

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538767

(P2017-538767A)

(43) 公表日 平成29年12月28日 (2017. 12. 28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 261/04 (2006.01)	C O 7 D 261/04	C S P 4 C O 5 6
A 6 1 P 33/14 (2006.01)	A 6 1 P 33/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2017-533378 (P2017-533378)	(71) 出願人	510000976
(86) (22) 出願日	平成27年12月21日 (2015. 12. 21)		インターベット インターナショナル ベー. フェー.
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月16日 (2017. 8. 16)		オランダ国、5 8 3 1・アー・エヌ・ボツクスメール、ウイム・ドウ・コルベルストラート・3 5
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/080744	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開番号	W02016/102437		弁理士 小野 誠
(87) 国際公開日	平成28年6月30日 (2016. 6. 30)	(74) 代理人	100119253
(31) 優先権主張番号	14199562.1		弁理士 金山 賢教
(32) 優先日	平成26年12月22日 (2014. 12. 22)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝

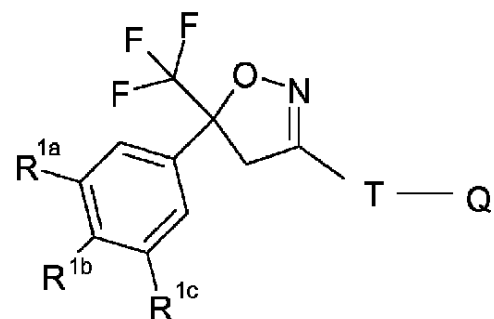
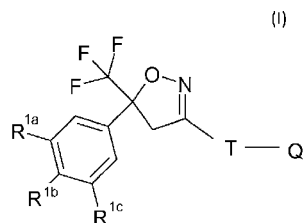
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毛包虫症治療のためのイソオキサゾリン化合物の使用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) のイソオキサゾリン化合物を投与することにより毛包虫症を治療する方法に関する。

【化 1】

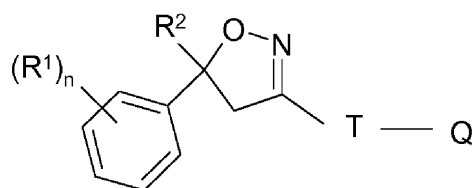


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物での全身性毛包虫症の治療において使用される、下記式 (I) のイソオキサゾリン化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくはN-オキサイド。

【化 1】



式 (I),

10

[式中、

R^1 = ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN であり、

n = 0 から 3 の整数、好ましくは 1、2 または 3 であり、

R^2 = $C_1 - C_3$ - ハロアルキル、好ましくは CF_3 または CF_2Cl であり、

T = 1 以上の基 Y によって置換されていても良い、5 員または 6 員の環であり、

Y = メチル、ハロメチル、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NH_2 - C = S$ であるか、2 個の隣接する基 Y が一緒になって、鎖、特に 3 もしくは 4 員の鎖を形成し；

$Q = X - NR^3R^4$ 、または、1 以上の基によって置換されていても良い 5 員 N-ヘテロアリール環であり；

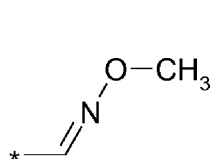
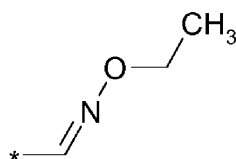
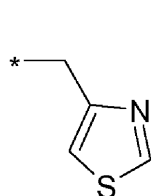
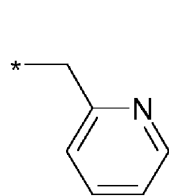
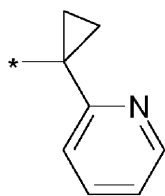
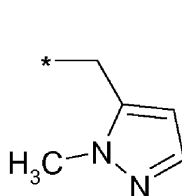
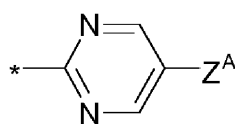
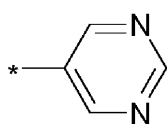
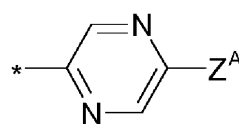
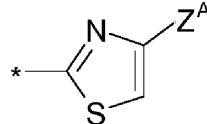
20

$X = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 CO 、 CS であり、

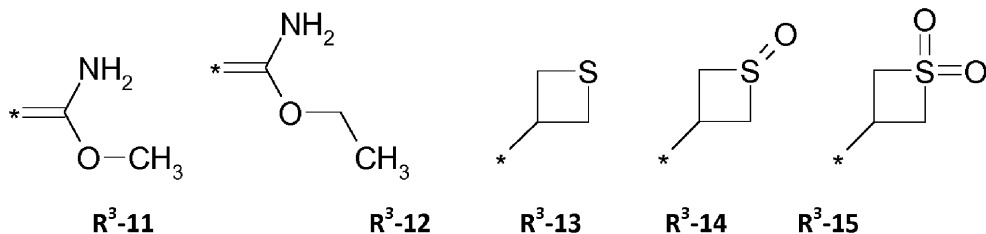
R^3 = 水素、メチル、ハロエチル、ハロプロピル、ハロブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、N-フェニル-N-メチルアミノ、ハロエチルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルエチル、テトラヒドロフリル、メチルアミノカルボニルメチル、(N, N-ジメチルアミノ)-カルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、シクロプロピルアミノカルボニルメチル、プロペニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルシクロプロピル、

【化 2】

30

**R³-1****R³-2****R³-3****R³-4****R³-5****R³-6****R³-7****R³-8****R³-9****R³-10**

40



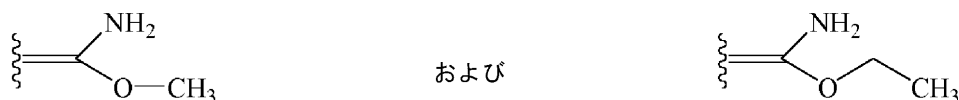
であり、

ここで、Z^A = 水素、ハロゲン、シアノ、ハロメチル (CF₃) であり；

R⁴ = 水素、エチル、メトキシメチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、アミノカルボニル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルメチル、シアノメチルアミノカルボニルメチルまたはハロエチルアミノカルボニルエチルであり；

または、R³ および R⁴ が一緒になって、

【化 3】



からなる群から選択される置換基を形成している。]

【請求項 2】

前記式 (I) のイソオキサゾリン化合物がフルララネルである請求項 1 に記載のイソオキサゾリン化合物。

【請求項 3】

前記イソオキサゾリン化合物が 1 回、2 回または 3 回投与される、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記イソオキサゾリン化合物の哺乳動物への単回投与を含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

前記イソオキサゾリン化合物が哺乳動物に経口投与される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

前記イソオキサゾリン化合物が哺乳動物に局所投与される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

前記イソオキサゾリン化合物が注射によって非経口的に哺乳動物に投与される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

前記哺乳動物がコンパニオン・アニマルである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

前記コンパニオン・アニマルがイヌである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

単回投与後にイヌにおいてニキビダニ属種 (Demodex spp.) ダニを抑制するための医薬の製造のための、式 (I) のイソオキサゾリン化合物の使用。

【請求項 1 1】

前記の式 (I) イソオキサゾリン化合物がフルラネルである請求項 1 0 に記載の使用。

【請求項 1 2】

前記ニキビダニ属種 (Demodex spp.) ダニが少なくとも 5 6 日間抑制される、請求項 1 0 または 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記イソオキサゾリン化合物が哺乳動物に経口投与される、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記イソオキサゾリン化合物が哺乳動物に局所投与される、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記イソオキサゾリン化合物が哺乳動物に注射によって非経口投与される、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、動物の寄生性節足動物侵入の予防または治療に関する。

【背景技術】

【0002】

ニキビダニ属種 (ニキビダニ属種 (Demodex spp.)) ダニは、毛包に接する皮脂腺内に寄生する多数の動物の皮膚の通常の共生動物である。数が劇的に増加すると、そのダニは毛包虫症または毛嚢虫症と称される疾患を生じさせ得る。

