

Fig. 14 HI titer against each influenza HA antigens in sera. Each symbols mean HI titer of each subjects (●, TCI and □, SCI) and geometric titer (GMT) is shown as a bar.

Table 6 EMA influenza vaccine criteria

Parameters	EMA criteria	Calculation method
Seroconversion	> 40%	Percentage of subjects who have a pre-vaccination titer <10 and a post-vaccination titer >40, or have a pre-vaccination titer ≥10 and at least a fourfold increase in post-vaccination titer.
Seroprotection	> 70%	Percentage of subjects with a post-vaccination titer of at least 40.
GMT fold increase value	> 2.5	Geometric means of the ratio of the post-vaccination titer to the pre-vaccination titer.

Table 7 Determination of the efficacy based on HI titer in sera

Day	Parameters	A/California/7/ 2009 (H1N1)		A/Victoria/210/ 2009 (H3N2)		B/Brisbane/60/ 2008	
		TCI	SCI	TCI	SCI	TCI	SCI
7	Seroconversion	16%	35%	11%	15%	5%	10%
	Seroprotection	63%	<u>95%</u>	47%	55%	26%	20%
	GMT fold increase value	1.6	<u>3.2</u>	1.4	1.5	1.2	1.6
21	Seroconversion	32%	<u>60%</u>	11%	40%	16%	25%
	Seroprotection	<u>84%</u>	<u>95%</u>	63%	<u>90%</u>	37%	35%
	GMT fold increase value	<u>2.8</u>	<u>7.0</u>	2.2	<u>3.1</u>	1.6	2.3
28	Seroconversion	37%	<u>65%</u>	21%	<u>50%</u>	16%	30%
	Seroprotection	<u>89%</u>	<u>95%</u>	<u>74%</u>	<u>95%</u>	37%	40%
	GMT fold increase value	<u>3.1</u>	<u>7.7</u>	<u>2.7</u>	<u>4.4</u>	1.8	2.5
42	Seroconversion	<u>53%</u>	<u>65%</u>	<u>42%</u>	<u>60%</u>	16%	35%
	Seroprotection	<u>89%</u>	<u>95%</u>	<u>84%</u>	<u>95%</u>	37%	40%
	GMT fold increase value	<u>4.5</u>	<u>8.6</u>	<u>3.5</u>	<u>5.1</u>	2.2	<u>3.1</u>

The numerical values written in bold and underline satisfy EMA criteria.

Table 8 Determination of the efficacy based on the HI titer in sera in PPS

Day	Parameters	A/California/7/ 2009 (H1N1)		A/Victoria/210/ 2009 (H3N2)		B/Brisbane/60/ 2008	
		TCI	SCI	TCI	SCI	TCI	SCI
7	Seroconversion	29%	35%	29%	15%	14%	10%
	Seroprotection	57%	<u>95%</u>	57%	55%	57%	20%
	GMT fold increase value	2.0	<u>3.2</u>	1.5	1.5	1.5	1.6
21	Seroconversion	<u>57%</u>	<u>60%</u>	29%	40%	<u>43%</u>	25%
	Seroprotection	<u>100%</u>	<u>95%</u>	<u>71%</u>	<u>90%</u>	<u>86%</u>	35%
	GMT fold increase value	<u>4.4</u>	<u>7.0</u>	<u>3.6</u>	<u>3.1</u>	<u>3.0</u>	2.3
28	Seroconversion	<u>57%</u>	<u>65%</u>	29%	<u>50%</u>	<u>43%</u>	30%
	Seroprotection	<u>100%</u>	<u>95%</u>	<u>71%</u>	<u>95%</u>	<u>86%</u>	40%
	GMT fold increase value	<u>4.4</u>	<u>7.7</u>	<u>4.0</u>	<u>4.4</u>	<u>3.0</u>	2.5
42	Seroconversion	<u>71%</u>	<u>65%</u>	<u>43%</u>	<u>60%</u>	<u>43%</u>	35%
	Seroprotection	<u>100%</u>	<u>95%</u>	<u>71%</u>	<u>95%</u>	<u>86%</u>	40%
	GMT fold increase value	<u>6.6</u>	<u>8.6</u>	<u>4.9</u>	<u>5.1</u>	<u>4.4</u>	<u>3.1</u>

The numerical values written in bold and underline satisfy EMA criteria.

PPS (Per Protocol Set) contain 7 subjects in TCI group whom more than 50% of microneedles dissolved and 20 subjects in SCI group.

