(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2005-509602
(P2005-509602A)
(43)公表日　平成17年4月14日(2005.4.14)

(51)Int.Cl.[7]	F I			テーマコード（参考）
A61K 31/131	A61K	31/131		2B005
A23K 1/00	A23K	1/00	103	2B150
A23K 1/14	A23K	1/14		4C076
A23K 1/16	A23K	1/16	301D	4C206
A23K 1/18	A23K	1/18	B	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 34 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-528535 (P2003-528535)
(86)(22)出願日　平成14年9月18日 (2002.9.18)
(85)翻訳文提出日　平成16年3月18日 (2004.3.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/010518
(87)国際公開番号　WO2003/024438
(87)国際公開日　平成15年3月27日 (2003.3.27)
(31)優先権主張番号　0122610.9
(32)優先日　平成13年9月19日 (2001.9.19)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　504106826
ワルコム・アニマル・サイエンス（アイ・ピー）リミテッド
中華人民共和国、香港、カオルーン、ツィムシャツイ、キンバリー・ロード　１－２３、ミラマー・タワー　７／エフ、ユニット　７１４
(74)代理人　100058479
弁理士　鈴江　武彦
(74)代理人　100091351
弁理士　河野　哲
(74)代理人　100088683
弁理士　中村　誠
(74)代理人　100108855
弁理士　蔵田　昌俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】多用途を有する酪農動物のための組成物

(57)【要約】
【解決手段】システアミン又はその塩を含有する組成物の、泌乳動物の泌乳を向上させるための使用。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
泌乳動物の泌乳を向上させるための、システアミン、その塩、又はシステアミン若しくはその塩を含む組成物の使用。
【請求項２】
前記泌乳の向上が、乳収量の増加である請求項１の使用。
【請求項３】
前記泌乳の向上が、脂肪調整乳収量の増加である請求項１又は２の使用。
【請求項４】
前記泌乳の向上が、その中の乳脂肪含有量の増加である請求項１、２又は３の使用。
【請求項５】
前記泌乳の向上が、その中の乳蛋白含有量の増加である請求項１ないし４のいずれか１項の使用。
【請求項６】
前記組成物が、実質的に1ないし95wt%のNH_2-CH_2-CH_2-SHの化学式を有するシステアミン又はその塩を含む請求項１ないし５のいずれか１項の使用。
【請求項７】
前記システアミン含有組成物が、実質的に30wt%のシステアミンを含む請求項６の使用。
【請求項８】
前記組成物が、実質的に1ないし80wt%の安定剤を含む請求項１ないし７のいずれか１項の使用。
【請求項９】
前記安定剤が、シクロデキストリン又はその誘導体を含む群から選択される請求項８の使用。
【請求項１０】
前記組成物が、実質的に10wt%の前記安定剤を含む請求項８又は９の使用。
【請求項１１】
前記組成物が、嵩上げ剤、崩壊剤及びコートされた担体を含む群から選択される１又はそれ以上の成分を更に含む請求項１ないし１０のいずれか１項の使用。
【請求項１２】
前記コートされた担体が、固体担体である請求項１１の使用。
【請求項１３】
前記コートされた担体が、前記動物の腸内で可溶なコーティングである請求項１１又は１２の使用。
【請求項１４】
前記コートされた担体が、前記組成物において多層構造を呈する請求項１１、１２又は１３の使用。
【請求項１５】
前記コートされた担体が、pH 1.5ないし3.5において、不溶のままであるように適合されている請求項１１ないし１４のいずれか１項の使用。
【請求項１６】
前記泌乳動物が、酪農牛である請求項１ないし１５のいずれか１項の使用。
【請求項１７】
システアミン又はその塩及び安定剤を含有する組成物を含む、泌乳動物の泌乳を向上させるための飼料。
【請求項１８】
前記泌乳の向上が乳収量の増加である請求項１７の飼料。
【請求項１９】
前記泌乳の向上が、脂肪調整乳収量の増加である請求項１７又は１８の飼料。

【請求項２０】
前記泌乳の向上が、その中の乳脂肪含有量の増加である請求項１７、１８又は１９の飼料。
【請求項２１】
前記泌乳の向上が、その中の乳蛋白含有量の増加である請求項１７ないし２０のいずれか１項の飼料。
【請求項２２】
前記組成物が、実質的に1ないし95wt%のNH_2-CH_2-CH_2-SHの化学式を有するシステアミン又はその塩を含む請求項１７ないし２１のいずれか１項の飼料。
【請求項２３】
前記システアミン含有組成物が、実質的に30wt%のシステアミンを含む請求項２２の飼料。
【請求項２４】
前記安定剤が、シクロデキストリン又はその誘導体を含む群から選択される請求項１７ないし２３のいずれか１項の飼料。
【請求項２５】
前記組成物が、実質的に1ないし80wt%の前記安定剤を含む請求項１７ないし２４のいずれか１項の飼料。
【請求項２６】
前記組成物が、嵩上げ剤、崩壊剤及びコートされた担体を含む群から選択される１又はそれ以上の成分を更に含む請求項１７ないし２５のいずれか１項の飼料。
【請求項２７】
前記コートされた担体が、固体担体である請求項２６の飼料。
【請求項２８】
前記コートされた担体が、前記動物の腸内で可溶なコーティングである請求項２６又は２７の飼料。
【請求項２９】
前記コートされた担体が、前記組成物において多層構造を呈する請求項２６、２７又は２８の飼料。
【請求項３０】
前記コートされた担体が、pH 1.5ないし3.5において、不溶のままであるように適合されている請求項２６ないし２９のいずれか１項の飼料。
【請求項３１】
前記泌乳動物が、酪農牛である請求項１７ないし３０のいずれか１項の飼料。
【請求項３２】
前記組成物を実質的に400ないし1000ppm含む請求項１７ないし３１のいずれか１項の飼料。
【請求項３３】
その乾燥状態において、実質的に1000ないし2174ppmの前記組成物を含む請求項１７ないし３１のいずれか１項の飼料。
【請求項３４】
実質的に120ないし300ppmのシステアミンを含む請求項１７ないし３１のいずれか１項の飼料。
【請求項３５】
その乾燥状態において、実質的に200ないし650ppmのシステアミンを含む請求項１７ないし３１のいずれか１項の飼料。
【請求項３６】
ノーマルプレミックス、コーンミール、綿実、小麦グルテン、トウモロコシサイレージ、カブハボタン、砂糖大根パルプ、リンゴパルプ、ライグラス、ウシノケグサ、アルファルファ、飼料濃縮物及び飼料サプレメントを含む群から選択される他の食品を含む請求項

１７ないし３５のいずれか１項の飼料。
【請求項３７】
泌乳動物の泌乳を向上させるための方法であって、
(a)システアミン又はその塩及び安定剤を含む組成物を、前記動物に好適な基礎飼料と混合することにより最終飼料を生産する工程、並びに
(b)前記動物に、前記最終飼料を給餌する工程
を含む方法。
【請求項３８】
前記工程(a)の混合には、前記組成物を前記基礎飼料と直接混合することが含まれる請求項３７の方法。
【請求項３９】
前記工程(a)の混合には、先ず、システアミン又は前記組成物を含むプレミックスを調製し、引き続いて、前記プレミックスを前記基礎飼料と混合することが含まれる請求項３７の方法。
【請求項４０】
前記プレミックスが、システアミン又は前記組成物を、コーンミールを含む群から選択される食材と混合することにより調製される請求項３９の方法。
【請求項４１】
前記プレミックスが、5ないし25wt%の前記組成物を含む請求項３９又は４０の方法。
【請求項４２】
前記プレミックスが、10ないし20wt%の前記組成物を含む請求項３９、４０又は４１の方法。
【請求項４３】
1日当たり動物１頭あたり、実質的に5.64ないし12.71gのシステアミン又はその塩を前記動物に給餌することを含む請求項３７ないし４２のいずれか１項の方法。
【請求項４４】
1日当たり動物１頭あたり、実質的に18.79ないし42.36gの前記組成物を前記動物に給餌することを含む請求項３７ないし４２のいずれか１項の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、システアミンの用途、又は泌乳動物(lactating animal)、特に酪農牛のような酪農動物であるが、これに限定されるものではないものの泌乳を向上させるためのシステアミン含有組成物に関する。本発明は、泌乳動物の泌乳を向上させるための方法及び飼料にも関する。
【背景技術】
【０００２】
酪農牛のような酪農動物の泌乳を制御するうえで、成長ホルモンは重要な役割を果たしていることが研究により指摘されている。酪農動物についての更なる研究により、酪農動物からの牛乳生産は、動物に外因性成長ホルモンが投与された場合に増加することが示されている。しかしながら、牛乳生産を増加させる際に成長ホルモンを直接使用することには、多くの欠点がある。第一に、異なる動物からの成長ホルモンは、ほとんど均一ではなく、また、異なる酪農動物は、特定のタイプの成長ホルモンにのみ反応する。好適な外因性成長ホルモンは、通常、下垂体から抽出されるので、大スケール適用における使用のために十分な量の好適な外因性成長ホルモンを調製することは、かなり困難かつ非経済的である。外因性成長ホルモンは、今や、DNA組換え技術を用いて調製可能であるが、そのような方法により製造された外因性成長ホルモンは、未だかなり高価である。第二に、酪農動物への外因性成長ホルモンの投与は、通常、直接注射により行われるところ、これは、かなりコストがかかることが避けられず、また大きい農場においては投与が困難である。第三に、所望の効果を正確に産生するために投与される投与量を制御することはかなり困

難であり、外因性成長ホルモンの過多投与は、動物に対して有害で有り得る。第四に、これらの外因性成長ホルモンの残留物が、酪農製品へ移動しｈ、引き続いて、それを消費することにより、ヒトへ移動する。いく人かの科学者は、ヒトに対するこれらの外因性成長ホルモンの負の副作用について懸念を有しているが、これに関するさらなる研究が必要とされている。

【０００３】

システアミンは、コエンザイムＡの成分であり、生理学的調節因子として作用する。システアミンは、肉産生動物の成長を促進するための飼料への添加物として使用されてきた。米国特許第4,711,897号には、動物給餌方法及びシステアミンを含有する飼料組成物が開示されている。しかしながら、システアミンは、通常の室温条件下ではかなり感受性がありかつ不安定な化合物であることが認められてきた。例えば、システアミンは、空気又は高められた温度に曝されると、容易に酸化する。システアミンは、高いハイドロスコープ性がある（hydroscopic）。また、システアミンは、口から直接取り入れると、不快である。さらに、直接システアミンを摂取すると、望ましくない胃副作用を引き起こすであろう。これらの理由から、システアミンの使用は、長い間、肉産生動物へシステアミン含有溶液を直接注射することに限られてきた。

【０００４】

PRC特許公開第CN1358499号及び国際公開第WO/0248110号には、システアミン含有組成物であって、成長を促進しかつ動物体重を増加させるための基本動物飼料と混合することができる組成物の改良が開示されている。しかしながら、酪農動物、特に酪農牛による泌乳を増加させるための組成物、飼料及び／又は方法への必要性が続いて存在している。好ましくは、組成物及び方法は、安全であり、かつ容易に投与でき、かつ実施するために安価である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

