(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年1月20日(20.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/014654 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/197 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A01N 37/44 (2006.01) *A61P 33/00* (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01) *C07C 229/08* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/026527

(22) 国際出願日： 2021年7月14日(14.07.2021)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2020-121013 2020年7月15日(15.07.2020) JP

(71) 出願人: ネオファーマジャパン株式会社 (**NEOPHARMA JAPAN CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1020071 東京都千代田区富士見２－１０－２ 飯田橋グラン・ブルーム４階 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 河田 聡史 (**KAWATA Satofumi**); 〒1020071 東京都千代田区富士見２－１０－２ 飯田橋グラン・ブルーム４階内 Tokyo (JP). 富岡 基康(**TOMIOKA Motoyasu**); 〒1020071 東京都千代田区富士見２－１０－２ 飯田橋グラン・ブルーム４階内 Tokyo (JP). 吉本 圭一郎(**YOSHIMOTO Keiichiro**); 〒1020071 東京都千代田区富士見２－１０－２ 飯田橋グラン・ブルーム４階内 Tokyo (JP). 和田 康史(**WADA Yasufumi**); 〒2510025 神奈川県藤沢市鵠沼石上３丁目３－１２ Kanagawa (JP). 乾 健二郎(**INUI Kenjiro**); 〒3050817 茨城県つくば市研究学園５－１１－２ パークハウスけやき１－４０６ Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 小野 誠, 外 (**ONO Makoto** et al.); 〒1008136 東京都千代田区大手町一丁目１番１号 大手町パークビルディング アンダーソン・毛利・友常法律事務所 外国法共同事業 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

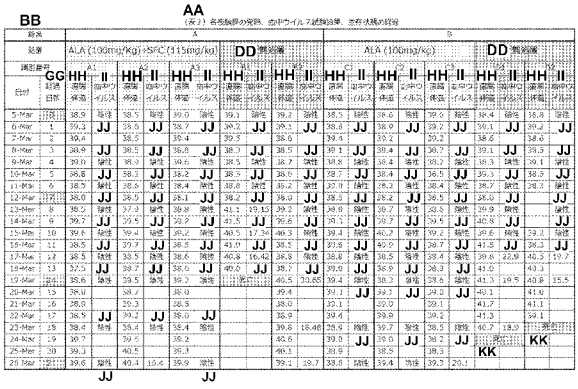
(54) **Title:** THERAPEUTIC AND/OR PROPHYLACTIC AGENT FOR AFRICAN SWINE FEVER (ASF)

(54) 発明の名称： アフリカ豚熱（ＡｆｒｉｃａｎＳｗｉｎｅＦｅｖｅｒ：ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤

[図1]

AA

BB



AA (Table 2) Fever, blood virus test result and survival state of individual subject pigs

BB Pigsty
CC Treatment
DD Untreated
EE ID No.
FF Date
GG Elapsed days
HH Rectal temperature
II Virus in blood
JJ Negative
KK Dead

(57) **Abstract:** The present invention provides: a therapeutic and/or prophylactic agent for African swine fever (ASF) that contains 5-aminolevulinic acid (ALA), a derivative thereof or a salt of the same; and a therapeutic and/or prophylactic method for ASF by using the aforesaid agent.

(57) 要約：本発明は５－アミノレブリン酸（ＡＬＡ）若しくはその誘導体又はそれらの塩を含むアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤およびこれを用いたアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防方法を提供する。

WO 2022/014654 A1

［続葉有］

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

アフリカ豚熱（Ａｆｒｉｃａｎ　Ｓｗｉｎｅ　Ｆｅｖｅｒ：ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤

技術分野

[0001] 本発明は、アフリカ豚熱（Ａｆｒｉｃａｎ　Ｓｗｉｎｅ　Ｆｅｖｅｒ：ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤に関し、さらに詳しくは、５－アミノレブリン酸（５－ＡＬＡ）若しくはその誘導体又はそれらの塩を含むアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤およびこれを用いたアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防に関する。

背景技術

[0002] アフリカ豚熱（ＡＳＦ）はアフリカ豚熱ウイルス（Ａｆｒｉｃａｎ　Ｓｗｉｎｅ　Ｆｅｖｅｒ　Ｖｉｒｕｓ：ＡＳＦＶ）による豚およびイノシシの熱性伝染病で、強い伝染性と高い致死率を特徴とする。ＡＳＦＶは本病に罹患した豚やイノシシとの直接的または間接的な接触により豚群内で急速に広がり、養豚業に深刻な打撃を与える。また汚染した豚肉中で長期間感染力を維持するため、精肉や非加熱の豚肉加工品を介して遠隔地に持ち込まれ、食品残渣の給与等を通じて未発生地域に侵入する。そのため発生地に限局した防疫措置のみでは対策が後手に回る場合がある。常在地や流行地では野生のイノシシ間の伝播やヒメダニ属を介した感染環が形成され、防疫を複雑にしている。

[0003] アフリカ豚熱ウイルス（ＡＳＦＶ）はアスファウイルス科アスフィウイルス属（Ａｓｆａｒｖｉｒｉｄａｅ　Ａｓｆｉｖｉｒｕｓ）に分類される唯一のウイルスで、２本鎖ＤＮＡをゲノムにもち、直鎖状のゲノムＤＮＡを、内膜、正２０面体のキャプシドおよび細胞膜由来のエンベロープの３層で包みこむ構造を有している。ゲノムサイズは１７０～１９０ｋｂｐとウイルスの株間で差がみられるが、中央部のおよそ１２５ｋｂｐは比較的よく保存され

ている。ウイルスの血清型（抗原性）は単一と考えられている一方で、塩基配列の違いに基づいた遺伝子型別が可能であり、現在２２種の遺伝子型が知られている（非特許文献１）。

[0004] 臨床症状は、ウイルス株ごとの病原性の違い、宿主側の要因（動物種、年齢、健康状態等）ならびに感染経路によって異なり、甚急性型、急性型、亜急性型、慢性型および不顕性型と多様な病態を示す。哺乳豚や妊娠豚はより重篤な症状を示し、致死率も高い。甚急性型では４１°Ｃ以上の発熱、元気消失、食欲不振を呈することがある。皮膚のうっ血、紅斑が強く見られる場合もあるが、多くは臨床的に著変を示すことなく感染後４日以内に突然死する。致死率は１００％に達する。急性型では臨床症状が最もよく認められ、４０～４２°Ｃの発熱、元気消失、食欲不振を呈する。発熱の症状は感染３～６日後にみられる。母豚では流産もみられる。感染した豚は発熱後１週間以内に死亡し、致死率は概ね１００％である。亜急性型では急性型と同様の症状を示すが、より進行が緩やかで感染後７～２０日に死亡する。致死率は７０％以下で、生き残った豚は３～４週間で回復する。流産をきっかけにして摘発されることもある。慢性型は顕著な症状を示さないものをいう。呼吸器症状や下痢、関節の腫脹、潰瘍を伴う皮膚炎等の報告があるが、これらの症状は細菌の二次感染によるものと思われる。不顕性型はアフリカのイボイノシシやカワイノシシ類に見られるもので、無症状で感染が長期間持続する。ＡＳＦＶが未発生地域へ侵入した場合には、特別な症状を示さないまま突然死が続くことで発生が確認される。ＡＳＦＶは伝染性が非常に強いため、豚房内で少頭数のみが発症するような事例は考え難く、ひとたび侵入すると同居豚はすべて感染して発症するといった状況が想定される。現在のところ、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）に対するワクチンや治療薬は存在していない（非特許文献１）。したがって、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）に対して有効な治療薬の開発が急務となっている。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献１：国立研究開発法人　農業・食品産業技術総合研究機構、動物衛生研究部門ホームページ、ＵＲＬ：ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎａｒｏ．ａｆｆｒｃ．ｇｏ．ｊｐ／ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ／ｎｉａｈ／ａｓｆ／、アクセス日：２０２０年５月２０日

