(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-524996
(P2024-524996A)
(43)公表日　令和6年7月9日(2024.7.9)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/42 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/42	２Ｂ００５
Ａ６１Ｋ	*31/422 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/422	２Ｂ１５０
Ａ６１Ｐ	*33/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/14	４Ｃ０８６
Ａ２３Ｋ	*20/121 (2016.01)*	Ａ２３Ｋ	20/121	
Ａ２３Ｋ	*20/132 (2016.01)*	Ａ２３Ｋ	20/132	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全37頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-579313(P2023-579313)
(86)(22)出願日　令和4年6月23日(2022.6.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月22日(2024.2.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/034746
(87)国際公開番号　WO2022/271961
(87)国際公開日　令和4年12月29日(2022.12.29)
(31)優先権主張番号　63/214,999
(32)優先日　令和3年6月25日(2021.6.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523346157
イン ザ ボウル アニマル ヘルス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国テネシー州３７２１５，ナッシュビル，クレッグホーン・アベニュー ３８３５，スウィート ３００
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100106080
弁理士　山口 晶子
(72)発明者　ロビン・エス・リドヌール
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　経口のネコ科動物の飼料およびネコ科動物におけるダニの侵入を制御する方法

(57)【要約】
経口のネコ科動物の飼料、およびネコ科動物に有効量のイソオキサゾリンを含む毎日の飼料を有効時間経口投与し、それによりネコ科動物の血中のイソオキサゾリンの量を、ダニを制御するための治療有効レベルまで上昇させ、かつ維持することにより、ダニの制御を必要とするネコ科動物におけるダニを制御する方法。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ダニの侵入の制御を必要とするネコ科動物におけるダニの侵入を制御する方法であって、前記ネコ科動物に有効量のイソオキサゾリンを有効時間、１ヵ月当たり少なくとも４回の頻度で経口投与する工程を含む、方法。
【請求項２】
前記ネコ科動物が飼いネコである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、請求項１のいずれかに記載の方法。
【請求項４】
前記ミボリラネルが、飼料中で、前記飼料の約０．００１５から約０．６重量パーセントの間および前記飼料の約０．００３から約０．３６重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記ミボリラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．３１５ｍｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．４９５ｍｇ／ｋｇから約２．２５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１８，０００ｎｇ／ｍＬ未満のミボリラネル濃度を供給する、請求項３に記載の方法。
【請求項７】
前記イソオキサゾリンがフルララネルまたはその塩である、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記フルララネルが、飼料中で、前記飼料の約０．０００３から約０．２４重量パーセントの間および前記飼料の約０．０００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記フルララネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０６３ｍｇ／ｋｇから約１ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．１ｍｇ／ｋｇから約０．４５ｍｇ／ｋｇの間の量からなる群から選択される量で投与される、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のフルララネル濃度を供給する、請求項７に記載の方法。
【請求項１１】
前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記サロラネルが、飼料中で、前記飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間、および前記飼料の約０．００００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記サロラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間、および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５４ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】

前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のサロラネル濃度を供給する、請求項１１に記載の方法。

【請求項１５】

前記イソオキサゾリンがアフォキソラネルまたはその塩である、請求項１に記載の方法。

【請求項１６】

前記アフォキソラネルが、飼料中で、前記飼料の約０．０００７５から約０．２４重量パーセントの間、および前記飼料の約０．０００１から約０．１重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記アフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、請求項１５に記載の方法。

【請求項１８】

前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のアフォキソラネル濃度を供給する、請求項１５に記載の方法。

【請求項１９】

前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、請求項１に記載の方法。

【請求項２０】

前記ロチラネルが、飼料中で、前記飼料の約０．０００６から約０．２４重量パーセントの間および前記飼料の約０．００１２から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記ロチラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．１２４ｍｇ／ｋｇから約２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．２ｍｇ／ｋｇから約０．９ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、請求項１９に記載の方法。

【請求項２２】

前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のロチラネル濃度を供給する、請求項１９に記載の方法。

【請求項２３】

前記イソオキサゾリンが飼料の成分として投与される、請求項１に記載の方法。

【請求項２４】

前記飼料が乾燥キャットフードである、請求項２３のいずれかに記載の方法。

【請求項２５】

前記飼料が湿潤キャットフードである、請求項２３のいずれかに記載の方法。

【請求項２６】

前記イソオキサゾリンがチューの成分として投与される、請求項１に記載の方法。

【請求項２７】

前記頻度が、１週間当たり少なくとも３回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、請求項１に記載の方法。

【請求項２８】

前記有効時間が、前記イソオキサゾリンを少なくとも１週間および少なくとも２週間からなる群から選択される期間投与することを含む、請求項１に記載の方法。

【請求項２９】

前記投与が、前記イソオキサゾリンの最初の投与から１週間および前記イソオキサゾリ

ンの最初の投与から２日からなる群から選択される期間内、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、請求項１に記載の方法。
【請求項３０】
前記投与が、少なくとも３０日、少なくとも６０日、少なくとも９０日、少なくとも１８０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、請求項１に記載の方法。
【請求項３１】
前記イソオキサゾリンが、３０日のうち少なくとも１５日および３０日のうち少なくとも２０日からなる群から選択される期間投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３２】
前記イソオキサゾリンが、１つ以上の他の活性物質を含む飼料の成分として投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３３】
少なくとも３日および少なくとも７日からなる群から選択される期間、前記イソオキサゾリンの前記投与を中止する工程を更に含み、前記ネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、請求項１に記載の方法。
【請求項３４】
前記イソオキサゾリンの前記投与を中止し、それにより前記ネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を前記治療有効レベルに維持した後、前記イソオキサゾリンの前記投与を再開する工程を更に含む、請求項３３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
[0001]本開示の教示は、一般的に、イソオキサゾリン、イソオキサゾリンを含むネコ科動物の飼料、および飼料中でイソオキサゾリンを投与してネコ科動物におけるダニの侵入を制御する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
[0002]害虫であることに加えて、ダニはネコ科動物およびその飼い主に重大な健康上のリスクを生じさせる。ダニは多数の様々な病原体の媒介生物である。ダニに引き起こされる疾患の例は、ボレリオ症（Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉにより引き起こされるライム病）、バベシア症（またはＢａｂｅｓｉａ ｍｉｃｒｏｔｉにより引き起こされるピロプラズマ症）およびリケッチア症（ロッキー山紅斑熱）を含む。ダニはまた毒素を放出し、宿主に炎症またはまひを引き起こしうる。
【０００３】
[0003]米国におけるネコに侵入するダニの最近の調査は、ネコが夏だけでなく年間を通してダニの侵入のリスクに晒されていることを見出した。Ｍ．Ｓａｌｅｈら、Ｓｈｏｗ Ｕｓ Ｙｏｕｒ Ｔｉｃｋｓ：Ａ Ｓｕｒｖｅｙ ｏｆ Ｔｉｃｋｓ Ｉｎｆｅｓｔｉｎｇ Ｄｏｇｓ ａｎｄ Ｃａｔｓ ａｃｒｏｓｓ ｔｈｅ ＵＳＡ、Ｐａｒａｓｉｔｅｓ＆Ｖｅｃｔｏｒｓ、２０１９年１２月、５９５～６０６頁、１２巻。この研究は更に、５０のうちの４９の州におけるダニの侵入の証拠、およびダニ種が新たな地理的地域へと広がっている証拠を見出した。同上。ダニからヒトのリスクを制御する推奨される方法の１つは、ネコにおける侵入のリスクを制御することである。
【０００４】
[0004]ネコ科動物におけるダニの侵入を制御するために現在利用可能な治療は、様々な度合いの成功を達成している。多くの治療は、屋内および屋外の表面、ならびにネコ科動物に適用される化学薬品を含む。用いられる化学薬品は、特定の大環状ラクトン、フィプロール（ｆｉｐｒｏｌｅ）およびピレスロイドを含む様々な殺ダニ製品を含む。これらの化合物は、ネコ科動物およびその飼い主の両方に問題となる、毒性のある副作用を有することが多い。更に、これらの化学薬品の使用は、殺ダニ耐性および治療不足のために効

果がないことがあるという証拠がある。

【０００５】

[0005]首輪の使用を含む局所治療は、ネコ科動物におけるダニの侵入を制御するよく知られた方法である。これらの治療薬をネコ科動物の毛および皮膚に送達する数多くの方法があるが、これらの方法の多くは、効果がないか、および／または分注動作の間もしくは後にネコ科動物もしくは使用者に安全性リスクがあるかである。より具体的には、塗布器の先端を取り付ける際には塗布器の先端と薬物送達装置との間の物理的接続が得られる必要があることから、接続が不十分となり、それによりいくらかの治療薬が装置から漏れ出て使用者と物理的に接触することになるリスクが本質的にある。例えば、協力的ではないネコ科動物の場合、一方の手でディスペンサーを操作し、他方の手でネコ科動物を所定の位置に保持するのは困難なことがあり、結果として、すべてではないがいくらかの物質が、ネコ科動物の皮膚に到達する代わりに床またはそれを塗布している人にこぼれてしまう。この漏出は、無駄になり汚れるものであるだけでなく、特に使用者が薬物と直接接触する状態になる場合、使用者を皮膚炎または他のそのような健康問題を患うという増大したリスクにさらす。

【０００６】

[0006]経口治療もまた利用可能である。しかしながら、効果的であるためには、ネコ科動物の飼い主は例えば３０～９０日に１回治療を行う必要がある。治療間の時間が長いことは、飼い主が用量を投与するのを忘れる場合、コンプライアンスの問題を生む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

[0007]効果的な治療が利用可能であるにもかかわらず、Ｈａｒｒｉｓ　Ｐｏｌｌによる最近の研究によれば、ペットの飼い主の３３％が、日常的に彼らのペットをダニから全く保護していないことが分かった。別の研究によれば、ペットの飼い主は、ペットは年間を通してダニの予防治療を受けることが必要であると言われているにもかかわらず、平均して、ペットにつき１年当たり４ヵ月のみのダニの予防製品を購入していることが分かった。したがって、飼い主が使用することを覚えていることが容易な、ネコ科動物においてダニの侵入を制御するための比較的安全で効果的な薬物が引き続き求められている。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

