

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6125034号
(P6125034)

(45) 発行日 平成29年5月10日 (2017. 5. 10)

(24) 登録日 平成29年4月14日 (2017. 4. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/53	(2006. 01)	A 6 1 K 31/53	ZMD
A 6 1 K 33/26	(2006. 01)	A 6 1 K 33/26	
A 6 1 K 9/10	(2006. 01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/08	(2006. 01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 33/02	(2006. 01)	A 6 1 P 33/02	1 7 1

請求項の数 15 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-546022 (P2015-546022)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月6日 (2013. 12. 6)
 (65) 公表番号 特表2016-501252 (P2016-501252A)
 (43) 公表日 平成28年1月18日 (2016. 1. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/075755
 (87) 国際公開番号 W02014/086958
 (87) 国際公開日 平成26年6月12日 (2014. 6. 12)
 審査請求日 平成27年8月5日 (2015. 8. 5)
 (31) 優先権主張番号 12306546.8
 (32) 優先日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 513024281
 セヴァ サンテ アニマレ
 CEVA SANTE ANIMALE
 フランス国 エフ-33500 リブルヌ
 アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエー
 ル 10
 (74) 代理人 100121728
 弁理士 井関 勝守
 (74) 代理人 100165803
 弁理士 金子 修平
 (72) 発明者 カレンビ, ハマディ
 フランス国 エフ-33500 リブルヌ
 アンパス・デュ・クロー・デュギ 4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアジンを用いた新規処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非ヒト動物の感染症の予防的処置に用いられるためのトルトラズリル及び鉄剤を含む組成物であって、

筋肉内又は皮下注射により投与されるための組成物。

【請求項 2】

単回注射により前記非ヒト動物に投与されるための請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

非ヒト哺乳動物の首若しくは耳の後ろ、又はトリの胸骨に隣接する筋肉に筋肉内注射することにより投与されるための請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記非ヒト動物の体重 1 k g 当たり 1 m g ~ 6 0 m g で投与されるためのトルトラズリルを含む請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記非ヒト動物の体重 1 k g 当たり 1 0 m g ~ 3 0 m g で投与されるためのトルトラズリルを含む請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

抗生物質、駆虫剤、エンデクトサイド、抗炎症剤、ビタミン、及び / 又はミネラルから選択される 1 つ又はそれ以上の追加的活性剤を含む請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

【請求項 7】

前記鉄剤は、鉄複合体である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記トルトラズリル及び鉄剤は、共に筋肉内又は皮下注射されるために同一の剤形で組み合わされている請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記剤形は懸濁液である請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記非ヒト動物は、ブタ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ又はトリから選択される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 11】

前記非ヒト動物における原虫感染症の予防的処置に用いられるための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

ブタのコクシジウム病の予防的処置に用いられるための請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

非ヒト動物の感染症の予防的処置に用いられるための組成物であって、
1 mg ~ 60 mg のトルトラズリルと、鉄複合体とを含み懸濁液であり、前記非ヒト動物に筋肉内注射で投与されるための組成物。

20

【請求項 14】

前記鉄複合体は、 β -オキシ水酸化鉄及びデキストラングルコヘプトン酸の水性コロイド溶液である請求項 7 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記非ヒト動物は、子ブタ又は子ウシである請求項 13 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非ヒト動物の新規のトリアジンに基づく処置に関する。また、本発明は、筋肉内又は皮下注射によるトリアジン化合物を用いた非ヒト動物の予防処置の改良方法に関する。本発明では、原虫による疾病等の感染症の予防のために、クラズリル、ジクラズリル、レトラズリル、スラズリル、トルトラズリル等の種々のトリアジン、並びにトルトラズリルスルホキシド及びトルトラズリルスルホン（例えばポナズリル）等のそれらの活性代謝物が、ブタ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ又はトリ等の種々の非ヒト動物に用いられ得る。

30

【背景技術】

【0002】

トリアジンは、一般に、種々の疾病に対する非ヒト動物の処置のために獣医産業において用いられる。トリアジンは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方を阻害し、コクシジウム等の原虫を阻害する薬効範囲が広い抗菌剤である。トルトラズリル及びポナズリル等のトリアジンは、例えばアイメリア又はイソスポーラ等の原虫により引き起こされる寄生虫的感染症であるコクシジウム病を予防する承認された薬剤である。トリアジンは、例えばトキソプラズマ、クリプトスポリジウム又はサルコシスチスといった他の寄生原虫に対しても有効である。

40

【0003】

トリアジンは、経口で非ヒト動物に本質的に投与される。

【0004】

これに関して、EP116175は、経口投与のためのトリアジンの水溶性溶液を開示する。DE19603954は、経口投与用のトリアジン粒剤を提示し、DE19824483は、経口で提供される半固体製剤に関する。

50

【 0 0 0 5 】

EP2164496は、トリアジン - 鉄複合製剤に関する。そのトリアジン化合物は、懸濁液として経口で投与される。

【 0 0 0 6 】

しかしながら、経口投与は欠点を示す。実際に、経口投与は、各非ヒト動物に投与される用量の厳密な調整を妨げる。また、経口投与は、注射により与えられる他の処置（例えば抗生物質、抗炎症剤、駆虫剤、エンデクトサイド、ミネラル又はビタミン）と組み合わせることができず、従って、非ヒト動物の更なる処置を必要とする。

