

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-511187

(P2023-511187A)

(43)公表日 令和5年3月16日(2023.3.16)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4745(2006.01)

A 6 1 K 31/4745

4 C 0 8 6

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

A 6 1 P 3/14

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全14頁)

(21)出願番号	特願2022-544418(P2022-544418)	(71)出願人	513024281
(86)(22)出願日	令和3年1月26日(2021.1.26)		セヴァ サンテ アニマレ
(85)翻訳文提出日	令和4年9月8日(2022.9.8)		CEVA SANTE ANIMALE
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/051767		フランス国 エフー33500 リブルヌ
(87)国際公開番号	WO2021/151898		アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエール 10
(87)国際公開日	令和3年8月5日(2021.8.5)		
(31)優先権主張番号	20305067.9	(74)代理人	100079108
(32)優先日	令和2年1月27日(2020.1.27)		弁理士 稲葉 良幸
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100109346
			弁理士 大貫 敏史
(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,AT,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	(74)代理人	100117189
			弁理士 江口 昭彦
		(74)代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦
		(72)発明者	ドフランドル, オードリー
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乳熱の治療のための乳用反芻動物のための獣医学組成物

(57)【要約】

本発明は、獣医学組成物、キット、および乾乳期中に当該組成物を投与することによる乳用反芻動物における産後低カルシウム血症の予防のための方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乳用反芻動物を産後低カルシウム血症から予防するためのカベルゴリンを含む獣医学組成物であって、前記組成物が、乾乳期中、好ましくはドライオフ時に前記乳用反芻動物に投与される、獣医学組成物。

【請求項 2】

乳用反芻動物において乳熱を発症するリスクを低減またはアニーリングするための、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、1 回および／または数回、好ましくは 1 回投与される、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、最後の搾乳後に投与される、請求項 1 または 2 または 3 に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、前記最後の搾乳後の最初の 5 時間または最初の 4 時間以内、好ましくは、前記最後の搾乳後の最初の 30 分（例えば、15～20 分）以内に投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、 $1 \sim 50 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、または $5 \sim 11 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、より好ましくは約 $6 \sim 9 \mu\text{g} / \text{kg}$ の用量で投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

カベルゴリンの投与量が、乳用反芻動物当たり $0.25 \sim 7 \text{mg}$ 、好ましくは $0.3 \sim 6 \text{mg}$ 、および、より具体的には $1 \sim 6 \text{mg}$ である、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記カベルゴリンの投与量が、乳牛当たり $2 \sim 7 \text{mg}$ 、好ましくは $3 \sim 6 \text{mg}$ 、より具体的には $5 \sim 6 \text{mg}$ である、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記反芻動物が、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ科動物（camelid）、またはウシ科動物（bovid）から選択される草食哺乳動物である、先行請求項 1～6 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記反芻動物が、乳生産反芻哺乳動物、好ましくは乳牛、ヒツジ、またはヤギ、より好ましくは乳牛である、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

治療が、特に分娩後の次の $12 \sim 24$ 時間以内に、産後低カルシウム血症を発症するリスクを低減またはアニーリングする、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、乳房内、または好ましくは筋肉内投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 13】

乳用反芻動物における産後低カルシウム血症を治療するための、先行請求項のいずれか一項に定義されるような獣医学組成物を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、獣医学組成物および乾乳期中に当該組成物を投与することによる産後低カル

10

20

30

40

50

シウム血症の治療方法に関する。本発明による獣医学組成物および治療方法は、その後の泌乳中の反芻動物の乳生産能力および／または乳質に影響を及ぼさない。

【0002】

乳用反芻動物では、泌乳は、一般的に5～20ヶ月間続く。乳牛では、最も多くの場合、それは、10ヶ月である。この泌乳期後、一般的には突然に、搾乳が停止され、乳用反芻動物は、その後の泌乳が始まる分娩まで、乳を生産しなと思われる。「乾乳期」として知られる、搾乳の停止とその後の泌乳との間のこの期間は、乳牛では一般的に約2ヶ月（すなわち56～70日）で設定されており、後者は一般的に分娩（parturition）（またはウシに関しては分娩（calving））時である。

