

(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
2018年2月15日(15.02.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/029762 A1

(51) 国際特許分類:

C07K 7/06 (2006.01) **C07K 7/08** (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) **C07K 14/78** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/073350

(22) 国際出願日: 2016年8月8日(08.08.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人: 国立大学法人九州工業大学 (KYUSHU INSTITUTE OF TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒8048550 福岡県北九州市戸畑区仙水町1-1 Fukuoka (JP). 株式会社E & Cヘルスケア (E&C HEALTH CARE INC.) [JP/JP]; 〒8900052 鹿児島県鹿児島市上之園町2-2 Kagoshima (JP).

(72) 発明者: 前田 衣織 (MAEDA Iori); 〒8208502 福岡県飯塚市川津680-4 国立大学法人九州工業大学内 Fukuoka (JP). 引間 知広 (HIKIMA Tomohiro); 〒8208502 福岡県飯塚市川津680-4 国立大学法人九州工業大学内 Fukuoka (JP). 野瀬 健 (NOSE Takeru); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡744 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 中前 富士男, 外 (NAKAMAE Fujio et al.); 〒8028691 福岡県北九州市小倉北区浅野2丁目13番23号 幹線ビル401号 中前国際特許商標事務所 Fukuoka (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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,

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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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))

(54) **Title:** TRANSDERMALLY ABSORBABLE MATERIAL, TRANSDERMALLY ABSORBABLE COSMETIC, AND TRANSDERMALLY ABSORBABLE DRUG

(54) 発明の名称: 経皮吸収素材、並びに、経皮吸収式化粧品、及び、経皮吸収式薬剤

(57) **Abstract:** Provided is a transdermally absorbable material comprising a first peptide having an amino acid sequence in which the sequence Phe-Pro-Gly-Val-Gly is repeated 2 to 10 times, or a second peptide obtained by the deletion, substitution or addition of at most 40% of the amino acids of the first peptide. Also provided are a transdermally absorbable cosmetic provided with the transdermally absorbable material, and a transdermally absorbable drug provided with the transdermally absorbable material.

(57) 要約: P h e - P r o - G l y - V a l - G l y の配列を2~10回繰り返したアミノ酸配列を有する第1のペプチド、又は、前記第1のペプチドに対して、40%以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第2のペプチドからなる経皮吸収素材、経皮吸収素材を備える経皮吸収式化粧品及び経皮吸収式薬剤を提供する。



WO 2018/029762 A1

明 細 書

発明の名称：

経皮吸収素材、並びに、経皮吸収式化粧品、及び、経皮吸収式薬剤

技術分野

[0001] 本発明は、特定のペプチドからなる経皮吸収素材と、それを含有する経皮吸収式化粧品及び経皮吸収式薬剤に関する。

背景技術

[0002] 皮膚から人体に浸透可能な素材（以下、「経皮吸収素材」とも言う）が、他の物質を包含できれば、化粧品素材や薬品素材を人体に送り込むことが可能となり、化粧品での利用が有用であり、薬品においても、経皮薬物送達システムへの利用が期待される。

ところで、動物組織を構成する蛋白質として、エラスチンが知られている。エラスチンは、細胞からトロポエラスチンという蛋白質として分泌された後、ミクロフィブリルの周囲や間隙に自己集合し、分子間が架橋されて不溶性の弾性繊維となる。これは、エラスチンが有する自己集合能、所謂、コアセルベーションによるものであり、エラスチンのアミノ酸配列を基盤としたペプチドは、コアセルベーションを備えるものと考えられる（特許文献1 参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2012-126713号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明者らは、コアセルベーションが物質の包含性に関連することを期待し、エラスチンのアミノ酸配列を基盤としたペプチドの経皮吸収素材としての利用可能性を検討した。

しかしながら、コアセルベーションにより、実際に物質を包含するか否かは

未知数である。更に、エラスチンのアミノ酸配列を基盤としたペプチドは、アミノ酸配列の繰り返し数が小さいと、コアセルベーションを発現しないことが知られており、逆に、アミノ酸配列の繰り返し数が大きいと、高分子となって、皮膚浸透性が低下することが考えられる。

また、エラスチンのアミノ酸配列を基としたペプチドにおいて、物質の包含性と共に、皮膚浸透性を備えるものを調査する試みはなされていなかった。本発明は、かかる事情に鑑みてなされたもので、エラスチンのアミノ酸配列を基としたペプチドからなり、皮膚浸透性及び物質の包含性を有する経皮吸収素材、並びに、それを備える経皮吸収式化粧品及び経皮吸収式薬剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 前記目的に沿う第1の発明に係る経皮吸収素材は、P h e - P r o - G l y - V a l - G l yの配列を2～10回繰り返したアミノ酸配列を有する第1のペプチド、又は、前記第1のペプチドに対して、40%以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第2のペプチドからなるものである。

第1、第2のペプチドは、皮膚浸透性と物質の包含性とを有することが検証された。

[0006] 前記目的に沿う第2の発明に係る経皮吸収式化粧品は、P h e - P r o - G l y - V a l - G l yの配列を2～10回繰り返したアミノ酸配列を有する第1のペプチド、又は、前記第1のペプチドに対して、40%以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第2のペプチドからなる経皮吸収素材を備える。

[0007] 前記目的に沿う第3の発明に係る経皮吸収式薬剤は、P h e - P r o - G l y - V a l - G l yの配列を2～10回繰り返したアミノ酸配列を有する第1のペプチド、又は、前記第1のペプチドに対して、40%以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第2のペプチドからなる経皮吸収素材を備える。

発明の効果

[0008] 第1の発明に係る経皮吸収素材は、第1、第2のペプチドが、皮膚浸透性と物質の包含性とを有することから、物質を皮膚から体内に浸透させるものとして、有効である。

また、このことから、第1の発明に係る経皮吸収素材を備える第2の発明に係る経皮吸収式化粧品、及び、同じく、第1の発明に係る経皮吸収素材を備える第3の発明に係る経皮吸収式薬剤は、有効成分を皮膚を介して体内に浸透させることが可能である。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]本発明の一実施例に係る経皮吸収素材の皮膚保湿性試験の実験結果を示すグラフである。

