リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
AC	アセチルシステイン
CI	Confidence interval：信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
QOL	Quality of life：生活の質
SI	Stimulation index：皮膚刺激指数
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
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 巻き爪の臨床的・病態生理学的側面 5
2.5.1.1.1 巻き爪の病態とQOLへの影響 5
2.5.1.1.2 巻き爪の診断、治療方法及び治療上の課題 5
2.5.1.1.3 巻き爪の疫学 5
2.5.1.1.4 巻き爪に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 6
2.5.1.2 臨床開発計画 6
2.5.1.2.1 進行中及び計画中の臨床試験 7
2.5.1.2.2 臨床データパッケージ 7
2.5.1.3 規制当局によるガイダンス及び助言 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.2.1 市販予定製剤 8
2.5.2.2 分析方法 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1 皮膚安全性 9
2.5.3.2 薬物動態 9
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略 9
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 9
2.5.4.2.1 対象となった患者集団 9
2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異 10
2.5.4.3 試験デザイン 10
2.5.4.3.1 治験薬の用法・用量及び投与期間 10
2.5.4.3.2 治療方法 11
2.5.4.3.3 有効性の評価項目 11
2.5.4.3.3.1 評価方法 11
2.5.4.3.3.2 主要評価項目 11
2.5.4.3.4 対照群 12
2.5.4.4 有効性に関する試験の成績概要 12
2.5.4.4.1 患者の内訳 12
2.5.4.4.2 主要評価項目 12
2.5.4.4.3 副次評価項目 12
2.5.4.4.4 その他の評価項目 13
2.5.4.5 部分集団解析 13
2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 13
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義 13
2.5.4.8 特別な患者集団における有効性 14
2.5.5 安全性の概括評価 14

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象 14
2.5.5.2 非臨床試験からの毒性学的情報 15
2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 15
2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度 15
2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴 15
2.5.5.4.1.1 安全性データベース 15
2.5.5.4.1.2 患者集団の特徴 15
2.5.5.4.2 治験薬の曝露状況 16
2.5.5.5 比較的よくみられる重篤でない有害事象 17
2.5.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 17
2.5.5.6.1 死亡 17
2.5.5.6.2 死亡以外の重篤な有害事象 18
2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象 18
2.5.5.7 部分集団における有害事象発現割合の差異 18
2.5.5.8 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性 18
2.5.5.9 長期投与時の安全性 19
2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法 19
2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 19
2.5.5.11.1 過量投与 19
2.5.5.11.2 依存性、反跳現象及び乱用 19
2.5.5.12 市販後使用経験 19
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 19
2.5.6.1 治療の背景 19
2.5.6.1.1 疾患又は症状 19
2.5.6.1.2 現行の治療 20
2.5.6.2 ベネフィット 20
2.5.6.2.1 主要なベネフィット 20
2.5.6.3 リスク 20
2.5.6.3.1 主要なリスク 20
2.5.6.3.2 不足情報 21
2.5.6.3.3 主要なリスクの根拠及び管理 21
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 21
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論 21
2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動 22
2.5.6.5 補遺 22
2.5.7 参考文献 23

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 巻き爪の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.1.1 巻き爪の病態とQOLへの影響

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[1)]、巻き爪の多くは足の第1趾に生じる[2),3)]。巻き爪は、末節骨の変形を伴う足の変形[2)]、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[1),3)~5)]。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[1)]。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[6)]。

2.5.1.1.2 巻き爪の診断、治療方法及び治療上の課題

巻き爪は、基本的に局所の所見に基づき、診断される。巻き爪の矯正効果は、治療前後の比較による主観的判断で判定されるケースが多いが、爪甲遠位での両側縁幅の爪甲の実寸幅に対する割合（遠位爪幅狭小化率）を算出することで、巻き爪の重症度や矯正効果を客観的に評価する方法が近年用いられている[3)]。それによると、爪疾患やトラブルをかかえていない人の第1趾と巻き爪患者の第1趾の遠位爪幅狭小化率の平均値（最小値～最大値）は、それぞれ80.5%（73%～89%）及び32.4%（0%～50%）であったことから、遠位爪幅狭小化率は、巻き爪の重症度や矯正効果の判定に用いることができる客観的な指標となる可能性があると考えられた[3)]。

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[1),5)]。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[7)~10)]。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[11)]。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[1)]。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[11)]。

2.5.1.1.3 巻き爪の疫学

国内の巻き爪の疫学情報は極めて少ないことから、申請者が巻き爪の実態を把握することを目的に、2020年に実施したマクロミル社のインターネット調査（以下、調査）[12)]の結果を参考とした。調査は、18歳以上の男女58,101人を対象に実施した。その結果、全体の約29%が足のどちらか

一方又は両方の第1趾の爪に軽度以上の彎曲があると回答した。一方、ある施設の報告では、2006年6月～2014年2月の間に当該施設を受診し、第1趾の陥入爪又は巻き爪による痛みにより治療を行った患者は4,935名であった。その内訳は、男性が1,452名に対し、女性が3,483名と多く、患者の年齢分布は0歳～98歳、平均年齢は44.7歳であった。年齢とともに男女差が大きくなり、中・高年層の女性に巻き爪が多い傾向がみられた[13)]。

2.5.1.1.4 巻き爪に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.1.2 に記載したとおり、既存の爪矯正具（超弾性ワイヤ）による巻き爪の矯正には長期間を要するため、より早期に巻き爪の矯正効果が期待でき、かつ1回で十分な矯正効果がある治療法が望まれている。

超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、超弾性ワイヤ単独での治療と比較して、短期間で爪が整復したとの報告がなされた[14)]。このことから、既存の爪矯正具と爪軟化作用を有する薬剤との併用で、爪矯正具単独での治療よりも早期に効果が得られ、難治性の巻き爪でも爪の矯正が可能となることが期待される。しかし、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。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[15)~17)]アセチルシステイン（以下、AC）を有効成分とするM121101を開発した。

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[18),19)]。そのため、ACは、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る。

