(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
2021年9月2日(02.09.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/171846 A1

(51) 国際特許分類:
A61L 24/00 (2006.01)　*C07K 7/08* (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2021/002081

(22) 国際出願日：　2021年1月21日(21.01.2021)

(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 2020-032544　2020年2月28日(28.02.2020)　JP

(71) 出願人: 株式会社メニコン (**MENICON CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒4600006 愛知県名古屋市中区葵３丁目２１番１９号 Aichi (JP). 国立大学法人大阪大学 (**OSAKA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 上杉 晃司 (**UESUGI Koji**); 〒4870032 愛知県春日井市高森台五丁目１番地１０ 株式会社メニコン内 Aichi (JP). 江口 英利 (**EGUCHI Hidetoshi**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 後藤 邦仁 (**GOTOH Kunihito**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).

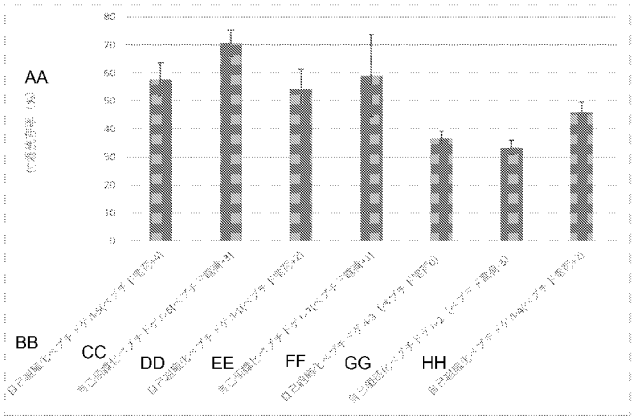
(74) 代理人: 籾井 孝文 (**MOMII Takafumi**); 〒5300004 大阪府大阪市北区堂島浜１丁目４番４号 アクア堂島東館７階 Osaka (JP).

(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,

(54) **Title:** DIGESTIVE FLUID LEAK PREVENTATIVE MATERIAL AND ORGAN PROTECTIVE MATERIAL AGAINST DIGESTION BY DIGESTIVE FLUID

(54) 発明の名称： 消化液漏出防止材および消化液による消化からの器官保護材

[図1]



AA　Adhesion persistence rate (%)
BB　Self-assembling peptide gel 5 (peptide charge +4)
CC　Self-assembling peptide gel 6 (peptide charge +3)
DD　Self-assembling peptide gel 1 (peptide charge +2)
EE　Self-assembling peptide gel 7 (peptide charge +1)
FF　Self-assembling peptide gel 3 (peptide charge 0)
GG　Self-assembling peptide gel 2 (peptide charge +3)
HH　Self-assembling peptide gel 4 (peptide charge +2)

(57) **Abstract:** The present invention provides a material and method that can be used as alternatives to conventional digestive fluid leak preventative materials and digestive fluid leak preventative methods. The present digestive fluid leak preventative material includes a self-assembling peptide gel, has an adhesion persistence rate of at least 40% to a collagen sheet, and exhibits a decomposition rate of 35% or less from pancreatic fluid treatment at 37°C for 7 days.

WO 2021/171846 A1

[続葉有]

BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, 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:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト(規則5.2(a))

(57) 要約:本発明は、従来の消化液漏出防止材および消化液の漏出防止方法に代替し得る材料または方法を提供する。本発明の消化液漏出防止材は、自己組織化ペプチドゲルを含み、コラーゲンシートに対する付着残存率が少なくとも４０％であり、３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である。

明　細　書

発明の名称 ：

消化液漏出防止材および消化液による消化からの器官保護材

技術分野

[0001] 本発明は、消化液漏出防止材および消化液による消化からの器官保護材に関する。

背景技術

[0002] 消化器官の手術においては、術後に該消化器官から消化液が漏出する場合がある。例えば、タンパク質、脂肪および糖類を分解する酵素を含む膵液を産生する膵臓に関しては、手術後の膵臓から膵液が漏出する場合がある。これは膵液瘻と呼ばれ、膵臓自身および周囲の組織を消化するように溶かして炎症を誘発し得ることから、術後合併症の中でも重要な問題とされている。

[0003] 代表的な膵臓の手術としては、膵頭部付近の腫瘍等に対して行われる膵頭十二指腸切除術および膵体部または膵尾部の腫瘍等に対して行われる膵体尾部切除術が挙げられる。膵頭十二指腸切除術では、膵頭部、胆管、十二指腸、胃の一部を切除するとともに、膵臓、胆管および胃をそれぞれ小腸と縫合し、また、膵体尾部切除術では、膵体尾部または膵尾部をリニアステープラーによって切除・自動縫合、あるいは、縫合により断端を閉鎖する。このとき、吻合部の縫合不全および／または断端の閉鎖不全による膵液の漏出を防止する目的で、吻合部および／または断端にフィブリン糊を塗布する場合があるが、フィブリン糊は活性化した膵液によって消化され得ることから、膵液漏出の防止の観点において満足するものではない。

[0004] また、上記術式のいずれにおいても、吻合部または膵臓断端の近くにドレーンを入れ、ドレーン排液中のアミラーゼ値およびその持続日数等に基づいて膵液瘻の発生の有無を判断し、膵液瘻の発生が確認された場合、薬物投与やドレーンによる膵液の体外排液等の治療が行われる。また例えば、特許文献１では、自己組織化ペプチドを用いて膵液瘻を閉鎖する方法が提案されて

いるが、当該方法は、自己組織化ペプチドを用いてドレーン抜去後の穴を塞ぐことで、膵液瘻を閉鎖することを意図するものである。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表２０１９－５０８１７５号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は上記従来の課題を解決するためになされたものであり、その主たる目的は、膵液漏出の防止の観点において良好な効果を発揮し得る消化液漏出防止材を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明の１つの局面によれば、自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルから構成され、コラーゲンシートに対する付着残存率が少なくとも４０％であり、３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である、消化液漏出防止材が提供される。

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、正の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む。

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、＋１～＋４の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む。

１つの実施形態において、２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度が、３．０Ｐａ・ｓ以上である。

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、下記のアミノ酸配列（Ａ）を含む自己組織化ペプチドを含む。

アミノ酸配列（Ａ）：$a_1b_1c_1b_2a_2b_3d\,b_4a_3b_5c_2b_6a_4$

（該アミノ酸配列中、a_1～a_4は、塩基性アミノ酸残基であり；b_1～b_6は、無電荷極性アミノ酸残基および／または疎水性アミノ酸残基であり、ただし、そのうちの少なくとも５つは、疎水性アミノ酸残基であり；c_1およびc

$_2$は、酸性アミノ酸残基であり；ｄは、疎水性アミノ酸残基または無電荷極性アミノ酸残基である。）

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、配列番号１～１３および１６～１８で示される自己組織化ペプチドから選択される少なくとも１種を含む。

１つの実施形態において、上記消化液漏出防止材は、膵臓からの膵液の漏出を防止するために用いられる。

本発明の別の局面によれば、上記消化液漏出防止材を、消化液の漏出防止を必要とする消化器官に塗布することを含む、消化管からの消化液の漏出防止方法が提供される。

本発明のさらに別の局面によれば、自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルから構成され、コラーゲンシートに対する付着残存率が少なくとも４０％であり、３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である、消化液による消化からの器官保護材が提供される。

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、正の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む。

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、＋１～＋４の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む。

１つの実施形態において、２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度が、３．０Ｐａ・ｓ以上である。

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、下記のアミノ酸配列（Ａ）を含む自己組織化ペプチドを含む。