【 0 0 0 7 】

経皮的適用によるトリアジンの投与は、US2010/0179151に提示されている。US2010/0179151に提示されるような経皮的適用は、皮膚に適用され、受動的な経皮吸収により取り込まれるのに適する剤形を含む。また、そのような投与経路では、各非ヒト動物に投与される用量の厳密な調整ができない。また、経皮投与は、注射により与えられる他の処置（例えば抗生物質、抗炎症剤、駆虫剤、エンデクトサイド、鉄等のミネラル又はビタミン）と組み合わせることができない。

【 0 0 0 8 】

WO01/26660及びUS6,465,460は、トリアジン化合物のナトリウム塩、及び経口又は非経口投与のための組成物に関する。この特許によると、そのナトリウム塩は、化合物のより低い用量での使用を可能とする。種々の投与経路が言及されているが、実施例の項の全てにおいては、静脈内及び経口投与に限定されている。さらに、その特許では、いくつかの投与及び/又は徐放性用量が適切な血中レベルを維持するために必要とされる。特に、その特許は、数日間にわたって投与されることが必要であり、開始用量及び複数の維持用量を提示する。

【 0 0 0 9 】

種々の経路（例えば経皮投与）における予備的研究にもかかわらず、経口投与は、特に若い非ヒト動物において最も適切な薬物動態プロファイルを示すと信じられているため、現在、未だ好ましいとされている。特に、経口投与は、かなりの操作を必要とし、厳密な用量調整ができないが、トリアジン化合物の適切な生物学的利用能及び治療効果を確保すると信じられている。

【 0 0 1 0 】

今般、トリアジンが筋肉内又は皮下注射により投与され得ることが発見された。驚くことに、発明者らは、完全な活性がトリアジンの単回筋肉内注射を用いて達成できること、及びそのような投与が、特にコクシジウム等の原虫により引き起こされる感染症に対して非ヒト動物を保護するための活性剤の必要な有効血漿レベルを与えて且つ維持することを発見した。トルトラズリルの特定の場合において、今般、筋肉内投与はトルトラズリル自体の薬物動態プロファイルを変更するが、そのような投与はその活性代謝物であるトルトラズリルスルホンの薬物動態プロファイルの最適化を引き起こすことが驚くべきことに発見された。従って、本発明は、非ヒト動物の成長の極めて早い段階であってもトリアジンの有効な投与を可能とし、注射により投与される抗生物質、抗炎症剤、駆虫剤、エンデクトサイド、ミネラル又はビタミン等の他の薬剤とさらに組み合わせられ得る。

【発明の概要】

【 0 0 1 1 】

本発明の対象は、非ヒト動物の予防的処置に用いられるためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は筋肉内又は皮下注射により投与される。

【 0 0 1 2 】

本発明の他の対象は、非ヒト動物における感染症の予防に用いられるためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は筋肉内又は皮下注射により投与される。

【 0 0 1 3 】

本発明の他の対象は、非ヒト動物における感染症の予防的処置又は保護のための方法であり、その方法は有効量のトリアジンを含む組成物を非ヒト動物に筋肉内又は皮下注射す

10

20

30

40

50

ることを含む。

【0014】

本発明の他の対象は、非ヒト動物にトリアジンを投与する方法であり、その方法はトリアジンを含む組成物を非ヒト動物に筋肉内又は皮下注射することを含む。

【0015】

本発明の組成物は、非ヒト動物に単回注射により投与されることがより好ましい。

【0016】

本発明の好ましい実施形態は、以下のトリアジンのうちの1つの使用を含む：

- 例えばクラズリル、ジクラズリル、レトラズリル及びスラズリル等の1, 2, 4 - トリアジンジオンの誘導体；又は
- 例えばトルトラズリル、トルラズリルスルホキシド、トルトラズリルスルホン（例えばボナズリル）等の1, 3, 5 - トリアジントリオンの誘導体。

10

【0017】

その組成物は、単回、一群的、分離的又は連続的筋肉内又は皮下注射のために、抗生物質、駆虫剤、エンデクトサイド、抗炎症剤等の活性剤、及び/又はビタミン、及び/又はミネラルをさらに含み得る。

【0018】

好ましくは、トリアジン及び他の薬剤は、単回筋肉内又は皮下注射のための同一の剤形で組み合わせられる。

【0019】

20

本発明は、非ヒト動物における感染症、好ましくは原虫感染症、より好ましくは血液の感染症（バベシア症、肉孢子虫症又はトキソプラズマ病等）又は消化管の感染症（コクシジウム病）の予防的処置に用いられ得る。

【0020】

本発明は、ブタ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ又はトリ等の感染症の予防に特に適する。それは、新生児から10日齢の非ヒト動物等の成体又は若い非ヒト動物に用いられ得る。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】処置された子ブタ及び処置されていない子ブタの反応スコアを示し、G1は20 mg / kg（体重）（0.4 ml / kg）で筋肉内注射したものであり、G2は40 mg / kg（体重）（1.2 ml / kg）で筋肉内注射したものである。

30

【図2】処置された子ブタ及び処置されていない子ブタの平均体重増加を示し、G1は20 mg / kg（体重）（0.4 ml / kg）で筋肉内注射したものであり、G2は40 mg / kg（体重）（1.2 ml / kg）で筋肉内注射したものであり、G3は20 mg / kg（体重）（0.4 ml / kg）で経口投与したものであり、G4は処置をしていないコントロールである。

【図3】処置された子ブタ及び処置されていない子ブタの糞便の硬さを示す。

【図4】処置された子ブタ及び処置されていない子ブタの体重の変化を示し、グループ1は20 mg / kg（体重）で筋肉内注射したものであり、グループ2は40 mg / kg（体重）で筋肉内注射したものであり、グループ3は20 mg / kg（体重）で経口投与したものであり、グループ4は処置をしていないコントロールである。

