

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7624999号
(P7624999)

(45)発行日 令和7年1月31日(2025.1.31)

(24)登録日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/48

A 6 1 P 15/14 (2006.01)

A 6 1 P 15/14

請求項の数 13 (全16頁)

(21)出願番号	特願2022-544228(P2022-544228)	(73)特許権者	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
(65)公表番号	特表2023-511147(P2023-511147 A)		C E V A S A N T E A N I M A L E
(43)公表日	令和5年3月16日(2023.3.16)		フランス国 エフ - 3 3 5 0 0 リブルヌ
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/051766		アヴェニュー・デ・ラ・パラスティエール 1 0
(87)国際公開番号	WO2021/151897	(74)代理人	100079108
(87)国際公開日	令和3年8月5日(2021.8.5)		弁理士 稲葉 良幸
審査請求日	令和6年1月24日(2024.1.24)	(74)代理人	100109346
(31)優先権主張番号	20305066.1		弁理士 大貫 敏史
(32)優先日	令和2年1月27日(2020.1.27)	(74)代理人	100117189
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 江口 昭彦
		(74)代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦
		(72)発明者	パーティム, ティエリー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乳房内投与によって使用される反芻動物のための獣医学抗プロラクチン組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乳用反芻動物の乳生産を低減するための獣医学組成物であって、前記組成物が、カベルゴリンを含み、乳房内経路によって前記乳用反芻動物に投与される、獣医学組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、乾乳期の実施時に投与される、請求項 1 に記載の獣医学組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、最後の搾乳後のドライオフ時に、または前記最後の搾乳後の最初の 5 時間、最初の 4 時間もしくは最初の 2 時間以内のドライオフ時に、投与される、請求項 1 に記載の獣医学組成物。

【請求項 4】

カベルゴリンの治療用量が、1 ~ 5 0 μ g / k g、5 ~ 5 0 μ g / k g、約 5 ~ 1 1 μ g / k g、または約 6 ~ 9 μ g / k gである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の獣医学組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、注入、移植、注射、またはそれらの組み合わせを介した前記組成物の導入によって、前記乳房の 1 つ以上の 4 分割 (q u a r t e r) に投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の獣医学組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、前記反芻動物の前記乳房の 4 分割すべてに投与される、請求項 1 ~ 5 の

いずれか一項に記載の獣医学組成物。

【請求項 7】

乳房内投与されるカベルゴリンの量が、乳用反芻動物当たり、 $0.25 \sim 7 \text{ mg}$ 、 $0.3 \sim 6 \text{ mg}$ 、または $1 \sim 6 \text{ mg}$ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の獣医学組成物。

【請求項 8】

乳房内投与されるカベルゴリンの前記量が、乳牛当たり、 $2 \sim 7 \text{ mg}$ 、 $3 \sim 6 \text{ mg}$ 、または $5 \sim 6 \text{ mg}$ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の獣医学組成物。

【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ことを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の獣医学組成物。

10

【請求項 10】

前記反芻動物が、乳生産反芻哺乳動物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の獣医学組成物。

【請求項 11】

前記乳生産反芻哺乳動物は、乳牛、ヒツジ、またはヤギである、請求項 10 に記載の獣医学組成物。

【請求項 12】

乳用反芻動物の乳生産を低減するためのキットであって、前記キットが、反芻動物への乳房内投与のための、有効治療量のカベルゴリンを含む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、キット。

20

【請求項 13】

乳房内経路によるカベルゴリン組成物の投与を可能にする手段、ならびに / または前記獣医学組成物の投与のモードおよび時間に関連する指示も含む、請求項 12 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、獣医学組成物、および特に乾乳期の開始（すなわち、突然の搾乳停止）時に、より効率的で安全な方法に従って乳用反芻動物における乳生産を低減するための方法に関する。それは、ドライオフ時、すなわち、最後の搾乳後に、乳房内（IMM）経路によって当該組成物を投与することからなる。

30

【0002】

乳用反芻動物では、泌乳は、一般的に $5 \sim 20$ 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、乳を生産しない。「乾乳期」として知られる、搾乳の停止と、一般的に分娩（parturition）（またはウシに関しては分娩（calving））時である、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、 $45 \sim 70$ 日）で設定されている。

40

【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、反芻動物において多数の生理学的混乱およびストレスを引き起こす。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乳用反芻動物における代謝をもたらす。泌乳から非泌乳状態への移行は、乳牛のホメオスタシスの一次的な混乱の結果を促進する。

【0004】

乾乳期中、より具体的には、ドライオフ後の最初の 24 時間以内に、乳腺における乳合成は、特に高レベルの乳生産を有する泌乳反芻動物で継続する。結果として、これらの最

50

初の24時間中、血液から母乳へのカルシウム移動の必要性が持続する。加えて、乾乳期の実施では、飼育農家は、飼料を減少させることが非常に多く、これはカルシウム供給および血液循環におけるそのレベルをさらに減少させる。さらに、抗プロラクチン産物は、ドライオフを助けるために、一般に筋肉内（IM）として非経口経路によって投与される場合、食餌から得られるカルシウムの腸内吸収を減少させる既知の効果も有する。これはすべて、泌乳ドライオフ時の低カルシウム血症のリスクを増加させるのに寄与する。

