

(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2005-515213

(P2005-515213A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/192
A61K 9/08
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/18

F 1

A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/18

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-554187 (P2003-554187)	(71) 出願人	500031124 ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステベ・ソシエダット・アノニマ
(86) (22) 出願日	平成14年12月11日 (2002.12.11)		スペイン、エ-08041バルセロナ、アベニーダ・マレ・デ・ドゥ・テ・モンセラット221番
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月26日 (2004.7.26)	(74) 代理人	100075258 弁理士 吉田 研二
(86) 國際出願番号	PCT/ES2002/000590	(74) 代理人	100096976 弁理士 石田 純
(87) 國際公開番号	W02003/053430	(72) 発明者	オメデス ベゲール ジョセフ スペイン バルセロナ アベニーダ マレ デ ドゥ テ モンセラット 221
(87) 國際公開日	平成15年7月3日 (2003.7.3)		
(31) 優先権主張番号	P200102744		
(32) 優先日	平成13年12月11日 (2001.12.11)		
(33) 優先権主張国	スペイン(ES)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ケトプロフェンを含む飲用可能な製剤と、熱、炎症、及び／又は、痛みを伴う症状に対する一群の動物の同時的治療でのその使用

(57) 【要約】

本発明は、ケトプロフェンと、動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳と、を含む飲用可能な製剤に関する。本発明の製剤は、熱、炎症、及び／又は、痛みを伴う症状に対し、一群の動物を同時に経口的に治療するために使用することができる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ケトプロフェンを添加した動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳を含むことを特徴とする飲用製剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の飲用製剤であって、

前記飲用製剤は、前記製剤を摂取する動物に治療的有効量を投与するために十分な量のケトプロフェンを含むことを特徴とする飲用製剤。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の飲用製剤であって、

前記飲用製剤は、前記製剤を摂取する動物の体重 1 kg 当たり 1 日 1 ~ 5 mg のケトプロフェン（ケトプロフェン 1 ~ 5 mg / kg / 日）を投与するために十分な量のケトプロフェンを含むことを特徴とする飲用製剤。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 つに記載のケトプロフェンを添加した飲用製剤の製造方法であって、

前記製造方法は、ケトプロフェン水溶液を、動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳と混合する工程を含むことを特徴とする製造方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、

前記ケトプロフェン水溶液中のケトプロフェンの濃度範囲は 1 % ~ 15 % (w/v) であることを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の方法であって、

前記水溶液は共溶媒を含むことを特徴とする方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法であって、

前記共溶媒は、ポリエチレングリコール 400 及び 1 - メチル - 2 - ピロリドンより選ばれることを特徴とする方法。

【請求項 8】

請求項 4 に記載の方法であって、

前記水溶液は、その場でケトプロフェンと塩を形成してケトプロフェンの溶解度を増大させることのできる塩基性アミノ酸を含むことを特徴とする方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、

前記塩基性アミノ酸は、L - リシン及び L - アルギニンより選ばれることを特徴とする方法。

【請求項 10】

請求項 4 に記載の方法であって、

前記水溶液は、湿潤剤、pH 調節剤、防腐剤、及びそれらの組み合わせより選ばれる、獣医学的に使用可能な添加剤を 1 種類以上含むことを特徴とする方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法であって、

前記湿潤剤は、ポリソルベート又はポロキサマであることを特徴とする方法。

【請求項 12】

請求項 10 に記載の方法であって、

前記 pH 調節剤は、前記ケトプロフェン水溶液の pH を 5.5 ~ 7.0 とする、酸又は塩基性の化合物であることを特徴とする方法。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の方法であって、

10

20

30

40

50

前記防腐剤は、ベンジルアルコール又はパラベンであることを特徴とする方法。

【請求項 14】

請求項 4 に記載の方法であって、
前記ケトプロフェン水溶液は、成分として、
1 ~ 15 % (w / v) のケトプロフェンと、
2 ~ 30 % (w / v) の L - アルギニンと、
0.5 ~ 3 % のベンジルアルコールと、
pH を 5.5 ~ 7.0 とするための適量の無水クエン酸と、
全体を 100 % とするための適量の精製水と、
から成る組成を持つことを特徴とする方法。

10

【請求項 15】

請求項 4 に記載の方法であって、
前記ケトプロフェン水溶液は、成分として、
1 ~ 5 % (w / v) のケトプロフェンと、
2 ~ 8 % (w / v) の L - アルギニンと、
0.5 ~ 2.5 % のベンジルアルコールと、
pH を 6 ~ 7 とするための適量の無水クエン酸と、
全体を 100 % とするための適量の精製水と、
から成る組成を持つことを特徴とする方法。

20

【請求項 16】

一群の動物における、熱、炎症、及び / 又は、痛みを生じる病的状態を経口的に同時に治療するため、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の飲用製剤の製造にケトプロフェン水溶液を用いることを特徴とする方法。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の使用方法であって、
前記ケトプロフェン水溶液中のケトプロフェンの濃度範囲は 1 ~ 15 % (w / v) であることを特徴とする使用方法。

30

【請求項 18】

請求項 16 に記載の使用方法であって、
前記水溶液は共溶媒を含むことを特徴とする使用方法。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の使用方法であって、
前記共溶媒は、ポリエチレングリコール 400 及び 1 - メチル - 2 - ピロリドンの中から選ばれることを特徴とする使用方法。

【請求項 20】

請求項 16 に記載の使用方法であって、
前記水溶液は、その場でケトプロフェンと塩を形成してケトプロフェンの溶解度を増大させることのできる塩基性アミノ酸を含むことを特徴とする使用方法。

40

【請求項 21】

請求項 20 に記載の使用方法であって、
前記塩基性アミノ酸は、L - リシン及び L - アルギニンより選ばれることを特徴とする使用方法。

【請求項 22】

請求項 16 に記載の使用方法であって、
前記水溶液は、湿潤剤、pH 調節剤、防腐剤、及びそれらの組み合わせより選ばれる、獣医学的に使用可能な添加剤を 1 種類以上含むことを特徴とする使用方法。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の使用方法であって、
前記湿潤剤は、ポリソルベート又はポロキサマであることを特徴とする使用方法。

【請求項 24】

50

請求項 2 2 に記載の使用方法であって、

前記 pH 調節剤は、ケトプロフェン水溶液の pH を 5 . 5 ~ 7 . 0 とする、酸又は塩基性の化合物であることを特徴とする使用方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 2 に記載の使用方法であって、

前記防腐剤は、ベンジルアルコール又はパラベンであることを特徴とする使用方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 6 に記載の使用方法であって、

前記ケトプロフェン水溶液は、成分として、

1 ~ 1 5 % (w / v) のケトプロフェンと、

2 ~ 3 0 % (w / v) の L - アルギニンと、

0 . 5 ~ 3 % のベンジルアルコールと、

pH を 5 . 5 ~ 7 . 0 とするための適量の無水クエン酸と、

全体を 1 0 0 % とするための適量の精製水と、

から成る組成を持つことを特徴とする使用方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 7】

請求項 1 6 に記載の使用方法であって、

前記ケトプロフェン水溶液は、成分として、

1 ~ 5 % (w / v) のケトプロフェンと、

2 ~ 8 % (w / v) の L - アルギニンと、

0 . 5 ~ 2 . 5 % のベンジルアルコールと、

pH を 6 ~ 7 とするための適量の無水クエン酸と、

全体を 1 0 0 % とするための適量の精製水と、

から成る組成を持つことを特徴とする使用方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一群の動物に同時に摂取させるための、ケトプロフェン (ketoprofen) を添加した動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳を含む飲用製剤を用いた、一群の動物における熱、炎症、及び / 又は、痛みを生じる病的状態の経口的な同時的治療に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

ケトプロフェン (2 - (3 - ベンゾイルフェニル) プロピオン酸) は、シクロオキシゲナーゼを阻害する、鎮痛性、抗炎症性、及び解熱性を持つ活性成分である。

【0 0 0 3】

ケトプロフェン (ラセミ体) は、獣医学的用途での使用が示されており、また、イヌ用の経口投与用錠剤や、畜牛、豚、馬用の注射可能な溶液として、ケトプロフェンを含む多くの獣医用製品が挙げられている。これらの製剤はいずれも全く個々に使用するものであり、1頭ずつ飼育されている場合でも群れで飼われている場合 (農場) でも、動物を1頭ずつ治療しなければならない。