すなわち、本発明の目的は、上述の問題点を解決するために努力することであるか、又は少なくとも有用な代替物を世に提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明の第一の側面によれば、泌乳動物(lactating animal)の泌乳を向上させるための、システアミン、その塩又はシステアミン若しくはその塩を含有する組成物の用途が提供される。

【０００７】

本発明の第二の側面によれば、泌乳動物の泌乳を向上させるための、システアミン又はその塩及び安定剤を含有する組成物を含む飼料が提供される。

【０００８】

本発明の第三の側面によれば、泌乳動物の泌乳を向上させるための方法であって、システアミン又はその塩及び安定剤をその動物に好適な基本飼料と混合することにより最終飼料を生産する工程と、その最終飼料を動物に給餌する工程とを含む方法が提供される。

【０００９】

泌乳を向上させることは、牛乳収量、脂肪調整牛乳収量、その中の乳脂肪含有量及び／又はその中の牛乳蛋白含有量を増加させることで有り得る。

【００１０】

好ましくは、本発明の組成物は、化学式NH_2-CH_2-CH_2-SHを有するシステアミン又はその塩を実質的に1ないし95wt%含む。具体的には、本発明の組成物は、実質的に30wt%のシステインを含むことができる。

【００１１】

好適には、本発明の組成物は、実質的に1ないし80wt%の安定剤を含む。この安定剤は、好ましくはシクロデキストリン又はその誘導体を含む群から選択される。具体的には、本

発明の組成物は、実質的に10wt%の安定剤を含むことができる。

【００１２】

有利には、本発明の組成物は、嵩上げ剤(bulking agent)、崩壊剤及びコートされた担体を含む群から選択される１又はそれ以上の成分を更に含有することができる。好ましくは、いくつかの態様においてコートされた担体は、動物の腸内で溶解するコーティングである固体担体(carrier)である。コートした担体は、好適には、本発明の組成物において多層構造を示す。コートした担体は、好ましくは、pH 1.5ないし3.5において非溶解のままであるように適合している。

【００１３】

好ましくは、飼料は、実質的に400ないし1000ppmの組成物、又は乾燥状態において実質的に1000ないし2174ppmの組成物を含む。あるいは、飼料は、実質的に120ないし300ppmのシステアミン、又は乾燥状態において実質的に200ないし650ppmのシステアミンを含む。

【００１４】

いくつかの態様において、飼料は、ノーマルプレミックス、コーンミール、綿実、小麦グルテン、トウモロコシサイレージ、カブハボタン(rutabaga)、砂糖大根パルプ、リンゴパルプ、ライグラス(Ryegrass)、ウシノケグサ(Fescue grass)、アルファルファ、飼料濃縮物(feed concentrate)及び飼料サプレメントを含む群から選択される他の栄養素を含む。

【００１５】

一つの態様において、混合には、上記組成物を基礎飼料と直接混合することが含まれる。別の態様において、混合には、まず、システアミン又は本発明の組成物を含むプレミックスを調製し、引き続いて、そのプレミックスを基礎飼料と混合することが含まれる。プレミックスは、システアミン又は本発明の組成物をコーンミールのような食材と混合することにより調製される。プレミックスには、好ましくは、5ないし25wt%の組成物が含まれる。具体的には、プレミックスには、10ないし20wt%の組成物が含まれる。

【００１６】

好ましくは、動物には１日当たり動物１頭に、5.64ないし12.71gのシステアミン又はその塩を給餌するか、19.79ないし42.36gの組成物を給餌する。あるいは、動物にはシステアミン又は組成物の２倍量を給餌するが、その投与の頻度は、毎日の代わりに、隔日に減らすことができる。同じ結果が得られるであろう。

【００１７】

上述した泌乳動物は、酪農牛であり得る。

【発明の詳細な説明】

【００１８】

本発明を添付の図面を参照して、非制限的例のみのにより説明する。図１は、実験での３群の酪農牛の泌乳レベルを示すグラフである。

【００１９】

本発明は、システアミン又はシステアミン含有組成物が、酪農牛のような泌乳動物に投与された場合、酪農牛からの泌乳を向上させる作用を有することを実証したことに基づく。以下に言及される泌乳動物又は酪農動物には、酪農牛のようないずれもの乳産生動物が含まれる。この発見に先立ち、システアミン又はその変種(variants)若しくは誘導体が、そのような活性を有するかもしれないことの示唆も十分な指示もなかった。本発明は、泌乳動物の泌乳を向上させるための飼料及び方法も提供する。本発明の使用により、酪農動物の泌乳の後期中の乳収量を長引かせ、かつ高めもする。本発明は、システアミン又はシステアミン含有組成物を、好適な基礎飼料と直接混合することによって実施することができる。あるいは、本発明は、まず、システアミン又はシステアミン含有組成物及びコーンミールのような他の成分からなるプレミックスを混合し、次に、そのプレミックスを好適な基礎飼料と混合し、最終飼料を形成することにより実施することができる。

【００２０】

システアミンの効果の一つは、PRC特許公開第CN1358499号に記載され、その内容は、引

用により本発明に取り込む。しかしながら、システアミンのこれまでに未知の効果は、その泌乳動物の泌乳を向上させる効果である。システアミン又はシステアミン含有組成物の泌乳動物への効果を以下に説明する。生理学的活性を有するシステアミンは、成長刺激物質として作用すると信じられている。天然システアミンは、コエンザイムＡ（CoA-SH又はCoAとしても既知である）の一部分であり、パントテン酸のコエンザイムパターンである。代謝経路において、コエンザイムＡは、コエンザイムＡのヒドロスルフリルに結合するヒドロスルフリルのバリアント又はジヒドロスルフリルの担体として作用する。豚、家禽(poultry)、ニワトリ(fowls)、ヤギ、ウサギ及び魚のような他の動物に対して行った実験では、システアミンが、動物のソマトスタチン(SS)を枯渇させ得ることが示された。このことにより動物の血液中の成長ホルモンのレベルを上昇させ、同時に、インスリン様成長因子I(IGF-I)、インスリン、トリヨードサイロニン(T3)、トリサイロキシン（trthyroxine）(T4)及びベータエンドルフィン（ベータ-END)を含む多くの他の成長刺激因子のレベルも上昇させる。本発明に関連して、成長ホルモンは、酪農動物の哺乳類腺及びそれからの泌乳の維持の活性及び展開を直接に刺激すると信じられている。

【００２１】

これらの多くの成長促進因子の上昇に伴い、動物の消化代謝速度が相対的に上昇する。動物の一般的な蛋白合成速度がそれに従い上昇し、よって、泌乳が増加すると理解されている。

【００２２】

本発明において用いられるシステアミン含有組成物には、２つの主要な成分、1ないし95wt%のシステアミン（又はその塩、例えば、そのシステアミン塩酸塩又は他の薬学的に許容され得る酸付加塩）と、1ないし80wt%の担体、例えば、包摂化合物ホスト材料とが含まれる。システアミンの化学式は、$HSCH_2CH_2NH_2$である。本明細書において言及される「システアミン」の用語は、システアミン及び／又はその塩様化合物を意味する。システアミン及びその塩は化学文献において周知である。

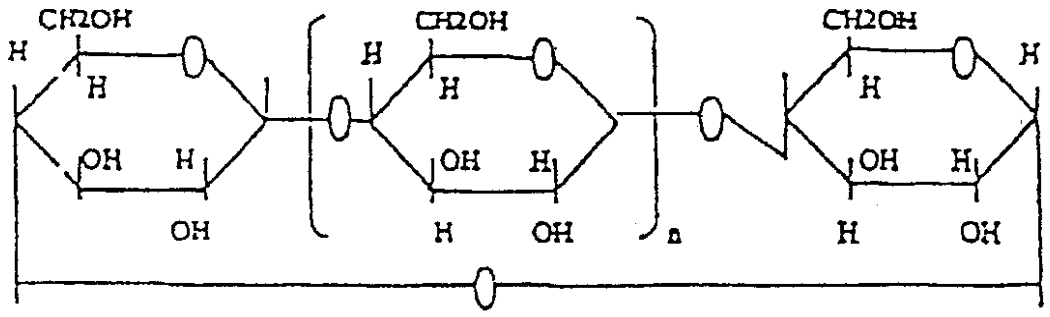
【００２３】

システアミン塩の一般化学式は、$C_2H_7NS.X$であり、ここで、Xは、HCl、H_3PO_4、酒石酸水素塩（bitartrate）、サリチル酸塩（salicylate)等であり得る。用いるシステアミンは、好ましくは薬学的に許容され得る標準物質であり、その中の炭素、水素、窒素及び硫黄の含有量は、実質的に、それぞれ31.14wt%、9.15wt%、18.16wt%及び41.56wt%である。システアミン含有組成物における動作可能なシステアミンの含有量は、1ないし95wt%に亘る一方で、好ましい範囲の1ないし75wt%のシステアミン、より好ましい範囲の1ないし40wt%のシステアミンを用いることができる。システアミンは、システアミン含有組成物の主要な成分の一つである。しかしながら、もし、システアミン含有組成物中のシステアミンの含有量が95wt%を超えたならば、基礎飼料と組成物との混合がかなり困難になり、酪農動物の泌乳を制御するための組成物の効果が妨げられることが認められた。

【００２４】

包摂化合物ホスト材料には、主としてシクロデキストリン及び／又はその誘導体であって、メチル　β-シクロデキストリン(M-β-CD)、ヒドロプロピル　β-シクロデキストリン(HP-β-CD)、ヒドロエチル　β-シクロデキストリン(HE-β-CD)、ポリシクロデキストリン、エチル　β-シクロデキストリン(E-β-CD)及び分岐シクロデキストリンを含む群から選択されるものが含まれる。. The general chemical formula of シクロデキストリンの一般化学式は、$(C_6O_5H_9)_n.(C_6O_5H_9)_2$であり、構造式は、以下の通りである。

【化１】



【００２５】
ここで、α-CD　n=4；β-CD　n=5；γ-CD　n=6
(シクロデキストリンは、アルファ-D-グルコピラノースの環状オリゴマーである。）。
【００２６】
シクロデキストリンのβ-CD型は、その分子の内直径が、6～8オングストロームであり、これによって、包摂プロセスの使用を含むシステアミン含有組成物の調製のための包摂化合物ホスト材料としての好適な候補となるので、好ましく使用されることを指摘することは価値がある。本明細書において言及される「シクロデキストリン」の用語は、シクロデキストリン及び／又はその誘導体を意味する。いずれものシクロデキストリンの誘導体であって、システアミンが分解することから保護し且つ安定化する特性を有するものを使用することができる。例えば、上述したシクロデキストリン又はその誘導体の群のいずれか１種を使用することができる。
【００２７】
システアミン含有組成物中の包摂化合物ホスト材料の実施可能な含有量は、1ないし80wt%に亘るが、包摂化合物ホスト材料の好ましい実施可能な範囲である1ないし60wt%、より好ましい実施可能な範囲である10ないし40wt%も使用することができる。使用する包摂化合物ホスト材料の実際の量は、システアミン含有組成物を調製する際に使用するシステアミンの実際の含有量に依存するであろう。
【００２８】
シテアミン含有組成物は、1ないし90wt%の充填剤も含有することができる。もっとも、この組成物中では、好ましい範囲である1ないし60wt%、より好ましい範囲である1ないし40wt%の充填剤も使用することができる。実際の含有量は、使用されるシステアミン及び包摂化合物ホスト材料の実際の量に依存するであろう。充填剤は、粉末セルロース、デンプン及び硫酸カルシウム（例えば、$CaSO_4.2H_2O$）を含む群から選択することができる。もし、システアミン含有組成物中の充填剤の含有量が、90%を超えたならば、それによって、主要な活性成分の含有量が減り、システアミン含有組成物を一緒に混合した飼料を与えられる動物の泌乳を向上させることに有効ではなくなり得ることに注意すべきである。
【００２９】
システアミン含有組成物は、5ないし50wt%の崩壊剤及びバインダーも含むことができる。もっとも、好ましい実施範囲である10ないし40wt%、より好ましい実施範囲である15ないし35wt%も使用することができる。実際の含有量は、使用されるシステアミン、包摂化合物ホスト材料及び他の成分の実際の量に依存するであろう。バインダー及び崩壊剤は、ヒドロプロピルデンプン、微生物アルギネート(microbial alginate)、微結晶セルロース及びデンプンを含む群から選択することができる。もし、組成物中の崩壊剤及びバインダーの含有量が5wt%よりも少ないと、生産される組成物の顆粒が、要求される硬さを欠如するであろうことが認められてきた。さらに、組成物の製造が非常に困難になる。しかしながら、もし、崩壊剤及びバインダーの含有量が50wt%よりも多いと、得られる組成物は、過剰な硬さを有し、これは、もし、バインダーの含有量が、崩壊剤及びバインダーの混合物の大部分を占める場合に特にそうである。これにより、動物の腸による組成物の吸収を

