リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AC	Acetylcysteine：アセチルシステイン
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

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

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り、爪矯正具との併用による巻き爪の矯正を効能・効果として開発した。

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。

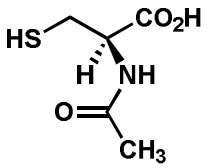
2.6.1.1 名称及び化学構造式

ACの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名：JAN　アセチルシステイン（日本名）、Acetylcysteine（英名）

化学名：(*2R*)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid

構造式：



分子式：$C_5H_9NO_3S$

分子量：163.19

2.6.1.2 アセチルシステインの薬理作用

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[1)2)3)]、爪を軟化させる。加えて薬剤除去後には再硬化することで爪矯正具との併用により、巻き爪に継続的な矯正効果を発揮すると考えられる。

2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

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

2.6.1.4 参考文献

1) Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. Int J Pharm. 2002 Apr 2;236(1-2):1-26.
2) Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier. J Drug Target. 2014 Nov;22(9):769-89.
3) 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.

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.2 薬理試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AC	Acetylcysteine：アセチルシステイン
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
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.1.1.1 爪の細孔構造に対する作用 4
2.6.2.1.1.2 *In vitro*爪軟化作用 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 爪の細孔構造に対する作用 4
2.6.2.2.1.1 爪表面の細孔数増加作用 4
2.6.2.2.1.2 爪の細孔体積増加作用 5
2.6.2.2.2 *In vitro*爪軟化作用 6
2.6.2.2.2.1 *In vitro*爪軟化作用 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 8
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献 8

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

M121101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り、爪矯正具の併用による巻き爪の矯正を効能・効果として開発した。

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。ACの爪に対する作用については、*in vitro*爪軟化作用に関する試験を追加実施するとともに、以下に示す公表文献を引用した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の一覧表を2.6.3.2に示す。

2.6.2.1.1.1 爪の細孔構造に対する作用

10%AC水溶液を爪に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。10%AC水溶液を爪に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。

2.6.2.1.1.2 *In vitro*爪軟化作用

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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 爪の細孔構造に対する作用

[4.3-4（参考資料）、Nogueiras-Nieto L. 2011]

2.6.2.2.1.1 爪表面の細孔数増加作用

(1) 試験方法

ヒトの爪試料から切り出した爪切片（約0.6 g）を、10%AC水溶液に48時間浸漬した後、走査電子顕微鏡により撮影した。撮影画像からイメージ解析ソフトSPIP4.6.0を用いて細孔の度数分布を算出した。

(2) 試験結果

10%AC水溶液を48時間適用した際の爪の細孔の度数分布を図 2.6.2-1に示す。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。

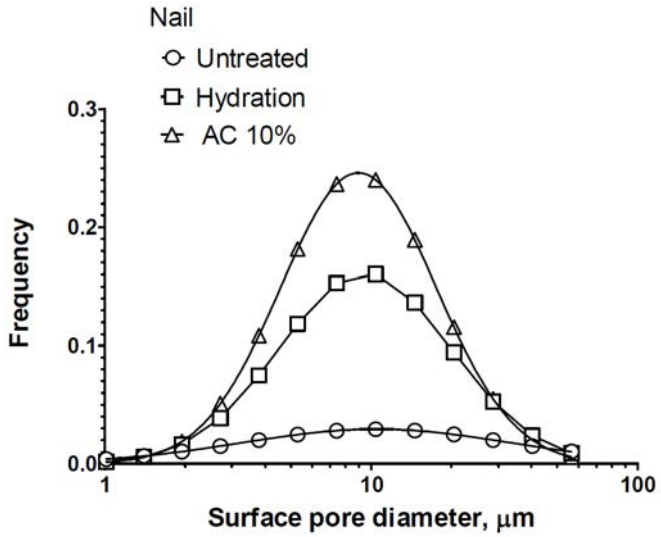


図 2.6.2-1 ACの爪表面の細孔の度数分布に対する作用

2.6.2.2.1.2 爪の細孔体積増加作用

(1) 試験方法

ヒトの爪試料から切り出した爪切片（約0.6 g）に対し、10%AC水溶液を24、48及び120時間適用した際の細孔分布及び累積細孔体積を水銀圧入法（加圧範囲：0.004-172.4 MPa）で測定した。