【0005】

ドライオフ時に、最後の搾乳後に筋肉内経路によって獣医学組成物を受ける一部の乳牛は、よって、処置投与後24時間以内に低カルシウム血症を経験し得る。場合によっては、低カルシウム血症は、獣医師によって与えられる適切な療法を必要とするウシの横臥を引き起こし得る。乳牛が低カルシウム血症を経験しているかを知る方法は、最後の搾乳後の最初の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。8.8 mg/dl (2.2 mmol/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。この後者の状態はまた、ウシの健康に有害であるとみなされ、これはウシの異なる代謝障害の結果をさらに促進し得る。

【0006】

一方で、乳腺が、乳蓄積およびうっ滞による過度の乳房緊満（udder engorgement）なしに、その乳合成を迅速に停止するように、乳生産を効率的に低減する処置の必要性がある。これは、乳牛の健康への悪影響から予防するのに役立つであろう。実際、より少ない乳房緊満は、乳牛における新たな乳房内感染症の高リスク因子である乳汁漏出の低減と関連している。ドライオフ後の日中にウシの痛みおよび不快感も低減する。最後に、次の泌乳のための乳腺の健康および再生のための重要な生理学的プロセスである、乾乳期中の乳腺退縮を促進する。

【0007】

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処置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を停止するために処方される。本出願人の名前でのWO2010/040765は、特に筋肉内投与によって、泌乳ドライオフを促進し、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筋肉内投与は、以前のセクションで説明される理由のため、乳牛において、特にドライオフ後の投与後の最初の24時間中に、低カルシウム血症を誘発する可能性があり得る。

【0008】

本出願人はここで、驚くべきことに、ドライオフが実施されるとき、カベルゴリンを含む獣医学組成物の乳房内経路を介した反芻動物への投与が、乳生産をより効率的に低減することができることを発見した。

【0009】

驚くべきことに、本発明による獣医学組成物の乳房内投与は、反芻動物におけるカベルゴリンのバイオアベイラビリティを向上させ、それによって乳生産の低減および/または乳房緊満の低減の観点からより満足のいく有効性結果を可能にする。加えて、驚くべきことに、カベルゴリンの乳房内投与は、筋肉内経路によって使用されるカベルゴリンと比較して、特に搾乳停止後の最初の24時間以内に、低カルシウム血症の予防および/または低減を可能にすることも見出されている。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、乳用反芻動物の泌乳または乳生産を低減する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、好ましくは乾乳期の実施時、すなわち、ドライオフ時に、乳用反芻動物に乳房内経路を介して投与される。

【0011】

10

20

30

40

50

本発明によれば、当該組成物は、乳用反芻動物における乳生産の低減を誘発するために、好ましくは乳用反芻動物の乾乳期の実施時に、有効治療量で乳房内経路によって投与される。

【0012】

組成物は、乳房内経路によって単一処置および／または反復処置で、好ましくは単一処置で乳用反芻動物に投与される。

【0013】

本発明による獣医学組成物の乳房内投与は、さらに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。

【0014】

本発明はまた、上記で定義された獣医学組成物、および任意にカベルゴリンの乳房内投与のための手段を含む、乳用反芻動物の乳生産を低減するためのキットに関する。

【0015】

一態様では、乳用反芻動物の乳生産を低減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、乳房内経路によって、好ましくは乾乳期の実施時に、乳用反芻動物に投与される。

【0016】

別の態様では、乳用反芻動物の乳生産を低減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、乳房内経路によって、好ましくは乾乳期の実施時に、当該反芻動物に治療有効量で投与される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】：D2～D9の朝の搾乳時の乳生産(L) - D4夕方の搾乳時のカベルゴリン処置(矢印)。群の平均。

【図2】：処置日D0～処置後D9の乳頭間周囲(cm)。群当たりの平均(対照：上部曲線、処置されたウシ：下部曲線)

【図3】：処置日D0～処置後D9(+216h)のデルタ乳頭間周囲(ITP)(cm)。群当たりの平均(対照：上部曲線、処置されたウシ：下部曲線)

【図4】：カベルゴリンの乳房内投与の平均およびsd血漿濃度(pg/mL) - 時間(時間)プロファイル

【図5】：カベルゴリンの筋肉内投与の平均およびsd血漿濃度(pg/mL) - 時間(時間)プロファイル(比較試験)

【図6A - 6B】：平均(sd)血中Ca濃度(mmol/L)(グラフA：対照「ctrl」ウシ対カベルゴリンIMM処置された「cab IMM」ウシ)、および時間(時間)に関してベースライン(0h)処置前に対する差(グラフB：対照「ctrl」ウシ対カベルゴリンIMM処置された「cab IMM」ウシ)。

