

(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2010-538605

(P2010-538605A)

(43) 公表日 平成22年12月16日(2010.12.16)

(51) Int.Cl.		F 1		テーマコード (参考)	
<b>A 2 3 K</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 2 3 K 1/16	3 0 1 B	2 B 0 0 5
<b>A 2 3 K</b>	<b>1/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 2 3 K 1/16	3 0 2	2 B 1 5 0
			A 2 3 K 1/18	D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2010-523289 (P2010-523289)	(71) 出願人	503220392
(86) (22) 出願日	平成20年6月23日 (2008. 6. 23)		ディーエスエム アイピー アセツツ ビー. ブイ.
(85) 翻訳文提出日	平成22年1月27日 (2010. 1. 27)		オランダ国, 6 4 1 1 ティーイー ヘーレン, ヘット オーバールーン 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/005034	(74) 代理人	100094318
(87) 国際公開番号	W02009/033515		弁理士 山田 行一
(87) 国際公開日	平成21年3月19日 (2009. 3. 19)	(74) 代理人	100123995
(31) 優先権主張番号	07017706.8		弁理士 野田 雅一
(32) 優先日	平成19年9月11日 (2007. 9. 11)	(74) 代理人	100128381
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 清水 義憲
(31) 優先権主張番号	07023955.3	(74) 代理人	100107456
(32) 優先日	平成19年12月11日 (2007. 12. 11)		弁理士 池田 成人
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 飼料添加物として使用するセスキテルペンおよびそれらの誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、動物の能力を改善するための動物用飼料または飼料添加物の成分としてのセスキテルペンおよびそれらの誘導体の使用、並びに、それらを含む対応動物用飼料または飼料添加物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

動物の能力を改善するための動物用飼料または飼料添加物の成分としての、 $\text{Log P} > 3$ を有する、セスキテルペン、またはその誘導体もしくは代謝物の使用。

## 【請求項 2】

前記成分は $\text{Log P} > 4$ を有する請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

前記セスキテルペンは、ファルネシルアセトン、ファルネシルアセタート、トランス-トランスファルネソール、 $\alpha$ -セドレン、 $\beta$ -クベベン、 $\alpha$ -コパエン、 $\alpha$ -カリオフィレン、 $\beta$ -フムレン、ピサボレン/ファルネセン、 $\beta$ -フムレン、(-)イソ-レデン、(+ )レデン、 $\beta$ -フムレン( $\beta$ -カリオフィレン)、 $\alpha$ -セドレン、ロンギホレン、アロマデンドレン、アロ-アロマデンドレン、セドリルアセタート、ファルネサル、 $\beta$ -ビスアポロール、ゲルマクロン、ネロリドール、セドレン-9-オール、(-)グロブロール、(-)エピグロブロール、セドロールからなる群から選択される請求項 1 または 2 に記載の使用。

10

## 【請求項 4】

動物の能力を改善する、特に動物の胃腸内微生物叢の調節剤として活性を有し、動物用飼料を介して適用される組成物を調製するための請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 5】

クロストリジウム種(*Clostridium* sp.)により引き起こされる病気を軽減、治療または予防するための動物用飼料または飼料添加物の製造における、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のセスキテルペンの使用。

20

## 【請求項 6】

活性成分として、 $\text{Log P} > 3$ 、好ましくは $> 4$ を有する、セスキテルペン、またはその誘導体もしくは代謝物を含む飼料または飼料添加物。

## 【請求項 7】

前記セスキテルペンは、ファルネシルアセトン、ファルネシルアセタート、トランス-トランスファルネソール、 $\alpha$ -セドレン、 $\beta$ -クベベン、 $\alpha$ -コパエン、 $\alpha$ -カリオフィレン、 $\beta$ -フムレン、ピサボレン/ファルネセン、 $\beta$ -フムレン、(-)イソ-レデン、(+ )レデン、 $\beta$ -フムレン( $\beta$ -カリオフィレン)、 $\alpha$ -セドレン、ロンギホレン、アロマデンドレン、アロ-アロマデンドレン、セドリルアセタート、ファルネサル、 $\beta$ -ビスアポロール、ゲルマクロン、ネロリドール、セドレン-9-オール、(-)グロブロール、(-)エピグロブロール、セドロールからなる群から選択される請求項 6 に記載の飼料または飼料添加物。

30

## 【請求項 8】

(a) 少なくとも 1 種の脂溶性ビタミン  
 (b) 少なくとも 1 種の水溶性ビタミン  
 (c) 少なくとも 1 種の微量ミネラル、および/または  
 (d) 少なくとも 1 種の主要ミネラル  
 を含む請求項 6 または 7 に記載の動物用飼料添加物。

40

## 【請求項 9】

飼料要求率(FCR)の改善、および/または消化管内菌叢の調節による動物用飼料の利用を改善する請求項 7 に記載の動物用飼料。

## 【請求項 10】

粗タンパク質含有量が $50 \sim 800 \text{ g/kg}$ 飼料である請求項 7 または 9 に記載の動物用飼料。

## 【請求項 11】

家禽用飼料である請求項 7、9 または 10 に記載の動物用飼料。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、動物用飼料または飼料添加物の成分としてのセスキテルペンおよびそれらの誘導体に関し、また、それらを含む組成物、飼料添加物および飼料に関する。