(2) 試験結果

10%AC水溶液を24、48及び120時間適用した際の細孔径分布に対する累積細孔体積を図2.6.2-2に示す。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。

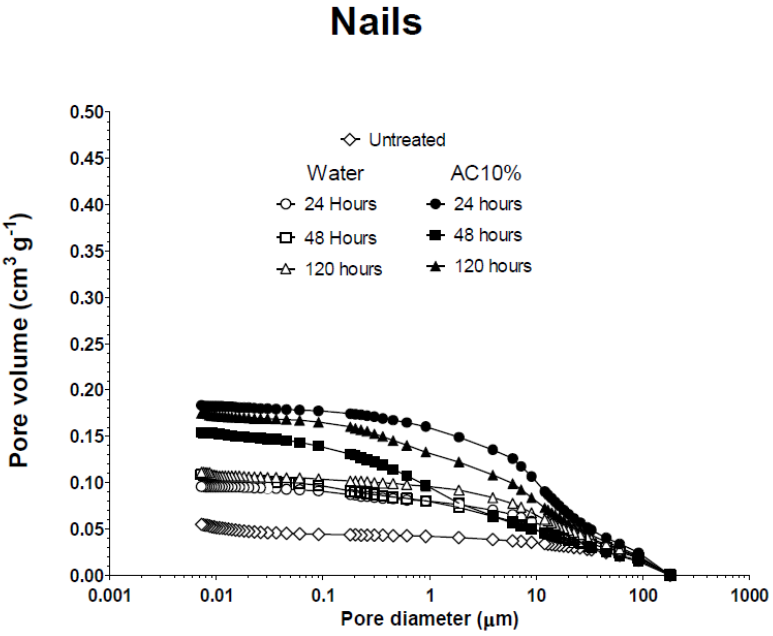


図 2.6.2-2 ACの爪細孔体積に対する作用

2.6.2.2.2 *In vitro*爪軟化作用

2.6.2.2.2.1 *In vitro*爪軟化作用

[4.2.1.1-1（評価資料）、報告書番号：[redacted]]

(1) 試験方法

ヒトの爪試料から切り出した爪切片（3 mm× 8 mm）に対し、レオメーターの感圧軸を一定距離進入させるのに必要な荷重（以下、最大荷重）を爪硬度の指標とし、塗布前後の最大荷重の変化率を算出することで、爪軟化作用を評価した。また、製剤塗布24時間後に爪切片から製剤を除去し、24時間ごとに最大荷重を測定することで、軟化した爪切片の再硬化を評価した。

(2) 試験結果

5%、10%、20%及び30%M121101を24時間適用したときの爪切片の最大荷重の変化率を図2.6.2-3に示す。M121101群の最大荷重は、プラセボ群と比較して有意にかつ濃度依存的に低下し、M121101による爪軟化作用は20%製剤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。

10%及び30%M121101を3、6及び24時間適用したときの爪切片の最大荷重の変化率を図2.6.2-4に示す。10%及び30%M121101群の最大荷重は、いずれも適用24時間後にかけて時間依存的に低下した。

10%及び30%M121101を24時間適用した爪切片から製剤を除去し、その後の24時間ごとの最大荷重の変化率を図 2.6.2-5に示す。10%及び30%M121101群の最大荷重は、いずれも製剤除去後に時間依存的に増加し、製剤除去後96時間程度で製剤塗布前値の硬度の70%程度まで回復した。

