

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-511957
(P2024-511957A)

(43)公表日 令和6年3月18日(2024.3.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	2 B 1 5 0
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00 1 7 1	4 C 0 8 6
A 2 3 K 20/121 (2016.01)	A 2 3 K 20/121	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全44頁)			
(21)出願番号	特願2023-555751(P2023-555751)	(71)出願人	523346157
(86)(22)出願日	令和4年3月11日(2022.3.11)		イン ザ ボウル アニマル ヘルス、イン
(85)翻訳文提出日	令和5年11月10日(2023.11.10)		コーポレーテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/019877		アメリカ合衆国テネシー州3 7 2 1 5，
(87)国際公開番号	WO2022/192623		ナッシュビル，クレッグホーン・アベニ
(87)国際公開日	令和4年9月15日(2022.9.15)		ュー 3 8 3 5，スウィート 3 0 0
(31)優先権主張番号	63/159,738	(71)出願人	523346168
(32)優先日	令和3年3月11日(2021.3.11)		ロビン・エス・リドヌール
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国テネシー州3 7 2 0 3，
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(71)出願人	523346179
			ケビン・イー・ウィラード
			アメリカ合衆国インディアナ州4 6 1 4
			8，ナイツタウン，ウエスト・クリーク 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経口のイヌ科動物の飼料およびイヌ科動物におけるノミの侵入を制御する方法

(57)【要約】

経口のイヌ科動物の飼料、およびイヌ科動物に有効量のイソオキサゾリンを含む毎日の飼料を有効時間経口投与し、それによりイヌ科動物の血中のイソオキサゾリンの量を、ノミを制御するための治療有効レベルまで上昇させ、かつ維持することにより、ノミの制御を必要とするイヌ科動物におけるノミを制御する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ノミの侵入の制御を必要とするイヌ科動物におけるノミの侵入を制御する方法であって、前記イヌ科動物に有効量のイソオキサゾリンを有効時間、1ヵ月当たり少なくとも4回の頻度で経口投与する工程を含む、方法。

【請求項 2】

前記イヌ科動物がイヌである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ミボリラネルが、飼料中で、前記飼料の約 0.0001 から約 0.08 重量パーセントの間および前記飼料の約 0.0002 から約 0.05 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ミボリラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.04 mg/kg から約 3.33 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.07 mg/kg から約 1.5 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 40 ng/mL を超えて約 12,000 ng/mL 未満のミボリラネル濃度を供給する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記イソオキサゾリンがフルラネルまたはその塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記フルラネルが、飼料中で、前記飼料の約 0.00002 から約 0.03 重量パーセントの間および前記飼料の約 0.00004 から約 0.02 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記フルラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.008 mg/kg から約 0.67 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.013 mg/kg から約 0.3 mg/kg の間の量からなる群から選択される量で投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 4 ng/mL を超えて約 3000 ng/mL 未満のフルラネル濃度を供給する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記サロラネルが、飼料中で、前記飼料の約 0.000002 から約 0.03 重量パーセントの間、および前記飼料の約 0.000004 から約 0.02 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記サロラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.001 mg/kg から約 0.08 mg/kg の間、および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.0016 mg/kg から約 0.036 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期

10

20

30

40

50

間、前記イヌ科動物の血中に約 1 ng/mL を超えて約 800 ng/mL 未満のサロラネル濃度を供給する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

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

【請求項 16】

前記アフォキシラネルが、飼料中で、前記飼料の約 0.000005 から約 0.03 重量パーセントの間、および前記飼料の約 0.00001 から約 0.02 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記アフォキシラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.002 mg/kg から約 0.167 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.003 mg/kg から約 0.075 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 2 ng/mL を超えて約 1200 ng/mL 未満のアフォキシラネル濃度を供給する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ロチラネルが、飼料中で、前記飼料の約 0.00004 から約 0.03 重量パーセントの間および前記飼料の約 0.00008 から約 0.02 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記ロチラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.017 mg/kg から約 1.33 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.027 mg/kg から約 0.6 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 8 ng/mL を超えて約 3000 ng/mL 未満のロチラネル濃度を供給する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

前記イソオキサゾリンが乾燥ドッグフードの成分として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記イソオキサゾリンが湿潤ドッグフードの成分として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

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

【請求項 26】

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

【請求項 27】

前記投与が、前記イソオキサゾリンの最初の投与から 1 週間および前記イソオキサゾリンの最初の投与から 2 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

10

20

30

40

50

前記投与が、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも90日、少なくとも180日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、請求項1に記載の方法。

【請求項29】

前記イソオキサゾリンが、30日のうち少なくとも15日および30日のうち少なくとも20日からなる群から選択される頻度で投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項30】

前記イソオキサゾリンが、1つ以上の他の活性物質を含む飼料の成分である、請求項1に記載の方法。

【請求項31】

少なくとも3日および少なくとも7日からなる群から選択される期間、イソオキサゾリンの前記投与を中止する工程を更に含み、前記イヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

イソオキサゾリンの前記投与を中止し、それにより前記イヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を前記治療有効レベルに維持した後、イソオキサゾリンの前記投与を再開する工程を更に含む、請求項31に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【0001】本開示の教示は、一般的に、イソオキサゾリン、イソオキサゾリンを含むイヌ科動物の飼料またはチュー、およびイソオキサゾリンを投与してイヌ科動物におけるノミの侵入を制御する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

【0002】約4億7100万匹のイヌが家庭のペットとして飼われており、世界中でイヌを飼うことが増えている。世界的に見て、イヌの最も一般的な外部寄生虫は、ネコおよびイヌのノミであるそれぞれ *Ctenocephalides felis felis* および *Ctenocephalides canis* である。ノミ関連の侵入は、獣医に報告されたイヌ科動物の皮膚科の問題の主要な原因の1つである。更に、ネコノミは、イヌにおいてサナダムシを移すことが知られており、ネコひっかき病および発疹熱の伝染にも関わっている。

【0003】

【0003】イヌにおけるノミの侵入の健康関連のリスクはヒトにも広がる。[アメリカ疾病管理予防センター、増加傾向の病気、バイタルサイン、2018年5月、<https://www.cdc.gov/vitalsigns/vector-borne/>から入手可能] 侵入されたイヌ科動物は、それらのヒトの飼い主を上昇した病気のリスクにさらす。ノミからヒトのリスクを制御する推奨される方法の1つは、イヌにおける侵入のリスクを制御することである。

【0004】

【0004】イヌ科動物におけるノミの侵入を制御するために現在利用可能な治療は、様々な度合いの成功を達成している。多くの治療は、屋内および屋外の表面、ならびにイヌ科動物に適用される化学薬品を含む。用いられる化学薬品は、様々なカルバメート、ピレトリンおよびピレスロイド、特定の大環状ラクトン、昆虫成長調整剤（キチン合成阻害剤、幼若ホルモンアナログ、および幼若ホルモンを含む）、ニトロメチレン、ネオニコチノイド、ピリジンおよびピラゾールまたはフィプロール（*fiprole*）を含む。これらの化合物は、イヌ科動物およびその飼い主の両方に問題となる、毒性のある副作用を有することが多い。更に、これらの化学薬品の使用は、殺虫剤耐性および治療不足のために効果がないことがあるという証拠がある [M. K. Rust, *The Biology and Ecology of Cat Fleas and Advancements i*

10

20

30

40

50

n Their Pest Management : 総説、Insects 2017、
8 118】。

【0005】

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

10

【0006】

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

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

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

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

【0008】驚くべきことに、本発明者らにより、イソオキサゾリンが、より少ない、より頻繁な／長く続く用量で経口投与された場合にイヌ科動物においてノミの侵入に対して改善した制御を提供できることが見出された。投与は飼料と組み合わせられることが以下で議論される。しかしながら、イソオキサゾリンがそれだけで、または飼料以外の投与形態、例えばチュー、錠剤、液体、ゲルもしくは他の経口投与に適切な形態で投与されてよいこともまた考えられる。有利なことに、より少ない、より頻繁な用量を用いることにより、ノミの侵入を制御するために同じ期間にわたって必要なイソオキサゾリンの合計は少なくなる。例えば、イヌ科動物の血中において連続的なノミの制御のための治療有効濃度のイソオキサゾリンに到達してそれを維持するために、従来のアプローチによれば、30日（1ヵ月）の期間に単回投与のためにイヌ科動物の体重のkg当たり6.25mgのイソオキサゾリンが必要とされると仮定する。より少ない、より頻繁な用量の本発明のアプローチによれば、わずか1日当たりイヌ科動物の体重のkg当たり0.04～0.1875mgのイソオキサゾリン、または同じ30日の期間にわたって累積するとイヌ科動物の体重のkg当たり1.25～5.625のイソオキサゾリンが必要とされうる。

40

【0009】

【0009】有利なことに、治療的に有効な1ヵ月に1回の用量のために必要なイソオキサゾリンの全量は、毎日の投与に転換することにより、10～87.5%低減することができる。しかしながら、実用的な観点からは、（1）均一な供給を生むこと、および（2）非常に少ない量のイソオキサゾリンの分析管理試験は達成が困難でありうるという、少な

50

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

【0010】

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

10

【0011】

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

20

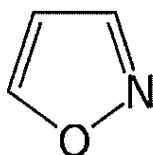
【発明を実施するための形態】

【0012】

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

【0013】

【化1】



30

【0014】

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

【0015】

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

40

【0016】

【0015】多くのイソオキサゾリン化合物が知られており、これらに限定されないが、4-(5-メチル-5-置換ピロリル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)安息香酸アミド誘導体；4-(5-置換カルバモイルメチル4, 5-ジヒドロイソオキサゾ

50

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

10

20

【0017】

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

30

40

50

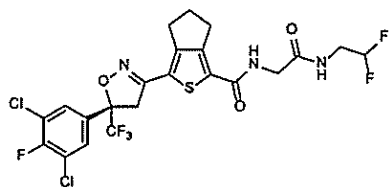
5 S) - 5 - [3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4, 5-ジヒドロ-5-(トリフルオロメチル)-3-イソオキサゾリル] - N - [2-オキソ-2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル] - ; または (b) (S) - 4 - (5 - (3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル) - N - (2-オキソ-2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]エチル) - 1-ナフトアミド)、チゴラネル (化学名: (a) ベンズアミド、2-クロロ-N-(1-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

【0018】

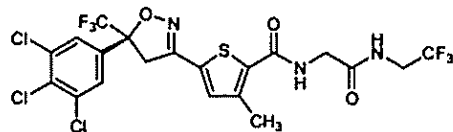
【0017】より具体的には、以下の構造を有するイソオキサゾリンが本開示の方法および配合物に好適である。

【0019】

【化2】



[ミボリラネル]



[ロチラネル]

【0020】

【0018】イソオキサゾリンは反応して塩を形成することができ、この塩も本開示の方法および配合物に有益である。塩は、塩調製の標準的な手順を用いて調製されてよい。例え

ば、好適な塩は、ヒドロハロゲン化酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸およびヨウ化水素酸塩、硝酸、硫酸、リン酸、塩素酸、過塩素酸のような酸付加塩、スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸の塩、カルボン酸、例えばバレリアン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸の塩、またはアミノ酸、例えばグルタミン酸およびアスパラギン酸の塩でありうる。別法として、金属塩もまた本開示には好適である。例えば、アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属、例えばカルシウム、バリウムおよびマグネシウム、またはアルミニウムの塩である。

10

【0021】

[0019]本明細書で用いられる場合、用語「イソオキサゾリン」および「イソオキサゾリンまたはそれらの誘導体」は、あらゆるイソオキサゾリン、イソオキサゾリン誘導体、それらの塩、それらの代謝産物、またはそれらの組合せを言う。

【0022】

[0020]イソオキサゾリンはまた、より少ない、より頻繁な／長く続く用量で経口投与された場合にそれらがノミに対して非常に効果的で治療後に保護が残ることから、利点をもたらす。更に、イソオキサゾリンは、既存の化合物への殺虫交差耐性は知られていない。したがって、それらは、現在用いられている製品に対して既存のレベルの耐性を有するイヌ科動物におけるノミの数に対して特に有益である。したがって、イソオキサゾリンは、総合的病害虫管理（IPM）プログラムに用いて、耐性が十分に発現されていないかまたは未だ発現されていない一般的に用いられる製品の生命線を延長することができる。

20

【0023】

[0021]全身性の効能（例えば、ノミによるイソオキサゾリンを含む血液の摂取）は、ノミとの皮膚表面での接触が曝露のモードである局所適用された配合物と比べて異なるモードの曝露をもたらす。経口全身性治療ならびにノミをそれらが血液を摂取することにより殺すことの利点は、局所適用および接触で殺すことと比べて、