40

【図5】トルトラズリル及びトルトラズリル - スルホンの平均PKプロファイルを示し、（A）はトラズリルを20 mg / kg（体重）で筋肉内注射したものであり、（B）はトラズリルを40 mg / kg（体重）で筋肉内注射したものであり、（C）はトラズリルを20 mg / kg（体重）で経口投与したものである。

【図6】トリアジン化合物の構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明は、トリアジン化合物を用いた非ヒト動物の処置のための新規化合物及び方法である。本発明は、筋肉内又は皮下のトリアジン及びその使用に広く関連する。一態様にお

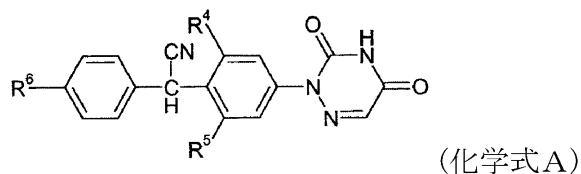
50

いて、本発明は、非ヒト動物にトリアジン単独で、又は更なる活性剤と組み合わせて投与するための新規方法である。本発明は、トリアジンの筋肉内又は皮下注射を用いて非ヒト動物の予防的処置をするための方法に関する。

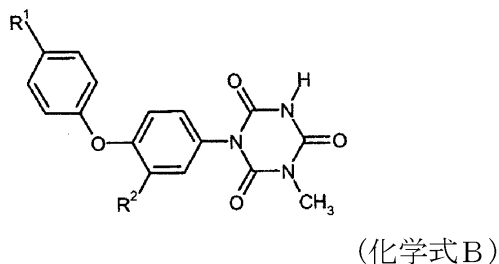
【 0 0 2 3 】

(トリアジン化合物)

「トリアジン」の用語は、特にコクシジウムの感染に対する活性物質の周知の分類を意味する。本発明の方法又は組成物に用いるための典型的なトリアジンは、所定の純度を有する以下の化学式 A 又は B の化合物であり、好ましくは少なくとも 90% の純度を有する、また、その塩、エステル、ラセミ体、異性体、プロドラッグである。



【 0 0 2 4 】



【 0 0 2 5 】

式中、 R^1 は $R^3 - SO_2 -$ 又は $-S-$ であり、
 R^2 はアルキル、アルコキシ、ハロゲン又は $SO_2N(CH_3)_2$
 R^3 はハロアルキルであり、
 R^4 及び R^5 は互いに独立して水素又は Cl 原子であり、
 R^6 はフッ素又は塩素である。

【 0 0 2 6 】

トリアジン化合物は、より好ましくはトリアジンジオン (化学式 A) 及びトリアジントリオン (化学式 B) を含む。トリアジンジオンの例は、以下のものに限定されないが、クラズリル (化学式 A において R^4 は Cl、 R^5 は H、 R^6 は Cl である)、ジクラズリル (化学式 A において R^4 は Cl、 R^5 は Cl、 R^6 は Cl である) 又はレトラズリル (化学式 A において R^4 は Cl、 R^5 は Cl、 R^6 は F である) を含む。好ましい 1, 2, 4-トリアジンジオンはジクラズリル及びスラズリルである。

【 0 0 2 7 】

本発明において用いられるトリアジンは、より好ましくは、化学式 B のトリアジントリオンであり、さらに好ましくは、 R^2 は C1 ~ C4 アルキル又はアルコキシ基 (例えばメチル、エチル又は n-プロピル) であり、 R^3 は C1 ~ C3 ペルフルオロアルキル基 (例えばトリフルオロメチル) である。

【 0 0 2 8 】

本発明の特定の最も好ましいトリアジンは、トルトラズリル (化学式 B において $R^1 = R^3 - S -$ 、 $R^2 = CH_3$ 、 $R^3 = CF_3$) 及びボナズリル (化学式 B において $R^1 = R^3 - SO_2 -$ 、 $R^2 = CH_3$ 、 $R^3 = CF_3$) である。

【 0 0 2 9 】

トルトラズリル (1-メチル-3-[3-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)チオ)フェノキシ

10

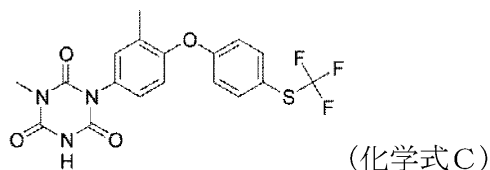
20

30

40

50

ル]フェニル]-1,3,5-トリアジン(1H,3H,5H)-2,4,6-トリオン)は、経口投与によるコクシジウム病の予防及び治療のためにブタ、ヒツジ、ウシ及びトリに広く用いられる。それは、Cevazuril又はBaycox(登録商標)として一般に購入される。トルトラズリルの調製の方法は、US 4,219,552、US 5,219,853、EP 0 201 030及びEP 0 879 057等の種々の特許公報に開示されている。トルトラズリルの化学的構造は、以下の化学式(C)に示される：



10

【0030】

本発明において用いるためのトリアジン化合物の化学的構造の更なる例は、図6に示される。

【0031】

本発明で定義されるようなトリアジンは、例えばナトリウム塩等のトリアジンの塩を含む。

【0032】

(処置)

本発明において、処置の用語は、特に、病気に対する非ヒト動物の予防的処置を含む。病気に対する非ヒト動物の予防的処置は、非ヒト動物が病気の病原体(例えば病原菌、ウイルス、原虫、細胞等)に曝露される又は接触される前に、又はその曝露/接触の後で症状の発生の前に、又は病気の発生の早期段階において行われる処置を意味する。また、非ヒト動物の個体群に関して予防的処置の用語は、病気が特定のメンバーで検出された後に、他に広がる及び他を汚染することを制限する又は避けるために、その個体群の全てのメンバーを処置することを意味する。

