リネイルゲル10%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

リネイルゲル10%

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現／定義
AC	アセチルシステイン
QOL	Quality of life：生活の質
M121101	有効成分としてアセチルシステインを含有するゲル剤
巻き爪マイスター	一般医療機器として届出されている超弾性ワイヤで、臨床試験で用いた巻き爪を矯正するための爪矯正具（製造販売元：マルホ株式会社）

目次

頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 対象疾患について 4
1.5.1.1.1 巻き爪の病態 4
1.5.1.1.2 巻き爪の現状と問題点について 5
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質に関する試験 5
1.5.2.2 非臨床試験 6
1.5.2.3 臨床試験 6
1.5.2.3.1 第I相皮膚安全性試験（M121101-01試験） 6
1.5.2.3.2 第I/II相試験（M121101-02試験） 7
1.5.2.3.3 第III相試験（M121101-03試験） 7
1.5.2.4 特徴及び有用性 8
1.5.2.5 承認申請 8
1.5.3 参考文献 8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

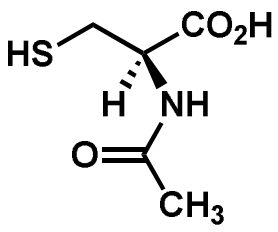
1.5.1 起原又は発見の経緯

M121101 は、アセチルシステイン（以下、AC）を含有するゲル剤であり、マルホ株式会社は AC を 10%含有する製剤（10%製剤、以下、本剤）を巻き爪治療用剤として開発している。AC は、日本薬局方に収載されており、吸入剤、経口剤及び注射剤の有効成分として既承認の医薬品成分である[1)2)3)]。

本剤の開発は、弾性ワイヤを用いた巻き爪矯正に、爪軟化作用を持つチオグリコール酸アンモニウムを含有するパーマ剤を適応外で併用した結果、短期間で爪が整復したとの報告[4)]に基づく。

チオグリコール酸アンモニウムには血液及び組織への蓄積性から、薬物動態のプロフィールを明らかにできないという課題があった。ACは、チオグリコール酸アンモニウムと同様に、スルフヒドリル基を有する化合物（以下、チオール）であり、チオールがケラチンのジスルフィド結合を還元して開裂する[5)6)1)]ため、爪の構成成分であるケラチンに含まれるジスルフィド結合を開裂し、爪の微細構造を変化させることで爪を軟化させると考えられる。そこで、経口剤や吸入剤等の医療用医薬品の成分として豊富な使用実績のある[1)2)3)]ACを有効成分とするM121101を開発し、10%M121101製剤である本剤を、爪矯正具との併用による、巻き爪治療用剤として開発することとした。

図 1.5-1 アセチルシステインの化学構造式



1.5.1.1 対象疾患について

1.5.1.1.1 巻き爪の病態

巻き爪は、爪甲の両側縁が内側に向かって過度に彎曲した状態となる日常的にみられる疾患であり[7)]、巻き爪の多くは足の第1趾に生じる[8)9)]。巻き爪は、末節骨の変形を伴う足の変形[8)]、外傷、窮屈な靴やハイヒール、圧迫の強いストッキングや靴下、歩行量の不足、外反母趾、乾癬や爪白癬などの皮膚疾患が原因で生じ、過度に彎曲した爪甲が靴などで圧迫を受けると疼痛を伴い、臨床的に問題となることが多い[7)9)10)11)]。病態は、爪甲が彎曲するが自覚症状がない状態、痛みはあるが炎症がない状態、陥入症状を伴う状態に大別されるがいずれも治療が必要となる。自覚症状を伴わない巻き爪であっても治療をせずに放置すると、爪甲の彎曲が増強して側爪溝への圧迫が強まり、痛みや炎症を引き起こす可能性があること、末節骨の骨棘形成を伴った爪床のリモデリングが生じてより難治性となることから、早期の治療介入の検討が必要である[7)]。特に高齢者では、第1趾の巻き爪により、歩行時に痛みを生じるため、歩行自体を避けるようになり、その結果、下肢の運動機能が低下する原因になり得るとされている。また、下肢の運動機能の低下に伴う転倒は、骨折のリスクを高めるだけではなく、転倒に対する恐怖心を植え付け、生活機能の維持を妨げ、Quality of Life（以下、QOL）を低下させる[12)]。

1.5.1.1.2 巻き爪の現状と問題点について

巻き爪の治療ガイドラインはなく、巻き爪の主な治療として、外科的治療と保存的治療がある。外科的治療として、陥入症状を伴う場合には、爪母を部分的に除去する処置が施行されることもあるが、侵襲性が高いことや手術後に起こる爪の変形等の問題があるため、外科的治療が選択されるケースは少ない[7) 11)]。保存的治療には、形状記憶ワイヤやクリップなどの医療機器を用いて、爪甲の過度の彎曲を矯正する方法がある。それぞれの医療機器で形状及び構造は異なるが巻き爪矯正の原理は同じである[13)14)15)16)]。近年では、その治療効果や治療方法の簡便性から、超弾性ワイヤを用いた爪矯正具が広く利用されてきている[17)]。既存の超弾性ワイヤを用いた巻き爪の矯正では、爪が伸びる時期を考慮して、通常、4～8週間ワイヤを留置する[7)]。1回の矯正で爪甲の彎曲の改善が不十分な場合には、ワイヤを再度留置し治療を継続することもあるため、巻き爪の矯正には3～6カ月と長期間を要する[17)]。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発にあたり品質に関する試験、非臨床試験及び臨床試験を実施し、承認申請に至った。開発の経緯図を図 1.5-2に示す。

図 1.5-2 開発の経緯図

区分	試験項目	
品質	規格及び試験方法（原薬及び製剤）	
	安定性試験（製剤）（継続中）	
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
	毒性	局所刺激性試験
		その他の毒性試験（抗原性試験）
		その他の毒性試験（不純物の毒性試験）
臨床	動態	*In vitro* ヒト爪及び皮膚透過試験
	I相	M121101-01
	I/II相	M121101-02
	III相	M121101-03