## 【0002】

飼料または飼料組成物という用語は、動物による摂取に適した、あるいは、動物による摂取を目的としたあらゆる化合物、調製物、混合物または組成物を意味する。

## 【0003】

さらに詳しくは、本発明は、活性成分として少なくとも1種の、 $\log P > 3$ 、好ましくは  $> 4$  である、セスキテルペン、その誘導体もしくは代謝物を含む動物用栄養補助組成物に関する。

10

## 【0004】

$\log P$  という用語は、分配係数を意味する。これは、オクタノールと水からなる溶媒中における化合物の溶解度の差を示す指標である。オクタノール-水分配係数は、物質の疎水性および親水性を示す指標である。本発明においては、それは前記溶媒中における溶質濃度の対数比である。多くの  $\log P$  計算手段または推定手段が、商業的に、また、例えば [www.logp.com](http://www.logp.com) から無料で入手可能である。

## 【0005】

用語「栄養補助」は、本明細書では、栄養および医薬品両分野の用途に有用なものであることを意味する。したがって、栄養補助組成物には、動物用完全飼料（食餌）として、動物飼料への栄養補助剤（飼料添加物）として、また、経腸用または非経口用の医薬品製剤（固形製剤であっても液体製剤であってもよい）としての使用が見込まれる。

20

## 【0006】

動物という用語には、ヒトを含む全ての動物が含まれる。動物の例としては、非反芻動物および反芻動物が挙げられる。反芻動物としては、例えば、羊、ヤギおよび牛（例えば、食肉牛および乳牛などの雌牛など）が挙げられる。1つの特定の形態では、動物は非反芻動物である。非反芻動物としては、馬、猫、犬などのペット用動物；豚（子豚、成長期の豚、大人の雌豚などが挙げられるが、これらに限定されない）などの単胃動物；七面鳥、アヒル、ニワトリ（ブロイラー、採卵用ニワトリなどが挙げられるが、これらに限定されない）などの家禽；魚（サケ、トラウト、テラピア、ナマズ、コイなどが挙げられるが、これらに限定されない）；甲殻類（小エビ、車エビなどが挙げられるが、これらに限定されない）、および、子牛（機能している第1胃がないか、または第1胃が成長中の若い反芻動物）が挙げられる。

30

## 【0007】

本発明者らは、 $\log P > 3$ 、好ましくは  $> 4$  のセスキテルペンおよびそれらの誘導体が、動物用飼料における使用に、例えば飼料要求率（FCR）の改善に、および/または消化管内菌叢の調節に大きな潜在力を備えていることを意外にも見出した。さらに、上に特定した少なくとも1種のセスキテルペンを含む組成物が、クロストリジウム種（*Clostridium* sp.）により引き起こされる病気の予防に使用できることが見出された。

40

## 【0008】

したがって、本発明は、動物用飼料または飼料添加物の成分としての前記化合物およびそれらの誘導体の使用を提供する。

## 【0009】

本発明は、さらに、動物の能力を改善する、特に胃腸内微生物叢の調節剤として活性を有し、動物用飼料を介して適用される組成物を調製するための、これらの化合物およびそれらの誘導体の使用を提供する。

## 【0010】

本発明は、さらに、クロストリジウム種（*Clostridium* sp.）- 特にクロストリジウム・パーフリングス（*Clostridium perfringens*

50

)により、家禽および哺乳類などの動物に引き起こされる病気を軽減、治療または予防するための動物用飼料または動物用飼料添加物の製造における、先に定義したセスキテルペンの使用に関する。

【0011】

最後に、本発明は、本発明のセスキテルペン化合物、その誘導体または代謝物をベースとする動物用飼料添加物、および、そのような化合物、その誘導体または代謝物を添加物として含有する動物用飼料を提供する。

【0012】

クロストリジウム種 (*Clostridium* sp.) により引き起こされる病気は、家畜である家禽、豚、ウサギ、ラットおよび小牛においてよく見られるものである。例えば、壊死性腸炎とクロストリジウム・パーフリゲンズ (*Clostridium perfringens*) が存在することの間には因果関係がある。壊死性腸炎は、重篤な炎症を起こし、かつ腸管の腐肉を形成するという特徴があり、しばしば、コクシジウム症を併発する。