【図7】異なる試験間での、時間に応じた平均血中Ca濃度の比較：IMM試験(上部曲線)およびIM試験(IM試験1および2という、2つの下部曲線)。

【発明を実施するための形態】

【0018】

「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、56～70日続く。

【0019】

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。

【0020】

本発明は、乳生産を低減する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、好ましくは乾乳期の実施時に、乳用反芻動物に乳房内経路を介して投与される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、乳生産を低減する使用のための、好ましくは乾乳期の実施時に、単一処置および／または反復処置で乳房内経路を介して投与されるカベルゴリンを含む獣医学組成物に関する。

【 0 0 2 2 】

本発明に従って使用される組成物はまた、乳生産を低減し、反芻動物における乳腺退縮を誘発し、それによって乳房内感染または炎症を回避することを可能にする。

【 0 0 2 3 】

また、興味深いことには、本発明の組成物のそのような乳房内投与は、反芻動物におけるカベルゴリンのバイオアベイラビリティを向上させることを可能にし、筋肉内投与と比較される場合、同様の結果および／もしくは有効性を得ながら、より低い用量のカベルゴリンの投与を可能にするか、またはより高い結果および／もしくは有効性を得ながら、筋肉内投与によるカベルゴリンの用量と同様の用量のカベルゴリンの投与を可能にする。

10

【 0 0 2 4 】

さらに、本発明者らは、驚くべきことに、乳房内経路を介して投与されるカベルゴリンを含む獣医学組成物が、乾乳期中、特に搾乳停止後の最初の 24 時間以内に、IM 経路によって投与される場合のカベルゴリンと比較して、反芻動物における低カルシウム血症を予防または低減することも可能にすることに気づいた。

【 0 0 2 5 】

当該組成物が、乾乳期の実施時に反芻動物に乳房内投与される場合、それらは、任意の特定の食餌なしでも、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 DCAD を提供するためにこれらの食餌のバランスをとること）なしでも、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。よって、本発明に従って使用される組成物は、特にドライオフ後の最初の 24 時間以内、すなわち、IM 経路によってカベルゴリンを使用するときに低カルシウム血症を発症するリスクが高い場合、低カルシウム血症から予防するか、または低カルシウム血症を発症するリスクを減少させる。

20

【 0 0 2 6 】

本発明はまた、好ましくは乾乳期の実施時に、獣医学組成物の有効な治療レジメンに従った乳房内投与を含む、乳用反芻動物の乳生産を低減する方法に関する。

30

【 0 0 2 7 】

好ましくは、当該獣医学組成物は、乳牛に投与される。

【 0 0 2 8 】

本発明による使用のための獣医学組成物は、より具体的には、最後の搾乳後の、ドライオフ時に、乳房内投与される。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、より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）以内に乳房内投与される。

【 0 0 2 9 】

40

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、実施するのが簡単であり、乳房緊満を誘発することなく、乳腺における乳生産の迅速な停止を可能にするため、農家にとって魅力的である。それらはまた、カベルゴリンが IM 経路によって使用される場合と比較して、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る。本発明の処置は、群集管理の簡素化、および泌乳が再開されたときの疾患処置コストの点で節約をもたらす。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。

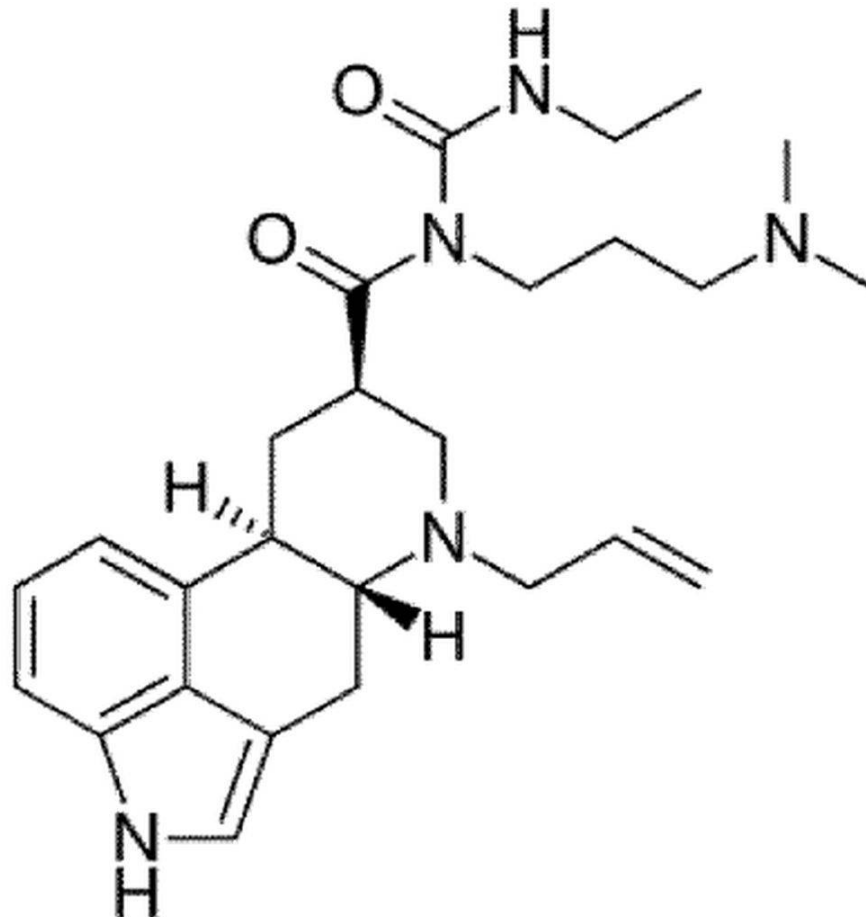
【 0 0 3 0 】

カベルゴリンは、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

50

サミドであり、D₂ドーパミン受容体の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。

【化1】



【0031】

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る。これらのカベルゴリン系組成物、Dostinex（登録商標）またはGalastop（登録商標）のいずれも、乳房内経路によって投与されない。