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

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

30

c) UV曝露およびUV劣化の心配がないこと、

d) 皮膚における油による酸化の問題がないこと等、ならびに

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

【0024】

[0022]本開示の配合物、または飼料、および方法は、イソオキサゾリンと組み合わせて、治療効能を有する1つ以上の他の活性物質を更に含んでよい。そのような活性物質は、ノミに対して有効な物質を含む。活性物質は、例えば、スピノシン、特定の大環状ラクトン、昆虫成長調整剤（キチン合成阻害剤、幼若ホルモンアナログ、および幼若ホルモンを含む）、ニトロメチレン、ネオニコチノイド、ピリジンおよびピラゾールまたはフィプロールを含んでよい。

40

【0025】

[0023]本開示の方法は、イソオキサゾリンをイヌ科動物に少ない頻繁な用量で投与することによって行われる。習慣的な投与を容易にするために、イソオキサゾリン投与は、飼料またはチューブを用いて行うことができる。製造プロセスおよび飼料組成物が、イソオキサゾリンおよび該当する場合は他の活性物質の効能、安定性ならびに安全性に関連する悪影響を及ぼさない限り、多くの異なる飼料が考えられる。例えば、乾燥、半湿潤、缶詰レトルトの飼料または新鮮冷蔵飼料の幅広い分類における飼料およびおやつ、チューブ、トリートまたは他の補足飼料が、本開示による使用に適合することができる。イヌ科動物は

50

、飼料製品を毎週、ほぼ毎週、または毎日消費することにより、管理された量のイソオキサゾリンを与えられる。

【0026】

【0024】より少ない用量のイソオキサゾリンを動物の飼料組成物に組み込み、それを有効速度で（最も好ましくは毎日）投与することにより、イソオキサゾリンの血中濃度が、毎日または実質的に毎日の投与により維持することのできる最適な定常状態に到達するまで、時間をかけて上昇する。それに対して、イソオキサゾリンが、より多い用量でより少ない頻度、例えば、「トリート」により30日の期間において1度投与される、多い用量の単回治療で経口投与される場合、血中におけるイソオキサゾリンのレベルは、投与時に急上昇し、次いで、次の用量が投与されるまで低下する。多い用量での少ない頻度の投与は、イヌ科動物がそれぞれの用量においてより多くのイソオキサゾリンを消費する必要がある、それによりイソオキサゾリンの血中レベルが、次の投与前に効果的な予防に必要なレベル以下に低下しないことを意味する。

10

【0027】

【0025】本明細書で議論されたすべての比、パーセンテージ、および部は、別に特定されなければ「重量による」ものである。

【0026】用語「ノミの侵入を制御する」は、イヌ科動物におけるノミによる侵入を防止、最小化または除去することを言う。

【0028】

【0027】用語「ノミ」は、ノミ目のあらゆる構成員を言う。用語「ノミ」は、成長の卵期、幼生期、蛹期、および成虫期を含む。

20

【0028】用語「イヌ科動物」は、Canis属のあらゆる構成員を言い、オオカミ、イヌ、コヨーテおよびジャッカルのような種を含む。

【0029】

【0029】本開示の方法を行う際には、「飼料」は、毎日または実質的に毎日投与される、動物の飼料、おやつ、トリートまたは他の補足飼料である。異なる形態の飼料、例えばキブルとトリートを用いることにより、ペットの飼い主は、時々イヌ科動物の食事およびおやつを変えつつ、それでも毎日の用量のイソオキサゾリンを都合よく投与することができる。

【0030】

30

【0030】用語「チュー」は、イヌ科動物を引き付ける風味および芳香族性を有するが、典型的には栄養価のないトリートを言う。本開示の方法を行う際には、「飼料」および／または「チュー」は交換可能に用いられてよい。

【0031】

【0031】本開示のための用語「有効時間」は、本明細書では「有効期間」とも言い、少なくとも、イヌ科動物の血中におけるイソオキサゾリンのレベルを、ノミを制御するのに十分に高いレベル、即ち「治療有効」レベルにするのに必要な飼料投与期間を含む。いくつかの実施形態において、有効時間はわずか3日でありうる。別の場合、有効時間は7日または15日またはそれ以上でありうる。以下で議論するように、有効時間は飼料またはイソオキサゾリンがどれほど頻繁に投与されるかに応じて変化する。

40

【0032】

【0032】先に示唆したように、「有効時間」は飼料が投与される頻度に応じて変化する。本明細書で用いられる場合、用語「有効頻度」とは、イヌ科動物の血中においてイソオキサゾリンの治療有効濃度を生じる所定の時間にわたる、供給数を意味する。すべての場合、本明細書で用いられる場合の「有効頻度」としては、1ヵ月当たり複数のイソオキサゾリンを含む供給が考えられる。当業者は、イソオキサゾリンが幅広い頻度で投与されることを理解する。例えば、イソオキサゾリンは、毎日、1日おき、3日おき、1週間当たり1回または一貫していない時間間隔までも頻度で投与することができる。

【0033】

【0033】更に、上記で議論したように、有効頻度は、イヌ科動物の血中においてイソオ

50

キサゾリンの治療有効レベルを得るのに必要とされる期間に影響を与えうる。例として、イヌ科動物がイソオキサゾリン組成物を毎日供給される場合、イヌ科動物の血中においてイソオキサゾリンの治療有効レベルを得るのに必要とされる飼料投与期間、したがって「有効時間」は、イヌ科動物がイソオキサゾリン組成物を1週間当たり1回または2回のみ供給される場合よりも比較的短いであろう。

【0034】

【0034】更に、有効頻度は、イヌ科動物の体重に対して mg / kg の毎日の投与量により影響を受ける。特に、少し高めの毎日の用量であれば、投与が忘れられても効能に与える影響は少ない。

【0035】

【0035】更に、有効頻度は治療の期間により影響を受ける。初期段階、例えばイヌ科動物の血中のイソオキサゾリンの量が治療有効レベルに到達する前には、動物飼料は、より長い使用期間の後、即ち治療有効レベルが得られた後に必要とされるよりも頻繁に投与される必要がありうる。

【0036】

【0036】本開示の目的で、「実質的に毎日」とは、イヌ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの濃度が治療有効レベルに上昇してそのままであるように十分に定期的であることを意味する。例えば、開示された飼料組成物は、好ましくは、イヌ科動物に毎日無期限に供給することができる。しかしながら、実際問題としては、日数が定期的に忘れられるまたは抜かされうる多くの理由がある。例えば、イヌ科動物が不健康になることがあり、または飼い主が薬の入った飼料組成物を使い切ることがある。開示された方法は、薬の入った動物飼料組成物の毎日の供給が時折中断されたとしても、イヌ科動物が有意なレベルでノミから保護されるのに十分に強力なものである。本開示の方法を行う際には、用語「実質的に毎日」は、少なくとも1ヵ月当たり10日、より好ましくは1ヵ月当たり15日、更により好ましくは1ヵ月当たり20日を含む。これらの供給頻度のすべては、それらが例えば1週間当たり3回であろうと1日おきであろうと毎日であろうと、イソオキサゾリンがイヌ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの治療有効レベルに到達して維持することをそれらが促進する限りにおいて、実質的に毎日に適合する。

【0037】

【0037】用語「治療有効」とは、イソオキサゾリンの用量または血液レベルが、薬物が存在しなかった場合よりもノミの侵入を制御するのに十分であることを意味する。イソオキサゾリンはそれだけで存在してもよく、1つ以上の更なる活性物質とともに存在してもよい。好ましくは、それは薬物が存在しなかった場合よりもおおよそ少なくとも50%、ノミの侵入を制御し、より好ましくは、それは薬物が存在しなかった場合よりもおおよそ少なくとも90%、ノミの侵入を制御する。

【0038】

【0038】本開示の方法を行う際には、有効量または治療有効量のイソオキサゾリンがイヌ科動物に経口投与される。用語「有効量」または「治療有効量」は、ノミの侵入を制御するのに必要な量を言う。当業者が理解するように、この量は多くの因子に応じて変化する。これらの因子は、例えば、治療されるイヌ科動物の種類およびその重量および全体的な健康状態を含む。

【0039】

【0039】イソオキサゾリンは効力が異なる。したがって、イソオキサゾリンの有効量は、本開示の方法で用いられるそれぞれの具体的なイソオキサゾリンについて計算される必要がある。一般的に、イソオキサゾリンの毎日の用量としての有効量は、投与/再治療間隔の長さで割った前記イソオキサゾリンについて認可された標示用量（例えば、1ヵ月当たり1回投与される製品については30で割った用量）の約12.5%~90%の範囲である。当業者は、これらに限定されないが、製造可能性、試験および分析の容易さ等の理由のために、前記イソオキサゾリンについて認可された標示用量に対してより多い用量、例えば90%~200%が選択されてよいことを理解する。選択された具体的な用量は、

10

20

30

40

50

約 7 日の実質的に毎日の投与のうちに、より好ましくは約 5 日の実質的に毎日の投与のうちに、最も好ましくは約 3 日の実質的に毎日の投与のうちに前記イソオキサゾリンのイヌ科動物の血中濃度を治療有効レベルまで上昇させるのに十分でありうる。

【 0 0 4 0 】

【0040】本開示はイソオキサゾリンの濃度を飼料、例えばキブルの観点で記載するが、他の投与形態、例えばトリートまたはチューを用いた投与もまた考えられる。イソオキサゾリンが単独で、または錠剤、液体、ゲルもしくは経口投与のための他の適切な形態で投与されうることもまた考えられる。当業者は、イソオキサゾリンの濃度が具体的な投与形態に応じて変化することを理解する。例えば、動物飼料がトリートである場合、トリートにおけるイソオキサゾリンの濃度は、例えばキブルにおけるイソオキサゾリンの濃度よりも大きくなる。例えば、イヌ科動物の重量に応じたイソオキサゾリンの毎日の用量が 20 mg である場合、典型的な 5 g のトリートは、約 0.004 パーセントのイソオキサゾリン（重量による）を含みうる。1 日に消費されるキブルの量は 5 g より多いことから、キブルにおけるイソオキサゾリンのパーセントはより小さくなる。

10

【 0 0 4 1 】

【0041】例えば、ミボリラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.04 ~ 約 3.33 mg のミボリラネルの用量であってよい。より好ましくは、ミボリラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.07 ~ 約 1.5 mg のミボリラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.04 ~ 約 1.25 mg である。

20

【 0 0 4 2 】

【0042】動物飼料は、典型的には、飼料中に約 0.0001 ~ 約 0.08 パーセントのミボリラネル（重量による）を含む。好ましくは、飼料中に約 0.0002 から約 0.05 パーセントの間のミボリラネル（重量による）である。最も好ましくは、飼料中に約 0.0006 から約 0.03 パーセントの間のミボリラネル成分（重量による）である。

【 0 0 4 3 】

【0043】別の例において、ロチラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.017 ~ 約 1.33 mg のロチラネルの用量であってよい。より好ましくは、ロチラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.027 ~ 約 0.6 mg のロチラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.017 ~ 約 0.5 mg である。

30

【 0 0 4 4 】

【0044】動物飼料は、典型的には、飼料中に約 0.00004 ~ 約 0.03 パーセントのロチラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0.00008 から約 0.02 パーセントの間のロチラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0.0002 から約 0.001 パーセントの間のロチラネル成分（重量による）である。

【 0 0 4 5 】

【0045】別の例において、アフォキソラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.002 ~ 約 0.167 mg のアフォキソラネルの用量であってよい。より好ましくは、アフォキソラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.003 ~ 約 0.075 mg のアフォキソラネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0.002 ~ 約 0.0625 mg である。

40

【 0 0 4 6 】

【0046】動物飼料は、典型的には、飼料中に約 0.000005 ~ 約 0.03 パーセントのアフォキソラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0.00001 から約 0.02 パーセントの間のアフォキソラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0.00003 から約 0.0012 パーセントの間のアフォキソラネル成分（重量による）である。

【 0 0 4 7 】

【0047】別の例において、サロラネルの有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 0

50

． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 8 m g の サ ロ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 好 ま し く は 、 サ ロ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 6 ～ 約 0 ． 0 3 6 m g の サ ロ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 一 般 的 に は 、 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 3 m g で あ る 。

【 0 0 4 8 】

【 0 0 4 8 】 動 物 飼 料 は 、 典 型 的 に は 、 飼 料 中 に 約 0 ． 0 0 0 0 0 2 ～ 約 0 ． 0 3 パーセントのサロラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 0 0 4 から 約 0 ． 0 2 パーセントの間のサロラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 3 から 約 0 ． 0 0 0 6 パーセントの間のサロラネル成分（重量による）である。

10

【 0 0 4 9 】

【 0 0 4 9 】 別 の 例 に お い て 、 フ ル ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 8 ～ 約 0 ． 6 7 m g の フ ル ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 好 ま し く は 、 フ ル ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 1 3 ～ 約 0 ． 3 m g の フ ル ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 一 般 的 に は 、 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 8 ～ 約 0 ． 2 5 m g で あ る 。