【0013】

ブロイラーの健康および成長速度に大きな影響を及ぼす消化管中のクロストリジウム・パーフリゲンズ (*Clostridium perfringens*) の量に関しては、多くの論文で開示されている。感染した鳥の典型的症状は、逆立った羽、顕著な抑鬱、食欲の減退、ゆるい/低粘性の糞または下痢、および運動意欲の顕著な欠如である。このような論文の例としては、ビー・エス・バインズ (B. S. Bains) (1979) 「A manual for poultry diseases」(ロッシュ (Roché) 編、パーゼル (Basel)、スイス (Switzerland)); ベー・ケーラー (B. Koehler)、カー・フォーゲル (K. Vogel) およびペー・シュタロースト (P. Starost) (1979) 「Nekrotisierende und Ulzerative Enteritis bei Hühnern der Mast- und Legeerichtung unter Bedingungen industriemaessiger Geflügelproduktion」、(Mh. Vet. - Med., 32, p. 704 - 711); ベー・ケーラー (B. Koehler)、カー・フォーゲル (K. Vogel)、ヴェー・ヴィッテ (W. Witte) およびハー・キューン (H. Kuehn) (1983) 「Vergleich der Ursachen von Hospitalismus durch *Cl. perfringens*, *Staphylococcus aureus* und *Salmonellen* unter den Bedingungen der industriemaessigen Geflügelproduktion und Möglichkeiten ihrer Bekämpfung」、(V. Intern. Tierhyg. シンポジウム、1993年5月25および26日、ライプツヒ (Leipzig)、講演論文集、ライプツヒ大学獣医学部 (Veterinärmedizinische Fakultät Leipzig)); テー・ハー・ヴィシーノン (Th. Vissienon)、ウー・ヨハンセン (U. Johannsen) およびベー・ケーラー (B. Koehler) (1994) 「Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der *Clostridium perfringens* - Typ - A - Enterotoxaemie des Huhnes. 1. Versuche zur experimentellen Erzeugung der Krankheit, Versuchsansatz, klinisches Bild und Morbiditätsraten」、(Mh. Vet. - Med., 49, p. 23 - 28); 並びに、テー・ハー・ヴィシーノン (Th. Vissienon)、ウー・ヨハンセン (U. Johannsen)、エム・ソルヴァイク (M. Solveig) およびベー・ケーラー (B. Koehler) (1994) 「Untersuchungen zur Pathologie und Pathogenese der *Clostridium perfringens* - T

10

20

30

40

50

yp - A - Enterotoxaemie des Huhnes . 2 . Pathomorphologische und bakteriologische Befunde nach experimenteller intraduodenaler Cl . - perfringens - Typ - A - Infektion , ( シュポーレン・ウント・フェグターティフ・カイメ ) ・ウント・トキシニアプリカチオン ( ( Sporen und vegetative Keime ) und Toxinapplikation ) ( Mh . Vet . - Med . , 49 , p . 93 - 102 ) が挙げられる。

【0014】

テルペンは、精油成分として、自然界に、主として植物に広く存在している。それらの構成単位は炭化水素イソプレン ( $C_5H_8$ ) である。セキステルペンは、3つのイソプレン単位からなり、かつ分子式が  $C_{15}H_{24}$  である、テルペンの1つのクラスである。モノテルペンと同様、セスキテルペンは非環式もあれば環を含むものあり、多くの特有の組み合わせを含む。酸化または転位などの生化学的修飾により、関連するセスキテルペノイドが生成される。

10

【0015】

本発明の化合物の主な特徴は、少なくとも3、好ましくは4という特徴的な比  $\log P$  である。

【0016】

本発明の原理にしたがって使用されるセスキテルペンおよびそれらの誘導体は、以下のように分類される。

20

【0017】

非環式：生合成的に、ゲラニルピロリン酸をイソペンテニルピロリン酸と反応させると、ファルネセンなどのセスキテルペンの生合成の中間体である炭素原子が15のファルネシルピロリン酸が得られる。その後、酸化することによって、ファルネソールなどのセスキテルペノイドが得られる。

【0018】

単環式：主鎖の長さおよび2重結合の数が増加するにしたがって、環化が可能な経路の数も増加し、多様な環状セスキテルペンが存在する。ショウガから得られる油の成分であるジンギベレンに見られるような普通の6員環系の他に、鎖の一方の端と他端との環化によりフムレンなどの大環状の環も生成される。

30

【0019】

2環式：カジネンにおけるような普通の6員環の他に、古くから知られる2環式セスキテルペンとして、9員環とシクロブタン環を有する、丁子油から得られるカリオフィレンがある。さらに不飽和化することによって、ベチバズレンおよびグアイアズレンなどの芳香族2環式セスキテルペンが得られる。

【0020】

3環式：第3の環を加えることによって、可能な構造は極めて多様になる。例としては、ロンジフォレン、コパエンおよびパチョリアルコールが挙げられる。

【0021】

本発明の好ましい化合物を表1に開示する。

40

【0022】

## 【表 1】

表1

セスキテルペン	LogP	
ファルネシルアセトン	7.39	
ファルネシルアセタート	7.16	
トランス-トランスファルネソール	6.47	
$\alpha$ -セドレン	6.46	
$\alpha$ -クベベン	6.43	10
$\alpha$ -コパエン	6.33	
$\beta$ -カリオフィレン	6.19	
$\gamma$ -フムレン	6.1	
ピサボレン/ファルネセン	6.03	
$\beta$ -フムレン	6.02	
(-)iso-レデン	6.02	
(+)レデン	6	
$\alpha$ -フムレン( $\alpha$ -カリオフィレン)	5.84	20
$\beta$ -セドレン	5.76	
ロンギホレン	5.75	
アロマデンドレン	5.67	
アロ-アロマデンドレン	5.67	
セドリルアセタート	5.15	
ファルネサール	4.98	
$\alpha$ -ピサボロール	4.82	30
ゲルマクロン	4.71	
ネロリドール	4.65	
セドレン-9-オール	4.09	
(-)グロブロール	3.52	
(-)エピグロブロール	3.52	
セドロール	3.46	

