

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6779618号  
(P6779618)

(45) 発行日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/437	(2006.01)
A 2 3 K 20/116	(2016.01)
A 2 3 K 50/20	(2016.01)
A 2 3 K 50/40	(2016.01)
A 6 1 K 9/08	(2006.01)
A 6 1 K	31/437
A 2 3 K	20/116
A 2 3 K	50/20
A 2 3 K	50/40
A 6 1 K	9/08

請求項の数 17 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-534747 (P2015-534747)	(73) 特許権者	515084867 アラタナ セラピューティクス、 インコ ーポレイテッド アメリカ合衆国 66211 カンザス州 リーウッド トマホーク クリーク パ ーク ウェイ 11400 スイート 3 40
(86) (22) 出願日	平成25年9月27日 (2013.9.27)	(74) 代理人	100079049 弁理士 中島 淳
(65) 公表番号	特表2016-500660 (P2016-500660A)	(74) 代理人	100084995 弁理士 加藤 和詳
(43) 公表日	平成28年1月14日 (2016.1.14)	(72) 発明者	ゾラース、 ビル アメリカ合衆国 カンザス州 66103 カンザス シティ オレイサ ブルバ ード 1901
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/062227		
(87) 國際公開番号	W02014/052780		
(87) 國際公開日	平成26年4月3日 (2014.4.3)		
審査請求日	平成28年9月23日 (2016.9.23)		
審判番号	不服2018-3349 (P2018-3349/J1)		
審判請求日	平成30年3月7日 (2018.3.7)		
(31) 優先権主張番号	61/706,164		
(32) 優先日	平成24年9月27日 (2012.9.27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】食欲不振制御化合物の組成物および使用方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

治療有効量のカプロモレリン含有組成物をコンパニオンアニマルに経口投与するステップを含み、ここで、前記治療有効量は1日当たり1回投与される前記コンパニオンアニマルの体重1キログラム当たり3.0ミリグラム～4.5ミリグラムのカプロモレリン用量を含み、

前記カプロモレリンは、視床下部の成長ホルモン分泌促進因子受容体(GH-S-R)に結合し、該結合により成長ホルモンの放出とは独立した前記コンパニオンアニマルにおける空腹が刺激され、

投与6日目の投与後における前記コンパニオンアニマルの摂餌量の、初回投与から2日前における前記コンパニオンアニマルの摂餌量に対する比(%)が、プラセボ投与群における当該比(%)よりも少なくとも50%高い、

コンパニオンアニマルにおける食欲不振を治療する方法。

## 【請求項2】

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

前記カプロモレリン含有組成物が甘味剤を含み、前記甘味剤が、ソーマチン(Thaumatin)、スクラロース、ネオテーヌ、サッカリンナトリウム、ネオヘスペリジンジ

10

20

ヒドロカルコン、レバウジオシドA、ステビオール配糖体、甘草、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム、スクロース、グルコース、フルクトース、マルトデキストリン、ソルビトール、マルチトール、イソマルト、グリセロール、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、少なくとも2週間の処置期間にわたって投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、少なくとも1ヶ月の処置期間にわたって投与される、請求項4に記載の方法。

10

【請求項6】

前記コンパニオンアニマルがネコ、イヌ、およびウマからなる群から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記カプロモレリン含有組成物が液体経口剤型であり、前記液体経口剤型が、食品に噴霧されるか、またはシリンジを用いて投与される、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

治療有効量のカプロモレリンおよび甘味剤を含み、

前記治療有効量のカプロモレリンが、1日当たり1回投与されるコンパニオンアニマルの体重1キログラム当たり3.0ミリグラム～4.5ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含み、

20

前記甘味剤が、ソーマチン(Thaumatin)、マルトデキストリン、ステビア抽出物レバウジオシドA、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム、スクロース、サッカリンナトリウム、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、

前記カプロモレリンは、視床下部の成長ホルモン分泌促進因子受容体(GH-S-R)に結合し、該結合により成長ホルモンの放出とは独立した前記コンパニオンアニマルにおける空腹が刺激され、

投与6日目の投与後における前記コンパニオンアニマルの摂餌量の、初回投与から2日前における前記コンパニオンアニマルの摂餌量に対する比(%)が、プラセボ投与群における当該比(%)よりも少なくとも50%高い、

30

コンパニオンアニマルにおける食欲不振を治療するための経口医薬組成物。

【請求項9】

前記経口医薬組成物が担体をさらに含む、請求項8に記載の経口医薬組成物。

【請求項10】

乳化剤および増粘剤のうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項8又は9に記載の経口医薬組成物。

【請求項11】

コンパニオンアニマルが体重減少していることを決定するステップ；

40

シリンジを用いて前記コンパニオンアニマルに少なくとも1回用量のカプロモレリン含有経口組成物を経口投与するステップ；ここで、前記用量は1日当たり1回投与される前記コンパニオンアニマルの体重1キログラム当たり3.0ミリグラム～4.5ミリグラムのカプロモレリンを含む、および

前記コンパニオンアニマルにおける1または複数の血漿マーカーまたは指標を評価するステップ

を含み、

前記カプロモレリンは、視床下部の成長ホルモン分泌促進因子受容体(GH-S-R)に結合し、該結合により成長ホルモンの放出とは独立した前記コンパニオンアニマルにおける空腹が刺激され、

50

投与 6 日目の投与後における前記コンパニオンアニマルの摂餌量の、初回投与から 2 日前における前記コンパニオンアニマルの摂餌量に対する比(%)が、プラセボ投与群における当該比(%)よりも少なくとも 50% 高い、

コンパニオンアニマルの体重減少を治療する方法。

【請求項 1 2】

1 または複数の前記指標または血漿マーカーが適切なレベルになるまで前記コンパニオンアニマルに追加用量の前記カプロモレリン含有経口組成物を投与するステップをさらに含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 1 または複数の血漿マーカーの評価が、前記コンパニオンアニマルの血流中の前記血漿マーカーの最小量を決定することを含む、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の方法。 10

【請求項 1 4】

前記コンパニオンアニマルの血流中の前記血漿マーカーの最小量に基づいてカプロモレリンの用量を増加または低減するステップをさらに含む、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記 1 または複数の血漿マーカーまたは指標を評価するステップが、前記カプロモレリン含有経口組成物の投与後の最初の 1 週間以内に少なくとも 1 回なされる、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。 14

【請求項 1 6】

シリングを用いてコンパニオンアニマルにカプロモレリンを含む経口医薬組成物を経口投与するステップ；ここで、前記経口医薬組成物は 1 日当たり 1 回投与される前記コンパニオンアニマルの体重 1 キログラム当たり 3.0 ミリグラム ~ 4.5 ミリグラムのカプロモレリンを含む、および

前記コンパニオンアニマルにおける 1 または複数の血漿マーカーまたは指標を観察することにより前記経口医薬組成物の有効性を決定するステップ  
を含み、

前記カプロモレリンは、視床下部の成長ホルモン分泌促進因子受容体 (GHS-R) に結合し、該結合により成長ホルモンの放出とは独立した前記コンパニオンアニマルにおける空腹が刺激され。 30

投与 6 日目の投与後における前記コンパニオンアニマルの摂餌量の、初回投与から 2 日前における前記コンパニオンアニマルの摂餌量に対する比(%)が、プラセボ投与群における当該比(%)よりも少なくとも 50% 高い、

コンパニオンアニマルにおける食欲不振による体重減少を治療する方法。

【請求項 1 7】

治療有効量のカプロモレリン含有経口組成物をコンパニオンアニマルに経口投与するステップを含み、

前記カプロモレリン含有経口組成物の治療有効量が、1 日当たり 1 回投与される前記コンパニオンアニマルの体重 1 キログラム当たり 3.0 ミリグラム ~ 4.5 ミリグラムのカプロモレリン用量を含み、 40

前記カプロモレリンは、視床下部の成長ホルモン分泌促進因子受容体 (GHS-R) に結合し、該結合により成長ホルモンの放出とは独立した前記コンパニオンアニマルにおける空腹が刺激され、

投与 6 日目の投与後における前記コンパニオンアニマルの摂餌量の、初回投与から 2 日前における前記コンパニオンアニマルの摂餌量に対する比(%)が、プラセボ投与群における当該比(%)よりも少なくとも 50% 高い、

コンパニオンアニマルにおける肝リピドーシスを治療または予防する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

## 関連出願の相互参照

本願は、米国特許法第119(e)条の下、2012年9月27日に出願された米国仮出願第61/706,164号の優先権を主張するものであり、その内容および開示の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

### 【0002】

#### 本発明の分野

本発明は、食欲不振制御化合物および動物の食欲不振を制御するための食欲不振制御化合物の使用方法に関する。特に、本発明は、体重減少、虚弱、および／または消耗を引き起こす食欲不振または他の病気もしくは障害を患う動物において、摂餌量および除脂肪筋肉の成長を潜在的に増大させるための、食欲不振制御化合物の新規な使用に関する。

10

### 【背景技術】

#### 【0003】

ヒト同様、コンパニオンアニマルおよび家畜も、食欲不振および他の障害を患うことがあり、それにより、除脂肪筋肉の減少、身体活動への参加不能、ならびにコンパニオンアニマルおよび飼い主にとって望ましくないその他の結果が生じ得る。例えば、化学療法を受けているコンパニオンアニマル、または癌、心疾患、もしくは慢性腎疾患に罹患しているコンパニオンアニマルは、食欲不振、体重減少、全身虚弱、および／または悪液質を患うことがある。さらに、摂餌量の減少に起因して、これらの動物の食餌のカロリー、ビタミン、ミネラル、タンパク質、および他の必須栄養成分が満たず、食欲不振、体重減少、全身虚弱、および／または悪液質を引き起こす病状または苦痛が少なくとも部分的に悪化し得る。その結果、これらの動物は、除脂肪筋肉の減少、免疫系低下などの全身虚弱を示すことがあり、動物が感染症に罹りやすくなる可能性がある。

20

### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

さらに、摂餌量の全体的増加は動物に有益であり得るが、これらの動物で脂肪組織の沈着が顕著に増加しないことが重要である。したがって、脂肪組織を顕著に増加させずに食欲不振を制御するための組成物およびこの組成物の使用方法を有することが望ましい。今まで、食欲不振、望ましくない体重減少、全身虚弱、消耗、ならびに他の関連する苦痛、合併症、および病気を治療するための動物用活性薬剤成分は認可されていない。したがって、コンパニオンアニマルを含む動物の食欲不振治療用の化合物または治療を有することが望ましい。

30

#### 【0005】

コンパニオンアニマルにおいて除脂肪筋肉量を増加させる化合物を有することも好ましいが、これは特に家畜において望ましい。除脂肪筋肉量の増加はコンパニオンアニマルおよび家畜の健康全般に重要である。これまで、除脂肪筋肉量を増加させながら食欲不振を制御するための化合物は当該技術分野で実現されていない。したがって、除脂肪筋肉量を増加させながら食欲不振を低減することができる化合物が必要である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

本発明は、除脂肪筋肉量を増加させることもできる、食欲不振制御化合物の組成物および使用方法に関する。例えば、食欲不振制御化合物は、好ましくは、カプロモレリン(capromorelin)などのグレリンアゴニストを含み、1または複数のコンパニオンアニマル(例えば、イヌまたはネコ)または家畜(例えば、食物源として用いられる動物)に投与される。グレリンアゴニストを含む組成物は、好ましくは、食欲不振による体重減少を治療するため、または除脂肪筋肉量の増加を促進するための治療有効量で提供される。いくつかの実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、口腔経路または静脈内経路などの種々の異なる経路によりコンパニオンアニマルまたは家畜に投与され、治療中、1日当たり少なくとも1回または2回投与されてもよい。一例として、ある実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、好ましくは、動物の体重1キログラム当たり約0.2～

40

50

6ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む。化合物は、丸剤または液剤であってもよく、不快な味または苦い味を消すために風味付けされていてもよい。さらに、いくつかの実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、化学療法治療に関連する食欲不振を少なくとも部分的に予防、阻害、制御、および／または軽減するために化学療法と組み合わせてコンパニオンアニマルに投与される。別の実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、餌、おやつ(treat)、および／またはチュー(chew)の一部として投与される。例えば、好ましい実施形態では、餌、おやつ、またはチューは、消費者に届く前に製品中にカプロモレリン含有組成物が組み込まれるように製造される。あるいは、カプロモレリン含有組成物は、液剤として製剤化されて、家畜の餌などの動物用食品に噴霧されてもよい。別の実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、コンパニオンアニマルに餌を与える前に、前もって作られた餌、おやつ、またはチューに添加される。

#### 【0007】

具体的には、非ヒト動物において除脂肪筋肉量を増加させる方法が提供される。好ましくは、この方法は、カプロモレリン組成物を非ヒト動物に投与するステップを含む。この方法はまた、好ましくは体重減少を軽減する。カプロモレリン組成物は、好ましくは経口投与される。カプロモレリン組成物の用量は、好ましくはカプロモレリン組成物の治療有効量である。カプロモレリン組成物は、必要に応じて1または複数の矯味剤(flavoring agent)または風味マスキング剤(flavor-masking agent)を含んでもよいが、これは必須ではない。好ましい実施形態では、治療有効量のカプロモレリン組成物により、非ヒト動物または家畜の摂餌量が、食欲不振であるがカプロモレリン組成物を投与されていない動物と比べて、あるいは動物による摂餌がない場合と比べて多くなる。さらに、治療有効量のカプロモレリン組成物は、好ましくは、カプロモレリン組成物を投与されていない動物と比べて、除脂肪筋肉量を増加させる。好ましくは、除脂肪筋肉量は1%～100%増加し、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、および95%などの除脂肪筋肉量の増加が想定される。別の実施形態では、カプロモレリン組成物は、非ヒト動物の体重1キログラム当たり約0.2～6ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む。さらに、組成物中のカプロモレリンの濃度は、動物の体重1キログラム当たりのカプロモレリン量で0.5mg、0.8mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、またはその間の濃度であってもよい。好ましい実施形態では、本発明のカプロモレリン組成物は、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。さらに、いくつかの実施形態では、カプロモレリン組成物は、化学療法に伴う食欲不振を少なくとも部分的に予防、阻害、制御、および／または軽減するための化学療法と組み合わせて非ヒト動物に投与されてもよい。好ましくは、除脂肪筋肉量もまた増加する。

#### 【0008】

本発明は、食欲不振による体重減少が認められる非ヒト動物を治療する方法を提供する。方法は、好ましくは、非ヒト動物が食欲不振により体重減少していることを決定するステップ、および少なくとも1回用量のカプロモレリン含有組成物を非ヒト動物に投与するステップを含む。別の実施形態では、この方法は、指標(例えば、摂餌量、体重、除脂肪筋肉量、インスリン様成長因子のレベル、成長ホルモンのレベル)を観察するステップ、または非ヒト動物からサンプルを得てサンプル中の血漿マーカーの量(例えば、インスリン様成長因子のレベル、成長ホルモンのレベル)を測定するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、カプロモレリン含有組成物の用量は、サンプル中の血漿マーカーの量を考慮して調整されてもよい。別の実施形態では、組成物は、十分な体重を得るまで非ヒト動物に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、血漿マーカーは、インスリン様成長因子1、コルチゾール、カプロモレリン、およびこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つであってもよい。例えば、ある実施形態では、カプロモレリン含有組成物の用量を、サンプル中のインスリン様成長因子1の量を増加させるレベルにまで増加する。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、カプロモレリン含有組成物の用量を、サンプル中のコルチゾールの量がそれに対応して減少するように減少してもよい。別の実施形態では、この方法は、非ヒト動物から血清サンプルを得るステップをさらに含み、必要に応じて、特定の血漿マーカーのレベルまたは特定の血漿マーカーのレベルの経時的变化について、血清サンプルを分析してもよい。

#### 【0009】

本発明はさらに、非ヒト動物の食欲不振を治療するための医薬組成物を提供する。医薬組成物は、好ましくは、治療有効量のカプロモレリンおよび少なくとも1種の担体を含む。必要に応じて、医薬組成物はまた、矯味剤または風味マスキング剤（例えば、甘味剤、塩味料、苦味剤、酸味剤など）のうちの少なくとも1つを含む。さらに、ある実施形態では、医薬組成物は、乳化剤または増粘剤のいずれか、あるいはこれらの組み合わせを含む。例えば、医薬組成物は、好ましくは、約0.01～約10w/v%の乳化剤および/または増粘剤を含み、0.03w/v%、0.2w/v%、0.4w/v%、0.6w/v%、0.8w/v%、1.0w/v%、2w/v%、3w/v%、4w/v%、5w/v%、6w/v%、7w/v%、8w/v%、9w/v%、および10w/v%などの値の乳化剤および/または増粘剤が想定される。治療有効量のカプロモレリンとしては、好ましくは、非ヒト動物の体重1キログラム当たり約0.2ミリグラム～約6ミリグラムの濃度のカプロモレリンが挙げられる。さらに、組成物中のカプロモレリンの濃度は、動物の体重1キログラム当たりのカプロモレリン量で0.5mg、0.8mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、またはその間の濃度であってもよい。本発明の別の実施形態では、医薬組成物は担体を含み、投与量を、経口投用のシリンジ内に収容してもよい。好ましい実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。本発明の医薬組成物は、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、および/または皮下投与用に製剤化されてもよい。担体を含む実施形態では、担体は、カプロモレリンと混合することができる塩または緩衝液を含んでいてもよい。好ましくは、塩または緩衝液を含む実施形態は静脈内投与または皮下投与で投与されてもよい。本発明の医薬組成物の好ましい用量は、体重1キログラム当たり約1ミリグラム、約3ミリグラム、約4.5ミリグラム、および/または約6ミリグラムのカプロモレリンの用量で提供される。本発明の医薬組成物の用量は、好ましくは、所定の期間、1日当たり少なくとも1回または1日当たり少なくとも2回、非ヒト動物に投与されるが、その後さらに投与することも想定される。ある実施形態では、所定の投与期間は約7日間である。

#### 【0010】

本発明は、コンパニオンアニマルにおける体重減少を治療するための別の方法を提供する。好ましくは、動物または家畜において除脂肪筋肉量を増大する方法も提供される。この方法は、好ましくは、コンパニオンアニマルが体重減少していることを決定するステップ、および少なくとも1回用量のカプロモレリン含有組成物を動物に投与するステップを含む。別の実施形態では、この方法は、シリンジを用いて動物に組成物を投与するステップを含む。この方法は、必要に応じて、体重減少に関連する1または複数の動物血漿マーカーを評価する別のステップを含む。好ましくは、カプロモレリン含有組成物の用量は、1または複数の血漿マーカーの評価を考慮して調節される。血漿マーカーとしては、好ましくは、インスリン様成長因子1、コルチゾール、カプロモレリン、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、カプロモレリン含有組成物の用量は、動物中に存在する血漿マーカーのレベルに応じて増減してもよい。好ましくは、本発明の医薬組成物は、1日当たり少なくとも1回または2回、コンパニオンアニマルに投与される。組成物の好ましい用量としては、コンパニオンアニマルまたは家畜の体重1キログラム当たり約0.2ミリグラム～約6ミリグラムの濃度のカプロモレリンが挙げられる。さらに、組成物中のカプロモレリンの濃度は、動物の体重1キログラム当たりのカプロモレリン量で0.5mg、0.8mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、またはその間の濃度であってもよい。本発明の別の実施形態では、医薬組成物は担体を含み、投与量を、経口投用のシリンジ内に収容してもよい。好ましい実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。本発明の医薬組成物は、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、および/または皮下投与用に製剤化されてもよい。担体を含む実施形態では、担体は、カプロモレリンと混合することができる塩または緩衝液を含んでいてもよい。好ましくは、塩または緩衝液を含む実施形態は静脈内投与または皮下投与で投与されてもよい。本発明の医薬組成物の好ましい用量は、体重1キログラム当たり約1ミリグラム、約3ミリグラム、約4.5ミリグラム、および/または約6ミリグラムのカプロモレリンの用量で提供される。本発明の医薬組成物の用量は、好ましくは、所定の期間、1日当たり少なくとも1回または1日当たり少なくとも2回、非ヒト動物に投与されるが、その後さらに投与することも想定される。ある実施形態では、所定の投与期間は約7日間である。

mg、5.0mg、6.0mg、またはその間の濃度であってもよい。ある実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。好ましくは、組成物は、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、または腹腔内投与によりコンパニオンアニマルに投与される。別の実施形態では、動物にカプロモレリン含有組成物のその後の投与または增量が必要であるかどうかを決定するために指標を評価する。指標としては、体重変化、体重増加、体重減少、摂餌量の変化、および除脂肪筋肉量の増加または減少が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0011】

本発明はまた、非ヒト動物において食欲不振による体重減少を治療するためのキットを提供する。キットは、好ましくは、カプロモレリン含有医薬組成物を含む容器、およびシリンジを含む。キットはまた、好ましくは、容器から1回用量の組成物を抜き取ってその用量を非ヒト動物に投与するよう使用者に指示する説明書を含む。説明書は、好ましくは、シリンジを用いて容器から約1回用量の医薬組成物を抜き取って、シリンジを用いてその約1回用量の医薬組成物を非ヒト動物に投与するよう使用者に指示する。キットに含まれる医薬組成物は、好ましくは、経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、および/または皮下投与用に製剤化される。

#### 【0012】

本発明の別の方により、非ヒト動物を健康的に体重増加させることができる医薬組成物を用いた非ヒト動物（例えば、家畜）の治療が提供される。非ヒト動物としては、コンパニオンアニマルおよび家畜が含まれるが、これらに限定されない。例えば、好ましくは、本発明の医薬組成物の非ヒト動物への投与により、効率的および/または改善された体重増加が引き起こされる。医薬組成物が家畜に投与される実施形態では、家畜は好ましくは除脂肪筋肉量が増大する。本発明の医薬組成物は、1または複数の投与経路により非ヒト動物に投与されてもよい。投与経路は、好ましくは、経口、静脈内、または家畜の皮膚もしくは筋肉組織内に配置される移植片からなる群から選択されるが、これらに限定されない。あるいは、本発明の医薬組成物は、維持用に非ヒト動物に与えられる餌と混合されてもよい。さらに別の実施形態では、組成物は、丸剤、錠剤、移植片、パッチ、フィルム、注射剤、座剤、経皮、食品用のスプレー、液体充填シリンジなど、またはこれらの組み合せとして投与されてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、通常の給餌プロセスによって組成物が家畜に投与されるように、食品（例えば、家畜の餌）の一部として家畜に投与されてもよい。さらに、組成物は、家畜の体重1キログラム当たり0.2ミリグラム～6.0ミリグラムのカプロモレリンの用量で家畜に投与されてもよい。さらに、組成物中のカプロモレリンの濃度は、動物の体重1キログラム当たりのカプロモレリン量で0.5mg、0.8mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、またはその間の濃度であってもよい。好ましくは、非ヒト動物（例えば、家畜）は、本発明の医薬組成物の投与により除脂肪筋肉量の増加を示す。好ましくは、除脂肪筋肉量の増大により、下流消費者への販売用の肉の生産が改善される。

#### 【0013】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、イヌまたはネコの食欲不振の治療に適した経口医薬組成物として提供される。好ましくは、経口医薬組成物は治療有効量のカプロモレリンを含む。治療有効量のカプロモレリンは、好ましくは、イヌまたはネコの体重1キログラム当たり約0.2ミリグラム～約4ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む。しかし、カプロモレリンの濃度としては、イヌまたはネコの体重1キログラム当たり約0.5mg、0.8mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、および約4.0mgの量のカプロモレリンも含まれ得る。

#### 【0014】

本発明はまた、コンパニオンアニマルの肝リピドーシスを治療または予防する方法を提供する。好ましくは、コンパニオンアニマルはネコであるが、本発明はこれに限定されず、例えばイヌなどの他のコンパニオンアニマルを含み得るが、これに限定されない。この

10

20

30

40

50

方法は、好ましくは、治療有効量のカプロモレリン含有組成物をコンパニオンアニマルに投与するステップを含む。組成物は、これらに限定されないが、シリング、スプレー、丸剤、または錠剤から選択される投与方法を用いて経口投与されてもよく、あるいは、組成物は非経口投与されてもよい。組成物の好ましい用量としては、コンパニオンアニマルの体重1キログラム当たり約2ミリグラム～約4ミリグラムの濃度のカプロモレリンが挙げられる。しかし、カプロモレリンの濃度としては、イヌまたはネコの体重1キログラム当たり約0.5mg、0.8mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、および約4.0mgの量のカプロモレリンも含まれ得る。好ましい実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、約2時間のT<sub>max</sub>においてカプロモレリンまたはその代謝物のC<sub>max</sub>が血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。10

#### 【0015】

本発明はまた、非ヒト動物の食欲不振を治療する方法を提供する。この方法は、好ましくは、十分な体重増加が起こるまで1日当たり少なくとも1回、非ヒト動物に医薬組成物を投与するステップを含む。いくつかの態様では、十分な体重増加としては、医薬組成物を投与される前の非ヒト動物の体重に対して5%、10%、または20%の体重増加が挙げられる。好ましくは、医薬組成物は、非ヒト動物の体重1キログラム当たり約3ミリグラムのカプロモレリンを含む。

#### 【0016】

さらに本発明はまた、コンパニオンアニマルの体重を維持する方法を提供する。この方法は、好ましくは、ある量のカプロモレリン含有組成物をコンパニオンアニマルに投与するステップ、およびコンパニオンアニマルの体重をモニタリングして動物の体重が維持されていることを決定するステップを含む。ある実施形態では、組成物は、約1ヶ月間、少なくとも2日に1回コンパニオンアニマルに投与される。医薬組成物の好ましい用量としては、コンパニオンアニマルの体重1キログラム当たり0.2ミリグラムの濃度のカプロモレリンが挙げられる。別の実施形態では、組成物は、経口投与されてもよく、またはチュー、おやつ、または餌の一部として投与されてもよい。20

#### 【0017】

医薬組成物および担体の投与により所望の薬物動態学的値を達成する方法も提供される。方法の一部として投与される組成物は、好ましくは、約2時間のT<sub>max</sub>においてカプロモレリンまたはその代謝物のC<sub>max</sub>が血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。あるいは、組成物は、約25分のT<sub>max</sub>においてカプロモレリンまたはその代謝物のC<sub>max</sub>が血漿1ミリリットル当たりほぼ905ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。好ましくは、T<sub>max</sub>は、約25分から2時間であり、T<sub>max</sub>は25分、30分、1時間、または2時間であってもよい。C<sub>max</sub>は、好ましくは、約100ng/mL～約1000ng/mLの範囲である。30

#### 【0018】

別途定義のない限り、本明細書中で使用される全ての科学技術用語は、出願時に本発明が属する技術分野の当業者に一般的に理解されているのと同じ意味を有する。具体的に定義されている場合、本明細書中で提供される定義が全ての辞書または外部での定義に優先される。さらに、文脈上他の意味に解釈すべき場合を除き、単数形の用語は複数を包含し、複数形の用語は単数を包含するものとする。本明細書中、「または」の使用は特に明記のない限り「および/または」を意味する。本明細書中で参照される全ての特許および文献は、参照により本明細書に取り込まれる。40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0019】

【図1】第1のカプロモレリン投与法（体重1キログラム当たり3ミリグラムのカプロモレリンを1日2回投与）、第2のカプロモレリン投与法（体重1キログラム当たり6ミリグラムのカプロモレリンを1日1回投与）、および陰性対照の比較を示す線グラフである

。

【図2】雄ビーグルのみの図1の摂餌量データを示す線グラフである。

【図3】雌ビーグルのみの図1の摂餌量データを示す線グラフである。

【図4】第1のカプロモレリン投与法、第2のカプロモレリン投与法、および陰性対照の比較を示す線グラフである。

【図5】第1のカプロモレリン投与法、第2のカプロモレリン投与法、および陰性対照の比較を示す線グラフである。

【図6】雄ビーグルのみの図5に示されるベースラインデータからの体重増加を示す線グラフである。

【図7】雌ビーグルのみの図5に示されるベースラインデータからの体重増加を示す線グラフである。 10

【図8】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図9】雄ビーグルのみの図8に示されるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図10】雌ビーグルのみの図8に示されるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図11】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置1日目の血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図12】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置2日目の血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。 20

【図13】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌の、処置4日目のイヌの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図14】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置7日目の血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図15】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、投与法終了3日後の血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図16】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置1日目の血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。 30

【図17】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置2日目の血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図18】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置4日目の血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図19】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置7日目の血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図20】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、投与法終了3日後の血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図21】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置1日目の血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。 40

【図22】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置2日目の血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図23】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、処置7日目の血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図24】第1の投与法、第2の投与法、および陰性対照で処置した雄および雌のイヌの、投与法終了3日後の血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図25】8時間にわたる雄および雌のビーグルの血清中カプロモレリン濃度により測定される、陽性対照（すなわち、静脈内投与）および2種の矯味製剤と組み合わせた第1のカプロモレリン投与法の試験実験結果を示す線グラフである。

【図26】8時間にわたる雄および雌のビーグルの血清中カプロモレリン濃度により測定 50

される、別の3種の矯味剤製剤と組み合わせた第1のカプロモレリン投与法の試験実験結果を示す線グラフである。

【図27】図25および図26に示す結果の実験から得られた雄および雌のビーグルにおけるインスリン様成長因子1の血清中濃度を示す棒グラフである。

【図28】8時間にわたる雄および雌のビーグルの血清中カプロモレリン濃度により測定される、4種の矯味剤製剤と組み合わせた第1のカプロモレリン投与法の試験実験結果を示す線グラフである。

【図29】図28に示す結果の実験から得られた雄および雌のビーグルのインスリン様成長因子1の血清中濃度を示す棒グラフである。

【図30】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物の投与に反応したビーグルによる全体の摂餌量を示す棒グラフである。 10

【図31】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物の投与に反応したビーグルによる1日平均摂餌量を示す線グラフである。

【図32】種々の濃度および投与法でカプロモレリン組成物を投与されたビーグルの平均体重を示す線グラフである。

【図33】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のビーグルの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図34】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目のビーグルの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図35】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のビーグルの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。 20

【図36】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目のビーグルの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図37】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目のビーグルの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図38】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による7日間の処置および3日間の無処置の後（すなわち、10日目）のビーグルの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図39】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のビーグルの血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。 30

【図40】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目のビーグルの血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図41】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目のビーグルの血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図42】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による7日間の処置および3日間の無処置の後（すなわち、10日目）のビーグルの血清中成長ホルモン濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図43】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のビーグルの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図44】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目のビーグルの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。 40

【図45】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目のビーグルの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図46】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による7日間の処置および3日間の無処置の後（すなわち、10日目）のビーグルの血清中のコルチゾール濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図47】体重1キログラム当たり0.75ミリグラムのカプロモレリンを静脈内注射されたネコの12時間にわたるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図48】体重1キログラム当たり3ミリグラムのカプロモレリンを経口投与されたネコの12時間にわたるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。 50

【図49】カプロモレリンの静脈内投与および経口投与を受けたネコのインスリン様成長因子1の血清中濃度を示す棒グラフである。

【図50】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物の投与に反応したネコの1日平均摂餌量を示す線グラフである。

【図51】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物を投与されたネコの平均体重を示す棒グラフである。

【図52】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図53】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目のネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図54】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置3日後のネコのカプロモレリン血清中濃度を示す棒グラフである。

【図55】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のネコの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図56】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目のネコの血清中インスリン様成長因子1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図57】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による7日間の処置および3日間の無処置の後（すなわち、10日目）のネコのインスリン様成長因子1の血清中濃度を示す棒グラフである。

【図58】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目のネコの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図59】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目のネコの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図60】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による7日間の処置および3日間の無処置の3日後（すなわち、10日目）のネコのコルチゾール血清中濃度を示す棒グラフである。

【図61】種々の濃度および投与法のカプロモレリン組成物で動物を処置する実験期間中の動物による摂餌量の測定結果を示す線グラフである。

【図62】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目の動物におけるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図63】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目の動物におけるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図64（A）】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日の動物におけるIGF-1の血清中濃度を示す線グラフである。

【図64（B）】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日の動物におけるIGF-1の血清中濃度を示す線グラフである。

【図65】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目の動物におけるIGF-1の血清中濃度を示す線グラフである。

【図66】カプロモレリン組成物による7日間の処置および2日間の無処置の後（すなわち、9日目）の動物におけるIGF-1の血清中濃度を示す棒グラフである。

【図67】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目の動物における成長ホルモンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図68】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日の動物における成長ホルモンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図69】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目の動物における成長ホルモンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図70】カプロモレリン組成物の投与による7日間の処置および2日間の無処置の後（すなわち9日目）における動物の成長ホルモンの血清中濃度を示す棒グラフである。

【図71】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後1日目の動物におけるコルチゾールの血清中濃度を示す線グラフである。

10

20

30

40

50

【図72】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後4日目の動物におけるコルチゾールの血清中濃度を示す線グラフである。

【図73】種々の濃度および投与法でのカプロモレリン組成物による処置後7日目の動物におけるコルチゾールの血清中濃度を示す線グラフである。

【図74】カプロモレリン組成物の投与による7日間の処置および2日間の無処置の後(すなわち9日目)における動物のコルチゾールの血清中濃度を示す棒グラフである。

【図75】2種類のカプロモレリン含有組成物製剤を比較する5日間の試験中の動物の平均体重増加を示す棒グラフである。

【図76】2種類のカプロモレリン含有組成物製剤を比較する5日間の試験中の動物による摂餌量を示す線グラフである。

【図77】2種類のカプロモレリン含有組成物製剤による処置後5日目の動物におけるカプロモレリンの平均血清中濃度を示す線グラフである。

【図78】2種類のカプロモレリン含有組成物製剤による処置後5日目の動物における平均血清IGF-1濃度を示す棒グラフである。

【図79】カプロモレリン含有組成物を経口投与されたネコにおける6日間の期間にわたる許容性の観察結果を示すチャートである。

【図80】カプロモレリン含有組成物を経口投与されたネコにおける6日間の期間にわたる許容性の観察結果を示すチャートである。

【図81】カプロモレリン含有組成物を経口投与されたネコにおける6日間の期間にわたる許容性の観察結果を示すチャートである。

【図82】カプロモレリン含有組成物を経口投与されたネコにおける6日間の期間にわたる許容性の観察結果を示すチャートである。

【図83】カプロモレリン組成物の種々の製剤で動物を処置する実験の期間中の動物の体重測定結果を示す棒グラフである。

【図84】カプロモレリン含有組成物を経口投与されたネコにおける6日間の期間の前および期間中の摂餌量の測定結果を示すチャートである。

【図85】カプロモレリン含有組成物を経口投与されたネコにおける6日間の期間の前および期間中の摂餌量の測定結果(グラム)を示すチャートである。

【図86】カプロモレリン組成物の種々の製剤で動物を処置する実験の期間中に動物に摂取された餌の測定結果を示す線グラフである。

【図87】カプロモレリン組成物の種々の製剤による処置後6日目の動物におけるカプロモレリンの血清中濃度を示す線グラフである。

【図88】カプロモレリン組成物の種々の製剤による処置後6日目の動物におけるIGF-1の血清中濃度を示す棒グラフである。

【図89】種々の用量のカプロモレリン組成物の製剤により動物を処置する実験の1日目および8日目の動物の体重測定結果を示す線グラフである。

【図90】種々の用量のカプロモレリン組成物の製剤により動物を処置する実験の1日目および8日目の動物の体重測定結果を示す棒グラフである。

【図91】種々の用量のカプロモレリン組成物の製剤により動物を処置する実験の期間中に動物に摂取された餌の測定結果を示す線グラフである。

【図92】図89～図91の実験における摂餌量変化と体重変化との相関関係を示す線グラフである。

【図93】種々の濃度のカプロモレリン組成物の投与に反応したネコによる1日平均摂餌量を示す線グラフである。

【図94】種々の濃度のカプロモレリン組成物を投与されたネコの平均体重を示す棒グラフである。

【図95】種々の濃度のカプロモレリン組成物による処置後1日目のネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図96】種々の濃度のカプロモレリン組成物による処置後10日目のネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

10

20

30

40

50

【図97】種々の濃度のカプロモレリン組成物による処置後1日目のネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図98】種々の濃度のカプロモレリン組成物による処置後10日目のネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図99】種々の濃度のカプロモレリン組成物による10日間の処置および2日間の無処置の後(すなわち、12日目)のネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図100】種々の濃度のカプロモレリン組成物による10日間の処置および5日間の無処置の後(すなわち、15日目)のネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図101】種々の濃度のカプロモレリン組成物による処置後1日目のネコの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図102】種々の濃度のカプロモレリン組成物による処置後10日目のネコの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図103】種々の濃度のカプロモレリン組成物による10日間の処置および2日間の無処置の後(すなわち、12日目)のネコの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図104】種々の濃度のカプロモレリン組成物による10日間の処置および5日間の無処置の後(すなわち、15日目)のネコの血清中コルチゾール濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図105】濃度0.75mg/kgのカプロモレリンの静脈内投与後0日目(すなわち、実験初日)のネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図106】濃度3.0mg/kgのカプロモレリンの経口投与後0日目(すなわち、実験初日)のネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図107】種々のカプロモレリン組成物処置後0日目(すなわち、実験初日)のネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図108】カプロモレリン組成物を静脈内投与されたネコにおける薬物動態データを示す表である。

【図109】カプロモレリン組成物を経口投与されたネコにおける薬物動態データを示す表である。

【図110】カプロモレリン組成物を用いた種々の処置を受けたネコの、14日間の実験期間中の体重測定結果を示す棒グラフである。

【図111】14日間の実験期間中の摂餌量の測定結果を示す線グラフである。

【図112】用量0.75mg/kgのカプロモレリンの静脈内投与、または用量2mg/kgのカプロモレリンの皮下投与のいずれかの後0日目(すなわち、実験初日)におけるネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図113】用量2mg/kgのカプロモレリンを14日間皮下投与した後13日目(すなわち、実験14日目)におけるネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図114】カプロモレリン組成物の静脈内投与後0日目(すなわち、実験初日)におけるネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図115】皮下投与法によるカプロモレリン投与後0日目(すなわち、実験初日)および13日目(すなわち、実験14日目)におけるネコの血清中IGF-1濃度の測定結果を示す棒グラフである。

【図116】用量0.75mg/kgのカプロモレリンの静脈内投与、または用量2mg/kgのカプロモレリンの皮下投与のいずれかの後0日目(すなわち、実験初日)におけるネコの血清中カプロモレリン濃度の測定結果を示す線グラフである。