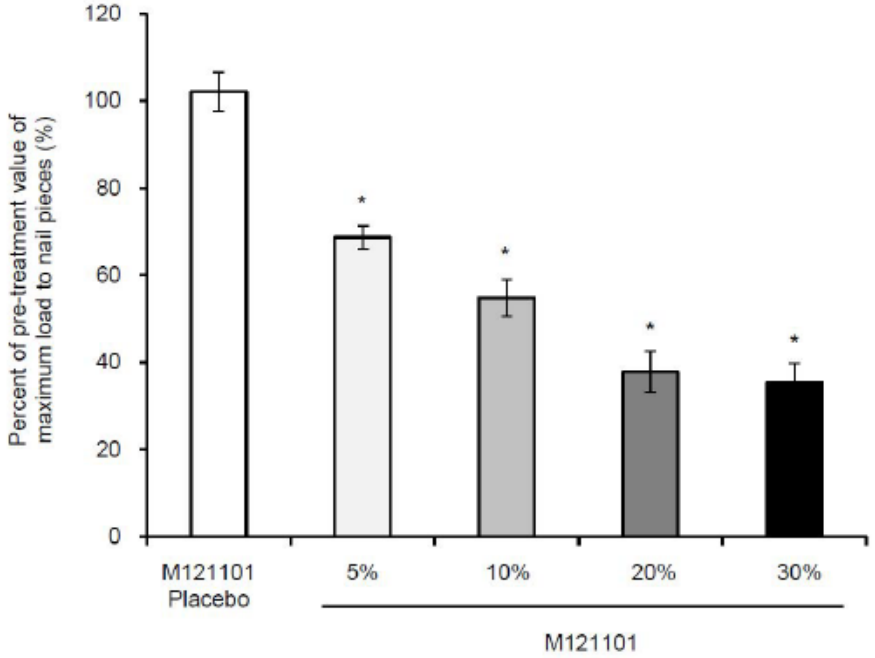


図 2.6.2-3 M121101の爪軟化作用（濃度依存性）

結果は平均値±標準誤差で示す（n=6）。

*P<0.05 vs. M121101 placebo（Dunnett's multiple comparison test）

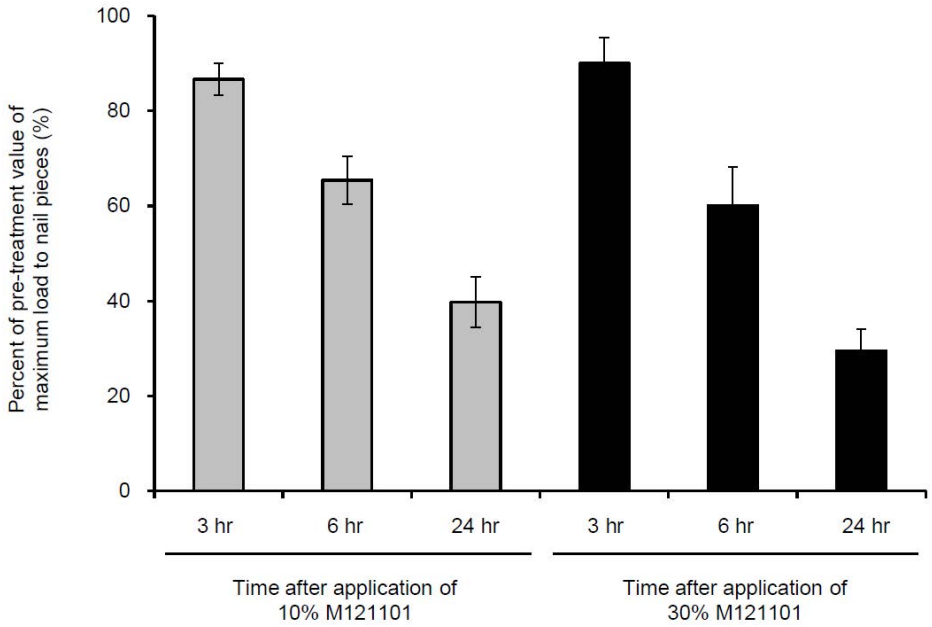


図 2.6.2-4 M121101の爪軟化作用（時間依存性）

結果は平均値±標準誤差で示す（n=6）。

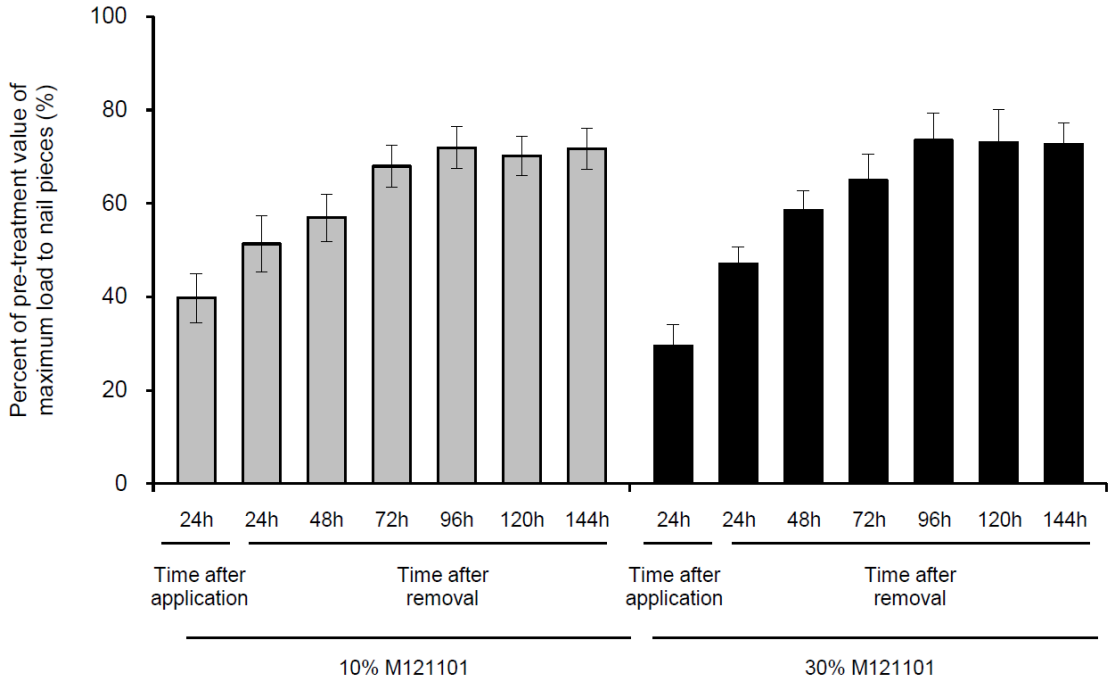


図 2.6.2-5 M121101による製剤除去後の再硬化

結果は平均値±標準誤差で示す（n=6）。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

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硬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)]。また、爪切片を10% AC水溶液に浸漬すると、爪表面の細孔数が増加し、爪切片内部の細孔体積が増加した。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。

M121101はヒト爪に対して濃度依存的かつ時間依存的に爪軟化作用を示した。更に製剤除去後に再硬化することから爪矯正具との併用により、巻き爪に継続的な矯正効果を発揮すると考えられる。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) 東禹彦. 爪 基礎から臨床まで 改訂第2版. 東京, 金原出版株式会社, 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.

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.3 薬理試験概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AC	Acetylcysteine：アセチルシステイン
