G)置換されうる。

[0065] 前記配列番号17と95%以上の同一性を有する塩基配列についても、*S. hominis*の菌株と同様に、自然変異等がなされたことにより他の*S. warneri*の菌株が保有するものであってもよいし、人工的な変異処理により得られるものであってもよい。なお、人工的な変異処理としては、例えば、遺伝子操作、ゲノム編集、紫外線照射、放射線照射、エチルメタンスルホネート(MES)処理、N-メチル-N-ニトロソグアニジン(NTG)処理、亜硝酸処理等による方法等が挙げられる。これらの変異処理は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0066] 配列番号17と95%以上の同一性を有する塩基配列としては、配列番号18が挙げられる。配列番号18の変異部位を下記表3に示す。

[0067] [表3]

配列番号	配列番号17を基準とした場合の変異部位
配列番号17	—
配列番号18	52C>G

[0068] 配列番号17の塩基配列を含む16s rDNAを有する*S. warneri*の菌株としては、特に制限されないが、*S. warneri* ATCC27836が挙げられる。

[0069] 一実施形態において、*S. warneri*の菌株としては、特に制限されないが、*S.*

. warneri ATCC27836、S. warneri NCTC7291、S. warneri WB224、S. warneri 16A、S. warneri 22.1等が挙げられる。上述のほか、S. warneriの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/2073/>>に記載されたものを用いることができる。これらのうち、S. warneriの菌株は、Staphylococcus warneri ATCC27836、S. warneri NCTC7291、S. warneri WB224、S. warneri 16A、S. warneri 22.1、およびS. warneri WS479からなる群から選択される少なくとも一つを含むことが好ましく、S. warneri ATCC27836を含むことがより好ましい。なお、上述のS. warneriの菌株は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0070] 抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株は、S. hominisの菌株と同様に、以下の方法により容易に調製することができる。具体的には、抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株の調製方法は、ヒト（好ましくは白癬の症状を有しない健常人）の踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程（1）と、前記培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程（2）と、前記候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程（3）と、を含む。抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株についても、ヒトの踝および足裏の細菌叢に含まれる。よって、上記方法によれば、抗白癬菌作用を有するS. warneriの菌株を容易に調製することができる。

[0071] 白癬治療用組成物中のS. warneriの菌株の濃度は、 $10^3 \sim 10^{11}$ CFU/gであることが好ましく、 $10^4 \sim 10^{10}$ CFU/gであることがより好ましく、 $10^5 \sim 10^9$ CFU/gであることがさらに好ましい。

[0072] 白癬治療用組成物中のS. warneriの菌株の形態は、特に制限されないが、乾燥粉末形態（例えば、凍結乾燥形態、噴霧乾燥形態）であることが好ましい。

[0073] [他のStaphylococcus属の菌株]

白癬治療用組成物は、他のStaphylococcus属の菌株をさらに含んでいてもよい。ここで、「他のStaphylococcus属の菌株」とは、S. hominis、S. haemolyticus、およびS. warneri以外のStaphylococcus属の菌株を意味する。

[0074] 他のStaphylococcus属の菌株としては、特に制限されないが、Staphylococcus saprophyticusの菌株、Staphylococcus kloosiiの菌株、Staphylococcus lugdunensisの菌株、Staphylococcus capitisの菌株、Staphylococcus capraeの菌株、Staphylococcus epidermidis（表皮ブドウ球菌）の菌株、Staphylococcus aureus（黄色ブドウ球菌）の菌株等のヒト分離報告がある菌種が挙げられる。

[0075] S. saprophyticusの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/1350/>>に記載されたものが挙げられる。

S. kloosiiの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/66884/>>に記載されたものが挙げられる。

S. lugdunensisの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/2548/>>に記載されたものが挙げられる。

S. capitisの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/2054/>>に記載されたものが挙げられる。

S. capraeの菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/1971/>>に記載され

たものが挙げられる。

S. epidermidis (表皮ブドウ球菌) の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/155/>>に記載されたものが挙げられる。

S. aureus (黄色ブドウ球菌) の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/154/>>に記載されたものが挙げられる。

[0076] 他の *Staphylococcus* 属の菌株としては、より高い白癬治療効果を得る観点から、*S. capitis*、*S. caprae* の菌株、*S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌) の菌株、*Staphylococcus kloosii* の菌株、*Staphylococcus lugdunensis* の菌株、および *Staphylococcus saprophyticus* の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことが好ましく、*S. capitis* の菌株および *S. caprae* の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことがより好ましく、*S. capitis* ATCC27840 および *S. caprae* ATCC35538 の少なくとも1つを含むことが特に好ましい。また、他の *Staphylococcus* 属の菌株は、白癬治療用組成物の適用患部の皮膚常在菌のバランスを調整する観点から、*S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌) の菌株を含むことが好ましく、*S. epidermidis* ATCC12228 および *S. epidermidis* ATCC14990 の少なくとも1つを含むことがさらに好ましい。なお、これらの他の *Staphylococcus* 属の菌株は、単独で用いても、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0077] 白癬治療用組成物中の他の *Staphylococcus* 属の菌株の濃度は、特に制限されないが、 $10^3 \sim 10^{11}$ CFU/g であることが好ましく、 $10^4 \sim 10^{10}$ CFU/g であることがより好ましく、 $10^5 \sim 10^9$ CFU/g であることがさらに好ましい。なお、他の *Staphylococcus* 属の菌株が2種以上を組み合わせて含まれる場合には、2種以上の他の *Staphylococcus* 属の菌株が、それぞれ菌種 (Species) ごとに上記範囲となることが好ましい。

[0078] 白癬治療用組成物中の他のStaphylococcus属の菌株の形態は、特に制限されないが、乾燥粉末形態（例えば、凍結乾燥形態、噴霧乾燥形態）であることが好ましい。なお、他のStaphylococcus属の菌株の形態は、上述のS. hominisの菌株、S. haemolyticusの菌株、およびS. warneriの菌株からなる群から選択される少なくとも1つと同じ形態であることが好ましい。

[0079] [他属の菌株]

白癬治療用組成物は、他属の菌株をさらに含んでいてもよい。ここで、「他属の菌株」とは、Staphylococcus属の菌株以外の細菌株を意味する。

[0080] 他属の菌株としては、特に制限されないが、皮膚常在菌（すなわち、Staphylococcus属細菌以外の皮膚常在菌）であることが好ましく、Cutibacterium acnes（アクネ菌）の菌株、Streptococcus pyogenes（A群β溶血性レンサ球菌）の菌株、Pseudomonas aeruginosa（緑膿菌）の菌株、Escherichia coli（大腸菌）の菌株、Bacillus cereus（セレウス菌）の菌株、Enterococcus faecalisの菌株、Moraxella osloensisの菌株等が挙げられる。

[0081] Cutibacterium acnes（アクネ菌）の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/1140/>>に記載されたものが挙げられる。

Streptococcus pyogenes（A群β溶血性レンサ球菌）の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/175/>>に記載されたものが挙げられる。

Pseudomonas aeruginosa（緑膿菌）の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/187/>>に記載されたものが挙げられる。

Escherichia coli（大腸菌）の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、イン

ターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/167/>>に記載されたものが挙げられる。

Bacillus cereus (セレウス菌) の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/157/>>に記載されたものが挙げられる。