[redacted]

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬及び製剤の品質に関する試験を実施し、それぞれについて規格及び試験方法を設定した。

原薬のACは、日本薬局方に適合するものを用い、品質に関する情報の一部については、原薬登録名簿（MF登録番号：[redacted]／[redacted]年[redacted]月[redacted]日登録）を利用する。

製剤の規格及び試験方法については、2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯、2.3.P.5.4 ロット分析に示した試験結果及び2.3.P.8 安定性に示した試験の成績、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）に基づいて設定した。特に規定しない場合は日局の通則及び一般試験法に準拠した。また、本剤は、長期保存条件で24カ月保存及び加速条件で6カ月保存したとき、明確な品質の変化を認めなかったことから、平成15年6月3日医薬審発第0603004号「安定性データの評価に関するガイドラインについて」に基づき、室温での有効期間を

30カ月と設定する。なお、今後得られる長期保存試験結果を踏まえ、有効期間を最長36カ月まで延長する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験

ACは日本薬局方に収載されており、各種剤形（吸入剤、経口剤及び注射剤）で承認され、実臨床での豊富な使用実績がある。また、ACの爪に対する作用については公表文献にて報告されている。以上のことを踏まえて、新たに実施した*in vitro*爪軟化作用に関する薬理試験並びに皮膚刺激性及び皮膚感作性に関する毒性試験、公表文献で非臨床データパッケージを構築した。また、類縁物質の毒性試験も実施した。

薬物動態に関しては、全身循環血移行後の分布、代謝及び排泄は他剤形（ACの吸入剤、経口剤及び注射剤）と同様であると考えられる。また、本剤は爪甲への塗布であり、*in vitro*ヒト爪及び皮膚透過性より見積もったM121101の臨床予定用法・用量における全身曝露は、既承認の経口剤よりも低いと想定された。薬物間相互作用を含めた全身曝露に基づく新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えたことから、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について（平成26年11月21日付薬食審査発1121第12号）」の2、(2) 投与経路の変更の規定に従い、吸収性評価以外の新たな試験は実施しなかった。なお、巻き爪患者を対象としたM121101-02試験で、全趾に30%M121101を24時間単回塗布した際の血漿中AC濃度を測定した結果、すべての被検者で定量下限（0.400 μg/mL）未満となり、既承認の経口剤の想定血漿中濃度よりも低かったことから、分布、代謝及び排泄に関する評価は不要と判断した。

*in vitro*爪軟化作用に関する薬理試験の結果、ACはヒト爪に対して濃度依存的かつ時間依存的な爪軟化作用を示し、AC除去後は、時間依存的に再硬化することが示された。また、毒性試験の結果、本剤は皮膚感作性のポテンシャルを有するものの、臨床使用上のリスクは低いと判断できた。

以上の非臨床試験の結果から、ACは爪甲に含まれるケラチンのジスルフィド結合を切断することで爪の微細構造に変化をもたらし、爪を軟化並びに除去後に再硬化することで爪矯正具との併用による巻き爪の矯正に持続的な効果を発揮すると考えられた。

1.5.2.3 臨床試験

国内臨床試験として、健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験（第I相試験）、巻き爪患者を対象とした第I/II相試験及び第III相試験の3試験を実施した。これら3試験はヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）などの規制を遵守して実施し、すべて評価資料とした。なお、本剤の開発にあたり、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：#[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：#[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）により、PMDAの助言を得た。

1.5.2.3.1 第I相皮膚安全性試験（M121101-01試験）

健康成人男性30例を対象に、本剤の皮膚安全性を確認する目的で24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテストを実施した。24時間密封パッチテストの結果、10%M121101、20%M121101及び30%M121101はいずれも要改良品と評価された。また、48時間密封パッチテストの結果、10%M121101は許容品、20%M121101及び30%M121101は要改良品と評価された。この結果から、M121101の開発では、皮膚刺激性に留意する必要があると考えた。すなわち、臨床現場では、M121101が爪周囲の皮膚に付着しないように、塗布前に巻き爪周囲の皮膚をマスキング材等で保

護し、皮膚への接触を防ぐ措置を講じること、皮膚に付着した場合には速やかに除去する必要があると考えた。

1.5.2.3.2 第I/II相試験（M121101-02試験）

M121101-02試験は、至適濃度を確認することを目的として、巻き爪患者を対象に左右いずれかの第1趾の巻き爪に爪矯正具である巻き爪マイスター（製造販売元：マルホ株式会社）を装着した後、爪甲全体に10%M121101、20%M121101、30%M121101又はプラセボを単回塗布し、24時間後に除去して第8日目に巻き爪マイスターを取り外した後、第15日までフォローアップし、取り外し後の遠位爪幅狭小化率の変化を確認した。有効性に関しては、10%M121101、20%M121101及び30%M121101はプラセボと比較して、巻き爪を改善する効果が確認され、製剤濃度と有効性に相関性は認められなかった。このことからM121101の至適濃度は10%から30%の範囲であり、より濃度の低い10%が臨床推奨濃度であると考えた。また、安全性の面では、M121101-02試験でみられた投与部位又は投与部位周辺に発現した副作用のうち治験薬によるものは、10%M121101群で5.6%（1/18例）、20%M121101群で16.7%（3/18例）、30%M121101群で8.0%（2/25例）であり、プラセボ群は0%であったが、すべて軽度であったため、臨床上問題となる副作用ではないと考えた。