困難にするであろう。

【００３０】

システアミン含有組成物は、0.05ないし0.3wt%の人工香味料(flavoring)及びにおい剤であって、人工香味料エッセンスでありえるものも含むことができる。

【００３１】

システアミン含有組成物は、1ないし20wt%のコート材料も含むことができる。もっとも、好ましい実施可能な範囲は、1ないし15wt%であり、より好ましい実施可能な範囲は、2ないし10wt%である。実際の含有量は、使用されるシステアミン、包摂化合物ホスト材料及び他の成分の実際の量に依存するであろう。コート材料は、好ましくは、腸溶性コートされるものであって、腸のようなアルカリ環境において溶解できるものである。コート材料は、セルロースアセテートフタレート、デンプンアセテートフタレート、メチルセルロースフタレート、フタル酸からのグルコース又はフルクトース誘導体、アクリル及びメタクリルコポリマー、ポリメチルビニルエーテル、マレイン酸無水物コポリマーの部分的にエステル化された物質、ラック及びフォルモゲラチン(lac and formogelatine)を含む群から選択され、かつこれらから構成されることができる。もし、コート材料の含有量が、lwt%よりも少ないと、組成物の顆粒が、保護層として作用するコート材料によって完全に被覆され得ないことが認められてきた。これにより、システアミン含有組成物は、腸によって吸収され、動物の血流中へ入る前に分解し得る。一方、もし、コート材料が、15wt%を超えると、組成物中の活性成分が、組成物から有効に開放され得ない。したがって、意図する泌乳の制御が達成できないであろう。

【００３２】

本発明で用いるシステアミン含有組成物は、小顆粒の形態であって、その各々は、実質的に0.28ないし0.90mmの好ましい直径を有する。これらの顆粒は、ミクロカプセル化方法を用いて調製される。この方法には、包摂特性を有する巨大分子物質を用いることが含まれる。使用可能な物質の一つは、包摂化合物ホスト材料（これは、主としてシクロデキストリンを含むことができ）、上述したものである。包摂化合物ホスト材料は、巨大分子物質であって、分子カプセルとして作用し、システアミンの分子を包摂し、これによって組成物中のシステアミンが周囲の光、熱、空気及び湿気から分離及び保護される。このようにしてシステアミンの安定性が保持される。ミクロカプセル化方法において使用される包摂化合物ホスト材料は、好ましくは、6ないし12個のグルコース分子を有する環状ポリサッカライド化合物であって、バシラス（Bacillus）の存在下にデンプンとシクロデキストリングリコシドトランスフェラーゼを反応させることにより製造されるものである。急性、亜急性及び慢性毒性試験を用いた多くの研究により、上記巨大分子物質は、非毒性であることが示されてきた。ミクロカプセル化プロセスに引き続き、各々の顆粒を、少なくとも１層、好ましくは複数層の上述したコート材料でコートすることができる。以下に、本発明で使用するシステアミン含有組成物の調製方法のより詳しい説明をする。

【００３３】

ジャケットを有する反応器であって、ポリテトラフルオロエチレンと連結され且つポリテトラフルオロエチレンコートされた攪拌機を備えたものに、雰囲気を主に窒素として、エタノール中の75wt%システアミン塩酸塩溶液4080gを添加する。使用したシステアミンの純度、融点及び焼成残留物(burning residue)は、好ましくは、それぞれ98%またはそれ以上、66ないし70℃及び0.05%又はそれ以下である。次いで、1200gのβ-シクロデキストリンを、窒素ガスの保護下に同様に反応器に添加する。（β-シクロデキストリンの品質は、食品添加物としての要求に従っている。特に、乾燥ベース純度は98%を超え、乾燥による重量損失は10.0%未満であり、焼成残留物は、0.2%未満であり、重金属の含有量は、10ppm未満であり、ヒ素含有量は、2ppm未満である）。次いで、混合物を40℃で3時間加熱する。次いで、加熱を停止し、その後、攪拌を２時間継続し、次いで、そこから得られる生成物を、40～50℃の温度で真空乾燥した後に、粉砕し、スクリーン（例えば、40メッシュ）フィルターを通す。この組成物の成分と接触し得る装置の全ての部分は、好ましくは、ステンレススチール製であるべきである。

【００３４】
タンク型混合器に、上述の包摂プロセスを経た4200g(乾燥ベース）のシステアミン、2600gの充填剤並びに1200gの崩壊剤及び1700gのバインダーを、乾燥雰囲気の保護下に添加する。次いで、これらの成分を十分に混合し、好適な量の無水エタノールを添加し、次いで、それと混合することができる。得られた混合物は、適度の硬さを有する柔らかい材料であり、掌に軽く握ることにより球に形作ることができる。窒素の保護下に造粒機を用いて混合物をペレット化した後、そこから生じる小顆粒を直ちに流体床乾燥機へ導入し、次いで、実施的に真空環境において、40～50℃の温度で乾燥する。
【００３５】
次いで、腸溶コート材料を次の処方を用いる方法で調製する：セルロースアセテートフタレート8.0g、ポリエチレングリコールテレフタレート2.4 ml、酢酸エチル33.0ml及び酢酸イソプロピル33.6 ml。得られた生成顆粒に、上述の腸溶コート材料少なくとも１層、好ましくは複数層を窒素の保護下に均一にコートした。この腸溶コート材料は、アルカリ環境下においてのみ溶解し得る。これにより、組成物が動物の胃にまだ存在する間、これからシステアミンが時期尚早に開放されることを防止する。システアミンは、動物の胃の胃粘膜を不利に刺激し得る。
【００３６】
次いで、システアミン含有組成物の生成顆粒を、40ないし50℃の温度で実質的に真空の乾燥機内で完全に乾燥する。次いで、すべての溶媒を除去する。次いで、得られた顆粒を室温にまで冷却し、カンチレバーダブルヘリックスブレンダーにより、ミクロカプセルを好適な量の人工香味料及びにおい剤と混合する。このシステアミン含有組成物は、その内部にシステアミン塩酸塩及びシクロデキストリンを有し、その外に腸溶コート材料をコートされたマイクロカプセルである。
【００３７】
生成した組成物は、滑らかな表面、良好な流れ特性を有する小顆粒（又はミクロ微粒子）を呈し、多用な動物飼料と容易に混合することができる。組成物の各々の顆粒の直径は、0.28ないし0.90mmである。組成物が密封プラスチック袋に包装され、冷暗乾燥場所に１年間保存された後、それらの特性は変化しないことが見出されてきた。したがって、飼料添加物としての要求を満足する。
【００３８】
上述した特定の構造を有する組成物は、単独のシステアミンを超える多くの機能的利点を有する。第一に、組成物に含有されるシステアミンの活性は、それが生産された後に保存される。このことは重要である。なぜならば、この組成物のような食品添加物は、使用前に比較的長期間保存され得るからである。第二に、この組成物は、それを給餌された動物に対して、いずれもの、顕著な胃副作用を引き起こさない。第三に、保存期間中のみならず、より重要なことに、動物の腸に到達するまで、この組成物の活性が保持される。第四に、この組成物はいずれものベース飼料と容易に混合することができるので、コスト効果的に大量スケールで家畜に容易に投与することができる。別の手順あるいは注射は全く不要である。
【００３９】
システアミン又はシステアミン含有組成物を含有する飼料を投与することにより、酪農動物からの泌乳が上昇することを例証するために、多用な実験が行われた。それのうち３つの実験を以下に示す。
【００４０】
実験
実験１
背景情報
実験は、2001年4月及5月に中華人民共和国、グアンミン(Guangming)の私有酪農場において行われた。30頭の酪農牛がランダムに選択され、実験に供された。実験前、ウシは、同様の体重、年齢、牛乳収量、及び乳脂肪含有量であった。また、ウシは、同様の分娩回

数を有する。すべてのウシは、約5月の泌乳を経験してきた。ウシをランダムに10頭の３つの群、すなわｔ、群Ｉ、群II及び群IIIに分け、群IIIをコントロールとした。実験前に、これら群のウシの間で、平均牛乳収量に統計的差はなかった（p＞0.05)。以下の表１は、３つの群のウシ及び実験前にそれらから生産された牛乳に関するデータを示す。

【表１】

特徴／群	群Ｉ	群II	群III
ウシの数	10	10	10
平均分娩数	1	1	1
平均泌乳期間(日)	212.8 ± 5.20	208.4 ± 4.05	208.3 ± 3.91
平均牛乳収量(kg/日)	27.5 ± 4.27	27.4 ± 4.05	27.5 ± 3.97
FCM (3.5%, kg/日)	28.636 ± 5.246	28.773 ± 5.777	28.978 ± 4.973
FCM中の平均脂肪含有量(wt%)	3.76 ± 0.41	3.78 ± 0.37	3.84 ± 0.39
牛乳中の平均蛋白含有量(g/日)	856.6 ± 109.1	964.7 ± 159.6	869.8 ± 112.7
牛乳中の平均体細胞数 (x1000/ml)	91.7 ± 58.7	86.3 ± 49.99	84.9 ± 58.5

注:FCM＝脂肪調整牛乳

【００４１】

泌乳期間、牛乳中の牛乳蛋白及び他の栄養素の含有量は、比較的安定である一方、脂肪含有量は、実施的に変化し得ることに注意すべきである。これに関連して、統一比較のために、生産された牛乳の品質を、それと等価品質の脂肪調整乳（FCM)に換算して表示することが国際基準の一つになってきた。実験では、３つの群の酪農牛により生産された牛乳の量は、原量（original quantity)（表７参照）、更には3.5%FCMでの量（表８参照）の両者で表示されている。しかしながら、牛乳生産を計量するための他の基準があることに注意すべきである。