【0 0 0 4】

現代の集約的農場では、搾乳用以外の家畜、例えば、ブタ、肉牛、等は、数千頭もの大きな群れで飼育される。このような農場では動物の飼育密度が非常に高く、一旦感染症が発生すると、特に呼吸器感染症の場合、急速に群れ全体 (又は、少なくとも放飼場全体) に広まってしまう。このような場合には群れ全体を同時に治療しなければならない。現在市場に出回っているケトプロフェン製品を用いて治療する場合、動物を1頭ずつ拘束して適量の医薬を投与し、この全ての作業を数日間繰り返さなければならない。これには非常に時間がかかり、夥しい人手を要するため、治療コストを大幅に上昇させ、更に同時に行われる抗生素質治療のコストも上乗せしなければならず、またこれにより動物にストレスがかかって病気の回復が著しく遅れるため、このような治療を実際に行うのは非現実的で

ある。

【0005】

【特許文献1】米国特許第3,641,127号

【非特許文献1】デレフォージ, J. ら, (1994). A field evaluation of the efficacy of tolfenamic acid and oxytetracycline in the treatment of bovine respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 17:43-47

【非特許文献2】バルマー, T.V. ら, (1997). Comparison of Carprofen and Flunixin Meglumine as adjunctive therapy in Bovine Respiratory Disease. *The Veterinary Journal* 154:233-241

【非特許文献3】ロックウッド, P. ら, (1998). Eficacia clinica comparada de tres antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), flunixin meglumine, carprofeno y ketoprofeno como complemento del tratamiento antibacteriano de la enfermedad respiratoria bovina. *Albeitar* 16:15

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、熱、炎症、及び／又は、痛みを生じる病的状態に対して、一群の動物を同時に治療する方法を開発するまでの問題点の解決に関する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の提示する解決法は、群れの飲料水、又は、哺乳中の動物のための人工乳に、動物体重と飼育頭数に応じた適当量のケトプロフェン水溶液を加えることによって、一群の動物を容易に同時に治療できるという発明者らの観察に基づく。

【0008】

本発明の提示するこのような方法は、治療を行うために一頭ずつ動物を拘束しなくても良く、製品の投与の遅れを無くし、人手のコストと動物へのストレスを減らすため、有益である。

【0009】

本発明の目的は、ケトプロフェンを添加した、動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳を含む飲用製剤である。

【0010】

本発明のもう一つの目的は、ケトプロフェンを含む前記飲用製剤の製造方法である。

【0011】

更に本発明の目的は、一群の動物において、熱、炎症、及び／又は、痛みを生じる病的状態を同時に経口治療するための、ケトプロフェンを含むこの飲用製剤の製造におけるケトプロフェン水溶液の使用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明は、ケトプロフェンを添加した、動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳を含む飲用製剤に関する。

【0013】

本発明の提示するケトプロフェンを含む飲用製剤（以後、“本発明の飲用製剤”と呼ぶ）は、動物が飲むことのできる製剤である。

【0014】

動物用飲料水及び哺乳子畜用人工乳は公知の製品である。本発明の実用においては、どのような動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳も使用できる。

【0015】

ケトプロフェンは、鎮痛剤、抗炎症剤、及び／又は、解熱剤として有用な市販品である。またこの物質は、米国特許第3,641,127号に記述の方法などで生成することができる。本発明の飲用製剤中では、ケトプロフェンは溶解している。本発明の飲用製剤は

10

20

30

40

50

一群の動物を治療するよう設計されているため、前記飲用製剤に含まれるケトプロフェンの量は広い範囲で変えることができる。一般に本発明の飲用製剤は、この飲用製剤を摂取する動物に治療的有効量を与えるのに十分な量のケトプロフェンを含む。本明細書で用いられる“治療的有効量”とは、動物に治療的効果を与えるのに十分な量、例えば、この飲用製剤を1日に摂取する動物の体重1kg当たり1～5mgの量のケトプロフェン(1～5mg/kg/日)を指す。詳細な応用例では、本発明の飲用製剤は、この飲用製剤を摂取する動物に3mg/kg/日のケトプロフェンを与えるのに十分な量のケトプロフェンを含む。

【0016】

本発明の飲用製剤は、一群の動物における、熱、炎症、及び／又は、痛みを生じる病的状態を同時に経口的に治療するために使用できる。本明細書で用いられる意味において、“熱、炎症、及び／又は、痛みを生じる病的状態”とは、これらの症状の全て又は一部を示す、感染性の又は非感染性の変化又は病気全てを指すことができる。また“一群の動物”とは、例えば、集約的家畜農場に見られるような動物の群れを指し、“同時に”とは、ケトプロフェンが飲料水又は哺乳子畜用人工乳に加えられているため、全ての動物が本発明の飲用製剤を同時に摂取するか否かに関わらず、一群の動物が同時にケトプロフェン治療を受けることを指している。

【0017】

実施例2及び実施例3は、一群の子牛又は哺乳子牛におけるウシ呼吸器疾患(BRD)の抗生素質治療に対する補助的治療としての本発明の飲用製剤の臨床的効果を示す。実施例4は、一群の肥育中のブタにおけるブタ呼吸器疾患複合症(PRDC)の抗生素質治療に対する補助的治療としての本発明の飲用製剤の臨床的効果を示す。

【0018】

本発明の飲用製剤は、ケトプロフェンの水溶液を、動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳と混合する工程を含む方法により生成することができる。飲料水又は人工乳と混合するケトプロフェン水溶液の量は、広い範囲で変えることができる。(i)ケトプロフェン水溶液と、(ii)飲料水又は人工乳との比は、ケトプロフェン水溶液中のケトプロフェン濃度、動物の飲む飲料水又は人工乳の量、各動物に投与すべきケトプロフェンの用量など、いくつかの要因によって決まる。動物の飲む水又は人工乳の量は大きく変動する因子で、特に動物の体重、気候条件、及び動物の臨床的状態によって変わる。例えば、ケトプロフェンの3%水溶液では、飲料水1リットル当たりこのケトプロフェン水溶液を0.5～2mLの範囲の量で動物用飲料水に、あるいは、哺乳子畜用人工乳1リットル当たりこのケトプロフェン水溶液を1.5～7.0mLの量で加えることができる。

【0019】

この水溶液中のケトプロフェン濃度は広い範囲で変えることができる。下限は、その目的とする用途において、このケトプロフェン水溶液を製剤に加えることが実際に役立つようなケトプロフェンの最小量によって決まる。上限は特に、ケトプロフェンが沈殿し始める特定のpHにおける水溶液中のケトプロフェン濃度によって決まる。例えば、水溶液中のケトプロフェン濃度は1～15%(w/v)、通常1～5%(w/v)の範囲とすることができる。詳細な実施の形態では、水溶液中のケトプロフェン濃度は3%(w/v)である。

【0020】

ケトプロフェンは水に殆ど不溶であるため、水溶液の調製にはいくつかの方法を取ることができる。そのひとつは、共溶媒、例えば、ポリエチレングリコール400、1-メチル-2-ピロリドン、等を用いる方法で、もうひとつは、塩基性アミノ酸、例えば、リシン、アルギニン、等を用いてその場(in situ)で塩を形成させてケトプロフェンの溶解度を増大させるものである。

【0021】

詳細な実施の形態では、ケトプロフェン水溶液の調製に使用する共溶媒は、1-メチル-2-ピロリドンである。

10

20

30

40

50

【0022】

別の詳細な実施の形態では、ケトプロフェン水溶液にL-アルギニンを加え、その場でL-アルギニンとの対応する塩を生じさせてケトプロフェンの水への溶解度を増大させる。L-アルギニンの濃度は、ケトプロフェンの可溶化に必要なこの物質の等モル量を調整することにより、また、異なる品質の飲料水や異なる種類の人工乳においてケトプロフェン水溶液の使用管理を行い易くするための追加量によって決まる。水溶液中のL-アルギニン濃度は、ケトプロフェンの濃度に従って広範囲に変えることができる。例えば、水溶液中のL-アルギニン濃度は2~30% (w/v)、通常2~8% (w/v)の範囲とすることができる。詳細な実施の形態における水溶液中のL-アルギニン濃度は5.5% (w/v)である。