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤を提供することである。より詳細には、５－ＡＬＡ若しくはその誘導体又はそれらの塩を含むアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤を提供することである。また、別の態様において、５－ＡＬＡ若しくはその誘導体又はそれらの塩を用いたアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防方法を提供することである。

発明を解決するための手段

[0007] 本発明者等は、上記課題解決に向けて鋭意研究を重ねた結果、全く意外にも５－ＡＬＡがアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の感染および／または症状を抑制し、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）を治療または予防することを見いだして本発明を完成した。

[0008] ５－ＡＬＡは、細胞内のミトコンドリア内で産生されるヘム系化合物の共通前駆体である。５－ＡＬＡは体内に吸収された後、細胞内で、プロトポルフィリン、ヘム、ビリベルジンへと代謝され、これらの５－ＡＬＡ代謝産物はそれぞれ様々な生理作用を示すことが報告されている。５－ＡＬＡを投与することで、特定の炎症性疾患に対して抗炎症作用が得られることなどが知られていたが、５－ＡＬＡおよびその誘導体がアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の感染および／または症状を抑制し、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）を治療または予防し得ることは知られていなかった。本発明は新たに、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）を治療または予防するための、５－ＡＬＡおよびその誘導体を含有する医薬およびその使用を提供するものである。

[0009] さらに、本発明者等は、５－ＡＬＡとクエン酸第一鉄ナトリウム（Ｓｏｄ

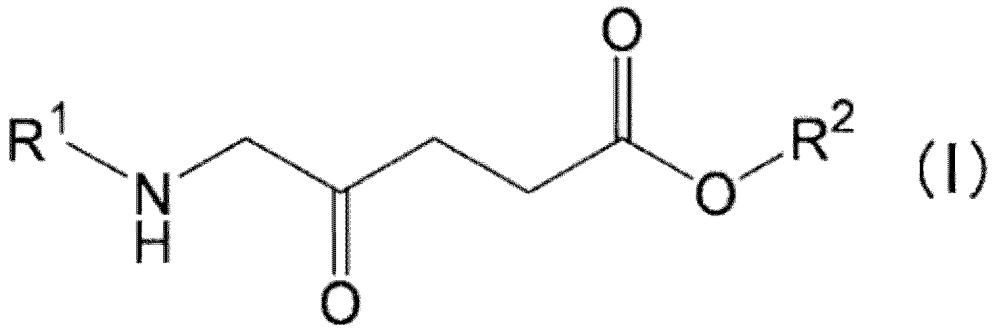
ｉｕｍ　Ｆｅｒｒｏｕｓ　Ｃｉｔｒａｔｅ、ＳＦＣ）などの金属含有化合物を組み合わせて用いることにより、極めて優れたアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療または予防効果が得られることも見出した。

[0010] すなわち、本発明は以下を提供する。

［項目１］

下記式（Ｉ）

[化1]



（式中、Ｒ１は、水素原子又はアシル基を表し、Ｒ２は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。）

で示される化合物又はその塩を含有する、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

［項目２］

Ｒ１及びＲ２が水素原子であることを特徴とする、項目１に記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

［項目３］

さらに、一種又は二種以上の金属含有化合物を含有することを特徴とする、項目１又は２記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

［項目４］

金属含有化合物が、鉄、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、バナジウム、銅、クロム、モリブデン又はコバルトを含有する化合物であることを特徴とする、項目３記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

［項目５］

金属含有化合物が、鉄、マグネシウム又は亜鉛を含有する化合物であることを特徴とする、項目３記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

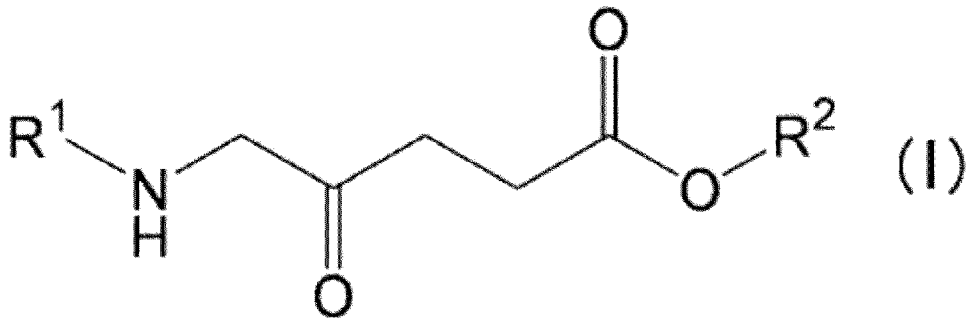
［項目６］

金属含有化合物が、鉄を含有する化合物であることを特徴とする、項目３記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

［項目７］

下記式（Ｉ）

[化2]



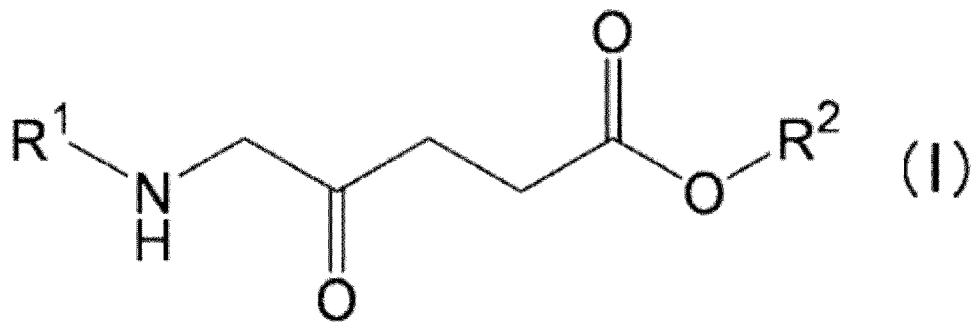
（式中、Ｒ[1]は、水素原子又はアシル基を表し、Ｒ[2]は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。）

で示される化合物又はその塩を、薬学的許容される賦形剤と共に投与することを含む、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防方法。

［項目８］

下記式（Ｉ）

[化3]



（I）

（式中、Ｒ[1]は、水素原子又はアシル基を表し、Ｒ[2]は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。）

で示される化合物又はその塩の、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防における使用。

発明の効果

[0011] 本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤は、特にウイルスの感染もしくは増殖、ウイルスによる生体機能の障害等を強力に抑制することにより、優れたフリカ豚熱（ＡＳＦ）治療及び／または予防効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図１は実施例１の試験結果を記録した表を示す図である。

[図2]図２は実施例２の試験結果の一部を記録した表を示す図である。高用量併用投与群Ａ１（５－ＡＬＡ：３０ｍｇ／ｋｇ／日、ＳＦＣ：３４．５ｍｇ／ｋｇ／日）、高用量単独投与群Ａ２（５－ＡＬＡ：３０ｍｇ／ｋｇ／日）、中用量併用投与群Ｂ２（１０ｍｇ／ｋｇ／日、ＳＦＣ：１１．５ｍｇ／ｋｇ／日）および中用量単独投与群Ｂ２（５－ＡＬＡ：１０ｍｇ／ｋｇ／日）、の結果を示す。

[図3]図３は実施例２の試験結果の一部を記録した表を示す図である。低用量併用投与群Ｃ２（３ｍｇ／ｋｇ／日、ＳＦＣ：３．４５ｍｇ／ｋｇ／日）、低用量単独投与群Ｃ２（５－ＡＬＡ：３ｍｇ／ｋｇ／日）、および無処置群

の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0013] （定義）

本明細書において、複数の数値の範囲が示された場合、それら複数の範囲の任意の下限値および上限値の組み合わせからなる範囲も同様に意味する。

[0014] （本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤の有効成分）

本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤の有効成分として用いられる化合物は、式（Ｉ）で示される化合物又はその塩（以下、これらを総称して「ＡＬＡ類」ということもある）として例示することができる。δ－アミノレブリン酸とも呼ばれる５－ＡＬＡは、式（Ｉ）のＲ[1]及びＲ[2]が共に水素原子の場合であり、アミノ酸の１種である。５－ＡＬＡ誘導体としては、式（Ｉ）のＲ[1]が水素原子又はアシル基であり、式（Ｉ）のＲ[2]が水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基である、５－ＡＬＡ以外の化合物を挙げることができる。