【図117】カプロモレリン組成物を静脈内投与されたネコにおける薬物動態データを示す表である。

【図118】カプロモレリン組成物を皮下投与されたネコにおける薬物動態データを示す

10

20

30

40

50

表である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書において提供される組成物は、コンパニオンアニマルを含む動物の食欲不振による体重減少を治療、予防、軽減、および／または制御するために用いることができ、ウマ、家畜、種々の哺乳動物、および鳥類種に使用することもできる。例えば、家畜としては、食糧生産に用いることができる任意の非ヒト動物、例えば、その畜産物（例えば、筋肉に由来する肉）がヒトに摂取され得るウシ、ヒツジ、ブタ、およびその他の動物が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の医薬組成物を非ヒト動物に投与すると、この組成物により、非ヒト動物に空腹感を与えることができる 1 または複数の分子が産生される。ある実施形態では、動物に空腹感を与える 1 または複数の分子の産生を増大させる方法が提供される。この方法は、好ましくは、食欲不振を示す動物に、カプロモレリンを含む組成物を投与するステップを含む。 10

【0021】

除脂肪筋肉量を増加させる方法も提供される。この方法は、好ましくは、カプロモレリンを含む組成物を投与するステップを含む。好ましくは、非ヒト動物へのカプロモレリン含有組成物の投与により、除脂肪筋肉量を増加させる 1 または複数の分子が誘導される。ある実施形態では、カプロモレリン含有組成物の投与による空腹感増大の結果として摂取される食物は、大量の脂肪沈着の代わりに除脂肪筋肉量の増大に用いられる。本発明の組成物は、好ましくは、除脂肪筋肉量を少なくとも 5 %、少なくとも 10 %、または少なくとも 15 % 増加させる。動物が家畜である実施形態では、家畜の餌にカプロモレリン含有組成物を噴霧するか組み込むことが好ましい。本発明の医薬組成物は、好ましくは、例えばカプロモレリンなどのグレリンアゴニストを含むが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の医薬組成物は、少なくとも 1 つの矯味剤または風味マスキング剤を含む。以下により詳細に説明するように、本発明のある実施形態は、非経口投与のための医薬組成物を提供するが、これらの医薬組成物は矯味剤または風味マスキング剤を含まない。本発明は、本発明の医薬組成物を 1 回用量または複数回用量投与する、食欲不振による体重減少を患うコンパニオンアニマルおよび家畜の治療により、体重増加、摂餌量の増加、ならびに 1 または複数の関連タンパク質および／またはその他の分子、例えば、これらに限定されないが、インスリン様成長因子 1（以降、「IGF-1」）、成長ホルモン（以降、「GH」）、および／またはコルチゾールの血清中レベルの上昇が示されるという所見に少なくとも一部基づく。したがって、本発明は、投与を必要とする動物にカプロモレリンを含む組成物を投与するステップを含む、動物の体重を増加させる方法を提供する。投与を必要とする動物にカプロモレリンを含む組成物を投与するステップを含む、動物の摂餌量を増加させる方法も提供する。 20 30

【0022】

さらに、投与を必要とする動物にカプロモレリンを含む組成物を投与するステップを含む、血漿マーカーとして用いられる 1 または複数の関連タンパク質および／または他の分子、例えば、これらに限定されないが、インスリン様成長因子 1（以降、「IGF-1」）、成長ホルモン（以降、「GH」）、および／またはコルチゾールの血清中レベルを上昇させる方法が提供される。ある実施形態では、この方法はさらに、動物血中の血漿マーカー濃度を測定し、動物血流中の血漿マーカー濃度を経時的にモニタリングするステップを含む。好ましくは、この方法はさらに、血中の血漿マーカー濃度が動物における初期血漿マーカー濃度と比べて増加するまでカプロモレリン組成物を動物に投与するステップを含む。 40

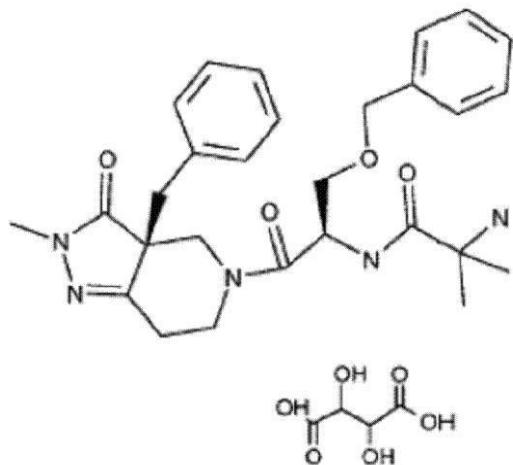
【0023】

食欲不振による体重減少を管理するための本発明の組成物は、好ましくは、カプロモレリンを含み、これには、カプロモレリンの任意のラセミ体、多形体、エナンチオマー、塩、および任意のその他の適切な薬学的に許容される誘導体が含まれる。例えば、いくつかの態様では、組成物は、米国特許第 6,482,825 号、同第 6,852,722 号、 50

または同第6, 306, 875号に開示される任意の活性成分を含んでいてもよく、これらはその全体が参考により本明細書に取り込まれる。具体的には、カプロモレリンは、2-アミノ-N-[2-(3aR-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル-1R-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミド-L-酒石酸塩としても知られる。さらに、カプロモレリンは以下の化学構造を有する。

【0024】

【化1】



10

20

【0025】

一部のコンパニオンアニマルおよび家畜において、グレリンは、主に胃および消化管のその他の部分で産生されるホルモンであり、成長ホルモン分泌促進因子受容体 (GHS-R) としても知られるグレリン受容体の内在性リガンドである。GHS-Rは、例えば、これらに限定されないが、下垂体および視床下部などの神経組織を含む複数の組織において発現し得る。グレリンは、コンパニオンアニマルおよび家畜を含む動物の血中で比較的短い半減期 (例えば、およそ10分) を示し、食事終了後すぐに血液中に蓄積し始める。したがって、動物の最後の食事からの時間が長いほど、動物血中のグレリン濃度は高くなる。さらに、十分な量のグレリンが視床下部のGHS-Rに結合すると、動物は空腹を感じ始め、これにより食物摂取が刺激される。

30

【0026】

視床下部におけるGHS-R結合に加えて、循環グレリンはまた下垂体においてGHS-Rに結合してGHの放出を刺激し得る。さらに、下垂体におけるGHS-Rへのグレリン結合に由来するGHの放出に加えて、動物は概日リズムサイクルを通じて、自然にGHを分泌する。この自然の放出は動物の一生を通じて一定であるが、GHの放出の程度は動物の一生の過程で減少する。放出されたGHはコンパニオンアニマルの体内を循環し、これにより循環中へのIGF-1の産生および分泌が引き起こされ得る。循環IGF-1レベルの上昇は、除脂肪筋肉の成長を引き起こすことができ、これは体力、スタミナ、および健康の向上に関連し得る。さらに、GH産生の誘導に加え、グレリンはコルチゾールの産生を誘導することもでき、これは脂肪組織の脂肪沈着の可能性を増大させることができている。

40

【0027】

カプロモレリンは、コンパニオンアニマルまたは家畜などの動物に投与された場合、GHS-Rアゴニストとして機能して食欲不振、体重減少、食欲不振症、および/または悪液質を制御することができる。具体的には、カプロモレリンの投与は、食欲の刺激およびGHの分泌を引き起こし得る。内在性グレリンと異なり、カプロモレリンは通常、循環中

50

でより長い半減期を示し、外因性グレリンと異なり、カプロモレリンは経口投与することができる。本発明のいくつかの実施形態では、カプロモレリン組成物は好ましくは動物に経口投与される。しかし、以下により詳細に説明するように、カプロモレリン組成物は、これらに限定されないが、（例えば静脈内、腹腔内、筋肉内、くも膜下腔内、皮下、および任意の他の好適な投与経路を含む）他の経路により投与することもできる。

#### 【0028】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、カプロモレリン以外のグレリン様化合物（例えば、GHS-Rのアゴニスト）を含む。これらの組成物は、食欲不振による体重減少の治療および/または少なくとも部分的な軽減に有効である。例えば、カプロモレリン以外のグレリン様化合物の少なくともいくつかは、GHS-Rに同様に結合して、これらの化合物を投与された動物において空腹感を引き起こし、食物摂取を刺激することができる。本発明の目的のために、GHS-Rの任意の好適なアゴニストが本発明の医薬組成物中で用いられてもよい。

10

#### 【0029】

カプロモレリンの薬理学的作用機序はグレリンの機序と同様に作用する。例えば、投与後、カプロモレリンは、プロテインキナーゼCを活性化して下垂体からのGHIH放出を刺激し得るGタンパク質共役受容体であるGHS-Rに結合し、これにより循環GHIHの増加が引き起され得る。次いで、GHIHはIGF-1を放出させ、これにより下垂体への負のフィードバックが引き起されることがあり、その結果GHIH放出が低減または阻害され得る。前述したように、IGF-1は除脂肪体重を増加させるようにも作用する。さらに、カプロモレリンの投与は、動物の一生にわたるGHIHの自然な放出の減少を補完することができる。さらに、循環IGF-1に起因する負のフィードバックもまた循環コルチゾールレベルを低減させることができ、これにより少なくとも部分的に脂肪沈着の増加の可能性が低減される。

20

#### 【0030】

同様に、同じカプロモレリンの薬理学的作用機序が、食欲不振に基づかない治療のための組成物の使用にも適用される。例えば、組成物を投与される健康な家畜または比較的健康な家畜においても同じプロセスが起こり得る。特に、健康な家畜において、健康で効率的、且つ向上された筋肉の成長を引き起こすことが望ましく、これにより畜産物（例えば、肉）の小売価値がより高くなり得る。具体的には、畜産物を販売する個人が、1回用量または複数回用量の組成物を投与して筋肉を増加させることができ、これはより多くの畜産物が販売可能となることを意味する。さらに、以下により詳細に説明するように、組成物は、家畜の毎日の食物摂取の一部として家畜に投与することができ、組成物を家畜に与えるためにほとんど努力を要しない。

30

#### 【0031】

いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物中に1または複数の濃度でカプロモレリンが含まれる。以下の実施形態のいくつかでは、カプロモレリンは、少なくとも一部、水性溶媒（例えば、脱イオン水および/または精製水）に溶解されている。例えば、いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物中のカプロモレリンの濃度は、好ましくは、動物の体重1キログラム当たり約0.01ミリグラム（以降、「mg/kg」）～約75mg/kgの範囲である。例えば、いくつかの実施形態では、カプロモレリン濃度は、好ましくは、約0.1mg/kg～約7.5mg/kgの範囲である。ある実施形態では、カプロモレリン濃度の範囲は、好ましくは、約0.75mg/kg～約6mg/kgである。別の例として、いくつかの実施形態では、カプロモレリンの濃度は、好ましくは、0.75mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、3.0mg/kg、4.0mg/kg、5.0mg/kg、6.0mg/kg、およびその間の濃度の任意のうちの少なくとも1つである。さらに、いくつかの実施形態では、以下にさらに詳細に説明するように、カプロモレリンは少なくとも部分的に水性溶媒に溶解していてもよく、医薬組成物は、例えば、保存剤、乳化および/または増粘剤、甘味剤、矯味剤、風味マスキング剤、および/または他の担体材料などの他の非活性成分を含んでいてもよい。

40

50

## 【0032】

さらに、いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物中のカプロモレリンの濃度は、少なくとも部分的に、投与経路、および／または所定の期間におけるコンパニオンアニマルまたは家畜への組成物の投与回数に依存する。例えば、組成物の1または複数の製剤が注射投与のために設計される。その結果、組成物中のカプロモレリンが（例えば、静脈内投与により）循環系に直接送達され、消化管での吸収の必要性を回避することができる。したがって、経口製剤と比べて、より大量のカプロモレリンが所望の標的（例えば、GHS-R）に到達し、滅菌注射剤における必要カプロモレリン濃度をより低くすることができる。別の実施形態では、食欲不振制御組成物は、1日に1回または複数回、経口投与される。例えば、組成物は、溶液、固体、または好ましい粘稠性の液体製剤として投与されてもよい。したがって、コンパニオンアニマルに組成物が投与される1日当たりの回数が多いほど、所望の結果を生み出すのに必要とされるカプロモレリンの量が少なくなる。10

## 【0033】

一例として、いくつかの実施形態では、動物の指標の重症度に応じて、動物への投与が複数回の投与法に分割されてもよい。いくつかの実施形態では、動物は、0.1 mg / kg、0.2 mg / kg、0.3 mg / kg、0.33 mg / kg、0.5 mg / kg、1 mg / kg、1.5 mg / kg、2 mg / kg、2.5 mg / kg、3 mg / kg、3.5 mg / kg、4 mg / kg、4.5 mg / kg、5 mg / kg、5.5 mg / kg、または6 mg / kgで投与される。さらに、これらの投与法のいくつかは、固体製剤または液体の形態であってもよい。例えば、一部の動物（例えば、イヌ）は、例えば、カプセル剤、ゲルカプセル剤、ゲル様液剤（すなわち、粘稠液）、丸剤、カプレット剤、錠剤、または他の固体、液体、もしくはスプレーの形態で投与されるように製剤化された食欲不振制御組成物などの1または複数の固体経口製剤を投与されてもよい。例えば、カプセル剤または他の形態は、（カプロモレリンの投与は少なくとも部分的に動物の体重に依存するため）複数の体重の動物への投与を可能にするために種々の濃度のカプロモレリンを含んでいてもよい。一例として、いくつかの実施形態では、カプセル剤は、カプセル1個当たり20 mg、カプセル1個当たり35 mg、およびカプセル1個当たり75 mgのカプロモレリン濃度で製造されてもよい。その結果、治療を必要とする動物に種々の組み合せのカプセル剤を投与して動物に必要な用量のカプロモレリンを与えることができる。一例として、3 mg / kgを投与される体重およそ15 kgの動物は、1回用量当たり約45 mgのカプロモレリンを必要とする。したがって、動物は、（動物の体重に基づく5～10 mgの所用量、または投与変動幅の範囲内で）45 mgに近い用量のカプロモレリンである20 mgのカプセル剤を2回投与してもよい。他の投与法を用いる他のサイズの他の動物も同様に処置して有効量のカプロモレリンとすることができます。20

## 【0034】

好ましい実施形態では、カプロモレリンの用量は、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量を含む。別の実施形態では、カプロモレリンの用量は、約25分のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約905ナノグラムとなるのに十分な量を含む。個々の動物におけるTmaxは、好ましくは30分、1時間、または2時間の時間間隔であり、約30分～2時間の範囲でTmaxに到達する。好ましくは、Cmaxは100 ng / mL～1000 ng / mLであるが、これは動物によって異なるので、Cmaxはさらに高くなり得る。好ましくは、Cmaxは、約100 ng / mL、約200 ng / mL、約300 ng / mL、約400 ng / mL、約500 ng / mL、約600 ng / mL、約700 ng / mL、約800 ng / mL、約900 ng / mL、および約1000 ng / mLである。40

## 【0035】

いくつかの実施形態では、選択される投与法は、少なくとも部分的に治療目標に関連していてもよい。例えば、ある状況においては、食欲不振の顕著な副作用が認められるか、または除脂肪筋肉がより効率的且つ効果的に発達するように処置されている動物に投与す50

ることが望まれ得る。さらに、ある状況においては、現在の体重および筋肉量を維持するように作用するよう動物に投与することが望まれ得る。したがって、これらの維持用量が、定期的（例えば、1週間に1回、1ヶ月に1回、隔月、1日置きに1ヶ月間など）に与えられてよく、維持用量は、投与によって、より多い用量と同程度ではないが、食欲不振の低減および／または除脂肪筋肉量の増加という利点が得られるような、より少ない用量のカプロモレリン（例えば、0.2 mg / kg）を含んでいてもよい。

#### 【0036】

さらに、食欲不振制御組成物のいくつかの実施形態は、上記の固体経口製剤と同様に用いることができる液体経口製剤を含む。さらに、液体製剤は、シリングを用いて投与されてもよく、動物用の餌、おやつ、またはチューに噴霧されてもよい。動物が家畜である実施形態では、食欲不振制御組成物は、好ましくは餌に噴霧されるか組み込まれる。例えば、液剤は、液体製剤中に、20 mg / mL、30 mg / mL、40 mg / mL、または60 mg / mLの濃度のカプロモレリンを含むように調製されてもよい。前述の固体製剤同様、（カプロモレリンの投与が少なくとも部分的に動物の体重に依存するため）種々の濃度の液体製剤を用いて複数の体重の動物への投与が可能となり得る。その結果、異なる体積の異なる溶液を動物に投与して必要な用量のカプロモレリンを与えることができる。一例として、3 mg / kgを投与される体重およそ15 kgの動物は1回用量当たり約45 mgのカプロモレリンを必要とする。したがって、約2.3 mLの20 mg / mL溶液または1.1 mLの40 mg / mL溶液を動物に投与して、カプロモレリン用量を約45 mgとすることができます。同様に、同じ動物に4.5 mg / kgを投与する場合、2.3 mLの30 mg / mL溶液または1.1 mLの60 mg / mL溶液を動物に投与して、カプロモレリン用量を約67.5 mg（すなわち、この投与法で15 kgの動物が投与されるべき用量）とすることができます。他の投与法を用いる他のサイズの他の動物においても同様に処置して有効量のカプロモレリンとすることができます。

#### 【0037】

いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は複数の投与経路のいずれかにより投与することができる。食欲不振制御組成物は、経口投与、非経口投与、および／または局所投与することができる。例えば、いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は、液体製剤および／または固体製剤に経口製剤化されていてもよく、その結果、スプレー、シリング、丸剤、錠剤、カプレット剤、ゲルカプセル、またはその他の液体ベースの投与スキーのうちの少なくとも1つを用いて組成物を投与することができる。別の実施形態では、組成物は、皮下投与、皮内投与、静脈内投与、筋肉内投与、頭蓋内投与、腹腔内投与、またはくも膜下腔内投与（例えば、注射または組成物供給ポンプ）による投与用に製剤化されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、組成物は、（例えば、複数日から複数月にわたり）カプロモレリンが持続的に放出されるように構成され得る、非経口投与されるデポー製剤として製剤化されてもよい。さらに、組成物は、動物の皮膚または他の組織に接触してそこから吸収されるゲルとして投与することができる。あるいは、組成物は、組成物を動物の循環中へと送り込む電気泳動システムを用いて投与されてもよい。

#### 【0038】

別の実施形態では、組成物は、（例えば、動物の表皮に適用されるパックルフィルムまたはパッチによる）経皮投与および／または経粘膜投与用に製剤化されてもよい。さらに、いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は、鼻腔内投与されてもよく、1または複数の坐剤の形態で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、動物の軟組織内に配置可能な移植片として製剤化されてもよい。例えば、組成物含有移植片は、持続的放出のために動物の皮膚、皮下、および／または筋肉組織中に移植されてもよい。さらに、組成物はまた、「スポット-オン（spot-on）」様式で動物の皮膚に投与されるように製剤化されてもよい。別の実施形態では、食欲不振制御組成物は当該技術分野で公知の任意のその他の好適な投与経路用に製剤化されてもよい。

#### 【0039】

いくつかの実施形態では、組成物は、日々の給餌計画の一部として動物に投与されても

10

20

30

40

50

よい。例えば、組成物は、動物が日々の摂取食物（例えば、キブル（k i b b l e）フードまたはソフトフード）を摂取することで組成物も摂取されるように、動物に摂取されることが意図される餌またはその他の食品と混合されるように製剤化されてもよい。具体的には、組成物は、動物に餌を与える前に、動物により摂取される餌に製剤を適用（例えば、噴霧）できるように、液体または粉末として製剤化されてもよい。さらに、いくつかの実施形態では、動物（例えば、コンパニオンアニマルまたは家畜）に与えられる餌により、動物の世話をする人が動物に医薬用の餌を与えるだけでいいように、既に食品と混合されている医薬組成物を与えることができる。

#### 【0040】

いくつかの実施形態では、動物（例えば、コンパニオンアニマルまたは家畜）に与えられるその他の食品にカプロモレリン組成物が添加されてもよい。例えば、柔らかいおやつもしくは固いおやつまたはチュー（例えば、楽しみおよび／または栄養強化のために動物に与えられる生皮または他の動物性製品）にカプロモレリン組成物を添加してもよく、カプロモレリン組成物はおやつまたはチューに組み込まれるか、またはおやつまたはチューに噴霧される。いくつかの態様では、おやつまたはチューは、既にカプロモレリン組成物を含む形態で購入することができる。別の態様では、カプロモレリン組成物は、動物に給餌する個人により、おやつまたはチューに後で添加されてもよい。

10

#### 【0041】

さらに、いくつかの実施形態では、キブル、おやつ、および／またはチューは、維持レベル用量のカプロモレリン含有組成物と混合される。好ましくは、維持レベル用量を投与される動物は、一定レベルの摂餌量を維持することができる。例えば、前述したように、維持用量（例えば、0.2 mg / kg）を定期的または不定期に動物に投与して、食欲不振の予防を維持、軽度の食欲不振を治療、または低用量投与により除脂肪筋肉の成長を持続的に刺激するために、より少ない用量の活性成分が与えられる。食品（例えば、キブル）、おやつ、および／またはチューにこのような維持用量を提供することにより、動物は、維持用量を投与される経験を比較的楽しむことができ、その結果、投与プロセスで活性成分がほとんどまたは全く失われない。

20

#### 【0042】

いくつかの実施形態では、組成物は、キットの形態で製造および供給される。キットは、好ましくは、シリンジ、1または複数の容器、および使用者に容器から約1回用量を抜き取って動物にその用量を投与するように指示する説明書を含む。一例として、いくつかの実施形態では、組成物は1または複数の容器（例えば、滅菌ボトル）中に保存され、そこから、個人（例えば、獣医師および／または動物の世話人／飼い主）が食欲不振制御組成物にアクセスすることができる。例えば、シリンジを用いて、動物に投与するために容器から約1回用量の組成物（例えば、約5ミリリットル）を個人が抜き取ることができる。いくつかの実施形態では、個人は、動物を保定し、シリンジを動物の口の中（例えば、舌の裏の近くの口の奥の隅）に配置することができる。準備ができたら、個人は、動物が組成物を飲み込むように、シリンジのプランジャーを押し下げて組成物を動物の口／口腔中に放出させることができる。シリンジを口の後部近くに配置することにより、動物はほぼ無意識に組成物を飲み込み、その結果、組成物の一部または全部が動物の消化管内に投与される。別の実施形態では、容器から投与量の食欲不振制御組成物を抜き取る前および／または後に、シリンジに針を取り付けることができ、前述した投与経路のいずれかで動物に投与することができる。別の実施形態では、食欲不振制御組成物は、固体製剤を含んでいてもよく、その結果、食物と共にまたは食物なしで組成物を他の形態（例えば、丸剤、カプレット剤、錠剤など）で投与することができる。

30

#### 【0043】

いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は「すぐに使える（ready-to-use）」製剤で個人に提供される。例えば、組成物は、個人が容器にそれ以上何も添加しなくてもいいように、または個人が動物投与用の組成物を調製するために組成物に何の処理も加えなくてもいいように、容器に入れて提供されてもよい。別の実施形態では、食

40

50

欲不振制御組成物は、乳化液剤または懸濁剤として提供されてもよく、その結果、動物投与用の組成物を準備するために、1または複数の別の化合物、賦形剤、他の材料、または予備ステップを添加するか実行することが必要になることがある。

【0044】

いくつかの実施形態では、組成物は、1または複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む。例えば、可能な賦形剤または担体のいくつかの例としては、希釈剤、結合剤、充填剤、緩衝剤、pH調整剤、崩壊剤、分散剤、安定剤、保存剤、塩溶液、および/または着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。賦形剤の量および種類は、薬学の公知の原理に従って選択してもよい。

【0045】

いくつかの実施形態では、組成物は、1または複数の矫味剤および/または風味マスキング剤を含む。具体的には、組成物は不快な風味または望ましくない風味を有し得るので、嗜好性を向上させるために1または複数の追加の化合物が添加されてもよい。いくつかの実施形態では、矫味剤および/または風味マスキング剤は、甘味剤、塩味料（すなわち、組成物に塩味を付与する物質）、苦味剤、および酸味剤のうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、経口投与用に製剤化してもよい食欲不振制御組成物は、以下の矫味剤および/または風味マスキング剤（例えば、甘味剤）、すなわち、スクロース、MagnaSweet（登録商標）、Di-Pac（登録商標）圧縮糖（スクロースおよびマルトデキストリンの97%：3%混合物）、ソーマチン（Thaumatin）T200X、Talinn-Pure、Optisweet SD、ステビア抽出物レバウジオシドA、および/またはネオチームのうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。特に、一部の糖含有甘味剤（例えば、スクロース含有材料）は、組成物中のカブロモレリンを少なくとも部分的に分解することがある。したがって、一部の糖含有甘味剤は高濃度を避けるべきである。さらに、いくつかの実施形態では、矫味剤および/または風味マスキング剤は、これらに限定されないが、エチルバニリン、バニリン-RHD、バニリン-Merck、バニラ-TG-old、および適切な溶媒（例えば、エタノールおよび/または水）などのバニラ含有組成物を含んでいてもよい。別の態様では、バナナ、豚レバー、牛肉などの他の風味を付与するその他の矫味剤および/または風味マスキング剤が組成物に添加されてもよい。

【0046】

いくつかの実施形態では、矫味剤および/または風味マスキング剤は、好ましくは、選択される物質に応じて、食欲不振制御組成物の最終体積当たり約50重量%～約0.001重量%を占める。好ましくは、矫味剤および/または風味マスキング剤は、選択される物質に応じて、食欲不振制御組成物当たり最終体積の約40重量%～約0.01重量%を占めていてもよい。より好ましくは、矫味剤および/または風味マスキング剤は、選択される物質に応じて、食欲不振制御組成物の最終体積当たり約30重量%～約0.01重量%を占めていてもよい。前述したように、いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は、2種以上の矫味剤および/または風味マスキング剤を含んでいてもよい。

【0047】

いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は、1または複数の不活性成分（すなわち、担体）を含んでいてもよく、この成分は、組成物を安定化または緩衝する機能、組成物の成分のうちの少なくとも1つまたは複数のための乳化剤または増粘剤としての機能、賦形剤としての機能、スクロースの置換材料としての機能、溶媒としての機能、および任意のその他の望ましい役割を果たす機能を有し得る。例えば、食欲不振制御組成物は、以下の物質、すなわちクエン酸、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、4-ヒドロキ安息香酸メチルの塩、4-ヒドロキシ安息香酸プロピルの塩、neosorbソルビトール、マルチトール、プロピレングリコール、植物性グリセリン、Kollidon 90F、キサンタンガム、Pluriol-E3350（登録商標）、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、および/または精製水/脱イオン水のうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、不活性成分は、選択される物質に応じて、食

10

20

30

40

50

欲不振制御組成物の最終体積当たり約 80 重量% ~ 約 0.001 重量% を占めていてもよい。好ましくは、不活性成分は、選択される薬剤に応じて、食欲不振制御組成物の最終体積または最終重量当たり約 40 重量% ~ 約 0.01 重量% を占めていてもよい。より好ましくは、不活性成分は、選択される物質に応じて、食欲不振制御組成物の最終体積当たり約 25 重量% ~ 約 0.01 重量% を占めていてもよい。前述したように、いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は 2 種以上の不活性成分を含んでいてもよい。

【0048】

いくつかの実施形態では、組成物は別 の方法で製剤化されてもよい。例えば、前述したように、組成物は静脈内注射用に製剤化されてもよく、この製剤は、例えば、水または塩をベースとする溶液（例えば、リン酸緩衝食塩水溶液）など、生理学的に許容可能な滅菌溶液（すなわち、担体）に溶解されたカプロモレリンを含んでいてもよい。別の実施形態では、組成物は皮下投与用に製剤化されてもよい。したがって、製剤は、ベンジルアルコールおよび緩衝液（例えば、クエン酸緩衝）などの生理学的に許容可能な担体を含んでいてもよい。

【0049】

いくつかの実施形態では、食欲不振制御組成物は溶液中に以下の基本製剤を含んでいてもよい。

【0050】

【表1】

成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2.10、3.10、または4.10
4-ヒドロキシ安息香酸メチル S. 塩	0.045 ~ 0.115
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル S. 塩	0.005 ~ 0.015
クエン酸（無水物）	0.5 ~ 0.7
クエン酸ナトリウム	0.5
塩化ナトリウム	0.7 ~ 1.0
Neosorb ソルビトール 70%	30 ~ 31
マルチトール溶液	25
植物性グリセリン	17 ~ 21
精製水	適量

10

20

30

40

【0051】

しかし、この製剤は例であり、各構成成分の量および成分の組み合せは変更可能である。

【0052】

さらに、以下の組み合せの材料、溶液、組成物、および / または化合物を、上記に開示した基本製剤に添加して、食欲不振による体重減少を治療するために投与される 1 または複数の食欲不振制御組成物を形成することができる。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、カプロモレリン、増粘剤、ならびに矯味剤および / または風味マスキング剤を含む。矯味剤および / または風味マスキング剤は、好ましくは甘味剤である。さらに、食欲不振制御組成物の製造時に基本製剤から 1 または複数の成分を省いてもよい。以下に示す製剤は例であり、限定することを意図するものではない。

【0053】

【表2】

製剤番号	カプロモレリン組成物の濃度(mg/mL)	増粘剤(体積当たりの重量%)	甘味剤	矯味剤および/または風味マスキング剤
1	21	Kollidon 90F(1.5%)	ソーマチンT200X(0.4%)；ステビアレバウジオシドA(0.4%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	エチルバニリン(0.1%)およびエタノール(0.25%)
2	21	Kollidon 90F(1.4%-1.5%)	スクラロース(0.7%)およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	バニリン(0.1%)および任意にエタノール(0.25%)
3	21	Kollidon 90F(1.5%)	Talin-Pure(0.8%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	エチルバニリン(0.1%)およびエタノール(0.25%)
4	21	Kollidon 90F(1.5%)	OptisweetSD(0.5%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	エチルバニリン(0.1%)およびエタノール(0.25%)
5	21	キサンタンガム(0.05%)	ソーマチンT200X(0.4%)；ステビアレバウジオシドA(0.4%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	バニリン-RHD(0.1%)および水
6	21	Pluriol-E3350(登録商標)(7.5%)	ソーマチンT200X(0.4%)；ステビアレバウジオシドA(0.4%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	エチルバニリン(0.13%)およびエタノール(0.3%)
7	21	なし	ソーマチンT200X(0.4%)；ステビアレバウジオシドA(0.4%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	バニリン-Merck(0.13%)およびエタノール(0.3%)
8	21	Kollidon 90F(1.5%)	ソーマチンT200X(0.10-0.4%)；ステビアレバウジオシドA(0.1-0.4%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.3-0.5%)	バニリン-Merck(0.13%)およびエタノール(0.3%)
9	31	Kollidon 90F(1.5%)	ソーマチンT200X(0.6%-0.7%)；ステビアレバウジオシドA(0.7%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	バニリン(0.10-0.20%)およびエタノール(0.3-0.5%)
10	41	Kollidon 90F(1.5%)	ソーマチンT200X(0.7%)；ステビアレバウジオシドA(0.7%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	エチルバニリン(0.13%)およびエタノール(0.3%)
11	21	ポリビニルピロリドンK-90(1.5%)	ソーマチンT200X(0.4%)；ステビアレバウジオシドA(0.4%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.5%)	バニラ-TG-Old(0.4%)および水
12	21	ポリビニルピロリドンK-90(1.5%)	スクラロース(0.5%)；およびMagnaSweet(登録商標)(0.3%)	バニラ-TG-old(0.25%)および水

## 【0054】

いくつかの実施形態では、組成物は、食欲不振を引き起こし得る別の治療法と組み合わせて使用されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、組成物は、化学療法または放射線療法の治療法の一部として動物(例えば、コンパニオンアニマルおよび/または家畜)に投与されてもよい。化学療法または放射線療法が、さらなる摂食および/または除脂肪筋肉量の増加により少なくとも部分的に改善または抑制され得る、顕著な体重減少、消耗、筋肉減少、悪液質、または他の負の副作用を生じさせ得ることを、当業者は理解されよう。したがって、治療有効量のカプロモレリン含有組成物の投与により摂食が誘導され、それにより、体重増加および除脂肪筋肉量の増加がもたらされる。その結果、動物にお

10

20

30

40

50

いて、活動のためおよび投与法に対処するためのエネルギーが増加し得る。

#### 【0055】

さらに、いくつかの実施形態では、組成物は、食欲をそそらない餌を必要とする他の病状に苦しむ動物に投与される。例えば、慢性腎疾患と診断された一部の動物は、この病状を改善するために特殊な療養食を与えられる。しかし、一部の動物は、特殊療養食に食欲がわからず、その結果、慢性腎疾患を治療または生命を維持するための特殊療養食を十分に摂取しない。したがって、一部の動物は、空腹感を刺激して特殊療養食の摂取を引き起こすため、カプロモレリンを含む治療有効量の食欲不振制御組成物を投与されてもよい。その結果、特殊療養食により慢性腎疾患をより良く制御することができ、動物は快適に生活するために十分なカロリーを摂取することができる。

10

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、食欲不振による体重減少の全身病状を治療するために組成物を用いることができる。例えば、一部の動物は、未知の理由により食欲不振になり、前述したように、これにより体重減少、消耗、悪液質、嗜眠、および他の不快な結果がもたらされ得る。獣医師などの当業者による、食欲不振による体重減少の診断後、動物は、摂餌量および除脂肪筋肉量を増やすために、カプロモレリン含有組成物を1または複数の治療有効用量で投与され得る。その結果、コンパニオンアニマルには、生活の質の改善をもたらす健康的な体重増加が認められることがある。

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、組成物は、除脂肪筋肉量を増やすために用いられてもよい。例えば、前述したように、一部の動物（例えば、ウシまたはブタなどの家畜）において除脂肪筋肉量の増加が望まれることがある。したがって、食欲不振による体重減少を治療する必要もなく、除脂肪筋肉量を増やすために1回用量または複数回用量の投与で治療有効量の組成物を投与してもよい。好ましい実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む。しかし、Tmaxは、好ましくは約25分～2時間であり、インターバルは約30分、約1時間、および約2時間が想定される。さらに、Tmaxは好ましくは約100ng/mL～約1,000ng/mLである。

20

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、組成物は、他の病気、疾病、苦痛、または他の兆候の治療または予防のためにコンパニオンアニマルに投与されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、カプロモレリン含有組成物は、ネコ肝リピドーシス（すなわち、ネコ脂肪肝疾患）を治療および/または予防するためにネコに投与されてもよい。ある状況では、ネコ肝リピドーシスは、肝臓における過剰な脂肪沈着によるものであってもよく、これにより正常な肝細胞機能が阻害される。ネコ肝リピドーシスの発症につながるメカニズムは完全には理解されていないが、ネコの食欲不振がこの病状の引き金となると考えられている。具体的には、（例えばストレスにより）ネコが食べるのを止めるかまたは日常の食事摂取量を大幅に減らすと、ネコの肝臓は、代謝を維持するために過剰な体脂肪の処理を試み始める。肝臓への体脂肪の輸送により、肝臓に過剰な脂肪が貯蔵され、肝リピドーシスの発症につながる。

30

#### 【0059】

いくつかの実施形態では、本発明は、ネコまたはイヌの肝リピドーシスを治療する方法を提供する。この方法は、好ましくは、投与を必要とする動物にカプロモレリン含有組成物を投与するステップを含む。例えば、食欲不振を患っているまたは既にネコ肝リピドーシスと診断されたネコに、約4日間～1週間にわたり1日に1回または複数回、経口液剤または注射剤のいずれかで約2～約4mg/kgのカプロモレリンを投与してもよい。いくつかの態様では、カプロモレリン含有組成物は、ネコの食欲低下が予想される場合（例えば、化学療法、入院、搭乗など）に予防的措置として投与されてもよい。さらに、カプロモレリン含有組成物は、ネコがネコ肝リピドーシスを既に発症し始めている場合、また

40

50

はそれが合理的に予想され得る場合（例えば、長期間の食欲不振の後）に投与されてもよい。カプロモレリン含有組成物の投与の結果、ネコの食欲増大が認められることがあり、これはおそらく、最初の投与後、処置期間を通じて、摂餌量を増加させるであろう。例えば、ネコの飼い主は通常、ネコが摂取した餌の量を観察することにより処置が有効であることを確信することができる。組成物を用いた処置によりネコがより多くの量の食物を摂取すると、肝リピドーシスが治療されるか、またはその発生が予防されるであろう。いくつかの実施形態では、肝リピドーシスのための処置は必要な回数繰り返されてもよい。

#### 【0060】

本発明の食欲不振制御組成物の投与法は、処置期間中、少なくとも部分的に調整することができる。例えば、動物に食欲不振による体重減少が（例えば、原因に関係なく）認められると診断された後、治療に有効であると考えられる量の組成物が（例えば、経口、静脈内などで）動物に投与されてもよい。所定期間の後（例えば、組成物の最初の投与から約8時間後および約7日後）、技術者、獣医師、または他の任意の適切な個人が、サンプル（例えば、血清サンプル）を動物から採取して、サンプル中の1または複数の血漿マーカーの量を測定することができる。別の実施形態では、サンプルは、1または複数の血漿マーカーの測定に適しているであろうことが当業者に知られている任意の他の適切な時点で採取されてもよい。例えば、血漿マーカーは、好ましくは、IGF-1、コルチゾール、カプロモレリン、およびこれら組み合わせからなる群から選択されるが、これらに限定されない。別の実施形態では、指標が用いられる。指標は、好ましくは、体重増加、体重減少、摂餌量の増加、摂餌量の減少、筋肉量の増加、筋肉量の減少、およびこれらの組み合わせから選択されるが、これらに限定されない。これらの1または複数の血漿マーカーおよび/または指標の量を知ることにより、サンプル中の血漿マーカーまたは指標の量を考慮して組成物の用量を調整することができる。ある実施形態では、1または複数の血漿マーカーの最小濃度が第1の時点で決定され、1または複数の血漿マーカーの最小濃度が第2の時点で決定され、以下同様である。好ましくは、第1の時点、第1および第2の時点、または第1、第2、および第3の時点で、1または複数の血漿マーカーの最小濃度が決定される。好ましくは、血漿マーカーの濃度を比較して、時間経過と共に血漿マーカーが増加または減少しているかを決定することができる。さらに、ある実施形態では、血漿マーカーの濃度に応じて医薬組成物の用量を増加または減少させることができるように、血漿マーカーの濃度を所定の値と比較してもよい。組成物の有効性を決定する方法は、上記のステップを用いて決定することができ、好ましくは治療期間中に調整されてもよい。例えば、サンプル中のIGF-1の量または濃度が低い場合、組成物の用量は、コンパニオンアニマルに投与されるカプロモレリンの濃度またはカプロモレリンの量のいずれかにおいて増加される。逆に、サンプル中のコルチゾールの量が多すぎる場合、これは脂肪沈着を増加させることがあり、組成物の用量は、コンパニオンアニマルに投与されるカプロモレリンの濃度またはカプロモレリンの量のいずれかにおいて減少させることができる。