40

## 【0023】

本発明の化合物は、商業的に入手可能か、または、従来技術において良く知られたプロセスおよび方法を使用して当業者により容易に調製することができる。特に、セスキテルペンは、例えばクルクマ精油またはティーツリー油から、それ自体知られている方法により分離および精製することができる。

## 【0024】

本発明のセスキテルペンおよびそれらを含む組成物は、動物の能力、すなわち、一般健康状態および繁殖期の体重増加を改善する。先に特定した化合物は、特に、体重増加などの動物の健康状態にとって重要な、動物の胃腸微生物叢の調節剤であると見なすことができる。この点に関するプラスの効果は、少なくとも部分的に、病原性の可能性を有する微

50

生物に対する抑制効果、例えば抗菌作用に基づいている。したがって、それらを飼料添加物として、あるいは、それらを、あらゆる種類の動物用に、一日に必要なもしくは所望の摂取量で、従来の動物用飼料もしくはその成分と混合または加工することによって、飼料添加物および飼料の調製に使用することができる。そのような添加物を必要とする好ましい動物としては、反芻動物、豚、小牛、馬、ペットなどの哺乳類、家禽（ニワトリ、めんどり、ガチョウ、アヒル、七面鳥）などの鳥、魚、および動物園の動物が挙げられる。

【0025】

セスキテルペンまたはそれらの誘導体は、従来、動物に与えられていた栄養補助組成物の成分として動物に投与することができる。したがって、セスキテルペンおよびそれらの誘導体は、動物用飼料またはその飲み水中の成分として動物に投与することができる。前記化合物または誘導体は、また、医薬品組成物の成分として動物に投与することもできる。

10

【0026】

飼料摂取により動物に与えられる本発明の化合物の通常の1日当たりの量は、動物の種類およびその健康状態に依る。普通、この用量は、飼料1kg当たりの化合物量で、約0.05~約10mg、好ましくは約0.1~約5mgの範囲である。

【0027】

本発明の好ましい一実施形態では、セスキテルペンまたはその誘導体は、1日に、それを投与する対象動物の体重1kg当たり0.0125mg~約0.5mg投与し得るだけの量が使用される。

20

【0028】

セスキテルペンまたはそれらの誘導体は、動物用飼料組成物（食餌）に含まれる、炭酸カルシウム、塩化アンモニウムなどの電解質、大豆粕などのタンパク質、小麦、デンプン、ヒマワリ粕、トウモロコシ、肉骨粉、アミノ酸、動物性脂肪、ビタミンおよび微量ミネラルなどの従来成分と組み合わせて使用することができる。

【0029】

ある特定の実施形態では、本発明は、飼料要求率（FCR）の改善および/または消化管内微生物叢の調節のための動物用飼料におけるセスキテルペンの使用方法に関する。別の実施形態では、本発明のセスキテルペンは、適切な消化を助け、かつ/または免疫システム機能をサポートすることによって、動物用飼料の消化率を改善し、かつ/または、動物の健康を維持する。

30

【0030】

FCRは、飼料1kg当たり適切な濃度となるよう本発明のセスキテルペンを動物用飼料に添加する第1の処理と、動物用飼料にセスキテルペンを添加しない第2の処理（対照）とを含むプロイラー成長試験に基づいて測定することができる。

【0031】

一般に知られているように、改善されたFCRは対照のFCRより低い値となる。ある特定の実施形態では、FCRは、対照と比較して、少なくとも1.0%、好ましくは少なくとも1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、または少なくとも2.5%改善する（すなわち、減少する）。

40

【0032】

用語「消化管（gut）」は、本明細書では、胃腸または消化管（digestive tract）（消化管（alimentary canal）とも称する）を示しており、食物を取り入れ、それを消化してエネルギーおよび栄養素を抽出し、残渣を排出する、多細胞動物の臓器系をいう。

【0033】

用語、消化管内「微生物叢」は、本明細書では、消化管内に存在し、適切な消化を助け、かつ/または免疫系機能をサポートすることにより健康を維持する、天然の微生物培養物をいう。

50

## 【0034】

用語「調節する」は、本明細書では、消化管内微生物叢と関連して、健康で、かつ普通に機能している動物におけるその機能または状態を、変化、操作、修正または調整すること、すなわち、非治療的使用を意味する。

## 【0035】

本発明の組成物の特定の例は、

- (a) 上述したような少なくとも1種のセスキテルペンまたはその誘導体、(b) 少なくとも1種の脂溶性ビタミン、(c) 少なくとも1種の水溶性ビタミン、(d) 少なくとも1種の微量ミネラル、および/または(e) 少なくとも1種の主要ミネラルを含む動物用飼料添加物、

10

- 少なくとも1種の本発明のセスキテルペンまたはその誘導体と、50~800g/kg飼料の粗タンパク質とを含む動物用飼料組成物である。

## 【0036】

いわゆるプレミックスは本発明の動物用飼料添加物の例である。プレミックスは、1種もしくはそれ以上の微量成分と希釈剤および/または担体との好ましくは均一な混合物を意味する。プレミックスは、大量の混合物において、微量成分が均一に分散されるのを促進するために使用される。