【0003】

毛包虫症は、過剰数の毛包ニキビダニによって引き起こされる非感染性炎症性寄生性皮膚疾患である。毛包虫症は、病変に応じて局所性または全身性に分類することができる。局所性毛包虫症は良性疾患であり、ほとんどの場合が 6 から 8 週間以内に自然に消失する。

【0004】

全身性毛包虫症は、全身性病変を有する重度の疾患であり、通常は二次細菌感染によって増悪される (膿毛包虫症)。足皮膚炎を随伴することが一般的である。イヌは、全身性リンパ節腫脹、嗜眠、および深部膿皮、せつ腫症もしくは蜂巣織炎が見られる場合の発熱を伴う全身疾患を有し得る。深部皮膚剥離物または体毛引き抜き (plucking hair) によって、ダニ、卵および幼虫の形態が多数あることがわかることから、診断は難しい。

【0005】

慢性全身性毛包虫症は、苛立たしく治療困難な皮膚疾患である。他の面では健康なイヌでは、その全身型の疾患は、治療せずに解決するのは困難である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現在利用可能な治療選択肢には、アミトラズ、イベルメクチン、ミルベマイシン・オキシム、経口モキシデクチンおよび局所モキシデクチンなどがあり、ほとんどの場合、3 ヶ月以上の期間にわたり複数回 (1 日 1 回、週 1 回、または月 1 回) 投与される。

【0007】

有効であるためには、これらの治療法では、長期間にわたる飼い主の高いコンプライアンスが要求される。満足な結果を達成するのに長期間もわたり広い処置を複数回行う必要がある場合は、治療の奏功に、飼い主コンプライアンスが重要な要素となり得る。

【0008】

10

20

30

40

50

イヌでの毛包虫症治療で頻繁に遭遇する問題は、イヌにおいて治療後のダニの完全除去が確保できないという点であり、最初は奏功したと思われた治療完了から数ヶ月後に再侵入が検出されることがあり得る。

【0009】

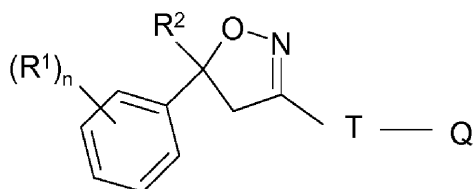
従って、ダニを効果的に抑制し、そして投与に好都合であり、よって飼い主コンプライアンスを助け再侵入や疾患再発を防止する、動物特にイヌでのニキビダニ属種 (*Demodex* spp.) 侵入および毛包虫症を治療する方法を提供することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、哺乳動物、特にコンパニオン・アニマル、特にイヌの毛包虫症の治療用の医薬の製造のための、下記式 (I) のイソオキサゾリン化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくはN-オキサイドの使用を提供し、

【化1】



式 (I).

【0011】

式中、

R^1 = ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN であり、

n = 0 から 3 の整数、好ましくは 1、2 または 3 であり、

R^2 = $C_1 - C_3$ - ハロアルキル、好ましくは CF_3 または CF_2Cl であり、

T = 1 以上の基 Y によって置換されていても良い、5 員もしくは 6 員の環であり、

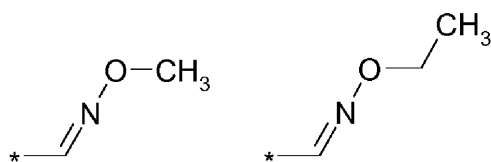
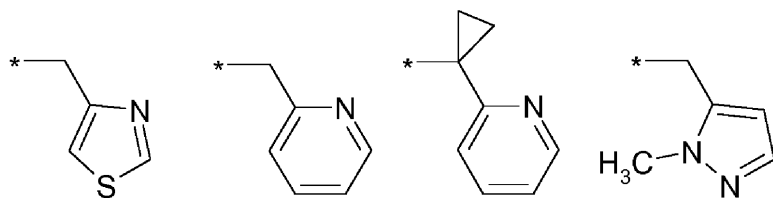
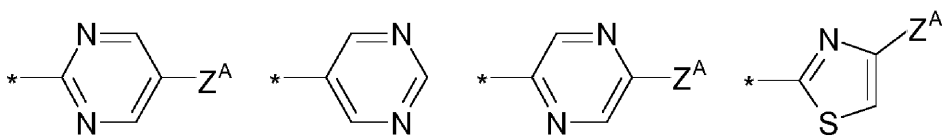
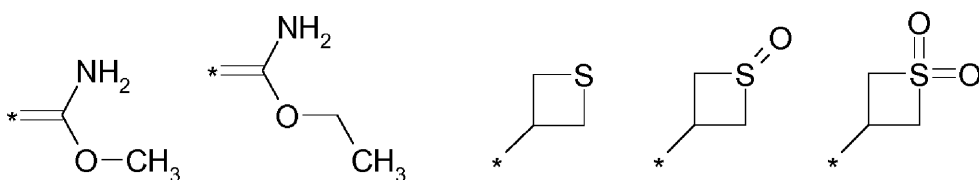
Y = メチル、ハロメチル、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NH_2 - C = S$ であるか、2 個の隣接する基 Y が一緒になって、鎖、特に 3 もしくは 4 員の鎖を形成し；

Q = $X - NR^3R^4$ 、または、1 以上の基によって置換されていても良い 5 員 N-ヘテロアリール環であり；

X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 CO 、 CS であり、

R^3 = 水素、メチル、ハロエチル、ハロプロピル、ハロブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロボキシメチル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、N-フェニル-N-メチル-アミノ、ハロエチルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルエチル、テトラヒドロフリル、メチルアミノカルボニルメチル、(N, N-ジメチルアミノ)-カルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、シクロプロピルアミノカルボニルメチル、プロペニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルシクロプロピル、

【化 2】

**R³-1****R³-2****R³-3****R³-4****R³-5****R³-6****R³-7****R³-8****R³-9****R³-10****R³-11****R³-12****R³-13****R³-14****R³-15**

【0012】

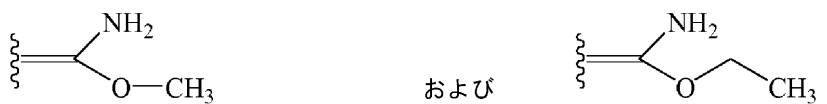
であり、

ここで、Z^A = 水素、ハロゲン、シアノ、ハロメチル (CF₃) であり；

R⁴ = 水素、エチル、メトキシメチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、アミノカルボニル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルメチル、シアノメチルアミノカルボニルメチルまたはハロエチルアミノカルボニルエチルであり；

または、R³ および R⁴ が一緒になって、

【化 3】



【0013】

からなる群から選択される置換基を形成している。

【0014】

本発明は、有効量の本明細書に記載のイソオキサゾリン化合物および医薬製剤の場合は

10

20

30

40

50

医薬として許容される担体を含む、動物での全身性毛包虫症の治療で使用される、本願に記載のイソオキサゾリン化合物またはそのようなイソオキサゾリン化合物を含む医薬組成物に関するものでもある。

【0015】

本発明はさらに、本明細書に記載のイソオキサゾリン化合物の単回投与を含む、イヌにおけるニキビダニ属種 (*Demodex* spp.) ダニの抑制方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の発明者らは、哺乳動物の毛包虫症が、有効量の本願に記載にイソオキサゾリン化合物を投与することで治療可能であることを発見した。そのようなイソオキサゾリン化合物を単回投与することで、ニキビダニ属種 (*Demodex* spp.) ダニに対する完全な殺ダニ効果およびイヌにおける全身性毛包虫症に対する高い効力が得られることが認められている。

【0017】

実施例において示されているように、Bravecto (登録商標) チュアブル錠としてのフルラネルをイヌに単回投与した後、皮膚剥離物中のダニの数は、第28日に99.8%減少し、投与後第56日および84日で100%減少した。28日間隔で3回先行技術のAdvocate (登録商標) (イミダクロプリド/モキシデクチン) 処置を受けたイヌと比較して、Bravecto (登録商標) 処置イヌでは第56日および第84日に、ダニが統計的に有意に ($P \leq 0.05$) 少ないことが認められた。

