

明 細 書

発明の名称：創傷治療用組成物

技術分野

[0001] 本開示は、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル）－2－エトキシベンズアミド（以下、化合物Aと記載することがある。）又はその塩を用いた創傷の治療等に関する。

背景技術

[0002] 種々外的要因並びに内因的要因によって皮膚や粘膜に、創傷、具体的には、褥瘡、熱傷、裂傷、擦過傷、びらん、潰瘍等の損傷を生じるが、それらの創傷の治癒過程では、炎症、細胞増殖並びに遊走、増殖因子等の様々な因子が複雑な関連のもと、治癒が進んでいくものと考えられている。皮膚創傷からの回復を促進するため、創傷環境調整（wound bed preparation）が提唱されており、壊死組織の除去、細菌等による感染防止や炎症の抑制、乾燥の防止、滲出液の管理などがある。また、皮膚創傷の治療としては、乾燥を防止するための創傷被覆材を用いる方法、感染防止のための消毒や抗生物質を用いる方法があるが、抗生物質の過剰な使用や誤った使用による耐性菌問題が急増しており、細胞毒性のある消毒剤や抗菌剤は創傷治癒をむしろ阻害することが報告されている（非特許文献1）。また、粘膜に関しても、その創傷により痛み等の種々の症状を生じること、及び、粘膜の創傷部位から微生物が感染するリスクがあることから、粘膜の創傷治癒を促す薬剤の開発は人の生命維持や生活の質（QOL）の維持・向上において意義のあるものと考えられる。しかしながら、現在のところ、粘膜創傷治癒を促進させる画期的な治療薬は開発されていない。

[0003] 慢性皮膚創傷の治癒過程は、炎症期、増殖期、成熟期の3相に分けられる。病期によって、創傷治癒の主役となる細胞やサイトカイン、増殖因子が異なる。創傷治癒促進に用いることが出来る医薬品は限られており、プロスタ

グランディン E1軟膏（プロスタンディン（商標）軟膏）、トラフェルミン（basic fibroblast growth factor、bFGF）製剤（フィブラスト（商標）スプレー）、ブクラデシンナトリウム軟膏（アクトシン（商標）軟膏）等が使用されているが、深い慢性皮膚創傷で肉芽/上皮形成期の場合に使用される。

[0004] また、粘膜創傷に含まれる口腔粘膜創傷は、様々な多くの原因（感染症、全身性疾患、物理的または化学的な刺激物質、アレルギー反応等）によって引き起こされ、疼痛を伴う複数の潰瘍を生じ、口腔粘膜炎を引き起こす。口腔粘膜炎は、特に、がんの治療（抗がん剤や放射線）に伴い頻繁に認められる重要な有害事象として挙げられる。口腔粘膜炎を発症したがん患者は、摂食障害や嚥下障害などを併発し栄養状況の低下をきたすおそれもある。Sonisらは、がん化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎の発症・治癒過程として、開始期（initiation）、シグナル伝達期（upregulation and message generation）、シグナル増幅期（amplification and signaling）、潰瘍期（ulceration）および治癒期（healing）の5段階の過程を提案しているが、それらの機序は非常に複雑であり、完全に解明されるまでには至っていない（非特許文献2）。ケラチノサイト増殖因子（keratinocyte growth factor: KGF）であるpalliferminが造血幹細胞移植患者の口腔粘膜炎に対する治療薬として米国で承認されているが、その使用は限定的であり、口腔粘膜炎に対する有効な治療法が望まれている。

[0005] 粘膜創傷の別の態様である眼粘膜創傷には角結膜上皮障害が含まれる。角結膜上皮障害は、例えば、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の内因性疾患、手術、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患によって角膜上皮又は結膜上皮に傷がつくことによって起こる症状であり、目の表面に強い痛みが生じる。さらに角膜創傷は、角膜上皮の下にある基底膜にまで達する深い欠損を伴う場合は「角膜びらん」に、角膜上皮の浅く小さな欠損にとどまる場合は「点状表層角膜症」に、それぞれ分類される。ドライアイは、様々な要因により涙の量や質が変化して涙液層の安定性が低下し、角膜や結膜に傷がつい

てしまう疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、慢性的で軽症の「点状表層角膜症」を繰り返す状態が続くことから、角結膜上皮障害を伴うことが多い。日本においては、角結膜上皮障害治療薬としてヒアルロン酸ナトリウムの点眼液、ドライアイ（涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められドライアイと診断された患者）に対してジクアホソルナトリウム点眼液やレバミピド点眼液が臨床的に使用されている。しかし、ドライアイは患者の生活の質（QOL）を非常に悪化させる疾患であるため、より有効で新しい作用機序のドライアイ治療薬の開発が期待されている。

[0006] 一方、特許文献1～6には、phosphodiesterase 4（PDE4）阻害作用を有する化合物として、化合物A及びその結晶、並びにそれらの製法や製剤が開示されている。また非特許文献3のとおり、化合物AはPDE4を阻害することで炎症性サイトカインなどの化学伝達物質の産生を抑制し、抗炎症作用を発揮することでアトピー性皮膚炎の症状を改善すると考えられている。しかしながら、これら文献には化合物Aの創傷治療用途に関する記載はない。

[0007] また特許文献7には、ピリジン置換ナフタレン誘導体及びピリジン置換イソキノリン誘導体等が創傷等の皮膚損傷の治癒促進作用を有することが開示されている。しかしながら、特許文献7には上記誘導体以外の物質による創傷治癒効果は記載されておらず、さらに該誘導体による創傷治癒効果についてもその作用機作は不明である旨が示されている。また、非特許文献4には、PDE4阻害剤であるCHF6001は、ヒトケラチノサイトの増殖を抑制すること、及びCHF6001治療後の引っかき傷モデルにおいて再上皮化が減少することが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：W02007/058338

特許文献2：特開2008-308496

特許文献3：W02014/034958

特許文献4：W02017/115780

特許文献5：W02019/194211

特許文献6：特開2021-59538

特許文献7：特開2006-151964

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Negut I, et. al., Molecules 2018, 23, 2392