[0015] 式（Ｉ）におけるアシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ベンジルカルボニル基等の直鎖又は分岐状の炭素数１～８のアルカノイル基や、ベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイル基等の炭素数７～１４のアロイル基を挙げることができる。

[0016] 式（Ｉ）におけるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖又は分岐状の炭素数１～８のアルキル基を挙げることができる。

[0017] 式（Ｉ）におけるシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル、１－シクロヘキセニル基等の飽和、又は一部不飽和結合が存在してもよい、炭素数３～８のシクロアルキル基を挙げることができる。

[0018] 式（Ｉ）におけるアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基等の炭素数６～１４のアリール基を挙げることができる。

[0019] 式（Ｉ）におけるアラルキル基としては、アリール部分は上記アリール基と同じ例示ができ、アルキル部分は上記アルキル基と同じ例示ができ、具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル基等の炭素数７～１５のアラルキル基を挙げることができる。

[0020] 上記５－ＡＬＡ誘導体としては、R^1が、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル基等である化合物や、上記R^2が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル基等である化合物が好ましく、上記R^1とR^2の組合せが、ホルミルとメチル、アセチルとメチル、プロピオニルとメチル、ブチリルとメチル、ホルミルとエチル、アセチルとエチル、プロピオニルとエチル、ブチリルとエチルの組合せである化合物などを好ましく挙げることができる。

[0021] ５－ＡＬＡ類は、生体内で式（Ｉ）の５－ＡＬＡ又はその誘導体の状態で有効成分として作用すればよく、投与する形態に応じて、溶解性を上げるための各種の塩、エステル、または生体内の酵素で分解されるプロドラッグ（前駆体）として投与すればよい。例えば、５－ＡＬＡ及びその誘導体の塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩等を挙げることができる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の各無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トルエンスルホン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、メタンスルホン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩等の各有機酸付加塩を例示することができる。金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の各アルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の各アルカリ土類金属塩、アルミニウム、亜鉛等の各金属塩を例示することができる。アンモニウム塩としては、アンモニウム塩、テトラメチルア

ンモニウム塩等のアルキルアンモニウム塩等を例示することができる。有機アミン塩としては、トリエチルアミン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、トルイジン塩等の各塩を例示することができる。なお、これらの塩は使用時において溶液としても用いることができる。

[0022] 以上のＡＬＡ類のうち、望ましいものは、５－ＡＬＡ、及び５－ＡＬＡメチルエステル、５－ＡＬＡエチルエステル、５－ＡＬＡプロピルエステル、５－ＡＬＡブチルエステル、５－ＡＬＡペンチルエステル等の各種エステル類、並びに、これらの塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩であり、ＡＬＡ塩酸塩、５－ＡＬＡリン酸塩を特に好適に例示することができる。

[0023] 上記ＡＬＡ類は、化学合成、微生物による生産、酵素による生産のいずれの公知の方法によって製造することができる。また、上記ＡＬＡ類は、水和物又は溶媒和物を形成していてもよく、またいずれかを単独で又は２種以上を適宜組み合わせて用いることができる。

[0024] 本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤は、過剰症を生じない範囲で、さらに金属含有化合物を含有するものが好ましく、かかる金属含有化合物の金属部分としては、鉄、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、バナジウム、コバルト、銅、クロム、モリブデンを挙げることができるが、鉄、マグネシウム、亜鉛が好ましく、中でも鉄を好適に例示することができる。

[0025] 上記ＡＬＡ類と金属含有化合物を併用することで、より低濃度のＡＬＡ類の使用でも、優れたアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防効果を得ることができる。

[0026] 上記鉄化合物としては、有機塩でも無機塩でもよく、無機塩としては、塩化第二鉄、三二酸化鉄、硫酸鉄、ピロリン酸第一鉄を挙げることができ、有機塩としては、カルボン酸塩、例えばヒドロキシカルボン酸塩である、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム（Ｓｏｄｉｕｍ Ｆｅｒｒｏｕｓ Ｃｉｔｒａｔｅ、ＳＦＣ）、クエン酸鉄アンモニウム等のクエン酸塩や、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、デキストラン鉄、乳酸鉄

、グルコン酸第一鉄、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン五酢酸鉄アンモニウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄ナトリウム、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄アンモニウム、フマル酸第一鉄、酢酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸第一鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム等の有機酸塩や、トリエチレンテトラアミン鉄、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、含糖酸化鉄、グリシン第一鉄硫酸塩を挙げることができる。

[0027] 上記マグネシウム化合物としては、クエン酸マグネシウム、安息香酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、酸化マグネシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、ジエチレントリアミン五酢酸マグネシウムジアンモニウム、エチレンジアミン四酢酸マグネシウムジナトリウム、マグネシウムプロトポルフィリンを挙げることができる。

[0028] 上記亜鉛化合物としては、塩化亜鉛、酸化亜鉛、硝酸亜鉛、炭酸亜鉛、硫酸亜鉛、ジエチレントリアミン五酢酸亜鉛ジアンモニウム、エチレンジアミン四酢酸亜鉛ジナトリウム、亜鉛プロトポルフィリン、亜鉛含有酵母を挙げることができる。

[0029] 上記金属含有化合物は、それぞれ１種類又は２種類以上を用いることができ、金属含有化合物の投与量としては、５－ＡＬＡの投与量に対してモル比で０～１００倍であればよく、０．０１倍～１０倍が望ましく、０．１倍～８倍がより望ましい。

[0030] 本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤は、過剰症を生じない範囲で、さらに他の抗ウイルス剤や、他の疾患治療薬と併用することができる。これら他の薬剤の投与量、および５－ＡＬＡの投与量との比率は、当業者が適宜調整することができる。

[0031] （本発明の治療及び／又は予防剤の投与方法）

本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤に含有されるＡ

ＬＡ類と金属含有化合物または他の薬剤は、これらのうちのいずれか２つ以上を含む組成物としても、あるいは、それぞれを単独で含む組成物としても投与することできる。ＡＬＡ類と金属含有化合物または他の薬剤とを、それぞれ単独で含む組成物を用いる場合、これらを同時に投与してもよく、また、別々に投与してもよい。好ましくは、ＡＬＡ類と金属含有化合物または他の薬剤との投与が相加的効果、好ましくは相乗的効果を奏することができるように組み合わせて投与することができる。ＡＬＡ類と金属含有化合物または他の薬剤をそれぞれ単独で含む組成物を別々に投与する場合、それらの投与間隔は、５分、１０分、１５分、２０分、３０分、４５分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間等に設定できるが、これらに限定されない。

[0032] 本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤の投与経路としては特に限定されないが、経口投与、吸入投与、経鼻投与、注射、点滴等による静脈内投与、経皮投与、座薬、又は経鼻胃管、経鼻腸管、胃ろうチューブ若しくは腸ろうチューブを用いる強制的経腸栄養法による投与等の非経口投与などを使用することができる。

[0033]（本発明の治療及び／又は予防剤の剤型）

本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤の剤型としては、上記投与経路に応じて適宜決定することができるが、注射剤、点滴剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ等に溶解した水剤、パップ剤、座薬剤等を挙げることができる。

[0034] 本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤を調製するために、必要に応じて、薬理学的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤、溶剤、ゲル化剤、栄養剤等を添加することができ、当業者は各具体的な成分を目的に応じて選択することができる。