【0018】

全身性毛包虫症の抑制のための先行技術の方法では、長期間にわたるアミトラズまたは大環状ラクトン、例えばミルベマイシン・オキシム、モキシデクチン (moxidectin)、イベルメクチン、ドラメクチンまたはセラメクチンの複数回全ての処理 (1日1回または非常に頻繁な投与) が必要となる。

【0019】

そのような複数処置では頻繁な扱いが必要であることから非常に負担が大きく、それには処置される動物の協力が必要であるが、常にその協力が得られるとは限らない。

【0020】

先行技術の方法のさらなるマイナス部分および飼い主コンプライアンスが限られる理由は、そのような処置法に関連する高コストである。

【0021】

長期間にわたる比較的高用量の殺ダニ化合物により、場合によって、処置動物、特にイベルメクチン感受性品種のイヌ、例えばコリーにおいて重度の有毒な副作用が生じたことから、先行技術の化合物投与にはさらに、そのような治療の副作用の高いリスクがある。

【0022】

特に、先行技術のアミトラズによる浴槽処置ではさらに、飼い主が化合物との接触を回避するための特別な手段を取る必要があり、液浴は十分に換気された場所で行うべきである。さらに、十分な効力を得るためには、イヌの被毛を刈る必要があった。

【0023】

しかしながら、飼い主のコンプライアンス欠如のために必要な治療スケジュールが完了していない場合、毛包虫症再発のリスクが非常に高い。治療が不首尾となる別の理由は、使用される化合物の効力に限度があり、一部のニキビダニがその治療から生き残ったというものである。

【0024】

本発明者らは驚くことに、先行技術のそのような欠点は、本願に記載のイソオキサゾリン化合物、特にフルラネルを用いた場合に防止できることを見出した。

【0025】

有効用量の本発明によるイソオキサゾリン化合物を投与することを必要とする本発明の方法により、飼い主による早期治療中止が回避されよう。

10

20

30

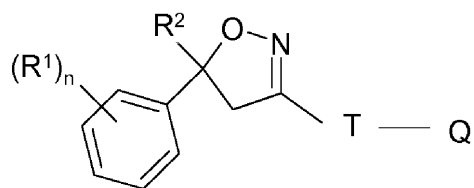
40

50

【0026】

本発明で使用するイソオキサゾリン化合物は、式（I）によって記載することができる。

【化4】



式 (I)

10

【0027】

式中、

R^1 = ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN であり、

n = 0 から 3 の整数、好ましくは 1、2 または 3 であり、

R^2 = $C_1 - C_3$ - ハロアルキル、好ましくは CF_3 または CF_2Cl であり、

T = 5 員もしくは 6 員の環であり、それは、1 以上の基 Y によって置換されていても良く、

Y = メチル、ハロメチル、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NH_2 - C = S$ であるか、2 個の隣接する Y が一緒になって、鎖 $CH - CH = CH - CH$ 、 $N - CH = CH - CH$ 、 $CH - N = CH - CH$ 、 $CH - CH = N - CH$ 、または $CH - CH = CH - N$ 、 $H C = H C - C H$ 、 $CH - CH = CH$ 、 $CH = CH - N$ 、 $N - CH = CH$ を形成し；

Q = $X - NR^3R^4$ 、または、1 以上の基 Z^A 、 Z^B 、 Z^D によって置換されていても良い、5 員 N - ヘテロアリール環であり；

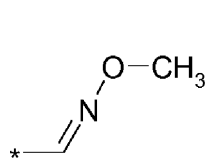
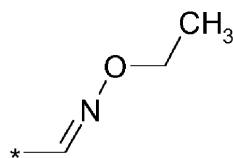
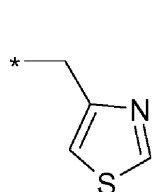
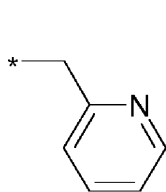
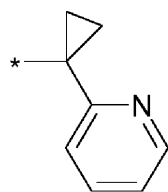
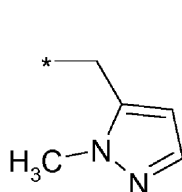
X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 CO 、 CS であり、

R^3 = 水素、メチル、ハロエチル、ハロプロピル、ハロブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、 N - フェニル - N - メチル - アミノ、ハロエチルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルエチル、テトラヒドロフリル、メチルアミノカルボニルメチル、(N 、 N - ジメチルアミノ) - カルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、シクロプロピルアミノカルボニルメチル、プロペニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルシクロプロピル、

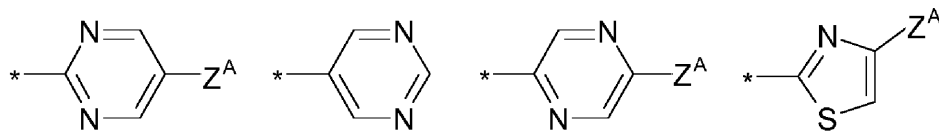
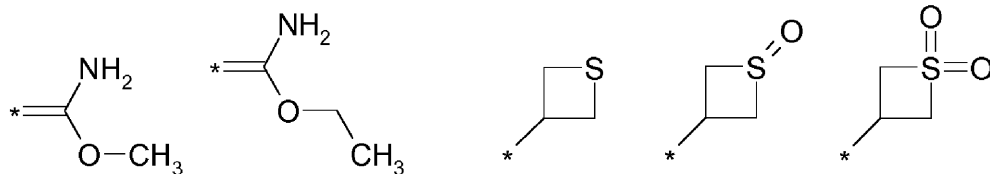
20

30

【化5】

 R^3-1  R^3-2  R^3-3  R^3-4  R^3-5  R^3-6

40

**R³-7****R³-8****R³-9****R³-10****R³-11****R³-12****R³-13****R³-14****R³-15**

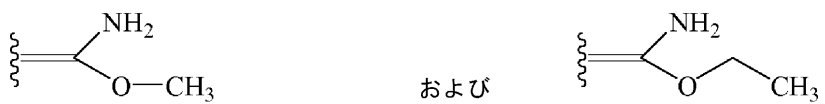
【 0 0 2 8 】

であり、

R⁴ = 水素、エチル、メトキシメチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、アミノカルボニル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルメチル、シアノメチルアミノカルボニルメチルまたはハロエチルアミノカルボニルエチルであり；または

R³ および R⁴ が一緒になって、

【化 6】



【 0 0 2 9 】

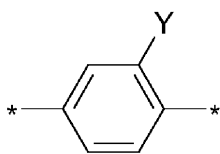
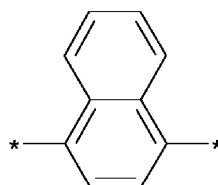
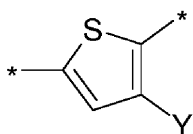
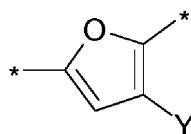
からなる群から選択される置換基を形成しており、

ここで、Z^A = 水素、ハロゲン、シアノ、ハロメチル (C F₃) である。

【 0 0 3 0 】

式 (I) の一つの好ましい実施形態において、T は、

【化 7】

**T-1****T-2****T-3****T-4**

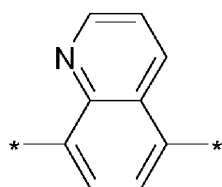
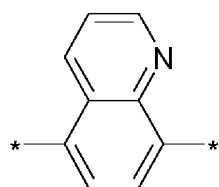
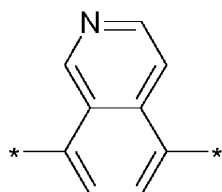
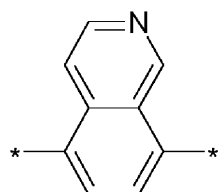
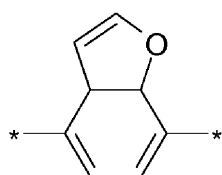
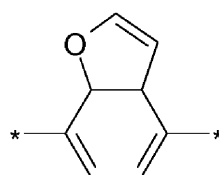
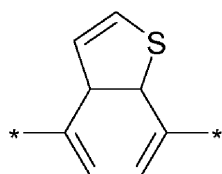
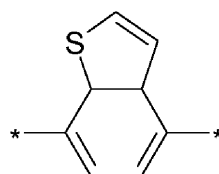
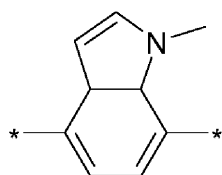
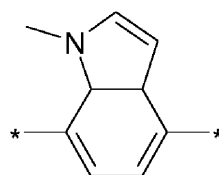
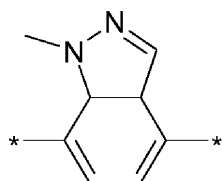
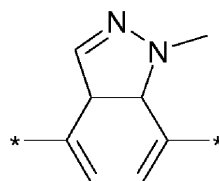
10