1.5.2.3.3 第III相試験（M121101-03試験）

M121101-03試験は、プラセボ対照で10%M121101の有効性を検証し、安全性を確認することを目的として、巻き爪患者を対象に左右いずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着した後、爪甲全体にM121101又はプラセボを単回塗布し、24時間後に除去して第8日目における遠位爪幅狭小化率70%の達成率で有効性を評価した。その後、第8日目で遠位爪幅狭小化率70%以上の患者は巻き爪マイスターを取り外し、遠位爪幅狭小化率70%未満の患者は巻き爪マイスターを再装着して遠位爪幅狭小化率の推移を評価した。なお、遠位爪幅狭小化率が70%に達することは、巻き爪の治療効果への医師評価を反映する客観的な指標であり、健常爪の遠位爪幅狭小化率が73%～89%[9]であることも踏まえると、M121101の臨床的意義である巻き爪を治療不要な状態に矯正できることを評価する指標として適切であると判断した。

有効性に関しては、主要評価項目である巻き爪マイスター装着から第8日における遠位爪幅狭小化率70%の達成率は、M121101群で47.5%（19/40例）、プラセボ群は25.6%（10/39例）であった。群間差の推定値（95%CI）は、21.9%（0.6%～43.1%）であり、プラセボ群と比較して、M121101群で有意に改善した（P = 0.0439）。

副次評価項目として、巻き爪マイスター装着から第8日で遠位爪幅狭小化率70%を達成し、巻き爪マイスターを取り外した被験者を対象に、遠位爪幅狭小化率50%以下になるまでの日数を評価した。巻き爪マイスターを取り外して、28日後までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった被験者は、M121101群で5.6%（1/18例）、プラセボ群で60.0%（6/10例）であった。治験終了時（巻き爪マイスターを取り外して、84日後）までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった被験者は、M121101群で11.1%（2/18例）、プラセボ群では60.0%（6/10例）であり、M121101群では巻き爪の矯正効果が維持されていた。

また、安全性の面では、有害事象の発現割合は、M121101群で37.5%（15/40例）、プラセボ群で56.4%（22/39例）で、M121101群で発現割合が低かった。治験薬と関連ありの有害事象は、M121101群ではみられず、プラセボ群のみみられた（15.4%、6/39例）。その内訳は、疼痛が3例（7.7%）、爪破損、皮膚疼痛、適用部位損傷及び爪囲炎が各1例（2.6%）であった。

1.5.2.4 特徴及び有用性

現在、本邦において巻き爪を対象とした医療用医薬品は承認されていない。巻き爪の主な治療として、外科的治療と保存的治療があり、外科的治療が選択されるケースは少ない。また、保存的治療として、超弾性ワイヤを用いた爪矯正具を用いて巻き爪を矯正する場合も長期間を要する。そのため、臨床現場では、より早期に巻き爪の矯正効果が期待でき、かつ1回の治療で十分な効果がある治療法が望まれている。爪矯正具と本剤の併用療法は、以下の特徴及び有用性から巻き爪治療の第一選択になるものと考える。

(1) 国内臨床試験において、爪矯正具と本剤の併用治療により1回の治療で約50%の患者の巻き爪が健常爪と同程度にまで改善し、かつ、爪矯正具単独治療よりも速やかに巻き爪を改善した。
(2) 国内臨床試験において、爪矯正具と本剤の併用治療後に、改善された爪の状態を維持することが期待された。
(3) 国内臨床試験における投与部位又は投与部位周辺に発現した副作用のうち、治験薬によるものは、すべて軽度で、回復又は軽快しており、臨床上問題となる有害事象はないと考えられた。
(4) 国内臨床試験において、爪矯正具と本剤の併用治療は、爪矯正具単独治療で比較的多く認められている爪破損がほとんどなかった。
(5) 爪矯正具と本剤の併用治療は、簡便で痛みも伴わない処置である。

1.5.2.5 承認申請

マルホ株式会社は、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

項目	内容
販売名	リネイルゲル10%
申請区分	（3）新投与経路医薬品
一般名	アセチルシステイン/Acetylcysteine（JAN）
効能・効果	巻き爪矯正の補助
用法・用量	巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約24時間後に水又は湯で洗い流す。

1.5.3 参考文献

1) アセチルシステイン内容液17.6%「あゆみ」添付文書. 第9版. 東京: あゆみ製薬株式会社: 2016.
2) ムコフィリン吸入液20% 添付文書. 第8版. 群馬: サンノーバ株式会社: 2011.
3) ミキシッドL輸液，ミキシッドH輸液 添付文書. 第9版. 徳島: 株式会社大塚製薬工場: 2020.
4) Okada K, Okada E. Novel treatment using thioglycolic acid for pincer nails. J Dermatol 2012; 39: 1-4.
5) Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. Int J Pharm. 2002; 236: 1-26.
6) Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier. J Drug Target. 2014; 22(9): 769-89.
7) 齋藤昌孝，崎山とも，佐藤美聡. 巻き爪の病態に基づいた治療の考え方. MB Derma, 2017; 258: 47-57.
8) Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. Dermatol Surg 2001; 27(3): 261-6.

9) 崎山とも, 茶谷彩華, 清水智子, 天谷雅行, 齋藤昌孝. 簡便かつ有用な巻き爪の評価法. 日皮会誌 2016; 126(12): 2275-80.
10) 町田英一. マチワイヤ, マチプレートを用いた巻き爪矯正治療. MB Derma. 2007; 128: 42-8.
11) 高山かおる. 陥入爪・巻き爪の治療戦略. MB Derma. 2016; 243: 55-62.
12) 今井 亜希子. 皮膚科医が取り組む転倒予防-母趾の爪の異常や痛みは下肢機能の低下をもたらす. MB Derma. 2016; 243: 40-6
13) マチワイヤMD 添付文書. 第1版. 東京: 多摩メディカル有限会社: 2018.
14) 巻き爪ワイヤーガード 添付文書. 第2版. 千葉: 株式会社サンメディカル: 2017.
15) 爪矯正用ワイヤー 添付文書. 第5版. 神奈川: ソルブ株式会社: 2019.
16) 巻き爪マイスター 添付文書. 第4版. 大阪: マルホ株式会社: 2020.
17) 青木文彦. 巻き爪・陥入爪に対する爪矯正治療（超弾性ワイヤー式爪矯正）. PAPERS. 2007; 13: 57-66.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において、承認申請されていない。