10

【0023】

ケトプロフェン水溶液には更に、湿潤剤、pH調節剤、防腐剤等の、獣医学的に使用可能な添加剤を1種類以上加えることができる。

【0024】

湿潤剤としては、ケトプロフェンを水溶液中に溶け易くする化合物であればどのようなものでも使用可能で、例えば、ポリソルベート類 (polysorbates)、ポロキサマ (poloxamer) 407などのポロキサマ類、等である。

【0025】

アセトニトリル／水(3/1)中でのケトプロフェンのpK_aは5.02~5.94の範囲であり、メタノール／水(3/1)中での平均値は約5.5であり、一方、アルギニンのpK₁は2.18(カルボン酸体)及びpK₂は9.09(アミノ体)、平均値は約5.6であり、pHを5.5又はそれ以上とした後は、両化合物とも十分にイオン化(解離)して反応し、ケトプロフェンを溶液中に保つことが知られている(インデックス・メルク (Index Merck), Analytical Profiles of Drug Substances)。水溶液とする場合には、この目的でpH調節剤を加えてpHを5.5~7.0に調節する。実験を行ったところ、ケトプロフェンはpH 5.5以下で沈殿した。

20

【0026】

このようにpH調節剤は、ケトプロフェン水溶液のpHを、ケトプロフェンがイオン化された形で存在するようなpH値、例えば5.5~7.0、望ましくは6.5とする、酸性又は塩基性の化合物である。詳細な実施の形態では、ケトプロフェン水溶液が共溶媒として1-メチル-2-ピロリドンを含む場合、pH調節剤は、水溶液のpHを6.5とするために必要な量(適量)の無機塩基、例えば水酸化ナトリウムである。別の詳細な実施の形態では、ケトプロフェン水溶液が塩基性アミノ酸、例えばL-アルギニンを含む場合、pH調節剤は、ケトプロフェン水溶液のpHを5.5~7.0とするために必要な量(適量)の、クエン酸、マレイン酸、塩酸、等の酸である。

30

【0027】

pH値(本件での使用における重要な因子)の僅かな変化により生じる、溶液の様相に関するケトプロフェン水溶液の安定性試験の結果、溶液中のケトプロフェンを保つという目的を完全に達成したことが示された。残留結果より、配合が成功であることを確認した。

40

【0028】

本発明の飲用製剤を調製するため、動物用飲料水又は哺乳子畜用人工乳を用いてケトプロフェン水溶液を希釈した後、製品を希釈してケトプロフェンの可溶化を促す。このためやや酸性の水(pH約5.0)でも本発明の飲用製剤は安定であり、48時間冷蔵した後でも全ての沈澱物が生成することが認められた。更に安定性試験の結果が示すように、追加処理を全く行わずに試料を直接用いても、推奨の用法に従ってケトプロフェン水溶液を飲料水に加えた場合もpHは変化せず、72時間後も化学的データは変わらないことが分かった。

【0029】

望ましくは、その目的とする使用の間の保存状態を保つため、ケトプロフェン水溶液に

50

防腐剤を加える。防腐剤としては、本発明のケトプロフェン水溶液又は飲用製剤の保存状態を保つ試剤であればどのようなものでも使用可能であり、例えば、ベンジルアルコール、パラベン、等である。詳細な実施の形態では、化粧品、食品、また経口及び非経口製剤などの薬剤配合物で広く用いられている抗菌性防腐剤であるベンジルアルコールを、0.5%~3%の濃度範囲、例えば0.5%~2.5%で使用する。ベンジルアルコールはFDAの“Handbook of Inactive Ingredients”（注射剤、カプセル剤、液剤及び経口錠剤、局所用及び膣用製剤）に挙げられている製品であり、英国で販売されている経口及び非経口用製品中にも存在する（Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版、42ページ）。

【0030】

10

ケトプロフェン水溶液は、その成分を適当な量で混合することにより生成可能である。詳細な実施の形態では、このケトプロフェン水溶液は次の組成を有する。

[成分]

ケトプロフェン	1~15% (w/v)
L-アルギニン	2~30% (w/v)
ベンジルアルコール	0.5~3%
無水クエン酸（適量）	pHを5.5~7.0とする
精製水（適量）	全体を100%とする

【0031】

20

別の詳細な実施の形態では、このケトプロフェン水溶液は次の組成を有する。

[成分]

ケトプロフェン	1~5% (w/v)
L-アルギニン	2~8% (w/v)
ベンジルアルコール	0.5~2.5%
無水クエン酸（適量）	pHを6.0~7.0とする
精製水（適量）	全体を100%とする

【実施例】

【0032】

次の実施例は本発明を説明するためのものであって、その出願範囲を制限しようとするものではない。

30

【0033】

(実施例1)

<ケトプロフェン水溶液の調製>

ケトプロフェンは殆ど水に不溶であるため、この問題を解決するためいくつかの実験を行った。

【0034】

始めに予備実験を行って、1gのケトプロフェンを水性媒体中に溶解するために必要な共溶媒又は塩基性アミノ酸の割合を求め、次に、試料を強制環境下(5~-20)に置いた。共溶媒としてポリエチレングリコール400と1-メチル-2-ピロリドンを、塩基性アミノ酸としてL-アルギニンとL-リシンを試験した。この予備実験より、ケトプロフェンはポリエチレングリコール400より1-メチル-2-ピロリドンに良く溶けたため、共溶媒として1-メチル-2-ピロリドンを、アミノ酸としてL-アルギニンを選定した。

40

【0035】

次に、選定した共溶媒と塩基性アミノ酸を用いて更に実験を行った。湿潤剤（ポロキサマ407）の添加の可能性は、ケトプロフェンの可溶化に有益と考えられる。これより、表1に示す組成物（百分率）を調製して、予備配合工程を行った。

【0036】

【表1】

試験した組成物

化 合 物	1	2	3	4	5	6
ケトプロフェン	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
1-メチル-2-ピロリドン	60.000	60.00	—	—	30.000	30.000
NaOH (適量)	pH 6.5	—	—	—	pH 6.5	—
リン酸二水素カリウム	—	0.668	—	—	—	0.668
リン酸水素二カリウム	—	0.313	—	—	—	0.313
L-アルギニン	—	—	7.000	7.000	—	—
クエン酸 (適量)	—	—	pH 6.5	pH 6.5	—	—
ポロキサマ 407	—	—	—	1.000	2.000	2.000
精製水 (適量)	100 ml					

【0037】

pHは6.5に調整した。その場(*in situ*)で塩を生成する組成物にはpH依存性があり、希塩酸を加えてpH値を5.5以下にするとケトプロフェンの沈殿が起こることが示された。

【0038】

試験した組成物のうち、組成物2は溶解度が良好でなく、ポロキサマ407を含むもの(組成物4、5、及び6)は、この化合物が非イオン性界面活性剤であるために泡を生じ易かった。組成物1では共溶媒の含量が高い(60%)ため、次の実験では組成物3を用いた。

【0039】

別の実験群では、処理すべき異なる水質と高い適合性を持つ溶液とするため、ケトプロフェンの可溶化に必要なL-アルギニンの量の調節と、異なる防腐剤の検討と、最後に、L-アルギニンを加えて適当な変更を行うこととした。選択した防腐剤はベンジルアルコールであった。これら全てを考慮に入れて、以下に示す組成物を得た。以後これを“EV溶液”と呼び、実施例2、3、及び4に述べる実験に使用した。

ケトプロフェン3%水溶液の組成(EV溶液)

[成分]

ケトプロフェン	3.000 g
L-アルギニン	5.500 g
ベンジルアルコール	2.000 g
無水クエン酸(適量)	pHを6.5とする
精製水(適量)	全量を100mLとする

【0040】

次に、EV溶液で試験的なバッチを作り、最大使用期間を求めるため、このバッチを用いて動物用飲料水(水道水及び精製水)及び哺乳子畜用人工乳中における0.1%(v/v)での安定性を確認した。得られた結果より、0.1%のケトプロフェン水溶液を含む

10

20

30

40

50

飲料水の使用期間は72時間、0.1%のこのケトプロフェン水溶液を含む哺乳子畜用人工乳の使用期間は24時間であることがわかった。

【0041】

(実施例2)

