リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
I.S.	Internal standard：内標準物質
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ISR	Incurred samples reanalysis：定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で実試料を再分析すること。
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
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概要 4
2.7.1.1.3 生物学的利用能の概要 4
2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション 4
2.7.1.1.4.1 臨床試験で使用した血漿中AC濃度の分析法 4
2.7.1.1.4.2 ヒト爪及びヒト皮膚を用いた透過試験で使用した分析法 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 8
2.7.1.5 参考文献 9

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

リネイルゲル10%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。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

国内臨床試験では、表 2.7.1-1に示す製剤を使用した。10%M121101は、市販予定製剤と同一の処方である。なお、製剤開発の経緯及び製剤処方は、2.3.P.2に示した。

表 2.7.1-1 国内臨床試験に使用した製剤

臨床試験	製剤
M121101-01試験	10%、20%、30%M121101
M121101-02試験	10%、20%、30%M121101
M121101-03試験	10%M121101

2.7.1.1.2 生物学的同等性の概要

本開発では、生物学的同等性試験は実施していない。

2.7.1.1.3 生物学的利用能の概要

本開発では、生物学的利用能に関する試験は実施していない。

2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション

2.7.1.1.4.1 臨床試験で使用した血漿中AC濃度の分析法

臨床試験での血漿中ACの定量的評価を目的とした液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を開発し、バリデーションを実施した。ACは容易に酸化されるため、ACの酸化体を還元し、ACとしてまとめて測定した。*N*,*N*'-diacetyl-L-cystineはACの酸化体であり、ACへの還元方法の妥当性評価に用いた。

定量法のバリデーション結果を表 2.7.1-2に示した。検量線濃度範囲は0.400～10.0 μg/mLであり、分析単位内及び分析単位間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有することを確認した。また、実試料の再分析（ISR）の結果を表 2.7.1-3に示した。ISRの結果、すべての試料が判定基準内となり、定量値の再現性が確認された。

表 2.7.1-2 臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の要約

報告書番号		[redacted]	
報告書の添付箇所		5.3.1.4-1	
試料（使用量）		ヒト血漿（10 μL）	
分析対象物質		AC	
I.S.		*N*-Acetyl-d3-L-cysteine	
定量範囲（重み付け）		0.400～10.0 μg/mL（$1/X^2$）	
選択性	妨害ピーク面積比	AC	4.5%～12.6%
		I.S.	0.0%
分析単位内再現性	真度	LLOQ：0.400 μg/mL	104.3%
		0.800～8.00 μg/mL	99.4%～101.3%
	精度	LLOQ：0.400 μg/mL	7.8%
		0.800～8.00 μg/mL	2.6%～5.3%
分析単位間再現性	真度	LLOQ：0.400 μg/mL	102.1%
		0.800～8.00 μg/mL	100.1%～105.8%
	精度	LLOQ：0.400 μg/mL	5.1%
		0.800～8.00 μg/mL	4.2%～7.7%
回収率		AC	92.5%～95.1%
		I.S.	93.3%
キャリーオーバー		AC	8.8%～14.3%
		I.S.	0.0%
マトリックス効果	精度	低濃度及び高濃度	5.4%及び3.6%
血漿中安定性 室温保存安定性 凍結保存安定性 凍結融解操作の安定性		 室温 –80.0°C –80.0°C / 室温	 24 時間 3 カ月間（91 日間） 5 回
前処理後の注入試料の安定性		4°C	48 時間
標準溶液及びI.S.溶液の安定性		室温 4°C	24 時間 3 カ月間（91 日間）

表 2.7.1-2 臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の要約 （続き）

試料（使用量）		ヒト血漿（10 µL）	
分析対象物質		*N*,*N*'-diacetyl-L-cystine（AC に還元して測定）	
I.S.		*N*-Acetyl-d3-L-cysteine	
定量範囲（重み付け）		0.400～10.0 µg/mL（$1/X^2$）	
分析単位内再現性	真度	LLOQ：0.400 µg/mL	99.6%
		0.800～8.00 µg/mL	96.0%～96.9%
	精度	LLOQ：0.400 µg/mL	5.6%
		0.800～8.00 µg/mL	1.3%～7.1%
分析単位間再現性	真度	LLOQ：0.400 µg/mL	98.6%
		0.800～8.00 µg/mL	94.2%～95.4%
	精度	LLOQ：0.400 µg/mL	3.6%
		0.800～8.00 µg/mL	3.1%～4.3%
血漿中安定性 室温保存安定性 凍結保存安定性 凍結融解操作の安定性		 室温 –80.0°C –80.0°C / 室温	 24 時間 3 カ月間（91 日間） 5 回
標準溶液の安定性		室温 4°C	24 時間 3 カ月間（91 日間）
概略		ヒト血漿に内標準物質を加え、トリクロロ酢酸で除タンパク後、フィルター濾過して測定。AC の酸化体である *N*,*N*'-diacetyl-L-cystine は、ジチオスレイトールを用いて AC に還元した後に測定。	

AC：アセチルシステイン、I.S.：Internal standard、：LLOQ：Lower limit of quantitation

表 2.7.1-3 ISRの結果

報告書番号	[redacted]
報告書の添付箇所	5.3.3.2-1
ISR 実施率（ISR 実施試料数 / 全実試料数）	18.8%（6 / 32）
基準内試料率（基準内試料数 / ISR 実施試料数）	100.0%（6 / 6）
判定	基準内

ISR：Incurred samples reanalysis

2.7.1.1.4.2 ヒト爪及びヒト皮膚を用いた透過試験で使用した分析法

透過試験でのレセプター液中ACの定量的評価を目的とした液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を開発し、バリデーションを実施した。ACは容易に酸化されるため、ACの酸化体を還元し、ACとしてまとめて測定した。*N*,*N*'-diacetyl-L-cystineはACの酸化体であり、ACへの還元方法の妥当性評価に用いた。

定量法のバリデーション結果を表 2.7.1-4に示した。検量線濃度範囲はヒト爪又はヒト皮膚レセプター液で、それぞれ0.500～100又は2.50～500 µg/mLであり、分析単位内及び分析単位間で実試

料の測定に十分な精度及び真度を有することを確認した。

表 2.7.1-4 透過試験で用いた分析法のバリデーション結果の要約

報告書番号		[redacted]	
報告書の添付箇所		5.3.1.4-2	
試料（使用量）		ヒト爪レセプター液（10 µL）	
分析対象物質		AC 又は *N*,*N*'-diacetyl-L-cystine（AC に還元して測定）	
I.S.		*N*-Acetyl-d3-L-cysteine	
定量範囲（重み付け）		0.500～100 µg/mL（$1/X^2$）	
選択性	妨害ピーク面積比	AC	0.7%～1.7%
		I.S.	0.0%
分析単位内再現性	真度	AC	99.6%～104.0%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	95.1%～104.0%
	精度	AC	1.5%～3.0%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	2.0%～9.4%
分析単位間再現性	真度	AC	100.5%～104.8%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	98.0%～105.6%
	精度	AC	1.6%～4.8%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	2.0%～6.6%
回収率		AC	82.4%～105.6%
		I.S.	81.8%～105.3%
キャリーオーバー		AC	0.8%～10.3%
		I.S.	0.0%
マトリックス効果	精度	1.00 及び 80.0 µg/mL	4.4%及び 1.2%
凍結保存安定性		–80.0°C	75 日間
凍結融解安定性		–80.0°C / 室温	3 回
前処理後試料の安定性		4°C	97 時間
透過試験中の安定性		35°C	169 時間
希釈操作の妥当性		40 倍（上限：2000 µg/mL）	
概略		ヒト爪レセプター液に内標準物質を加え、トリクロロ酢酸で除タンパク後、フィルター濾過して測定。AC の酸化体である *N*,*N*'-diacetyl-L-cystine は、ジチオスレイトールを用いて AC に還元した後に測定。	

表 2.7.1-4 透過試験で用いた分析法のバリデーション結果の要約 （続き）

試料（使用量）		ヒト皮膚レセプター液（10 µL）	
分析対象物質		AC 又は *N*,*N*'-diacetyl-L-cystine（AC に還元して測定）	
I.S.		*N*-Acetyl-d3-L-cysteine	
定量範囲（重み付け）		2.50～500 µg/mL（$1/X^2$）	
選択性	妨害ピーク面積比	AC	0.1%～0.4%
		I.S.	0.0%
分析単位内再現性	真度	AC	97.2%～101.6%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	95.0%～101.0%
	精度	AC	0.6%～3.0%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	1.2%～1.6%
分析単位間再現性	真度	AC	98.3%～102.0%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	96.3%～101.0%
	精度	AC	1.0%～2.0%
		N,*N*'-diacetyl-L-cystine	0.8%～2.0%
回収率		AC	80.9%～103.9%
		I.S.	81.4%～104.6%
キャリーオーバー		AC	0.5%～2.2%
		I.S.	0.0%～0.1%
マトリックス効果	精度	5.00 及び 400 µg/mL	1.1%及び 3.5%
凍結保存安定性		–80.0°C	77 日間
凍結融解安定性		–80.0°C / 室温	3 回
前処理後試料の安定性		4°C	100 時間
透過試験中の安定性		35°C	25 時間
希釈操作の妥当性		40 倍（上限：4000 µg/mL）	
概略		ヒト皮膚レセプター液に内標準物質を加え、トリクロロ酢酸で除タンパク後、フィルター濾過して測定。AC の酸化体である *N*,*N*'-diacetyl-L-cystine は、ジチオスレイトールを用いて AC に還元した後に測定。	

AC：アセチルシステイン、I.S.：Internal standard、：LLOQ：Lower limit of quantitation

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本開発では、該当しない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本開発では、該当しない。

2.7.1.4 付録

なし

2.7.1.5 参考文献

なし

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

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
PBS	Phosphate Buffered Saline：リン酸緩衝食塩水
SD	Standard deviation：標準偏差
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
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 5
2.7.2.2.1.1 *In Vitro*ヒト爪及びヒト皮膚透過性 5
2.7.2.2.2 臨床試験 6
2.7.2.2.2.1 M121101の健康成人における皮膚安全性試験／M121101-01試験 6
2.7.2.2.2.2 M121101の巻き爪に対する第I/II相臨床試験／M121101-02試験 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 特別な試験 9
2.7.2.5 付録 9
2.7.2.6 参考文献 9

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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M121101は、各種の巻き爪矯正具と併用して、巻き爪の早期の矯正及び矯正効果の維持を目的として開発した。推奨用法・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」である。

M121101の塗布部位は爪甲全体であるが、爪甲周囲の皮膚に付着する可能性は否定できない。そこで、ヒト生体試料であるヒト爪及び皮膚を用いた透過試験、健康成人被験者を対象とした皮膚安全性試験を実施した。また、巻き爪患者を対象とした第I/II相試験を実施し、巻き爪患者の左右全10趾の爪甲に24時間単回塗布した時の血漿中AC濃度を測定した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観

M121101の*in vitro*ヒト爪及び皮膚透過性を評価するため、ヒト生体試料（爪及び皮膚）を用いて試験を実施した（表 2.7.2-1）。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

試験番号	試験の名称	報告書の添付場所	評価/参考
[redacted]	M121101の*In Vitro*ヒト爪及び皮膚透過試験	5.3.2.3-1	評価

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

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ており、豊富な使用実績があり、全身投与時の臨床薬理学的特徴は既知である[1)~3)]。M121101は爪甲全体に塗布する薬剤であり、爪周囲の皮膚に付着する可能性があることから、健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験のデータに基づき、M121101の皮膚安全性を評価した。また、M121101の臨床投与経路での薬物動態は、巻き爪患者を対象に実施した第I/II相試験のデータに基づき、評価した（表 2.7.2-2）。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要

試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象被験者数： 登録数（完了数）	臨床薬理に関する評価項目	報告書の添付場所
M121101-01 評価 日本	無塗布及びプラセボ対照 非盲検 皮膚安全性試験 （24時間密封パッチテスト、48時間密封パッチテスト） 単施設	・10%M121101 ・20%M121101 ・30%M121101 ・M121101プラセボ 上背部に治験薬各25 µLをFinn Chamber®を用いて単回密封貼付した。 24時間密封パッチテスト：24時間 48時間密封パッチテスト：48時間	健康成人男性：30例（30例）	皮膚刺激性（24時間密封パッチテスト、48時間密封パッチテスト）	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)
M121101-02 評価 日本	非盲検 単施設	・30%M121101 左右第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、治験薬約0.5 gを塗布し、左右第2～5趾の爪甲全体には各爪甲の大きさに応じた十分量の治験薬を塗布した。 治験薬24時間 巻き爪マイスター2日間	巻き爪患者：8例（7例）	薬物動態	5.3.5.1-1 (2.7.6.2)

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

2.7.2.2.1.1 *In Vitro*ヒト爪及びヒト皮膚透過性

試験番号 [redacted] 〔5.3.2.3-1〕（評価資料）

ヒト爪及びヒト皮膚を透過膜に用いて、10%M121101、20%M121101及び30%M121101の*in vitro*ヒト爪及びヒト皮膚透過性を評価した。

(1) ヒト爪透過試験

ヒト爪は、Caucasian由来のヒト爪（男女各3検体よりそれぞれ2枚ずつ、合計12枚）を試験に供した。試験はフランツ垂直透過型拡散セル及びネイルアダプターを使用し、レセプター液にPhosphate Buffered Saline（以下、PBS）を用いて、レセプター液の温度32°C、レセプター液量5 mL、攪拌子の回転数500 rpmの条件で、被験物質適用後24、48、72、96、120、144及び168時間後に透過試料0.5 mLを採取した。

ヒト爪に10%M121101、20%M121101及び30%M121101を1.41 g/cm^{2}の用量で適用した際のACの累積透過量は、製剤濃度の増加に伴って増加する傾向を示し、いずれの製剤も適用後168時間まで経時的に増加した。透過速度の平均（標準偏差、以下、SD）は10%M121101、

20%M121101及び30%M121101でそれぞれ183.0（155.7）、290.5（220.9）及び418.6（320.3）μg/cm^2/hであり、ラグタイムの平均（SD）はそれぞれ65.1（38.8）、62.5（42.0）及び55.4（36.7）hであった。

(2) ヒト正常皮膚透過試験

ヒト皮膚は、Caucasian由来のヒト皮膚（男女各3検体よりそれぞれ1枚、合計6枚）を試験に供した。試験はフランツ垂直透過型拡散セル及び*in vitro*経皮吸収自動サンプリングシステムを使用し、レセプター液にPBSを用いて、レセプター液の温度32°C、レセプター液量7 mL、攪拌子の回転数500 rpmの条件で、被験物質適用後4、8、12、16、20及び24時間後に透過試料0.5 mLを採取した。

ヒト正常皮膚に10%M121101、20%M121101及び30%M121101を1.13 g/cm^{2}の用量で適用した際のACの累積透過量は、30%M121101が最も大きく、次いで10%M121101、20%M121101の順であり、いずれの製剤も適用後24時間まで経時的に増加した。透過速度の平均（SD）は、10%M121101、20%M121101及び30%M121101でそれぞれ26.9（34.3）、27.1（48.2）及び49.6（60.5）μg/cm^2/hであり、ラグタイムの平均（SD）は、それぞれ10.3（2.1）、12.9（2.7）及び10.7（4.1）hであった。

(3) ヒト損傷皮膚透過試験

上記(2)と同じヒト皮膚を用いた。ヒト皮膚にサンプリングディスクを貼付し、一定の圧を加えた後、角層を剥離する操作を合計20回繰り返してヒト損傷皮膚試料を作製した。試験はフランツ垂直透過型拡散セル及び*in vitro*経皮吸収自動サンプリングシステムを使用し、レセプター液にPBSを用いて、レセプター液の温度32°C、レセプター液量7 mL、攪拌子の回転数500 rpmの条件で、被験物質適用後2、4、6、8、10及び12時間後に透過試料0.5 mLを採取した。

ヒト損傷皮膚に10%M121101、20%M121101及び30%M121101を1.13 g/cm^{2}の用量で適用した際のACの累積透過量は、30%M121101と10%M121101がほぼ同程度の値を示し、20%M121101はそれよりも低かった。いずれの製剤も適用後12時間まで経時的に増加し、ヒト正常皮膚にM121101を適用した際と比べて高く推移した。透過速度の平均（SD）は、10%M121101、20%M121101及び30%M121101でそれぞれ2203.8（2545.0）、1365.4（399.6）及び1869.6（1130.2）μg/cm^2/hであり、ラグタイムの平均（SD）は、それぞれ1.9（1.0）、1.7（0.6）及び2.1（0.7）hであった。

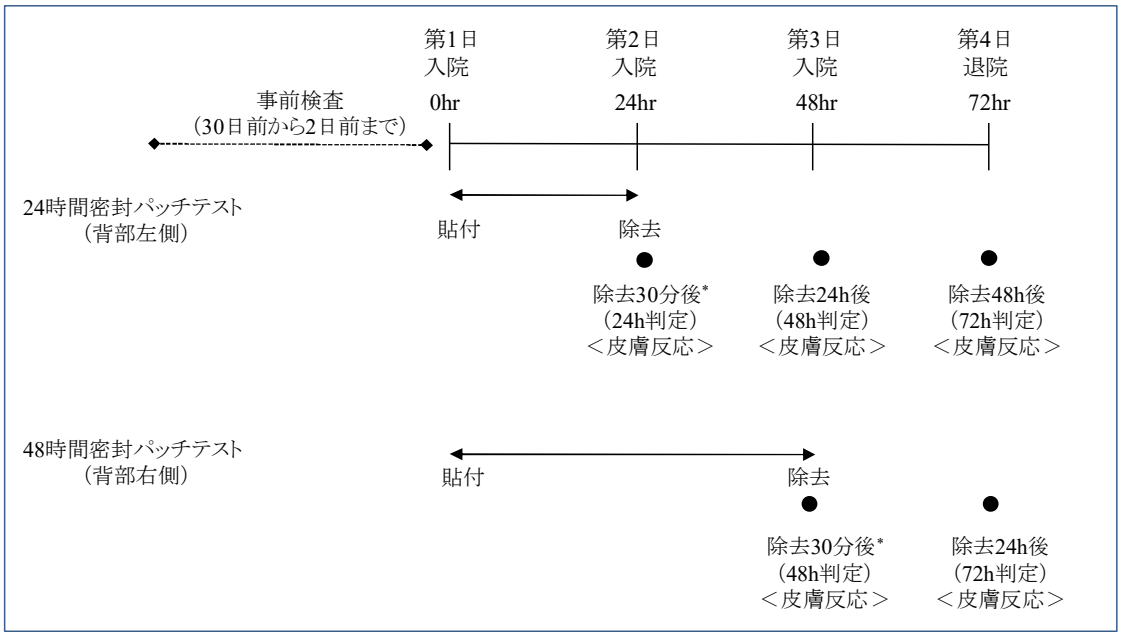
2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 M121101の健康成人における皮膚安全性試験／M121101-01試験

10%M121101、20%M121101、30%M121101及びM121101プラセボ（以下、プラセボ）の皮膚安全性を確認するために、健康成人男性30例を対象に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。また、機械的な圧迫の影響の有無を確認するための疑似処置として、空チャンバーの貼付部位を設定し、本邦パッチテスト研究班による判定基準[4)]（表2.7.6.1-1）で評価した。

治験デザインの概略を図 2.7.2-1に示した。

図 2.7.2-1 治験デザインの概略



*：治験薬除去30分後の判定の際、Scanpor®テープ又は補強テープによる赤みが強く治験薬による皮膚反応が正しく評価できないと判断した場合には、皮膚反応の判定へ影響を与えない程度まで赤みが消失した後（治験薬除去2時間後までとする）に皮膚反応を判定した。

5.3.3.1-1図9-1から引用

割り当てられた被験者の内、割当て後に1度も治験薬及び空チャンバーのいずれも貼付していない被験者、割当て後の皮膚安全性に関するデータが1つもない被験者及び皮膚安全性評価に影響を及ぼすと考えられる除外基準（薬剤や食物に対してアレルギーの既往がある者や治験薬貼付予定部位に異常所見がある者など）に抵触したことが割当て後に判明した被験者を除外した皮膚安全性解析対象集団を対象に解析した。治験に組み入れられた30例全例が、皮膚安全性解析対象集団の対象となった。

24時間密封パッチテストの皮膚反応（総合判定）及び皮膚刺激指数（以下、SI）を表 2.7.2-3に示した。皮膚反応（総合判定）が「+」（紅斑）であった被験者数は、10%M121101、20%M121101及び30%M121101でそれぞれ3例、7例及び4例であり、「++」（紅斑＋浮腫）以上と判定された被験者はいなかった。10%M121101、20%M121101及び30%M121101の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。プラセボの皮膚反応（総合判定）は全例が「–」（反応なし）と判定され、SIは0で安全品であった。

表 2.7.2-3 皮膚反応（総合判定）及び皮膚刺激指数
（24時間密封パッチテスト、皮膚安全性解析対象集団）

治験薬／空チャンバー	皮膚反応（総合判定）[a]（N=30）例数							皮膚刺激指数（SI）[b]	評価[c]
	–	±	+	++	+++	++++	計		
10%M121101	14	13	3	0	0	0	30	31.7	要改良品
20%M121101	10	13	7	0	0	0	30	45.0	要改良品
30%M121101	12	14	4	0	0	0	30	36.7	要改良品
プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
空チャンバー	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品

[a]皮膚反応（総合判定）：24時間判定、48時間判定又は72時間判定の内、最も強いもの
–:反応なし、±：軽い紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、+++：紅斑+浮腫+丘疹、小水疱、++++：大水疱
[b]皮膚刺激指数（SI）：皮膚反応（総合判定）の評点の和／皮膚反応を判定した被験者総数×100
[c]評価：SI<15（安全品）、15≦SI<30（許容品）、30≦SI<60（要改良品）、60≦SI（危険品）
5.3.3.1-1表14.2.2.1から改変

48時間密封パッチテストの皮膚反応（総合判定）及びSIを表 2.7.2-4に示した。皮膚反応（総合判定）が「+」（紅斑）であった被験者数は、10%M121101、20%M121101及び30%M121101でそれぞれ0例、1例及び1例であり、「++」（紅斑＋浮腫）以上と判定された被験者はいなかった。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が許容品と評価されたが、20%M121101及び30%M121101はいずれも要改良品と評価された。プラセボの皮膚反応（総合判定）は、全例が「–」（反応なし）と判定され、SIは0で安全品であった。

表 2.7.2-4 皮膚反応（総合判定）及び皮膚刺激指数
（48時間密封パッチテスト、皮膚安全性解析対象集団）

治験薬／空チャンバー	皮膚反応（総合判定）[a]（N=30）例数							皮膚刺激指数（SI）[b]	評価[c]
	–	±	+	++	+++	++++	計		
10%M121101	13	17	0	0	0	0	30	28.3	許容品
20%M121101	10	19	1	0	0	0	30	35.0	要改良品
30%M121101	8	21	1	0	0	0	30	38.3	要改良品
プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
空チャンバー	29	1	0	0	0	0	30	1.7	安全品

[a]皮膚反応（総合判定）：48時間判定又は72時間判定の内、いずれか強いもの
–:反応なし、±：軽い紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、+++：紅斑+浮腫+丘疹、小水疱、++++：大水疱
[b]皮膚刺激指数（SI）：皮膚反応（総合判定）の評点の和／皮膚反応を判定した被験者総数×100
[c]評価：SI<15（安全品）、15≦SI<30（許容品）、30≦SI<60（要改良品）、60≦SI（危険品）
5.3.3.1-1表14.2.2.2から改変

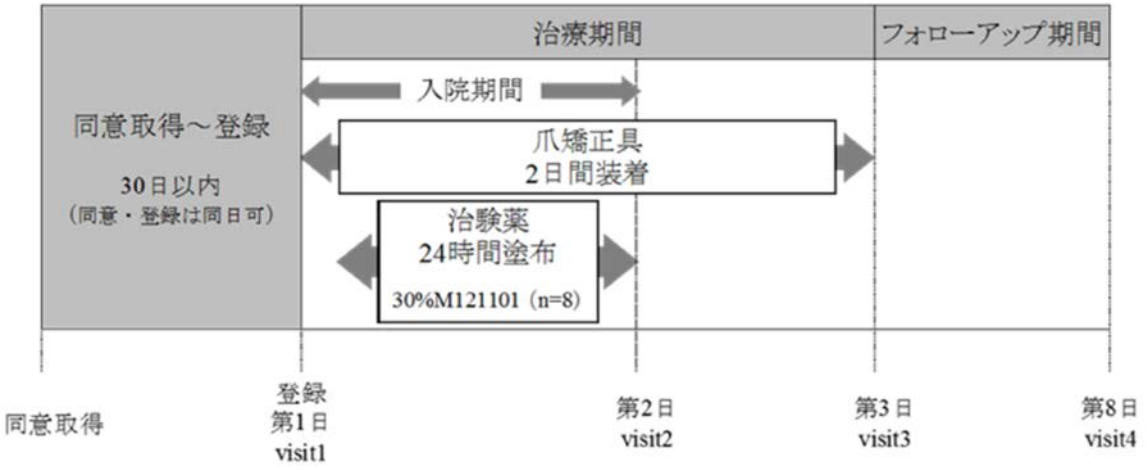
2.7.2.2.2.2 M121101の巻き爪に対する第I/II相臨床試験／M121101-02試験

左右の第1趾が爪矯正具の治療対象となる巻き爪であり、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%以下の巻き爪患者8例を対象に、血漿中AC濃度を測定した。

治験デザインの概略を図 2.7.2-2に示した。

visit1（登録日）に左右第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、30%M121101約0.5 gを塗布した。また、左右第2～5趾の爪甲全体には各爪甲の大きさに応じて、30%M121101を十分量塗布し、塗布24時間後にすべての治験薬を除去した。巻き爪マイスターはvisit3（第3日）に取り外した。30%M121101塗布前、塗布後6時間、30%M121101除去前及び塗布後48時間に、血漿中AC濃度測定用に採血した。液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により、血漿中AC濃度を測定した。

図 2.7.2-2 治験デザインの概略



5.3.5.1-1図9-1から引用

登録された患者の内、治験薬を使用していない患者、治験薬使用後の薬物動態に関するデータが全く得られていない患者を除いた薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中AC濃度を評価した。

8例の患者が登録され、全例が薬物動態解析対象集団の対象となった。全例が女性であった。平均年齢（SD）は55.3（10.53）歳であり、37歳から70歳の被験者が登録された。

左右全趾の爪に塗布された治験薬量は1.4 g（最小値）～1.6 g（最大値）であった（5.3.5.1-1 表16.2.5.1.2）。すべての患者の血漿中AC濃度は、すべての測定時点で定量下限（0.400 µg/mL）未満であった（表2.7.6.2-16）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

薬物動態及び皮膚安全性を評価した試験は、それぞれM121101-02試験及びM121101-01試験の1試験であるため、全試験を通しての結果の比較と解析は実施していない。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

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. 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) 須貝哲郎. 接触皮膚炎とパッチテスト. 皮膚. 1977; 19(2): 210-22.