【 0 0 5 0 】

【 0 0 5 0 】 動 物 飼 料 は 、 典 型 的 に は 、 飼 料 中 に 約 0 ． 0 0 0 0 2 ～ 約 0 ． 0 3 パーセントのフルラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 0 4 から 約 0 ． 0 2 パーセントの間のフルラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 1 から 約 0 ． 0 0 6 パーセントの間のフルラネル成分（重量による）である。

20

【 0 0 5 1 】

【 0 0 5 1 】 別 の 例 に お い て 、 ウ ミ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 8 m g の ウ ミ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 好 ま し く は 、 ウ ミ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 7 ～ 約 0 ． 0 4 m g の ウ ミ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 一 般 的 に は 、 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 3 1 2 5 m g で あ る 。

【 0 0 5 2 】

【 0 0 5 2 】 動 物 飼 料 は 、 典 型 的 に は 、 飼 料 中 に 約 0 ． 0 0 0 0 0 2 ～ 約 0 ． 0 3 パーセントのウミフォキシラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 0 0 5 から 約 0 ． 0 2 パーセントの間のウミフォキシラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 0 1 から 約 0 ． 0 0 0 6 パーセントの間のウミフォキシラネル成分（重量による）である。

30

【 0 0 5 3 】

【 0 0 5 3 】 別 の 例 に お い て 、 エ サ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 8 m g の エ サ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 好 ま し く は 、 エ サ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 7 ～ 約 0 ． 0 4 m g の エ サ フ ォ キ ソ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 一 般 的 に は 、 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 3 1 2 5 m g で あ る 。

40

【 0 0 5 4 】

【 0 0 5 4 】 動 物 飼 料 は 、 典 型 的 に は 、 飼 料 中 に 約 0 ． 0 0 0 0 0 2 ～ 約 0 ． 0 3 パーセントのエサフォキシラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 0 0 5 から 約 0 ． 0 2 パーセントの間のエサフォキシラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0 ． 0 0 0 0 1 から 約 0 ． 0 0 0 6 パーセントの間のエサフォキシラネル成分（重量による）である。

【 0 0 5 5 】

【 0 0 5 5 】 別 の 例 に お い て 、 チ ゴ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 ～ 約 0 ． 0 8 m g の チ ゴ ラ ネ ル の 用 量 で あ っ て よ い 。 よ り 好 ま し く は 、 チ ゴ ラ ネ ル の 有 効 量 は 、 イ ヌ 科 動 物 の 体 重 の k g 当 たり 約 0 ． 0 0 1 7 ～ 約 0 ． 0 4 m g の チ ゴ ラ

50

ネルの用量であってよい。より一般的には、有効量は、イヌ科動物の体重の kg 当たり約 $0.001 \sim 0.03125 \text{ mg}$ である。

【0056】

【0056】動物飼料は、典型的には、飼料中に約 $0.000002 \sim 0.03$ パーセントのチゴラネル（重量による）を含み、好ましくは、飼料中に約 0.000005 から約 0.02 パーセントの間のチゴラネル（重量による）であり、最も好ましくは、飼料中に約 0.00001 から約 0.0006 パーセントの間のチゴラネル成分（重量による）である。

【0057】

【0057】1つの態様において、本開示は、イソオキサゾリンおよび動物飼料またはチューを含む全身に活性な経口組成物を少なくとも1週間当たり1回、より好ましくは1週間当たり3回、最も好ましくは実質的に毎日投与することにより、イヌ科動物におけるノミの侵入を制御する方法に関する。

【0058】

【0058】別の態様において、本開示は、イソオキサゾリンおよび動物飼料またはチューを含む全身に活性な経口組成物に関する。

【0059】本開示はまた、イヌ科動物におけるノミの侵入を制御するための動物飼料またはチューの製造のためのイソオキサゾリンの使用に関する。

【0059】

【0060】本開示はまた、長期間、イヌ科動物におけるノミの侵入を制御する方法であって、イヌ科動物にイソオキサゾリンの有効量の用量を毎日または実質的に毎日経口投与する工程を含む、方法に関する。本方法は、長期間、イヌ科動物におけるノミを制御するのに特に有益であり、イヌ科動物にイソオキサゾリンの有効量の用量を実質的に毎日経口投与する工程を含む。

【0060】

【0061】本開示のある態様は、それ自体、1ヵ月当たり1回の単回投与がなされた場合にイヌ科動物におけるノミの侵入を制御するために効果がないかまたは準最適であるが、本明細書で記載されたように時間をかけて反復投与することによりノミの侵入の有効な制御をもたらす、ある量のイソオキサゾリンの経口投与である。効果がないかまたは準最適であるとは、単回投与および数回投与が、薬物を全く投与しない場合と比較して 50% 未満のノミの侵入の減少となり、減少がないかまたは実質的にないことを含むことを意味する。このことは、本明細書で開示された、急性的というよりも慢性的な投与の態様を反映する。

【0061】

【0062】実施形態1：ノミの侵入の制御を必要とするイヌ科動物におけるノミの侵入を制御する方法であって、前記イヌ科動物に有効量のイソオキサゾリンを有効時間、1ヵ月当たり少なくとも4回の頻度で経口投与する工程を含む、方法。

【0062】

【0063】実施形態2：前記イヌ科動物がイヌである、実施形態1に記載の方法。

【0064】実施形態3：前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

【0063】

【0065】実施形態4：前記ミボリラネルが、飼料中で、飼料の約 0.0001 から約 0.08 重量パーセントの間および飼料の約 0.0002 から約 0.05 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態3に記載の方法。

【0064】

【0066】実施形態5：ミボリラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.04 mg/kg から約 3.33 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.07 mg/kg から約 1.5 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、実施形態3～4のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0065】

【0067】実施形態6：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約40 ng/mLを超えて約12,000 ng/mL未満のミボリラネル濃度を供給する、実施形態3～5のいずれかに記載の方法。

【0066】

【0068】実施形態7：前記イソオキサゾリンがフルラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

【0069】実施形態8：前記フルラネルが、飼料中で、飼料の約0.00002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.00004から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態7に記載の方法。

10

【0067】

【0070】実施形態9：前記フルラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.008 mg/kgから約0.67 mg/kgの間、および前記イヌ科動物の体重に対して約0.013 mg/kgから約0.3 mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態7～8のいずれかに記載の方法。

【0068】

【0071】実施形態10：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約4 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満のフルラネル濃度を供給する、実施形態7～9のいずれかに記載の方法。

20

【0069】

【0072】実施形態11：前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

【0073】実施形態12：前記サロラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間、および飼料の約0.000004から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態12に記載の方法。

【0070】

【0074】実施形態13：前記サロラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001 mg/kgから約0.08 mg/kgの間、および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0016 mg/kgから約0.036 mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態11～12のいずれかに記載の方法。

30

【0071】

【0075】実施形態14：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約800 ng/mL未満のサロラネル濃度を供給する、実施形態11～13のいずれかに記載の方法。

【0072】

【0076】実施形態15：前記イソオキサゾリンがアフォキサネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

40

【0077】実施形態16：前記アフォキサネルが、飼料中で、飼料の約0.000005から約0.03重量パーセントの間、および飼料の約0.00001から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態15に記載の方法。

【0073】

【0078】実施形態17：前記アフォキサネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.002 mg/kgから約0.167 mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.003 mg/kgから約0.075 mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態15～16のいずれかに記載の方法。

【0074】

50

[0079]実施形態18：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約2 ng/mLを超えて約1200 ng/mL未満のアフォキサネル濃度を供給する、実施形態15～17のいずれかに記載の方法。

【0075】

[0080]実施形態19：前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

[0081]実施形態20：前記ロチラネルが、飼料中で、飼料の約0.00004から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.00008から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態19に記載の方法。

10

【0076】

[0082]実施形態21：前記ロチラネルが、前記イヌ科動物に、vイヌ科動物の体重に対して約0.017 mg/kgから約1.33 mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.027 mg/kgから約0.6 mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態19～20のいずれかに記載の方法。

【0077】

[0083]実施形態22：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満のロチラネル濃度を供給する、実施形態19～21のいずれかに記載の方法。

20

【0078】

[0084]実施形態23：前記イソオキサゾリンが飼料の成分として投与される、実施形態1～22のいずれかに記載の方法。

[0085]実施形態24：前記飼料が乾燥ドッグフードである、実施形態23に記載の方法。

【0079】

[0086]実施形態25：前記飼料が湿潤ドッグフードである、実施形態23に記載の方法。

[0087]実施形態26：前記イソオキサゾリンがチューの成分として投与される、実施形態1～22のいずれかに記載の方法。

30

【0080】

[0088]実施形態27：前記頻度が、1週間当たり少なくとも3回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、実施形態1～26のいずれかに記載の方法。

[0089]実施形態28：前記有効時間が、イソオキサゾリンを少なくとも1週間および少なくとも2週間からなる群から選択される期間投与することを含む、実施形態1～27のいずれかに記載の方法。

【0081】

[0090]実施形態29：前記投与が、前記イソオキサゾリンの最初の投与から1週間および前記イソオキサゾリンの最初の投与から2日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態1～28のいずれかに記載の方法。

40

【0082】

[0091]実施形態30：前記投与が、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも90日、少なくとも180日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態1～29のいずれかに記載の方法。

【0083】

[0092]実施形態31：前記イソオキサゾリンが、30日のうち少なくとも15日、および30日のうち少なくとも20日からなる群から選択される期間投与される、実施形態1～30のいずれかに記載の方法。

50

【0084】

【0093】実施形態32：前記イソオキサゾリンが、1つ以上の他の活性物質を含む飼料の成分として投与される、実施形態1～31のいずれかに記載の方法。

【0094】実施形態33：少なくとも3日および少なくとも7日からなる群から選択される期間、イソオキサゾリンの投与を中止する工程を更に含み、イヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、実施形態1～32のいずれかに記載の方法。

【0085】

【0095】実施形態34：イソオキサゾリンの投与を中止し、それによりイヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を治療有効レベルに維持した後、イソオキサゾリンの投与を再開する工程を更に含む、実施形態33に記載の方法。

10

【0086】

【0096】実施形態35：ノミの制御を必要とするイヌ科動物におけるノミの制御に用いるイソオキサゾリンであって、前記イソオキサゾリンまたはその塩が有効量で前記イヌ科動物に有効時間、1ヵ月当たり少なくとも4回の頻度で投与される、イソオキサゾリン。

【0087】

【0097】実施形態36：前記イヌ科動物がイヌである、実施形態35に記載のイソオキサゾリン。

【0098】実施形態37：前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

20

【0088】

【0099】実施形態38：前記ミボリラネルが、飼料中で、飼料の約0.0001から約0.08重量パーセントの間および飼料の約0.0002から約0.05重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態37に記載のイソオキサゾリン。

【0089】

【0100】実施形態39：前記ミボリラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.04mg/kgから約3.33mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.07mg/kgから約1.5mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態37～38のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

30

【0090】

【0101】実施形態40：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約40ng/mLを超えて約12,000ng/mL未満のミボリラネル濃度を供給する、実施形態37～39のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0091】

【0102】実施形態41：前記イソオキサゾリンがフルラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0103】実施形態42：前記フルラネルが、飼料中で、飼料の約0.00002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.00004から約0.02重量パーセントからなる群から選択される量で供給される、実施形態41に記載のイソオキサゾリン。

40

【0092】

【0104】実施形態43：前記フルラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.008mg/kgから約0.67mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.013mg/kgから約0.3mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態41～42のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0093】

【0105】実施形態44：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約4ng/mLを超えて約3000

50

ng/mL未満のフルラネル濃度を供給する、実施形態41～43のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0094】

【0106】実施形態45：前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0107】実施形態46：前記サロラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000004から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態45に記載のイソオキサゾリン。

【0095】

【0108】実施形態47：前記サロラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0016mg/kgから約0.036mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態45～46のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0096】

【0109】実施形態48：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約800ng/mL未満のサロラネル濃度を供給する、実施形態45～47のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0097】

【0110】実施形態49：前記イソオキサゾリンがアフォキシラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0111】実施形態50：前記アフォキシラネルが、飼料中で、飼料の約0.000005から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000001から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態49に記載のイソオキサゾリン。

【0098】

【0112】実施形態51：前記アフォキシラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.002mg/kgから約0.167mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.003mg/kgから約0.075mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態49～50のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0099】

【0113】実施形態52：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約2ng/mLを超えて約1200ng/mL未満のアフォキシラネル濃度を供給する、実施形態49～51のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0100】

【0114】実施形態53：前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0115】実施形態54：前記ロチラネルが、飼料中で、飼料の約0.000004から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000008から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態53に記載のイソオキサゾリン。

【0101】

【0116】実施形態55：前記ロチラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.017mg/kgから約1.33mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.027mg/kgから約0.6mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態53～54のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0102】