【0003】

乾乳期は、その後の泌乳中の最適な乳生産を確保するために必要であるが、この乾乳期は、乳を生産しなくなった動物の生理学的ニーズに適応するために、いくつかの食餌の変更および移行を必要とする。これらの食餌の変更は、腸内フローラのバランスの乱れ、第1胃および第1胃粘膜の絨毛の大きさの変化に伴う胃容量および吸収の減少などの、反芻動物における多数の生理学的攪乱およびストレスを引き起こす。最後に、この乾乳期は、泌乳中に観察されるものとは大きく異なる反芻動物における代謝をもたらす。よって、分娩後の泌乳の再開中、反芻動物は、代謝適応不全の状態にあり、エネルギー欠損をもたらす一方で、乳を生産する必要性は再び最大である。

【0004】

泌乳の開始と乳生産の継続に伴い、乳合成を支持する栄養素の必要性の増加のため、乳牛では途方もない適応が発生する。乳合成について初乳および以降のためのエネルギーおよびアミノ酸の必要性の増加に加えて、カルシウムの要件は、分娩前の乳牛によって必要とされるものに対して2～3倍増加する。分娩の少し前、乳牛は、8～10g/dのカルシウムを胎児に沈着させるが、分娩時は、20～30g/dが初乳および乳に分泌される。よって、カルシウムの必要性の増加を支持するために代謝適応が行われなければならない。それらが十分に早くまたは十分な規模で行われない場合、血液液滴中のカルシウムの濃度は、臨床的閾値を下回り、臨床的および潜在的な低カルシウム血症、または乳熱を引き起こし得る。

【0005】

カルシウムは、胃腸運動性および骨格筋強度を含む骨格組織、平滑筋、および神経機能に不可欠である。血中カルシウムの最低濃度は、通常、分娩後12～24時間以内に生じ、一般的には、分娩後2～3日以内に健康なウシにおいて正常に戻る。産後低カルシウム血症は、乳熱としても知られ、通常分娩の前後に生じる一過性血中カルシウム欠乏によって引き起こされ、乳牛における最も一般的な代謝障害のうちの1つである。初期臨床的または前臨床的症状（ステージ1：反芻動物、より具体的にはウシは、まだ立つことができる）は、興奮、緊張、体重移動、および後肢の引きずりを含むことができる。産後低カルシウム血症は、分娩不良（難産）、死産の仔ウシ、および乳用反芻動物、より具体的には乳牛の明らかな突然死の一般的な原因である。臨床的低カルシウム血症は、酪農家によって最も認識されている乳牛の疾患であり、発生率は5%前後であり、場合によっては20%に到達し得る。発生率は、より高い乳生産および連続泌乳とともに増加する。

【0006】

血液中のカルシウムの濃度は、食餌中のカルシウムの吸収および骨からのカルシウムの放出または取り込みの制御を通して厳密に調節される。2つのホルモン、副甲状腺ホルモン（PTHとして知られる）および1,25-ジヒドロキシビタミンD3は、これらのプロセスを制御する。血液中でカルシウムの濃度が低下すると、PTHが分泌され、尿中のカルシウムの排出を低下させるように作用する。この変化は、血中カルシウムの濃度のわずかな調整のみを可能にする。泌乳の開始および維持と同様に、より多量のカルシウムが必要である場合、PTHは骨に作用し、カルシウムは再吸収され、血液中に放出される。加えて、PTHは腎臓に作用し、ビタミンD代謝産物の1,25-ジヒドロキシビタミンD3への変換をもたらす。次いで、1,25-ジヒドロキシビタミンD3は、能動輸送を

10

20

30

40

50

通して小腸からのカルシウムの吸収を調節することができる。PTHが分泌され、その受容体に効果的に結合されるためには、十分なマグネシウムおよびわずかに少ないアルカリ性血液pH（代謝性アシドーシスとして知られる）が必要であり、よって低カルシウム血症を予防するために、プレフレッシュ食において十分な量のマグネシウムを提供し、これらの食餌のバランスをとって、負のカチオン対アニオン差（DCAD）を提供する必要性が示されている。しかしながら、そのような特定の食餌は、低カルシウム血症を回避するのに十分ではない場合がある。

【0007】

以前に指定されたように、一部の乳牛は、臨床症状を示さないが、通常は分娩後24時間以内に低いカルシウムの血中濃度を有する潜在的低カルシウム血症を経験し得る。乳牛が潜在的低カルシウム血症を経験しているかを知る方法は、分娩後の最初の1～2日以内にカルシウムの濃度について血液を分析することである。8.8mg/dl（2.2mmol/l）以下の血中カルシウム濃度を有するが、臨床的徴候を示さない乳牛は、潜在的に低カルシウム血症とみなされる。乳牛群における潜在的低カルシウム血症の経済的コストは、臨床症例の4倍であると推定され、酪農作業の収益性に対する大きな影響をもたらす。