【0032】

本発明に従って投与されるカベルゴリンの有効量または治療用量は、処置される反芻動物に従っ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、1～50 μg/kg、または5～50 μg/kg、好ましくは約5～11 μg/kg、より好ましくは約6～9 μg/kgである。

【0033】

より好ましくは、乳房内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。

【0034】

より好ましくは、乳房内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3～6mg、より具体的には5～6mgである。

【0035】

特定の実施形態によれば、乳房内投与されるカベルゴリンの量は、乳用反芻動物当たり、好ましくは乳牛当たり、2～4mg、好ましくは3～3.5mg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。本発明による組成物は、好ましくは乳牛、ヒツジ、およびヤギ、より好ましくは乳牛などの、乳生産(または乳用)反芻哺乳動物に投与される。

【0037】

有利には、本発明の獣医用組成物は、反芻動物の乳腺内炎症および乳腺内感染症(乳腺炎など)を処置および/または予防するための標準的な処置と関連して投与することができる。乳腺炎の標準ケアまたは予防的組成物の例は、乳房のための局所消毒剤、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、または乳頭シーラントである。

【0038】

前述したように、低カルシウム血症は、通常、泌乳が再開される、分娩時の前後に発生する一時的な血中カルシウム欠乏によって引き起こされるが、別の期間に、特にIM経路によるカベルゴリンの投与後の乳生産反芻動物のドライオフ後、最初の48時間以内に、より頻繁には最初の24時間以内に発症し得る。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、2.1mmol/L、好ましくは2.2mmol/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処置を指す。

【0039】

獣医学組成物は、乳房内経路によって投与される。この目的で、獣医学組成物は、注入、移植、注射、またはそれらの組み合わせを介した組成物の導入によって、乳腺の1つ以上の4分割(quarter)に投与される。投与は、一般に、乳房内注入によって乳頭管を介して実施される。移植は、固体、ペースト、ゲル、または懸濁液の形態であり得る。本明細書に記載される注入または注射は、ボーラス注射または連続注入によって行うことができる。注射のための製剤は、単位剤形で、例えば、アンプルで、または任意に、添加された防腐剤を含む多用量容器で提示され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルションであり得る。

【0040】

好ましくは、組成物は、反芻動物の乳腺の4分割の1つ以上、好ましくはすべてに投与される。例えば、乳牛では、それは、乳房の1、2、3、または4つの4分割、好ましくは4つの4分割すべてに投与される。

【0041】

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または固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。

【0042】

また、本発明による組成物は、製剤のタイプに従って、溶媒、流動促進剤、潤滑剤、およびラクトース、セルロース、またはデンプンなどの適切な質量の任意の賦形剤を含むことができる。ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、L-ロイシン、または、例えば、グリセロールトリベヘネート(glyceroltribehenate)を潤滑剤として使用することができる。崩壊剤として、カルボキシメチルアミドンナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、または架橋ポリビニルピロリドンを使用することができる。滑剤として、純粋なシリカまたはコロイド状二酸化ケイ素を使用することができる。固体経口形態は、コーティングで覆われた錠剤の形態であり得る。

【0043】

注射可能な調製物は、上述のような有効治療量の少なくとも1つの抗プロラクチン化合物を、溶媒、pH調節剤、緩衝剤、懸濁剤、可溶化剤、安定剤、等張剤、および/または

10

20

30

40

50

防腐剤と混合することによって、ならびに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調製される。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M y g l i o l（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、キサントガム、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。

【0044】

本発明はさらに、獣医学使用のための、より具体的には乳用反芻動物の乳生産を低減するためのキットに関する。本発明によるキットは、反芻動物への乳房内投与のための、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。キットは、乳房内経路による組成物の投与を可能にする手段、ならびに / または獣医学組成物の投与のモードおよび時間に関連する指示も含むことができる。

【0045】

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。

【0046】

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。

【実施例】

【0047】

実施例1：乳牛の乳生産に対する乳房内（IMM）経路によるカベルゴリン効果（搾乳継続文脈）

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、V e l a c t i s（商標）（カベルゴリン1.12 mg / mL）と呼ばれる製品に対応する。

【0048】

5頭のプリムホルスタイン泌乳牛が、試験に含まれ、以下の特徴を有した。

- 複産：産次数2 ~ 4
- 1日乳量（L）：17.4 + / - 2.8
- 搾乳日数（d）：251 + / - 51
- 体重（kg）：686 + / - 29