1.7 同種同効品一覧表

国内において同種同効品はない。

注：最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX年X月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
872699

巻き爪治療用剤
アセチルシステイン ゲル

リネイル®ゲル10%

Renail®Gel

承認番号	－
販売開始	－

貯　　法：室温保存
有効期間：30箇月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1g中　日局アセチルシステイン 100mg
添加剤	ヒドロキシエチルセルロース、1,3-ブチレングリコール、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

性状	無色のゲル剤で、特異なにおいがある

4. 効能・効果
巻き爪矯正の補助

5. 効能・効果に関連する注意
5.1 本剤は、医療機器である爪矯正具と併用すること。また、併用する爪矯正具の使用方法等は、当該医療機器の電子添文を参照すること。
5.2 本剤は皮膚刺激性を有するため、爪周囲の炎症の有無を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。
5.3 脆弱化した爪は破損のおそれがあるため、爪の状態を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。

6. 用法・用量
巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約24時間後に水又は湯で洗い流す。

7. 用法・用量に関連する注意
本剤は皮膚刺激性を有するため、塗布部周囲の皮膚等に付着しないよう、テープ等を使用し皮膚を保護すること。[14.1.4 、17.3.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

	5%未満
皮膚	疼痛[注)]

注）本剤、爪矯正具ともに関連あり。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤使用時の注意
14.1.1 本剤使用前及び使用中の爪には化粧品等を使用しないこと。
14.1.2 本剤は1回使い切りであるため、開封後の未使用分は廃棄すること。
14.1.3 本剤を巻き爪マイスター®以外の爪矯正具と併用した臨床試験は実施していないため、他の爪矯正具と併用する場合は、次の点に留意して用いること。
・本剤は金属を腐食し、ニッケルを溶出させることがあるので、爪矯正具との適合性を考慮すること。
・爪矯正具を固定する素材（接着剤等）に対する本剤の影響の有無は確認していないため、爪矯正具の固定方法に注意すること。
14.1.4 爪矯正具を装着後、テープ等で爪甲周辺の皮膚を保護してから本剤を塗布すること。その後、テープ等で爪甲を覆うこと。[7. 参照]
14.1.5 テープ等で爪甲を覆っている間は、本剤の漏出を防ぐため、患部が濡れないように注意するよう患者に指導すること。患部が濡れた場合は、直ちにテープ等を剥がして本剤

を洗い流し、医師に相談するよう患者に指導すること。

14.2 薬剤除去時の注意

14.2.1 本剤を洗い流すときには、次の点に注意するよう患者に指導すること。

・本剤は塗布約24時間後を目途に、爪周辺も含め爪甲表面に残留しないよう十分に洗い流し、塗布したままとしないこと。

・テープ等を剥がすときに、爪矯正具が外れないように注意すること。また、医師に指示された期間以前に爪矯正具が外れた場合には、医師に相談すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

20 歳以上の巻き爪患者（8 例）に 30%[注)] アセチルシステインゲル剤（1.4g～1.6g）を左右の全趾の爪に 24 時間塗布し、塗布後 6 時間、24 時間（治験薬除去前）及び 48 時間の血漿中アセチルシステイン濃度を測定したところ、いずれの被験者も全ての時点で定量下限（0.400 μg/mL）未満であった[1)]。

注）本剤の承認規格は10%である。

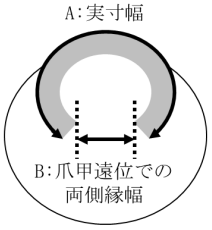
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

左右いずれかの第 1 趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率[注 1)] が 20%以上、50%以下の 12 歳以上の患者[注 2)]（79 例）を対象に、第 1 趾に爪矯正具[注 3)] を 7 日間装着下で、第 1 日から第 2 日にかけて本剤を 24 時間単回塗布する、プラセボ対照評価者単盲検ランダム化並行群間比較試験[2)] を実施した。主要評価項目である爪矯正具装着から第 8 日における遠位爪幅狭小化率 70%の達成割合は、次のとおりであった。

注 1）遠位爪幅狭小化率は、爪の各部位の測定値（A（実寸幅）及び B（爪甲遠位での両側縁幅））から算出した値である。



遠位爪幅狭小化率
＝B/A×100(%)

注 2）評価対象となる爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者は除外された。

注 3）本試験では、爪矯正具として巻き爪マイスター®が用いられた。

表　本剤の有効性

有効性評価項目	投与群	被検者の割合（例数）	プラセボ群との群間差	
			群間差［両側95%信頼区間］[b)]	P値[c)]
爪矯正具装着から第8日における遠位爪幅狭小化率70%の達成割合[a)]	本剤群	47.5%（19/40）	21.9%［0.6%～43.1%］	0.0439
	プラセボ群	25.6%（10/39）	－	－

a）欠測はノンレスポンダーとして補完された。欠測は、プラセボ群4/39例、本剤群2/40例であり、欠測の理由はすべて爪矯正具外れによる中止であった。

b）Farrington-Manning法

c）ピアソンのカイ二乗検定、有意水準両側5%

本剤群では、本剤に起因する副作用は報告されず、爪矯正具と関連ありの有害事象は 15.0%（6/40 例）に認められた。主な事象は適用部位損傷及び適用部位疼痛で各 5.0%（2/40 例）であった。

17.3 その他

17.3.1 皮膚刺激性

健康成人男性（30 例）の上背部皮膚に 10%、20%[注 4)] 及び 30%[注 4)] アセチルシステインゲル剤を用い、皮膚刺激性を確認した。24 時間密封パッチテスト及び 48 時間密封パッチテストでは、皮膚反応として本邦パッチテスト研究班の基準にもとづく「紅斑」を示し、皮膚への刺激性が認められた[3)]。［7. 参照］