[図2]同経皮吸収素材の皮膚浸透性試験の実験結果を示すグラフである。

[図3]同経皮吸収素材の色素包含放出性試験の実験結果を示すグラフである。

[図4]同経皮吸収素材の色素包含放出性試験の実験結果を示すグラフである。

[図5]同経皮吸収素材の色素包含放出性試験の実験結果を示すグラフである。

[図6]同経皮吸収素材の色素包含放出性試験の実験結果を示すグラフである。

[図7] (A)、(B)はそれぞれ、FPGA及びFPAVAの繰り返しを有するペプチドのコアセルベーション試験の実験結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0010] 続いて、添付した図面を参照しつつ、本発明を具体化した実施例につき説明し、本発明の理解に供する。

本発明の一実施例に係る経皮吸収素材は、配列番号1の配列、即ち、P h e - P r o - G l y - V a l - G l y（以下、「FPGVG」として表現することもある）の配列を2～10回繰り返したアミノ酸配列を有する第1のペプチドからなる経皮吸収素材、もしくは、第1のペプチドに対して、40%以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第2のペプチドからなる経皮吸収素材である。

[0011] なお、「P h e」、「P r o」、「G l y」及び「V a l」はそれぞれ、フェニルアラニン、プロリン、グリシン及びバリンであり、アミノ酸の欠失と

は、アミノ酸が存在しないことを意味する。

例えば、第2のペプチドは、X1をトリプトファン、チロシン、バリン、イソロイシン又はシクロヘキシルアラニンとし、X2をアラニンとし、X3をフェニルアラニン、ロイシン又はイソロイシンとし、X4をアラニンとして、X1-Pro-X2-X3-X4の配列を2～10回繰り返したアミノ酸配列を有し、かつ、第1のペプチドに対して40%以下のアミノ酸が置換されたペプチドである。第2のペプチドの具体的として、Ile-Pro-Gly-Val-Glyの繰り返し配列を有するものが挙げられる。なお、Ile-Pro-Gly-Val-Glyの配列を5回繰り返すペプチド並びに同配列を10回繰り返すペプチドが、物質（実験では色素）を包含及び放出する点は、実際の実験によって確認している。

[0012] また、第1のペプチドのC末端は、カルボキシ基（-COOH）、カルボキシレート（-COO⁻）、アミド（-CONH₂）、及び、エステル（-COOR）のいずれかであってもよい。ここで、C末端がエステルである場合のRとしては、メチル、エチル、n-プロピル等のC₁₋₆アルキル基や、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₈シクロアルキル基や、フェニル等のC₆₋₁₂アリール基、ベンジル等の芳香族アルキル基等が挙げられる。

そして、第1のペプチドのN末端は、例えば、アセチル基、ホルミル基、脂肪酸等の保護基で保護されていてもよい。

[0013] 第1のペプチドは、検証の結果、物質の包含性、及び、皮膚浸透性を有し、更に、包含した物質を放出する放出性を有することが確認された。従って、第1のペプチドは、有効成分を、皮膚から人体に浸透させて体内で放出することができる経皮吸収素材として採用可能である。

一方、FPGVGの配列が1つのペプチドは、物質を包含できないことが確認された。そして、FPGVGの繰り返し回数が11以上のペプチドは、水溶性が低下して、皮膚から人体への浸透の安定性が確保できなくなることが検証によって確認された。

[0014] また、第1のペプチドに対し差異のある、具体的には、第1のペプチドに対

して、40%以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第2のペプチド（欠失については、30%以下が好ましく、20%以下がより好ましい）についても、物質の包含性、放出性、及び、皮膚浸透性があることが検証によって確認されている。

なお、物質の包含及び放出は、ペプチドのコアセルベーション能によってなされていると考えられ、ペプチドにアミノ酸の欠失、置換、又は付加があっても、コアセルベーション能を有する点については、既に公知となっている多数の文献（例えば、「Wookhyun Kim, Elliot L. Chaikof, "Recombinant elastin-mimetic biomaterials: Emerging applications in medicine", Advanced Drug Delivery Reviews 62 (2010) 1468-1478」、「Harald Nuhn and Harm-Anton Klok, "Secondary Structure Formation and LCST Behavior of Short Elastin-Like Peptides", Biomacromolecules 2008, 9, 2755-2763」）より明らかである。

[0015] 従って、第2のペプチドも、第1のペプチドと同様に、有効成分を、皮膚から人体に浸透させて体内で放出可能な経皮吸収素材として採用することができる。

更に、第1、第2のペプチドに、皮膚を保湿する性質（皮膚保湿性）も存在することが確認された。

[0016] 第1、第2のペプチドは、皮膚浸透性と、物質の包含性及び放出性を備えていることから、第1のペプチドからなる経皮吸収素材、又は、第2のペプチドからなる経皮吸収素材を含有する（即ち、備える）化粧品及び薬剤は、有効成分を皮膚から体内に安定的に送りこむことができる。よって、第1のペプチドからなる経皮吸収素材、又は、第2のペプチドからなる経皮吸収素材は、本発明の他の実施例に係る経皮吸収式化粧品及び経皮吸収式薬剤に含有

して用いられるのが有効である。

[0017] ここで、経皮吸収式化粧品とは、第1、第2のペプチドの一方又は両方と化粧品の有効成分（例えば、美白成分）とを含有するもので、皮膚から化粧品の有効成分を浸透させるタイプの化粧品の意味する。経皮吸収式薬剤とは、第1、第2のペプチドの一方又は両方と有効成分（例えば、鎮痛成分）とを包含するもので、皮膚から体内に薬品の有効成分を送り込むタイプの薬剤を意味する。

実験例

[0018] 次に、本発明の作用効果を確認するために行った実験について説明する。

化学合成した $H-(FPGVG)_n-NH_2$ ($1 \leq n \leq 10$)、即ち、FPGVGの配列が n 回繰り返されたアミノ酸配列を有するペプチドを対象に、皮膚保湿性、皮膚浸透性、及び、色素の包含放出性を試験した結果を以下に示す。

皮膚保湿性試験及び皮膚浸透性試験では、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングのLabCyte（登録商標）EPI-MODEL 12のヒト3次元培養皮膚（以下、単に「培養皮膚」とも言う）を用いた。