20

【0033】

特定の実施形態において、処置の用語は、病気に対する非ヒト動物の予防、例えば病原体に対する曝露の影響の予防、又は曝露された非ヒト動物における病気の発生の予防を意味する。本発明は、特に、原虫又は微生物性の病気等の感染症に対する非ヒト動物の予防に適する。

30

【0034】

処置の用語は、処置された非ヒト動物の福祉を増大する、例えば肉、牛乳、羊毛等の生産を増大することを含む。

【0035】

処置又は予防的処置の用語は、症状の緩和、及び既存の感染の遅延、低減又は治療を含む。

【0036】

本発明の対象は、感染症に対する非ヒト動物の予防的処置に使用するためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は、筋肉内又は皮下注射により投与される。

40

【0037】

本発明の特定の対象は、感染症に対する非ヒト動物の予防に用いるためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は、筋肉内又は皮下注射により投与される。

【0038】

本発明の他の対象は、感染症に対して非ヒト動物を予防するための方法であり、該方法は、その非ヒト動物にトリアジンを含む組成物を筋肉内又は皮下注射することを含む。

【0039】

本発明の他の対象は、感染症に対して非ヒト哺乳動物を予防するための方法であり、該

50

方法は、その非ヒト哺乳動物にトリアジンを含む組成物を筋肉内注射することを含む。

【0040】

本発明の他の対象は、感染症に対してトリを予防するための方法であり、該方法は、そのトリにトリアジンを含む組成物を皮下注射することを含む。

【0041】

本発明の他の対象は、非ヒト動物にトリアジンを投与するための方法であり、該方法は、その非ヒト動物にトリアジンを含む組成物を筋肉内又は皮下注射することを含む。

【0042】

上述のように、トリアジンは、1, 2, 4 - トリアジンジオン又は1, 3, 5 - トリアジントリオンであることが好ましく、トルトラズリルであることがより好ましい。

10

【0043】

(筋肉内注射)

本発明の重要な一態様は、筋肉内投与経路である。実施例の項で示すように、本発明は、反復注射の必要なく又は長期放出性又は徐放性剤形の必要なく、単回投与であっても、その後、処置された非ヒト動物に有効な予防効果を与える筋肉内投与トリアジンを示す。さらに、本発明は、非ヒト動物への更なる操作を課することなく、有効な処置が得られるように、筋肉内投与トリアジンが更なる筋肉内投与活性剤と組み合わせられ得ることを示す。

【0044】

本発明の組成物は、本技術分野に周知の技術及び/又は装置を用いて筋肉内注射することにより投与され得る。これに関して、筋肉内注射は、シリンジ、ガン、顕微針注射装置、針なし注射装置、パルス装置等を用いて行われ得る。好ましい実施形態において、注射は、針を有する注射器又はシリンジを用いて行われる。他の特定の実施形態において、注射は、パルス針なしシステム、より具体的にばね力、電力又は圧縮ガス力装置等の針なし注射装置を用いて行われる。針なし技術の特定の例は、例えばWO2006/058426、WO2007/140610又はWO2009/111794に記載されている。本発明において用いるための好ましい針なし注射装置は、国際特許公開WO2006/058426及びWO2007/140610に記載されたAcuShot（登録商標）針なし技術である。

20

【0045】

筋肉内注射は、いずれかの筋肉に対して行われる。ウシ等の家畜において、筋肉内注射は、後足/太ももの筋肉又は鼠径ひだよりもむしろ首、又は耳の後ろの領域になされることが好ましい。開示した結果は、筋肉内トリアジンは、首の領域に投与したときに潜在的治療効果を奏することを示す。鳥類において、胸骨に隣接する筋肉に投与を行うことが好ましい。

30

【0046】

これに関して、本発明の対象は、非ヒト動物の予防的処置に用いるためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は、非ヒト哺乳動物の首又は耳の後ろに筋肉内注射することにより投与され、トリの胸骨に隣接する筋肉に筋肉内注射することにより投与される。

【0047】

本発明の更なる対象は、感染症に対する非ヒト動物の予防に使用するためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は、非ヒト哺乳動物の首又は耳の後ろに筋肉内注射することにより投与され、トリの胸骨に隣接する筋肉に筋肉内注射することにより投与される。

40

【0048】

本発明の他の対象は、感染症に対する非ヒト動物の予防のための方法であり、該方法は、哺乳動物の首又は耳の後ろ、及びトリの胸骨に隣接する筋肉に有効量のトリアジンを含む組成物を筋肉内注射することを含む。

【0049】

代替的な実施形態において、特に非ヒト動物がトリの場合、皮下注射、例えば真皮及び表皮の直下に注射することにより投与され得る。

【0050】

50

特定の実施形態において、その非ヒト動物は、感染症の病原体に未だ曝露されておらず、その方法は、感染を予防する又は緩和するために用いられ得る。他の実施形態において、その非ヒト動物は、既に病原体に曝露されており、その処置は、病気及び症状の発生を防止若しくは遅延する、又は病気を緩和若しくは治療する、又は病気の拡散を避ける／制限するために用いられる。

【 0 0 5 1 】

本発明の組成物は、非ヒト動物に単回の筋肉内又は皮下注射により投与されることがより好ましい。その結果は、単回の筋肉内又は皮下注射が感染症に対する非ヒト動物の予防のために十分であることを示す。