<子牛における呼吸器疾患の抗生物質治療の補完として、飲料水に加えて経口的に投与したケトプロフェン水溶液の臨床的効果の検討>

殆どの感染症は、しばしば痛みを伴う軟組織の重度の炎症を引き起こすことが知られている。更にこの病気は通常、症状の中でも特に発熱を引き起こすエンドトキシンの放出を伴う。いずれもこのような症状は全て動物の臨床的状態を悪化させ、病気の経過を遅らせるものである (ラバル, A. (1992). Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. Rec. Med. Vet., 168 (8/9) :733-744)。このため、抗菌剤治療の補完として、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) を投与してこれらの症状を取り除くことは、獣医学において非常に有益な処置であることが述べられている (コブカ, M.ら, (1989). Experimental uses of flunixinmeglumine and phenylbutazone in food-producing animals. JAVMA, 194(1):45-49)。

【0042】

この治療的取り組みの応用の一つは、ウシ呼吸器疾患 (BRD) の治療である。BRDは、病因、特に、*Pasteurella multocida* 及び *Mycoplasma spp.* (Merck Veterinary Manual (1998), 第8版. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, p.2188) が関与する、原因病理の異なる病理学的複合症である。より詳細には、この病気の抗菌剤治療の補完として、ケトプロフェンなどの選択したNSAIDsを用いると、動物の回復速度と、治療終了時における臨床的改善率が上がった (デレフォージ, J. ら, (1994). A field evaluation of the efficacy of tolfenamic acid and oxytetracycline in the treatment of bovine respiratory disease. J. Vet. Pharmacol. Therap. 17:43-47; バルマー, T.V. ら, (1997). Comparison of Carprofen and Flunixin Meglumine as adjunctive therapy in Bovine Respiratory Disease. The Veterinary Journal 154:233-241; ロックウッド, P. ら, (1998). Eficacia clínica comparada de tres antiinflamatorios no esteroides (NSAID), flunixin meglumine, carprofeno y ketoprofeno como complemento del tratamiento antibacteriano de la enfermedad respiratoria bovina. Albeitar 16:1-5)。しかし、この治療の実行について述べている発表された研究の大部分において、NSAIDの投与は非経口的 (筋肉内又は静脈内) に行なわれており、この目的で経口的経路を用いている研究は少ない。

【0043】

EV溶液の臨床的効果を評価するため、ウシ呼吸器疾患 (BRD) の抗菌剤治療の補助的治療として、3%のケトプロフェン水溶液 (実施例1) を子牛の群れの飲料水に加えて経口的に投与した。臨床試験は、臨床試験の実施基準の原則に則って行った。

【0044】

この目的のため、臨床試験は、管理された多中心臨床試験 (controlled multicentric clinical trial) として計画し、実行した (試験に用いる動物を2つの群れに分け、その一方には抗生物質 + EV溶液を用いた治療を行い、もう一方には抗生物質 + プラセボ (EV溶液の賦形剤) を用いた治療 (すなわち、負の対照として働く) を行った)。試験は無作為化し、盲検法で行った。

【0045】

1. 材料及び方法

1.1 動物

必要なサンプルサイズに従って、合計350頭の肥育段階にある若い放牧肉牛を選んだ (各治療群175頭)。選定期、全ての子牛は中等度又は重度のBRDの臨床像を示していた。実験期間中、動物は離れ屋に収容し、2つの放飼場の一つに配分した (各治療群に対して一つ)。全ての動物に、医薬の添加されていない市販の標準飼料を与え、自動給水器より隨時、飲料水を与えた。

10

20

30

40

50

【0046】

1.2 実験計画

実験期間は合計10日間であった。実験期間の第1日目(D1)に動物の選定を行った。肉用子牛肥育農場においてBRDの発生が認められた後、次の選定基準を満たす動物を選んだ。

(1) 本試験用に定めた臨床的評価尺度上で、重症度1.1以上(>1.1:中等度又は重度の病気)の、BRDに該当する臨床的症状を呈し、かつ、

(2) 選定の7日前より抗菌剤又は抗炎症剤の投与を受けていないもの。

【0047】

一群を選定後、動物を2つの均一で同じ大きさの群れに分けた。次に、各群を異なる放飼場に入れ、単純無作為法により、一方の群れを治療A(抗生素質+EV溶液)に、もう一方の群れを治療B(抗生素質+プラセボ)に割り当てた。10

【0048】

治療期間は、全ての動物について合計3日間(D1~D3日目)であり、治療は、各群に2つの製品を投与するもので、両群に同じ抗生素質をD1及びD3日目に、EV溶液(A群)又はその賦形剤(B群)をD1、D2、及びD3日目に投与するものである(図1参照)。

【0049】

図1は、子牛におけるBRDの抗菌剤治療に補完的に使用される3%ケトプロフェン水溶液の臨床的效果を調べるための実験計画を線図で示したものである。20

【0050】

治療第1日目(D1日目)から最終日(D4日目)まで、動物の臨床的状態を観察した(図1)。この期間、次の操作を行った。

- ・臨床的指數(Clinical index)又は病気の重症度の測定(D1~D4日目)
- ・体温の測定(D1~D4日目)
- ・体重の測定(D1、D4、及びD10日目)
- ・起こり得る再発の観察(D4~D10日目)

【0051】

「臨床的指數又は病気の重症度の測定」

この指數は、D1~D4日目の間、1日1回、各動物それぞれに対し、他の著者が以前用いたもの(レイノード, J.P.ら,(1986). Examen clinique standarise dans les broncho-pneumonies infectieuses enzootiques des bovins et essais de medicaments-methodologie et interpretation statistique. Proceedings of XIVth World Congress on Cattle Diseases.Dublin 26-29 August pp 435-439; デレフォージ(1992),前掲)に基づく評価尺度を用いて算出した。30

【0052】

前述の著者により述べられた評価システムに従い、臨床的指數(Clinical Index: CI)1.1以上を中等度又は重度の病気の状態とする。一方、CIが1.1以下は、病気ではない、又は病気の状態は認められないとする。

CI 1.1	病気ではない、又は病気は認められない
1.1 < CI < 2	中等度の病気の状態
CI 2	重度の病気の状態

【0053】

このパラメータは、本研究の主要変数、治療終了時(D4日目)における“臨床的效果”を、次のカテゴリーから成る2つの尺度に評価するために用いた。

正の評価 = 治療は成功(CI 1.1)、及び

負の評価 = 治療は失敗(CI > 1.1)

【0054】

「体温の測定」

このパラメータは、D1~D4日目の朝に各動物について毎日測定した。このパラメー50

タは本研究の2次変数の一つに相当する。

【0055】

「動物体重の測定」

大型動物計量用に特別に設計された秤（EziWeight-1/TRUE-TEST（登録商標））を用いて、それぞれの動物の体重をD1（基準値）、D4、及びD10日目に記録した。

【0056】

「起こり得る再発の観察」

最後に、治療期間終了後7日間（D4～D10日目）に亘って、起こり得る再発の発現を管理した（図1）。 10

【0057】

1.3 治療

1.3.1 製品の特徴

1.3.1.1 抗生物質

[NUFLOR（登録商標）]

薬剤形態：注射用溶液

組成（100mL）：フルフェニコール（Florfenicol）30g

賦形剤（適量）

製造者：シェリング・プロー株式会社（Schering-Plough, S.A.）

【0058】

1.3.1.2 試験した製品

[EV溶液]

薬剤形態：経口用溶液

組成（100mL）：ケトプロフェン 3g（実施例1）

賦形剤（適量）

製造者：ラボラトリオス Dr.エステベ株式会社（Laboratorios Dr.Esteve, S.A.） 20

[プラセボ]

薬剤形態：経口用溶液

組成（100mL）：賦形剤（適量）（実施例1） 30

製造者：ラボラトリオス Dr.エステベ株式会社（Laboratorios Dr.Esteve, S.A.）

【0059】

1.3.2 投与量、治療計画、及び投与経路

1.3.2.1 抗生物質

抗生物質製剤は、製造者の推奨する投与量を首の筋肉に筋肉内注射することにより、両群（A群及びB群）に投与した。治療は、48時間の間隔（D1及びD3日目）で2回投与を行ったものであった。

【0060】

1.3.2.2 試験した製品

A群の動物には体重10kg当たり平均1mLのEV溶液（ケトプロフェン3mg/kg/日に相当）を投与した。B群の動物には平均1mL/10kg/日のプラセボを投与した。両製品とも、飲料水に加えて、連続3日間毎日（D1、D2、及びD3日）、経口的に投与した。 40

【0061】

1.4 統計的処理

両群における臨床的指標、体温、及び体重の平均値及び変化は、スチュードントのt検定で比較し、正規性が基準に達しない場合はマン・ホイットニー（Mann-Whitney）検定を適用した。