2.5.1.2 臨床開発計画

M121101は爪甲全体に塗布する薬剤であるが、爪周囲の皮膚にも付着する可能性を考え、初めに健康成人男性を対象に皮膚安全性試験（以下、M121101-01試験）を実施した。次に、爪矯正具を装着下で巻き爪患者を対象に第I/II相試験（以下、M121101-02試験）を実施し、M121101の至適濃度を確認した後、プラセボ対照で10%M121101の有効性を検証し、安全性を確認する第III相試験（以下、M121101-03試験）を計画した。なお、臨床試験の爪矯正具は巻き爪マイスター（製造販売元：マルホ株式会社）を用いた。巻き爪マイスターは、一般医療機器として届出されている爪矯正具であり、他の爪矯正具と同様、弾性力により巻き爪の彎曲を矯正する。また、巻き爪マイスターは、爪にワイヤを通すための穴をあける必要がなく、両端のUフックを巻き爪の両測縁に引っかけて装着できるため、施術の簡便さも考慮して、臨床試験の爪矯正具として選択した。

(1) M121101-01試験

24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテストの結果、10%M121101、20%M121101及び30%M121101は、許容品又は要改良品と判断されたため、M121101の皮膚刺激性に留意して開発する必要があると考えた。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、M121101が皮膚に付着した場合には速やかに除去することが重要であると考え、これらの使用方法を前提とした試験計画とした。

(2) M121101-02試験

ACは経口剤や吸入剤等の有効成分として医療用医薬品に含有されている[15)~17)]が、ACを爪矯正具と併用する巻き爪治療は新しい治療法であり、爪矯正具装着下でACを巻き爪の爪甲に塗布した際の有効性、安全性及び薬物動態は不明である。したがって、M121101-02試験は、M121101の至適濃度を探索的に検討すること、爪甲に塗布した際のM121101の薬物動態を確認することを目的に実施した。至適濃度の探索的検討では、左右いずれかの第1趾に巻き爪マイスターを7日間装着下で10%M121101、20%M121101又は30%M121101を24時間単回塗布した際の有効性及び安全性をプラセボ対照で比較した。また、薬物動態の確認では、左右の第1趾に巻き爪マイスターを2日間装着下で、30%M121101を左右の全趾に24時間単回塗布した際の血漿中AC濃度から全身への移行性を確認した。その結果、いずれのM121101濃度もプラセボと比較して、有意な爪の矯正効果が確認された。また、M121101群でみられた有害事象は、1例を除き軽度であり、安全性にも問題はないと考えた。更に、すべての被験者の血漿中AC濃度は定量下限未満（0.400 μg/mL）であった。

(3) M121101-03試験

M121101-01試験及びM121101-02試験の結果を踏まえて、M121101-03試験では、10%M121101を選択した。左右いずれかの第1趾に巻き爪マイスターを7日間装着下で、10%M121101を24時間単回塗布した際の有効性及び安全性をプラセボ対照で比較した。

2.5.1.2.1 進行中及び計画中の臨床試験

国内及び外国では、M121101を使用した進行中及び計画中の臨床試験はない。

2.5.1.2.2 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概要を表 2.5-1に示した。

国内で日本人（健康成人男性及び巻き爪患者）を対象とする臨床試験成績を評価資料とした。すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）などの規制を遵守して実施した。

表 2.5-1 臨床データパッケージ一覧

国内外国	相	治験の種類	試験番号（実施国）	試験内容	実施期間	報告書の添付場所	資料区分
国内	I	皮膚安全性	M121101-01（日本）	健康成人男性を対象とした、プラセボ対照非盲検同一個体内比較皮膚安全性試験	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)	評価
国内	I/II	有効性 安全性 薬物動態	M121101-02（日本）	＜有効性・安全性＞ 巻き爪患者を対象とした、ランダム化プラセボ対照評価者盲検並行群間比較用量設定試験 ＜薬物動態＞ 巻き爪患者を対象とした、非盲検試験	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	5.3.5.1-1 (2.7.6.2)	評価
国内	III	有効性 安全性	M121101-03（日本）	巻き爪患者を対象とした、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試験	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-2 (2.7.6.3)	評価

2.5.1.3 規制当局によるガイダンス及び助言

(1) 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）

申請者は、[redacted]に関する助言を得た。

(2) 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）

申請者は、[redacted]に関する助言を得た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤

臨床試験で使用した製剤の一覧は、表2.7.1-1に示した。臨床試験で使用した10%M121101は、市販予定製剤と同一の処方である。

2.5.2.2 分析方法

M121101-02試験の血漿中AC濃度の測定法を2.7.1.1.4.1に示した。内部標準法を用いた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて、血漿中ACを測定した。血漿中AC濃度の定量範囲は、0.400～10.0 μg/mLであった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

M121101の主成分であるACは、医療用医薬品の成分として日本薬局方に収載され、豊富な使用実績があり、全身投与時の臨床薬理は既知であるため[15)~17)]、全身投与時の薬物動態に関する新た

な試験は実施しなかった。M121101は巻き爪の爪甲に塗布するが、爪周囲の皮膚に付着する可能性があるため、M121101-01試験では皮膚安全性を評価した。本試験では、48時間密封パッチテストに加えて、臨床現場での塗布方法を想定し、24時間密封パッチテストも計画した。M121101-02試験では、巻き爪患者でのM121101の最大曝露を鑑み、30%M121101を左右の全趾に24時間単回塗布した際の血漿中AC濃度を測定し、全身への移行性を確認した。

2.5.3.1 皮膚安全性

M121101-01試験は、健康成人男性30例を対象に実施した。

24時間密封パッチテストの結果、10%M121101、20%M121101及び30%M121101の皮膚反応（総合判定）が「+（紅斑）」であった被験者はそれぞれ3例、7例及び4例であり、他は「±（軽い紅斑）」以下であった。10%M121101、20%M121101及び30%M121101の皮膚刺激指数（以下、SI）はそれぞれ31.7、45.0及び36.7であり、いずれも要改良品と評価された（表2.7.2-3）。

48時間密封パッチテストの結果、10%M121101、20%M121101及び30%M121101の皮膚反応（総合判定）が「+（紅斑）」であった被験者はそれぞれ0例、1例及び1例であり、他は「±（軽い紅斑）」以下であった。10%M121101、20%M121101及び30%M121101のSIはそれぞれ28.3、35.0及び38.3であり、10%M121101は許容品、20%M121101及び30%M121101は要改良品と評価された（表2.7.2-4）。

プラセボは、24時間密封パッチテスト、48時間密封パッチテストいずれも皮膚反応（総合判定）は「–（反応なし）」、SIは0であり、安全品と評価された（表2.7.2-3、表2.7.2-4）。