【0008】

産後低カルシウム血症は、新鮮なウシの健康、将来の乳生産、および繁殖成績に影響を及ぼす。研究は、低血中カルシウム濃度を有する乳牛において免疫機能が損なわれることも示している。

【0009】

産後低カルシウム血症の予防は、一般に、プレフレッシュまたはクローズアップ食餌への修正を通して生じる。これらの変更は、カルシウムをプライミングし、初乳および乳の合成に関連するカルシウムの需要の増加に備えるように動員する生理学的システムを可能にする。しかしながら、そのような特定の食餌は、実施することが困難であるか、または産後低カルシウム血症を回避するために十分ではない場合がある。

【0010】

反芻動物を産後低カルシウム血症から予防する方法の必要性がある。

【0011】

獣医学において、Galastop（登録商標）（カベルゴリン、Ceva Sante Animale）などのプロラクチン阻害剤系組成物は、雌イヌにおける偽妊娠中の泌乳のための治療として投与することができる。それらはまた、反芻動物における乳生産および哺乳（suckling）を停止するために処方される。本出願人の名前でのWO 2010040765は、特に筋肉内投与によって、泌乳ドライオフを誘発し、乳腺退縮を促進するために、カベルゴリンなどの、抗プロラクチンドーパミン受容体アゴニスト化合物の妊娠中の反芻動物への投与について記載する。しかしながら、そのようなカベルゴリンの投与は、反芻動物における産後低カルシウム血症を治療または予防するために実施されたことはない。

【0012】

本出願人はここで、驚くべきことに、乾乳期中のカベルゴリンを含む獣医学組成物の乳用反芻動物への投与が、産後低カルシウム血症を治療することができ、より具体的には産後低カルシウム血症から予防することができることを発見した。

【発明の概要】

【0013】

本発明は、乳用反芻動物の産後低カルシウム血症を治療するための使用のためのカベルゴリンを含む獣医学組成物に関し、当該組成物は、乾乳期中、好ましくは乾乳期の実施時、すなわち、ドライオフ時に乳用反芻動物に投与される。

【0014】

本発明によれば、当該組成物は、その後の泌乳期における、特に分娩時および分娩後の低カルシウム血症を治療するために、乳用反芻動物の乾乳期中、好ましくはドライオフ時

10

20

30

40

50

に、有効治療量で投与される。

【0015】

組成物は、反芻動物に1回および／または数回、好ましくは1回投与される。

【0016】

本発明による獣医学組成物の投与は、その後の泌乳中の反芻動物の乳生産能力および／または乳質に影響を及ぼさない。

【0017】

本発明はまた、反芻動物における産後低カルシウム血症を治療するためのキットに関する。

【0018】

一態様では、反芻動物における産後低カルシウム血症を治療するための獣医学組成物の製造のための、カベルゴリンの使用が提供され、当該組成物は、反芻動物の乾乳期中、好ましくはドライオフ時に反芻動物に投与される。

【0019】

別の態様では、反芻動物における産後低カルシウム血症を治療するための方法が提供され、カベルゴリンを含む獣医学組成物は、反芻動物の乾乳期中、好ましくはドライオフ時に治療有効量で投与される。

【発明を実施するための形態】

【0020】

「乾乳期」という句には、泌乳期の最後の搾乳と、一般に分娩時に開始する、その後の泌乳期のその後の泌乳との間の期間が含まれる。乾乳期は、概して、乳牛において約2ヶ月、より具体的には、45～70日続く。

【0021】

本発明の文脈において、「最後の搾乳」、「ドライオフ」、または「搾乳停止」という用語は、交換可能に使用することができる。それらは、乾乳期の実施時に対応する。

【0022】

「産後低カルシウム血症」および「乳熱」という用語は、交換可能に使用することができる。より具体的には、分娩（parturition）時、より具体的には乳牛の分娩（calving）時の、上記に詳述されるような、臨床的または潜在的低カルシウム血症を指す。8.8mg/dl（2.2mmol/l）以下の血中カルシウム濃度を有するが、臨床的徴候を示さない乳牛は、潜在的に低カルシウム血症とみなされる。乳用反芻動物の乳熱の臨床的徴候には、頭部および四肢の筋肉における振戦、横臥、嗜眠、肢の冷感、または低体温症が含まれるが、これらに限定されない。