[0035]（本発明の治療及び／又は予防剤の投与量）

本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤並びにウイルス

タンパク質発現抑制剤の投与の量・頻度・期間としては、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）を治療又は予防しようとする動物の種類、年齢、体重、症状等により異なるが、例えば豚に投与する場合、ＡＬＡ類の投与量としては、５－ＡＬＡ重量換算で、動物１頭当たり、０．１－１０００ｍｇ／体重ｋｇ／日、好ましくは０．３－３００ｍｇ／体重ｋｇ／日、より好ましくは１－３０ｍｇ／体重ｋｇ／日、さらに好ましくは３－３０ｍｇ／体重ｋｇ／日を挙げることができ、特に予防剤として用いる場合は、低用量を継続して摂取することが望ましい。例えば予防サプリメントとして投与する場合には、０．１－３０ｍｇ／体重ｋｇ／日、好ましくは０．３～１０ｍｇ／体重ｋｇ／日、より好ましくは１～３ｍｇ／体重ｋｇ／日などの投与量で投与することもできる。投与頻度としては、一日一回～複数回の投与又は点滴等による連続的投与を例示することができる。治療剤または予防剤としての投与期間は、獣医等当該技術分野の専門家が既知の方法により決定することができる。

[0036]（本発明の治療及び／又は予防剤の適用症状）

本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤は、ＡＳＦＶの感染および／またはアフリカ豚熱（ＡＳＦ）発症を原因として生じる様々な症状および障害の、治療および予防に適用することができ、ＡＳＦＶに接した動物のこれら症状の発生の抑制、遅延などをもたらすことができる。そのような症状として、発熱、元気消失、食欲不振、うっ血、紅斑および流産、死亡を例示することができるが、これらに限定されない。

[0037]（本発明の治療及び／又は予防剤の適用動物）

本発明のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤は、豚、イノシシなどのイノシシ科動物およびこれらの近縁動物等に投与することができる。

[0038] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実施例 1

[0039] （材料と方法）

１．動物：ディロック種もしくはランドレース種の４～５週齢の豚（体重約１０ｋｇ、雌または雄）を使用した。

２．ウイルス株：ベトナムにおいて臨床的に単離されたＡＳＦＶ株（遺伝子型２　Ｐ２５２）を使用した。当該ウイルス株は、接触感染および飲用水を通じた感染が確認されている。10^2ＨＡＤ$_{50}$／ｍＬ　ＥＭＥＭ中のウイルス溶液を調製して使用した。

３．５－ＡＬＡおよびＳＦＣの調製

（１）５－ＡＬＡ含有飼料：１００ｍｇ／体重ｋｇ／日（体重は実験開始時点）の５－ＡＬＡ用量となるように、５－ＡＬＡリン酸塩水溶液を養豚用飼料と混合して給餌した。

（２）５－ＡＬＡおよびＳＦＣ含有飼料：１００ｍｇ／体重ｋｇ／日の５－ＡＬＡ投与量および１１５ｍｇ／体重ｋｇ／日のＳＦＣ投与量（５－ＡＬＡとＳＦＣのモル比は１：０．５）となるように、５－ＡＬＡリン酸塩水溶液およびＳＦＣ水溶液を養豚用飼料と混合して給餌した。

（３）無処置用飼料：陰性対照として、５－ＡＬＡリン酸塩もしくは５－ＡＬＡリン酸塩およびＳＦＣを混合しない養豚用飼料を給餌した。

[0040]　４．試験方法：

１０匹の被験豚を５匹ずつ別の豚舎（豚舎ＡおよびＢ）に割り当てた。毎朝１０時に豚舎Ａの５匹の被験豚のうち３匹（Ａ１、Ａ２、Ａ３）に５－ＡＬＡ含有飼料を１００ｍｇ／体重ｋｇ／日の５－ＡＬＡ用量で７日間経口投与し、２匹（Ｂ１、Ｂ２）に無処置用飼料を７日間経口投与した。毎朝１０時に豚舎Ｂの５匹の被験豚のうち３匹（Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３）に５－ＡＬＡおよびＳＦＣ含有飼料を、１００ｍｇ／体重ｋｇ／日の５－ＡＬＡおよび１１５ｍｇ／体重ｋｇ／日のＳＦＣの投与量で７日間経口投与し、２匹（Ｃ４、Ｃ５）に無処置用飼料を７日間経口投与した。

（表１）処置群の割り当て

処置	豚舎	
	A	B
ALA＋SFC ALA 100mg/kg/日 SFC 115mg/kg	3匹 (A1,A2,A3)	
ALA ALA 100mg/kg/日		3匹 (C1,C2,C3)
無処置 (陰性対照)	2匹 (B1,B2)	2匹 (D1,D2)

飼料の投与開始後７日目に、10^2ＨＡＤ$_{50}$／ｍＬのＡＳＦＶをすべての被験豚に経口接種した。ＡＳＦＶ接種後、５－ＡＬＡ、５ＡＬＡ＋ＳＦＣまたは無処置用飼料の投与を継続し、各被験豚について、体温（直腸内温度）を毎日測定し、血中ウイルス濃度をＡＳＦＶ接種後０、４、６、８、１０、１２、１４、１８、２１日後の時点で検査するとともに、被検豚が死亡した場合には死亡日を記録した。

[0041] （結果）

結果を図１の表２および下記表３、４に示す。

（表３）発熱、血中ウイルス陽性および死亡の有無

豚舎	**処置**	**豚の匹数**			
		総数	**発熱**	**血中ウイルス陽性**	**死亡**
A	5-ALA+SFC	3	1	1	0
	無処置	2	2	2	1
B	5-ALA	3	1	1	0
	無処置	2	2	2	2

（表４）継続的な発熱および血中ウイルス陽性の開始日並びに死亡日

豚舎	処置	識別番号	発熱	血中ウイルス陽性	死亡
A	5-ALA+SFC	A1	-	-	-
		A2	20 日後	21 日後	-
		A3	-	-	-
	無処置	B1	8 日後	8 日後	14 日後
		B2	14 日後	14 日後	-
B	5-ALA	C1	-	-	-
		C2	-	-	-
		C3	-	21 日後	-
	無処置	D1	11 日後	12 日後	19 日後
		D2	12 日後	12 日後	18 日後

５－ＡＬＡ＋ＳＦＣを併用投与した被験豚（Ａ１、Ａ２、Ａ３）は、ＡＳＦＶ接種の２１日後まで全匹生存した。被験豚Ａ１およびＡ３は、接種の２１日後まで発熱を示さず、血中ウイルスについても陰性であった。被験豚Ａ２のみ、２０～２１日後にかけて４０℃以上の発熱を示し、２１日後に血中ウイルスが陽性となった。一方、同一豚舎Ａ内の無処置被験豚（Ｂ１、Ｂ２）のうち、被験豚Ｂ１はＡＳＦＶ接種の８日後から４０℃以上の発熱とともに、血中ウイルスが陽性の状態が継続し、１４日後に死亡した。被験豚Ｂ２も１０日後以降断続的に発熱を示し、１４日後以降は継続的な発熱と共に血中ウイルス陽性を示した。

５－ＡＬＡを単独投与した被験豚（Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３）も、ＡＳＦＶ接種の２１日後まで全匹生存した。被験豚Ｃ１は、接種の２１日後まで発熱を示さず、血中ウイルスについても陰性であった。被験豚Ｃ２は、１０～１１日後にかけて４０℃以上の発熱を示したものの、その後発熱はなく、２１日後まで血中ウイルスは陰性であった。被験豚Ｃ３は、接種の２１日後まで発熱を示さず、２１日後に血中ウイルスのみ陽性を示した。一方、同一豚舎Ｂ内の無処置被験豚（Ｄ１、Ｄ２）はいずれも２１日後以前に死亡した。被験豚Ｄ１は１１日後から４０℃以上の発熱が継続し、１２日後以降血中ウイルスが陽性の状態が継続し、１９日後に死亡した。被験豚Ｄ２は１２日後以降継

続的に発熱と共に血中ウイルス陽性を示し、１８日後に死亡した。

実施例 2

[0042] 実施例１と同様の試験を、よりウイルス高いウイルス負荷およびより低い５－ＡＬＡ投与量で行った。

（材料と方法）

１．動物：６～７週齢の豚（体重約２０ｋｇ）を使用した。

２．ウイルス株：実施例１で用いたベトナムにおいて臨床的に単離されたＡＳＦＶ株（遺伝子型２　Ｐ２５２）を、実施例１の１０倍の濃度である10^3ＨＡＤ$_{50}$／ｍＬ　ＥＭＥＭ中のウイルス溶液を調製して使用した。