2.5.3.2 薬物動態

M121101-02試験は、巻き爪患者8例を対象に実施した。M121101-01試験の結果から、M121101が爪周囲の皮膚に付着した場合、皮膚刺激性が生じる可能性があると考え、M121101-02試験では、M121101を巻き爪に塗布する際に、マスキング材を用いた。

薬物動態評価グループ（8例）から、治験薬塗布前、治験薬塗布6時間後、治験薬塗布24時間後（治験薬除去前）及び治験薬塗布後48時間に採血し、血漿中AC濃度を測定した。全趾の爪に塗布された治験薬の量は1.4 g（最小値）～1.6 g（最大値）であり、血漿中AC濃度は、すべての被験者、すべての測定時点で定量下限（0.400 μg/mL）未満であった（2.7.2.2.2.2）ことから、M121101塗布後のACの全身への移行は低いものと考えた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請適応症の有効性評価に用いた臨床試験の概略

M121101の巻き爪に対する有効性は、用量設定試験であるM121101-02試験及びプラセボ対照ランダム化検証試験であるM121101-03試験成績で評価した（表2.7.3-1）。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 対象となった患者集団

(1) 試験で選択した患者集団

いずれの試験も、左右いずれかの第1趾に巻き爪を有する患者で、表 2.5-2の選択基準に合致する患者を対象とし、除外基準に該当する患者を除外した。

表 2.5-2 巻き爪に関する選択基準及び除外基準（M121101-02試験及びM121101-03試験）

選択基準	除外基準
左右いずれかの第1趾の巻き爪の「遠位爪幅狭小化率が20%以上、50%以下」の患者（左右両方の第1趾が選択基準を満たしている場合は、遠位爪幅狭小化率がより小さい方を評価対象の巻き爪とする）	・ 治験薬を塗布する爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者 ・ 巻き爪マイスター装着爪の爪甲の厚さが1 mm未満の患者
設定根拠	
治験薬の有効性を評価するために、平均的な巻き爪[3)]の患者を組み入れるため、設定した。	治験薬の有効性及び安全性評価に及ぼす影響を排除するために設定した。

(2) 患者の人口統計学的特性

1) M121101-02試験

被験者の人口統計学的特性は群間で同様であった。

いずれの群も男性と比較して、女性が多かった（58.8%～88.9%）。平均年齢は47.6歳～50.5歳、年齢範囲は21歳～68歳であった。陥入爪の既往歴は、いずれの群も「なし」が70%以上であった。遠位爪幅狭小化率及び近位爪幅狭小化率の平均は、それぞれ38.62%～39.75%及び68.30%～70.90%であった（表2.7.6.2-8）。

2) M121101-03試験

被験者の人口統計学的特性は群間で同様であった。

女性が多く、全体で77.2%（61/79例）であった。平均年齢は51.9歳であった。治療開始日の遠位爪幅狭小化率及び爪甲の厚さの平均は、40.22%及び1.39 mmであった（表2.7.6.3-5）。

2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

(1) 患者背景

国内の疫学情報では、巻き爪患者は中高年の女性に多い（2.5.1.1.3 ）。M121101-02試験及びM121101-03試験で組み入れられた被験者は女性が多く、平均年齢は約50歳であり（表2.7.3-8）、国内の疫学情報[13)]と同様であった。したがって、試験対象集団と市販後に使用が想定される患者集団の間で、性別及び年齢に相違はないと考える。

(2) 疾患重症度

国内の巻き爪患者での遠位爪幅狭小化率の平均は、32.4%と報告されている[3)]ことを踏まえ、臨床試験の選択基準（左右いずれかの第1趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が20%以上、50%以下）を設定した。治療開始日の遠位爪幅狭小化率の平均は、M121101-02試験では約39%、M121101-03試験では約40%であり、国内の文献報告と大きな差異はなかった。したがって、試験対象集団と市販後に使用が想定される患者集団の間で、疾患重症度に大きな相違はないと考える。

2.5.4.3 試験デザイン

2.5.4.3.1 治験薬の用法・用量及び投与期間

M121101-03試験では、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、評価対

象の巻き爪周囲の皮膚を指定のマスキング材で保護した。その後、治験薬（10%M121101又はプラセボ）約0.5 gを爪甲全体に塗布し、爪甲を含む第1趾を覆うように指定の被覆材を貼付した。塗布24時間後に治験薬を除去した。M121101-02試験結果から、10%M121101が臨床推奨濃度と考え、M121101-03試験では10%M121101を選択した（2.7.3.1.1(3)）。また、*in vitro*で爪軟化作用（2.6.2.2.2.1）を検討した結果を踏まえ、M121101の最大効果を確認するため、塗布時間は24時間と設定した。

2.5.4.3.2 治療方法

M121101-03試験では、治験薬の塗布時間を24時間、巻き爪マイスターの装着期間を7日間と設定した（治療期間1）。7日間の巻き爪マイスター装着を終了後、第8日（Visit3）での遠位爪幅狭小化率が70%以上の場合は、治療期間4に移行し、70%未満の場合は治療期間2に移行した。その後も、来院ごとの遠位爪幅狭小化率の数値に基づき、治療方法を選択する規定とした（図2.7.3-2）。いずれの治療方法でも、遠位爪幅狭小化率の数値に基づき、巻き爪マイスターの再装着の要否やフォローアップ期間を規定した。治療方法の選択方法の詳細は、2.7.3.1.3に示した。なお、CTDの本文中では、Visit01はVisit1と読み替えた（Visit02からVisit09も同様）。

2.5.4.3.3 有効性の評価項目

2.5.4.3.3.1 評価方法

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を指すことから、M121101-03試験では、遠位爪幅狭小化率（爪甲遠位での両側縁幅の爪甲の実寸幅に対する割合）を主な有効性の評価項目とした。図 2.5-1に示した計算式で遠位爪幅狭小化率を算出することで、数値で客観的に矯正効果を示すことができる[3)]。