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

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
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
MMRM	Mixed-effects models for repeated measures：混合効果モデル
NRS	Numerical rating scale：数値評価尺度
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
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
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン 5
2.7.3.1.2 対象患者の選択 8
2.7.3.1.3 治療方法 8
2.7.3.1.4 有効性の評価項目 9
2.7.3.1.5 統計解析方法 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 国内で実施した第I/II相臨床試験（M121101-02試験）（5.3.5.1-1） 11
2.7.3.2.2 国内で実施した第III相臨床試験（M121101-03試験）（5.3.5.1-2） 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1 試験対象集団 20
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較 20
2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異 20
2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳 20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 21
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 22
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 22
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 22
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 23
2.7.3.6 付録 24
2.7.3.7 参考文献 26

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

M121101の巻き爪に対する有効性は、国内で実施した巻き爪患者を対象とした第I/II相臨床試験（M121101-02試験）及び第III相試験（M121101-03試験）で評価した。

有効性の臨床データパッケージを構成する試験の概要を表 2.7.3-1に示した。

また、各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概要

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数：登録数（完了数）	有効性 評価項目	報告書の添付場所
第I/II相 M121101-02 評価 日本 ［注1］	用量設定試験 （有効性・安全性評価グループ） ランダム化 プラセボ対照 評価者盲検 並行群間比較 単施設	・10%M121101 ・20%M121101 ・30%M121101 ・M121101プラセボ（以下、プラセボ） 第1日（Visit1）に左右いずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスター［注2］を装着後、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。 治験薬は塗布24時間後（Visit2）に除去し、巻き爪マイスターは第8日（Visit3）又は中止来院日に取り外した。	巻き爪患者：70例（58例） ・10%M121101群：18例（13例） ・20%M121101群：18例（17例） ・30%M121101群：17例（14例） ・プラセボ群：17例（14例）	遠位爪幅狭小化率 遠位爪幅狭小化率の変化量 遠位爪幅狭小化率の変化率 近位爪幅狭小化率 写真評価（改善度、整復）	5.3.5.1-1 （2.7.6.2）
第III相 M121101-03 評価 日本	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	・10%M121101 ・プラセボ 第1日（Visit1）に左右いずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスター［注2］を装着後、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。 治験薬は塗布24時間後（Visit2）に除去し、巻き爪マイスターは第8日（Visit3）又は中止来院日に一旦取り外した。（詳細は図2.7.3-2）	巻き爪患者：80例（60例） ・10%M121101群：41例（34例） ・プラセボ群：39例（26例）	主要評価項目： 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 ［注3］	5.3.5.1-2 （2.7.6.3）

注1： M121101-02試験は、第I/II相試験の位置づけで実施し、巻き爪患者を対象としてM121101の有効性及び安全性を評価したグループ（有効性・安全性評価グループ）とM121101の薬物動態を評価したグループ（薬物動態グループ）を規定した。CTDM2.7.3では、但し書きが無い場合、有効性・安全性評価グループの結果を示した。

注2： 巻き爪の矯正用医療機器として、臨床試験では巻き爪マイスター（製造販売元：マルホ株式会社）を使用した。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。

注3： M121101-03試験では、試験全体で来院日が18回あるため、来院回数を2桁の数字で表記した。M121101-03試験のVisit01（第1日）～Visit03（第8日）は、M121101-02試験のVisit1～Visit3と同一の日数であるため、CTDの本文中ではVisit1（第1日）～Visit3（第8日）と読み替えた。

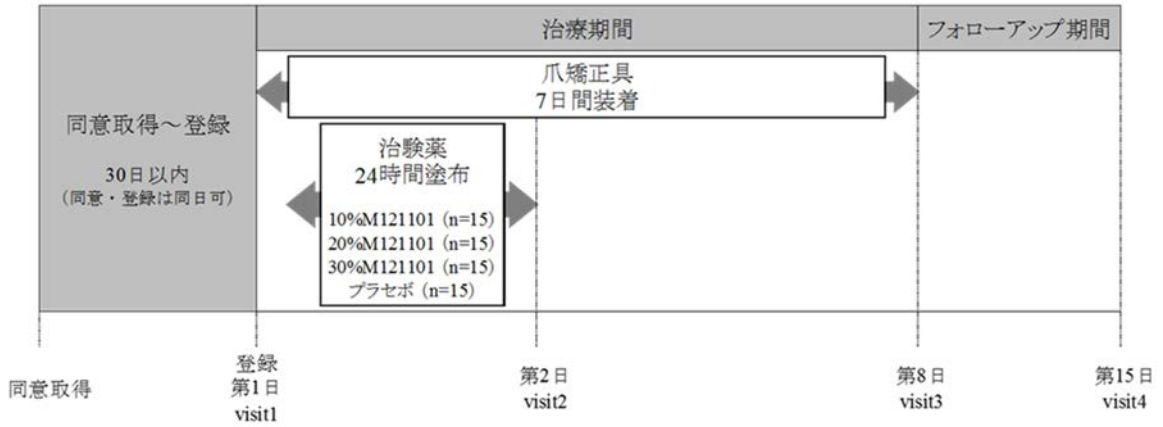
2.7.3.1.1 臨床試験のデザイン

各治験のデザインを図 2.7.3-1及び図 2.7.3-2に示した。

M121101-02試験は、ランダム化、評価者盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単施設試験として実施した。治験薬は24時間塗布後（Visit2）に除去し、第8日（Visit3）に巻き爪マイスターを取り外した後、第15日（Visit4）までフォローアップし、巻き爪マイスターを取り外し後の遠位爪幅狭小化率の変化を確認した。

M121101-03試験は、ランダム化、評価者盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験として実施した。治験薬を24時間塗布後（Visit2）に除去し、第8日（Visit3）に遠位爪幅狭小化率を測定した。遠位爪幅狭小化率の結果によって以降の治療方法を選択するデザインとした。詳細は2.7.3.1.3 に記載した。

図 2.7.3-1 治験デザイン（M121101-02試験、有効性・安全性評価グループ）



5.3.5.1-1図9-1から引用
爪矯正具：巻き爪マイスター

図 2.7.3-2 治験デザイン（M121101-03試験）

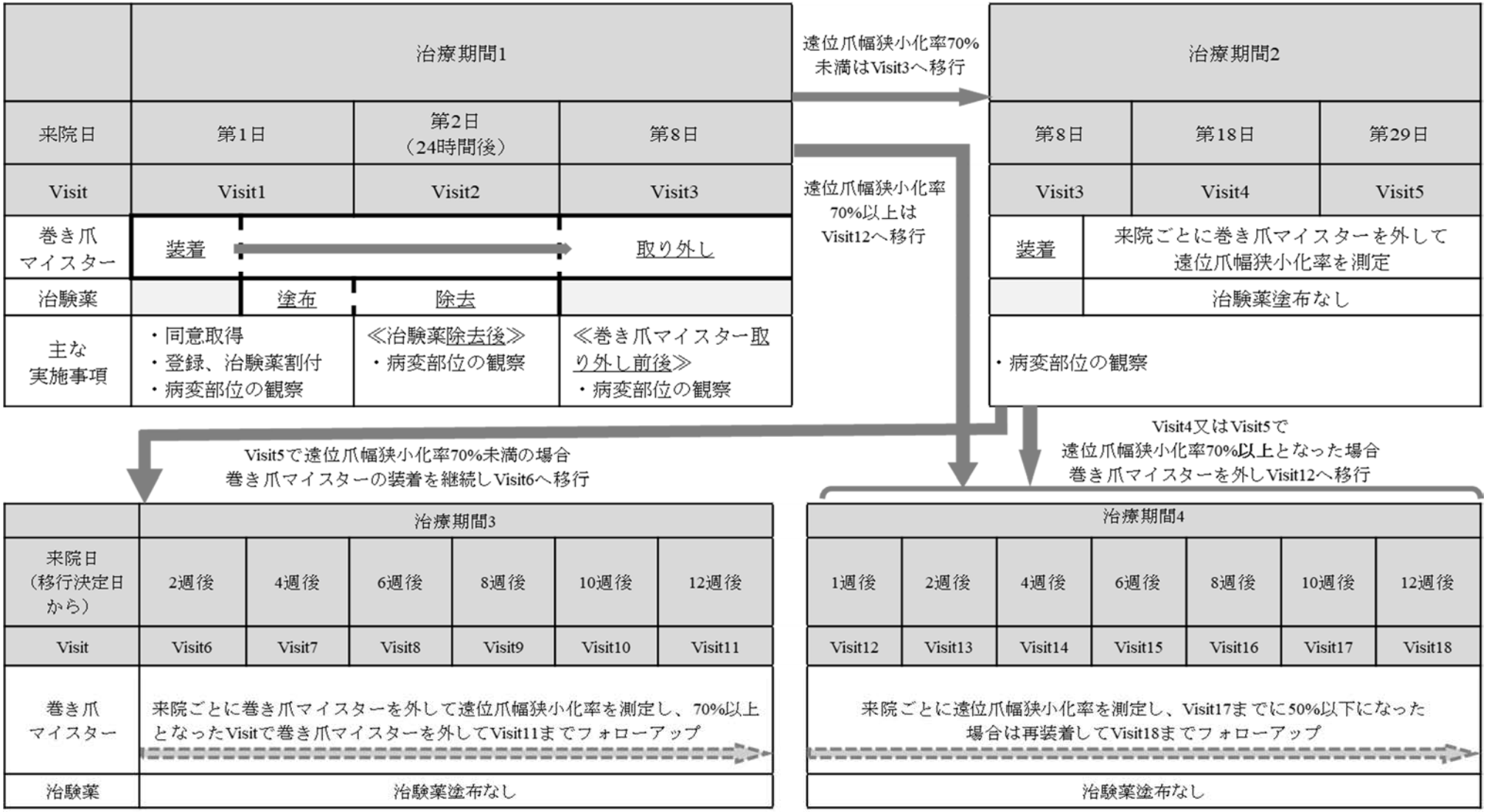


図2.7.6.3-1から改変

(1) 評価者盲検

10%M121101、20%M121101及び30%M121101とプラセボの間では識別不能性が確保できず二重盲検試験の実施は困難であった。そのため、M121101-02試験及びM121101-03試験では、実施医療機関の治験薬塗布担当者（治験薬塗布及び除去を担当する者）及び被験者を除くすべての関係者に対し、盲検性を維持する評価者盲検で実施した。盲検性を維持する主な対策として、治験薬塗布担当者を設定し、治験薬塗布担当者は、治験責任医師又は治験分担医師及び治験薬管理者との兼任を禁止した。

(2) 治療期間

1) 治験薬の塗布時間

*In vitro*でのヒトの爪切片を用いた非臨床試験の結果（2.6.2.2.2.1）では、10%M121101及び30%M121101を3時間、6時間及び24時間適用した際、両製剤とも塗布時間に依存して爪軟化作用が増強したため、M121101-02試験では、よりM121101の有効性が期待できる24時間を治験薬の塗布時間として設定した。M121101-02試験の結果、10%、20%及び30%M121101の塗布24時間でいずれの製剤でも有効性が認められたことから、M121101-03試験では、同じ条件の24時間を設定した。

2) 巻き爪マイスターの装着期間

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。

*In vitro*でのヒトの爪切片を用いた非臨床試験（2.6.2.2.2.1）では、10%M121101及び30%M121101を24時間塗布した後に除去した。製剤除去後の爪の再硬化を24時間ごとに評価した結果、両製剤とも、時間に依存して、爪の再硬化が認められ、製剤除去後96時間で爪の硬度は、塗布前の70%程度であったことから、M121101除去後も爪軟化作用が継続している可能性が考えられた。したがって、M121101-02試験では、M121101除去後も巻き爪マイスターを装着することでより高い有効性が得られることを期待し、巻き爪マイスターの装着期間は、7日間と設定した。M121101-02試験の結果、M121101を塗布後、巻き爪マイスターを7日間装着した時の10%M121101の効果はプラセボより大きかったため、M121101-03試験では、すべての被験者が巻き爪マイスターを7日間装着した。その後は被験者の遠位爪幅狭小化率の数値によって、巻き爪マイスターの装着期間を変更した（図 2.7.3-2）。

(3) 製剤濃度

*In vitro*でのヒト爪切片を用いた非臨床試験の結果（2.6.2.2.2.1）では、いずれの製剤（5%、10%、20%及び30%M121101）も、プラセボ群と比較して、爪軟化作用が有意であり、濃度依存的に爪軟化作用が増加したため、M121101-02試験では、爪軟化作用が頭打ちとなった20%製剤を中心に、10%、20%及び30%M121101を選択した。

M121101-03試験は、M121101-02試験の結果に基づき、10%M121101を選択した。M121101-02試験の結果、M121101群の遠位爪幅狭小化率は、いずれの濃度もプラセボ群と比較して高値を示したが、濃度に依存した遠位爪幅狭小化率の変化はみられなかった。また、治験薬投与部位又は投与部位周囲に発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群が11.1%、20%M121101群が27.8%、30%M121101群が28.0%であり、10%M121101で発現割合が最も低かったことから、10%M121101が臨床推奨濃度と考えた。

2.7.3.1.2 対象患者の選択

巻き爪の多くは第1趾に生じること、巻き爪患者の遠位爪幅狭小化率の平均値（標準偏差、以下、SD）は、32.4（13.5）%であることを踏まえ[1)]、M121101-02試験及びM121101-03試験では、左右のいずれかの第1趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が20%以上50%以下の患者を対象とした。左右両方の第1趾の遠位爪幅狭小化率が20%以上50%以下の場合は、遠位爪幅狭小化率がより小さい方を対象とした。

また、評価対象の第1趾の巻き爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者、巻き爪の爪甲の厚さが1mm未満、又は脆弱化している患者は対象から除いた。

M121101-02試験及びM121101-03試験の選択基準及び主な除外基準を表 2.7.3-11に示した。

2.7.3.1.3 治療方法

M121101-02試験及びM121101-03試験では、治験責任医師又は治験分担医師が第1日（Visit1）に左右のいずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着した。その後、M121101-02試験では、治験薬塗布担当者、M121101-03試験では、治験責任医師又は治験分担医師（治験責任医師又は治験分担医師の指導の下、治験薬塗布担当者も可）が、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、爪甲全体に塗り広げる十分な量として、治験薬約0.5 gを塗布した。また、当該爪の爪甲に合うように、指定した被覆材の不織布部位を乗せて、爪甲を含む第1趾全体を覆うように被覆材を貼付した。

M121101-02試験では、塗布24時間後（Visit2）に治験薬塗布担当者が治験薬を除去し、第8日（Visit3）又は中止来院日に治験責任医師又は治験分担医師が巻き爪マイスターを取り外した。

M121101-03試験では、すべての被験者が治療期間1を終了後、第8日（Visit3）での遠位爪幅狭小化率の数値で、その後の治療方法を選択する規定とした（図 2.7.3-2）。ただし、いずれの治療方法でも、治験薬は塗布24時間後に除去し、遠位爪幅狭小化率の数値を元に、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。

(1) Visit3（第8日）での遠位爪幅狭小化率別の治療方法の選択

1) 70%以上の場合

巻き爪マイスターは装着せず、治療期間4（Visit12～Visit18）に移行した（図 2.7.3-2）。

Visit17（10週後）までに第1趾の遠位爪幅狭小化率が50%以下となった場合は、第1趾に巻き爪マイスターを再装着してVisit18までフォローアップした。

巻き爪マイスターを再装着後、Visit17までに遠位爪幅狭小化率が70%以上となった場合は、巻き爪マイスターを取り外して、Visit18までフォローアップした。

2) 70%未満の場合

巻き爪マイスターを再装着し、同日に治療期間2（Visit3～Visit5）に移行した（図 2.7.3-2）。

a) Visit4（第18日）又はVisit5（第29日）で遠位爪幅狭小化率が70%以上

巻き爪マイスターを取り外し、治療期間4（Visit12～Visit18）に移行し、2.7.3.1.3 (1)1)の規定に従った。

b) Visit5（第29日）で遠位爪幅狭小化率が70%未満

巻き爪マイスターの装着を継続し、治療期間3（Visit6～Visit11）に移行した（図 2.7.3-2）。

Visit10までに遠位爪幅狭小化率が70%以上となった場合は、巻き爪マイスターを取り外し、Visit11までフォローアップした。巻き爪マイスターを取り外した状態で、Visit10までに遠位爪幅狭小化率が50%以下となった場合は、巻き爪マイスターを再装着し、Visit11までフォローアップした。

2.7.3.1.4 有効性の評価項目

M121101-02試験及びM121101-03試験の有効性評価項目を表 2.7.3-12に示した。

(1) M121101-02試験

有効性は、「爪幅狭小化率」を指標に評価した。

「爪幅狭小化率」は、図 2.7.3-3に示した爪の各部位の測定値A、B、Cから算出した数値であり、客観的に矯正効果を示すことが可能と考えた[1]。

また、治験責任医師又は治験分担医師とは別に、第三者の写真評価医師を設定し、実施医療機関で撮影した写真を用いて、盲検下で評価した。写真評価医師は、Numerical Rating Scale（以下、NRS）を用いて、巻き爪の形状を0（真っすぐな爪）から10（遠位爪幅狭小化率0%）の11段階（図 2.7.3-4）で評価するとともに、Visit1（第1日）と比較し、巻き爪の改善度を「不変」、「改善」、「著明改善」の3段階で評価した（表 2.7.3-2）。更に、写真評価医師は、巻き爪の整復を3段階で評価した（表 2.7.3-3）。

その他、探索的に有効性を評価するために、表 2.7.3-4に示す項目を被験者に評価させた。

図 2.7.3-3 爪幅狭小化率の計算方法（M121101-02試験）

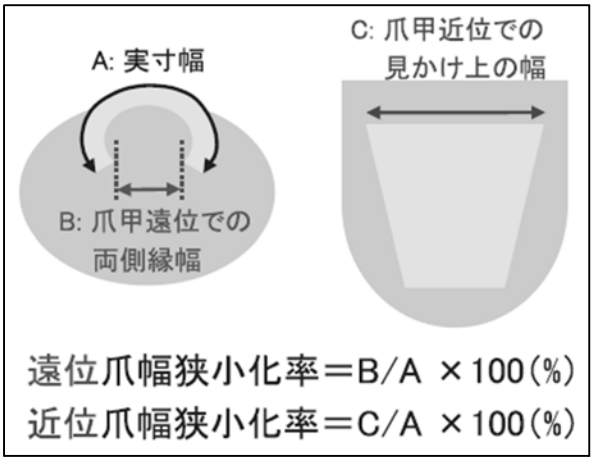


図2.7.6.2-1から引用

図 2.7.3-4 Numerical Rating Scaleを用いた写真による第三者評価（M121101-02試験）

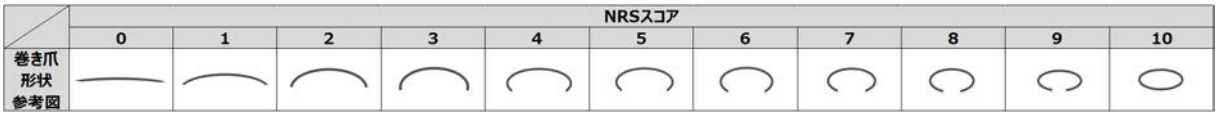


図2.7.6.2-2から引用

表 2.7.3-2 改善度評価の定義（M121101-02試験）

不変	明らかな改善無し
改善	Visit1（第1日）と比べ爪甲遠位両側縁の彎曲は改善している
著明改善	Visit1（第1日）と比べ爪甲遠位両側縁の彎曲は著明改善している

表2.7.6.2-4から改変

表 2.7.3-3 整復評価の基準（M121101-02試験）

爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」は認められず、整復している
爪甲遠位両側縁に「過度の彎曲」が少し認められ、整復していない。 矯正治療は行っても行わなくてもよい。
爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」が認められ、矯正治療を行った方がよい

表2.7.6.2-5から引用

表 2.7.3-4 被験者アンケート（M121101-02試験）

a) 巻き爪の治療を受けるきっかけ
b) 爪の形状への満足度
c) 巻き爪に伴う痛み
d) 外出への影響
e) 不安感や憂鬱さ
f) 巻き爪に対する過去の治療
g) 本試験の治療効果に対する満足度

表2.7.6.2-3から引用

(2) M121101-03試験

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試験の結果、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が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（5.3.5.1-1 表16.2.6.1）。また、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（5.3.5.1-1 表16.2.6.1）。したがって、遠位爪幅狭小化率が70%に達することは、巻き爪の治療効果に対する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は73%～89%[1)]であることも踏まえると、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、臨床的意義がある指標と判断した。

副次評価項目として、治療期間1（Visit1～Visit3）では、Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率及びその変化量を設定した。また、治療期間4（Visit12

～Visit18）では、Visit3（第8日）からVisit12へ移行した被験者のみを対象に、Visit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数及び50%以下に達した被験者の割合を設定した。

2.7.3.1.5 統計解析方法

(1) M121101-02試験

爪幅狭小化率は、Full analysis set（以下、FAS）を対象に、各Visitの観測値を応答変数とし、被験者を繰り返し単位としたMixed-effects models for repeated measures（以下、MMRM）で解析し、投与群、Visitごとの最小二乗平均値、標準誤差及び両側95%信頼区間（以下、両側95%CI）を算出した。また、M121101群の各群とプラセボ群との群間差の最小二乗平均値、標準誤差及び両側95%CIを算出した。被験者内の分散共分散行列には無構造（UN）を指定し、自由度はKenward-Rogerの方法で調整し、多重性は調整しなかった。

形態学的な改善度評価及び整復評価は2標本Wilcoxon検定で解析した。被験者アンケートは2標本Wilcoxon検定若しくはピアソンのカイ二乗検定で解析した。

(2) M121101-03試験

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、FASを対象に、有意水準両側5%のピアソンのカイ二乗検定で群間比較した。各群の割合、割合の正確な両側95%CI、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。また、補足的解析として、Per protocol setを対象に解析した。なお、Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率が欠測の場合、Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率は70%に達していない（未達成）として取り扱った。

副次評価項目の解析では、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、有意水準は両側5%、CIは両側95%とした。副次評価項目の内、Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率は、各Visitの遠位爪幅狭小化率を応答変数とし、投与群とVisitの交互作用を固定効果、被験者を繰り返し測定単位としたうえ、被験者内分散共分散の構造にUnstructuredを仮定したMMRMで解析した（投与前値を応答変数とし、各投与群の投与前値は等しいという制約をおき、自由度はKenward-Rogerの方法で調整した）。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変化量は、遠位爪幅狭小化率の解析結果から、対比法を用いて解析した。また、Visit3（第8日）からVisit12へ移行した被験者を対象にしたVisit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数は、遠位爪幅狭小化率が50%以下への到達をイベントとしたKaplan-Meier曲線を投与群ごとに示した。遠位爪幅狭小化率50%以下に達した被験者の割合は、投与群ごとに算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内で実施した第I/II相臨床試験（M121101-02試験）（5.3.5.1-1）