【0062】

10

20

30

40

50

それぞれの治療群において、正（成功）と評価された治療と、負（失敗）と評価されたものとの割合を、パーソンの 2 乗統計的検定を用いて比較することにより、主要評価変数である“治療効果”を検討した。

【0063】

2. 結果及び討論

両群において臨床的指標の平均基準値はほぼ同じだったにも拘わらず、治療 2 日目 (D 2) に管理を行っている間に、この値は、A 群 (EV 溶液で治療) において B 群 (プラセボで治療) より有意に低くなり、この傾向は治療終了まで続いた (表 2)。一方、A 群では治療 2 日目 (D 2) までに平均臨床的指標が 1.1 以下 (軽度の病気の状態、又は病気は認められないに相当) となったが、B 群では、この指標は 3 日目 (D 3) までこの値より高いままであった (表 2、図 2)。

【0064】

【表 2】

治療期間中の各群における臨床的指標の平均値±標準偏差

	A 群 (EV 溶液)	B 群 (プラセボ)	統計的比較
D 1	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.3	NS ($p > 0.05$)
D 2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	$p < 0.001$
D 3	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2	$p < 0.05$
D 4	1.0 ± 0.0	1.1 ± 0.2	$p < 0.05$

NS : 2つの群れの間に統計的有意差なし ($p > 0.05$)

【0065】

この結果は、病気の症状が B 群の動物より早く A 群の動物で消失したことを示している。4 日目の臨床的指標の平均値によれば、B 群はこの時点で完全には回復していない (図 2)。

【0066】

プロトコールに従い、D 4 日目の管理群の各動物が示す臨床的指標を用いて、研究者はそれぞれの治療の効果 (主要変数) を評価し、臨床的指標が 1.1 以下 (軽度の病気の状態、又は病気は認められない) に下がったもののみを治療が成功したと判断した。この評価の結果を表 3 に詳細に示した。

【0067】

10

20

30

【表3】

2つの群れそれぞれにおいて治療が成功又は失敗と評価された動物の割合

	A 群 (EV溶液)	B 群 (プラセボ)	統計的比較
成 功	172	151	$p < 0.001^*$
臨床的指數 ≤ 1.1	(98%)	(86%)	
失 敗	3	24	
臨床的指數 > 1.1	(2%)	(14%)	

* χ^2 乗検定：自由度1で17.699

統計的検定力：99.4%

10

20

30

40

【0068】

表3に反映されているように、治療が成功した動物の割合は、EV溶液で処置した群においてプラセボで処置した群より有意に高かった。その割合の差は12%であり、プラセボ群について予想した成功率が約85%であり、また実際にそうであったことを考えると、この数字は十分な臨床的関連性を示すものである。

【0069】

この結果より、BRDの抗菌剤治療に対する補助的治療として飲料水に加えてEV溶液を投与すると、抗生物質のみでこの病気を治療する場合に比べて治療的効果が上がるといえる。

【0070】

表4及び図3から分かるように、平均基準体温は両群においてほぼ同じであったにも拘わらず、治療2日目にはこの値はA群においてB群より有意に低くなり、この傾向は治療終了まで続いた。

【0071】

【表4】

治療期間中の各群の直腸温の平均値±標準偏差

	A 群 (EV溶液)	B 群 (プラセボ)	統計的比較
D1	39.4±0.5 °C	39.5±0.5 °C	NS
D2	38.9±0.3 °C	39.2±0.4 °C	$p < 0.001$
D3	38.9±0.3 °C	39.0±0.3 °C	$p < 0.05$
D4	38.9±0.3 °C	39.0±0.4 °C	$p < 0.001$

NS：2つの群れの間に統計的有意差なし ($p > 0.05$)

【0072】

図3から分かるように、A群での体温の低下は著しく、この低下は主に治療1日目に起

50

きた。これに対しB群では、この体温の低下はA群ほどめざましくなく、治療の3日間に亘ってよりゆっくりと低下した。

【0073】

プラセボを投与したにも拘わらずB群で徐々に体温が下がったのは、抗菌剤の治療的效果によるものと説明できる。抗菌剤は細菌による負荷を軽くし、また感染に対する反応として生体に起こる発熱反応を小さくする。

【0074】

研究者により治療が成功したと判断されたいずれの治療群の動物においても、治療終了後7日の間に(10日目までに)BRDの臨床的症状の再発は全くなかった。

【0075】

3. 結論

この実験で得られた結果より、ウシ呼吸器疾患(BRD)に対する抗菌剤治療の補完として、EV溶液を1mL/体重10kg(活性成分であるケトプロフェン3mg/kgに相当)の投与量で飲料水に加えて、連続3日間経口的に投与すると、臨床的症状が急速に治まり、治療終了時に治癒した動物の割合は抗菌剤のみを投与した場合に得られた割合より有意に高いと結論できる。

【0076】

(実施例3)

<哺乳子牛におけるウシ呼吸器疾患の抗菌剤治療の補完として、哺乳子畜用人工乳に加えて経口的に投与したケトプロフェン水溶液の臨床的効果の検討>

この臨床試験は、EV溶液、3%ケトプロフェン水溶液(実施例1)を、哺乳中の子牛の群れにおけるウシ呼吸器疾患(BRD)の抗菌剤治療の補助的治療として、哺乳子畜用人工乳(代用乳)に加えて経口的に投与した後の、臨床的効果を評価するため行った。

【0077】

この目的のため、臨床試験の実施基準の原則に則り、管理された多中心臨床試験を行い(検討に用いる動物を2つの群れに分け、一方には抗生物質+EV溶液を用いた治療を行い、もう一方には、抗生物質+プラセボ(EV溶液の賦形剤)を用いた治療(つまり、負の対照として働く)を行う)、無作為化し、盲検法で行った。

【0078】

1. 材料及び方法

1.1 動物

本試験では、異なる血統と性別の哺乳中の子牛合計188頭を用いた。選定基準に従い、試験に加わる時点で、全ての子牛は中等度又は重度のBRDに該当する臨床像を示していた。

【0079】

1.2 実験計画

この試験の実験計画は、実施例2の1.2章に記述のものと同様であった。

【0080】

1.3 治療

1.3.1 製品の特徴

抗生物質、NUFLOR(登録商標)(フルオルフェニコール)と、試験した製品(EV溶液及びプラセボ)はいずれも、実施例2に示した試験で用いたものと同じであり、その特徴は、実施例2の1.3.1章に述べられている。EV溶液とプラセボは同一の外観に調製して、試験の盲検性を保った。

【0081】

1.3.2 投与量、治療計画、及び投与経路

1.3.2.1 抗生物質

確立したプロトコールに従い、製造者の推奨する投与量を首の筋肉に筋肉内注射することにより、抗生物質製剤を全ての動物(A群及びB群)に投与した。治療は、48時間の間隔で(D1及びD3日目)2回投与を行うものであった。

10

20

30

40

50

【0082】

1.3.2.2 試験した製品

抗生素質に加えて、A群の動物には更に体重10kg当たり平均投与量1mLのEV溶液（ケトプロフェン3mg/kg/日に相当）を投与し、B群の動物には平均1mL/10kg/日のプラセボを投与した。両製品とも代用乳に混ぜて、連続3日間毎日（D1、D2、及びD3）経口的に投与した。

【0083】

1.4 統計的処理

実施例2の1.4章に記述のものと同様の統計的処理を行った。

【0084】

2. 結果及び討論

先に記述のパラメータから算出した臨床的指数の平均基準値は両群においてほぼ同じであったにも拘わらず、治療2日目に管理を行っている間に、この値は、A群（EV溶液で治療）においてB群（プラセボで治療）より有意に低くなり、この傾向は治療の終了まで続いた（表5）。

【0085】

【表5】

治療期間中の各群の臨床的指数の平均値±標準偏差

	A群 (EV溶液)	B群 (プラセボ)	統計的比較
D1	1.77±0.27	1.78±0.31	NS
D2	1.47±0.20	1.60±0.22	p<0.001
D3	1.07±0.10	1.13±0.15	p<0.001
D4	1.01±0.03	1.03±0.04	p<0.05

NS：2つの群れの間に統計的有意差なし (p>0.05)

【0086】

一方、A群では治療3日目（D3）に平均臨床的指数が1.1以下（軽度の病気の状態、又は病気は認められないに相当）となったが、B群では、この指数はD4日目までこの値より高いままであった（表5、図4）。