Enterococcus faecalis の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/808/>>に記載されたものが挙げられる。

Moraxella osloensis の菌株としては、「NCBI」、[online]、2022年2月17日保存、[2022年2月17日検索]、インターネット<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#!/prokaryotes/12468/>>に記載されたものが挙げられる。

- [0082] これらのうち、他属の菌株としては、より高い白癬治療効果を得る観点から、*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) の菌株、*Escherichia coli* (大腸菌) の菌株、*Bacillus cereus* (セレウス菌) の菌株、*Enterococcus faecalis* の菌株、*Moraxella osloensis* の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことが好ましく、*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) の菌株、*Escherichia coli* (大腸菌) の菌株、*Enterococcus faecalis* の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことがより好ましく、*Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853、*Escherichia coli* ATCC25922、*Enterococcus faecalis* ATCC29212からなる群から選択される少なくとも1つを含むことがさらに好ましい。また、他属の菌株としては、白癬治療用組成物の適用患部の皮膚常在菌のバランスを調整する観点から、*Cutibacterium acnes* (アクネ菌) の菌株、*Streptococcus pyogenes* (A群β溶血性レンサ球菌) の菌株、および*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことが好ましく、*Cutibacterium acnes* (アクネ菌) の菌株を含むこと

がより好ましく、*Cutibacterium acnes* ATCC6919を含むことがさらに好ましい。なお、これらの他属の菌株は、単独で用いても、2種以上を組み合わせで用いてもよい。

[0083] 白癬治療用組成物中の他属の菌株の濃度は、特に制限されないが、 $10^3 \sim 10^{11}$ CFU/gであることが好ましく、 $10^4 \sim 10^{10}$ CFU/gであることがより好ましく、 $10^5 \sim 10^9$ CFU/gであることがさらに好ましい。なお、他属の菌株が2種以上を組み合わせで含まれる場合には、2種以上の他属の菌株が、それぞれ菌種 (Species) ごとに上記範囲となることが好ましい。

[0084] 白癬治療用組成物中の他属の菌株の形態は、特に制限されないが、乾燥粉末形態（例えば、凍結乾燥形態、噴霧乾燥形態）であることが好ましい。なお、他属の菌株の形態は、上述の*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つと同じ形態であることが好ましい。

[0085] [抗真菌剤]

白癬治療用組成物は、抗真菌剤をさらに含んでもよい。抗真菌剤を含むことで、白癬の治療効果がより高くなりうる。

[0086] 抗真菌剤としては、特に制限されないが、イトラコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール、エフィナコナゾール、ホスラブコナゾール、テルビナフィン、ブテナフィン等が挙げられる。これらの抗真菌剤は、単独で用いても、2種以上を組み合わせで用いてもよい。

[0087] 白癬治療用組成物中の抗真菌剤の濃度は、特に制限されないが、白癬治療用組成物の全質量に対して、0.1～30質量%であることが好ましく、0.5～15質量%であることがより好ましい。

[0088] [添加剤]

白癬治療用組成物は、添加剤を含んでもよい。添加剤としては、特に制限されないが、基剤、湿潤剤、増粘剤、乳化剤、乳化補助剤、保存剤、安

定化剤、pH調整剤等が挙げられる。

[0089] (基剤)

基剤としては、疎水性基剤、親水性基剤、水が挙げられる。なお、本明細書において、「基剤」とは、白癬治療用組成物の全質量に対して、40質量%以上、好ましくは50～99質量%の含有率を有する添加剤を意味する。

[0090] 前記疎水性基剤としては、特に制限されないが、スクワラン、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、ワセリン、セレスシンワックス、マイクロクリスタリンワックス、スクワレン、ゲル化炭化水素等の高級炭化水素；オリーブ油、ホホバ油、ゴマ油、ダイズ油、カカオ脂、ツバキ油、ラッカセイ油、牛脂、豚脂、トリアセチン、硬化ヒマシ油等の油脂類；ミツロウ、サラシミツロウ、カルナバロウ、ラノリン等のろう類；ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸；ラノリンアルコール、ミリスチルアルコール、セタノール（セチルアルコール）、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、コレステロール等の高級アルコール；ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ステアリル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の脂肪酸エステル類が挙げられる。

[0091] 前記親水性基剤としては、特に制限されないが、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール；ソルビトール、マニトール等の糖アルコール；マクロゴールが挙げられる。

[0092] 上述の基剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0093] (湿潤剤)

湿潤剤は、白癬治療用組成物を塗布した際に皮膚の潤いを保つ。

湿潤剤としては、特に限定されないが、ワセリン、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等が挙げられる。

上述の湿潤剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0094] (増粘剤)

増粘剤は、白癬治療用組成物の粘度を上昇させる、またはゲル化させる。

増粘剤としては、特に制限されないが、ゼラチン、カンテン、カラギーナ

ン、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール（部分ケン化物）、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、水溶性セルロース誘導体（ヒドロキシエチルセルロース、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ならびに疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、ポリアクリル酸ナトリウム、グリセリンモノオレエート、ペクチン、キサンタンガム等が挙げられる。

上述の増粘剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0095] （乳化剤）

乳化剤は、白癬治療用組成物を水中油（o/w）型または油中水（w/o）型に乳化させる。

乳化剤としては、特に制限されないが、アルキルアミン塩、アルキルアミノポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物等のカチオン性界面活性剤；ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、アルキル硫酸塩、飽和高級脂肪酸塩、N-アシルアミノ酸塩等のアニオン性界面活性剤；ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等のノニオン性界面活性剤；アルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、アルキルスルホベタイン、イミダゾリン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルジアミノエチルグリシン等の両イオン性界面活性剤等が挙げられる。

上述の乳化剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0096] （乳化補助剤）

乳化補助剤は、白癬治療用組成物を水中油（o/w）型または油中水（w/o）型に乳化させる場合に乳化を安定化させる。

乳化補助剤としては、特に制限されないが、セタノール（セチルアルコール）、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール等が挙げられる。

上述の乳化補助剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0097] （保存剤）

保存剤は、外来微生物による白癬治療用組成物の汚染、分解を防止または抑制する。

保存剤としては、特に制限されないが、パラオキシ安息香酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、サリチル酸、フェノキシエタノール、チモール、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム水和物、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ベンザルコニウム塩化物等が挙げられる。

上述の保存剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0098] （安定化剤）

安定化剤は、白癬治療用組成物に含まれる成分の死滅、分解、物理的変化を防止または抑制する。

安定化剤としては、特に制限されないが、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム（EDTA）、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

上述の安定化剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0099] （pH調整剤）

pH調整剤は、白癬治療用組成物に含まれる成分の安定性の保持、白癬治療用組成物の生体に対する刺激を防止または軽減する。

pH調整剤としては、特に制限されないが、乳酸、酢酸、酢酸塩（酢酸ナトリウム等）、クエン酸、クエン酸塩（クエン酸ナトリウム等）、リン酸、リン酸塩（リン酸ナトリウム等）、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

上述のpH調整剤は単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0100] [剤形]