注4）本剤の承認規格は10%である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

爪のケラチンに含まれるシスチンのジスルフィド結合を還元して開裂し、爪の微細構造や強度に影響を与えることで爪を軟化させると考えられる。

18.2 爪軟化作用

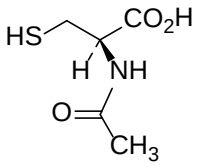
ヒトの爪試料に本剤等を適用することにより、時間及び濃度依存的な爪の軟化作用が認められた（*in vitro*）[4)]。また、本剤等除去後に軟化した爪試料の再硬化を評価した結果、時間依存的な再硬化が認められた（*in vitro*）[4)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アセチルシステイン
(Acetylcysteine)（JAN）

化　学　名：(2*R*)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid

分　子　式：$C_5H_9NO_3S$
分　子　量：163.19
性　　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水又はエタノール（99.5）に溶けやすい。
水酸化ナトリウム試液に溶ける。
化学構造式：



20. 取扱い上の注意
開封後、速やかに使用すること。

21. 承認条件

22. 包装
アルミパウチ：0.5g×5

23. 主要文献
1) 社内資料：巻き爪患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2023年mm月dd日承認、CTD2.7.6.2）[xxxxx]
2) 社内資料:巻き爪患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2023年mm月dd日承認、CTD2.7.6.3）[xxxxx]
3) 社内資料:健康成人を対象とした皮膚安全性試験(2023年mm月dd日承認、CTD2.7.6.1)［xxxxx］
4) 社内資料:ヒトの爪試料を用いた爪軟化作用試験（2023年mm月dd日承認、CTD2.6.2.2.2）[xxxxx]

24. 文献請求先及び問い合わせ先
マルホ株式会社　　製品情報センター
〒531-0071　大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

25. 保険給付上の注意
本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売
maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

®登録商標

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

［効能・効果］
巻き爪矯正の補助

［設定根拠］

巻き爪は、爪甲の両側縁が内側に向かって過度に彎曲した状態となる日常的にみられる疾患であり、多くは足の第1趾に生じる。巻き爪は、末節骨の変形を伴う足の変形、外傷、窮屈な靴やハイヒール、圧迫の強いストッキングや靴下、歩行量の不足、外反母趾、乾癬や爪白癬などの皮膚疾患が原因で生じ、過度に彎曲した爪甲が靴などで圧迫を受けると疼痛を伴い、臨床的に問題となることが多い。

巻き爪の治療ガイドラインはなく、主に外科的治療と保存的治療により治療される。外科的治療は侵襲性が高いことや手術後に起こる爪の変形等の問題があることから、形状記憶ワイヤやクリップなどの巻き爪矯正用の医療機器を用いた非侵襲的な保存的治療が広く施術されている。しかし、1回の矯正で爪甲の彎曲の改善が不十分な場合もあり、治療に3～6カ月と長期間を要することが課題である。

本剤の有効成分であるアセチルシステインはスルフヒドリル基を有する化合物であり、爪の構成成分であるケラチンのジスルフィド結合を還元して開裂するため、爪の微細構造を変化させることで爪を軟化させる。本剤を爪矯正具と併用することにより、より早期に巻き爪の矯正効果が期待でき、かつ1回の治療で十分な効果がある巻き爪治療の第一選択となることを期待して、開発に着手した。

国内第I/II相試験（M121101-02試験）において、爪矯正具である巻き爪マイスター（製造販売元：マルホ株式会社）との併用で、遠位爪幅狭小化率の変化を指標として、本剤の至適用量を検討した。有効性に関しては、10%M121101、20%M121101及び30%M121101はプラセボと比較して、巻き爪を改善する効果が確認され、製剤濃度と有効性に相関性は認められなかった。このことからM121101の至適濃度は10%から30%の範囲であり、より濃度の低い10%が臨床推奨濃度であると考えた。また、安全性の面では、M121101-02試験でみられた投与部位又は投与部位周辺に発現した副作用のうち治験薬によるものは、10%M121101群で5.6%（1/18例）、20%M121101群で16.7%（3/18例）、30%M121101群で8.0%（2/25例）であり、プラセボ群は0%であったが、すべて軽度であったため、臨床上問題となる副作用ではないと考えた。当該結果を受け、国内第III相試験（M121101-03試験）では、巻き爪患者を対象に左右いずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着した後、爪甲全体に10%M121101又はプラセボを単回塗布し、24時間後に除去して第8日目における遠位爪幅狭小化率70%の達成率で有効性を評価した。その後、第8日目で遠位爪幅狭小化率70%以上の患者は巻き爪マイスターを取り外し、遠位爪幅狭小化率70%未満の患者は巻き爪マイスターを再装着して遠位爪幅狭小化率の推移を評価した。

有効性に関しては、主要評価項目である巻き爪マイスター装着から第8日における遠位爪幅狭小化率70%の達成率は、M121101群で47.5%（19/40例）、プラセボ群は25.6%（10/39例）であった。群間差の推定値（95%CI）は、21.9%（0.6%～43.1%）であり、プラセボ群と比較して、M121101群で有意に改善した（P＝0.0439）。副次評価項目として、巻き爪マイスター装着から第8日で遠位爪幅狭小化率70%達成となり巻き爪マイスターを取り外した被験者を対象に、遠位爪幅狭小化率50%以下になるまでの日数を評価した。28日目までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった被験者は、

M121101群で5.6%（1/18例）、プラセボ群で60.0%（6/10例）であった。治験終了時（84日目）までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった被験者は、M121101群で11.1%（2/18例）、プラセボ群では60.0%（6/10例）であり、M121101群では巻き爪の矯正効果が維持されていた。

また、安全性の面では、有害事象の発現割合は、M121101群で37.5%（15/40例）、プラセボ群で56.4%（22/39例）で、M121101群で発現割合が低かった。治験薬と関連ありの有害事象は、M121101群ではみられず、プラセボ群のみみられた（15.4%、6/39例）。

以上より、本剤を巻き爪マイスターと併用することにより、巻き爪患者における有効性及び安全性が確認されたことから、本製造販売承認申請における効能・効果は「巻き爪矯正の補助」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