図 2.5-1 遠位爪幅狭小化率の測定

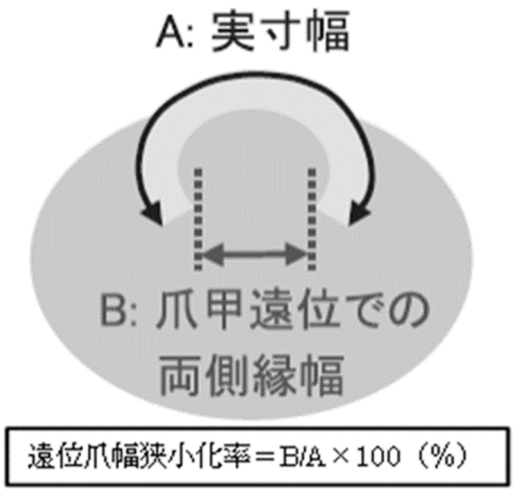


図2.7.6.2-1から改変

2.5.4.3.3.2 主要評価項目

遠位爪幅狭小化率は、数値で客観的に矯正効果を示すことができる（図 2.5-1）ため、M121101-03試験の主要評価項目は、Visit3（第8日）における遠位爪幅狭小化率が70%に達した被験者の割合とした。M121101-02試験では、遠位爪幅狭小化率の上昇に伴い、写真による第三者評価でも「整

復」と判定された被験者数が増加し、M121101群では、Visit3（第8日）に遠位爪幅狭小化率70%以上と評価された被験者の79.4%（27/34例）で「整復」と評価された。また、M121101群で遠位爪幅狭小化率が70%以上と判定された被験者では、爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」により、矯正治療を行った方が良いと評価された被験者はいなかった（2.7.3.1.4(2)）。したがって、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%[3]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。

2.5.4.3.4 対照群

M121101-03試験では、M121101の有効性及び安全性を適切に評価することを目的に実施した。非劣性を検証する適切な既存薬がないため、プラセボを対照とした。

2.5.4.4 有効性に関する試験の成績概要

2.5.4.4.1 患者の内訳

M121101-03試験の参加に同意した患者の内、80例（10%M121101群：41例、プラセボ群：39例）がランダム化され、79例（10%M121101群：40例、プラセボ群：39例）に治験薬が塗布された。治験を完了した被験者は60例（10%M121101群：34例、プラセボ群：26例）であった。

治療期間1から治療期間4に移行した被験者は、10%M121101群で18例、プラセボ群で10例であった。治療期間1から治療期間2へ移行し、治療期間4に移行した被験者は、それぞれ14例及び9例、治療期間1から治療期間2へ移行し、治療期間3に移行した被験者は、それぞれ3例及び14例であった（図2.7.3-5）。

2.5.4.4.2 主要評価項目

FASを対象に、ピアソンのカイ二乗検定で解析した。検定の際の有意水準は両側5%とした。各群の割合、割合の正確な両側95%信頼区間（以下、95%CI）を算出し、割合の群間差及び差の両側95%CIを帰無仮説下の分散の推定値を用いた正規近似で算出した。

Visit3（第8日）における遠位爪幅狭小化率が70%に達した被験者の割合は、10%M121101群で47.5%（19/40例）、プラセボ群で25.6%（10/39例）であり、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、10%M121101群で有意に改善した（$P = 0.0439$、表2.7.3-5）。

2.5.4.4.3 副次評価項目

副次評価項目の解析では、検定の際、副次評価項目間の多重性及び時点間の多重性は調整せず、有意水準は一律両側5%、CIは両側95%とした。

Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、Visit2（第2日）では、10%M121101群が68.40%、プラセボ群が66.08%、Visit3（第8日）では、それぞれ69.26%、61.67%であった。群間差の最小二乗平均値（95%CI）は、Visit2（第2日）で2.32%（–2.58%～7.22%）、Visit3（第8日）で7.59%（3.09%～12.10%）であった。Visit2（第2日）では10%M121101群とプラセボ群との間に有意差はみられなかったが（$P = 0.3478$）、Visit3（第8日）では10%M121101群で有意に改善した（$P = 0.0012$）。

Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量の最小二乗平均値

は、Visit2（第2日）では、10%M121101群が28.18%、プラセボ群が25.86%、Visit3（第8日）では、それぞれ29.04%、21.45%であった。群間差の最小二乗平均値（95%CI）は、Visit2（第2日）で2.32%（–2.58%～7.22%）、Visit3（第8日）で7.59%（3.09%～12.10%）であった。Visit2（第2日）では10%M121101群とプラセボ群との間に有意差はみられなかったが（$P = 0.3478$）、Visit3（第8日）では10%M121101群で有意に改善した（$P = 0.0012$）。

治療期間1で遠位爪幅狭小化率70%以上を達成した被験者は、巻き爪マイスターを取り外して、治療期間4（Visit12からVisit18）に移行した。治療期間4（Visit12からVisit18）における遠位爪幅狭小化率50%以下への到達率は、10%M121101群で11.1%（2/18例）であったのに対し、プラセボ群では60.0%（6/10例）と割合が高かった。また、巻き爪マイスターを取り外して、28日後目までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった被験者は、10%M121101群で18例中1例であったのに対し、プラセボ群では10例中6例であった。なお、10%M121101群（18例）の内、17例は巻き爪マイスターの再装着の目安となる遠位爪幅狭小化率が50%以下とならなかったことから、Visit17まで巻き爪の矯正効果が維持された（2.7.3.2.2(2)2)）。

以上より、10%M121101を塗布することで、爪矯正具での単独治療よりも早期に巻き爪を改善し、その改善の状態は維持されることが期待された。

2.5.4.4.4 その他の評価項目

治療期間4（Visit12～Visit18）に移行した被験者、すなわち、Visit3（第8日）からVisit5（第29日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率70%以上を達成した被験者は、プラセボ群（39例）では19例であったのに対し、10%M121101群（40例）では32例と多かった。この内、治療期間4（Visit12～Visit18）で遠位爪幅狭小化率50%以下となった被験者は、10%M121101群（32例）では4例であったのに対し、プラセボ群（19例）では11例であり、10%M121101群で巻き爪の改善が維持される被験者が多かった（2.7.3.2.2(2)3)d)）。

2.5.4.5 部分集団解析

M121101-03試験では、治療開始日の巻き爪の厚さが1.40 mm未満の方が1.40 mm以上に比べて、遠位爪幅狭小化率及び変化量が大きかった（2.7.3.2.2.(2)3)b)）。

2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

M121101-02試験及びM121101-03試験では、巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、10%M121101を巻き爪の爪甲に24時間単回塗布し、巻き爪マイスターを7日間装着した。その結果、M121101-03試験では、10%M121101を1回塗布することで十分な巻き爪の改善がみられた（2.5.4.4.2 ）。また、巻き爪マイスターを取り外した後も、改善した巻き爪の状態が維持される被験者が多い結果であった（2.5.4.4.3 ）。このことから、爪矯正具と10%M121101を併用する治療では、10%M121101を間歇塗布する可能性は低いと考えた。以上より、長期投与時の有効性及び耐薬性を確認するための臨床試験は実施しなかった。