白癬治療用組成物の剤形は、特に制限されないが、外用剤であることが好ましい。白癬治療用組成物を外用剤とすることで、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つが皮膚に定着し、効果的に白癬菌の増殖や定着を防止もしくは抑制し、殺菌し、または静菌することができる。

[0101] 外用剤の具体的な形態としては、特に制限されないが、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤等が挙げられる。

[0102] なお、軟膏剤は、皮膚に塗布する有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形外用剤であり、油脂性軟膏剤および水溶性軟膏剤が挙げられる。クリーム剤は、皮膚に塗布する水中油（o/w）型または油中水（w/o）型に乳化した半固形外用剤である。ゲル剤は、皮膚に塗布するゲル状外用剤であり、水性ゲル剤および油性ゲル剤が挙げられる。ローション剤は、有効成分（*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、*S. warneri*の菌株等）を水性溶液に溶解させた、または分散させた液状外用剤である。

[0103] [白癬菌]

白癬の原因菌は、白癬菌であり、具体的にはトリコフィトン（*Trichophyton*）属真菌である。前記白癬菌としては、*Trichophyton rubrum*の真菌株、*Trichophyton mentagrophytes*の真菌株、*Trichophyton tonsurans*の真菌株等が

挙げられる。

[0104] 前記Trichophyton rubrumの真菌株としては、Trichophyton rubrum ATCC28188、Trichophytonrubrum ATCC22402等が挙げられる。

[0105] 前記Trichophyton mentagrophytesの真菌株としては、Trichophyton mentagrophytes TIMM2789、Trichophyton mentagrophytes ATCCMYA-4439等が挙げられる。

[0106] 前記Trichophyton tonsuransの真菌株としては、Trichophyton tonsurans ATCC56186、Trichophyton tonsurans ATCC28942等が挙げられる。

[0107] 前記白癬の原因菌は、Trichophyton属真菌を含むことが好ましく、Trichophyton rubrumの真菌株、Trichophyton mentagrophytesの真菌株、およびTrichophyton tonsuransの真菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことがより好ましく、Trichophyton rubrumの真菌株を含むことがさらに好ましく、Trichophyton rubrum ATCC28188を含むことが特に好ましい。なお、白癬の原因菌は一種であっても二種以上であってもよい。

[0108] 前記白癬菌によって、白癬が発症する。なお、白癬は、発症部位により足白癬（水虫）、爪白癬（爪水虫）、手白癬（手水虫）、体部白癬（たむし）、股部白癬（いんきん）、頭部白癬（しらくも）等に分類される。発症部位によって、外用剤の皮膚浸透性が異なることから、発症部位によって外用剤の組成を適宜調製することが好ましい。

[0109] [投与方法]

白癬治療用組成物の投与方法は、特に制限されないが、白癬治療用組成物が外用剤である場合には、患部に適用される。

[0110] 投与回数（適用回数）は、特に制限されず、1日3回、1日2回、1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回等のいずれであってもよい。このうち、投与回数は、1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回であることが好ましい。本発明に係る白癬治療用組成物は、皮膚定着性に優れるS. hominisの菌株、S. haemolyticusの菌株、およびS. warneriの菌株から

なる群から選択される少なくとも1つを含むことから、従来の白癬治療剤と比べて、生菌の定着に伴う持続的な効果の発揮により寛解維持や再発予防等ができ、また投与回数を少なくすることや、患者のコンプライアンスを高くすることができる。

- [0111] 白癬治療用組成物が外用剤である場合の塗布量は、 $0.1 \sim 180 \text{ mg/cm}^2$ であることが好ましく、 $1 \sim 10 \text{ mg/cm}^2$ であることがより好ましい。この際、白癬治療用組成物中の*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つの1回あたりの塗布量は、 $10^0 \sim 10^8 \text{ CFU/cm}^2$ であることが好ましく、 $10^1 \sim 10^7 \text{ CFU/cm}^2$ であることがより好ましく、 $10^2 \sim 10^6 \text{ CFU/cm}^2$ であることがさらに好ましい。なお、白癬治療用組成物中に*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株が2種以上含まれている場合にはその総量が上記範囲となることが好ましい。
- [0112] 白癬治療用組成物を適用する患部は、特に制限されないが、通常、白癬の症状を有する患部である。なお、本発明に係る白癬治療用組成物は、皮膚常在菌である*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含むことから、高い皮膚定着性により、従来の外用剤よりも投与回数を低減することができ、患部周囲の皮膚のかぶれの問題が起こらず、またはほとんど起こらず、患者のコンプライアンスを高くすることができる。
- [0113] 上述の白癬治療組成物は、単独の使用により治療効果を発揮するが、他の治療剤と組み合わせてもよい。
- [0114] 前記他の治療剤としては、内服剤、外用剤が挙げられる。この際、前記内服剤または前記外用剤は、イトラコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール、エフィナコナゾール、ホスラブコナゾール、テルビナフィン、ブテナフィン等の抗真菌薬の少なくとも1つを含む。上述の他の治療剤は、2種以上を組み合わせてもよい。

[0115] すなわち、本発明の一形態によれば、白癬治療組成物および他の治療剤との組み合わせ剤が提供される。この際、白癬治療組成物が外用剤である場合には、他の治療剤は内服剤であることが好ましい。また、白癬治療組成物および他の治療剤は、同時に投与してもよいし、逐次に投与してもよい。

[0116] <白癬治療用組成物の製造方法>

本発明の一形態によれば、白癬治療用組成物の製造方法が提供される。前記製造方法は、ヒト（好ましくは白癬の症状を有しない健常人）の踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程（１）と、前記培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程（２）と、前記候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程（３）と、前記抗白癬菌作用を有する細菌を含む、白癬治療用組成物を調製する工程（４）と、を含む。この際、前記抗白癬菌作用を有する細菌が、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも１つを含む。なお、前記*S. hominis*の菌株は、抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株であることが好ましい。また、前記*S. haemolyticus*の菌株は、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株であることが好ましい。また、前記*S. warneri*の菌株は、抗白癬菌作用を有する*S. warneri*の菌株であることが好ましい。なお、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株の具体例等については上述したとおりである。

[0117] [工程（１）]

工程（１）は、ヒト（好ましくは白癬の症状を有しない健常人）の踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程である。ヒトの踝および／または足裏からスワブ等を用いて細菌叢を採取し、これを培地に塗抹して培養する。これにより、菌株ごとにコロニーが形成される。

[0118] [工程（２）]

工程（２）は、工程（１）で培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程である。工程（１）の培養により形成されたコロニーをそれぞれ

白金耳等で採取し、培地に塗抹して単離培養する。これにより、ヒトの踝および／または足裏に含まれる細菌叢に含まれる多数の細菌を単離することができる。なお、培養された各細菌は候補菌であり、細菌ストック溶液に懸濁させ、低温（例えば、 $-100\sim-50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-90\sim-70^{\circ}\text{C}$ ）で皮膚細菌ライブラリーとして保管することが好ましい。

[0119] [工程（３）]

工程（３）は、工程（２）で得られた候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程である。

[0120] 工程（３）では、まず、ヒトの踝および／または足裏から単離された候補菌のうち、どの候補菌が抗白癬菌作用を有するかを評価する。この際、候補菌の抗白癬菌作用の評価は実施例の「４．抗白癬菌作用の評価」に記載の方法によって行われる。