#### 【0061】

別の実施形態では、医薬組成物の有効性を決定する方法が提供される。方法は、好ましくは、動物が食欲不振になっていることを決定するステップ、1または複数の血漿マーカーを測定するステップ、カプロモレリンを含む組成物を動物に投与するステップ、1または複数の血漿マーカーをさらに測定するステップ、および用量が適切であるか、または調整の必要があるかを決定するステップを含む。血漿マーカーは、好ましくは、IGF-1、コルチゾール、カプロモレリン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるが、これらに限定されない。

#### 【0062】

いくつかの実施形態では、上記の投与法はサンプルを採取せずに実行してもよい。例えば、1または複数の治療有効量が動物に投与された後、体重減少のその他の指標を測定して投与法の有効性を評価することができる。これらの指標としては、体重の変化（例えば、連続的な体重の減少、体重の増加、体重減少の安定化）、摂餌量の変化（例えば、処置前の期間と比較した摂餌量の増加）、および/または除脂肪筋肉の変化の測定（例えば、

10

20

30

40

50

除脂肪筋肉の成長を評価するための動物の除脂肪筋肉指標の値のスコア化)が含まれ得る。その結果、動物は侵襲的な血清サンプルの採取を受けず、このようにして、治療をモニターする個人は投与の用量を調整することができる。

#### 【0063】

いくつかの実施形態では、満足な結果が得られるまで上記投与法の1または複数を実行することができる。具体的には、カプロモレリン組成物を、投与を必要とする動物が投与を必要としなくなるまで動物に投与してもよい。例えば、カプロモレリン組成物を、動物が十分な体重を回復するまで、食欲不振による体重減少を患う動物に投与してもよい。具体的には、獣医師または世話人は、動物の体重が十分な量増えるまで(例えば、毎日、隔日など)組成物を投与し続けることができる。例えば、十分な量の体重増加は、組成物の初回投与を受ける前の動物の体重と比較して5%の体重増加であってもよい。別の実施形態では、十分な量の体重増加は5%超(例えば、10%、20%、25%など)であってもよく、動物の必要性によって決定される。

#### 【0064】

本発明は、動物が食欲不振であることを決定するステップ、少なくとも1回用量のカプロモレリン含有組成物を投与するステップ、動物における血漿マーカーまたは指標の値を評価するステップ、および血漿マーカーまたは指標の値が動物にとって適切になるまでカプロモレリン含有組成物を投与し続けるステップを含む、食欲不振を治療する方法を提供する。

#### 【0065】

本明細書に記載の発明は種々の改変および代替的反復が可能であるが、その具体的な実施形態は上記により詳細に説明される。しかし、組成物の具体的な説明は開示された具体的な実施形態に発明を限定することを意図しないことが理解されるべきである。むしろ、発明は、請求項の文言によって定義される発明の趣旨および範囲に含まれる全ての改変例、均等例、および変更例も対象とすることが意図されると理解されるべきである。

#### 【0066】

##### 定義

本発明において、「約」および「およそ」という用語は、値が統計的に意味のある範囲内にあることを示す。そのような範囲は、典型的には、所与の値または範囲から20%以内、より典型的には10%以内、さらにより典型的には5%以内であってもよい。「約」および「およそ」という用語に包含される許容可能なばらつきは、検査対象の個別の系によって決まり、当業者であれば容易に理解することができる。

#### 【0067】

本発明において、「動物」という用語は、「家畜」および「コンパニオンアニマル」などの非ヒト動物を意味する。

#### 【0068】

本発明において、「家畜」という用語は、ウシ、ヒツジ、ブタ、家禽(例えば、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラなど)、ヤギ、ラマ、および他の同様な動物を含む。

#### 【0069】

本発明において、「h」という用語は時間を意味する。

#### 【0070】

本発明において、「組成物」という用語は、例えば前述および後述の活性医薬成分などの特定の成分を一定所定量(所定量)含むように設計された任意の固形物、半固形物、または液体組成物に適用される。好適な組成物は、経口投与、口腔投与、直腸投与、局所投与もしくは粘膜投与、または皮下移植片のための系を含む医薬品送達系、または他の埋込型薬物送達系;またはミネラル、ビタミン、および他の栄養補助食品を送達するための組成物、口腔ケア剤、矯味剤、および風味マスキング剤などであってもよい。本発明のある実施形態では、一般に組成物は液体であるが、それらは固体成分または半固体成分を含んでいてもよい。通常、剤形は、コンパニオンアニマルの消化管に医薬活性成分を送達するための経口投与系である。

10

20

30

40

50

## 【0071】

本発明において、「mg / kg」という用語は、体重1キログラム当たりの組成物のミリグラム数を意味する。

## 【0072】

本発明において、食欲不振などの病状の「治療」または「治療する」という用語は、既存の病状を抑制することまたはその発症を停止すること、または病状を改善または後退させることを含む。食欲不振、体重減少、または悪液質などの病状の「予防する」または「予防」という用語は、発症または症状の発達をそれが始まる前に実質的に阻害または抑制することを含む。

## 【0073】

本発明において、「動物」という用語は、哺乳動物、特にコンパニオンアニマルを指し、イヌ、ネコ、ウサギ、フェレット、ウマ、およびハムスターが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0074】

本発明において、「治療有効量」という語句は、必要な投与量および期間で、所望の治療結果を実現するのに有効な量を指す。カプロモレリンの治療有効量は、当業者（例えば獣医師）によって決定されてもよく、コンパニオンアニマルの病態、年齢、性別、および体重、カプロモレリンのバイオアベイラビリティ（bioavailability）、ならびにコンパニオンアニマルにおいて活性薬剤が所望の反応を誘発する能力などの要因に応じて異なっていてもよい。治療有効量はまた、治療上の薬効が、活性薬剤のあらゆる毒性作用または有害作用を上回る量である。治療有効量はまた、必要な投与量および期間で、所望の結果（例えば、除脂肪筋肉量の増加による体重増加）を実現するのに有効な量も包含する。

## 【0075】

本発明において、「適量」という用語は、最終量（例えば、体積または質量）に達するまでの量（例えば、体積または質量）の成分を添加することを意味する。

## 【0076】

本発明において、「w / v」という用語は、溶液または組成物の体積当たりの物質の重量で決定される物質の濃度を意味する。

## 【実施例】

## 【0077】

以下の実施例は、本発明をさらに例証および説明するものである。したがって、本発明はこれらの実施例の詳細のいずれにも限定されるものではない。

## 【0078】

実施例1 コンパニオンアニマルにおいて摂餌量および除脂肪筋肉の増大をもたらすカプロモレリン含有食欲不振制御化合物の投与法の決定

インスリン様成長因子1（以降、「IGF-1」）、成長ホルモン（以降、「GH」）およびコルチゾールの産生に対する種々のカプロモレリン投与法の影響を評価するため7日間の対照試験を行った。また、種々のカプロモレリン投与法について、摂餌量および体重の変化への影響を評価した。

## 【0079】

実験に使用されたことのある（non-naïve）18匹の成体のビーグル犬（雄9匹および雌9匹）を3つの処置群のいずれかに分けた。3つの処置群のそれぞれには雄3匹および雌3匹を含めた。A群は対照群であり、賦形剤（脱イオン水のみ）を強制経口投与により1日2回投与し、実薬処置に対する比較のためのベースラインデータポイントとして用いた。B群には、カプロモレリン含有組成物を処置当たり3mg / kgのカプロモレリン濃度で用いた強制経口投与による処置を1日2回受けた実薬処置群を含めた。最後に、C群には、カプロモレリン含有組成物を処置当たり6mg / kgのカプロモレリン濃度で用いた強制経口投与による処置を1日1回受けた実薬処置群を含めた。

## 【0080】

10

20

30

40

50

10日間の試験期間中、1日当たり少なくとも1回、各イヌを、臨床所見、死亡率、罹患率、体重、および摂餌量についてモニタリングした。血清サンプルを採取して、カプロモレリン濃度、GH濃度、IGF-1濃度、およびコルチゾール濃度を測定した。血清サンプルは、1日目、2日目、4日目、および7日目において、-15分(投与前)、投与直前(0分)、ならびに投与後30分、45分、60分、90分、120分、240分、360分、および/または480分に採取した。実薬処置の長期的影響を評価するために、試験10日目の午前8時に追加の血液サンプルを採取した。

#### 【0081】

図1～図7に示されるように、実薬処置群(すなわち、B群およびC群)のイヌは、対照群(すなわち、A群)のイヌと比べて、より多量の餌を摂取し、より多く体重を増やした。図1～図3に示されるように、全体的に、6mg/kgを1日1回または3mg/kgを1日2回の用量のカプロモレリンで処置したイヌは、脱イオン水のみを投与されたイヌより多くの餌を摂取した。さらに、図2および図3を参照すると、6mg/kgで1日1回または3mg/kgで1日2回の用量のカプロモレリンで処置した雄はより多くの餌を摂取する傾向を示したが、6mg/kgで1日1回処置した雌は他の群の雌と比べてより多くの餌を摂取する傾向を示した。

#### 【0082】

同様に、図4～図7に示されるように、6mg/kgで1日1回または3mg/kgで1日2回の用量のカプロモレリンで処置したイヌは、脱イオン水のみを投与されたイヌより多く体重が増えた。これらの処置群において雄イヌは、7日間の処置期間中に4～5%体重が増加した(図6)。しかし、雌イヌの体重変化(図7)はそれほど明確でなかった。体重の増加は摂餌量の増加に相關しているようであった。より具体的には、前述したように、雄イヌはより多くの餌を摂取する傾向を示し(図2)、それに対応して、雄イヌはより体重が増加した(図6)。

#### 【0083】

図8～図10を参照すると、B群およびC群のいずれのイヌも血清中カプロモレリン濃度の上昇を示した。試験1日目および7日目に採取した血清サンプルからのデータを用いると、カプロモレリン濃度は、投与のおよそ0.5時間後に急上昇する傾向を示し、一般に、投与の8時間(すなわち、480分)後までにほぼ検出不能なレベルにまで低下した。イヌ血清中で検出されたカプロモレリンの量は投与法と関連していた。具体的には、図8～図10に示されるように、6mg/kgの用量を投与されたイヌは、3mg/kgを1日2回の用量で投与されたイヌと比べて、血清中のカプロモレリン濃度がより高かった(約2.3倍高い)。さらに、図9および図10に示されるように、3mg/kgの用量を投与された雌イヌは、同じ用量を投与された雄イヌよりわずかに高い血清中カプロモレリン濃度を示した。

#### 【0084】

図11～図24に示されるように、B群およびC群のイヌはいずれも、IGF-1、GH、およびコルチゾールの血清中濃度の変化が認められ、これはカプロモレリン投与に起因している可能性がある。

#### 【0085】

図11～図15に示されるように、カプロモレリン処置によりイヌ血清中のIGF-1レベルが誘導された。具体的には、図11に示されるように、イヌにカプロモレリンを最初に投与したおよそ1～4時間後、血清中のIGF-1レベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌと比較して上昇を示した。さらに、図12～図14に示されるように、処置過程の2日目、4日目、および7日目に、いずれの用量のカプロモレリンを投与されたイヌにおいても血清IGF-1レベルは一貫して高いままであった。図15に示されるように、処置終了の3日後(10日目)、カプロモレリン処置を受けたイヌの血清IGF-1レベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌの血清IGF-1レベルと有意な差がなかった。さらに、投与中のIGF-1の全体的上昇は、6mg/kgを1日1回または3mg/kgを1日2回の用量のカプロモレリンで処置したイヌで同様に観察された。

10

20

30

40

50

## 【0086】

図16～図20に示されるように、血清IGF-1レベル同様、試験中、GHの血清レベルはカプロモレリン投与に依存するようであった。具体的には、1日目、2日目、4日目、および7日目において、イヌへのカプロモレリンの投与のおよそ0.5時間後にGHレベルが上昇した。処置前には全てのイヌで血清中GHレベルがほぼ検出不能であったが、6mg/kgを1日1回または3mg/kgを1日2回の用量のいずれかでカプロモレリンを投与後、B群およびC群のイヌは、脱イオン水のみを投与されたA群のイヌと比べて、継続的に高い血清中GHレベルを示した。図20に示されるように、処置終了の3日後(10日目)、カプロモレリン処置を受けたイヌの血清中GHレベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌの血清中GHレベルと有意な差が無かった。さらに、1日目(図11)を除き、血清中GHレベルはイヌが投与された用量と相関しているようである。具体的には、図12～14に示されるように、2日目、4日目、および7日目において、6mg/kgを1日1回の用量を投与されたイヌは、3mg/kgを1日2回の用量を投与されたイヌより高い血清中GH濃度を示す。

## 【0087】

図21～図24を参照すると、GH同様、血清中のコルチゾール濃度もカプロモレリン投与と相関しているようである。具体的には、1日目、2日目、および7日目(それぞれ、図21～図23)において、処置のおよそ0.5時間後、カプロモレリン処置をしたイヌの血清中コルチゾール濃度は、脱イオン水のみを投与されたイヌと比べて上昇していた。さらに、血清中のコルチゾール濃度の増加量は、用いた投与法と相関している。具体的には、6mg/kgを1日1回の用量を投与されたイヌは、3mg/kgを1日2回の用量でカプロモレリンを投与されたイヌより高い血清中コルチゾール濃度を示した。さらに、図24に示されるように、処置終了の3日後(10日目)、カプロモレリン処置を受けたイヌの血清中コルチゾールレベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌの血清中コルチゾールレベルと有意な差が無かった。

## 【0088】

全体的に、どちらの投与法も、A群の陰性対照のイヌと比べて、B群およびC群のイヌに明白な影響を与えた。さらに、毒性反応は確認されなかった。体重および摂餌量の増加、ならびにGH、IGF-1、コルチゾール、およびカプロモレリンの血清レベルの上昇を含む薬理学的效果が確認された。概して、6mg/kgを1日1回の投与法で投与された動物において、GH、IGF-1、およびコルチゾールの血清中濃度の上昇がより顕著であった。さらに、いずれの投与法もGH、IGF-1、およびコルチゾールを誘導したが、3mg/kgを1日2回の投与法は、イヌにおいて除脂肪筋肉の成長を促進するのに十分な量のIGF-1を誘導したが、6mg/kgを1日1回の投与法と同じ程度にはGH濃度およびコルチゾール濃度の増加は引き起こさなかった。GH濃度およびコルチゾールの濃度がより低いので、イヌの脂肪沈着が増加しにくく、このことは、体重の増加が除脂肪筋肉によるものである可能性が高いことを意味する。

## 【0089】

実施例2 カプロモレリンの薬物動態プロファイルおよびイヌの許容性/嗜好性の評価  
3mg/kgの投与法を選択し、種々のカプロモレリン製剤の薬物動態プロファイルおよび許容性/嗜好性を評価するため、18時間の対照試験を行った。簡潔に述べると、12匹のビーグル犬(雄6匹および雌6匹)を、各群4匹(雄2匹および雌2匹)ずつ、無作為に3つの群に分けた。各イヌは、一回の強制経口投与または静脈内(「IV」)投与によりカプロモレリンの試験製剤を投与された。この試験には、7日間の休薬期間を挟んで同じ3つの群のイヌを用いた2回の反復を含めた。投与前(時間0)、ならびにカプロモレリン投与後0.5時間、1時間、2時間、4時間、および8時間に血清を採取した。血清のカプロモレリン濃度およびIGF-1濃度について調べ、イヌの臨床変化を観察した。

## 【0090】

さらに、同じイヌを用いて許容性/嗜好性を評価した。薬物動態分析後の最初の2日間

に許容性 / 嗜好性試験を行った。簡潔に述べると、薬物動態分析後の 12 日目および 2 日目の同じ時間に、薬物動態分析で用いたカプロモレリン製剤をイヌの口の隅に経口投与した。種々の製剤へのイヌの反応を記録した。

【0091】

図 25 ~ 図 27 に示されるように、薬物動態分析で試験した全ての製剤により、8 時間にわたり、イヌの血清中で、検出可能なレベルのカプロモレリンが産生され、IGF-1 レベルが上昇した。具体的には、IV 製剤ならびに試験製剤 2 および試験製剤 3 を含む最初の反復(図 25)において、3 つの製剤全てが投与から 0.5 時間以内に血清中のカプロモレリン濃度を上昇させ、これは 8 時間の実験期間中に低下した。同様に、製剤 4、製剤 5、および製剤 6 を含む 2 回目の反復で、3 つの製剤全てが血清中カプロモレリン濃度を上昇させ、投与後 0.5 時間 ~ 2 時間の間にピーク濃度が生じた。図 27 に示されるように、投与 8 時間後の IGF-1 レベルも、イヌに投与された全ての製剤で上昇した。全体的に、治験中、IV 製剤を投与されたイヌにおける過剰な唾液分泌を除いて、いずれのイヌにおいても有害な臨床的副作用は検出されなかった。

【0092】

許容性 / 嗜好成分析についてのデータは示されていないが、シリンジによる口の隅への製剤投与はイヌに許容されたが、十分には許容されなかった。イヌは製剤の味が好きでないようであり、製剤 5 が最も許容され、製剤 1 が最も許容されなかった。

【0093】

全体的に、各試験製剤により適切な血清中濃度のカプロモレリンが産生された。さらに、全ての製剤の投与により、血清中の IGF-1 レベルが上昇した。しかし、製剤 4 で最も一貫したカプロモレリン血清プロファイルが得られたので、これをその後の実験に用いる。以下により詳細に説明するように、嗜好性を改善するために製剤 4 の更なる改良が必要であり、これにより、コンパニオンアニマルの飼い主は組成物をより投与し易くなり得る。

【0094】

具体的には、製剤 4 は、溶液の総体積当たりの構成成分の重量により決定される以下の濃度で以下の成分を含む。

【0095】

【表 3】

成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2.10
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0.14
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0.02
エチルバニリン	0.32
スクロース	1.27
精製水	36.00
プロピレングリコール	適量

【0096】

実施例 3 イヌのカプロモレリン組成物の許容性 / 嗜好性の改良

製剤 4 を選択し、製剤 4 を改良してこのカプロモレリン製剤の許容性 / 嗜好性を改善するため、8 時間の対照試験を行った。具体的には、製剤 4 (前述) を複数の異なる甘味剤、矯味剤、および / またはマスキング剤と混合してこの製剤のイヌの許容性 / 嗜好性を改善した。簡潔に述べると、20 匹のビーグル犬 (雄 10 匹および雌 10 匹) を、無作為に各群 4 匹 (雄 2 匹および雌 2 匹) ずつで 5 つの群に分けた。各イヌは、口の隅に一回経口投与でカプロモレリンの試験製剤を投与された。この試験には、同じ群のイヌを用いた連日の 2 回の反復を含めた。しかし、合計 9 種の製剤を試験したので、2 日目は 4 つの群だけが必要であった (すなわち、1 日目に 5 種の製剤を試験し、2 日目に 4 種の製剤を試験

10

20

30

40

50

した)。

【0097】

試験中、製剤4の9種の新規な製剤を3mg/kgの用量で試験した。さらに、試験製剤の投与中、イヌを観察して、臨床所見の欠如および製剤の経口投与への明らかな許容または意志を評価することにより、試験製剤が「十分に許容」されたかどうかを決定した。さらに、試験中、試験群中の4匹のイヌのうち少なくとも3匹が試験製剤に対して「十分に許容」する反応を示した場合(試験する人によって決定される)、投与後0時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、および8時間の時点で血清サンプルを採取した。血清サンプルについて、カプロモレリン濃度およびIGF-1濃度を調べた。

【0098】

「十分に許容」された製剤を示すデータを図28および図29に示す。具体的には、9種の試験製剤のうち、製剤1、製剤3、製剤7、および製剤8がイヌに「十分許容」されたと決定された。「十分許容」されたことに加えて、これらの製剤のそれぞれにより、投与8時間後に血清中カプロモレリンが検出可能なレベルになり、IGF-1が増加した。最も一貫性のあるカプロモレリン血清プロファイルが製剤8により得られることが確認されたが、本発明は製剤8の実施形態に限定されない。

【0099】

具体的には、「十分に許容」された製剤は、溶液の総体積当たりの構成成分の重量により決定される以下の濃度で以下の成分を含む。

【0100】

【表4】

製剤1	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2.10
クエン酸	0.50
クエン酸ナトリウム	0.50
塩化ナトリウム	1.00
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0.11
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0.01
スクロース	0.50
M a g n a S w e e t	0.50
天然バニラ香料	0.40
D i - P a c (登録商標) 圧縮糖(97%スクロース および3%マルトデキストリン)	30.00
プロビレングリコール	25.00
植物性グリセリン	17.00
精製水	適量

【0101】

10

20

30

40

【表5】

製剤3	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2. 10
クエン酸	0. 50
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	1. 00
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 11
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 01
スクロース	0. 50
M a g n a S w e e t	0. 50
ヒドロキシステアリン酸マコロゴルグリセロール (Macrogol glycerol Hydroxy stearate)	0. 16
天然バニラ香料	0. 40
D i - P a c (登録商標) 圧縮糖 (97%スクロース および3%マルトデキストリン)	30. 00
プロピレングリコール	25. 00
植物性グリセリン	17. 00
精製水	適量

【0102】

【表6】

製剤7	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2. 10
クエン酸	0. 50
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	1. 00
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 11
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 01
ネオテーム	0. 15
M a g n a S w e e t	0. 35
天然バニラ香料	0. 40
D i - P a c (登録商標) 圧縮糖 (97%スクロース および3%マルトデキストリン)	30. 00
プロピレングリコール	25. 00
植物性グリセリン	17. 00
精製水	適量

【0103】

【表7】

製剤8	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2. 10
クエン酸	0. 50
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	1. 00
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 11
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 01
ソーマチン	0. 18
ステビア抽出物レバウジオシドA	0. 13
M a g n a S w e e t	0. 30
天然バニラ香料	0. 40
D i - P a c (登録商標) 圧縮糖 (97%スクロース および3%マルトデキストリン)	30. 00
プロピレングリコール	25. 00
植物性グリセリン	17. 00
精製水	適量

## 【0104】

## 実施例4 カプロモレリン含有食欲不振制御化合物の投与法の改良

上記で3mg/kgを1日2回の投与法を追加の製剤分析のために選択したが、カプロモレリン組成物の濃度および1日の投与回数を改良するために投与法の分析をさらに行つた。具体的には、より頻度の少ないカプロモレリン組成物の投与法が3mg/kgを1日2回の投与法の実行可能な代替的投与法となるかどうかを決定するための分析を行つた。

## 【0105】

IGF-1、GH、およびコルチゾールの産生に対する種々のカプロモレリン投与法の影響を評価するため、7日間の対照試験を行つた。種々のカプロモレリン投与法はまた、摂食および体重変化への影響についても評価した。

## 【0106】

実験に使用されたことのある(non-naive)24匹の成体のビーグル犬(雄12匹および雌12匹)を、1つの陰性対照群および2つの実薬処置群の3つの処置群のいずれかに分けた。3つの処置群のそれぞれには雄3匹および雌3匹を含めた。第1群には強制経口投与によりプラセボ製剤(すなわち、脱イオン水)を1日2回投与した。第2群には強制経口投与により濃度3mg/kgのカプロモレリン組成物を1日1回投与した。第3群には、強制経口投与により濃度3mg/kgのカプロモレリン組成物を1日2回投与した。

## 【0107】

10日間の試験期間中、1日当たり少なくとも1回、各イヌを、臨床所見、死亡率、罹患率、体重、許容性/嗜好性、および摂餌量についてモニタリングした。血清サンプルを採取して、カプロモレリン濃度、GH濃度、IGF-1濃度、およびコルチゾール濃度を測定した。血清サンプルは1日目、2日目、4日目、および7日目において、-15分(投与前)、投与直前(0分)、ならびに投与後30分、45分、60分、90分、120分、240分、360分、および/または480分に採取した。実薬処置の長期的影響を評価するために、試験10日目の午前8時に追加の血清サンプルを採取した。

## 【0108】

図30~図32に示されるように、実薬処置群(すなわち、第2処置群および第3処置

10

20

30

40

50

群)のイヌは、対照群(すなわち、第1群)のイヌと比べて、実験中、より多くの量の餌を摂取し、体重が減らなかった。具体的には、図30および図31に示されるように、実薬処置を受けたイヌは、用量に関係なく、陰性対照群のイヌより多くの餌を摂取した。例えば、3mg/kgのカプロモレリンを1日1回の用量で投与されたイヌおよび1日2回の用量で投与されたイヌは、陰性対照と比べて1日に平均およそ34%多くの餌を摂取した。したがって、図32に示されるように、実薬処置を受けたイヌは、陰性処置群のイヌと同様の体重減少を示さなかった。実験期間中、実薬処置群のイヌには有意な体重増加が認められなかつたが、脱イオン水のみを投与されたイヌは平均3.73%の体重減少を示した。逆に、カプロモレリンを1日1回投与されたイヌには体重減少が認められなかつたか、陰性対照ほど大きな体重減少が認められなかつた。

10

#### 【0109】

ここで図33および図34を参照すると、実薬処置群のイヌは血清中のカプロモレリン濃度の上昇を示した。試験1日目および7日目に採取した血清サンプルから得られたデータを用いると、カプロモレリン濃度は、投与のおよそ0.5時間後に上昇し始める傾向を示し、一般的に、投与の8時間後までにほぼ検出不能なレベルまで低下した。この結果から、カプロモレリン組成物が正しく投与されたことが確認された。

#### 【0110】

図35～図46に示されるように、実薬処置群のイヌにおいて、IGF-1、GH、およびコルチゾールの血清中濃度の変化が認められ、これはカプロモレリン投与に起因するようである。

20

#### 【0111】

最初に、図35～図38に示されるように、カプロモレリンを用いた処置はイヌの血清中のIGF-1レベルを誘導した。具体的には、図35に示されるように、イヌへのカプロモレリンの初回投与のおよそ1～4時間後に、脱イオン水のみを投与されたイヌと比べて、IGF-1レベルが血清中で上昇を示した。さらに、図36および図37に示されるように、処置実験の4日目および7日目に、カプロモレリンを投与されたイヌで血清IGF-1レベルは一貫して高いままであった。図38に示されるように、処置終了の3日後(10日目)、カプロモレリン処置を受けたイヌの血清IGF-1レベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌの血清IGF-1レベルと有意な差がなかつた。

#### 【0112】

30

上記と同じデータの追加の分析において、時間0(すなわち、カプロモレリン組成物の投与前)と比べて、実薬処置群のイヌは血清中IGF-1レベルの上昇を示す。例えば、1日目において、投与8時間後、1日1回処置を受けたイヌは、1日目の時間0と比べておよそ83.9%の血清IGF-1濃度の上昇を示す。1日2回処置を受けたイヌは、1日目の時間0と比べておよそ50.7%の血清IGF-1濃度上昇を示す。4日目および7日目において、投与8時間後、1日1回処置により、4日目および7日目の時間0と比べてそれぞれおよそ39.5%および36.8%の血清IGF-1濃度上昇が誘導される。同様に、4日目および7日目において、投与8時間後、1日2回処置により、4日目および7日目の時間0と比べて、それぞれおよそ15.4%および13.3%の血清IGF-1濃度上昇が誘導される。カプロモレリン組成物を1日2回投与されたイヌは、カプロモレリンを1日1回投与されたイヌのIGF-1レベルより既にIGF-1の血清中濃度が高いので、さほど大きくなない上昇を示している可能性がある。

40

#### 【0113】

図39～42に示されるように、血清中IGF-1レベル同様、試験中、GHの血清中レベルもカプロモレリン投与に依存するようであった。具体的には、1日目、4日目、および7日目において、イヌへのカプロモレリン組成物の投与のおよそ0.5時間後にGHレベルが上昇していた。処置前には全てのイヌで血清中GHレベルはほぼ検出不能であったが、3mg/kgを1日1回または3mg/kgを1日2回の用量のいずれかでカプロモレリンを投与後、実薬処置群のイヌは、脱イオン水のみを投与された陰性対照群のイヌと比べて、継続的に高い血清中GHレベルの顕著な上昇を示した。図42に示されるよう

50

に、処置終了の3日後（10日目）、カプロモレリン処置を受けたイヌの血清中G H レベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌの血清中G H レベルと有意に差がなかった。

#### 【0114】

図43～図46を参照すると、G H 同様、血清中コルチゾール濃度もカプロモレリン投与と相関しているようである。具体的には、1、4、および7日目（それぞれ、図43～図45）において、処置のおよそ0.5時間後、カプロモレリン処置をしたイヌの血清中コルチゾール濃度は、脱イオン水のみを投与されたイヌと比べて上昇していた。さらに、コルチゾール血清レベルの上昇は4日目および7日目に低減しており、カプロモレリンの1日2回処置ではさらに低減していた。さらに、図46に示されるように、処置終了の3日後（10日目）、カプロモレリン処置を受けたイヌの血清中コルチゾールレベルは、脱イオン水のみを投与されたイヌの血清中コルチゾールレベルと有意な差がなかった。

#### 【0115】

全体的に、どちらの投与法も、陰性対照のイヌと比べて、実薬処置群のイヌに明白な影響を与えた。さらに、毒性反応は確認されなかった。体重の有意な減少がないことおよび摂餌量の増加、ならびにG H 、IGF-1、コルチゾール、およびカプロモレリンの血清レベルの上昇を含む薬理学的作用が確認された。全体的に、1日2回投与されたイヌにおいて、血清中IGF-1濃度のより顕著な上昇およびコルチゾールの発現低減が確認された。このような利点が確認されたため、カプロモレリン組成物の1日2回投与（濃度3mg/kg）を他の投与法と共にさらに調査して、最適体積における最も効果的な用量を決定した。

#### 【0116】

##### 実施例5 カプロモレリン含有食欲不振制御化合物の投与法の更なる改良

カプロモレリンの適切な血液プロファイルならびに摂餌量増加および体重増加の見地から所望の結果を提供する投与法をさらに改良するために、一連の追加実験を行った。これらの実験では、およそ9～13キログラムの24匹の成体（雄および雌）のビーグル犬を無作為に4つの群に分けた。第1群には活性化合物なしでプラセボ製剤を1日2回投与し、第2群には体重1キログラム当たり3mgのカプロモレリンを含む組成物を1日1回投与し、第3群には体重1キログラム当たり4.5mgのカプロモレリンを含む組成物を1日1回投与し、第4群には体重1キログラム当たり3mgのカプロモレリンを含む組成物を1日2回投与した。

#### 【0117】

具体的には、投与初日（1日目）から投与最終日（7日目）まで、以下の組成の風味づけした製剤で組成物を動物に経口投与（すなわち、シリンジを用いて）した。

#### 【0118】

10

20

30

【表8】

製剤9	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン（第1群の組成物中には存在しない）	3. 10
クエン酸	0. 70
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	0. 70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 045
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 005
ソーマチンT 200X	0. 60
ステビア抽出物レバウジオシドA 99%	0. 70
MagnaSweet	0. 50
バニリン	0. 20
Neosorbソルビトール70%	30. 30
マルチトール溶液 (Lycazin 80/55)	25. 00
無水グリセロール	20. 20
Kollidon 90F (PVP)	1. 5
エタノール (ABS)	0. 50
精製水	適量

## 【0119】

これらの実験では、風味付けされた製剤を午前8時前後に動物に経口投与し、第4群のみ、再度午後6時に投与した。午前10時に動物に給餌し、これは1日目の7日前から始まり、試験期間中続けられた。動物には通常量の餌を2回供給した。餌提供のおよそ2時間後、残りを取り出し、計量して摂餌量を評価した。この制限された給餌計画は、実験が開始される前に動物が通常の餌摂に移行できるように、-7日目に開始された。-7日目から7日目まで、摂餌量を計算し、記録した。-3日目、-2日目、および-1日目に摂取された餌の平均グラム数として、個々のイヌそれぞれのベースライン摂餌量を計算した。個々のイヌそれぞれについて、1日目～7日目の平均として試験期間中の摂餌量を計算した。-1日目、3日目、および7日目に体重を測定した。1日目、4日目、7日目において、投与前約15分、投与直前(0分)、投与後30分、45分、60分、90分、120分、240分、360分、および/または480分に、頸静脈または他の利用可能な血管を介して、カプロモレリン、成長ホルモン、コルチゾール、およびIGF-1の濃度を測定するために採血した。図61～図74のデータに示されるように、カプロモレリン含有組成物に対する動物の反応は、前述の結果とほとんど一致している。

## 【0120】

まず、図61および以下の表1に示されるように、実験組成物を投与された動物は、第1群(すなわち、プラセボ群)の動物よりも多くの量の餌を摂取し、より多く体重が増えた。特に、図61に示されるように、第2群～第4群(すなわち、カプロモレリン含有組成物を投与された群)の動物は対照群の動物より多くの量の餌を摂取した。具体的には、-1日目と7日目に摂取された餌を比較した場合、対照動物は約16%少ない餌を摂取し、第2群の動物は42.7%多い餌を摂取し、第3群の動物は34.5%多い餌を摂取し、第4群の動物は31.5%多い餌を摂取した。さらに、以下の表1に示されるように、摂餌量の増加は体重増加に対応していた。

## 【0121】

【表9】

表1：体重変化

群	処置	－1日目の体重と7日目の体重の比較 (X±SD, %)
1	プラセボー 1日2回	-1. 17±1. 51%
2	カプロモレリン-3 mg/kg 1日1回	4. 52±1. 67%
3	カプロモレリン-4. 5 mg/kg 1日1回	3. 78±2. 93%
4	カプロモレリン-3 mg/kg 1日2回	4. 17±1. 35%

## 【0122】

10

同様に、図62および図63に示されるように、血清中のカプロモレリン濃度も予想通りであった。具体的には、カプロモレリンの血清中濃度は最初に投与30分後に急上昇し、8時間後までにベースラインレベルに戻った。さらに、予想された通り、最高用量のカプロモレリンを投与された第3群の動物は、より高い血清中カプロモレリン濃度を示した。さらに、このデータにより、投与8時間後までに濃度が検出可能なレベル以下に低下していることから、これらの動物においてカプロモレリンの蓄積が認められなかったことも示される。

## 【0123】

同様に、図64A～図74に示されるように、カプロモレリン投与の結果として、IGF-1、成長ホルモン、およびコルチゾールのレベルも上昇した。具体的には、図64A～図66に示されるように、対照動物のIGF-1レベルは、試験を通してほぼベースラインのままであった。しかし、第2群～第4群の動物には、1日目、4日目、および7日目において、血清中に存在するIGF-1の量の増加が認められた。さらに、IGF-1レベルは、4日目までに、処置された動物において24時間にわたり持続的な上昇を示し(図64B)、7日目には上昇したままであった。さらに、1日2回投与を受けた動物(第4群)は最も高い持続的上昇を示したが、第2群と第3群との間でIGF-1の持続レベルにはほとんど差がないようであった。最後に、図66のデータは、処置を2日間停止した後(すなわち、9日目)にIGF-1レベルがわずかに上昇したままであったことを示す。

20

## 【0124】

30

図67～図70に示されるように、第2群～第4群には、成長ホルモンの血清中濃度の初期上昇が認められた。具体的には、第1群の動物の成長ホルモンレベルは、実験期間中ほぼベースラインのままであった。しかし、カプロモレリンを投与された動物には、1日目に血清中成長ホルモンの増加が認められ(図67)、これは4日目までに低減され(図68)、7日目までにさらに減少し(図69)、実験終了後には検出されなかった(9日目、図70)。

## 【0125】

40

最後に、図71～図74に示されるように、カプロモレリン処置はコルチゾールレベルの初期上昇も引き起こした。具体的には、第1群の動物のコルチゾールレベルは、実験期間中ほぼベースラインのままであった。しかし、カプロモレリンを投与された動物は、1日目に血清中コルチゾールの初期上昇が認められ(図71)、これは4日目までに低減され(図72)、7日目までにさらに減少し(図73)、実験終了後には検出されなかった(9日目、図74)。興味深いことに、コルチゾールのプロファイルは第4群の動物で最も低減されていたようであるが、第2群と第3群の動物の間で有意な差がなかった。

## 【0126】

全体的に、上記の結果に基づき、実験製剤は動物に十分に許容された。これらの結果は、イヌにおけるカプロモレリン含有組成物の投与により、試験した全ての用量で測定可能なカプロモレリン血清プロファイルが得られることを示す。さらに、動物の数が少なく、期間が短かったが、第2群～第4群において体重および摂餌量の増加傾向があった。さらに、第2群～第4群において、1日1回投与された群または1日2回投与された群で差は

50

ないようであった。したがって、これらの実験および前の実施例に示されたデータに基づき、体重1kg当たり約3mg～約4mgのカプロモレリンの単回投与は有効な投与量である可能性がある。

【0127】

実施例6 イヌのカプロモレリン組成物の許容性／嗜好性の改良

前述の実験のいくつかの後、データは示していないが、動物の許容性／嗜好性に基づいて製剤をさらに改良するための追加実験を行った。具体的には、以下の製剤を用いて実験を行った。

【0128】

【表10】

10

製剤2	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	3. 10
クエン酸（無水物）	0. 70
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	0. 70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 045
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 005
スクロース	0. 70
M a g n a S w e e t P l u s L i q u i d	0. 50
バニリン	0. 10
N e o s o r b ソルビトール70%	30. 00
マルチトール溶液 (L y c a s i n 80/55)	25. 00
無水グリセロール	20. 50
K o l l i d o n 90F (PVP)	1. 5
精製水	適量

20

【0129】

30

【表 1 1】

製剤 9	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	3. 10
クエン酸 (無水物)	0. 70
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	0. 70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 045
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 005
ソーマチント 200X	0. 60
ステビア抽出物レバウジオシドA 99%	0. 70
Magna Sweet Plus Liquid	0. 50
バニリン	0. 20
Neosorb ソルビトール 70%	30. 30
マルチトール溶液 (Lyca sin 80/55)	25. 00
無水グリセロール	20. 20
Kollidon 90F (PVP)	1. 5
エタノール (ABS)	0. 50
精製水	適量

## 【0130】

これらの実験では、体重 1 kg 当たり 4 mg を 1 日 1 回の投与法で製剤 9 に対して製剤 2 を評価するために試験を行った。具体的には、この試験は、血清中のカプロモレリン濃度の測定、ならびに摂餌量および体重変化を測定するために行なった。これらの実験では、体重およそ 9 ~ 13 kg の 16 匹の成体 (雄および雌) ビーグル犬を無作為に 2 つの処置群に分け、第 1 群には製剤 9 を 1 日 1 回投与し、第 2 群には製剤 2 を 1 日 1 回投与した。