【００４２】

材料

実験で用いた２種類の基礎飼料の処方を以下の表２に示し、３つの群のウシのそれぞれの餌（diet)の詳細を以下に示す。

【表２】

表2:基礎飼料の組成

成分(kg)	2001 年4月 30 日よりも前に使用	2001 年4月 30 日又はそれ以降に使用
基礎濃縮物	5	4.5
補充飼料	3	3
ノーマルプレミックス	1.4	1.3
綿実	0.4	0.2
小麦グルテン	10	11
トウモロコシサイレージ	14	14.5
カブハボタン	4	5
砂糖大根パルプ	0.5	0.4
リンゴパルプ	0.5	0.4
ライグラス	4	-
ウシノケグサ	3	3
アルファルファ	0.8	0.5
総量(基礎飼料)	46.6	43.8

【００４３】
２つのバッチの基礎飼料を調製した。第一のバッチは、実験の第一期間、すなわち、2001年4月11日から4月29日までにおいて用いる一方、第二のバッチは、実験の第二の期間、すなわち、2001年4月30日から5月29日まで用いた。実験の第二の期間では、異なる基礎飼料を用いた。その特定の発達段階にある酪農牛の生理的必要条件に合わせるためである。上記表２に示すように、第一のバッチの飼料には、基礎濃縮物(basal concentrate)、飼料補充(feed supplement)、ノーマルプレミックス、綿実、小麦グルテン、トウモロコシサイレージ、カブハボタン、砂糖大根パルプ、リンゴパルプ、ライグラス、ウシノケグサ及びアルファルファを含む、複数の成分が含まれていた。ノーマルプレミックスは、ビタミン及びミネラルのような成分であって、特定の生理学的段階にあるウシに好適なものを含むように処方されている。基礎濃縮物、補充飼料及びノーマルプレミックスは、アメリカの動物国家栄養標準(America’s Animal National Nutrition standard)に従って添加されたビタミン及び希少元素を含有する栄養添加物である。基礎飼料の第二のバッチには、全般的には、同じ成分が含まれるが、それらの量は異なっている。

【００４４】
基礎飼料を用いて、最終飼料を調製した。以下の表３を参照すると、最終飼料には、200ｇの特定プレミックスであって、システアミン含有組成物をコーンミールのような好適な食品材料と混合することにより調製したものが含まれている。この特定プレミックスは、基礎飼料中のノーマルプレミックスとは異なることに注意すべきである。

【表３】

表3:群Ｉ及び群Ⅱのウシのための最終飼料の組成

成分(kg)	2001年4月30日よりも前に使用	2001年4月30日又はそれ以降に使用
特定プレミックス	0.2	0.2
基礎飼料	46.6	43.8
総量(最終飼料)	46.8	44.0

【００４５】
しかしながら、この特定プレミックスには、３つの処方があり、各々は、異なる量のシステアミン含有組成物及び食料材料を含有している。これらの処方を以下に説明する。

【００４６】
処方１：10wt%システアミン含有組成物／90wt% コーンミール
処方２：20wt% システアミン含有組成物/80wt%コーンミール
処方３： 0wt% システアミン含有組成物/l00wt%コーンミール

【００４７】
特定プレミックスの処方１ないし３には、システアミン含有組成物上限20wt%まで含まれているが、以下に説明するように、実際には、特定プレミックスは、5ないし25wt%のシステアミン含有組成物含有量を有することができ、酪農牛の泌乳への同様の効果がもたらされることが試験により示された。

【００４８】
表４ないし６には、実験中の群IないしIIIのウシの各々の餌が更に要約されている。表４のデータに基づけば、実験の第一及び第二期間における群Iのウシの最終飼料（又は餌）中のシステアミン含有組成物の濃度は、それぞれ427及び455ppmであることが計算される。表５のデータに基づけば、実験の第一及び第二期間における群IIのウシの最終飼料（又は餌）中のシステアミン含有組成物の濃度は、それぞれ855及び909ppmであることが計算される。表６を参照すると、特定プレミックス（処方III）の180ｇを調製する際にシステアミン含有組成物は添加されなかった。よって、群IIIのウシの最終飼料（又は餌）は、いずれものシステアミン含有組成物を含有しなかった。

【表４】

表4:群Ｉの酪農牛の餌

成分	4月30日よりも前に使用	4月30日又はそれ以降に使用
基礎飼料(g)	46600	43800
特定プレミックス(g)	200	200
特定プレミックス中のシステアミン含有組成物(式Ｉ)の量(wt%)	10	10
１日当たりの総餌量(g)	46800	44000

【００４９】
【表５】

表5:群Ⅱの酪農牛の餌

成分	4月30日よりも前に使用	4月30日又はそれ以降に使用
基礎飼料(g)	46600	43800
特定プレミックス(g)	200	200
特定プレミックス中のシステアミン含有組成物(式Ⅱ)の量(wt%)	20	20
１日当たりの総餌量(g)	46800	44000

【００５０】
【表６】

表6:群Ⅲ(コントロール)の酪農牛の餌

成分	4月30日よりも前に使用	4月30日又はそれ以降に使用
基礎飼料(g)	46600	43800
特定プレミックス(g)	180	180
特定プレミックス中のシステアミン含有組成物(式Ⅲ)の量(wt%)	0	0
１日当たりの総餌量(g)	46780	43980

【００５１】
ミニピル(mini-pill)の形態にあるシステアミン含有組成物には、約30wt%のシステアミンが、シクロデキストリンであって、安定化剤として作用するものを含む他の成分と一緒に含まれた。組成物中のシクロデキストリンの含有量は、10wt%であった。この組成物は、ワルコムバイオケミカルズインダストリー社(Walcom Bio-Chemicals Industry Limited.)により調製された。
【００５２】
最終飼料を形成するために、特定プレミックスの適切な処方が、好適な基礎飼料と一緒に混合された。
【００５３】
実際には、システアミン含有組成物には、1ないし95wt%のシステアミンが含まれること

が研究により明らかになった。いずれにしても、最終飼料は、約400ないし1000ppmの組成物を含有するように調節されることが好ましい。あるいは、最終飼料は、約120ないし300ppmのシステアミンを含有するように調節することができる。

【００５４】

乾燥状態において、飼料には、1000ないし2147ppmの組成物及び200ないし650ppmのシステアミンが含まれ得る。実験で用いた組成物には、上述したシクロデキストリンが10wt%含まれていた。しかしながら、組成物を調製する際に使用するシステアミンの実際の量に依存して、組成物には、1ないし80wt%のシクロデキストリン、更には、嵩上げ剤、崩壊剤及び固体のコートされた担体を含み得る他の成分が含まれ得る。この組成物は、多層構造を有するミニピルの形態にある。したがって、組成物は、室温条件において比較的安定であり続け、且つ動物により摂取された後、（胃環境中のように）1.5ないし3.5もの低いpHにおいて非溶解であり続ける。しかしながら、担体は、腸におけるように、より高いpH環境中で溶解し得るコート材料で作られている。

【００５５】

手順

３つの群の全てのウシは、束縛給餌及び自動飲水を含む同じ条件下に置かれた。ウシは、毎日４時間の運動及び給餌ができた。ウシには、一日３回給餌した。各々の給餌時間において、ウシには、まず、食用糠を給餌し、次いで、各々の餌（表４ないし６を参照されたい）を給餌した。食用糠の消費は制限しなかったが、モニターした。0600、1400及び2100に、１日３回ウシから搾乳した。

【００５６】

実験中、原量及び3.5wt%FCMで表した牛乳収量、牛乳の脂肪含有量及び蛋白含有量、更には、牛乳中の体細胞数のデータを記録及び測定した。

【００５７】

結果及び考察

図１に、3.5wt%FCM収量を示す３つの曲線を示す。この図に明瞭に示されるとおり、実験中に亘り、３つの群のウシの中で、群IIのウシが全般的に、最高の3.5wt%FCM収量を伴った。群Iのウシもまた、群IIIのウシと比較して、全般的により高い3.5wt%FCM収量を伴った。

【００５８】

以下の表７に、３つの群のウシの平均原牛乳収量のデータを示す。システアミン含有組成物を含むそれぞれの餌を供給された後、群I及び群IIのウシは、群IIIのウシと比較した場合、平均して4.86%及び6.88%($p<0.05$)だけ泌乳が上昇した。統計的には、これらは有意な上昇である。

【表７】

表7:平均牛乳収量の比較(kg/日)

期間	群Ⅰ	群Ⅱ	群Ⅲ
試験前	27.5±4.27a	27.4±4.02a	27.5±4.1a
第1日から第10日	28.99±0.43a	29.5±0.60a	27.29±0.72b
第11日から第20日	27.98±0.37a	28.9±0.24a	27.17±0.39b
第21日から第30日	28.05±0.59a	28.51±0.75a	26.71±0.61b
第31日から第40日	27.23±0.77a	27.48±0.52a	25.85±0.53b
第1日から第40日	28.06±0.84a	28.60±0.91a	26.76±0.79b
第41日から第49日(システアミン含有飼料の給餌を停止)	26.09±0.67a	26.12±0.76a	25.42±0.40b

(注 各々の行において、同じ文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、異なる文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がある、すなわち、$p<0.05$ であることを意味する。)

【００５９】

比較のために、表７に示す３つの群のウシの原牛乳収量を、3.5wt%FCM収量に変換し、これを以下の表８に示す。以下の式を用いて、原牛乳収量を、それに対応するFCM（3.5wt%)収量に変換する。

【００６０】

等価FCM=（0.44 × 酪農牛乳収量）+（16 × 酪農牛乳収量 × 脂肪含有量）

【表８】

表8:平均 FCM(3.5%wt)収量の比較(kg/日)

期間	群Ⅰ	群Ⅱ	群Ⅲ(コントロール)
試験前	28.64±5.25a	28.73±5.78a	28.98±4.97a
第1日から第10日	29.51±0.49a	31.07±0.69b	28.73±0.78c
第11日から第20日	30.56±0.41a	31.26±0.26a	29.22±0.42b
第21日から第30日	30.46±0.67a	30.37±0.81a	28.60±0.65b
第31日から第40日	29.23±0.34a	28.84±0.52a	27.52±0.59b
第1日から第40日	29.94±0.63a	30.39±0.98a	28.52±0.68b
第41日から第49日(システアミン含有飼料の給餌を停止)	27.10±0.85a	25.91±0.78b	25.82±0.61b

(注 各々の行において、同じ文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、異なる文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がある、すなわち、$p<0.05$ であることを意味する。)

【００６１】

システアミン含有組成物を含む各々の餌を供給した後、群I及び群IIのウシは、群IIIのウシと比較した場合、4.98%（$p<0.01$)及び6.56%($p<0.01$)よりも高いFCM(3.5wt%)収量であったことが計算された。統計的に、これらは有意な上昇である。

【００６２】

上に説明したとおり、群I及びIIのウシは、システアミン含有餌を供給した後、原牛乳収量及び3.5wt%FCM収量の点において、泌乳が有意に改良された。

【００６３】

各々の分娩の後、ウシの泌乳は、約300日持続することに注意すべきである。上記実験

データは、システアミン／システアミン含有組成物を酪農牛に投与することは、少なくとも、泌乳を高めることを示している。システアミンは、泌乳を長引かせることも可能であるようである。なぜならば、図１の群Iのウシの牛乳収量を示す曲線により示されるように、泌乳が長期間高いレベルに維持されると、泌乳は、ある程度長引くに違いないからである。