【0023】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」、および「治療する」という用語は、カベルゴリンまたはそれを含む組成物で産後低カルシウム血症に作用して、産後低カルシウム血症を発症するリスクを低減もしくはアニーリングするか、または産後低カルシウム血症の1つ以上、好ましくはすべての症状を低減または緩和することとして定義される。症状には、頭部および四肢の筋肉における振戦、横臥、嗜眠、肢の冷感、または低体温症が含まれるが、これらに限定されない。よって、それは、予防的および／または治療的治療を含む。本明細書で使用される場合、「治療」は、（a）乳用反芻動物における産後低カルシウム血症もしくは乳熱の発生のリスクを低減すること、（b）血中カルシウムレベルの低減の開始を妨げること、および／または（c）血中カルシウムレベルを増加させ、もしくは血中カルシウムレベルを正常レベルに維持して、反芻動物において2.1mmol/l、もしくは好ましくは2.2mmol/l以上の血中カルシウム濃度を達成することを含む。産後低カルシウム血症の、治療、またはより具体的には予防は、乳用反芻動物における頭部および四肢の筋肉における振戦、横臥、嗜眠、肢の冷感、または低カルシウム血症に起因する低体温症の、治療、またはより具体的には予防を含む。

【0024】

本発明は、乳熱を、治療する、またはより具体的には予防する使用のためのカベルゴリ

10

20

30

40

50

ンを含む獣医学組成物に関し、当該組成物は、乾乳期中、好ましくはドライオフ時に反芻動物に投与される。

【0025】

本発明はまた、乳用反芻動物における乳熱を治療する使用のための、乾乳期中および好ましくはドライオフ時に、単回投与および／または反復投与で、好ましくは単回投与で投与されるカベルゴリンを含む獣医学組成物に関する。

【0026】

本発明による乳用反芻動物への当該組成物の投与は、より具体的には、反芻動物における 2.1 mmol/l 、または好ましくは 2.2 mmol/l 以上の血中カルシウム濃度を維持することを可能にする。より具体的には、当該投与は、任意の特定の食餌、より具体的には、反芻動物における十分な血中カルシウム濃度を維持することを目的とする任意の食餌レジメン（例えば、十分な量のマグネシウムを含む食餌、および D C A D を提供するためにこれらの食餌のバランスをとるなど）を必要としない。本発明に従って使用される組成物は、そのような血中濃度を乾乳期中、より具体的には分娩時および分娩後、すなわち、その後の泌乳時に維持することを可能にする。

【0027】

本発明はまた、乾乳期中、好ましくはドライオフ時の反芻動物へのカベルゴリンを含む獣医学組成物の有効治療レジメンによる投与を含む、乳用反芻動物における産後低カルシウム血症を予防および／または低減する方法、ならびに乳用反芻動物を乳熱から予防する方法に関する。

【0028】

好ましくは、当該獣医学組成物は、乳牛に投与される。

【0029】

より具体的には、本発明による使用のための獣医学組成物は、最後の搾乳後に投与される。特定の実施形態では、獣医学組成物は、好ましくは、最後の搾乳後の最初の 5 時間、最初の 4 時間、または最初の 2 時間以内、好ましくは、最後の搾乳後の最初の 30 分（例えば、15～20 分）以内に投与される。

【0030】

本発明による獣医学組成物および方法は、それらの使用が、特定の血中カルシウム濃度増加レジメンについて心配することなく、十分な血中カルシウム濃度を維持することができ、ウシ群管理の簡素化、および泌乳が再開されたときの疾患治療コストの点で節約をもたらすため、農家にとって魅力的である。よって、本発明による組成物の投与は、乾乳期中の食餌プログラムのより良好な管理を可能にする。

【0031】

その化学名が N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - [(エチルアミノ) カルボニル] - 6 - (2 - プロペニル) - 8 g - エルゴリン - 8 - カルボキサミドである、カベルゴリンは、D2 ドーパミン受容体に特異的な抗プロラクチンアゴニスト化合物である。それは特に US 4, 526, 892 に記載されている。その化学構造式は、以下である。