[0008]驚くべきことに、本発明者らにより、イソオキサゾリンが、より少ない、より頻繁な／長く続く用量で経口投与された場合にネコ科動物においてダニの侵入に対して改善した制御を提供できることが見出された。投与は飼料と組み合わされることが以下で議論される。しかしながら、イソオキサゾリンがそれだけで、または飼料以外の投与形態、例えばチュー、錠剤、液体、ゲルもしくは他の経口投与に適切な形態で投与されてよいこともまた考えられる。有利なことに、より少ない、より頻繁な用量を用いることにより、ダニの侵入を制御するために同じ期間にわたって必要なイソオキサゾリンの合計は少なくなる。例えば、ネコ科動物の血中において連続的なダニの制御のための治療有効濃度のイソオキサゾリンに到達してそれを維持するために、従来のアプローチによれば、３０日（１ヵ月）の期間に単回投与のためにネコ科動物の体重のｋｇ当たり２４ｍｇのイソオキサゾリンが必要とされると仮定する。より少ない、より頻繁な用量の本発明のアプローチによれば、わずか１日当たりネコ科動物の体重のｋｇ当たり０．１～０．７２ｍｇのイソオキサゾリン、または同じ３０日の期間にわたって累積するとネコ科動物の体重のｋｇ当たり３～２１．６のイソオキサゾリンが必要とされうる。

【０００９】

[0009]有利なことに、治療的に有効な１ヵ月に１回の用量のために必要なイソオキサゾリンの全量は、毎日の投与に転換することにより、１０～８７．５％低減することができる。しかしながら、実用的な観点からは、（１）均一な供給を生むこと、および（２）非常に少ない量のイソオキサゾリンの分析管理試験は達成が困難でありうるという、少な

くとも２つの問題が生じる。飼料由来の分析マトリクスは、非常に複雑で分析が困難でありうる。分析は、いくらかの必要とされる用量および飼料濃度のためには１００万分の１から１０億分の１の範囲となる。したがって、当業者が、１ヵ月にわたる毎日の用量の合計が従来の１ヵ月に１回の用量と同じかまたはより高くさえ、例えば従来の１ヵ月に１回の用量の２００％になるように、毎日の用量を上昇させることを選択することが可能となる。このことは、毎日の飼料の一部として用量を投与する場合に、均一性を確保するだけでなく、分析の正確性を高めて分析のばらつきを低減するのを助けるために行うことができる。

【００１０】

[0010]本明細書で教示された方法および組成物は、コンプライアンスを高めるという更なる利点を有するものであり、それはより少ない用量のイソオキサゾリンを飼料に組み込むことができるためである。飼い主は、いずれにしても毎日の餌やりのレジメンに自然に従うことから、飼い主が治療を行うことを忘れるかまたは怠る可能性は低い。したがって、本開示は、既に知られた治療法によって達成されたものよりも安全で効果的な方法でのダニの長期間の制御のための方法を提供する。すべての飼い主が覚えるべきことは、彼らが通常そうするように彼らのペットに餌を与えることである。

【００１１】

[0011]更に、特定のイソオキサゾリンのバイオアベイラビリティを、それらを飼料とともに投与することにより改善することができる。したがって、本開示は、既に知られた治療によって達成されたものよりも安全で効果的で都合のよい方法でのダニの長期間の制御のための方法を提供する。

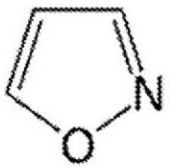
【発明を実施するための形態】

【００１２】

[0012]イソオキサゾリンは、互いに隣接して位置するそれぞれ酸素および窒素からなる１つの原子を含む、複素五員環化合物の類である。

【００１３】

【化１】



【００１４】

[0013]イソオキサゾリンはすべてイソオキサゾールの誘導体である。それらは、より一般的なオキサゾリンの構造異性体であり、二重結合の位置に応じて３つの異なる異性体で存在する。

【００１５】

[0014]イソオキサゾリンの誘導体が知られている。例えば、ＷＯ２００７／１０５８１４、ＷＯ２００８／１２２３７５、およびＷＯ２００９／０３５００４は、特定のアルキレン連結アミドを開示している。ＷＯ２０１０／０３２４３７は、ベンジルアミドがイソオキサゾリンのオルト位に移動できることを開示している。ＷＯ２００７／０７５４５９は、複素五員環～六員環で置換されたフェニルイソオキサゾリンを開示し、ＷＯ２０１０／０８４０６７およびＷＯ２０１０／０２５９９８は、十員環～十一員環の縮合したアリールおよびヘテロアリールで置換されたフェニルイソオキサゾリンを開示している。イソオキサゾリンを製造するためのキラルプロセスがＷＯ２０１１／１０４０８９およびＷＯ２００９／０６３９１０に開示されている。

【００１６】

[0015]多くのイソオキサゾリン化合物が知られており、これらに限定されないが、４

－（５－メチル－５－置換ピロリル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）安息香酸アミド誘導体；４－（５－置換カルバモイルメチル４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）安息香酸アミド誘導体；３－（５－置換カルバモイルメチル５－置換アルキル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）安息香酸アミド誘導体；４－（５－置換カルバモイルメチル４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）ベンズアミジン誘導体；４－（５－置換－５－置換アリール－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）安息香酸アミド化合物；３－（４－置換フェニル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール誘導体；５－置換アルキル－３，５－ビス置換フェニル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール誘導体；３－アルコキシフェニル－５－置換－５－フェニル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール誘導体；３－アルコキシフェニル－５－置換アルキル－５－置換カルバモイル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール誘導体；３－（４－ハロフェニル）－５－置換－５－置換フェニル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール誘導体；３－（４－ニトロフェニル）－５－置換－５－置換フェニル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール誘導体；４－ヒドロキシイミノメチル安息香酸アミド誘導体；４－ヒドロキシイミノメチルＮ，Ｎ－ジメチル安息香酸アミド；４－ヒドロキシイミノメチルベンゾイルピペリジン誘導体；４－ヒドロキシイミノメチルＮ－ビシクロアルキル安息香酸アミド誘導体；６－（ヒドロキシイミノメチル）ピリジン－２－カルボキサミド誘導体；ハロアルケニルベンゼン誘導体、例えば置換３，３，３－トリフルオロ－２－プロペニルベンゼン誘導体；４－（イソオキサゾリニル）－ベンズアミド、例えば置換４－（５－（ハロメチル）－５－フェニル－イソオキサゾリン－３－イル）－ベンズアミド；４－（イソオキサゾリニル）－ベンゾチオアミド、例えば置換４－（５－（ハロメチル）－５－フェニル－イソオキサゾリン－３－イル）－ベンゾチオアミド；ジヒドロイソオキサゾール化合物；およびスピロ環置換イソオキサゾリンを含む。

【００１７】

[0016]ネコ科動物におけるダニの侵入を制御するための特に興味深いイソオキサゾリンは、アフォキソラネル（化学名：（ａ）１－ナフタレンカルボキサミド、４－［５－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－４，５－ジヒドロ－５－（トリフルオロメチル）－３－イソオキサゾリル］－Ｎ－［２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル］－；または（ｂ）４－｛５－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル｝－Ｎ－｛２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル｝ナフタレン－１－カルボキサミド）、フルララネル（化学名：（ａ）ベンズアミド、４－［５－（３，５－ジクロロフェニル）－４，５－ジヒドロ－５－（トリフルオロメチル）－３－イソオキサゾリル］－２－メチル－Ｎ－［２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル］－；または（ｂ）４－［５－（３，５－ジクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１，２－オキサゾール－３－イル］－２－メチル－Ｎ－｛２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル｝ベンズアミド）、サロラネル（化学名：（ａ）エタノン、１－［５’－［（５Ｓ）－５－（３，５－ジクロロ４－フルオロフェニル）－４，５－ジヒドロ－５－（トリフルオロメチル）－３－イソオキサゾリル］スピロ［アゼチジン－３，１’（３’Ｈ）－イソベンゾフラン］－１－イル］－２－（メチルスルホニル）－；または（ｂ）１－｛５’－［（５Ｓ）－５－（３，５－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル］－３’－Ｈ－スピロ［アゼチジン－３，１’－［２］ベンゾフラン］－１－イル｝－２－（メチルスルホニル）エタノン）、ロチラネル（化学名：（ａ）２－チオフェンカルボキサミド、５－［（５Ｓ）－４，５－ジヒドロ－５－（３，４，５－トリクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－３－イソオキサゾリル］－３－メチル－Ｎ－［２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル］－；または（ｂ）３－メチル－Ｎ－｛２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル｝－５－［（５Ｓ）－５－（３，４，５－トリクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル

）－４，５－ジヒドロ－１，２－オキサゾール－３－イル］チオフェン－２－カルボキサミド）、エサフォキソラネル（化学名：（ａ）１－ナフタレンカルボキサミド、４－［（５Ｓ）－５－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－４，５－ジヒドロ－５－（トリフルオロメチル）－３－イソオキサゾリル］－Ｎ－［２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル］－；または（ｂ）（Ｓ）－４－（５－（３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）エチル）－１－ナフトアミド）、チゴラネル（化学名：（ａ）ベンズアミド、２－クロロ－Ｎ－（１－シアノシクロプロピル）－５－［１’－メチル－３’－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－４’－（トリフルオロメチル）［１，５’－ビ－１Ｈ－ピラゾール］－４－イル］－；または（ｂ）２－クロロ－Ｎ－（１－シアノシクロプロピル）－５－［２’－メチル－５’－（ペンタフルオロエチル）－４’－（トリフルオロメチル）－２’Ｈ－［１，３’－ビピラゾール］－４－イル］ベンズアミド）、ウミフォキソラネル（化学名：（ａ）１－ナフタレンカルボキサミド、４－［（５Ｓ）－５－［３－クロロ－４－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－４，５－ジヒドロ－５－（トリフルオロメチル）－３－イソオキサゾリル］－Ｎ－［２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル］－；または（ｂ）４－｛（５Ｓ）－５－［３－クロロ－４－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル｝－Ｎ－｛２－オキソ－２－［（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ］エチル｝ナフタレン－１－カルボキサミド）、モドフラネル（化学名：６－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－３－｛［４－（ヘプタフルオロプロパン－２－イル）－２－ヨード－６－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝フェニル）ピリジン－３－カルボキサミド）、およびミボリラネル（化学名：（ａ）４Ｈ－シクロペンタ［ｃ］チオフェン－１－カルボキサミド、３－［（５Ｓ）－５－（３，５－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４，５－ジヒドロ－５－（トリフルオロメチル－３－イソオキサゾリル］－Ｎ－［２－［（２，２－ジフルオロエチル）アミノ］－２－オキソエチル］－５，６－ジヒドロ－）；または（ｂ）３－［（５Ｓ）－５－（３，５－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル］－Ｎ－［２－［（２，２－ジフルオロエチル）アミノ］－２－オキソエチル］－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタ［ｃ］チオフェン－１－カルボキサミド）である。

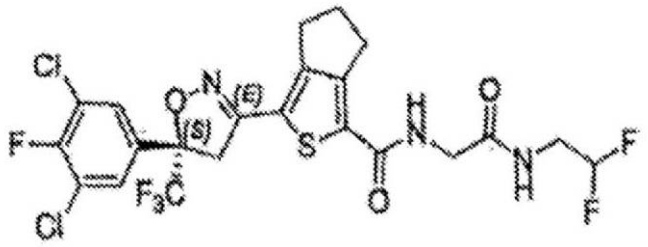
【００１８】

[0017]より具体的には、以下の構造を有するイソオキサゾリンが本開示の方法および配合物に好適である。

[0018]