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

現在の巻き爪治療では、治療効果や治療方法の簡便さの観点で、超弾性ワイヤを用いた爪矯正具による単独治療が広く利用されてきているが、その治療期間は3～6カ月と長期間を要する[11]。巻き爪の矯正効果の客観的な評価法として、近年は、遠位爪幅狭小化率が用いられている[3]。爪疾

患やトラブルをかかえていない人の第1趾と巻き爪患者の第1趾の遠位爪幅狭小化率の平均値（最小値～最大値）は、それぞれ80.5%（73%～89%）及び32.4%（0%～50%）と報告されており[3]、遠位爪幅狭小化率が50%以下となることは、爪矯正具の治療が必要な状態に悪化したことを示す。したがって、M121101-03試験では、この報告に基づき、治療開始日の遠位爪幅狭小化率が20%以上50%以下の巻き爪患者を対象とした。

M121101-03試験では、巻き爪マイスターを7日間装着下で、治験薬を巻き爪の爪甲に塗布し、塗布24時間後に除去した。その結果、主要評価項目であるVisit3（第8日）における遠位爪幅狭小化率が70%に達した被験者の割合は、プラセボ群（25.6%）と比較して、10%M121101群（47.5%）で有意に改善した（2.5.4.4.2 ）。健常爪の遠位爪幅狭小化率は73%～89%[3]であることを踏まえると、爪矯正具とM121101を併用することで、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、爪矯正具の単独治療よりも速やかに巻き爪を改善していることから、臨床的意義があるものと考える。

本試験では、治療開始日の遠位爪幅狭小化率が「20%以上50%以下」の巻き爪患者を対象としており、遠位爪幅狭小化率が50%以下に到達することは、爪矯正具による治療が必要な状態にまで巻き爪が戻っていることを示す。主要評価項目を達成した被験者の内、爪矯正具を取り外した28日後までに遠位爪幅狭小化率50%以下になった被験者は、10%M121101群で18例中1例、プラセボ群では10例中6例とプラセボ群で多かった（2.7.6.3.2.3(2)3)）。更に、Visit4（第15日）又はVisit5（第29日）で、評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率70%以上を達成した被験者は、巻き爪マイスターを取り外し、治療期間4（Visit12～Visit18）に移行した。治療期間4（Visit12～Visit18）に移行した被験者は、10%M121101群（40例）では32例、プラセボ群（39例）では19例であり、10%M121101群で多かった。これらの被験者の内、治療期間4（Visit12～Visit18）で遠位爪幅狭小化率50%以下へ到達した被験者は、10%M121101群（32例）では4例であったのに対し、プラセボ群（19例）では11例であり、プラセボ群で多かった（2.7.6.3.2.3(3)4)）。これらの結果は、爪矯正具とM121101を併用することで、爪矯正具による治療を必要としない巻き爪の状態を維持することを示しており、臨床的意義があるものと考える。

2.5.4.8 特別な患者集団における有効性

特別な患者集団を対象に、M121101の有効性を確認する臨床試験は実施しなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

M121101の有効成分であるACは、日本薬局方に収載されており、経口剤及び吸入剤等として豊富な使用実績がある[15)~17)]。M121101は既存のAC製剤とは異なり、局所（爪甲）に塗布する製剤である。M121101-02試験では、最大曝露を想定して、30%M121101を左右の全趾に塗布した時の血漿中AC濃度を測定した結果、すべての被験者、すべての測定時点で定量下限（0.400 μg/mL）未満であったため、M121101の全身性への移行は低いと考えた（2.5.3.2 ）。したがって、M121101の臨床試験では、ACの全身曝露時の安全性情報に基づく、重要な特定されたリスクは設定しなかった。また、非臨床の皮膚感作性試験では、M121101は皮膚感作性のポテンシャルを有し、M121101-01試験の24時間密封パッチテストでは、M121101のいずれの濃度も要改良品であった。これらの結果を踏まえ、M121101が爪周囲の皮膚に付着する可能性を考慮して、重要な潜在的リスクに爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）を設定し、臨床試験では注目すべき有害事象として情報を収集した。

2.5.5.2 非臨床試験からの毒性学的情報

M121101を爪に塗布した際のACの全身への曝露量は、既存のAC製剤での投与経路（経口剤、吸入剤等）での曝露量を下回ると推測されるため、M121101を臨床使用した時の全身性の安全性に懸念はないと判断した。臨床使用時には、M121101が爪周囲の皮膚に付着する可能性を考慮して、局所の皮膚毒性を検討した。加えて、M121101には、安全性の確認が必要な閾値を越える量の不純物が含まれる可能性があるため、不純物の安全性を評価した。

モルモットで14日間の皮膚累積刺激性試験を実施した結果、濃度及び投与期間に依存した刺激性が認められたものの、20%M121101、30%M121101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（2.6.6.8）。皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test）の結果、30%M121101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（2.6.6.9.1.1）。M121101の臨床使用時の皮膚感作性のリスクを評価するため、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%M121101及び40%M121101で陽性反応が認められたものの、その程度は弱く、頻度が低かった（2.6.6.9.1.2）ことから、M121101の臨床使用時の皮膚感作性のリスクは低いと判断した。また、ACは290～700 nmで光を吸収しないため、光毒性の懸念はないと判断した（2.6.6.1.8.2）。更に、M121101の不純物として含まれる可能性がある 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C* 及び 不純物D* は、不純物の毒性試験結果（2.6.6.9.3）から、規格値までの安全性は確認されているものと考えた。

2.5.5.3 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

M121101-01試験では、治験薬の投与中止、減量を必要とした有害事象を注目すべき有害事象と規定した。M121101-02試験及びM121101-03試験では、治験薬塗布後24時間（許容範囲21～27時間）より前に治験薬除去を必要とした有害事象に加え、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）を注目すべき有害事象と規定した。なお、M121101-02（薬物動態評価グループ）では、治験薬除去に関して、Visit2（第2日）の薬物動態測定のための採血より前に治験薬除去を必要とした有害事象を注目すべき有害事象と規定した。また、M121101は、爪矯正具との併用が前提となるため、M121101-02試験及びM121101-03試験では、巻き爪マイスターの取外しを必要とした有害事象を注目すべき有害事象と規定するとともに、巻き爪マイスターの不具合状況を調査した。治験責任医師又は治験分担医師に注目すべき有害事象を注意喚起するとともに、該当する有害事象が発現したときは、治験責任医師又は治験分担医師は、治験依頼者に速やかに報告することとした。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