## 【0037】

しかしながら、動物用飼料における使用では、少なくとも1種のセスキテルペンは純粋である必要はなく、対応する組成物は、他のセスキテルペンおよび誘導体を含んでもよく、あるいは、少なくとも1種のセスキテルペンは、動物用飼料に使用される抽出物の主要な5または10成分の中の一つであってもよい。

20

## 【0038】

本文脈中、飼料要求率、すなわちFCR、という用語は、飼料転換と同義に使用される。FCRは、体重増加(g/動物)に対する飼料摂取量(g/動物)として計算される。

## 【0039】

さらに、必要に応じて使用される飼料添加成分は、着色剤、例えば、ベータ-カロテン、カンタキサンチン、アポエステル、アスタキサンチン、ルテインなどのカロテノイドなど；芳香化合物；安定剤；抗微生物ペプチド；ポリ不飽和脂肪酸；活性酸素産生種；並びに/あるいは、フィターゼ(EC3.1.3.8もしくは3.1.3.26)、キシラナーゼ(EC3.2.1.8)、ガラクターナーゼ(EC3.2.1.89)、アルファ-ガラクトシダーゼ(EC3.2.1.22)、プロテアーゼ(EC3.4.)、ホスホリパーゼA1(EC3.1.1.32)、ホスホリパーゼA2(EC3.1.1.4)、リソホスホリパーゼ(EC3.1.1.5)、ホスホリパーゼC(EC3.1.4.3)；ホスホリパーゼD(EC3.1.4.4)、例えばアルファ-アミラーゼ(EC3.2.1.1)などのアミラーゼ、および/またはベータ-グルカナーゼ(EC3.2.1.4もしくはEC3.2.1.6)から選択される少なくとも1種の酵素である。

30

## 【0040】

ポリ不飽和脂肪酸の例としては、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸およびガンマ-リノール酸などのC18、C20およびC22ポリ不飽和脂肪酸が挙げられる。

40

## 【0041】

活性酸素産生種の例としては、過ホウ酸塩、過硫酸塩、過炭酸塩などの化学物質；および、オキシダーゼまたはシンテターゼなどの酵素が挙げられる。

## 【0042】

通常、油性および水溶性ビタミン、並びに微量ミネラルは、飼料への添加を意図したいわゆるプレミックスの一部を形成するが、主要ミネラルは、通常、別途、飼料に添加される。セスキテルペンを添加するとき、これらの組成物タイプのいずれかが、本発明の動物用飼料添加物となる。

50

## 【0043】

以下にこれら成分を例示するが、これらに限定されるものではない。

## 【0044】

脂溶性ビタミンの例としては、ビタミンA、ビタミンD3、ビタミンE、およびビタミンK、例えばビタミンK3が挙げられる。

## 【0045】

水溶性ビタミンの例としては、ビタミンC、ビタミンB12、ビオチンおよびコリン、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ナイアシン、葉酸、およびパントテン酸塩、例えばD-パントテン酸Caが挙げられる。

## 【0046】

微量ミネラルの例としては、マンガン、亜鉛、鉄、銅、ヨウ素、セレンおよびコバルトが挙げられる。

## 【0047】

主要ミネラルの例としては、カルシウム、リンおよびナトリウムが挙げられる。

## 【0048】

これらの成分の栄養所要量（家禽および子豚/豚について例示されている）は、国際公開第01/58275号パンフレットの表Aに記載されている。栄養所要量とは、これらの成分が指定された濃度で食餌の中で与えられなければならないことを意味する。

## 【0049】

別の態様においては、本発明の動物用飼料添加物は、国際公開第01/58275号パンフレットの表Aに記載されている個々の成分の少なくとも1種を含む。少なくとも1種とは、いずれか1種、1種もしくはそれ以上、1種、2種、3種、もしくは4種など、全13種類まで、または全15種類までの個々の成分を意味する。より具体的には、この少なくとも1種の個々の成分は、飼料中濃度が表Aの第4列、第5列または第6列に示された範囲となるような量で、本発明の添加剤に含まれる。

## 【0050】

動物用飼料組成物または食餌は、タンパク質の含有量が比較的高い。家禽および豚の食餌は、国際公開第01/58275号パンフレットの表B、第2～第3列に示されているような特徴を有する。魚の食餌は、この表Bの第4列に示されているような特徴を有する。さらに、そのような魚の食餌の粗脂肪含有率は、通常、200～310g/kgである。

## 【0051】

国際公開第01/58275号パンフレットは、米国特許出願第09/779334号明細書に対応しており、参照することにより本明細書に組み込むものとする。

## 【0052】

本発明の動物用飼料組成物は、粗たんぱく質含有量が50～800g/kgであり、さらに、本明細書に、記載し、かつ/または、請求項に記載しているような、少なくとも1種のセスキテルペンおよび/または少なくとも1種のその誘導体を含む。