【００１９】

【化２】



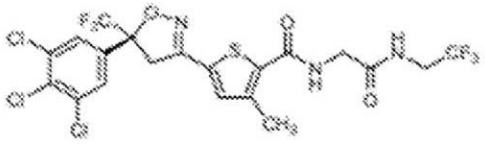
［ミボリラネル］

【００２０】

[0019]

【００２１】

【化３】



［ロチラネル］

【００２２】

[0020]イソオキサゾリンは反応して塩を形成することができ、この塩も本開示の方法および配合物に有益である。塩は、塩調製の標準的な手順を用いて調製されてよい。例えば、好適な塩は、ヒドロハロゲン化酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸およびヨウ化水素酸塩、硝酸、硫酸、リン酸、塩素酸、過塩素酸のような酸付加塩、スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸の塩、カルボン酸、例えばバレリアン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸の塩、またはアミノ酸、例えばグルタミン酸およびアスパラギン酸の塩でありうる。別法として、金属塩もまた本開示には好適である。例えば、アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属、例えばカルシウム、バリウムおよびマグネシウム、またはアルミニウムの塩である。

【００２３】

[0021]本明細書で用いられる場合、用語「イソオキサゾリン」および「イソオキサゾリンまたはそれらの誘導体」は、あらゆるイソオキサゾリン、イソオキサゾリン誘導体、それらの塩、それらの代謝産物、またはそれらの組合せを言う。

【００２４】

[0022]イソオキサゾリンはまた、より少ない、より頻繁な／長く続く用量で経口投与された場合にそれらがダニに対して非常に効果的で治療後に保護が残ることから、利点をもたらす。更に、イソオキサゾリンは、既存の化合物への殺ダニ交差耐性は知られていない。したがって、それらは、現在用いられている製品に対して既存のレベルの耐性を有するネコ科動物におけるダニの数に対して特に有益である。したがって、イソオキサゾリンは、総合的病害虫管理（ＩＰＭ）プログラムに用いて、耐性が十分に発現されていないかまたは未だ発現されていない一般的に用いられる製品の生命線を延長することができる。

【００２５】

[0023]全身性の効能（例えば、ダニによるイソオキサゾリンを含む血液の摂取）は、ダニとの皮膚表面での接触が曝露のモードである局所適用された配合物と比べて異なるモードの曝露をもたらす。経口全身性治療ならびにダニをそれらが血液を摂取することにより殺すことの利点は、局所適用および接触で殺すことと比べて、

ａ）ヒトの塗布器および子どもおよびネコ科動物の生活環境にある物（例えば、フローリング、カーペット、家具）への曝露の低減、

ｂ）ネコ科動物の水（湖、小川、入浴等）への曝露による損失または摩擦による損失の心配がないこと、

ｃ）ＵＶ曝露およびＵＶ劣化の心配がないこと、

ｄ）皮膚における油による酸化の問題がないこと等、ならびに

ｅ）（用量のうちいくらかは垂れる、擦れて取れるおよび／または治療直後に分注チューブに残ることが起こりうる局所適用と比べて）全用量が投与される確実さを含む。

【００２６】

[0024]本開示の配合物、または飼料、および方法は、イソオキサゾリンと組み合わせて、治療効能を有する１つ以上の他の活性物質を更に含んでよい。そのような活性物質は、ダニに対して有効な物質を含む。活性物質は、例えば、スピノシン、特定の大環状ラク

トン、ダニ特異的キチン合成阻害剤、ピリジンおよびピラゾールまたはフィプロールを含んでよい。

【００２７】

[0025]本開示の方法は、イソオキサゾリンをネコ科動物に少ない頻繁な用量で投与することによって行われる。習慣的な投与を容易にするために、イソオキサゾリン投与は、飼料またはチューを用いて行うことができる。製造プロセスおよび飼料組成物が、イソオキサゾリンおよび該当する場合は他の活性物質の効能および安全性に関連する悪影響を及ぼさない限り、多くの異なる飼料が考えられる。例えば、乾燥、半湿潤、缶詰レトルトの飼料または新鮮冷蔵飼料の幅広い分類における飼料およびおやつ、チュー、トリートまたは他の補足飼料が、本開示による使用に適合することができる。ネコ科動物は、飼料製品を毎週、ほぼ毎週、または毎日消費することにより、管理された量のイソオキサゾリンを与えられる。

【００２８】

[0026]より少ない用量のイソオキサゾリンを動物の飼料組成物に組み込み、それを有効速度で（最も好ましくは毎日）投与することにより、イソオキサゾリンの血中濃度が、毎日または実質的に毎日の投与により維持することのできる最適な定常状態に到達するまで、時間をかけて上昇する。それに対して、イソオキサゾリンが、より多い用量でより少ない頻度、例えば、「トリート」により３０日の期間において１度投与される、多い用量の単回治療で経口投与される場合、血中におけるイソオキサゾリンのレベルは、用量投与後すぐに急上昇し、次いで、次の用量が投与されるまで低下する。多い用量での少ない頻度の投与は、ネコ科動物がそれぞれの用量においてより多くのイソオキサゾリンを消費する必要があり、それによりイソオキサゾリンの血中レベルが、次の投与前に効果的な予防に必要なレベル以下に低下しないことを意味する。

【００２９】

[0027]本明細書で議論されたすべての比、パーセンテージ、および部は、別に特定されなければ「重量による」ものである。

[0028]用語「ダニの侵入を制御する」は、ネコ科動物におけるダニによる侵入を防止、最小化または除去することを言う。

【００３０】

[0029]用語「ダニ」は、ダニ目のあらゆる構成員を言う。用語「ダニ」は、成長の卵期、幼生期、若虫期、および成虫期を含む。より具体的には、用語ダニは、Ｉｘｏｄｉｄａｅ科およびＡｒｇａｓｉｄａｅ科のダニを含む。より具体的には、用語「ダニ」は、Ａｆｒｉｃａｎｉｅｌｌａ属、Ａｍｂｌｙｏｍｍａ属、Ａｎｏｍａｌｏｈｉｍａｌａｙａ属、Ｂｏｔｈｒｉｏｃｒｏｔｏｎ属、Ｄｅｒｍａｃｅｎｔｏｒ属、Ｈａｅｍａｐｈｙｓａｌｉｓ属、Ｈｙａｌｏｍｍａ属、Ｉｘｏｄｅｓ属、Ｍａｒｇａｒｏｐｕｓ属、Ｎｏｓｏｍｍａ属、Ｒｈｉｐｉｃｅｎｔｏｒ属、Ｒｈｉｐｉｃｅｐｈａｌｕｓ属、Ａｎｔｒｉｃｏｌａ属、Ａｒｇａｓ属、Ｎｏｔｈｏａｓｐｉｓ属、Ｏｒｎｉｔｈｏｄｏｒｏｓ属、およびＯｔｏｂｉｕｓ属の種を含む。

【００３１】

[0030]用語「ネコ科動物」は、Ｆｅｌｉｄａｅ亜科のあらゆる構成員を言い、飼いネコ、ボブキャット、野生のネコ、オセロット、ｌｙｎｘ属の構成員、マヌルネコおよびクーガーのような種を含む。

【００３２】

[0031]本開示の方法を行う際には、「飼料」は、毎日または実質的に毎日投与されうる、動物の飼料、おやつ、トリートまたは他の補足飼料である。異なる形態の飼料、例えばキブルとトリートを用いることにより、ペットの飼い主は、時々ネコ科動物の食事およびおやつを変えつつ、それでも毎日の用量のイソオキサゾリンを都合よく投与することができる。

【００３３】

[0032]用語「チュー」は、ネコ科動物を引き付ける風味および芳香族性を有するが、

典型的には栄養価のないトリートを言う。本開示の方法を行う際には、「飼料」および／または「チュー」は交換可能に用いられてよい。

【００３４】

[0033]本開示のための用語「有効時間」は、本明細書では「有効期間」とも言い、少なくとも、ネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンのレベルを、ダニを制御するのに十分に高いレベル、即ち「治療有効」レベルにするのに必要な投与期間を含む。いくつかの実施形態において、有効時間はわずか３日でありうる。別の場合、有効時間は７日または１５日またはそれ以上でありうる。以下で議論するように、有効時間は飼料またはイソオキサゾリンがどれほど頻繁に投与されるかに応じて変化する。

【００３５】

[0034]先に示唆したように、「有効時間」はイソオキサゾリンが投与される頻度に応じて変化する。本明細書で用いられる場合、用語「有効頻度」とは、ネコ科動物の血中においてイソオキサゾリンの治療有効濃度を生じる所定の時間にわたる、投与数を意味する。すべての場合、本明細書で用いられる場合の「有効頻度」としては、１ヵ月当たり複数のイソオキサゾリンの投与が考えられる。当業者は、イソオキサゾリンが幅広い頻度で投与されうることを理解する。例えば、イソオキサゾリンは、毎日、１日おき、３日おき、１週間当たり１回または一貫していない時間間隔までもの頻度で投与することができる。

【００３６】

[0035]更に、上記で議論したように、有効頻度は、ネコ科動物の血中においてイソオキサゾリンの治療有効レベルを得るのに必要とされる期間に影響を与えうる。例として、ネコ科動物が飼料組成物を毎日供給される場合、ネコ科動物の血中においてイソオキサゾリンの治療有効レベルを得るのに必要とされる投与期間、したがって「有効時間」は、ネコ科動物が飼料組成物を１週間当たり１回または２回のみ供給される場合よりも比較的短いであろう。

【００３７】

[0036]更に、有効頻度は、ネコ科動物の体重に対してｍｇ／ｋｇの毎日の投与量により影響を受ける。特に、少し高めの毎日の用量であれば、投与が忘れられても効能に与える影響は少ない。

【００３８】

[0037]更に、有効頻度は治療の期間により影響を受ける。初期段階、例えばネコ科動物の血中のイソオキサゾリンの量が治療有効レベルに到達する前には、動物飼料は、より長い使用期間の後、即ち治療有効レベルが得られた後に必要とされるよりも頻繁に投与される必要がありうる。