非特許文献2：Sonis ST, J Support Oncol.2004, 2, 3

非特許文献3：モイゼルト（商標）軟膏0.3%・1% 添付文書

非特許文献4：Woodby B, et. al., Arch Biochem Biophys.2020, 685, 108355

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明者らは、創傷（例えば、褥瘡など）の新たな治療用組成物を提供すること等を目的に検討を進めた。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、糖尿病マウス創傷モデルにおいて化合物Aが創傷治療効果を示すことを見出した。また、正常ヒト表皮角化細胞のスクラッチアッセイにおいて化合物Aが表皮形成促進作用を示すことを見出した。またさらに検討を重ね、ラット口腔粘膜創傷モデルおよびラット角膜上皮創傷モデルにおいて、化合物Aが粘膜創傷（口腔粘膜創傷、眼粘膜創傷）に対する治癒促進効果を示すことを見出した。加えて、ヒト角膜上皮細胞を用いたスクラッチアッセイにおいて、化合物Aが角膜上皮形成促進作用を示すことを見出した。

[0012] 本開示は例えば以下の項に記載の主題を包含する。

[1] N-（{2-〔4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル〕-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩を含有する、創傷の治療用組成物。

[2] 創傷が皮膚創傷である[1]記載の組成物。

〔3〕皮膚創傷が、褥瘡、皮膚潰瘍、熱傷、裂傷、擦過傷、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性（動脈性）潰瘍、足潰瘍、足壊疽又は放射線皮膚潰瘍である、〔2〕記載の組成物。

〔4〕皮膚創傷が褥瘡である、〔2〕記載の組成物。

〔5〕外用剤である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物。

〔6〕外用剤が、軟膏剤、クリーム剤、フォーム剤、外用液剤（ローション剤又はリニメント剤）、スプレー剤、又はハイドロジェル剤である、〔5〕記載の組成物。

〔6-1〕外用剤が、軟膏剤又はクリーム剤である、〔5〕記載の組成物。

〔6-2〕外用剤が、軟膏剤である〔5〕記載の組成物。

〔7〕外用剤中にN-（{2-〔4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩が、N-（{2-〔4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド換算で、0.1～10質量%（例えば、（i）0.1～3質量%、もしくは（ii）0.3又は1質量%）含有されている、〔5〕、〔6〕、〔6-1〕、又は〔6-2〕のいずれかに記載の組成物。

〔8〕1日1～2回投与することを特徴とする、〔5〕～〔7〕、〔6-1〕、又は〔6-2〕のいずれかに記載の組成物。

〔9〕表皮形成促進用組成物である、〔1〕～〔8〕、〔6-1〕、又は〔6-2〕のいずれかに記載の組成物。

〔10〕線維芽細胞（好ましくは皮膚線維芽細胞）を介して作用することを特徴とする、〔1〕～〔9〕、〔6-1〕、又は〔6-2〕のいずれかに記載の組成物。

〔11〕N-（{2-〔4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩を含有する、表皮形成促進用組成物。

〔１２〕創傷の治療剤である、〔１１〕記載の組成物。

〔１３〕創傷が皮膚創傷である、〔１２〕記載の組成物。

〔１４〕皮膚創傷が、褥瘡、皮膚潰瘍、熱傷、裂傷、擦過傷、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性（動脈性）潰瘍、足潰瘍、足壊疽又は放射線皮膚潰瘍である、〔１３〕記載の組成物。

〔１５〕皮膚創傷が褥瘡である、〔１３〕記載の組成物。

〔１５－１〕創傷が粘膜創傷である〔１〕記載の組成物。

〔１５－２〕粘膜創傷が、口腔粘膜創傷、眼粘膜創傷、鼻粘膜創傷、気管粘膜創傷、胃粘膜創傷、小腸粘膜創傷、大腸粘膜創傷、膀胱粘膜創傷、子宮粘膜創傷又は膣粘膜創傷である、〔１５－１〕記載の組成物。

〔１５－３〕粘膜創傷が、口腔内創傷又は眼粘膜創傷である、〔１５－１〕記載の組成物。

〔１５－４〕口腔内創傷が、口腔粘膜炎、口内炎、口腔潰瘍、口腔びらん、舌炎又は口唇炎である、〔１５－３〕記載の組成物。

〔１５－５〕眼粘膜創傷が、角結膜上皮障害、角膜上皮傷害、角膜びらん、点状表層角膜症、ドライアイ、角膜創傷を伴う角膜炎又は結膜創傷を伴う結膜炎である、〔１５－３〕記載の組成物。

〔１５－６〕眼粘膜創傷が、角結膜上皮障害を伴うドライアイである、〔１５－３〕記載の組成物。

〔１６〕外用剤である、〔１１〕～〔１５〕、〔１５－１〕～〔１５－６〕のいずれかに記載の組成物。

〔１６－１〕外用剤が点眼剤又は眼軟膏剤である、〔１６〕記載の組成物。

〔１６－２〕外用剤が、含嗽剤又は口腔用スプレー剤又は口腔用軟膏剤である、〔１６〕記載の組成物。

〔１６－３〕外用剤中にN－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル）－2－エトキシベンズアミド又はその塩が、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]

－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル)－2－エトキシベンズアミド換算で、0.1～10質量%（例えば、(i) 0.1～3質量%、あるいは(ii) 0.3又は1質量%)含有されている、[16-1]又は[16-2]に記載の組成物。

[16-4] 1日1～4回投与することを特徴とする、[16-1]～[16-3]のいずれかに記載の組成物。

[16-5] 口腔粘膜上皮形成促進用組成物である、[15-1]～[15-4]、[16-1]～[16-4]のいずれかに記載の組成物。

[16-6] 口腔線維芽細胞を介して作用することを特徴とする、[15-1]～[15-4]、[16-1]～[16-5]のいずれかに記載の組成物。

[16-7] 角膜上皮形成促進用組成物である、[15-1]～[15-3]、[15-5]～[15-6]、[16-1]～[16-4]のいずれかに記載の組成物。

[16-8] 角膜実質細胞を介して作用することを特徴とする、[15-1]～[15-3]、[15-5]～[15-6]、[16-1]～[16-4]、[16-6]～[16-7]のいずれかに記載の組成物。