[0019] 《皮膚保湿性試験》

皮膚保湿性試験においては、まず、FPGVGの配列が5回繰り返されたペプチド（以下、「F5のペプチド」とも言う）を基に、溶媒に蒸留水（以下、「D.W.」として記す）を用いて、0.1w/w%溶液（100gの溶液に対して実験例のペプチドが0.1g含有された溶液、以下、単に「0.1%溶液」とも言う）、及び、1.0w/w%溶液（100gの溶液に対して実験例のペプチドが1.0g含有された溶液、以下、単に、「1.0%溶液」とも言う）を調製した。

[0020] 次に、0.1%溶液、及び、1.0%溶液のそれぞれ200 μ L溶液を表面に適用（供給）した培養皮膚を、恒温振盪器によって、32℃で保温して30分間、振盪させ、その後、培養皮膚上の溶液を紙製のウェスでふき取り、32℃の環境下で1時間、乾燥した。上述した培養皮膚の表面に溶液を適用

してから1時間の乾燥を終えるまでのサイクルを、3回、繰り返した（合計、3サイクル行った）後、乾燥処理を終えた培養皮膚の重量（以下、「湿重量」とも言う）を測定し、次に、乾燥器によって、培養皮膚を24時間、乾燥させ、培養皮膚の重量（以下、「乾燥重量」とも言う）を計測した。

[0021] そして、以下の式1によって、培養皮膚内の含水率を求めた。

$$\text{含水率 (\%)} = \{ (\text{湿重量} - \text{乾燥重量}) / \text{湿重量} \} \times 100 \quad \cdots \text{(式 1)}$$

また、0.1%溶液、及び、1.0%溶液と比較するため、ペプチドを含有しないD.W.についても、0.1%溶液、及び、1.0%溶液の培養皮膚に対するのと同様の処理を行い、培養皮膚内の含水率を計測した。

[0022] 培養皮膚内の含水率は、図1に示すように、D.W.、0.1%溶液、及び、1.0%溶液を適用したそれぞれの場合において、 $64.8 \pm 4.9\%$ 、 $69.9 \pm 5.6\%$ 、及び、 $74.6 \pm 4.0\%$ となった。なお、図1中の $p < 0.05$ はt検定のp値を意味する。

乾燥処理を含め、いかなる処理も行っていない培養皮膚の含水率は、 $76.3 \pm 1.8\%$ であったため、1.0%溶液を適用した培養皮膚は、いかなる処理も行っていない培養皮膚と同レベルの含水率まで回復したことが判明した。従って、F5のペプチドを含有する溶液は、培養皮膚の含水率を維持、又は、増加させる皮膚保湿性があることが明らかになった。なお、ペプチドを含有した溶液を、以下、「ペプチド溶液」とも言う。

[0023] <<皮膚浸透性試験>>

皮膚浸透性試験では、まず、培養カップ内に入れられた培養皮膚上に、 $200 \mu\text{L}$ のペプチド溶液を載せ、 32°C に設定された恒温振盪器内に培養皮膚を収容した。本試験では、F5のペプチド溶液（濃度：0.1%）とFPGVGの配列が10回繰り返されたペプチド（以下、「F10のペプチド」とも言う）溶液（濃度：0.05%）を対象とした。

次に、恒温振盪器に収容してから5分後に、ウエスで培養皮膚上のペプチド溶液を取り除き、そのウエスをサンプルチューブに入れ、サンプルチューブ

に0.1% TFA + 50% CH₃CN溶液を入れ攪拌した。なお、「TFA」は、トリフルオロ酢酸を示す。

[0024] ウエスでペプチド溶液が拭き取られた培養皮膚は、0.1% TFA + 50% CH₃CN溶液によって洗浄され、表面をよく拭いた後に、サンプルチューブに0.1% TFA + 50% CH₃CN溶液と共に入れられ、攪拌された。

そして、ウエスが入れられたサンプルチューブ内の溶液と、培養皮膚が入れられたサンプルチューブ内の溶液に含まれているペプチドの濃度を、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）によって求めた。

[0025] ウエスから抽出されたペプチドは、培養皮膚内に浸透しなかったものであり、培養皮膚から抽出されたペプチドは、培養皮膚内に浸透したものであると言えるため、培養皮膚から抽出されたペプチドの量を、培養皮膚内に浸透したペプチドの量として扱うことができる。

なお、ウエスから抽出されたペプチドの量と、培養皮膚から抽出されたペプチドの量とを合算した量が、最初に、培養皮膚上に与えられたペプチドの量と等しくなることを確認している。

また、ペプチド溶液を載せた後、培養皮膚を32℃に設定された恒温振盪器内に収容する時間を、15分間、30分間、60分間にそれぞれ延長した場合についても、上述した手順を行うことによって、培養皮膚内に浸透したペプチドの量を導出した。

[0026] これらの実験で得た結果を基に、培養皮膚内に浸透するペプチドの量の時間経過による推移を求めた。その推移を図2に示す。図2において、F5及びF10は、F5のペプチド溶液及びF10のペプチド溶液の試験結果をそれぞれ示す。

図2より、F5のペプチド溶液及びF10のペプチド溶液共に、時間の経過に伴い、ペプチドの培養皮膚への浸透量が増加する傾向があること、並びに、F5のペプチドはF10のペプチドに比べ培養皮膚への浸透量が多いことが分かった。

よって、F5のペプチド溶液及びF10のペプチド溶液共に、ペプチドが皮

膚に浸透することが確認できた。

[0027] 《色素の包含放出性試験》

色素の包含放出性試験の対象は、F P G V Gのアミノ酸配列が1つのペプチド（以下、「F 1のペプチド」とも言う）を含有した溶液、F P G V Gの配列を2回繰り返したペプチド（以下、「F 2のペプチド」とも言う）を含有した溶液、F P G V Gの配列を3回繰り返したペプチド（以下、「F 3のペプチド」とも言う）を含有した溶液、F P G V Gの配列を4回繰り返したペプチド（以下、「F 4のペプチド」とも言う）を含有した溶液、F 5のペプチドを含有した溶液及びF 10のペプチドを含有した溶液とした。

[0028] 本試験においては、まず、液体状態のペプチド及び液体状態の色素を混合して、ペプチド及び色素それぞれが所定量含有されたペプチド溶液を作製した。

そして、作製したペプチド溶液を4℃の環境下で24時間静置させた後、37℃で24時間静置することによって、ペプチド溶液中のペプチドに色素を包含させ、次に、ペプチド溶液を37℃の環境下で、3分間、1万rpmで遠心分離し、上清を回収した。