【００６４】

以下の表９は、３つの群のウシにより生産される牛乳中の平均脂肪含有量のデータを示す。

【表９】

表9:牛乳中の平均脂肪含有量(wt%)の比較

期間	群Ⅰ	群Ⅱ	群Ⅲ(コントロール)
試験前	3.76±0.41a	3.78±0.37a	3.84±0.40b
第1日から第10日	3.62±0.39a	3.86±0.26b	3.84±0.26b
第11日から第20日	4.10±0.42a	4.00±0.24a	3.99±0.23a
第21日から第30日	4.06±0.42a	3.90±0.21b	3.95±0.16b
第31日から第40日	4.02±0.45a	3.80±0.22b	3.91±0.20c
第1日から第40日	3.95±0.45a	3.89±0.23a	3.92±0.21a
第41日から第49日(システアミン含有飼料の給餌を停止)	3.69±0.53a	3.53±0.20a	3.68±0.24a

(注　各々の行において、同じ文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、異なる文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がある、すなわち、$p<0.05$ であることを意味する。)

【００６５】

実験前には、３つの群のウシの間で、乳脂肪の有意な差（$p>0.05$、表１参照)はない。システアミン含有組成物を含むそれぞれの餌を供給された後、群Iのウシにより生産される牛乳は、群IIIのウシと比較して、平均0.77%($p<0.05$)より高い脂肪含有量を有することが計算された。システアミン含有組成物を含むそれぞれの餌を供給された後、群IIのウシにより生産される牛乳は、群IIIのウシと比較して、実験中、平均0.77%($p<0.5$)よりも低い脂肪含有量を有することが計算された。もっとも、この差は、統計的に有意ではない。上に説明したように、システアミン／システアミン含有組成物を添加された餌を供給した後、群I及び群IIのウシにより生産された牛乳中の脂肪含有量には、有意な差がない。このことは、システアミン含有餌を供給されたウシにより生産される牛乳の品質は、上昇しないまでも、少なくとも維持されることを示している。

【００６６】

しかしながら、実験の最初の10日の期間中、群Iのウシは、群IIのウシと比較して、その牛乳中の脂肪含有量の点で、システアミン含有餌に対してよりゆっくりと反応するように見えることを指摘すべきである。しかしながら、群Iのウシにより生産される牛乳中の脂肪含有量は、迅速に高まり、実験の第11日ないし第20日の期間中、4.10wt%においてピークに達した。これに対して、群IIのウシは、初めの10日の期間において、システアミン含有餌に対して比較的より迅速に反応したようである。特に、実験前には脂肪含有量が3.78wt%であったが、実験の初めの10日の期間中に3.86wt%にまで上昇し、脂肪含有量は、4.00wt%でピークに達した。全てのウシが、それぞれのシステアミン含有餌の供給を停止されたとき、３つの群のなかで、群IIのウシにより生産される牛乳が、最も低い脂肪含有量であったことを指摘すべきである。よって、実験では、システアミン又はシステアミン含有組成物は、適切な投与量及び／又は特定の泌乳段階において投与されたならば、牛乳中の乳脂肪の含有量を増加させ得ることが示された。

【００６７】

以下の表10に、３つの群のウシにより生産された牛乳中の平均牛乳蛋白含有量のデータを示す。

【表１０】

表 10:平均牛乳蛋白含有量(g/ウシ/日)の比較

期間	群Ⅰ	群Ⅱ	群Ⅲ(コントロール)
試験前	856.6±109a	864.7±159.6a	869.8±112.7a
第1日から第10日	926.9±89.4a	941.8±109.2a	904.7±116.3b
第11日から第20日	911.9±80.1a	917.6±126.8a	875.8±82.7b
第21日から第30日	928.3±75.8a	903.4±120.7b	878.2±106.9c
第31日から第40日	912.8±69.5a	868.7±121.3b	875.2±103.2b
第1日から第40日	920.1±28.8a	907.9±30.6a	883.5±24.2b
第41日から第49日(システアミン含有飼料の給餌を停止)	877.1±79.4a	830.9±116.5b	850.7±89.0c

(注 各々の行において、同じ文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、異なる文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がある、すなわち、$p<0.05$ であることを意味する。)

【００６８】

実験前、群IIIのウシにより生産された牛乳中の蛋白含有量（ｇ／日／ウシ）は、約869.8gであり、群I及びIIのウシのそれよりもわずかに高いが、この差は、統計学的に有意ではない。群Ｉ及び群IIのウシに各々のシステアミン含有餌を供給した後、それらの牛乳中の蛋白含有量は、群IIIのウシと比較して、各々、有意に4.14wt%及び2.76wt%($p<0.05$)だけ上昇した。各々のシステアミン含有餌を群I及び群IIのウシに給餌することを停止した後、蛋白含有量は、試験前レベル近くまで低下した。すなわち、このことは、システアミン含有餌を供給することは、原牛乳収量、FCM収量及び乳脂肪含有量のみならず、牛乳蛋白含有量もまた増加させることを説明している。

【００６９】

以下の表11は、３つの群のウシにより生産される牛乳中の体細胞数のデータを示す。

【表１１】

表 11:牛乳中の体細胞(×10^3/ml)の比較

期間	群Ⅰ	群Ⅱ	群Ⅲ(コントロール)
試験前	91.7±64.9a	86.3±55.3a	84.9±64.7a
第1日から第10日	96.6±92.8a	102.0±78.0a	116.9±129.0a
第11日から第20日	90.0±82.9a	87.2±64.9a	59.9±33.0b
第21日から第30日	122.8±113.3a	89.8±60.9b	69.5±42.7b
第31日から第40日	155.2±155.1a	92.1±58.4b	79.0±59.7b
第1日から第40日	116.1±113.0a	92.8±63.6b	81.3±76.3b
第41日から第49日	115.2±115.9a	96.2±54.5b	93.9±45.5b

(注 各々の行において、同じ文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、異なる文字で標識付された数字は、統計学的に有意な差がある、すなわち、$p<0.05$ であることを意味する。)

【００７０】

各々のシステアミン含有餌を供給した後、群I及び群IIのウシによって生産される牛乳は、より大きな数の体細胞を有した。しかしながら、この差は、許容され得る安全レベルに維持された。

【００７１】
この実験では、特定プレミックスの処方IIには、システアミン含有組成物が２倍含まれていた。言い換えると、群IIのウシは、群Iのウシと比較して、システアミン／システアミン化合物を２倍多く給餌された。牛乳収量は、群IIIのウシの牛乳収量と比較して、増加したが、その増加は、群Iのウシと比較して、２倍ではなかった。システアミンに対してウシが反応することができるある種の生理学的限界があると信じられている。ウシにより比較的高い量のシステアミンが摂取された場合にも、生理機能は、その限界を超えて反応しないであろう。これは、望ましいことである。なぜならば、システアミン含有組成物を過剰投与しても動物に対して危険ではないという点において、餌注のシステアミン含有組成物の投与量が重要ではないからである。したがって、システアミン含有組成物を酪農牛に投与することは、安全であり且つ実施が容易である。

【００７２】
最終飼料は、比較的高い水含有量（例えば、10ないし60wt%含水量）を有し、したがって、システアミン及びシステアミン含有組成物の正確な濃度が、その含水量及び周囲の湿度に依存して変化し得ることに注意すべきである。この点に関して、最終飼料中のシステアミン及びシステアミン含有組成物の実施可能な濃度範囲を、その乾燥重量（状態）に基づいて表すことに価値がある。例えば、その乾燥重量に基づく最終飼料中の上記例において用いられたシステアミン含有組成物の濃度である1000ないし2174ppmが、上記例に示されるものと同様に泌乳を増加させる結果をもたらすことが研究により明らかになった。同様にして、その乾燥重量に基づく最終飼料中の濃度である200ないし650ppmが、同じような結果になるであろうことが計算された。

【００７３】
システアミン及びシステアミン含有組成物の酪農牛への投与は、その餌によって行われる一方で、システアミン及びシステアミン含有組成物は、ピル、錠剤又は他の好適な状態で、食材とは別に又はそれと一緒に、同じようにして酪農牛に給餌することができ、これによって同じ効果が得られることも考慮されている。酪農牛を飼育するために投与されるシステアミンの有効量は、１日当たりウシ１頭当たり、実質的に5.64ないし12.71gであり得ることが研究により示された。システアミン含有組成物の有効量は、１日当たりウシ１頭当たり、実質的に18.79ないし42.36gであり得る。

【００７４】
実験２
背景情報
この実験では、100頭の黒白酪農牛が使用された。試験前には、酪農牛の平均体重は、約600kgであり、ウシの平均泌乳期間は、約135日であり、且つ、平均牛乳生産量は、約35kgであった。実験前にこれらのウシによって生産される牛乳の品質は、同様であった。これらのウシには、いずれのシテアミン製品も投与しなかった。

【００７５】
ウシは、１つの試験群及び１つの対応するコントロール群に均等に分割した。試験群及びコントロール群の各々は、泌乳の19週の間に、それらの実際の牛乳生産量、分娩履歴及び泌乳の段階に応じて、４つのサブ群、すなわち、群Iないし群IVに更に分割した。群Iないし群IVのウシの事前の牛乳生産量（MP)は、各々、MP≦30kg、30kg＜MP≦35kg、35kg＜MP≦40kg、40kg＜MPであった。

【００７６】
手順及び材料
実験は、ウシの泌乳の第20ないし第32週中に行われた。実際の実験の前に、2日間の適応期間を設けた。実験の異なる期間において、試験サブ群のウシには、基礎飼料によって、異なった量のシステアミン含有組成物を投与した。この組成物は、実験１で用いたものと同一である。具体的には、この組成物には、実質的に30wt%のシステアミンが含まれる。

【００７７】

コントロール群のウシには、試験群のウシと同じ基礎飼料を給餌した。用いた基礎飼料の量は、その時の実際の牛乳生産量に従い調節した。

【００７８】

全てのウシには、毎日３回給餌した。各々の給餌中、ウシには、まず、食用糠を給餌し、次いで、本発明の組成物を伴って混合した、あるいは伴わない基礎飼料を給餌した。ウシからは、0730、1430及び2130の毎日３回搾乳した。

【００７９】

回収した牛乳について、その量を測定し、その乳脂肪含有量及び牛乳蛋白含有量を分析した。

【００８０】

結果及び考察

以下の表12及び16に、実験２の実験データを要約する。

【表１２】

表 12:試験群のウシ及びコントロール群のウシにより生産された牛乳脂肪含有量(wt%)

CCC	20		30		40		60		平均	
亜群＼群	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	3.67±0.70	3.77±0.65	3.66±0.79	3.91±0.68	3.63±0.72	3.82±0.57	3.52±0.43	3.45±0.77	3.69±0.09*	3.73±0.20
II	3.95±0.41	3.81±0.49	3.87±0.45	3.74±0.60	3.98±0.43*	3.78±0.47	3.62±0.45	3.45±0.77	3.89±0.15*	3.73±0.16
III	3.58±0.38	3.62±0.58	3.51±0.56	3.54±0.66	3.73±0.46	3.86±0.53	3.65±0.47	3.64±0.33	3.64±0.15	3.70±0.17
IV	3.95±0.38#	3.62±0.37	3.82±0.38*	3.54±0.46	3.92±0.48**	3.48±0.55	3.89±0.43*	3.37±0.41	3.89±0.12**	3.50±0.12
	平均		平均		平均		平均		平均	
	3.80±0.49	3.72±0.51	3.73±0.57	3.67±0.61	3.84±0.53	3.75±0.53	3.65±0.45#	3.50±0.47	3.77±0.11	3.66±0.12