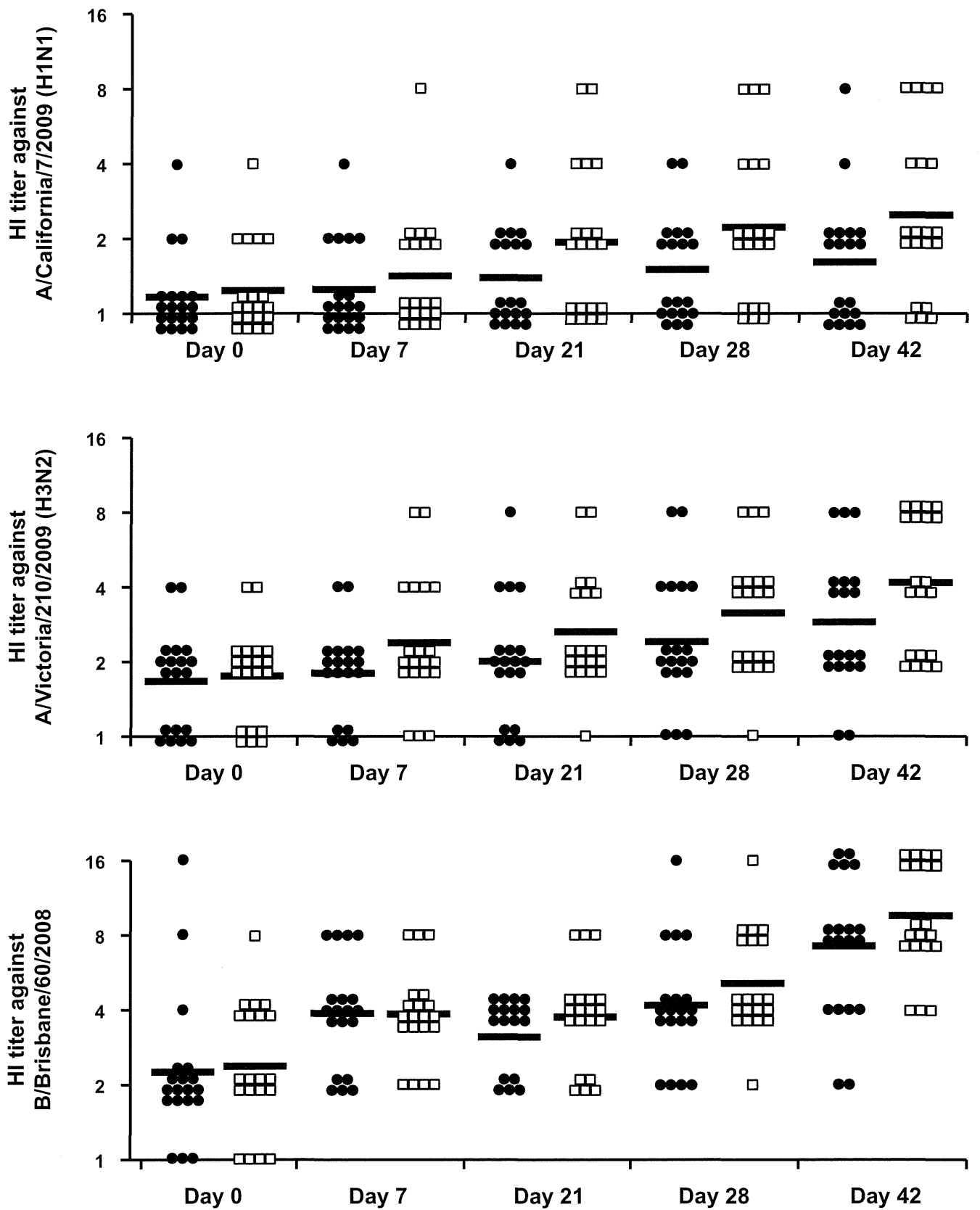


Fig. 15 HI titer against each influenza HA antigens in nasal washes. Each symbols mean HI titer of each subjects (●, TCI and □, SCI) and geometric titer (GMT) is shown as a bar.

Table 9 Determination of the efficacy based on HI titer in nasal washes

Day	Parameters	A/California/7/ 2009 (H1N1)		A/Victoria/210/ 2009 (H3N2)		B/Brisbane/60/ 2008	
		TCI	SCI	TCI	SCI	TCI	SCI
7	Seroconversion	0%	5%	0%	5%	11%	5%
	GMT fold increase value	1.1	1.1	1.1	1.4	1.7	1.6
21	Seroconversion	0%	10%	5%	10%	0%	5%
	GMT fold increase value	1.2	1.6	1.2	1.5	1.4	1.6
28	Seroconversion	0%	15%	11%	15%	16%	25%
	GMT fold increase value	1.3	1.8	1.4	1.8	1.9	2.1
42	Seroconversion	0%	20%	16%	30%	58%	65%
	GMT fold increase value	1.4	2.0	1.7	2.4	3.2	4.0

The numerical values written in bold and underline satisfy EMA criteria.

Table 10 Determination of the efficacy based on the HI titer in nasal washes in PPS

Day	Parameters	A/California/7/ 2009 (H1N1)		A/Victoria/210/ 2009 (H3N2)		B/Brisbane/60/ 2008	
		TCI	SCI	TCI	SCI	TCI	SCI
7	Seroconversion	0%	5%	0%	5%	0%	5%
	GMT fold increase value	1.2	1.1	1.1	1.4	1.8	1.6
21	Seroconversion	0%	10%	14%	10%	0%	5%
	GMT fold increase value	1.3	1.6	1.3	1.5	1.8	1.6
28	Seroconversion	0%	15%	14%	15%	0%	25%
	GMT fold increase value	1.5	1.8	1.5	1.8	2.0	2.1
42	Seroconversion	0%	20%	14%	30%	57%	65%
	GMT fold increase value	1.6	2.0	1.5	2.4	4.4	4.0

The numerical values written in bold and underline satisfy EMA criteria.