[0121] 次に、抗白癬菌作用を有する細菌を選別し、当該細菌を同定する。同定方法としては、特に制限されないが、16s rDNA配列の比較による方法、系統樹を作成する方法等が挙げられる。例えば、16s rDNA配列の比較による方法では、対象となる細菌の16s rDNA配列を解析し、当該DNA配列データを用いてNCBIのBLAST検索をすることで細菌を同定することができる。また、系統樹を作成する方法では、細菌の16s rDNA配列を解析し、公知菌の16s rDNA配列データを併せて解析することで系統樹を作成し、当該系統樹から対象とする細菌を同定することができる。なお、工程（３）では、対象となる細菌が*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、または*S. warneri*の菌株であると同定された場合、当該対象となる細菌の16s rDNA配列の配列番号1、10、17等に対する同一性を算出する工程、当該対象となる細菌のDNA配列同一性を確認する工程等を含むことができる。

[0122] 工程（３）により特定された抗白癬菌作用を有する細菌には、抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株、および抗白癬菌作用を有する*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つが含まれる。このため、保管した皮膚細菌ライブラリーか

ら対象とする抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株、および抗白癬菌作用を有する*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを取り出すことで、抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株、抗白癬菌作用を有する*S. warneri*の菌株を入手することができる。

[0123] 〔工程（４）〕

工程（４）は、抗白癬菌作用を有する細菌を含む、白癬治療用組成物を調製する工程である。工程（３）で特定された抗白癬菌作用を有する細菌を、適宜培養、精製、凍結乾燥等を行い、抗白癬菌作用を有する細菌を含む、白癬治療用組成物を調製する。なお、前記抗白癬菌作用を有する細菌には、*S. hominis*の菌株、*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含み、好ましくは、抗白癬菌作用を有する*S. hominis*の菌株、抗白癬菌作用を有する*S. haemolyticus*の菌株、および*S. warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含む。

[0124] ＜治療方法＞

本発明の一形態によれば、白癬の治療方法が提供される。この際、前記治療方法は、上述の白癬治療用組成物を、患部に適用することを含む。白癬治療用組成物およびその投与方法等については、上述のとおりである。

実施例

[0125] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0126] １．候補菌の採取

健康人５名の踝および足裏の各１ヵ所からスワブを用いて細菌叢を採取した。細菌叢が付着したスワブを、アネロコロンビアRS血液寒天培地に画線塗抹し、３５℃好気条件下で１日間、静置培養した。培養後、形態、色、乾燥度合い等において特徴的なコロニーを白金耳で採取した。

[0127] 採取されたコロニーが付着した白金耳を、アネロコロンビアRS血液寒天培地に塗抹し、３５℃好気条件下で１日間、単離培養した。

[0128] 培養後、発育したコロニー群を白金耳で回収し、25%グリセロール細菌ストック溶液に懸濁して-80℃で保管した。なお、採取した候補菌は計91株であった。この際、踝から得られた候補菌は52株、足裏から得られた候補菌は39株であった。

[0129] 2. 公知菌の準備

以下の32株の細菌を公知菌として準備した。

- (1) *Acinetobacter baumannii* ATCC17978
- (2) *Corynebacterium glaucum* JCM12208
- (3) *Corynebacterium jeikeium* ATCC43734
- (4) *Corynebacterium striatum* NBRC15291
- (5) *Enterococcus faecalis* ATCC29212
- (6) *Escherichia coli* ATCC25922
- (7) *Micrococcus luteus* ATCC4698
- (8) *Moraxella atlantae* NBRC14588
- (9) *Neisseria gonorrhoeae* ATCC19424
- (10) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853
- (11) *Staphylococcus aureus* ATCC29213
- (12) *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228
- (13) *Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970
- (14) *Staphylococcus hominis* ATCC27844
- (15) *Streptococcus agalactiae* ATCC13813
- (16) *Streptococcus mitis* JCM12971
- (17) *Streptococcus pyogenes* ATCC12344
- (18) *Staphylococcus aureus* ATCC12600
- (19) *Staphylococcus epidermidis* ATCC14990
- (20) *Staphylococcus capitis* ATCC27840
- (21) *Staphylococcus caprae* ATCC35538
- (22) *Staphylococcus cohnii* ATCC29974

(23) *Staphylococcus haemolyticus* ATCC700564

(24) *Staphylococcus haemolyticus* ATCC29969

(25) *Staphylococcus hominis* ATCC27845

(26) *Staphylococcus hominis* ATCC700236

(27) *Staphylococcus kloosii* ATCC43959

(28) *Staphylococcus lentus* ATCC700403

(29) *Staphylococcus lugdunensis* ATCC49576

(30) *Staphylococcus lugdunensis* ATCC43809

(31) *Staphylococcus warneri* ATCC27836

(32) *Staphylococcus saprophyticus* ATCC15305

[0130] 3. 評価用培地の作製

候補菌および公知菌の抗白癬菌作用を評価するため、評価用培地として、白癬菌を含む真菌混釈培地を作製した。

[0131] 具体的には、マイクロバンクに保管された白癬菌 (*Trichophyton rubrum* ATCC28188) のビーズを1つ取り、これをPotato dextrose agar (PDA) 斜面寒天培地に塗抹して、30℃好気条件下で静置培養した。

[0132] 培養後、PDA斜面寒天培地に0.05%ポリソルベート80添加リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を、添加することで真菌接種菌液を調製した。

[0133] 39.0g/Lの濃度となるようにPDAを超純水に溶解し、得られた溶液をオートクレーブで加熱した(121℃、20分間)。風冷後、PDA溶解液に真菌接種菌液を混釈し、シャーレに分注して固化することで真菌混釈培地を作製した。

[0134] 4. 抗白癬菌作用の評価

評価用培地である真菌混釈培地を用いて候補菌(91株)および公知菌(32株)の抗白癬作用を評価した。

[0135] 具体的には、マイクロバンクに保管された、候補菌または公知菌を取り込んだビーズを1つ取り、これをアネロコロンビアRS血液寒天培地に塗抹して、35℃好気条件下で1～2日間静置培養し、得られた細菌を白金耳で採

取した。

[0136] 採取された細菌が付着した白金耳を、真菌混釈培地に画線塗抹し、30℃好気条件下で白癬菌の増殖による寒天培地中の混濁が目視で確認できるまで静置培養した。培養後、真菌混釈培地に形成された増殖阻止領域を観察し、増殖阻止領域の大きさに応じて、候補菌または公知菌の抗白癬菌作用を以下の基準に従って評価した。なお、各評価の典型例を図1に示す。

[0137] ++：明瞭な白癬菌の増殖阻止領域が観察された
+：明瞭な増殖阻止領域は観察されないが白癬菌の増殖抑制が観察された
-：白癬菌の増殖抑制が観察されなかった

[0138] まず、公知菌（32株）において得られた結果を下記表4に示す。

[0139]

[表4]