【0087】

この結果は、病気の症状が、B群の動物より早くA群の動物で消失したことを示している。ただし治療終了時（D4日目）には、両群の殆ど全ての動物が回復した（図4）。

【0088】

表6及び図5から分かるように、平均基準体温は両群においてほぼ同じであったにも拘わらず、治療2日目にはこの値はA群においてB群より有意に低くなり、この傾向は治療終了時まで続いた。

【0089】

10

20

30

40

【表6】

治療期間中の各群の直腸温の平均値±標準偏差

	A 群 (EV溶液)	B 群 (プラセボ)	統計的比較
D1朝	39.64±0.83 °C	39.60±0.81 °C	NS
D1午後	39.01±0.55 °C	39.55±0.61 °C	p<0.001
D1夜	38.81±0.47 °C	39.08±0.54 °C	p<0.001
D2朝	38.61±0.45 °C	38.91±0.59 °C	p<0.001
D2午後	38.79±0.42 °C	39.15±0.56 °C	p<0.001
D3朝	38.45±0.50 °C	38.70±0.64 °C	p<0.001
D4朝	38.38±0.47 °C	38.75±0.52 °C	p<0.001

NS : 2つの群れの間に統計的有意差なし (p>0.05)

10

20

30

【0090】

図5から分かるように、A群で主に治療1日目に体温の著しい低下があった。

【0091】

プラセボを投与したにも拘わらずB群で徐々に体温が下がったのは、抗菌剤の治療的效果によるものと説明できる。抗菌剤は細菌による負荷を軽くし、また感染に対する反応として生体に起こる発熱反応を小さくする。

【0092】

表7より、D4日目の両方の動物群の示す平均体重に有意差は見られないことが分かる。しかしD10日目には、A群の動物はB群の動物より有意に高い平均体重を示した。これは、EV溶液で治療した動物の臨床的状態が著しく改善したことを示す。一方、A群における体重増加(10日目と1日目の体重差より算出)の平均値(8.55±1.18kg)も、B群のもの(7.50±1.40kg)よりも有意に(p<0.001)高かった。

【0093】

【表7】

D1、D4、及びD10日目の動物体重の平均値±標準偏差

	A 群 (EV溶液)	B 群 (プラセボ)	統計的比較
D1	77.95±15.91 kg	76.00±18.32 kg	NS
D4	80.62±15.94 kg	78.52±18.42 kg	NS
D10	86.50±15.90 kg	83.50±18.6 kg	p<0.05

NS: 2つの群れの間に統計的有意差なし (p>0.05)

10

20

40

50

【0094】

研究者により治療が成功したと判断されたいずれの治療群の動物においても、治療終了後7日間に(10日目までに)BRDの臨床的症状の再発は全くなかった。

【0095】

3. 結論

この試験で得た結果は、哺乳子牛におけるBRDの抗菌剤治療の補完として、代用乳に1mL/体重10kg(活性成分であるケトプロフェン3mg/kgに相当)の量で混合したEV溶液を3日間連続して経口投与すると、症状の緩和及び動物の回復の促進に有意に役立つことを示している。

【0096】

これより、哺乳子牛におけるウシ呼吸器疾患の抗菌剤治療の補助的治療として、EV溶液は良好な臨床的效果を与えると結論できる。

【0097】

(実施例4)

<ブタ呼吸器疾患複合症の抗菌剤治療の補完として、飲料水に加えて経口投与するケトプロフェン水溶液の臨床的效果の検討>

肥育期間中のブタの群れにおけるブタ呼吸器疾患複合症(PRDC)の抗生物質治療の補助的治療として、3%ケトプロフェンのEV溶液(実施例1)を飲料水に加えて経口投与した後の、臨床的效果の評価を目的として、臨床試験を行った。

【0098】

1. 材料及び方法

1.1 動物

ブタ放飼場を試験に組み入れる前に、PRDCの流行の存在を確認した。この診断は、囲いの中で発見された、死んだ動物を解剖し、肺、リンパ節、及び胸腺の試料を取って行った。試験開始時に死んだ動物がない場合は、最も臨床的状態の悪い動物を解剖に供した。ブタ放飼場を選定後、次の基準を満たす動物を選んだ。

- ・肥育段階にあり、PRDCに感染していると診断され、39.5以上直腸温を示すブタ、かつ、

- ・選択の7日前より、抗菌剤又は抗炎症薬の投与を受けていない動物。

【0099】

試験開始時、それぞれの群れが同じ頭数となるよう、印を付けた動物の群れを2つの治療群、A群とB群とに分けた。

【0100】

試験の間、全ての動物に、肥育段階用の標準的なブタ用飼料と、飲料水を与えた。水は、医薬製剤を定量供給するための特別な水タンクを繋げた自動給水器より供給した。

【0101】

1.2 治療

1.2.1 製品の特徴

1.2.1.1 抗生物質

[ALSIR (登録商標) 5%]

薬剤形態 : 注射用溶液

組成 (/ mL) : エンロフロキサシン (Enrofloxacin) 50 mg

賦形剤 (適量)

製造者 : エステベ ベテリナリア、ラボラトリオス Dr. エステベ株式会社 (ESTEVE VETERINARIA, Lab.Dr ESTEVE, S.A.)

10

【0102】

1.2.1.2 評価した製品 (A 及び B)

[プラセボ (製品 A)]

薬剤形態 : 経口用溶液

組成 (100 mL) : 賦形剤 (適量) (実施例 1)

製造者 : ラボラトリオス Dr. エステベ株式会社 (Laboratorios Dr.Esteve, S.A.)

20

[EV 溶液 (製品 B)]

薬剤形態 : 経口用溶液

組成 (100 mL) : ケトプロフェン 3 g (実施例 1)

賦形剤 (適量)

製造者 : ラボラトリオス Dr. エステベ株式会社 (Laboratorios Dr.Esteve, S.A.)

【0103】

1.2.2 投与量、治療計画、及び投与経路

1.2.2.1 抗生物質

製造者の推奨する投与量及び治療計画に従って、抗生物質製剤を筋肉内に投与した。治療期間は 3 日間 (D 1、D 2、及び D 3 日目) であった。

【0104】

1.2.2.2 評価した製品 (A 及び B)

両製品は、次の投与量及び投与計画に従って、飲料水に加えて経口的に投与した。製品 A 又は B を、1 mL / 体重 10 kg (治療群の場合、ケトプロフェン 3 mg / 体重 kg / 日に相当) 投与。治療期間は 3 日間 (D 1、D 2、及び D 3 日目) であった。

30

【0105】

1.3 実験計画

ブタ放飼場を選定後、印を付けた全ての動物にエンロフロキサシンを筋肉内投与し、抗生物質治療を行った。治療群の一方に割り振られた放飼場の動物には、その飲料水に加えた EV 溶液を用いて更に経口的治療を行い、もう一方の群れには同じ経路でプラセボ (溶液賦形剤) を投与した。

【0106】

全試験期間は 4 日間であった。治療は最初の 3 日間 (D 1、D 2、及び D 3) に行った。動物の臨床的観察は、治療開始 (D 1) から治療終了時 (D 4) まで行った。全試験期間に亘り、次に示す各日の朝に 4 回の臨床的管理を行った。

・管理 D 1、D 2、及び D 3 : 抗生物質 + 製品 A 又は B を用いた治療期間 (管理 D 1 は治療開始前に行い、これを基準管理と見ることができる)

・管理 4 日目 : 治療終了時

各管理において、いくつかの個体の及び群れのパラメータを測定した。

40

【0107】

1.3.1 個体のパラメータ

・臨床的指標 : このパラメータは、管理 D 1、D 2、D 3、及び D 4 において測定した

50

。この指標は先に述べた方法（レイノード（1986），デレフォージ（1992），前掲）に基づく評価尺度により算出した。このパラメータは主要変数の測定に使用した（3.3.1章）。

- ・体温：このパラメータ（ ）は、管理 D 1、D 2、D 3、及び D 4 の間に測定した。
- ・体重：このパラメータ（ kg ）は、管理 D 1 及び D 4 において測定した。

【 0 1 0 8 】

1 . 3 . 2 集団のパラメータ

・放飼場の一般的な状態：このパラメータは、管理 D 1 ~ D 4 において、一群の動物全体に関わる次の記録及び評価による順序尺度上で毎日測定した。

- ・餌の摂取：このパラメータは、各群の動物により消費される餌の量に対応する。
- ・死亡数：このパラメータは、試験期間中に各群について予測した死亡数に対応する。

