リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AC M1211	Acetylcysteine：アセチルシステイン M1211はマルホ株式会社での成分記号
GLP	Good Laboratory Practices：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
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

目次

頁
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験計画の概略 4
2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略 4
2.4.1.3 毒性試験計画の概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.1.1 アセチルシステインの薬理作用 5
2.4.2.1.1.1 作用機序 5
2.4.2.1.1.2 爪の細孔構造に対する作用 5
2.4.2.1.1.3 *In vitro*爪軟化作用 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 局所刺激性試験 6
2.4.4.2 その他の毒性試験 6
2.4.4.2.1 皮膚感作性試験 6
2.4.4.2.2 光安全性試験 6
2.4.4.2.3 不純物の毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.5.1 有効性に関する考察 7
2.4.5.2 薬物動態に関する考察 7
2.4.5.3 毒性に関する考察 7
2.4.5.4 結論 8
2.4.6 参考文献 8

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

M121101（以下、本剤）は有効成分としてアセチルシステイン（以下、AC）を含有するゲル剤である。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、*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を追加実施するとともに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追加実施した。

なお、医薬品開発に先立ち、医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、非臨床データパッケージに関する助言を得ている。

2.4.1.1 薬理試験計画の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro*爪軟化作用に関する試験を実施した。また、爪の細孔構造に対する作用については、公表文献を引用した。

なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に関する試験は新たに実施しなかった。

2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略

M121101の吸収性評価としてヒト爪及び皮膚を用いた*in vitro*透過実験を実施し、当該結果を2.7.2.2.1.1に記載した。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たこと、また、*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、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、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、すべての被験者で定量下限（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。以上のことより、非臨床薬物動態試験の概要文（2.6.4）及び概要表（2.6.5）は作成しなかった。

2.4.1.3 毒性試験計画の概略

皮膚累積刺激性試験及び皮膚感作性試験を実施した。また、製剤中の不純物に関する安全性評価を実施した。すべての試験はGLP適合下で行った。

2.4.2 薬理試験

薬理試験の一覧表を2.6.3.1に示す。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

以下に、爪へのACの薬理作用を示す。なお、ヒトの巻き爪の動物モデルは存在していないため、M121101と爪矯正具を組み合わせた巻き爪の治療効果に関する非臨床試験は実施していない。

2.4.2.1.1 アセチルシステインの薬理作用

2.4.2.1.1.1 作用機序

爪の本体である爪甲は、ケラチン繊維で満たされた角質細胞から構成されている[1)]。爪甲に含まれるケラチンは毛髪などのケラチンと同様、シスチン含量が高いハードケラチンの割合が大きく、ジスルフィド結合により強固な構造を形成している[1)2)]。

ACはスルフヒドリル基を有する化合物（以下、チオール）であり、チオールは求核置換反応により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する[2)3)]。以上より、ACは多数のジスルフィド結合が存在する爪の微細構造や強度に影響を与えると考えられる。

2.4.2.1.1.2 爪の細孔構造に対する作用

10%AC水溶液をヒト爪に48時間適用した際の爪表面の細孔について評価した結果、10%AC水溶液は無処置と比較して、爪表面の直径10 μm周辺の細孔数を増加させた[4)]。10%AC水溶液をヒト爪に24、48及び120時間適用した際の爪内部の細孔体積を評価した結果、10%AC水溶液は無処置と比較してすべての適用時間で細孔体積を増加させた[4)]。

2.4.2.1.1.3 *In vitro*爪軟化作用

5%、10%、20%及び30%M121101を24時間適用した際のヒト爪軟化作用を評価した結果、いずれの濃度の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、製剤塗布前の硬度の40%程度まで軟化した。次に10%及び30%M121101を3、6及び24時間適用した際のヒト爪軟化作用を評価した結果、両製剤とも時間依存的に爪を軟化させ、その経時推移も概ね同じであった。更に、10%及び30%M121101を24時間適用したヒト爪切片から製剤を除去し、軟化した爪の再硬化を24時間ごとに経時的に評価した結果、両製剤で軟化した爪はいずれも製剤除去後に時間依存的に再硬化し、製剤除去後96時間で製剤塗布前の硬度の70%程度まで回復した。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.4.3 薬物動態試験

M121101の吸収性評価としてヒト爪及び皮膚を用いた*in vitro*透過実験を実施し、当該結果を2.7.2.2.1.1に記載した。

2.4.4 毒性試験

毒性試験の一覧表を2.6.7.1に示す。

2.4.4.1 局所刺激性試験

モルモットを用いた14日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、20%及び30%M121101は「弱い刺激物」に、40%M121101は「中等度刺激物」に区分された。M121101の濃度及び投与期間依存的に皮膚刺激性の増強は認められたものの、20%、30%及び40%M121101の判定1日及び2日の皮膚反応の程度は弱かった。

2.4.4.2 その他の毒性試験

2.4.4.2.1 皮膚感作性試験

免疫増強剤を用いて検出感度を高めた皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）を実施した結果、30%及び40%M121101の皮膚感作性は陽性であり、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有すると判断した。そこで、M121101の臨床使用上の実際的なリスクを評価するために、免疫増強剤を用いない皮膚感作性試験（Buehler test）を実施した。その結果、20%M121101及び30%M121101の感作群で皮膚反応（ごく軽度の紅斑）がみられたものの、陰性対照群（非感作群）でも同等の皮膚反応がみられたことから、いずれも陽性率は0.0%であった。一方、10%M121101及び40%M121101の感作群では、陰性対照群（皮膚反応なし）を上回る皮膚反応（ごく軽度の紅斑）が最大でそれぞれ10例中1例及び2例にみられたことから、陽性率は10.0%及び20.0%であった。10%及び40%M121101で陽性動物が認められたものの、その反応の程度は弱く、頻度も低かったことから、臨床使用上のリスクは低いと判断した。