10

20

30

40

50

[0117]実施形態56：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満の口チラネル濃度を供給する、実施形態53～55のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0103】

[0118]実施形態57：前記イソオキサゾリンが飼料の成分として投与される、実施形態35～56のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

[0119]実施形態58：前記飼料が乾燥ドッグフードである、実施形態57に記載のイソオキサゾリン。

【0104】

[0120]実施形態59：前記飼料が湿潤ドッグフードである、実施形態57に記載のイソオキサゾリン。

[0121]実施形態60：前記イソオキサゾリンがチューの成分として投与される、実施形態35～56のいずれかに記載のイソオキサゾリン

[0122]実施形態61：前記供給頻度が、1週間当たり少なくとも3回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、実施形態35～60のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0105】

[0123]実施形態62：前記有効時間が、イソオキサゾリンを少なくとも1週間および少なくとも2週間からなる群から選択される期間投与することを含む、実施形態35～61のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0106】

[0124]実施形態63：前記投与が、前記イソオキサゾリンの最初の投与から1週間および前記イソオキサゾリンの最初の投与から2日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態35～62のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0107】

[0125]実施形態64：前記投与が、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも90日、少なくとも180日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態35～63のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0108】

[0126]実施形態65：前記イソオキサゾリンが、30日のうち少なくとも15日および30日のうち少なくとも20日からなる群から選択される頻度で投与される、実施形態35～64のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0109】

[0127]実施形態66：前記イソオキサゾリンが、1つ以上の他の活性物質を含む飼料の成分として投与される、実施形態35～65のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

[0128]実施形態67：少なくとも3日および少なくとも7日からなる群から選択される期間、イソオキサゾリンの投与を中止する工程を更に含み、イヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、実施形態35～66のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0110】

[0129]実施形態68：イソオキサゾリンの投与を中止し、それによりイヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を治療有効レベルに維持した後、イソオキサゾリンの投与を再開する工程を更に含み、実施形態67に記載のイソオキサゾリン。

【0111】

[0130]実施形態69：イヌ科動物におけるノミを制御するための飼料またはチューであって、前記イヌ科動物に有効時間、1ヵ月当たり少なくとも4回の頻度で投与された場合に有効量のイソオキサゾリンを含む、飼料またはチュー。

10

20

30

40

50

【0112】

【0131】実施形態70：前記イヌ科動物がイヌである、実施形態69に記載の飼料またはチュー。

【0132】実施形態71：前記イソオキサゾリンがミボリラネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0113】

【0133】実施形態72：前記ミボリラネルが、飼料中で、飼料の約0.0001から約0.08重量パーセントの間および飼料の約0.0002から約0.05重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態71に記載の飼料またはチュー。

10

【0114】

【0134】実施形態73：前記ミボリラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.04mg/kgから約3.33mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.07mg/kgから約1.5mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態71～72のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0115】

【0135】実施形態74：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約40ng/mLを超えて約12,000ng/mL未満のミボリラネル濃度を供給する、実施形態71～73のいずれかに記載の飼料またはチュー。

20

【0116】

【0136】実施形態75：前記イソオキサゾリンがフルラネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0137】実施形態76：前記フルラネルが、飼料中で、飼料の約0.00002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.00004から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態75に記載の飼料またはチュー。

【0117】

【0138】実施形態77：前記フルラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.008mg/kgから約0.67mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.013mg/kgから約0.3mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態75～76のいずれかに記載の飼料またはチュー。

30

【0118】

【0139】実施形態78：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約4ng/mLを超えて約3000ng/mL未満のフルラネル濃度を供給する、実施形態75～77のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0119】

【0140】実施形態79：前記イソオキサゾリンがサロラネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

40

【0141】実施形態80：前記サロラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000004から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態79に記載の飼料またはチュー。

【0120】

【0142】実施形態81：前記サロラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0016mg/kgから約0.036mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態79～80のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0121】

50

[0143]実施形態82：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約800 ng/mL未満のサラネル濃度を供給する、実施形態79～81のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0122】

[0144]実施形態83：前記イソオキサゾリンがアフォキサネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0145]実施形態84：前記アフォキサネルが、飼料中で、飼料の約0.000005から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.00001から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態83に記載の飼料またはチュー。

10

【0123】

[0146]実施形態85：前記アフォキサネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.002 mg/kgから約0.167 mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.003 mg/kgから約0.075 mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態83～84のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0124】

[0147]実施形態86：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約2 ng/mLを超えて約1200 ng/mL未満のアフォキサネル濃度を供給する、実施形態83～85のいずれかに記載の飼料またはチュー。

20

【0125】

[0148]実施形態87：前記イソオキサゾリンがロチラネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0149]実施形態88：前記ロチラネルが、飼料中で、飼料の約0.00004から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.00008から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態87に記載の飼料またはチュー。

【0126】

30

[0150]実施形態89：前記ロチラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.017 mg/kgから約1.33 mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.027 mg/kgから約0.6 mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態87～88のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0127】

[0151]実施形態90：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満のロチラネル濃度を供給する、実施形態87～89のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0128】

40

[0152]実施形態91：前記飼料が乾燥ドッグフードである、実施形態69～90のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0153]実施形態92：前記飼料が湿潤ドッグフードである、実施形態69～90のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0129】

[0154]実施形態93：前記頻度が、1週間当たり少なくとも3回、実質的に毎日および毎日からなる群から選択される、実施形態69～92のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0130】

[0155]実施形態94：前記有効時間が、飼料またはチューを少なくとも1週間および

50

少なくとも2週間からなる群から選択される期間投与することを含む、実施形態69～93のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0131】

【0156】実施形態95：前記投与が、前記飼料またはチューの最初の投与から1週間および前記飼料またはチューの最初の投与から2日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態69～94のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0132】

【0157】実施形態96：前記投与が、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも90日、少なくとも180日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に治療有効レベルのイソオキサゾリンを供給する、実施形態69～95のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0133】

【0158】実施形態97：前記飼料またはチューが、30日のうち少なくとも15日および30日のうち少なくとも20日からなる群から選択される頻度で投与される、実施形態69～96のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0134】

【0159】実施形態98：前記飼料またはチューが1つ以上の他の活性物質を含む、実施形態69～97のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0160】実施形態99：少なくとも3日および少なくとも7日からなる群から選択される期間、飼料またはチューの投与を中止する工程を更に含み、イヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度が治療有効レベルに維持される、実施形態69～98のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0135】

【0161】実施形態100：飼料またはチューの投与を中止し、それによりイヌ科動物のイソオキサゾリンの血中濃度を治療有効レベルに維持した後、飼料またはチューの投与を再開する工程を更に含む、実施形態99に記載の飼料またはチュー。

【0136】

【0162】実施形態101：前記イソオキサゾリンがウミフォキシラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

【0163】実施形態102：前記ウミフォキシラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.0000005から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態101に記載の方法。

【0137】

【0164】実施形態103：前記ウミフォキシラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0017mg/kgから約0.04mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態101～102のいずれかに記載の方法。

【0138】

【0165】実施形態104：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約600ng/mL未満のウミフォキシラネル濃度を供給する、実施形態101～103のいずれかに記載の方法。

【0139】

【0166】実施形態105：前記イソオキサゾリンがエサフォキシラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

【0167】実施形態106：前記エサフォキシラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.0000005から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態105に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【0140】

【0168】実施形態107：前記エサフォキシソラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0017mg/kgから約0.04mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態105～106のいずれかに記載の方法。

【0141】

【0169】実施形態108：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約600ng/mL未満のエサフォキシソラネル濃度を供給する、実施形態105～107のいずれかに記載の方法。

10

【0142】

【0170】実施形態109：前記イソオキサゾリンがチゴラネルまたはその塩である、実施形態1または2のいずれかに記載の方法。

【0171】実施形態110：前記チゴラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000005から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態109に記載の方法。

【0143】

【0172】実施形態111：前記チゴラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0017mg/kgから約0.04mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態109～110のいずれかに記載の方法。

20

【0144】

【0173】実施形態112：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約800ng/mL未満のチゴラネル濃度を供給する、実施形態109～111のいずれかに記載の方法。

【0145】

【0174】実施形態113：前記イソオキサゾリンがウミフォキシソラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

30

【0175】実施形態114：前記ウミフォキシソラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000005から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態113に記載のイソオキサゾリン。

【0146】

【0176】実施形態115：前記ウミフォキシソラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0017mg/kgから約0.04mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態113～114のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

40

【0147】

【0177】実施形態116：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約600ng/mL未満のウミフォキシソラネル濃度を供給する、実施形態113～115のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0148】

【0178】実施形態117：前記イソオキサゾリンがエサフォキシソラネルまたはその塩である、実施形態35または36のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0179】実施形態118：前記エサフォキシソラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000005から約0.0

50

2 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態 1 1 7 に記載のイソオキサゾリン。

【0 1 4 9】

【0180】実施形態 1 1 9：前記エサフォキサネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.001 mg/kg から約 0.08 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.0017 mg/kg から約 0.04 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、実施形態 1 1 7 ~ 1 1 8 のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0 1 5 0】

【0181】実施形態 1 2 0：前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 1 ng/mL を超えて約 600 ng/mL 未満のエサフォキサネル濃度を供給する、実施形態 1 1 7 ~ 1 1 9 のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0 1 5 1】

【0182】実施形態 1 2 1：前記イソオキサゾリンがチゴラネルまたはその塩である、実施形態 3 5 または 3 6 のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0183】実施形態 1 2 2：前記チゴラネルが、飼料中で、飼料の約 0.000002 から約 0.03 重量パーセントの間および飼料の約 0.000005 から約 0.02 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態 1 2 1 に記載のイソオキサゾリン。

【0 1 5 2】

【0184】実施形態 1 2 3：前記チゴラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.001 mg/kg から約 0.08 mg/kg の間および前記イヌ科動物の体重に対して約 0.0017 mg/kg から約 0.04 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 1 のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0 1 5 3】

【0185】実施形態 1 2 4：前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 1 ng/mL を超えて約 800 ng/mL 未満のチゴラネル濃度を供給する、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 2 のいずれかに記載のイソオキサゾリン。

【0 1 5 4】

【0186】実施形態 1 2 5：前記イソオキサゾリンがウミフォキサネルまたはその塩である、実施形態 6 9 または 7 0 のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0187】実施形態 1 2 6：前記ウミフォキサネルが、飼料中で、飼料の約 0.000002 から約 0.03 重量パーセントの間および飼料の約 0.000005 から約 0.02 重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態 1 2 5 に記載の飼料またはチュー。

【0 1 5 5】

【0188】実施形態 1 2 7：前記ウミフォキサネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約 0.001 mg/kg から約 0.08 mg/kg の間およびイヌ科動物の体重に対して約 0.0017 mg/kg から約 0.04 mg/kg の間からなる群から選択される量で投与される、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 6 のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0 1 5 6】

【0189】実施形態 1 2 8：前記投与が、少なくとも 30 日および少なくとも 365 日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約 1 ng/mL を超えて約 600 ng/mL 未満のウミフォキサネル濃度を供給する、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0 1 5 7】

10

20

30

40

50

[0190]実施形態129：前記イソオキサゾリンがエサフォキサネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0191]実施形態130：前記エサフォキサネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000005から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態129に記載の飼料またはチュー。

【0158】

[0192]実施形態131：前記エサフォキサネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0017mg/kgから約0.04mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態129～130のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0159】

[0193]実施形態132：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約600ng/mL未満のエサフォキサネル濃度を供給する、実施形態129～131のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0160】

[0194]実施形態133：前記イソオキサゾリンがチゴラネルまたはその塩である、実施形態69または70のいずれかに記載の飼料またはチュー。

[0195]実施形態134：前記チゴラネルが、飼料中で、飼料の約0.000002から約0.03重量パーセントの間および飼料の約0.000005から約0.02重量パーセントの間からなる群から選択される量で供給される、実施形態133に記載の飼料またはチュー。

【0161】

[0196]実施形態135：前記チゴラネルが、前記イヌ科動物に、前記イヌ科動物の体重に対して約0.001mg/kgから約0.08mg/kgの間および前記イヌ科動物の体重に対して約0.0017mg/kgから約0.04mg/kgの間からなる群から選択される量で投与される、実施形態133～134のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0162】

[0197]実施形態136：前記投与が、少なくとも30日および少なくとも365日からなる群から選択される期間、前記イヌ科動物の血中に約1ng/mLを超えて約800ng/mL未満のチゴラネル濃度を供給する、実施形態133～135のいずれかに記載の飼料またはチュー。