【0049】

カベルゴリンを上記のように油性溶液として投与し、乳房内カニューレを乳頭管に挿入し、溶液を含有するシリンジの先端に取り付けた。10 mLの体積を、各4分割の乳房槽（udder c i s t e r n）に直接堆積させた。V e l a c t i s（商標）（カベルゴリン1.12 mg / mL）を、その賦形剤で、投与直前に、試験用量に従って希釈した。

【0050】

ウシは、1日2回、朝および夕方、それぞれ午前7時頃および午後5時頃に搾乳した。

【0051】

乳生産（朝の搾乳）を、処置前（ベースライン）および処置後の日数中に測定した。D0の試験では、3 / 5頭のウシを賦形剤のみで処理し、賦形剤が乳生産に影響を及ぼさないことを示した。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

5頭のウシを、夕方の搾乳（D4）後、すなわち、搾乳の終了後15～20分で、体重kgに応じて表される場合、約7.5μg/kgに対応する、4分割の4つすべて（総用量5.4mg/ウシ）で1.34mg/4分割の用量で処置した。

【 0 0 5 3 】

5頭のウシはすべて、翌朝の搾乳（D5）で平均マイナス6Lの乳生産の急激な低下を示し、乳生産ベースライン値（D2～D4）と比較して、-54%（sd=10、最小-38%、最大-62%）の平均減少を表した。次いで、乳生産は、その後の数日にわたって徐々に増加し（ベースラインの約-15%、処置の3日後）、図1を参照されたい。

【 0 0 5 4 】

IMM経路によってこれらの結果は、以前に実施された別の試験から得られたIM（筋肉内）経路によって得られた結果と比較して遜色がなかった。この以前の試験では、乳生産低減に対するカベルゴリンの用量-効果関係を確立するために、異なるIM用量を試験した。得られた結果は以下である：

【表1】

表1（比較結果）

試験（Velactis（商標）、IM経路油性溶液1.12mg/mL）

試験される用量(μg/kg) (N/群=6)	乳生産低減(%) 平均(sd)[最小、最大]
0	-4(6)[+2,-16]
1.33	-19(36)[+26,-77]
4	-35(31)[+2,-83]
12	-53(34)[+9,-87]

【 0 0 5 5 】

7.5μg/kgのIM用量での、用量-効果関係の外挿は、-43%の乳生産低減に対する予測される効果をもたらした。この結果は、陰性対照ウシに対して処置されたウシについて乳生産の減少が約-40%であることが見出された別の試験（フィールド制御試験、n=106）によって確認された。

【 0 0 5 6 】

よって、4分割の4つすべてにおいて1.34mg/4分割の用量でIMM経路によって投与されるカベルゴリンは、Velactis（商標）の登録用量であるIM経路によって投与される5.6mg/ウシ（すなわち、約75μg/kg）の同様の総用量と比較して、乳生産低減に対してより良好な効果を示すと結論付けられる。このより良好な効果は、より高いIM用量のカベルゴリン（12μg/kg）で観察された効果と同様であった。しかしながら、IM経路によるこの高用量（12μg/kg）は、反芻動物では実際には使用されない。この結論は、以下に詳述される試験で得られる薬物動態結果によっても支持され、全身カベルゴリン曝露に関連する乳生産低減に対する効果比例性を示す（実施例2.2を参照されたい）。さらに、IMM経路によって得られる乳生産低減は、sd、最小、および最大値がIM経路でのものと比較してあまり分散していないため、より信頼性および再現性があるように見えた。

【 0 0 5 7 】

実施例2. IMM経路によるカベルゴリンの薬物動態、および乳牛におけるドライオフ時の乳房緊満および血中カルシウム濃度に対する効果。

この試験には、10頭の泌乳牛（9頭のプリムホルスタインおよび1頭のブラウンスイス）を含めた。ウシを次の2つの群に割り当てた。

- 陰性対照群（n = 5）：D0ドライオフでの処置なし
- 試験群（n = 5）：最後の搾乳後の、D0ドライオフでのカベルゴリンIMM処置（4分割の4つすべてにおいて1.34mg/4分割 - 実施例1と同じモダリティ）

【表2】

動物の特徴は以下であった。	対照	カベルゴリン	
-複産	産次数 3~5	産次数 2~3	
-1日乳量(L):	17.2+/-1.3	17.6+/-2.1	10
-搾乳日数(d):	242+/-47	229+/-38	
-体重(kg):	728+/-31	689+/-69	

【0058】

D0ドライオフ前および後の3週間以内に飼料制限を設けなかった。動物は、試験全体を通して水および乾草への自由なアクセスを有した。各ウシに、7kg/日の泌乳牛用の抗生物質を含まない濃縮飼料をD0ドライオフまで与えた。ドライオフ後、各ウシに、7kg/日の育成牛用の抗生物質を含まない濃縮物を与えた。濃縮物の組成を以下に示す：