PPS (Per Protocol Set) contain 7 subjects in TCI group whom more than 50% of microneedles dissolved and 20 subjects in SCI group.

Table 11 ELISpot assay for IFN- γ -producing cells specific for each HA antigen

A/California/7/2009 (H1N1)						
Spots/10⁵ cells	TCI			SCI		
	Day 0	Day 21	Day 42	Day 0	Day 21	Day 42
≤ 10	14	7	7	9	2	2
10 – 30	4	12	9	6	9	14
30 <	1	0	2	5	9	4
A/Victoria/210/2009 (H3N2)						
Spots/10⁵ cells	TCI			SCI		
	Day 0	Day 21	Day 42	Day 0	Day 21	Day 42
≤ 10	13	6	6	3	1	2
10 – 30	4	10	10	10	13	14
30 <	2	3	2	7	6	4
B/Brisbane/60/2008						
Spots/10⁵ cells	TCI			SCI		
	Day 0	Day 21	Day 42	Day 0	Day 21	Day 42
≤ 10	13	5	7	8	3	1
10 – 30	3	9	6	5	9	13
30 <	3	5	5	6	8	6

Table 12 OVA-specific IgG titer by transcutaneous vaccination with OVA (50 µg) plus adjuvant candidates

Candidates	Dose (µg)	ID	IgG titer		Candidates	Dose (µg)	ID	IgG titer	
			Day 13	Day 27				Day 13	Day 27
Non	-	1	< 5	12.5	Non (10% DMSO)	-	1	< 5	12.1
		2	6.2	13.8			2	< 5	13.4
		3	13.9	17.9			3	5.6	13.8
		4	11.5	15.5			4	< 5	11.9
		5	< 5	15.1			5	< 5	12
		6	< 5	16.6			6	< 5	15.6
		7	< 5	12.5			Ave.	-	13.1
		8	< 5	15.7					
Pam3CSK4	10	Ave.	-	15.0	MPLA (10% DMSO)	5	1	6	17.5
		1	< 5	12.9			2	< 5	16.8
		2	< 5	15.3			3	10	17.2
		3	11.6	17.5			4	< 5	14.7
		4	< 5	14.7			5	12.3	19.1
5	< 5	15.1	Ave.	-	17.1				
Poly (I:C)	10	Ave.	-	15.1	ATRA (10% DMSO)	5	1	< 5	15.9
		1	< 5	18.5			2	< 5	17.8
		2	< 5	16			3	5.7	15.5
		3	< 5	16.3			4	5.1	15.8
		4	< 5	14.7			5	< 5	15.7
5	10.8	16.3	Ave.	-	16.1				
ODN 1826	10	Ave.	-	16.4					
		1	5	18.3					
		2	13.5	20.1					
		3	18.2	19.9					
		4	14.6	18.2					
5	14.3	22.2							
		Ave.	13.1	19.8					
LTA-SA	10	1	< 5	15.7					
		2	< 5	17.4					
		3	< 5	14.2					
		4	< 5	17.9					
		5	< 5	13.6					
		Ave.	-	15.8					
Imiquimod	10	1	< 5	17.5					
		2	< 5	16.8					
		3	< 5	17.9					
		4	< 5	13.6					
		5	5.4	11.5					
		Ave.	-	15.5					
R848	10	1	5	13.2					
		2	< 5	16.8					
		3	< 5	14.5					
		4	< 5	16.1					
		5	< 5	16					
		Ave.	-	15.4					