アミノ酸配列（Ａ）：$a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

（該アミノ酸配列中、a_1～a_4は、塩基性アミノ酸残基であり；b_1～b_6は、無電荷極性アミノ酸残基および／または疎水性アミノ酸残基であり、ただし、そのうちの少なくとも５つは、疎水性アミノ酸残基であり；c_1およびc_2は、酸性アミノ酸残基であり；ｄは、疎水性アミノ酸残基または無電荷極性アミノ酸残基である。）

１つの実施形態において、上記自己組織化ペプチドが、配列番号１～１３および１６～１８で示される自己組織化ペプチドから選択される少なくとも１種を含む。

１つの実施形態において、上記器官保護材は、膵液による消化から器官を保護するために用いられる。

本発明のさらに別の局面によれば、上記器官保護材を、保護対象の器官表面に塗布することを含む、消化液による消化からの器官の保護方法が提供される。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、コラーゲンシートに対する付着残存率が所定の値以上であり、かつ、膵液処理による分解率が所定の値以下である自己組織化ペプチドゲルを用いることにより、膵臓からの膵液漏出の防止の観点において良好な効果を発揮し得る材料が提供され得る。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]自己組織化ペプチドゲルの付着残存率を示すグラフである。

[図2]ラットの腹水中のアミラーゼ値を示すグラフである。

[図3]ラットの術後３日後の膵臓の切除部位の顕微鏡観察写真である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明の実施形態について説明するが、本発明は該実施形態には限定されない。

[0011] Ａ．用語の定義

（１）本明細書において、「自己組織化ペプチド」とは、水溶液中においてペプチド分子同士の相互作用を介して自発的に集合してナノメートルサイズ幅の繊維状集合体（以下、「ナノファイバー」）を形成し得るペプチドを意味する。ペプチド分子同士の相互作用は、特に限定されず、例えば、水素結合、イオン間相互作用、ファンデルワールス力等の静電的相互作用、疎水性相互作用等の非共有結合性の相互作用を含む。ナノファイバーの形成は、例えば電子顕微鏡観察によって確認することができる。

[0012] （２）本明細書において、「ゲル」とは、粘性的な性質と弾性的な性質とを併せ持つ粘弾性物質を意味する。１つの実施形態においては、２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度が３Ｐａ・ｓ以上の物質をゲルということができる。

[0013] （３）本明細書において、「自己組織化ペプチドゲル」とは、自己組織化ペプチドの自発的な集合によって形成されるナノファイバーが三次元網目構造を形成し、その内部に水分子を保持してゲル化したものを意味する。

[0014] （４）本明細書において、「親水性アミノ酸」は、アルギニン（Ａｒｇ／Ｒ）、リシン（Ｌｙｓ／Ｋ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ／Ｈ）等の塩基性アミノ酸、アスパラギン酸（Ａｓｐ／Ｄ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ／Ｅ）等の酸性アミノ酸、チロシン（Ｔｙｒ／Ｙ）、セリン（Ｓｅｒ／Ｓ）、トレオニン（Ｔｈｒ／Ｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ／Ｎ）、グルタミン（Ｇｌｎ／Ｑ）、システイン（Ｃｙｓ／Ｃ）等の無電荷極性アミノ酸を含む。上記括弧内のアルファベットはそれぞれ、アミノ酸の三文字表記および一文字表記である。

[0015] （５）本明細書において、「疎水性アミノ酸」は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、メチオニン（Ｍｅｔ／Ｍ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）、トリプトファン（Ｔｒｐ／Ｗ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、プロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）等の非極性アミノ酸を含む。上記括弧内のアルファベットはそれぞれ、アミノ酸の三文字表記および一文字表記である。

[0016] Ｂ．消化液漏出防止材

本発明の実施形態による消化液漏出防止材は、自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルから構成され、コラーゲンシートに対する付着残存率が４０％以上であり、３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である。該消化液漏出防止材によれば、消化液で大きく消化（分解）されることなく、消化器官の縫合部および／または閉鎖部を覆うように安定して付着できることから、消化器官からの消化液の漏出を好適に防止することができる。また、付着箇所において細胞増殖を促進することにより、漏

出部（縫合部および／または閉鎖部）の治癒を促進し得る。なお、本明細書において、消化液の漏出の防止は、消化液の漏出の予防を含む概念である。

[0017] 上記消化器官としては、例えば、胃、十二指腸、小腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓等が挙げられる。１つの実施形態においては、膵臓からの膵液の漏出および／または胆嚢（胆管）からの胆汁の漏出が防止され得る。

[0018] 上記消化液漏出防止材のコラーゲンシートに対する付着残存率は、代表的には４０％以上であり、好ましくは４５％以上であり、より好ましくは５０％以上である。付着残存率の上限は、特に制限されないが、例えば８０％、また例えば７０％とすることができる。付着残存率が上記範囲であれば、消化器官の縫合部および／または閉鎖部を覆うように安定して付着し続けることができる。付着残存率は、実施例に記載の方法で測定することができる。また、付着残存率は、例えば、生理的ｐＨ（ｐＨ＝７．４）において正の電荷を有する自己組織化ペプチドを用いること、ペプチド濃度を増大させること、粘度を増大させること等により向上させることができる。

[0019] 上記消化液漏出防止材の３７℃、７日間の膵液処理（膵液への曝露）による分解率は、代表的には３５％以下であり、好ましくは３０％以下であり、より好ましくは１５％以下であり、さらに好ましくは０％～１０％である。膵液処理による分解率が上記範囲であれば、漏出を防止すべき消化液によって大きく分解されることなく、消化器官の表面に安定して付着し続けることができる。ここで、膵液処理による分解率は、実施例に記載するように、模擬膵液（例えば、１ｇ中、日局パンクレアチン１ｇを含む消化酵素剤の１ｍｇ／ｍＬ水溶液）を用いて測定することができる。ペプチドは、通常、ペプチダーゼを含む膵液によって分解されるが、自己組織化したペプチド集合体（具体的には、自己組織化ペプチドゲル）は、膵液によって分解され難いことから、消化液漏出防止材として好適に機能し得る。

[0020] 上記消化液漏出防止材の粘度は、例えば、３．０Ｐａ・ｓ以上、好ましくは９．０Ｐａ・ｓ以上、より好ましくは１５．０Ｐａ・ｓ以上、さらに好ましくは２５．０Ｐａ・ｓ以上、さらにより好ましくは３５．０Ｐａ・ｓ以上

であり得る。また、消化液漏出防止材の粘度は、例えば１０００Ｐａ・ｓ以下、また例えば１００Ｐａ・ｓ以下であり得る。なお、当該濃度は、２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度である。

[0021] 上記消化液漏出防止材のｐＨは、好ましくは自己組織化ペプチドゲルを構成する自己組織化ペプチドが生理的ｐＨでの電荷を維持できるｐＨである。消化液漏出防止材のｐＨは、例えば５．０～９．０、好ましくは５．５～８．０、より好ましくは５．５～７．５であり得る。

[0022] 上記消化液漏出防止材は、上記のとおり、自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルで構成されている。自己組織化ペプチドゲルは、目的に応じて、薬学的に許容可能な添加成分をさらに含むことができる。