【0163】

[0198]実施形態のいずれかのある態様において、投与は、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に治療有効濃度の特定のイソオキサゾリンを供給する。正確な濃度は特定のイソオキサゾリンに応じて変化する。例えば、ミボリラネルの投与は、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約40ng/mLを超えて約12,000ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ミボリラネルの投与は、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約40ng/mLを超えて約2500ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、アフォキサネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約2ng/mLを超えて約1200ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、アフォキサネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約4ng/mLを超えて約3000ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、フルラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約4ng/mLを超えて約1500ng/mL未満のイソオキサ

ゾリン濃度を供給する。別の例において、サロラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約800 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、サロラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約400 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ロチラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ロチラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約2000 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、チゴラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約800 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、チゴラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約300 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ウミフォキシソラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約600 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ウミフォキシソラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約300 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、エサフォキシソラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約600 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、エサフォキシソラネルは、少なくとも30日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約300 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。

10

20

【0164】

[0199]実施形態のいずれかのある態様において、投与は、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に治療有効濃度の特定のイソオキサゾリンを供給する。正確な濃度は特定のイソオキサゾリンに応じて変化しうる。例えば、ミボリラネルの投与は、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約40 ng/mLを超えて約12,000 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ミボリラネルの投与は、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約40 ng/mLを超えて約2500 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、アフォキシソラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約2 ng/mLを超えて約1200 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、アフォキシソラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約2 ng/mLを超えて約600 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、フルララネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約4 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、フルララネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約4 ng/mLを超えて約1500 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、サロラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約800 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、サロラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約400 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ロチラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約3000 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ロチラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約8 ng/mLを超えて約2000 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、チゴラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約800 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、チゴラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約300 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、ウミフォキシソラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約1 ng/mLを超えて約600 ng/mL未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、ウミフォキシソラネルは、少なくとも365日間、前記イヌ科動物の血中に約1 n

30

40

50

g / mL を超えて約 3 0 0 n g / mL 未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。別の例において、エサフォキサネルは、少なくとも 3 6 5 日間、前記イヌ科動物の血中に約 1 n g / mL を超えて約 6 0 0 n g / mL 未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。より好ましくは、エサフォキサネルは、少なくとも 3 6 5 日間、前記イヌ科動物の血中に約 1 n g / mL を超えて約 3 0 0 n g / mL 未満のイソオキサゾリン濃度を供給する。

【実施例】

【0165】

[0200]以下の例は本開示の方法を説明する。

実施例 1

[0201] *Ctenocephalides felis* の治療および制御のためにイヌに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの効能

[0202]方法：約 5 0 % のノミが 4 8 時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるイヌを同定するため、1 4 匹のイヌのプールに約 1 0 0 匹の餌を与えていない成体 *C. felis* を予め侵入させる。最大の生きているノミのカウントを有する 1 2 匹のイヌを研究に含めるために選択する。イヌを対照群および試験群に分ける。

【0166】

[0203]イヌを研究期間の間、個々に小屋で飼い、市販の乾燥ドッグフード飼料を与え、水は自由に飲めるようにする。

[0204]治療群のそれぞれのイヌに口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。0 . 7 5 m g / k g の用量を 0 ~ 2 9 日目のそれぞれにイヌに投与する。

【0167】

[0205]対照群のイヌにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のノミ制御治療を行う。治療群のそれぞれのイヌにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のイヌがその毎日の飼料の全体の少なくとも 2 5 % を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの用量を与えた後、イヌに食事を続けさせる。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。治療群および対照群のそれぞれのイヌに、2 日目、5 日目、1 2 日目、2 0 日目および 3 5 日目の試験日に 1 0 0 匹の餌を与えていない成体のノミを試験的に侵入させる。生きている成体のノミを合わせたカウントを、4 日目、7 日目、1 4 日目、2 1 日目および 3 7 日目に行う。

【0168】

[0206]結果：ミボリラネルによる、治療群の生きている成体のノミのカウントの減少パーセントを以下のグラフに示す。

【0169】

10

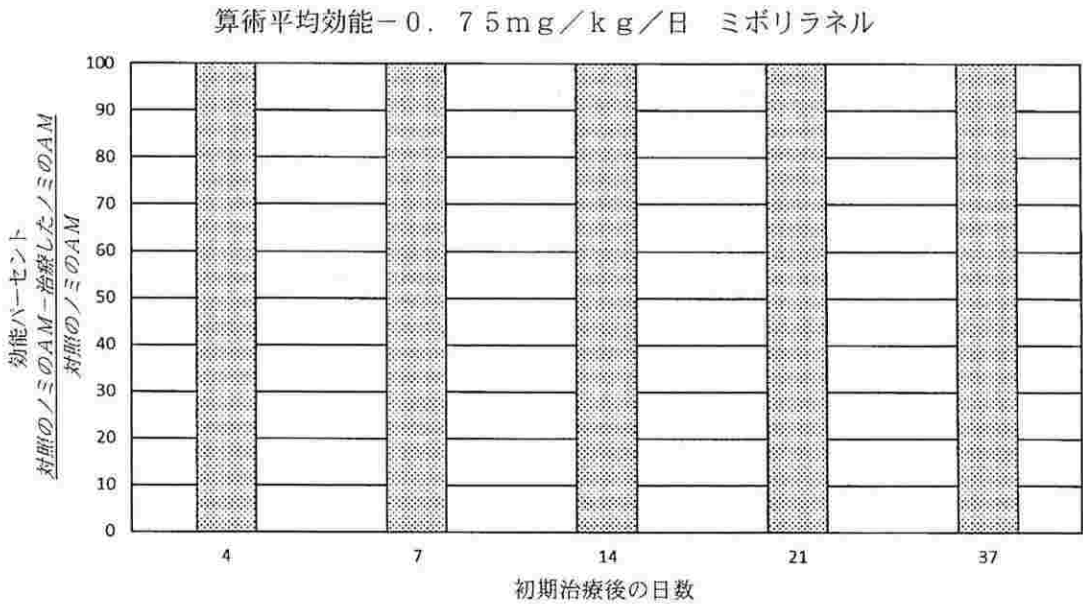
20

30

40

50

【化 A】



【0170】

【0207】上述したのと同じ研究方法を用い、イソオキサゾリンの初期用量が投与された後、72時間、168時間、336時間、504時間、720時間および888時間に血液を取り出す。次いで、異なる用量レベルでのイソオキサゾリンの血中平均濃度を決定することができる。

【0171】

【0208】ミボリラネルについての、異なる用量レベルでのイヌ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの平均血漿濃度のサンプル結果を以下の表および図に示す。

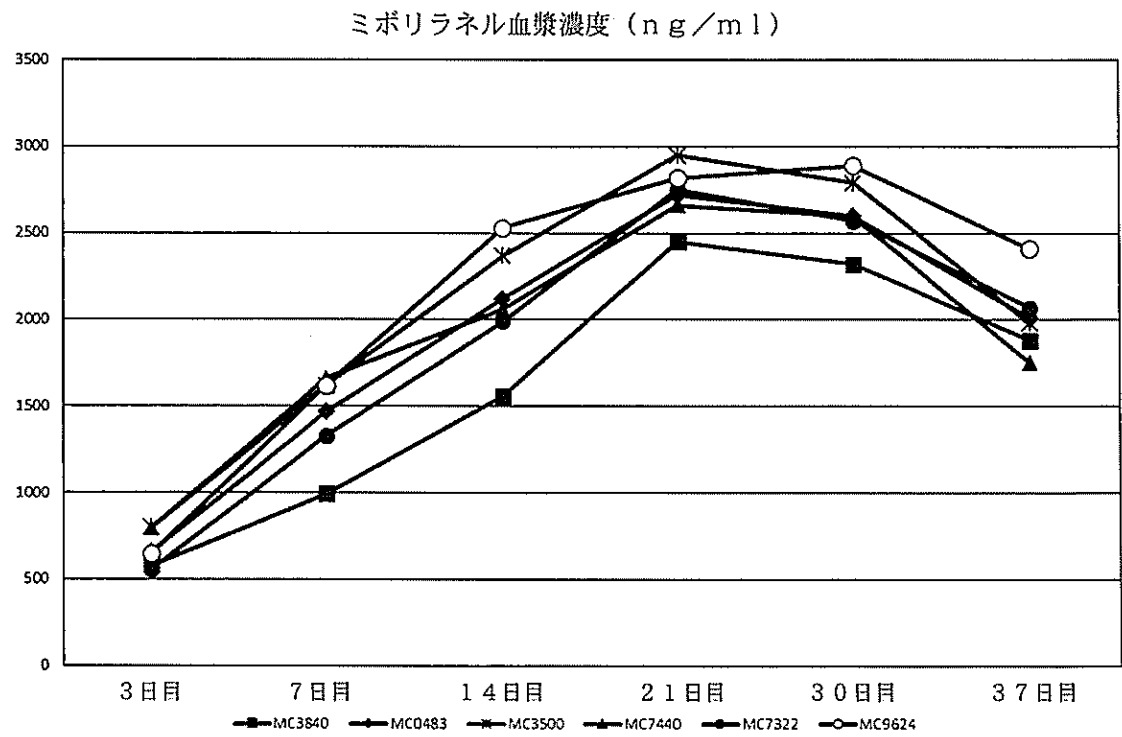
【0172】

【表1】

ミボリラネル濃度 (ng/mL)							
イヌ科動物 ID	1日目	3日目	7日目	14日目	21日目	30日目	37日目
MC3840	BLQ	579	994	1560	2450	2320	1880
MC0483	BLQ	660	1470	2120	2720	2600	2010
MC3500	BLQ	800	1620	2370	2950	2790	1980
MC7440	BLQ	798	1660	2060	2660	2600	1750
MC7322	BLQ	556	1330	1990	2750	2570	2070
MC9624	BLQ	648	1620	2530	2820	2890	2410
平均	NA	674	1449	2105	2725	2628	2017
標準偏差	NA	105	255	336	167	197	223
%CV	NA	16	18	16	6	8	11

【0173】

【化 B】



【0174】

実施例 2

【0209】*Ctenocephalides felis* の治療および制御のためにイヌに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの様々な用量の効能

【0210】方法：約 25 % の付着したダニが 48 時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるイヌを同定するため、46 匹のイヌのプールに約 50 匹の餌を与えていない成体 *R. sanguineus* ダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する 40 匹のイヌを研究に含めるために選択する。イヌを 1 つの対照群および 4 つの治療群にランダムに割り当てる。

【0175】

【0211】イヌを研究期間の間、個々に小屋で飼ひ、市販の乾燥ドッグフード飼料を与え、水は自由に飲めるようにする。

【0212】治療群（試験群 2 ～ 5）のそれぞれのイヌに口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。試験群に応じて、用量を 0 ～ 59 日目のそれぞれにイヌに投与する。

【0176】

【表 2】

治療群	毎日の用量 (mg/kg)	経路	餌を与えた／ 絶食の状態
1 (対照)	0 mg/kg	n/a	n/a
2	0.125 mg/kg 60 日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた
3	0.25 mg/kg 60 日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた
4	0.5 mg/kg 60 日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた
5	1.0 mg/kg 60 日の連続した日数について毎日	経口	餌を与えた

【0177】

【0213】対照群のイヌにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のノミ制御治療を行う。治療群のそれぞれのイヌにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のイヌがその毎日の飼料の全体の少なくとも25%を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの用量を与えた後、イヌに食事を続けさせる。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。治療群および対照群のそれぞれのイヌに、1日目、5日目、12日目、19日目、28日目、35日目および42日目の試験日に100匹の餌を与えていない成体のノミを試験的に侵入させる。生きている成体のノミを合わせたカウントを、2日目、7日目、14日目、21日目、30日目、37日目および44日目に行う。