## 【0053】

さらに、あるいは、別の態様（上述した粗たんぱく質含有量に対する）においては、本発明の動物飼料組成物は、代謝エネルギー含有量が10～30MJ/kgであり、かつ/または、カルシウム含有量が0.1～200g/kgであり、かつ/または、有効リン含有量が0.1～200g/kgであり、かつ/または、メチオニン含有量が0.1～100g/kgであり、かつ/または、メチオニンとシステインの含有量が0.1～150g/kgであり、かつ/または、リシン含有量が0.5～50g/kgである。

## 【0054】

ある特定の実施形態では、代謝エネルギー、粗タンパク質、カルシウム、リン、メチオニン、メチオニン+システイン、および/またはリシンの含有量は、国際公開第01/58275号パンフレットの表Bに記載の第2、第3、第4または第5の範囲（R.2～5）のいずれかの範囲内である。

10

20

30

40

50

## 【0055】

粗タンパク質は、窒素(N)に係数6.25を乗じることにより、すなわち、粗タンパク質(g/kg) = N(g/kg) × 6.25により計算される。窒素含有量は、キエルダール法(A.O.A.C., 1984, Official Methods of Analysis 第14版、Association of Official Analytical Chemists (ワシントンDC (Washington DC)))により測定される。

## 【0056】

代謝エネルギーは、NRC出版のNutrient requirements in swine、第9改訂版、1988、豚栄養分科委員会(subcommittee on swine nutrition)、動物栄養委員会(committee on animal nutrition)、農業委員会(board of agriculture)、米国学術研究会議(national research council)、National Academy Press、ワシントンDC、pp. 2-6、およびthe European Table of Energy Values for Poultry Feed-Staffs、Spelderholt centre for poultry research and extension、7361 DA Beekbergen、オランダ(The Netherlands)、Graafisch bedrijf Ponsen & looijen bv、Wageningen、ISBN90-71463-12-5に基づいて計算することができる。

10

20

## 【0057】

完全動物用食餌中のカルシウム、有効リンおよびアミノ酸の含有量は、Veevoedertabel 1997、gegevens over chemische samenstelling, verteerbaarheid en voederwaarde van voedermiddelen、Central Veevoederbureau、Runderweg 6、8219 pk Lelystad、ISBN 90-72839-13-7などの飼料テーブルに基づいて計算される。

## 【0058】

ある特定の実施形態では、本発明の動物用飼料組成物は、少なくとも1種の植物性のタンパク質またはタンパク質源を含有する。それは、また、肉骨粉および/または魚粉などの動物性タンパク質を、通常、0~25%の量で含有してもよい。植物性タンパク質という用語は、本明細書では、植物に由来する、または植物を起源とする少なくとも1種のタンパク質(変性タンパク質およびタンパク質誘導体を含む)を含む、化合物、組成物、調製物または混合物をいう。ある特定の実施形態では、植物性タンパク質のタンパク質含有量は少なくとも10、20、30、40、50または60重量%である。

30

## 【0059】

植物性タンパク質は、マメ科植物および穀草類などの植物性タンパク質源、例えば、マメ科(Fabaceae)(マメ科(Legminosae))、アブラナ科、アカザ科およびイネ科の植物から得られる材料(大豆粕、ルーピン粕、菜種粉など)から得ることができる。

40

## 【0060】

ある特定の実施形態では、植物性タンパク質源は、1種もしくはそれ以上のマメ科の植物(例えば、大豆、ルーピン、エンドウ豆または豆(bean)など)から得られる材料である。

## 【0061】

他の特定の実施形態では、植物性タンパク質源は、1種もしくはそれ以上のアカザ科の植物(例えば、ビート、サトウダイコン、ホウレンソウまたはキノアなど)から得られる材料である。

## 【0062】

植物性タンパク質源の他の例としては、菜種、ヒマワリの種、綿実およびキャベツが挙

50

げられる。

【0063】

植物性タンパク質源の他の例としては、大麦、小麦、ライ麦、カラスムギ、トウモロコシ (maize) (トウモロコシ (corn))、米、ライ小麦およびソルガムなどの穀草類が挙げられる。

【0064】

さらに他の特定の実施形態では、本発明の動物用飼料組成物は、トウモロコシ 0 ~ 80 %、および/または、ソルガム 0 ~ 80 %、および/または、小麦 0 ~ 70 %、および/または、大麦 0 ~ 70 %、および/または、カラスムギ 0 ~ 30 %、および/または、ライ麦 0 ~ 30 %、および/または、大豆粕 0 ~ 40 %、および/または、魚粉 0 ~ 25 %、および/または、肉骨粉 0 ~ 25 %、および/または、ホエー 0 ~ 20 % を含有する。

10

【0065】

動物用食餌は、例えば、マッシュ飼料 (非ペレット)、またはペレット飼料として製造することができる。典型的には、粉にした飼料用材料を混合し、当該種に対する明細にしたがって、十分な量の必須ビタミンおよびミネラルを加える。セスキテルペンまたはその誘導体は、固形または液体の製剤として加えることができる。

【0066】

食餌中の、最終の [「最終の」とは、全てのセスキテルペンの「全部」または「合計」を意味する] セスキテルペン濃度は、食餌 1 kg 当たり 0.05 ~ 200 mg の範囲、例えば、動物用食餌 1 kg 当たり 0.2 ~ 10 mg の範囲である。