[0023] Ｂ－１．自己組織化ペプチド

上記自己組織化ペプチドとしては、生理的ｐＨ（ｐＨ＝７．４）において正の電荷を有する自己組織化ペプチドが好ましく用いられ得る。具体的には、生理的ｐＨにおいて、１分子あたり、例えば＋１～＋４、好ましくは＋１～＋３、より好ましくは＋２または＋３、さらに好ましくは＋２の電荷を有する自己組織化ペプチドが用いられ得る。このような自己組織化ペプチドは、ナノファイバーおよびゲルを好適に形成することができる。また、このような自己組織化ペプチドによって形成された自己組織化ペプチドゲルは、撹拌、振動、せん断力の付与等の物理的刺激によって流動性が増大し、物理的刺激の停止によって流動性が減少する、可逆的な自己組織化能を発揮し得る。よって、注射器やカテーテル等の細長い器具を用いて投与する際の負荷が低減される利点がある。さらに、正の電荷を有する自己組織化ペプチドを用いて形成された自己組織化ペプチドゲルは消化器官等の器官や粘膜の表面における滞留性に優れ得る。このような効果が奏される理由としては、本発明を制限するものではないが、正の電荷を有する自己組織化ペプチドを用いて形成された自己組織化ペプチドゲルは全体として正に帯電し、負に帯電している細胞表面との間で静電的相互作用が生じる結果、両者の密着力が向上し

得ることが推測される。

[0024] 一方、生理的ｐＨにおいて電荷を有さない自己組織化ペプチドまたは負の電荷を有する自己組織化ペプチドによって形成された自己組織化ペプチドゲル（結果として、全体として帯電していないか、または、負に帯電している自己組織化ペプチドゲル）によれば、負に帯電している細胞表面との間に静電的引力が得られないことから、消化器官等の器官や粘膜の表面における滞留性が不十分となるおそれがある。

[0025] また、生理的ｐＨにおいて電荷を有さない自己組織化ペプチドは、代表的には、不可逆的な自己組織化能を有し、ペプチド溶液のｐＨの変化または無機塩に反応することで、ナノファイバーの形成を開始してゲル化する。よって、このような自己組織化ペプチドは、溶液の状態で消化器官の縫合部および／または閉鎖部に投与された後にゲル化が進行することから、ゲル化までの間は投与箇所の表面に沿うように広がる結果、十分な厚みのゲルを速やかに形成するのが困難な場合がある。

[0026] 上記自己組織化ペプチドの電荷は、該ペプチド分子に含まれるアミノ酸残基の電荷の総和を意味する。生理的ｐＨにおける該電荷は、例えば、ＰＲＯＴＥＩＮ　ＣＡＬＣＵＬＡＴＯＲ　ｖ３．４のウェブサイト（ｈｔｔｐ：／／ｐｒｏｔｃａｌｃ．ｓｏｕｒｃｅｆｏｒｇｅ．ｎｅｔ／）上で利用可能なプログラムを用いて算出され得る。

[0027] 上記自己組織化ペプチドを構成するアミノ酸残基数は、例えば９以上、好ましくは１０～４０、より好ましくは１０～３２、さらに好ましくは１２～３２である。ペプチドのＮ末端アミノ基および／またはＣ末端カルボキシル基は、適宜、アセチル基、アミド基等の保護基によって保護されていてもよい。

[0028] 上記自己組織化ペプチドとしては、例えば、奇数位（または偶数位）のアミノ酸残基が交互に配置された酸性アミノ酸残基および塩基性アミノ酸残基であって、当該酸性アミノ酸残基の任意の１つ～４つ、好ましくは２つ～３つのアミノ酸残基が無電荷極性アミノ酸残基または疎水性アミノ酸残基に置

換されており、偶数位（または奇数位）のアミノ酸残基が全て疎水性アミノ酸残基である、ペプチドが用いられ得る。このようなペプチドは、水溶液中において、疎水性アミノ酸残基のみが配置される疎水性面と親水性アミノ酸残基を含む親水性面とからなるβシートを形成し、２つのβシートが疎水性面を内側にして重なった状態で伸長する結果、ナノファイバーが形成され得る。該ナノファイバーは、親水性面同士の相互作用によってさらに集合し、ネットワーク構造を形成することによってゲル化し得る。なお、βシート構造の形成の確認は、例えば、円二色測定法によってモル楕円率を測定し、２１６ｎｍのモル楕円率が負の値になることを確認することにより行われ得る。また、ＦＴ－ＩＲの分析を用いて、１６２０ｃｍ$^{-1}$付近に現れるβシートによるピークや、１６９０ｃｍ$^{-1}$付近に現れる逆平行βシートによるピークを検出することによっても確認できる。

[0029] 上記自己組織化ペプチドとしては、下記のアミノ酸配列（Ａ）を含むペプチドが例示できる。自己組織化ペプチドは、下記アミノ酸配列（Ａ）からなるペプチドであってもよく、本発明の効果が得られる限りにおいてそのＮ末端および／またはＣ末端にそれぞれ数個、例えば１つ～５つの任意のアミノ酸残基が付加されたペプチドであってもよい。また、必要に応じて、ペプチドのＮ末端アミノ基がアセチル化されていてもよく、Ｃ末端カルボキシル基がアミド化されていてもよい。

アミノ酸配列（Ａ）：$a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

（該アミノ酸配列中、a_1～a_4は、塩基性アミノ酸残基であり；b_1～b_6は、無電荷極性アミノ酸残基および／または疎水性アミノ酸残基であり、ただし、そのうちの少なくとも５つは、疎水性アミノ酸残基であり；c_1およびc_2は、酸性アミノ酸残基であり；ｄは、疎水性アミノ酸残基または無電荷極性アミノ酸残基である。）

[0030] １つの実施形態において、上記アミノ酸配列中、b_1～b_6はすべて、疎水性アミノ酸残基である。b_1～b_6はそれぞれ独立して、アラニン残基、バリン残基、ロイシン残基、またはイソロイシン残基であり得、好ましくはアラ

ニン残基またはロイシン残基であり、より好ましくはb_1～b_6がすべてロイシン残基であるか、あるいは、５つがロイシン残基であり、１つがアラニン残基である。

[0031] １つの実施形態において、上記アミノ酸配列中、ｄは、アラニン残基、ロイシン残基、アスパラギン残基、セリン残基またはグルタミン残基である。

[0032] １つの実施形態において、上記アミノ酸配列中、a_1～a_4はすべてアルギニンまたはリシンであり、好ましくはアルギニンである。

[0033] １つの実施形態において、上記アミノ酸配列中、c_1およびc_2はすべてアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、好ましくはアスパラギン酸である。

[0034] 本発明で用いられ得る自己組織化ペプチドは、上記アミノ酸配列（Ａ）を含むペプチドに限定されない。例えば、ＷＯ２００７／０００９７９に記載のペプチドを適用することができる。

[0035] 上記自己組織化ペプチドの具体例としては、例えば、配列番号１～１３および１６～１８のペプチドが挙げられる。なかでも、配列番号１～４のペプチドがより好ましい。本発明の効果が得られる範囲において、自己組織化ペプチドは、一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0036]

[表1]

アミノ酸配列	ｐＨ7.4での電荷	配列番号
n－RLDLRLALRLDLR－c	＋2	1
n－RLDLRLSLRLDLR－c	＋2	2
n－RLALRLDLRLDLR－c	＋2	3
n－KRLDLNLRLDLRK－c	+3	4
n－RLDLRLLLRLDLR－c	＋2	5
n－RADLRLALRLDLR－c	＋2	6
n－RLDLRLALRLDAR－c	＋2	7
n－RADLRLLLRLDLR－c	＋2	8
n－RADLRLLLRLDAR－c	＋2	9
n－RLDLRALLRLDLR－c	+2	１０
n－RLDLRLLARLDLR－c	＋2	１１
n－RLNLRLDLRLNL－c	＋2	１２
n－RAQARAQARAQARAQA－c	+4	１３
n－RASARASARASARASA－c	+4	１６
n－RASARASARASARADA－c	+3	１７
n－RASARADARADARADA－c	＋1	１８