３．５－ＡＬＡおよびＳＦＣの調製

（１）５－ＡＬＡ含有飼料：３ｍｇ／体重ｋｇ／日、１０ｍｇ／体重ｋｇ／日および３０ｍｇ／体重ｋｇ／日（体重は実験開始時点）の５－ＡＬＡ用量となるように、５－ＡＬＡリン酸塩水溶液を養豚用飼料と混合して給餌した。

（２）５－ＡＬＡおよびＳＦＣ含有飼料：３ｍｇ／体重ｋｇ／日の５－ＡＬＡ投与量および３．４５ｍｇ／体重ｋｇ／日のＳＦＣ投与量、１０ｍｇ／体重ｋｇ／日の５－ＡＬＡ投与量および１１．５ｍｇ／体重ｋｇ／日のＳＦＣ投与量、３０ｍｇ／体重ｋｇ／日の５－ＡＬＡ投与量および３４．５ｍｇ／体重ｋｇ／日のＳＦＣ投与量（いずれも５－ＡＬＡとＳＦＣのモル比は１：０．５）となるように、５－ＡＬＡリン酸塩水溶液およびＳＦＣ水溶液を養豚用飼料と混合して給餌した。

（３）無処置用飼料：陰性対照として、５－ＡＬＡリン酸塩もしくは５－ＡＬＡリン酸塩およびＳＦＣを混合しない養豚用飼料を給餌した。

[0043] ４．試験方法：

下記表に示すように、３０ｍｇ／ｋｇ／日の５－ＡＬＡおよび３４．５ｍｇ／ｋｇ／日のＳＦＣを併用投与する群（Ａ１）、１０ｍｇ／ｋｇ／日および１１．５ｍｇ／ｋｇ／日のＳＦＣを併用投与する群（Ｂ１）、３ｍｇ／ｋｇ／日および３，４５ｍｇ／ｋｇ／日のＳＦＣを併用投与する群（Ｃ１）、

３０ｍｇ／ｋｇ／日の５－ＡＬＡを単独投与する群（Ａ２）、１０ｍｇ／ｋｇ／日の５－ＡＬＡを単独投与する群（Ｂ２）、３ｍｇ／ｋｇ／日の５－ＡＬＡを単独投与する群（Ｃ２）、および無処置の群（Ｄ）に各３匹の動物を割り当て、各薬剤を７日間経口投与した。

（表５）処置群の割り当て

処置		SFC mg/kg/日			
		34.5	11.5	3.45	0
5-ALA mg/kg/日	30	A1 高用量併用			A2 高用量単独
	10		B1 中用量併用		B2 中用量単独
	3			C1 低用量併用	C2 低用量単独
	0				D

飼料の投与開始後７日目に、10^3ＨＡＤ$_{50}$／ｍＬのＡＳＦＶをすべての被験豚に経鼻接種した。ＡＳＦＶ接種後、５－ＡＬＡ、５ＡＬＡ＋ＳＦＣまたは無処置用飼料の投与を継続し、各被験豚について、体温（直腸内温度）を毎日測定し、血中ウイルス濃度をＡＳＦＶ接種後０、４、７、１０、１４、１７、２１、２８日後の時点、および、体温が４０℃を超えた場合に追加的に検査するとともに、被検豚が死亡した場合には死亡日を記録した。血中ウイルス濃度はリアルタイムＰＣＲを用いて測定した。

なお、血中ウイルス濃度について陽性を示した豚は、一般的に豚飼育時にウイルス感染が疑われる場合に行われる処置にしたがって、同一豚舎内の感染豚専用の檻へ隔離した。

[0044] （結果）

結果を下記表６および図２～３の表７、８に示す。なお、表７、８の「経過日数」は、ＡＳＦＶウイルス接種後の日数を示す。

（表６）発熱、血中ウイルス陽性および死亡の有無

処置群	5-ALA (mg/kg)	SFC (mg/kg)	豚の匹数				生存率 (%)
			総数	血中ウイルス陽性	死亡	生存	
Ａ１	30	34.5	3	1	1	2	67
Ａ２	30	0	3	0	0	3	100
Ｂ１	10	11.5	3	0	0	3	100
Ｂ２	10	0	3	0	0	3	100
Ｃ１	3	3.45	3	1	1	2	67
Ｃ２	3	0	3	2	2	1	33
無処置	0	0	3	3	3	0	0

表６に示すように、無処置群ではすべての被験豚がウイルス接種後２１日後までに死亡し、ウイルス接種後２８日時点での生存率が０％であったのに対して、高用量併用投与群Ａ１（５－ＡＬＡ：３０ｍｇ／ｋｇ／日、ＳＦＣ：３４．５ｍｇ／ｋｇ／日）、中用量併用投与群Ｂ２（１０ｍｇ／ｋｇ／日、ＳＦＣ：１１．５ｍｇ／ｋｇ／日）、低用量併用投与群Ｃ２（３ｍｇ／ｋｇ／日、ＳＦＣ：３．４５ｍｇ／ｋｇ／日）では、同時点でそれぞれ６７％、１００％、６７％の生存率、高用量単独投与群Ａ２（５－ＡＬＡ：３０ｍｇ／ｋｇ／日）、中用量単独投与群Ｂ２（５－ＡＬＡ：１０ｍｇ／ｋｇ／日）、低用量単独投与群Ｃ２（５－ＡＬＡ：３ｍｇ／ｋｇ／日）では、同時点でそれぞれ１００％、１００％、３３％の生存率を示し、感染および発症に対する防御を示した。

表７、８でさらに詳細に示すように、５ＡＬＡの低～高用量単独投与および５ＡＬＡとＳＦＣの低～高用量併用投与は、発熱および血中ウイルス試験においても、感染抑制を示す結果を示した。

なお、高用量併用投与群Ａ１の被験豚の１匹（識別番号３）は、ウイルス感染処置後６日後から発熱および血中ウイルス試験陽性を示し、感染処置後１３日で死亡したが、当該被験豚についてはウイルス感染処置の際に、鼻部を傷害したことが確認されており、傷害部から侵入したウイルスによる爆発的な感染拡大が生じた可能性が疑われる。

また、低用量併用投与群Ｃ１の被験豚の１匹（識別番号１４）は、ウイルス感染処置後２５日で死亡したが、当該被験豚はウイルス感染処置後１４日の時点で血中ウイルス試験において陽性を示したために、感染豚専用の檻へ移動したものの、その後の血中ウイルス試験（ウイルス感染処置後１５日および１７日後）において陰性が確認されており、ウイルス感染処置後１４日の時点の血中ウイルス試験の結果は擬陽性であった可能性が疑われる。感染豚専用の檻では濃度の高いウイルスを保有している他の陽性豚からの同居感染が容易となるため、当該被験豚は感染豚専用檻内で感染し、ウイルス感染処置後２５日で死亡したものと考えられる。

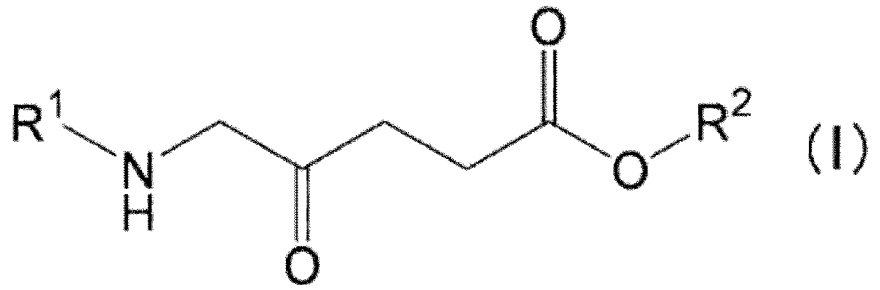
本試験により、５－ＡＬＡが低用量でもＡＳＦＶウイルス感染に対する防御を提供するとともに、低用量においても、５－ＡＬＡとＳＦＣの併用がさらに優れた防御を示すことが示された。