用量設定試験では、巻き爪患者を対象に、M121101の有効性及び安全性を確認するため、プラセボ対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較、単施設試験を実施した。治験薬は10%M121101、20%M121101、30%M121101及びプラセボを用いた。登録日（Visit1）に左右のいずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。当該爪の爪甲に合うように、指定した被覆材の不織布部位を乗せて、爪甲を含む第1趾全体を覆うように被覆

材を貼付した。治験薬は塗布24時間後（Visit2）に除去し、巻き爪マイスターは第8日（Visit3）又は中止来院日に取り外した。

(1) 患者集団及び患者背景

治験参加に同意した被験者の内、70例がランダム化され、全例に治験薬が投与された。ランダム化された70例全例がFASに組み入れられた。試験を完了した被験者は58例であり、その内訳は、10%M121101群が13例、20%M121101群が17例、30%M121101群が14例、プラセボ群が14例であった。中止例の内訳は、10%M121101群が5例、20%M121101群が1例、30%M121101群が3例、プラセボ群が3例であった。

男性と比較して、女性が58.8%～88.9%と多かった。各群の平均年齢は47.6歳～50.5歳、年齢範囲は21歳～68歳であり、年齢の分布に群間で偏りはみられなかった。陥入爪の既往歴は、各群とも「なし」が70%以上と多かった。各群の治療開始日の遠位爪幅狭小化率及び近位爪幅狭小化率の平均値は、それぞれ38.62%～39.75%、68.30%～70.90%であり、群間で明らかな違いはみられなかった（表2.7.6.2-8）。また、各群の平均塗布時間は、22.9～23.1時間であり、群間で違いはみられなかった（5.3.5.1-1 表14.1.7）。

(2) 有効性

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。以上より、M121101の至適濃度は10%から30%の範囲にあり、より濃度の低い10%M121101が臨床推奨濃度であると考えた。以下に有効性の詳細を示す。

1) 遠位爪幅狭小化率

Visit2（第2日）の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、10%M121101群、20%M121101群及び30%M121101群では65.96%～72.58%、プラセボ群は66.47%であり（以降、同順で示す）、すべてのM121101群でプラセボ群との間に有意差はみられなかった。Visit3（第8日）のM121101群の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、68.88%～74.42%と改善は維持されたが、プラセボ群では58.80%と低下し、すべてのM121101群でプラセボ群と有意差がみられた（$P < 0.0001$、$P = 0.0003$、$P = 0.0109$）。Visit4（第15日）のM121101群の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、63.45%～66.73%と、Visit3からわずかに低下したが、プラセボ群は45.43%と大きく低下し、すべてのM121101群でプラセボ群と有意差がみられた（MMRM、いずれも$P < 0.0001$、表2.7.6.2-9）。

2) 遠位爪幅狭小化率の変化量及び変化率

Visit2（第2日）のM121101群の各群の遠位爪幅狭小化率の変化量の最小二乗平均値は、26.93%～33.54%であり、プラセボ群（27.43%）との間で有意差はみられなかった。Visit3（第8日）及びVisit4（第15日）のすべてのM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化量は、プラセボ群と有意差がみられた（5.3.5.1-1 図14.2.1.1.2及び表14.2.1.1.6）。

Visit2（第2日）のM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化率の最小二乗平均値は、10%M121101群では93.25%であり、プラセボ群（72.56%）との間で有意差がみられたが、20%M121101群（83.12%）及び30%M121101群（69.23%）は、プラセボ群との間で有意差

はみられなかった。Visit3（第8日）及びVisit4（第15日）のM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化率は、M121101の各群とプラセボ群で有意差がみられた（5.3.5.1-1 図14.2.1.1.3及び表14.2.1.1.7）。

3) 近位爪幅狭小化率

M121101群の各群並びにプラセボ群とも、Visit2（第2日）で近位爪幅狭小化率はわずかに改善し、その後も近位爪幅狭小化率は維持された。M121101群の各群とプラセボ群の近位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、各Visitとも同程度であり、有意差はみられなかった（表2.7.6.2-10）。

4) 写真による改善度評価

写真を用いた第三者医師による形態学的な改善度評価では、10%M121101群の著明改善の被験者の割合は、Visit2（第2日）が72.2%と最も高く、その後は経時的に低下した［Visit3（第8日）: 62.5%、Visit4（第15日）: 38.5%］。20%M121101群及び30%M121101群の著明改善の被験者の割合は、Visit3（第8日）で20%M121101群が77.8%、30%M121101群が66.7%と最も高く、Visit2（第2日）では、それぞれ44.4%及び43.8%、Visit4（第15日）では、それぞれ43.8%及び42.9%と同程度であった。Visit2（第2日）の形態学的な改善度評価では、すべてのM121101群でプラセボ群と有意差はみられなかった。Visit3（第8日）では、20%M121101群とプラセボ群との間で有意差がみられたが、10%M121101群及び30%M121101群は、プラセボ群との間で有意差はみられなかった。Visit4（第15日）では、すべてのM121101群でプラセボ群との間で有意差がみられた（表2.7.6.2-14）。

5) 写真による整復評価

巻き爪が整復している被験者の割合は、10%M121101群では、Visit3（第8日）で62.5%と最も高く、Visit4（第15日、38.5%）では、Visit2（第2日、38.9%）と同程度に戻った。20%M121101群及び30%M121101群では、Visit2（第2日）でそれぞれ38.9%及び31.3%であった。Visit3（第8日）でそれぞれ66.7%及び60.0%と最も高くなり、Visit4（第15日）では50.0%及び42.9%となった。Visit2（第2日）の形態学的な整復評価では、M121101群の各群とプラセボ群で有意差はみられなかった。M121101の各群では、Visit2（第2日）よりもVisit3（第8日）で整復評価が改善する傾向がみられ、Visit4（第15日）では、すべてのM121101群はプラセボ群との間で有意差がみられた（表2.7.6.2-15）。

形態学的な改善度評価又は形態学的な整復評価が低い被験者では、遠位爪幅狭小化率も低値を示し、遠位爪幅狭小化率による評価と形態学的な評価は、同様の結果が得られた（5.3.5.1-1 表14.2.3.1及び表14.2.3.2）。

6) 遠位爪幅狭小化率と用量反応

Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率、その変化率及び変化量の用量反応関係を検討した結果、M121101群の遠位爪幅狭小化率は、いずれの濃度もプラセボ群に比べて高値を示したが、M121101群では製剤濃度に依存した遠位爪幅狭小化率の変化はみられず、低用量飽和型を示した（表2.7.6.2-11～表2.7.6.2-13）。

(3) 被験者アンケート

Visit1（第1日）に、爪の形に対して強い不満（「非常に不満がある」又は「かなり不満がある」）を持っていた被験者の割合は、M121101群では70.6%～88.9%、プラセボ群では64.7%であった。Visit3（第8日）では、M121101群が20.0%～31.3%、プラセボ群が41.1%であり、Visit4（第15日）では、M121101群が14.2%～30.8%、プラセボ群は28.5%であった（5.3.5.1-1 表14.2.2.1）。

Visit1（第1日）に巻き爪に伴う痛みを感じる被験者の割合は、M121101群では29.4%～44.4%、プラセボ群では23.5%であった。Visit3（第8日）では、10%M121101群及び20%M121101群で各1例（6.3%及び5.6%）、30%M121101群は0例であった。Visit4（第15日）では、10%M121101群及び30%M121101群で各1例（7.7%及び7.1%）、20%M121101群が0例であった（5.3.5.1-1 表14.2.2.2）。

巻き爪の症状により外出を控えたいと思う被験者、巻き爪のために不安感や憂鬱さを感じる被験者は、ほとんどいなかった（5.3.5.1-1 表14.2.2.3、5.3.5.1-1 表14.2.2.4）。

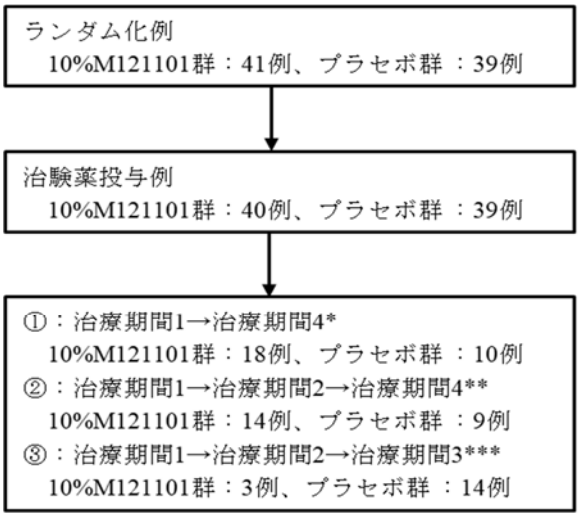
治験の治療法に大変満足している被験者の割合は、Visit3（第8日）及びVisit4（第15日）で、プラセボ群と比較して、M121101の各群で高かった（5.3.5.1-1 表14.2.2.5）。

2.7.3.2.2 国内で実施した第III相臨床試験（M121101-03試験）（5.3.5.1-2）

巻き爪患者を対象に、10%M121101の有効性を検証し、安全性を確認するため、プラセボ対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。治験薬は10%M121101及びプラセボを用いた。登録日（Visit1）に左右のいずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、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、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。当該爪の爪甲に合うように、指定した被覆材の不織布部位を乗せて、爪甲を含む第1趾全体を覆うように被覆材を貼付した。治験薬は塗布24時間後（Visit2）に除去し、巻き爪マイスターは第8日（Visit3）又は中止来院日に取り外した。なお、第8日（Visit3）での遠位爪幅狭小化率によって、2.7.3.1.3 に示す治療を規定した。

被験者の内訳図を図 2.7.3-5に示す。治療期間1から治療期間4に以降した被験者は、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 被験者の内訳図（M121101-03試験）



*：治療期間1で遠位爪幅狭小化率が70%以上
**：治療期間1で遠位爪幅狭小化率が70%未満、かつ治療期間2で遠位爪幅狭小化率が70%以上
***：治療期間1及び治療期間2で遠位爪幅狭小化率が70%未満

5.3.5.1-2 Table14.1.1、Table 14.2.3.7、Table 14.2.3.8及びTable 14.2.3.9から改変

(1) 患者集団及び患者背景

治験参加に同意した被験者の内、80例がランダム化され、79例に治験薬が投与された。この内、19例が中止し、試験を完了した被験者は60例であった。79例が、FASに組み入れられた（表2.7.6.3-2）。

被験者背景に群間で違いはみられなかった。性別は女性が多く、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) 有効性

1) 主要評価項目（表 2.7.3-5）

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）であった。群間差の推定値（両側95%CI）は21.9%（0.6%～43.1%）であり、10%M121101群で有意に改善した（$P = 0.0439$）。

2) 副次評価項目（表 2.7.3-6、表 2.7.3-7、図 2.7.3-6）

副次評価項目の解析では、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（両側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は、各投

与群の投与前値は等しいという制約の下で推定しているため、各Visitでの投与群間の差の最小二乗平均値、SD、両側95%CI及び*P*値は、遠位爪幅狭小化率の結果に一致した。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（両側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）。

Visit3（第8日）からVisit12に移行した被験者（10%M121101群：18例、プラセボ群：10例）を対象として、治療期間4（Visit12からVisit18）における遠位爪幅狭小化率が50%以下に達した被験者の割合は、10%M121101群で11.1%（2/18例）、プラセボ群で60.0%（6/10例）であり、プラセボ群で割合が高かった。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例では、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。

表 2.7.3-5 主要評価項目の結果（M121101-03試験、FAS）

有効性評価項目	投与群	N	被験者の割合 % (n)	群間比較（vs プラセボ）	
				群間差（両側95% CI）	*P*値
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*	10%M121101群	40	47.5（19）	21.9（0.6～43.1）	0.0439
	プラセボ群	39	25.6（10）		

表2.7.6.3-6から改変

CI：Confidence interval

*：Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率が欠測の場合、Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率は70%に達していない（未達成）として取り扱った。

表 2.7.3-6 副次評価項目（治療期間1）の結果（M121101-03試験、FAS）

有効性評価項目	評価時期	投与群	N	最小二乗平均値（SE）%	群間比較（vs プラセボ）	
					群間差（両側95% CI）	*P*値
Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率*	Visit2	10%M121101群	40	68.40（1.79）	2.32（–2.58～7.22）	0.3478
		プラセボ群	39	66.08（1.82）		
	Visit3	10%M121101群	40	69.26（1.70）	7.59（3.09～12.10）	0.0012
		プラセボ群	39	61.67（1.73）		
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*	Visit2	10%M121101群	40	28.18（1.74）	2.32（–2.58～7.22）	0.3478
		プラセボ群	39	25.86（1.76）		
	Visit3	10%M121101群	40	29.04（1.58）	7.59（3.09～12.10）	0.0012
		プラセボ群	39	21.45（1.61）		

表2.7.6.3-7及び表2.7.6.3-8から改変

SE：Standard error、CI：Confidence interval

*：Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量が欠測の場合、補完しなかった。また、中止来院日がVisit2の基準日に最も近い場合、Visit2のデータとして取り扱った。

表 2.7.3-7 副次評価項目（治療期間4）の結果
（M121101-03試験、Visit3からVisit12へ移行した被験者）

有効性評価項目	投与群	N	被験者の割合 %（n）
治療期間4（Visit12からVisit18）における遠位爪幅狭小化率が50%以下に達した被験者の割合*	10%M121101群	18	11.1（2）
	プラセボ群	10	60.0（6）

表2.7.6.3-9から改変

CI：Confidence interval

*：遠位爪幅狭小化率が50%以下に達しなかった被験者は、打ち切り例として取り扱い、打ち切り日は最終Visitの日とした。遠位爪幅狭小化率が50%以下に達した被験者の割合の算出では、未達成例として分母に含めた。

図 2.7.3-6 遠位爪幅狭小化率が50%以下に到達するまでの日数（M121101-03試験、Visit3からVisit12へ移行した被験者）

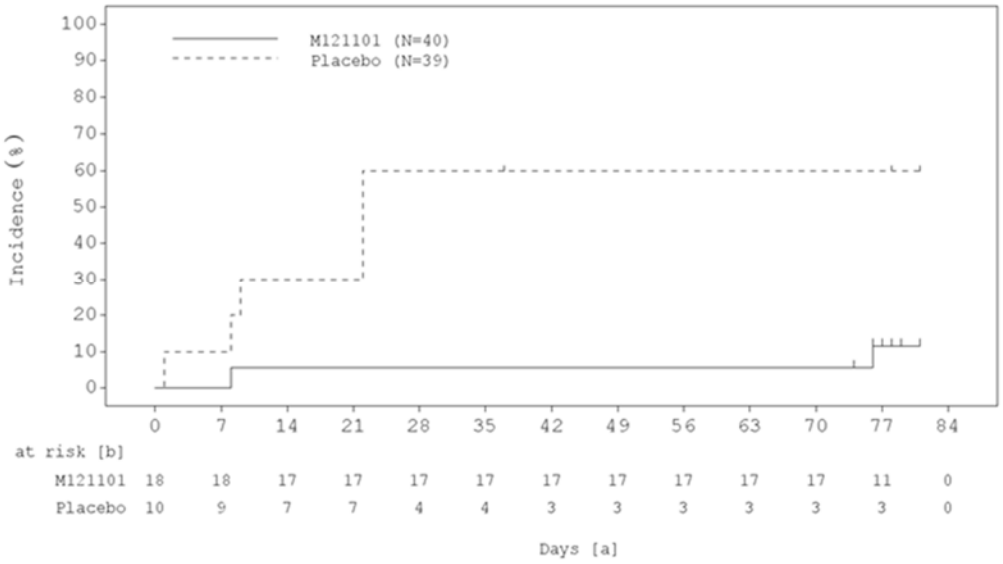


図2.7.6.3-2から引用
M121101：10%M121101
a：Days to achieve 50% distal narrowed nail width ratio or less
b：Patients migrated from Visit3 to Visit12

3) その他の評価項目

a) 治療期間1の遠位爪幅狭小化率の経時推移

Visit2（第2日）での遠位爪幅狭小化率及び遠位爪狭小化率の変化量の平均は、10%M121101群で68.41%及び28.18%、プラセボ群で66.07%及び25.86%であった。Visit3（第8日）では、それぞれ69.99%及び29.73%、61.88%及び22.09%であった（5.3.5.1-2 Table14.2.3.1）。

b) 爪の厚さ別の治療期間1の遠位爪幅狭小化率の経時推移

治療開始日の巻き爪の厚さの中央値は1.40 mmであった（表2.7.6.3-5）。

1.40 mm未満の被験者は、10%M121101群（40例）で15例、プラセボ群（39例）で21例、1.40 mm以上の被験者は、それぞれ、25例、18例であった。

Visit2（第2日）での遠位爪幅狭小化率の変化量の平均は、1.40 mm未満の被験者では、10%M121101群で33.18%、プラセボ群で27.21%であった。1.40 mm以上の被験者では、それぞれ25.18%及び、24.28%であった。

Visit3（第8日）での遠位爪幅狭小化率の変化量の平均は、1.40 mm未満の被験者では、10%M121101群で33.51%、プラセボ群で22.68%であった。1.40 mm以上の被験者では、それぞれ27.53%及び、21.40%であった。

巻き爪の厚さが薄い方が、遠位爪幅狭小化率の改善傾向が高かった（5.3.5.1-2 Table14.2.3.4）。

c) 治療期間2～4の遠位爪幅狭小化率の経時推移

i) Visit3（第8日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%以上となった被験者（Visit3までに中止した被験者は除く）

10%M121101群（40例）で18例、プラセボ群（39例）で10例であり、10%M121101群で多かった。10%M121101群及びプラセボ群の遠位爪幅狭小化率の平均は、Visit3（第8日）ではそれぞれ79.18%及び74.42%、Visit12ではそれぞれ72.03%及び55.60%、Visit18ではそれぞれ66.22%及び56.91%であった。（5.3.5.1-2 Table14.2.3.7）。

ii) Visit3（第8日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%未満であり、かつVisit5（第29日）までに評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%以上となった被験者

10%M121101群（40例）では14例、プラセボ群（39例）では9例であった。Visit4（第18日）及びVisit5（第29日）での巻き爪の遠位爪幅狭小化率の平均は、10%M121101群では、それぞれ73.21%及び72.20%であったが、Visit18では58.83%となった。プラセボ群の遠位爪幅狭小化率も、10%M121101群と同様の推移を示し、Visit4（第18日）及びVisit5（第29日）の遠位爪幅狭小化率の平均はそれぞれ71.34%及び72.05%であったが、Visit18では58.42%となった。
（5.3.5.1-2 Table14.2.3.8）。

iii) Visit3（第8日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%未満であり、かつVisit5（第29日）でも評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%未満となった被験者

10%M121101群（40例）で3例、プラセボ群（39例）で14例であり、プラセボ群で多かった。治療期間3（Visit6～Visit11）の遠位爪幅狭小化率の平均は、10%M121101群では58.07%～61.07%の範囲であった。プラセボ群の遠位爪幅狭小化率も、10%M121101群と同様の推移を示し、56.14%～67.45%の範囲であった（5.3.5.1-2 Table14.2.3.9）。

d) 治療期間4での遠位爪幅狭小化率50%以下へ到達した被験者

治療期間4（Visit12～Visit18）に移行した［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が70%以上］被験者は、10%M121101群（40例）で32例、プラセボ群（39例）で19例であり、10%M121101群で多かった。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、10%M121101群で巻き爪の改善が維持される被験者が多かった（5.3.5.1-2 Table14.2.3.10）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

M121101-02試験及びM121101-03試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3-8に示した。

両試験とも、女性が多かった。平均年齢は2試験共に約50歳であり、試験間で違いはみられなかった。遠位爪幅狭小化率の平均値は、M121101-02試験では39.03%、M121101-03試験では40.22%であり、試験間で違いはみられなかった。

表 2.7.3-8 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（M121101-02試験及びM121101-03試験、FAS）

		M121101-02試験*				M121101-03試験	
投与群		10%M121101 N=18	20%M121101 N=18	30%M121101 N=17	プラセボ N=17	10%M121101 N=40	プラセボ N= 39
性別	男性、n (%)	2 (11.1)	6 (33.3)	7 (41.2)	2 (11.8)	8 (20.0)	10 (25.6)
	女性、n (%)	16 (88.9)	12 (66.7)	10 (58.8)	15 (88.2)	32 (80.0)	29 (74.4)
年齢（SD）（歳）		49.3 (7.65)	49.3 (13.27)	47.6 (9.27)	50.5 (12.47)	50.8 (12.3)	53.0 (11.7)
遠位爪幅狭小化率（%）		39.75 (8.37)	38.89 (7.44)	38.62 (5.87)	38.87 (7.91)	40.23 (6.66)	40.21 (7.06)

表2.7.6.2-8及び表2.7.6.3-5から改変

SD：Standard deviation

*：有効性・安全性評価グループ

2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

(1) 人口統計学的特性

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）、国内の疫学情報と同様であった。したがって、試験対象集団と市販後の患者集団の間で、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[1)]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の患者集団の間で、疾患重症度に大きな相違はないと考える。

2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の内訳

M121101-02試験及びM121101-03試験の被験者の内訳を表 2.7.3-9に示した。

試験中止の割合は、M121101-02試験と比較して、M121101-03試験で高かった。なお、M121101群での試験中止の割合は、M121101-02試験では17.0%（9/53例）、M121101-03試験では14.6%（6/41例）であった。M121101群での試験の中止理由は、両試験とも「巻き爪マイスターが外れた」が最も多かった。

表 2.7.3-9 被験者の内訳（M121101-02試験及びM121101-03試験、FAS）

	M121101-02試験*****				M121101-03試験	
投与群	10%M121101 N=18 n (%)	20%M121101 N=18 n (%)	30%M121101 N=17 n (%)	プラセボ N=17 n (%)	10%M121101 N=40 n (%)	プラセボ N=39 n (%)
ランダム化例	18	18	17	17	41	39
治験薬投与例	18 (100)	18 (100)	17 (100)	17 (100)	40 (97.6)	39 (100)
治験薬未投与例	0	0	0	0	1 (2.4)	0
試験完了例	13 (72.2)	17 (94.4)	14 (82.4)	14 (82.4)	34 (82.9)	26 (66.7)
試験中止例*	5 (27.8)	1 (5.6)	3 (17.6)	3 (17.6)	6 (14.6)	13 (33.3)
治験の継続が困難と思われる有害事象又は不具合が発生した	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (16.7)	8 (61.5)
選択基準違反又は除外基準抵触	0	0	0	0	0	0
巻き爪マイスターが外れた**	4 (22.2)	1 (5.6)	2 (11.8)	2 (11.8)	5 (83.3)	4 (30.8)
被験者の妊娠***	0	0	0	0	–	–
被験者からの申し出	0	0	0	0	0	1 (7.7)
代諾者からの申し出****	–	–	–	–	0	0
被験者の不来院	1 (5.6)	0	0	0	0	0
被験者死亡	0	0	0	0	0	0
重大な逸脱により、治験依頼者が治験を中止した	0	0	0	0	0	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師による治験中止	0	0	0	0	0	0

5.3.5.1-1 表14.1.1、表14.1.3.1及び5.3.5.1-2 Table14.1.1から改変

*：各基準の中止割合は、M121101-02試験では、治験薬投与例を母数に、M121101-03試験では、試験中止例を母数に算出した。

**：M121101-03試験では、治療期間1に装着した巻き爪マイスターが外れた場合

***：M121101-02試験のみ

****：M121101-03試験のみ

*****：有効性・安全性評価グループ

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、M121101-02試験とM121101-03試験の試験間で共通の有効性の評価項目である遠位爪幅狭小化率、遠位爪幅狭小化率の変化量について比較した（表 2.7.3-10）。

両試験とも、Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率及びその変化量は、プラセボ群と比較して、10%M121101群で有意に改善し、両試験の結果は一貫していた。

表 2.7.3-10 Visit2（第2日）及びVisit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率及びその変化量（M121101-02試験及びM121101-03試験、FAS）