[0037] 上記消化液漏出防止材（自己組織化ペプチドゲル）における自己組織化ペプチドの配合割合は、所望の付着残存率、膵液処理後の分解率等に応じて適切に設定され得る。該配合割合は、例えば０．３ｗ／ｗ％～６．０ｗ／ｗ％、好ましくは０．５ｗ／ｗ％～５．０ｗ／ｗ％、より好ましくは０．６ｗ／ｗ％～４．０ｗ／ｗ％、さらに好ましくは０．８ｗ／ｗ％～３．０ｗ／ｗ％、さらにより好ましくは１．０ｗ／ｗ％～２．０ｗ／ｗ％であり得る。

[0038] 自己組織化ペプチドは、液相合成法、固相合成法、分子生物学的手法等の任意の適切な方法によって調製され得る。自己組織化ペプチドは、製法に起

因して塩の形態であり得るが、塩の形態の自己組織化ペプチドを用いた消化液漏出防止材もまた、本発明の実施形態に含まれる。

[0039] Ｂ－２．水

水としては、蒸留水、脱イオン水、純水等が挙げられる。水は、後述する添加成分とともに、生理食塩水、緩衝食塩水（ＰＢＳ等）、リン酸緩衝液、等張水性緩衝液等の水性媒体を構成し得る。

[0040] 上記消化液漏出防止材（自己組織化ペプチドゲル）における水の配合割合は、例えば８０重量％以上、好ましくは８５重量％以上、より好ましくは９０重量％以上である。

[0041] Ｂ－３．添加成分

薬学的に許容可能な添加物としては、目的等に応じて、任意の適切な添加物が当業者によって選択され得る。具体例としては、ｐＨ調整剤、等張化剤、薬剤、防腐剤、賦形剤、安定化剤、充填剤、溶解剤等が挙げられる。添加物は、一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0042] ｐＨ調整剤としては、例えば、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、コハク酸、コハク酸一ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、ヒスチジン、リシン等が挙げられる。

[0043] 等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール、デキストラン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、グルコース、フラクトース、ラクトース、キシロース、マンノース、マルトース、スクロース、トレハロース、ラフィノース等が挙げられる。

[0044] 薬剤としては、本発明の効果が得られる限りにおいて、任意の適切な薬剤を用いることができる。薬剤の具体例としては、抗炎症剤、プロテアーゼ阻害剤（例えば、ガベキサートメシル酸塩）、ステロイド剤、抗生物質等が挙げられる。

[0045] Ｂ－４．消化液漏出防止材の製造方法

上記消化液漏出防止材は、任意の適切な製造方法によって製造され得る。

例えば、自己組織化ペプチドと水と、任意の添加物とを混合することによって消化液漏出防止材が得られ得る。必要に応じて、混合前の各成分または混合物を滅菌してもよい。混合方法および滅菌方法としてはそれぞれ、当該技術分野において適用され得る任意の適切な方法が用いられ得る。上記消化液漏出防止材を構成する自己組織化ペプチドゲルは、高温状態でも安定であることから、高圧蒸気滅菌を行うこともできる。

[0046] Ｃ．消化液の漏出防止方法

本発明の別の局面によれば、消化液の漏出防止方法が提供される。本発明の実施形態の消化液の漏出防止方法は、Ｂ項に記載の消化液漏出防止材を、消化液の漏出防止を必要とする消化器官に塗布することを含む。

[0047] 塗布方法としては、例えば、消化液が漏出し得る箇所（縫合不全箇所、穿孔、切断面等）を覆うまたは塞ぐように、消化液漏出防止材を消化器官表面に塗布することが挙げられる。１つの実施形態において、消化液漏出防止材は、シリンジ、ニードル、ピペット、カテーテル、チューブ等の管状の器具を用いて、目的の箇所に吐出され、必要に応じてヘラ、綿棒等で塗り広げられる。また例えば、スプレーを用いて、噴霧による塗布を行ってもよい。上述の通り、消化液漏出防止材は、せん断力の付与等の物理的刺激によって流動性が増大し、物理的刺激の停止によって元の流動性に戻ることができる。よって、上記管状の器具を用いた場合、消化液漏出防止材の流動性を増加させることによって小さい押圧力で容易に吐出できる一方で、吐出後は速やかに元の流動性に回帰させることによって消化液漏出防止材を消化器官の表面に安定的に付着させ得る。

[0048] 塗布量は、本発明の効果が得られる限りにおいて、任意の適切な量であり得る。塗布量は、例えば塗布厚みが０．０１ｍｍ以上３ｃｍ未満、好ましくは０．０５ｍｍ以上１ｃｍ未満となる量であり得る。

[0049] 消化液の漏出防止を必要とする消化器官としては、例えば、胃、十二指腸、小腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓等が挙げられる。なかでも、上記消化液漏出防止材および消化液の漏出防止方法は、十二指腸、胆嚢、膵臓に好ましく

適用され得、膵液瘻および／または胆汁瘻の防止に有効である。なお、上記消化器官は、好ましくはヒトまたは非ヒト動物（例えば、非ヒト霊長動物、イヌ、ネコ、ラット、ウシ、ブタ、ヒツジ等）の消化器官である。

[0050] Ｄ．器官保護材

本発明の別の局面によれば、器官保護材が提供される。本発明の実施形態の器官保護材は、自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルから構成され、コラーゲンシートに対する付着残存率が４０％以上であり、３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である。該器官保護材によれば、消化液の漏出が生じた場合であっても、周辺の器官が消化液で大きく消化（分解）されることを防止することができる。

[0051] 保護対象の器官は、腹腔内に存在する器官（臓器）であり、例えば、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓等の内臓および血管等の循環器官が挙げられる。

[0052] 上記器官保護材のコラーゲンシートに対する付着残存率は、代表的には４０％以上であり、好ましくは４５％以上であり、より好ましくは５０％以上である。付着残存率の上限は、特に制限されないが、例えば８０％、また例えば７０％とすることができる。付着残存率が上記範囲であれば、保護対象の器官表面に安定して付着し続けることができる。付着残存率は、実施例に記載の方法で測定することができる。また、付着残存率は、例えば、生理的ｐＨ（ｐＨ＝７．４）において正の電荷を有するペプチドを用いること、ペプチド濃度を増大させること、粘度を増大させること等により向上させることができる。

[0053] 上記器官保護材の３７℃、７日間の膵液処理による分解率は、代表的には３５％以下であり、好ましくは３０％以下であり、より好ましくは１５％以下であり、さらに好ましくは０％～１０％である。膵液処理による分解率が上記範囲であれば、消化液によって大きく分解されることなく、保護対象の器官が消化液と接触することを防止することができる。ここで、膵液処理による分解率は、実施例に記載するように、模擬膵液（例えば、１ｇ中、日局

パンクレアチン１ｇを含む消化酵素剤の１ｍｇ／ｍＬ水溶液）を用いて測定することができる。ペプチドは、通常、ペプチダーゼを含む膵液によって分解されるが、自己組織化したペプチド集合体（具体的には、自己組織化ペプチドゲル）は、膵液によって分解され難いことから、器官保護材として好適に機能し得る。

[0054] 上記器官保護材の粘度は、例えば、３．０Ｐａ・ｓ以上、好ましくは９．０Ｐａ・ｓ以上、より好ましくは１５．０Ｐａ・ｓ以上、さらに好ましくは２５．０Ｐａ・ｓ以上、さらにより好ましくは３５．０Ｐａ・ｓ以上であり得る。また、器官保護材の粘度は、例えば１０００Ｐａ・ｓ以下、また例えば１００Ｐａ・ｓ以下であり得る。なお、当該濃度は、２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度である。