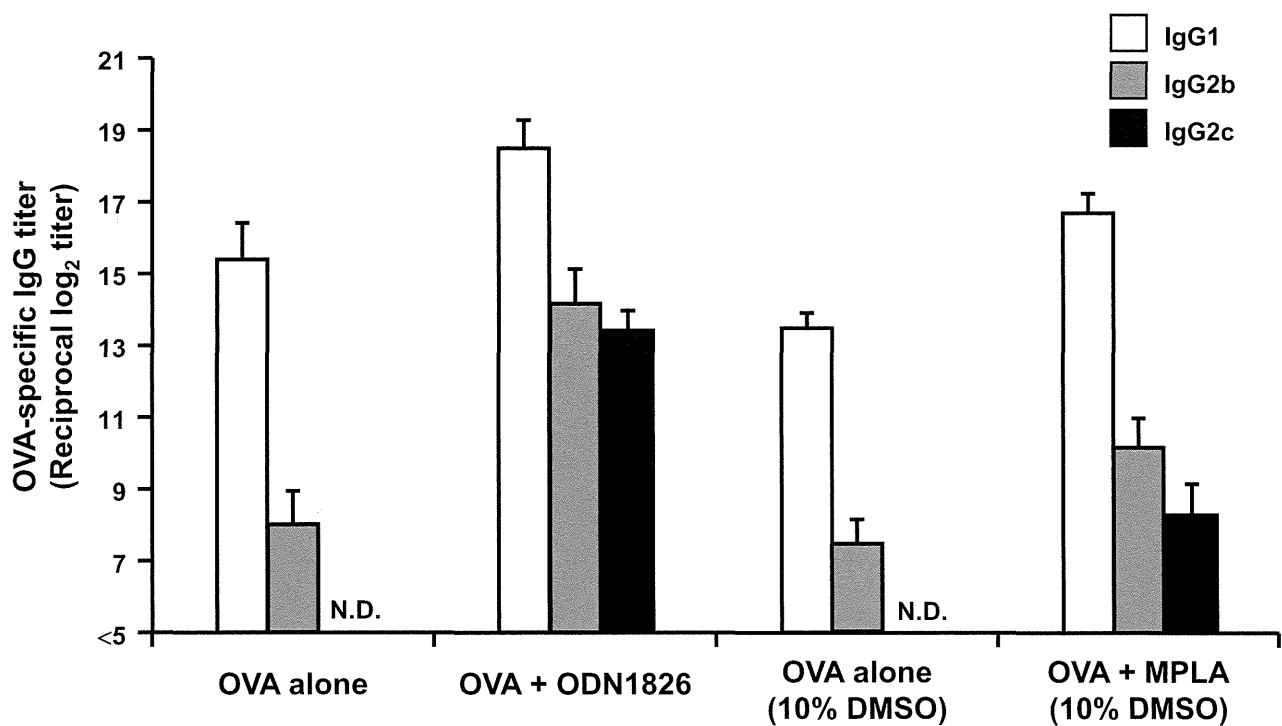
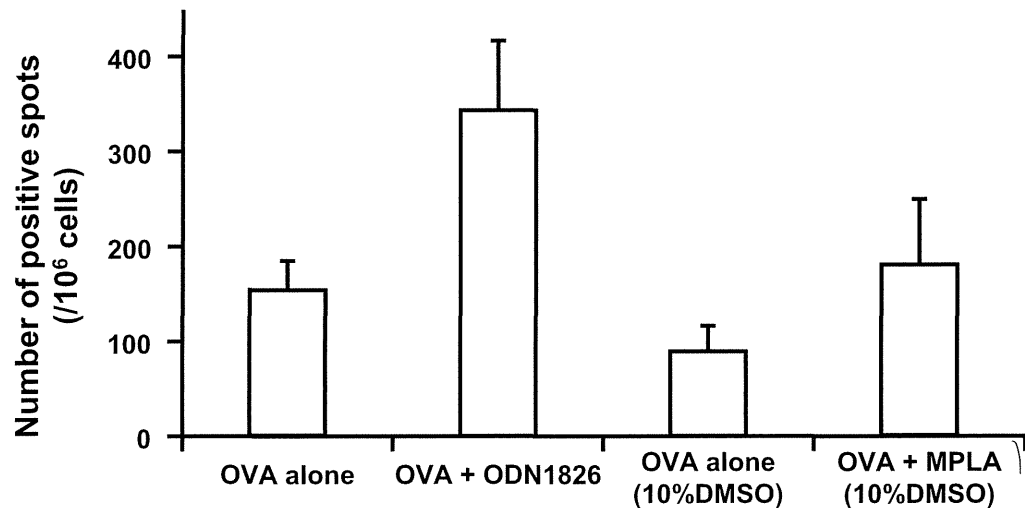


Fig. 16 OVA-specific IgG subclass analysis in mice immunized transcutaneously with OVA plus adjuvant candidate. C57BL/6 mice were transcutaneously immunized with 50 μ g OVA alone or combined with either ODN1826 or MPLA by using puncturing method. Two weeks later, mice were immunized again with 50 μ g OVA alone by using puncturing method. Two weeks after 2nd immunization, OVA-specific IgG subclass (IgG1, IgG2b, IgG2c) titer in sera collected from these mice were determined by ELISA. Data are expressed as mean \pm SE of results from 5 mice. N.D.; not detected.