2.5.5.4.1.1 安全性データベース

M121101の巻き爪に対する安全性は、国内の臨床試験成績で評価した（表2.7.4-1）。

2.5.5.4.1.2 患者集団の特徴

被験者の安全性を確保するため、M121101-02試験並びにM121101-03試験では表 2.5-3に該当する患者を除外した。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.5-3 臨床試験の主な除外基準（M121101-02試験及びM121101-03試験）

	M121101-02試験	M121101-03試験
巻き爪の状態	・巻き爪マイスター装着爪（M121101-02試験の薬物動態評価グループでは、治験薬を塗布する爪）に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者 ・巻き爪マイスター装着爪の形状が巻き爪マイスターの装着に適さないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 ・巻き爪マイスター装着爪の爪甲の厚さが1 mm未満の患者 ・巻き爪マイスター装着爪が脆弱化（爪のひび割れや破損を引き起こす可能性がある状態）している患者	
既往歴又は合併症	・重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不適当と考えられる既往・合併を有する患者 ・AC又は金属に対して過敏症の既往又は合併のある患者（AC含有の化粧品、パーマネント・ウェーブ用剤を含む） ・テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹等の既往・合併のある患者 ・巻き爪マイスター装着爪（M121101-02試験の薬物動態評価グループでは、治験薬を塗布する爪）周囲の皮膚に安全性評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した合併症又は異常所見がある患者（湿疹・皮膚炎、色素異常、傷、傷跡等）	
	・薬物依存又はアルコール依存の既往・合併のある患者	・Coronavirus disease 2019（以下、COVID-19）感染又はCOVID-19感染疑いの患者 ・COVID-19感染又はCOVID-19感染疑いがあった患者 ・治験薬塗布前14日以内に、COVID-19感染患者と濃厚接触したことが判明した患者
その他	・抗がん剤を服薬中、又は、治験期間中に服薬する予定のある患者 ・治験薬塗布前14日以内に巻き爪マイスター装着爪（M121101-02試験の薬物動態評価グループでは、治験薬を塗布する爪）及びその周囲の皮膚に対する角化症治療薬（M121101-02試験の薬物動態評価グループでは、ACを含む医薬品も含む）を使用した患者 ・妊婦、授乳並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない女性患者 ・他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日）から治験薬塗布まで120日経過していない患者、あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の患者	

2.5.5.4.2 治験薬の曝露状況

M121101-02試験の有効性・安全性評価グループでは、巻き爪患者の評価対象とする左右いずれかの第1趾に治験薬0.5 gを塗布し、24時間後に除去した。更に、薬物動態評価グループでは、左右両側の第1趾に加え、第2趾から第5趾の爪甲全体に、爪甲の大きさに応じて十分量の治験薬を塗布した。

有効性・安全性評価グループ（10%M121101群：18例、20%M121101群：18例、30%M121101群：17例、プラセボ群：17例）及び薬物動態評価グループ（30%M121101群：8例）の78例全例が安全性解析対象集団に含まれた。M121101-03試験では、巻き爪患者の左右いずれかの第1趾に治験薬0.5 gを塗布し、24時間後に除去した。80例（10%M121101群：41例、プラセボ群：39例）がランダム化され、79例（10%M121101群：40例、プラセボ群：39例）に治験薬が塗布された。試験を完了した被験者は、10%M121101群が34例、プラセボ群が26例であった。各試験の治験薬の曝露状況を表2.7.4-5に示した。

2.5.5.5 比較的よくみられる重篤でない有害事象

臨床試験では、比較的よくみられる有害事象とする基準は設定しなかった。

(1) M121101-02試験

有害事象の発現割合は、10%M121101群で16.7%（3/18例）、20%M121101群で27.8%（5/18例）、30%M121101群で28.0%（7/25例）、プラセボ群で5.9%（1/17例）であり、30%M121101群で有害事象が発現した7例の内、1例のみが薬物動態評価グループの被験者であった。10%M121101群の重症度不明の1例を除き、重症度はすべて軽度であった（2.7.4.2.1(2)）。各群で複数の被験者で発現した有害事象は、20%M121101群でみられた爪床出血（2例）であり、いずれも治験薬と関連あり、巻き爪マイスターと関連ありであった（表2.7.4-11及び表2.7.4-12）。

治験薬と関連ありの有害事象は、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）にみられ、プラセボ群は0%であった。その内訳は、10%M121101群で皮膚疼痛（1例）、20%M121101群で爪床出血（2例）、皮膚疼痛（1例）、30%M121101群で皮膚疼痛、爪破損が各1例であった（表2.7.4-11）。

巻き爪マイスターと関連ありの有害事象は、10%M121101群で5.6%（1/18例）、20%M121101群で16.7%（3/18例）、30%M121101群で20.0%（5/25例）、プラセボ群は5.9%（1/17例）であった。M121101群での内訳は、皮膚疼痛が3例（各群1例）、医療機器による疼痛及び皮膚出血が各2例（20%M121101群及び30%M121101群で各1例）、爪床出血が2例（20%M121101群）、適用部位亀裂及び爪破損が各1例（30%M121101群）であった（表2.7.4-12）。

(2) M121101-03試験

有害事象の発現割合は、10%M121101群で37.5%（15/40例）、プラセボ群で56.4%（22/39例）であった。重症度は高度が10%M121101群で2.5%（1/40例）、中等度が10%M121101群で2.5%（1/40例）、プラセボ群で2.6%（1/39例）に認められた他は、すべて軽度であった。いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は、爪破損が11例（10%M121101群：2例、プラセボ群：9例）、適用部位損傷が4例（各群：2例）、適用部位亀裂が3例（10%M121101群）、爪囲炎が3例（10%M121101群：2例、プラセボ群：1例）、疼痛が3例（プラセボ群）、適用部位疼痛が2例（10%M121101群）及び上咽頭炎が2例（プラセボ群）であった（表2.7.4-13）。

治験薬と関連ありの有害事象は、10%M121101群ではみられず、プラセボ群で15.4%（6/39例）であった。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（表2.7.6.3-12）。