[0029] 回収した上清に対し、所定波長の吸光度を測定し、測定結果を基に、ペプチドに包含された色素量を求めた。

そして、上清が回収されたペプチド溶液の残渣に1mlの水を加え、37℃で24時間静置させた後、再び上清を回収し、回収した上清に対し所定波長の吸光度を測定してペプチドから放出された色素量を算出するという手順を毎日繰り返して、放出された色素の累積量を求めた。

[0030] 以上の色素の包含放出性試験を、以下の表1に示す各条件で行った結果を、図3～図6に示す。

[0031]

[表1]

	ペプチドの 繰返し回数	ペプチド濃度 (mg/ml)	色素量 (mg/ml)
条件(1)	1	30	0.06
条件(2)	2	30	0.06
条件(3)	3	30	0.06
条件(4)	4	30	0.06
条件(5)	5	30	0.06
条件(6)	10	2	0.06
条件(7)	1	30	0.6
条件(8)	2	30	0.6
条件(9)	3	30	0.6
条件(10)	4	30	0.6
条件(11)	5	30	0.6
条件(12)	10	2	0.6

[0032] 図3～図6に示す結果より、F1のペプチド溶液（条件（1）、（7））を除き、F2、F3、F4、F5、F10のペプチド溶液（条件（2）～（6）、条件（8）～（12））は、時間の経過と共に色素を放出することが確認できた。

[0033] また、F5のペプチドと、その他の蛋白質との比較を行うため、比較例であるウシ血清アルブミン（BSA）を担体として、上述した手順と同様の手順により、色素の包含放出性の試験を行ったところ、ウシ血清アルブミンは、色素を包含しないことが確認された。従って、色素の包含放出性は、蛋白質に共通して備わっているものでないことが明らかである。

[0034] また、FPGVGの配列に対して40%のアミノ酸が置換されているPhe-Pro-Gly-Ala-Ala（以下、「FPGAA」として表現することもある）の配列を5回繰り返したアミノ酸配列を有するペプチド、及び、同じくFPGVGの配列に対して40%のアミノ酸が置換されているPhe-Pro-Ala-Val-Ala（以下、「FPAVA」として表現することもある）の配列を5回繰り返したアミノ酸配列を有するペプチドにつ

いて、温度上昇に伴いコアセルベーションするか否かを、濁度の計測によって判定した。温度上昇速度は0.5℃/分とした。

[0035] F P G A Aを5回繰り返したペプチド溶液（ペプチドの濃度は100mg/mL）に対する実験結果及びF P A V Aを5回繰り返したペプチド溶液（ペプチドの濃度は5mg/mL）に対する実験結果を、図7（A）、（B）にそれぞれ示す。

図7（A）、（B）に示す結果より、当該2種類のペプチドは共に、光の所定波長において、所定の温度で、縦軸の濁度が急激に上昇する現象（コアセルベーションしたことを意味する）が確認され、少なくとも物質の包含作用があることが分かった。なお、包含された物質を放出しないとのことは、一般的でないことから、当該2種類のペプチドは、包含した物質の放出作用も有しているものと考えられる。

[0036] 《安全性試験》

第1のペプチドの人体に対する安全性を確認するため、人にF5のペプチドを塗布し、塗布した部分に変化が見られるか否かの実験（スクラッチテスト）を行った。実験においては、被験者の片方の腕の前腕内側に生理食塩水を塗布した部分と、同被験者の他方の腕の前腕内側にF5のペプチドを塗布した部分とに、25分間、皮膚に変化が現れるか否かを観察した。いずれの部分にも変化は見られなかった。よって、今回の実験では、F5のペプチドが安全であることが確認された。

[0037] 以上、本発明の実施例を説明したが、本発明は、上記した形態に限定されるものでなく、要旨を逸脱しない条件の変更等は全て本発明の適用範囲である。

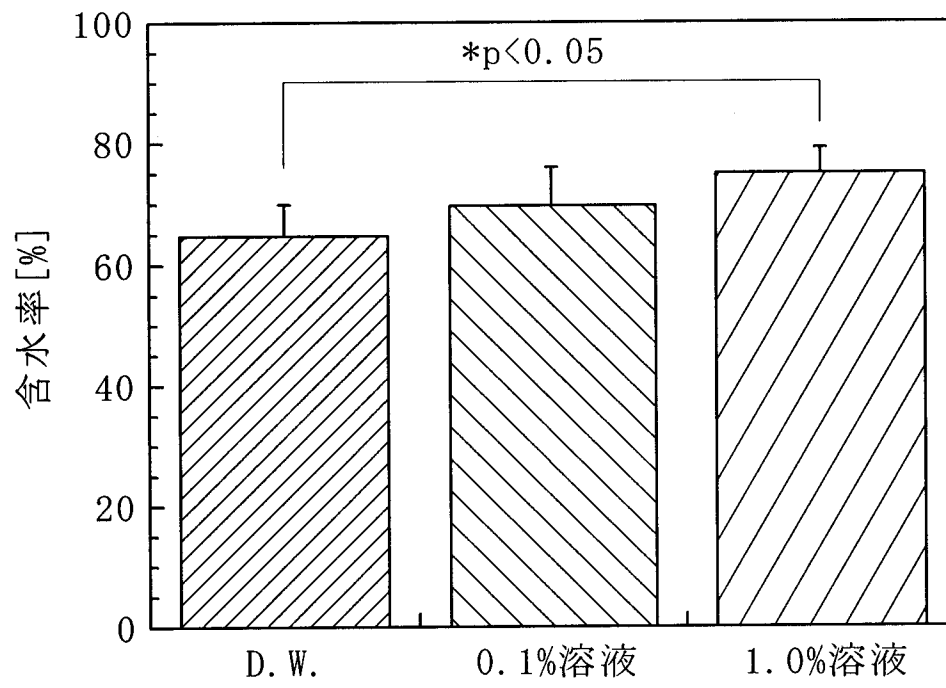
産業上の利用可能性

[0038] 本発明に係る第1、第2のペプチドは、含有した物質を放出でき、更に、肌に浸透させることができるので、肌を介して有効成分を体内に送達する、例えば、医薬、美容等の産業での利用が期待できる。