20

30

40

50

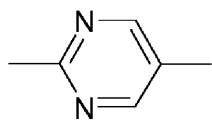
**T-5****T-6****T-7****T-8****T-9****T-10****T-11****T-12****T-13****T-14****T-15****T-16**

10

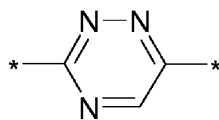
20

30

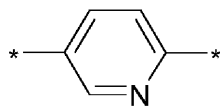
40



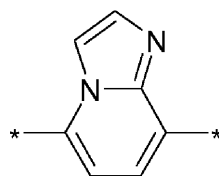
T-17



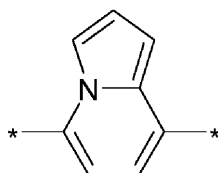
T-18



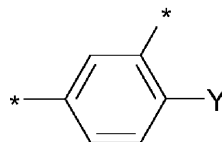
T-19



T-20



T-21



T-22

10

【 0 0 3 1 】

から選択され、

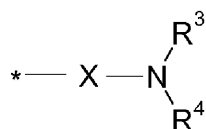
20

T-1、T-3およびT-4において、基Yは、水素、ハロゲン、メチル、ハロメチル、エチル、ハロエチルである。

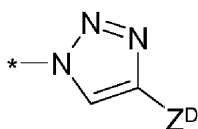
【 0 0 3 2 】

式(I)の好ましい実施形態において、Qは、

【化8】

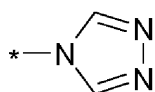


Q-1

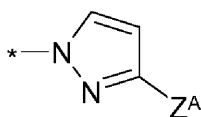


Q-2

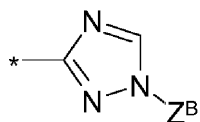
30



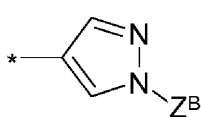
Q-3



Q-4

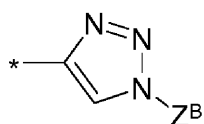


Q-5

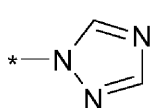


Q-6

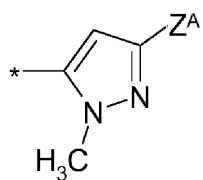
40



Q-7



Q-8



Q-9

【 0 0 3 3 】

から選択され、

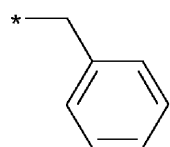
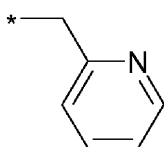
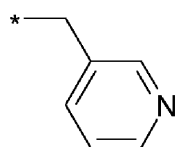
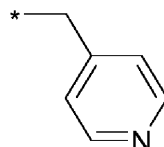
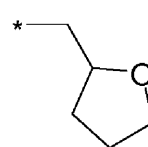
R³、R⁴、XおよびZ^Aは上記で定義の通りである。

10

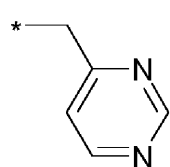
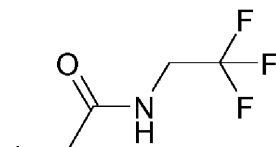
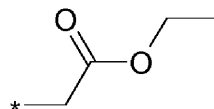
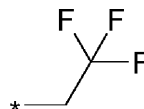
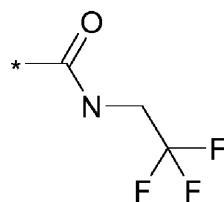
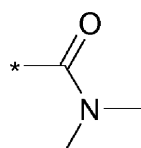
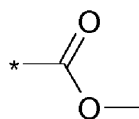
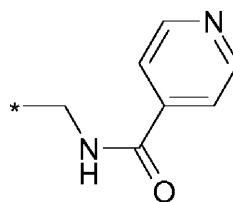
【 0 0 3 4 】

Z^B =

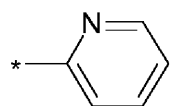
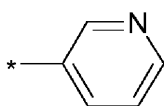
【 化 9 】

Z^B-1Z^B-2Z^B-3Z^B-4Z^B-5

20

Z^B-6Z^B-7Z^B-8Z^B-9Z^D =Z^D-1Z^D-2Z^D-3Z^D-4

30

Z^D-5Z^D-6

40

【 0 0 3 5 】

本発明で使用される好ましい式 (I) のイソオキサゾリン化合物は、下記のものである。

。

【表 1】

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)

10

20

30

40

3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	10
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	20
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	30
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-シクロプロピル	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	40
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	

【 0 0 3 6 】

本発明で使用する特に好ましいイソオキサゾリン化合物は、下記のものである。

【表 2】

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂

10

20

30

40

5-Cl									
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-シクロ-プロピル	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)	

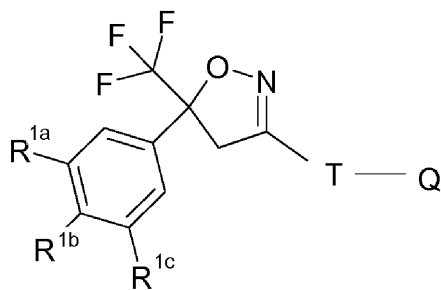
10

【 0 0 3 7 】

20

本発明で使用するより好ましいイソオキサゾリン化合物は、式（ I I ）を有し、

【化 1 0 】



式 II

30

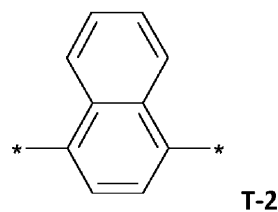
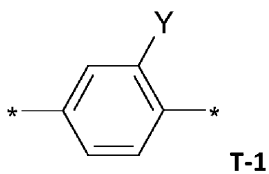
【 0 0 3 8 】

式中、

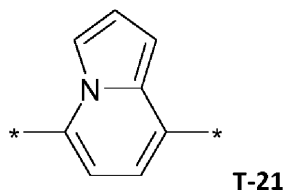
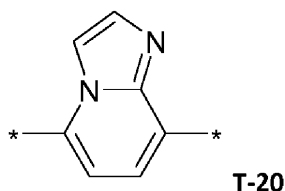
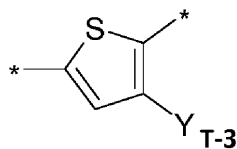
R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}は、互いに独立に、水素、ClまたはCF₃であり、好ましくはR^{1a}およびR^{1c}は、ClまたはCF₃であり、そして、R^{1b}は水素であり、

Tは

【化 1 1 】



40



10

【0039】

であり、

ここで、Yは、メチル、臭素、Cl、F、CNまたはC(S)NH₂であり、
Qは上記の通りである。

【0040】

式(I I)における別の好ましい実施形態において、R³はHであり、R⁴は-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃、-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CF₃または-CH₂-CF₃である。

20

【0041】

好ましい実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、4-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-N-[(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-メチル]-ベンズアミド(CAS RN 864731-61-3-USA Nフルラネル)である。

【0042】

別の実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、(Z)-4-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]-N-[(メトキシイミノ)メチル]-2-メチルベンズアミド(CAS RN 928789-76-8)である。

30

【0043】

別の実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、WO 2009/0080250に開示されている、4-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4H-イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-N-(チエタン-3-イル)ベンズアミド(CAS RN 1164267-94-0)である。

【0044】

別の実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、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)-エタノン(サロラナー)(CAS RN-1398609-39-6)である。