20

【0067】

当然ながら、セスキテルペンまたはその誘導体は、有効量、すなわち、飼料転換を改善するのに十分な量を使用すべきである。

【0068】

現時点では、セスキテルペンは、次の量 (投与量範囲) : 0.01 ~ 500、0.01 ~ 200、0.01 ~ 100、0.02 ~ 50、0.05 ~ 20、0.5 ~ 100、1 ~ 50、5 ~ 100、10 ~ 100、0.05 ~ 50、1 ~ 10、または 0.10 ~ 10 (これらの範囲は全て、飼料 1 kg 当たりのセスキテルペンの mg 数 (ppm) で表示している) の一つもしくはそれ以上を投与することが検討されている。

【0069】

以下の実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、これらが本発明を限定するものと解釈すべきではない。

30

【0070】

[実施例 1 : 動物用飼料添加物]

表 1 から選択される少なくとも 1 種のセスキテルペン 1 g を以下のプレミックス (プレミックス 1 キロ当たり) に加え、動物飼料添加物を調製する。

【0071】

## 【表 2】

1100000IE	ビタミンA	
300000IE	ビタミンD3	
4000IE	ビタミンE	
250mg	ビタミンB1	
800mg	ビタミンB2	
1200mg	D-パントテン酸Ca	
500mg	ビタミンB6	10
2.5mg	ビタミンB12	
5000mg	ナイアシン	
10000mg	ビタミンC	
300mg	ビタミンK3	
15mg	ビオチン	
150mg	葉酸	
50004mg	塩化コリン	
6000mg	Fe	20
3000mg	Cu	
5400mg	Zn	
8000mg	Mn	
124mg	I	
60mg	Co	
29.7mg	Se	
9000mg	ラサロシドナトリウム(Avatec)	
17.3%	Ca	
0.8%	Mg	30
11.7%	Na	

## 【 0 0 7 2 】

## [ 実施例 2 : 動物用飼料 ]

以下の組成(重量%)を有するプロイラー育成用食餌を、それらの成分を混合することによって調製する。小麦、ライ麦およびSBM48は、フランス(France)、HirsingueのMoulin Moderne Hirsingueより入手可能である。混合後、所望の温度、例えば約70 で、その飼料をペレット化する(3×25mm)。

## 【 0 0 7 3 】

## 【表 3】

小麦	46.00	
ライ麦	15.00	
大豆粕(SBM48)	30.73	
大豆油	4.90	
DL-メチオニン	0.04	
DCP(第二リン酸カルシウム)	1.65	
石灰石	0.43	10
塩	0.15	
TiO <sub>2</sub>	0.10	
動物用飼料添加物(上記)	0.50	

## 【0074】

得られた動物用飼料は、1kg当たり5mgのセスキテルペンを含む(5ppm)。

## 【0075】

20

## [実施例3:]

表1から選択される少なくとも1種類のセスキテルペンを含有するプロイラー飼料(「スターター用」)は、以下の成分を、従来の混合機を使用して室温で混合することにより調製することができる。

## 【0076】

## 【表4】

成分	量(kg)	
大豆粕	34.50	
トウモロコシ	20.00	30
小麦	37.80	
大豆油	3.13	
ミネラル	2.90	
合成アミノ酸プレミックス	0.17	
ビタミンおよび微量元素プレミックス	1.00	
セスキテルペンプレミックス(小麦デンプン中に1.0%)	0.10	

40

## 【0077】

原則として、セスキテルペンプレミックスは、0.1~2%のセスキテルペン誘導体を含有することができる。

## 【0078】

## [実施例4:]

表1から選択される少なくとも1種のセスキテルペンを含有するプロイラー飼料(「育成用」)は、以下の成分を、従来の混合機を使用して室温で混合することにより調製することができる。

## 【0079】

50

【表 5】

成分	量(kg)
大豆粕	31.2
トウモロコシ	20.0
小麦	41.3
大豆油	3.4
ミネラル	2.5
合成アミノ酸プレミックス	0.1
ビタミンおよび微量元素プレミックス	1.0
セスキテルペンプレミックス(小麦デンプン中に 1.0%)	0.1

10

## 【0080】

原則として、セスキテルペンプレミックスは、0.1～2%のセスキテルペン誘導体を含有することができる。

## 【0081】

[実施例5：本発明のセスキテルペンのクロストリジウム・パーフリンゲンス(*Clostridium perfringens*)に対する抗菌活性]

本発明の化合物のクロストリジウム・パーフリンゲンス(*Clostridium perfringens*)に対する抗菌活性を、以下のようにして測定した。

## 【0082】

トータルで6mlの適切な培養ブロス中に表1に示したセスキテルペンを種々の量で含む培養管に、クロストリジウム・パーフリンゲンス(*Clostridium perfringens*) ATCC 13124 (約 $10^6$  cfu)を加え、培養物を37℃で攪拌しながらインキュベートした。インキュベート中、一定の間隔で、吸収(650nm)を読み取り、増殖曲線を作成した。また、本発明の培養物の増殖曲線を、目視により対照の増殖曲線と比較した。培養ブロスが清澄のままであって、したがって曲線が平坦であった場合、増殖なしとした。結果を表2に示す。