【 0 0 5 2 】

これに関して、本発明の好ましい実施形態は、感染症から非ヒト動物を保護するのに用いるためのトリアジンを含む組成物であり、該組成物は、単回の筋肉内注射、好ましくは非ヒト哺乳動物において首又は耳の後ろに、及びトリにおいて胸骨に隣接する筋肉に単回の筋肉内注射をすることにより投与される。

【 0 0 5 3 】

本発明の他の対象は、感染症に対する非ヒト動物の予防のための方法であり、該方法は、好ましくは非ヒト哺乳動物において首又は耳の後ろに、及びトリにおいて胸骨に隣接する筋肉に、非ヒト動物に対して有効量のトリアジンを単回の筋肉内注射をすることを含む。

【 0 0 5 4 】

(用量)

トリアジンの用量は、非ヒト動物の種及びトリアジンの性質に依存する。非ヒト動物の体重 1 k g 当たり 1 ~ 6 0 m g (m g / k g) のトリアジンといった従来の投与率が用いられ、好ましくは 5 ~ 5 0 m g / k g であり、より好ましくは 1 0 ~ 3 0 m g / k g である。

【 0 0 5 5 】

本発明において、「有効量」の用語は、好ましくは処置された非ヒト動物において臨床的利益を生成する活性剤の用量を意味する。特に、有効量は、感染、病気の発生を緩和する、又は症状を改善するのに十分な量である。

【 0 0 5 6 】

筋肉内投与トルトラズリルの好ましい投与量は、非ヒト動物の種により異なり、以下に記載される：

ブタ： 2 0 m g / k g (体重) / 処置 (好ましくは単回投与) ；

ウシ： 1 5 m g / k g (体重) / 処置 (好ましくは単回投与) ；

ヒツジ： 2 0 m g / k g (体重) / 処置 (好ましくは単回投与) ；

家禽： 2 5 m g / k g (体重) / 処置 (好ましくは単回投与) 。

【 0 0 5 7 】

これに関して、本発明の好ましい実施形態は、感染症に対する非ヒト動物の予防に用いるための 1 ~ 6 0 m g / k g (体重) のトルトラズリルを含む組成物であり、該組成物は、単回の筋肉内又は皮下注射により、好ましくは筋肉内注射により、より好ましくは非ヒト動物の首又は耳の後ろ及びトリの胸骨に隣接する筋肉への筋肉内注射により投与される。

【 0 0 5 8 】

本発明の他の対象は、感染症に対する非ヒト動物の予防のための方法であり、該方法は、非ヒト動物にその体重 1 k g 当たり 1 ~ 6 0 m g のトルトラズリルを含む組成物を、単回の筋肉内注射、好ましくは非ヒト哺乳動物の首又は耳の後ろ及びトリの胸骨に隣接する筋肉への筋肉内注射をすることを含む。

【 0 0 5 9 】

その組成物は、溶液若しくは懸濁液、又は筋肉内又は皮下注射に適する形態で製剤化され得る。組成物は、懸濁液であることが好ましい。組成物は、溶媒、可溶化剤、界面活性

10

20

30

40

50

剤、抗酸化剤、増粘剤、防腐剤、消泡剤等の獣医学的に許容可能な賦形済をさらに含む得る。適当な溶媒は、以下のものに限られないが、等張液における生理学的に許容可能な水、アルコール、エステル、植物油及びそれらの混合物を含む。可溶化剤は、例えばポリビニルピロリドンを含む。適当な抗酸化剤の例は、アスコルビン酸、没食子酸エステル及び亜硫酸塩を含み、適当な防腐剤は、以下のものに限られないが、ベンジルアルコール、*n*-ブタノール、塩化ベンザルコニウム、安息香酸又はクエン酸を含む。消泡剤は、以下のものに限られないが、鉱油、植物油、ホワイト油又は泡立ち媒体に不溶である他の油等の油キャリア、シリコン油、シメチコンエマルジョン (simethicone emulsion)、ワックス及び/又はエチレンビスステアロアミド (EBS) 等の疎水性シリカ、パラフィンワックス、エステルワックス、シリカ、脂肪族アルコール、脂肪酸石鹼又はエステル、シリコーン化合物、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールコポリマー及びアルキルポリアクリレートを含む。

10

【0060】

本発明において用いるための組成物の例は、水に含有されたトルトラズリル (体重 1 kg 当たり 10 ~ 30 mg のトルトラズリル)、及び消泡剤を含む懸濁液である。

【0061】

本発明において用いるための懸濁液組成物の特定の例は、1 ml 中、30 mg のトルトラズリル、3 mg のドキュセートナトリウム、100 mg のポリビニルピロリドン、100 mg のエタノール及び水を含む。

【0062】

20

上記のように、組成物は、単回の、一群的な、分離的な又は連続的な注射のために、抗生物質、駆虫剤、エンデクトサイド、抗炎症剤、ビタミン、及び/又はミネラル等の更なる活性剤を含み得る。好ましくは、トリアジン及び他の薬剤は、単回の筋肉内又は皮下注射のために同一の剤形で組み合わせられる。

【0063】

好ましい実施形態において、他の薬剤は、鉄、好ましくは鉄複合体であり、又は鉄、好ましくは鉄複合体を含む。好ましい鉄複合体の例は、 β -オキシ水酸化鉄及びデキストラングルコヘプトン酸 (商標 Gleptosil (登録商標) 又は Ursoferran で販売されている グレプトフェロン) の水性コロイド溶液、低分子量デキストランを含む水酸化鉄 (商標 Uniferon 又は Dexafer で販売されている)、高分子デキストランを含む水酸化鉄 (商標 Ferroforte で販売されている)、又は I 型の鉄化合物を含む。