有効性の評価項目		M121101-02試験 10%M121101 N=18	M121101-02試験 プラセボ N=17	M121101-02試験 群間差 最小二乗平均値（95%CI） *P*値	M121101-03試験 10%M121101 N=40	M121101-03試験 プラセボ N=39	M121101-03試験 群間差 最小二乗平均値（95%CI） *P*値
遠位爪幅狭小化率（%）							
Visit1	平均（SD）	39.75 (8.37)	38.87 (7.91)	–	40.23 (6.66)	40.21 (7.06)	–
Visit2	最小二乗平均値（SE）	72.58 (2.48)	66.47 (2.54)	6.11 (–0.51, 12.73) 0.0700	68.40 (1.79)	66.08 (1.82)	2.32 (–2.58, 7.22) 0.3478
Visit3	最小二乗平均値（SE）	74.42 (2.75)	58.80 (2.77)	15.61 (8.13, 23.10) <.0001	69.26 (1.70)	61.67 (1.73)	7.59 (3.09, 12.10) 0.0012
遠位爪幅狭小化率の変化量（%）							
Visit2	最小二乗平均値（SE）	33.54 (2.30)	27.43 (2.37)	6.11 (–0.51, 12.73) 0.0700	28.18 (1.74)	25.86 (1.76)	2.32 (–2.58, 7.22) 0.3478
Visit3	最小二乗平均値（SE）	35.38 (2.63)	19.77 (2.65)	15.61 (8.13, 23.10) <.0001	29.04 (1.58)	21.45 (1.61)	7.59 (3.09, 12.10) 0.0012

表2.7.6.2-9、5.3.5.1-1表14.2.1.1.6、表2.7.6.3-7及び表2.7.6.3-8から改変
SD：Standard deviation、SE：Standard error、CI：Confidence interval
M121101-02試験：遠位爪幅狭小化率を応答変数とし、被験者を繰り返し単位としたMMRMで解析した。
M121101-03試験：遠位爪幅狭小化率を応答変数とし、投与群とVisitの交互作用を固定効果、被験者を繰り返し単位とし、被験者内分散共分散の構造にUnstructuredを仮定したMMRMで解析した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

M121101-02試験は、1群の例数が少なかったため、部分集団解析は実施しなかった。M121101-03試験では、治療開始日の巻き爪の厚さ（1.4 mm未満、1.4 mm以上）別に遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量を算出した。

Visit3（第8日）の遠位爪幅狭小化率の平均は、M121101群では、1.4 mm未満で73.97%、1.4 mm以上で67.66%であった。プラセボ群ではそれぞれ65.57%及び57.49%であり、いずれの群でも1.4 mm以上と比較して、1.4 mm未満の方が遠位爪幅狭小化率は大きく、変化量も同じ結果であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.4）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

巻き爪患者に対する推奨用法・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。」とした。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

M121101-02試験の結果より、プラセボと比較して、10%、20%、30%M121101群のいずれも巻き爪を改善した。M121101の濃度と巻き爪の改善に相関はみられなかったことから（2.7.3.2.1 (2)6)）、M121101の至適濃度は10%～30%の範囲にあると考えた。また、治験薬投与部位又は投与部位周囲に発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群が11.1%、20%M121101群が27.8%、30%M121101群が28.0%であり、10%M121101で発現割合が最も低かったことから、10%M121101が臨床推奨濃度であると考えた。したがって、M121101-03試験では、巻き爪患者に対して、Visit1（第1日）に左右いずれかの第1趾の爪甲全体に、巻き爪マイスターを装着した下で、爪甲全体に塗り広げる十

分な量として、10%M121101を約0.5 gを塗布し、塗布24時間後に除去した。

その結果、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、プラセボ群と比較して、10%M121101群で有意に改善し、10%M121101の有効性が検証された（2.7.3.2.2 (2)1)）。また、副次評価項目でも、巻き爪マイスターを装着した上で、10%M121101を塗布することで巻き爪が改善する傾向が認められた（2.7.3.2.2 (2)2)）。

10%M121101の有効成分であるアセチルシステイン（以下、AC）は、爪ケラチンに含まれるジスルフィド結合を開裂し[2),3)]、爪の微細構造を変化させることで爪を軟化させる。臨床試験では、第1趾の巻き爪を対象として有効性を評価したが、その作用機序から、実臨床では第1趾に限定することなく使用できると考える。また、臨床試験では、爪矯正具に巻き爪マイスターを用いた。爪矯正具には、巻き爪マイスターの他、マチワイヤMD[4)]や巻き爪ワイヤーガード[5)]等が医療機器として届け出されている。それぞれの医療機器の形状及び構造は異なるものの、弾性力又は反発力を利用する原理は巻き爪マイスターと同じであることから、巻き爪マイスター以外の爪矯正具でも同様の効果が見いだせるものと考えた。

以上より、巻き爪患者に対する推奨用法・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。」と設定することは適切と考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

M121101-02試験及びM121101-03試験の結果から、巻き爪マイスターと10%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た。また、M121101-03試験の結果から、巻き爪マイスターと10%M121101の併用治療により、巻き爪の改善が維持される患者が多かったことから、10%M121101を間歇投与する可能性は低いと考えた。また、M121101-02試験の結果から、30%M121101を左右の全趾に塗布した時の血漿中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、全身性の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。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-11 選択基準及び主な除外基準（M121101-02試験及びM121101-03試験）

		M121101-02試験	M121101-03試験
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%以下の患者	
		• 同意取得時の年齢が20歳以上の患者	• 同意取得時の年齢が12歳以上の患者
主な除外基準	巻き爪の状態	• 評価対象の巻き爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者 • 評価対象の巻き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 • 評価対象の巻き爪の爪甲の厚さが1.0 mm未満の患者 • 評価対象の巻き爪が脆弱化（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 • 評価対象の巻き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
	前治療	• 治験薬塗布前14日以内に評価対象の巻き爪及びその周囲の皮膚に角化症治療薬を使用した患者	
		• 治験薬塗布前7日以内に鎮痛薬を使用した患者	–
	併用薬剤	• 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	
	妊婦等	• 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	

表 2.7.3-12 有効性評価項目（M121101-02試験及びM121101-03試験）

M121101-02試験	M121101-03試験
爪幅狭小化率 写真による第三者評価 • NRSを使用した形態学的な評価 • 形態学的な改善度評価 • 形態学的な整復評価 被験者アンケート 【評価時期】 爪幅狭小化率及び写真による第三者評価は、Visit1（第1日）、Visit2（第2日）、Visit3（第8日）、Visit4（第15日）又は中止来院日（巻き爪マイスター装着前に中止した場合は除く） 被験者アンケートは、Visit1（第1日）、Visit3（第8日）、Visit4（第15日）又は中止来院日（巻き爪マイスター装着前に中止した場合は除く）	主要評価項目： 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 副次評価項目： 【治療期間1（Visit1～Visit3）】 Visit2（第2日）、Visit3（第8日）又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率 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 【治療期間4（Visit12～Visit18）】 Visit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数（Visit3（第8日）からVisit12へ移行した被験者のみ対象） Visit12からVisit18における遠位爪幅狭小化率が50%以下に達した被験者の割合（Visit3（第8日）からVisit12へ移行した被験者のみ対象） その他の評価項目： 治療期間1（Visit1～Visit3）の遠位爪幅狭小化率の経時推移 爪の厚さで層別した治療期間1（Visit1～Visit3）の遠位爪幅狭小化率の経時推移 治療期間2～4（Visit3～Visit18）の遠位爪幅狭小化率の経時推移 治療期間4（Visit12～Visit18）での遠位爪幅狭小化率が50%以下に達した被験者数

2.7.3.7 参考文献

1) 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.
2) Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. Int J Pharm. 2002; 236: 1-26.
3) Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier. J Drug Target. 2014; 22(9): 769-89.
4) 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.
5) 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.

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

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
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index：ボディマス指数
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
γ-GT	γ-Glutamyltranspeptidase： γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン（量）
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット（値）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition ：ICH国際医薬用語集日本語版
Plt	Platelet：血小板（数）
PT	Preferred Term：基本語
RBC	Red blood cell：赤血球（数）
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System Organ Class：器官別大分類
T-Bil	Total-bilirubin:：総ビリルビン
WBC	White blood cell：白血球（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
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 13
2.7.4.2.1.2 死亡 14
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 14
2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象 15
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 18
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 18
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.7.4.4.1 バイタルサイン 19
2.7.4.4.2 心電図 19
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 19
2.7.4.5.1 内因性要因 19
2.7.4.5.2 外因性要因 20
2.7.4.5.3 薬物相互作用 20
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 20
2.7.4.5.5 過量投与 20
2.7.4.5.6 薬物乱用 21
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 21
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 21
2.7.4.6 市販後データ 21
2.7.4.7 付録 22
2.7.4.8 参考文献 36

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性評価の対象とした臨床試験

国内で実施した健康成人又は患者を対象とした臨床試験結果を10%M121101の安全性の評価資料とした。臨床試験の内訳は、健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（以下、M121101-01試験）、巻き爪患者を対象とした第I/II相試験（以下、M121101-02試験）及び第III相試験（以下、M121101-03試験）である。M121101-01試験では、10%M121101、20%M121101及び30%M121101の皮膚安全性を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評価した。M121101-02試験では、巻き爪マイスター装着下で、10%M121101、20%M121101及び30%M121101の単回塗布時の安全性を評価した。M121101-03試験では、巻き爪マイスター装着下で、10%M121101単回塗布時の安全性を評価した。

(2) 安全性評価の方法

安全性を評価した臨床試験の概要及び各試験の検査・観察項目を表 2.7.4-1に示した。また、各試験の詳細は、2.7.6に記載した。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数： 登録数 （完了数）	安全性 評価項目	報告書の 添付場所
第I相 M121101-01 評価 日本	無塗布及びプラセボ対照 非盲検 皮膚安全性試験（24時間密封パッチテスト、48時間密封パッチテスト） 単施設	・10%M121101 ・20%M121101 ・30%M121101 ・M121101プラセボ（以下、プラセボ） 治験薬各25 μLをFinn Chamber®を用いて、左右の上背部に単回密封貼付した。24時間密封パッチテスト貼付部位は24時間後、48時間密封パッチテスト貼付部位は48時間後に治験薬を除去した。	健康成人 男性： 30例（30例）	・有害事象 ・臨床検査値 ・バイタルサイン	5.3.3.1-1 （2.7.6.1）

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の概要 （続き）

フェーズ 試験番号 資料区分 実施国・地域	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象 被験者数： 登録数 （完了数）	安全性 評価項目	報告書の 添付場所
第I/II相 M121101-02 評価 日本	薬物動態評価グループ： 非盲検、単施設	・30%M121101 第1日に左右第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、治験薬約0.5 gを塗布し、左右第2～5趾の爪甲全体には各爪甲の大きさに応じた十分量の治験薬を塗布した。治験薬は塗布24時間後に除去し、巻き爪マイスターは、第3日又は中止来院日に取り外した。	巻き爪患者： 8例（7例）	・有害事象 ・臨床検査値	5.3.5.1-1 （2.7.6.2）
	有効性・安全性評価グループ： プラセボ対照、評価者盲検、ランダム化、並行群間比較、単施設	・10%M121101 ・20%M121101 ・30%M121101 ・プラセボ 第1日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後、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。治験薬は塗布24時間後に除去し、巻き爪マイスターは第8日又は中止来院日に取り外した。	巻き爪患者： 70例（58例） 10%M121101群： 18例（13例） 20%M121101群： 18例（17例） 30%M121101群： 17例（14例） プラセボ群： 17例（14例）		
第III相 M121101-03 評価 日本	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	・10%M121101 ・プラセボ 第1日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後、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。治験薬は塗布24時間後に除去し、巻き爪マイスターは第8日又は中止来院日に一旦取り外した。	巻き爪患者： 80例（60例） 10%M121101群： 41例（34例） プラセボ群： 39例（26例）	・有害事象	5.3.5.1-2 （2.7.6.3）

1) 有害事象

すべての臨床試験で、有害事象を評価した。有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」の3段階で評価した（表 2.7.4-2）。有害事象の治験薬との因果関係を「関連なし」、「関連あり」の2分類で評価した（表 2.7.4-3）。M121101-02試験及びM121101-03試験では、有害事象の巻き爪マイスターとの因果関係を「関連なし」、「関連あり」の2分類で評価した（表 2.7.4-4）。

有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition（ICH国際医薬用語集日本語版、以下、MedDRA/J）を用いて、System Organ Class（器官別大分類、以下、SOC）及びPreferred Term（基本語、以下、PT）別に集計した。

その他の重要な有害事象の定義は、M121101-01試験では、治験薬の投与中止、減量に

至った有害事象とした。M121101-02試験では、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）及び巻き爪マイスターの取外しに至った有害事象とした。爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）に該当した有害事象のPTは紅斑であった。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、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）及び巻き爪マイスターの取外しに至った有害事象とした。治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）に該当した有害事象のPTは爪囲炎であった。

表 2.7.4-2 有害事象の重症度分類

分類	定義
軽度	一過性で最低限の治療しか必要とせず日常生活に支障をきたさない程度のもの
中等度	特定の治療によって症状が緩和され永続的又は顕著な障害には陥らなかったが、日常生活に支障をきたすもの
高度	臨床状態に顕著な影響を与えた、若しくは集中的治療を必要とした、若しくは日常生活を送れなくなったもの

表 2.7.4-3 有害事象の治験薬との因果関係分類

分類	定義・判定根拠の記載の要否
関連なし	・ 有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係がありそうにないと考えられる。又は、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。 ・ 因果関係判定の根拠の記載を必須とする。なお、M121101-02試験では、治験薬を塗布した爪又はその周囲の皮膚に発現している事象の場合は、因果関係判定の根拠の記載を必須とする。
関連あり	・ 有害事象と治験薬投与との時間的関係から、因果関係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。 ・ 因果関係判定の根拠の説明が必要と考えられる場合は判定根拠を記載する。なお、M121101-02試験では、治験薬を塗布した爪又はその周囲の皮膚には発現していない事象の場合は、因果関係判定の根拠の記載を必須とする。

表 2.7.4-4 有害事象の巻き爪マイスターとの因果関係分類

分類	定義・判定根拠の記載の要否
関連なし	・ 有害事象と巻き爪マイスター装着との時間的関係から、因果関係がありそうにないと考えられる。又は、他の要因によって、観察された事象を説明することができる。 ・ 因果関係判定の根拠の記載を必須とする。なお、M121101-02試験では、巻き爪マイスター装着爪又はその周囲の皮膚に発現している事象の場合は、因果関係判定の根拠の記載を必須とする。
関連あり	・ 有害事象と巻き爪マイスター装着との時間的関係から、因果関係が推定され、かつ他の要因によって、観察された事象を説明することができない。 ・ 因果関係判定の根拠の説明が必要と考えられる場合は判定根拠を記載する。なお、M121101-02試験では、巻き爪マイスター装着爪又はその周囲の皮膚には発現していない事象の場合は、因果関係判定の根拠の記載を必須とする。

(3) 安全性評価の解析

M121101の安全性を評価する国内3試験（M121101-01試験、M121101-02試験及びM121101-03試験）は、対象及び投与方法が異なるため、安全性データの併合解析は行わなかった。

M121101-01試験の安全性解析対象集団は、割り当てられた被験者の内、割当て後に1度も治験薬及び空チャンバーのいずれも貼付していない被験者又は割当て後に安全性に関するデータが1つもない被験者を除く被験者とした。

M121101-02試験の安全性解析対象集団は、有効性・安全性評価グループとしてランダム化された被験者と、薬物動態評価グループとして登録された被験者の内、治験薬を使用していない被験者又は治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られていない被験者を除く被験者とした。

M121101-03試験の安全性解析対象集団は、ランダム化された被験者の内、治験薬を1度も使用していない被験者又は治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られていない被験者を除く被験者とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

各試験の治験薬の塗布状況に応じた被験者数を表 2.7.4-5に示した。

表 2.7.4-5 各試験の治験薬の塗布状況

試験名	治験薬 投与量 時間	登録 例数	投与群	治験薬 投与 例数	治験 完了 例数	治験 中止 例数	安全性 解析対 象集団	実際の 投与量[a] 投与時間[b]
M121101-01試験	10%M121101 20%M121101 30%M121101 プラセボ 25 µL 24時間 48時間	30例	-	30例	30例	0例	30例	25 µL 24時間 48時間
M121101-02試験 薬物動態評価 グループ	30%M121101 0.5 g：左右第1趾爪甲の大きさに応じた十分量：左右第2～5趾 24時間	8例	30% M121101群	8例	7例	1例	8例	1.4 g - 1.6 g 24時間
M121101-02試験 有効性・安全性 評価グループ	10%M121101 20%M121101 30%M121101 プラセボ 0.5 g 24時間	70例	10% M121101群	18例	13例	5例	18例	- 23.0（0.60）
			20% M121101群	18例	17例	1例	18例	- 23.1（0.53）
			30% M121101群	17例	14例	3例	17例	- 23.0（0.55）
			プラセボ群	17例	14例	3例	17例	- 22.9（0.55）
M121101-03試験	10%M121101 プラセボ 0.5 g 24時間	80例	10% M121101群	40例	34例	6例	40例	- 23.12 （0.69）
			プラセボ群	39例	26例	13例	39例	- 23.26 （0.58）

a：M121101-02試験（薬物動態評価グループ）の塗布量は、最小値-最大値で示した。
b：M121101-02試験（有効性・安全性評価グループ）及びM121101-03試験の塗布時間（時間）は、平均値（標準偏差、以下、SD）で示した。

(1) M121101-01試験

治験に組み入れられた30例全例が、安全性解析対象集団の対象となった。

健康成人男性の左右の上背部に、24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテスト貼付部位を設定し、治験薬（10%M121101、20%M121101、30%M121101及びプラセボ）各25 µLをFinn Chamber®に入れて貼付した。24時間密封パッチテストでは、治験薬を24時間密封貼付後、Finn Chamber®並びに治験薬を除去した（治験薬除去の許容時間：治験薬貼付24時間後±10分）。48時間密封パッチテストでは、治験薬を48時間密封貼付した後、Finn Chamber®並びに治験薬を除去した（治験薬除去の許容時間：治験薬塗布48時間後±10分）。

治験実施計画書の規定どおりに、治験薬は塗布された（5.3.3.1-1 表16.2.5）。

(2) M121101-02試験

1) 薬物動態評価グループ

薬物動態評価グループとして登録された8例の内、治験薬を使用しなかった被験者又は治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られなかった被験者はなく、全例が、安全性解析対象集団の対象となった。

左右の第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、爪甲全体に治験薬約0.5 gをそれぞれ塗布し、左右の第2～5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。治験薬は24時間後に除去し、巻き爪マイスターは第3日に取り外した。登録されたすべての被験者に、治験実施計画書の規定どおり、治験薬が塗布された。

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）であった（5.3.5.1-1 表16.2.5.1.2）。

2) 有効性・安全性評価グループ

有効性・安全性評価グループとしてランダム化された70例の内、治験薬を使用しなかった被験者又は治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られなかった被験者は認められず、全例が、安全性解析対象集団の対象となった。

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後、爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。治験薬は24時間後に除去し、巻き爪マイスターは第8日に取り外した。

治験薬の平均塗布時間（SD）は、10%M121101群で23.0（0.60）時間、20%M121101群で23.1（0.53）時間、30%M121101群で23.0（0.55）時間、プラセボ群で22.9（0.55）時間であり、群間に違いはみられなかった（5.3.5.1-1 表14.1.7）。

(3) M121101-03試験

ランダム化された80例の内、治験薬を1度も使用していない被験者が1例認められた。治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られていない被験者は認められず、79例が安全性解析対象集団の対象となった。

評価対象の左右いずれかの第1趾の巻き爪に巻き爪マイスターを装着後、爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。治験薬は24時間後に除去し、巻き爪マイスターは第8日に評価のために取り外した。

治験薬の平均塗布時間（SD）は、10%M121101群で23.12（0.69）時間、プラセボ群で23.26（0.58）時間であり、群間に違いはみられなかった（5.3.5.1-2 表14.1.6）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) M121101-01試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4-6に示した。

平均年齢（SD）は22.1（2.4）歳、平均身長（SD）は170.26（5.33）cm、平均体重（SD）は60.92（4.94）kg、平均BMI（Body Mass Index）（SD）は21.00（1.20）kg/m^{2}であった。

表 2.7.4-6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（M121101-01試験、安全性解析対象集団）

		（N=30）
年齢（歳）	平均	22.1
	標準偏差	2.4
	最小値	20
	中央値	22.0
	最大値	30
身長（cm）	平均	170.26
	標準偏差	5.33
	最小値	162.4
	中央値	169.50
	最大値	183.9
体重（kg）	平均	60.92
	標準偏差	4.94
	最小値	51.6
	中央値	60.30
	最大値	71.4
BMI（kg/m^2）	平均	21.00
	標準偏差	1.20
	最小値	18.7
	中央値	21.15
	最大値	23.4

表2.7.6.1-4から改変

(2) M121101-02試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4-7に示した。

性別は、女性が78.2%（61/78例）と多く、平均年齢は49.8歳、年齢範囲は21歳から70歳であった。群間で年齢分布の偏りはなかった。

陥入爪の既往歴はいずれの群も「なし」が70%以上と多く、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38.39%及び68.92%であった。群間で違いはみられなかった。

表 2.7.4-7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（M121101-02試験、安全性解析対象集団）

		10%M121101 (N=18) 例数(%)	20%M121101 (N=18) 例数(%)	30%M121101 (N=17) 例数(%)	30%[*] M121101 (N=8) 例数(%)	プラセボ (N=17) 例数(%)	Total (N=78) 例数(%)
性別	男性	2 (11.1)	6 (33.3)	7 (41.2)	0	2 (11.8)	17 (21.8)
	女性	16 (88.9)	12 (66.7)	10 (58.8)	8 (100.0)	15 (88.2)	61 (78.2)
年齢（歳）	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	49.3	49.3	47.6	55.3	50.5	49.8
	標準偏差	7.65	13.27	9.27	10.53	12.47	10.79
	最小値	30	21	30	37	28	21
	中央値	49.5	52.5	49.0	53.5	51.0	51.0
	最大値	63	68	61	70	66	70
	< 65	18 (100.0)	17 (94.4)	17 (100.0)	6 (75.0)	16 (94.1)	74 (94.9)
	65 -	0	1 (5.6)	0	2 (25.0)	1 (5.9)	4 (5.1)
身長(cm)	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	159.32	161.25	164.70	154.41	159.46	160.46
	標準偏差	5.90	6.49	9.20	7.79	5.65	7.43
	最小値	152.1	152.9	142.0	143.6	145.8	142.0
	中央値	158.15	159.00	167.40	153.85	159.60	159.45
	最大値	170.4	174.4	177.6	165.7	171.6	177.6
体重(kg)	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	56.84	60.54	67.17	57.51	61.47	61.02
	標準偏差	15.01	13.05	15.10	17.74	21.10	16.42
	最小値	39.4	44.7	39.7	40.3	45.0	39.4
	中央値	51.45	57.00	67.10	52.40	56.40	56.65
	最大値	92.8	86.4	100.1	97.3	135.7	135.7
陥入爪の既往歴	あり	3 (16.7)	5 (27.8)	4 (23.5)	2 (25.0)	2 (11.8)	16 (20.5)
	なし	15 (83.3)	13 (72.2)	13 (76.5)	6 (75.0)	15 (88.2)	62 (79.5)
遠位爪幅狭小化率(%)	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	39.75	38.89	38.62	32.72	38.87	38.39
	標準偏差	8.37	7.44	5.87	8.79	7.91	7.67
	最小値	20.5	20.4	27.1	20.0	23.9	20.0
	中央値	43.01	38.18	38.70	33.52	40.00	39.00
	最大値	49.5	49.5	46.8	45.0	50.0	50.0
近位爪幅狭小化率(%)	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	69.04	69.26	70.90	64.95	68.30	68.92
	標準偏差	4.17	5.42	5.29	3.99	4.33	4.91
	最小値	58.5	58.7	63.3	60.5	61.4	58.5
	中央値	69.01	69.24	70.95	64.13	68.50	69.22
	最大値	75.3	79.5	82.9	71.9	75.6	82.9

[*]薬物動態評価グループ

表2.7.6.2-8から改変

(3) M121101-03試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4-8に示した。

性別は、女性が77.2%（61/79例）と多く、平均年齢は51.9歳、年齢範囲は24歳から79歳であった。群間で年齢分布の偏りはなかった。

治療開始日の遠位爪幅狭小化率の平均は40.22%、爪甲の厚さの平均は1.39 mmであり、いずれも群間で違いはみられなかった。

表 2.7.4-8 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（M121101-03試験、安全性解析対象集団）

	10%M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	Total (N=79) n (%)
Sex			
Male	8 (20.0)	10 (25.6)	18 (22.8)
Female	32 (80.0)	29 (74.4)	61 (77.2)
Age (years)			
n	40	39	79
Mean	50.8	53.0	51.9
SD	12.3	11.7	12.0
Min	24	29	24
Median	51.5	54.0	53.0
Max	79	76	79
< 65	34 (85.0)	34 (87.2)	68 (86.1)
65 -	6 (15.0)	5 (12.8)	11 (13.9)
Distal Narrowed Nail Width Ratio (%)			
n	40	39	79
Mean	40.23	40.21	40.22
SD	6.66	7.06	6.81
Min	20.5	21.0	20.5
Median	42.40	40.60	41.90
Max	49.0	50.0	50.0
Nail Plate Thickness (mm)			
n	40	39	79
Mean	1.40	1.37	1.39
SD	0.32	0.31	0.31
Min	1.0	1.0	1.0
Median	1.40	1.30	1.40
Max	2.4	2.3	2.4