【表3】

表2			
飼料名	泌乳牛用 Rumis L Pak(EVIALIS(登録商標))濃縮飼料	育成牛用 Patural Argent(EVIALIS(登録商標))濃縮飼料	
粗タンパク質	18.0%	18.0%	
粗セルロース	13.3%	13.0%	
粗灰分	5.9%	7.0%	30
粗脂肪	4.5%	3.0%	
ナトリウム	0.30%	0.28%	
カルシウム	0.7%	1.0%	
リン	0.65%	0.5%	
乳飼料単位(UFL)	0.95	0.90	

【0059】

D0ドライオフで、突然の搾乳停止を行った。40

【0060】

乳頭間周囲（ITP）を、乳房体積および緊満の代用物（proxy）とみなし、処置前、搾乳前および後の両方、次いで処置後均一に処置後9日まで測定した。

【0061】

血液を収集し、カベルゴリンおよびカルシウム濃度を、異なる時点：処置前ならびにカベルゴリンに関しては処置後6日までおよびカルシウムに関しては処置後3日までで評価した。

【0062】

2.1 ITPに対する効果（乳房緊満）：

処置されたウシのITPは、処置後の最初の48時間中は対照よりも少なく増加し、図50

2 に示されるように、ドライオフ後のフォローアップ中は常に対照よりも低かった。

【 0 0 6 3 】

結果はまた、ITP の差 (Δ ITP) として表される、すなわち、ドライオフ後の各時点での ITP 値から D0 の搾乳後の ITP 値を差し引くことによって計算される場合、実証的であり、図 3 に例示される通りである。

【 0 0 6 4 】

IMM 経路によって得られるこれらのデルタ ITP 結果は、IM 経路によるものと同じ有効性の範囲内にあるか、またはある程度より良好である。

【 0 0 6 5 】

同じ総用量での、IM 経路による、同様の実験条件下での別の試験では、得られたデルタ ITP 結果を、以下のように IMM 結果と比較することができる：

10

【表 4】

表 3

群		処置前搾乳前/後での平均 Δ ITP	処置後+24h での平均 Δ ITP
IMM 試験	カベルゴリン (n=5)	13.1cm	8.3cm
	対照(n=5)	12.7cm	14.8cm
IM 試験	カベルゴリン (n=130)	10.7cm	9.2cm
	対照(n=133)	11.4cm	15.7cm

20

【 0 0 6 6 】

2 . 2 カベルゴリン血中濃度

30

5 . 4 m g / 乳房のカベルゴリンの乳房内 (IMM) 投与後、カベルゴリンの平均および s d 血漿濃度 - 時間プロファイルは、図 4 に示される通りであった。

【 0 0 6 7 】

比較試験では、等価用量 (5 . 6 m g / ウシ) で筋肉内経路によって投与されるカベルゴリン (V e l a c t i s (商標)、1 . 1 2 m g / m l) は、図 5 に示される血漿濃度時間プロファイルを示した (比較試験)。

【 0 0 6 8 】

両方の試験からの薬物動態パラメータを以下の表で比較する：

40

50

【表 5】

表 4

PK パラメータ平均(sd)	IMM 経路(n=5)(sd)	IM 経路(n=6)(sd)
Cmax(pg/ml)	144(33)	150(22)
Tmax(h)	8.4(8.8)	3.0(0)
AUCo-inf(pg*h/ml)	4746(1423)	2488(257)
MRT(h)	36.3(7.1)	22.7(3.6)

10

AUCo-inf : ゼロから無限大までの血漿薬物濃度対時間曲線下面積、

Cmax : 薬物の観察された最大濃度

Tmax : Cmax が観察される時間

MRT : 血漿コンパートメント中の薬物の平均滞留時間

Sd : 標準偏差

【0069】

5.4mg/ウシ(約7.5μg/kg)の等価用量では、約1.9のAUC_{IMM}経路/AUC_{IM}経路の比によって評価されるように、血中カベルゴリンバイオアベイラビリティは、IM経路によるものよりもIMM経路によるものが高いと結論付けることができる。

20

【0070】

興味深いことに、実施例1に記載されるように、用量-効果試験では、AUCo-infは、以下であった。

【表 6】

表 5 (比較)

(Velactis (商標)、IM経路油性溶液1.12mg/mL) :

試験される用量(μg/kg) (N/群=6)	AUCo-inf(pg*h/ml) 平均(sd)
0	/
1.33	243(83)
4	1095(422)
12	4999(967)

30

40

【0071】

これらのPK結果は、ともにカベルゴリン用量(1.33~12μg/kgの範囲)とそれらのAUCとの間の、および結果としてAUCと乳生産低減に対するカベルゴリン効果との間の良好な線形比例性を示した。それはまた、IMM経路による7~8μg/kgでの用量曝露が、IM経路による12μg/kgでの用量曝露と等しいことを示し、7~8μg/kgのIM経路と比較して良好な観察された効果を説明した。

【0072】

IMM経路は、非経口経路(IM)と比較してカベルゴリン有効性を向上させる方法であると結論付けられる。

50

【 0 0 7 3 】

2 . 3 血中カルシウム濃度

対照ウシ（すなわち、カベルゴリン処置なし、動物の特徴、実施例 2 を参照されたい）と比較して、カベルゴリン I M M 経路によって処置されたウシは、血中カルシウム濃度のわずかな減少（平均値で -0.2 mmol/L ）を示し、+ 6 時間時点のみで制限された。前（+ 3 h）および後（+ 12 h、+ 24 h以降）の時点で減少は観察されなかった。