［用法・用量］
巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約24時間後に水又は湯で洗い流す。

［設定根拠］

*In vitro*爪軟化作用の検討において、10%及び30%M121101は3、6及び24時間適用後、両製剤とも時間依存的に爪切片の最大荷重を低下させた。製剤適用3時間及び6時間では、前値からの最大荷重変化率は小さく、濃度依存的な爪軟化作用の増加も認められないことから、塗布時間は本剤の最大効果を確認するため、最大荷重が最も低下した24時間と設定した。

また*in vitro*爪軟化作用の検討において、5%、10%、20%及び30%M121101を24時間適用した際の爪軟化作用を評価した結果、いずれのM121101もプラセボと比較して有意にかつ濃度依存的に爪を軟化させ、その作用は20%M121101でほぼ最大効果に達したことから、以降の臨床試験では20%濃度を中心として、10%、20%、30%の濃度を選択した。

国内第I/II相試験（M121101-02試験）では、巻き爪患者を対象に左右いずれかの第1趾の巻き爪に爪矯正具である巻き爪マイスターを装着した後、爪甲全体に10%M121101、20%M121101、30%M121101又はプラセボを単回塗布し、24時間後に除去して第8日目に巻き爪マイスターを取り外した後、第15日までフォローアップし、取り外し後の遠位爪幅狭小化率の変化を確認した。

有効性に関しては、10%M121101、20%M121101及び30%M121101はプラセボと比較して、巻き爪を改善する効果が確認され、製剤濃度と有効性に相関性は認められなかった。このことからM121101の至適濃度は10%から30%の範囲であり、より濃度の低い10%が臨床推奨濃度であると考えた。また、安全性の面では、M121101-02試験でみられた投与部位又は投与部位周辺に発現した副作用のうち治験薬によるものは、10%M121101群で5.6%（1/18例）、20%M121101群で16.7%（3/18例）、30%M121101群で8.0%（2/25例）であり、プラセボ群は0%であったが、すべて軽度であったため、臨床上問題となる副作用ではないと考えた。

M121101-02試験の結果を踏まえて、臨床推奨濃度とした10%製剤を用いて実施したM121101-03試験において、本剤を爪矯正具と併用することで、1.8.2.1 項に示したとおり巻き爪に対する有効性及び安全性が確認された。

以上より、製剤濃度を10%として、本製造販売承認申請における用法・用量は「巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約24時間後に水又は湯で洗い流す。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品全般の一般的な注意事項を設定した。
5. 効能・効果に関連する注意 5.1 本剤は、医療機器である爪矯正具と併用すること。また、併用する爪矯正具の使用方法等は、当該医療機器の電子添文を参照すること。 5.2 本剤は皮膚刺激性を有するため、爪周囲の炎症の有無を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。 5.3 脆弱化した爪は破損のおそれがあるため、爪の状態を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。	本剤の臨床試験デザインや特性に基づき設定した。
7. 用法・用量に関連する注意 本剤は皮膚刺激性を有するため、塗布部周囲の皮膚等に付着しないよう、テープ等を使用し皮膚を保護すること。［14.1.4 、17.3.1 参照］	本剤の臨床試験デザインに基づき設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	本剤の臨床試験デザインに基づき設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>疼痛注)</td></tr></table> 注）本剤、爪矯正具ともに関連あり。	第I/II相試験（M121101-02試験）及び第III相試験（M121101-03試験）で発現した因果関係が否定できない有害事象を元に集計した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤使用時の注意 14.1.1 本剤使用前及び使用中の爪には化粧品等を使用しないこと。 14.1.2 本剤は1回使い切りであるため、開封後の未使用分は廃棄すること。 14.1.3 本剤を巻き爪マイスター®以外の爪矯正具と併用した臨床試験は実施していないため、他の爪矯正具と併用する場合は、次の点に留意して用いること。 ・本剤は金属を腐食し、ニッケルを溶出させることがあるので、爪矯正具との適合性を考慮すること。 ・爪矯正具を固定する素材（接着剤等）に対する本剤の影響の有無は確認していない	本剤の臨床試験実施時の注意事項に基づき設定した。

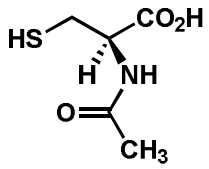
使用上の注意（案）	設定根拠
ため、爪矯正具の固定方法に注意すること。 14.1.4 爪矯正具を装着後、テープ等で爪甲周辺の皮膚を保護してから本剤を塗布すること。その後、テープ等で爪甲を覆うこと。［7. 参照］ 14.1.5 テープ等で爪甲を覆っている間は、本剤の漏出を防ぐため、患部が濡れないように注意するよう患者に指導すること。患部が濡れた場合は、直ちにテープ等を剥がして本剤を洗い流し、医師に相談するよう患者に指導すること。	
14.2 薬剤除去時の注意 14.2.1 本剤を洗い流すときには、次の点に注意するよう患者に指導すること。 ・本剤は塗布約24時間後を目途に、爪周辺も含め爪甲表面に残留しないよう十分に洗い流し、塗布したままとしないこと。 ・テープ等を剥がすときに、爪矯正具が外れないように注意すること。また、医師に指示された期間以前に爪矯正具が外れた場合には、医師に相談すること。	本剤適用時に適切な患者指導が行われるよう設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

第十八改正日本薬局方に以下のように収載されている。

日局：（日本名）アセチルシステイン
（英 名）Acetylcysteine
化学名：(*2R*)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid

構造式：



分子式：$C_5H_9NO_3S$
分子量：163.19

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

追加

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	巻き爪矯正の補助
用法・用量	巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約24時間後に水又は湯で洗い流す。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：アセチルシステイン 製剤：リネイルゲル10%（1 g中にアセチルシステインを100 mg含有）
毒性	
副作用	本剤との因果関係があると判定された副作用を以下に示す。 （1）国内第I/II相試験（M121101-02試験） 副作用発現率　61例中1例（1.6%） 副作用の種類　例数 皮膚疼痛　1（1.6%） （2）国内第III相試験（M121101-03試験） 副作用の発現率は40例中0例（0%）であった。
会社	マルホ株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部　品質に関する文書