10

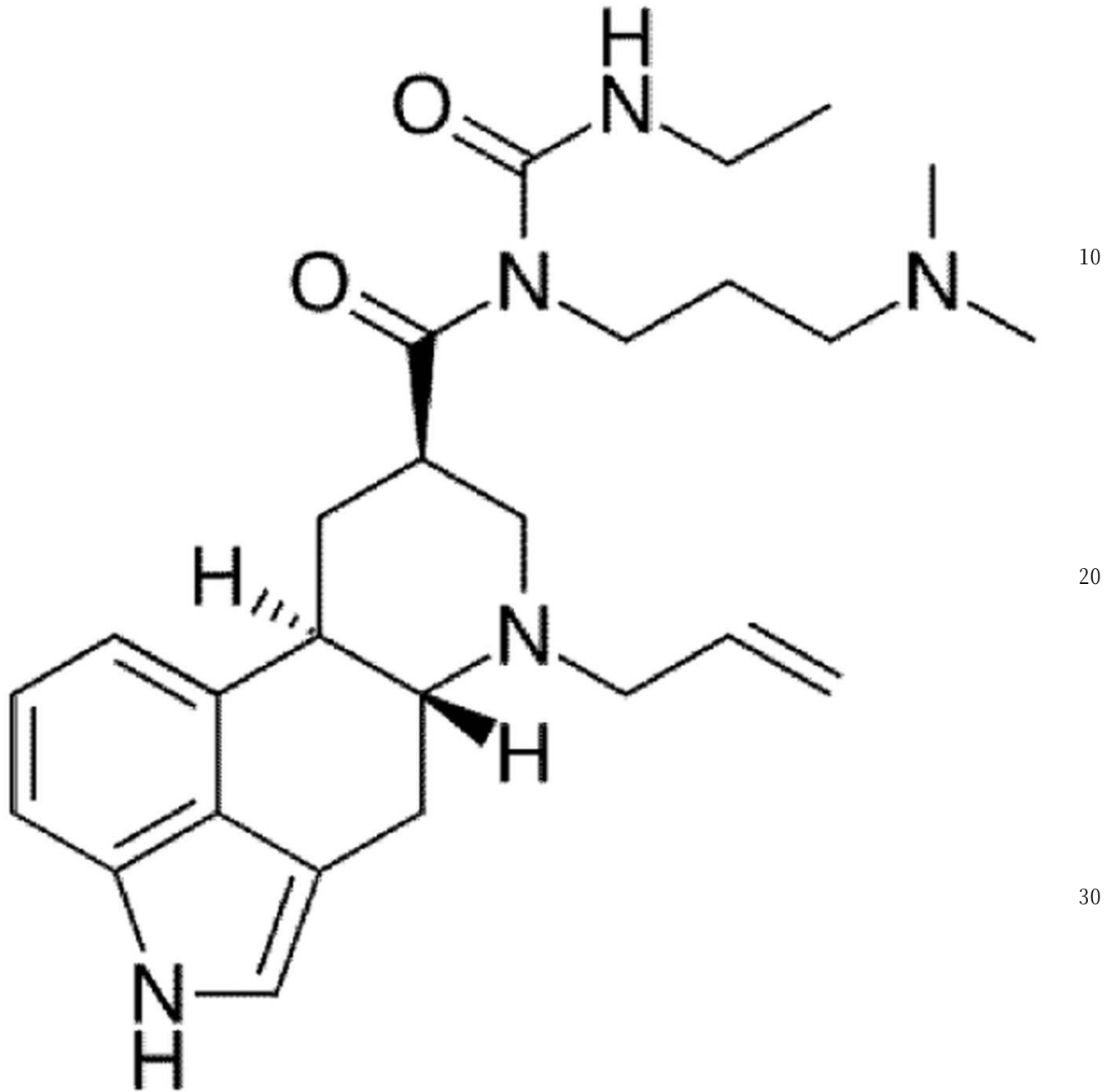
20

30

40

50

【化 1】



【0032】

カベルゴリンは、Dostinex（登録商標）およびCabaser（登録商標）の名称で市販されるヒト薬物における有効成分である。また、それは、偽妊娠の泌乳傾向がある雌イヌのためのGalastop（登録商標）の名称で、および乳牛における乾乳期中の乳腺退縮期間の低減のための乳牛における使用のためのVelactis（登録商標）の名称で市販される獣医学組成物における基本的な有効成分であり、単回筋肉内注射として投与される。これらのカベルゴリン系組成物のいずれも、乳用反芻動物における乳熱を治療するために反芻動物に投与されない。

【0033】

有効量または治療用量は、治療される反芻動物に応じて変動する可能性が高い。治療レジメンとも呼ばれる投与量は、以下の実施例に基づいて体系的な試験によって容易に決定することができ、当業者の能力内である。本発明の特定の実施形態によれば、本発明による有効治療用量は、 $1 \sim 50 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、または $5 \sim 11 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、より好ましくは約