(A) IFN- γ ELISpot assay



(B) IL-4 ELISpot assay

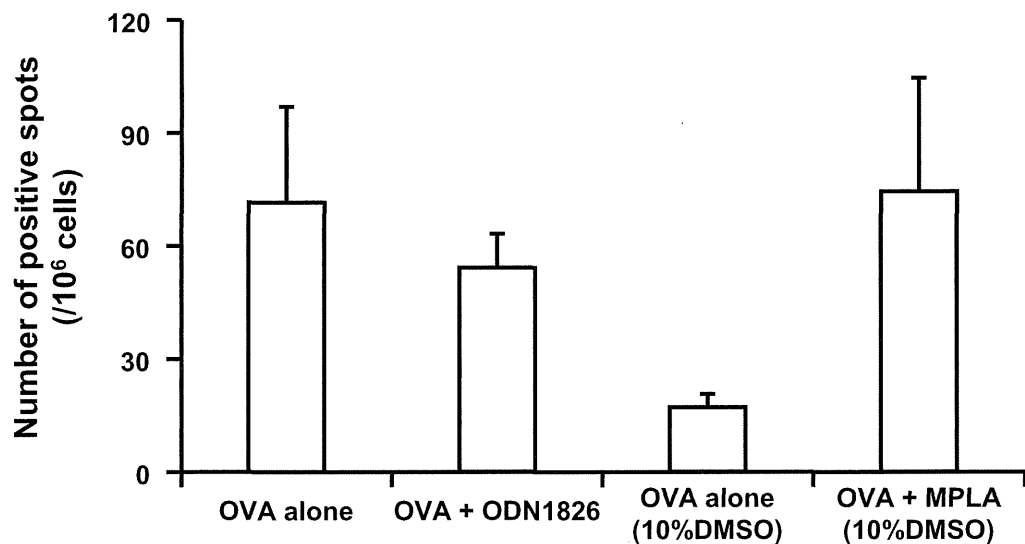


Fig. 17 ELISpot assay in splenocytes from mice immunized transcutaneously with OVA plus adjuvant candidate. C57BL/6 mice were transcutaneously immunized with 50 μ g OVA alone or combined with either ODN1826 or MPLA by using puncturing method. Two weeks later, mice were immunized again with 50 μ g OVA alone by using puncturing method. Two weeks after 2nd immunization, splenocytes prepared from these mice were cultured in media containing 1 mg/mL OVA for 24 h, and then ELISpot assay was performed in re-stimulated splenocytes to measure the number of OVA-specific IFN- γ (A) or IL-4 (B) producing cells. Data are expressed as mean \pm SE of results from 5 mice.

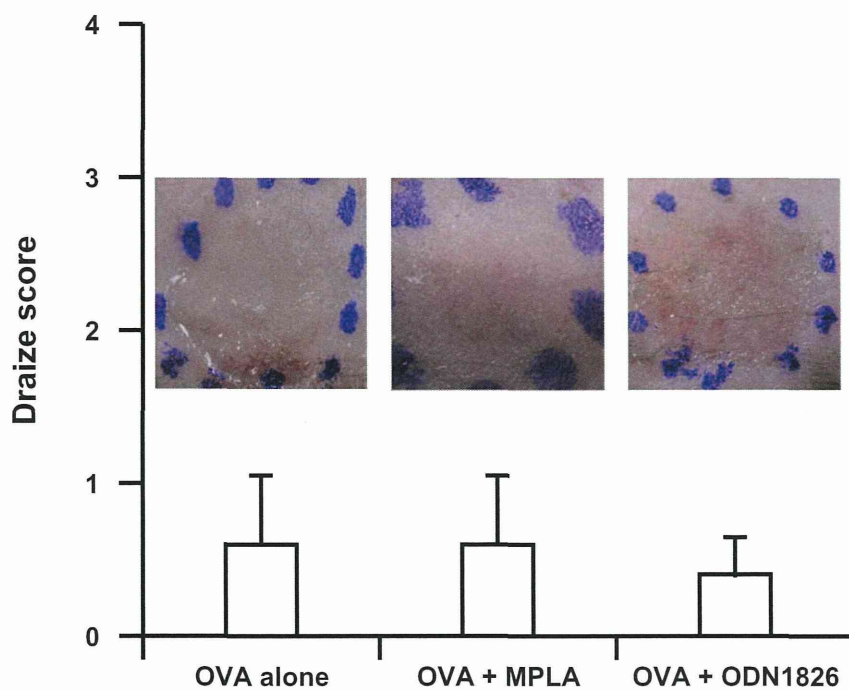


Fig. 18 Assessment of skin irritation in mice immunized transcutaneously with OVA plus adjuvant candidate. C57BL/6 mice were transcutaneously immunized with 50 μ g OVA alone or combined with either ODN1826 or MPLA by using puncturing method. Immediately after removal of the hydrogel patch, the application site was observed and the degree of erythema on the skin of mice was scored using the Draize scoring system: 0, no erythema or edema; 1, very slight erythema and/or barely perceptible edema; 2, well-defined erythema and/or slight edema; 3, moderate to severe erythema or moderate edema, and 4, severe erythema and/or edema. Data are expressed as mean \pm SE of results from 5 mice.

分担研究報告書

生分解性マイクロニードルを応用した画期的「貼るワクチン製剤」の
開発と実用化に資する研究の総合的推進

研究分担者 小豆澤 宏明
大阪大学大学院医学系研究科 助教

本分担研究では、独自に開発した生分解性マイクロニードル（皮膚内溶解型マイクロニードル）を基材とするインフルエンザ経皮ワクチン製剤のヒトにおける安全性と有効性を検証する臨床研究を実施することによって、経皮ワクチン製剤の治験・製品化研究への移行期間の短縮に焦点を当てる。本年度は、三価季節性インフルエンザ HA 抗原を装填した経皮ワクチン製剤の臨床研究を実施し、皮膚局所反応の観察ならびに血液検査に基づく安全性評価を担当した。本経皮ワクチン製剤を貼付した皮膚局所には紅斑や紫斑が認められたが、これらはワクチン接種において容認できるレベルの局所反応であり、時間経過に伴って元の皮膚状態に回復することを確認した。また全ての被験者において、本製剤の適用に起因する血液検査値の顕著な変化はなかった。したがって、皮膚内溶解型マイクロニードルを用いたインフルエンザ経皮ワクチン製剤が、ヒトにおいて適用局所および全身性に重篤な副反応を誘発しないことを実証することができた。