## 【0131】

これらの実験中、種々の製剤を午前 8 時前後に動物に経口投与した。午前 10 時に動物に給餌し、これは 1 日目の 7 日前から始まり、試験期間中 (5 日間) 続けられた。動物には通常量の餌を 2 回提供した。餌の提供のおよそ 2 時間後、残りを取り出し、計量して摂餌量を評価した。この限定された給餌計画は、試験開始前に動物が通常の餌の摂取に移行できるように、- 7 日目に開始された。- 7 日目から 5 日目まで、摂餌量を計算し、記録した。個々のイヌおそれぞれについて、- 3 日目、- 2 日目、および - 1 日目に摂取された餌の平均グラム数として、ベースライン摂餌量を計算した。個々のイヌのそれぞれについて、1 日目 ~ 5 日目の平均として試験期間中の摂餌量を計算した。- 1 日目および 5 日目に体重を測定した。5 日目において、投与約 15 分前、投与直前 (0 分)、投与後、30 分、60 分、120 分、240 分、および / または 480 分に、カプロモレリン濃度および IGF-1 濃度の測定のために採血した。図 75 ~ 図 78 のデータに示されるように、いずれの組成物が投与された場合でも動物の反応は好ましい兆候を示した。

## 【0132】

具体的には、図 75 および図 76 に示されるように、いずれの製剤も、実験期間中に体重増加および摂餌量増加を引き起こした。まず、図 75 に示されるように、実験全体を通して動物の体重は製剤 9 を投与された群でより大きかったが、製剤 2 を投与された動物でより大きな体重増加が見られた。具体的には、製剤 2 を投与された動物は、5 日目に - 1 日目と比べておよそ 7.84 % の体重増加を示し、一方、製剤 9 を投与された動物は、同じ期間でおよそ 6.5 % の体重増加を示した。同様に、図 76 に示されるように、どちらの群の動物も、5 日間の実験期間中、餌の摂取量が増えた。具体的には、- 3 日目 ~ - 1 日目と比べて、5 日間の実験期間中、製剤 9 を投与されたイヌは 73.5 % 多くの餌を摂

10

20

30

40

50

取し、製剤 2 を投与されたイヌは 5 6 . 9 % 多くの餌を摂取した。さらに、図 7 7 および図 7 8 に示されるように、カプロモレリンおよび I G F - 1 濃度の上昇が動物の血清中で検出可能であった。全体的に、上記のデータに基づき、製剤 2 または製剤 9 はいずれもカプロモレリン含有組成物を送達する賦形剤として機能し得るようである。

【 0 1 3 3 】

実施例 7 イヌを用いた用量漸増試験

所望の反応（すなわち、体重増加および摂餌量の増加）を得るためにイヌに投与される投与量をさらに改良するための追加実験を行った。具体的には、上記実施例 6 の製剤 2 または同じ製剤のプラセボ形態のいずれかをイヌに投与した。これらの実験では、各群につき雄 3 匹および雌 3 匹を含む、5 つの群にイヌを分けた。投与濃度によって群を分けた。具体的には、第 1 群にはプラセボ製剤を 1 日 1 回投与し、第 2 群には 0 . 3 3 m g / k g を 1 日 1 回の投与用量で製剤 2 を投与し、第 3 群には 2 . 0 m g / k g を 1 日 1 回の用量で製剤 2 を投与し、第 4 群には 3 . 0 m g / k g を 1 日 1 回の投与用量で製剤 2 を投与し、第 5 群には 4 . 0 m g / k g を 1 日 1 回の投与用量で製剤 2 を投与した。

10

【 0 1 3 4 】

これらの実験では、午前 8 時前後に製剤を動物に経口投与した。午前 1 0 時に動物に給餌し、これは 1 日目の 1 0 日前から始まり、試験期間中（7 日間）続けられた。餌の提供のおよそ 2 時間後、残りを取り出し、計量して摂餌量を評価した。この給餌計画は、試験が開始される前に動物が通常の餌の摂取に移行できるように、- 1 0 日目に開始された。- 3 日目から 7 日目まで、摂餌量を計算し、記録した。- 3 日目、- 2 日目、および - 1 日目に摂取された餌の平均グラム数として、各群のイヌについてベースライン摂餌量を計算した。試験 1 日目～7 日目の平均として、各群のイヌについて試験期間中の摂餌量を計算した。体重は、1 日目（投与直前）および 8 日目（一晩絶食後）に測定した。この実験期間中、血液採取は行わなかった。

20

【 0 1 3 5 】

図 8 9 および図 9 0 のデータに示されるように、動物の反応は、ほぼ全ての用量の投与で好ましい兆候を示した。具体的には、図 8 9 に最も良く示されるように、製剤 2 を投与されたイヌの全ての群で体重が増加した。興味深いことに、プラセボ群の動物の体重はわずかに減少した。別の見方では、表 2 に見られるように、製剤 2 を投与された全ての動物で体重変化率が上昇した。さらに、統計分析により、プラセボと比べて、0 . 3 3 m g / k g を除く全ての処置で統計的に有意に体重の値が増加したことが示された。

30

【 0 1 3 6 】

【表 1 2 】

表 2 : 体重変化

処置	1 日目の体重と 8 日目の体重の比較
プラセボ - 1 日 1 回	- 0 . 2 6 %
製剤 2 - 0 . 3 3 m g / k g 1 日 1 回	1 . 8 8 %
製剤 2 - 2 . 0 m g / k g 1 日 1 回	4 . 9 1 %
製剤 2 - 3 m g / k g 1 日 1 回	5 . 2 9 %
製剤 2 - 4 m g / k g 1 日 1 回	4 . 5 4 %

40

【 0 1 3 7 】

さらに、図 9 1 および以下の表 3 に示されるように、ベースラインと比べた場合、平均摂餌量が非プラセボ群で増加した。具体的には、ベースライン平均は、- 3 日目～- 1 日目のそれぞれでイヌによる摂餌量を平均化することにより算出した。その後、1 日目～7 日目の実験期間中の毎日の摂餌量を取ることにより摂餌量平均を算出した。具体的には、図 9 1 は全体的に、非プラセボ製剤を投与された動物による摂餌量の増加を示す。さらに、統計分析を用いて、4 m g / k g の群はプラセボと比べて有意に多くの餌を摂取することが示された。さらに、図 9 2 を参照すると、摂餌量変化率と体重変化率のピアソン相関係数は、5 . 9 % の勾配に相当する 0 . 5 8 5 であった。したがって、体重増加は摂餌量

50

の増加に正比例した。

【0138】

【表13】

表3：摂餌量変化

処置	−3日目～−1日目（ベースライン期間）の平均摂餌量（グラム）	1日目～7日目（試験期間）の平均摂餌量（グラム）	差	ベースラインに対する摂餌量の変化率
プラセボー 1日1回	159.89	161.76	1.87	1.17
製剤2 0.33 mg/kg 1日1回	193.33	244.55	51.22	26.49
製剤2 2.0 mg/kg 1日1回	178.89	242.83	63.94	35.74
製剤2 3 mg/kg 1日1回	205.83	266.48	60.65	29.47
製剤2 4 mg/kg 1日1回	136.72	210.93	74.21	54.28

【0139】

実施例8 ネコのプローブ製剤試験

イヌで行った上記の薬物動態分析と同様に、ネコで薬物動態試験を行い、種々の製剤投与後の血清中のカプロモレリンおよびIGF-1濃度を評価した。簡潔に述べると、12匹のネコを無作為にA群（ネコ6匹）およびB群（ネコ6匹）に分けた。A群には0.75 mg/kgのカプロモレリンを含むIV製剤を投与し、B群には上記で試験した製剤4を強制経口投与で投与した。製剤4は濃度3 mg/kgのカプロモレリンを含む。2つの試験製剤の投与後に血清サンプルを採取し、カプロモレリンおよびIGF-1の濃度を評価した。サンプルを、時間0（投与前）、ならびに投与後5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、および12時間に採取した。

【0140】

図47および図48に示されるように、ネコにおいて、カプロモレリン組成物は、これらの製剤がイヌで示したのと同様の薬物動態プロファイルを示さない。具体的には、図48に示されるように、強制経口投与された製剤4により、比較的低い血清中濃度のカプロモレリンが産生され、投与2時間後にピーク濃度となった。しかし、IV製剤により、イヌで観察されたのと同様な血清中濃度のカプロモレリンが産生された。具体的には、カプロモレリンの血清中濃度は、投与後比較的すぐ（すなわち、5分）に上昇し、投与12時間後に最終サンプルが採取されるまで減少し続けた。比較的低レベルの経口バイオアベイラビリティ（製剤4）にも関わらず、図49に示されるように、IGF-1は投与8時間後でも誘導される。このバイオアベイラビリティとIGF-1発現との相違は、カプロモレリンがIGF-1による除脂肪筋肉反応を引き起こすための有効性ウインドウ（efficacy window）が比較的広いことを示すと考えられる。

【0141】

実施例9 ネコのための、カプロモレリン含有食欲不振制御化合物の投与法の改良

ネコにおいて実施例3の製剤8（すなわち、最も「十分に許容」された製剤）の薬物動態をさらに評価するために4日間の試験を行った。さらに、製剤8の投与により、IGF-1の持続的な産生、および比較的抑制、低減、または低いレベルのコルチゾールが誘導されるかどうかを決定するため、この製剤の投与を分析した。また、種々のカプロモレリン投与法について、摂餌量および体重変化への影響を評価した。

10

20

30

40

50

**【 0 1 4 2 】**

24匹の成体ネコを、全て実薬処置群である4つの処置群のいずれかに分けた。各実薬処置群にはネコ6匹を含めた。第1群には、4日間の実験中、濃度0.75mg/kgのカプロモレリンを含むカプロモレリン組成物を1日1回滅菌注射した。第2群には、濃度2mg/kgのカプロモレリン組成物を1日1回滅菌注射した。第3群には、濃度2mg/kgのカプロモレリン組成物を強制経口投与により1日1回投与した。第4群には、濃度4mg/kgのカプロモレリンを含むカプロモレリン組成物を強制経口投与により1日1回投与した。

**【 0 1 4 3 】**

7日間の試験期間中、1日当たり少なくとも1回、各ネコを、臨床所見、死亡率、罹患率、体重、許容性/嗜好性、および摂餌量についてモニタリングした。血清サンプルを採取して、カプロモレリン濃度、IGF-1濃度、およびコルチゾール濃度を測定した。血清サンプルを1日目および4日目において、投与直前(0分)、ならびに投与後30分、60分、90分、120分、240分、360分、および/または480分に採取した。実薬処置の長期的影響を評価するために、試験7日目の午前8時に追加の血清サンプルを採取した。

10

**【 0 1 4 4 】**

図50および図51に示されるように、実験期間中、ほとんどのネコはより多くの量の餌を摂取し、実験中体重を減らさなかった。具体的には、図50に示されるように、滅菌注射剤または4mg/kgの強制経口投与を受けたネコは、4日目に実験前の日と比べてより多くの餌を摂取した。同様に、図51に示されるように、全体的に、ネコは実験期間中に体重が増加した。例えば、0.75mg/kgのカプロモレリンを滅菌注射されたネコおよび2mg/kgのカプロモレリンを滅菌注射されたネコは、ベースライン測定値と比べてそれぞれ1.33%および2.37%の体重増加を示した。同様に、2mg/kgのカプロモレリンを経口投与されたネコおよび4mg/kgのカプロモレリンを経口投与されたネコは、ベースライン測定値と比べてそれぞれ0.70%および1.47%の体重増加を示した。

20

**【 0 1 4 5 】**

図52～図54を参照すると、滅菌注射剤を投与されたネコは、経口製剤を投与されたネコとは異なる薬物動態プロファイルを示した。滅菌注射剤を投与ネコは、イヌを用いた上記実施例と同様な薬物動態プロファイルを示した。具体的には、血清中カプロモレリン濃度は、投与の約0.5時間後に最大となり、投与の約8時間後までにほぼ検出不能なレベルになるまで低下した。さらに、図51～図53に示されるように、滅菌注射剤を投与された群におけるカプロモレリンの血清中濃度は、投与されたカプロモレリンの濃度に対応しているようである。より具体的には、血清中のカプロモレリンの最大濃度は、0.75mg/kgの用量を投与されたネコと比べて、2mg/kgの滅菌注射を受けたネコの群でおよそ2.5～3倍高い。

30

**【 0 1 4 6 】**

逆に、経口製剤を投与されたネコは、比較的低い血清中カプロモレリンレベルを示した。具体的には、実薬処置群における2mg/kgの経口製剤により、血清中のカプロモレリン濃度の上昇が示されたが、これは滅菌注射剤を投与されたネコより低かった。試験の1日目および4日目に採取した血清サンプルから得られたデータを用いた場合、カプロモレリン濃度は、投与のおよそ0.5時間後に上昇し始める傾向を示し、全般的に、投与の8時間後までにほぼ検出不能なレベルにまで低下した。これらの結果から、カプロモレリン組成物が正確に投与されたことが確認された。

40

**【 0 1 4 7 】**

図55～図60に示されるように、滅菌注射剤を投与されたネコおよび経口製剤を投与されたネコのいずれにもIGF-1およびコルチゾールの血清中濃度の変化が認められ、これはカプロモレリン投与に起因すると考えられる。

**【 0 1 4 8 】**

50

まず、図55～図57に示されるように、カプロモレリンを用いた処置は、ネコの血清中のIGF-1レベルを誘導した。具体的には、図55に示されるように、ほとんどのカプロモレリン製剤でネコに最初に投与したおよそ2～4時間後に、血清中のIGF-1レベルが上昇を示した。しかし、1つの処置群、すなわち2mg/kgの経口製剤を投与されたネコにおいては、処置前レベルと比べて、投与8時間後にIGF-1濃度の中程度の上昇が認められただけであった。同様に、4日目に、滅菌注射剤を投与されたネコおよび4mg/kgの経口製剤を投与されたネコは、イヌで観察されたIGF-1プロファイルと同様なIGF-1レベルの持続的な上昇を示した。4日目に、図56に示されるように、2mg/kgの経口製剤を投与されたネコは、IGF-1の更なる上昇を示さなかった。図57に示されるように、処置終了の3日後（7日目）、カプロモレリン処置を受けたネコの血清IGF-1レベルは全ての処置群で同様であった。

10

#### 【0149】

より具体的には、未掲載データにおいて、時間0（すなわち、カプロモレリン組成物の投与前）と比べて、処置群の少なくともある程度のネコは血清中IGF-1レベルの上昇を示す。例えば、1日目において、投与8時間後、0.75mg/kgの滅菌注射剤を投与されたネコおよび2mg/kgの滅菌注射剤を投与されたネコは、1日目の時間0と比べて、それぞれおよそ39.8%および43.1%の血清IGF-1濃度の上昇を示す。2mg/kgの経口製剤を投与されたネコおよび4mg/kgの経口製剤を投与されたネコは、1日目の時間0と比べて、それぞれおよそ26.6%および30.8%の血清IGF-1濃度の上昇を示す。4日目において、投与8時間後、0.75mg/kgの滅菌注射剤および2mg/kgの滅菌注射剤は、4日目の時間0と比べて、それぞれおよそ12.2%および10.8%の血清IGF-1濃度の上昇を誘導する。同様に、4日目において、投与8時間後、2mg/kgの経口製剤および4mg/kgの経口製剤は、4日目の時間0と比べて、それぞれおよそ7.6%および0.7%の血清IGF-1濃度の上昇を誘導する。滅菌注射剤を投与されたネコおよび4mg/kgの経口製剤は、これらのカプロモレリンの投与を受けるネコのIGF-1レベルよりIGF-1の血清中濃度が既に高いレベルにあるので、より幅の小さな上昇を示している可能性がある。

20

#### 【0150】

図58～図60を参照すると、血清中のコルチゾール濃度は、カプロモレリン投与と相關するようである。具体的には、1日目および4日目（それぞれ、図58および図59）において、処置のおよそ0.5時間後、カプロモレリン処置されたイヌの血清中コルチゾール濃度が上昇し始める。さらに、2mg/kgの経口製剤群以外の全ての処置群で、コルチゾール濃度は、90～120分まで上昇し続け、そこから低下し始めて480分でほぼ検出不能なレベルになった。さらに、コルチゾール血清レベルの上昇は、1日目の間に検出されたレベルと比べて4日目では低減していた。さらに、図60に示されるように、処置終了の3日後（7日目）、カプロモレリン処置を受けたネコの血清コルチゾールレベルは全ての処置群で同様であった。

30

#### 【0151】

全般的に、ほとんどの投与法がネコに明白な影響を与えた。さらに、毒性反応は確認されなかった。体重および摂餌量が増加しなかったこと、ならびにIGF-1、コルチゾール、およびカプロモレリンの血清中レベルの上昇を含む薬理学的效果が確認された。全体的に、滅菌注射剤で、血清中のIGF-1、コルチゾール、およびカプロモレリンのより望ましいプロファイルが誘導されたようであった。

40

#### 【0152】

実施例10 ネコへのカプロモレリン含有食欲不振制御化合物の投与法の更なる改良

次に、カプロモレリン含有食欲不振制御化合物と共に使用することが意図される製剤をさらに改良するため、カプロモレリン血清プロファイルおよびIGF-1応答を確認するため、およびカプロモレリン含有組成物を用いた処置により体重が増加し摂餌量が増加することを確認するため、追加実験を行った。具体的には、7日間の順化期間の後、合計20匹のネコ（去勢した雄10匹および無処置の（intact）雌10匹）を無作為に4

50

つの処置群に分け、各群に5匹の動物を割り振った。具体的には、第1群には体重1kg当たりカプロモレリン4mgの用量で製剤1（対応する図中ではPRT2-81と呼ぶ。以下に記載）を1日1回投与し、第2群には体重1kg当たりカプロモレリン4mgの用量で製剤2（対応する図中では新規製剤と呼ぶ。以下に記載）を1日1回投与し、第3群には体重1kg当たりカプロモレリン4mgの用量で製剤3（対応する図中ではPERT2-86と呼ぶ。以下に記載）を1日1回投与し、第4群には体重1kg当たりカプロモレリン4mgの用量で製剤4（対応する図中ではPRT3-99Iと呼ぶ。以下に記載）を1日1回投与した。

【0153】

【表14】

10

製剤1 PRT2-81	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2.10
クエン酸	0.70
クエン酸ナトリウム	0.50
塩化ナトリウム	0.70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0.112
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0.013
ソーマチンT200X	0.40
ステビアレバウジオシドA	0.40
MagnaSweet Plus Liquid	0.50
エチルバニリン	0.10
エタノール	0.25
Neosorbソルビトール70%	30.00
マルチトール溶液(Lycasin 80/55)	25.00
グリセリン	20.00
Kollidon 90F(PVP)	1.5
精製水	適量

20

【0154】

30

【表15】

製剤2 新規製剤	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	3. 10
クエン酸	0. 70
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	0. 70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 045
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 005
ソーマチンT 200X	0. 60
MagnaSweet Plus Liquid	0. 50
ステビアレバウジオシドA	0. 7
パニリン	0. 20
Neosorbソルビトール70%	30. 00
マルチトール溶液 (Lycazin 80/55)	25. 00
無水グリセロール	20. 00
Kollidon 90F (PVP)	1. 5
精製水	適量

10

20

【0155】

【表16】

製剤3 PERT 2-86	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	2. 10
クエン酸	0. 70
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	0. 70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 112
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 013
ソーマチンT 200X	0. 40
ステビアレバウジオシドA	0. 40
MagnaSweet Plus Liquid	0. 50
エチルパニリン	0. 13
エタノール	0. 30
Neosorbソルビトール70%	30. 00
マルチトール溶液 (Lycazin 80/55)	25. 00
無水グリセロール	20. 50
Plurio 1-E 3350 (PEG)	7. 5
精製水	適量

30

40

【0156】

【表17】

製剤4 P R T 3-99 I	
成分	体積当たりの重量%
カプロモレリン	3. 10
クエン酸(無水物)	0. 70
クエン酸ナトリウム	0. 50
塩化ナトリウム	0. 70
4-ヒドロキシ安息香酸メチル塩	0. 045
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル塩	0. 005
ソーマチンT 200X	0. 60
ステビア抽出物レバウジオシドA 99%	0. 70
M a g n a S w e e t P l u s L i q u i d	0. 50
バニリン	0. 20
N e o s o r b ソルビトール70%	30. 30
マルチトール溶液(L y c a s i n 80/55)	25. 00
無水グリセロール	20. 20
K o l l i d o n 90F (P V P)	1. 5
エタノール (A B S)	0. 50
精製水	適量

## 【0157】

これらの実験では、1～6日目に、全ての動物の口の右側の隅に、シリンジを用いてカプロモレリンの適切な製剤を経口投与した。6日目に、血清中のカプロモレリンおよびIGF-1を測定するために複数の時点で各ネコから血液サンプルを採取した。具体的には、投与前(0分)、投与後30分、60分、90分、120分、240分、および480分に血液サンプルを採取した。さらに、0分および480分にIGF-1を測定し、カプロモレリンを各時間帯に測定した。さらに、1日目、2日目、3日目、4日目、および5日目に、投与の許容性および嗜好性の観察を行った。

## 【0158】

図79～図82に要約されているように、ネコは概して投与手順が嫌いなようであったが、ネコは製剤のいずれにも顕著な問題を有さないようであった。全般的に、製剤のいずれもネコに「十分に許容」されなかつたが、ネコの一部がいくつかの良くない臨床所見(すなわち、リッキング(licking)、口舐めずり/舌舐めずり、および唾液分泌)を示したものの、ほとんどの製剤が許容された。全体的に、製剤は概してネコに同様なレベルで許容された。

## 【0159】

次に、図83および以下の表4に示されるように、全てのネコが試験製剤を投与された結果として体重を増加させた。平均して、全ての群に2%～4%の体重増加が認められた。

## 【0160】

10

20

30

40

## 【表18】

表4：体重変化

群	-1日目の体重 (平均±SD、kg)	6日目の体重 (平均±SD、kg)	-1日目に対する6日目の平均体重増加
1-PRT2-81	5.1±1.4	5.2±1.4	2.0%
2-新規製剤	5.0±2.5	5.2±2.4	4.0%
3-PERT2-86	5.0±1.6	5.2±1.6	4.0%
4-PRT3-99I	4.9±2.1	5.0±2.0	2.0%

## 【0161】

図84～図86および以下の表3に示されるように、ネコの体重に見られる増加は、少なくともある程度、摂餌量の増加によるものであった。具体的には、実験中、-3日目～-1日目を含む順化期間中を含んで、全ての動物について摂餌量を計算した。具体的には、順化期間中、個々の平均摂餌量は、試験に用いた全ての雄ネコでは1日当たり19～60グラム、試験に用いた全ての雌ネコについて1日当たり23～50グラムであった。摂取された順化中の個々の1日の餌の平均は、-1日目の体重を基準にして、試験に用いた全ての雄ネコについて3.6～8.8g/kg、試験に用いた全ての雌ネコについて6.1～14.0g/kgと計算された。図84～図86に示されるように、全試験動物で食欲増進が観察され、これにより、順化期間を投与後の期間と比較した場合、平均摂餌量が増加した。6日目の摂餌量の有意な減少はおそらく、その日に多数の血液サンプルを採取したためである。表5に強調されているように、種々の製剤はいずれも、摂餌量を大幅に増加させた。

## 【0162】

## 【表19】

表5：摂餌量の増加

群	-3日目～-1日目の平均(g)	1日目～6日目の平均(g)	差(g)	摂餌量の増加率
1-PRT2-81	36.20	67.23	31.03	85.72
2-新規製剤	38.21	75.93	37.72	98.72
3-PERT2-86	45.33	69.73	24.40	53.83
4-PRT3-99I	44.13	63.33	19.20	43.51

## 【0163】

次に、図87に示されるように、前述のネコおよびイヌの結果同様、各試験製剤は、投与から30分以内に試験動物においてカプロモレリン濃度の初期急上昇を誘導した。初期急上昇の後、次の8時間の経過中、カプロモレリンの血清中濃度はアッセイの検出限界より低いレベルにまで低下した。興味深いことに、第1群の動物は、平均して、血清中カプロモレリン濃度のより高い初期急上昇を示したが、最終的に、投与8時間後までに組成物を排泄した。さらに、図88および以下の表6に示されるように、4つの試験製剤全てが、ある程度のレベルの血清中IGF-1濃度の上昇を引き起こした。前述の実験で考察したように、6日目までにカプロモレリン含有組成物を用いた処置の結果として動物の体内を持続的な量のIGF-1が循環していると予想されることから、これらの日々の上昇は予想されるほど顕著でない可能性がある。

## 【0164】

10

20

30

40

## 【表20】

表6：6日目の血清IGF-1レベルの上昇率

群	T=0分における血清 IGF-1レベル (ng/mL)	T=480分における 血清IGF-1レベル (ng/mL)	摂餌量の増加率
1-PRT2-81	714.0	859.1	20.3
2-新規製剤	833.7	922.6	10.7
3-PERT2-86	952.7	1023.9	7.5
4-PRT3-991	1047.6	1085.4	3.6

## 【0165】

10

## 実施例11 ネコへのカプロモレリン含有食欲不振制御化合物の投与法の更なる改良

食欲不振制御組成物に関する正の影響（すなわち、食欲および筋肉量の増加）を裏付けるIGF-1およびコルチゾールレベルの望ましいプロファイルをもたらす、ネコのための投与スキームを決定するため、追加実験を行った。具体的には、本実験中のネコは全て、前述の実施例10の製剤4を種々の用量で投与された。具体的には、合計30匹のネコを5つの群に分け、各群には雄3匹および雌3匹を含めた。第1群には1日1回プラセボ製剤を投与し、第2群には1mg/kgを1日1回の用量で製剤4を投与し、第3群には2mg/kgを1日1回の用量で製剤4を投与し、第4群には3mg/kgを1日1回の用量で製剤4を投与し、第5群には4mg/kgを1日1回の用量で製剤4を投与した。全ての動物には経口投与した。

20

## 【0166】

実験に関する給餌計画にネコを適応させるための7日間の順化期間の後、実験を進めた。-7日目から始めて、午前11時から始まり午後3時に終わるおよそ4時間の期間、各動物に300グラムの餌を与えた。除去後、毎日餌を計量して摂取量を評価した。これらの実験中、1日目～10日目まで、全ての動物の口の隅に適切な用量の製剤4を経口投与した。1および10日目に、血清中のカプロモレリン、IGF-1、および/またはコルチゾールを測定するために複数の時点で各ネコから血液サンプルを採取した。具体的には、投与前(0分)、投与後30分、60分、90分、120分、240分、および480分に血液サンプルを採取した。カプロモレリン組成物の「休薬(washout)」について評価するため、12日目および15日目にも血液サンプルを採取した。さらに、個々の動物の体重を-7日目、-1日目、5日目、および10日目に測定した。さらに、製剤4の適切な投与は、-1日目に集めた体重データに基づいた。

30

## 【0167】

図93および表7に示されるように、食欲不振制御組成物の投与により、ベースラインの量と比べて、摂餌量が全体的に毎日増加した。具体的には、ベースラインの値は-3日目～-1日目の各群について摂餌量を平均化することにより計算し、試験期間の平均は1日目～10日目までについて計算した。試験期間中、摂餌量は全体的に増加したが、多量の採血を行った2日間のうちの1日である10日目に、摂餌量がわずかに減少したが、これは採血により生じたストレスによるものであると考えられる。表7に示され、図93に一般に示されるように、種々の用量の製剤4を用いた処置の全てで摂餌量が増加した。

40

## 【0168】

## 【表21】

表7：摂餌量の増加

群	-3日目～-1日目 (ベースライン) (g)	1日目～10日目 (試験期間) (g)	差 (g)	ベースラインに対する摂餌量変化率
1-プラセボ	43.06	47.25	4.20	9.75
2-1mg/kg	48.33	58.43	10.10	20.90
3-2mg/kg	43.89	62.83	18.95	43.17
4-3mg/kg	45.94	68.78	22.84	49.71
5-4mg/kg	27.67	56.62	28.95	104.62

10

## 【0169】

次に、図94および以下の表8に示されるように、種々の用量の食欲不振制御組成物の製剤4を用いた処置はまた、ネコの体重も全般的に増加させた。さらに、プラセボ製剤を投与された動物は-1日目～10日の間で体重が変化しなかった。全体的に、全ての実験群のネコが処置の結果として体重を増やし、3mg/kgの用量を投与された動物および4mg/kgの用量を投与された動物は、プラセボ対照動物と比べて有意な体重増加を示す。

## 【0170】

## 【表22】

表8：体重変化

20

群	ベースラインから10日目の 平均変化 (kg)	ベースラインから10日目の 平均変化 (%)
1-プラセボ	0.00	0.00
2-1mg/kg	0.15	3.07
3-2mg/kg	0.16	3.04
4-3mg/kg	0.27	5.38
5-4mg/kg	0.21	4.43

## 【0171】

図95および図96を参照すると、種々の用量の食欲不振制御組成物の製剤4を用いた処置により、血清中カプロモレリン濃度がそれに対応して上昇した。具体的には、ネコに投与されたカプロモレリンの用量が多いほど、それに関連して、1日目および10日の両方で投与後8時間の間に血清中でより高いカプロモレリン濃度が検出された。さらに、1日目および10日の両方で投与8時間後までにカプロモレリン濃度が検出不能なレベルまで戻っていたことから、動物の体内にカプロモレリンが蓄積されるという証拠はなかった。

30

## 【0172】

図97～図100ならびに以下の表9および表10に示されるように、種々の用量の食欲不振制御組成物の製剤4を用いた処置により、ネコの血清中IGF-1レベルの初期の上昇が生じた。最初に、図97および表9に示されるように、1日目の投与後、IGF-1の血清レベルは、投与の約120分後に実験群で上がり始め、投与前の時点と比べて投与後480分までには全てでより高かった。さらに、図98および表10に示されるように、10日目までに、非プラセボ製剤を投与された動物は全て、サンプリングの全期間にわたり、血清中IGF-1濃度の持続的上昇を示した。カプロモレリン含有組成物を毎日複数回連続投与または1日2回の用量で投与された後のこのIGF-1の持続的な上昇は、前述の実施例と一致する。全体的に、データの再検討に基づくと、第4群の動物(3mg/kg)が試験期間中にIGF-1の最も高い持続的上昇を示したようである。具体的には、表10に示されるように、投与前の時点と比べた480分の時点での第4群のIGF-1の上昇率は、その前の24時間にわたる高く維持されたIGF-1レベルのため、事実上マイナスであった。さらに、図99および100に示されるように、処置を停止し

40

50

た2日後(12日目・図99)、血清IGF-1レベルは低下し始め、処置の5日後(15日目・図100)までに血清IGF-1レベルはベースラインに戻った。

【0173】

【表23】

表9：血清中IGF-1濃度：1日目

群	投与前レベル(0分)と比べた480分におけるIGF-1の上昇率
1-プラセボ	12.79
2-1mg/kg	44.69
3-2mg/kg	34.35
4-3mg/kg	45.02
5-4mg/kg	56.83

10

【0174】

【表24】

表10：血清中IGF-1濃度：10日目

群	投与前レベル(0分)と比べた480分におけるIGF-1の上昇率
1-プラセボ	5.23
2-1mg/kg	8.51
3-2mg/kg	10.41
4-3mg/kg	-3.45
5-4mg/kg	11.26

20

【0175】

図101および図102に示されるように、種々の用量の食欲不振制御組成物の製剤4を用いた処置により、ネコの血清中のコルチゾールレベルの初期上昇がもたらされた。具体的には、図101に示されるように、1日目において、実験群の各動物は血清コルチゾール濃度の初期上昇を示し、これは最終的に投与の480分後までにベースラインレベルに戻った。さらに、実験群で1日目に見られたこの上昇は10日目までに低減された。具体的には、図102に示されるように、1日目に検出された血清中濃度の急上昇と比べて、血清コルチゾール濃度の上昇は抑制されており、これは前述した他の実施例と一致する。さらに、図103および図104に示されるように、実験期間後、12日目および15日目には、実験動物または対照動物において血清コルチゾール濃度の持続的上昇は検出されなかった。

30

【0176】

実施例12 ネコのプローブ製剤試験および薬物動態分析

イヌおよびネコで行った他の薬物動態分析のいくつかと同様に、十分な薬物を循環させて食欲刺激を生じさせるカプロモレリン製剤を評価するため、およびネコにおけるカプロモレリンの薬物動態プロファイルを決定するために、ネコで追加薬物動態試験を行った。簡潔に述べると、12匹のネコを無作為に第1群(ネコ6匹)および第2群(ネコ6匹)に分けた。第1群には滅菌水に溶解した0.75mg/kgのカプロモレリンを含む静脈内製剤を投与し、第2群には以前に試験した製剤を強制経口投与により投与した。全てのネコの摂餌量を毎日決定した。具体的には、午前11時前後に動物に給餌し、午後3時前後に餌を除去した。餌を除去した後、摂取された量を計算した。最初の問題として、観察された摂餌量により摂餌量の有意な増加は明らかにされなかった(未掲載データ)が、投与法の長さは従来の投与法より短かった。

40

【0177】

50

最初に、提供される餌および実験条件に適応するための7日間の順化期間をネコに与えた。順化期間後、0日目に、第1群の全ての動物には、0.75 mg / kg の用量のカプロモレリンを含む組成物を静脈内注射した。0日目に、第2群の動物には、3 mg / kg の用量のカプロモレリンを強制経口投与による製剤の経口投与により投与した。0日目、時間0(投与前)ならびに投与後5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、および12時間に第1群の動物から血清サンプルを採取し、時間0(投与前)、ならびに投与後15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、および12時間に第2群の動物から血清サンプルを採取した。その後、1日目に、第2群の動物には、嗜好性および許容性を評価するために1 mg / kg の用量で試験製剤の2回目の投与を行い、これにより製剤の一般的な嗜好性および許容性が明らかになった(未掲載データ)。

#### 【0178】

図105および図106を参照すると、カプロモレリン濃度の血清プロファイルは第1群および第2群で異なる。具体的には、予想されるように、第2群と比べて、第1群の動物の血清中濃度はより速く上昇し、より高いレベルに到達した。具体的には、カプロモレリン組成物を経口投与された第2群の動物では、投与の約2時間後に約150 ng / mL の血清中濃度の小さなピークが現れた。逆に、組成物を静脈内注射された第1群の動物では、投与の約5分後に大きなピーク(約625 ng / mL)が現れた。図107を参照すると、第1群の動物もまた、第2群の動物と比べて血清中のIGF-1レベルがより大きく上昇していた。

#### 【0179】

前述のカプロモレリンおよびIGF-1の血漿レベルを調べるために加えて、追加の薬物動態分析も終了した。具体的には、第1群の動物のカプロモレリンの血漿プロファイルが分布成分および消失成分の両方を含む二相性であることが確定された。さらに、この分析から第1群の動物におけるカプロモレリンのクリアランスが急速であり(およそ30 mL / min / kg)、これはネコにおける肝血流量とほぼ同様であることが明らかとなつた。この比較的早いクリアランス速度から、経口バイオアベイラビリティがネコでは一般的に低く、変わり易いことが示唆される。さらに、薬物動態データは、ネコにおけるカプロモレリンの終末半減期が約0.9時間であることも示唆する。第1群の動物の全体的な薬物動態データを図108に示す。

#### 【0180】

第2群の動物の血漿プロファイルは、吸収相、 $T_{max}$ におけるプラトーや二重ピーク、および急速な終末相からなっていた。具体的には、第2群の動物の薬物動態データを図109に示す。例えば、平均 $C_{max}$ は148.9 ng / mLであり、2時間目に起つた。プロファイルのプラトーや二重ピークは、腸肝再循環によるものであり得、これは薬物が胆汁中で薬物結合複合体として排除されて、その結果、複合体が末端腸管中で分解されて薬物が再吸収された時に生じる。プラトーや二重ピークはまた、腸管中の異なる箇所での吸収によるものもあり得る。さらに、平均終末半減期は1.04時間であった。

#### 【0181】

### 実施例13 腎臓障害ネコの試験

複数の点を評価するために以下の試験を行った。最初に、カプロモレリンの製剤が静脈内または皮下のいずれかで投与された場合に、腎臓機能障害ネコの食欲を刺激できるかどうかを決定するために以下の実験を行った。次に、腎臓機能障害ネコの血清中のカプロモレリンの薬物動態プロファイルを評価するために以下の実験を行った。最後に、皮下投与される14日間の処置後にカプロモレリンが血清中に蓄積するかどうかを決定するために以下の実験を行った。

#### 【0182】

16匹の腎臓機能障害ネコを以下の試験に順化させた。第1群( $n = 6$ )に割り振られた動物には、実験0日目に0.75 mg / kg の用量のカプロモレリン製剤(滅菌水中の

10

20

30

40

50

カプロモレリン)を静脈内投与した。第2群( $n = 6$ )に割り振られた動物には、2 mg / kgの用量で14日間にわたり毎日、カプロモレリン製剤(2.1 w / v %カプロモレリン、1 w / v %ベンジルアルコール、およびクエン酸緩衝)を皮下投与した。第3群( $n = 4$ )に割り振られた動物は、非処置動物とした。試験中、0日目において、投与後、0分(投与前)、5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、および12時間の時点で第1群の動物から血液サンプルを採取した。0日目において、投与後0分(投与前)、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、および12時間の時点、ならびに13日目において、投与後0分、30分、1時間、2時間、4時間、および8時間後の時点で第2群の動物から血液サンプルを採取した。さらに、試験の-7日目、-1日目、および13日目に体重を測定した(第2群および第3群のみ)。さらに、第2群および第3群の動物においてのみ、試験の-7日目~13日目まで餌の摂取量をモニタリングした。

#### 【0183】

図110を参照すると、試験期間中、第2群および第3群の動物の体重に有意な差は見られなかった。具体的には、試験中、第2群および第3群の動物は体重を減らし、このことは、第2群の動物の体重減少が処置による可能性が低いことを示唆する。同様に、図111に示されるように、第2群の動物によって摂取された餌の生データの平均値(raw means)は、第3群の動物によって摂取された餌の量の平均より大きいようであるが、第2群および第3群の動物間で摂餌量に有意な差はない。