[0055] 上記器官保護材のｐＨは、好ましくは自己組織化ペプチドゲルを構成する自己組織化ペプチドが生理的ｐＨでの電荷を維持できるｐＨである。器官保護材のｐＨは、例えば５．０～９．０、好ましくは５．５～８．０、より好ましくは５．５～７．５であり得る。

[0056] 上記器官保護材は、上記のとおり、自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルで構成されている。自己組織化ペプチドゲルは、目的に応じて、薬学的に許容可能な添加成分をさらに含むことができる。自己組織化ペプチドゲルとしては、Ｂ項に記載の消化液漏出防止剤を構成する自己組織化ペプチドゲルと同様の自己組織化ペプチドゲルが用いられ得る。

[0057] Ｅ．器官の保護方法

本発明の別の局面によれば、消化液による消化から器官を保護する方法が提供される。本発明の実施形態の器官の保護方法は、Ｄ項に記載の器官保護材を、保護対象の器官表面に塗布することを含む。

[0058] 塗布方法としては、例えば、保護対象の器官表面の少なくとも一部を覆うように、器官保護材を器官表面に塗布することが挙げられる。１つの実施形態において、器官保護材は、シリンジ、ニードル、ピペット、カテーテル、チューブ等の管状の器具を用いて、目的の箇所に吐出され、必要に応じてへ

ラ、綿棒等で塗り広げられる。また例えば、スプレーを用いて、噴霧による塗布を行ってもよい。上述の通り、器官保護材は、せん断力の付与等の物理的刺激によって流動性が増大し、物理的刺激の停止によって元の流動性に戻ることができる。よって、上記管状の器具を用いた場合、器官保護材の流動性を増加させることによって小さい押圧力で容易に吐出できる一方で、吐出後は速やかに元の流動性に回帰させることによって器官保護材を器官表面に安定的に付着させ得る。

[0059] 塗布量は、本発明の効果が得られる限りにおいて、任意の適切な量であり得る。塗布量は、例えば塗布厚みが０．０１ｍｍ以上３ｃｍ未満、好ましくは０．０５ｍｍ以上１ｃｍ未満となる量であり得る。

[0060] 消化液による消化からの保護を必要とする器官としては、例えば、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓等の内臓および血管等の循環器官が挙げられる。なお、上記器官は、好ましくはヒトまたは非ヒト動物（例えば、非ヒト霊長動物、イヌ、ネコ、ラット、ウシ、ブタ、ヒツジ等）の器官である。

実施例

[0061] 以下、実施例によって本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

[0062] ≪粘度≫

粘度測定装置である回転粘度計（東機産業社製、製品名「ＴＶＥ－２０ＬＴ」）を用いて、試料の粘度（Ｐａ・ｓ）を測定した。具体的には、以下のとおりである。まず、試料約０．２ｇをサンプルカップに秤量し、それを粘度計本体に取り付け、２５±０．２℃に調温された水を１５分以上循環させた。その後、測定レンジＭでコーンローター（東機産業社製、３°×Ｒ９．７）を０．５ｒｐｍ回転させ、回転開始から約１５、２０、２５分後画面に表示された粘度の平均を粘度とした。

≪膵液処理による分解率≫

１．５ｍＬチューブに入れた０．１ｇの試料（ゲル）上に、３７℃で７日

間、模擬膵液（丸石製薬社製、製品名：パンクレアチン原末「マルイシ」（１ｇ中に日局パンクレアチンを１ｇ含む消化酵素剤）の１ｍｇ／ｍＬ水溶液）またはＰＢＳを２００μＬ静置した。静置後のチューブに、トリフルオロ酢酸（和光純薬工業社製、ペプチド合成用）を１ｍＬ加え、良く混合した。混合物に対してさらに１４ｍＬのトリフルオロ酢酸を加え、２５ｍＬまで蒸留水でメスアップしたものをＨＰＬＣ測定用試料とした。該ＨＰＣＬ測定用試料を下記条件のＨＰＬＣ測定に供し、下記の式に基づいて膵液処理後の分解率を求めた。なお、調製に用いる蒸留水を試料溶液と同条件でＨＰＬＣ測定し、それぞれのクロマトグラムから差し引くことでベースライン補正を行った。

膵液処理による分解率（％）＝（ＰＢＳ浸漬試料における自己組織化ペプチドのピーク面積－模擬膵液浸漬試料における自己組織化ペプチドのピーク面積）÷ＰＢＳ浸漬試料における自己組織化ペプチドのピーク面積×１００

＜ＨＰＬＣ測定条件＞

・装置１（自己組織化ペプチドゲル１～４の分析に使用）：Ｗａｔｅｒｓ社製 Ｍ５１５ Ｐｕｍｐ、Ｉｎ－Ｌｉｎｅ Ｄｅｇａｓｓｅｒ ＡＦ、７１７ Ａｕｔｏｓａｍｐｌｅｒ、９９６ Ｐｈｏｔｏｄｉｏｄｅ Ａｒｒａｙ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ、２４１０ Ｒｅｆｒａｃｔｉｖｅ Ｉｎｄｅｘ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ、カラムヒーター

・装置２（自己組織化ペプチドゲル５～７の分析に使用）：Ｗａｔｅｒｓ社製 Ｗａｔｅｒｓ ｅ２６９５ Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎｓ Ｍｏｄｕｌｅ、Ｗａｔｅｒｓ ２９９８ Ｐｈｏｔｏｄｉｏｄｅ Ａｒｒａｙ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ、Ｗａｔｅｒｓ ＳＭＨ Ｃｏｌｕｍｎ Ｈｅａｔｅｒ、Ｅｍｐｏｗｅｒ ３ Ｆｅａｔｕｒｅ Ｒｅｌｅａｓｅ ３ Ｈｏｔｆｉｘ １、カラムヒーター：ＪＡＳＣＯ ８６０－ＣＯ

・カラム：ＹＭＣ社 ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ３ｍｍ×２５０ｍｍ、φ３μｍ

・カラムヒーター設定温度：６７℃

・検出波長：２０５ｎｍ

・分析時間：６０分（自己組織化ペプチドゲル３および５～７）または１１０分（自己組織化ペプチドゲル１、２および４）

・移動相：Ａ液　蒸留水６００ｍＬ、アセトニトリル２００ｍＬ、トリフルオロ酢酸０．８ｍＬ

Ｂ液　蒸留水２５０ｍＬ、アセトニトリル２５０ｍＬ、トリフルオロ酢酸０．５ｍＬ

[表2]

移動相の組成

時間[min]	Ａ液[%]	Ｂ液[%]
0.0	95	5
15.00	95	5
30.00	75	25
40.00	75	25
50.00	0	100
60.00	0	100
61.00	95	5

[表3]

移動相の組成

時間[min]	Ａ液[%]	Ｂ液[%]
0.0	100	0
75.00	60	40
105.00	0	100
110.00	0	100
110.01	100	0

・流量：０．４ｍＬ／分

・注入量：６０μＬ

≪付着残存率≫

コラーゲンシート（ニッピコラーゲン工業株式会社製、製品番号「４０３２２２３」）をトレパン（８ｍｍ）でくり抜き、生理食塩水中に３０分以上浸漬した。生理食塩水から取出し、軽く水を切ったコラーゲンシート上に、１０μＬの試料（自己組織化ペプチドゲル）を塗布し、塗布後のコラーゲンシートの重量（Ａ）を測定した。次いで、コラーゲンシートの試料を塗布した面と反対の面を、製品名「パンクレアチンマルイシ」を０．１％含む生理食塩水で軽く濡らし、試料塗布面が上面となるように６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ社製、製品名「セルカルチャー　６ウェル　マルチウェルプレート」）に貼り付けた。このプレートをプレート遠心機（久保田商事株式会社製、製品名「ＰｌａｔｅＳｐｉｎ」）で８００ｒｐｍ、２０秒の条件で遠心した。遠心後、コラーゲンシートをプレートから剥がし、その重量（Ｂ）を測定し、下記式に基づいて算出される付着残存率を求めた。なお、各試料に関して、Ｎ＝８で上記測定および付着残存率の算出を行い、その平均値を各試料の付着残存率とした。