40

Clc1cc(F)c(Cl)cc1[C@H]2O[C@H](C3=CC=C4C(=C3)OC5C(=C4)N(C5)C(=O)CS(=O)(=O)C)N=C2

10

別の実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、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)-2-チオフェンカルボキサミド(INNロチラナー(Lotilaner))(CAS RN-1369852-71-0)である。

Cc1cc(C(=O)NCC(=O)NCC(F)(F)F)c(C2=CN(C2)c3ccc(Cl)c(Cl)c3)sc1

20

別の好ましい実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、WO 2 0 0 7 / 0 7 9 1 6 2 に開示の、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]-1-ナフタレンカルボキサミド(CAS RN 1 0 9 3 8 6 1-6 0-9、USAN-アフォキシレイナー)である。

30

別の実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、WO2010/070068に開示の、5-[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]-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]-2-チオフエンカルボキサミド(CAS RN1231754-09-8)である。

イソオキサゾリン化合物およびそれらの駆虫薬としての使用は、例えば米国特許出願US 2007/0066617号および国際特許出願WO 2005/085216、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068およびWO 2010/079077に記載されている。

40

本発明の方法（または使用）には、上記のそのようなイソオキサゾリン化合物のラセミ混合物、例えば、等量のエナンチオマーを用いることを含む。さらに、本発明の方法は、ラセミ混合物と比較して、式1の一つのエナンチオマーが豊富となっているイソオキサゾリン化合物を含む。さらには、そのようなイソオキサゾリン化合物の実質的に純粋なエナンチオマーも含まれる。

エナンチオマー的に豊富である場合、一方のエナンチオマーが他方のものより多い量で存在し、豊富度はエナンチオマー過剰（「e e」）の表現によって定義することができ、

50

これは、 $(2x - 1) - 100\%$ [xは混合物中の支配的なエナンチオマーのモル分率である。]と定義される(例えば、20%のeeは、エナンチオマー比60:40に相当する。)。好ましくは、本発明で使用する組成物は、より活性な異性体が少なくとも50%エナンチオマー過剰;より好ましくは少なくとも75%エナンチオマー過剰;さらにより好ましくは少なくとも90%エナンチオマー過剰;最も好ましくは少なくとも94%エナンチオマー過剰を有する。特に注目すべきは、より活性な異性体のエナンチオマー的に純粋な実施形態である。

【0051】

上記のイソオキサゾリン化合物は、追加のキラル中心を含むことができる。本発明の方法は、ラセミ混合物、ならびにそれら追加のキラル中心での豊富化および実質的に純粋な立体配置を含む。

10

【0052】

本明細書においてイソオキサゾリン化合物という場合、それは従来法によって製造されるエナンチオマー、塩および溶媒和物ならびにそのN-オキサイドを含む。

【0053】

「治療すること」または「治療する」または「治療」とは、動物に侵入する寄生生物の根絶または寄生生物の数の低減(既存の寄生生物を排除)のために、寄生性侵入を有する動物に化合物または組成物を付与または投与することを意図するものである。その効果は、例えば殺卵、殺幼虫、殺若虫、もしくは殺成体、またはそれらの組み合わせであることができる。その効果は、直接、すなわち直ちにもしくは例えば脱皮が起こる場合、ある程度の時間が経過した後に寄生生物を殺してまたはそれらの卵を破壊することで、または間接的に、例えば生まれる卵の数および/または孵化率を低下させて現れることができる。

20

【0054】

「有効量」とは、動物のニキビダニ属種(*Demodex* spp.)侵入を処置するのに、すなわち、全体もしくは部分的に、動物における寄生生物数を軽減もしくは低減し、および/または動物における寄生生物感染の発達を阻害するのに必要な上記イソオキサゾリン化合物の量または分量である。

【0055】

この量は、上記イソオキサゾリン化合物をそのような動物に投与する前および後の両方での動物での寄生生物数の観察または検出によって容易に検出され、例えば、寄生生物カウントは、最初の投与後、5%から約100%、好ましくは50%超、70%超、90%超、95%超、99%超、特別には100%低下する。

30

【0056】

好ましくは、有効量により、微視的治療が生じ、すなわち、好ましくはいくつかの時間点で取った冒された皮膚(好ましくは、最も重度に冒された領域の3から5個の剥離物)の深部皮膚剥離物に、ニキビダニ属種(*Demodex* spp.)ダニが全く存在しなくなる。

【0057】

全身性毛包虫症治療のための有効量によって追加的に、本願に記載の毛包虫症の臨床徴候が軽減または解消される。

40

【0058】

代表的には、イソオキサゾリン化合物の有効(用量)量は、1mg/kg処置動物体重から50mg/kg、または5mg/kgから45mg/kg、または10mg/kgから40mg/kg、または20から30mg/kgである。1実施形態において、有効用量は25mg/kgである。

【0059】

1実施形態において、有効量のイソオキサゾリン化合物の単一用量を、ニキビダニ属種(*Demodex* spp.)ダニに侵入された哺乳動物、特にイヌに投与する。

【0060】

1実施形態において、有効量のイソオキサゾリン化合物の単一用量を、全身性イヌ毛包

50

虫症と診断されているイヌに投与する。

【0061】

別の実施形態において、有効量のイソオキサゾリン化合物の2用量を、ニキビダニ属種 (Demodex spp.) ダニによって侵入された哺乳動物、特にイヌに投与する。

【0062】

1実施形態において、有効量のイソオキサゾリン化合物の2用量を、全身性イヌ毛包虫症と診断されたイヌに投与する。

【0063】

別の実施形態において、有効量のイソオキサゾリン化合物の3用量を、ニキビダニ属種 (Demodex spp.) ダニによって侵入された哺乳動物、特にイヌに投与する。

10

【0064】

1実施形態において、有効量のイソオキサゾリン化合物の3用量を、全身性イヌ毛包虫症と診断させたイヌに投与する。

【0065】

好ましいのは、イソオキサゾリン化合物の全身投与である。「全身投与」は、標的寄生生物の少なくとも一部が生息する場所から遠い部位での投与である。全身投与すると、イソオキサゾリン化合物の少なくとも一部が、動物被投与者の血流、他の体液（リンパ液）および／または組織（例えば、皮膚または脂肪組織）を介して標的寄生生物に達する。これは、寄生生物身体表面が直接イソオキサゾリン化合物に曝露される「接触活性」とは対照的である。代表的には、寄生生物が、動物被投与者の血液、他の体液および／または組織とともに全身投与されたイソオキサゾリンを摂取する。全身投与は、いくつかの形態で、例えば経口、非経口で、またはイソオキサゾリン化合物が経皮的に吸収される局所投与を介して達成することができる。

20

【0066】

一部の実施形態において、イソオキサゾリン化合物は、単位剤形、例えば軟もしくは硬カプセル、丸薬、粉剤、粒剤、錠剤（例えばチュアブル錠）、ペースト、液剤、懸濁液（水系もしくは非水系）、乳濁液（水中油型または油中水型）、エリキシル剤、シロップ、ボラス、ドレンチ、または動物被投与者の飼料もしくは飲料水を介して全身投与される。あるいは、経口投与は、動物被投与者の飼料もしくは飲料水を介して行うことができ、例えばそれは、動物被投与者の通常飼料中に十分に分散させたり、トップ・ドレッシング (top dressing) として使用したり、最終飼料に加えられるペレットや液体の形態であることができる。

30

【0067】

経口投与の一つの形態は、例えばチュアブル錠などのチュアブル組成物のような剤形である。式 (I) のイソオキサゾリン化合物を含むチュアブル錠の例は、WO 2013/150052 および WO 2013/150055 に記載されている。これらの文書の実施例で開示されているチュアブル錠の組成は、参照によって本明細書に組み込まれる。別のチュアブル錠が WO 2013/119442 に記載されている。

【0068】

「軟チュアブル組成物」または「軟チュアブル剤」と称される場合もある「チュアブル錠」の形態での経口動物薬組成物は通常、ある種の動物、特にネコおよびイヌ、好ましくはイヌに投与するのに便利であり、これら動物に動物薬を服用させるのに効果的に用いることができる。