[17] 外用剤が、軟膏剤、クリーム剤、フォーム剤、外用液剤（ローション剤又はリニメント剤）、スプレー剤、又はハイドロジェル剤である、[16]に記載の組成物。

[17-1] 外用剤が、軟膏剤又はクリーム剤である、[16]に記載の組成物。

[17-2] 外用剤が、軟膏剤である[16]に記載の組成物。

[18] 外用剤中にN－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル)－2－エトキシベンズアミド又はその塩が、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル)－2－エトキシベンズアミド換算

で、0.1～10質量%（例えば、(i) 0.1～3質量%、もしくは(ii) 0.3又は1質量%）含有されている、[16]、[17]、[17-1]、又は[17-2]のいずれかに記載の組成物。

[19] 1日1～2回投与することを特徴とする、[16]～[18]、[17-1]、又は[17-2]のいずれかに記載の組成物。

[20] N-（{2-[4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩の有効量を対象（ある態様において、その治療を必要とするヒト）に投与することを含む、創傷の治療方法。

[21] 創傷の治療用組成物の製造のための、N-（{2-[4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩の使用。

[22] 創傷の治療に使用するための、N-（{2-[4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩。

[23] 創傷被覆材である、[1]～[4]、[9]～[15]のいずれかに記載の組成物。

発明の効果

[0013] 本開示の治療用組成物は、創傷モデル動物において、創傷治癒効果を示した。また、本開示の治療用組成物は、表皮形成促進作用を示した。以上より、化合物A又はその塩は、創傷治療用組成物及び／又は表皮形成促進用組成物として使用することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]自然発症糖尿病マウスに被験物質を塗布したときの欠損部面積の変化を示す（Mean±S.E. N=6）** p < 0.01、N.S. Not Significant、vs 溶媒塗布群）。

[図2]スクラッチ領域を有する表皮細胞に、被験物質又は被験物質を含む培地

で培養した皮膚線維芽細胞から得られた培養上清を添加したときのスクラッチ領域の変化を示す (Mean±S.E., replicate 6-9)。

[図3]焼灼によるラット口腔粘膜潰瘍に対して被験物質を投与したときの傷害面積を示す (Mean±S.E. N=6) * $p < 0.05$, N.S. Not Significant、vs 基剤投与群)

[図4]ラット角膜上皮欠損に対して被験物質を点眼したときの治癒率を示す (Mean±S.E. N=5) * $p < 0.05$, N.S. Not Significant、vs 基剤投与群)

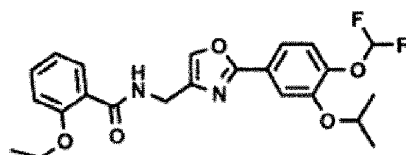
[図5]スクラッチ領域を有する角膜上皮細胞に、被験物質または被験物質を含む培地で培養した角膜実質細胞から得られた培養上清を添加したときのスクラッチ領域の変化を示す (Mean±S.E., replicate 8)

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本開示に包含される各実施形態について、さらに詳細に説明する。

[0016] 本開示において、N- ({ 2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル } メチル) - 2-エトキシベンズアミド (化合物A) とは、以下の構造：

[0017] [化1]



を有する化合物であり、ジファミラストともいわれる。化合物A、その塩、若しくはそれらの結晶又はそれらを含む製剤は、例えばW02007/058338、特開2008-308496、W02014/034958、W02017/115780、W02019/194211又は特開2021-59538に記載の方法に従って入手することができる。

[0018] 本開示において、「創傷」とは身体の外表面及び内表面を覆う組織における損傷をいう。本開示に係る組成物又は剤が治療する創傷としては、より具体的には例えば、皮膚創傷、粘膜創傷 (例えば、口腔内創傷又は眼粘膜創傷) が挙げられる。

[0019] 本開示において、「皮膚創傷」とは皮膚組織における創傷をいう。皮膚組織は、体の表面を覆っている層で、表皮・真皮・皮下組織の3層から構成される。また表皮は、主に4層（最上層が角質）から成り立っている。本開示に係る組成物又は剤が治療する皮膚創傷としては、より具体的には例えば、褥瘡、皮膚潰瘍、熱傷、裂傷、擦過傷、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性（動脈性）潰瘍、足潰瘍、足壊疽又は放射線皮膚潰瘍などであり、褥瘡又は皮膚潰瘍がより好ましく挙げられ、褥瘡がさらに好ましく挙げられる。

[0020] 本開示において、「粘膜創傷」とは粘膜組織における創傷をいう。粘膜組織には、最表層の粘膜上皮と、その下の粘膜固有層及び粘膜下組織を含む結合組織が存在する。粘膜の例としては、口腔粘膜、眼粘膜（角膜及び結膜）、鼻粘膜、気管粘膜、胃粘膜、腸粘膜、膀胱粘膜、子宮粘膜、性器粘膜等が挙げられる。本開示に係る組成物又は剤が治療する粘膜創傷としては、口腔粘膜創傷、眼粘膜創傷（角膜創傷及び結膜創傷）、鼻粘膜創傷、気管粘膜創傷、胃粘膜創傷、小腸粘膜創傷、大腸粘膜創傷、膀胱粘膜創傷、子宮粘膜創傷、膣粘膜創傷等が挙げられ、口腔粘膜創傷又は眼粘膜創傷がより好ましく挙げられる。

[0021] 本開示において、「口腔粘膜創傷」とは口腔粘膜組織における創傷をいう。本開示に係る組成物又は剤が治療する口腔粘膜創傷としては、例えば口腔粘膜炎症（口内炎）、口腔潰瘍、口腔内びらん、舌炎、口唇炎等が挙げられ、より具体的には例えば、アフタ性口内炎、アフタ性口腔潰瘍、ウイルス性口内炎、真菌性口内炎、癌治療（例えば、抗癌剤又は放射線療法）に伴う口内炎、シェーグレン症候群やスティーブンス・ジョンソン症候群に伴う口内炎等が挙げられる。なかでも、アフタ性口内炎や癌治療に伴う口内炎がより好ましく挙げられ、抗癌剤又は放射線療法に伴う口内炎がさらに好ましく挙げられる。