付着残存率（％）＝（Ｂ）／（Ａ）×１００

[0063] ［調製例１　自己組織化ペプチドゲル１］

１．５ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１：Ａｃ－ＲＬＤＬＲＬＡＬＲＬＤＬＲ－ＣＯＮＨ$_2$）、等張化剤、ｐＨ調整剤および水を含む、高圧蒸気滅菌済自己組織化ペプチドゲル（ｐＨ５．９）を自己組織化ペプチドゲル１として用いた。自己組織化ペプチドゲル１の膵液処理後の分解率は８．８％、粘度は３５Ｐａ・ｓ以上（測定レンジ以上）であった。また、付着残存率は、図１に示す通り、５４．４％であった。

[0064] ［調製例２　自己組織化ペプチドゲル２］

１．５ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１４：Ａｃ－ＳＡＥＡＳＡＥＡＳＡＥＡＫＡＥＡ－ＣＯＮＨ$_2$）、等張化剤、ｐＨ調整剤および水を混合して自己組織化ペプチドゲル２（ｐＨ５．８）を得た。自己組織化ペプチ

ドゲル２の膵液処理後の分解率は１０％以下であった。また、付着残存率は、図１に示す通り、３３．４％であった。

[0065] ［調製例３　自己組織化ペプチドゲル３］

１．５ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１５：Ａｃ－ＲＡＤＡＲＡＤＡＲＡＤＡＲＡＤＡ－ＣＯＮＨ$_2$）および水を含む、自己組織化ペプチドゲル（ｐＨ２．２）を自己組織化ペプチドゲル３として用いた。自己組織化ペプチドゲル３の膵液処理後の分解率は１０％以下、粘度は１１．０Ｐａ・ｓであった。また、付着残存率は、図１に示す通り、３６．５％であった。

[0066] ［調製例４　自己組織化ペプチドゲル４］

０．８ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１：Ａｃ－ＲＬＤＬＲＬＡＬＲＬＤＬＲ－ＣＯＮＨ$_2$）、等張化剤、ｐＨ調整剤および水を混合して自己組織化ペプチドゲル４（ｐＨ６．０）を得た。自己組織化ペプチドゲル４の膵液処理後の分解率は２８％、粘度は１１．２Ｐａ・ｓであった。また、付着残存率は、図１に示す通り、４５．９％であった。

[0067] ［調製例５　自己組織化ペプチドゲル５］

１．５ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１６：Ａｃ－ＲＡＳＡＲＡＳＡＲＡＳＡ－ＣＯＮＨ$_2$）、等張化剤、ｐＨ調整剤および水を混合して自己組織化ペプチドゲル５（ｐＨ６．８）を得た。自己組織化ペプチドゲル５の膵液処理後の分解率は３０．４％であった。また、付着残存率は、図１に示す通り、５７．７％であった。

[0068] ［調製例６　自己組織化ペプチドゲル６］

１．５ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１７：Ａｃ－ＲＡＳＡＲＡＳＡＲＡＤＡ－ＣＯＮＨ$_2$）、等張化剤、ｐＨ調整剤および水を混合して自己組織化ペプチドゲル６（ｐＨ６．２）を得た。自己組織化ペプチドゲル６の膵液処理後の分解率は５．７％であった。また、付着残存率は、図１に示す通り、７０．６％であった。

[0069] ［調製例７　自己組織化ペプチドゲル７］

１．５ｗ／ｗ％の自己組織化ペプチド（配列番号１８：Ａｃ－ＲＡＳＡＲ

ＡＤＡＲＡＤＡＲＡＤＡ－ＣＯＮＨ$_2$）、等張化剤、ｐＨ調整剤および水を混合して自己組織化ペプチドゲル７（ｐＨ７．７）を得た。自己組織化ペプチドゲル７の膵液処理後の分解率は２．１％であった。また、付着残存率は、図１に示す通り、５９．０％であった。

[0070] ［試験例１］

ＳＤラット（８週齢）を深麻酔で開腹し、膵臓を一部切除した。切除面を覆うように自己組織化ペプチドゲル１または自己組織化ペプチドゲル３を厚み０．１ｍｍ以上になるように塗布し、閉腹した。また、切除面に何も塗布せずに閉腹したものをコントロールとした。術後３日後に、再度開腹して腹水を回収し、安楽死させた（Ｎ＝９）。その後、腹水中のアミラーゼ値（Ａｍｙ）を測定した。結果を図２に示す（平均値±ＳＤ）。また、術後３日後の膵臓の切除部位の顕微鏡観察写真を図３に示す。

[0071] 図２から分かるように、コラーゲンシートに対する付着残存率が所定の値以上であり、かつ、膵液処理による分解率が所定の値以下である自己組織化ペプチドゲル１は、自己組織化ペプチドゲル３よりも好適に膵液の漏出を防止することができる。

[0072] また、図３に示されるとおり、自己組織化ペプチドゲル３を塗布した膵臓表面には、自己組織化ペプチドゲル１を塗布した膵臓表面に比べて、残存する自己組織化ペプチドゲルの量が顕著に少ない。このことから、自己組織化ペプチドゲルの消化器官への付着残存率の差に起因して消化液漏出防止効果の差が生じたことがわかる。また、図１を考慮すると、自己組織化ペプチドの電荷に起因して、器官表面との密着力に差が生じることが示唆される。

産業上の利用可能性

[0073] 本発明の消化液漏出防止材および器官保護材は、医療分野で好適に用いられ得る。

請求の範囲

[請求項1] 自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルから構成され、

コラーゲンシートに対する付着残存率が少なくとも４０％であり、

３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である、消化液漏出防止材。

[請求項2] 前記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、正の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む、請求項１に記載の消化液漏出防止材。

[請求項3] 前記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、＋１～＋４の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む、請求項２に記載の消化液漏出防止材。

[請求項4] ２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度が、３．０Ｐａ・ｓ以上である、請求項１から３のいずれかに記載の消化液漏出防止剤。

[請求項5] 前記自己組織化ペプチドが、下記のアミノ酸配列（Ａ）を含む自己組織化ペプチドを含む、請求項１から４のいずれかにに記載の消化液漏出防止材。

アミノ酸配列（Ａ）：$a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

（該アミノ酸配列中、a_1～a_4は、塩基性アミノ酸残基であり；b_1～b_6は、無電荷極性アミノ酸残基および／または疎水性アミノ酸残基であり、ただし、そのうちの少なくとも５つは、疎水性アミノ酸残基であり；c_1およびc_2は、酸性アミノ酸残基であり；ｄは、疎水性アミノ酸残基または無電荷極性アミノ酸残基である。）

[請求項6] 前記自己組織化ペプチドが、配列番号１～１３および１６～１８で示される自己組織化ペプチドから選択される少なくとも１種を含む、請求項１から５のいずれかにに記載の消化液漏出防止材。

[請求項7] 膵臓からの膵液の漏出を防止するための、請求項１から６のいずれかに記載の消化液漏出防止材。

[請求項8] 請求項１から７のいずれかに記載の消化液漏出防止材を、消化液の漏出防止を必要とする消化器官に塗布することを含む、消化器官からの消化液の漏出防止方法。

[請求項9] 自己組織化ペプチドと水とを含む自己組織化ペプチドゲルから構成され、

コラーゲンシートに対する付着残存率が少なくとも４０％であり、

３７℃、７日間の膵液処理による分解率が３５％以下である、消化液による消化からの器官保護材。

[請求項10] 前記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、正の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む、請求項９に記載の器官保護材。