表2.7.6.3-5から改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

各試験での有害事象の発現状況の概略を以下に示した。

(1) M121101-01試験

有害事象の発現割合は16.7%（5/30例）であった。その内訳は、皮膚炎が13.3%（4/30例）、白血球数減少が3.3%（1/30例）であり、白血球数減少のみ治験薬と関連ありと判定されたが、重症度は軽度であり、無処置で回復した（2.7.6.1.2.4 (2)1)）。

(2) M121101-02試験

有害事象の発現状況を表2.7.6.2-17及び表2.7.6.2-18に示した。

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、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。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。

治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は、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。

巻き爪マイスターと関連ありと判定された有害事象の発現割合は、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）であり、プラセボ群は5.9%（1/17例）であった。

塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群で11.1%（2/18例）、20%M121101群で27.8%（5/18例）、30%M121101群で28.0%（7/25例）及びプラセボ群で5.9%（1/17例）であった（表2.7.6.2-21）。治験薬と関連ありと判定された有害事象は、すべて塗布部位又は塗布部位周囲に発現した。（表2.7.6.2-21）。

(3) M121101-03試験

有害事象の発現状況を表2.7.6.3-11に示した。

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）認められたほかは、すべて軽度であった。

治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は、10%M121101群で0%、プラセボ群で15.4%（6/39例）であった。

巻き爪マイスターと関連ありと判定された有害事象の発現割合は、10%M121101群で15.0%（6/40例）、プラセボ群で38.5%（15/39例）であった。

塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群で27.5%（11/40例）及びプラセボ群で33.3%（13/39例）であった。その内、治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は、10%M121101群で0%、プラセボ群は7.7%（3/39例）、巻き爪マイスターと関連ありと判定された有害事象の発現割合は、10%M121101群で15.0%（6/40例）、プラセボ群は30.8%（12/39例）であった（表2.7.6.3-13）。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

巻き爪患者を対象として巻き爪マイスターとの併用でM121101の安全性を確認した。

M121101-02試験及びM121101-03試験では、治験薬を塗布した爪又は塗布部位の周囲に発現した有害事象が主であり、全身性の有害事象、塗布部位とその周囲以外の局所に発現した有害事象は、共にまれであった。そのため、本項では、M121101-02試験及びM121101-03試験で2例以上にみられた有害事象を概括するとともに、治験薬の塗布部位又は塗布部位周囲で発現した有害事象について詳細に述べる。

M121101-02試験では、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）及びプラセボ群で5.9%（1/17例）に有害事象が発現したが、10%M121101群の1例（5.6%）を除いて、すべて塗布部位又は塗布部位周囲で発現した。

M121101-02試験の各群で2例以上にみられた有害事象は、爪床出血（20%M121101群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と判定された（2.7.6.2.2.4(2)1））。

M121101-03試験では、10%M121101群で37.5%（15/40例）、プラセボ群で56.4%（22/39例）に有害事象が発現し、この内、塗布部位又は塗布部位周囲で発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群で27.5%（11/40例）、プラセボ群で33.3%（13/39例）であった。

M121101-03試験の10%M121101群で2例以上にみられた有害事象は、適用部位亀裂（10%M121101群3例、プラセボ群0例、以下同順）、爪破損（2例、9例）、適用部位損傷（2例、2例）、爪囲炎（2例、1例）、適用部位疼痛（2例、0例）であった。この内、巻き爪マイスターと関連ありの有害事象は、10%M121101群では適用部位損傷及び適用部位疼痛が5.0%（2/40例）、適用部位亀裂が2.5%（1/40例）、プラセボ群では爪破損が20.5%（8/39例）、適用部位損傷が5.1%（2/39例）であった（2.7.6.3.2.4(2)1）2））。

2.7.4.2.1.2 死亡

すべての臨床試験で、死亡はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の概要を表 2.7.4-9に示した。

M121101-01試験では、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

M121101-02試験の薬物動態評価グループでは、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

M121101-02試験の有効性・安全性評価グループでは、10%M121101群の1例で子宮平滑筋腫が発現した。治験薬塗布日（第1日）の7日後（第8日）に認められた。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。被験者と連絡が取れず情報未入手のため、重症度は不明であったが、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群の1例で乳癌が発現した。治験薬塗布日（第1日）の34日後（第35日）に認められた。治験薬及び巻き爪マイスターとの因果関係は関連なしと判断された。71日後（第72日）に追跡調査を実施し、転帰は未回復であった。なお、当該被験者では、乳癌以外に適用部位損傷及び胸痛が認められた。適用部位損傷は治験薬との因果関係は関連なし、巻き爪マイスターとの因果関係は関連ありと判定されたが、治験薬の塗布量及び巻き爪マイスターの処置を変更せず、回復した。胸痛は治験薬及び巻き爪マイスターとの因果関係は関連なしと判定され、回復した（5.3.5.1-2 表12-4及び表14.3.2.2）。

表 2.7.4-9 その他の重篤な有害事象

投与群	被験者識別コード 人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係		重症度	重篤/非重篤	処置		転帰
							治験薬	巻き爪マイスター			治験薬	巻き爪マイスター	
M121101-02試験（5.3.5.1-1 12.3.2.2）													
10% M121101	[redacted] 日本人	女性	4[redacted]	子宮平滑筋腫	8	10	関連なし	–	不明	重篤	非該当	不明	軽快
M121101-03試験（5.3.5.1-2 12.3.2.2及び表 14.3.2.2）													
10% M121101	[redacted] アジア人	女性	6[redacted]	適用部位損傷	2	8	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	変更せず	回復
				乳癌	35	38	関連なし	関連なし	高度	重篤	非該当	非該当	未回復
				胸痛	35	31	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	非該当	回復

a：M121101-02試験：MedDRA/J Ver.22.0（PT）、M121101-03試験：MedDRA/J Ver.23.0（PT）
b：発現日は、投与開始日を第1日として起算（日）
c：持続期間は、発現日を第1日として、転帰確認日までの日数を算出（日）

2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象を表 2.7.4-10に示した。

M121101-01試験では、治験薬の投与中止や減量に至った有害事象は発現せず、他の重要な有害事象はみられなかった。

M121101-02試験の他の重要な有害事象の発現割合は、10%M121101群で5.6%（1/18例）、30%M121101群で4.0%（1/25例）及びプラセボ群で5.9%（1/17例）であった。その内、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（PT：紅斑）は、10%M121101群の1例で発現した。治験薬塗布日（第1日）の7日後（第8日）に発現し、第15日まで継続した。治験薬及び巻き爪マイスターとの因果関係は関連なしと判定され、巻き爪マイスターを装着したままで回復した。また、巻き爪マイスターの取外しに至った有害事象（PT：爪破損）は、30%M121101群及びプラセボ群で1例ずつ発現した。30%M121101群でみられた軽度の爪破損は、治験薬塗布日（第1日）の翌日に発現し、巻き爪マイスターを取り外した。治験薬及び巻き爪マイスターとの因果関係は関連ありと判定され、転帰は回復であった。プラセボ群でみられた軽度の爪破損は、治験薬塗布日（第1日）の3日後（第4日）に発現し、巻き爪マイスターを取り外したが、7日後（第8日）まで継続した。因果関係は、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、転帰は回復であった。

M121101-03試験の他の重要な有害事象の発現割合は、10%M121101群で5.0%（2/40例）、プラセボ群で25.6%（10/39例）であった。その内、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はみられなかった。治験薬を塗布した爪周囲の炎症（PT: 爪囲炎）の有害事象は、10%M121101群で5.0%（2/40例）、プラセボ群で2.6%（1/39例）であり、プラセボ群の1例のみ、治験薬及び巻き爪マイスターとの因果関係は関連ありと判定された。重症度は軽度であり、回復又は軽快した。巻き爪マイスターの取外しを必要とした有害事象は、プラセ

ボ群のみで23.1%（9/39例）に発現した。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。重症度はすべて軽度であり、転帰は回復が3例、軽快が2例、未回復が3例であった。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、重症度は軽度であり、未回復であった。

表 2.7.4-10 他の重要な有害事象

投与群	被験者識別コード 人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係		重症度	重篤/非重篤	処置		転帰
							治験薬	巻き爪マイスター			治験薬	巻き爪マイスター	
M121101-02試験（5.3.5.1-1 12.3.2.3）													
10% M121101	[redacted] 日本人	女性	5[redacted]	紅斑	8	8	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	変更せず	回復
30% M121101	[redacted] 日本人	男性	4[redacted]	爪破損	2	1	関連あり	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	取外し	回復
プラセボ	[redacted] 日本人	女性	4[redacted]	爪破損	4	5	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	回復
M121101-03試験（5.3.5.1-2 12.3.2.3）													
10% M121101	[redacted] アジア人	女性	6[redacted]	適用部位損傷	8	21	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	再装着	回復
				湿疹	94	18	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	非該当	回復
				爪囲炎	104	8	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	非該当	回復
	[redacted] アジア人	女性	5[redacted]	適用部位亀裂	17	8	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	変更せず	回復
				爪囲炎	101	-	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	非該当	軽快

a：M121101-02試験：MedDRA/J Ver.22.0（PT）、M121101-03試験：MedDRA/J Ver.23.0（PT）
b：発現日は、投与開始日を第1日として起算（日）
c：持続期間は、発現日を第1日として、転帰確認日までの日数を算出（日）

表 2.7.4-10 他の重要な有害事象 （続き）

投与群	被験者識別コード 人種	性別	年齢(歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係 治験薬	因果関係 巻き爪マイスター	重症度	重篤/非重篤	処置 治験薬	処置 巻き爪マイスター	転帰
M121101-03試験（5.3.5.1-2 12.3.2.3）													
	[redacted] アジア人	女性	6[redacted]	爪破損	2	3	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	取外し	回復
	[redacted] アジア人	女性	4[redacted]	爪破損	27	3	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	回復
	[redacted] アジア人	女性	6[redacted]	適用部位損傷	2	-	関連あり	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	取外し	未回復
	[redacted] アジア人	男性	3[redacted]	爪破損	41	70	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	回復
				爪破損	83	28	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	変更せず	回復
	[redacted] アジア人	女性	5[redacted]	爪破損	8	-	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	未回復
プラセボ	[redacted] アジア人	男性	3[redacted]	爪囲炎	1	8	関連あり	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	変更せず	回復
				外傷性血腫	10	-	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	変更せず	軽快
	[redacted] アジア人	女性	5[redacted]	爪破損	44	-	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	軽快
	[redacted] アジア人	女性	2[redacted]	爪破損	39	-	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	軽快
	[redacted] アジア人	男性	6[redacted]	滑液包炎	1	85	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	変更せず	回復
				接触皮膚炎	33	15	関連なし	関連なし	軽度	非重篤	非該当	変更せず	回復
				爪破損	70	-	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	未回復
	[redacted] アジア人	女性	4[redacted]	爪破損	49	-	関連なし	関連あり	軽度	非重篤	非該当	取外し	未回復

a：M121101-02試験：MedDRA/J Ver.22.0（PT）、M121101-03試験：MedDRA/J Ver.23.0（PT）
b：発現日は、投与開始日を第1日として起算（日）
c：持続期間は、発現日を第1日として、転帰確認日までの日数を算出（日）

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) M121101-01試験

SOC別の有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」が13.3%（4/30例）、「臨床検査」が3.3%（1/30例）であった（5.3.3.1-1 表16.2.7.1）。

(2) M121101-02試験

治験薬及び巻き爪マイスターごとのSOC、PT別有害事象の発現割合を表 2.7.4-11及び表2.7.4-12に示した。

SOC別の有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」が10%M121101群で11.1%（2/18例）、20%M121101群で22.2%（4/18例）、30%M121101群で12.0%（3/25例）、プラセボ群で5.9%（1/17例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が20%M121101群で11.1%（2/18例）、30%M121101群で12.0%（3/25例）にみられた。

SOC別の治験薬と関連ありの有害事象では、「皮膚および皮下組織障害」が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）にみられた。SOC別の巻き爪マイスターと関連ありの有害事象では、「皮膚および皮下組織障害」が10%M121101群で5.6%（1/18例）、20%M121101群で16.7%（3/18例）、30%M121101群で12.0%（3/25例）、プラセボ群で5.9%（1/17例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が20%M121101群で5.6%（1/18例）、30%M121101で8.0%（2/25例）にみられた。

(3) M121101-03試験

SOC、PT別有害事象の発現割合を表 2.7.4-13に示した。

SOC別の有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（10%M121101群：20.0%［8/40例］、プラセボ群：15.4%［6/39例］、以下同順）が多く、次いで、「皮膚および皮下組織障害」（10.0%［4/40例］、30.8%［12/39例］）、「感染症および寄生虫」（5.0%［2/40例］、7.7%［3/39例］）、「眼障害」（5.0%［2/40例］、0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（2.5%［1/40例］、5.1%［2/40例］）がみられた。

SOC別の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）にみられ、「一般・全身障害および投与部位の状態」が10.3%（4/39例）で最も多かった。

SOC別の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）にみられた。この内、SOC別の巻き爪マイスターと関連ありの有害事象は、主に、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.0%［6/40例］、15.4%［6/39例］）及び「皮膚および皮下組織障害」（0%、20.5%［8/39例］）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.2 及び2.7.4.2.1.3 で叙述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内臨床試験で測定した臨床検査項目を表 2.7.4-14に示した。

以下に示すとおり、M121101-01試験及びM121101-02試験で臨床検査を実施した結果、特筆すべき異常変動が認められず、全身性の有害事象の発現はまれであったこと、また、M121101-02試験

で、血漿中アセチルシステイン（以下、AC）濃度がすべての被験者のすべての測定ポイントで定量下限未満であったことから、M121101-03試験では、臨床検査を実施しなかった。

(1) M121101-01試験

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に該当する臨床検査値の異常変動はみられなかった。

治験薬投与前と比較して、最終評価時のCKの平均値に低下傾向がみられたが、基準値範囲内の変動であった。その他の臨床検査項目で、治験薬投与後に平均が大きく変動した項目はみられなかった（5.3.3.1-1 表14.3.4.1.1及び表14.3.4.1.2）。

個々の被験者の臨床検査値では、治験薬塗布3日後に白血球数減少が認められた1例を有害事象発現例とした。当該被験者は処置することなく治験薬塗布14日後には前値に回復した。その他、臨床的に意義のある推移はなかった（5.3.3.1-1 図14.3.4.1.1）。

(2) M121101-02試験

重篤な有害事象、その他の重要な有害事象又は高度の有害事象に該当する臨床検査値の異常変動はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれの投与群も治験薬投与前後で平均が大きく変動した項目は認められなかった（5.3.5.1-1 表14.3.4.2.1、表14.3.4.2.2、図14.3.4.1及び図14.3.4.2）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

M121101-01試験では、体温（腋窩）、血圧（坐位）及び脈拍数（坐位）を測定した。M121101-02試験及びM121101-03試験では、バイタルサインは測定しなかった。

M121101-01試験の治験薬貼付前後で、バイタルサインの平均は大きく変動しなかった（5.3.3.1-1 表14.3.4.2及び図14.3.4.2）。また、有害事象に該当する臨床的に意義のあるバイタルサインの推移はみられなかった（2.7.4.2.1 (1)）。

2.7.4.4.2 心電図

M121101-01試験では、治験薬貼付前の事前検査として、心電図（12誘導）を測定した。M121101-02試験及びM121101-03試験では、心電図は測定しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

M121101-01試験は、健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験であり、M121101-02試験は、巻き爪患者を対象とした探索的な用量（濃度）設定試験であり、両試験とも内因性及び外因性要因による部分集団解析を意図した試験ではなかった。M121101-03試験では、性別、年齢及び爪甲の厚さ別で部分集団解析を実施したので、結果を以下に記す。

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 性別

M121101-03試験の性別別のSOC、PTごとの有害事象を表 2.7.4-15に示した。

10%M121101が塗布された被験者の性別ごとの有害事象の発現割合は、男性が37.5%（3/8例）、女性が37.5%（12/32例）であった。

(2) 年齢

年齢別のSOC、PTごとの有害事象を表 2.7.4-16に示した。

10%M121101が塗布された被験者の年齢別の有害事象の発現割合は、65歳未満で29.4%（10/34例）、65歳以上で83.3%（5/6例）であった。

(3) 爪甲の厚さ

爪甲の厚さ別のSOC、PTごとの有害事象を表 2.7.4-17に示した。

10%M121101が塗布された被験者の爪甲の厚さのカテゴリ別（1.4 mm未満、1.4 mm以上）の有害事象の発現割合は、1.4 mm未満で46.7%（7/15例）、1.4 mm以上で32.0%（8/25例）であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

M121101の有効成分であるACは、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がある[1)2)3)]。M121101-02試験で、30%M121101を左右全趾の爪に塗布した際の血漿中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）未満であったことから（表2.7.6.2-16）、10%M121101の全身曝露は既存の医療用医薬品に比べて低いと推察されるため、薬物相互作用に関する新たな試験は実施しなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦や授乳婦を対象とした試験は実施しなかった。

M121101-01試験では健康成人男性を対象に試験を実施した。M121101-02試験及びM121101-03試験では、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は除外するとともに、治験薬塗布前に妊娠検査を実施して、妊娠の可能性がある被験者を除外したため、妊婦や授乳婦でのデータは得られなかった。

なお、ACの乳汁移行や精液中移行に関する試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。ACがヒト胎盤を通過することは判明している[4)]ため、経口投与に際しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ適用することが推奨されている。

2.7.4.5.5 過量投与

M121101-01試験は皮膚安全性を確認する試験であり、申請用法・用量と異なるため、過量投与を評価するに至らないと判断した。

M121101-02試験は有効性及び安全性を評価する試験であり、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。また、本試験

では、30%M121101を左右すべての爪甲に塗布し、薬物濃度を確認した。有害事象の内容及び重症度は、10%M121101の申請用法・用量を塗布した際と比べて、特筆すべき差はみられなかった。

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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施しなかった。臨床試験では、問題となる自動車運転及び機械操作又は精神機能への影響は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

10%M121101は国内外で承認されておらず、市販後データはない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-11 SOC・PTごとの有害事象の集計：治験薬との関連性（M121101-02試験、安全性解析対象集団）

		因果関係を問わない				関連あり（治験薬）			
		10% M121101 (N=18)	20% M121101 (N=18)	30% M121101 (N=25)	プラセボ (N=17)	10% M121101 (N=18)	20% M121101 (N=18)	30% M121101 (N=25)	プラセボ (N=17)
SOC	PT	例数（%） 件数	例数（%） 件数	例数(%) 件数	例数(%) 件数	例数（%） 件数	例数（%） 件数	例数(%) 件数	例数(%) 件数
有害事象発現		3 (16.7) 3	5 (27.8) 7	7 (28.0) 9	1 (5.9) 1	1 (5.6) 1	3 (16.7) 3	2 (8.0) 3	0 (0) 0
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0) 0	2 (11.1) 2	3 (12.0) 3	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	医療機器による疼痛	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	適用部位亀裂	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	適用部位損傷	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
感染症および寄生虫症		0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	毛包炎	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	子宮平滑筋腫	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
皮膚および皮下組織障害		2 (11.1) 2	4 (22.2) 5	3 (12.0) 5	1 (5.9) 1	1 (5.6) 1	3 (16.7) 3	2 (8.0) 3	0 (0) 0
	紅斑	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	嵌入爪	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
	皮膚疼痛	1 (5.6) 1	1 (5.6) 1	1 (4.0) 2	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (5.6) 1	1 (4.0) 2	0 (0) 0
	爪破損	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	1 (5.9) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0
	爪床出血	0 (0) 0	2 (11.1) 2	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	2 (11.1) 2	0 (0) 0	0 (0) 0
	皮膚出血	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0

同じ被験者内で複数回発現した同一の有害事象は、因果関係別に1回発現として集計した。
MedDRA/J version 22.0 を用いた。
表2.7.6.2-19から改変

表 2.7.4-12 SOC・PTごとの有害事象の集計：巻き爪マイスターとの関連性（M121101-02試験、安全性解析対象集団）

SOC	PT	関連あり（巻き爪マイスター） 10% M121101 (N=18) 例数（%） 件数	20% M121101 (N=18) 例数（%） 件数	30% M121101 (N=25) 例数(%) 件数	プラセボ (N=17) 例数(%) 件数
有害事象発現		1 (5.6) 1	3 (16.7) 5	5 (20.0) 6	1 (5.9) 1
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0) 0	1 (5.6) 1	2 (8.0) 2	0 (0) 0
	医療機器による疼痛	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0
	適用部位亀裂	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0
皮膚および皮下組織障害		1 (5.6) 1	3 (16.7) 4	3 (12.0) 4	1 (5.9) 1
	皮膚疼痛	1 (5.6) 1	1 (5.6) 1	1 (4.0) 2	0 (0) 0
	爪破損	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	1 (5.9) 1
	爪床出血	0 (0) 0	2 (11.1) 2	0 (0) 0	0 (0) 0
	皮膚出血	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0

同じ被験者内で複数回発現した同一の有害事象は、因果関係別に1回発現として集計した。
MedDRA/J version 22.0 を用いた。
表2.7.6.2-20から改変

表 2.7.4-13 SOC・PTごとの有害事象の集計（M121101-03試験、安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
System Organ Class Preferred Term	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
Overall	15 (37.5)	22 (56.4)	0 (0.0)	6 (15.4)	6 (15.0)	15 (38.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (10.0)	12 (30.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (20.5)
爪破損	2 (5.0)	9 (23.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (20.5)
湿疹	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (20.0)	6 (15.4)	0 (0.0)	4 (10.3)	6 (15.0)	6 (15.4)
適用部位損傷	2 (5.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (5.1)
疼痛	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
適用部位亀裂	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
適用部位疼痛	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.6)
胸痛	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (5.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
爪囲炎	2 (5.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
上咽頭炎	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-13 SOC・PTごとの有害事象の集計（M121101-03試験、安全性解析対象集団）（続き）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
System Organ Class Preferred Term	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
胃腸障害	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE：治験薬服用後に認められた有害事象
Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
表2.7.6.3-12から改変

表 2.7.4-14 臨床検査項目（M121101-01試験及びM121101-02試験）

分類	検査項目
血液学的検査	WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、白血球分画（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球）
血液生化学的検査*	T-Bil、AST、ALT、ALP、γ-GT、CK、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、アルブミン、総タンパク、Na、K、Cl
尿検査（定性）**	糖、タンパク、潜血
免疫血清学的検査**	HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応（RPR）、HIV抗原抗体

*：Na、K、Clは、M121101-02試験のみ実施
**：M121101-01試験の事前検査のみ実施
5.3.3.1-1 表9-3及び5.3.5.1-1 表9-7から改変

表 2.7.4-15 性別別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
		10% M121101	Placebo	10% M121101	Placebo	10% M121101	Placebo
System Organ Class Preferred Term	Sex	(N=40) n (%)	(N=39) n (%)	(N=40) n (%)	(N=39) n (%)	(N=40) n (%)	(N=39) n (%)
Number of Subjects in Each Category	Male	8	10	8	10	8	10
	Female	32	29	32	29	32	29
Overall	Male	3 (37.5)	4 (40.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
	Female	12 (37.5)	18 (62.1)	0 (0.0)	5 (17.2)	6 (18.8)	12 (41.4)
皮膚および皮下組織障害	Male	1 (12.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
	Female	3 (9.4)	10 (34.5)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	6 (20.7)
爪破損	Male	1 (12.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
	Female	1 (3.1)	7 (24.1)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	6 (20.7)
湿疹	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)
ざ瘡	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	8 (25.0)	6 (20.7)	0 (0.0)	4 (13.8)	6 (18.8)	6 (20.7)
適用部位損傷	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	2 (6.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.3)	2 (6.9)
疼痛	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.3)
適用部位亀裂	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
適用部位疼痛	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.4)
胸痛	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-15 性別別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）（続き）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
System Organ Class Preferred Term	Sex	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
感染症および寄生虫症	Male	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
	Female	2 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
	Female	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Male	1 (12.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	Male	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	Male	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Male	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	Male	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-15 性別別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）（続き）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
System Organ Class Preferred Term	Sex	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
代謝および栄養障害	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Female	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE：治験薬服用後に認められた有害事象
Percentages are based on number of patients in each category.
Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
5.3.5.1-2 表14.3.1.7.1.2から改変