[0022] 本開示において、「眼粘膜創傷」とは眼粘膜組織における創傷をいい、角膜上皮障害が含まれる。「角膜上皮障害」は、角膜上皮組織及び/又は結

膜上皮組織における障害をいう。本開示に係る組成物又は剤が治療する眼粘膜創傷又は角結膜上皮障害としては、より具体的には例えば、角膜上皮傷害、結膜上皮障害、角膜びらん、点状表層角膜症、ドライアイ、角膜創傷を伴う角膜炎、結膜創傷を伴う結膜炎等が挙げられる。なかでも、角結膜上皮障害、角膜びらん、点状表層角膜症、ドライアイがより好ましく挙げられ、角結膜上皮障害、点状表層角膜症、角結膜上皮障害を伴うドライアイがさらに好ましく挙げられる。

[0023] 本開示において、創傷に対する治療効果を評価する方法は、創傷の治療効果が評価できる系であればよく、特に限定されないが、例えば、創傷部面積の変化等を指標として評価することができる。

[0024] 本開示において、「表皮形成促進」とは、ある態様において、損傷した表皮を修復することまたは修復を促進することをいう。表皮形成促進の評価方法は、表皮の形成促進作用が評価できる系であればよく、特に限定されないが、例えば、表皮細胞培地のスクラッチ領域の変化等を指標として評価することができる。当該表皮形成促進作用が線維芽細胞を介したものであるかを評価する方法としては、評価物質を含む培地で培養した皮膚線維芽細胞から培養上清を回収したのち、その培養上清をスクラッチ領域を有する表皮細胞に添加したうえ、当該スクラッチ領域の変化等を確認することで、評価することができる。

[0025] 本開示において、「口腔粘膜上皮形成促進」とは、ある態様において、損傷した口腔粘膜上皮を修復することまたは修復を促進することをいう。口腔粘膜上皮形成促進の評価方法は、口腔粘膜上皮の形成促進作用が評価できる系であればよく、特に限定されないが、例えば、口腔粘膜上皮細胞のスクラッチ領域の変化等を指標として評価することができる。当該口腔粘膜上皮形成促進作用が口腔線維芽細胞を介したものであるかを評価する方法としては、評価物質を含む培地で培養した口腔線維芽細胞から培養上清を回収したのち、その培養上清をスクラッチ領域を有する口腔粘膜上皮細胞に添加したうえ、当該スクラッチ領域の変化等を確認することで、評価することができる。

。

[0026] 本開示において、「角膜上皮形成促進」とは、ある態様において、損傷した角膜上皮を修復することまたは修復を促進することをいう。角膜上皮形成促進の評価方法は、角膜上皮の形成促進作用が評価できる系であればよく、特に限定されないが、例えば、角膜上皮細胞のスクラッチ領域の変化等を指標として評価することができる。当該角膜上皮形成促進作用が角膜実質細胞を介したものであるかを評価する方法としては、評価物質を含む培地で培養した角膜実質細胞から培養上清を回収したのち、その培養上清をスクラッチ領域を有する角膜上皮細胞に添加したうえ、当該スクラッチ領域の変化等を確認することで、評価することができる。

[0027] [塩]

化合物Aは、公知の方法で塩に変換することができる。

[0028] 本開示において、化合物Aの塩としては、例えば、薬学的に許容される塩である。

[0029] 本開示において、化合物Aの塩としては、例えば、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはアミン塩などが挙げられる。

[0030] 上記のうち、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、又は酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、またはグルコン酸塩等の有機酸塩などが挙げられる。

[0031] またアルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。

[0032] またアルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩やマグネシウム塩などが挙げられる。

[0033] またアンモニウム塩としては、例えば、テトラメチルアンモニウム塩など

が挙げられる。

[0034] またアミン塩としては、例えば、トリエチルアミン塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロペンチルアミン塩、ベンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、ピペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩、リジン塩、アルギニン塩、又はN-メチル-D-グルカミン塩などが挙げられる。

[0035] [溶媒和物・共結晶]

化合物A又はその塩は、溶媒和物又は共結晶の形態で存在することがあり、それら形態で存在するものも化合物A又はその塩に包含される。

[0036] 化合物A又はその塩の溶媒和物は公知の方法で調製することができる。溶媒和物としては、例えば、水和物やまたはアルコール系の溶媒（例えば、エタノールなど）のような溶媒和物が挙げられる。

[0037] 化合物Aの共結晶は、公知の方法で調製することができる。共結晶は薬学的に許容されるものが好ましい。共結晶は、2種以上の異なる分子がイオン結合とは異なる分子間相互作用で形成される結晶として定義される。適当な共結晶形成剤としては、国際公開第2006/007448号パンフレットに記載のもの、例えば、4-アミノ安息香酸、4-アミノピリジン、アデニン、アラニン、アセチルサリチル酸等が挙げられる。

[0038] [プロドラッグ]

化合物A又はその塩は、公知の方法でプロドラッグに変換することができる。プロドラッグとしては、薬学的に許容されるものが好ましく、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻 分子設計163-198に記載のものが挙げられる。

[0039] さらに、化合物A又はその塩には、その構成する各原子をその同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C など）に変換したものも包含される。

[0040] また、化合物A又はその塩には、結晶多形が存在する場合があります、その結晶多形も化合物A又はその塩に包含される。

[0041] [毒性]

本開示の化合物A若しくはその塩、又はそれらを含む組成物若しくは剤の毒性は十分に低く、医薬品として安全に使用することができる。

[0042] [製剤]

本開示の組成物又は剤としては、例えば、外用剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、点眼剤、軟膏剤（例えば眼軟膏剤や口腔用軟膏剤）、口腔用液剤、含嗽剤、口腔用スプレー剤、点鼻剤、注腸剤、クリーム剤、フォーム剤、外用液剤（ローション剤又はリニメント剤）、スプレー剤、ハイドロジェル剤、塗布剤、貼付剤、吸入剤、創傷被覆材等が挙げられ、これらは公知の方法で調製することができる。特に外用剤が好ましく挙げられる。