3.1　目次

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

3.2.S.1.1　名称

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.1	マルホ株式会社	名称	－	－	社内資料	評価

3.2.S.1.2　構造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.2	マルホ株式会社	構造	－	－	社内資料	評価

3.2.S.1.3　一般特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.3	マルホ株式会社	一般特性	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2　製造

3.2.S.2.1　製造業者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.1	マルホ株式会社	製造業者	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.2	マルホ株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	－	－	社内資料	評価

3.2.S.2.3　原材料の管理

該当資料なし

3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理

該当資料なし

3.2.S.2.5　プロセス･バリデーション／プロセス評価

該当資料なし

3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯

該当資料なし

3.2.S.3　特性

3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明	－	－	社内資料	評価

3.2.S.3.2　不純物

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.2	マルホ株式会社	不純物	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4　原薬の管理

3.2.S.4.1　規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.4　ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.4	マルホ株式会社	ロット分析	－	－	社内資料	評価

3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.5	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	－	社内資料	評価

3.2.S.5　標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.5	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	－	－	社内資料	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.6	マルホ株式会社	容器及び施栓系	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7　安定性

3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.2	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7.3　安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.3	マルホ株式会社	安定性データ	－	－	社内資料	評価

3.2.P　製剤

3.2.P.1　製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1	マルホ株式会社	製剤及び処方	－	－	社内資料	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2	マルホ株式会社	製剤開発の経緯	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3　製造

3.2.P.3.1　製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1	マルホ株式会社	製造者	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.2　製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2	マルホ株式会社	製造処方	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス･コントロール	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	－	－	社内資料	評価

3.2.P.3.5　プロセス･バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5	マルホ株式会社	プロセス･バリデーション／プロセス評価	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4　添加剤の管理

3.2.P.4.1　規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	－	－	社内資料	評価

3.2.P.4.6　新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6	マルホ株式会社	新規添加剤	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5　製剤の管理

3.2.P.5.1　規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.4　ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4	マルホ株式会社	ロット分析	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.5　不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5	マルホ株式会社	不純物の特性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	－	社内資料	評価

3.2.P.6　標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.6	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	－	－	社内資料	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.7	マルホ株式会社	容器及び施栓系	－	－	社内資料	評価

3.2.P.8　安定性

3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	－	－	社内資料	評価

3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.2	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	社内資料	評価

3.2.P.8.3　安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.3	マルホ株式会社	安定性データ	－	－	社内資料	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

該当資料なし

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

該当資料なし

3.2.A.3　添加剤

該当資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.3-1	-	アセチルシステイン内用液17.6%「あゆみ」添付文書．第9版	-	-	-	参考
3.3-2	-	ムコフィリン吸入液20% 添付文書．第8版	-	-	-	参考
3.3-3	-	ミキシッドL輸液，ミキシッドH輸液 添付文書．第9版	-	-	-	参考
3.3-4	Yamada M et al.	Data sheet of genotoxicity tests for designated food additives in Japan, conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare	-	-	Bull. Natl Inst. Health Sci. 2018;136:76-107.	参考
3.3-5	Kitahori Y et al.	Lack of Carcinogenicity of L-Cysteine Monohydrochloiride in Fischer 344 Rats	-	-	J. Toxicol Pathol. 1997;10:83-89.	参考
3.3-6	Pettersson K et al.	The new oral immunomodulating drug DiNAC induces brachial artery vasodilatation at rest and during hyperemia in hypercholesterolemic subjects, likely by a nitric oxide-dependent mechanism	-	-	Atherosclerosis. 2008;196:275-282.	参考
3.3-7	De Caro L et al.	Pharmacokinetics and Bioavailability of Oral Acetylcysteine in Healthy Volunteers	-	-	Arzneimittel forschung. 1989;39:382-386.	参考
3.3-8	Glatt H et al.	Mutagenicity of cysteine and penicillamine and its enantiomeric selectivity	-	-	Biochemical Pharmacology. 1985;34:3725-3728.	参考
3.3-9	-	ビーフリード輸液 添付文書．第9版	-	-	-	参考

第4部　非臨床試験報告書

4.1　目次

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1-1	[redacted]	M121101の爪軟化作用	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 ([redacted])	評価	-

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

該当資料なし

4.2.2.2　吸収

該当資料なし

4.2.2.3　分布

該当資料なし

4.2.2.4　代謝

該当資料なし

4.2.2.5　排泄

該当資料なし

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験
4.2.3.1　単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.3　遺伝毒性試験
4.2.3.3.1　In Vitro試験
該当資料なし

4.2.3.3.2　In Vivo試験
該当資料なし

4.2.3.4　がん原性試験
4.2.3.4.1　長期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.3　その他の試験
該当資料なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.2　胚･胎児発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.6-1	[redacted]	M121101のモルモットを用いた14日間皮膚累積刺激性試験	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	国内	社内資料 ([redacted])	評価	-

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.1-1	[redacted]	M121101のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted] 月	国内	社内資料 ([redacted])	評価	-
4.2.3.7.1-2	[redacted]	M121101のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler test）	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	国内	社内資料 ([redacted])	評価	-

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.6-1	[redacted]	劣化M1211のほ乳類培養細胞を用いたin vitro小核試験	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	国内	社内資料 ([redacted])	評価	-
4.2.3.7.6-2	[redacted]	M121101劣化品のラットを用いた2週間反復経皮投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年 [redacted]月	国内	社内資料 ([redacted])	評価	-