以上より、M121101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した。

2.4.4.2.2 光安全性試験

ACのモル吸光係数は1000 L/（mol· cm）を下回ることから、光毒性の懸念はないと判断した。

2.4.4.2.3 不純物の毒性試験

変異原性不純物について、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに基づき、評価した結果、いずれもクラス5（警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性若しくは発がん性のないこと示す十分なデータが存在する）に分類された。

原薬中の不純物については、国内で既承認の医療用医薬品として使用されている原薬を使用していること、本剤の有効成分として1日用量を200 mgとした場合でも、既存薬の1日用量を下回ることから、問題となる不純物はないと判断した。

製剤中の不純物については、ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち、製剤の不純物に関するガイドライン」における安全性確認の閾値を超える規格値が 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* に設定されている。

これら不純物の遺伝毒性は、10%劣化M1211水溶液のほ乳類培養細胞を用いた*in vitro*小核試験で陰性であったこと及び変異原性不純物の評価でいずれの不純物でもクラス5であったことから問題ないと判断した。

これらの不純物の一般毒性は、30%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結果から評価した。本試験で安全性が確認された 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* の投与量は、本剤の規格上限

＊新薬承認情報提供時に置換

値（それぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%）における臨床投与量を約160倍、約147倍、約125倍及び約164倍上回っていたことから、規格上限値までの安全性は確認されていると判断した。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 有効性に関する考察

ACを含むチオールにはジスルフィド結合を還元し、開裂する作用が報告されている。また、ACは爪の細孔数及び細孔体積を増加することが報告されている。更に、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。

以上の薬理作用により、ACは爪を軟化させ、矯正具との併用により巻き爪に対する治療効果を示し、また再硬化することで巻き爪に対して持続的な治療効果を示すと考えられた。

2.4.5.2 薬物動態に関する考察

特になし。

2.4.5.3 毒性に関する考察

皮膚刺激性について、モルモットを用いて14日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、20%及び30%M121101は「弱い刺激物」に、40%M121101は「中等度刺激物」に区分された。M121101の濃度及び投与期間依存的に刺激性が増強したものの、20%～40%M121101の判定1日及び2日の皮膚反応の程度は、最大でも評点1.33と弱かった。

本剤の臨床適用経路は爪甲であり、巻き爪周囲の皮膚をマスキング材で保護すること、巻き爪患者を対象とした第Ⅲ相試験（M121101-03試験）でも、本剤の皮膚刺激性によるものと考えられる有害事象はなかったことから、本剤の臨床使用で、皮膚刺激性が問題となる可能性は低いと考えられた。

皮膚感作性について、モルモットを用いたAdjuvant and patch testにより30%及び40%M121101の皮膚感作性を検討した結果、陽性結果が得られたことから、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有していると考えられた。

次に、M121101の臨床使用上の実際的なリスクを評価するために、10%、20%、30%及び40%M121101を用いて免疫増強剤を用いない皮膚感作性試験（Buehler test）を実施した。その結果、10%、20%、30%及び40%M121101の陽性率（感作群で非感作群の最大評点を上回った動物の割合）はそれぞれ10.0%、0.0%、0.0%及び20.0%であった。10%及び40%M121101で陽性動物が認められたものの、その皮膚反応は20%及び30%M121101の非感作群で認められた皮膚反応も同様であったことから、一次刺激性に起因する可能性があると考えた。

以上の結果から、10%及び40%M121101で陽性動物が認められたものの、その反応の程度は弱く、頻度も低かったことから、臨床使用上のリスクは低いと考えられた。

不純物の毒性について、ほ乳類培養細胞を用いて10%劣化M1211水溶液の小核誘発性の有無を評価した結果、10%劣化M1211水溶液はほ乳類培養細胞に対して小核誘発性を示さなかった。また、変異原性不純物の評価では、いずれの不純物もクラス5であった。以上の結果から、 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* の遺伝毒性は、陰性と判断した。更に、30%M121101劣化品を用いた一般毒性試験においても、不純物に起因する新たな毒性の発現はなく、毒性の増強も認められなかった。本試験で安全性が確認された類縁物質の投与量は、M121101の規格上限値における投与量を120倍以上上回っていた

＊新薬承認情報提供時に置換

ことから、規格上限値までの安全性は確認されていると判断した。

2.4.5.4 結論

以上より、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。また、本剤は皮膚刺激性と皮膚感作性のポテンシャルを有するものの、爪矯正具との併用による巻き爪治療用剤として臨床使用可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。したがって、本剤が爪矯正具との併用による巻き爪治療用剤として有用であると考えられた。

2.4.6 参考文献

1) 東禹彦. 爪 基礎から臨床まで 改訂第2版. 金原出版株式会社, 東京, 2016.
2) Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. Int J Pharm. 2002 Apr 2;236(1-2):1-26.
3) Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier. J Drug Target. 2014 Nov;22(9):769-89.
4) Nogueiras-Nieto L, Gómez-Amoza JL, Delgado-Charro MB, Otero-Espinar FJ. Hydration and N-acetyl-l-cysteine alter the microstructure of human nail and bovine hoof: implications for drug delivery. J Control Release. 2011 Dec 20;156(3):337-44.