[請求項11] 前記自己組織化ペプチドが、生理的ｐＨにおいて、＋１～＋４の電荷を有する自己組織化ペプチドを含む、請求項１０に記載の器官保護材。

[請求項12] ２５℃の温度条件下、０．５ｒｐｍの回転数で回転粘度計を用いて測定した粘度が、３．０Ｐａ・ｓ以上である、請求項９から１１のいずれかに記載の器官保護材。

[請求項13] 前記自己組織化ペプチドが、下記のアミノ酸配列（Ａ）を含む自己組織化ペプチドを含む、請求項９から１２のいずれかに記載の器官保護材。

アミノ酸配列（Ａ）：$a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

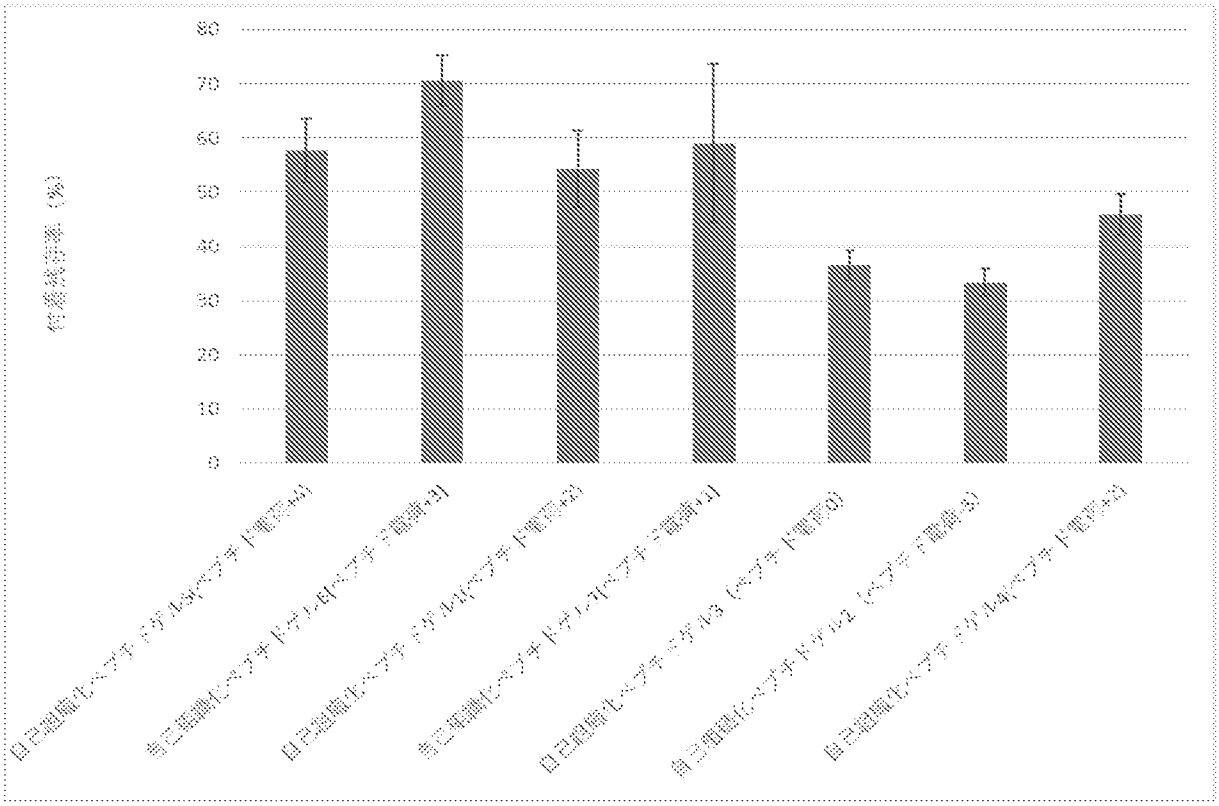
（該アミノ酸配列中、a_1～a_4は、塩基性アミノ酸残基であり；b_1～b_6は、無電荷極性アミノ酸残基および／または疎水性アミノ酸残基であり、ただし、そのうちの少なくとも５つは、疎水性アミノ酸残基であり；c_1およびc_2は、酸性アミノ酸残基であり；ｄは、疎水性アミノ酸残基または無電荷極性アミノ酸残基である。）

[請求項14] 前記自己組織化ペプチドが、配列番号１～１３および１６～１８で示される自己組織化ペプチドから選択される少なくとも１種を含む、請求項９から１３のいずれかに記載の器官保護材。

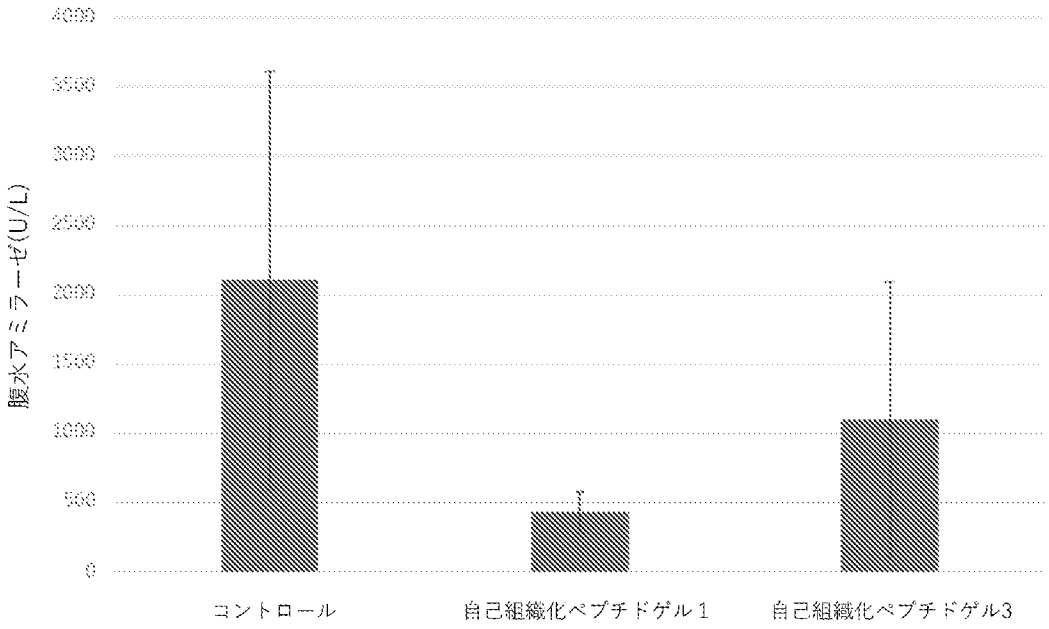
[請求項15] 膵液による消化から器官を保護するための、請求項９から１４のいずれかに記載の器官保護材。