【 0 1 0 9 】

1 . 3 . 3 検討変数の測定

1 . 3 . 3 . 1 主要変数

主要検討変数は、“臨床的指標の低下”（RCI）と定義することができる。

【 0 1 1 0 】

1 . 3 . 3 . 2 2次変数

・直腸温：この変数は、記録された全ての管理で測定された温度パラメータの値と一致する。

- ・体重増加（WI）：この変数は、次の式を適用して評価した。

$$WI : \text{平均値} (\text{印を付けた動物}) (D_4 \text{での体重} - D_1 \text{での体重})$$

【 0 1 1 1 】

1 . 4 統計的処理

主要検討変数である“臨床的指標”は、有意水準 = 0.05、検定力 80%としたスチュードントの t 検定により解析した。

【 0 1 1 2 】

2次変数“体温”及び“体重”は、有意水準 = 0.05、検定力 80%とした繰り返し測定のための ANOVA により測定した。

【 0 1 1 3 】

試験の間に測定したその他のパラメータは、記述的統計法により解析した。

【 0 1 1 4 】

2 . 結果及び討論

直腸温変化に対応する結果を表 8 及び図 6 に示した。

【 0 1 1 5 】

【表8】
直腸温の変化

直腸温 (°C)	基 準	1日目	2日目	3日目
A : プラセボ 平 均	40.3	40.2	39.7	39.7
	標準偏差	0.4	0.4	0.3
B : EV溶液 平 均	40.4	39.8	39.8	39.7
	標準偏差	0.5	0.3	0.3
t検定	N.S.	p<0.001	N.S.	N.S.

N.S. : 2つの群れの間に統計的有意差なし ($p > 0.05$)

10

20

30

40

【0116】

表8及び図6から分かるように、体温の平均基準値は両群においてほぼ同じであったにも拘わらず、治療2日目には、この値はB群(EV溶液)においてA群(プラセボ)よりも有意に低くなった。同様に図6でも、B群における体温の低下は著しく、この低下は主に治療第1日目に起きた。これに対しA群では、この低下はB群ほど著しいものではなく、治療期間に亘ってゆっくりと低下した。

【0117】

臨床的指標の推移から得られた結果を表9及び図7にまとめた。

【0118】

【表9】

臨床的指標の推移

臨床的指標	基準値	1日目	2日目	3日目
A : プラセボ 平 均	1.9	1.8	1.5	1.5
	標準偏差	0.4	0.4	0.3
B : EV溶液 平 均	1.8	1.5	1.4	1.4
	標準偏差	0.2	0.3	0.3
t検定	N.S.	p<0.001	N.S.	p=0.032

N.S. : 群れの間に統計的有意差なし ($p > 0.05$)

【0119】

表9及び図7より、治療が成功した動物の割合は、プラセボで治療した群よりEV溶液で治療した群れにおいて有意に高かった。

【0120】

3. 結論

これらの結果より、PRDCの抗菌剤治療の補助的治療として、飲料水に加えてEV溶液を投与すると、抗生素質のみでこの病気を治療する場合に比べて治療効果が上がること

50

が示された。

【0121】

この試験の結果より、肥育中のブタにおけるブタ呼吸器疾患複合症の抗菌剤治療に対する補助的治療として、EV溶液は良好な臨床的効果を持つと言える。

【0122】

この実験で得られた結果より、肥育中のブタにおけるブタ呼吸器疾患複合症（PRDC）に対する抗菌剤治療の補完として、EV溶液を1mL/体重10kg（活性成分であるケトプロフェン3mg/kgに相当）の投与量で飲料水に加えて、連續3日間経口的に投与すると、臨床的症状から回復速度が上がり、またこのEV溶液は、肥育中のブタにおけるPRDCの抗菌剤治療の補助的治療として良好な臨床的効果を与えると結論できる。 10

【図面の簡単な説明】

【0123】

【図1】子牛（実施例2）及び哺乳中の子牛（実施例3）におけるウシ呼吸器疾患（BRD）の抗生物質治療を補完する、3%ケトプロフェン水溶液の臨床的効果を検討する実験計画を示す線図である。