A. 研究目的

感染症パンデミックの脅威に対抗する唯一の根本的予防法はワクチンであり、従来の注射型ワクチン製剤と比較して簡便性に優れる経皮吸収型ワクチン製剤（貼るワクチン）は世界的に早期の実用化が待望されている。本観点から研究代表者の岡田らは、抗原を表皮に常在する抗原提示細胞に効率よく送達できる生分解性マイクロニードル（皮膚内溶解型マイクロニードル：MicroHyal; MH）を開発し、これを応用した新規経皮ワクチン製剤を考案した。

本研究では、倫理委員会の審査・承認を経て MH のヒト皮膚への穿刺特性を検証し、経皮ワクチンデバイスとしての基礎情報の集積を図る。また、MH のヒトにおける安全性、さらにはインフルエンザ HA 抗原を装填した MH 製剤のヒトにおける安全性・有効性

を検証する臨床研究を実施する。

本研究成果を経皮ワクチン製剤の実用化研究を加速する臨床情報として活用し、将来的に本邦発の経皮ワクチン製剤を上市することができれば、ワクチン市場におけるインパクトと発展性は非常に大きく、安心・安全な社会の実現に大いに貢献するものとなる。

B. 研究方法

B. 1. インフルエンザ経皮ワクチン製剤の安全性評価（臨床研究）

B. 1. 1. ヒト皮膚穿刺特性

(1) MHの作製

MHの無菌的作製はコスメディ製薬株式会社に依頼した。医療用ヒアルロン酸ナトリウム/ポリビニルピロリドン/デキストラン溶液に三価季節性インフルエンザHA抗原（A/California/7/2009（H1N1）株由来HA抗原、A/Victoria/210/2009（H3N2）株由来HA抗原、B/Brisbane/60/2008株由来HA抗原：阪大微生物病研究会より供与）溶液を混合してマイクロニードル鑄型に流し込み、デシケーター内にて室温で乾燥させることにより、HA抗原装填MH800を作製した。作製したMHはアルミラミネートPETパックに密封包装し、実験に供するまで冷蔵保管した。なお本臨床研究には、物性試験、異物試験、微生物学的検査に適格したMHを使用した。

(2) ワクチン投与

20～40歳代の健康男性40人をランダムに20人ずつの2群に分け、三価季節性インフルエンザHA抗原を3週間隔で2回免疫投与した。本臨床研究のスケジュールをTable 1にまとめた。

- ① 経皮免疫（TCI）群：MHの皮膚への貼付には、バネの弾性を利用してプラスチック製円盤をMHに押し当てるバネ式アプリケーションケーターを用いた。各HA抗原を15 μg ずつ装填したMH800を被験者の上腕外側皮膚に置き、バネ式アプリケーションケーターを用いて皮膚に圧着させた。6時間後にMHを剥離した。
- ② 皮下注射免疫（SCI）群：医薬品として販売されているビケンHA 0.5 mL（各HA抗原を15 μg 以上ずつ含有）を上腕外側皮下に注射投与した。

(3) 疼痛評価

MH貼付あるいは皮下注射時の痛みを疼痛VAS（Visual Analogue Scale；無痛を0、考え得る最大の痛みを100とする）法により評価した。

B. 1. 2. 安全性評価

(1) MHの作製

B. 1. 1. (1) に準ずる。

(2) ワクチン投与

B. 1. 1. (2) に準ずる。

(3) 局所副反応の評価

ワクチン投与から2日後、7日後、および21日後に自覚症状についての問診を行うとともに、皮膚局所における紅斑の有無ならびにその直径を評価した。貼付部位をガラス板で圧迫し、通常の紅斑を消失させることで紫斑を観察し、色素沈着、硬結、圧痛、熱感、水疱なども併せて検討した。

(4) 全身性副反応の評価

ワクチン投与前ならびに投与から2日後、7日後、および21日後に採血を行い、採取した血液を用いて血算検査、肝機能検査、腎機能検査を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究課題における臨床研究の実施に当たっては、大阪大学医学部医学倫理委員会および大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の審査・承認を受け、被験者に対するインフォームド・コンセントを書面で行う。臨床研究により取得した被験者の個人情報には厳重に保管・管理し、成果発表においても個人が特定されることのないよう十分に配慮する。

C. 研究結果

C. 1. インフルエンザ経皮ワクチン製剤の安全性評価（臨床研究）

C. 1. 1. ヒト皮膚穿刺特性

昨年度の臨床研究において、MH800 がヒト皮膚に対して安全に適用できる経皮ワクチンデバイスであることを示した。そこで、MH800 に三価季節性インフルエンザ HA 抗原（A/California/7/2009 (H1N1) 株由来 HA 抗原、A/Victoria/210/2009 (H3N2) 株由来 HA 抗原、B/Brisbane/60/2008 株由来 HA 抗原）を装填したインフルエンザ経皮ワクチン製剤を作製し、ヒトへの適用における安全性を検証する臨床研究を実施した。

VAS を用いたワクチン投与時の疼痛評価においては、経皮免疫（TCI）群のスコアが皮下注射免疫（SCI）群と比較して若干低値を示した（Fig. 1）。しかしながら、疼痛評価については客観的な測定が困難であり、また今回の検討では各被験者が TCI または SCI のどちらかに振り分けられているため、痛みに対する個人差が評価に及ぼす影響が大きいと考えられた。