[0045] 以上の結果から、５－ＡＬＡまたは５－ＡＬＡとＳＦＣの併用投与により、ＡＳＦＶの感染および／または感染後のＡＳＦ発症が抑制されることを示している。上記試験で示したように、５－ＡＬＡの投与によって、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）の感染および／または症状を抑制し、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）を治療または予防し得ることができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ｉ）

[化1]



（式中、Ｒ[1]は、水素原子又はアシル基を表し、Ｒ[2]は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。）

で示される化合物又はその塩を含有する、アフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

[請求項2] Ｒ[1]及びＲ[2]が水素原子であることを特徴とする、請求項１に記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

[請求項3] さらに、一種又は二種以上の金属含有化合物を含有することを特徴とする、請求項１又は２記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

[請求項4] 金属含有化合物が、鉄、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、バナジウム、銅、クロム、モリブデン又はコバルトを含有する化合物であることを特徴とする、請求項３記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

[請求項5] 金属含有化合物が、鉄、マグネシウム又は亜鉛を含有する化合物であることを特徴とする、請求項３記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

[請求項6] 金属含有化合物が、鉄を含有する化合物であることを特徴とする、請求項３記載のアフリカ豚熱（ＡＳＦ）の治療及び／又は予防剤。

WO 2022/014654 PCT/JP2021/026527

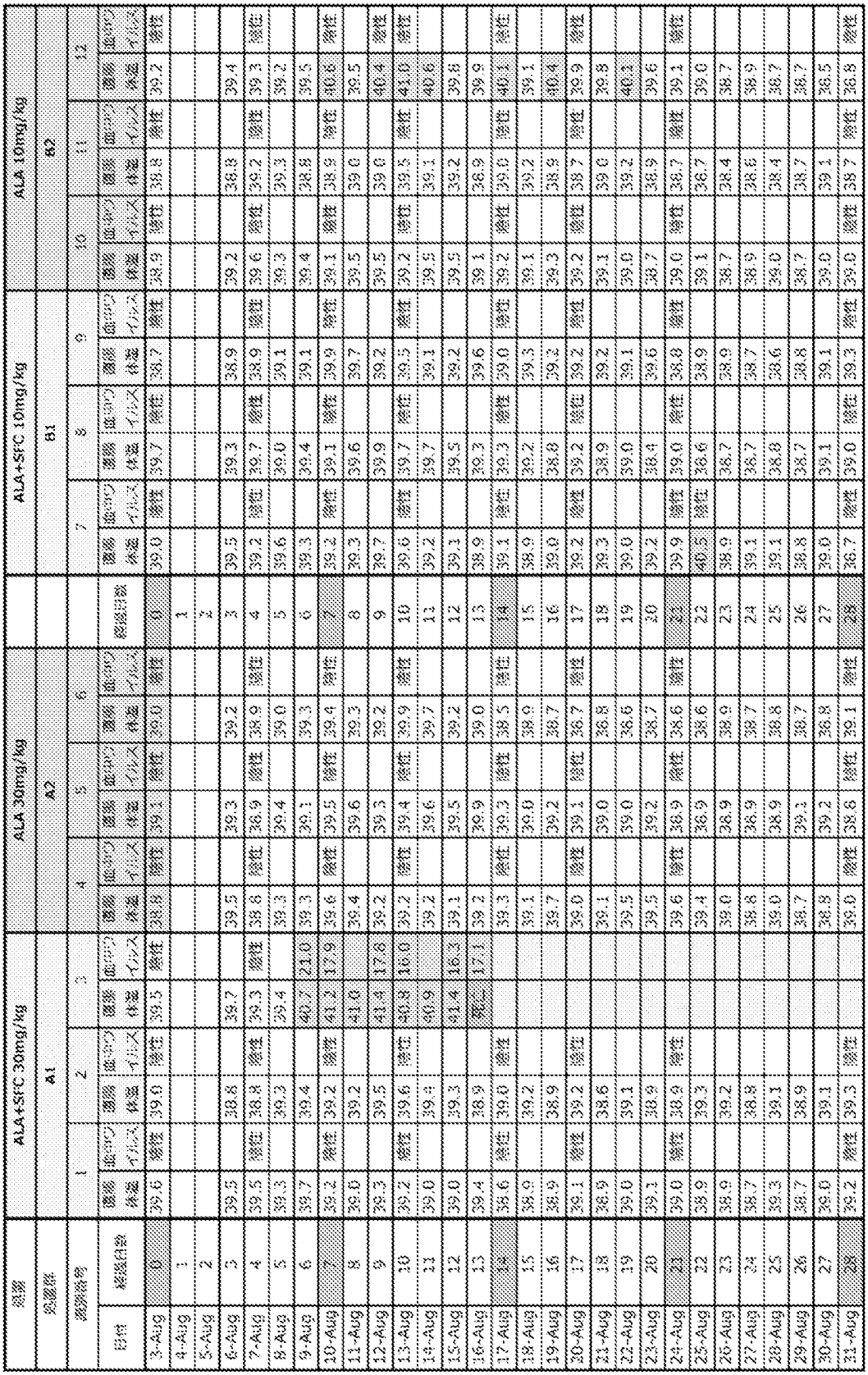
[図1]

(表2) 各個体の発熱、血中ウイルス試験結果、生存状態の経過

豚舎	A								B									
処置	ALA (100mg/Kg)+SFC (115mg/kg)						無処置				ALA (100mg/kg)						無処置	
識別番号	A1		A2		A3		B1		B2		C1		C2		C3		D1		D2	
日付	経過日数	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス
5-Mar	0	38.9	陰性	38.5	陰性	39.0	陰性	39.1	陰性	39.2	陰性	38.5	陰性	38.6	陰性	39.0	陰性	38.4	陰性	38.8	陰性
6-Mar	1	39.3		38.6		38.7		39.2		39.1		38.6		38.9		39.2		39.1		39.2	
7-Mar	2	39.4		38.5		39.4		39.5		38.6		39.4		39.2		39.2		38.6		38.6	
8-Mar	3	38.9		38.5		38.8		38.3		38.5		39.1		39.4		38.7		39.1		38.5	
9-Mar	4	39.0	陰性	38.9	陰性	39.6	陰性	38.5	陰性	38.7	陰性	38.8	陰性	38.4	陰性	38.2	陰性	38.3	陰性	39.1	陰性
10-Mar	5	38.8		38.2		38.2		38.3		38.6		38.7		38.4		38.5		39.3		38.5	
11-Mar	6	38.5	陰性	38.6	陰性	38.4	陰性	38.8	陰性	38.2	陰性	39.0	陰性	38.2	陰性	38.4	陰性	38.7	陰性	38.3	陰性
12-Mar	7	38.0		38.5		38.1		38.2		38.0		38.5		38.2		38.5		38.0			
13-Mar	8	38.5	陰性	37.9	陰性	38.8	陰性	41.1	19.15	39.2	陰性	38.9	陰性	38.7	陰性	38.6	陰性	39.9	陰性		陰性
14-Mar	9	39.7		39.5		39.2		41.5		39.6		39.3		39.7		39.5		40.8			
15-Mar	10	39.6	陰性	39.4	陰性	39.2	陰性	40.5	17.34	40.3	陰性	39.4	陰性	40.2	陰性	39.2	陰性	39.6	陰性	39.2	陰性
16-Mar	11	38.5		39.7		38.5		41.9		38.5		39.6		40.9		38.7		41.5		38.3	
17-Mar	12	38.5	陰性	38.5	陰性	38.6	陰性	40.8	16.42	38.8	陰性	38.8	陰性	38.5	陰性	38.4	陰性	39.8	22.9	40.5	19.7
18-Mar	13	37.5		38.7		38.6		40.0		38.7		39.0		38.9		38.9		41.0		40.3	
19-Mar	14	38.6	陰性	39.5	陰性	39.3	陰性	死亡		40.5	30.65	39.4	陰性	38.3	陰性	38.6	陰性	41.3	19.5	40.8	15.5
20-Mar	15	38.0		38.7		38.0				39.4		39.3		39.1		39.0		40.1		41.0	
21-Mar	16	38.9		39.3		38.5				38.0		39.1		39.0		39.1		41.7		41.1	
22-Mar	17	38.5		39.2		38.0				38.9		39.4		39.9		39.2		41.3		39.1	
23-Mar	18	38.4	陰性	39.4	陰性	38.4	陰性			39.8	18.48	38.9	陰性	39.7	陰性	38.5	陰性	40.7	18.9	死亡	
24-Mar	19	39.7		39.6		39.2				40.6		39.0		39.0		38.2		死亡			
25-Mar	20	39.3		40.5		39.3				40.1		38.9		38.5		38.3					
26-Mar	21	39.6	陰性	40.4	16.4	39.9	陰性			39.1	19.7	38.6	陰性	39.4	陰性	39.3	20.1				