番号	菌種	菌株	結果
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC17978	－
2	<i>Corynebacterium glaucum</i>	JCM12208	－
3	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	ATCC43734	－
4	<i>Corynebacterium striatum</i>	NBRC15291	－
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	++
6	<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	++
7	<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC4698	－
8	<i>Moraxella atlantae</i>	NBRC14588	－
9	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ATCC19424	－
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	++
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	－
12	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC12228	+
13	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC29970	+
14	<i>Staphylococcus hominis</i>	ATCC27844	++
15	<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC13813	－
16	<i>Streptococcus mitis</i>	JCM12971	－
17	<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC12344	－
18	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC12600	+
19	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC14990	+
20	<i>Staphylococcus capitis</i>	ATCC27840	+
21	<i>Staphylococcus caprae</i>	ATCC35538	+
22	<i>Staphylococcus cohnii</i>	ATCC29974	－
23	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC700564	++
24	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC29969	++
25	<i>Staphylococcus hominis</i>	ATCC27845	++
26	<i>Staphylococcus hominis</i>	ATCC700236	++
27	<i>Staphylococcus kloosii</i>	ATCC43959	+
28	<i>Staphylococcus lentus</i>	ATCC700403	－
29	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	ATCC49576	+
30	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	ATCC43809	+
31	<i>Staphylococcus warneri</i>	ATCC27836	++
32	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	ATCC15305	+

[0140] 表4の結果から、公知菌（32株）では、9株が「++」、10株が「+」、13株が「-」の結果となったことが分かる。

[0141] また、候補菌（91株）では、23株が「++」、32株が「+」、36株が「-」の結果となった。

[0142] 5. 候補菌の同定

候補菌による抗白癬菌作用の結果と、候補菌の種類との関係を分析するため、候補菌の同定を行った。候補菌の同定は16s rDNA配列の比較により行った。

[0143] 具体的には、NucleoSpin Microbial DNAの添付マニュアルに従い、アネロコロンビアRS血液寒天培地で培養した候補菌から、total DNAを抽出および精製し、超微量分光光度計であるNanoDropを用いてDNA濃度と純度を測定した。

[0144] 次に、Bacterial 16S rDNA PCR Kitの添付マニュアルに従い、精製後のtotal DNAを鋳型として、付属のプライマーF1（配列番号19）およびプライマーR2（配列番号20）を用いて16S rDNA配列領域をPCRにより増幅した。増幅後のDNA断片（約1,500 bp）は、NucleoSpin Gel and PCR Cleanup kitを用いて精製し、超微量分光光度計であるNanoDropを用いてDNA濃度と純度を測定した。アガロースゲル電気泳動により理論値通りのDNA断片サイズが増幅されたことを確認した。

[0145] 増幅後のDNA断片（16S rDNA鋳型サンプル）を、Bacterial 16S rDNA PCR Kit付属のプライマー（F1（配列番号19）、F2（配列番号21）またはR2（配列番号20））と混合し、対象配列をSangerシーケンス配列解析した。取得したシーケンス配列をアッセンブル後、Staphylococcus属の16s rDNAが共通して有する共通配列1（AGCTTGC）および共通配列2（AAGCTGG）で挟まれる領域の塩基配列（約1,240～1,280 bp）を対象にNCBIのBLAST検索することで、候補菌の菌種を同定した。この際、16s rDNAの対象領域の塩基配列（約1,240～1,280 bp）は、増幅後のDNA断片（約1,500 bp）の一部であり、共通配列1（AGCTTGC）および共通配列2（AAGCTGG

）が含まれている。また、取得したシーケンス配列に、共通配列 1（AGCTTGC）がない場合にはGGTTGGおよびTGCTTGCの順で代替し、共通配列 2（AAGCTGG）がない場合にはGAAGTTGG、AAGTCGG、GAAGTCGA、AAGTCAG、GAGCTGG、AAGGGGGG、AAGTCTGG、CAGTCAG、およびCCGCTGGの順で代替し、各共通配列で挟まれる領域の塩基配列（約1,240～1,280 bp）を対象にNCBIのBLAST検索することで、候補菌の菌種を同定した。なお、取得したシーケンス配列に、共通配列 1（AGCTTGC）またはこれと代替する配列（GGTTGG、TGCTTGC）、および共通配列 2（AAGCTGG）またはこれと代替する配列（GAAGTTGG、AAGTCGG、GAAGTCGA、AAGTCAG、GAGCTGG、AAGGGGGG、AAGTCTGG、CAGTCAG、CCGCTGG）のいずれか一方または両方が含まれていない場合には、取得したシーケンス配列の全長の塩基配列（増幅後のDNA断片（約1,500 bp））を対象にNCBIのBLAST検索することで、候補菌の菌種を同定した。

[0146] なお、候補菌の菌種を同定するにあたり、BLAST検索によりヒットした上位10個の配列から99%以上の同一性を示した菌種を選択した。ここで、選択した上位10個の菌種の中に、同じ属ではあるが異なる種の結果が複数含まれた場合は、属名での同定（*Staphylococcus* sp. および *Micrococcus* sp.）を採用した。条件を満たす菌種が同定されなかった場合はunknownとした。

[0147] 同定した候補菌および抗白癬菌作用の結果を下記表5および6に示す。

[0148]

[表5]

番号	菌種	結果	番号	菌種	結果	番号	菌種	結果
1	Staphylococcus epidermidis	+	21	Staphylococcus sp.	++	41	Staphylococcus capitis	+
2	Staphylococcus hominis	++	22	Staphylococcus haemolyticus	++	42	Staphylococcus epidermidis	+
3	Staphylococcus hominis	++	23	Staphylococcus haemolyticus	++	43	Staphylococcus capitis	+
4	Moraxella osloensis	-	24	Staphylococcus haemolyticus	++	44	unknown	+
5	Moraxella osloensis	-	25	Staphylococcus haemolyticus	++	45	Staphylococcus hominis	++
6	Moraxella osloensis	-	26	unknown	++	46	unknown	++
7	Moraxella osloensis	-	27	Staphylococcus epidermidis	+	47	Staphylococcus capitis	+
8	Moraxella osloensis	-	28	Staphylococcus epidermidis	+	48	Moraxella osloensis	-
9	Staphylococcus capitis	-	29	Staphylococcus epidermidis	+	49	Bacillus cereus	+
10	Moraxella osloensis	-	30	Staphylococcus epidermidis	+	50	unknown	++
11	Micrococcus luteus	-	31	Staphylococcus epidermidis	+	51	Staphylococcus epidermidis	+
12	Moraxella osloensis	-	32	Staphylococcus epidermidis	+	52	Moraxella osloensis	-
13	Moraxella osloensis	-	33	Staphylococcus haemolyticus	++	53	Moraxella osloensis	-
14	Moraxella osloensis	-	34	Staphylococcus epidermidis	+	54	Staphylococcus sp.	+
15	Moraxella osloensis	-	35	Staphylococcus haemolyticus	+	55	Staphylococcus sp.	+
16	Moraxella osloensis	-	36	unknown	-	56	Staphylococcus epidermidis	+
17	Moraxella osloensis	-	37	Staphylococcus hominis	++	57	Staphylococcus sp.	-
18	Micrococcus luteus	-	38	Staphylococcus capitis	++	58	Staphylococcus sp.	+
19	Micrococcus luteus	-	39	unknown	++	59	Staphylococcus capitis	+
20	Staphylococcus haemolyticus	++	40	Staphylococcus hominis	++	60	unknown	++

[0149] [表6]