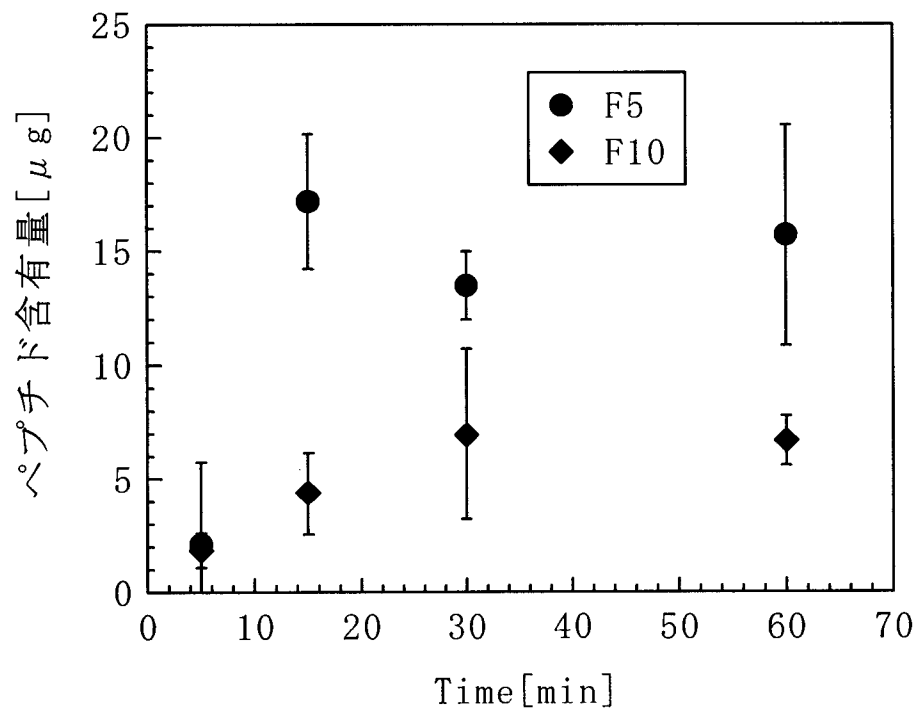
請求の範囲

- [請求項1] P h e - P r o - G l y - V a l - G l y の配列を 2 ～ 1 0 回繰り返したアミノ酸配列を有する第 1 のペプチド、又は、前記第 1 のペプチドに対して、4 0 % 以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第 2 のペプチドからなる経皮吸収素材。
- [請求項2] P h e - P r o - G l y - V a l - G l y の配列を 2 ～ 1 0 回繰り返したアミノ酸配列を有する第 1 のペプチド、又は、前記第 1 のペプチドに対して、4 0 % 以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第 2 のペプチドからなる経皮吸収素材を備えることを特徴とする経皮吸収式化粧品。
- [請求項3] P h e - P r o - G l y - V a l - G l y の配列を 2 ～ 1 0 回繰り返したアミノ酸配列を有する第 1 のペプチド、又は、前記第 1 のペプチドに対して、4 0 % 以下のアミノ酸が欠失、置換、又は付加された第 2 のペプチドからなる経皮吸収素材を備えることを特徴とする経皮吸収式薬剤。

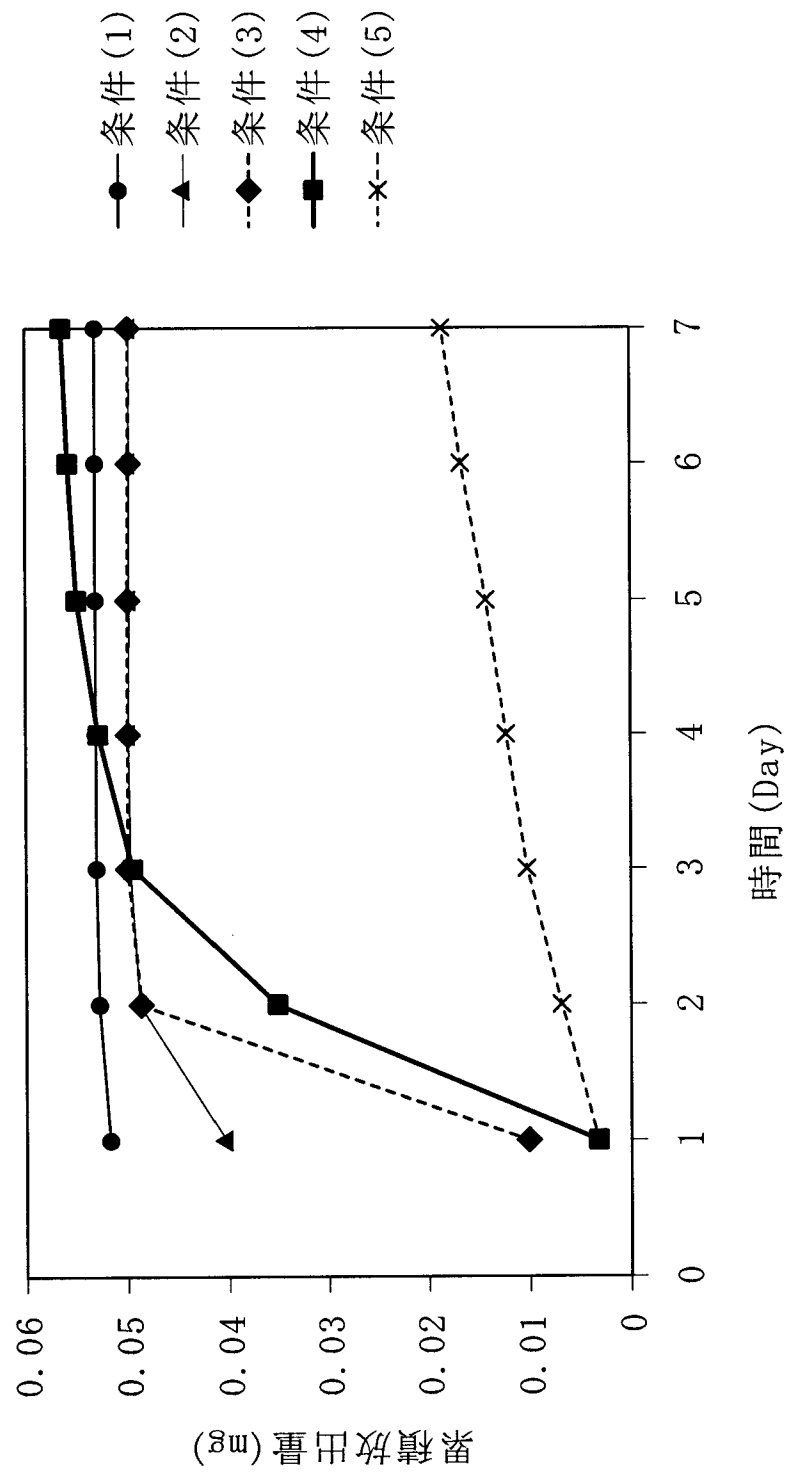
[図1]