【図2】治療期間中の、各群の子牛の臨床的指数の推移を示すグラフである。

【図3】治療期間中の、各群の子牛の体温変化を示すグラフである。

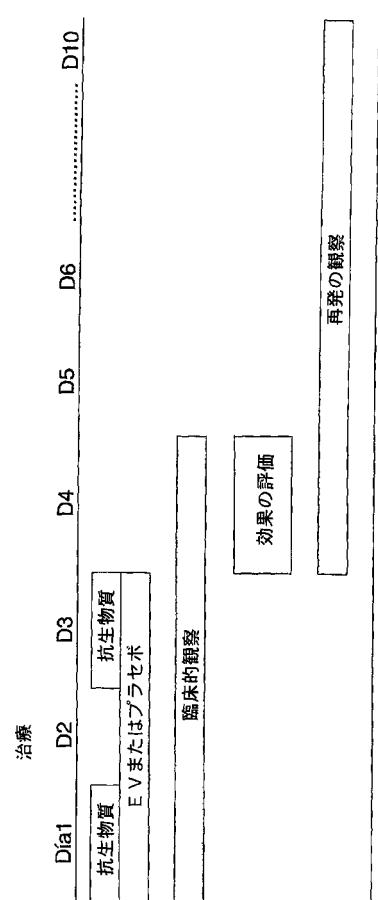
【図4】治療期間中の、各群の哺乳子牛の臨床的指標の変化を示すグラフである。

【図5】治療期間中の、各群の哺乳子牛の体温変化を示すグラフである。

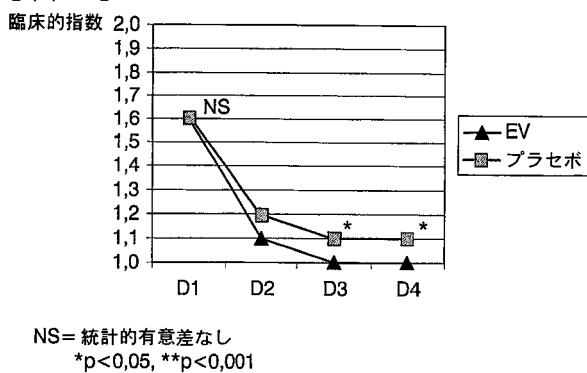
【図6】治療期間中の、各群のブタの直腸温変化を示すグラフである。 20

【図7】治療期間中の、各群のブタの臨床的指標の変化を示すグラフである。

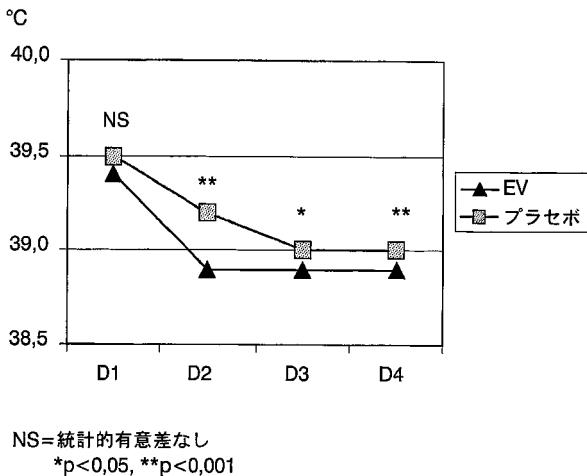
【図1】



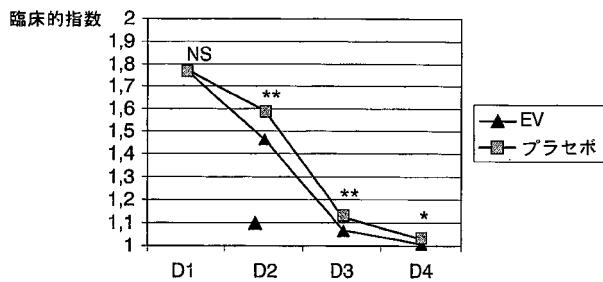
【図2】



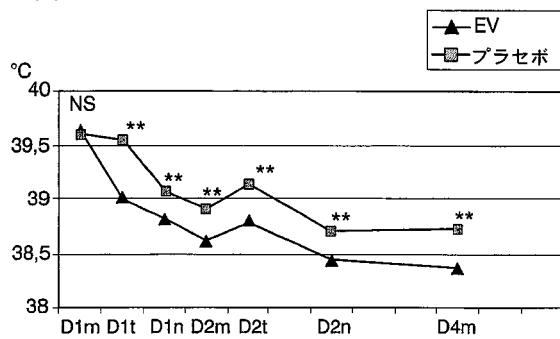
【図3】



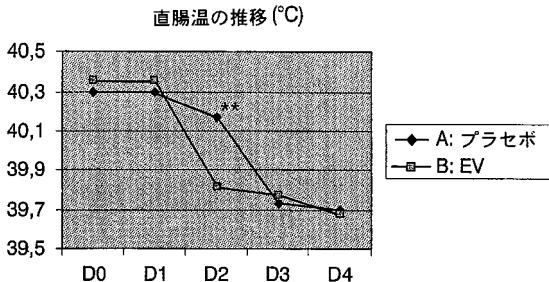
【図4】



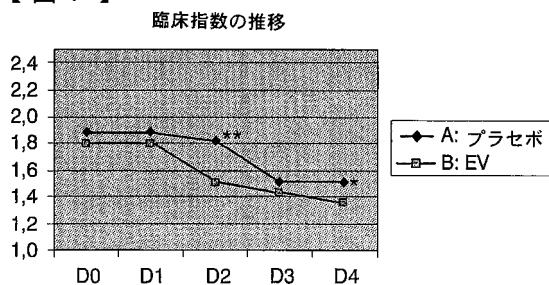
【図5】



【図6】



【図7】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 : A61K 31/192, A61K 9/08, A61P29/00 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)		
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)		
EPODOC, WPI, CIBEPAT		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US2002169212 A (SODERLUND, P. & STROBLE, M.) 14.11.2002. claims 1, 6, 12 y 13. page 1, column 2, paragraph 0008, lines 1-3.	1-5, 16-17
X	WO 9507103 A (THE PROCTER & GAMBLE CO.) 16.03.1995. exemples III y V.	1-28
P,X	EP 1226831 A (BIOCCHI, L. & De GREGORIO, M.) 31.07.2002. exemples 4, 10, 12, 13, 14 y 15.	1-5, 16-17
X	WO9745113 A (SEPRACOR INC.) 04.12.1997. claims 3- 5; page 15, lines 22-25.	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 7 February 2003 (07.02.03)	Date of mailing of the international search report 19 February 2003 (19.02.03)	
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00590

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO9504528 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16.02.1995. page 11, exemple13; claim 14.	1-4,10
X	EP 769294 A (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LTD) 23.04.1997. claim 1.	1-4
A	WO 9115203 A (RHONE-POULE NIC RORER S.A.) 17.10.1991 page 1, lines 1 - page 3, line 7.	1-28
A	EP 502502 A (DOMPE FARMACEUTICI S.p.A.) 09.09.1992. abstract and exemplles	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International Application No PCT/ES 02/00590
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2002169212 A	14.11.2002	NONE	
WO9507103 A	16.03.1995	EP 0719156 A CA 2170488 A BR 9407414 A AU 7604094 A CN 1130354 A JP 9502201 T	03.07.1996 16.03.1995 12.11.1996 27.03.1995 04.09.1996 04.03.1997
EP 1226831 A	31.07.2002	US2002193322 A JP 2002284673 A IT20RM010048 A	19.12.2002 03.10.2002 30.07.2002
WO9745113 A	04.12.1997	AU 2827797 A	05.01.1998
WO 9504528 A	16.02.1995	EP 720476 A US5866162 A AU7609994 A CA 2169159 A CN1133006 A JP9501421 T	10.07.1996 02.02.1999 28.02.1995 16.02.1995 09.10.1996 10.02.1997
EP 769294 A	23.04.1997	DE69617868T ES 2164849 T AT 210428 T	20.06.2002 01.03.2002 15.12.2002
WO9115203 A	17.10.1991	EP 523153 A ES2062782 T FR2660555 A US 5665384 A JP5506028 T AT101512 T DK 523153 T DE69101220 T CA 2074726 A	20.01.1993 16.12.1994 11.10.1991 09.09.1997 02.09.1993 15.03.1994 09.05.1994 01.06.1994 07.10.1991
EP502502 A	09.09.1992	US5618516 A US5614171 A ES2089260 T JP5078241 A AT138569T T HK1005167 A GR3020832 T DK502502 T DE69211036 T	08.04.1997 25.03.1997 01.10.1996 30.03.1993 15.06.1996 24.12.1998 30.11.1996 21.10.1996 16.01.1997

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00590

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUDCIP⁷ A61K 31/192, A61K 9/08, A61P29/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPDOC, WPI, CIBEPAT

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	US2002169212 A (SODERLUND, P. & STROBLE, M.) 14.11.2002. Reivindicaciones 1, 6, 12 y 13. Página 1, columna 2, párrafo 0008, líneas 1-3.	1-5, 16-17
X	WO 9507103 A (THE PROCTER & GAMBLE CO.) 16.03.1995. Ejemplos III y V.	1-28
P,X	EP 1226831 A (BIOCCHI, L. & De GREGORIO, M.) 31.07.2002. Ejemplos 4, 10, 12, 13, 14 y 15.	1-5, 16-17
X	WO9745113 A (SEPRACOR INC.) 04.12.1997. Reivindicaciones 3-5; página 15, líneas 22-25.	1-4

 En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento anterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 7 Febrero 2003 (07.02.2003)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 19 FEB 2003 19. 02. 03
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado E. Albarrán nº de teléfono +34 91 349 55 95

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 02/00590

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO9504528 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16.02.1995. Página 11, ejemplo 13; reivindicación 14.	1-4,10
X	EP 769294 A (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LTD) 23.04.1997. Reivindicación 1.	1-4
A	WO 9115203 A (RHONE-POULENIC RORER S.A.) 17.10.1991 Página 1, líneas 1- página 3, línea 7.	1-28
A	EP 502502 A (DOMPE' FARMACEUTICI S.p.A.) 09.09.1992. Resumen y ejemplos.	1-28

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (julio 1998)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00590

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US2002169212 A	14.11.2002	NINGUNO	
WO9507103 A	16.03.1995	EP 0719156 A CA 2170488 A BR 9407414 A AU 7604094 A CN 1130354 A JP 9502201 T	03.07.1996 16.03.1995 12.11.1996 27.03.1995 04.09.1996 04.03.1997
EP 1226831 A	31.07.2002	US2002193322 A JP 2002284673 A IT20RM010048 A	19.12.2002 03.10.2002 30.07.2002
WO9745113 A	04.12.1997	AU 2827797 A	05.01.1998
WO 9504528 A	16.02.1995	EP 720476 A US5866162 A AU7609994 A CA 2169159 A CN1133006 A JP9501421 T	10.07.1996 02.02.1999 28.02.1995 16.02.1995 09.10.1996 10.02.1997
EP 769294 A	23.04.1997	DE69617868T ES 2164849 T AT 210428 T	20.06.2002 01.03.2002 15.12.2002
WO9115203 A	17.10.1991	EP 523153 A ES2062782 T FR2660555 A US 5665384 A JP5506028 T AT101512 T DK 523153 T DE69101220 T CA 2074726 A	20.01.1993 16.12.1994 11.10.1991 09.09.1997 02.09.1993 15.03.1994 09.05.1994 01.06.1994 07.10.1991
EP502502 A	09.09.1992	US5618516 A US5614171 A ES2089260 T JP5078241 A AT138569T T HK1005167 A GR3020832 T DK502502 T DE69211036 T	08.04.1997 25.03.1997 01.10.1996 30.03.1993 15.06.1996 24.12.1998 30.11.1996 21.10.1996 16.01.1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ソラナス イバラ ペドロ フアン

スペイン バルセロナ アベニーダ マレ デ ドウ デ モンセラット 221

(72)発明者 ロペス カブレラ アントニオ

スペイン バルセロナ アベニーダ マレ デ ドウ デ モンセラット 221

(72)発明者 リスカノ ガルシア ハビエル

スペイン バルセロナ アベニーダ マレ デ ドウ デ モンセラット 221

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA14 BB01 CC04 DD37 DD45 DD51 DD60 EE23 FF15

FF39 FF57 FF61 GG41

4C206 AA01 AA02 DA25 MA03 MA05 MA37 MA72 NA10 ZA07 ZA08

ZB11