番号	菌種	結果	番号	菌種	結果	番号	菌種	結果
61	Staphylococcus caprae	++	71	Moraxella osloensis	-	81	Staphylococcus sp.	+
62	Staphylococcus hominis	++	72	Moraxella osloensis	-	82	Staphylococcus capitis	+
63	Staphylococcus caprae	++	73	Moraxella osloensis	-	83	Staphylococcus epidermidis	+
64	Staphylococcus hominis	++	74	Staphylococcus hominis	++	84	unknown	-
65	Staphylococcus cohnii	-	75	Moraxella osloensis	-	85	Micrococcus sp.	+
66	Moraxella osloensis	-	76	unknown	-	86	Micrococcus sp.	-
67	Moraxella osloensis	-	77	Moraxella osloensis	-	87	Moraxella osloensis	+
68	Moraxella osloensis	-	78	Staphylococcus capitis	+	88	Micrococcus sp.	+
69	Moraxella osloensis	-	79	unknown	+	89	Micrococcus sp.	+
70	unknown	-	80	Staphylococcus capitis	+	90	unknown	+
						91	unknown	-

[0150] 表5および表6において、同定した候補菌を菌種別に整理し、各菌種が示す抗白癬菌作用の割合を解析した結果を図2に示す。図2の結果から、Staph

Staphylococcus hominisおよびStaphylococcus haemolyticusは、それぞれ100%および86%が「++」の結果を示すことが分かった。

[0151] また、候補菌92株のうち、踝から得られた候補菌52株および足裏から得られた候補菌39株の分離部位別の抗白癬菌作用の結果を下記表7に示す。

[0152] [表7]

菌種	踝				足裏				踝・足裏の合計			
	結果			合計	結果			合計	結果			合計
	++	+	-		++	+	-		++	+	-	
Bacillus cereus	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
Micrococcus luteus	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	3	3
Micrococcus sp.	0	0	0	0	0	3	1	4	0	3	1	4
Moraxella osloensis	0	0	14	14	0	1	10	11	0	1	24	25
Staphylococcus capitis	1	3	1	5	0	4	0	4	1	7	1	9
Staphylococcus caprae	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0	0	2
Staphylococcus cohnii	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Staphylococcus epidermidis	0	10	0	10	0	2	0	2	0	12	0	12
Staphylococcus haemolyticus	6	1	0	7	0	0	0	0	6	1	0	7
Staphylococcus hominis	5	0	0	5	3	0	0	3	8	0	0	8
Staphylococcus sp.	1	0	0	1	0	4	1	5	1	4	1	6
unknown	4	1	1	6	1	2	4	7	5	3	5	13
合計	17	16	19	52	6	16	17	39	23	32	36	91

[0153] 表7の結果から、踝52株では、33%が「++」、31%が「+」、37%が「-」であり、足裏39株では、15%が「++」、41%が「+」、44%が「-」であった。足裏と比較して、踝は「++」を示す菌株の割合が約2倍であることが分かった。

[0154] 6. Staphylococcus属の系統樹の作成

Ghebremedhin Bらの論文 (J Clin Microbiol, 2008;46:1019-1025: Genetic classification and distinguishing of Staphylococcus species based on different partial gap, 16S rRNA, hsp60, rpoB, sodA, and tuf gene sequences) におけるStaphylococcus属27菌種の16S rDNA配列を対象にした系

系統樹を参考にして、公知のStaphylococcus属の細菌27株（下記表8）および候補菌のうちStaphylococcus属と特定された細菌45株（表5および表6から抜粋したものを下記表9に示す）の系統樹を作成した。作成した系統樹を図3に示す。なお、系統樹の作成には、CLC sequence viewer (ver. 8.0)を用いた。

[0155]

[表8]

番号	菌種	菌株
1	<i>Staphylococcus arlettae</i>	ATCC43957
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC12600
3	<i>Staphylococcus auricularis</i>	ATCC33753
4	<i>Staphylococcus captis</i>	ATCC27840
5	<i>Staphylococcus caprae</i>	ATCC35538
6	<i>Staphylococcus carnosus</i>	CIP103274
7	<i>Staphylococcus chromogenes</i>	CBCC1462
8	<i>Staphylococcus cohnii</i>	GH137
9	<i>Staphylococcus delphini</i>	ATCC49171
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC14990
11	<i>Staphylococcus equorum</i>	ATCC43958
12	<i>Staphylococcus felis</i>	GD521
13	<i>Staphylococcus gallinarum</i>	VIII1
14	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC29970
15	<i>Staphylococcus hominis</i>	ATCC27844
16	<i>Staphylococcus hyicus</i>	ATCC11249
17	<i>Staphylococcus intermedius</i>	H11/68
18	<i>Staphylococcus kloosii</i>	ATCC43959
19	<i>Staphylococcus lentus</i>	JCM2426
20	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	ATCC43809
21	<i>Staphylococcus muscae</i>	MB4
22	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	ATCC15305
23	<i>Staphylococcus schleiferi</i>	DSM4807
24	<i>Staphylococcus sciuri</i>	DSM20345
25	<i>Staphylococcus simulans</i>	MK148
26	<i>Staphylococcus warneri</i>	ATCC27836
27	<i>Staphylococcus xylosus</i>	JCM2418

[0156] [表9]

番号	菌種	結果	番号	菌種	結果
1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	42	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+
2	<i>Staphylococcus hominis</i>	++	43	<i>Staphylococcus capitis</i>	+
3	<i>Staphylococcus hominis</i>	++	45	<i>Staphylococcus hominis</i>	++
9	<i>Staphylococcus capitis</i>	–	47	<i>Staphylococcus capitis</i>	+
20	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	++	51	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+
21	<i>Staphylococcus sp.</i>	++	54	<i>Staphylococcus sp.</i>	+
22	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	++	55	<i>Staphylococcus sp.</i>	+
23	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	++	56	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+
24	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	++	57	<i>Staphylococcus sp.</i>	–
25	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	++	58	<i>Staphylococcus sp.</i>	+
27	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	59	<i>Staphylococcus capitis</i>	+
28	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	61	<i>Staphylococcus caprae</i>	++
29	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	62	<i>Staphylococcus hominis</i>	++
30	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	63	<i>Staphylococcus caprae</i>	++
31	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	64	<i>Staphylococcus hominis</i>	++
32	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	65	<i>Staphylococcus cohnii</i>	–
33	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	++	74	<i>Staphylococcus hominis</i>	++
34	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	78	<i>Staphylococcus capitis</i>	+
35	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	+	80	<i>Staphylococcus capitis</i>	+
37	<i>Staphylococcus hominis</i>	++	81	<i>Staphylococcus sp.</i>	+
38	<i>Staphylococcus capitis</i>	++	82	<i>Staphylococcus capitis</i>	+
40	<i>Staphylococcus hominis</i>	++	83	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+
41	<i>Staphylococcus capitis</i>	+			

[0157] 図3の系統樹と、候補菌の抗白癬菌作用の結果とを対比したところ、主に「–」の結果を示すクラスター1、主に「++」の結果を示すクラスター2、主に「+」の結果を示すクラスター3に大別された。このうち、クラスター2は、*S. hominis*と*S. haemolyticus*で構成されていた。