[0043] 本開示に係る外用剤の態様としては、例えば、軟膏剤、クリーム剤、フォーム剤、外用液剤（ローション剤又はリニメント剤）、スプレー剤、又はハイドロジェル剤、点眼剤、眼軟膏剤、含嗽剤、口腔用スプレー剤、口腔用軟膏、口腔用貼付剤などが挙げられ、中でも軟膏剤（特に眼軟膏剤や口腔用軟膏剤）、クリーム剤、点眼剤、含嗽剤、口腔用スプレー剤が好ましく挙げられる。

[0044] 軟膏剤（特に眼軟膏剤や口腔用軟膏剤）の態様としては、例えば、水溶性軟膏剤又は油脂性軟膏剤などが挙げられる。クリーム剤の態様としては、例えば、油中水型クリーム剤又は水中油型クリーム剤などが挙げられる。

[0045] 本開示に係る軟膏剤が油脂性軟膏剤である場合、当該油脂性軟膏剤は、例えば、化合物Aと、化合物Aを溶解する溶媒と、当該溶媒を分散又は溶解する軟膏基剤と、を含むことが好ましい。当該溶媒としては、例えば炭酸エチレン、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、トリアセチン等が挙げられる。これらは1種単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。また、当該軟膏基剤としては、例えばワセリン、パラフィン、ワックス、ミツロウ等が挙げられる。これらは1種単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。より具体的には、当該油脂性軟膏剤は、例えば、化合物A、白色ワセリン、流動パラフィン、サラシミツロウ、パラフィンおよび炭酸

プロピレンを含む軟膏剤である。

[0046] さらに化合物A又はその塩は、皮膚創傷治癒促進のために用いる創傷被覆材に使用することができる。具体的には、創傷を被覆するための基材に化合物A又はその塩を含有させることにより、創傷被覆材として提供することができる。これによれば、創傷部位全体において、適切かつ均一に、本発明の効果をもたらすことができる。また、創傷被覆材は、創傷の大きさに合わせて用いることができるので、効率よく、本発明の効果をもたらすことができる。

[0047] 本開示において、「創傷被覆材」とは、創傷部位を覆うように貼付することにより、創傷治癒を促進するために用いるものを意味する。ここで創傷部位とは、例えば、褥瘡、皮膚潰瘍、熱傷、裂傷、擦過傷、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性（動脈性）潰瘍、足潰瘍、足壊疽又は放射線皮膚潰瘍等の身体表面における損傷部位を意味する。また、創傷被覆材には、創傷における湿潤環境形成を目的としたドレッシングも含まれる。

[0048] 創傷被覆材は、例えば、創傷箇所を覆うための基材と、該基材に含浸、塗布などの方法で含有された、本開示の化合物A又はその塩とを含む組成物（例えば、本開示の外用剤）で構成することができる。創傷被覆材の基材としては、例えば、粘着包帯、粘着テープ、ポリウレタンフィルム、ガーゼ、ハイドロジェル、アルギン酸塩、ハイドロファイバー、ハイドロポリマーハイドロコロイド等が挙げられる。化合物A又はその塩を基材に含有させる方法としては、例えば、基材に該組成物を塗布する方法、基材を構成する原料に該組成物を混合する方法等が挙げられる。

[0049] 本開示の組成物又は剤としては、薬学的に許容される担体を含んでいてもよい。本開示の組成物又は剤は、化合物A又はその塩と、例えば薬学的に許容される担体等を組み合わせて調製することができる。調製は、公知の方法又は公知の方法から容易に想到できる方法によって行うことができる。

[0050] 本開示に係る組成物又は剤の投与方法には、経口投与、及び非経口（例えば静脈、動脈、筋肉、皮下、腹腔、直腸、経皮、局所など）投与などが含ま

れる。また、本開示に係る組成物又は剤が外用剤である場合、本開示に係る組成物又は剤の投与方法には、例えば、塗布、スプレー、被覆、又は貼付などが含まれる。

[0051] 本開示に係る組成物又は剤は、例えば、化合物A又はその塩を化合物A換算で0.01～10質量%含有する。当該範囲の上限又は下限は例えば0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、又は9.5質量%であってもよい。例えば、当該範囲は、0.1～3質量%であってもよいし、0.3～1質量%であってもよいし、0.3質量%若しくは1質量%であってもよい。

[0052] 本開示に係る組成物又は剤は、例えば、1日1～6回、1日1～4回、1日1～3回、1日1～2回、又は1日2回投与される。

[0053] また本開示に係る組成物又は剤が外用剤（例えば、軟膏剤）である場合、本開示の外用剤は、例えば、成人には1質量%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができ、また別の態様において小児には0.3質量%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができ、症状に応じて、1質量%製剤を1日2回、適量を患部に塗布することができる。また、本開示の外用剤を患部に塗布後、被覆材等で被覆することができる。

[0054] さらに本開示に係る組成物又は剤が創傷被覆材である場合、その使用方法としては、例えば、予め化合物A又はその塩が塗布された基剤（例えば、ポリウレタンフィルム等）を創傷部に貼付する方法、予め化合物A又はその塩が混合された基剤（例えば、ハイドロジェル等）を創傷部に使用し、該基剤を更に他の基剤（ポリウレタンフィルム等）で被覆する方法等が挙げられる。また、創傷被覆材は、例えば、これらの基剤を固定するために、更に他の基剤（例えば、弾性粘着包帯等）を含んでいてもよい。

[0055] 本開示の組成物又は剤を経口投与する場合の1日の投与量は、例えば、体重当たり約0.0001～100 mg/kg、0.01～30 mg/kg、又は0.03～10 mg/kg等が挙げられ、これを1回～複数回で投与することができる。本開示の組成物又は

剤を静脈内投与する場合は、1日の投与量は、例えば、体重当たり約0.00001～10 mg/kgであり、1日1回～複数回で投与することができる。また局所剤としては、例えば、体重当たり約0.0001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与することができる。

[0056] [併用・配合剤]