表 2.7.4-16 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Age (years)	All TEAEs 10% M121101 (N=40) n (%)	All TEAEs Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Study Drug 10% M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector 10% M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector Placebo (N=39) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 65	34	34	34	34	34	34
	65 -	6	5	6	5	6	5
Overall	< 65	10 (29.4)	19 (55.9)	0 (0.0)	3 (8.8)	4 (11.8)	12 (35.3)
	65 -	5 (83.3)	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	3 (60.0)
皮膚および皮下組織障害	< 65	3 (8.8)	12 (35.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	8 (23.5)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	< 65	2 (5.9)	9 (26.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	8 (23.5)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	< 65	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	< 65	5 (14.7)	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (11.8)	3 (8.8)
	65 -	3 (50.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	3 (60.0)
適用部位損傷	< 65	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
	65 -	1 (16.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (20.0)
疼痛	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
	65 -	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
適用部位亀裂	< 65	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位疼痛	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	< 65	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-16 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）（続き）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
System Organ Class Preferred Term	Age (years)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
感染症および寄生虫症	< 65	1 (2.9)	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	< 65	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	< 65	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	< 65	1 (2.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	< 65	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	< 65	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	< 65	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	< 65	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	< 65	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	< 65	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-16 年齢別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）（続き）

		All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
System Organ Class Preferred Term	Age (years)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	10% M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
代謝および栄養障害	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	< 65	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	< 65	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	65 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE：治験薬服用後に認められた有害事象
Percentages are based on number of patients in each category.
Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.
5.3.5.1-2 表14.3.1.7.2.2から改変

表 2.7.4-17 爪甲の厚さ別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Nail Plate Thickness (mm)	All TEAEs 10%M121101 (N=40) n (%)	All TEAEs Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Study Drug 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector Placebo (N=39) n (%)
Number of Subjects in Each Category	< 1.4	15	21	15	21	15	21
	1.4 -	25	18	25	18	25	18
Overall	< 1.4	7 (46.7)	14 (66.7)	0 (0.0)	5 (23.8)	3 (20.0)	9 (42.9)
	1.4 -	8 (32.0)	8 (44.4)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (12.0)	6 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	< 1.4	2 (13.3)	8 (38.1)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (23.8)
	1.4 -	2 (8.0)	4 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)
爪破損	< 1.4	1 (6.7)	6 (28.6)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (23.8)
	1.4 -	1 (4.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)
湿疹	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	< 1.4	1 (6.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	< 1.4	4 (26.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (20.0)	3 (14.3)
	1.4 -	4 (16.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (12.0)	3 (16.7)
適用部位損傷	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	2 (8.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (8.0)	2 (11.1)

表 2.7.4-17 爪甲の厚さ別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団） （続き）

System Organ Class Preferred Term	Nail Plate Thickness (mm)	All TEAEs 10%M121101 (N=40) n (%)	All TEAEs Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Study Drug 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector Placebo (N=39) n (%)
疼痛	< 1.4	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (14.3)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位亀裂	< 1.4	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位疼痛	< 1.4	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (5.6)
胸痛	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	< 1.4	1 (6.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
	1.4 -	1 (4.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	< 1.4	1 (6.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	< 1.4	1 (6.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	< 1.4	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17 爪甲の厚さ別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団） （続き）

System Organ Class Preferred Term	Nail Plate Thickness (mm)	All TEAEs 10%M121101 (N=40) n (%)	All TEAEs Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Study Drug 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector Placebo (N=39) n (%)
眼障害	< 1.4	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	< 1.4	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17 爪甲の厚さ別のSOC、PTごとの有害事象（M121101-03試験、安全性解析対象集団） （続き）

System Organ Class Preferred Term	Nail Plate Thickness (mm)	All TEAEs 10%M121101 (N=40) n (%)	All TEAEs Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Study Drug 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector 10%M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector Placebo (N=39) n (%)
代謝および栄養障害	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	< 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	< 1.4	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.4 -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

TEAE：治験薬服用後に認められた有害事象

Percentages are based on number of patients in each category.
Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

5.3.5.1-2 表14.3.1.7.3.2から改変

2.7.4.8 参考文献

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. 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) Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol. 1997; 35(5): 447-51.

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

マルホ株式会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示した。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要：該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要：2.7.2.6 参考文献

2.7.3 臨床的有効性の概要：2.7.3.7 参考文献

2.7.4 臨床的安全性の概要：2.7.4.8 参考文献

リネイルゲル10%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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
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
BMI	Body mass index：ボディマス指数
CI	Confidence interval：信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
JCOG	Japan clinical oncology group：日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA/J	Medical dictionary for Regulatory Activities / Japanese edition ：ICH国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects models for repeated measures：混合効果モデル
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred term：基本語
SD	Standard deviation：標準偏差
SI	Stimulation index：皮膚刺激指数
SOC	System organ class：器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event：治験薬投与後に認められた有害事象
治験責任（分担）医師	治験責任医師又は治験分担医師を示す。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 M121101の皮膚安全性試験／M121101-01（添付資料5.3.3.1-1） 4
2.7.6.1.1 治療方法の概要 4
2.7.6.1.2 結果 8
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い 8
2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 8
2.7.6.1.2.3 皮膚安全性 9
2.7.6.1.2.4 安全性 11
2.7.6.1.2.5 結論 12
2.7.6.2 M121101の巻き爪に対する第I / II相臨床試験／M121101-02（添付資料5.3.5.1-1） 13
2.7.6.2.1 治験方法の概要 13
2.7.6.2.2 結果 23
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い 23
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 24
2.7.6.2.2.3 有効性 25
2.7.6.2.2.4 安全性 34
2.7.6.2.2.5 結論 41
2.7.6.3 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／M121101-03（添付資料5.3.5.1-2） 42
2.7.6.3.1 治験方法の概要 42
2.7.6.3.2 結果 51
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い 51
2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 52
2.7.6.3.2.3 有効性 53
2.7.6.3.2.4 安全性 58
2.7.6.3.2.5 結論 67

2.7.6 個々の試験のまとめ

M121101に対する臨床試験パッケージを5.2に示した。

2.7.6.1 M121101の皮膚安全性試験／M121101-01（添付資料5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1 治療方法の概要

治験標題：M121101の健康成人における皮膚安全性試験

治験責任医師：[redacted]

治験実施施設：[redacted]

治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）
～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定退院日）

開発フェーズ：第I相

目的：健康成人男性を対象に、M121101の皮膚安全性を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確認した。

治験のデザイン：無塗布及びプラセボ対照、非盲検、皮膚安全性試験（24時間密封パッチテスト、48時間密封パッチテスト）、単施設

対象：健康成人男性

選択基準：以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。

(1) 20歳以上65歳未満の者（同意取得時）
(2) Body Mass Index（以下、BMI）が18.5以上25.0未満の者

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する被験者は、本治験の対象から除外した。

(1) 治験参加に不適当と考えられる肝、腎、心及び他の循環器、消化器、血液疾患等の既往がある者
(2) 薬物依存又はアルコール依存の既往がある者
(3) 通年性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性結膜炎の既往又は合併がある者
(4) 薬剤アレルギーの既往がある者
(5) 食物アレルギーの既往がある者
(6) テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹等の既往がある者
(7) 外用剤、化粧品及び医薬部外品に対し、皮膚過敏症の既往がある者
(8) パーマネント・ウェーブ用剤に対し、皮膚過敏症の既往がある者
(9) アセチルシステインに対して過敏症の既往がある者
(10) 心電図又はバイタルサインで、治験責任（分担）医師が臨床的に重要な異常があると判断した者
(11) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫血清学的検査）で、治験責任（分担）医師が臨床的に重要な異常があると判断した者
(12) 治験薬貼付予定部位に異常所見（湿疹・皮膚炎、色素異常、日焼けによる炎症、傷、傷跡等）がある者
(13) 治験薬貼付前7日以内に薬剤（市販薬を含む）を使用した者、又は治験期間中に薬剤（市販薬を含む）を使用する必要がある者
(14) 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）から治験薬貼

付前まで120日経過していない者、あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の者
(15) 治験薬貼付前120日以内に、輸血、輸液を要した手術を受けた者
(16) その他、治験責任（分担）医師が被験者として不適格と判断した者

目標症例数：30例（解析時：30例）
被験物質が広く臨床で使用された際に生じる皮膚の障害程度は20名以上で実施したパッチテストの結果とよく一致すると報告されていることから、中止・脱落等を考慮し、30例とした。

治験薬： M121101 10%（製造番号：[redacted]）、M121101 20%（製造番号：[redacted]）、M121101 30%（製造番号：[redacted]）、M121101プラセボ（以下、プラセボ）（製造番号：[redacted]）
投与方法：各被験者の左右の上背部皮膚の24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテスト貼付部位にFinn Chamber®を用いて、治験薬を各25 μL密封貼付した。24時間密封パッチテスト貼付部位は24時間後、48時間密封パッチテスト貼付部位は48時間後に治験薬を除去した。

前治療：除外基準(13)～(15)により、前治療を制限した。

併用療法：入院期間中は、すべての薬剤（市販薬を含む）及び療法の併用を禁止した。

調査・観察項目：表 2.7.6.1-3のスケジュールに従い、調査・観察した。
(1) 事前検査
1) 被験者背景：生年月日、性別、人種、病歴（花粉症、治験参加に不適当と考えられる疾患、本治験の入院日から過去1年間に入院又は2回以上の通院を要した疾患）
2) 身長、体重、BMI
3) 医師診察：問診、視診（治験薬貼付予定部位の皮膚状態の観察を含む）、触診、聴診、打診
4) バイタルサイン：体温（腋窩）、血圧（坐位）、脈拍数（坐位）
5) 心電図（12誘導）：正異判定
6) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（定性）、免疫血清学的検査
(2) 入院期間中
1) 被験者背景：病歴（花粉症、治験参加に不適当と考えられる疾患、本治験の入院日から過去1年間に入院又は2回以上の通院を要した疾患）
2) 体重、BMI
3) 医師診察：問診、視診（治験薬貼付（予定）部位の皮膚状態の観察を含む）、触診、聴診、打診
4) 写真撮影
5) バイタルサイン：体温（腋窩）、血圧（坐位）、脈拍数（坐位）
6) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査
7) 24時間密封パッチテスト：治験薬貼付予定部位の皮膚観察、皮膚反応
8) 48時間密封パッチテスト：治験薬貼付予定部位の皮膚観察、皮膚反応
9) 有害事象調査

評価基準：
(1) 皮膚安全性
1) 24時間密封パッチテスト：皮膚反応（総合判定）、皮膚刺激指数（Stimulation index、以下、SI）

2) 48時間密封パッチテスト：皮膚反応（総合判定）、SI

(2) 安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

解析方法：

(1) 皮膚安全性

皮膚安全性解析対象集団を対象として、以下を解析した。

1) 24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテスト

a) 皮膚反応について、判定時点（中止時を除く）、治験薬及び空チャンバー別に、カテゴリごと及びその合計の例数を求めた。

b) 皮膚反応（総合判定、表 2.7.6.1-1）について、治験薬及び空チャンバー別に、カテゴリごと及びその合計の例数を求めた。なお、24時間判定、48時間判定又は72時間判定の皮膚反応のうち、最も強いものを皮膚反応（総合判定）とした。

c) SI（図 2.7.6.1-1）について、治験薬及び空チャンバー別に算出し、表 2.7.6.1-2に従い評価した。

表 2.7.6.1-1 本邦パッチテスト研究班による判定基準とその評点

判定	皮膚反応	評点
−	反応なし	0
±	軽い紅斑	0.5
+	紅斑	1.0
++	紅斑+浮腫	2.0
+++	紅斑+浮腫+丘疹、小水疱	3.0
++++	大水疱	4.0

5.3.3.1-1 表 9-4から引用

図 2.7.6.1-1 SIの算出式

$$SI = \frac{\text{皮膚反応（総合判定）の評点の和}}{\text{被験者総数*}} \times 100$$

*：皮膚反応の判定を行った被験者

5.3.3.1-1 式 9-1から引用

表 2.7.6.1-2 SIの評価

評価	SI
安全品	SI < 15
許容品	15 ≤ SI < 30
要改良品	30 ≤ SI < 60
危険品	60 ≤ SI

5.3.3.1-1 表9-5から引用

(2) 安全性

安全性解析対象集団を対象として、以下を集計した。

1) 有害事象

治験依頼者は、治験責任（分担）医師が有害事象の報告に用いた用語を「Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition Ver. 21.1」の器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）に読み替えた。

有害事象の発現状況は一覧表で確認し、集計は行わなかった。

2) 臨床検査値

a) 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査について、臨床検査項目、採取時期（第1日（入院時）、最終評価時）ごとに要約統計量を求めた。

b) 個々の被験者の変化

血液学的検査及び血液生化学的検査について、臨床検査項目ごとに、第1日（入院時）と最終評価時の前後プロットを作成した。

3) バイタルサイン

a) 治験期間を通してのバイタルサイン

バイタルサインの項目、調査時期（第1日（入院時）、最終評価時）ごとに要約統計量を求めた。

b) 個々の被験者の変化

バイタルサインの項目ごとに、第1日（入院時）と最終評価時の前後プロットを作成した。

表 2.7.6.1-3 スケジュール

実施時期 / 項目	事前[a)]	第1日	第2日	第3日	第4日	中止時
	来院	入院	入院	入院	退院	
同意取得	○					
被験者背景	○	○				
医師診察	○	○	○	○	○	○
写真撮影		○	○	○	○	○
身長[b)]・体重	○	○				
バイタルサイン	○	○			○	○
心電図	○					
臨床検査	○	○			○[c)]	○[c)d)]
被験者登録		登録				
24時間密封パッチテスト						
皮膚観察		○	○	○	○	○
治験薬貼付		←――→				
48時間密封パッチテスト						
皮膚観察		○		○	○	○
治験薬貼付		←―――→				
有害事象調査		―――	―――	―――	―――→	○

a)：事前検査実施前に文書で同意を取得した。入院日の30日前～2日前に実施した。

b) : 事前検査のみ実施した。
c) : 治験責任（分担）医師は、被験者の退院前に結果を確認した。
d) : 治験薬貼付後に中止した場合に実施した。
5.3.3.1-1 表 9-2 から引用

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 被験者の内訳

治験参加に同意した被験者のうち、30例が治験に組み入れられ、チャンバーが貼付された。全例が治験を完了した。

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱はみられなかった。

(3) 解析したデータセット

治験に組み入れられた30例全例が、皮膚安全性解析対象集団の対象となった。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

皮膚安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4に示した。

年齢の平均（標準偏差、以下、SD）は22.1（2.4）歳、身長の平均（SD）は170.26（5.33）cm、体重の平均（SD）は60.92（4.94）kg、BMIの平均（SD）は21.00（1.20）kg/m^{2}であった。

表 2.7.6.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（皮膚安全性解析対象集団）

		(N=30)
年齢	例数	30
(歳)	平均	22.1
	標準偏差	2.4
	最小値	20
	中央値	22.0
	最大値	30
身長	例数	30
(cm)	平均	170.26
	標準偏差	5.33
	最小値	162.4
	中央値	169.50
	最大値	183.9
体重	例数	30
(kg)	平均	60.92
	標準偏差	4.94
	最小値	51.6
	中央値	60.30
	最大値	71.4

		(N=30)
BMI (kg/m^2)	例数	30
	平均	21.00
	標準偏差	1.20
	最小値	18.7
	中央値	21.15
	最大値	23.4

5.3.3.1-1 表 11-1 から引用

2.7.6.1.2.3 皮膚安全性

(1) 24時間密封パッチテストの解析

1) 皮膚反応及び皮膚刺激指数

治験薬及び空チャンバーの皮膚反応（24時間判定、48時間判定、72時間判定）を表2.7.6.1-5に、皮膚反応（総合判定）及びSIを表 2.7.6.1-6に示した。また、被験者ごとの皮膚反応（24時間密封パッチテスト）の一覧表を5.3.3.1-1 表16.2.6.1に添付した。

10%M121101の皮膚反応（総合判定）は、「+」が3例、「±」が13例であり、SIが31.7で要改良品であった。20%M121101の皮膚反応（総合判定）は、「+」が7例、「±」が13例であり、SIが45.0で要改良品であった。30%M121101の皮膚反応（総合判定）は、「+」が4例、「±」が14例であり、SIが36.7で要改良品であった。24時間判定又は48時間判定にて9例の被験者が「+」と判定されたが、その24時間後（48時間判定又は72時間判定）には全例が「±」と判定された。また、72時間判定又は追跡調査にて、全例が「–」と判定された。

プラセボ及び空チャンバーの皮膚反応（総合判定）はいずれも全例が「–」と判定され、SIは0で安全品であった。

表 2.7.6.1-5 皮膚反応（24時間密封パッチテスト、皮膚安全性解析対象集団）

		皮膚反応 [a] (N=30) 例数						
判定時点	治験薬／空チャンバー	-	±	+	++	+++	++++	計
24時間判定	10%	14	14	2	0	0	0	30
	20%	10	14	6	0	0	0	30
	30%	12	15	3	0	0	0	30
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30
	空チャンバー	30	0	0	0	0	0	30
48時間判定	10%	19	10	1	0	0	0	30
	20%	15	14	1	0	0	0	30
	30%	15	14	1	0	0	0	30
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30
	空チャンバー	30	0	0	0	0	0	30
72時間判定	10%	26	4	0	0	0	0	30
	20%	21	9	0	0	0	0	30
	30%	21	9	0	0	0	0	30
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30
	空チャンバー	30	0	0	0	0	0	30

[a] -:反応なし，± ：軽い紅斑, + ：紅斑, ++ ：紅斑+浮腫, +++ ：紅斑+浮腫+丘疹、小水疱, ++++ ：大水疱

5.3.3.1-1 表 11-2 から引用

表 2.7.6.1-6 皮膚反応（総合判定）及び皮膚刺激指数
（24時間密封パッチテスト、皮膚安全性解析対象集団）

	皮膚反応(総合判定) [a] (N=30) 例数								
治験薬／空チャンバー	-	±	+	++	+++	++++	計	皮膚刺激指数 (SI) [b]	評価 [c]
10%	14	13	3	0	0	0	30	31.7	要改良品
20%	10	13	7	0	0	0	30	45.0	要改良品
30%	12	14	4	0	0	0	30	36.7	要改良品
プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
空チャンバー	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品

[a] 皮膚反応(総合判定)：24時間判定、48時間判定又は72時間判定のうち、最も強いもの
-:反応なし, ±：軽い紅斑, +：紅斑, ++：紅斑+浮腫, +++：紅斑+浮腫+丘疹、小水疱, ++++：大水疱
[b] 皮膚刺激指数(SI)：皮膚反応(総合判定)の評点の和／皮膚反応を判定した被験者総数× 100
[c] 評価：SI<15(安全品)、15≦SI<30(許容品)、30≦SI<60(要改良品)、60≦SI(危険品)
5.3.3.1-1 表 11-3 から引用

(2) 48時間密封パッチテストの解析

1) 皮膚反応及び皮膚刺激指数

治験薬及び空チャンバーの皮膚反応（48時間判定、72時間判定）を表 2.7.6.1-7に、皮膚反応（総合判定）及びSIを表 2.7.6.1-8に示した。また、被験者ごとの皮膚反応（48時間密封パッチテスト）の一覧表を5.3.3.1-1 表16.2.6.2に添付した。

10%M121101の皮膚反応（総合判定）は、「+」が0例、「±」が17例であり、SIが28.3で許容品であった。20%M121101の皮膚反応（総合判定）は、「+」が1例、「±」が19例であり、SIが35.0で要改良品であった。30%M121101の皮膚反応（総合判定）は、「+」が1例、「±」が21例であり、SIが38.3で要改良品であった。48時間判定にて1例が「+」と判定されたが、その24時間後（72時間判定）では「±」、追跡調査では「–」と判定された。

プラセボの皮膚反応（総合判定）は、全例が「–」と判定され、SIは0で安全品であった。空チャンバーの皮膚反応（総合判定）は、「+」が0例、「±」が1例であり、SIは1.7で安全品であった。

表 2.7.6.1-7 皮膚反応（48時間密封パッチテスト、皮膚安全性解析対象集団）

		皮膚反応 [a] (N=30) 例数						
判定時点	治験薬／空チャンバー	-	±	+	++	+++	++++	計
48時間判定	10%	20	10	0	0	0	0	30
	20%	17	12	1	0	0	0	30
	30%	11	18	1	0	0	0	30
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30
	空チャンバー	29	1	0	0	0	0	30
72時間判定	10%	15	15	0	0	0	0	30
	20%	11	19	0	0	0	0	30
	30%	10	20	0	0	0	0	30
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30
	空チャンバー	30	0	0	0	0	0	30

[a] -:反応なし, ±：軽い紅斑, +：紅斑, ++：紅斑+浮腫, +++：紅斑+浮腫+丘疹、小水疱, ++++：大水疱
5.3.3.1-1 表 11-4 から引用

表 2.7.6.1-8 皮膚反応（総合判定）及び皮膚刺激指数
（48時間密封パッチテスト、皮膚安全性解析対象集団）

	皮膚反応(総合判定) [a] (N=30) 例数								
治験薬／空チャンバー	-	±	+	++	+++	++++	計	皮膚刺激指数 (SI) [b]	評価 [c]
10%	13	17	0	0	0	0	30	28.3	許容品
20%	10	19	1	0	0	0	30	35.0	要改良品
30%	8	21	1	0	0	0	30	38.3	要改良品
プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
空チャンバー	29	1	0	0	0	0	30	1.7	安全品

[a] 皮膚反応(総合判定)：48時間判定又は72時間判定のうち、いずれか強いもの
-:反応なし, ±：軽い紅斑, +：紅斑, ++：紅斑+浮腫, +++：紅斑+浮腫+丘疹、小水疱, ++++：大水疱
[b] 皮膚刺激指数(SI)：皮膚反応(総合判定)の評点の和／皮膚反応を判定した被験者総数× 100
[c] 評価：SI<15(安全品)、15≦SI<30(許容品)、30≦SI<60(要改良品)、60≦SI(危険品)
5.3.3.1-1 表 11-5 から引用

2.7.6.1.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

治験に組み入れられた全30例の被験者に治験薬が貼付された。これら30例を安全性解析対象集団とし、安全性を評価した。

治験実施計画書の規定通り、各治験薬を25 μL（24時間密封パッチテスト用、48時間密封パッチテスト用、各25 μL）を貼付した。24時間密封パッチテストでは、24時間密封貼付した後除去した。48時間密封パッチテストでは、48時間密封貼付した後除去した。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の発現状況は一覧表で確認し、集計は行わなかった（5.3.3.1-1 表16.2.7.1）。

有害事象の発現は、16.7%（5/30例）であった。その内訳は、皮膚炎が13.3%（4/30例）、白血球数減少が3.3%（1/30例）であった。皮膚炎はいずれの被験者もチャンバー貼付部位を含まない局所に発現したため、治験薬とは関連なしと判断された。重症度は軽度であり、無処置で回復した。白血球数減少は、治験薬と関連ありと判断されたが、重症度は軽度であり、無処置で回復した。

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験では、比較的よくみられる有害事象は集計しなかった。

3) 有害事象の分析

本治験では、有害事象の分析は実施しなかった。

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡又はその他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象はみられなかった。

1) 死亡

死亡はみられなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はみられなかった。

3) 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止、減量に至った有害事象を重要な有害事象と定義した。

本治験では、他の重要な有害事象はみられなかった。

(4) 臨床検査値の評価

有害事象として報告された白血球数減少を除き、臨床的に意義のある臨床検査値の推移もみられなかった。

2.7.6.1.2.5 結論

24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテストより、10%M121101、20%M121101及び30%M121101は、皮膚への刺激性が認められ、許容品又は要改良品と判断された。以上より、本剤は皮膚安全性に留意して開発する必要があると考えられた。

本剤は爪に塗布することを想定しているが、臨床使用時には、爪周囲の皮膚をマスキング材等で保護するなど、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ことが重要である。

2.7.6.2 M121101の巻き爪に対する第I / II相臨床試験／M121101-02（添付資料5.3.5.1-1）

2.7.6.2.1 治験方法の概要

治験標題：M121101の巻き爪に対する第I / II相臨床試験

治験責任医師：[redacted]

治験実施施設：[redacted]

治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　（最初の被験者の同意取得日）
～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第I / II相

目的：本試験では「用量設定試験」及び「臨床薬理試験」をそれぞれ以下の目的で実施した。

(1) 用量設定試験（有効性・安全性評価グループ）
　巻き爪患者を対象に、第1趾に爪矯正具（巻き爪マイスター™）を7日間装着下で10%、20%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、プラセボを対照とした評価者盲検ランダム化並行群間比較試験にて検討し、臨床推奨濃度の設定及び有効性評価項目の検討を行った。

(2) 臨床薬理試験（薬物動態評価グループ）
　巻き爪患者を対象に、第1趾に爪矯正具（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アセチルシステイン（以下、AC）濃度から全身への移行性を確認した。また、爪矯正具を2日間装着した際の有効性を探索的に確認した。