#### 【0184】

図112を参照すると、第1群の動物および第2群の動物にカプロモレリン組成物を投与した後、カプロモレリンの血清中濃度に初期上昇が直ちに見られた。具体的には、組成物を静脈内投与された第1群の動物では、カプロモレリンの血清中濃度が投与の約5分後に最初に急上昇し(約397 ng / mL)、その後、投与の約8時間後までにベースラインに徐々に戻った。同様に、カプロモレリン濃度はまた、組成物を皮下注射された第2群の動物は0日目において投与約15分後に最初に急上昇し(約833 ng / mL)、その後、投与の約8時間後までにベースラインレベルに戻った。さらに、図113に示されるように、試験の13日目(すなわち、先の13回の投与後)、第2群の動物は、投与30分後に血清カプロモレリン濃度の急上昇を示し(約950 ng / mL)、その後、投与約8時間後までにベースラインレベルに戻った。したがって、第2群の動物におけるカプロモレリンのレベルは13日目の投与後0時間および8時間の両時点でベースラインであったので、14日間の処置後、カプロモレリンは動物の血清中に蓄積していないようである。

#### 【0185】

図114および図115を参照すると、第1群の動物および第2群の動物にはいずれも、カプロモレリンを用いた処置の結果として、IGF-1の血清中濃度の上昇が認められた。具体的には、0日目において、投与8時間後、第1群の動物ではIGF-1の上昇が認められ(図114)、IGF-1の上昇は第2群の動物において0日目および13日目にも見られた(図115)。

#### 【0186】

さらに、第1群の動物および第2群の動物から得た血清サンプルを用いて追加の薬物動態分析を行った。図116および図117を参照すると、第1群の動物におけるカプロモレリンの薬物動態は、試験動物の複数で、急速なクリアランス(20 mL / min / kg)に関して以前に観察されたものと同様であった。さらに、カプロモレリンの終末半減期は0.67時間~0.9時間であると推定された。総合すると、薬物動態は、静脈内注射による投与に関して、腎臓障害のないネコとほぼ同様である。

#### 【0187】

図116および図118を参照すると、皮下投与されたカプロモレリンの薬物動態も決定された。具体的には、幾何的Cmaxは893 ng / mLであり、0.42時間で確認された。さらに、吸収された用量の平均フラクションは、平均曲線下面積(AUC) / 第

10

20

30

40

50

2群の動物の用量を割り、これをAUC/第1群の動物の用量で割ることにより決定された。この場合、吸収された用量の平均フラクション(F)は1.37であった。平均吸収時間は急速であり(0.4時間)、このことは、皮下投与によるカプロモレリンの急速な吸収を示唆しており、これは経口投与の吸収時間より短い。総合すると、この薬物動態データは、ネコに皮下投与されたカプロモレリンが良く吸収されることを示唆する。

【0188】

本明細書に開示および特許請求される組成物および方法は全て、本開示を考慮して過度な実験を行わずに作製および実施することができる。本発明の組成物および方法を好ましい実施形態の観点から記載したが、本発明の概念、趣旨、および範囲から逸脱することなく、組成物および方法、および本明細書に記載の方法のステップまたは一連のステップに変更を加えることは当業者には明らかであろう。より具体的には、化学的にも生理学的にも関連するある種の薬剤は、本明細書に記載の薬剤の代わりに用いることができ、同じまたは同様な結果が達成されることは明らかであろう。当業者に明らかな同様の置換例および改変例は全て、以下の特許請求の範囲により定義される本発明の趣旨、範囲、および概念の範囲内であると見なされる。

本発明の態様は以下を含む。

付記1

治療有効量のカプロモレリン含有組成物をコンパニオンアニマルに投与するステップを含む、コンパニオンアニマルにおける食欲不振を治療する方法。

付記2

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が前記コンパニオンアニマルに経口投与される、付記1に記載の方法。

付記3

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、約2時間のTmaxにおいてカプロモレリンまたはその代謝物のCmaxが血漿1ミリリットル当たり約150ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む、付記1に記載の方法。

付記4

前記カプロモレリン含有組成物が、矯味剤またはマスキング剤をさらに含む、付記1に記載の方法。

付記5

前記矯味剤またはマスキング剤が、甘味剤、塩味料、苦味剤、酸味剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記4に記載の方法。

付記6

前記甘味剤が、ソーマチン(Thaumatin)T200X、ステビアレバウジオシドA、Magnasweet(登録商標)、スクラロース、Talinn-Pure、OptisweetSD、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記5に記載の方法。

付記7

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、スプレー、シリンジ、丸剤、錠剤、移植片、パッチ、およびフィルムからなる群から選択される方法を用いて投与される、付記1に記載の方法。

付記8

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルに静脈内投与される、付記1に記載の方法。

付記9

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルに1日当たり少なくとも1回投与される、付記1に記載の方法。

付記10

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルに1日当たり少なくとも2回投与される、付記1に記載の方法。

10

20

30

40

50

付記 1 1

前記治療有効量が、少なくとも 1 日の処置期間にわたって投与される、付記 1 に記載の方法。

付記 1 2

前記治療有効量が、少なくとも 1 週間の処置期間にわたって投与される、付記 1 に記載の方法。

付記 1 3

前記治療有効量が、少なくとも 2 週間の処置期間にわたって投与される、付記 1 に記載の方法。

付記 1 4

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、少なくとも 1 ヶ月の処置期間にわたって投与される、付記 1 に記載の方法。

付記 1 5

前記カプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルの体重 1 キログラム当たり約 0.2 ミリグラム～約 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 1 に記載の方法。

付記 1 6

前記カプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルの体重 1 キログラム当たり約 3 ミリグラム～約 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 1 に記載の方法。

付記 1 7

前記カプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルの体重 1 キログラム当たり約 3 ミリグラム～約 4.5 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 1 に記載の方法。

付記 1 8

前記コンパニオンアニマルがネコである、付記 1 に記載の方法。

付記 1 9

前記コンパニオンアニマルがイヌである、付記 1 に記載の方法。

付記 2 0

前記コンパニオンアニマルがウマである、付記 1 に記載の方法。

付記 2 1

前記治療有効量のカプロモレリン含有組成物が、化学療法と組み合わせて投与される、付記 1 に記載の方法。

付記 2 2

前記カプロモレリン含有組成物の投与が、経口投与、筋肉内投与、および皮下投与からなる群から選択される、付記 1 に記載の方法。

付記 2 3

前記カプロモレリン含有組成物が液体剤型である、付記 1 に記載の方法。

付記 2 4

前記剤型が、食品に噴霧されるか、またはシリンジを用いて投与される、付記 2 3 に記載の方法。

付記 2 5

前記カプロモレリン含有組成物が、餌、おやつ、またはチューに組み込まれている、付記 1 に記載の方法。

付記 2 6

前記コンパニオンアニマルの除脂肪筋肉量が少なくとも 5 % 増加する、付記 1 に記載の方法。

付記 2 7

前記コンパニオンアニマルの除脂肪筋肉量が少なくとも 10 % 増加する、付記 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

付記 2 8

前記コンパニオンアニマルの摂餌量が、摂餌がない場合と比べて、少なくとも 50 % 増加する、付記 1 に記載の方法。

付記 2 9

前記コンパニオンアニマルの摂餌量が、摂餌がない場合と比べて、少なくとも 100 % 増加する、付記 1 に記載の方法。

付記 3 0

治療有効量のカプロモレリン組成物を非ヒト動物に投与することを含む、非ヒト動物において除脂肪筋肉量を増加させ食欲不振を治療する方法。

付記 3 1

前記治療有効量のカプロモレリン組成物が、約 2 時間の T max においてカプロモレリンまたはその代謝物の C max が血漿 1 ミリリットル当たり約 150 ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む、付記 3 0 に記載の方法。

10

付記 3 2

前記非ヒト動物への前記カプロモレリン組成物の投与後に除脂肪筋肉量が少なくとも 5 % 増加する、付記 3 0 に記載の方法。

付記 3 3

前記非ヒト動物への前記カプロモレリン組成物の投与後に除脂肪筋肉量が少なくとも 10 % 增加する、付記 3 0 に記載の方法。

付記 3 4

前記治療有効量のカプロモレリン組成物が、化学療法と組み合わせて投与される、付記 3 0 に記載の方法。

20

付記 3 5

前記非ヒト動物が、イヌ科、ネコ科、およびウマ科からなる群から選択される、付記 3 0 に記載の方法。

付記 3 6

前記非ヒト動物の摂餌量が、前記治療有効量のカプロモレリン組成物の投与後に増加する、付記 3 0 に記載の方法。

付記 3 7

前記非ヒト動物の摂餌量が、摂餌がない場合と比べて少なくとも 50 % 増加する、付記 3 6 に記載の方法。

30

付記 3 8

前記非ヒト動物の摂餌量が少なくとも 100 % 增加する、付記 3 6 に記載の方法。

付記 3 9

前記カプロモレリン組成物が、前記非ヒト動物の体重 1 キログラム当たり約 0.2 ミリグラム～約 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 3 0 に記載の方法。

付記 4 0

前記カプロモレリン組成物が 1 または複数の矯味剤またはマスキング剤を含む、付記 3 0 に記載の方法。

付記 4 1

前記矯味剤またはマスキング剤が、甘味剤、塩味料、苦味剤、および酸味剤からなる群から選択される、付記 4 0 に記載の方法。

40

付記 4 2

前記甘味剤が、ソーマチン (Thaumatin) T 200 X、ステビアレバウジオシド A、MagnaSweet (登録商標)、スクラロース、Talatin - Pure、Optisweet SD、およびバニラ含有組成物からなる群から選択される、付記 4 1 に記載の方法。

付記 4 3

前記カプロモレリン組成物が少なくとも 1 種の乳化剤をさらに含む、付記 3 0 に記載の方法。

50

付記 4 4

前記カプロモレリン組成物の投与が、シリンジ、丸剤、移植片、スプレー、経口液剤、錠剤、およびフィルムの使用からなる群から選択される、付記 3 0 に記載の方法。

付記 4 5

前記カプロモレリン組成物が 1 日少なくとも当たり 1 回投与される、付記 3 0 に記載の方法。

付記 4 6

前記カプロモレリン組成物が 1 日当たり少なくとも 2 回投与される、付記 3 0 に記載の方法。

付記 4 7

前記カプロモレリン組成物が少なくとも 1 週間投与される、付記 3 0 に記載の方法。

10

付記 4 8

前記カプロモレリン組成物が少なくとも 2 週間投与される、付記 3 0 に記載の方法。

付記 4 9

非ヒト動物が食欲不振により体重減少していることを診断するステップ、  
少なくとも 1 回用量のカプロモレリン含有組成物を前記非ヒト動物に投与するステップ  
、および

前記非ヒト動物の少なくとも 1 種の指標または血漿マーカーを観察するステップ  
を含む、非ヒト動物における食欲不振による体重減少を治療する方法。

付記 5 0

カプロモレリンの投与に反応して前記指標または血漿マーカーが上昇または低下するまで前記非ヒト動物に追加用量のカプロモレリン含有組成物を投与するステップをさらに含む、付記 4 9 に記載の方法。

20

付記 5 1

前記少なくとも 1 種の血漿マーカーが、インスリン様成長因子 1 、コルチゾール、前記非ヒト動物の体重、およびカプロモレリンからなる群から選択される、付記 4 9 に記載の方法。

付記 5 2

前記インスリン様成長因子 1 、コルチゾール、およびカプロモレリンが、前記カプロモレリン含有組成物を投与された動物において増加する、付記 5 1 に記載の方法。

30

付記 5 3

前記指標が、摂餌量、体重増加、体重減少、および除脂肪筋肉量の増加からなる群から選択される、付記 4 9 に記載の方法。

付記 5 4

前記指標が体重減少であり、前記カプロモレリン含有組成物が、前記動物の体重が十分に増加するまで投与される、付記 5 4 に記載の方法。

付記 5 5

前記少なくとも 1 回用量のカプロモレリン含有組成物が、約 2 時間の T max においてカプロモレリンまたはその代謝物の C max が血漿 1 ミリリットル当たり約 150 ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含む、付記 4 9 に記載の方法。

40

付記 5 6

前記カプロモレリン含有組成物の用量が、前記非ヒト動物の体重 1 キログラム当たり約 0.2 ミリグラム～約 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 4 9 に記載の方法。

付記 5 7

少なくとも 1 回用量の前記カプロモレリン含有組成物が前記非ヒト動物に毎日投与される、付記 4 9 に記載の方法。

付記 5 8

少なくとも 2 回用量の前記カプロモレリン含有組成物が前記非ヒト動物に毎日投与される、付記 4 9 に記載の方法。

50

付記 5 9前記カプロモレリン含有組成物が少なくとも 1 週間投与される、付記 4 9 に記載の方法。付記 6 0前記カプロモレリン含有組成物が少なくとも 2 週間投与される、付記 4 9 に記載の方法。付記 6 1前記カプロモレリン含有組成物が、経口経路および非経口経路からなる群から選択される経路により投与される、付記 4 9 に記載の方法。付記 6 2前記カプロモレリン含有組成物が矯味剤またはマスキング剤をさらに含む、付記 4 9 に記載の方法。付記 6 3前記矯味剤またはマスキング剤が、甘味剤、塩味料、苦味剤、酸味剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 6 2 に記載の方法。付記 6 4前記甘味剤が、ソーマチン (Thaumatin) T200X、ステビアレバウジオシド A、MagnaSweet (登録商標)、スクラロース、Talini-Pure、Optisweet SD、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 6 3 に記載の方法。付記 6 5コンパニオンアニマルが体重減少していることを決定するステップ、シリングを用いて前記コンパニオンアニマルに少なくとも 1 回用量のカプロモレリン含有組成物を投与するステップ、および前記コンパニオンアニマルにおける 1 または複数の血漿マーカーまたは指標を評価するステップを含む、コンパニオンアニマルの体重減少を治療する方法。付記 6 6前記コンパニオンアニマルの前記 1 または複数のマーカーが、前記コンパニオンアニマルの体重変化、前記コンパニオンアニマルの摂餌量変化、および除脂肪筋肉量の変化からなる群から選択される、付記 6 5 に記載の方法。付記 6 7前記指標または血漿マーカーが適切なレベルになるまで前記非ヒト動物に追加用量の前記カプロモレリン含有組成物を投与するステップをさらに含む、付記 6 5 に記載の方法。付記 6 8前記指標が体重減少であり、前記カプロモレリン含有組成物が、前記動物が十分な体重を得るまで投与される、付記 6 5 に記載の方法。付記 6 9少なくとも 1 回用量の前記カプロモレリン含有組成物が前記コンパニオンアニマルに毎日投与される、付記 6 5 に記載の方法。付記 7 0少なくとも 2 回用量の前記カプロモレリン含有組成物が前記コンパニオンアニマルに毎日投与される、付記 6 5 に記載の方法。付記 7 1前記 1 または複数の血漿マーカーが、インスリン様成長因子 1、コルチゾール、およびカプロモレリンからなる群から選択される、付記 6 5 に記載の方法。付記 7 2前記 1 または複数の血漿マーカーの評価が、前記動物の血流中の前記マーカーの最小量を決定することを含む、付記 6 5 に記載の方法。付記 7 3

10

20

30

40

50

前記動物の血流中の前記血漿マーカーの最小量に基づいてカプロモレリンの用量を増加または低減するステップをさらに含む、付記 6 5 に記載の方法。

付記 7 4

前記 1 または複数の血漿マーカーまたは指標を評価するステップが、前記カプロモレリン含有組成物の投与後の最初の 1 週間以内に少なくとも 1 回なされる、付記 6 5 に記載の方法。

付記 7 5

前記カプロモレリン含有組成物の投与が、経口投与、筋肉内投与、および皮下投与からなる群から選択される、付記 6 5 に記載の方法。

付記 7 6

前記カプロモレリン含有組成物が矯味剤またはマスキング剤をさらに含む、付記 6 5 に記載の方法。

10

付記 7 7

前記矯味剤またはマスキング剤が、甘味剤、塩味料、苦味剤、酸味剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 7 6 に記載の方法。

付記 7 8

前記甘味剤が、ソーマチン (Thaumatin) T 2 0 0 X、ステビアレバウジオシド A、MagnaSweet (登録商標)、スクラロース、Talini-Pure、Optisweet SD、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 7 7 に記載の方法。

20

付記 7 9

治療有効量のカプロモレリン、および

少なくとも 1 種の担体

を含む、非ヒト動物における食欲不振を治療するための医薬組成物。

付記 8 0

前記治療有効量のカプロモレリンが、前記非ヒト動物の体重 1 キログラム当たり約 0.2 ミリグラム～約 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 7 9 に記載の医薬組成物。

付記 8 1

乳化剤および増粘剤からなる群から選択される成分をさらに含む、付記 7 9 に記載の医薬組成物。

30

付記 8 2

矯味剤、マスキング剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される成分をさらに含む、付記 7 9 に記載の医薬組成物。

付記 8 3

前記矯味剤またはマスキング剤が、甘味剤、塩味料、苦味剤、酸味剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 8 2 に記載の医薬組成物。

付記 8 4

前記甘味剤が、ソーマチン (Thaumatin) T 2 0 0 X、ステビアレバウジオシド A、MagnaSweet (登録商標)、スクラロース、Talini-Pure、Optisweet SD、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 8 3 に記載の医薬組成物。

40

付記 8 5

前記医薬組成物がシリンジ内に収容されている、付記 7 9 に記載の医薬組成物。

付記 8 6

前記医薬組成物が経口投与用に製剤化されている、付記 7 9 に記載の医薬組成物。

付記 8 7

前記組成物が溶液または懸濁液の形態である、付記 7 9 に記載の医薬組成物。

付記 8 8

前記担体が塩溶液を含む、付記 7 9 に記載の医薬製剤。

50

付記 8 9

前記医薬組成物が静脈内投与用に製剤化されている、付記 7 9 に記載の医薬製剤。

付記 9 0

前記医薬組成物が皮下投与用に製剤化されている、付記 7 9 に記載の医薬製剤。

付記 9 1

前記医薬組成物が、フィルム、パッチ、スプレー、移植片、および坐剤のうちの少なくとも 1 つとして製剤化されている、付記 7 9 に記載の医薬製剤。

付記 9 2

シリングを用いてコンパニオンアニマルにカプロモレリンを含む医薬組成物を経口投与するステップ、および

前記コンパニオンアニマルにおける 1 または複数の血漿マーカーまたは指標を観察することにより前記医薬組成物の有効性を決定するステップ

を含む、コンパニオンアニマルにおける食欲不振による体重減少を治療する方法。

付記 9 3

前記医薬組成物が前記コンパニオンアニマルに 1 日当たり少なくとも 1 回投与される、付記 9 2 に記載の方法。

付記 9 4

前記医薬組成物が、前記コンパニオンアニマルまたは家畜の体重 1 キログラム当たり約 0 . 2 ミリグラム ~ 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 9 2 に記載の方法。

付記 9 5

前記 1 または複数の指標が、前記コンパニオンアニマルの体重変化および前記コンパニオンアニマルの摂餌量変化からなる群から選択される、付記 9 2 に記載の方法。

付記 9 6

前記医薬組成物の投与が、静脈内投与、筋肉内投与、および皮下投与からなる群から選択される、付記 9 2 に記載の方法。

付記 9 7

治療有効量のカプロモレリンおよび矯味剤またはマスキング剤を含み、前記治療有効量のカプロモレリンが、動物の体重 1 キログラム当たり約 0 . 2 ミリグラム ~ 約 6 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、コンパニオンアニマルにおける食欲不振を治療するための経口医薬組成物。

付記 9 8

矯味剤またはマスキング剤のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、付記 9 7 に記載の経口医薬組成物。

付記 9 9

前記矯味剤またはマスキング剤が、甘味剤、塩味料、苦味剤、および酸味剤からなる群から選択される、付記 9 8 に記載の経口医薬組成物。

付記 1 0 0

前記甘味剤が、ソーマチン (Thaumatin) T 2 0 0 X 、ステビアレバウジオシド A 、 MagnaSweet (登録商標) 、スクラロース、 T alin - Pure 、 Optisweet SD 、およびバニラ含有組成物のうちの少なくとも 1 つを含む、付記 9 9 に記載の経口医薬組成物。

付記 1 0 1

前記医薬組成物が担体をさらに含む、付記 9 7 に記載の経口医薬組成物。

付記 1 0 2

乳化剤および増粘剤のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、付記 9 7 に記載の経口医薬組成物。

付記 1 0 3

前記組成物が、おやつ、チュー、および餌からなる群から選択される製品に組み込まれている、付記 9 7 に記載の経口医薬製剤。

10

20

30

40

50

付記 104

前記コンパニオンアニマルがネコまたはイヌである、付記 97 に記載の経口医薬製剤。

付記 105

治療有効量のカプロモレリン含有組成物をコンパニオンアニマルに投与するステップを含む、コンパニオンアニマルにおける肝リピドーシスを治療または予防する方法。

付記 106

前記コンパニオンアニマルがネコである、付記 105 に記載の方法。

付記 107

前記カプロモレリン含有組成物が経口投与される、付記 105 に記載の方法。

付記 108

前記カプロモレリン含有組成物が前記コンパニオンアニマルに 1 日当たり少なくとも 1 回投与される、付記 105 に記載の方法。

付記 109

前記カプロモレリン含有組成物が前記コンパニオンアニマルに 1 日当たり少なくとも 2 回投与される、付記 105 に記載の方法。

付記 110

前記カプロモレリン含有組成物が、前記コンパニオンアニマルの体重 1 キログラム当たり約 2 ミリグラム～約 4 ミリグラムの濃度のカプロモレリンを含む、付記 105 に記載の方法。

付記 111

シリング、

カプロモレリン含有組成物を含む、医薬製剤を含む容器、および

前記シリングを用いて前記容器から約 1 回用量の前記医薬製剤を抜き取って、前記シリングを用いて前記医薬製剤を非ヒト動物に投与するように使用者に指示する説明書

を含む、非ヒト動物における食欲不振を治療するために用いられるキット。

付記 112

前記医薬製剤が、経口投与用に製剤化されている、付記 111 に記載のキット。

付記 113

前記キットが、前記非ヒト動物に前記医薬製剤を 1 日当たり少なくとも 1 回投与することについての説明書を含む、付記 111 に記載のキット。

付記 114

コンパニオンアニマルの体重を維持するのに十分な量のカプロモレリン含有組成物および矯味剤またはマスキング剤をコンパニオンアニマルに投与するステップを含む、コンパニオンアニマルの体重を維持する方法。

付記 115

担体、および

約 2 時間の T<sub>max</sub> においてカプロモレリンまたはその代謝物の C<sub>max</sub> が血漿 1 ミリリットル当たり約 150 ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含むカプロモレリン含有組成物

を含む、医薬製剤。

付記 116

担体、および

約 25 分の T<sub>max</sub> においてカプロモレリンまたはその代謝物の C<sub>max</sub> が血漿 1 ミリリットル当たり約 905 ナノグラムとなるのに十分な量のカプロモレリンを含むカプロモレリン含有組成物

を含む、医薬製剤。

付記 117

投与を必要とする動物にカプロモレリン含有組成物を投与するステップを含む、家畜における除脂肪筋肉量を増加させる方法。

付記 118

10

20

30

40

50

前記カプロモレリン含有組成物が矯味剤またはマスキング剤をさらに含む、付記 117 に記載の方法。

付記 119

前記矯味剤またはマスキング剤が、ソーマチン (Thaumatin) T200X、ステビアレバウジオシドA、MagnaSweet (登録商標)、スクラロース、Talinn-Pure、Optisweet SD、バニラ含有組成物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 118 に記載の方法。