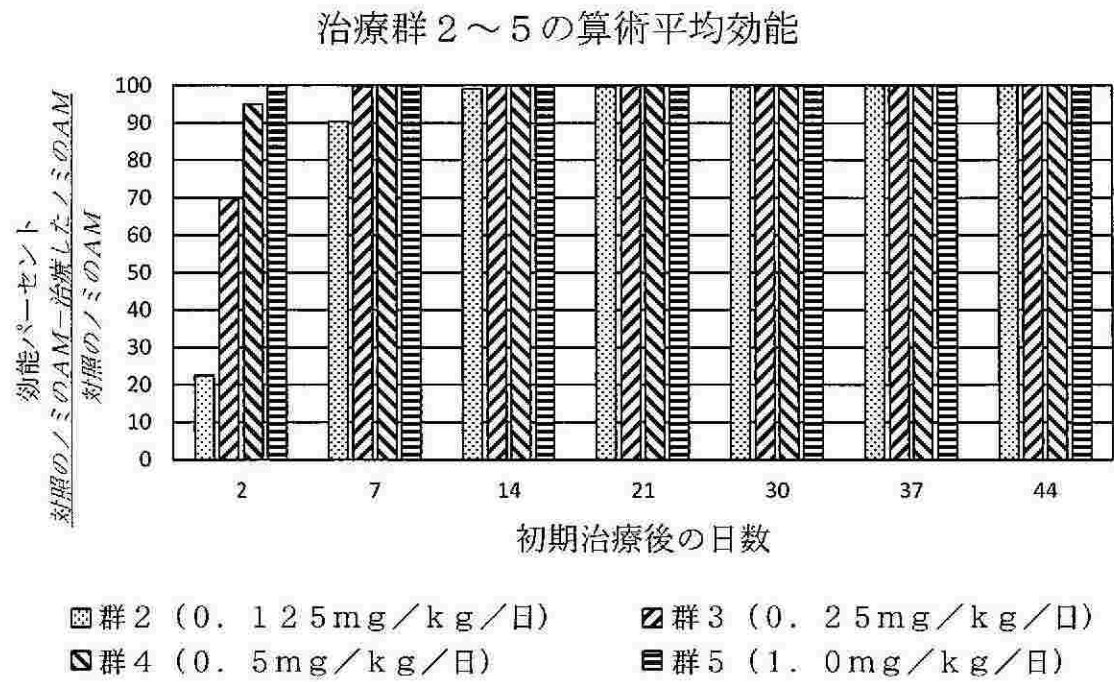
10

【0178】

【0214】結果：ミボリラネルについての、治療群の生きている成体のノミのカウントの減少パーセントを以下のグラフに示す。

【0179】

【化C】



20

30

【0180】

【0215】上述したのと同じ研究方法を用い、イソオキサゾリンの初期用量が投与された後、0時間、72時間、120時間、168時間、336時間、504時間、720時間、888時間、1056時間、1224時間および1440時間に血液を取り出す。次いで、異なる用量レベルでのイソオキサゾリンの血中平均濃度を決定することができる。

40

【0181】

【0216】ミボリラネルについての、異なる用量レベルでのイヌ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの平均血漿濃度のサンプル結果を以下の表および図に示す。

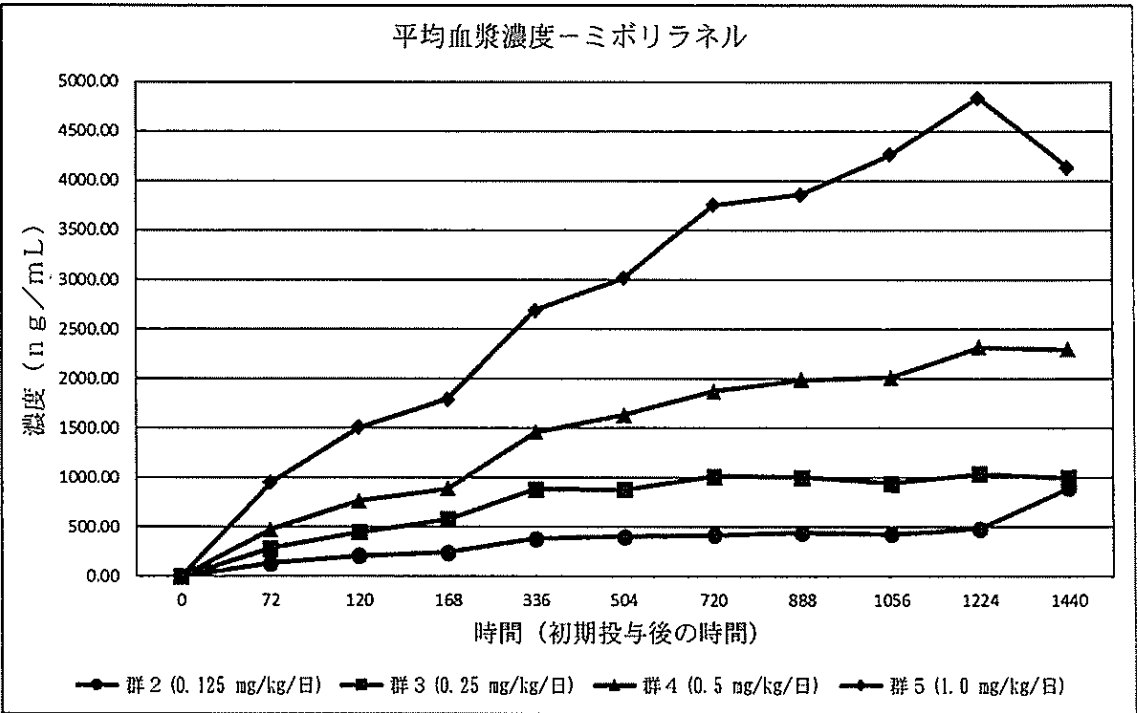
【0182】

50

【表 3】

ミボリラネル濃度 (ng/mL)				
初期投与後の時間	群 2 (0.125 mg/kg/日)	群 3 (0.25 mg/kg/日)	群 4 (0.5 mg/kg/日)	群 5 (1.0 mg/kg/日)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
72	135.83	283.13	474.25	951.25
120	212.63	450.00	763.13	1510.00
168	243.63	579.13	888.00	1793.75
336	383.75	883.38	1457.88	2691.25
504	404.13	877.75	1633.25	3016.25
720	419.50	1015.63	1873.75	3756.25
888	447.50	1003.88	1986.25	3861.25
1056	428.38	945.13	2012.50	4263.75
1224	485.50	1040.88	2318.75	4838.75
1440	897.50	999.13	2298.75	4142.50

【0183】
【化D】



【0184】
実施例 3

【0217】イソオキサゾリンが静脈内投与された場合ならびに溶液で経口投与および結晶で経口投与された場合のイヌにおけるイソオキサゾリンの血漿濃度の比較

【0218】方法：50%雌、50%雄、6匹の幼動物、28匹の成体の24匹のイヌのグループを、以下の表に従って4つの研究群に割り当てる。

【0185】

10

20

30

40

50

【表 4】

群番号	用量レベル (mg/kg)	投与経路	投与濃度 (mg/mL)	年齢	イヌ科動物の 数	
					雄	雌
1	0.25	静脈内	0.5	成体	3	3
2	0.25	静脈内	0.5	幼動物	3	3
3	1	経口カプセル (液体)	8 mg/g	成体	3	3
4	1	経口カプセル (結晶)	n/a	成体	3	3

10

【0186】

【0219】イヌを水が自由に飲めるようにする。研究の1日目、イソオキサゾリンの投与前に、幼動物のイヌにそれらの毎日の飼料の約25%を缶詰飼料として供給する。4時間後、幼動物にそれらの毎日の飼料の残りを乾燥飼料として供給する。研究の1日目、投与前に、成体のイヌにドッグフードの約1/3缶を供給し、10時間後の血液採取時点の後にそれらの毎日の飼料の残りを供給する。研究の残りについては、すべてのイヌの毎日の飼料を約2時間かけて供給する必要がある。

【0187】

【0220】研究の1日目、餌を与えた状態でイヌに1用量のイソオキサゾリンを与える。治療前にイヌを絶食させる（幼動物は10時間未満絶食させる）。イヌがその毎日の飼料の25%を食べたことを観察したら、約30分以内にイソオキサゾリン治療を行う。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。

20

【0188】

【0221】初期治療後の0、0.083、0.25、0.5、1、3、6、10、24、48および96時間ならびに初期治療後の7、10、14、21、28および32日に試験群1および2（静脈内投与）の血液サンプルを採取する。初期治療後の0、0.25、0.5、1、3、6、10、24、48および96時間ならびに初期治療後の7、10、14、21、28および32日に試験群3および4（経口投与）の血液サンプルを採取する。1日目の最初のサンプル後、更に血液サンプルを取る前にイヌを最短で4時間絶食させる。

30

【0189】

【0222】結果：ほぼこの例によるミボリラネルを用いて行った研究における平均血漿濃度を以下の図に示す。

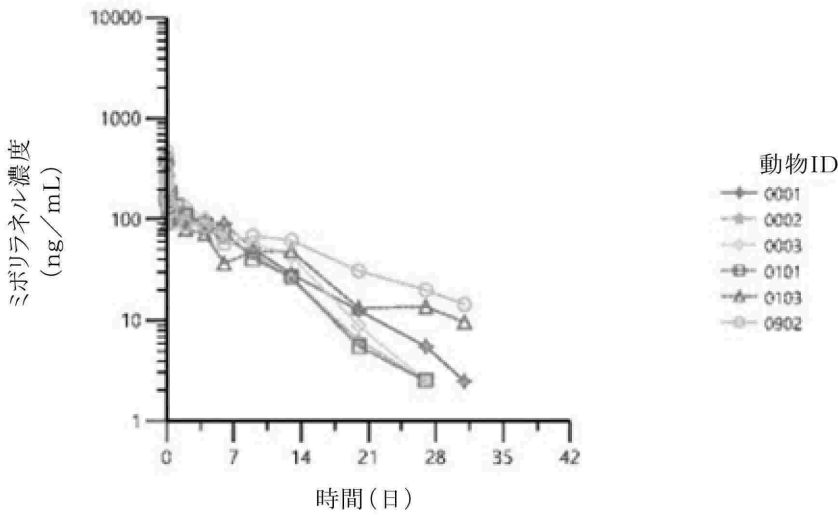
【0190】

40

50

【化 E】

群=1、年齢_カテゴリー=成体、試験_項目=1、経路=IV、用量レベル=0.25



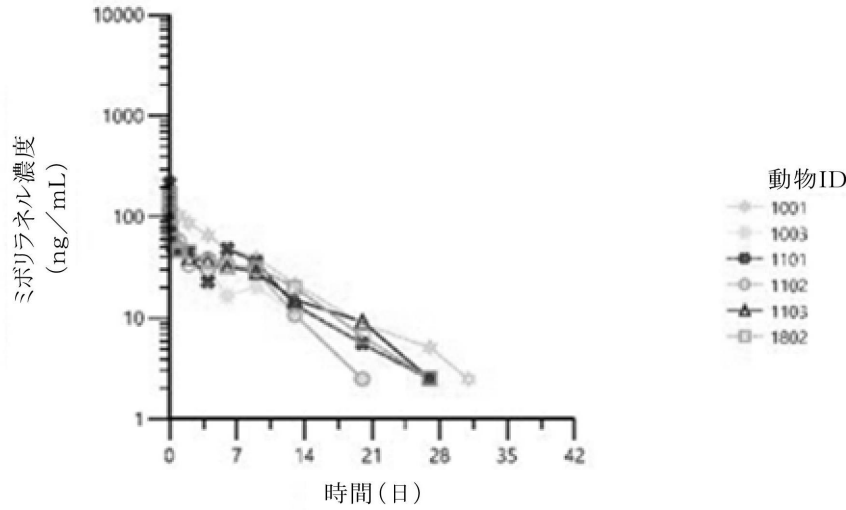
10

20

【 0 1 9 1 】

【化 F】

群=2、年齢_カテゴリー=幼動物、試験_項目=1、経路=IV、用量レベル=0.25



30

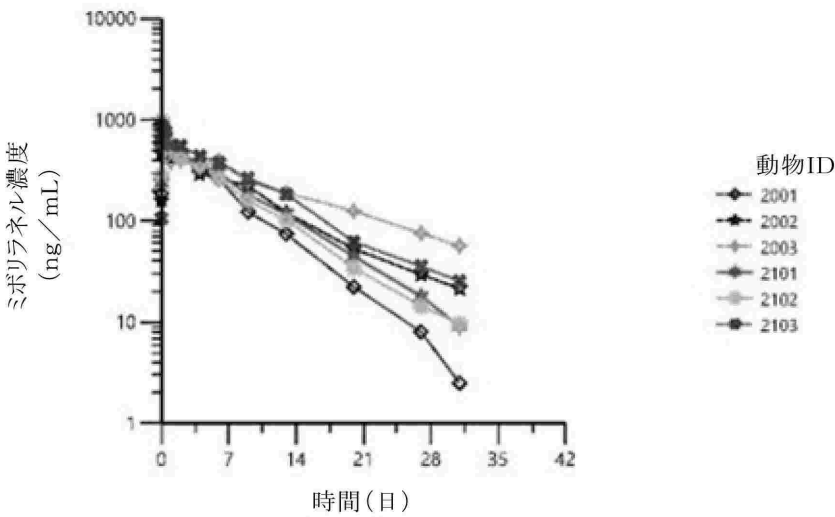
40

【 0 1 9 2 】

50

【化 G】

群=3、年齢__カテゴリー=成体、試験__項目=2、経路=経口、用量レベル=1



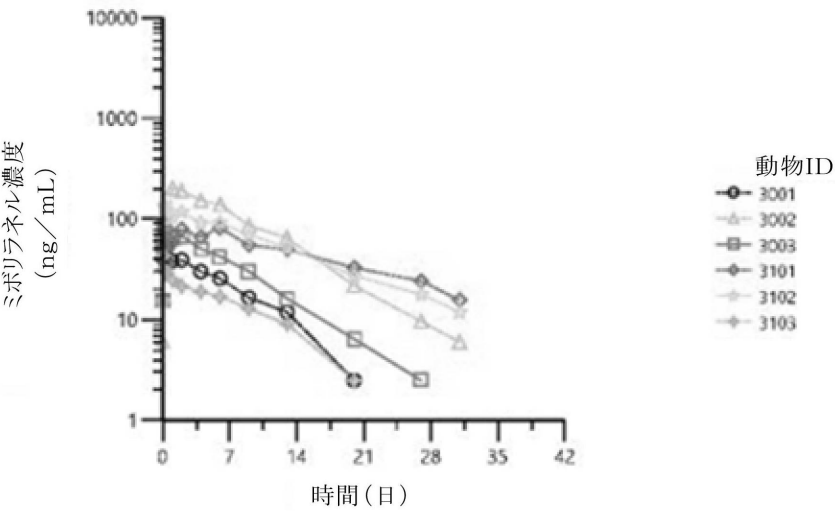
10

【 0 1 9 3 】

20

【化 H】

群=4、年齢__カテゴリー=成体、試験__項目=3、経路=経口、用量レベル=1



30

【 0 1 9 4 】

40

実施例 4

【0223】*Ctenocephalides felis* の治療および制御のためにイヌに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの様々な配合物の効能