【００３９】

[0038]本開示の目的で、「実質的に毎日」とは、ネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの濃度が治療有効レベルに上昇してそのままであるように十分に定期的であることを意味する。例えば、開示された飼料組成物は、好ましくは、ネコ科動物に毎日無期限に供給することができる。しかしながら、実際問題としては、日数が定期的に忘れられうるまたは抜かされうる多くの理由がある。例えば、ネコ科動物が不健康になることがあり、または飼い主が薬の入った飼料組成物を使い切ることがある。開示された方法は、イソオキサゾリンの投与が時折中断されたとしても、ネコ科動物がそれでもある程度ダニから保護されるのに十分に強力なものである。本開示の方法を行う際には、用語「実質的に毎日」は、少なくとも１ヵ月当たり１０日、より好ましくは１ヵ月当たり１５日、更により好ましくは１ヵ月当たり２０日を含む。これらの供給頻度のすべては、それらが例えば１週間当たり３回であろうと１日おきであろうと毎日であろうと、イソオキサゾリンがネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの治療有効レベルに到達して維持することをそれらが促進する限りにおいて、実質的に毎日に適合する。

【００４０】

[0039]用語「治療有効」とは、イソオキサゾリンの用量または血液レベルが、薬物が存在しなかった場合よりもダニの侵入を制御するのに十分であることを意味する。イソオ

キサゾリンはそれだけで存在してもよく、１つ以上の更なる活性物質とともに存在してもよい。好ましくは、それは薬物が存在しなかった場合よりもおおよそ少なくとも５０％、ダニの侵入を制御し、より好ましくは、それは薬物が存在しなかった場合よりもおおよそ少なくとも９０％、ダニの侵入を制御する。

【００４１】

[0040]本開示の方法を行う際には、有効量のイソオキサゾリンがネコ科動物に経口投与される。用語「有効量」または「治療有効量」は、ダニの侵入を制御するのに必要な量を言う。当業者が理解するように、この量は多くの因子に応じて変化する。これらの因子は、例えば、治療されるネコ科動物の種類およびその重量および全体的な健康状態を含む。

【００４２】

[0041]イソオキサゾリンは効力が異なる。したがって、イソオキサゾリンの有効量は、本開示の方法で用いられるそれぞれの具体的なイソオキサゾリンについて計算される必要がある。一般的に、イソオキサゾリンの経口の毎日の用量としての有効量は、投与／再治療間隔の長さで割った前記イソオキサゾリンについて認可された標示用量（例えば、１ヵ月当たり１回投与される製品については３０で割った用量）の約１２．５％～９０％の範囲である。当業者は、これらに限定されないが、製造可能性、試験および分析の容易さ等の理由のために、前記イソオキサゾリンについて認可された標示用量に対してより多い用量、例えば９０％～２００％が選択されてよいことを理解する。選択された具体的な用量は、約７日の実質的に毎日の投与のうちに、より好ましくは約５日の実質的に毎日の投与のうちに、最も好ましくは約３日の実質的に毎日の投与のうちに前記イソオキサゾリンのネコ科動物の血中濃度を治療有効レベルまで上昇させるのに十分でありうる。

【００４３】

[0042]本開示はイソオキサゾリンの濃度を毎日の飼料、例えばキブルの観点で記載するが、他の投与形態、例えばトリートまたはチューを用いた投与もまた考えられる。イソオキサゾリンが単独で、または錠剤、液体、ゲルもしくは経口投与のための他の適切な形態で投与されうることもまた考えられる。当業者は、イソオキサゾリンの濃度が具体的な投与形態に応じて変化することを理解する。例えば、動物飼料がトリートである場合、トリートにおけるイソオキサゾリンの濃度は、例えばキブルにおけるイソオキサゾリンの濃度よりも大きくなる。例えば、ネコ科動物の重量に応じたイソオキサゾリンの毎日の用量が２０ｍｇである場合、典型的な５ｇのトリートは、約０．４パーセントのイソオキサゾリン（重量による）を含みうる。１日に消費されるキブルの量は５ｇより多いことから、キブルにおけるイソオキサゾリンのパーセントはより小さくなる。

【００４４】

[0043]例えば、ミボリラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．３１５～約５ｍｇのミボリラネルの用量であってよい。より好ましくは、ミボリラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．４９５～約２．２５ｍｇのミボリラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．３１５～約１．８７５ｍｇである。

【００４５】

[0044]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．００１５～約０．６パーセントのミボリラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．００３から約０．３６パーセントの間のミボリラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．００４５から約０．１８パーセントの間のミボリラネル成分（重量による）である。

【００４６】

[0045]別の例において、ロチラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．１２４～約２ｍｇのロチラネルの用量であってよい。より好ましくは、ロチラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．２～約０．９ｍｇのロチラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．１２４～約０．７５ｍｇである。

【００４７】
[0046]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．０００６～約０．２４パーセントのロチラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．００１２から約０．１５パーセントの間のロチラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．００３から約０．００７５パーセントの間のロチラネル成分（重量による）である。
【００４８】
[0047]別の例において、アフォキソラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１５～約０．２５ｍｇのアフォキソラネルの用量であってよい。より好ましくは、アフォキソラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０２５５～約０．１１３ｍｇのアフォキソラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１５～約０．０９４ｍｇである。
【００４９】
[0048]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．０００７５～約０．２４パーセントのアフォキソラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．０００１５から約０．１５パーセントの間のアフォキソラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．０００４５から約０．００９パーセントの間のアフォキソラネル成分（重量による）である。
【００５０】
[0049]別の例において、エサフォキソラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．１２ｍｇのエサフォキソラネルの用量であってよい。より好ましくは、エサフォキソラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１２～約０．０５６３ｍｇのエサフォキソラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．０４６９ｍｇである。
【００５１】
[0050]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．００００３～約０．２４パーセントのエサフォキソラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．０００７５から約０．１５パーセントの間のエサフォキソラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．０００１５から約０．００４５パーセントの間のエサフォキソラネル成分（重量による）である。
【００５２】
[0051]別の例において、サロラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．１２ｍｇのサロラネルの用量であってよい。より好ましくは、サロラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１２～約０．０５４ｍｇのサロラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．０４５ｍｇである。
【００５３】
[0052]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．００００３～約０．２４パーセントのサロラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．００００６から約０．１５パーセントの間のサロラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．０００１５から約０．００４５パーセントの間のサロラネル成分（重量による）である。
【００５４】
[0053]別の例において、フルララネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０６３～約１ｍｇのフルララネルの用量であってよい。より好ましくは、フルララネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．１～約０．４５ｍｇのフルララネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０６３～約０．３７５ｍｇである。
【００５５】
[0054]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．０００３～約０．２４パーセントのフルララネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．０００６から約０．１

５パーセントの間のフルララネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．００１５から約０．０４５パーセントの間のフルララネル成分（重量による）である。

【００５６】

[0055]別の例において、ウミフォキソラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．１２ｍｇのウミフォキソラネルの用量であってよい。より好ましくは、ウミフォキソラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１２～約０．０５６ｍｇのウミフォキソラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．０４６９ｍｇである。

【００５７】

[0056]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．００００３～約０．２４パーセントのウミフォキソラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．０００００７５から約０．１５パーセントの間のウミフォキソラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．０００１５から約０．００４５パーセントの間のウミフォキソラネル成分（重量による）である。

【００５８】

[0057]別の例において、チゴラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．１２ｍｇのチゴラネルの用量であってよい。より好ましくは、チゴラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１２～約０．０５６３ｍｇのチゴラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．００７５～約０．０４６９ｍｇである。

【００５９】

[0058]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．００００３～約０．２４パーセントのチゴラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．０００００７５から約０．１５パーセントの間のチゴラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．０００１５から約０．００４５パーセントの間のチゴラネル成分（重量による）である。

【００６０】

[0059]別の例において、モドフラネル（ｍｏｄｏｌａｎｅｒ）の有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１５～約０．２５ｍｇのモドフラネルの用量であってよい。より好ましくは、モドフラネルの有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０２５５～約０．１１３ｍｇのモドフラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、ネコ科動物の体重のｋｇ当たり約０．０１５～約０．０９４ｍｇである。

【００６１】

[0060]動物飼料は、典型的には、飼料中に約０．０００００７５～約０．２４パーセントのモドフラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約０．０００１５から約０．１５パーセントの間のモドフラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約０．０００４５から約０．００９パーセントの間のモドフラネル成分（重量による）である。

【００６２】

[0061]１つの態様において、本開示は、イソオキサゾリンおよび動物飼料を含む全身に活性な経口組成物を少なくとも１週間当たり１回、より好ましくは１週間当たり３回、最も好ましくは実質的に毎日投与することにより、ネコ科動物におけるダニの侵入を制御する方法に関する。

【００６３】

[0062]別の態様において、本開示は、イソオキサゾリンおよび動物飼料を含む全身に活性な経口組成物に関する。

[0063]本開示はまた、ネコ科動物におけるダニの侵入を制御するための動物飼料またはチューの製造のためのイソオキサゾリンの使用に関する。

【００６４】

[0064]本開示はまた、長期間、ネコ科動物におけるダニの侵入を制御する方法であっ

て、ネコ科動物にイソオキサゾリンの有効量の用量を毎日または実質的に毎日経口投与する工程を含む、方法に関する。本方法は、長期間、ネコ科動物におけるダニを制御するのに特に有益であり、ネコ科動物にイソオキサゾリンの有効量の用量を実質的に毎日経口投与する工程を含む。

【００６５】

[0065]本開示のある態様は、それ自体、１ヵ月当たり１回の単回投与がなされた場合にネコ科動物におけるダニの侵入を制御するために効果がないかまたは準最適であるが、本明細書で記載されたように時間をかけて反復して連続投与することによりダニの侵入の有効な制御をもたらす、ある量のイソオキサゾリンの経口投与である。効果がないかまたは準最適であるとは、単回投与および数回投与が、薬物を全く投与しない場合と比較して５０％未満のダニの侵入の減少となり、減少がないかまたは実質的にないことを含むことを意味する。このことは、本明細書で開示された、急性的というよりも慢性的な投与の態様を反映する。

【００６６】

[0066]実施形態１：ダニの侵入の制御を必要とするネコ科動物におけるダニの侵入を制御する方法であって、前記ネコ科動物に有効量のイソオキサゾリンを有効時間、１ヵ月当たり少なくとも４回の頻度で経口投与する工程を含む、方法。

【００６７】

[0067]実施形態２：前記ネコ科動物が飼いネコである、実施形態１に記載の方法。

[0068]実施形態３：前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。

【００６８】

[0069]実施形態４：前記ミボリラネルが、飼料中で、飼料の約０．００１５から約０．６重量パーセントの間および飼料の約０．００３から約０．３６重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態３に記載の方法。

【００６９】

[0070]実施形態５：前記ミボリラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．３１５ｍｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．４９５ｍｇ／ｋｇから約２．２５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態３～４のいずれかに記載の方法。

【００７０】

[0071]実施形態６：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１８，０００ｎｇ／ｍＬ未満のミボリラネル濃度を供給する、実施形態３～５のいずれかに記載の方法。

【００７１】

[0072]実施形態７：前記イソオキサゾリンがフルララネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。