[請求項16] 請求項９から１５のいずれかに記載の器官保護材を、保護対象の器官表面に塗布することを含む、消化液による消化からの器官の保護方法。

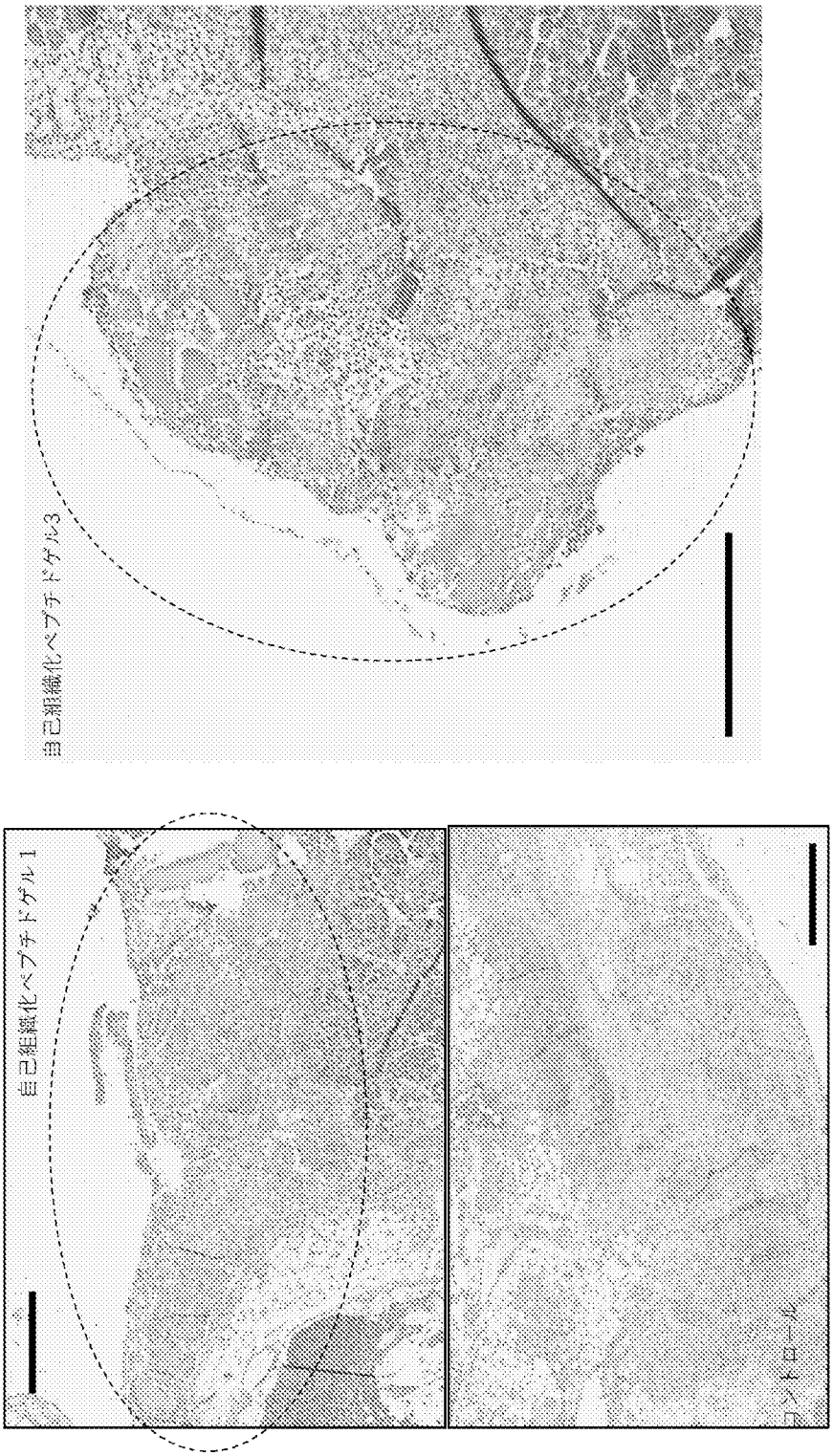
[図1]


80
70
60
50
40
30
20
10
0

[図2]


4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
腹水アミラーゼ(U/L)
コントロール
自己組織化ペプチドゲル１
自己組織化ペプチドゲル3

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/002081

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61L24/00(2006.01)i, C07K7/08(2006.01)i
FI: A61L24/00240, C07K7/08ZNA

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. A61L24/00, C07K7/08

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/002717 A1 (NAGOYA UNIVERSITY) 07 January 2016 (2016-01-07), claim 2, SEQ ID NO.: 1-8, 14, peptide	1-16
Y	WO 2017/098627 A1 (MENICON CO., LTD.) 15 June 2017 (2017-06-15), paragraph [0002], SEQ ID NO.: 2-4, peptide	1-16
Y	WO 2019/142886 A1 (MENICON CO., LTD.) 25 July 2019 (2019-07-25), paragraph [0002], SEQ ID NO.: 13, 14, peptide	1-16
Y	JP 2019-508175 A (3-D MATRIX, LTD.) 28 March 2019 (2019-03-28), claim 1, paragraphs [0005], [0009]	1-16

☐ 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
08 March 2021	30 March 2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/002081

WO 2016/002717 A1	07 January 2016	US 2017/0119825 A1 claim 2, SEQ ID NO.: 1-8, 14, peptide EP 3162374 A1 CN 106573019 A
WO 2017/098627 A1	15 June 2017	US 2018/0344861 A1 paragraph [0002], SEQ ID NO.: 2-4, peptide EP 3388089 A1 AU 2015416589 A1 CN 108367094 A KR 10-2018-0085014 A RU 2018124983 A HK 1257745 A1
WO 2019/142886 A1	25 July 2019	US 2021061858 A1 paragraph [0002], SEQ ID NO.: 13, 14, peptide EP 3741388 A1 CN 111615401 A
JP 2019-508175 A	28 March 2019	US 2020/0078489 A1 claim 1, paragraphs [0005], [0009] EP 3429646 A1 AU 2017235871 A1 CN 109152861 A BR 112018068838 A2 MX 2018011120 A CL 2018002644 A1

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/002081

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61L 24/00(2006.01)i; C07K 7/08(2006.01)i
FI: A61L24/00 240; C07K7/08 ZNA

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））

A61L24/00; C07K7/08

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)

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	WO 2016/002717 A1 (国立大学法人名古屋大学) 07.01.2016 (2016-01-07) 請求項2, 配列番号1-8, 14のペプチド	1-16
Y	WO 2017/098627 A1 (株式会社メニコン) 15.06.2017 (2017-06-15) 段落[0002], 配列番号2-4のペプチド	1-16
Y	WO 2019/142886 A1 (株式会社メニコン) 25.07.2019 (2019-07-25) 段落[0002], 配列番号13-14のペプチド	1-16
Y	JP 2019-508175 A (株式会社スリー・ディー・マトリックス) 28.03.2019 (2019-03-28) 請求項1, 段落[0005],[0009]	1-16

☐ 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
08.03.2021	30.03.2021

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）

梅田　隆志 4C 1785

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/002081

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
　☑ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
　☐ 紙形式又はイメージファイル形式

b. ☐ 国際出願とともに、ＰＣＴ規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表

c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
　☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(ＰＣＴ規則13の3.1(a))
　☐ 紙形式又はイメージファイル形式（ＰＣＴ規則13の3.1(b)及びＰＣＴ実施細則第713号）

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

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/JP2021/002081

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2016/002717 A1	07.01.2016	US 2017/0119825 A1 請求項2，配列番号1-8，14のペプチド EP 3162374 A1 CN 106573019 A	
WO 2017/098627 A1	15.06.2017	US 2018/0344861 A1 段落[0002]，配列番号2-4のペプチド EP 3388089 A1 AU 2015416589 A1 CN 108367094 A KR 10-2018-0085014 A RU 2018124983 A HK 1257745 A1	
WO 2019/142886 A1	25.07.2019	US 2021061858 A1 段落[0002]，配列番号13-14のペプチド EP 3741388 A1 CN 111615401 A	
JP 2019-508175 A	28.03.2019	US 2020/0078489 A1 請求項1，段落[0005]，[0009] EP 3429646 A1 AU 2017235871 A1 CN 109152861 A BR 112018068838 A2 MX 2018011120 A CL 2018002644 A1	