40

【0069】

「チュアブル錠」、「軟チュアブル剤」または「軟チュアブル医薬品」は、室温で固体であり、経口投与後に動物が咀嚼するのに柔らかく、その製品は口中での咀嚼プロセスの間、いくらか可塑的な質感を有することから機能的に歯ごたえがある医薬単位用量を意味するものである。そのような軟チュアブル剤は、調理された小さい挽肉塊と同様の柔らかさを有する。チュアブル錠または軟チュアブル剤は、担体および他の非有効成分を含む。

【0070】

50

イソオキサゾリン化合物は、あるいは（またはさらに）、経皮製剤（すなわち、皮膚を通過する製剤）を用いて局所的に全身投与することができる。あるいは（またはさらに）、組成物を、粘膜を介して局所的に全身投与することができる。イソオキサゾリン組成物はあるいは（またはさらに）、筋肉注射、静脈注射、皮下注射、インプラント（例えば、皮下インプラント）、輸液、ボラスなどを介して非経口的に全身投与することができる。

【0071】

動物には、前記で定義のイソオキサゾリン化合物を、ニキビダニ侵入が抑制され、全身性毛包虫症の治療が奏功するまで1回、2回また3回投与することができる。1回の治療で、ニキビダニ属種（*Demodex* spp.）ダニに対して少なくとも4週間、8週間、12週間、16週間または20週間、または24週間、効果が提供される。

10

【0072】

概して、イソオキサゾリン化合物は、ニキビダニ属種（*Demodex* spp.）侵入があるか、毛包虫症治療を必要とする全ての動物種に投与することができる。

【0073】

製品の被投与者は、家畜動物、例えばヒツジ、ウシ、ブタ、ヤギ；またはコンパニオン・アニマル、例えばイヌ、ネコまたはウマであることができる。特に好ましくは、コンパニオン・アニマル、例えばイヌまたはネコ、特にイヌで使用する。

【0074】

本発明による使用によって抑制可能なニキビダニ属種（*Demodex* spp.）ダニは、例えばデモデクス・カニス（*Demodex canis*）、デモデクス・インジャイ（*Demodex injai*）、デモデクス・コルネイ（*Demodex cornei*）、デモデクス・カチ（*Demodex. cati*）、デモデクス・ガトイ（*Demodex gato i*）、デモデクス・ボビス（*Demodex bovis*）、デモデクス・オビス（*Demodex ov is*）、デモデクス・カブラエ（*Demodex caprae*）、デモデクス・アリエス（*Demodex aries*）である。

20

【0075】

「ニキビダニ侵入」とは、動物に対する害のリスクを起こす数での寄生生物の存在を指す。

【0076】

本願で記載のイソオキサゾリン化合物を用いることで、所望の効果を達するのに必要なのは、化合物を1回（または使用されるイソオキサゾリン化合物に応じて最大2回もしくは3回）投与することであるので、先行技術の欠点を回避することができる。

30

【0077】

毛包虫症は、存在するダニについて顕微鏡を用いて分析される臨床評価および深部皮膚剥離物によって診断される。限局性疾患の5以上の箇所が認められるか、足毛包虫症が2以上の足で認められる場合、または全身領域が関与している場合、毛包虫症は全身性と考えられる。毛包虫症は、若年性（18ヶ月齢までのイヌ）、成人発症型（既往歴がない4歳を超えるイヌ）、または慢性的全身性（少なくとも6ヶ月間持続する疾患）と分類することもできる。

【0078】

使用される具体的なイソオキサゾリン化合物に応じて、投与によって、毛包虫症を引き起こす動物に存在するニキビダニ属種（*Demodex* spp.）ダニを完全に阻害または殺害することができる。好ましくは、イソオキサゾリン化合物を投与することで微視的な治癒、すなわちニキビダニ（卵、幼虫、若虫および成虫）の全くない複数の皮膚剥離物を得ることができる。好ましくは、微視的治癒を行うのに1回の投与のみが必要である場合である。

40

【0079】

イソオキサゾリン化合物、例えばフルララネルの投与は、毛包虫症の臨床徴候を軽減することができ、好ましくは皮膚科徴候、例えば皮膚病変、例えば紅斑、円柱、膿疱、鱗屑および痂皮、滲出、潰瘍化および脱毛症に至る脱毛のうちの少なくとも一つが、治療前ま

50

たは治療なしの場合の状況と比較して大幅に軽減される。

【0080】

イソオキサゾリン化合物、例えばフルララネルの投与により、対症療法（例えば、抗生物質または防腐剤）とともに、全身性リンパ節腫脹、嗜眠、および発熱などの全身症状の出現を治癒することができる。

【0081】

イヌ全身性毛包虫症の治療ではほとんどの場合、補助療法が必要である。本発明によるイソオキサゾリン化合物による有効な殺ダニ療法に加えて、同時細菌皮膚感染、内部寄生虫および既存の基礎全身疾患の治療が、成功裏な治療として意図されよう。

【0082】

本願に記載のイソオキサゾリン化合物は、通常、全身性毛包虫症に関連する二次細菌皮膚感染膿皮を抑制するために、好適な抗生物質と同時に使用することができる。表層膿皮は、経口抗生物質または局所抗生物質で治療され得る。ある場合では、過酸化ベンゾイルまたはクロルヘキシジンに基づくシャンプーによる局所治療が、細菌二次感染を抑制する上で有用であろう。

【0083】

実施例

イヌにおける全身性毛包虫症に対する、局所塗布 *Advocate*（登録商標）（10%イミダクロプリド／2.5%モキシデクチン）と比較した経口投与フルララネル（*Bravecto*（登録商標）チュアブル錠として、13.64%フルララネル）の効力

方法

試験準備

本試験は、群間比較の、盲験、ランダム、単一施設および陽性対照効力試験として設計した。単回でチュアブル錠として投与される *Bravecto*（登録商標）が被験製品であり、28日間隔（製品ラベルに従って）で3回投与される *Advocate*（登録商標）を陽性対照として含めた。

【0084】

試験系は個々のイヌであった。全身性毛包虫症の臨床徴候、例えば紅斑、脱毛、面皰壞死、毛包円柱および痂皮を有するイヌを、飼い主からの同意を得て試験に登録し、動物期が完了したら飼い主に返した。

【0085】

本試験に参加したイヌは、ほとんどが雑種であり、両性あり、12ヶ月齢より大きく、体重は3.5から13.7kgであり、全身性毛包虫症の臨床徴候を除いては、イヌは健康であり、確認できた限りにおいて、イヌは、試験参加前少なくとも12週間にわたり、糖質コルチコイドや殺ダニ効果のある製品による治療を受けていなかった。別の参加要件は、治療前に行った深部皮膚剥離物がニキビダニ属種（*Demodex spp.*）ダニに関して陽性でなければならないというものであった。

【0086】

イヌ16頭（雄7頭および雌9頭）を、個々の治療前ダニカウントが少なくなる順で性別内で等級分けして試験に参加させ、二つの等しい群に割り付けた。各イヌは、屋内／屋外囲い場で試験期間にわたり個別に飼育し、動物間の接触はさせず、飼料製造者の推奨に従って1日1回給餌した。飲用水道水を自由に摂取させた。

【0087】

各イヌは、治療前の少なくとも14日間、飼育室および維持条件に馴致させた。予防措置として、全てのイヌを、第14日、-1日、13日および27日に膿皮処置するのに適した抗生物質（セフォベシン）で皮下処置した。さらに、第14日および第27日に、各イヌについて、鎮静後に深部皮膚生検を行った。その生検により、第14日で各群のイヌ2頭に滲出性膿皮が存在し、第27日までにそれが消失したことが示された。両方の場合で全てのイヌにおいて、慢性皮膚炎、上皮肥厚症および角質増殖があり、変化しなかった。第27日の生検では炎症細胞も細菌も認められず、抗菌療法は中止した。馴致中