【0224】方法：約 25 % の付着したダニが 48 時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるイヌを同定するため、36 匹のイヌのプールに約 50 匹の餌を与えていない成体 *R. sanguineus* ダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する 30 匹のイヌを研究に含めるために選択する。イヌを 1 つの対照群および 4 つの治療群にランダムに割り当てる。

【 0 1 9 5 】

50

【0225】イヌを研究期間の間、個々に小屋で飼い、市販の乾燥ドッグフード飼料を与え

、水は自由に飲めるようにする。

【0226】治療群（試験群2～5）のそれぞれのイヌに口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。試験群に応じて、用量を0～20日目のそれぞれにイヌに投与する。

【0196】

【表5】

治療群	治療の説明	予測経口量 (mg/kg)	配合物
1	未治療対照	0 mg/kg	n/a
2	アフォキシラネル	0.05 mg/kg 毎日（0～20日目）	アフォキシラネル 液体配合物
3	アフォキシラネル	0.15 mg/kg 毎日（0～20日目）	アフォキシラネル 液体配合物
4	フルララネル	0.083 mg/kg 毎日（0～20日目）	フルララネル液体 配合物
5	フルララネル	0.25 mg/kg 毎日（0～20日目）	フルララネル液体 配合物

【0197】

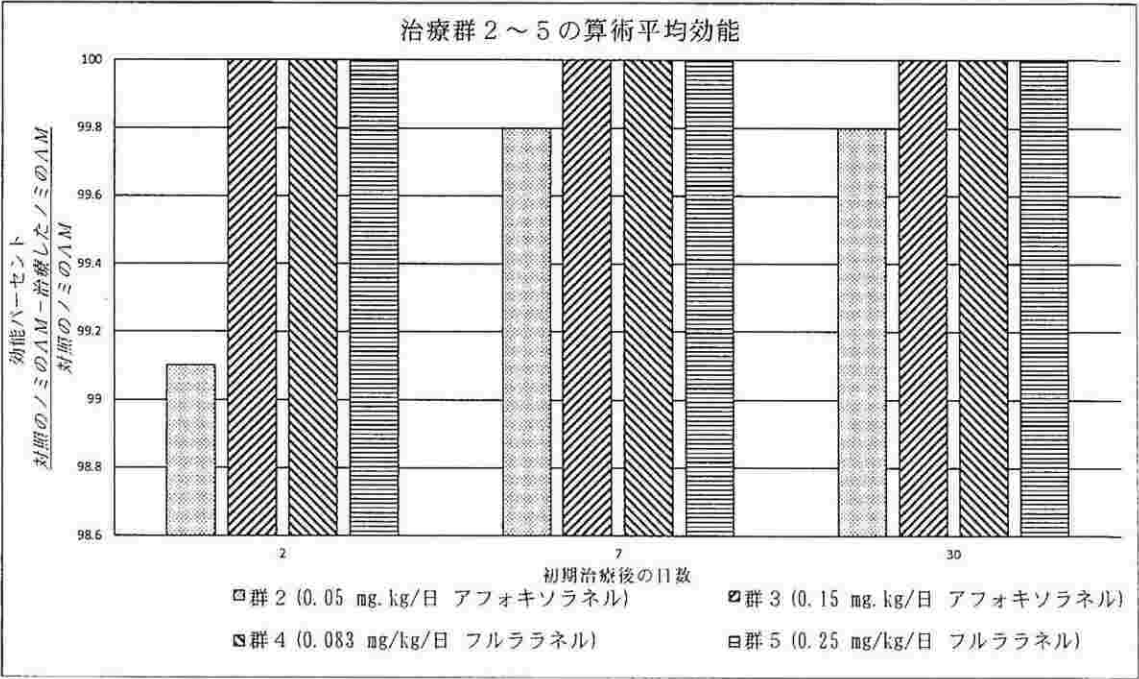
【0227】対照群のイヌにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のノミ制御治療を行う。試験群のそれぞれのイヌにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のイヌがその毎日の飼料の全体の少なくとも25%を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの用量を与えた後、イヌに食事を続けさせる。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。治療群および対照群のそれぞれのイヌに、1日目、5日目および28日目の試験日に100匹の餌を与えていない成体のノミを試験的に侵入させる。生きている成体のノミを合わせたカウントを、2日目、7日目、および30日目に行う。

【0198】

【0228】結果：この例による治療群の生きている成体のノミのカウントの減少パーセントを以下のグラフに示す。

【0199】

【化I】



実施例 5

【0229】1日についてイヌの重量に対して1.0 mg / kg の用量で薬の入った飼料中でイソオキサゾリンが投与された場合のイヌにおけるイソオキサゾリンの血漿濃度

【0230】方法：30匹のイヌのプールを重量により5つの群に割り当て、群間および群内でのばらつきを最小化する。それぞれの群にイソオキサゾリンを含む異なる飼料配合料を与え、単回投与後1ヵ月の期間にわたってイソオキサゾリンの血中レベルを決定する。

【0201】

【0231】イヌを研究期間の間、個々に小屋で飼い、水は自由に飲めるようにする。

【0232】少なくとも4日の初期順応期間があり、その間にイヌを、標準的な保証された市販の食べ物から薬の入っていないバージョンの毎日の飼料に移行させる。順応期間の間、イヌに15分/日で飼料を消費させる。

【0202】

【0233】研究の1日目、イヌにイソオキサゾリンを含む約9.4 g / kg の毎日の飼料を与える。それぞれのイヌの薬の入った飼料の量を、研究の日の前のつい最近のイヌの体重に応じて決定する。薬の入った飼料を研究の開始時に15分間供給する。食べ残した薬の入った飼料をいずれも取り除いて重さをはかる。食べ残した薬の入った飼料の量と同等の量の薬の入っていない飼料を、10時間後の最初の血液採取時に供給する。

【0203】

【0234】以下の時間、薬の入った飼料の供給後の0時間（薬の入った飼料の供給時）、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、10時間、1日、2日、4日、6日、9日、13日、20日、27日および31日に血液サンプルを採取する。

【0204】

【0235】結果：ほぼこの例によるミボリラネルを用いて行った研究における平均血漿濃度を以下の表および図に示す。

【0205】

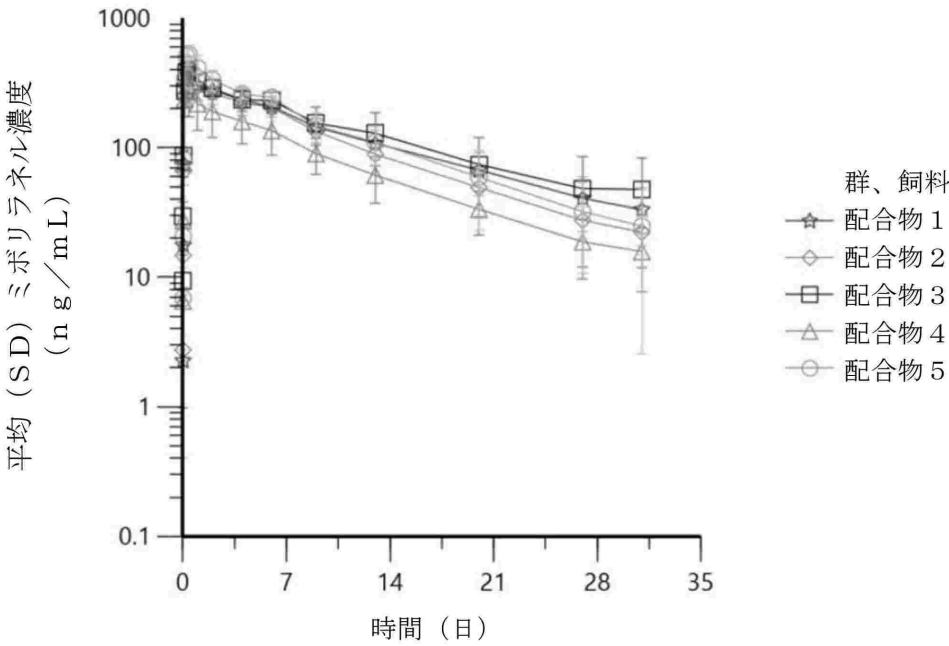
【表6】

イヌ科動物の 番号	群番号	目標量 (g)	供給量 (g)	残存量 (g)	消費量 (g)	終了またはボウルを 取り除くまでの時間 (分)	1日目 体重 (g)	投与した ミボリラネル (mg)	投与した 用量 (mg/kg)
RN0001	1	66.2	66.0	0.0	66.0	5.0	7012.0	6.996	1.00
RN0002		72.1	72.0	0.0	72.0	4.0	7644.0	7.632	1.00
RN0003		71.8	72.0	25.0	47.0	15.0	7611.0	4.982	0.65
RN0004		87.7	88.0	0.0	88.0	7.0	9291.0	9.328	1.00
RN0005		89.3	89.0	0.0	89.0	6.0	9464.0	9.434	1.00
RN0006		88.9	89.0	17.0	72.0	15.0	9422.0	7.632	0.81
RN1001	2	78.0	78.0	0.0	78.0	4.0	8273.0	8.268	1.00
RN1002		80.7	81.0	0.0	81.0	6.0	8552.0	8.586	1.00
RN1003		78.4	78.0	0.0	78.0	5.0	8313.0	8.268	0.99
RN1004		93.7	94.0	0.0	94.0	4.0	9934.0	9.964	1.00
RN1005		84.4	84.0	43.0	41.0	12.0	8951.0	4.346	0.49
RN1006		87.2	87.0	0.0	87.0	4.0	9247.0	9.222	1.00
RN2001	3	69.6	70.0	19.0	51.0	15.0	7377.0	5.406	0.73
RN2002		65.5	66.0	66.0	0.0	16.0	6943.0	0.000	0.00
RN2003		79.6	80.0	75.0	5.0	15.0	8437.0	0.530	0.06
RN2004		90.3	90.0	3.0	87.0	15.0	9576.0	9.222	0.96
RN2005		87.1	87.0	12.0	75.0	15.0	9230.0	7.950	0.86
RN2006		98.8	99.0	71.0	28.0	15.0	10470.0	2.968	0.28
RN3001	4	75.8	76.0	12.0	64.0	15.0	8033.0	6.784	0.84
RN3002		70.5	71.0	69.0	2.0	15.0	7472.0	0.212	0.03
RN3003		80.5	81.0	32.0	49.0	15.0	8538.0	5.194	0.61
RN3004		82.5	83.0	83.0	0.0	15.0	8742.0	0.000	0.00
RN3005		85.5	86.0	15.0	71.0	15.0	9067.0	7.526	0.83
RN3006		85.3	85.0	42.0	43.0	15.0	9042.0	4.558	0.50
RN4001	5	70.7	71.0	71.0	0.0	17.0	7495.0	0.000	0.00
RN4002		62.3	62.0	54.0	8.0	17.0	6600.0	0.848	0.13
RN4003		66.8	67.0	0.0	67.0	6.0	7076.0	7.102	1.00
RN4004		87.8	88.0	52.0	36.0	15.0	9305.0	3.816	0.41
RN4005		94.5	95.0	0.0	95.0	6.0	10020.0	10.070	1.00
RN4006		96.8	97.0	0.0	97.0	5.0	10266.0	10.282	1.00

【0206】

【化 J】

5つの異なるキブルドッグフード配合物における単回1mg/kg経口投与後の時間プロファイルに対する平均(SD)血漿ミボリラネル濃度



【0207】

[0236]例を比較することにより、平均して有効量のイソオキサゾリンを薬の入った飼料によりイヌに投与することができることを理解することができる。

実施例 6

[0237]異なる投与量レベルの薬の入った飼料中でイソオキサゾリンが投与された場合のイソオキサゾリンの血漿濃度

[0238]方法：約25%の付着したダニが72時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるイヌを作るため、イヌのプールに約50匹の餌を与えていない成体 *R. sanguineus* ダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する24匹のイヌを研究に含めるために選択する。最大の生きている付着したダニのカウントを有する18匹のイヌを、1つの対照群および2つの治療群にランダムに割り当てる。次の最大の生きている付着したダニのカウントを有する6匹のイヌを、3つ目の治療群に割り当てる