[0158] そこで、公知の*S. hominis*および*S. haemolyticus*の細菌6株（下記表10）、並びに候補菌のうち*S. hominis*または*S. haemolyticus*と特定された細菌15株（表9から抜粋したものを下記表11に示す）の系統樹を作成した。作成した*S. hominis*および*S. haemolyticus*の系統樹を図4および図5に示す。

[0159] [表10]

番号	菌種	菌株
1	Staphylococcus hominis	ATCC27844
2	Staphylococcus hominis	ATCC27845
3	Staphylococcus hominis	ATCC700236
4	Staphylococcus hominis	A9
5	Staphylococcus haemolyticus	ATCC29970
6	Staphylococcus haemolyticus	ATCC700564

[0160] [表11]

番号	菌種	結果
2	Staphylococcus hominis	++
3	Staphylococcus hominis	++
37	Staphylococcus hominis	++
40	Staphylococcus hominis	++
45	Staphylococcus hominis	++
62	Staphylococcus hominis	++
64	Staphylococcus hominis	++
74	Staphylococcus hominis	++
20	Staphylococcus haemolyticus	++
22	Staphylococcus haemolyticus	++
23	Staphylococcus haemolyticus	++
24	Staphylococcus haemolyticus	++
25	Staphylococcus haemolyticus	++
33	Staphylococcus haemolyticus	++
35	Staphylococcus haemolyticus	+

[0161] 7. 16s rDNA配列

(1) *Staphylococcus hominis*の菌株の16s rDNA配列

公知菌である*Staphylococcus hominis* ATCC27844の16s rDNA配列をATCCのデータベースで確認し、このうち共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列を確認した。その結果、*Staphylococcus hominis* ATCC27844の16s rDNA配列は、配列番号1の塩基配列を有していた (*Staphylococcus hominis* ATCC27844 genome position: 716544~717811)。なお、配列番号1には共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) が含まれているため、配列番号1の塩基配列の5'末端は共通配列1 (AGCTTGC) であり、3'末端は共通配列2 (AAGCTGG) である。

[0162] また、*Staphylococcus hominis*の菌株と同定された番号2、3、37、40、45、62、64、および74の候補菌の16s rDNA配列について、それぞれ上記「5. 候補菌の同定」と同様の方法で共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列 (約1,240~1,280 bp) を確認した。その結果、番号3、40、45、64、および74の候補菌の16s rDNA配列は配列番号5の塩基配列を有しており、番号2の候補菌の16s rDNA配列は配列番号7の塩基配列を有しており、番号37の候補菌の16s rDNA配列は配列番号8の塩基配列を有しており、番号62の候補菌の16s rDNA配列は配列番号9の塩基配列を有していた。

[0163] さらに、公知菌である*Staphylococcus hominis* ATCC27845、*Staphylococcus hominis* ATCC700236の16s rDNA配列をATCCのデータベースで確認し、このうち共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列を確認した。また、*Staphylococcus hominis* A9 (ATCC受託番号: PT A-125203) の16s rDNA配列をPATRICのデータベースで確認し、このうち共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列を確認した。その結果、*Staphylococcus hominis* ATCC27845の16s rDNA配列は配列番号1の塩基配列を有しており (*Staphylococcus hominis* ATCC27845 genome position: 761822~763089)、*Staphylococcus hominis* ATCC700236

の16s rDNA配列および*Staphylococcus hominis* A9 (ATCC受託番号: PTA-1252 03) の16s rDNA配列は配列番号5の塩基配列を有していた(*Staphylococcus hominis* ATCC700236 genome position: 849942~851209、*Staphylococcus hominis* A9 genome position: 185~1452)。

[0164] (2) *Staphylococcus haemolyticus*の菌株の16s rDNA配列

公知菌である*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970の16s rDNA配列をATCCのデータベースで確認し、このうち共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列を確認した。その結果、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970の16s rDNA配列は、配列番号10の塩基配列を有していた(*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970 genome position: 807302~808569)。

[0165] また、*Staphylococcus haemolyticus*の菌株と同定された番号22~25および33、並びに35の候補菌の16s rDNA配列について、それぞれ上記「5. 候補菌の同定」と同様の方法で共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列(約1,240~1,280 bp)を確認した。その結果、番号22、24、25、および33の候補菌の16s rDNA配列は配列番号13の塩基配列を有しており、番号35の候補菌の16s rDNA配列は配列番号14の塩基配列を有しており、番号23の候補菌の16s rDNA配列は配列番号16の塩基配列を有していた。*Staphylococcus haemolyticus*の菌株と同定された番号20の16s rDNA配列については、共通配列1 (AGCTTGC) を有するものの、共通配列2 (AAGCTGG) は有さなかった。番号20の16s rDNA配列は、共通配列2の代替配列(GAGCTGG)を有していたため、共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2の代替配列(GAGCTGG)で挟まれる領域の塩基配列(約1,267 bp)を確認した。その結果、番号20の候補菌の16s rDNA配列は配列番号15の塩基配列を有していた。

[0166] さらに、公知菌である*Staphylococcus haemolyticus* ATCC700564の16s rDNA配列をATCCのデータベースを確認し、このうち共通配列1 (AGCTTGC) および共通配列2 (AAGCTGG) で挟まれる領域の塩基配列を確認した。その結果、

Staphylococcus haemolyticus ATCC700564の16s rDNA配列は配列番号 10 の塩基配列を有していた (Staphylococcus haemolyticus ATCC700564 genome position : 214068~215335)。

[0167] 上記 (1) および (2) で得られた結果を下記表 12 および表 13 に示す。

[0168] [表12]

菌種	菌株	配列番号	抗白癬菌作用の評価結果
S. hominis	ATCC27844	配列番号 1	++
S. hominis	番号 2	配列番号 7	++
S. hominis	番号 3	配列番号 5	++
S. hominis	番号 37	配列番号 8	++
S. hominis	番号 40	配列番号 5	++
S. hominis	番号 45	配列番号 5	++
S. hominis	番号 62	配列番号 9	++
S. hominis	番号 64	配列番号 5	++
S. hominis	番号 74	配列番号 5	++
S. hominis	ATCC27845	配列番号 1	++
S. hominis	ATCC700236	配列番号 5	++
S. hominis	A9	配列番号 5	ND
S. haemolyticus	ATCC29970	配列番号 10	+
S. haemolyticus	番号 20	配列番号 15	++
S. haemolyticus	番号 22	配列番号 13	++
S. haemolyticus	番号 23	配列番号 16	++
S. haemolyticus	番号 24	配列番号 13	++
S. haemolyticus	番号 25	配列番号 13	++
S. haemolyticus	番号 33	配列番号 13	++
S. haemolyticus	番号 35	配列番号 14	+
S. haemolyticus	ATCC700564	配列番号 10	++

* ND: データなし

[0169]

[表13]

配列番号	配列番号 1 または 10 を基準とした場合の変異部位
配列番号 1	—
配列番号 5	45G>A
配列番号 7	45G>A、488delA
配列番号 8	45G>A、1182_1183insA
配列番号 9	45G>A、1235_1236insG
配列番号 10	—
配列番号 13	398A>G、952C>T
配列番号 14	398A>G
配列番号 15	398A>G、952C>T、1186C>T
配列番号 16	398A>G、952C>T、1117_1118insG、1195_1196insC、 1210delA、1219delA、1225delT、1234_1235insG、1263delA