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
4.3-1	東　禹彦	1 爪の構造	-	-	爪-基礎から臨床まで-.2016. 2-33.	参考	-
4.3-2	Sudaxshina M	Drug delivery to the nail following topical application	-	-	Int J Pharm. 2002. 236:1-26.	参考	-
4.3-3	Manish V. Saner et al.	Insights into drug delivery across the nail plate barrier	-	-	J Drug Target. 2014. 22:769-89.	参考	-
4.3-4	Nogueiras-Nieto. L et al.	Hydration and N-actyl-L-cysteine alter the microstructure of human nail and bovine hoof: implications for drug delivery	-	-	J Control Release. 2011. 156:337-44.	参考	-
4.3-5	Draize JH	Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics.	-	-	The Association of Food and Drug Officials of the United States, Topeka, Kansas, 1965; 46-59.	参考	-
4.3-6	Sato Y et al	A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens.	-	-	Contact Dermatitis. 1981;7:225-237.	参考	-
4.3-7	-	アセチルシステイン内用液17.6%「あゆみ」添付文書．第9版	-	-	-	参考	-
4.3-8	-	ムコフィリン吸入液20%添付文書．第8版	-	-	-	参考	-
4.3-9	-	ミキシッドL輸液，ミキシッドH輸液 添付文書．第9版	-	-	-	参考	-

第5部　臨床試験報告書

5.1　目次

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.2-1	-	全臨床試験一覧表	-	-	社内資料	-	-

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4-1	[redacted]	LC/MS/MSを用いたヒト血漿中M1211濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 試験番号：[redacted]	評価	-
5.3.1.4-2	マルホ株式会社 [redacted]	M121101の*in vitro* ヒト皮膚及び爪透過試験におけるレセプター液中M1211濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 試験番号：[redacted]	評価	-

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.3-1	マルホ株式会社 [redacted]	M121101の*In Vitro* ヒト爪及び皮膚透過試験	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 試験番号：[redacted]	評価	-

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.1-1	マルホ株式会社	M121101の健康成人における皮膚安全性試験	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 M121101-01	評価	-

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.2-1	[redacted]	「M121101の巻き爪に対する第I/II相臨床試験 –臨床薬理及び用量設定試験– (M121101-02)」における血漿中M1211濃度測定	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 試験番号：[redacted]	評価	-

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1-1	マルホ株式会社	M121101の巻き爪に対する第I / II相臨床試験	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 M121101-02	評価	有
5.3.5.1-2	マルホ株式会社	M121101の巻き爪に対するランダム化、プラセボ対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同、第III相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 M121101-03	評価	有

5.3.5.2　非対照試験報告書
該当資料なし

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書
該当資料なし

5.3.5.4　その他の試験報告書
該当資料なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書
該当資料なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.7-1	-	症例一覧表［索引］	-	-	-	-	-
5.3.7-2	-	副作用が観察された症例の一覧表［索引］	-	-	-	-	-
5.3.7-3	-	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表［索引］	-	-	-	-	-
5.3.7-4	-	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表［索引］	-	-	-	-	-
5.3.7-5	-	臨床検査値の変動図［索引］	-	-	-	-	-

5.4　参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.4-1	齋藤昌孝, 崎山とも, 佐藤美聡	巻き爪の病態に基づいた治療の考え方	-	-	MB Derma, 2017; 258: 47-57	参考	-
5.4-2	Baran R, Haneke E, Richert B	Pincer nails: definition and surgical treatment	-	-	Dermatol Surg 2001; 27(3): 261-6	参考	-
5.4-3	崎山とも, 茶谷彩華, 清水智子, 天谷雅行, 齋藤昌孝	簡便かつ有用な巻き爪の評価法	-	-	日皮会誌 2016; 126(12): 2275-80	参考	-
5.4-4	町田英一	マチワイヤ, マチプレートを用いた巻き爪矯正治療	-	-	MB Derma. 2007; 128: 42-8	参考	-
5.4-5	高山かおる	陥入爪・巻き爪の治療戦略	-	-	MB Derma. 2016; 243: 55-62	参考	-
5.4-6	今井 亜希子	皮膚科医が取り組む転倒予防-母趾の爪の異常や痛みは下肢機能の低下をもたらす	-	-	MB Derma. 2016; 243: 40-6	参考	-
5.4-7	-	マチワイヤMD 添付文書 第1版	-	-	-	参考	-
5.4-8	-	巻き爪ワイヤーガード 添付文書 第2版	-	-	-	参考	-
5.4-9	-	爪矯正用ワイヤー 添付文書 第5版	-	-	-	参考	-

5.4-10	-	巻き爪マイスター 添付文書 第4版	-	-	-	参考	-
5.4-11	青木文彦	巻き爪・陥入爪に対する爪矯正治療（超弾性ワイヤー式爪矯正）	-	-	PEPARS. 2007; 13: 57-66	参考	-
5.4-12	-	巻き爪患者の実態調査	-	-	社内資料.2020	参考	-
5.4-13	青木文彦	陥入爪・巻き爪の違いと治療ーこの似て非になるものー	-	-	日本フットケア学会雑誌. 2018; 16(4): 200-7	参考	-
5.4-14	Okada K, Okada E	Novel treatment using thioglycolic acid for pincer nails	-	-	J Dermatol 2012; 39: 1-4	参考	-
5.4-15	-	アセチルシステイン内用液17.6%「あゆみ」添付文書. 第9版	-	-	-	参考	-
5.4-16	-	ムコフィリン吸入液20% 添付文書. 第8版	-	-	-	参考	-
5.4-17	-	ミキシッドL輸液，ミキシッドH輸液 添付文書. 第9版	-	-	-	参考	-
5.4-18	Murdan S	Drug delivery to the nail following topical application	-	-	Int J Pharm. 2002; 236: 1-26	参考	-
5.4-19	Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV	Insights into drug delivery across the nail plate barrier	-	-	J Drug Target. 2014; 22(9): 769-89	参考	-
5.4-20	須貝哲郎	接触皮膚炎とパッチテスト	-	-	皮膚. 1977; 19(2): 210-22	参考	-
5.4-21	Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U	Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity	-	-	Clinical Toxicology. 1997; 35(5): 447-51	参考	-