巻き爪マイスターと関連ありの有害事象は、10%M121101群で15.0%（6/40例）、プラセボ群で38.5%（15/39例）であった。10%M121101群でみられた巻き爪マイスターと関連ありの有害事象は、適用部位損傷及び適用部位疼痛が各2例（5.0%）、適用部位亀裂及び医療機器による疼痛が各1例（2.5%）であった（表2.7.6.3-12）。

2.5.5.6 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.6.1 死亡

死亡はみられなかった。

2.5.5.6.2 死亡以外の重篤な有害事象

M121101-01試験では、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

M121101-02試験では、10%M121101群で子宮平滑筋腫が1例みられた。治験薬とは関連なし、重症度は不明（被験者と連絡が取れず情報未入手）であったが、子宮平滑筋腫に伴う不正出血の症状が軽快したことにより既に他院を退院していることから、転帰は軽快と判定された（2.7.6.2.2.4(3)2)）。

M121101-03試験では、10%M121101群で乳癌が1例みられた。因果関係は治験薬、巻き爪マイスターともに関連なしと判定された。71日後（第72日）に追跡調査を実施し、体調不良はないこと、乳癌の治療方針に変更はないことを確認した上で、転帰は未回復であったが、追跡調査は不要と判断された。（2.7.6.3.2.4(3)2)）。

2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象

M121101-01試験では、他の重要な有害事象はみられなかった。

M121101-02試験では、治験薬を塗布した爪周囲の炎症の有害事象として、10%M121101群の1例で紅斑がみられた。治験薬、巻き爪マイスターともに関連なしと判定され、重症度は軽度で回復した。巻き爪マイスターの取外しに至った有害事象はいずれも爪破損であり、30%M121101群及びプラセボ群で各1例みられた。30%M121101群の爪破損は、治験薬、巻き爪マイスターともに関連あり、プラセボ群の爪破損は、治験薬とは関連なし、巻き爪マイスターとは関連ありと判定されたが、いずれも軽度で回復した（表2.7.4-10）。

M121101-03試験では、他の重要な有害事象は、10%M121101群で5.0%（2/40例）、プラセボ群で25.6%（10/39例）にみられた。10%M121101群では、いずれも治験薬を塗布した爪周囲の炎症の有害事象（爪囲炎）であったが、軽度で回復又は軽快し、治験薬、巻き爪マイスターともに関連なしと判定された。プラセボ群では、2.6%（1/39例）で治験薬を塗布した爪周囲の炎症の有害事象（爪囲炎）がみられ、治験薬、巻き爪マイスターともに関連ありと判定されたが、重症度は軽度で、回復した。巻き爪マイスターの取外しを必要とした有害事象は、10%M121101群ではみられず、プラセボ群で23.1%（9/39例）にみられた。その内訳は、爪破損が8例、適用部位損傷が1例であった。爪破損8例の内、1例が治験薬及び巻き爪マイスターと関連なし、7例が治験薬と関連なし、巻き爪マイスターと関連ありと判定された。適用部位損傷の1例は、治験薬及び巻き爪マイスターと関連ありと判定された。重症度はすべて軽度であり、3例が回復、2例が軽快、4例が未回復であった（表2.7.4-10）。

2.5.5.7 部分集団における有害事象発現割合の差異

M121101-01試験及びM121101-02試験では、内因性要因及び外因性要因による有害事象の解析はしなかった。M121101-03試験では、内因性要因（性別、年齢別及び爪甲の厚さ別）により有害事象を解析した（2.7.4.5.1）。また、外因性要因に相当するデータは収集していないため、外因性要因による安全性への影響は解析しなかった。

2.5.5.8 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性

M121101は、巻き爪マイスター装着下で、巻き爪の爪甲全体に適量を塗布し、塗布24時間後に除去する薬剤である。臨床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は、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る。

2.5.5.9 長期投与時の安全性

2.5.4.6 に記述した通り、巻き爪マイスターとM121101の併用治療により、1回の治療で十分な巻き爪の改善がみられ、巻き爪の改善が維持される患者が多かった。また、M121101-02試験の結果から、血漿中AC濃度はすべての被験者のすべての測定ポイントで定量下限（0.400 μg/mL）未満であり、既存のAC製剤と比較して、安全性の懸念はないものと考えた。以上より、長期投与時の安全性を確認するための臨床試験は実施しなかった。

2.5.5.10 有害事象の予防、軽減、管理方法

M121101は爪矯正具と併用する薬剤であるため、爪矯正具の使用方法は、爪矯正具の添付文書に従うことが前提と考える。

健康成人男性を対象としたM121101-01試験では、M121101は皮膚刺激性を有した（2.5.3.1 ）。そのため、巻き爪患者を対象とした臨床試験では、爪周囲の皮膚にM121101が付着しないように、マスキング材で周囲の皮膚を被覆するとともに、塗布後の爪周囲を被覆剤で他の箇所に付着しないように覆う処置をした。その結果、塗布局所での有害事象は見られたものの、重症度は軽度で回復又は軽快したことから、M121101の安全性に大きな問題はないと考えられた。そのため、市販後も臨床試験と同様に、同梱のマスキング材で爪周囲の皮膚を保護することで有害事象の予防に有効であると考える。また、M121101は塗布約24時間後に患者自身で水又は湯で洗い流すことから、医師は患者にM121101の使用方法を指導することが重要と考える。したがって、添付文書、患者用説明資材及び製品表示等を用いて、M121101の適正使用を推進することを予定している。

2.5.5.11 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.11.1 過量投与

M121101-01試験は皮膚安全性を確認する試験であり、過量投与を評価するに至らないと判断した。M121101-02試験では、10%M121101より高濃度の治験薬（20%M121101及び30%M121101）を塗布したが、安全性の懸念はみられなかった。M121101-03試験では、過量投与に該当する被験者は認められなかった。(2.7.4.5.5)。

2.5.5.11.2 依存性、反跳現象及び乱用

薬物乱用に関する試験は実施しなかった。臨床試験では、薬物乱用は認められなかった（2.7.4.5.6)。離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施しなかった。臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象はみられなかった（2.7.4.5.7)。