付記 120

前記カプロモレリン含有組成物が餌と混合される、付記 117 に記載の方法。

付記 121

10

前記カプロモレリン含有組成物が1日当たり少なくとも2回投与される、付記 120 に記載の方法。

付記 122

前記動物の除脂肪筋肉量が少なくとも5%増加する、付記 120 に記載の方法。

付記 123

前記動物の除脂肪筋肉量が少なくとも10%増加する、付記 120 に記載の方法。

付記 124

前記カプロモレリン含有組成物が少なくとも1週間投与される、付記 120 に記載の方法。

付記 125

20

前記カプロモレリン含有組成物が少なくとも2週間投与される、付記 120 に記載の方法。

付記 126

前記家畜が、ウシ類、ヒツジ類、ブタ類、トリ類、および食物源として用いられる動物からなる群から選択される、付記 120 に記載の方法。

付記 127

カプロモレリンおよび矯味剤またはマスキング剤を含むカプロモレリン含有組成物の液剤を得るステップ、

前記液剤を食品に噴霧するステップ、および

前記食品を動物に給餌するステップ

30

を含む、摂餌量を維持する方法。

付記 128

前記動物の体重を維持する量の食物を前記動物が摂取することを可能にする、付記 127 に記載の方法。

付記 129

動物の体重1キログラム当たり約0.2ミリグラム～約4ミリグラムの濃度のカプロモレリン、

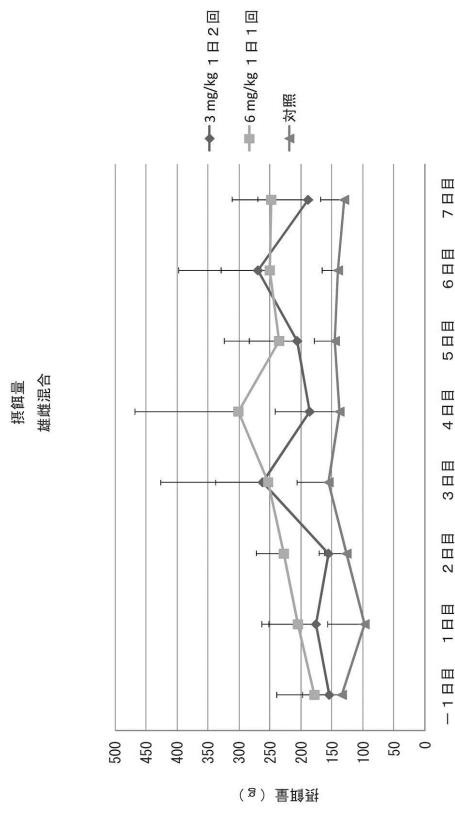
矯味剤またはマスキング剤、および

担体

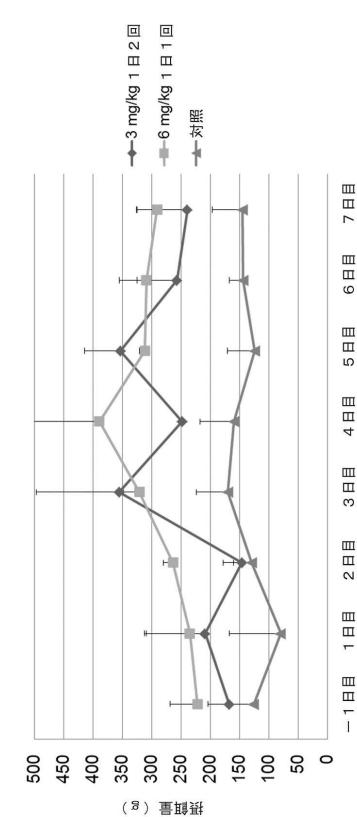
を含む医薬組成物。

40

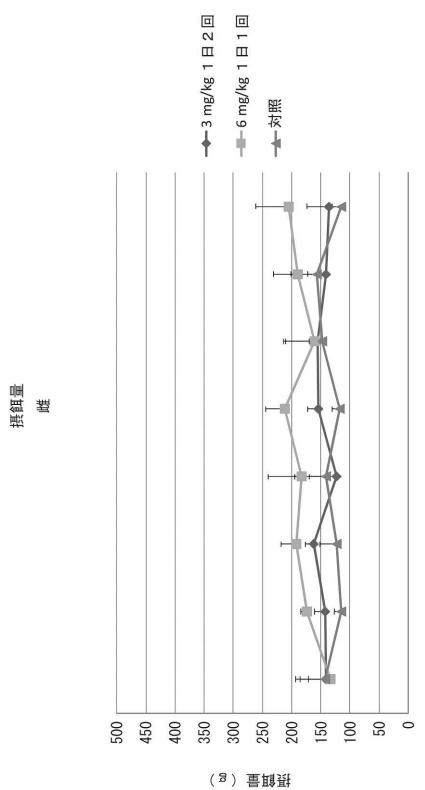
【図1】



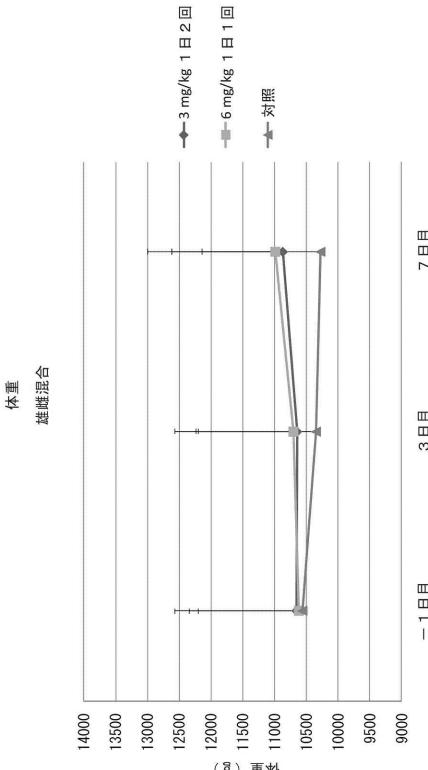
【図2】



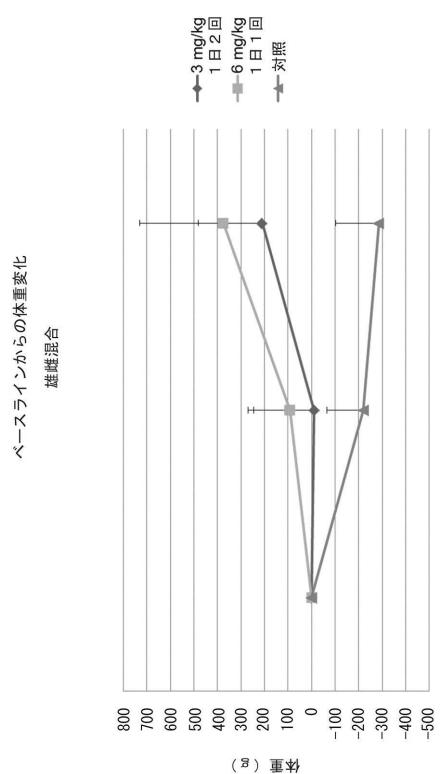
【図3】



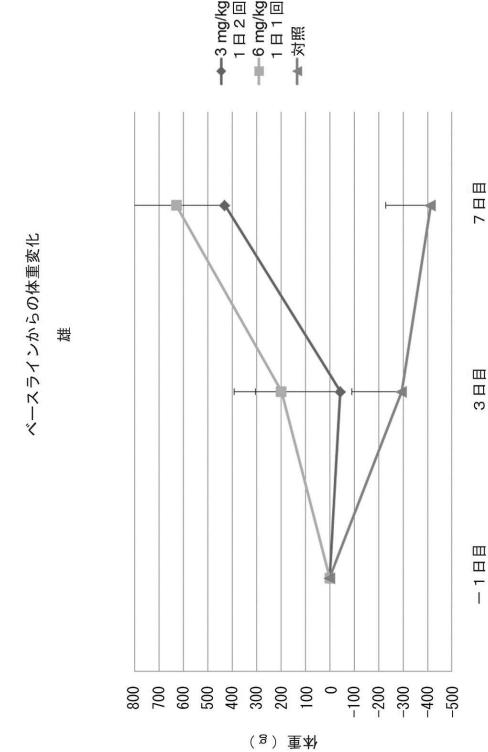
【図4】



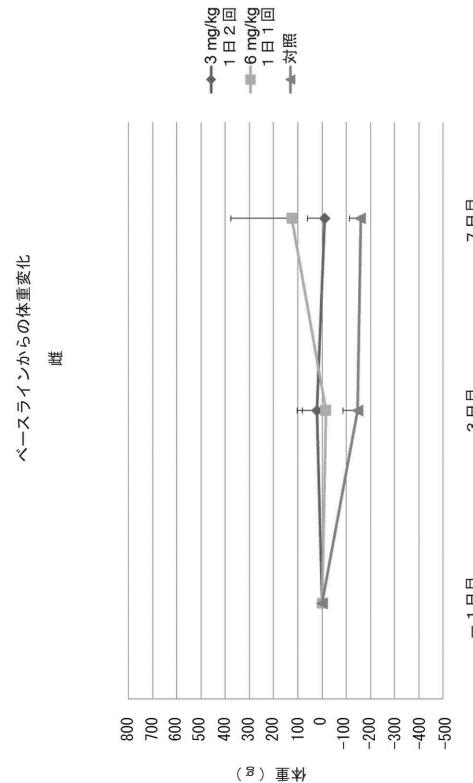
【図5】



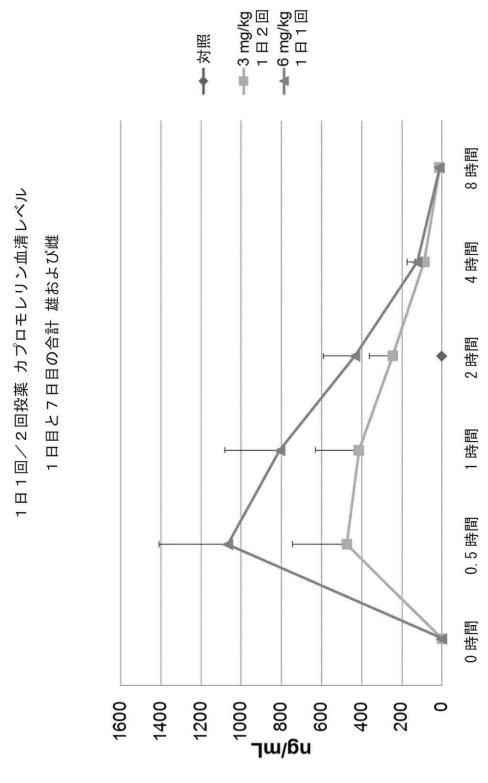
【図6】



【図7】



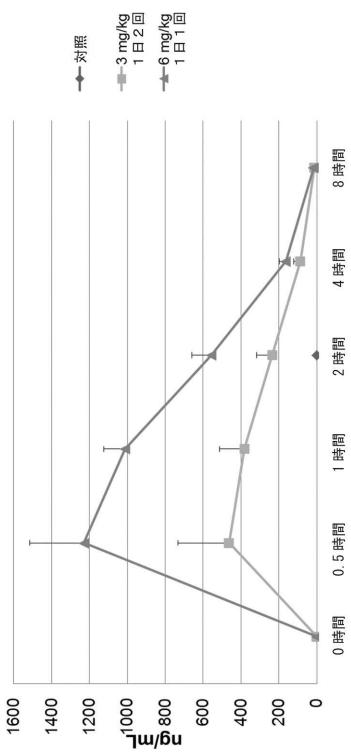
【図8】



1日1回／2回投薬 カプロモレリン血清レベル  
1日目と7日目の合計 雄および雌

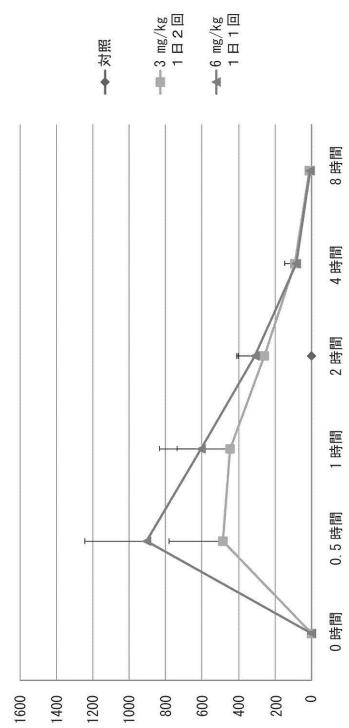
【図 9】

1日1回／2回投薬 カブロモレリン血清レベル  
1日目と7日の合計 雄



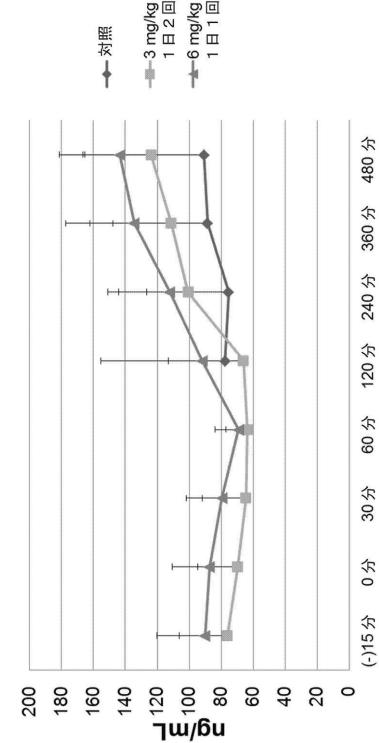
【図 10】

1日1回／2回投薬 カブロモレリン血清レベル  
1日目と7日の合計 雄



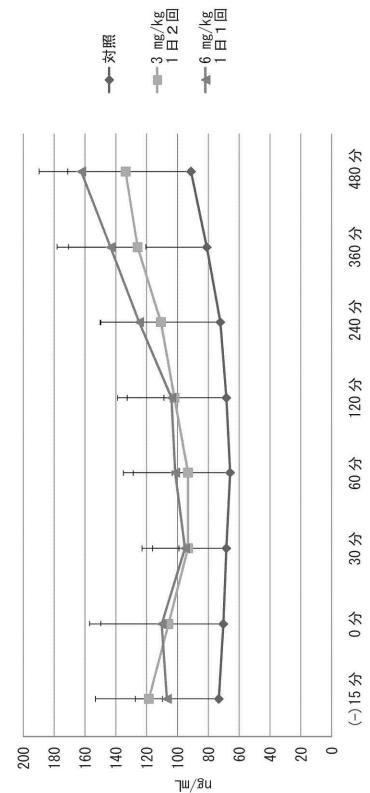
【図 11】

1日1回／2回投薬 1GF-1血清レベル  
1日目 雄および雌



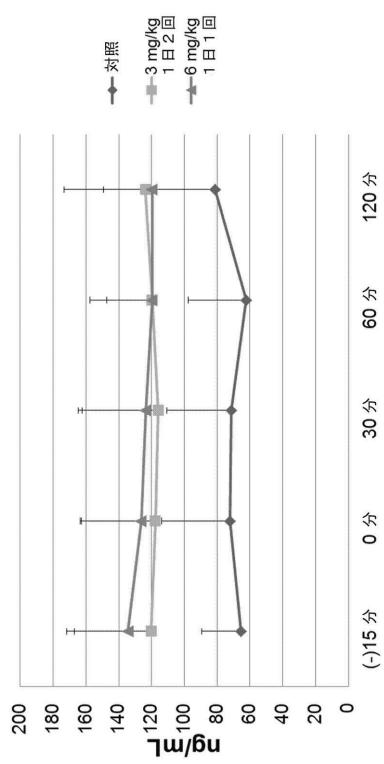
【図 12】

1日1回／2回投薬 1GF-1血清レベル  
2日目 雄および雌



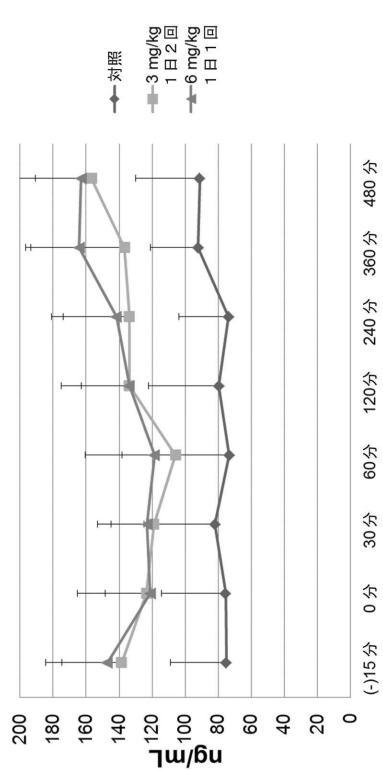
【図 1 3】

1日1回／2回投薬 1GF-1血清レベル  
4日目 雄および雌



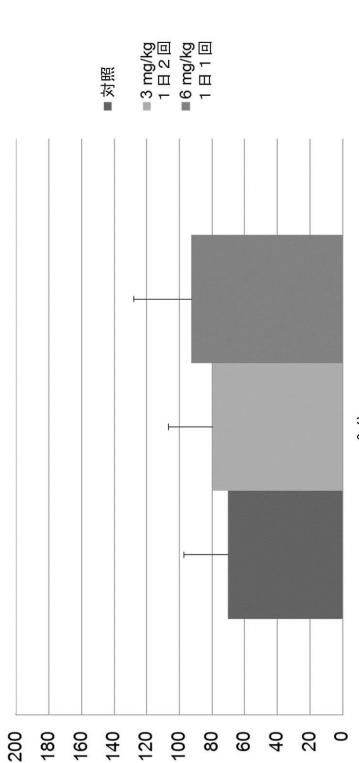
【図 1 4】

1日1回／2回投薬 1GF-1血清レベル  
7日目 雄および雌



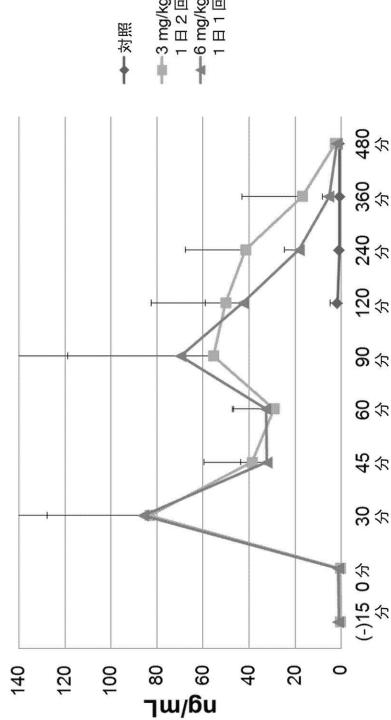
【図 1 5】

1日1回／2回投薬 1GF-1血清レベル (ng/mL)  
10日目 雄および雌



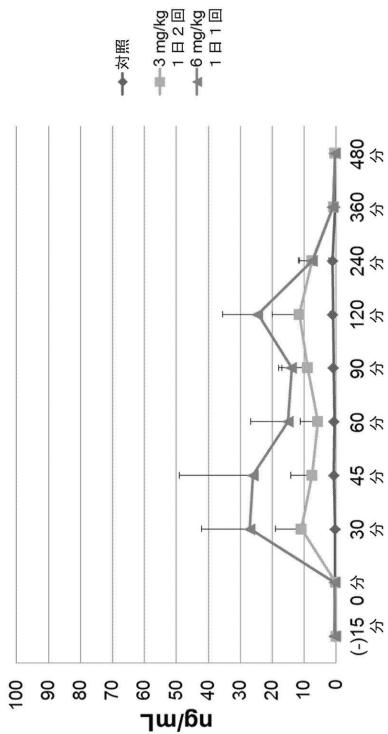
【図 1 6】

1日1回／2回投薬 GH血清レベル  
1日目 雄および雌



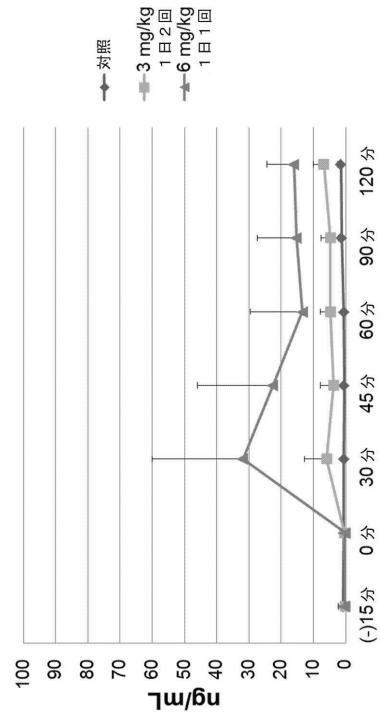
【図17】

1日1回／2回投薬 GH血清レベル  
2日目 雄および雌



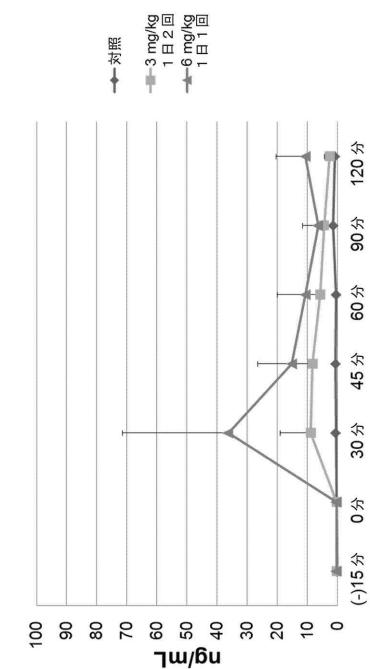
【図18】

1日1回／2回投薬 GH血清レベル  
4日目 雄および雌



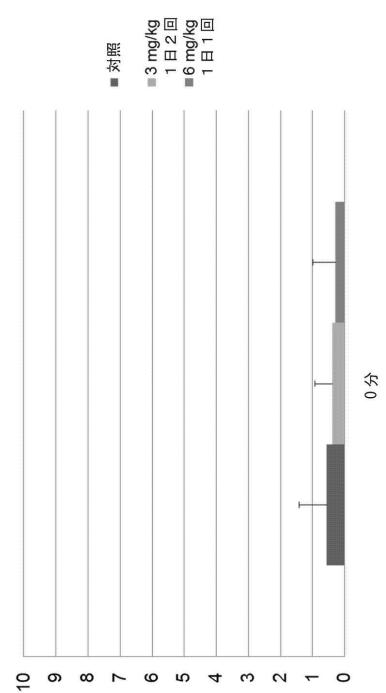
【図19】

1日1回／2回投薬 GH血清レベル  
7日目 雄および雌



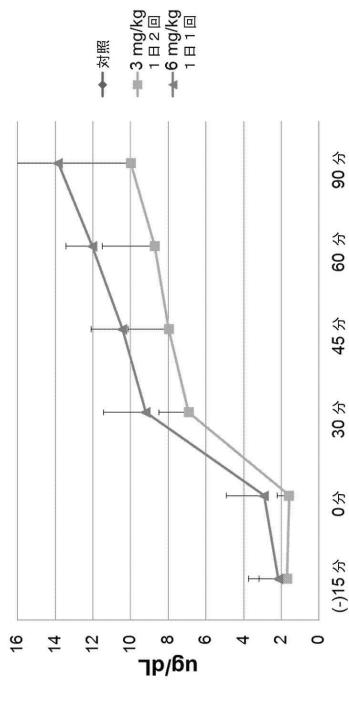
【図20】

1日1回／2回投薬 GH血清レベル (ng/mL)  
10日目 雄および雌



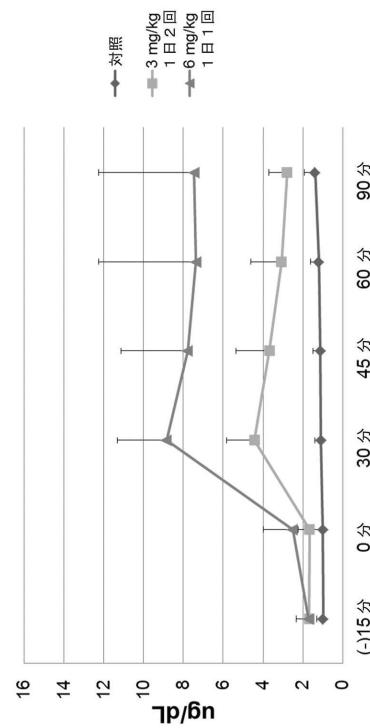
【図21】

1日1回／2回投薬 コルチゾール血清レベル  
1日目 雄および雌



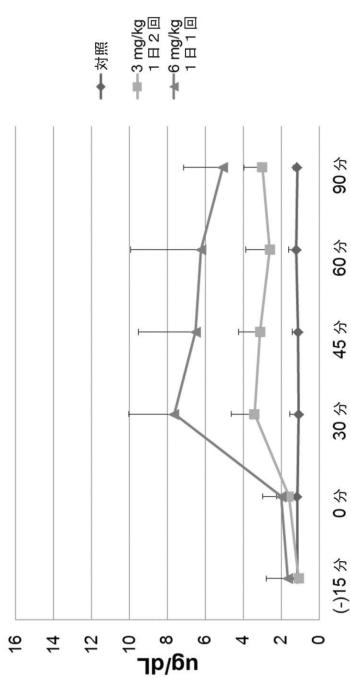
【図22】

1日1回／2回投薬 コルチゾール血清レベル  
2日目 雄および雌



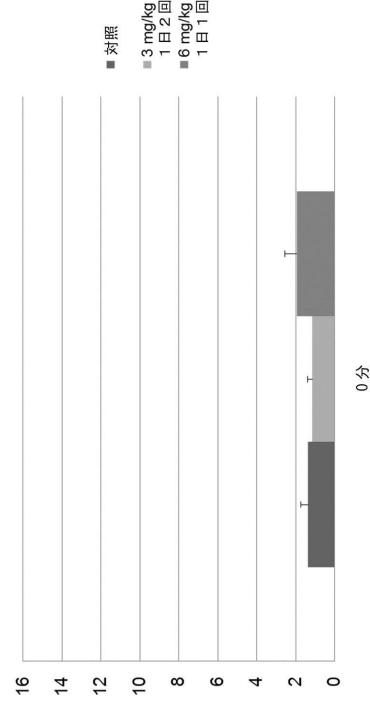
【図23】

1日1回／2回投薬 コルチゾール血清レベル  
7日目 雄および雌



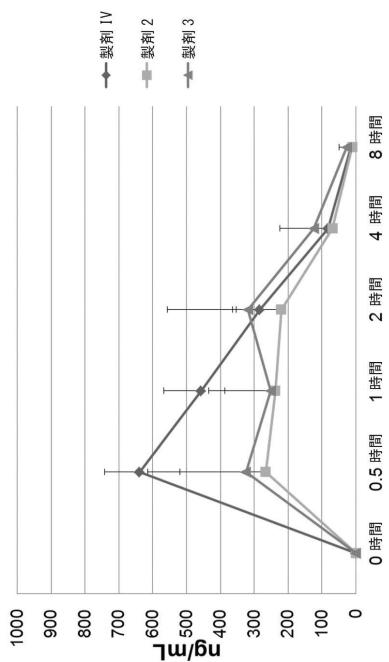
【図24】

1日1回／2回投薬 コルチゾール血清レベル ( $\mu$  g/dL)  
10日目 雄および雌

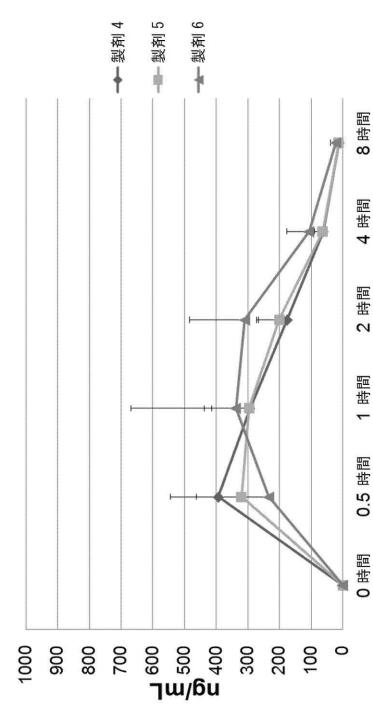


【図25】

プローブ製剤 カプロモレリン血清レベル 3mg/kg

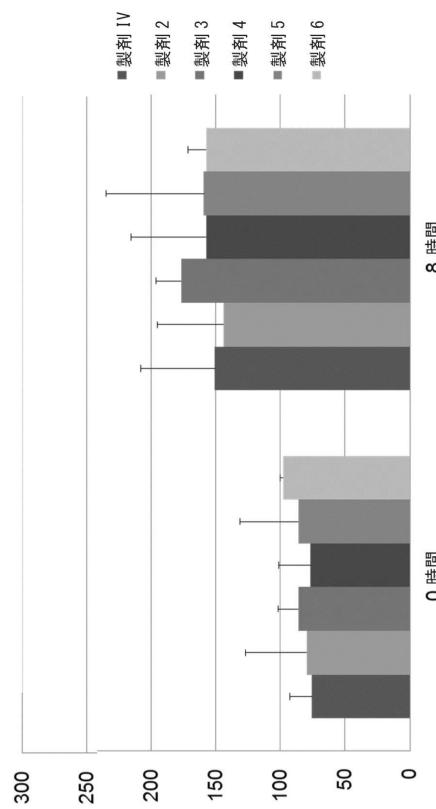


【図26】

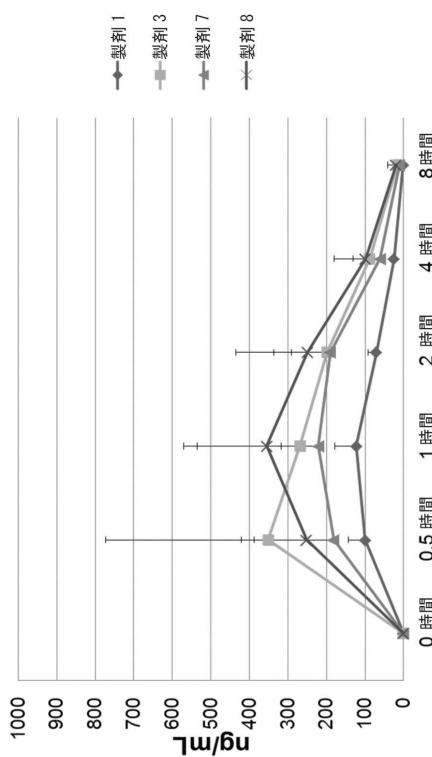
プローブ製剤 カプロモレリン血清レベル  
強制経口投与 3mg/kg

【図27】

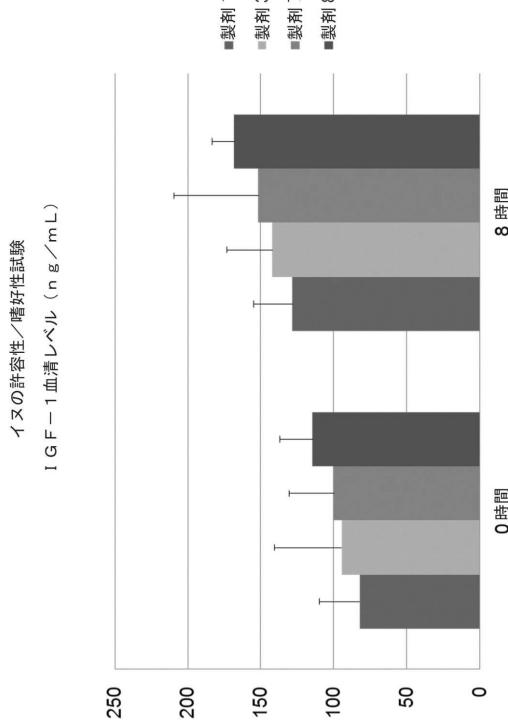
プローブ製剤 1GF-1 血清レベル (ng/mL)