30

【0064】

更なる好ましい実施形態において、本発明の組成物は、トリアジン及び鉄複合体を含む懸濁液である。より具体的に、本発明の組成物の特定の好ましい例は、トリアジン、鉄複合体及び消泡剤を含む懸濁液である。より具体的な例は、トルトラズリル (好ましくは 10 ~ 30 mg)、鉄複合体 (好ましくは β -水酸化鉄)、水及び消泡剤を含む懸濁液である。

【0065】

これに関して、本発明の更なる対象は、感染症に対して非ヒト動物を予防するためのトリアジン及び更なる活性剤を含む組成物であり、該組成物は、筋肉内又は皮下注射される。

40

【0066】

好ましくは、両方の活性剤は、共に製剤化され、より好ましくは共に懸濁液に含まれる。より好ましい実施形態において、2つの活性剤は、単回の筋肉内又は皮下注射で投与される。

【0067】

本発明の特定の実施形態は、感染症に対して非ヒト動物を予防するために用いる組成物であり、該組成物は、トリアジン及び鉄複合体を含み、該組成物は、単回筋肉内注射により投与される。より好ましい実施形態において、組成物は、1 ~ 60 mg / kg (体重) のトリアジン及び鉄複合体を含み、好ましくはそれらを含む懸濁液である。

50

【 0 0 6 8 】

(感染症)

本発明は、非ヒト動物における感染症、好ましくは原虫病又は微生物病の処置（例えば保護、予防、遅延、緩和又は治療）に用いられ得る。本発明は、血液及び組織の原虫病（バベシア症、肉孢子虫症又はトキソプラズマ病等）、又は消化管の原虫病（コクシジウム病等）の処置に特に適する。

【 0 0 6 9 】

本発明は、コクシジウム病の処置、特に非ヒト動物の予防又は保護、より好ましくはコクシジウム病に対する非ヒト哺乳動物の予防又は保護に用いられ得る。

【 0 0 7 0 】

本発明は、具体的に鞭毛虫類 (Flagellata)、有毛根足虫亜門 (Rhizopoda)、アピコンプレックス門 (sporozoa)、粘液胞子虫綱、微胞子虫亜門、pneumocystiscarinii又は纖毛虫類 (ciliate)等の種々の原虫により引き起こされるコクシジウム病に対して用いられ得る。鞭毛虫類の具体的な例は、以下のものに限られないが、Trypanosoma brucei、T.gambiense、T. rhodesiense、T. congolense、T. cruzi、T. evansi又はT.equinum等のトリパノソーマ科を含む。有毛根足虫亜門 (Rhizopoda)の具体的な例は、Entamoeba histolytica、Hartmanellidae、例えばAcanthamoeba sp., Hartmanella sp等のエントアメーバ科を含む。アピコンプレックス門 (sporozoa)の具体的な例は、アイメリア科、例えばE. acervulina、E. adenoides、E. alabamensis、E. anatis、E. anseris、E. arloingi、E. ashata、E. auburnensis、E. bovis、E. brunetti、E. canis、E. chinchillae、E. clupearum、E.columbae、E. contorta、E. crandallii、E. deblickei、E. dispersa、E. ellipsoides、E. falciformis、E. faurei、E. flavescens、E. gallopavonis、E. hageni、E. intestinalis、E. iroquoiana、E. iridescentia、E. labbeana、E. leuckarti、E. magna、E. maxima、E.media、E. meleagridis、E.meleagritidis、E. mitis、E.necatrix、E. nivalis、E. ovis、E. parva、E. pavonis、E. perforans、E. phasiani、E. piriformis、E. praecox、E. residua、E. scabra、E. spec., E. stiedai、E.suis、E. tenella、E. truncata、E. truttae、E. zuernii、Globidium spec., Isospora belli、L. canis、L. felis、Lohioensis、L. rivolta、L. spec., L. suis、Neospora caninum、N. hugesi、Cystispora spec., Toxoplasma gondii、Sarcocystis bovicanis、S. bovis、Leucozytozoon simondi、Plasmodium berghei、P. falciparum、P. malariae、P. ovale、P. vivax、P. spec., Babesia argentina、B. bovis、B. canis、B. spec., Theileria parva、Theileria spec., Adeleina等、例えばHepatozoon canis、H. spec.等である。粘液胞子虫綱及び微胞子虫亜門の具体的な例は、Glugea spec., Nosema spec.等である。pneumocystis carinii及び纖毛虫類の具体的な例は、Balantidium coli、Ichthyophthirius spec., Trichodinasp., Epistylis spec.等である。

【 0 0 7 1 】

ブタに対して潜在的又は臨床的感染を引き起こすそれらの原虫属及び種としては、特にEimeria deblickei、E. suis、E. scabra、E. perminuta、E. spinosa、E. polita、E. porci、E. neodeblickei、Isospora suis、Cryptosporidium、Toxoplasma gondii、Sarcocystis miescheriana、S. suis、Babesia traubmanni、B. perroncitoi、Balantidium coli.を強調して挙げる。

【 0 0 7 2 】

本発明は、病原体の発生の全ての段階に対して有効である。また、保護の用語は、感染された非ヒト動物の福祉を増大することを含み、例えば肉、牛乳、羊毛等の産生を増大することを含む。