[0073]実施形態８：前記フルララネルが、飼料中で、飼料の約０．０００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態７に記載の方法。

【００７２】

[0074]実施形態９：前記フルララネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０６３ｍｇ／ｋｇから約１ｍｇ／ｋｇの間、および前記ネコ科動物の体重に対して約０．１ｍｇ／ｋｇから約０．４５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態７～８のいずれかに記載の方法。

【００７３】

[0075]実施形態１０：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のフルララネル濃度を供給する、実施形態７～９のいずれかに記載の方

法。
【００７４】
[0076]実施形態１１：前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。
[0077]実施形態１２：前記サロラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間、および飼料の約０．０００００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１１に記載の方法。
【００７５】
[0078]実施形態１３：前記サロラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間、および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５４ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１１～１２のいずれかに記載の方法。
【００７６】
[0079]実施形態１４：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のサロラネル濃度を供給する、実施形態１１～１３のいずれかに記載の方法。
【００７７】
[0080]実施形態１５：前記イソオキサゾリンがアフォキソラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。
[0081]実施形態１６：前記アフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００７５から約０．２４重量パーセントの間、および飼料の約０．０００１５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１５に記載の方法。
【００７８】
[0082]実施形態１７：前記アフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１５～１６のいずれかに記載の方法。
【００７９】
[0083]実施形態１８：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のアフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１５～１７のいずれかに記載の方法。
【００８０】
[0084]実施形態１９：前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。
[0085]実施形態２０：前記ロチラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００６から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００１２から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１９に記載の方法。
【００８１】
[0086]実施形態２１：前記ロチラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．１２４ｍｇ／ｋｇから約２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．２ｍｇ／ｋｇから約０．９ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１９～２０のいずれかに記載の方法。
【００８２】
[0087]実施形態２２：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のロチラネル濃度を供給する、実施形態１９～２１のいずれかに記載の方法。

【００８３】
[0088]実施形態２３：前記イソオキサゾリンが飼料の成分として投与される、実施形態１～２２のいずれかに記載の方法。
[0089]実施形態２４：前記飼料が乾燥キャットフードである、実施形態２３に記載の方法。
【００８４】
[0090]実施形態２５：前記飼料が湿潤キャットフードである、実施形態２３に記載の方法。
[0091]実施形態２６：前記イソオキサゾリンがチューの成分として投与される、実施形態１～２２のいずれかに記載の方法。
【００８５】
[0092]実施形態２７：前記頻度が、１週間当たり少なくとも３回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、実施形態１～２６のいずれかに記載の方法。
[0093]実施形態２８：前記有効時間が、イソオキサゾリンを少なくとも１週間および少なくとも２週間からなる群から選択される期間投与することを含む、実施形態１～２７のいずれかに記載の方法。
【００８６】
[0094]実施形態２９：前記投与が、前記イソオキサゾリンの最初の投与から１週間および前記イソオキサゾリンの最初の投与から２日からなる群から選択される期間内、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態１～２８のいずれかに記載の方法。
【００８７】
[0095]実施形態３０：前記投与が、少なくとも３０日、少なくとも６０日、少なくとも９０日、少なくとも１８０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態１～２９のいずれかに記載の方法。
【００８８】
[0096]実施形態３１：前記イソオキサゾリンが、３０日のうち少なくとも１５日、および３０日のうち少なくとも２０日からなる群から選択される期間投与される、実施形態１～３０のいずれかに記載の方法。
【００８９】
[0097]実施形態３２：前記イソオキサゾリンが、１つ以上の他の活性物質を含む飼料の成分として投与される、実施形態１～３１のいずれかに記載の方法。
[0098]実施形態３３：少なくとも３日および少なくとも７日からなる群から選択される期間、イソオキサゾリンの投与を中止する工程を更に含み、ネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、実施形態１～３２のいずれかに記載の方法。
【００９０】
[0099]実施形態３４：イソオキサゾリンの投与を中止し、それによりネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を治療有効レベルに維持した後、イソオキサゾリンの投与を再開する工程を更に含む、実施形態３３に記載の方法。
【００９１】
[00100]実施形態３５：ダニの制御を必要とするネコ科動物におけるダニの制御に用いるイソオキサゾリンであって、前記イソオキサゾリンが有効量で前記ネコ科動物に有効時間、１ヵ月当たり少なくとも４回の頻度で投与される、イソオキサゾリン。
【００９２】
[00101]実施形態３６：前記ネコ科動物が飼いネコである、実施形態３５に記載のイソオキサゾリン。
[00102]実施形態３７：前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【００９３】
[00103]実施形態３８：前記ミボリラネルが、飼料中で、飼料の約０．００１５から約０．６重量パーセントの間および飼料の約０．００３から約０．３６重量パーセントからなる群から選択される量で供給される、実施形態３７に記載のイソオキサゾリン。
【００９４】
[0104]実施形態３９：前記ミボリラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．３１５ｍｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．４９５ｍｇ／ｋｇから約２．２５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態３７～３８のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【００９５】
[0105]実施形態４０：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１８，０００ｎｇ／ｍＬ未満のミボリラネル濃度を供給する、実施形態３７～３９のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【００９６】
[0106]実施形態４１：前記イソオキサゾリンがフルララネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0107]実施形態４２：前記フルララネルが、飼料中で、飼料の約０．０００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態４１に記載のイソオキサゾリン。
【００９７】
[0108]実施形態４３：前記フルララネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０６３ｍｇ／ｋｇから約１ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．１ｍｇ／ｋｇから約０．４５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態４１～４２のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【００９８】
[0109]実施形態４４：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のフルララネル濃度を供給する、実施形態４１～４３のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【００９９】
[0110]実施形態４５：前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0111]実施形態４６：前記サロラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態４５に記載のイソオキサゾリン。
【０１００】
[0112]実施形態４７：前記サロラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５４ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態４５～４６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１０１】
[0113]実施形態４８：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のサロラネル濃度を供給する、実施形態４５～４７のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１０２】
[0114]実施形態４９：前記イソオキサゾリンがアフォキソラネルまたはその塩である

、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0115]実施形態５０：前記アフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００７５から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００１５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態４９に記載のイソオキサゾリン。
【０１０３】
[0116]実施形態５１：前記アフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態４９～５０のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１０４】
[0117]実施形態５２：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のアフォキソラネル濃度を供給する、実施形態４９～５１のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１０５】
[0118]実施形態５３：前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0119]実施形態５４：前記ロチラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００６から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００１２から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態５３に記載のイソオキサゾリン。
【０１０６】
[0120]実施形態５５：前記ロチラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．１２４ｍｇ／ｋｇから約２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．２ｍｇ／ｋｇから約０．９ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態５３～５４のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１０７】
[0121]実施形態５６：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のロチラネル濃度を供給する、実施形態５３～５５のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１０８】
[0122]実施形態５７：前記イソオキサゾリンが飼料の成分として投与される、実施形態３５～５６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0123]実施形態５８：前記飼料が乾燥キャットフードである、実施形態５７に記載のイソオキサゾリン。
【０１０９】
[0124]実施形態５９：前記飼料が湿潤キャットフードである、実施形態５７のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0125]実施形態６０：前記イソオキサゾリンがチューの成分として投与される、実施形態３５～５６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１１０】
[0126]実施形態６１：前記供給頻度が、１週間当たり少なくとも３回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、実施形態３５～６０のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１１１】
[0127]実施形態６２：前記有効時間が、イソオキサゾリンを少なくとも１週間および少なくとも２週間からなる群から選択される期間投与することを含む、実施形態３５～６１のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１１２】
[0128]実施形態６３：前記投与が、前記イソオキサゾリンの最初の投与から１週間および前記イソオキサゾリンの最初の投与から２日からなる群から選択される期間内、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態３５～６２のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１１３】
[0129]実施形態６４：前記投与が、少なくとも３０日、少なくとも６０日、少なくとも９０日、少なくとも１８０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態３５～６３のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１１４】
[0130]実施形態６５：前記イソオキサゾリンが、３０日のうち少なくとも１５日および３０日のうち少なくとも２０日からなる群から選択される頻度で投与される、実施形態３５～６４のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１１５】
[0131]実施形態６６：前記イソオキサゾリンが、１つ以上の他の活性物質を含む飼料の成分として投与される、実施形態３５～６５のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0132]実施形態６７：少なくとも３日および少なくとも７日からなる群から選択される期間、イソオキサゾリンの投与を中止する工程を更に含み、ネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、実施形態３５～６６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１１６】
[0133]実施形態６８：イソオキサゾリンの投与を中止し、それによりネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を治療有効レベルに維持した後、イソオキサゾリンの投与を再開する工程を更に含む、実施形態６７に記載のイソオキサゾリン。
【０１１７】
[0134]実施形態６９：ネコ科動物におけるダニを制御するための飼料またはチューであって、前記飼料またはチューが、前記ネコ科動物に有効時間、１ヵ月当たり少なくとも４回の頻度で投与された場合にダニの侵入を制御するための有効量のイソオキサゾリンを含む、飼料またはチュー。
【０１１８】
[0135]実施形態７０：前記ネコ科動物が飼いネコである、実施形態６９に記載の飼料またはチュー。
[0136]実施形態７１：前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１１９】
[0137]実施形態７２：前記ミボリラネルが、飼料中で、飼料の約０．００１５から約０．６重量パーセントの間および飼料の約０．００３から約０．３６重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態７１に記載の飼料またはチュー。
【０１２０】
[0138]実施形態７３：前記ミボリラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．３１５ｍｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．４９５ｍｇ／ｋｇから約２．２５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態７１～７２のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１２１】
[0139]実施形態７４：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１８，０００ｎｇ／ｍＬ未満のミボリラネル濃度を供給する、実施形態７１～７３のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１２２】

[0140]実施形態７５：前記イソオキサゾリンがフルララネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0141]実施形態７６：前記フルララネルが、飼料中で、飼料の約０．０００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態７５に記載の飼料またはチュー。

【０１２３】

[0142]実施形態７７：前記フルララネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０６３ｍｇ／ｋｇから約１ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．１ｍｇ／ｋｇから約０．４５ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態７５または７６のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１２４】

[0143]実施形態７８：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のフルララネル濃度を供給する、実施形態７５～７７のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１２５】

[0144]実施形態７９：前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0145]実施形態８０：前記サロラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００００６から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態７９に記載の飼料またはチュー。

【０１２６】

[0146]実施形態８１：前記サロラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５４ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態７９または８０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１２７】

[0147]実施形態８２：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のサロラネル濃度を供給する、実施形態７９～８１のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１２８】

[0148]実施形態８３：前記イソオキサゾリンがアフォキソラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0149]実施形態８４：前記アフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００７５から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００１５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態８３に記載の飼料またはチュー。