【 0 0 7 4 】

図 6 は、両群における血中カルシウム濃度の時間発展を示す。これらの結果は、同じ総投与量（ 5.6 mg/ウシ ）での I M 経路カベルゴリン処置後の血中カルシウム濃度と比較して驚くべきものであり、I M M 経路以外にも、上記で説明される I M 経路よりも高い全身曝露を示した（例えば、2 . 2）。

10

【 0 0 7 5 】

I M 経路による 5.6 mg/ウシ のカベルゴリンの用量を用いて以前に実施された試験から、より重要な血中カルシウムの減少が時間および程度において観察された。当該試験は、陰性対照群に対する比較で実施され、血中カルシウム減少が監視され、十分に同定された。カルシウム減少は、処置後 2 ~ 3 時間ほどで、最大 6 ~ 12 時間観察され、24 時間後に正常に戻った。

【 0 0 7 6 】

図 7 は、上記で詳述された I M M 試験（上部曲線）と I M 試験（図 7 の凡例では I M 試験 1 および 2 と名付けられた、2 つの下部曲線）との間の時間に応じた処置前ベースライン値に対する平均血中カルシウムの差を示す。

20

【 0 0 7 7 】

実施例 2 の試験では、I M 試験 1 および 2 と比較される場合、食餌によって供給されるカルシウムの量が少ないにもかかわらず、血中カルシウム濃度があまり減少しないことに関する利点が得られたことに留意することが重要である。これらの最後の 2 つの I M 試験では、 150 g のカルシウム / 日 / ウシを完全または部分混合飼料を通して提供したが、実施例 2 の I M M 試験では、 50 g のみのカルシウムを濃縮物（ 0.7% の Ca で 7 kg/日/ウシ ）を介して提供し、残りの部分は乾草を介して自由に与えた。乾草によって提供された Ca の正確な量は不明であったが、以下の理由で、確かに 2 つの I M 試験よりも少なかった。

30

i) 乾草中のカルシウムの含有量は、一般に濃縮物よりも低く、通常は約 0.3% である。

ii) 実際の乾草乾物摂取量は、実施例 2 に含まれるウシについて約 $13 \sim 15 \text{ kg}$ と推定され得る。

【 0 0 7 8 】

提供されるカルシウムの量は、実施例 2 では約 100 g/d/ウシ と概算され得るので、2 つの I M 試験（図 7 における I M 試験 1 および 2 という、2 つの下部曲線）のように明らかに 150 g のカルシウムよりも少ない。

【 0 0 7 9 】

I M M 経路によるカベルゴリン使用は、同じ投与量での I M 経路と比較して、さらには食餌で提供するあまりストリンジェントではないカルシウム推奨の文脈において、乳牛におけるカルシウムホメオスタシスをあまり妨げないという驚くべき能力を有する。

40

【 0 0 8 0 】

したがって、I M M 経路によるカベルゴリン使用は、カベルゴリン処置に関連する任意の低カルシウム血症によるウシ横臥のリスクに関してより良好な安全性プロファイルを有し、一方、乳牛のドライオフについて（投与に選択された I M M 用量に従って）I M 経路と比較して同じかまたはより良好な有効性を維持する。

【 0 0 8 1 】

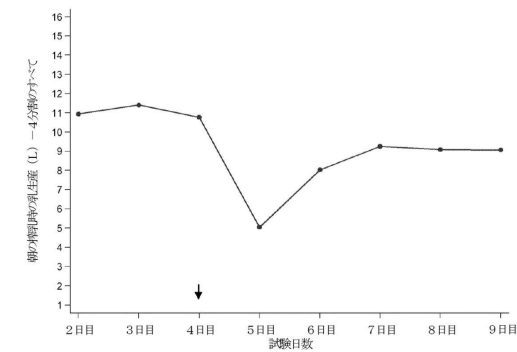
結論として、I M M 経路は、この適応症の既知の I M 経路と比較して、乳牛におけるドライオフのためのカベルゴリンの安全性および有効性を改善する方法である。I M M カベ

50

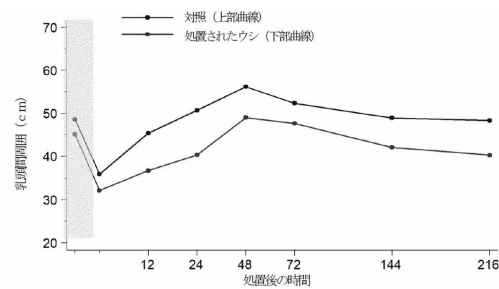
ルゴリン投与は、I M経路よりも効率的に乳生産を低減することを可能にし、これはより高い血中カベルゴリンバイオアベイラビリティによって説明される。I M Mカベルゴリン投与はまた、乾乳期中、より具体的には、ドライオフのすぐ後（特に、最後の搾乳後の最初の24時間以内）に、反芻動物を低カルシウム血症から予防することを可能にする。