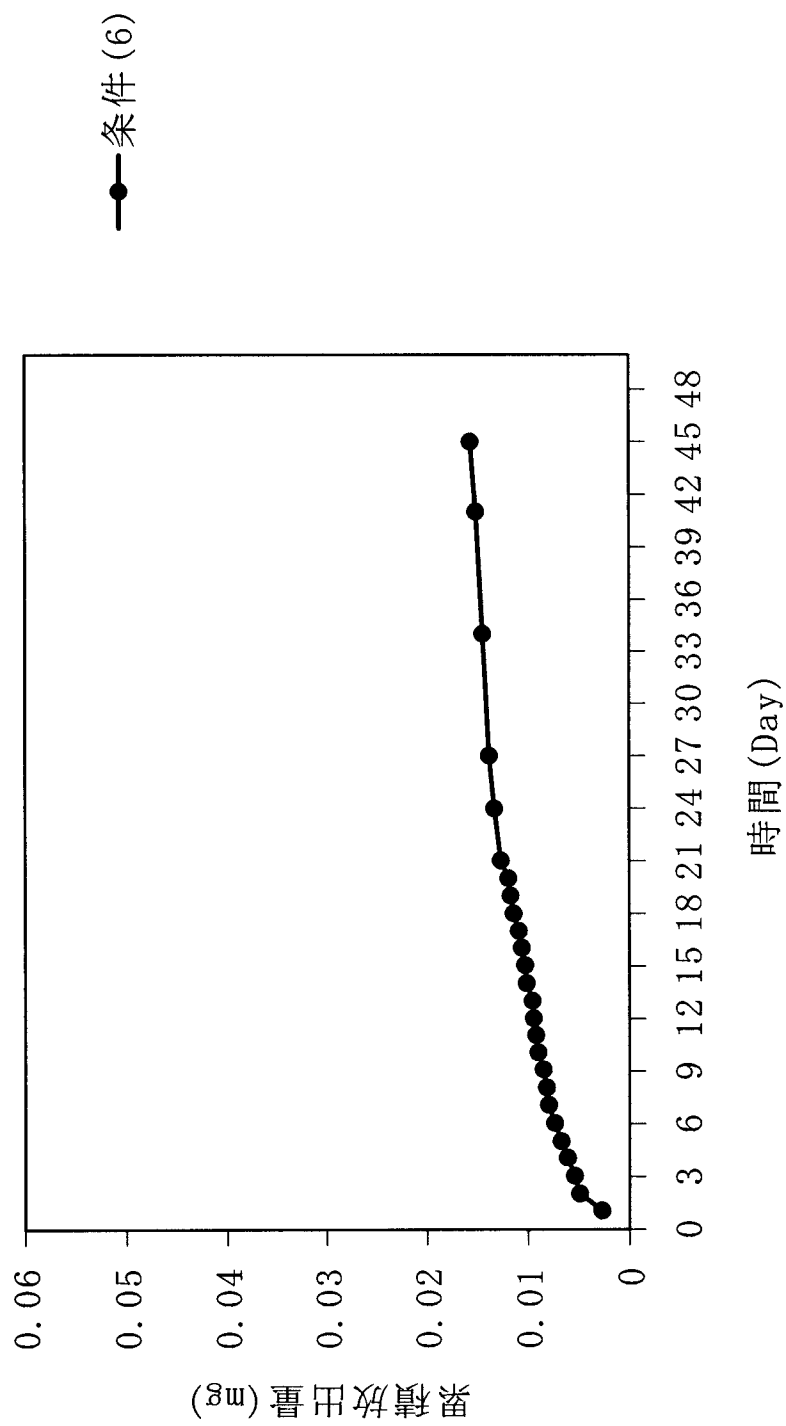
[図2]