(注 CCC＝システアミン含有組成物、g／日／ウシ(g/c/d);T=試験群;C=コントロール群;*p<0.05;p<0.01;#0.05<p<0.15)**

【００８１】

表12を参照すると、実験中にシステアミン含有組成物を含有する飼料を投与された後、試験ウシにより生産された牛乳中に含有される乳脂肪含有量の平均増加分として、約3.01%(=[3.77wt%-3.66wt%]/3.66wt%×100%)があった。試験群IIのウシにおいて、乳脂肪含有量の平均増加分は、約4.29%(= [3.89wt%-3.73wt%]/3.73wt%×100%)であった。試験群IVのウシにおいては、乳脂肪含有量の平均増加分は、より顕著であり、約11.14%(=[3.89wt%-3.50wt%]/3.50wt%×100%)であった。群IVのウシは、実験前には最高牛乳収量のウシであるので、乳脂肪含有量へのシステアミンの効果は、既に高い牛乳生産量を有する酪農動物に対してより突出していることを示している。

【００８２】

組成物を各々、20g/c/d、30g/c/d、40g/c/d及び60g/c/d投与された４つの試験サブ群のウシを参照すると、牛乳生産量における乳脂肪含有量の増加は、各々、2.15%、1.63%、2.40%及び4.29%であることが計算された。

【表１３】

表 13:試験群のウシ及びコントロール群のウシにより生産された牛乳蛋白含有量(wt%)

CCC	20		30		40		60		平均	
亜群＼群	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	3.10±2.33#	3.41±0.33	3.06±0.26*	3.32±0.36	2.96±0.17*	3.22±0.35	2.99±0.15	2.73±0.81	3.01±0.06*	3.21±0.05
II	3.12±0.28*	2.91±0.22	3.14±0.21**	2.94±0.24	3.00±0.25#	2.93±0.21	3.00±0.21	3.01±0.22	3.06±0.08**	2.94±0.04
III	2.96±0.28	2.94±0.25	3.01±0.34	2.98±0.34	2.91±0.25	2.88±0.27	2.92±0.21	2.89±0.22	2.95±0.06	2.92±0.05
IV	2.84±0.27*	2.63±0.13	2.92±0.26**	2.67±0.16	2.86±0.26**	2.66±0.19	2.88±0.27	2.76±0.21	2.88±0.05**	2.67±0.06
	平均		平均		平均		平均		平均	
	3.03±2.08*	2.92±0.03	3.00±0.29#	2.92±0.31	2.92±0.24	2.90±0.28	2.96±0.21#	2.90±0.33	3.06±0.17*	2.92±0.04

(注 CCC＝システアミン含有組成物、g／日／ウシ(g/c/d);T=試験群;C=コントロール群;*p＜0.05;**p＜0.01;#0.05＜p＜0.15)

【００８３】

表13には、試験ウシにより生産された牛乳中の牛乳蛋白含有量の平均増加分は、約4.79%(=[3.06wt%-2.92wt%]/2.92wt%×100%)であったことを示している。具体的には、試験群IIのウシにより生産された牛乳中の牛乳蛋白含有量の増加分は、約4.08%(=[3.06wt%-2.94wt%]/2.94wt%×100%)であった。試験群IVのウシにより生産された牛乳中の牛乳蛋白含有量の増加分は、約7.87%(=[2.88wt%-2.67wt%]/2.67wt%×100%)であった。群IVのウシは、実験前には最高牛乳収量のウシであるので、牛乳蛋白含有量へのシステアミンの効果は、既に高い牛乳生産量を有する酪農動物に対してより突出していることを示している。

【００８４】

組成物の牛乳蛋白含有量への投与量効果について言及すると、20g/c/dの投与量により、試験サブ群において牛乳蛋白含有量は、顕著に、約3.77%(=[3.03wt%-2.92wt%]/2.92wt%×100%)だけ増加した。

【表１４】

表 14:試験群のウシ及びコントロール群のウシによる 3.5wt%FCM の生産

CCC	20		30		40		60		平均	
亜群＼群	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	29.4 ±3.4	28.3 ±3.7	28.9 ±4.4	25.4 ±5.0	25.9 ±4.5	22.4 ±6.2	22.6 ±3.3	19.9 ±7.0	26.7 ±3.2	24.0 ±5.2
II	34.9 ±3.4	35.2 ±3.1	33.4 ±4.7	33.0 ±4.0	30.9 ±5.0	29.9 ±4.6	26.6 ±5.8	26.0 ±5.2	31.0 ±3.2	31.4 ±3.4
III	37.8 ±3.1	37.8 ±4.6	35.5 ±4.3	35.5 ±5.9	33.7 ±5.6	34.1 ±5.9	29.7 ±5.5	29.4 ±6.1	34.2 ±4.0	34.2 ±4.7
IV	45.0 ±4.8	43.6 ±4.6	42.1 ±2.0	40.5 ±6.5	38.7 ±3.4#	34.2 ±7.3	35.0 ±2.0#	30.9 ±5.9	40.2 ±12.0	37.3 ±5.8
	平均		平均		平均		平均		平均	
	36.1 ±25.8	36.7 ±5.6	34.4 ±5.8	34.2 ±6.4	31.8 ±6.2	31.0 ±6.6	27.9 ±6.2	27.1 ±6.4	32.4 ±5.6	32.3 ±5.7

(注 CCC＝システアミン含有組成物、g／日／ウシ(g/c/d);T=試験群;C=コントロール群;#0.05＜p＜0.15)

【００８５】

表14は、試験群I及び群IVのウシでは、それらの3.5wt%FCM牛乳収量を非常に顕著に、それぞれ、11.25%(=[26.7kg/日-24.0kg/日]/24.0kg/日×100%)だけ及び7.7%(=[40.2kg/日-37.3kg/日]/37.3kg/日×100%)だけ増加させた一方で、試験群II及び試験群IIIのウシにおいては、3.5wt% FCMの生産量は、対応するコントロール群の3.5wt% FCMの生産量と比較して、顕著には変化しなかった。試験群Iのウシは、試験前には最低牛乳収量のウシであるので、システアミンによる3.5%FCM収量への正の効果は、低いFCM収量の酪農動物に対してより突出していることを示している。

【表１５】

表 15:試験群のウシ及びコントロール群のウシによる原牛乳の生産

CCC	20		30		40		60		平均	
亜群＼群	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	28.4 ±0.5#	25.8 ±1.3	28.1 ±0.6*	23.7 ±1.3	25.2 ±0.8#	21.1 ±1.9	22.0 ±0.8*	19.7 ±2.1	25.9 ±0.7**	23.1 ±0.9
II	32.2 ±0.6#	33.6 ±0.5	31.2 ±0.7	31.7 ±0.5	28.6 ±0.8	28.6 ±0.8	25.9 ±1.0	26.0 ±0.9	29.6 ±0.5	29.9 ±0.6
III	37.2 ±0.6	36.8 ±1.0	35.4 ±0.7	35.2 ±1.2	32.4 ±1.1	32.2 ±1.4	28.9 ±1.2	28.6 ±1.4	33.5 ±0.7	33.3 ±0.7
IV	42.0 ±0.7	43.0 ±0.7	40.1 ±1.0	40.2 ±1.9	36.3 ±1.3	34.0 ±1.9	33.1 ±1.2	31.3 ±1.6	37.9 ±1.0#	36.8 ±1.4
	平均		平均		平均		Mean		平均	
	34.2 ±0.7	35.2 ±0.8	33.0 ±0.7	33.7 ±0.8	30.1 ±0.7	29.6 ±0.8	27.1 ±0.7	26.9 ±0.8	31.1 ±0.3	31.0 ±0.4

(注 CCC＝システアミン含有組成物、g／日／ウシ(g/c/d);T=試験群;C=コントロール群;*p＜0.05;**p＜0.01;#0.05＜p＜0.15)

【００８６】

【表１６】

表 16:試験群のウシ及びコントロール群のウシによる牛乳蛋白(kg/日)の生産

CCC	20		30		40		60		平均	
亜群＼群	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	0.88 ±0.08	0.88 ±0.17	0.86 ±0.09	0.79 ±0.16	0.74 ±0.06	0.69 ±0.19	0.67 ±0.06	0.56 ±0.27	0.79 ±0.12#	0.71 ±0.18
II	1.00 ±0.11	0.97 ±0.10	0.93 ±0.25	0.93 ±0.10	0.86 ±0.13	0.83 ±0.10	0.77 ±0.13	0.78 ±0.12	0.89 ±0.12	0.88 ±0.08
III	1.10 ±0.12	1.08 ±0.14	1.06 ±0.14	1.05 ±0.16	0.94 ±0.14	0.93 ±0.17	0.84 ±0.13	0.83 ±0.17	0.99• ±0.11	0.97 ±0.14
IV	1.19 ±0.09#	1.13 ±0.07	1.17 ±0.08#	1.07 ±0.12	1.04 ±0.09*	0.90 ±0.10	0.95 ±0.07#	0.86 ±0.10	1.09 ±0.11	0.99 ±0.14
	平均		平均		平均		平均		平均	
	1.03 ±0.15	1.02 ±0.14	1.01 ±0.15.	0.98 ±0.15	0.89 ±0.15	0.85 ±0.15	0.78 ±0.17	0.80 ±0.14	0.93 ±0.15	0.91 ±0.14

(注 CCC＝システアミン含有組成物、g／日／ウシ(g/c/d);T=試験群;C=コントロール群;#0.05<p<0.15)

【００８７】

表15は、試験群Iのウシの原牛乳収量が、非常に顕著に12.12%(=[25.9kg/日-23.1kg/日]/23.1kg/日×100%)増加したことを示している。

【００８８】

表16は、試験群Iのウシにより生産された牛乳蛋白の実際の量が、11.27%(=[0.79kg/日-0.71kg/日]/0.71kg/日×100%)だけ増加したことを示している。しかしながら、表12及び14のデータが、酪農動物の泌乳を向上させるシステアミンの正の効果を説明することにおいて、より代表的である。

【表１７】

表 17:飼料対牛乳比への組成物の効果

CCC	20		30		40		60		平均	
亜群＼群	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	0.52 ±0.01	0.56 ±0.03	0.54 ±0.09	0.60 ±0.08	0.54 ±0.06*	0.68 ±0.10	0.58 ±0.08	0.68 ±0.14	0.54 ±0.06**	0.63 ±0.11
II	0.46 ±0.04*	0.44 ±0.03	0.47 ±0.04	0.46 ±0.04	0.50 ±0.05	0.50 ±0.06	0.51 ±0.08	0.50 ±0.09	0.48 ±0.06	0.48 ±0.06
III	0.39 ±0.02	0.40 ±0.03	0.41 ±0.03	0.42 ±0.05	0.42 ±0.06	0.43 ±0.06	0.46 ±0.08	0.47 ±0.10	0.41 ±0.04	0.43 ±0.05
IV	0.35 ±0.02	0.34 ±0.02	0.36 ±0.03	0.37 ±0.05	0.37 ±0.03	0.40 ±0.06	0.40 ±0.04	0.42 ±0.05	0.38 ±0.02	0.39 ±0.04
	平均		平均		平均		平均		平均	
	0.45 ±0.07	0.43 ±0.06	0.45 ±0.08	0.45 ±0.08	0.47 ±0.07	0.49 ±0.10	0.49 ±0.09	0.50 ±0.12	0.46 ±0.07	0.47 ±0.09