10

20

30

40

50

2 回（第－1 4 日および第－1 日）および処置後第 2 7 / 2 8 日、5 6 日および 8 4 日に、各イヌを獣医師が臨床的に調べた。

【0088】

治療のための用量を計算するため、皮膚剥離物のために鎮静剤を使用するため、そして試験期間を通じて体重を記録するために、第－2 日、1 3 日、2 7 日、4 1 日、5 5 日、6 9 日および 8 4 日に校正・検証された電子秤で、イヌの体重を量った。全試験期間を通じて、全身の健康観察を 1 日 1 回行った。

【0089】

処置

第 0 日に、一方の群のイヌを、2 5 m g / k g の最小用量および処置から 1 2 週間にわたる効力を得るために、イヌの個々の体重に基づいて B r a v e c t o（登録商標）チュアブル錠で 1 回経口処置した。チュアブル錠は、飼料を与えてから 2 0（±1 0）分後に、口腔後方で舌の上に乗せることで飲み込ませることによって投与した。

【0090】

さらに第 0 日に、市販の A d v o c a t e（登録商標）を、製品ラベルに従って他方の群のイヌ（陽性対照）に局所投与した。A d v o c a t e（登録商標）には 2 8 日間の効力期間があるため、これらのイヌには第 2 8 日および第 5 6 日に再度の処置を行った。立位のイヌを用い、皮膚が見えるまで外被を分け、A d v o c a t e（登録商標）を皮膚に直接投与した。

【0091】

両方の処置群を、処置前および最後の動物の処置から 4 時間にわたり再度 1 時間ごとに可能な有害事象について観察した。処置後観察を行う人員には、処置に関して知らせなかった。

【0092】

ダニ評価

第－4 日、2 8 日、5 6 日および 8 4 日に、各イヌについて 5 ヶ所から、ニキビダニ属種（D e m o d e x s p p .）ダニの存在について立体顕微鏡下に深部皮膚剥離（約 4 c m²）を行った。第 2 8 日および第 5 6 日に、A d v o c a t e（登録商標）で処置したイヌの皮膚剥離を行ってから、第 2 および第 3 の処置をそれぞれ行った。その後の各検査で、同じ部位および／または新たな病変の部位を掻き取った。

【0093】

各イヌについての毛包虫症病変の臨床徴候および範囲を、皮膚剥離を行った日に評価し、標準化された書式で記録した。各イヌについて、次のパラメータ：紅斑を示す身体面積；円柱、鱗屑および痂皮によって覆われた身体面積；脱毛のある身体面積（1＝体毛のわずかな薄化；2＝顕著な脱毛；3＝体毛なし）を評価し、輪郭でスケッチした（左側および右側）。各イヌについて、第－4 日およびその後は処置から 8 4 日まで月に約 1 回の間隔で、病変の範囲およびそれらの解消を示すカラー写真を撮った。1 2 週間の試験期間前後で被毛を比較し、体毛再成長の半定量的評価を行った。

【0094】

効力評価

本試験での主たる評価変数は、処置後の皮膚剥離物（未成熟および成体生存ダニを合わせたもの）でカウントされたダニの数の減少であった。

【0095】

効力を、アボットの式により、幾何平均を用いて計算した。

【0096】

$$\text{効力 (\%)} = (M_{pre} - M_{post}) / M_{pre} \times 100$$

式中、M_{pre} は処置前ダニカウントの平均数であり、M_{post} は処置後ダニカウントの平均数である。

【0097】

さらに、ダニ（カウント＋1）データに関する対数変換後の治療効果について、A N O

10

20

30

40

50

V A (S A Sにおける P r o c G L M法)を用いて群間比較を行った。

【0098】

A d v o c a t e (登録商標)処置したイヌ1頭を、悪性リンパ腫のために第59日に試験から除外した。第59日に試験から除外される前の第56日までのこのイヌに関する結果は、A d v o c a t e (登録商標)処置した群中の他のイヌの結果とともに含めた。

【0099】

結果

いずれのイヌにおいても、B r a v e c t o (登録商標)チュアブル錠による経口処置またはA d v o c a t e (登録商標)による局所処置に関係すると考えられる有害事象は全く認められなかった。

【0100】

B r a v e c t o (登録商標)チュアブル錠による処置によって、皮膚剥離物に存在する平均ダニ数に第28日で99.8%の減少、処置後第56日および第84日に100%の減少となった。A d v o c a t e (登録商標)による処置によって、皮膚剥離物に存在する平均ダニ数に第28日で98.0%の減少、第56日で96.4%の減少、第84日で94.7%の減少となった。A d v o c a t e (登録商標)処置イヌと比較して、B r a v e c t o (登録商標)処置イヌで、統計的に有意に($P \leq 0.05$)少ないダニが認められた(表1)。

【0101】

表1：B r a v e c t o (登録商標)で1回経口処置したイヌ、またはA d v o c a t e (登録商標)で28日間隔で3回局所処置したイヌのニキビダニ属種(D e m o d e x s p p.)ダニカウントにおける幾何平均減少

【表3】

試験日	試験群	Bravecto (登録商標)	Advocate (登録商標)	p値
-4	平均 ^a ダニカウント(n)	447.0	509.4/478.6 ^b	Na ^c
	カウント範囲(n)	41-1740	79-2724	
28	平均 ^a ダニカウント(n)	0.8	10.0	
	カウント範囲(n)	0-14	0-496	
	効力(%)	99.8	98.0	0.0917
56	平均 ^a ダニカウント(n)	0.0	18.5	
	カウント範囲(n)	Na ^c	0-115	
	効力(%)	100.0	96.4	<0.0001
84	平均 ^a ダニカウント(n)	0.0	25.6	
	カウント範囲(n)	Na ^c	0-286	
	効力(%)	100.0	94.7	0.0020

^a 幾何平均

^b 第59日に屠殺したイヌ1頭を含めずに計算したダニカウント

^c 該当なし

10

20

30

40

50

【0102】

Bravecto（登録商標）チュアブル錠で1回経口処置されたイヌでの紅斑の罹患率は、処置前第-4日でイヌの62.5%から処置開始後12週でイヌの12.5%まで低下した。

【0103】

痂皮、円柱または鱗屑の罹患率は、処置前の100%から処置開始後12週での12.5%まで低下した。

【0104】

比較すると、Advocate（登録商標）で28日間隔で3回処置されたイヌでの紅斑の罹患率は87.5%から0%に低下し、痂皮、円柱および鱗屑の罹患率は100%から42.9%に低下した（表2）。

10

【0105】

表2. Bravecto（登録商標）またはAdvocate（登録商標）で処置した後の全身性毛包虫症のあるイヌにおける皮膚変化の罹患率低下

【表4】

Bravecto®: 処置前後日数での病変の罹患率 ^a				
(イヌの数/群当たりのイヌの数)				
臨床症状	第-4日	第28日	第56日	第84日
紅斑	62.5% (5/8)	37.5% (3/8)	12.5% (1/8)	12.5% (1/8)
皮、円柱または鱗屑	100% (8/8)	62.5% (5/8)	62.5% (5/8)	12.5% (1/8)
Advocate®: 処置前後日数での病変の罹患率 ^b				
(イヌの数/群当たりのイヌの数)				
臨床症状	第-4日	第28日	第56日	第84日
紅斑	87.5% (7/8)	50% (4/8)	0% (0/8)	0% (0/7) ^c
皮、円柱または鱗屑	100% (8/8)	100% (8/8)	37.5% (3/8)	42.9% (3/7) ^c

20

30

^a イヌを、第0日に1回経口で処置した。

^b イヌを、第0日、第28日およびやはり第56日に局所処置した。
処置前に皮膚評価を行った。

^c 第59日に屠殺したイヌ1頭を除いて計算したダニカウント。

【0106】

処置前の体毛によって覆われた身体面積の割合と比較した体毛再成長を表3にまとめている。処置開始から56日および84日までに、両方の群における大半のイヌでの体毛再成長は、処置前評価と比較してイヌの被毛を90%超えた。