[図2]

（表７）各被験豚の発熱、血中ウイルス試験結果、生存状態の経過



処置		ALA+SFC 30mg/kg				ALA 30mg/kg							ALA+SFC 10mg/kg											ALA 10mg/kg											
免疫群		A1				A2							B1											B2											
感染豚号		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12											
日付	経過日数	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス	直腸体温	血中ウイルス										
3-Aug	0	39.6	陰性	39.0	陰性	39.5	陰性	38.8	陰性	39.1	陰性	39.0	陰性	39.0	陰性	39.7	陰性	38.7	陰性	38.9	陰性	38.8	陰性	39.2	陰性										
4-Aug	1																																		
5-Aug	2																																		
6-Aug	3	39.5		38.8		39.7		39.5		39.3		39.2		39.5		39.3		38.9		39.2		38.8		39.4											
7-Aug	4	39.5	陰性	38.8	陰性	39.3	陰性	38.8	陰性	38.9	陰性	38.9	陰性	39.2	陰性	39.7	陰性	38.9	陰性	39.6	陰性	39.2	陰性	39.3	陰性										
8-Aug	5	39.3		39.3		39.4		39.3		39.4		39.0		39.6		39.0		39.1		39.3		39.3		39.2											
9-Aug	6	39.7		39.4		40.7	21.0	39.3		39.1		39.3		39.3		39.4		39.1		39.4		38.8		39.5											
10-Aug	7	39.2	陰性	39.2	陰性	41.2	17.9	39.6	陰性	39.5	陰性	39.4	陰性	39.2	陰性	39.1	陰性	39.9	陰性	39.1	陰性	38.9	陰性	40.6	陰性										
11-Aug	8	39.0		39.2		41.0		39.4		39.6		39.3		39.3		39.6		39.7		39.5		39.0		39.5											
12-Aug	9	39.3		39.5		41.4	17.8	39.2		39.3		39.2		39.7		39.9		39.2		39.5		39.0		40.4	陰性										
13-Aug	10	39.2	陰性	39.6	陰性	40.8	16.0	39.2	陰性	39.4	陰性	39.9	陰性	39.6	陰性	39.7	陰性	39.5	陰性	39.2	陰性	39.5	陰性	41.0	陰性										
14-Aug	11	39.0		39.4		40.9		39.2		39.6		39.7		39.2		39.7		39.1		39.5		39.1		40.6											
15-Aug	12	39.0		39.3		41.4	16.3	39.1		39.5		39.2		39.1		39.5		39.2		39.5		39.2		39.8											
16-Aug	13	39.4		38.9		死亡	17.1	39.2		39.9		39.0		38.9		39.3		39.6		39.1		38.9		39.9											
17-Aug	14	38.6	陰性	39.0	陰性			39.3	陰性	39.3	陰性	38.5	陰性	39.1	陰性	39.3	陰性	39.0	陰性	39.2	陰性	39.0	陰性	40.1	陰性										
18-Aug	15	38.9		39.2				39.1		39.0		38.9		38.9		39.2		39.3		39.1		39.2		39.1											
19-Aug	16	38.9		38.9				39.7		39.2		38.7		39.0		38.8		39.2		39.3		38.9		40.4											
20-Aug	17	39.1	陰性	39.2	陰性			39.0	陰性	39.1	陰性	38.7	陰性	39.2	陰性	39.2	陰性	39.2	陰性	39.2	陰性	38.7	陰性	39.9	陰性										
21-Aug	18	38.9		38.6				39.1		39.0		38.8		39.3		38.9		39.2		39.1		39.0		39.8											
22-Aug	19	39.0		39.1				39.5		39.0		38.6		39.0		39.0		39.1		39.0		39.2		40.1											
23-Aug	20	39.1		38.9				39.5		39.2		38.7		39.2		38.9		39.6		38.7		38.9		39.6											
24-Aug	21	39.0	陰性	38.9	陰性			39.6	陰性	38.9	陰性	38.6	陰性	39.9	陰性	39.0	陰性	38.8	陰性	39.0	陰性	38.7	陰性	39.1	陰性										
25-Aug	22	38.9		39.3				39.4		38.9		38.6		40.5	陰性	38.6		38.9		39.1		38.7													
26-Aug	23	38.9		39.2				39.0		38.9		38.9		38.9		38.7		38.9		38.7		38.4		38.7											
27-Aug	24	38.7		38.8				38.8		38.9		38.7		39.1		38.7		38.7		38.9		38.6		38.9											
28-Aug	25	39.3		39.1				39.0		38.9		38.8		39.1		38.8		38.6		39.0		38.4		38.7											
29-Aug	26	38.7		38.9				38.7		39.1		38.7		38.8		38.7		38.8		38.7		38.7		38.7											
30-Aug	27	39.0		39.1				38.8		39.2		38.8		39.0		38.7		39.1		39.0		39.1		38.5											
31-Aug	28	39.2	陰性	39.3	陰性			39.0	陰性	38.8	陰性	39.1	陰性	38.7	陰性	39.0	陰性	39.3	陰性	39.0	陰性	38.7	陰性	38.8	陰性										

[図3]