【 0 0 7 3 】

本発明は、ブタ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ又はトリを含む非ヒト動物、好ましくは家畜、繁殖用動物、鳥類動物、伴侶動物及び実験動物のいずれにも用いられ得る。家畜及び繁殖用動物は、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ラクダ、水牛、ロバ、ウサギ、ダマジカ、トナカイ、及び例えばミンク、チンチラ又はアライグマ等の毛皮獣等の哺乳動

10

20

30

40

50

物を含む。

【0074】

鳥類動物は、例えばニワトリ、メンドリ、アヒル、シチメンチョウ、ホロホロチョウ、ウズラ、ガチョウ、ハト、オウム又はダチョウ、及び家庭や動物園に居る鳥種を含む。

【0075】

伴侶動物は、例えばウマ、イヌ及びネコを含む。

【0076】

実験動物及び試験動物は、例えばマウス、ラット、モルモット又はゴールデンハムスターを含む。

【0077】

特に強調するものとして、全ての種、亜種及び品種において、ブタ、ウシ、ヒツジ及びイヌが挙げられ得る。

【0078】

本発明は、ブタ、ヒツジ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウシ、イヌ、ウサギ又はネコの処置に特に適する。それは、新生児から10日齢の非ヒト動物等の成体又は若い非ヒト動物に用いられ得る。

【0079】

本発明の更なる態様及び利点は、以下の実施例の項に開示される。

【実施例】

【0080】

実施例A：3日齢の子ブタにおけるトルトラズリルの単回筋肉内注射の局所的及び全体的耐性

(プロトコール)

この標的動物の安全性及び有効性研究を、コクシジウム病の周知の歴史を有する農場で行った。その主な目的は、トルトラズリルの筋肉内注射の安全性及び有効性を標準的な経口投与と比較して試験することである。

グループ1：3日齢の8匹の子ブタにSD0において、トルトラズリルの単回筋肉内注射を行った(用量=20mg/kg(体重)で0.4mL/kg(体重))。

グループ2：3日齢の8匹の子ブタにSD0において、トルトラズリルの単回筋肉内注射を行った(用量=60mg/kg(体重)で1.2mL/kg(体重))。

グループ3：3日齢の8匹の子ブタにSD0において、トルトラズリルとしてのCevazurilの標準的な販売剤形を経口投与した(用量=トルトラズリルが20mg/kg(体重)で0.4mL/kg(体重))。

グループ4：3日齢の12匹の子ブタに対して処置をしなかった。

【0081】

子ブタの4つの群の全てに対して、SD0において子ブタ1匹当たり1mLの用量で鉄(Gleptosil)を注射した。

【0082】

(結果)

局所的及び全体的耐性、並びに体重増加について評価した。その結果は図1及び図2に示され、以下のように要約される。

- 60mg/kgまでの筋肉内注射の用量では良好な耐性が認められる。
- 痛みは無く、1.2mL/kg(体重)で注射された数匹の子ブタにおいて限定的な局所反応(浮腫)が見られたが、注射後1週間以内で消失した。
- 処置された子ブタにおいて、体重増加は正常であった。
- 筋肉内注射された子ブタは、処置されていないコントロールの子ブタよりも重くなった(SD0+29日で+2kg)。

【0083】

実施例B：2日齢の子ブタに単回投与でトルトラズリルを筋肉内投与したときの薬物動態、安全性及び抗コクシジウム効果

10

20

30

40

50

(プロトコール)

グループ 1 : 2 日齢の 10 匹の子ブタに S D 0 において、トルトラズリル C 6 2 9 の単回筋肉内注射を行った (用量 = トルトラズリルが 20 mg / kg (体重) で 0.4 mL / kg (体重))。

グループ 2 : 2 日齢の 11 匹の子ブタに S D 0 において、トルトラズリル C 6 2 9 の単回筋肉内注射を行った (用量 = トルトラズリルが 40 mg / kg (体重) で 0.8 mL / kg (体重))。

グループ 3 : 2 日齢の 9 匹の子ブタに S D 0 において、トルトラズリルとして Cevazuril の標準的な販売剤形を経口投与した (用量 = トルトラズリルが 20 mg / kg (体重) で 0.4 mL / kg (体重))。

グループ 4 : 8 匹の子ブタに対して処置をしなかった。

【0084】

子ブタの 4 つの群の全てに対して、S D 0 において子ブタ 1 匹当たり 1 mL の用量で鉄 (Gleptosil) を注射した。処置の 3 日後 (S D 3)、子ブタに対して Isosporasuis の特性を示す菌株を経口的に曝露した。

【0085】

以下の試験パラメータを試験製品の有効性の評価のために用いた。

- ・局所的及び全体的耐性 (グループ 1 及び 2)
- ・下痢の発生及び糞便の硬さ
- ・体重増加
- ・グループ 1、2 及び 3 におけるトルトラズリル及びその代謝物のトルトラズリルスルホンの血清濃度。

【0086】

(結果)

結果を図 3 ~ 5、及び以下の表 1 に示す。それらは以下の通り要約できる。

- ・全ての試験された用量において良好な耐性があった。
- ・処置された動物においてオーシストの排泄は見られず、糞便の硬さは処置された子ブタ (G 1、G 2 及び G 3) において変わらなかった。
- ・感染され、経口又は筋肉内で処置された動物 (G 1、G 2 及び G 3) は、コントロールの動物 (G 4) よりも体重がより大きく増加した。
- ・トルトラズリルは、筋肉内投与の後に良好に吸収される。
- ・トルトラズリルスルホン (例えばポナズリル) の動態は、経口的に処置された動物 (G 3) 又は筋肉内に処置された動物 (G 1 及び G 2) で統計的な差が無かった。