【０１２９】

[0150]実施形態８５：前記アフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態８３または８４のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３０】

[0151]実施形態８６：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８０

０ｎｇ／ｍＬ未満のアフォキソラネル濃度を供給する、実施形態８３～８５のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３１】

[0152]実施形態８７：前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0153]実施形態８８：前記ロチラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００６から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００１２から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態８７に記載の飼料またはチュー。

【０１３２】

[0154]実施形態８９：前記ロチラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．１２４ｍｇ／ｋｇから約２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．２ｍｇ／ｋｇから約０．９ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態８７または８８のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３３】

[0155]実施形態９０：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のロチラネル濃度を供給する、実施形態８７～８９のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３４】

[0156]実施形態９１：前記飼料が乾燥キャットフードである、実施形態６９～９０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0157]実施形態９２：前記飼料が湿潤キャットフードである、実施形態６９～９０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３５】

[0158]実施形態９３：前記頻度が、１週間当たり少なくとも３回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、実施形態６９～９２のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３６】

[0159]実施形態９４：前記有効時間が、飼料またはチューを少なくとも１週間および少なくとも２週間からなる群から選択される期間投与することを含む、実施形態６９～９３のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３７】

[0160]実施形態９５：前記投与が、前記飼料またはチューの最初の投与から１週間および前記飼料またはチューの最初の投与から２日からなる群から選択される期間内、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態６９～９４のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３８】

[0161]実施形態９６：前記投与が、少なくとも３０日、少なくとも６０日、少なくとも９０日、少なくとも１８０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態６９～９５のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１３９】

[0162]実施形態９７：前記飼料またはチューが、３０日のうち少なくとも１５日および３０日のうち少なくとも２０日からなる群から選択される頻度で投与される、実施形態６９～９６のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１４０】

[0163]実施形態９８：前記飼料またはチューが１つ以上の他の活性物質を含む、実施形態６９～９７のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0164]実施形態９９：少なくとも３日および少なくとも７日からなる群から選択される期間、飼料またはチューの投与を中止する工程を更に含み、ネコ科動物のイソオキサゾ

リンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、実施形態６９～９８のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１４１】

[0165]実施形態１００：飼料またはチューの投与を中止し、それによりネコ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を治療有効レベルに維持した後、飼料またはチューの投与を再開する工程を更に含む、実施形態９９に記載の飼料またはチュー。

【０１４２】

[0166]実施形態１０１：前記イソオキサゾリンがウミフォキソラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。

[0167]実施形態１０２：前記ウミフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１０１に記載の方法。

【０１４３】

[0168]実施形態１０３：前記ウミフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１０１～１０２のいずれかに記載の方法。

【０１４４】

[0169]実施形態１０４：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のウミフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１０１～１０３のいずれかに記載の方法。

【０１４５】

[0170]実施形態１０５：前記イソオキサゾリンがエサフォキソラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。

[0171]実施形態１０６：前記エサフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１０５に記載の方法。

【０１４６】

[0172]実施形態１０７：前記エサフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１０５～１０６のいずれかに記載の方法。

【０１４７】

[0173]実施形態１０８：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のエサフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１０５～１０７のいずれかに記載の方法。

【０１４８】

[0174]実施形態１０９：前記イソオキサゾリンがチゴラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。

[0175]実施形態１１０：前記チゴラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１０９に記載の方法。

【０１４９】

[0176]実施形態１１１：前記チゴラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体

重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１０９～１１０のいずれかに記載の方法。

【０１５０】

[0177]実施形態１１２：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のチゴラネル濃度を供給する、実施形態１０９～１１１のいずれかに記載の方法。

【０１５１】

[0178]実施形態１１３：前記イソオキサゾリンがウミフォキソラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

[0179]実施形態１１４：前記ウミフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１１３に記載のイソオキサゾリン。

【０１５２】

[0180]実施形態１１５：前記ウミフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１１３～１１４のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１５３】

[0181]実施形態１１６：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のウミフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１１３～１１５のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１５４】

[0182]実施形態１１７：前記イソオキサゾリンがエサフォキソラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

[0183]実施形態１１８：前記エサフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１１７に記載のイソオキサゾリン。

【０１５５】

[0184]実施形態１１９：前記エサフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１１７～１１８のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１５６】

[0185]実施形態１２０：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のエサフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１１８～１１９のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１５７】

[0186]実施形態１２１：前記イソオキサゾリンがチゴラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

[0187]実施形態１２２：前記チゴラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１２１に記載のイソオキ

サゾリン。

【０１５８】

[0188]実施形態１２３：前記チゴラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１２１～１２２のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１５９】

[0189]実施形態１２４：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のチゴラネル濃度を供給する、実施形態１２１～１２３のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１６０】

[0190]実施形態１２５：前記イソオキサゾリンがウミフォキソラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0191]実施形態１２６：前記ウミフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１２５に記載の飼料またはチュー。

【０１６１】

[0192]実施形態１２７：前記ウミフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間およびネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１２５～１２６のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１６２】

[0193]実施形態１２８：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のウミフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１２５～１２７のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１６３】

[0194]実施形態１２９：前記イソオキサゾリンがエサフォキソラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0195]実施形態１３０：前記エサフォキソラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．００００５から約０．１重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１２９に記載の飼料またはチュー。

【０１６４】

[0196]実施形態１３１：前記エサフォキソラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１２９～１３０のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１６５】

[0197]実施形態１３２：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のエサフォキソラネル濃度を供給する、実施形態１２９～１３１のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【０１６６】

[0198]実施形態１３３：前記イソオキサゾリンがチゴラネルまたはその塩である、実

施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。
[0199]実施形態１３４：前記チゴラネルが、飼料中で、飼料の約０．００００３から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００００７５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１３３に記載の飼料またはチュー。
【０１６７】
[0200]実施形態１３５：前記チゴラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．００７５ｍｇ／ｋｇから約０．１２ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１２ｍｇ／ｋｇから約０．０５６３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１３３～１３４のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１６８】
[0201]実施形態１３６：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のチゴラネル濃度を供給する、実施形態１３３～１３５のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１６９】
[0202]実施形態１３７：前記イソオキサゾリンがモドフラネルまたはその塩である、実施形態１または２のいずれかに記載の方法。
[0203]実施形態１３８：前記モドフラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００００７５から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００１５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１３７に記載の方法。
【０１７０】
[0204]実施形態１３９：前記モドフラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１３７～１３８のいずれかに記載の方法。
【０１７１】
[0205]実施形態１４０：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のモドフラネル濃度を供給する、実施形態１３７～１３９のいずれかに記載の方法。
【０１７２】
[0206]実施形態１４１：前記イソオキサゾリンがモドフラネルまたはその塩である、実施形態３５または３６のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
[0207]実施形態１４２：前記モドフラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００００７５から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００１５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１４１に記載のイソオキサゾリン。
【０１７３】
[0208]実施形態１４３：前記モドフラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．０２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１４１～１４２のいずれかに記載のイソオキサゾリン。
【０１７４】
[0209]実施形態１４４：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のモドフラネル濃度を供給する、実施形態１４１～１４３のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【０１７５】
[0210]実施形態１４５：前記イソオキサゾリンがモドフラネルまたはその塩である、実施形態６９または７０のいずれかに記載の飼料またはチュー。
[0211]実施形態１４６：前記モドフラネルが、飼料中で、飼料の約０．０００７５から約０．２４重量パーセントの間および飼料の約０．０００１５から約０．１５重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態１４５に記載の飼料またはチュー。
【０１７６】
[0212]実施形態１４７：前記モドフラネルが、前記ネコ科動物に、前記ネコ科動物の体重に対して約０．０１５ｍｇ／ｋｇから約０．２５ｍｇ／ｋｇの間および前記ネコ科動物の体重に対して約０．００２５５ｍｇ／ｋｇから約０．１１３ｍｇ／ｋｇの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態１４５～１４６のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１７７】
[0213]実施形態１４８：前記投与が、少なくとも３０日および少なくとも３６５日からなる群から選択される期間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のモドフラネル濃度を供給する、実施形態１４５～１４７のいずれかに記載の飼料またはチュー。
【０１７８】
[0214]上記の実施形態のいずれかのある態様において、投与は、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に治療有効濃度の特定のイソオキサゾリンを供給する。正確な濃度は特定のイソオキサゾリンに応じて変化しうる。例えば、ミボリラネルの投与は、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１８，０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ミボリラネルの投与は、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１２，０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、アフォキソラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、アフォキソラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、フルララネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、フルララネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約３０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、サロラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、サロラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ロチラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ロチラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約３０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、チゴラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、チゴラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ウミフォキソラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ウミフォキソラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、エサフォキソラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科

動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、エサフォキソラネルは、少なくとも３０日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約６００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。

【０１７９】

[0215]上記の実施形態のいずれかのある態様において、投与は、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に治療有効濃度の特定のイソオキサゾリンを供給する。正確な濃度は特定のイソオキサゾリンに応じて変化しうる。例えば、ミボリラネルの投与は、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１８，０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ミボリラネルの投与は、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約６００ｎｇ／ｍＬを超えて約１２，０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、アフォキソラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１８００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、アフォキソラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約３０ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、フルララネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、フルララネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約６０ｎｇ／ｍＬを超えて約３０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、サロラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、サロラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ロチラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約４５００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ロチラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１２０ｎｇ／ｍＬを超えて約３０００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、チゴラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、チゴラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ウミフォキソラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約１２００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ウミフォキソラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、エサフォキソラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約９００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、エサフォキソラネルは、少なくとも３６５日間、前記ネコ科動物の血中に約１５ｎｇ／ｍＬを超えて約６００ｎｇ／ｍＬ未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。

【実施例】

【０１８０】

[0216]以下の例は本開示の方法を説明する。その用語が当業者に理解されるように、以下の６つの実施例のうちの５つは先見的な実施例であることが理解されるべきである。言い換えれば、以下の６つの実施例のうちの５つは、実際の実験ではなく予測結果に基づく。しかしながら、予測結果は、他の動物により行われた実験に基づいており、当業者が本開示を実践するのに十分であると考えられる。

【０１８１】

実施例１

[0217]Ｄｅｒｍａｃｅｎｔｏｒ　ｖａｒｉａｂｉｌｉｓの治療および制御のためにネ

コに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの効能

[0218]方法：約２５％の付着したダニが４８時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるネコを作るため、１４匹のネコのプールに約５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する１２匹のネコを研究に含めるために選択する。ネコを、それぞれの群に６匹のネコを有する対照群および治療群に分ける。