（表８）各被験豚の発熱、血中ウイルス試験結果、生存状態の経過

処置		ALA+SFC 3mg/kg								ALA 3mg/kg								None							
処置群		C1								C2								D							
処置豚番号		13		14		15		16		17		18													
日付	経過日数	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	経過日数	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	経過日数	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス	体温	血中ウイルス
3-Aug	0	38.7	陰性	38.9	陰性	39.1	陰性	39.2	陰性	39.5	陰性	39.2	陰性	0	39.5	陰性	39.4	陰性	0	38.2	陰性				
4-Aug	1													1											
5-Aug	2													2											
6-Aug	3	38.8		38.8		39.0		39.1		39.2		39.3		3	39.4	陰性	40.3	陰性		39.1	陰性				
7-Aug	4	39.1	陰性	39.4	陰性	39.4	陰性	39.0	陰性	39.2	陰性	38.9	陰性	4	39.1	陰性	40.0	陰性		39.1	陰性				
8-Aug	5	39.2		38.8		39.1		39.3		39.7		39.0		5	39.8	陰性	40.7	陰性		39.6	陰性				
9-Aug	6	39.2		39.1		39.2		39.1		39.7		39.2		6	39.6	陰性	40.3	陰性		39.2	陰性				
10-Aug	7	39.1	陰性	38.9	陰性	39.8	陰性	39.1	陰性	39.4	陰性	39.3	陰性	7	39.3	陰性	39.6	陰性		39.7	陰性				
11-Aug	8	39.1		39.3		39.2		39.6		39.5		39.1		8	39.2	陰性	40.6	陰性		39.1	陰性				
12-Aug	9	39.0		39.1		39.3		39.3		40.8	30.4	39.4		9	39.1	陰性	41.1	24.8		39.0	陰性				
13-Aug	10	39.0	陰性	38.8	陰性	39.3	陰性	39.7	陰性	42.0	24.4	39.8	陰性	10	39.6	26.4	41.9	24.2		39.4	陰性				
14-Aug	11	38.6		38.4		39.1		39.1		40.7		39.4		11	41.5	21.5	42.0	23.1		39.0	35.8				
15-Aug	12	38.5		38.6		38.8		38.9		40.3	20.4	38.9		12	41.6	18.0	41.5	19.6		40.2	25.7				
16-Aug	13	38.9		38.7		39.4		38.9		41.3		39.0		13	41.7	死亡	18.0			40.4					
17-Aug	14	39.3	陰性	39.2	陰性	39.0	陰性	39.4	23.7	41.8	19.1	38.6	陰性	14	41.3	17.3				41.0	18.0				
18-Aug	15	39.3		38.9	陰性	39.2		40.3	19.0	40.6		38.7		15	41.9					41.2					
19-Aug	16	39.2		39.3		38.9		40.4		38.3	20.7	38.8		16	41.2					41.5					
20-Aug	17	39.1	陰性	39.0	陰性	38.8	陰性	41.1	17.1	38EC死亡		38.9	陰性	17	39.4	17.7				41.0	17.3				
21-Aug	18	38.8		38.7		38.6		41.3				38.6		18	17EC死亡					41.1					
22-Aug	19	38.9		39.3		38.8		41.4				38.9		19						41.3					
23-Aug	20	38.6		39.6		38.7		41.3				38.7		20						40.6					
24-Aug	21	39.2	陰性	40.6	17.5	39.0	陰性	40.7	18.2			40.4	陰性	21						死亡	18.8				
25-Aug	22	39.0		40.7		38.8		39.1	16.9			36.9		22											
26-Aug	23	38.8		41.4	16.2	38.7		22EC死亡				38.9		23											
27-Aug	24	38.7		40.2		38.8						39.0		24											
28-Aug	25	38.9		39.9		39.0						38.7		25											
29-Aug	26	38.6		23EC死亡		38.8						39.2		26											
30-Aug	27	38.6				38.9						38.9		27											
31-Aug	28	39.0	陰性			39.1	陰性					39.1	陰性	28											

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/026527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl. A61K31/197(2006.01)i, A01N37/44(2006.01)i, A01P1/00(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P33/00(2006.01)i, C07C229/08(2006.01)i
FI: A61K31/197, A61P15/00 171, A61P33/00 171, A01N37/44, A01P1/00, C07C229/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl. A61K31/197, A01N37/44, A01P1/00, A61P15/00, A61P33/00, C07C229/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2000-510123 A (THE NEW YORK BLOOD CENTER, INC.) 08 August 2000 (2000-08-08), claims, p. 7, lines 4-11, p. 13, in vitro, experiments page	1-2 3-6
Y A	JP 2001-316255 A (KIM, Hyeungrak) 13 November 2001 (2001-11-13), claims, experimental examples 2, 7, tables 4, 28	1-2 3-6
Y A	JP 2014-94963 A (PHOTOCURE ASA) 22 May 2014 (2014-05-22), claims, paragraphs [0018], [0080]	1-2 3-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24.08.2021	07.09.2021
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/026527

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	舛甚賢太郎ほか，ロシア及び東欧諸国におけるアフリカ豚コレラ(ASF)の発生とその現状について，豚病会報，2018，No. 72，pp. 1-7，in particular，Introduction (MASUJIN, Kentaro et al. The outbreak situation of African swine fever in Russia and east Europe countries. Proceedings of the Japanese Pig Veterinary Society.)	1-6
Y	山田学ほか，東欧強毒株を用いたアフリカ豚コレラウイルス感染実験について，豚病会報，2018，No. 72，pp. 8-15，abstract (YAMADA, Manabu et al. Experimental infection with African swine fever virus Armenia 07 strain in pigs. Proceedings of the Japanese Pig Veterinary Society.)	1-6
Y	ARABYAN, E. et al. Antiviral agents against African swine fever virus. Virus Research, 2019, Article no. 197669, pp. 1-7, doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197669, abstract	1-6
Y	WO 2014/013664 A1 (SBI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 23 January 2014 (2014-01-23), claims, examples 1, 2, fig. 5	1-6
Y	JP 2019-85382 A (NEOPHARMA JAPAN CO., LTD.) 06 June 2019 (2019-06-06), claims, examples 1, 2, fig. 1	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/026527

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2000-510123 A	08.08.2000	WO 97/41855 A1 claims, p. 411, lines 26-30, p. 12, in vitro, experiments US 6323012 B1	
JP 2001-316255 A	13.11.2001	US 2001/0053796 A1 claims, examples 2, 7, tables 4, 28 EP 1153546 A1 KR 10-2001-0102752 A	
JP 2014-94963 A	22.05.2014	US 2010/0137439 A1 claims, paragraphs [0030], [0111] EP 2659888 A1 KR 10-2009-0118925 A CN 104069493 A	
WO 2014/013664 A1	23.01.2014	US 2015/0164838 A1 claims, examples 1, 2, fig. 5 EP 2875813 A1 CN 104487067 A	
JP 2019-85382 A	06.06.2019	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/026527

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/197(2006.01)i; A01N 37/44(2006.01)i; A01P 1/00(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 33/00(2006.01)i; C07C 229/08(2006.01)i
FI: A61K31/197; A61P15/00 171; A61P33/00 171; A01N37/44; A01P1/00; C07C229/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/197; A01N37/44; A01P1/00; A61P15/00; A61P33/00; C07C229/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2000-510123 A (ニューヨーク・ブラッド・センター・インコーポレイテッド) 08.08.2000 (2000-08-08) 特許請求の範囲、第7頁の4-11行、第13頁のin vitroの試験の項	1-2
A		3-6
Y	JP 2001-316255 A (金亨洛) 13.11.2001 (2001-11-13) 特許請求の範囲、実験例２、７、表４、２８	1-2
A		3-6
Y	JP 2014-94963 A (フォトキュア エイエスエイ) 22.05.2014 (2014-05-22) 特許請求の範囲、段落0018、0080	1-2
A		3-6
Y	舛甚賢太郎 ほか, ロシア及び東欧諸国におけるアフリカ豚コレラ（ASF）の発生とその現状について, 豚病会報, 2018, No.72, pp.1-7 特に、はじめに、の項	1-6

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
24.08.2021	07.09.2021

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
古閑　一実 4C 1193
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	山田　学 ほか, 東欧強毒株を用いたアフリカ豚コレラウイルス感染実験について, 豚病会報, 2018, No.72, pp.8-15 要約	1-6
Y	ARABYAN, E. et al., Antiviral agents against African swine fever virus, Virus Research, 2019, Article No.197669, pp.1-7, doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197669 Abstract	1-6
Y	WO 2014/013664 A1（ＳＢＩファーマ株式会社）23.01.2014（2014-01-23） 請求の範囲、実施例１、２、図５	1-6
Y	JP 2019-85382 A（ネオファーマジャパン株式会社）06.06.2019（2019-06-06） 特許請求の範囲、実施例１、２、図１	1-6

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2021/026527

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2000-510123 A	08.08.2000	WO 97/41855 A1 Claims, p.4 lines 26-30, p.12 In vitro Experiments US 6323012 B1	
JP 2001-316255 A	13.11.2001	US 2001/0053796 A1 Claims, Examples 2, 7, Tables 4, 28 EP 1153546 A1 KR 10-2001-0102752 A	
JP 2014-94963 A	22.05.2014	US 2010/0137439 A1 Claims, Paragraphs 0030, 0111 EP 2659888 A1 KR 10-2009-0118925 A CN 104069493 A	
WO 2014/013664 A1	23.01.2014	US 2015/0164838 A1 Claims, Examples 1, 2, Figure 5 EP 2875813 A1 CN 104487067 A	
JP 2019-85382 A	06.06.2019	（ファミリーなし）	