6 ~ 9 $\mu\text{g} / \text{kg}$ である。

【0034】

より好ましくは、投与されるカベルゴリンの量は、乳用反芻動物当たり 0.25 ~ 7 mg、好ましくは 0.3 ~ 6 mg、より具体的には 1 ~ 6 mg である。

【0035】

より好ましくは、投与されるカベルゴリンの量は、乳牛当たり、2 ~ 7 mg、好ましくは 3 ~ 6 mg、より具体的には 5 ~ 6 mg である。

【0036】

本発明によれば、「反芻動物」という用語は、例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ科動物 (camelid)、またはウシ科動物 (bovid) などの草食哺乳動物を指す。本発明の乳用反芻動物は、好ましくは、妊娠反芻動物である。本発明による組成物は、好ましくは乳牛、ヒツジおよびヤギなどの、乳生産妊娠反芻哺乳動物、より好ましくは乳牛に投与される。

10

【0037】

有利には、本発明の獣医学組成物は、反芻動物の乳腺内炎症および乳腺内感染症（乳腺炎など）を治療および／または予防するための標準的な治療と関連して投与することができる。乳腺炎の標準治療または予防的組成物の例は、乳房のための局所消毒剤、M群のペニシリン、セファロスポリン、ゲンタマイシンなどの抗生物質、またはさらにリゾチームもしくはムラミダーゼなどの酵素、およびまた乳首シーラントである。

20

【0038】

以前に言及されたように、産後低カルシウム血症は、乳熱としても知られ、通常分娩 (parturition) の前後、より具体的には乳牛に関して分娩 (calving) 時に生じる一過性血中カルシウム欠乏によって引き起こされる。乳熱は、一般に、分娩後の次の 12 ~ 24 時間以内に発生する。特定の実施形態によれば、産後低カルシウム血症は、分娩後の次の 12 ~ 24 時間以内に治療される。

【0039】

本発明の特定の実施形態によれば、本発明の産後低カルシウム血症の治療は、特に分娩後の次の 12 ~ 24 時間以内に、産後低カルシウム血症を発症するリスクを低減またはアニーリングすることを含む。

30

【0040】

本発明の特定の実施形態によれば、乳用反芻動物における産後低カルシウム血症を予防および／または低減することは、反芻動物が、一般に 2.1 mmol/L、好ましくは 2.2 mmol/L 以上である十分な血中カルシウム濃度を提示または達成する治療を指す。

【0041】

本発明に従って使用される獣医学組成物は、当該分野で周知であり、これらの動物の各々の治療に適合される多くの投与方法に従って投与され得る。それらは、好ましくは、経口または非経口投与される。それらは、筋肉内または皮下注射によって、または乳房内投与によって投与することがさらに好ましい。特定の実施形態によれば、それらは、乳房内、または好ましくは筋肉内投与される。

40

【0042】

よって、それらは、経口、乳房内、もしくは注射可能な液体溶液もしくは懸濁液の形態、または固体もしくは半固体形態であり得る。

【0043】

使用される組成物の製剤によって、それらは、乳房内投与のための液体製剤の調製のために薬学において従来使用される成分をさらに含むことができる。

【0044】

注射可能な調製物は、上述のような有効治療量のカベルゴリンを、溶媒、pH調節剤、緩衝剤、懸濁剤、可溶化剤、安定剤、等張化剤、および／または防腐剤と混合することによって、かつ混合物を従来の方法に従って皮下または筋肉内注射に変換することによって

50

調製される。

【0045】

溶媒としては、ジメチルスルホキシド（DMSO）、中鎖トリグリセリドなどの油性溶媒、またはMygliol（登録商標）812の名称で市販されるものなどのカプリン酸、カプリル酸、およびトリグリセリドの混合物が言及され得る。必要に応じて、注射可能な調製物は、従来の方法に従って凍結乾燥することができる。懸濁剤の例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリエトキシ化ソルビタンモノラウレートが挙げられる。可溶化剤の例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチンアミド、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、マクロゴール、およびヒマシ油脂肪酸エチルエステルが挙げられる。さらに、安定剤としては、亜硫酸ナトリウム、金属亜硫酸ナトリウム、およびエーテルが挙げられ、防腐剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、ベンジルアルコール、フェノール、クレゾール、およびクロロクレゾールが挙げられる。等張化剤の例は、マンニトールである。注射可能な溶液または懸濁液の調製中に、それらが血液と等張であることを確認することが望ましい。