【0087】

10

20

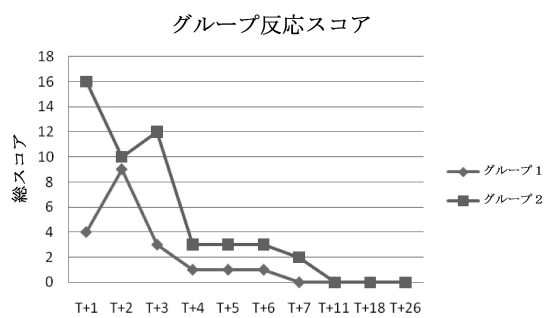
30

【表 1】

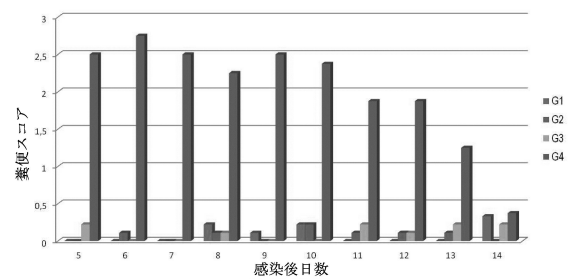
薬物動態パラメータ	グループ 1 (i.m. 20 mg/kg)	グループ 2 (i.m. 40 mg/kg)
Tmax (h)	157	171
Cmax (mg/L)	4025	7293
Cmax/Dose	193	182
AUCinf (mg*h/L)	854714	1362678
AUCinf/Dose	39551	34067

10

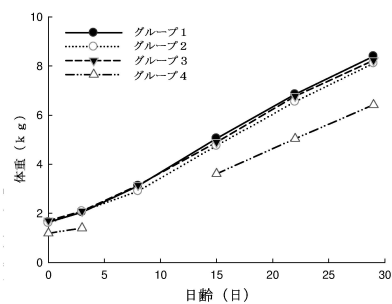
【図 1】



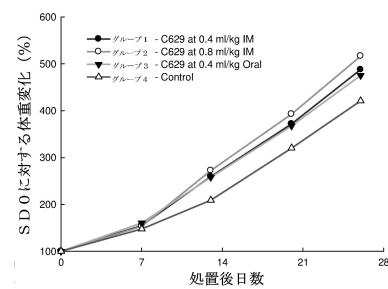
【図 3】



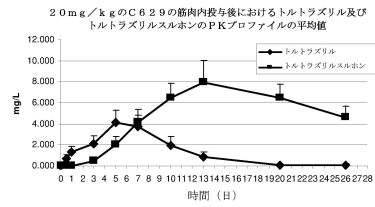
【図 2】



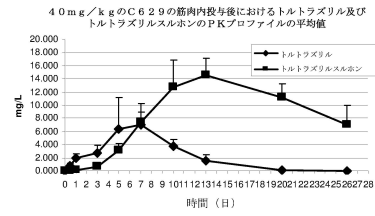
【図 4】



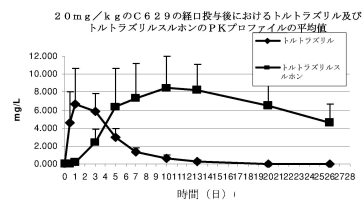
【図 5】



A

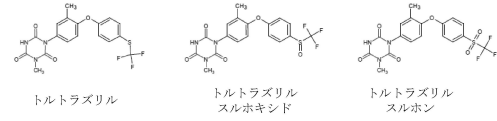
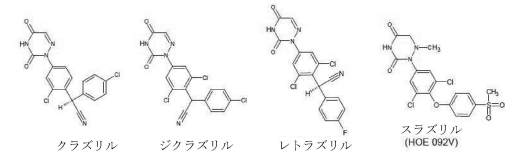


B



C

【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 33/02 1 7 3
 A 6 1 P 43/00 1 7 1

(72)発明者 クレジュシ, ロマン
 フランス国 エフ - 3 3 5 0 0 リブルヌ リュ・ブラン 3 1
 (72)発明者 ギュヨネ, ジェローム
 フランス国 エフ - 3 3 4 4 0 アンバレ リュ・エドワール・エリオ 1 5 ビス
 (72)発明者 シリアーズ, ハネリー
 南アフリカ共和国 2 1 8 8 ハウテン ヨークスカイ・パーク ユヴィール・ストリート 3 8

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 中国特許出願公開第1 0 2 7 4 3 3 3 4 (C N , A)
 特表2 0 1 0 - 5 2 8 9 9 6 (J P , A)
 国際公開第2 0 1 0 / 1 4 6 1 5 5 (W O , A 1)
 特表2 0 1 6 - 5 0 1 2 5 3 (J P , A)
 米国特許第0 6 4 6 5 4 6 0 (U S , B 1)
 特開平0 7 - 0 7 6 5 2 4 (J P , A)
 特表2 0 0 4 - 5 0 6 6 2 4 (J P , A)
 動物医薬品評価書, 2 0 0 8 年, pp.1-8
 JASV会報, 2 0 0 5 年, No.3, pp.7-8
 Field Manual of Wildlife Disease:Birds., 1 9 9 9 年, pp.207-214
 NUTRIFAX Coccidiosis in Rabbits, 2 0 0 5 年
 Vet. Rec., 2 0 0 8 年, Vol.162(5), pp.153-155
 Nutrition Research, 1 9 9 7 年, Vol.17, No.2, pp.259-269

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
 A 6 1 K 3 1 / 5 3
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 A 6 1 K 3 3 / 2 6
 A 6 1 P 3 3 / 0 2
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)