30

## 【0083】

これらの結果より、本発明のセスキテルペンが、インピトロで、クロストリジウム・パーフリンゲンス(*Clostridium perfringens*)に対し、静菌作用、または少なくとも増殖抑制作用を有することは明らかである。

## 【0084】

【表 6】

表2

セスキテルペン/ppm	100	30	10	6	2	1.2	1	0.5	0.4	0.3	0.2
ファルネシルアセトン			-		-						
ファルネシルアセタート			-		-						
トランス-トランスファルネソール			-		+						
α-セドレン			-		-	-				+/-	
α-クベベン	-					-					+/-
α-コバエン	-					-		+			
β-カリオフィレン	-				-		-	+/-	+/-		+
γ-フムレン						+/-			+		
ピサボレン/ファルネセン			-		-	-			+/-	+	
β-フムレン						-			+		
(-)イソ-レデン	-							+			
(+)レデン	-				-	-					
α-フムレン(α-カリオフィレン)			-		-	-			+	+	
β-セドレン			-		-	-				+/-	
ロンギホレン			-		-	-				+	
アロマデンドレン	-							+			
アロ-アロマデンドレン	-				-						
セドリルアセタート			-		-						
ファルネサル			+/-		+						
α-ビスアポロール			+/-		+						
ゲルマクロン	-	-		+				+			
ネロリドール			-		+						
セドレン-9-オール			+		+						
(-)グロブロール	-		-		+			+			
(-)エピグロブロール	-		-		+			+			
セドロール			-		+						

10

20

30

## 【 0 0 8 5 】

記号「 - 」は、増殖なし、または、比較において、試験微生物の対照培養物より明らかに増殖が遅かったことを示し、一方、「 + 」は、増殖あり、または、比較において、対照と類似の増殖が認められたことを示している。

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/005034

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A23K1/16	A23K1/18	
ADD. A61P1/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A23K A23L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2008 019251 A (MARUBENI NISSHIN FEED CO LTD) 31 January 2008 (2008-01-31) abstract	1-4, 6, 7, 9, 11
X	DATABASE WPI Week 1993 Thomson Scientific, London, GB; AN 1993-115247 XP002499459 LYANDERS GV, MANTIKOVA VG, TABAKOV NA: "Feed additive for piglets - contains essential oil obtd. by extn. of bark of Siberian fir tree and has bacteriostatic effect on intestinal flora" & SU 1 727 773 A (KRASY SECT SIBE LIVESTOCK RES. INST.) 23 April 1992 (1992-04-23) abstract	1-10
A		11
----- /-----		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 October 2008		03/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Couzy, François

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2008/005034
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 952 033 A (ANANTHARAMAN HELEN GILLIAN [US] ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) column 2, lines 20-31 column 5, lines 14-18 example 2 -----	4-6,8-10
X	WO 2004/091307 A (ADVANCED BIONUTRITON CORP [US]; HAREL MOTI [US]) 28 October 2004 (2004-10-28) paragraphs [0001], [0008], [0009], [0018] - [0021], [0036], [0042], [0055] claims 3,5 -----	1-4,6-11
X	US 6 166 067 A (KRAEMER KLAUS [DE] ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 3, lines 4-14 column 5, lines 41,61-64 example 2 -----	6-8,10, 11
A	HWANG YE, LEE HS: "Antibacterial activity of Pinus densiflora leaf-derived components toward human intestinal bacteria" J. MICROBIOL. BIOTECHNOL., vol. 12, no. 4, 2002, pages 610-616; XP002499458 the whole document -----	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/005034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2008019251	A	31-01-2008	NONE
SU 1727773	A	23-04-1992	NONE
US 5952033	A	14-09-1999	AT 194461 T 15-07-2000 AU 728677 B2 18-01-2001 AU 4853897 A 25-06-1998 BR 9706448 A 23-11-1999 CA 2221526 A1 24-06-1998 DE 69702491 D1 17-08-2000 DE 69702491 T2 19-04-2001 DK 850569 T3 16-10-2000 ES 2148900 T3 16-10-2000 JP 3400698 B2 28-04-2003 JP 10215805 A 18-08-1998 NO 975915 A 25-06-1998 NZ 329418 A 29-07-1999 PT 850569 T 29-12-2000
WO 2004091307	A	28-10-2004	NONE
US 6166067	A	26-12-2000	CN 1258457 A 05-07-2000 DE 19835850 A1 10-02-2000 EP 0978236 A1 09-02-2000 JP 2000060435 A 29-02-2000

---

 フロントページの続き

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

(72)発明者 フレンネル, マルコ  
 スイス, シーエイチ - 1 1 3 6 ビュシー - シャルドネ, ラ コリーヌ

(72)発明者 ロサ, リカルド  
 スイス, シーエイチ - 1 1 4 5 ビエール, オ シャテラル

(72)発明者 シュエプフェル, パトリック  
 スイス, 1 0 2 0 レナン (ヴィディー), シュマン デ ペルレ 2

Fターム(参考) 2B005 DA00

2B150 AA01 AA02 AA05 AB01 AB03 AB10 DA06 DB48 DE01 DH35