[0239]イヌを研究期間の間、個々に小屋で飼い、水は自由に飲めるようにする。

【0208】

[0240]治療群(試験群2~4)のそれぞれのイヌに、0~49日目の研究日に薬の入った毎日の飼料を与える。試験群に応じて、薬の入った毎日の飼料を0~49日目のそれぞれに1時間の間、イヌに供給する。

【0209】

10

20

30

40

50

【表 7】

治療群	イヌの番号	予測経口量 (mg/kg)	ダニによる侵入
1	6	0	あり
2	6	1	あり
3	6	1	あり
4	6	3	なし

10

【0 2 1 0】

【0241】イソオキサゾリンの初期用量が投与された後、0 時間、1 時間、3 時間、6 時間、10 時間、24 時間、48 時間、96 時間、168 時間、240 時間および336 時間に血液を取り出す。次いで、異なる用量レベルでのイソオキサゾリンの血中平均濃度を決定することができる。

【0 2 1 1】

【0242】ミボリラネルについての、異なる用量レベルでのイヌ科動物の血中におけるイソオキサゾリンの平均血漿濃度のサンプル結果を以下の表および図に示す。

【0 2 1 2】

20

【表 8】

時間 (時間)	群 2 – 106 mg/kg 餌を与えた	群 3 – 106 mg/kg 餌を与えた	群 4 – 318 mg/kg 餌を与えた
0			
1	49.98	40.41	143.75
3	292.00	264.83	846.50
6	539.00	467.50	1265.67
10	505.40	419.17	1198.17
24	458.60	435.17	1021.17
48	771.83	781.83	2011.67
96	1570.50	1596.67	3928.33
168	2156.67	2406.67	6461.67
240	3003.33	3026.67	8696.67
336	3290.00	3516.67	11600.00

30

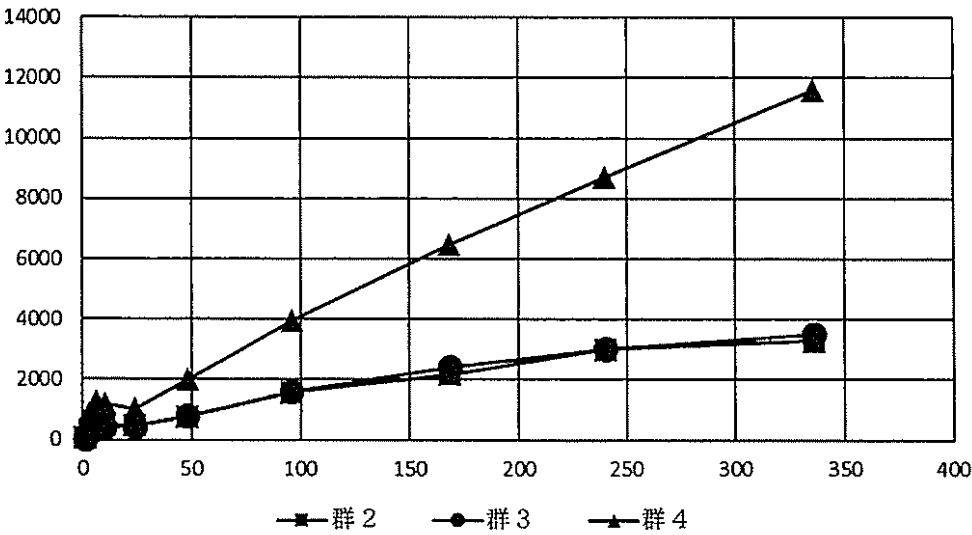
【0 2 1 3】

40

50

【化 K】

ミボリラネルを含む飼料配合物の血中濃度



【0214】

実施例7

[0243] *Ctenocephalides felis* の治療および制御のためにイヌに経口で、即ち口から投与されたイソオキサゾリンの様々な配合物の効能

[0244] 方法：約25%の付着したダニが48時間の終わりに生きていることにより定義される信頼性のある侵入率を適切に維持することのできるイヌを同定するため、24匹のイヌのプールに約50匹の餌を与えていない成体 *Rhipicephalus sanguineus* ダニを予め侵入させる。最大の生きている付着したダニのカウントを有する20匹のイヌを研究に含めるために選択する。イヌを1つの対照群および4つの治療群にランダムに割り当てる。

【0215】

[0245] イヌを研究期間の間、個々に小屋で飼い、市販の乾燥ドッグフード飼料を与え、水は自由に飲めるようにする。

[0246] 治療群（試験群2～5）のそれぞれのイヌに口からイソオキサゾリンの液体配合物を与える。試験群に応じて、用量を0～27日目のそれぞれにイヌに投与する。

【0216】

【表9】

治療群	治療の説明	予測経口量 (mg/kg)	配合物
1	未治療対照	0 mg/kg	n/a
2	ロチラネル	0.26 mg/kg 毎日（0～27日目）	ロチラネル液体配合物
3	ロチラネル	0.6 mg/kg 毎日（0～27日目）	ロチラネル液体配合物
4	サロラネル	0.016 mg/kg 毎日（0～27日目）	サロラネル液体配合物
5	サロラネル	0.036 mg/kg 毎日（0～27日目）	サロラネル液体配合物

【0217】

[0247] 対照群のイヌにはイソオキサゾリンを与えないか、またはいずれかの他のノミ

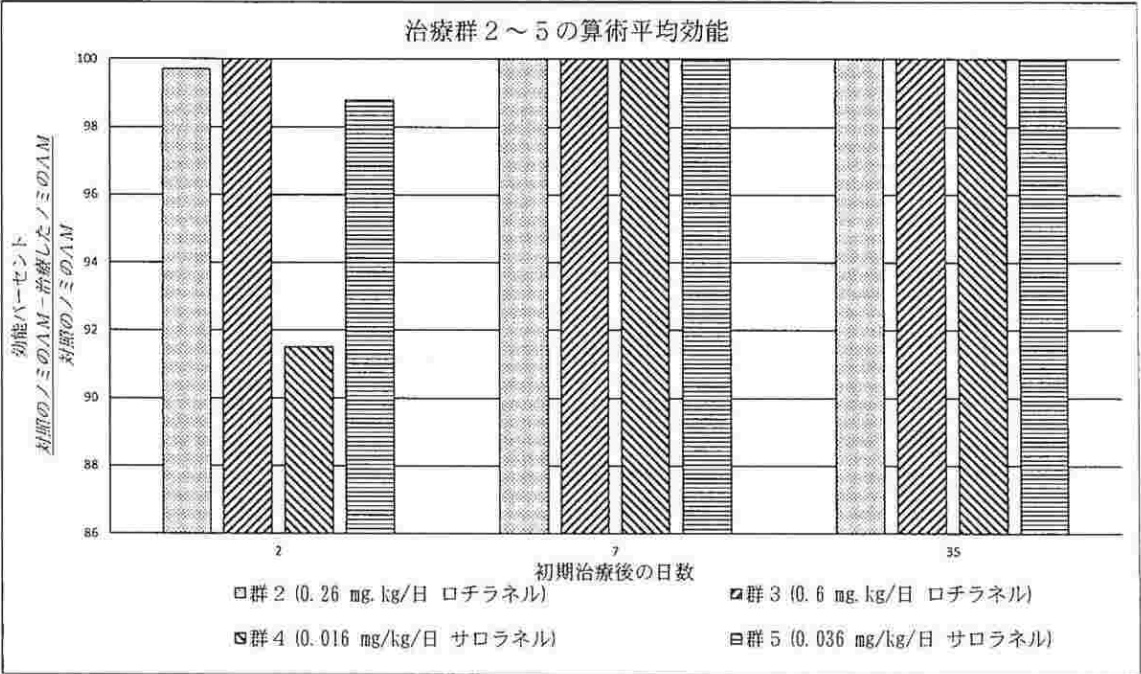
制御治療を行う。治療群のそれぞれのイヌにはその毎日の飼料（乾燥フード）を供給し、個々のイヌがその毎日の飼料の全体の少なくとも25%を食べた後、個々の用量の液体配合物を投与する。イソオキサゾリンの用量を与えた後、イヌに食事を続けさせる。このことは飼料にイソオキサゾリンを組み込むことに似ている。治療群および対照群のそれぞれのイヌに、1日目、5日目および33日目の試験日に100匹の餌を与えていない成体のノミを試験的に侵入させる。生きている成体のノミを合わせたカウントを、2日目、7日目、および35日目に行う。

【0218】

【0248】結果：この例による治療群の生きている成体のノミのカウントの減少パーセントを以下のグラフに示す。

【0219】

【化L】



【0220】

【0249】本発明が例示の様式を有するように説明されてきたが、本発明は、本開示の意図内および範囲内で更に改変されてよい。したがって、本出願は、その一般原則を用いた本発明のあらゆるバリエーション、使用、または適応に及ぶことが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/019877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/80; A01P 7/04; A61K 31/02; A61K 31/03; A61K 31/381; A61K 31/422 (2022.01)
 GPC - A01N 43/80; A61K 31/02; A61K 31/03; A61K 31/381; A61K 31/422; A61P 33/00; A61P 33/14
 (2022.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

see Search History document

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

see Search History document

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

see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0131017 A1 (ELI LILLY AND COMPANY et al) 23 May 2013 (23.05.2013) entire document	1-5, 23-28, 30-32
Y	WO 2012/155676 A1 (ELI LILLY AND COMPANY et al) 22 November 2012 (22.11.2012) entire document	1-6, 23-32
Y	US 9,770,440 B2 (INTERVET INC.) 26 September 2017 (26.09.2017) entire document	1, 3, 6, 29
A	US 8,784,885 B2 (AKIYAMA et al) 22 July 2014 (22.07.2014) entire document	1-6, 23-32
A	US 2015/0111936 A1 (INTERVET INC.) 23 April 2015 (23.04.2015) entire document	1-6, 23-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 June 2022

Date of mailing of the international search report

JUN 29 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/019877

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6, 23-32

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/019877

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-32 are drawn to a method of controlling a flea infestation in a canine.

The first invention of Group I+ is restricted to a method and an isoxazoline, wherein the isoxazoline is mivorilaner. It is believed that claims 1-6 and 23-32 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional isoxazolines for each method to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a method and an isoxazoline, wherein the isoxazoline is fluralaner. Additional isoxazolines will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I+ isoxazolines do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the isoxazolines, where "isoxazoline is mivorilaner, fluralaner, sarolaner, afoxolaner, lotilaner".

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of controlling a flea infestation in a canine in need thereof, comprising orally administering to said canine an effective amount of an isoxazoline for an effective time at a frequency of at least four times per month, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2015/0111936 A1 to Intervet Inc. (hereinafter, "Intervet").

Intervet teaches a method of controlling a flea infestation (Para. [0002], methods for controlling parasitic infestations of animals and their environments, and, more particularly, to methods using isoxazolines to control parasites in or on animals or in their environments; Para. [0003], companion and livestock animals can be affected by ectoparasites, such as ticks, mites, lice, and fleas) in a canine in need thereof (Para. [0208], the compositions are used to treat canines), comprising orally administering to said canine an effective amount of an isoxazoline (Para. [0208], the compositions are used to treat canines; Para. [0237], the isoxazoline composition is systemically administered via an oral route in a unit dosage form) for an effective time at a frequency of at least four times per month (Para. [0231], a single dose is administered to effectively control a target parasite for a longer duration, such as, for example, at least about one week... the frequency of treatments may be, for example, weekly, biweekly).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

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

・バレー・ウェイ 3 5 7 7

(71)出願人 523346180

ジョゼフ・アール・ウィンクル

アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 0 3 3 , カメル, ミッション・ヒルズ・コート 1 5 4 3 0

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 ロビン・エス・リドヌール

アメリカ合衆国テネシー州 3 7 2 0 3 , ナッシュビル, デモンブルーン・ストリート 1 5 1 5 ,
アパートメント 1 6 2 9

(72)発明者 ケビン・イー・ウィラード

アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 1 4 8 , ナイツタウン, ウエスト・クリーク・バレー・ウェイ
3 5 7 7

(72)発明者 ジョゼフ・アール・ウィンクル

アメリカ合衆国インディアナ州 4 6 0 3 3 , カメル, ミッション・ヒルズ・コート 1 5 4 3 0

F ターム (参考) 2B150 AA06 AB20 AE01 AE13 DB08

4C086 AA01 AA02 BC36 GA02 GA03 GA07 MA01 MA52 NA14 ZB37