10

【0046】

本発明はさらに、乳用反芻動物における、産後低カルシウム血症を治療するための、より具体的には産後低カルシウム血症を低減またはアニーリングするための獣医学的使用のためのキットに関し、キットは、乳用反芻動物における産後低カルシウム血症を治療するための、上記で定義されるような、カベルゴリンを含む獣医学組成物を含む。本発明によるキットは、反芻動物への投与のための、上述の有効治療量のカベルゴリンを含む任意に無菌の包装のための少なくとも1つのコンパートメントを含むことができる。キットは、乳房内または筋肉内経路などの選択された経路による組成物の投与を可能にする手段、および本発明による獣医学組成物の投与様式に関する説明書を含む。

20

【0047】

組成物および当該組成物の使用について上に記載されるすべての実施形態は、キットおよび本発明の方法にも適用される。

【0048】

本明細書において以下に記載されるのは、実施例である。これらの実施例は、例示的であり、決して制限するものではない。

30

【実施例】

【0049】

実施例1：乳牛における乳熱に対するカベルゴリン効果

カベルゴリン組成物は、賦形剤として、ジメチルスルホキシドおよび中鎖トリグリセリドとともにカベルゴリンを含む溶液である。それは、Velactis（商標）（カベルゴリン1.12mg/mL）と呼ばれる製品に対応する。

【0050】

この臨床試験の目的は、乳牛における最後の搾乳後、ドライオフ時、乾乳期中、およびその後の泌乳中、上記で詳述されるカベルゴリン組成物の1回の筋肉内注射の長期安全性を評価することであった。それは、多施設、並行、無作為化、盲検実験設計であり、乾乳期後の分娩時の陰性対照（プラセボ）に対して上記で詳述されるカベルゴリン組成物の乳熱への影響を評価した。

40

【0051】

5.6mgのカベルゴリン組成物を、試験群について乳牛当たり（すなわち、5mL/ウシ）注射した。5mL/ウシのカベルゴリン組成物のビヒクルを対照群（すなわち、0mg/mLのカベルゴリン）に注射した。各動物を、ドライオフ時の最後の搾乳後4時間以内に筋肉内注射によって処置した。

【0052】

試験に含まれたウシの総数は、255頭（試験群には126頭、およびプラセボ群には

50

129頭)であった。両群は、組み入れ時にそれらのベースライン基準において同等であった。

【0053】

乳熱は、獣医師によって両群において分娩時に評価および記録された。

【0054】

群当たりの乳熱の発生率を表1に示す。

【表1】

表1：群当たりの乳熱

乳熱検出	試験群(N=126)	プラセボ群(N=129)	合計(N=255)
なし	99.18% ¹ (121) ²	89.52%(111)	94.31%(232)
あり	0.82%(1)	10.48%(13)	5.69%(14)
欠損	(4)	(5)	(9)

10

¹乳熱の症状を呈するウシのパーセンテージ

²括弧内のウシの数

20

【0055】

試験全体で考慮されたすべての分娩基準（中絶、早期分娩、分娩様式、仔ウシの数および全体的な健康状態、分娩合併症、ならびに妊娠期間）ならびにすべての繁殖基準（発情の同期のための処置、最初の発情の発生、妊娠診断、分娩と最初の発情との間の間隔、および分娩と受精との間の間隔、...）を考慮すると、試験群とプラセボ群との間に関連する差は観察されなかった。同じように、カベルゴリン組成物で治療されたウシについての分娩後の子宮および卵巣検査の結果は、プラセボで治療された動物で得られたものと同等であり、すべての泌乳中に記録された乳生産および体細胞数（SCC）は、両群間で類似していた。乳生産は、プラセボ群と比較して、試験群ではさらにわずかに高かった。

【0056】

分娩時の乳熱（ウシの10.5%）は、プラセボ群で最も記録された。分娩時の乳熱を有するウシのパーセンテージは、プラセボ群と比較して試験群で有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。それはまた、約92.2%の乳熱の相対的なリスク低減と関連付けられ、 $CI\ 95\% = [41.2\%; 99.0\%]$ （統計的分析によって計算される）であった。