本開示に係る化合物A又はその塩は、創傷治療に使用される他の薬剤と組み合わせ使用してもよい。本開示において、他の薬剤とともに組み合わせ使用する場合（併用）の投与形態には、1つの製剤中に複数の成分を配合した配合剤の形態であっても、また別々の製剤として投与する形態であってもよい。その併用により、その他の薬剤の予防、症状進展抑制、再発抑制および／または治療効果を補完したり、投与量又は投与回数を維持又は提言することができる。本開示の化合物A又はその塩と他の薬剤を別々に投与する場合には、一定期間同時投与し、その後化合物A又はその塩のみあるいは他の薬剤のみを投与してもよい。また、本開示に係る化合物A又はその塩を先に投与し、その投与終了後に他の薬剤を投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、その投与終了後に本開示に係る化合物A又はその塩を投与してもよい。

[0057] 本開示に係る化合物A又はその塩と組み合わせ使用される他の薬剤としては、例えば、プロスタグランジンE1製剤（例えば、アルプロスタジルアルファデクス（プロスタンディン（商標）軟膏）など）、basic fibroblast growth factor (bFGF)製剤（トラフェルミン（フィブロブラスト（商標）スプレー）など）、サイクリック誘導体（ブクラデシンナトリウム（アクトシン（商標）軟膏）など）、ポピドンヨード・精製白糖（ユーバスタコフ軟膏、イソジン（商標）シュガーパスタ軟膏）、ポピドンヨード（イソジン（商標）ゲル10%）、プロメライン（プロメライン軟膏）、白色ワセリン（プロペト（商標））、酸化亜鉛（亜鉛華軟膏）、ジメチルイソプロピルアズレン（アズノール（商標）軟膏）、スルファジアジン銀（ゲーベン（商標）クリーム）、リゾチーム塩酸塩（リフラップ（商標）軟膏）などが挙げられる。

。

[0058] 本開示において、「治療」とは、ある疾患若しくはその症状を治癒させること又は改善させることであり、ある態様において予防や症状進展抑制を含む。本開示において、「予防」とは、ある疾患若しくは症状の発現を未然に防止する、あるいは一定期間遅延させることを意味し、ある態様において再発抑制を含む。本開示において、「再発抑制」とは、ある疾患又は症状の再発を防止又は再発の可能性を低減させることを意味する。本開示において、「症状進展抑制」とは、症状の進展又は悪化を抑制して病態の進行を止めることを意味する。

[0059] 本開示は、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル）－2－エトキシベンズアミド又はその塩を含有する、表皮形成促進用組成物をも包含する。「当該表皮形成促進用組成物」については、上述した「本開示に係る組成物」の記載を援用することができる。

[0060] 本開示は、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル）－2－エトキシベンズアミド又はその塩を含有する、口腔粘膜上皮形成促進用組成物をも包含する。「当該口腔粘膜上皮形成促進用組成物」については、上述した「本開示に係る組成物」の記載を援用することができる。

[0061] 本開示は、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル）－2－エトキシベンズアミド又はその塩を含有する、角膜上皮形成促進用組成物をも包含する。「当該角膜上皮形成促進用組成物」については、上述した「本開示に係る組成物」の記載を援用することができる。

[0062] 本開示は、N－（{2－[4－（ジフルオロメトキシ）－3－（プロパン－2－イルオキシ）フェニル]－1，3－オキサゾール－4－イル}メチル）－2－エトキシベンズアミド又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、創傷の治療方法をも包含する。「当該創傷の治療方法」については、

上述した「本開示に係る組成物」の記載を援用することができる。

[0063] 投与する対象としては、創傷の治療を必要とする限り、特に限定されない。

[0064] なお、本明細書において「含む」とは、「本質的にからなる」と、「からなる」をも包含する (The term "comprising" includes "consisting essentially of" and "consisting of.")。

[0065] また、上述した各実施形態について説明した各種特性 (性質、構造、機能等) は、本開示に包含される主題を特定するにあたり、どのように組み合わせられてもよい。

実施例

[0066] 以下、本開示に包含される主題をより具体的に説明するが、当該主題は下記の例に限定されるものではない。また特に言及する場合を除いて、「%」は「質量%」を意味する。

[0067] 実施例 1. 化合物 A (N-({2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3-オキサゾール-4-イル}メチル)-2-エトキシベンズアミド) による糖尿病マウスを用いた創傷モデルに対する影響

自然発症糖尿病モデルであるdb/dbマウスに化合物 A 又はCrisaboroleを10日間投与し、創傷面積解析をすることで創傷治癒に対する影響を検討した。

[0068] (試験方法)

試験開始前にdb/dbマウスを血液中HbA1c濃度を指標に群分けし、背部から腹部にかけて剃毛を行った。試験開始日にイソフルラン麻酔下で生検トレパン (φ6mm) を用い背部皮膚を打ち抜くことにより円形の欠損創を2か所作製した。欠損部の写真を撮影後、被験物質である軟膏製剤 (基剤 [30%中鎖脂肪酸トリグリセリド含有白色ワセリン]、化合物 A 又はCrisaborole) を塗布し被覆材 (テガダーム、3M) で被覆した。欠損創作製翌日以降、被覆材の除去、欠損部の写真撮影 (2日に1回)、被験物質の投与、被覆材による被覆を繰り返した (1日1回、10日間)。

[0069] (結果)

結果を図1に示す。

[0070] 基剤塗布群では4日目より徐々に欠損創の面積が縮小し、治癒が始まったことが確認されたが、化合物A群(1%、2%)では、2日目より速やかに欠損部面積が縮小し、治癒が始まったことが確認され、実験実施期間中に渡って、基剤塗布群と比べ治癒促進作用が確認された($p < 0.01$)。

[0071] また、同じPDE4阻害剤であるCrisaboroleにおいては、2日目で欠損部面積が増大した(2%群)のち、4日目より徐々に面積が縮小したことが確認され、基剤塗布群と比べて有意な治癒促進作用は認められなかった。

[0072] 実施例2. 化合物Aによる、皮膚線維芽細胞を介した表皮細胞に対する影響

化合物Aによる、皮膚線維芽細胞を介した表皮細胞に対する影響を評価した。当評価系に用いる表皮細胞及び皮膚線維芽細胞として、正常ヒト表皮角化細胞(NHEK、倉敷紡績株式会社)及び正常ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF、倉敷紡績株式会社)を使用した。また参照化合物としては抗炎症薬であるデキサメタゾンを用いた。