(注 CCC＝システアミン含有組成物、一日当たり、ウシ1頭当たりのg(g/c/d);T=試験群;C=コントロール群)

【００８９】

上記表17は、ウシが本発明の組成物を投与されたか否かによって、飼料対牛乳比が一般的に影響されないことを示している。このことは、コストの観点から重要である。

【００９０】

実験３

背景情報

32頭の黒白酪農牛がこの実験で用いられ、４つの群、すなわち、試験群Ｉないし試験群III及びコントロール群にランダムに分割された。各々の群には、８頭のウシが含まれた。実験前のウシにより生産された牛乳の特性を以下の表17に示す。

【表１８】

表 18:試験前の4群のウシの乳能力

特徴\群	I	II	III	コントロール
ウシの数	8	8	8	8
分娩回数	1	1	1	1
泌乳の日にち	20	20	20	20
牛乳生産量, kg/ウシ/日	26.90 ± 1.91	26.84 ± 4.51	26.76 ± 3.77	26.74 ± 4.47
3.5wt% FCM, kg/ウシ/日	28.22 ± 2.37	29.81 ± 2.48	28.35 ± 3.99	29.73 ± 3.35
牛乳脂肪含有量, wt%	3.90 ± 0.56	4.19 ± 0.58	3.87 ± 0.93	4.20 ± 0.78
牛乳蛋白生産量 g/ウシ/日	698.88 ± 63.64	754.59 ± 49.45	744.93 ± 52.86	713.29 ± 76.97
牛乳中の体細胞の数 10^3/ml	1097.4 ± 1070.2	803.00 ± 1113.4	126.90 ± 87.10	99.90 ± 136.50

【００９１】

手順及び材料

使用したシステアミン含有組成物は、実質的に30wt%のシステアミンを含み、実験１及び２において使用したものと同じ組成物であった。

【００９２】

この実験には、３つの段階があった。実験の第１段階において、試験群Iないし試験群IIIのウシへの飼料には、それぞれ、毎日、本発明の組成物を20g、30g及び40g給餌するように本発明の組成物を混合した。システアミン含有組成物は、コントロール群のウシの飼料には、添加されなかった。実験の第1段階は、37日間続き、その後、3日の適応期間をおいた。

【００９３】

実験の第2段階において、３つの試験群のウシの飼料には組成物は添加されなかった。

【００９４】

しかしながら、コントロール群の各ウシには、飼料によって本発明の組成物を毎日20g給餌した。実験の第２段階は、７日間続いた。

【００９５】

実験の第3段階中、３つの試験群のウシは、1日当たり各ウシが本発明の組成物を20g摂取するように、組成物を混合した飼料を給餌した。コントロール群の各ウシは、飼料によって、1日おきに40gの組成物を給餌した。実験の第3段階は、7日間続いた。

【００９６】

1日の牛乳収量、乳脂肪含有量、乳蛋白含有量及び牛乳中の体細胞を測定し、記録した。ウシには1日3回給餌し、牛乳も１日３回搾乳した。

【００９７】

結果及び考察

表19ないし24に実験データをまとめる。

【表１９】

表 19:原牛乳収量(kg/ウシ/日)への組成物の効果

時間\群	試験群Ⅰ	試験群Ⅱ	試験群Ⅲ	コントロール群
実験前	26.90 ± 1.91^{a}	26.84 ± 4.51^{ab}	26.76 ± 3.77^{abc}	26.74 ± 4.47^{abcd}
第一ステージ				
第1日から第10日	27.52 ± 0.52^{a}	28.05 ± 0.20^{b}	27.40 ± 0.56^{ac}	27.89 ± 0.44^{abcd}
第11日から第20日	28.87 ± 0.34^{a}	26.39 ± 0.91^{B}	26.59 ± 0.26^{bC}	27.61 ± 0.59^{bd}
第21日から第30日	28.45 ± 0.53^{a}	26.77 ± 0.92^{B}	26.57 ± 0.23^{bc}	26.49 ± 0.20^{bcD}
第31日から第37日	27.64 ± 0.84^{a}	27.24 ± 0.42^{ab}	26.09 ± 0.20^{ac}	27.08 ± 1.12^{abcd}
平均: 第1日から第37日	28.14 ± 0.74^{A}	27.15 ± 0.91^{B}	26.76 ± 0.58^{BC}	27.27 ± 0.76^{BCD}
第二ステージ	26.95 ± 0.52^{a}	25.94 ± 1.07^{ab}	25.44 ± 0.13^{bC}	25.09 ± 0.64^{bcd}
第三ステージ	25.51 ± 0.32^{a}			27.00 ± 0.42^{B}

(注　表中、ある行中の同じ文字は、それらの値の差が有意でない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、同じ行中の異なる文字は、それらの値の差が有意である$p<0.05$ことを意味し、ある列の異なる文字サイズは、それらの値が有意であること、すなわち、$p<0.01$ であることを意味する。)

【００９８】

上記表19は、試験群Iのウシは、コントロール群と比較したとき、原乳収量を7.41%(=[26.95-25.09]/25.09×100%)だけ増加させたことを示している。特に、牛乳収量の増加は、始めの10日の期間後に顕著であった。

【００９９】

例えば、第1日から第20日及び第21日から第30日の期間における試験群Iのウシの牛乳収量の増加分は、それぞれ4.56%(=[28.87-27.61]/27.61×100%)及び7.40%(=[28.45-26.49]/26.49×100%)であった。すなわち、酪農動物に本発明の組成物を適切な投与量投与することは、原乳収量を増加させることに有効であることを例証している。特に、この増加は、組成物の投与の最初の短期間後に、より顕著であった。

【表２０】

表 20:牛乳中の牛乳脂肪の量(kg/ウシ/日)への組成物の効果

時間\群	試験群Ⅰ	試験群Ⅱ	試験群Ⅲ	コントロール群
実験前	3.90 ± 0.56^{a}	4.19 ± 0.58^{ab}	3.87 ± 0.93^{abc}	4.20 ± 0.78^{abcd}
第一ステージ				
第1日から第20日	3.63 ± 0.68^{a}	3.63 ± 0.61^{ab}	4.07 ± 0.54^{abc}	3.63 ± 0.44^{abd}
第21日から第37日	4.26 ± 0.59^{a}	4.35 ± 0.78^{ab}	4.36 ± 0.76^{abc}	4.17 ± 0.54^{abcd}
平均: 第1日から第37日	3.95 ± 0.70^{a}	3.99 ± 0.77^{ab}	4.21 ± 0.65^{abc}	3.90 ± 0.55^{abcd}
第二ステージ	3.69 ± 0.53^{a}	3.69 ± 0.30^{ab}	3.73 ± 0.82^{abc}	3.58 ± 0.35^{abcd}
第三ステージ	3.94 ± 0.31^{a}			3.98 ± 0.48^{ab78}

(注　表中、ある行中の同じ文字は、それらの値の差が有意でない、すなわち、$p>0.05$ であることを意味し、同じ行中の異なる文字は、それらの値の差が有意である $p<0.05$ ことを意味し、ある列の異なる文字サイズは、それらの値が有意であること、すなわち、$p<0.01$ であることを意味する。)

【０１００】

上記表20は、試験群IIIのウシにより生産された牛乳中の乳脂肪は、実験の第１段階で7.95%(=[4.21-3.90]/3.90×100%)だけ増加したことを示している。乳脂肪における増加は

、実験の最初の21日間で特に顕著であった、すなわち、12.12%(=[4.07-3.63]/3.63×100%)。

【０１０１】

実験の第２段階において、試験群のウシは、システアミン含有餌の供給を停止された。しかしながら、生産された牛乳中の乳脂肪の量は、コントロール群の牛乳中の乳脂肪の量と比較すると、依然として高かった。このことは、システアミンの効果は、本発明の組成物の投与が停止された後も、いくらかの間は続くことを例証している。

【表２１】

表 21:3.5%FCM 収量(kg/ウシ/日)への組成物の効果

時間\群	試験群Ⅰ	試験群Ⅱ	試験群Ⅲ	コントロール群
実験前	28.22 ± 2.37^{a}	29.81 ± 2.48^{ab}	28.35 ± 3.99^{abc}	29.73 ± 3.35^{abcd}
第一ステージ				
第1日から第20日	29.76 ± 2.10^{a}	27.44 ± 2.63^{B}	28.94 ± 2.28^{BC}	28.74 ± 1.96^{BCD}
第21日から第37日	30.37 ± 2.55^{a}	30.93 ± 3.40^{ab}	29.85 ± 3.17^{abc}	29.12 ± 2.28^{abcd}
平均: 第1日から第37日	30.07 ± 3.11^{a}	29.19 ± 3.30^{ab}	29.70 ± 2.17^{abc}	29.01 ± 2.17^{abcd}
第二ステージ	27.75 ± 2.30^{a}	26.72 ± 1.23^{ab}	26.37 ± 3.32^{abc}	25.41 ± 1.42^{cd}
第三ステージ	27.31 ± 1.25^{a}			29.08 ± 2.07^{ab}

(注　表中、ある行中の同じ文字は、それらの値の差が有意でない、すなわち、$p > 0.05$ であることを意味し、同じ行中の異なる文字は、それらの値の差が有意である $p < 0.05$ ことを意味し、ある列の異なる文字サイズは、それらの値が有意であること、すなわち、$p < 0.01$ であることを意味する。)

【０１０２】

上記表21は、群Ｉのウシの3.5wt% FCM収量が、コントロール群の収量と比較して、実験の最初の20日間に3.55%(=[29.76-28.74]/28.74×100%)だけ増加し、第21日から第37日の間に4.29%(=[30.37-29.12]/29.12×100%)だけ増加したことを示している。このことは、本発明の組成物が、3.5% FCM収量を増加させることにも有効であることを例証している。

【０１０３】

実験の第２段階において、3つの試験群のウシは、システアミン含有餌の供給を停止されたが、それらの3.5wt% FCM収量は、システアミン含有餌を供給されたコントロール群よりも高かった。このことは、システアミンの効果は、その投与を停止した後もしばらくの間は持続し、また、システアミンが動物の生理機能に影響を与えるためには、いくらかの時間がかかることを例証している。

【表２２】

表 22:牛乳蛋白含有量(wt%)への組成物の効果

時間\群	試験群Ⅰ	試験群Ⅱ	試験群Ⅲ	コントロール群
実験前	2.63 ± 0.24^{a}	2.81 ± 0.18^{ab}	2.78 ± 0.20^{abc}	2.67 ± 0.29^{abcd}
第一ステージ				
第1日から第20日	2.73 ± 0.21^{a}	2.85 ± 0.20^{ab}	2.85 ± 0.23^{abc}	2.81 ± 0.19^{abcd}
第21日から第37日	2.70 ± 0.22^{a}	2.89 ± 0.14^{ab}	2.80 ± 0.22^{abc}	2.83 ± 0.10^{abcd}
平均: 第1日から第37日	2.72 ± 0.21^{a}	2.87 ± 0.17^{b}	2.83 ± 0.22^{abc}	2.82 ± 0.14^{abcd}
第二ステージ	2.65 ± 0.17^{a}	2.84 ± 0.09^{b}	2.72 ± 0.19^{ab}	2.76 ± 0.10^{ac}
第三ステージ	2.73 ± 0.18^{a}		2.89 ± 0.11^{b}	