30

【0057】

結論として、カベルゴリンを含む獣医学組成物は、非常に満足のいく単純な方法で乳熱を発症するリスクを低減する。そのような治療は、その後の泌乳中の反芻動物の乳生産能力および／または乳質（例えば、SCC）に影響を及ぼさないことに留意することも重要である。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/051767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A23K20/111 A23K20/137 A23K50/10 A61K31/48 ADD.		
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) A23K 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	P. LACASSE ET AL: "Review: Inhibition of prolactin as a management tool in dairy husbandry", ANIMAL, vol. 13, no. S1, 1 July 2019 (2019-07-01), pages s35-s41, XP055677643, GB ISSN: 1751-7311, DOI: 10.1017/S1751731118003312 abstract page 38, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-13
☒ 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 "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		Date of mailing of the international search report
19 February 2021		01/03/2021
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 Vernier, Frédéric

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/051767

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Anonymous: "Velactis: Pending EC decision European Medicines Agency", 13 September 2019 (2019-09-13), XP055677718, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ema.europa.eu/en/medicines /veterinary/summaries-opinion/velactis [retrieved on 2020-03-19] the whole document -----	1-13
A	Anonymous: "Cabergoline - DrugBank", 13 May 2005 (2005-05-13), XP055678079, Retrieved from the Internet: URL:https://www.drugbank.ca/drugs/DB00248 [retrieved on 2020-03-19] page 4, paragraph first -----	1-13
A	US 2011/245261 A1 (LAGARDE ANOUCK [FR] ET AL) 6 October 2011 (2011-10-06) claims; examples -----	1-13
A	HOP G E ET AL: "Efficacy of cabergoline in a double-blind randomized clinical trial on milk leakage reduction at drying-off and new intramammary infections across the dry period and postcalving", JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION, US, vol. 102, no. 12, 11 September 2019 (2019-09-11), pages 11670-11680, XP085904053, ISSN: 0022-0302, DOI: 10.3168/JDS.2019-16281 [retrieved on 2019-09-11] abstract -----	1-13
A	US 7 235 256 B2 (RJ INNOVATION [DK]) 26 June 2007 (2007-06-26) claims; examples -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/051767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011245261 A1	06-10-2011	AU 2009301134 A1	15-04-2010
		BR PI0914064 A2	03-11-2015
		CA 2738875 A1	15-04-2010
		CN 102215843 A	12-10-2011
		DK 2349272 T3	29-04-2019
		EP 2349272 A1	03-08-2011
		ES 2719844 T3	16-07-2019
		FR 2936710 A1	09-04-2010
		HK 1161555 A1	27-07-2012
		HU E043239 T2	28-08-2019
		HU S1900036 I1	29-07-2019
		IL 212125 A	30-06-2020
		JP 5955561 B2	20-07-2016
		JP 2012505178 A	01-03-2012
		KR 20110110091 A	06-10-2011
		KR 20170017002 A	14-02-2017
		MA 32763 B1	01-11-2011
		NO 2019028 I1	05-07-2019
		NZ 592288 A	28-03-2013
		PL 2349272 T3	30-08-2019
		PT 2349272 T	13-05-2019
		RU 2011118366 A	20-11-2012
		SI 2349272 T1	31-07-2019
		UA 103779 C2	25-11-2013
		US 2011245261 A1	06-10-2011
		US 2013203762 A1	08-08-2013
		WO 2010040765 A1	15-04-2010
		ZA 201103273 B	25-07-2012
US 7235256 B2	26-06-2007	AT 306197 T	15-10-2005
		AU 781180 B2	12-05-2005
		BR 0009131 A	12-03-2002
		DE 60023122 T2	13-07-2006
		DK 1162890 T3	27-02-2006
		EP 1162890 A1	19-12-2001
		ES 2251361 T3	01-05-2006
		NZ 514896 A	28-11-2003
		US 6890550 B1	10-05-2005
		US 2005147695 A1	07-07-2005
		WO 0056167 A1	28-09-2000

10

20

30

40

50

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,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,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

フランス国, 3 3 5 0 0 リブルヌ, アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエール, 1 0, セヴァ サ
ンテ アニマレ内

(72)発明者 イサカ, ナオミ

フランス国, 3 3 5 0 0 リブルヌ, アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエール, 1 0, セヴァ サ
ンテ アニマレ内

(72)発明者 パーティム, ティエリー

フランス国, 3 3 5 0 0 リブルヌ, アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエール, 1 0, セヴァ サ
ンテ アニマレ内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA66 NA14 ZA51 ZC21 ZC61