C. 1. 2. 安全性評価

インフルエンザ経皮ワクチン製剤のヒトに対する副反応誘発の可能性を評価するために、まず貼付部位の皮膚局所反応について経時的に検討した（Table 2）。TCI群の被験者全員においてパッチ製剤貼付部位に紅斑を認めたが、時間経過とともに回復する傾向にあった。Fig. 2は、最も顕著な紅斑が認められた被験者の貼付部位を経時的に撮影した写真である。ワクチン投与から2日後にマイクロニードルの面積よりも少し広い範囲の紅斑が認められたが、日を追うごとにその反応は終息していく様子が観察された。一方、SCI群では、1回目のワクチン投与から2日後に紅斑が認められた被験者数は5人と少なかったが、21日後において

も約半数の被験者では注射針の穿刺痕が判別できた。両群での紅斑出現頻度の差異については、SCI群における皮下組織に投与したHA抗原に対する生体反応（炎症）が外面的に判別しづらいのに対して、TCIによって皮膚表層に送達されたHA抗原に対する炎症は容易に識別されたことに起因すると考えられる。また、1回目のワクチン投与後と比較して2回目のワクチン投与後のほうが、両群とも紅斑が認められた被験者数は多くなり、それらの紅斑が消失するまでの期間も長くなることが判明した。これは、1回目のワクチン投与によって被験者のHA抗原特異的免疫応答が活性化されたことに伴う変化だと推察された。

毛細血管の傷害に伴う内出血によって生じる紫斑については、TCI群ではワクチン投与2日後の時点で半数以上の被験者で陽性と判定されたが、21日後には全ての被験者において消失した。またTCI群における色素沈着については、ワクチン投与2日後にはいずれの被験者でも認められなかったが、21日後には約半数の被験者で確認された。TCI群における1回目と2回目のワクチン後において、紫斑および色素沈着の出現頻度に明らかな差は認められなかった。これらの結果は、MH800の密な微小針（200本/cm²）の皮膚へ刺入が若干の毛細血管傷害を伴い、漏出した赤血球の組織沈着による紫斑、その後の貪食細胞による赤血球（ヘモグロビン）の分解過程で生じるヘモジデリンによる色素沈着を引き起こすことを示している。その後のフォローアップにおいて、これらの紫斑および色素沈着は時間経過とともに消失し、最終的には元の皮膚の状態にまで回復することを確認している。一方、SCI群においては、2回目のワクチン投与から2日後（Day 23）においてのみ被験者の半数以上に紫斑が認められたが、その他の観察日では紫斑・色素沈着が現れた被験者は殆

どいなかった。

硬結はワクチン投与2日後に両群それぞれ一部の被験者に確認されたが、7日後には消失した。圧痛や熱感、SCI群のほうがTCI群よりも僅かながら高頻度に観察される傾向にあった。水疱は両群のいずれの被験者にも認められなかった。

次に、インフルエンザ経皮ワクチン製剤の適用が全身性副反応を誘発する可能性について血液検査値を指標に検証した。血算検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、MCV、MCH、MCHC）ならびに生化学検査（C反応性タンパク、BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、GGT、ALP、LAP、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン）において、TCI群およびSCI群ともにいずれの検査値についてもワクチン投与に起因する明らかな変化はなかった。

以上の安全性評価に関する結果をまとめると、MH800を用いたインフルエンザ経皮ワクチン製剤は貼付部位の皮膚局所に対して刺激性や起炎性を示すものの、それらはワクチン接種において容認される範囲の生体反応であり、ヒトへの適用を妨げる局所性および全身性の重篤な副反応は認められなかった。

D. 考察

D.1. インフルエンザ経皮ワクチン製剤の安全性評価（臨床研究）

インフルエンザに対するワクチンは、毎シーズン流行する株が異なるために毎年の予防接種が推奨されていることや、インフルエンザパンデミックの危険性があるために世界中での大規模接種が必要とされることから、簡便に接種可能な剤形の開発が求められている。マイクロニードルを用いたインフルエンザ経皮ワクチン製剤の非臨床研究に関しては、シリコン製あるいはステンレス製マイクロニードルばかりでなく（J. Control. Release 136, 71-78, 2009, PLoS ONE 4, e4773, 2009）、我々と同様のコンセプトによる溶解型マイクロニードルを用いた研究報告も認められる（Nat. Med. 16, 915-921, 2010）。しかし、ヒトに適用して安全性ならびに有効性を検証した報告はほとんどなく、唯一、シリコン製マイクロニードルを用いたインフルエンザ経皮ワクチン製剤がヒトにおいて免疫応答を誘導可能であることを示した報告がなされているのみである（Vaccine 27, 454-459, 2009）。

そこで、MHを用いたインフルエンザ経皮ワクチン製剤のヒトにおける安全性を検証する臨床研究を実施した。本製剤を貼付した皮膚局所には明らかな紅斑が認められたが、これは抗原送達部位が従来の皮下注射投与と比較してより皮膚の表層であるために免疫反応（炎症反応）が外面的に認知されやすくなったためであると考えられた。確認された紅斑は経時的に回復し、皮膚局所に対する一過性の刺激性や起炎性以外に重篤な副反応は認められなかった。また、いずれの被験者においても本製剤の貼付に起因する血液検査値の顕著な変化は認められなかったため、全身性の副反応も誘発されなかったと判断された。