治験のデザイン：

(1) 用量設定試験（有効性・安全性評価グループ）
　プラセボ対照、評価者盲検、ランダム化、群間比較、用量設定、単施設

(2) 臨床薬理試験（薬物動態評価グループ）
　非盲検、臨床薬理、単施設

対象：以下の条件を満たす巻き爪患者

(1) 有効性・安全性評価グループ
　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

(2) 薬物動態評価グループ
　左右の第1趾が巻き爪
　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

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 有効性・安全性評価グループ
　1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
　2) 左右いずれかの第1趾の巻き爪（以下、「評価対象の巻き爪」とする）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した。

(2) 薬物動態評価グループ
　1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者

2) 左右の第1趾が爪矯正具の治療対象となる巻き爪と治験責任（分担）医師が判断した患者
3) 評価対象の巻き爪の「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した。

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 有効性・安全性評価グループ

1) 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
2) 爪矯正具装着爪の形状が爪矯正具の装着に適さないと治験責任（分担）医師が判断した患者
3) 爪矯正具装着爪の爪甲の厚さが1 mm未満の患者
4) 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
5) 治験薬塗布前7日以内に鎮痛薬を使用した患者
6) 治験薬塗布前14日以内に爪矯正具装着爪及びその周囲の皮膚に対する角化症治療薬を使用した患者
7) 爪矯正具装着爪が脆弱化（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
8) 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（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）
9) 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

   *：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」（以下、CTCAE v5.0-JCOG）を参考に判断する。

10) 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）
11) 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
12) 薬物依存又はアルコール依存の既往・合併のある患者
13) 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
14) 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
15) 本試験に参加したことがある患者
16) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断する患者

(2) 薬物動態評価グループ

1) 足の爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者
2) 爪矯正具装着爪の形状が爪矯正具の装着に適さないと治験責任（分担）医師が判断した患者
3) 爪矯正具装着爪の爪甲の厚さが1 mm未満の患者
4) 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
5) 治験薬塗布前14日以内に以下の薬剤を使用した患者
   a) ACを含む医薬品

b) 評価対象の巻き爪及びその周囲の皮膚に対する角化症治療薬

6) 治験薬塗布前2日以内にACを含むサプリメントを使用した患者
7) 爪矯正具装着爪が脆弱化（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
8) 足の爪周囲の皮膚に安全性評価に影響を及ぼすと治験責任（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）
9) 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

*：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及びCTCAE v5.0-JCOGを参考に判断する。

10) 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）
11) 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
12) 薬物依存又はアルコール依存の既往・合併のある患者
13) 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
14) 治験薬塗布前120日以内に輸血、輸液を要した手術既往のある患者
15) 治験薬塗布前30日以内に200 mL以上の採血をした患者
16) 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
17) 本試験に参加したことがある患者
18) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断する患者

目標症例数：

(1) 有効性・安全性評価グループ：60例（1群15例）（解析時：70例）

本試験では、用量反応性の確認と第III相臨床試験における主要評価項目の選定、適切な解析手法の検討、及び必要症例数設計のための情報を得る目的で1群15例と設定した。

爪矯正具を装着中の巻き爪の急激な悪化は想定しにくく、物理化学的なM121101の爪軟化作用によりプラスの方向に矯正効果が発揮されると考えられるため、1群15例でプラセボとの差を含めた用量反応を評価できると考えた。

(2) 薬物動態評価グループ：8例（解析時：8例）

薬物動態を検討する場合に必要な症例数6～10例を参考に、8例に設定した。

治験薬：10%M121101（製造番号：[redacted]）、20%M121101（製造番号：[redacted]）、30%M121101（製造番号：[redacted]）、プラセボ（製造番号：[redacted]）

投与方法：

(1) 有効性・安全性評価グループ

visit1（登録日）に左右いずれかの巻き爪の第1趾に爪矯正具を装着後、当該爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布した。治験薬は24時間後に除去し、爪矯正具はvisit3（第8日）に取り外した。

(2) 薬物動態評価グループ

visit1（登録日）に左右第1趾の巻き爪に爪矯正具を装着後、治験薬約0.5 gを塗布し、左右第2～5趾の爪甲全体には各爪甲の大きさに応じた十分量の治験薬を塗布した。治験薬は24時間後に除去し、爪矯正具はvisit3（第3日）に取り外した。

前治療：

(1) 有効性・安全性評価グループ

除外基準4)、5)、6)及び14)により、前治療を制限した。

(2) 薬物動態評価グループ

除外基準4)、5)、6)、14)、15)及び16)により、前治療を制限した。

併用療法：

(1) 有効性・安全性評価グループ

1) 併用禁止薬剤

- 評価対象の巻き爪に対して

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：すべての医薬品、医薬部外品、化粧品

- 評価対象の巻き爪周囲の皮膚に対して

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：角化症治療薬

visit1（登録後）からvisit2（治験薬除去時）*まで：すべての医薬品、医薬部外品、化粧品

*：visit2（治験薬除去時）までに中止した場合、中止来院日の診察時まで

- その他

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：鎮痛薬

2) 併用禁止療法

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：評価対象の巻き爪に対するすべての併用療法（爪の切除を含む）

(2) 薬物動態評価グループ

1) 併用禁止薬剤

- 評価対象の巻き爪に対して

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：すべての医薬品、医薬部外品、化粧品

- 評価対象の巻き爪周囲の皮膚に対して

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：角化症治療薬

- 全趾の爪及びその周囲の皮膚に対して

visit1（登録後）からvisit2（治験薬除去時）まで：すべての医薬品、医薬部外品、化粧品

- その他

visit1（登録後）からvisit3の採血時まで：ACを含む医薬品、サプリメント

2) 併用禁止療法

visit1（登録後）からvisit4又は中止来院日の診察時まで：全趾の爪に対するすべての併用療法（爪の切除を含む）

調査・観察項目：表 2.7.6.2-1及び表 2.7.6.2-2のスケジュールに従い、調査・観察した。

(1) 被験者背景の調査
(2) 併用薬剤・併用療法の調査
(3) 病変部位の観察
(4) 被験者アンケート（有効性・安全性評価グループのみ対象、表 2.7.6.2-3）
(5) 臨床検査
(6) 妊娠検査
(7) 薬物動態（薬物動態評価グループのみ対象）
(8) 病変部位の写真撮影
(9) 治験薬塗布状況及び被覆材使用状況の調査
(10) 爪矯正具の使用状況調査
(11) 有害事象の調査
(12) 爪矯正具の不具合の調査

評価基準：

(1) 有効性
  1) 両グループ対象：
    a) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率（図 2.7.6.2-1）
    b) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量
    c) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化率
    d) visit2、3、4又は中止来院日の近位爪幅狭小化率（図 2.7.6.2-1）
  2) 有効性・安全性評価グループのみ対象
    a) visit2、3、4又は中止来院日の形態学的な改善度評価（表 2.7.6.2-4）
    b) visit2、3、4又は中止来院日の形態学的な整復評価（表 2.7.6.2-5）
(2) その他の探索的評価
    被験者アンケート
(3) 安全性
  1) 有害事象
    a) 自覚症状及び他覚所見
    b) 臨床検査値異常変動
  2) 臨床検査値

解析方法：

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

Full analysis set（以下、FAS）と薬物動態解析対象集団を対象として、投与群別及び全体別に、人口統計学的及び他の基準値の特性ごとに、例数、割合、もしくは要約統計量を求めた。

(2) 有効性

FASを対象に解析した。本治験は検証的試験ではないことと、各投与群の目標症例数が15例と少数であることから、治験実施計画書に適合した対象集団による解析はしなかった。

1) 爪幅狭小化率の主要な解析

各Visitの観測値を応答変数とし、被験者を繰り返し単位とした、mixed-effects models for repeated measures（以下、MMRM）による解析を行い、投与群、Visitごとの最小二乗平均、

標準誤差及び両側95%信頼区間を算出した。また、プラセボ投与群との検定を行い、群間差の最小二乗平均、標準誤差、及び両側95%信頼区間を算出した。被験者内の分散共分散行列には無構造（UN）を指定し、検定の際にKenward-Rogerの近似法を用い、多重性は調整しなかった。

a) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率

visit1、2、3、4の観測値を応答変数とし、投与群間のvisit1の真値は投与群間で等しいとする制約下で、投与群とvisitの交互作用を固定効果とした。対比を用いて、プラセボ投与群との検定を行い、群間差の最小二乗平均、標準誤差、及び両側95%信頼区間を算出した。

b) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量

a)と同じ方法を用い、対比によって、投与群、Visitごとの最小二乗平均、標準誤差及び両側95%信頼区間を算出した。

c) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化率

visit2、3、4の遠位爪幅狭小化率の変化率を応答変数、visitと投与群の交互作用を固定効果、visit1の遠位爪幅狭小化率を共変量とし、対比を用いて、プラセボ投与群との検定を行い、群間差の最小二乗平均、標準誤差、及び両側95%信頼区間を算出した。

d) visit2、3、4又は中止来院日の近位爪幅狭小化率

a)と同様の解析を行った。

2) 爪幅狭小化率の用量反応の解析

Visit3における遠位爪幅狭小化率、遠位爪幅狭小化率の変化量及び遠位爪幅狭小化率の変化率に対し、投与群を固定効果とした一元配置分散分析を行い、対比の平方和と、投与群間平方和に占める割合を算出した。用いる対比は、以下の他に、キーオープン後に探索的に検討した。

単調増加型： -1.5 -0.5 0.5 1.5
中用量飽和型：-5 -1 3 3
低用量飽和型：-3 1 1 1

3) visit2、3、4又は中止来院日の形態学的な改善度評価

投与群別に各評価の例数と割合を算出し、プラセボ群との間で2標本Wilcoxon検定を行った。

4) visit2、3、4又は中止来院日の形態学的な整復評価

投与群別に各評価の例数と割合を算出し、プラセボ群との間で2標本Wilcoxon検定を行った。

5) 遠位爪幅狭小化率と形態学的な改善度評価

投与群を併合し、visitごと（visit2、3、4）に、形態学的な改善度評価別の遠位爪幅狭小化率の変化量、遠位狭小化率の変化率の要約統計量を算出した。

6) 遠位爪幅狭小化率と形態学的な整復評価

投与群を併合し、visitごと（visit2、3、4）に、形態学的な整復評価別の遠位爪幅狭小化率の要約統計量を算出した。

7) その他の探索的評価項目

a) 被験者アンケート

投与群別に各評価日（Visit3、4、中止来院日）の各項目について、各評価の例数と

割合を算出し、プラセボ群との間で2標本Wilcoxon検定、若しくはピアソンのカイ二乗検定を行った。

(3) 安全性

1) 有害事象

治験責任（分担）医師が報告した有害事象名を「Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（以下、MedDRA/J）Ver. 22.0」を用いて器官別大分類（System Organ Class、以下、SOC）及び基本語（Preferred Term、以下、PT）に読み替えた。

a) 有害事象の表示

治験薬投与後に認められた有害事象について、以下の集計を行った。また、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた有害事象、爪矯正具との因果関係が「関連あり」とされた有害事象についても同様に集計した。

i) 投与群別に、安全性解析対象集団の例数、有害事象発現、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤な有害事象、重要な有害事象の例数、割合、件数を求めた。

ii) MedDRA/Jを用いて、投与群別に、SOC、PTごとの有害事象発現例数及び発現割合を求めた。また、重症度別に同様に集計した。

2) 臨床検査値

a) 治験期間を通しての臨床検査値

各臨床検査項目、投与群、visitごとに要約統計量を求めた。

b) 治療期間の個々の被験者の変化

各臨床検査項目、投与群ごとに、前後プロットを作成した。

表 2.7.6.2-1 スケジュール（有効性・安全性評価グループ）

期間	治療期間						フォローアップ期間	-
Visit名称	Visit1 第1日		Visit2 第2日			Visit3 第8日	Visit4 第15日	中止来院日
基準日	1		2			8	15	中止判断日
基準時間	塗布前	塗布 0 hr	除去前	除去 24 hr	除去後	―	―	―
許容範囲	―		―	±3 hr	―	±1 day	±1 day	+3 day
同意取得	●[a]							
被験者背景の調査	●[b]							
医師診察	●				●	●	●	●
妊娠検査（尿）	●[c]							
被験者登録／ランダム化	●							
臨床検査	●		●					●[f]
病変部位の観察	●				●	●	●	●
病変部位の写真撮影	●[d]				●	●[e]	●	●[g]
爪矯正具装着	←	―	―	―	―	→		
治験薬の塗布		←	―	→				
被験者アンケート	●[d]					●[e]	●	●[g]
併用薬剤･併用療法の調査	←	―	―	―	―	―	→	●
有害事象の調査	←	―	―	―	―	―	→	●
爪矯正具の不具合調査	←	―	―	―	―	→		●[h]

a：治験のための調査・観察項目を実施する前に行った。同意取得日と第1日visit1は別日でも可としたが、同意取得日から第1日visit1まで30日を超えた場合は、文書による同意を再度取得した

b：登録前に実施した

c：女性を対象に実施し、陰性であることを確認してから登録した。ただし、妊娠が確実に不可能と判断された女性（医学的理由を伴わずに12カ月以上無月経の女性（閉経）、子宮を全摘出した女性等）を除いた

d：爪矯正具装着前に実施した

e：爪矯正具取り外し後に実施した

f：治験薬塗布前又はvisit2の採血実施以降に中止した場合は不要

g：爪矯正具装着前に中止した場合は不要

h：爪矯正具装着前又は取り外し後に中止した場合は不要

5.3.5.1-1表9-3から引用

表 2.7.6.2-2 スケジュール（薬物動態評価グループ）

期間	治療期間							フォローアップ期間	-
入院又は通院	入院						通院	通院	-
Visit名称	visit1 第1日			visit2 第2日			visit3 第3日	visit4 第8日	中止来院日[a]
基準日	1			2			3	8	中止判断日
基準時間	塗布前	塗布 0 hr	6 hr	除去前	除去 24 hr	除去後	48 hr	―	―
許容範囲	―			―	±30 min	―	±3 hr	±1 day	+3 day
同意取得	●[b]								
被験者背景の調査	●[c]								
医師診察	●					●	●	●	●
妊娠検査（尿）	●[d]								
被験者登録	●								
臨床検査	●			●					●[h]
採血（薬物動態）	●		●[f]	●[f]			●		●[i]
病変部位の観察	●					●	●	●	●
病変部位の写真撮影	●[e]					●	●[g]	●	●[j]
爪矯正具装着	←―	―	―	―	―	―	―→		
治験薬の塗布		←―	―	―	―→				
併用薬剤・併用療法の調査	←―	―	―	―	―	―	―	―→	●
有害事象の調査	←―	―	―	―	―	―	―	―→	●
爪矯正具の不具合調査	←―	―	―	―	―	―	―→		●[k]

a : visit3の採血実施前に爪矯正具が外れた場合、当該採血の実施までは治験を継続し、visit3に当たる日に中止来院日の規定事項を実施した

b : 治験のための調査・観察項目を実施する前に行った。同意取得日とvisit1は別日でも可とするが、同意取得日からvisit1まで30日を超えた場合は、文書による同意を再度取得した

c : 登録前に実施した

d : 女性を対象に実施し、陰性であることを確認してから登録した。ただし、妊娠が確実に不可能と判断された女性（医学的理由を伴わずに12カ月以上無月経の女性（閉経）、子宮を全摘出した女性等）を除いた。

e : 爪矯正具装着前に実施した

f : 薬物動態測定のための採血の許容時間は、6時間後及び24時間後は±10分とした

g : 爪矯正具取り外し後に実施した

h : 治験薬塗布前又はvisit2の採血実施以降に中止した場合は不要

i : visit3の採血実施以降に中止した場合は不要

j : 爪矯正具装着前に中止した場合は不要

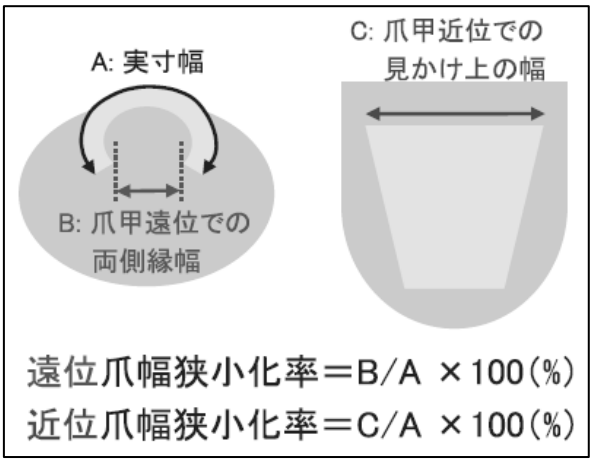
k : 爪矯正具装着前又は取り外し後に中止した場合は不要

5.3.5.1-1表9-4から引用

表 2.7.6.2-3 被験者アンケート

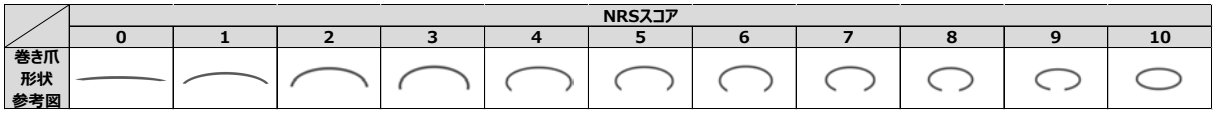
a) 巻き爪の治療を受けるきっかけ
b) 爪の形状への満足度
c) 巻き爪に伴う痛み
d) 外出への影響
e) 不安感や憂鬱さ
f) 巻き爪に対する過去の治療
g) 本試験の治療効果に対する満足度

図 2.7.6.2-1 爪幅狭小化率の計算方法



5.3.5.1-1図9.4から引用

図 2.7.6.2-2 Numerical Rating Scaleを用いた写真による第三者評価



5.3.5.1-1図9-5から引用

表 2.7.6.2-4 改善度評価の定義

不変	明らかな改善無し
改善	Visit1（第1日目）と比べ爪甲遠位両側縁の彎曲は改善している
著明改善	Visit1（第1日目）と比べ爪甲遠位両側縁の彎曲は著明改善している

5.3.5.1-1表9-9から改変

表 2.7.6.2-5 整復評価の基準

爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」は認められず、整復している
爪甲遠位両側縁に「過度の彎曲」が少し認められ、整復していない。 矯正治療は行っても行わなくてもよい。
爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」が認められ、矯正治療を行った方がよい

5.3.5.1-1表9-10から引用

2.7.6.2.2 結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 患者の内訳

被験者の内訳は以下のとおりであった。また、中止理由の内訳を表 2.7.6.2-6に添付した。

1) 有効性・安全性評価グループ

治験の参加に同意した患者のうち、70例がランダム化され、全例に治験薬が投与された。試験を完了した被験者は58例で、10%M121101群で13例、20%M121101群で17例、30%M121101群で14例、プラセボ群で14例であった。治験を中止した12例の内訳は、10%M121101群で5例、20%M121101群で1例、30%M121101群で3例、プラセボ群で3例であった。中止理由は、装着した爪矯正具が外れたことによる中止が9例と最も多く、有害事象又は不具合による中止が2例、被験者の不来院による中止が1例であった。

2) 薬物動態評価グループ

治験の参加に同意した患者のうち、8例が登録され、全例に治験薬が投与された。治験薬の投与を完了した被験者は7例であり、装着した爪矯正具が外れたことにより、1例が治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.2-6 中止理由の内訳（登録例）

	10% (N=18) 例数(%)	20% (N=18) 例数(%)	30% (N=17) 例数(%)	30%[*] (N=8) 例数(%)	プラセボ (N=17) 例数(%)	Total (N=78) 例数(%)
試験完了	13 (72.2)	17 (94.4)	14 (82.4)	7 (87.5)	14 (82.4)	65 (83.3)
試験中止	5 (27.8)	1 (5.6)	3 (17.6)	1 (12.5)	3 (17.6)	13 (16.7)
治験の継続が困難と思われる有害事象又は不具合が発生したと治験責任（分担）医師が判断した	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	2 (2.6)
選択基準を満たさない、又は除外基準に抵触することが判明した	0	0	0	0	0	0
被験者の妊娠が判明した	0	0	0	0	0	0
装着した爪矯正具が外れた	4 (22.2)	1 (5.6)	2 (11.8)	1 (12.5)	2 (11.8)	10 (12.8)
被験者から治験中止の申し出があった	0	0	0	0	0	0
被験者の不来院により治験の継続が不可能となった	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (1.3)
被験者が死亡した	0	0	0	0	0	0
重大な逸脱により治験依頼者が中止を判断した	0	0	0	0	0	0
治験依頼者が治験を中止した	0	0	0	0	0	0
その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した	0	0	0	0	0	0

[*]薬物動態評価グループ

5.3.5.1-1表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6.2-7に示した。また、逸脱の詳細

は、5.3.5.1-1 表 16.2.2に示した。

1) 有効性・安全性評価グループ

ランダム化された70例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は13例認められた。このうち、「治療方法や用量が不適切であった症例」が12例であり、逸脱理由は爪矯正具の装着時間の違反又は治験薬の塗布時間の違反であった。また、「併用禁止薬を使用したあるいは併用禁止療法を受けた症例」が1例で認められ、これはフォローアップ期間中に爪を切除したことによる逸脱であった。

2) 薬物動態評価グループ

登録された8例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱は、「治療方法や用量が不適切であった症例」が1例認められ、逸脱理由は爪矯正具の装着時間の違反であった。

表 2.7.6.2-7 重要な逸脱の有無と内訳（登録例）

	10% (N=18) 例数 (%)([a])	20% (N=18) 例数 (%)([a])	30% (N=17) 例数(%)([a])	30%[*] (N=8) 例数(%)([a])	プラセボ (N=17) 例数(%)([a])	Total (N=78) 例数(%)([a])
Overall	5 (27.8) 5	1 (5.6) 1	2 (11.8) 2	1 (12.5) 1	5 (29.4) 5	14 (17.9) 14
a	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
b	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
c	5 (27.8) 5	1 (5.6) 1	2 (11.8) 2	1 (12.5) 1	4 (23.5) 4	13 (16.7) 13
d	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1	1 (1.3) 1
e	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

a：組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず，治験に組み入れられた症例
b：治験期間中に中止基準に該当するようになったが，中止されなかった症例
c：治療方法や用量が不適切であった症例
d：併用禁止薬を使用したあるいは併用禁止療法を受けた症例
e：その他
[a] 発現件数
[*]薬物動態評価グループ
5.3.5.1-1表10-2から引用

(3) 有効性・安全性評価グループ

ランダム化された全例（70例）がFASに組み入れられた（5.3.5.1-1 表 14.1.3.1）。

(4) 薬物動態評価グループ

登録された症例は、8例の全例が薬物動態解析対象集団に組み入れられ、要約統計量の算出のみに用いられた（5.3.5.1-1 表 14.1.3.3）。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS及び薬物動態解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-8に示した。

性別は、FASでは女性が58.8%～88.9%と多く、薬物動態解析対象集団では全例が女性であった。各群の被験者の平均年齢は47.6歳～55.3歳、年齢範囲は21歳から70歳であり、年齢の分布は群間で偏りはなかった。

陥入爪の既往歴はいずれの群も「なし」が70%以上と多かった。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38.39%、68.92%であり、群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-8 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS及び薬物動態解析対象集団）

		10% (N=18) 例数(%)	20% (N=18) 例数(%)	30% (N=17) 例数(%)	30%[*] (N=8) 例数(%)	プラセボ (N=17) 例数(%)	Total (N=78) 例数(%)
性別	男性	2 (11.1)	6 (33.3)	7 (41.2)	0	2 (11.8)	17 (21.8)
	女性	16 (88.9)	12 (66.7)	10 (58.8)	8 (100.0)	15 (88.2)	61 (78.2)
年齢	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	49.3	49.3	47.6	55.3	50.5	49.8
	標準偏差	7.65	13.27	9.27	10.53	12.47	10.79
	最小値	30	21	30	37	28	21
	中央値	49.5	52.5	49.0	53.5	51.0	51.0
	最大値	63	68	61	70	66	70
	< 65	18 (100.0)	17 (94.4)	17 (100.0)	6 (75.0)	16 (94.1)	74 (94.9)
	65 -	0	1 (5.6)	0	2 (25.0)	1 (5.9)	4 (5.1)
身長(cm)	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	159.32	161.25	164.70	154.41	159.46	160.46
	標準偏差	5.90	6.49	9.20	7.79	5.65	7.43
	最小値	152.1	152.9	142.0	143.6	145.8	142.0
	中央値	158.15	159.00	167.40	153.85	159.60	159.45
	最大値	170.4	174.4	177.6	165.7	171.6	177.6
体重(kg)	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	56.84	60.54	67.17	57.51	61.47	61.02
	標準偏差	15.01	13.05	15.10	17.74	21.10	16.42
	最小値	39.4	44.7	39.7	40.3	45.0	39.4
	中央値	51.45	57.00	67.10	52.40	56.40	56.65
	最大値	92.8	86.4	100.1	97.3	135.7	135.7
陥入爪の既往歴	あり	3 (16.7)	5 (27.8)	4 (23.5)	2 (25.0)	2 (11.8)	16 (20.5)
	なし	15 (83.3)	13 (72.2)	13 (76.5)	6 (75.0)	15 (88.2)	62 (79.5)
遠位爪幅狭小化率	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	39.75	38.89	38.62	32.72	38.87	38.39
	標準偏差	8.37	7.44	5.87	8.79	7.91	7.67
	最小値	20.5	20.4	27.1	20.0	23.9	20.0
	中央値	43.01	38.18	38.70	33.52	40.00	39.00
	最大値	49.5	49.5	46.8	45.0	50.0	50.0
近位爪幅狭小化率	例数	18	18	17	8	17	78
	平均	69.04	69.26	70.90	64.95	68.30	68.92
	標準偏差	4.17	5.42	5.29	3.99	4.33	4.91
	最小値	58.5	58.7	63.3	60.5	61.4	58.5
	中央値	69.01	69.24	70.95	64.13	68.50	69.22
	最大値	75.3	79.5	82.9	71.9	75.6	82.9