[0170] なお、表 1 3 において、配列番号 5 および 7 ～ 9 は配列番号 1 を基準としており、配列番号 1 3 ～ 1 6 は配列番号 1 0 を基準としている。また、例えば、配列番号 5 に記載の「4 5 G > A」は配列番号 1 の 4 5 番目の G（グアニン）が A（アデニン）に変異していることを意味する。また、例えば、配列番号 7 に記載の「4 8 8 d e l A」は配列番号 1 の 4 8 8 番目の A（アデニン）が欠失していることを意味する。さらに、例えば、配列番号 8 に記載の「1 1 8 2 _ 1 1 8 3 i n s A」は配列番号 1 の 1 1 8 2 番目と 1 1 8 3 番目の間に A（アデニン）が挿入されていることを意味する。

[0171] （3）*Staphylococcus warneri* の菌株の 16s rDNA 配列

公知菌である *Staphylococcus warneri* ATCC27836 の 16s rDNA 配列を ATCC のデータベースで確認し、このうち共通配列 1（AGCTTGC）および共通配列 2（AAGCTGG）で挟まれる領域の塩基配列を確認した。その結果、*Staphylococcus warneri* ATCC27836 の 16s rDNA 配列は、配列番号 1 7 の塩基配列を有していた（*Staphylococcus warneri* ATCC27836 genome position: 725369～726636）。

[0172] 上記 7 (1) ~ (3) の結果から、配列番号 1 または配列番号 1 と 95% 以上の同一性を有する塩基配列を含む 16s rDNA を有する *S. hominis*、配列番号 10 または配列番号 10 と 95% 以上の同一性を有する塩基配列を含む 16s rDNA を有する *S. haemolyticus*、および配列番号 17 または配列番号 17 と 95% 以上の同一性を有する塩基配列を含む 16s rDNA を有する *S. warneri* は抗白癬菌作用を有すると考えられる。

[0173] 8. 他の白癬菌に対する効果

上記 4 ~ 7 では、白癬菌である *Trichophyton rubrum* ATCC28188 を含む真菌混釈培地を評価用培地として用いた (上記「3. 評価用培地の作製」を参照)。ここでは、他の白癬菌 (*T. rubrum* ATCC28188 以外の白癬菌) に対する効果について評価を行った。

[0174] (1) 他の白癬菌を含む真菌混釈培地の調製

Trichophyton rubrum ATCC28188 のビーズに代えて、*Trichophyton rubrum* ATCC22402 のビーズ、*Trichophyton mentagrophytes* TIMM2789 のビーズ、*Trichophyton mentagrophytes* ATCCMYA-4439 のビーズ、*Trichophyton tonsurans* ATCC56186 のビーズ、または *Trichophyton tonsurans* ATCC28942 のビーズを用いたことを除いては、上記「3. 評価用培地の作製」と同様の方法で、5 種の白癬菌を含む真菌混釈培地を作製した。

[0175] (2) 他の白癬菌に対する抗白癬菌作用の評価

Trichophyton rubrum ATCC28188 に対する抗白癬菌作用の評価を行った、公知菌である *S. hominis* ATCC27844、*S. hominis* ATCC27845、*S. haemolyticus* ATCC29969、*S. haemolyticus* ATCC700564、および *S. warneri* ATCC27836 について、上記 5 種の白癬菌を含む真菌混釈培地を用いて抗白癬作用を評価した。

[0176] 評価方法は、上記「4. 抗白癬菌作用の評価」と同様の方法で行った。得られた結果を、*T. rubrum* ATCC28188 に対する抗白癬菌作用の結果とともに下記表 13 に示す。

[0177]

[表14]

菌種	菌株	配列番号	抗白癬菌作用の評価結果						
			T. rubrum		T. mentagrophytes		T. tonsurans		
			ATCC28188	ATCC22402	TIMM2789	ATCCMYA-4439	ATCC56186	ATCC28942	
S. hominis	ATCC27844	配列番号 1	++	++	++	++	++	++	
S. hominis	ATCC27845	配列番号 1	++	++	++	++	++	++	
S. haemolyticus	ATCC29969	配列番号 10	++	++	++	++	++	++	
S. haemolyticus	ATCC700564	配列番号 10	++	++	++	++	++	++	
S. warneri	ATCC27836	配列番号 17	++	++	++	++	++	++	

[0178] 表 1 4 の結果から、5 種の他の白癬菌においても、*T. rubrum* ATCC28188と同等の抗白癬菌作用を示したことが分かる。

請求の範囲

- [請求項1] *Staphylococcus hominis*の菌株、*Staphylococcus haemolyticus*の菌株、および*Staphylococcus warneri*の菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含む、白癬治療用組成物。
- [請求項2] *Staphylococcus hominis*の菌株を含む、請求項1に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項3] 前記*Staphylococcus hominis*の菌株が、配列番号1の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号1と95%以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する、請求項2に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項4] 前記*Staphylococcus hominis*の菌株が、*Staphylococcus hominis* ATCC27844、*Staphylococcus hominis* ATCC27845、*Staphylococcus hominis* ATCC700236、および*Staphylococcus hominis* A9 (ATCC受託番号：PTA-125203) からなる群から選択される少なくとも1つを含む、請求項2または3に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項5] *Staphylococcus haemolyticus*の菌株を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項6] 前記*Staphylococcus haemolyticus*の菌株が、配列番号10の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号10と95%以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する、請求項5に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項7] 前記*Staphylococcus haemolyticus*の菌株が、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29970、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC700564、および*Staphylococcus haemolyticus* ATCC29969からなる群から選択される少なくとも1つを含む、請求項5または6に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項8] *Staphylococcus warneri*の菌株を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の白癬治療用組成物。

- [請求項9] 前記Staphylococcus warneriの菌株が、配列番号17の塩基配列を含む16s rDNA、または配列番号17と95%以上の同一性を有する塩基配列を含む16s rDNAを有し、抗白癬作用を有する、請求項8に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項10] 前記Staphylococcus warneriの菌株が、Staphylococcus warneri ATCC27836を含む、請求項8または9に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項11] 前記白癬の原因菌が、Trichophyton属真菌を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項12] 前記白癬の原因菌が、Trichophyton rubrumの真菌株、Trichophyton mentagrophytesの真菌株、およびTrichophyton tonsuransの真菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含む、請求項11に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項13] 外用剤である、請求項1～12のいずれか1項に記載の白癬治療用組成物。
- [請求項14] ヒトの踝および足裏のうち少なくとも一方から細菌叢を採取して培養する工程（1）と、
前記培養した細菌叢を単離培養して、候補菌を取得する工程（2）と、
前記候補菌の抗白癬菌作用を評価して、抗白癬菌作用を有する細菌を特定する工程（3）と、
前記抗白癬菌作用を有する細菌を含む、白癬治療用組成物を調製する工程（4）と、
を含み、
前記抗白癬菌作用を有する細菌が、Staphylococcus hominisの菌株、Staphylococcus haemolyticusの菌株、およびStaphylococcus warneriの菌株からなる群から選択される少なくとも1つを含む、白癬治療用組成物の製造方法。