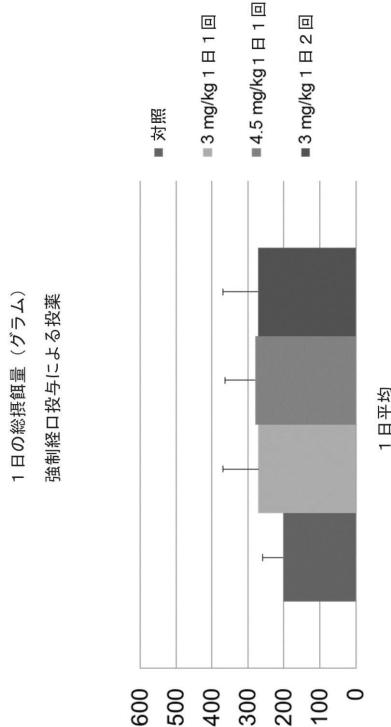
【図28】

プローブ製剤 カプロモレリン血清レベル  
経口 3mg/kg

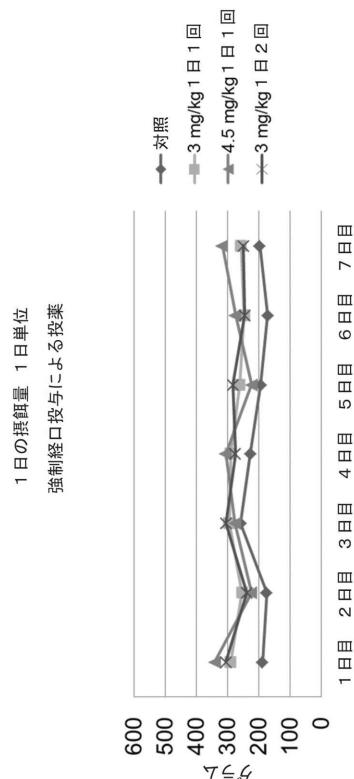
【図29】



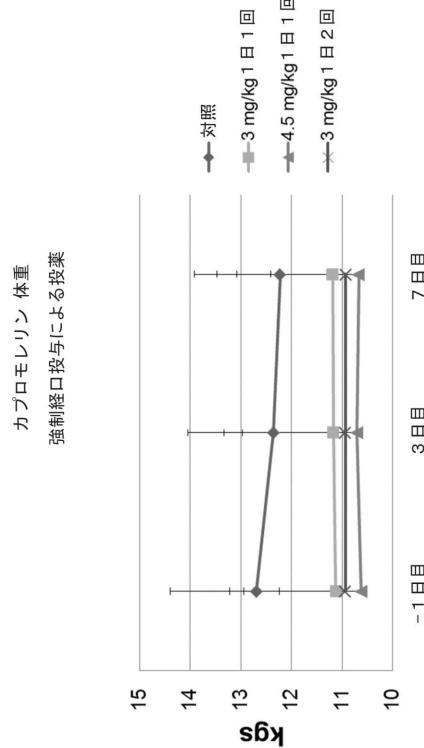
【図30】



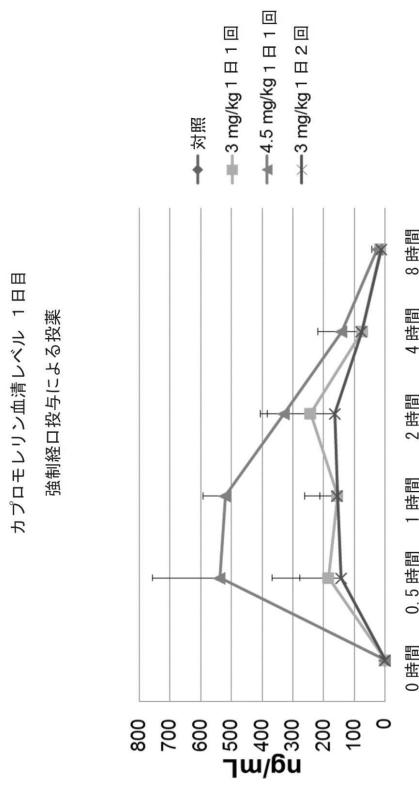
【図31】



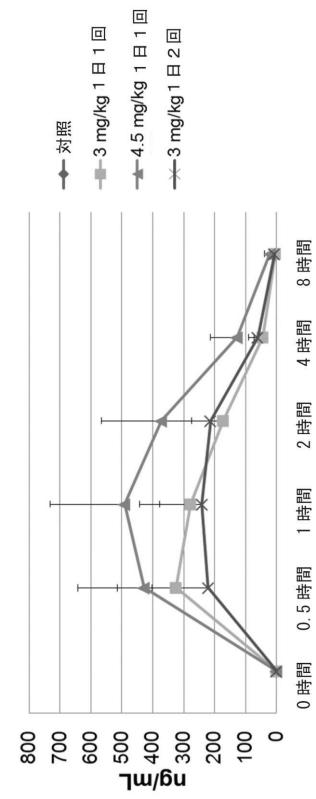
【図32】



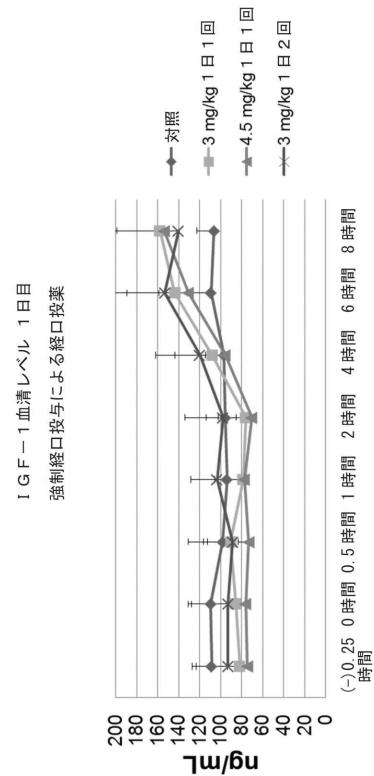
【図 3 3】



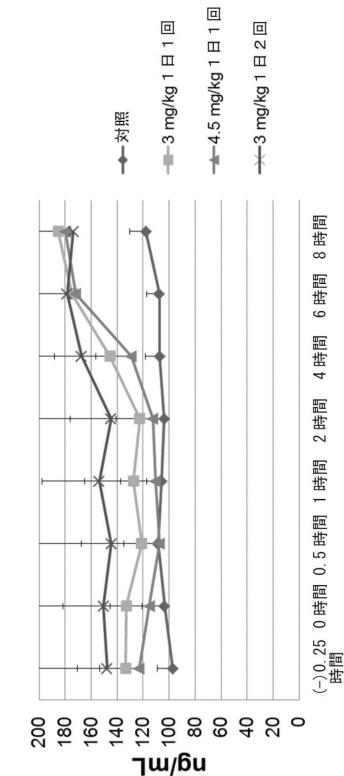
【図 3 4】



【図 3 5】

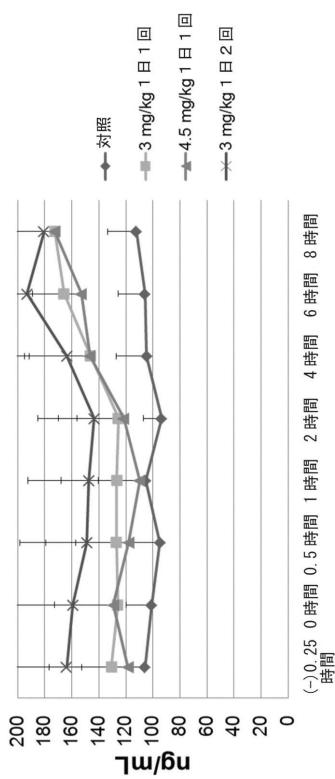


【図 3 6】

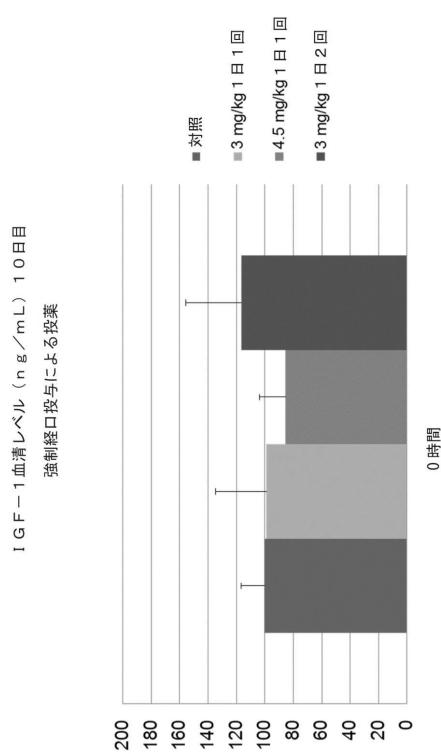


【図37】

IGF-1血清レベル 7日目  
強制経口投与による投薬

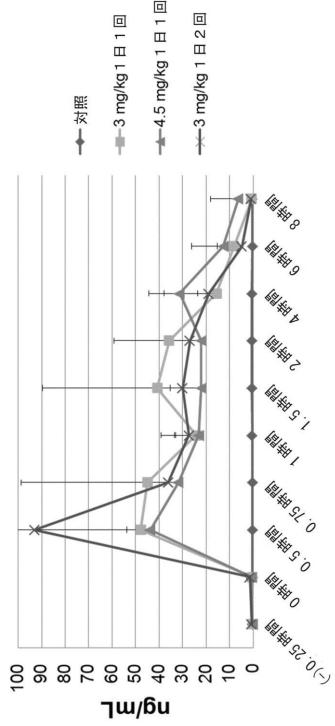


【図38】

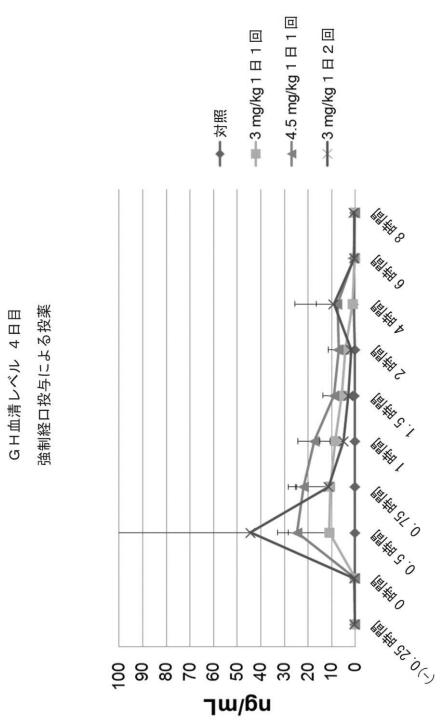


【図39】

GH血清レベル 1日目  
強制経口投与による投薬

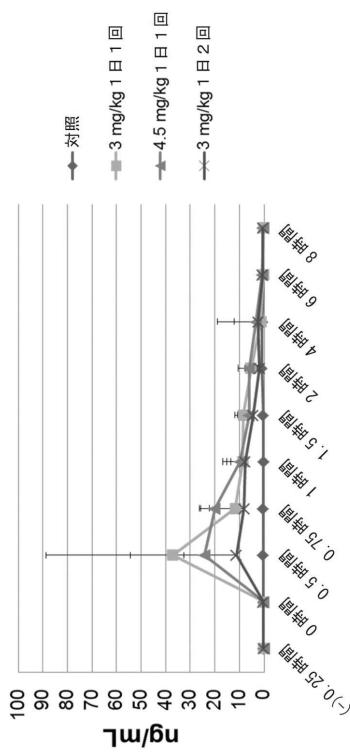


【図40】

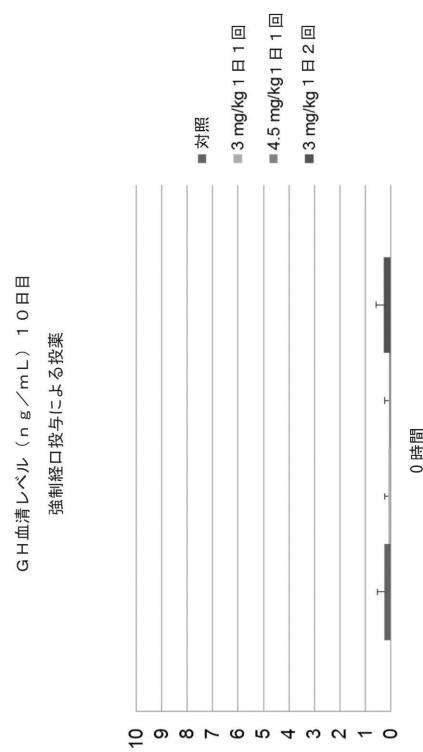


【図41】

GH血清レベル 7日目  
強制経口投与による投薬

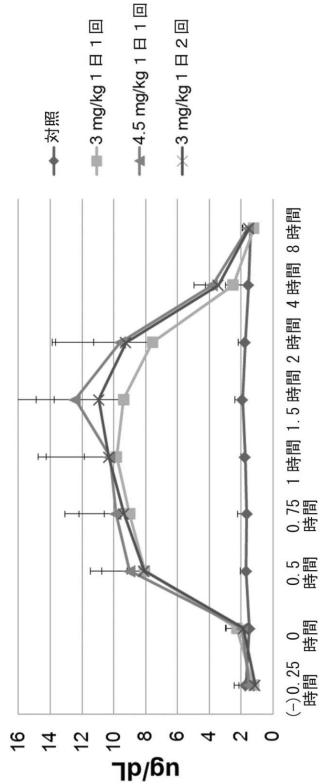


【図42】



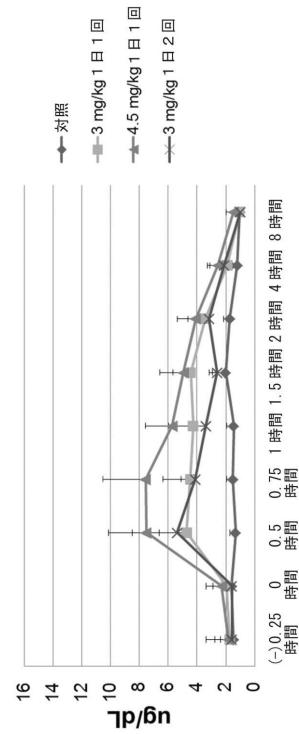
【図43】

コルチゾール血清レベル 1日目  
強制経口投与による投薬



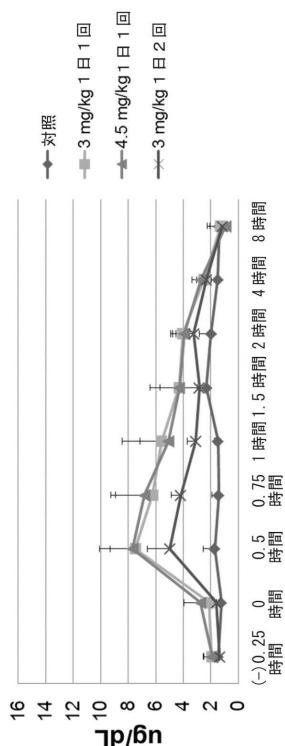
【図44】

コルチゾール血清レベル 4日目  
強制経口投与による投薬



【図45】

コルチゾール血清レベル 7日目  
強制経口投与による投薬

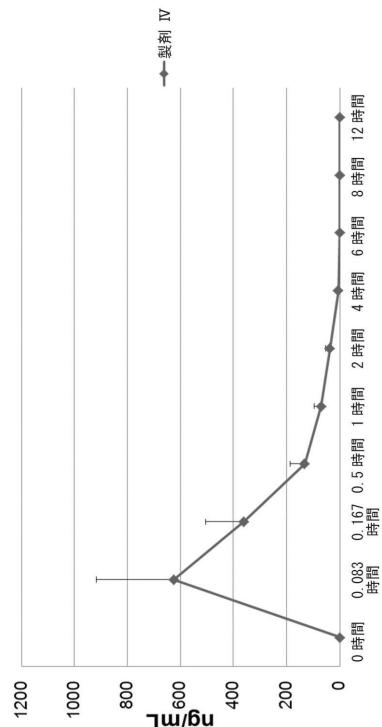


【図46】

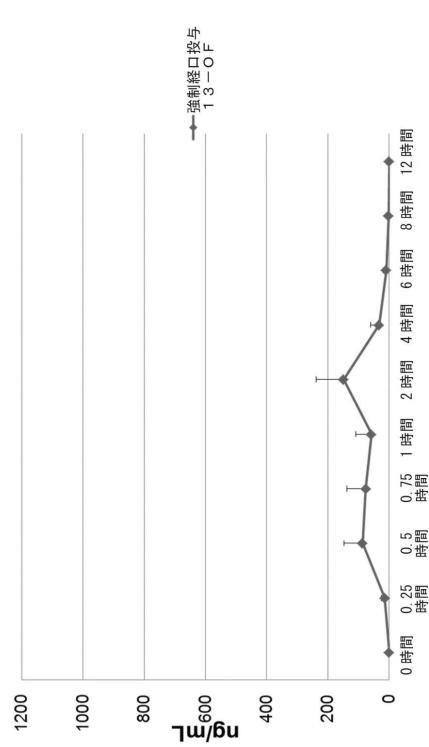


【図47】

ネコプローブ製剤 カブロモレリン血清レベル 0. 75 mg/kg

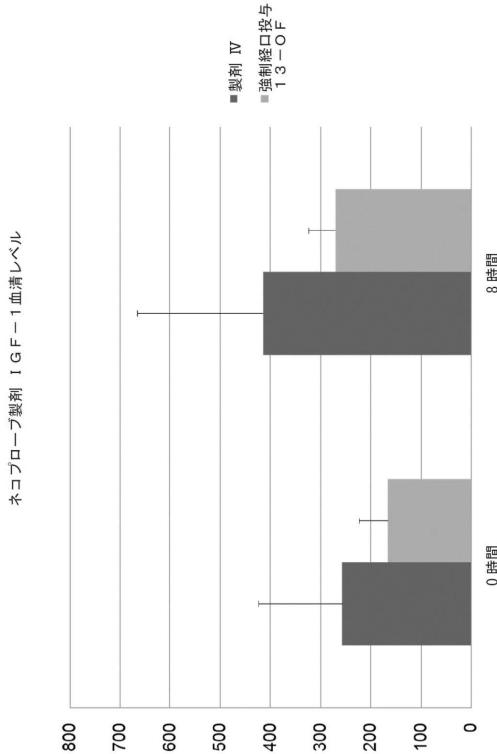


ネコプローブ製剤 カブロモレリン血清レベル 3 mg/kg

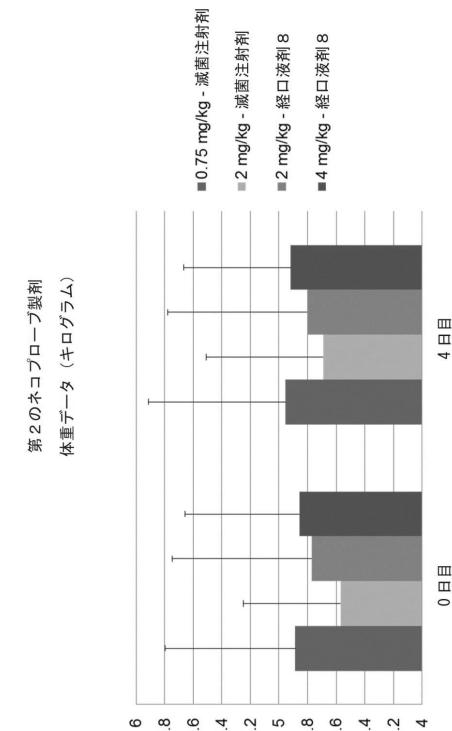


【図48】

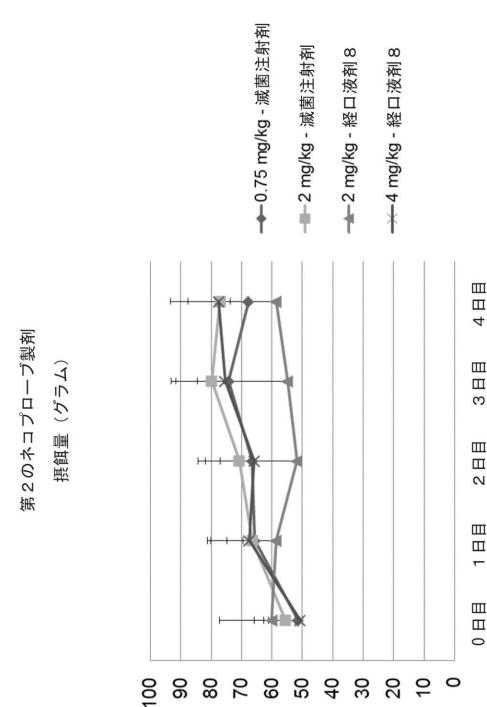
【図49】



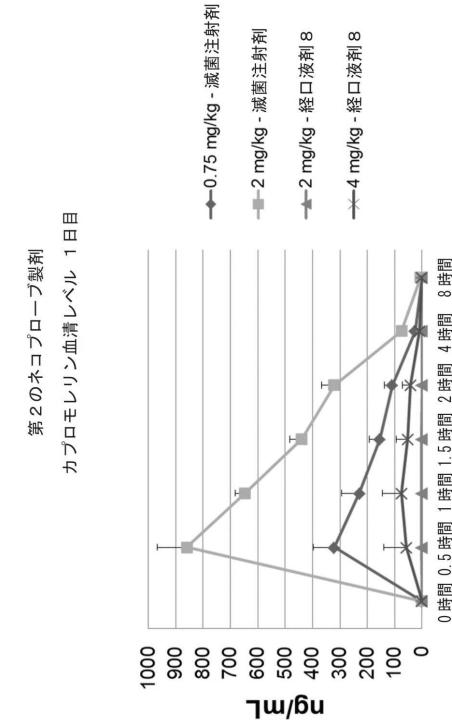
【図51】



【図50】

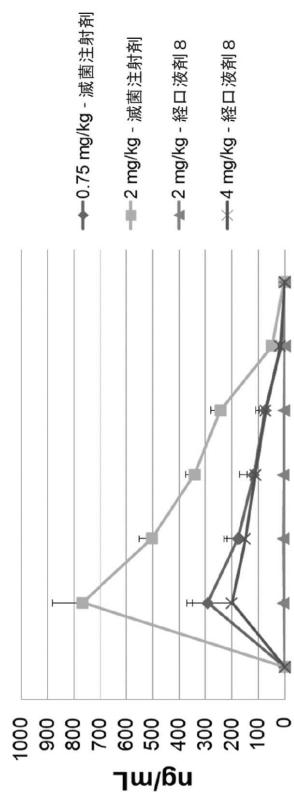


## 【図5.2】



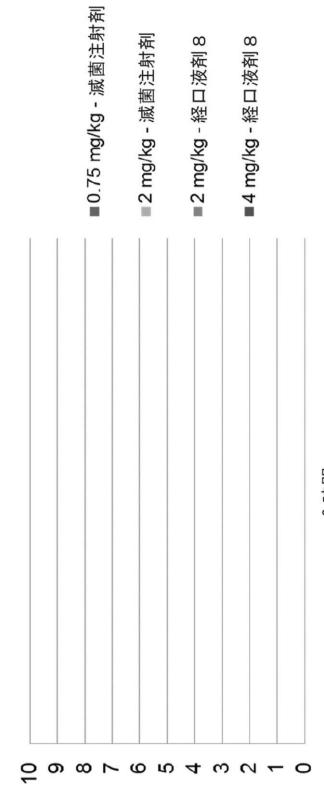
【図 5 3】

第2のネコプロープ製剤  
カブロモレリン血清レベル 4日目



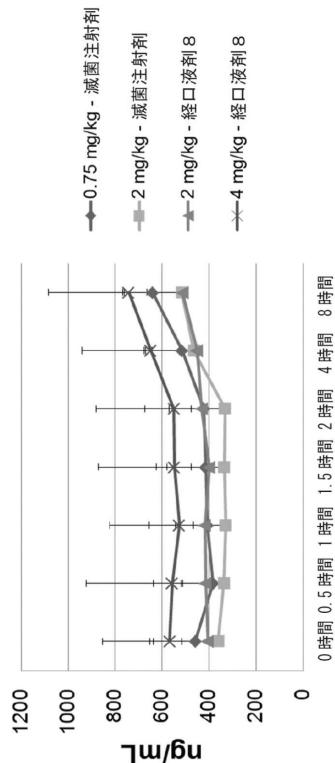
【図 5 4】

第2のネコプロープ製剤  
カブロモレリン血清レベル 7日目



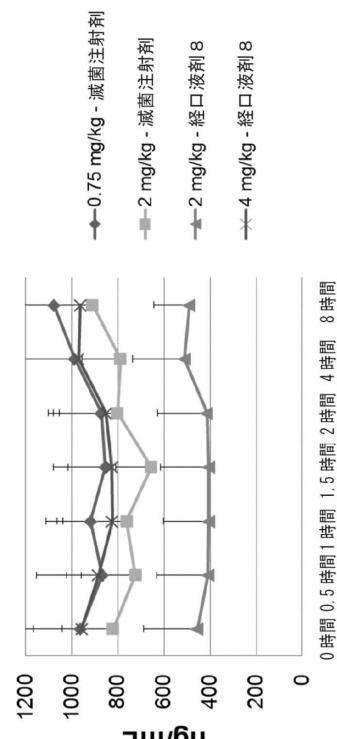
【図 5 5】

第2のネコプロープ製剤  
IGF-1血清レベル 1日目



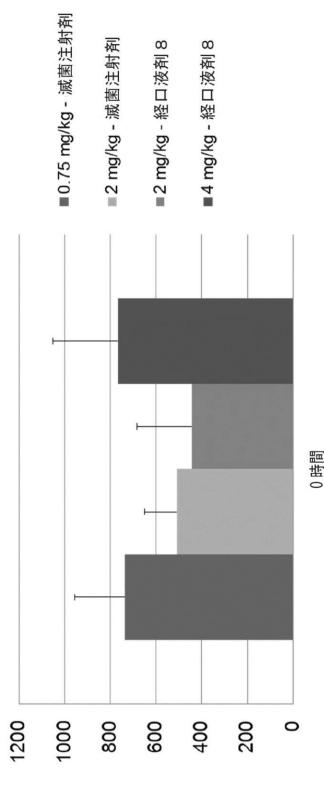
【図 5 6】

第2のネコプロープ製剤  
IGF-1血清レベル 4日目



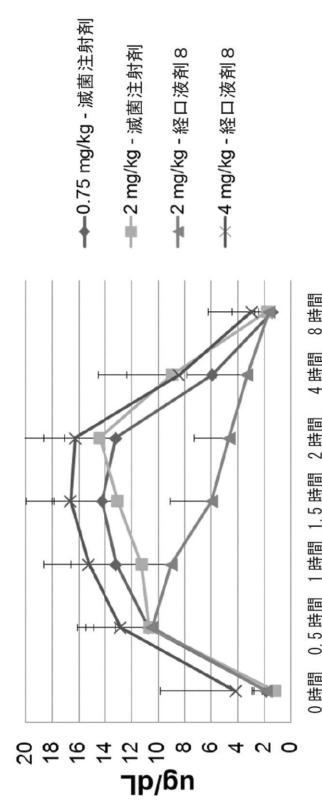
【図 5 7】

第2のネコプローブ製剤  
IG F-1血清レベル (ng/mL) 7日目



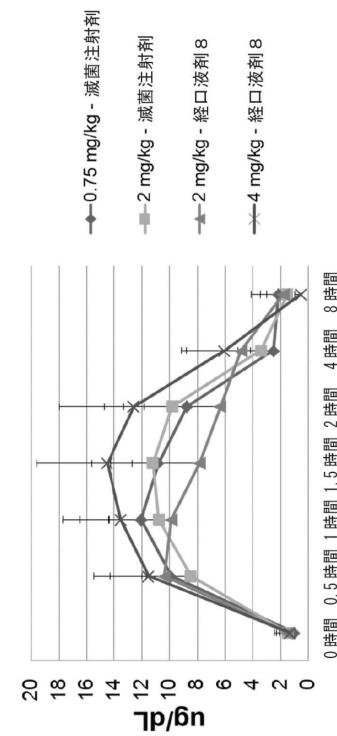
【図 5 8】

第2のネコプローブ製剤  
コルチゾール血清レベル 1日目



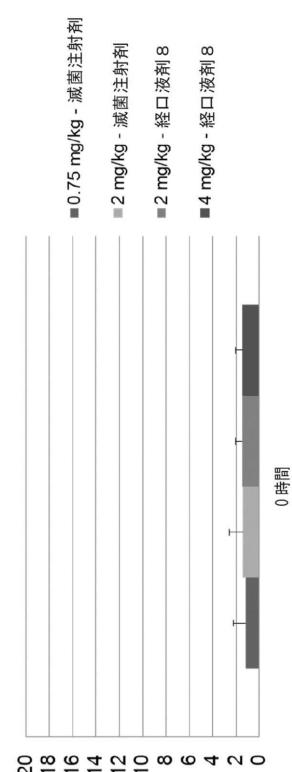
【図 5 9】

第2のネコプローブ製剤  
コルチゾール血清レベル 4日目

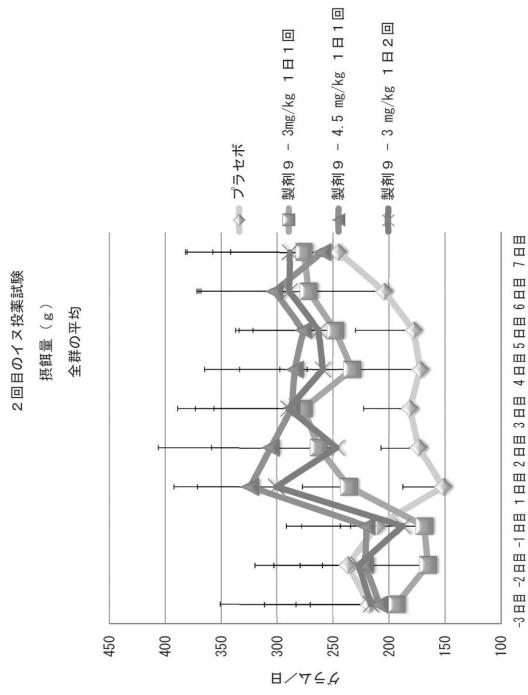


【図 6 0】

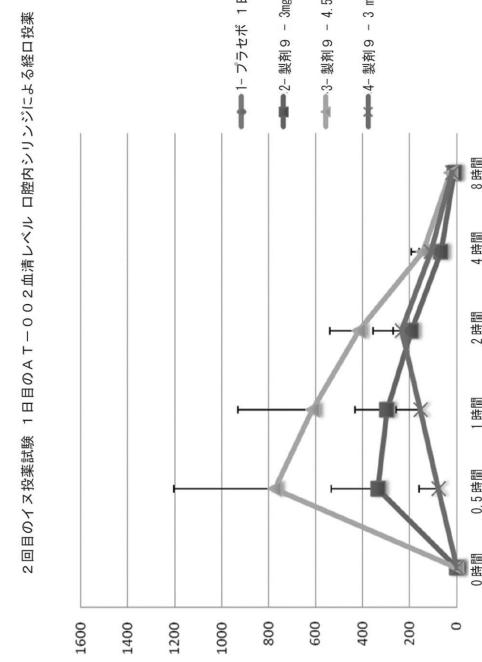
第2のネコプローブ製剤  
コルチゾール血清レベル (μg/dL) 7日目



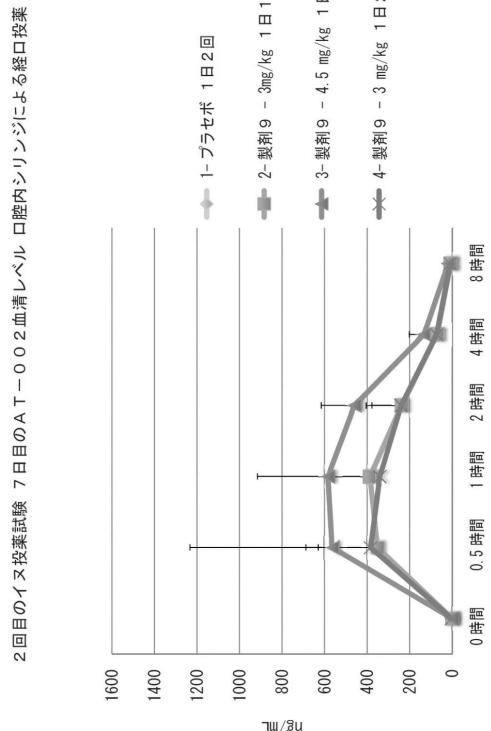
【図 6 1】



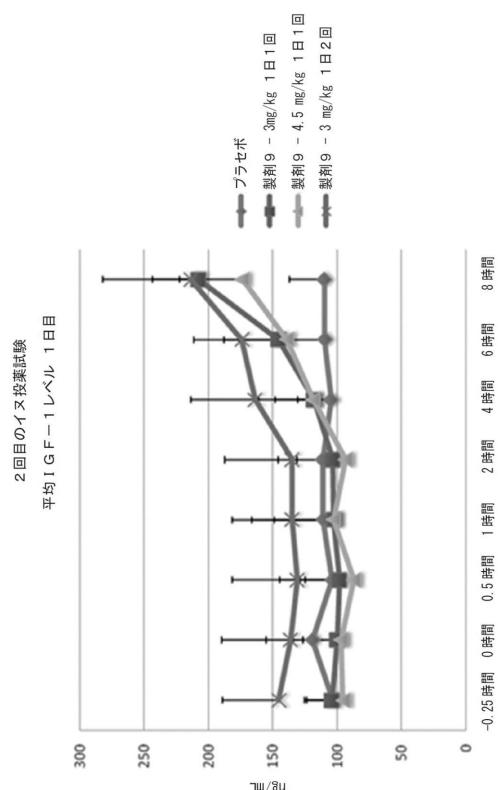
【図 6 2】



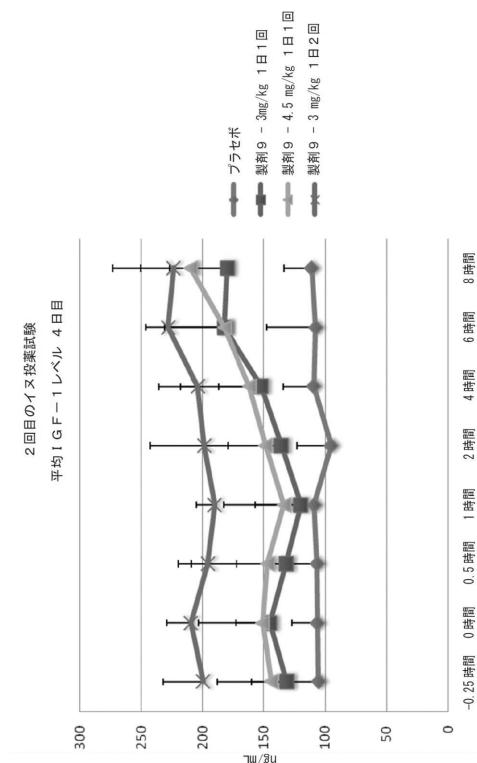
【図 6 3】



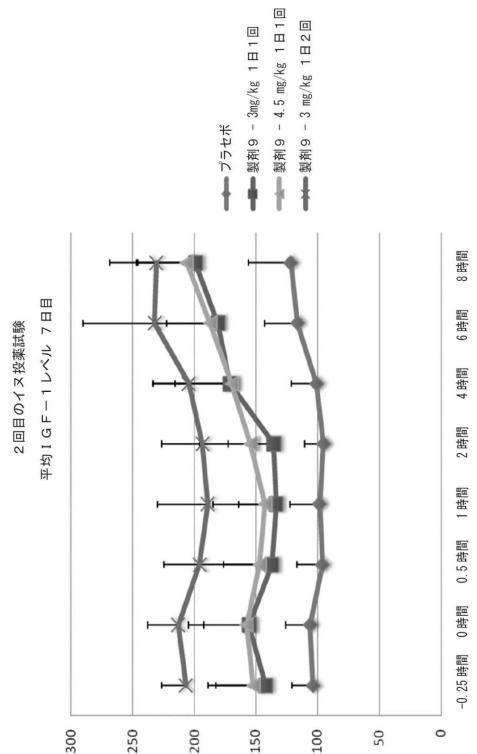
【図 6 4 ( A )】



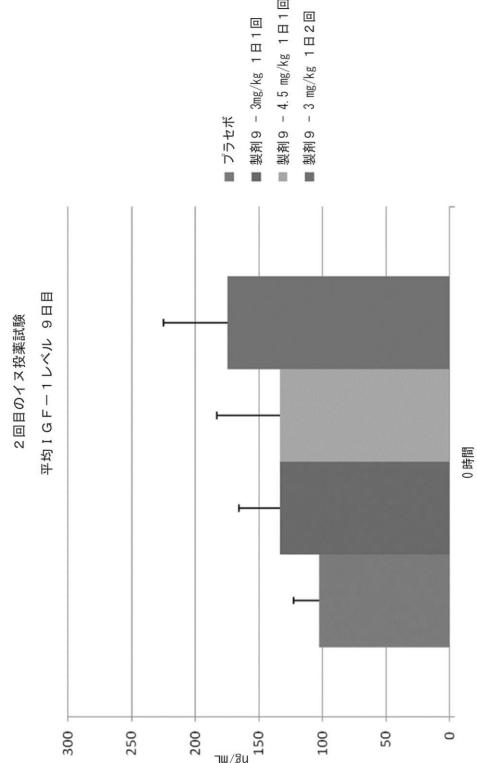
【図 6 4 ( B )】



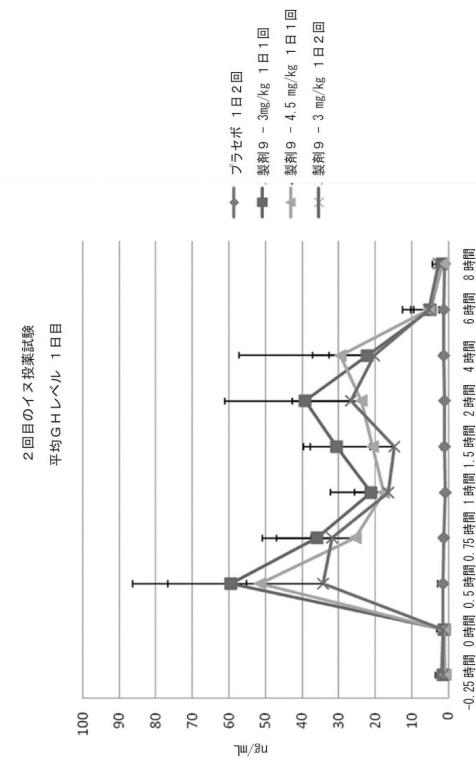
【図 6 5】



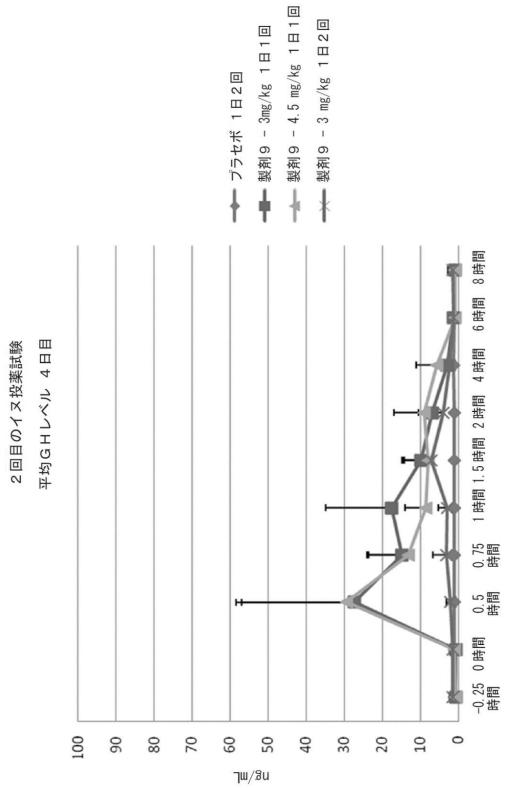
【図 6 6】



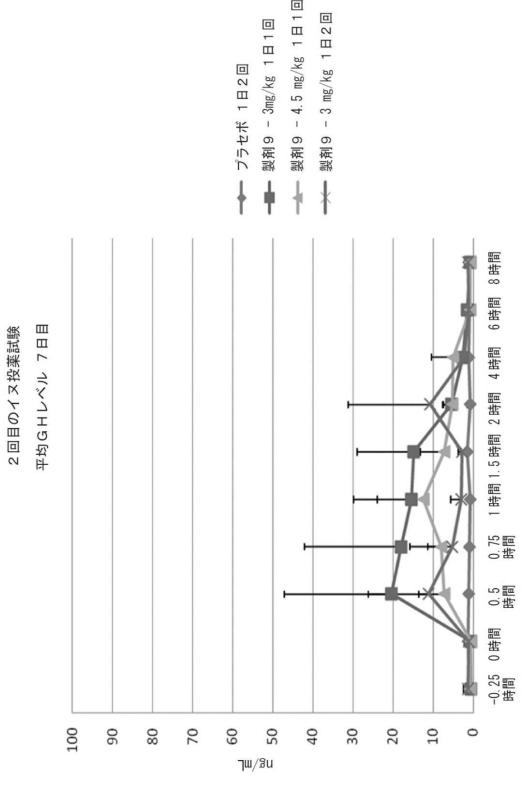
【図 6 7】



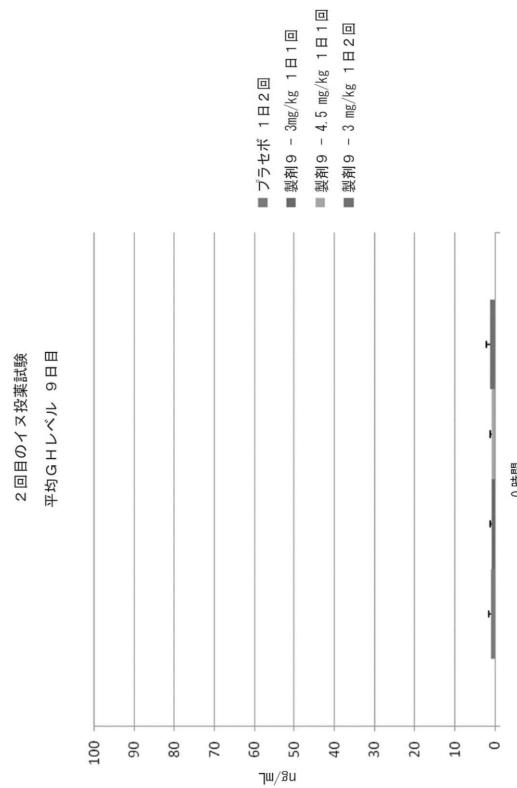
【図 6 8】



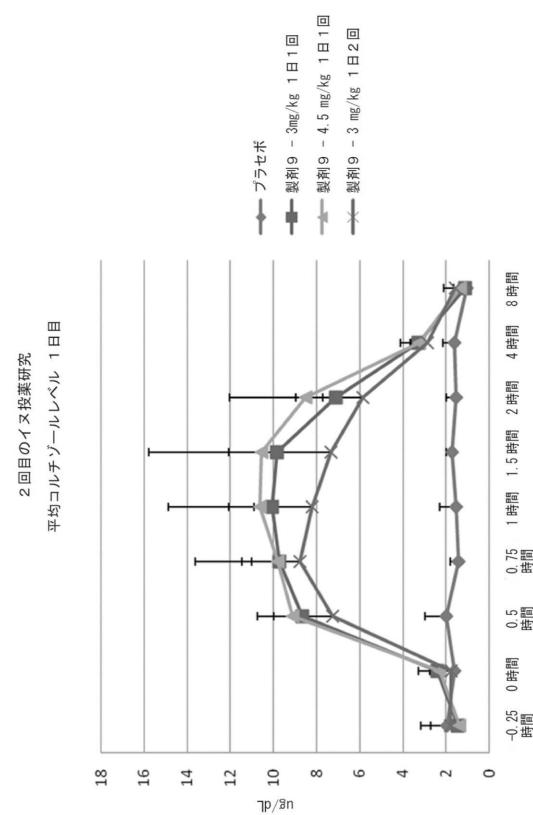
【図 6 9】



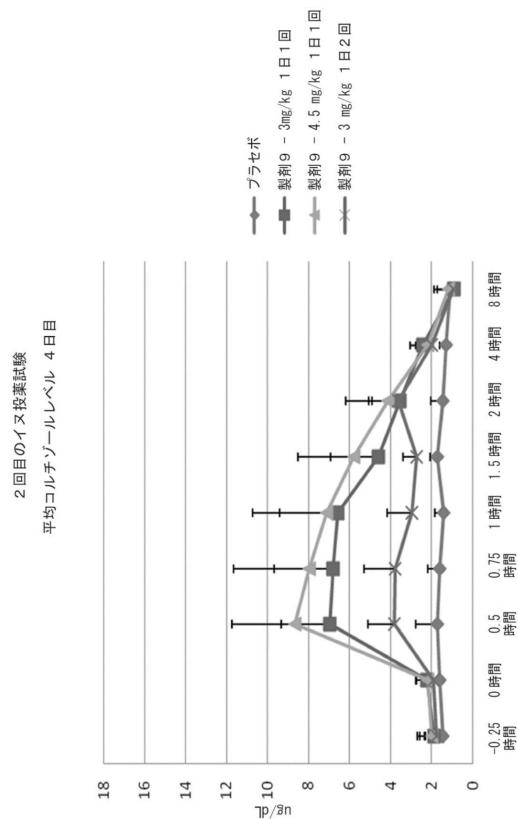
【図 7 0】



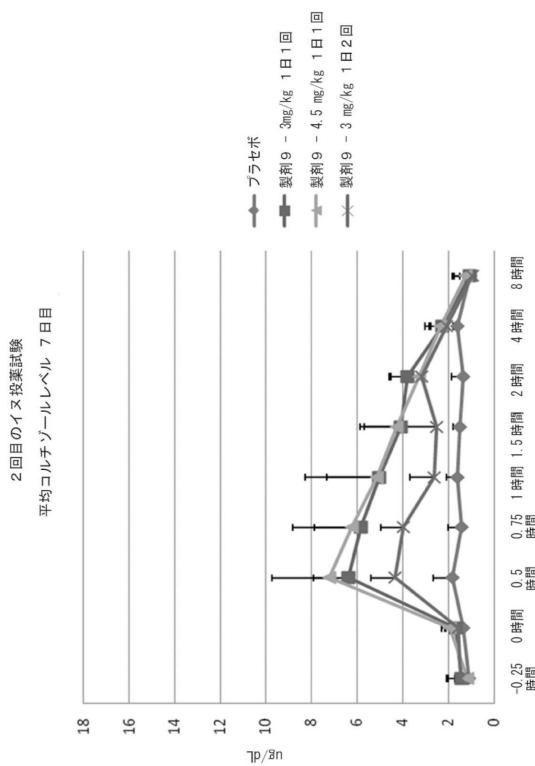
【図 7 1】



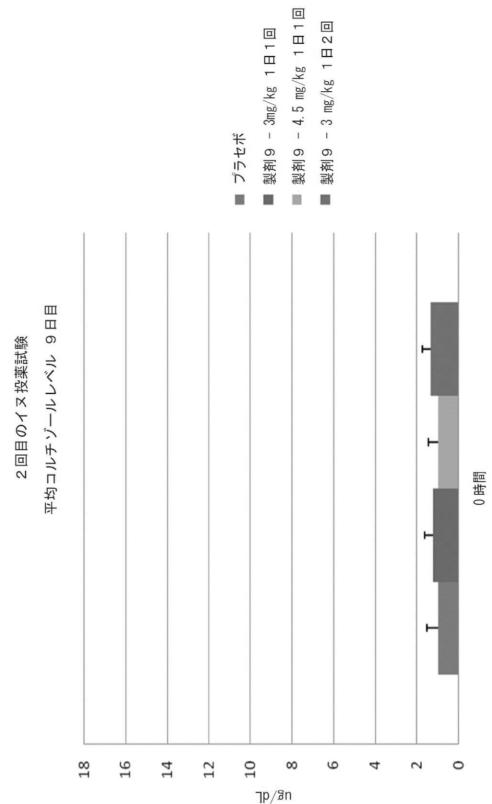
【図72】



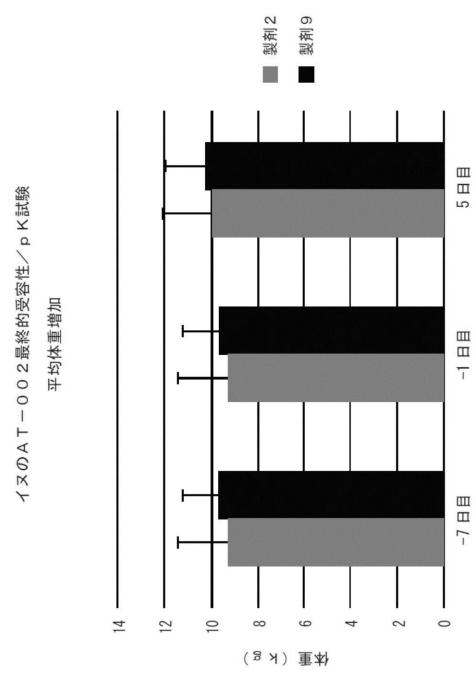
【図73】



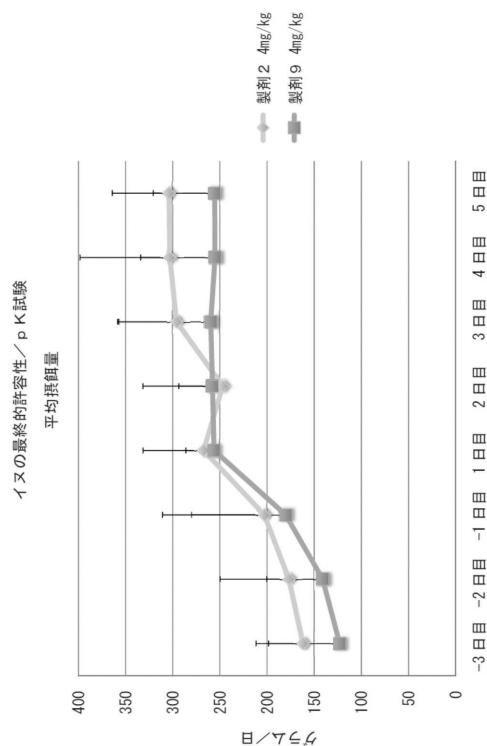
【図74】



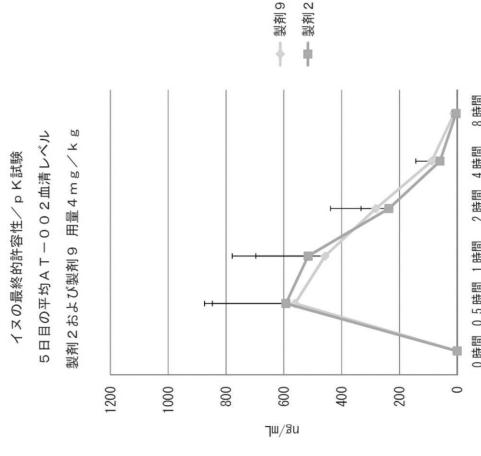
【図75】



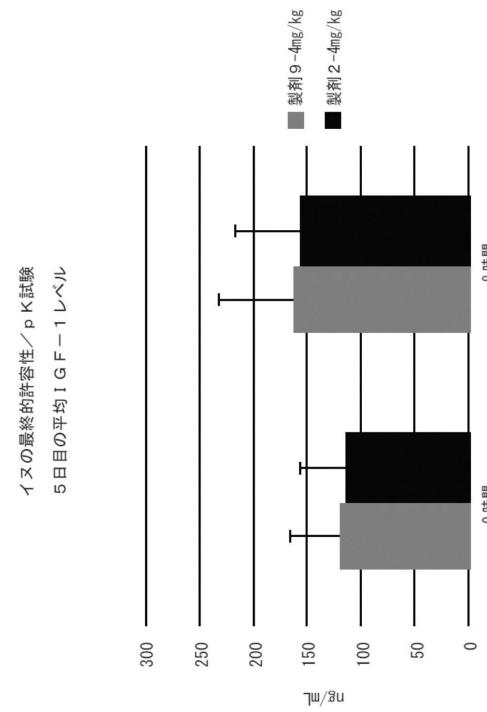
【図 7 6】



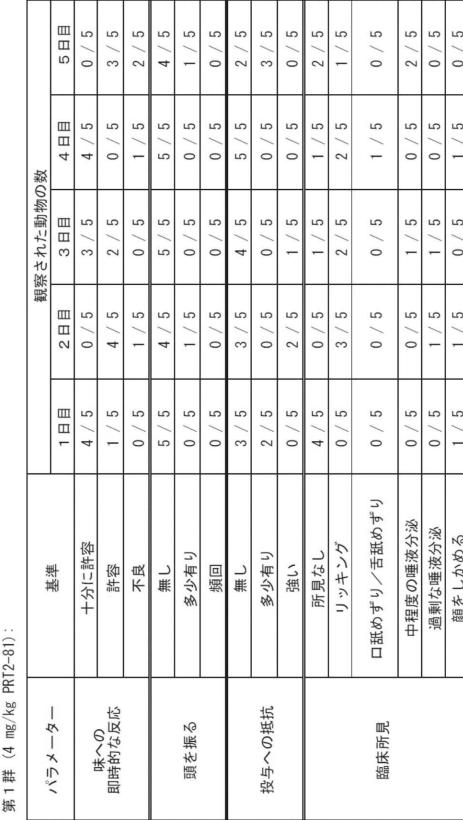
【図 7 7】



【図 7 8】



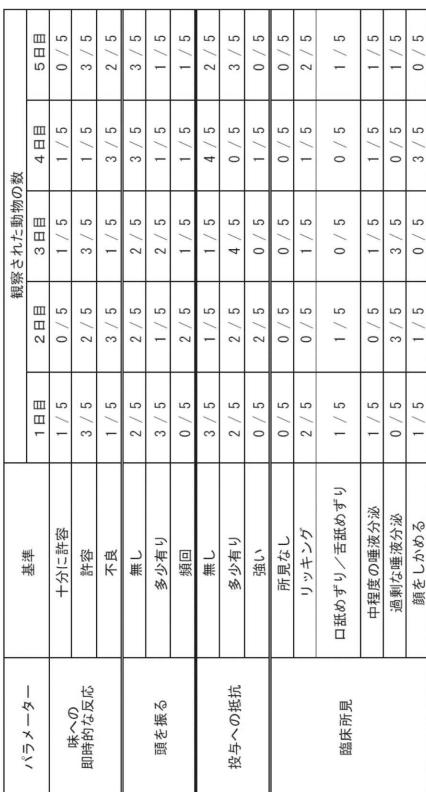
【図 7 9】



【図 8 0】

バラメーター	基準	観察された動物の数					観察された動物の数
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	
味への即時的な反応	十分に許容	1 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5	5 / 5
	許容	3 / 5	2 / 5	3 / 5	1 / 5	3 / 5	0 / 5
不良	1 / 5	3 / 5	1 / 5	3 / 5	2 / 5	3 / 5	5 / 5
	無し	2 / 5	2 / 5	2 / 5	3 / 5	3 / 5	0 / 5
頭を振る	多少有り	3 / 5	1 / 5	2 / 5	1 / 5	1 / 5	4 / 5
	頻回	0 / 5	2 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
投与への抵抗	無し	3 / 5	1 / 5	1 / 5	4 / 5	2 / 5	0 / 5
	多少有り	2 / 5	2 / 5	4 / 5	0 / 5	3 / 5	2 / 5
強い	0 / 5	2 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	1 / 5	3 / 5
	所見なし	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
リッキング	2 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	2 / 5	1 / 5	0 / 5
	口舐めずり／舌舐めずり	1 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5
臨床所見	中程度の唾液分泌	1 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5
	過剰な唾液分泌	0 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	1 / 5	2 / 5
	顔をしかめる	1 / 5	1 / 5	0 / 5	3 / 5	0 / 5	0 / 5

【図 8 2】

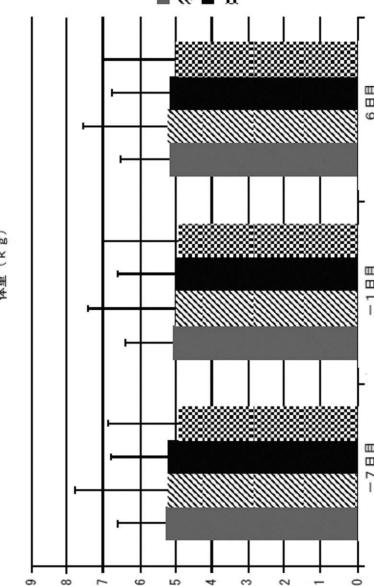


【図 8 1】

バラメーター	基準	観察された動物の数					観察された動物の数
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	
味への即時的な反応	十分に許容	5 / 5	1 / 5	1 / 5	3 / 5	2 / 5	0 / 5
	許容	0 / 5	1 / 5	1 / 5	3 / 5	2 / 5	5 / 5
頭を振る	不良	0 / 5	3 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	無し	3 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5	4 / 5
投与への抵抗	多少有り	2 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5
	頻回	0 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
臨床所見	所見なし	3 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5
	リッキング	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	3 / 5
	口舐めずり／舌舐めずり	0 / 5	1 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5
	中程度の唾液分泌	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5
	過剰な唾液分泌	0 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5	1 / 5	2 / 5
	顔をしかめる	1 / 5	1 / 5	0 / 5	3 / 5	0 / 5	0 / 5

第3群 (4 mg/kg PER12-86) :

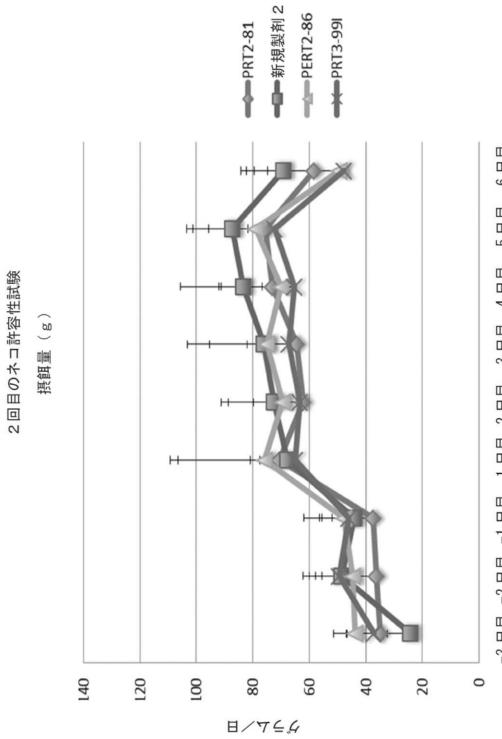
【図 8 3】



【図 8 4】

群 1 D (性別)	順化平均 (g)	投薬後平均 (g)	平均差 (g)	順化平均 (g/kg)	投薬後平均 (g/kg)	平均差 (g/kg)
1 (雄)	40	73	33	6.5	11.9	5.3
1 (雌)	30	59	29	8.3	16.2	7.9
2 (雄)	42	78	36	5.4	10.3	4.9
2 (雌)	34	75	41	10.9	23.3	12.4
3 (雄)	46	78	32	7.5	13.2	5.6
3 (雌)	45	57	12	13.0	16.5	3.6
4 (雄)	44	69	25	6.1	9.7	3.6
4 (雌)	45	60	15	13.2	17.7	4.5