したがって、三価季節性インフルエンザHA抗原装填MH800がヒトに対して安全に適用できる経皮ワクチン製剤であることを実証できた。今後、本臨床研究のより詳細なデータ解析を進めるとともに、簡便性・普及性に優れた経皮ワクチン製剤の実用化を目指して、確実にヒト皮膚に穿刺できる針部強度を備えたMHの改良やアプリケーションの開発に取り組む予定である。

E. 結論

- 三価季節性インフルエンザ HA 抗原装填 MH800 がヒトに安全に適用できることを実証した。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

該当事項なし

G.2. 学会発表

- 1) Hiroaki Azukizawa, Sachiko Hirobe, Takaaki Hanafusa, Kazuhiko Matsuo, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Ichiro Katayama, Naoki Okada, and Shinsaku Nakagawa: A Clinical study of influenza vaccine using a dissolving microneedle array: **日本研究皮膚科学会第 37 回年次学術大会**, 沖縄県 (那覇市), 2012 年 12 月 7-9 日
- 2) Sachiko Hirobe, Hiroaki Azukizawa, Takaaki Hanafusa, Kazuhiko Matsuo, Ying-Shu Quan, Fumio Kamiyama, Ichiro Katayama, Naoki Okada, and Shinsaku Nakagawa: Clinical study of transcutaneous influenza vaccine using a self-dissolving microneedle patch: **第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム**, 京都府 (京都市), 2012 年 11 月 23-24 日
- 3) 廣部祥子, 小豆澤宏明, 花房崇明, 松尾一彦, 権 英淑, 神山文男, 片山一郎, 向 洋平, 岡田直貴, 中川晋作: 皮膚内溶解型マイクロニードルを用いたインフルエンザ経皮ワクチンの臨床研究: **第 16 回日本ワクチン学会学術集会**, 神奈川県 (横浜市), 2012 年 11 月 17-18 日

- 4) 廣部祥子, 小豆澤宏明, 花房崇明, 仁木一順, 松尾一彦, 権 英淑, 神山文男, 片山一郎, 向 洋平, 岡田直貴, 中川晋作: インフルエンザ HA 抗原装填マイクロニードルパッチ製剤のヒトにおける安全性・有効性の検証: **第 28 回日本 DDS 学会学術集会**, 北海道 (札幌市), 2012 年 7 月 4-5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

H.1. 特許取得

該当事項なし

H.2. 実用新案登録

該当事項なし

H.3. その他

該当事項なし

Table 1 Procedure of clinical study

	Time after experimental beginning			
1 st vaccination	Day 0	Day 2	Day 7	Day 21
2 nd vaccination	Day 21	Day 23	Day 28	Day 42
Skin irritation Purpura evaluation		●	●	●
Blood test	●	●	●	●
Pain scale (VAS)	●			
Antibody measurement (HI test)	●		●	●
Cytokine production	●			●

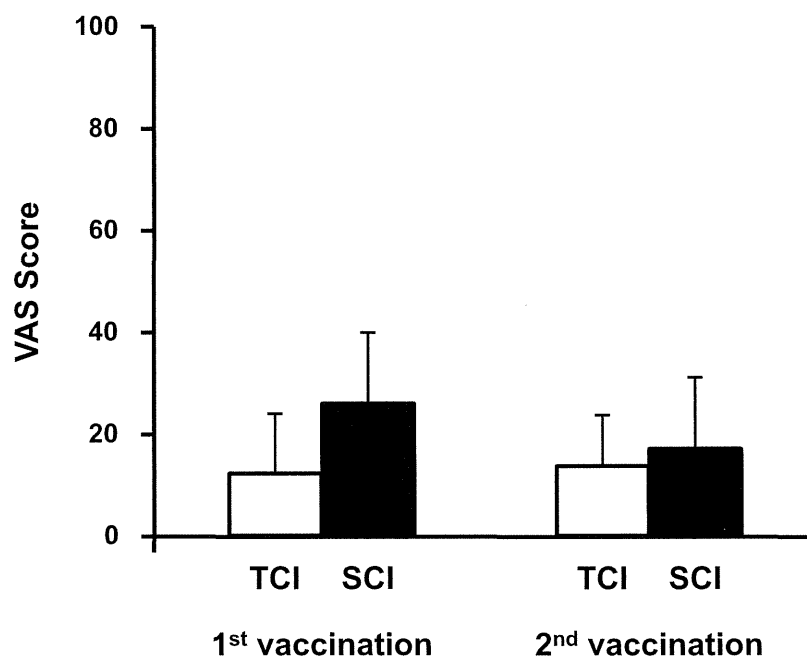


Fig. 1 Pain scale assessment on TCI using MH800 loaded with influenza HA or SCI using injectable HA vaccine. Subjects were asked to grade the pain experienced using a VAS from 0 (no pain) to 100 (unbearable pain). Data are expressed as mean \pm SE of results from 19 (TCI) or 20 (SCI) subjects.