[0073] (試験方法)

10% (v/v) ウシ胎児血清 (FBS) を含むDulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) に懸濁させた皮膚線維芽細胞 (1×10^5 cells/mL) をタイプIコラーゲンでコートされた12穴プレートに1 mL/wellで播種し48時間培養した。培養液を除去してPBSで洗浄した後に、化合物溶液を添加した。化合物溶液は、ジメチルスルホキシドまたはジメチルスルホキシドに溶解させた化合物(化合物Aまたはデキサメタゾン)を正常ヒト表皮角化細胞基礎培地(HuMedia-KB2、倉敷紡績株式会社)と混合して調製したものをを用いた(ジメチルスルホキシドの終濃度は0.1% [v/v])。24時間の培養終了後、培養上清(Conditioned Medium)を回収した。

[0074] HuMedia-KB2に懸濁させた表皮細胞 (6×10^5 cells/mL) をタイプIコラーゲンでコートしたImageLock 96-well Plate (ザルトリウス株式会社) に100 μ L/wellで播種し4時間培養した。Wound Maker (商標) ツール (ザルトリウス

株式会社)を用いて各ウェルをスクラッチし、細胞がない領域(initial scratch wound area)を作製した。各ウェルをHuMedia-KB2で洗浄後、上記化合物溶液またはConditioned Mediumを添加して18時間培養した。培養中はIncucyte (商標) S3 (ザルトリウス株式会社) で経時的に画像を取得した。Scratch Wound Cell Migration Software Module (ザルトリウス株式会社)を用いた画像解析により、initial scratch wound areaにおける細胞に覆われた割合(Wound Confluence [%])を算出した。

[0075] (結果)

結果を図2に示す。

[0076] 皮膚線維芽細胞由来のConditioned Mediumの添加により、表皮細胞の遊走が誘導された。化合物Aは、皮膚線維芽細胞を介して表皮細胞の遊走を促進したことから、表皮形成促進作用をすることが示唆される。

[0077] 実施例3. 化合物Aによる、口腔内潰瘍ラットを用いた創傷モデルに対する影響

(試験方法)

雄性ラット(SDラット)を用い焼灼法による口腔内潰瘍を以下のように惹起した。即ち、通常飼育したラットをイソフルラン吸入麻酔により麻酔した後、仰向けにし、開胸器を用いて上顎と下顎を開けて視野を取りながら左側口腔粘膜の中央部に先端の直径が2mmのモノポーラを当て、約10～20秒間、設定出力20で円形(直径3～4mm)に焼灼することにより口腔内潰瘍を惹起した。焼灼後は飼育ケージに戻し、自然覚醒させた。

[0078] 口腔内潰瘍惹起日を開始日(Day 0)とした。口腔内潰瘍惹起2日後(Day 2)、体重に基づき、層別無作為抽出法を用いて群分けを行った。焼灼法により口腔内潰瘍を惹起した3日後(Day 3)から、1日2回(8:00、16:00前後)、5日間、被験物質を1質量%含有する軟膏製剤あるいは軟膏基剤のみを0.05mLの用量で口腔内に5日間投与した。(化合物A 1%はモイゼルト(登録商標)軟膏 1%を使用した。Crisaborole 1%は、モイゼルト(登録商標)軟膏 1%の化合物AをCrisaboroleに置き換えた処方を用

いて調製した。) 具体的には、イソフルラン吸入により麻酔したラットを左側臥位に寝かせ、ピンセットまたは開胸器を用いて口腔内を開いた状態で潰瘍を作製した左頬に前記軟膏製剤を投与した。

[0079] (結果)

Day 8における口腔内潰瘍面積の結果を図3に示す。

[0080] 基剤投与群 (Vehicle Control) に対して、化合物A投与群は、有意な口腔内潰瘍面積縮小が認められた ($n=6$, $p<0.05$, t 検定)。基剤投与群の潰瘍面積 $20.4 \pm 2.3 \text{ mm}^2$ に対して、化合物A投与群の潰瘍面積は $13.1 \pm 1.3 \text{ mm}^2$ であった。

[0081] 一方、基剤投与群に対してCrisaborole投与群は、有意な口腔内潰瘍面積縮小が認められなかった ($n=6$, $n.s.$, t 検定)。Crisaborole投与群の潰瘍面積は $18.3 \pm 2.7 \text{ mm}^2$ であった。

[0082] 実施例4. 化合物Aによる、角膜創傷ラットを用いた創傷モデルに対する影響
(試験方法)

雄性ラット (SDラット) を用い角膜創傷を以下のように惹起した。試験開始前日に体重に基づき、層別無作為抽出法を用いて群分けを行った。通常飼育したラットをイソフルラン麻酔下にて、ベノキシール点眼を用い眼の表面を麻酔後、角膜中央部に1-ヘプタノールを浸み込ませた不織布 (3mm径) を置き30秒間静置した。その後、生理食塩水で眼の表面を洗浄し、綿棒で擦過して慎重に角膜上皮を剥離し角膜欠損を作製した。0.5%メチレンブルー溶液を点眼し、生理食塩水で洗浄後に角膜上皮欠損部の写真を撮影後、1日4回 (8:00、11:00、14:00及び17:00前後)、3日間、被験物質である軟膏製剤 (基剤のみ、あるいは、1%化合物A含有軟膏、又は1%Crisaborole含有軟膏) を目に投与した。欠損創作製翌日以降、欠損部の写真撮影、被験物質の投与を繰り返した。

[0083] (結果)

Day 2における創傷面積治癒率の結果を図4に示す。

[0084] 基剤投与群 (Vehicle Control) では、徐々に欠損創の面積が縮小すること

が確認され、明らかな治癒が始まったのは、Day2からであった。一方、化合物A投与群（1%）では、基剤投与群よりも早く治癒が始まり、欠損創作製8時間後より速やかに欠損部面積が縮小し、基剤投与群と比べ有意な治癒促進作用が確認され（ $n=5$ 、 $p<0.05$ 、 t 検定）、Day2にて完全治癒（治癒率100%）が確認された。一方、基剤投与群に対してCrisaborole投与群（1%）は、Day2においても欠損創が認められ、完全に治癒されなかった（治癒率81.6%）（ $n=5$ 、 $n.s.$ 、 t 検定）。