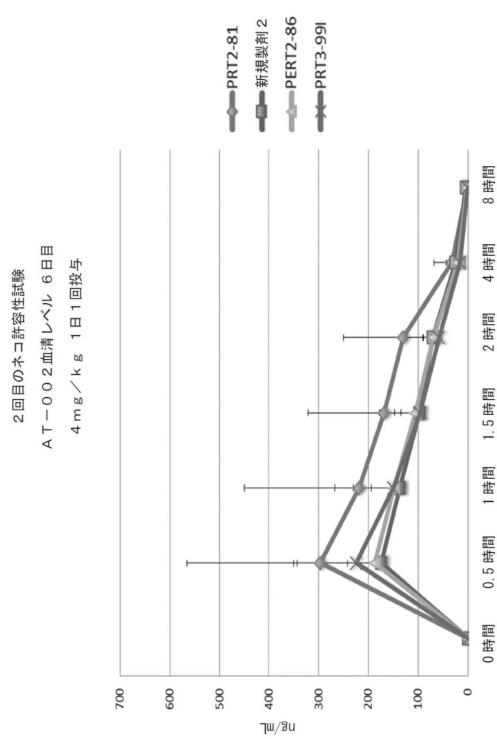
【図 8 6】



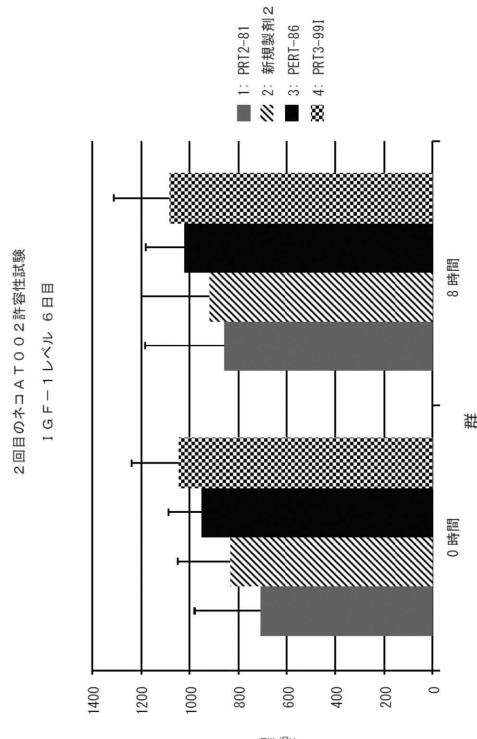
【図 8 5】

群	-3日目	-2日目	-1日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
1	35.0 ± 11.5	36.2 ± 23.7	37.4 ± 18.0	70.4 ± 36.1	62.0 ± 26.5	64.4 ± 30.7	73.0 ± 32.4	75.4 ± 27.8	58.2 ± 21.2
2	24.2 ± 8.2	48.5 ± 7.0	44.0 ± 12.3	72.4 ± 13.2	76.0 ± 7.3	83.2 ± 6.0	87.2 ± 7.9	87.2 ± 8.3	69.2 ± 12.9
3	43.8 ± 7.4	44.6 ± 13.1	47.6 ± 14.3	75.8 ± 33.3	69.4 ± 21.7	75.0 ± 28.1	70.0 ± 21.9	78.8 ± 22.1	49.4 ± 34.6
4	37.0 ± 9.8	49.4 ± 12.8	46.0 ± 5.8	65.0 ± 12.4	63.2 ± 8.7	67.0 ± 9.8	65.2 ± 11.5	72.0 ± 9.6	47.6 ± 27.1

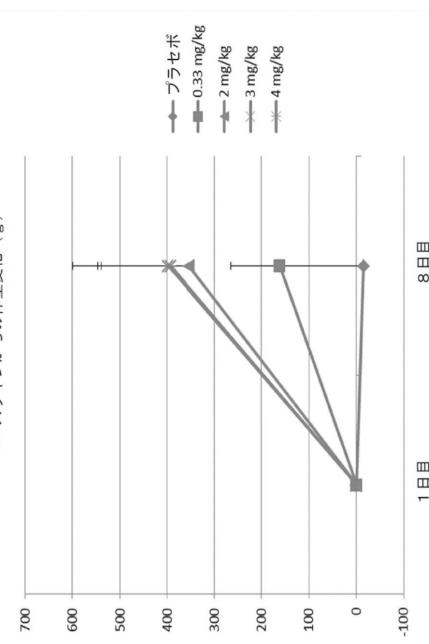
【図 8 7】



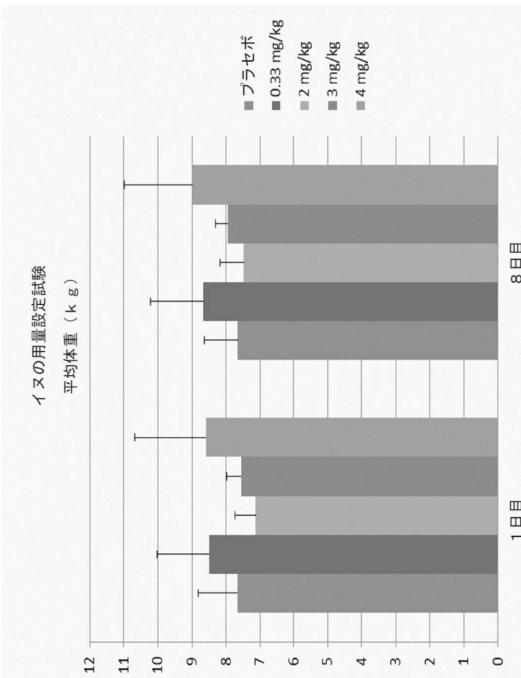
【図 8 8】



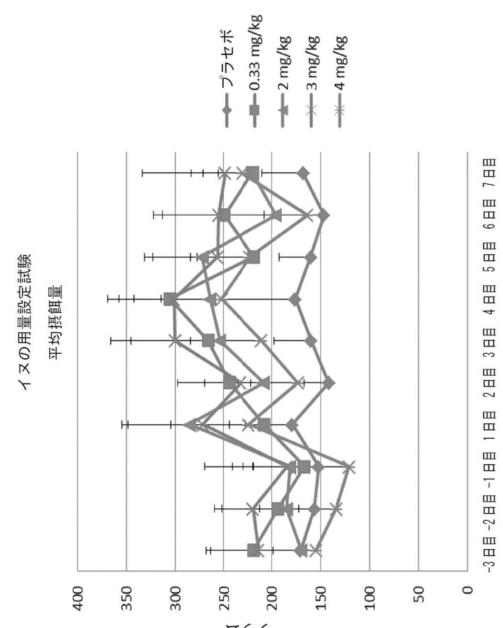
【図 8 9】



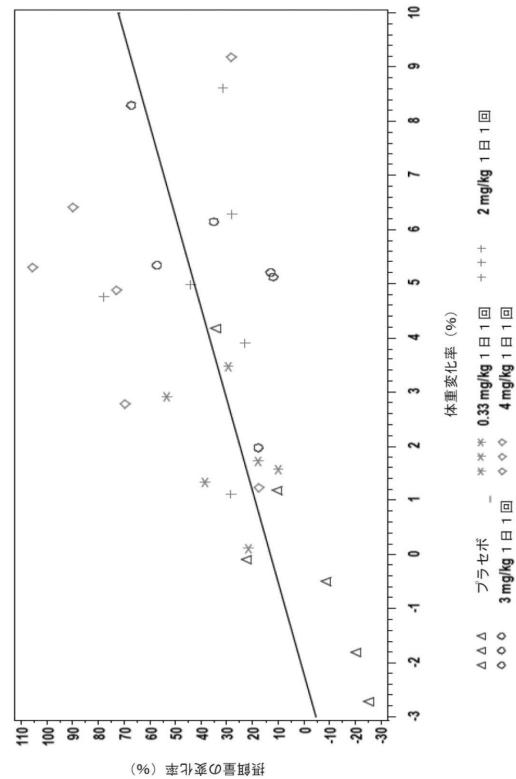
【図 9 0】



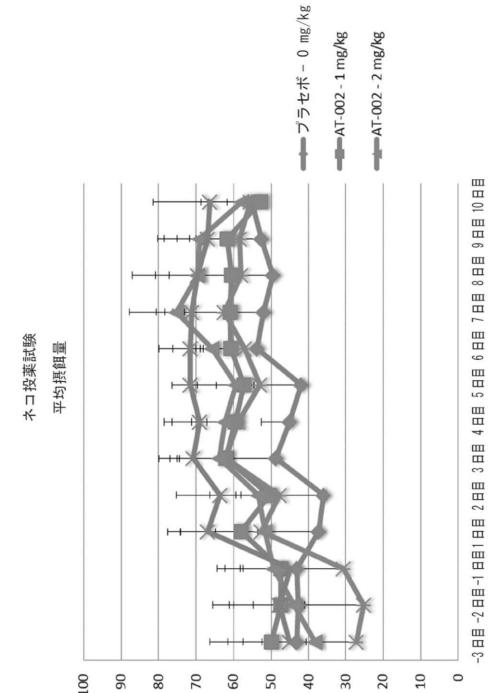
【図 9 1】



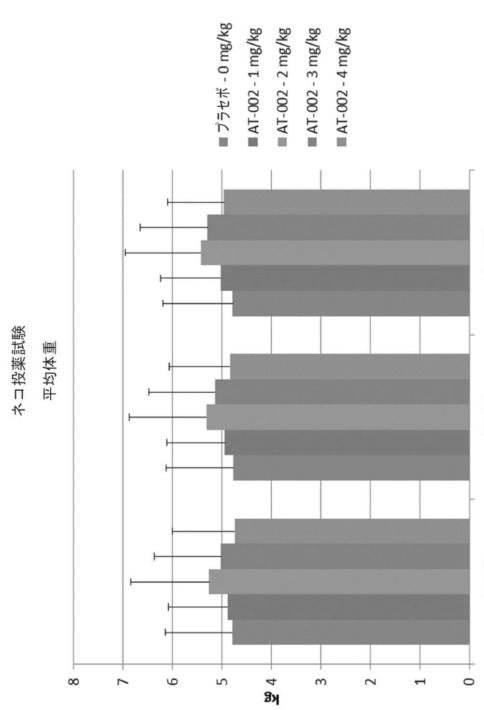
【図92】



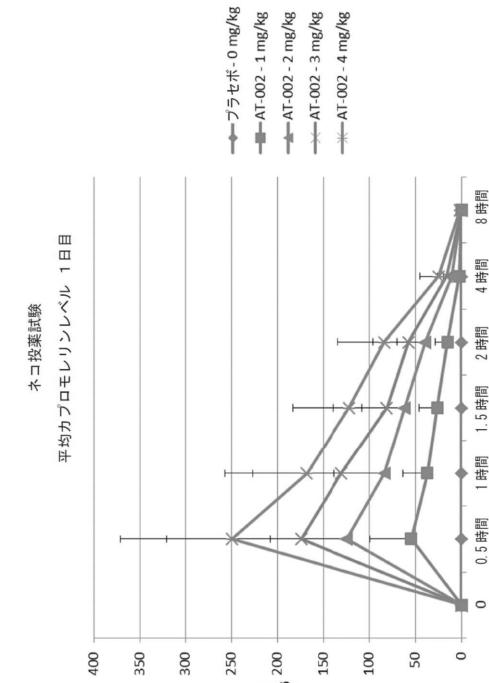
【図93】



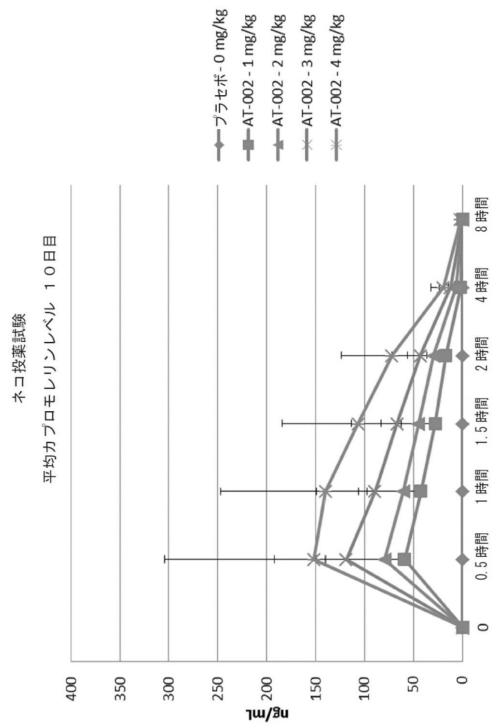
【図9-4】



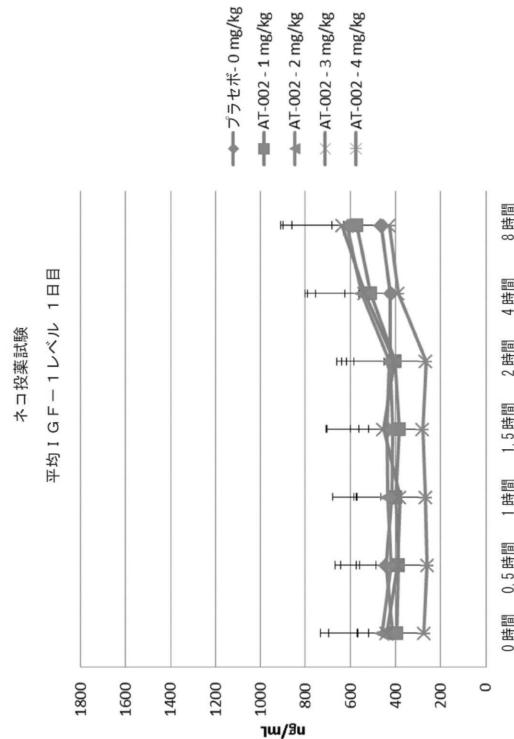
【図95】



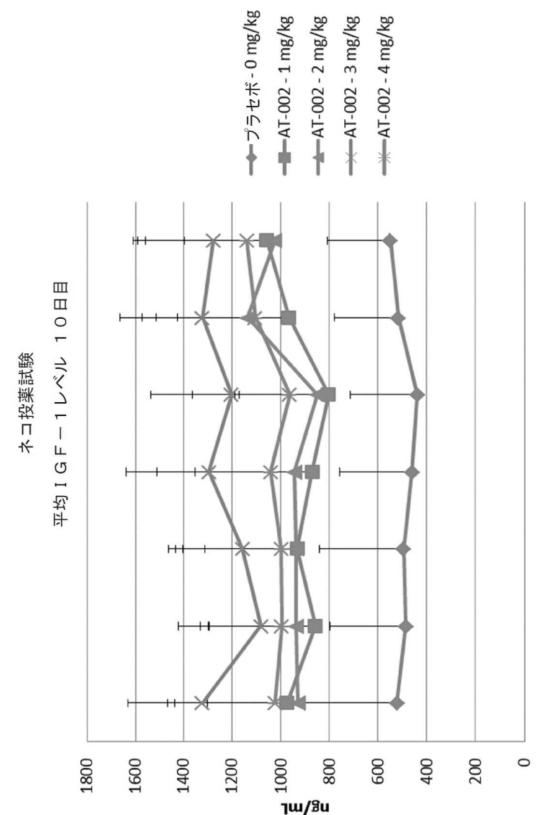
【図 9 6】



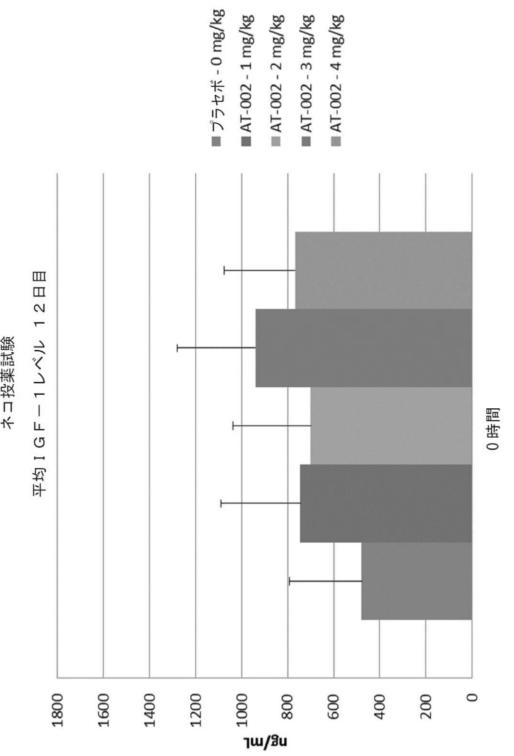
【図 9 7】



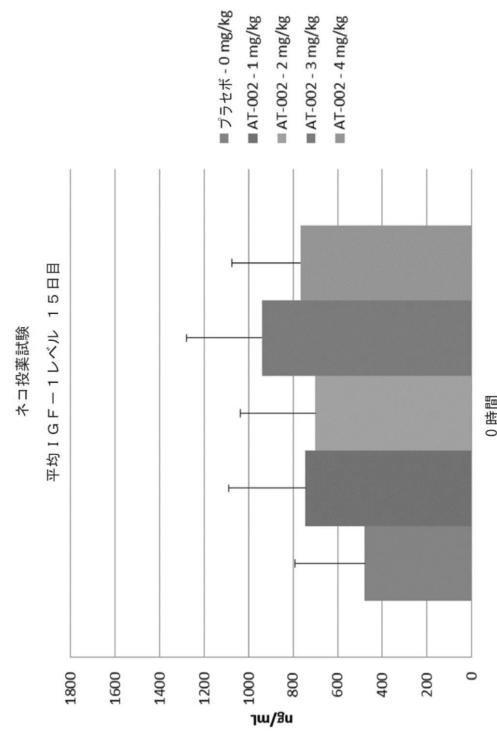
【図 9 8】



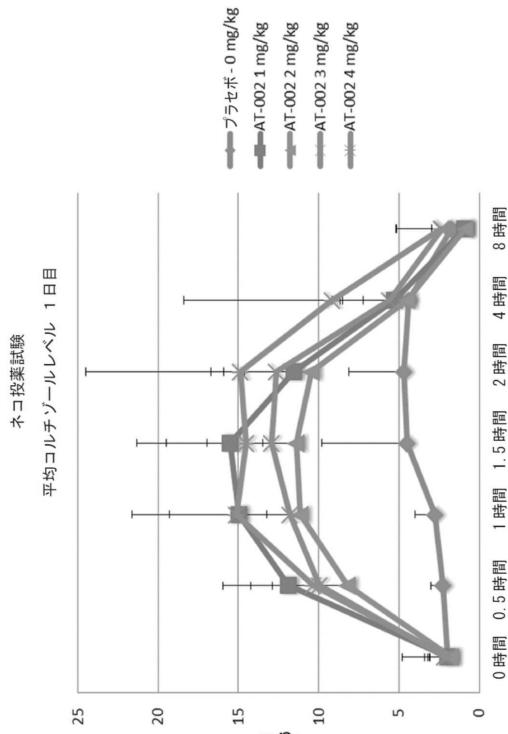
【図 9 9】



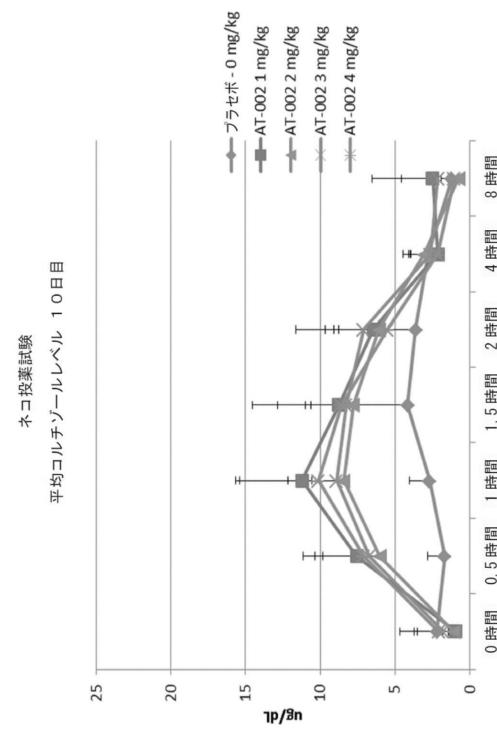
【図100】



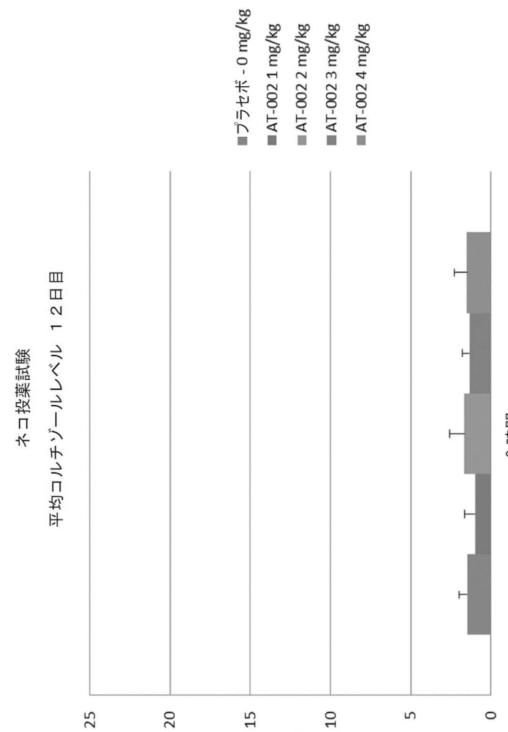
【図101】



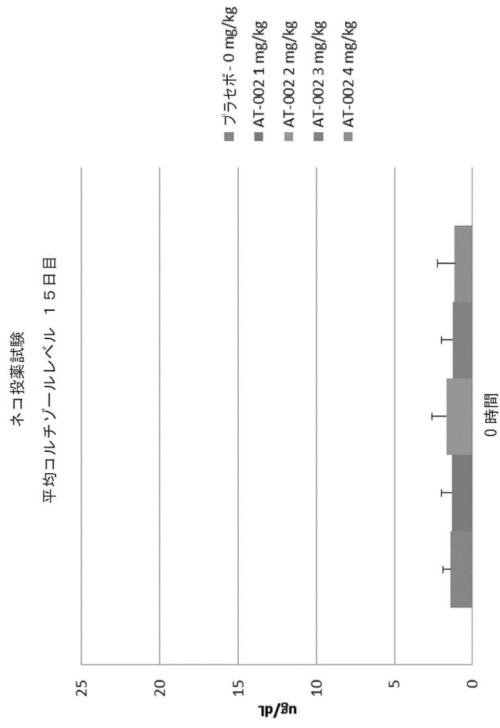
【図102】



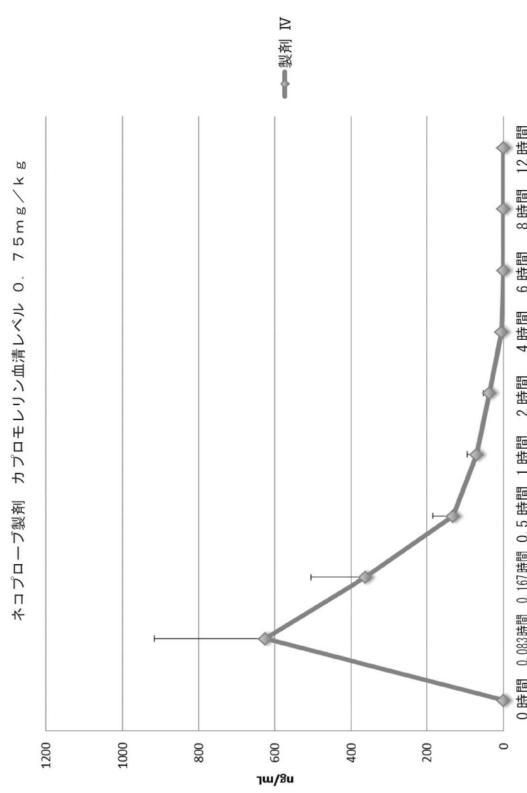
【図103】



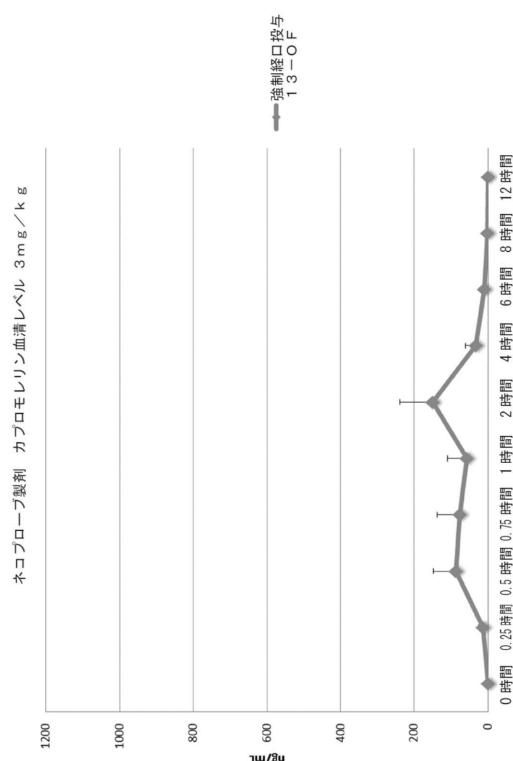
【図 104】



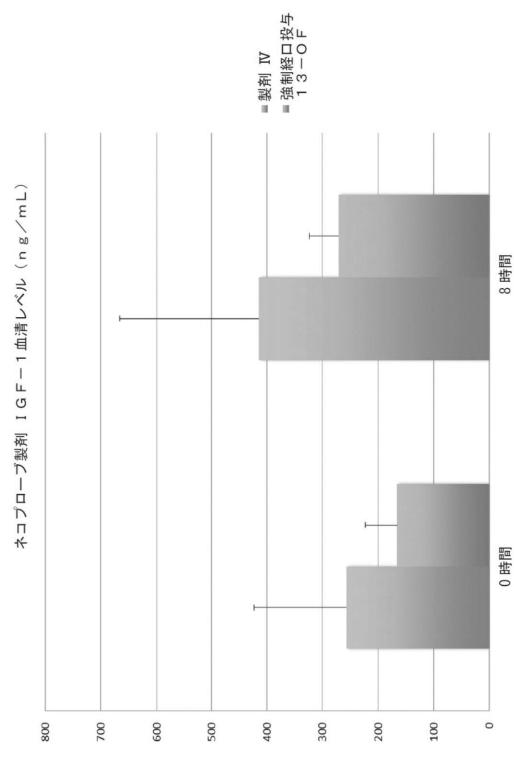
【図 105】



【図 106】



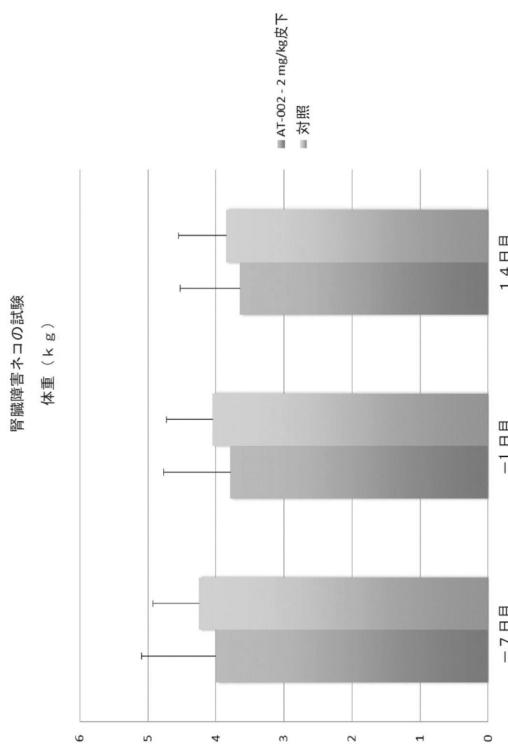
【図 107】



【図 108】

パラメーター	単位	平均	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値	幾何平均	調和平均	疑似標準偏差
AUC	%	8.2	6.6	2.7	1.7	7.1	18.6	5.8	3.9	4.2
Extrapolated	hr <sup>0.5</sup> ng/ml	349.4	128.1	52.3	195.4	332.1	543.2	329.9	311.2	321.5
AUC 0-INF	hr <sup>0.5</sup> ng/ml	1096.0	610.0	249.0	595.8	801.8	2090.7	976.3	886.4	372.1
C0	ng/ml	31.1	11.6	4.7	17.8	30.0	49.5	29.3	27.7	10.5
Cl	ml/min/kg	0.90	0.16	0.07	0.68	0.85	1.12	0.89	0.87	0.16
T 1/2 <sub>α</sub>	hr	0.793	0.145	0.059	0.619	0.814	1.019	0.782	0.771	0.143
λ <sub>z</sub>	hr	0.84	0.23	0.09	0.60	0.75	1.21	0.82	0.79	0.19
MRT 0-INF	hr	1.57	0.67	0.27	0.77	1.66	2.34	1.43	1.30	0.70
V <sub>s</sub>	L/kg	2.39	0.91	0.37	1.20	2.22	3.52	2.25	2.11	0.87
V <sub>d</sub>	L/kg									

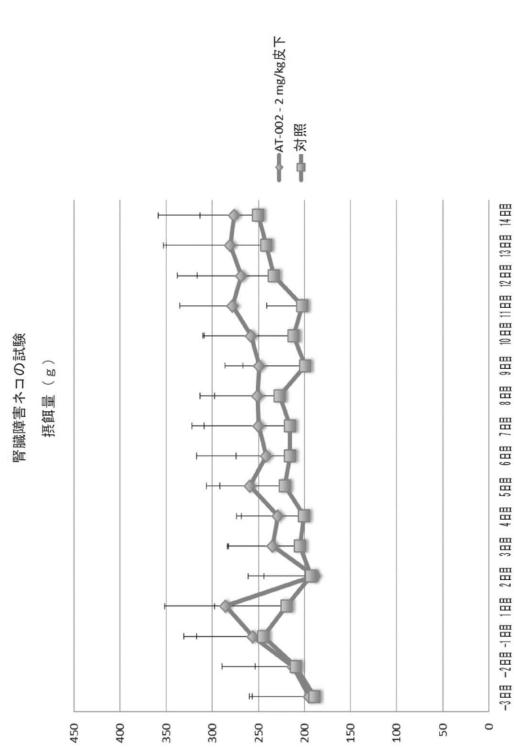
【図 110】



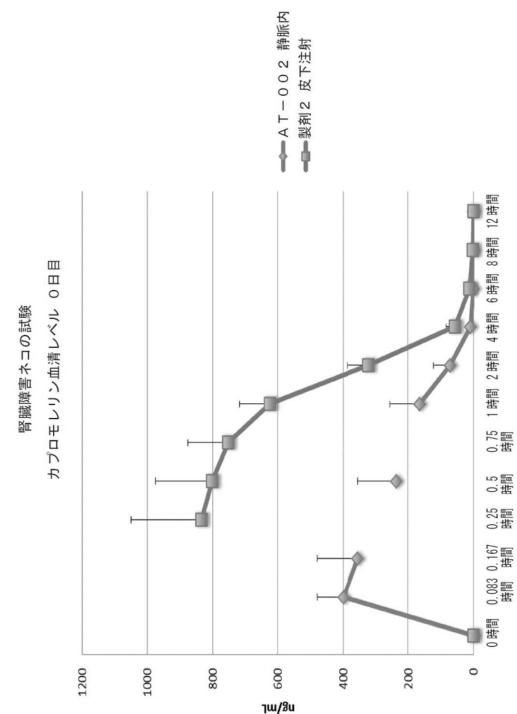
【図 109】

パラメーター	単位	平均	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値	幾何平均	調和平均	疑似標準偏差
AUC	%	2.9	0.8	0.4	2.0	2.5	3.9	2.8	2.7	0.7
Extrapolated	hr <sup>0.5</sup> ng/ml	470.1	222.8	99.6	267.0	371.8	801.6	431.7	399.6	165.3
AUC 0-INF	hr <sup>0.5</sup> ng/ml	95.9	39.4	17.6	47.8	103.1	143.5	88.8	81.5	42.3
C/F	ml/min/kg									
C <sub>max</sub>	ng/ml	148.9	90.2	36.8	24.8	141.5	293.0	118.7	82.1	150.4
T 1/2 <sub>α</sub>	hr	1.04	0.20	0.09	0.87	1.04	1.36	1.03	1.01	0.17
λ <sub>z</sub>	hr	0.683	0.118	0.053	0.510	0.667	0.801	0.673	0.665	0.132
MRT 0-INF	hr	2.37	0.23	0.11	2.09	2.34	2.74	2.26	2.36	0.23
T <sub>max</sub>	hr	2.00	0.00	0.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	0.00
V <sub>d</sub> /F	L/kg	8.28	2.94	1.32	5.63	7.87	12.91	7.90	7.57	2.36
推定 F	%	34								
推定 MAT	hr	1.53								

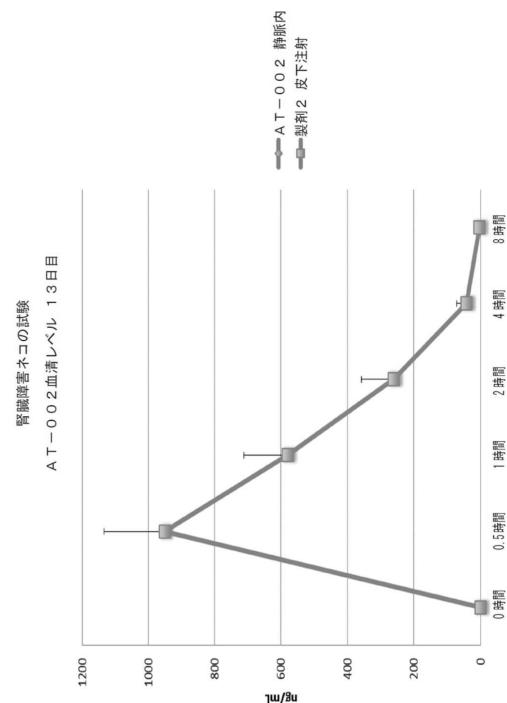
【図 111】



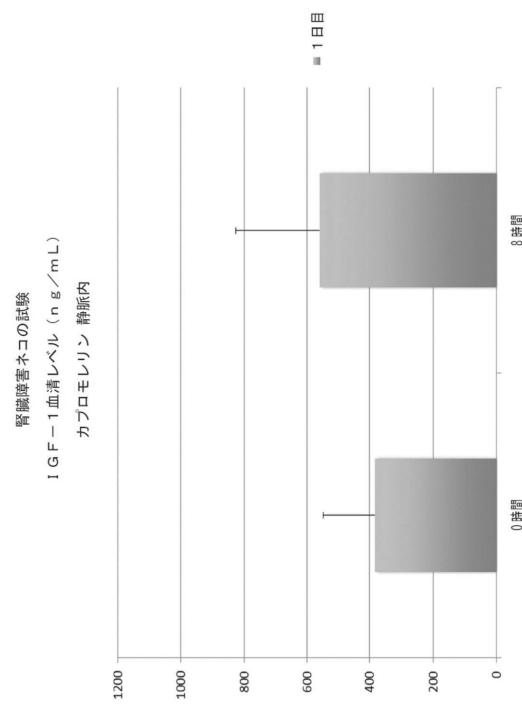
【図 1 1 2】



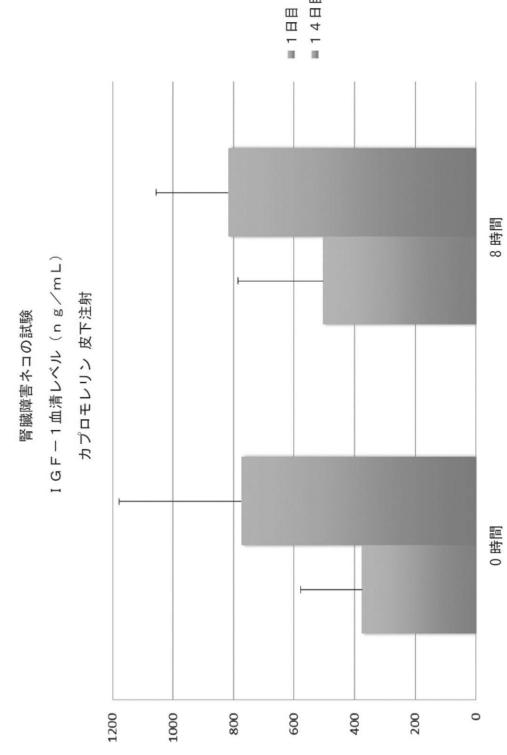
【図 1 1 3】



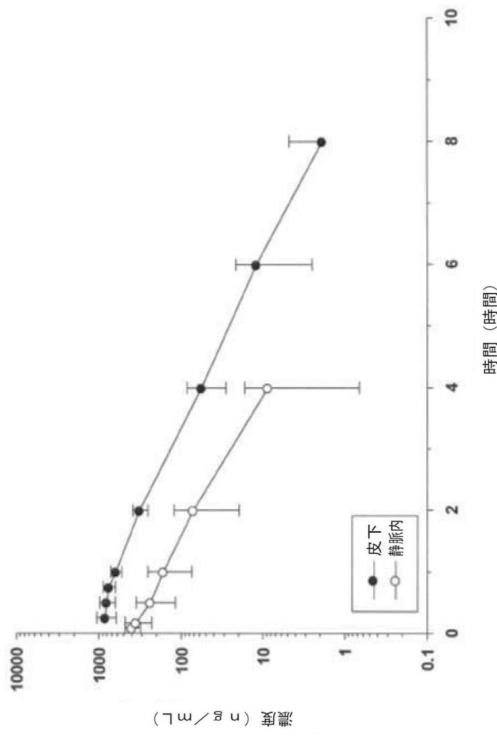
【図 1 1 4】



【図 1 1 5】



【図 116】



【図 117】



【図 118】

パラメーター	単位	平均	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値	幾何平均	算術平均	係数標準偏差
AUC_Extrap_obs	%	4.6	4.6	4.6	2.7	1.4	1.8	18.2	2.7
AUCall	hr*ng/mL	458.7	233.0	95.1	213.7	383.5	874.4	415.6	379.1
AUCINF_obs	hr*ng/mL	475.7	231.3	94.8	261.4	389.5	900.6	436.8	406.1
Cl	ng/ml	486	131	53	389	445	740	474	464
Cl_obs	mL/min/kg	23.8	9.2	3.7	10.7	25.0	37.0	22.1	20.3
HL_Lambda_z	hr	0.74	0.09	0.04	0.67	0.71	0.90	0.74	0.73
MRTINF_obs	hr	101	0.13	0.06	87	95	123	100	100
Vz_obs	L/kg	1.43	0.60	0.24	0.79	1.37	2.48	1.33	1.25
Vt_obs	L/kg	1.55	0.76	0.31	0.72	1.46	2.88	1.41	1.28

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 P	43/00 1 7 1

(72)発明者 ローズ、リンダ

アメリカ合衆国 カンザス州 6 6 1 0 3 カンザス シティ オレイサ ブールバード 1 9 0  
1

(72)発明者 ヘイネン、アーンスト

アメリカ合衆国 カンザス州 6 6 1 0 3 カンザス シティ オレイサ ブールバード 1 9 0  
1

(72)発明者 デヴァラジ、ゴビナス

ニュージーランド オークランド マヌレワ スターリング アベニュー 2

## 合議体

審判長 村上 騎見高

審判官 光本 美奈子

審判官 渕野 留香

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 1 / 1 0 5 6 1 1 (WO , A 1 )

Mol Cell Endocrinol 2011 340 p.106-110

Endocrine 2001 14 p.121-132

J vet Pharmacol Therap 2016 40 p.140-147

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 2 3 K 2 0 / 1 1 6

A 2 3 K 5 0 / 4 0

A 6 1 K 9 / 0 0 ~ 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 ~ 4 3 / 0 0