40

【0107】

表3. Bravecto（登録商標）またはAdvocate（登録商標）による処置後の全身性毛包虫症のあるイヌでの体毛再成長

【表 5】

試験日	体毛再成長評点：発生頻度					
	Bravecto® ^a (イヌの数/群当たりのイヌの数)			Advocate® ^b (イヌの数/群当たりのイヌの数)		
	1 (0-50%)	2 (50-90%)	3 (>90%)	1 (0-50%)	2 (50-90%)	3 (>90%)
28	3/8	1/8	4/8	6/8	1/8	1/8
56	0/8	1/8	7/8	0/8	1/8	7/8
84	0/8	1/8	7/8	0/7 ^c	1/7 ^c	6/7 ^c

^a イヌを、第0日に1回経口で処置した。

^b イヌを、第0日、第28日およびやはり第56日に局所処置した。
処置前に皮膚評価を行った。

^c 第59日に屠殺したイヌ1頭を除いて計算したダニカウント。

【0108】

あらゆるイヌの体重は、試験期間中に両方の群で同様に増加した。

【0109】

結論

Bravecto（登録商標）（13.64%フルラネル）チュアブル錠の単回経口投与は、全身性毛包虫症に対して非常に有効であり、処置から第56日および第84日でダニは全く検出できなかった。比較すると、28日間隔で3回投与したAdvocate（登録商標）（10%イミダクロプリド／2.5%モキシデクチン）も全身性毛包虫症に対しては非常に有効であるが、ほとんどのイヌが全ての評価時点でなおダニを有していた。両方の処置により、最初の処置から12週で、皮膚病変の顕著な低下および体毛成長増加が得られた。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/080744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/42 A61K31/422 A61P33/14
ADD.

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/024541 A2 (INTERVET INT BV [NL]; HECKEROTH ANJA REGINA [DE]; LUTZ JUERGEN [DE]; M) 26 February 2009 (2009-02-26) claims 1-17, 20-23 paragraphs [0004], [0183] - [0190], [0194] - [0199] -----	1-15
X	US 2013/065846 A1 (SOLL MARK D [US] ET AL) 14 March 2013 (2013-03-14) sentence 18; examples 4, 6-8 claims 1-3, 17-21 paragraphs [0327], [0330] - [0332], [0335], [0343] ----- -/--	1,3-10, 12-15

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2016

Date of mailing of the international search report

29/02/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/080744

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/203692 A1 (SOLL MARK DAVID [US] ET AL) 8 August 2013 (2013-08-08) paragraphs [0026] - [0028], [0349], [0354]; examples 2-12 claims 1-3, 20-25 -----	1,3-10, 12-15
X	WO 2010/070068 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NANCHEN STEVE [CH]; GAUVRY NOELLE [FR]; GOEBEL THOMA) 24 June 2010 (2010-06-24) claims 1-23 demodex canis mites; page 25 page 30, line 12 - page 32, line 15 -----	1,3-10, 12-15
X,P	WO 2015/091898 A1 (INTERVET INT BV [NL]; INTERVET INC [US]) 25 June 2015 (2015-06-25) claims 1-15 page 18, line 16 - page 20, line 11 -----	1-15
X,P	JOSEPHUS J FOURIE ET AL: "Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate?) against generalized demodicosis in dogs", PARASITES & VECTORS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 8, no. 1, 28 March 2015 (2015-03-28), page 187, XP021215611, ISSN: 1756-3305, DOI: 10.1186/S13071-015-0775-8 the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/080744

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009024541 A2	26-02-2009	AU 2008290581 A1	26-02-2009
		CA 2694919 A1	26-02-2009
		CN 101778566 A	14-07-2010
		CN 103705509 A	09-04-2014
		DK 2190289 T3	29-07-2013
		EP 2190289 A2	02-06-2010
		EP 2545777 A1	16-01-2013
		ES 2417157 T3	06-08-2013
		HK 1143037 A1	11-10-2013
		JP 5411135 B2	12-02-2014
		JP 2010536733 A	02-12-2010
		JP 2014097982 A	29-05-2014
		KR 20100057066 A	28-05-2010
		NZ 583045 A	29-06-2012
		NZ 599797 A	30-08-2013
		PT 2190289 E	22-08-2013
		RU 2010109901 A	27-09-2011
		RU 2013107094 A	27-08-2014
		TW 200924649 A	16-06-2009
		US 2011059988 A1	10-03-2011
		US 2015111936 A1	23-04-2015
		WO 2009024541 A2	26-02-2009
US 2013065846 A1	14-03-2013	AR 087838 A1	23-04-2014
		AU 2012308776 A1	03-04-2014
		CA 2848317 A1	21-03-2013
		CL 2014000601 A1	10-10-2014
		CN 103957701 A	30-07-2014
		CO 6910187 A2	31-03-2014
		CR 20140117 A	12-06-2014
		EA 201400340 A1	29-08-2014
		EP 2755473 A1	23-07-2014
		JP 2014527081 A	09-10-2014
		KR 20140061530 A	21-05-2014
		MA 35431 B1	01-09-2014
		NZ 622466 A	30-10-2015
		PE 22922014 A1	10-01-2015
		SG 11201400558Y A	28-04-2014
		TW 201317219 A	01-05-2013
		US 2013065846 A1	14-03-2013
		WO 2013039948 A1	21-03-2013
US 2013203692 A1	08-08-2013	AR 089910 A1	01-10-2014
		AU 2013217633 A1	21-08-2014
		CA 2863498 A1	15-08-2013
		CL 2014002087 A1	10-10-2014
		CL 2014003509 A1	17-04-2015
		CN 104168900 A	26-11-2014
		CO 7061080 A2	19-09-2014
		CR 20140369 A	05-11-2014
		DE 112013000869 T5	16-10-2014
		DO P2014000181 A	27-02-2015
		EA 201400878 A1	30-12-2014
		EP 2811998 A1	17-12-2014
		ES 2515015 A2	28-10-2014
		GB 2514951 A	10-12-2014
		HK 1199708 A1	17-07-2015
		HR P20140841 A2	19-06-2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/080744

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		KR 20140129145 A	06-11-2014	
		MA 35923 B1	01-12-2014	
		MD 20140093 A2	28-02-2015	
		PE 19072014 A1	13-12-2014	
		PH 12014501739 A1	10-11-2014	
		SE 1450995 A1	27-08-2014	
		SG 11201404595T A	26-09-2014	
		TW 201336495 A	16-09-2013	
		US 2013203692 A1	08-08-2013	
		US 2015164864 A1	18-06-2015	
		UY 34617 A	30-09-2013	
		WO 2013119442 A1	15-08-2013	

WO 2010070068	A2	24-06-2010	AR 074790 A1	09-02-2011
			AU 2009327079 A1	24-06-2010
			BR P10923009 A2	11-08-2015
			CA 2747354 A1	24-06-2010
			CN 102256971 A	23-11-2011
			CO 6341475 A2	21-11-2011
			DK 2379537 T3	17-12-2012
			EP 2379537 A2	26-10-2011
			ES 2395704 T3	14-02-2013
			JP 5608676 B2	15-10-2014
			JP 2012512838 A	07-06-2012
			NZ 593135 A	26-04-2013
			PT 2379537 E	27-12-2012
			TW 201024289 A	01-07-2010
			US 2011245239 A1	06-10-2011
			US 2013131053 A1	23-05-2013
			US 2014120147 A1	01-05-2014
			WO 2010070068 A2	24-06-2010

WO 2015091898	A1	25-06-2015	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 ウィリアムズ, ハイケ
ドイツ国、デー 5 5 2 7 0・シュヴァベンハイム、ツアー・プロープスタイ・1

(72)発明者 ヘクロス, アンニャ・レジーナ
ドイツ国、デー 5 5 2 7 0・シュヴァベンハイム、ツアー・プロープスタイ・1

(72)発明者 テンツラー, ヤニーナ
ドイツ国、デー 5 5 2 7 0・シュヴァベンハイム、ツアー・プロープスタイ

(72)発明者 フルネ, レジス・ジョエル・アラン
フランス国、4 9 0 7 1・ポークーゼ・セデックス、セーエス・6 7 1 3 1・アンジェ・テクノポール、リュ・オリヴィエ・ドゥ・セール・7

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE02 FA07 FA16 FB01 FC01
4C086 AA01 AA02 BC67 MA01 MA04 MA52 MA63 MA66 NA14 ZB37
ZC61