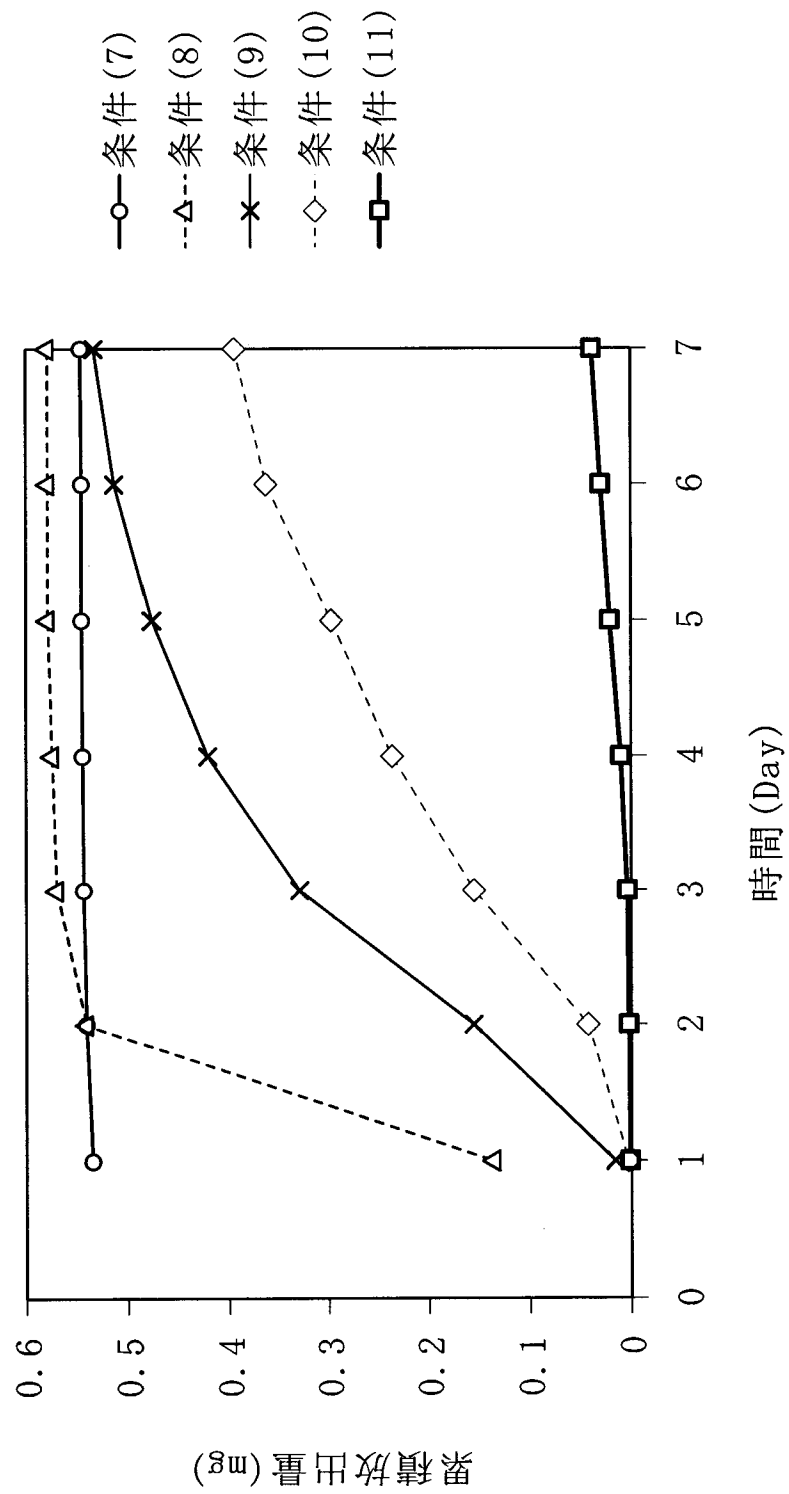
[図3]



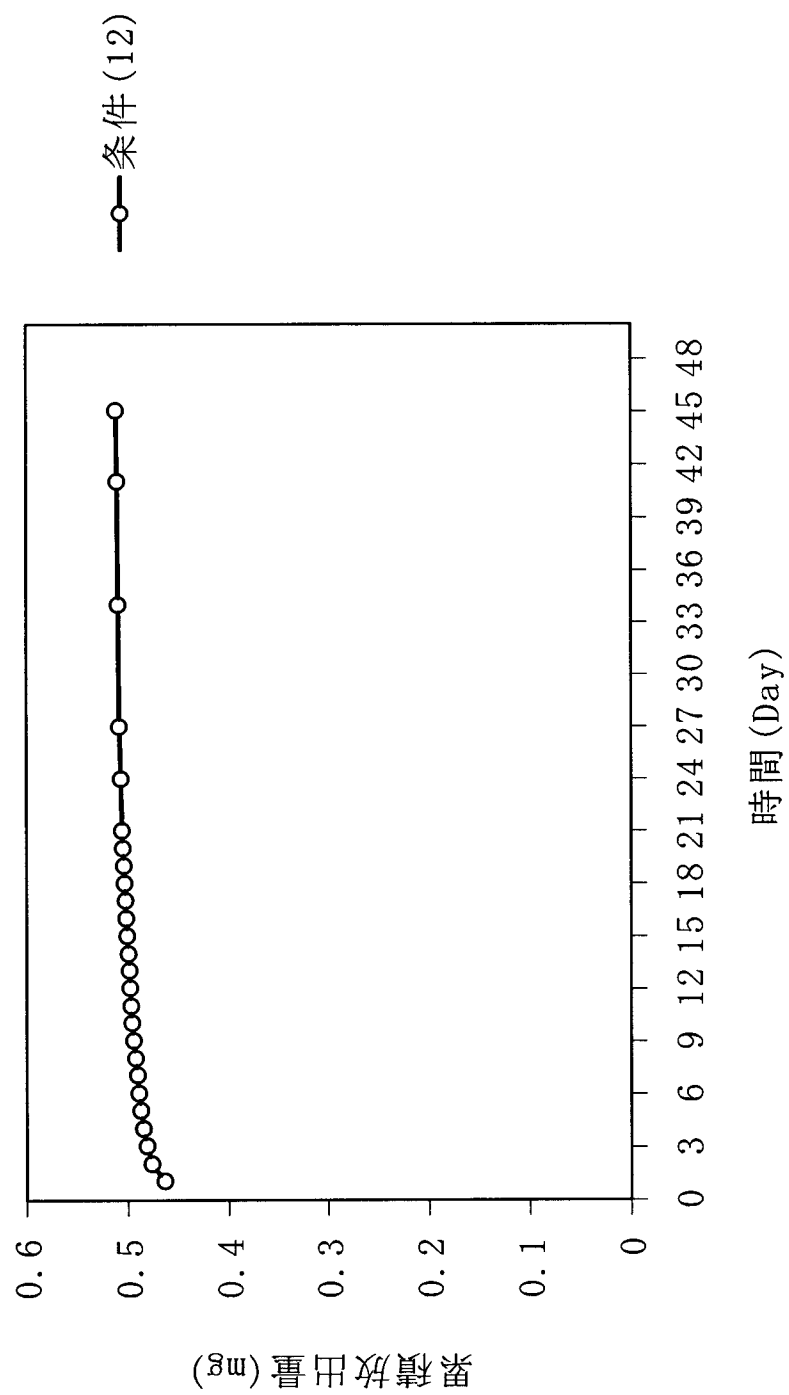
[図4]