2.5.5.12 市販後使用経験

M121101は国内外で承認されておらず、市販後データはない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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[1]、巻き爪の多くは足の第1趾に生じる[2,3]。巻き爪は、末節骨の変形を伴う足の変形[2]、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う[1,3~5]。特に高齢者では、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、生活機能の維持を妨げ、QOLを低下させる[6]（2.5.1.1.1 ）。

2.5.6.1.2 現行の治療

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。保存的治療には、形状記憶ワイヤやクリップ等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り、形状及び構造は異なるものの、巻き爪を矯正する原理は同じである[7~10]。近年は、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[11]。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が[1]、1回の矯正で爪甲の彎曲の改善が不十分な場合は、ワイヤを再度装着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[11]（2.5.1.1.2 ）。したがって、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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

日本人の巻き爪患者に対して、爪矯正具装着下で、M121101を24時間単回塗布した際の有効性が検証された。

M121101-03試験の主要評価項目であるVisit3（第8日）における遠位爪幅狭小化率が70%に達した被験者の割合は、プラセボ群（25.6%）と比較して、10%M121101群（47.5%）で有意に改善した（2.5.4.4.2 ）。健常爪の遠位爪幅狭小化率は73%～89%[3]であることを踏まえると、爪矯正具とM121101の併用治療で、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。また、主要評価項目を達成した被験者では、10%M121101群で18例中1例、プラセボ群では10例中6例が爪矯正具を取り外して28日後までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった。更に、治療期間4（Visit12～Visit18）に移行した被験者、すなわち、Visit3（第8日）又はVisit5（第29日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率70%以上を達成した被験者は、プラセボ群（19例）と比較して、10%M121101群（32例）で多かった。この内、治療期間4（Visit12～Visit18）で遠位爪幅狭小化率が50%以下へ到達した被験者は、10%M121101群（32例）では4例であったのに対し、プラセボ群（19例）では11例であった（2.5.4.4.3 、2.5.4.4.4 ）。

以上より、爪矯正具とM121101の併用治療で、爪矯正具による治療を必要としない巻き爪の状態を維持することが期待された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 主要なリスク

M121101の非臨床試験及びM121101-01試験の結果から、M121101には皮膚刺激性があることが示唆されたため、M121101-02試験及びM121101-03試験では、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）をその他の重要な有害事象として規定した。M121101群では、M121101-02試験で1例

（10%M121101）に紅斑、M121101-03試験で2例に爪囲炎がみられた。いずれも10%M121101の除去後に発現しており、重症度は軽度で、回復又は軽快した。

以上より、いずれも臨床上問題となる有害事象ではないと考える。

2.5.6.3.2 不足情報

(1) 妊婦/授乳婦

臨床試験では、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に避妊を行う意思のない女性患者は、試験の対象から除外していたため、これらの患者でのM121101の有効性及び安全性に関する情報は得られていない。妊婦又は授乳婦におけるデータがないことから、これらの患者への処方は慎重に行うべきである。

(2) 小児

臨床試験では12歳未満の患者は除外していたため、12歳未満の患者でのM121101の有効性及び安全性に関する情報は得られていない。小児におけるデータがないことから、これらの患者への処方は慎重に行うべきである。

(3) 巻き爪の状態

陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症及び厚硬爪甲を合併する巻き爪、爪の厚さが1 mm未満の巻き爪並びに脆弱化している巻き爪は臨床試験の対象から除外していたため、これらの巻き爪を有する患者でのM121101の有効性及び安全性に関する情報は得られていない。

陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症及び厚硬爪甲を合併する場合、当該症状の治療を優先するため、爪矯正具による治療は適切ではないと考える。また、脆弱化している爪に対しても、爪矯正具による治療は適切ではないと考える。一方、爪の厚さが1 mm未満の巻き爪に対しては、爪矯正具による治療が適応される可能性があるため、これらの患者への処方は慎重に行うべきである。

(4) 他の爪矯正具とM121101の併用

臨床試験では、爪矯正具に巻き爪マイスターを用いたため、他の爪矯正具とM121101との併用治療に関する有効性及び安全性に関する情報は得られていない。各種の爪矯正具の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ため、爪矯正具装着後にM121101が塗布可能な他の爪矯正具の使用に関しては、重要な不足情報には該当しないものと考える。

2.5.6.3.3 主要なリスクの根拠及び管理

2.5.6.3.1 に示した通り、爪矯正具装着下でM121101を塗布することで、爪周囲での炎症（紅斑・浮腫等）がみられる可能性はあるが、M121101の投与中止又は適切な処置を講じることで、リスクの管理が可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価に関する申請者の結論

巻き爪に対しては、治療効果及び簡便性から爪矯正具単独治療が広く行われているが、長い治療期間を要する（2.5.6.1.2 ）。臨床試験の結果より、爪矯正具とM121101を併用することで、速や

かに巻き爪を改善し、臨床的意義のある効果がみられるとともに、爪矯正具による治療を必要としない巻き爪の状態を維持することが示された（2.5.6.2.1 ）。また、M121101を塗布することで、臨床上問題となる爪周囲での炎症（紅斑・浮腫等）及びその他の有害事象はみられなかった（2.5.6.3.1 ）。

以上より、爪矯正具とM121101の併用療法は、巻き爪治療の第一選択になると考える。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価結果に重要となる添付文書及びリスク管理活動

M121101のベネフィット・リスク評価結果は、M121101の適正使用が前提となる。M121101の適正使用の方策は、2.5.5.10 に概括したとおり、添付文書、患者用説明資材、製品表示を用いて、医療従事者に情報提供し、患者を指導する予定である。

2.5.6.5 補遺

なし

2.5.7 参考文献

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.
2) Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. Dermatol Surg 2001; 27(3): 261-6.
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.
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.
5) 高山かおる. 陥入爪・巻き爪の治療戦略. MB Derma. 2016; 243: 55-62.
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
7) 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.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
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）. PAPERS. 2007; 13: 57-66.
12) 巻き爪患者の実態調査. 常深祐一郎監修. マルホ株式会社. 2020.
13) 青木文彦. 陥入爪・巻き爪の違いと治療－この似て非なるもの－. 日本フットケア学会雑誌. 2018; 16(4): 200-7.
14) Okada K, Okada E. Novel treatment using thioglycolic acid for pincer nails. J Dermatol 2012; 39: 1-4.
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. 東京: あゆみ製薬株式会社: 2016.
16) 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.
17) 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.
18) Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. Int J Pharm. 2002; 236: 1-26.
19) Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier. J Drug Target. 2014; 22(9): 769-89.