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
2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 5

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告年又は 試験番号	CTDにおける 記載箇所
効力を裏付ける試験					
爪の細孔構造に対する作用					
爪表面の細孔数増加作用	ヒト爪	*In vitro*	-	2011年	4.3-4
爪の細孔体積増加作用	ヒト爪	*In vitro*	-	2011年	4.3-4
*In vitro*爪軟化作用					
*In vitro*爪軟化作用	ヒト爪	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.1.1-1
副次的薬理試験					
該当資料なし					
安全性薬理試験					
該当資料なし					
薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料なし					

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

評価対象となる試験	試験系	投与方法	投与濃度	特記すべき所見	報告年及び試験番号
爪の細孔構造に対する作用					
爪表面の細孔数増加作用	ヒト爪	10 mL浸漬	10%	ヒト爪に対して10% AC水溶液は爪表面の直径10 μm周辺の細孔数を増加させた。	2011年
爪の細孔体積増加作用	ヒト爪	10 mL浸漬	10%	ヒト爪に対して10% AC水溶液は爪の細孔体積を増加させた。	2011年
*In vitro*爪軟化作用					
*In vitro*爪軟化作用	ヒト爪	40 μL塗布	5%、10%、20%及び30%	ヒト爪に対して5%、10%、20%及び30%M121101は濃度依存的かつ時間依存的に爪軟化作用を示した。10%及び30%M121101を24時間適用後に製剤除去すると、時間依存的に爪の再硬化が認められた。	[redacted]

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。