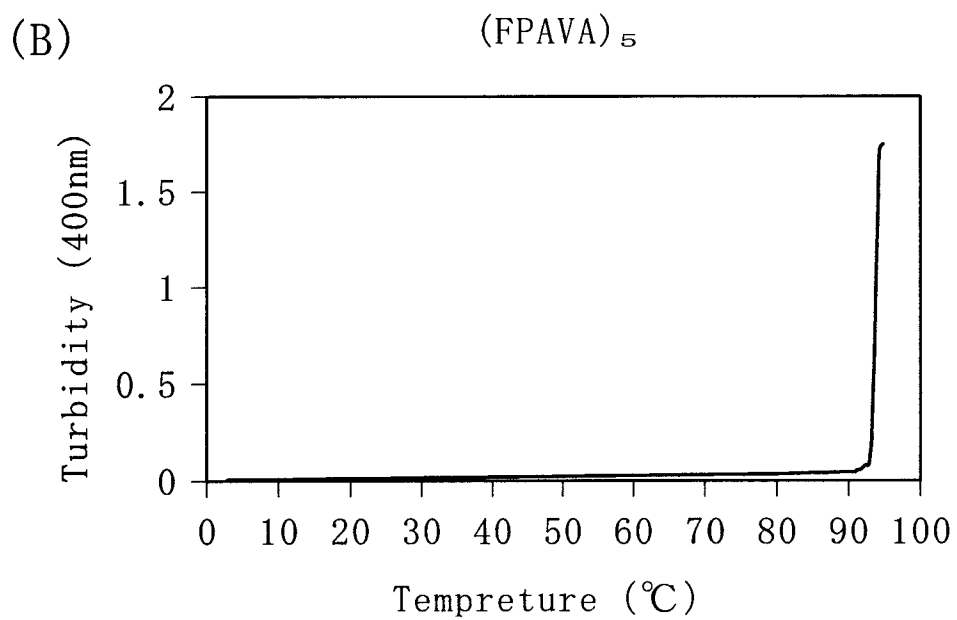
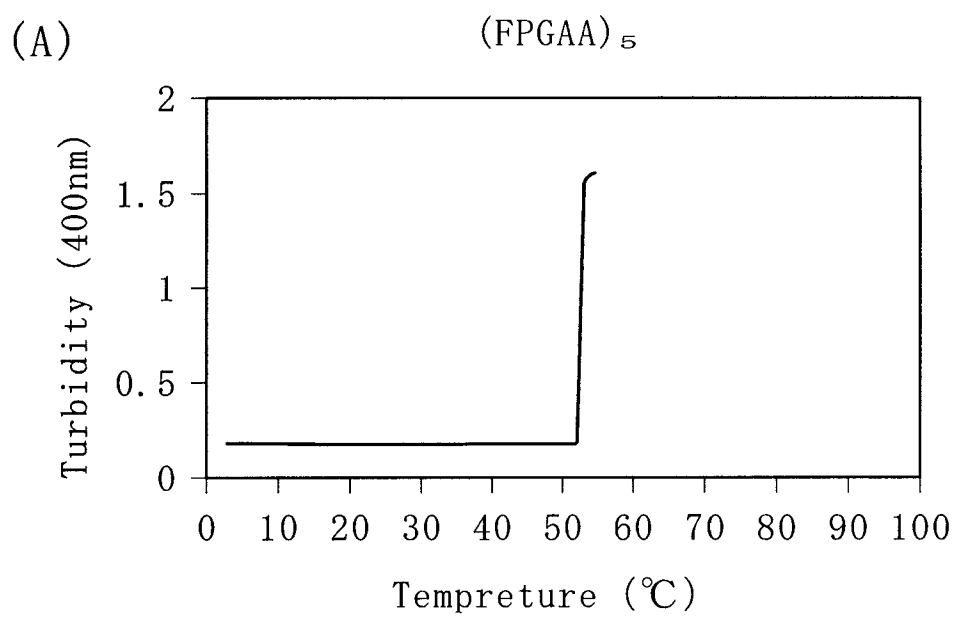
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/073350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K7/06(2006.01)i, A61K8/64(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, C07K7/08(2006.01)i, C07K14/78(2006.01)i

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)

C07K1/00-19/00, C12N15/00-15/90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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/BIOSIS/WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2012-126713 A (Kyushu Institute of Technology), 05 July 2012 (05.07.2012), claims; paragraph [0054] (Family: none)	1-2 3
X A	JP 2015-13850 A (Kyushu Institute of Technology), 22 January 2015 (22.01.2015), claims; paragraphs [0035], [0070] (Family: none)	1-2 3
X A	JP 2013-249272 A (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 12 December 2013 (12.12.2013), claims; paragraph [0031] (Family: none)	1, 3 2

☒ 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
13 October 2016 (13.10.16)

Date of mailing of the international search report
25 October 2016 (25.10.16)

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/JP2016/073350

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-219427 A (Kyushu Institute of Technology), 04 November 2011 (04.11.2011), claims; paragraph [0011] (Family: none)	1-3
Y	WO 2011/155565 A1 (Kyushu Institute of Technology), 15 December 2011 (15.12.2011), paragraphs [0045], [0067] to [0072] & JP 5870408 B2 & US 2013/0130384 A1 paragraphs [0097], [0119] to [0125]	1-3
E, X	JP 2016-147830 A (Kyushu Institute of Technology), 18 August 2016 (18.08.2016), claims 1 to 3 (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07K7/06(2006.01)i, A61K8/64(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, C07K7/08(2006.01)i, C07K14/78(2006.01)i

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))

Int.Cl. C07K1/00-19/00, C12N15/00-15/90

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS (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
X A	JP 2012-126713 A (国立大学法人九州工業大学) 2012.07.05, 特許請求の範囲、[0054] (ファミリーなし)	1-2 3
X A	JP 2015-13850 A (国立大学法人九州工業大学) 2015.01.22, 特許請求の範囲、[0035]、[0070] (ファミリーなし)	1-2 3

☑ 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矛盾するものではなく、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

13.10.2016

国際調査報告の発送日

25.10.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

竹内 祐樹

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

5082

C (続き) . 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
X A	JP 2013-249272 A (三洋化成工業株式会社) 2013.12.12, 特許請求の範囲、[0031] (ファミリーなし)	1, 3 2
Y	JP 2011-219427 A (国立大学法人九州工業大学) 2011.11.04, 特許請求の範囲、[0011] (ファミリーなし)	1 - 3
Y	WO 2011/155565 A1 (国立大学法人九州工業大学) 2011.12.15, [0045]、[0067] - [0072] & JP 5870408 B2 & US 2013/0130384 A1, [0097]、[0119] - [0125]	1 - 3
E, X	JP 2016-147830 A (国立大学法人九州工業大学) 2016.08.18, 請求項 1 - 3 (ファミリーなし)	1 - 3

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、P C T 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（P C T 規則13の3. 1(a)）
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式（P C T 規則13の3. 1(b)及びP C T 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：