【０１８２】

[0219]ネコを研究期間の間、個々に小屋で飼い、市販の乾燥キャットフード飼料を与え、水は自由に飲めるようにする。

[0220]治療群のそれぞれのネコに、好ましくは飼料と組み合わせて口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。１．１２５ｍｇ／ｋｇの用量を０～２９日目のそれぞれにネコに投与する。

【０１８３】

[0221]対照群のネコにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のダニ制御治療を行う。治療群のそれぞれのネコにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のネコがその毎日の飼料の全体の少なくとも２５％を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの用量を与えた後、ネコに食事を続けさせる。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。治療群および対照群のそれぞれのネコに、５日目、１２日目、１９日目、２８日目および３５日目の試験日に５０匹の成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを試験的に侵入させる。生きている付着したダニおよび瀕死状態の付着したダニを合わせたカウントを、７日目、１４日目、２１日目、３０日目および３７日目に行う。３７日目のダニの合わせたカウントは、約８日のウォッシュアウト期間の後のものである。

【０１８４】

[0222]様々なイソオキサゾリン、例えばミボリラネルにより行われたそのような研究における予測結果は、７日以内に対照群に対して付着したダニのカウントの少なくとも６０パーセントの減少、および１４日以内に対照群に対して付着したダニのカウントの９０パーセントの減少である。

【０１８５】

[0223]上述したのと同じ研究方法を用い、イソオキサゾリンの初期用量が投与された後、７２時間、１６８時間、３３６時間、５０４時間、７２０時間および８８８時間に血液を取り出す。次いで、イソオキサゾリンの血中平均濃度を決定することができる。

【０１８６】

[0224]様々なイソオキサゾリン、例えばミボリラネルにより１．１２５ｍｇ／ｋｇの用量レベルで行われたそのような研究におけるネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの平均血漿濃度は、３日目の約１０１１ｎｇ／ｍＬから２１日目の約４０８８の間に及ぶことが予測される。更に、平均濃度は、最終用量が投与された約８日後の３７日目までに約３０２５ｎｇ／ｍＬに低下することが予測される。

【０１８７】

実施例２

[0225]Ｄｅｒｍａｃｅｎｔｏｒ　ｖａｒｉａｂｉｌｉｓの治療および制御のためにネコに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの様々な用量の効能

[0226]方法：約２５％の付着したダニが４８時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるネコを作るため、４６匹のネコのプールに約５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する４０匹のネコを研究に含めるために選択する。ネコを、治療群当たり８匹のネコを有する１つの対照群および４つの治療群にランダムに割り当てる。

【０１８８】

[0227]ネコを研究期間の間、個々に小屋で飼い、市販の乾燥キャットフード飼料を与え、水は自由に飲めるようにする。

[0228]治療群（試験群２～５）のそれぞれのネコに、好ましくは飼料と組み合わせて口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。試験群に応じて、用量を０～２９日目のそれぞれにネコに投与する。

【０１８９】

【表１】

治療群	毎日の用量 (mg/kg)	経路	餌を与えた／絶食の状態
1（対照）	0 mg/kg	n/a	n/a
2	0.1875 mg/kg 29日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた
3	0.375 mg/kg 29日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた
4	0.75 mg/kg 29日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた
5	1.5 mg/kg 29日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた

【０１９０】

[0229]対照群のネコにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のダニ制御治療を行う。治療群のそれぞれのネコにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のネコがその毎日の飼料の全体の少なくとも２５％を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの毎日の用量を与えた後、ネコに食事を続けさせる。治療群３～５および対照群のそれぞれのネコに、２日目、５日目、１２日目、１９日目、２８日目および３５日目の試験日に５０匹の成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを試験的に侵入させる。群２のネコに、１９日目、２８日目および３５日目の試験日に５０匹の成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを侵入させる。対照群および群３～５について、生きている成体のダニおよび瀕死状態の成体のダニを合わせたカウントを、２日目、７日目、１４日目、２１日目、３０日目および３７日目に行う。群２のネコについて、生きている成体のダニを合わせたカウントを、２１日目、３０日目および３７日目に行う。３７日目のダニの合わせたカウントは、約８日のウォッシュアウト期間の後のものである。

【０１９１】

[0230]治療群２の用量レベルでは、５０％より大きい効能を確実に達成することは予測されない。治療群３の用量レベルは、７日以内に５０％より大きい効能を達成することが予測され、９５％の効能を達成しうる。治療群４および５の用量レベルは、７日以内に８０％より大きい効能を達成することが予測される。

【０１９２】

[0231]上述したのと同じ研究方法を用い、イソオキサゾリンの初期用量が投与された後、０時間、７２時間、１２０時間、１６８時間、３３６時間、５０４時間、７２０時間および８８８時間に血液を取り出す。次いで、異なる用量レベルでのイソオキサゾリンの血中平均濃度を決定することができる。

【０１９３】

[0232]試験群２の用量レベルでの実質的に毎日の投与によるネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの平均血漿濃度は、７２時間の約２０３ｎｇ／ｍｌから７２０時間の約６３０ｎｇ／ｍｌの間に及ぶことが予測される。試験群３では、予測される範囲は７２時間の約４２４ｎｇ／ｍｌから７２０時間の約１５２４ｎｇ／ｍｌの間である。試験群４では、予測される範囲は７２時間の約７１１ｎｇ／ｍｌから７２０時間の約２８１１ｎｇ／ｍｌの間である。試験群５では、予測される範囲は７２時間の約１４２７ｎｇ／ｍｌから７２０時間の約５６３５ｎｇ／ｍｌの間である。２９日目のイソオキサゾリンの最終の毎日の用量の約８日後である８８８時間には、試験群２のネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの予測される平均血漿濃度は約５００ｎｇ／ｍｌであり、試験群３では、ネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの予測される平均血漿濃度は約１０００ｎｇ／ｍｌであり、試験群４では、ネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの予測される平均血漿濃度は約２０００ｎｇ／ｍｌであり、試験群５では、ネコ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの予測される平均血漿濃度は約４０００ｎｇ／ｍｌである。

【０１９４】

実施例３

[0233]Ｄｅｒｍａｃｅｎｔｏｒ　ｖａｒｉａｂｉｌｉｓの治療および制御のためにネコに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの様々な配合物の効能

[0234]方法：約２５％の付着したダニが４８時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるネコを作るため、３６匹のネコのプールに約５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する３０匹のネコを研究に含めるために選択する。ネコを、治療群当たり６匹のネコを有する１つの対照群および４つの治療群にランダムに割り当てる。

【０１９５】

[0235]ネコを研究期間の間、個々に小屋で飼い、市販の乾燥キャットフード飼料を与え、水は自由に飲めるようにする。

[0236]治療群（試験群２～５）のそれぞれのネコに、好ましくは飼料と組み合わせて口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。試験群に応じて、用量を０～２９日目のそれぞれにネコに投与する。

【０１９６】

【表２】

治療群	治療の説明	予測経口量(mg/kg)	配合物
1	未治療対照	0 mg/kg	n/a
2	アフォキソラネル	0.075 mg/kg 毎日（0～29日目）	アフォキソラネル液体配合物
3	アフォキソラネル	0.225 mg/kg 毎日（0～29日目）	アフォキソラネル液体配合物
4	フルララネル	0.125 mg/kg 毎日（0～29日目）	フルララネル液体配合物
5	フルララネル	0.375 mg/kg 毎日（0～29日目）	フルララネル液体配合物

【０１９７】

[0237]対照群のネコにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のダニ制御治療を行う。試験群のそれぞれのネコにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のネコがその毎日の飼料の全体の少なくとも２５％を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの用量を与えた後、ネコに食事を続けさせる。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。治療群および対照群のそれぞれ

のネコに、２日目、５日目、１２日目、１９日目および２８日目の試験日に５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを試験的に侵入させる。付着した生きている成体のダニおよび付着した瀕死状態の成体のダニを合わせたカウントを、２日目、７日目、１４日目、２１日目および３０日目に行う。

【０１９８】

[0238]本実施例で記載された用量レベルで、治療群３、４および５が７日目までに９５％より大きい効能に達することが予測される。治療群２は、１４日目までに８０％より大きい効能、２１日目までに９０％より大きい効能に達することが予測される。

【０１９９】

実施例４

[0239]ネコの重量に対して１．５ｍｇ／ｋｇの用量で薬の入った飼料中でイソオキサゾリンが投与された場合のネコにおけるイソオキサゾリンの血漿濃度

[0240]方法：３０匹のネコのプールを重量により群当たり６匹のネコの５つの群に割り当て、群間および群内でのばらつきを最小化する。それぞれの群にイソオキサゾリンを含む異なる飼料配合物を与え、単回の毎日の投与後１ヵ月の期間にわたってイソオキサゾリンの血中レベルを決定する。

【０２００】

[0241]ネコを研究期間の間、個々に小屋で飼い、水は自由に飲めるようにする。

[0242]少なくとも４日の初期順応期間があり、その間にネコを、標準的な保証された市販のネコ飼料から薬の入っていないバージョンの毎日のネコ飼料に移行させる。順応期間の間、ネコに１５分／日で飼料を消費させる。

【０２０１】

[0243]それぞれの薬の入った飼料配合物は、イソオキサゾリンを含む約１４．１ｇ／ｋｇの毎日の飼料を供給できる必要がある。それぞれのネコの薬の入った飼料の量を、研究の初日（０日目）の前のつい最近のネコの体重に応じて決定する。それぞれの薬の入った飼料を０日目から３０日目まで（３０日目を含む）１５分間毎日供給する。それぞれの毎日の１５分に決められた供給期間後に食べ残した薬の入った飼料をいずれも取り除いて重さをはかり、量を記録する。食べ残した薬の入った飼料の量と同等の量の薬の入っていない飼料を、１０時間後の最初の血液採取時に供給する。

【０２０２】

[0244]以下の時間、０日目の薬の入った飼料の最初の供給後の０時間（薬の入った飼料の最初の供給時）、０．２５時間、０．５時間、１時間、３時間、６時間、１０時間、１日、２日、４日、６日、９日、１３日、２０日、２７日および３１日に血液サンプルを採取する。

【０２０３】

[0245]様々なイソオキサゾリン、例えばミボリラネルにより行われたそのような研究における平均血漿濃度は、飼料の異なる配合に関係なく、上記の実施例１および２で得られたものと一致する血漿濃度を生じることが予測される。

【０２０４】

実施例５

[0246]Ｄｅｒｍａｃｅｎｔｏｒ　ｖａｒｉａｂｉｌｉｓの治療および制御のために薬の入った飼料中でイソオキサゾリンが投与された場合のイソオキサゾリンの効能

[0247]方法：約２５％の付着したダニが４８時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるネコを作るため、２４匹のネコのプールに約５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する１８匹のネコを、群当たり６匹のネコを有する１つの対照群（群１）および２つの異なる薬の入った飼料の治療群（群２および３）にランダムに割り当てる。残りの６匹のネコを最後の薬の入った飼料の治療群（群４）に割り当てる。