【図面】

【図 1】

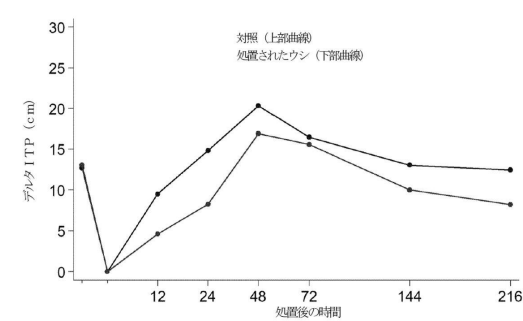


【図 2】

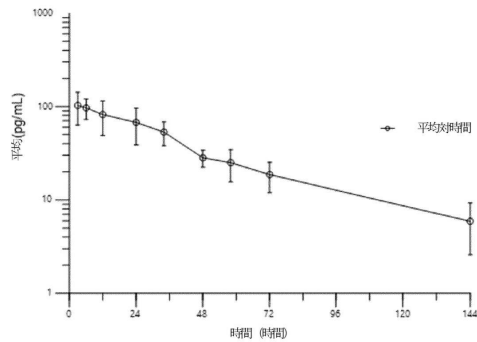


10

【図 3】



【図 4】



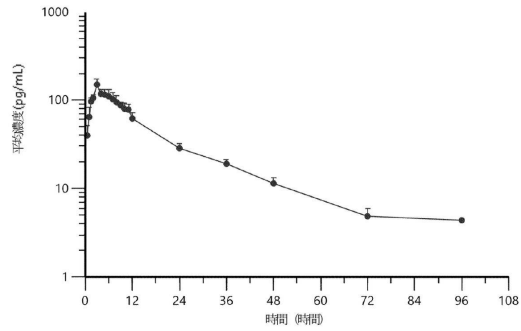
20

30

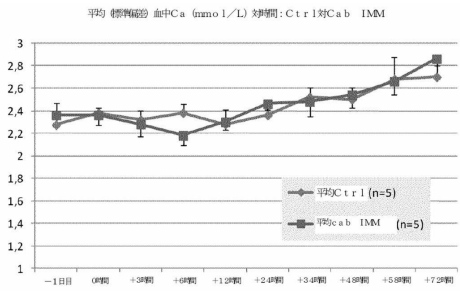
40

50

【図 5】

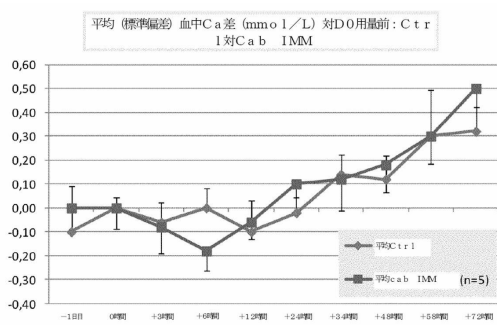


【図 6 A】

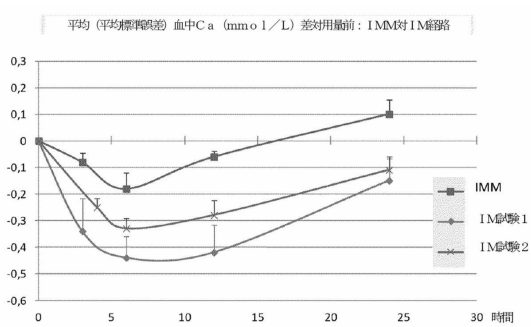


10

【図 6 B】



【図 7】



20

30

40

50

フロントページの続き

フランス国，３３５００ リブルヌ，アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエール，１０，セヴァ サンテ アニマレ内

(72)発明者 ドフランドル，オードリー

フランス国，３３５００ リブルヌ，アヴェニュー・デ・ラ・バラスティエール，１０，セヴァ サンテ アニマレ内

審査官 愛清 哲

(56)参考文献 特表２０１２－５０５１７８（ＪＰ，Ａ）

米国特許出願公開第２０１９／０３５８１５４（ＵＳ，Ａ１）

米国特許出願公開第２０１４／００２４６７０（ＵＳ，Ａ１）

M BOUTINAUD; ET AL, CABERGOLINE INHIBITS PROLACTIN SECRETION AND ACCELERATES INVOLUTION IN DAIRY COWS AFTER DRY-OFF, JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, 2015年, VOL:99, NR:7, PAGE(S):5707 - 5718, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-10782>

P LACASSE; ET AL, REVIEW: INHIBITION OF PROLACTIN AS A MANAGEMENT TOOL IN DAIRY HUSBANDRY, ANIMAL, 英国, 2019年07月, VOL:13, NR:S1, PAGE(S):S35 - S41, <http://dx.doi.org/10.1017/S1751731118003312>

乳房炎の化学療法 XI. 乳房に注入する薬物の浸透拡散について, 日獣会誌, 1957年, 10, pp.129-133

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 5 / 0 0 - 1 5 / 1 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)