[0085] 実施例5. 化合物Aによる、角膜実質細胞を介した角膜上皮細胞に対する影響

化合物Aによる、角膜実質細胞を介した角膜上皮細胞に対する影響を評価した。当評価系に用いる角膜上皮細胞及び角膜実質細胞として、正常ヒト角膜上皮細胞（HCEC-2、倉敷紡績株式会社）及び正常ヒト角膜実質細胞（HK、コスモバイオ株式会社）を使用した。

[0086] （試験方法）

線維芽細胞培養用培地（Fibroblast Medium、コスモバイオ株式会社）に懸濁させた角膜実質細胞（ 2×10^5 cells/mL）をPoly-L-Lysineでコートされた12穴プレートに1 mL/wellで播種し一晩培養した。培養液を除去して正常ヒト角膜上皮細胞基礎培地（OcuLife BM、倉敷紡績株式会社）で洗浄した後に、化合物溶液を添加した。化合物溶液は、ジメチルスルホキシドまたはジメチルスルホキシドに溶解させた化合物AをOcuLife BMと混合して調製したものをを用いた（ジメチルスルホキシドの終濃度は0.1% [v/v]）。24時間の培養終了後、培養上清（Conditioned Medium）を回収した。

[0087] OcuLife BMに懸濁させた角膜上皮細胞（ 6×10^5 cells/mL）をタイプIコラーゲンでコートしたImageLock 96-well Plate（ザルトリウス株式会社）に100 μ L/wellで播種し4時間培養した。Wound Maker（商標）ツール（ザルトリウス株式会社）を用いて各ウェルをスクラッチし、細胞がない領域（initial scratch wound area）を作製した。各ウェルをOcuLife BMで洗浄後、上記化合物溶液またはConditioned Mediumを添加して20時間培養した。培養中はIncucyte（商標）SX5（ザルトリウス株式会社）で経時的に画像を取得した。Scr

atch Wound Cell Migration Software Module (ザルトリウス株式会社) を用いた画像解析により、initial scratch wound areaにおける細胞に覆われた割合 (Wound Confluence [%]) を算出した。

[0088] (結果)

結果を図5に示す。

[0089] 角膜実質細胞由来のConditioned Mediumの添加により、角膜上皮細胞の遊走が誘導された。化合物Aは、角膜実質細胞を介して角膜上皮細胞の遊走を促進したことから、角膜上皮形成を促進することが示唆される。

[0090] [製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後、打錠して、一錠中に10mgの有効成分を含有する錠剤を得る。

- ・ N- ({ 2- [4- (ジフルオロメトキシ) - 3- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル } メチル) - 2-エトキシベンズアミド : 10g
- ・ マンニトール : 168g
- ・ ヒドロキシプロピルセルロース : 20g
- ・ ステアリン酸マグネシウム : 2g

[0091] 製剤例2

以下の各成分を常法により混合し、製剤中に1%の有効成分を含有する外用剤を得る。

- ・ N- ({ 2- [4- (ジフルオロメトキシ) - 3- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル } メチル) - 2-エトキシベンズアミド : 10g
- ・ ワセリン : 990g

産業上の利用可能性

[0092] N- ({ 2- [4- (ジフルオロメトキシ) - 3- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル } メチル) - 2-エ

トキシベンズアミドまたはその塩は、創傷（例えば、褥瘡など）の治療用組成物の有効成分として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] N-（{2-〔4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル〕-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩を含有する、創傷の治療用組成物。
- [請求項2] 創傷が皮膚創傷である請求項1記載の組成物。
- [請求項3] 皮膚創傷が、褥瘡、皮膚潰瘍、熱傷、裂傷、擦過傷、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性（動脈性）潰瘍、足潰瘍、足壊疽又は放射線皮膚潰瘍である、請求項2記載の組成物。
- [請求項4] 皮膚創傷が褥瘡である、請求項2記載の組成物。
- [請求項5] 表皮形成促進用組成物である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項6] 線維芽細胞を介して作用することを特徴とする請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項7] 創傷が粘膜創傷である請求項1記載の組成物。
- [請求項8] 粘膜創傷が、口腔粘膜創傷又は眼粘膜創傷である、請求項7記載の組成物。
- [請求項9] 粘膜創傷が、口腔粘膜創傷であって、
当該口腔粘膜創傷が、口腔粘膜炎、口内炎、口腔潰瘍、口腔びらん、舌炎、又は口唇炎である、請求項8記載の組成物。
- [請求項10] 粘膜創傷が、眼粘膜創傷であって、
当該眼粘膜創傷が、角結膜上皮障害、角膜上皮傷害、角膜びらん、点状表層角膜症、ドライアイ、角膜創傷を伴う角膜炎、又は結膜創傷を伴う結膜炎である、請求項8記載の組成物。
- [請求項11] 粘膜創傷が、眼粘膜創傷であって、
当該眼粘膜創傷が、角結膜上皮障害を伴うドライアイである、請求項8記載の組成物。
- [請求項12] 外用剤である、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

- [請求項13] 外用剤が、軟膏剤又はクリーム剤である、請求項12記載の組成物。
- [請求項14] 外用剤が、点眼剤又は眼軟膏剤である、請求項12記載の組成物。
- [請求項15] 外用剤が、含嗽剤、口腔用スプレー剤、又は口腔用軟膏剤である、請求項12記載の組成物。
- [請求項16] 外用剤中にN-（{2- [4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド又はその塩を、N-（{2- [4-（ジフルオロメトキシ）-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メチル）-2-エトキシベンズアミド換算で、0.1～10質量%含有する、請求項12～15のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項17] 1日1～2回投与することを特徴とする、請求項12～16のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項18] 1日1～4回投与することを特徴とする、請求項12～16のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項19] 創傷被覆材である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。