【０２０５】

[0248]ネコを研究期間の間、個々に小屋で飼い、水は自由に飲めるようにする。

[0249]治療群（群２～４）のそれぞれのネコに、０～２９日目の研究日に薬の入った毎日の飼料を与える。以下の表の試験群に応じて、それぞれの薬の入った毎日の飼料（群２～４）を０～２９日目のそれぞれに１時間の間、ネコに供給する。

【０２０６】

【表３】

治療群	ネコの数	予測される毎日の用量(mg/kg)	ダニによる侵入
1	6	0	あり
2	6	1	あり
3	6	1	あり
4	6	3	なし

【０２０７】

[0250]対照群のネコにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のダニ制御治療を行う。治療群２および３ならびに対照群のそれぞれのネコに、治療段階の間の２日目、４日目、１２日目および２８日目ならびに薬の入った毎日の飼料の最終供給後のウォッシュアウト期間の間の３６日目の試験日に、５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを試験的に侵入させる。付着した生きている成体のダニおよび付着した瀕死状態の成体のダニを合わせたカウントを、３日目、６日目、１４日目、３０日目および３８日目に行う。

【０２０８】

[0251]様々なイソオキサゾリン、例えばミボリラネルにより行われた本実施例に従った研究の用量レベルでは、治療群２および３は、１４日目までに９５％より大きい効能に達することが予測される。

【０２０９】

[0252]上述したのと同じ研究方法を用い、０日目にイソオキサゾリンの初期用量が投与された後、０日目（薬の入った飼料の最初の投与の日）ならびに２日目、４日目、７日目、１０日目、１４日目、２１日目および３０日目に血液を取り出す。次いで、異なる用量レベルでのイソオキサゾリンの血中平均濃度を決定することができる。

【０２１０】

[0253]様々なイソオキサゾリン、例えばミボリラネルにより行われたそのような研究におけるイソオキサゾリンの血漿濃度は、飼料配合物の違いに関係なく、治療群２および３に一致することが予測される。治療群４のネコのイソオキサゾリンの血漿濃度は、治療群２および３のネコの血漿濃度より約２．５～４倍高いことが予測される。

【０２１１】

実施例６

[0254]Ｄｅｒｍａｃｅｎｔｏｒ　ｖａｒｉａｂｉｌｉｓの治療および制御のために薬の入った飼料中でイソオキサゾリンが投与された場合のイソオキサゾリンの効能

[0255]方法：約５０％の生きているノミが４８時間の終わりに維持されていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるネコを作るため、ネコのプールに約１００匹の餌を与えていない成体Ｃ．ｆｅｌｉｓノミを予め侵入させる。最大の生きているノミのカウントを有するネコを、群当たり４匹のネコを有する１つの対照群（群１）および２つの薬の入った飼料の治療群にランダムに割り当てる。群２および３のネコにはミボリラネルを与える。

【０２１２】

[0256]ネコを研究期間の間、個々に小屋で飼い、水は自由に飲めるようにする。

[0257]治療群（群２および３）のそれぞれのネコに、以下の表に応じて０～２９日目の研究日に薬の入った毎日の飼料を与える。

【０２１３】

【表４】

治療群	ネコの数	予測される毎日の用量 (mg/kg)	ダニによる侵入
1	4	0	あり
2	4	0.75	あり
3	4	1.5	あり

【０２１４】

[0258]それぞれの毎日の治療前にネコを一晩絶食させる。液体配合物を用いたミボリラネルの毎日の投与容積を湿潤缶詰キャットフードのほんの一部（ネコの毎日の必要な食事の約２５％）に混合する。薬の入った飼料が最初に供給されてから約４時間後、もしあれば、その薬の入った飼料をそれぞれのネコのために７５％の薬の入っていない毎日の飼料と混合する。得られた飼料供給物は、毎日の一晩の絶食のために飼料ボウルを取り除くまでネコが摂取することができる。

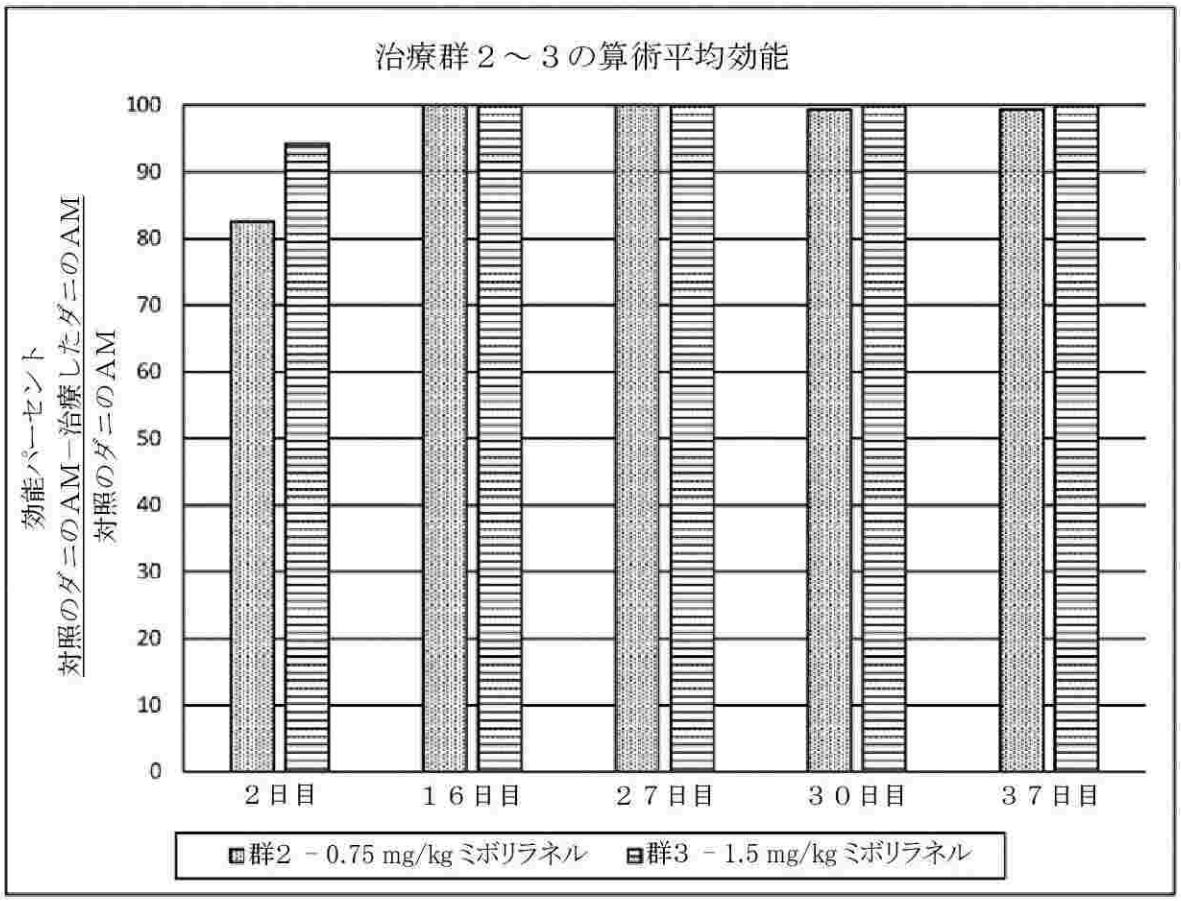
【０２１５】

[0259]対照群のネコにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のダニ制御治療を行う。治療群２および３ならびに対照群のそれぞれのネコに、治療段階の間の２日目、１４日目、２５日目および２８日目、ならびに（３７日目にダニをカウントする約８日のウォッシュアウト期間をシミュレーションする）３０日目に開始する毎日の薬の入った投与を行わないウォッシュアウト期間の３５日目の試験日に、５０匹の餌を与えていない成体Ｄ．ｖａｒｉａｂｉｌｉｓダニを試験的に侵入させる。付着した生きている成体のダニおよび付着した瀕死状態の成体のダニを合わせたカウントを、２日目、１６日目、２７日目、３０日目および３７日目に行う。

【０２１６】

[0260]結果：この例による治療群２および３の付着した生きているダニおよび付着した瀕死状態のダニのカウントの減少パーセントを以下のグラフに示す。

【化Ａ】



【０２１７】

[0261]本発明が例示の様式を有するように説明されてきたが、本発明は、本開示の意図内および範囲内で更に改変されてよい。したがって、本出願は、その一般原則を用いた本発明のあらゆるバリエーション、使用、または適応に及ぶことが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/34746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A01N 43/72, A01N 43/80, C07D 413/00; ADD. A01N 43/00 (2022.01)
CPC - INV. A01N 43/72, A01N 43/80, C07D 413/00; ADD. A01N 43/00

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2020/201440 A1 (Virbac) 08 October 2020 (08.10.2020) pg 2 ln 4-8, 12; pg 3 ln 13-14, 23-25; pg 5 ln 12-15; pg 6 ln 6; pg 11 ln 8-11, 30-31; pg 13 ln 16-18; pg 15 ln 10-12, 24-25; pg 30 ln 31; pg 34 ln 25-27; pg 56 ln 15-17	1-2, 7-34 ——— 4
X — Y	US 2014/0107149 A1 (Eli Lilly and Company) 17 April 2014 (17.04.2014) Abstract, para [0023], [0032], [0034], [0037], [0154], [0155]	1, 3, 5-6 ——— 4
A	'Mivorilaner', PumChem, create dat: 10 June, 2013 [retrieved from the internet on 19 August 2022 (19.08.2022) at < https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Unii-XN7qgy28HM>]. Pg 2 structure	3
A	US 2016/0303086 A1 (INTERVET INTERNATIONAL B.V. et al.) 20 October 2016 (20.10.2016) entire document	1-34
A	US 2012/0238517 A1 (Cassayre et al.) 20 September 2012 (20.09.2012) entire document	1-34

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 August 2022	SEP 29 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ａ２３Ｋ　50/40　(2016.01)	Ａ２３Ｋ　50/40	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国テネシー州３７２０３，ナッシュビル，ブロードウェイ　１２００，アパートメント　２０１１

(72)発明者　ケビン・イー・ウィラード

アメリカ合衆国インディアナ州４６１４８，ナイツタウン，ウエスト・クリーク・バレー・ウェイ　３５７７

(72)発明者　ジョゼフ・アール・ウィンクル

アメリカ合衆国インディアナ州４６０３３，カーメル，ミッション・ヒルズ・コート　１５４３０

Ｆターム（参考）　2B005　AA06

2B150　AA06 AB10 DB01 DB16 DB48

4C086　AA01 AA02 BC67 CB22 GA04 GA09 GA16 MA01 MA04 MA52 NA12 ZB37 ZC61