(注　表中、ある行中の同じ文字は、それらの値の差が有意でない、すなわち、$p > 0.05$ であることを意味し、同じ行中の異なる文字は、それらの値の差が有意である $p < 0.05$ ことを意味し、ある列の異なる文字サイズは、それらの値が有意であること、すなわち、$p < 0.01$ であることを意味する。)

【０１０４】

【表２３】

表 23:牛乳蛋白収量(kg/ウシ/日)への組成物の効果

時間\群	試験群Ⅰ	試験群Ⅱ	試験群Ⅲ	コントロール群
実験前	696.88 ± 63.64^{a}	754.59 ± 49.45^{ab}	744.93 ± 52.86^{abc}	713.29 ± 76.97^{abcd}
第一ステージ				
第1日から第20日	797.97 ± 61.72^{a}	766.37 ± 52.56^{ab}	757.05 ± 61.33^{abc}	789.33 ± 52.52^{abcd}
第21日から第37日	731.09 ± 58.21^{a}	786.03 ± 39.39^{b}	736.74 ± 56.89^{ac}	744.99 ± 25.83^{acd}
平均: 第1日から第37日	764.53 ± 58.24^{a}	776.15 ± 45.16^{ab}	746.90 ± 59.58^{abc}	767.16 ± 40.93^{abcd}
第二ステージ	714.85 ± 46.94^{a}	737.67 ± 23.49^{ab}	692.29 ± 47.25^{ac}	691.23 ± 23.95^{acD}
第三ステージ	696.00 ± 45.47^{a}			781.20 ± 30.82^{b}

(注　表中、ある行中の同じ文字は、それらの値の差が有意でない、すなわち、$p > 0.05$ であることを意味し、同じ行中の異なる文字は、それらの値の差が有意である $p < 0.05$ ことを意味し、ある列の異なる文字サイズは、それらの値が有意であること、すなわち、$p < 0.01$ であることを意味する。)

【０１０５】

上記表23は、本発明の組成物の効果を同様に示している。もっとも、牛乳蛋白収量が、1日当たりのウシ１頭当たりのグラムで表示されている。

【０１０６】

表23は、コントロール群のウシが、一日おきにウシ１頭あたり40gのシステアミンを投与されたとき、牛乳蛋白含有量は、5.86%(=[2.89wt%-2.73wt%]/2.73wt%×100%)だけ増加した。このことは、一日おきに比較的高い投与量でシステアミンを投与することが、毎日比較的低投与量でシステアミンを投与するよりも、牛乳蛋白収量を増加させることにおいて、より有効であることを例証している。

【表２４】

表24:ウシにより生産される牛乳中の体細胞の数(×10^3/ml)への組成物の効果

時間\群	試験群Ⅰ	試験群Ⅱ	試験群Ⅲ	コントロール群
実験前	1097.4 ± 1070.2^{a}	803 ± 1113.4^{ab}	126.9 ± 87.1^{abc}	99.9 ± 136.5^{abcd}
第一ステージ				
第1日から第20日	296.25 ± 452.33^{a}	727.63 ± 917.02^{ab}	395.50 ± 643.44^{abc}	129.63 ± 152.56^{acd}
第21日から第37日	360.25 ± 479.59^{a}	613.38 ± 556.70^{ab}	220.00 ± 348.65^{abc}	525.5 ± 917.59^{abcd}
平均: 第1日から第37日	328.25 ± 451.56^{a}	670.50 ± 735.22^{ab}	307.75 ± 508.08^{ac}	327.56 ± 667.51^{acd}
第二ステージ	322.9 ± 413.5^{a}	385.00 ± 304.9^{ab}	187.1 ± 203.6^{abc}	224.4 ± 319.2^{abcd}
第三ステージ	399.30 ± 560.40^{a}			335.50 ± 334.00^{ab}

（注　表中、ある行中の同じ文字は、それらの値の差が有意でない、すなわち、$p > 0.05$ であることを意味し、同じ行中の異なる文字は、それらの値の差が有意である $p < 0.05$ ことを意味し、ある列の異なる文字サイズは、それらの値が有意であること、すなわち、$p < 0.01$ であることを意味する。）

【０１０７】

上記表24は、試験群Ｉのウシでは、牛乳中の体細胞の数が顕著に減少したことを示している。試験群IIIのウシにより生産された牛乳に、同様の減少が観察された。しかしながら、コントロール群のウシにより生産された体細胞の数は、増加した。牛乳中の体細胞の数は、動物の全体的健康を一般的に示すのであり、上記データは、システアミンを投与された酪農動物の全体的健康は、向上するであろうことを例証している。

【０１０８】

上記実験結果は、システアミン又はシステアミン組成物は、酪農動物の泌乳を向上させるために有効であることを例証している。

【０１０９】

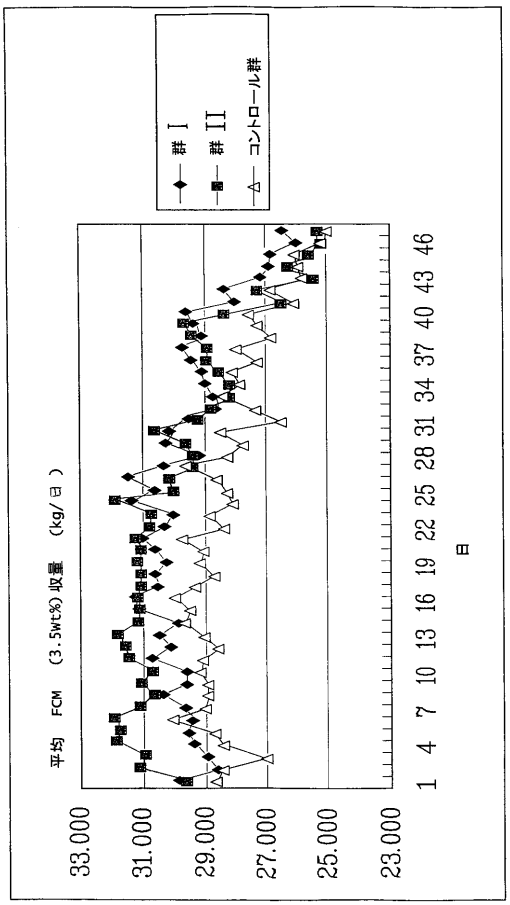
上述した参照文献の各々の内容は、そこの中で引用している参照文献を含めて、その全体を引用により本明細書に取り込む。多くの変形、修飾及び追加の態様が可能であり、したがって、そのような変形、修飾及び態様の全てが、本発明の範囲内にあると考えられるべきであることを指摘する。

【図面の簡単な説明】

【０１１０】

【図１】図１は、ある実験における酪農牛の３つの群の泌乳レベルを示すグラフである。

【図１】


群 I
群 II
コントロール群
平均 FCM (3.5wt%)収量 (kg/日)
33.000
31.000
29.000
27.000
25.000
23.000
1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40 43 46
日

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/10518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/13 A61P15/14 A61K47/40

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)
IPC 7 A61K A61P

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)
CHEM ABS Data, SCISEARCH, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROTT F.: "Neue Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus von Cysteamin in der Therapie der Azetonämie und Laktationsverbesserung." TIERAERZTLICHE UMSCHAU, vol. 43, no. 5, 1988, pages 324-326, XP008012507 abstract page 324, column 2, paragraphs 7,8 --- -/--	1-8,11, 16

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document 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	Date of mailing of the international search report
12 February 2003	18/02/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	van der Kooij, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/10518

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG YAN-LING ET AL: "Effects of cysteamine on milk yield and several hormones levels of blood in rats at late stage of lactation." ZOOLOGICAL RESEARCH, vol. 19, no. 3, 1998, pages 247-249, XP008012494 ISSN: 0254-5853 the whole document	1-15
X	US 4 711 897 A (LINDSEY THOMAS O ET AL) 8 December 1987 (1987-12-08) cited in the application column 1, line 67 -column 2, line 1 column 2, line 9 - line 29 examples 1,2 claims 1-4	17-36
X	FR 2 716 625 A (GOUCHET FRANCK ARNO) 1 September 1995 (1995-09-01) page 1, line 1 - line 6 examples B.1-B.10 claims 1,2,6-10	17-36
P,X	WO 02 48110 A (CHI FRANCIS ;CHEN JIE (CN); LU TIAN SHUI (CN); WEN QIN TANG (CN);) 20 June 2002 (2002-06-20) the whole document	17-36
A	MILLARD, W.J., ET AL.: "Effect of cysteamine on suckling-indued prolactine secretion in the rat." LIFE SCIENCES, vol. 41, no. 20, 1987, pages 2255-2260, XP008012495 the whole document	1-44
A	BOULET Y ET AL: "CHARACTERIZATION OF CYSTEAMINE COMPLEXES IN ALPHA, BETA AND GAMMA-CYCLODEXTRINS" PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CYCLODEXTRINS, XX, XX, 21 May 2000 (2000-05-21), pages 1-5, XP008012502 the whole document	1-44

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/EP 02/10518

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 8-44 relate to a number of undefined compounds in terms "stabilizer" (claims 8, 10-23 and 25-44) and "derivative" (claims 9-16 and 24-36). In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search over the whole scope of the claims impossible.
Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely methyl beta-cyclodextrin, hydropropyl beta-cyclodextrin, hydroethyl beta-cyclodextrin, polycyclodextrin and ethyl beta-cyclodextrin (page 10, line 20-page 11, line 1) with due regard to the general idea underlying the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/10518

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-16 and 37-44 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] 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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/10518

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4711897	A	08-12-1987	NONE		
FR 2716625	A	01-09-1995	FR	2716625 A1	01-09-1995
WO 0248110	A	20-06-2002	CN	1358499 A	17-07-2002
			AU	3842502 A	24-06-2002
			WO	0248110 A2	20-06-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　9/30	Ａ６１Ｋ　9/30	
Ａ６１Ｋ　47/40	Ａ６１Ｋ　47/40	
Ａ６１Ｐ　5/30	Ａ６１Ｐ　5/30	

(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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100075672
弁理士　峰　隆司
(74)代理人　100109830
弁理士　福原　淑弘
(74)代理人　100084618
弁理士　村松　貞男
(74)代理人　100092196
弁理士　橋本　良郎
(72)発明者　チ、フランシス
中華人民共和国、香港、カオルーン、ツィムシャツイ、キンバリー・ロード　１－２３、ミラマー・タワー、７／エフ、ユニット７１４
(72)発明者　ウェン、チン・タン
中華人民共和国、香港、カオルーン、ツィムシャツイ、キンバリー・ロード　１－２３、ミラマー・タワー、７／エフ、ユニット７１４
(72)発明者　ル、ティアン・シュイ
中華人民共和国、香港、カオルーン、ツィムシャツイ、キンバリー・ロード　１－２３、ミラマー・タワー、７／エフ、ユニット７１４

Ｆターム(参考)　2B005 BA03 BA07
2B150 AA02 AB06 CA06 CE03 CE05 CE06 CE20 DA20
4C076 AA44 BB01 CC30 EE39Q FF63
4C206 AA01 AA02 JA52 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZC11 ZC61