[*]薬物動態評価グループ
5.3.5.1-1表11-1から引用

2.7.6.2.2.3 有効性

(1) 有効性・安全性評価グループ及び薬物動態評価グループ共通の評価項目

FAS及び薬物動態解析対象集団を対象に評価した。

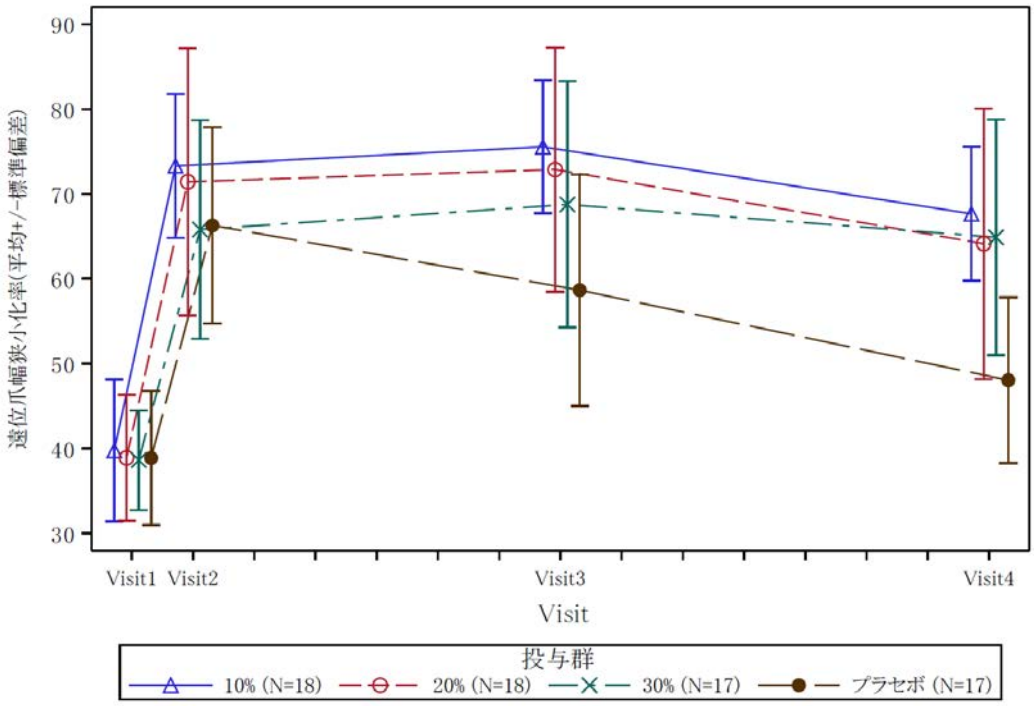
1) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率

有効性・安全性評価グループの遠位爪幅狭小率の経時推移を図 2.7.6.2-3に、visit2（治験薬除去後）、visit3（爪矯正具取り外し後）及びvisit4（爪矯正具取り外し後7日目）の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値を表 2.7.6.2-9に示した。M121101群及びプラセボ群の

遠位爪幅狭小化率の平均値は、治験薬投与前が38.62%～39.75%及び38.87%と同様の値であった。visit2の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、それぞれ65.96%～72.58%及び66.47%と改善され、M121101群とプラセボ群との間で有意な差はみられなかった。visit3のM121101群の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、68.88%～74.42%と改善は維持されたが、プラセボ群は58.80%と低下し、M121101群とプラセボ群の間で有意な差がみられた。visit4のM121101群の遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、63.45%～66.73%とわずかな低下であったが、プラセボ群は45.43%と大きく低下し、M121101群とプラセボ群の間で有意な差がみられた。

薬物動態評価グループの治験薬投与前の遠位爪幅狭小化率の平均値は、32.72%であり、30%M121101群（38.62%）に比べてわずかに低値であった。visit2の遠位爪幅狭小化率の平均値は、薬物動態評価グループで55.93%、30%M121101群で65.80%に改善された。爪矯正具の装着期間は薬物動態評価グループが2日間、有効性・安全性評価グループが7日間と異なるが、visit3の遠位爪幅狭小化率の平均値は、それぞれ57.10%及び68.76%とvisit2と同程度の値であった。visit4の遠位爪幅狭小化率の平均値は、それぞれ41.16%及び64.89%となり、薬物動態評価グループで大きく低下した（5.3.5.1-1 表 14.2.1.1.1）。

図 2.7.6.2-3 遠位爪幅狭小化率の経時推移（FAS）



平均 ± 標準偏差、欠測値は補完せず
5.3.5.1-1図11-1から引用

表 2.7.6.2-9 遠位爪幅狭小化率の主要な解析
（欠測値を補完しないMMRMによる解析）[a]（FAS）

投与群			95% CI		プラセボとの比較 [a]		95% CI		
Visit	最小二乗平均	標準誤差	下限	上限	最小二乗平均	標準誤差	下限	上限	p値
10% (N=18)									
Visit 2	72.58	2.48	67.65	77.51	6.11	3.32	-0.51	12.73	0.0700
Visit 3	74.42	2.75	68.95	79.88	15.61	3.75	8.13	23.10	<.0001
Visit 4	66.73	2.72	61.32	72.15	21.30	3.67	13.97	28.64	<.0001
20% (N=18)									
Visit 2	71.59	2.48	66.66	76.52	5.12	3.32	-1.50	11.74	0.1274
Visit 3	73.01	2.69	67.64	78.38	14.21	3.71	6.79	21.62	0.0003
Visit 4	65.30	2.62	60.07	70.53	19.87	3.60	12.67	27.07	<.0001
30% (N=17)									
Visit 2	65.96	2.61	60.77	71.16	-0.50	3.42	-7.32	6.32	0.8831
Visit 3	68.88	2.87	63.15	74.61	10.08	3.85	2.40	17.75	0.0109
Visit 4	63.45	2.79	57.88	69.01	18.02	3.73	10.57	25.47	<.0001
プラセボ (N=17)									
Visit 2	66.47	2.54	61.41	71.52	-	-	-	-	-
Visit 3	58.80	2.77	53.29	64.32	-	-	-	-	-
Visit 4	45.43	2.71	40.02	50.84	-	-	-	-	-

[a]遠位爪幅狭小化率を応答変数とし、被験者を繰り返し単位とした、mixed-effects models for repeated measures（MMRM）による解析。
Visit1の観測値を応答変数に含め、投与群間のVisit1の真値は互いに等しいとする制約下で、投与群とvisitの交互作用を固定効果とした。被験者内の分散共分散行列には無構造（UN)を指定し、検定の際にKenward-Rogerの近似法を用いた。
5.3.5.1-1表 11-3から引用

2) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量

visit2のM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化量の最小二乗平均値は、26.93%～33.54%であり、プラセボ群（27.43%）との間で統計的に有意な差はみられなかった。visit3及びvisit4のM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化量は、プラセボ群との間で統計的に有意な差がみられた（5.3.5.1-1 図 14.2.1.1.2及び表 14.2.1.1.6）。

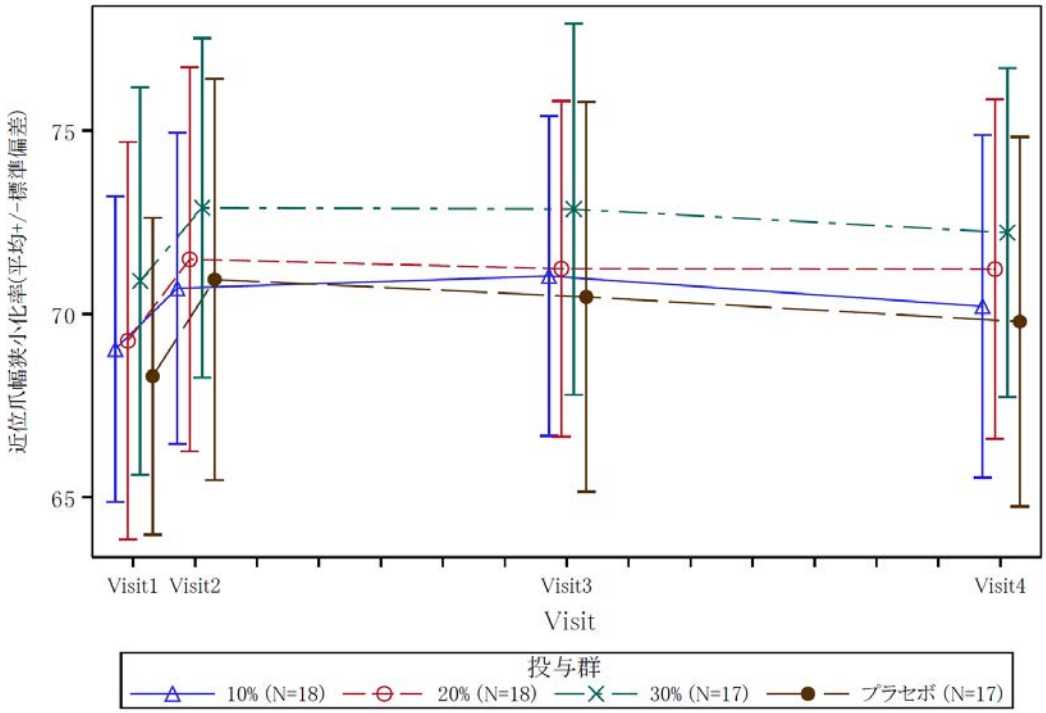
3) visit2、3、4又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化率

visit2のM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化率の最小二乗平均値は、10%M121101群では93.25%であり、プラセボ群（72.56%）との間で統計的に有意な差がみられたが、20%M121101群（83.12%）及び30%M121101群（69.23%）は、プラセボ群との間で有意な差はみられなかった。visit3及びvisit4のM121101群の遠位爪幅狭小化率の変化率は、すべての群でプラセボ群との間で統計的に有意な差がみられた（5.3.5.1-1 図 14.2.1.1.3及び表 14.2.1.1.7）。

4) visit2、3、4又は中止来院日の近位爪幅狭小化率

近位爪幅狭小化率の経時推移を図 2.7.6.2-4に、visit2、3、4又は中止来院日の近位爪幅狭小化率を表 2.7.6.2-10に示した。M121101群及びプラセボ群とも、治験薬の塗布により近位爪幅狭小化率はわずかに改善し（visit2）、その後の近位爪幅狭小化率は維持された。各visitのM121101群とプラセボ群の近位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、同程度の値を示し、統計的に有意な差はみられなかった。

図 2.7.6.2-4 近位爪幅狭小化率の経時推移（FAS）



平均 ± 標準偏差、欠測値は補完せず
5.3.5.1-1図11-2から引用

表 2.7.6.2-10 近位爪幅狭小化率の主要な解析
（欠測値を補完しないMMRMによる解析）[a]（FAS）

					プラセボとの比較 [a]				
投与群			95% CI				95% CI		
Visit	最小二乗平均	標準誤差	下限	上限	最小二乗平均	標準誤差	下限	上限	p値
10% (N=18)									
Visit 2	71.00	0.75	69.52	72.49	-0.92	0.77	-2.45	0.61	0.2340
Visit 3	71.05	0.79	69.47	72.62	-0.34	0.87	-2.08	1.39	0.6935
Visit 4	70.37	0.83	68.72	72.01	-0.00	0.98	-1.96	1.96	0.9987
20% (N=18)									
Visit 2	71.59	0.75	70.10	73.08	-0.33	0.77	-1.86	1.20	0.6671
Visit 3	71.33	0.77	69.79	72.86	-0.06	0.85	-1.76	1.63	0.9402
Visit 4	70.63	0.79	69.06	72.20	0.26	0.95	-1.64	2.16	0.7857
30% (N=17)									
Visit 2	71.05	0.77	69.52	72.59	-0.87	0.79	-2.44	0.70	0.2740
Visit 3	70.76	0.81	69.15	72.37	-0.63	0.89	-2.40	1.14	0.4804
Visit 4	70.38	0.83	68.73	72.03	0.02	0.98	-1.95	1.98	0.9871
プラセボ (N=17)									
Visit 2	71.92	0.76	70.41	73.43	-	-	-	-	-
Visit 3	71.39	0.79	69.83	72.95	-	-	-	-	-
Visit 4	70.37	0.82	68.74	71.99	-	-	-	-	-

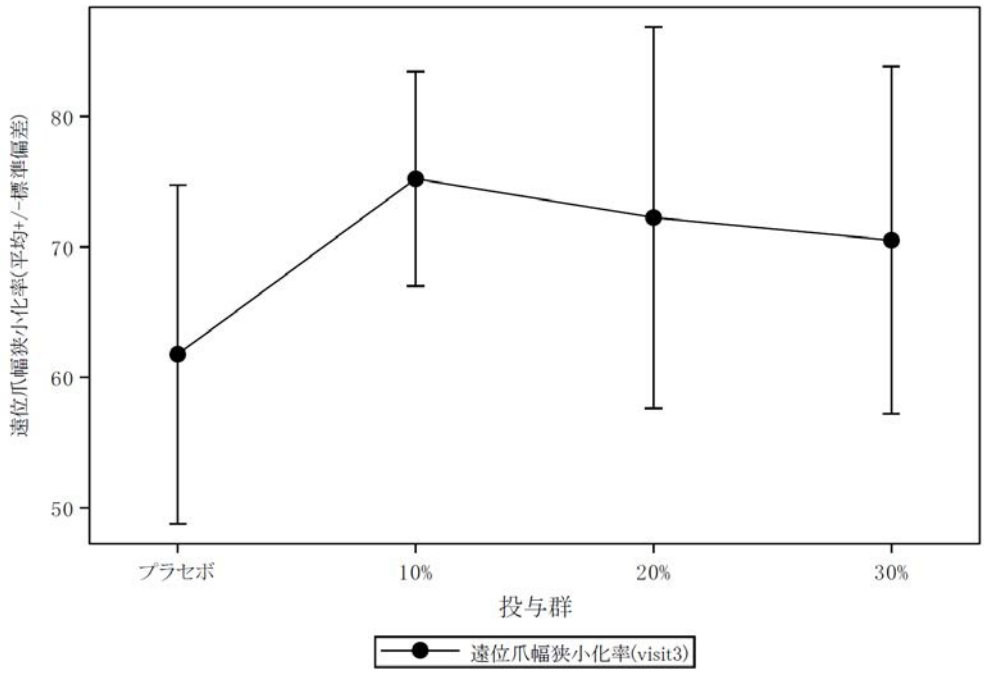
[a]近位爪幅狭小化率を応答変数とし、被験者を繰り返し単位とした、mixed-effects models for repeated measures（MMRM）による解析。
Visit1の観測値を応答変数に含め、投与群間のVisit1の真値は互いに等しいとする制約下で、投与群とvisitの交互作用を固定効果とした。被験者内の分散共分散行列には無構造（UN)を指定し、検定の際にKenward-Rogerの近似法を用いた。
5.3.5.1-1表 11-4から引用

5) 爪幅狭小化率の用量反応の解析

visit3の遠位爪幅狭小化率の用量反応関係を図 2.7.6.2-5及び表 2.7.6.2-11、visit3の遠位爪幅狭小化率の変化量の用量反応関係を表 2.7.6.2-12及びvisit3の遠位爪幅狭小化率の変化率の用量反応関係を表 2.7.6.2-13に示した。M121101群の遠位爪幅狭小化率は、いずれの濃度もプラセボ群に比べて高値を示したが、M121101群では製剤濃度に依存した遠位爪幅狭小化率の変化はみられず、低用量飽和型を示した。

visit3の遠位爪幅狭小化率の変化量及び変化率は、同様に、製剤濃度に依存した変化はみられなかった（表 2.7.6.2-12及び表 2.7.6.2-13）。

図 2.7.6.2-5 遠位爪幅狭小化率(visit3)の用量反応関係（FAS）



平均 ± 標準偏差、欠測値は補完せず
5.3.5.1-1図11-3から引用

表 2.7.6.2-11 対比を用いた遠位爪幅狭小化率(visit3)の用量反応の解析
（欠測値は補完せず）（FAS）

対比	平方和	投与群間平方和[a]に占める割合
単調増加型（-1.5 -0.5 0.5 1.5）	612.4	22.02
中用量飽和型(-5 -1 3 3)	1194.7	42.96
低用量飽和型（-3 1 1 1）	2382.4	85.67

[a] 2780.98
5.3.5.1-1表11-5から引用

表 2.7.6.2-12 対比を用いた遠位爪幅狭小化率の変化量(visit3)の用量反応の解析
（欠測値は補完せず）（FAS）

対比	平方和	投与群間平方和[a]に占める割合
単調増加型（-1.5 -0.5 0.5 1.5）	699.1	28.99
中用量飽和型(-5 -1 3 3)	1274.9	52.87
低用量飽和型（-3 1 1 1）	2160.5	89.59

[a] 2411.59

5.3.5.1-1表11-6から引用

表 2.7.6.2-13 対比を用いた遠位爪幅狭小化率の変化率(visit3)の用量反応の解析
（欠測値は補完せず）（FAS）

対比	平方和	投与群間平方和[a]に占める割合
単調増加型（-1.5 -0.5 0.5 1.5）	4833.1	26.43
中用量飽和型(-5 -1 3 3)	8672.0	47.43
低用量飽和型（-3 1 1 1）	16303.8	89.17

[a] 18284.71

5.3.5.1-1表11-7から引用

(2) 有効性・安全性評価グループの評価項目

FASを対象に評価した。

1) visit2、3、4又は中止来院日の形態学的な改善度評価

visit2、3、4又は中止来院日に撮影した写真を用いて、巻き爪の症状である「過度の彎曲」を第三者医師が評価した結果（形態学的な改善度評価）を表 2.7.6.2-14に示した。10%M121101群の著明改善の被験者の割合は、visit2では72.2%で最も高く、その後、visit3では62.5%、visit4では38.5%と経時的に低下した。20%M121101群及び30%M121101群の著明改善の被験者の割合は、visit2では44.4%及び43.8%であり、その後、visit3にはそれぞれ77.8%及び66.7%と上昇し、visit4には43.8%及び42.9%とvisit2と同様の値となった。プラセボ群の著明改善の被験者の割合は、10%M121101群と同様、visit2では58.8%と最も高く、visit3では35.3%、visit4では0%と経時的に低下した。visit2の形態学的な改善度評価は、M121101群とプラセボ群の間で統計的に有意な差はみられなかった。visit3で著明改善と評価された被験者の割合は、M121101群ではいずれの群も60%以上であった。20%121101群は77.8%と最も高く、形態学的な改善度評価は、プラセボ群の間で統計的に有意な差がみられた（$P = 0.0121$）が、10%M121101群（62.5%）及び30%M121101群（66.7%）の形態学的な改善度評価は、プラセボ群との間で統計的に有意な差はみられなかった。visit4の形態学的な改善度評価は、M121101群とプラセボ群の間では、すべての製剤濃度で統計的に有意な差がみられた（$P = 0.0014$、$P = 0.0010$及び$P = 0.0180$）。

表 2.7.6.2-14 形態学的な改善度評価の要約とプラセボとの比較（FAS）

Visit	評価	10% (N=18) 例数(%)	20% (N=18) 例数(%)	30% (N=17) 例数(%)	プラセボ (N=17) 例数(%)
Visit 2	Total	18	18	16	17
	不変	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (18.8)	1 (5.9)
	改善	4 (22.2)	8 (44.4)	6 (37.5)	6 (35.3)
	著明改善	13 (72.2)	8 (44.4)	7 (43.8)	10 (58.8)
	p値 (プラセボとの比較) [b]	0.5335	0.4569	0.3187	-
Visit 3	Total	16	18	15	17
	不変	-	1 (5.6)	1 (6.7)	5 (29.4)
	改善	6 (37.5)	3 (16.7)	4 (26.7)	6 (35.3)
	著明改善	10 (62.5)	14 (77.8)	10 (66.7)	6 (35.3)
	p値 (プラセボとの比較) [b]	0.0506	0.0121	0.0645	-
Visit 4	Total	13	16	14	14
	不変	2 (15.4)	3 (18.8)	5 (35.7)	10 (71.4)
	改善	6 (46.2)	6 (37.5)	3 (21.4)	4 (28.6)
	著明改善	5 (38.5)	7 (43.8)	6 (42.9)	-
	p値 (プラセボとの比較) [b]	0.0014	0.0010	0.0180	-

[b]Wilcoxon検定
5.3.5.1-1表11-8から引用

2) visit2、3、4又は中止来院日の形態学的な整復評価

visit2、3、4又は中止来院日に撮影した写真を用いて、巻き爪の矯正治療の要否を第三者医師が評価した結果（形態学的な整復評価）を表 2.7.6.2-15に示した。10%M121101群で爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」は認められず、整復している被験者の割合は、visit2では38.9%であり、その後visit3では62.5%に上昇した後、visit4では38.5%とvisit2と同程度の値に戻った。20%M121101群及び30%M121101群は、visit2では38.9%及び31.3%であり、その後visit3では66.7%及び60.0%に上昇し、visit4では50.0%及び42.9%に低下した。visit2の形態学的な整復評価は、M121101群とプラセボ群の間で統計的に有意な差はみられなかった。M121101群のvisit3ではvisit2よりも整復評価が改善する傾向がみられ、visit4ではM121101群とプラセボ群の間で、統計的に有意な差がみられた（$P < 0.0001$、$P = 0.0004$、$P = 0.0044$）。

表 2.7.6.2-15 形態学的な整復評価の要約とプラセボとの比較（FAS）

Visit	評価	10% (N=18) 例数(%)	20% (N=18) 例数(%)	30% (N=17) 例数(%)	プラセボ (N=17) 例数(%)
Visit 2	Total	18	18	16	17
	1	7 (38.9)	7 (38.9)	5 (31.3)	4 (23.5)
	2	10 (55.6)	7 (38.9)	4 (25.0)	9 (52.9)
	3	1 (5.6)	4 (22.2)	7 (43.8)	4 (23.5)
	p値 (プラセボとの比較) [b]	0.1966	0.5483	0.5385	-
Visit 3	Total	16	18	15	17
	1	10 (62.5)	12 (66.7)	9 (60.0)	4 (23.5)
	2	5 (31.3)	3 (16.7)	2 (13.3)	6 (35.3)
	3	1 (6.3)	3 (16.7)	4 (26.7)	7 (41.2)
	p値 (プラセボとの比較) [b]	0.0116	0.0204	0.0791	-
Visit 4	Total	13	16	14	14
	1	5 (38.5)	8 (50.0)	6 (42.9)	-
	2	7 (53.8)	4 (25.0)	3 (21.4)	2 (14.3)
	3	1 (7.7)	4 (25.0)	5 (35.7)	12 (85.7)
	p値 (プラセボとの比較) [b]	<.0001	0.0004	0.0044	-

[a] 1:爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」は認められず、整復している
2:爪甲遠位両側縁に「過度の彎曲」が少し認められ、整復していない。
矯正治療は行っても行わなくてもよい。
3:爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」が認められ、矯正治療を行った方がよい
[b]Wilcoxon検定
5.3.5.1-1表11-9から引用

3) 遠位爪幅狭小化率変化量、遠位爪幅狭小化率変化率と形態学的な改善度評価

著明改善の被験者の遠位爪幅狭小化率の変化量の平均値は、33.93%～36.76%であり、改善（21.22%～25.15%）又は不変（7.98%～17.07%）と改善度評価が低いと、遠位爪幅狭小化率の変化量は低値を示した。また遠位爪幅狭小化率の変化率の平均値は、著明改善の被験者が94.17%～97.73%、改善が53.87%～67.61%、不変が20.77%～40.88%と、改善度評価が低い被験者では遠位爪幅狭小化率の変化率は低値を示した（5.3.5.1-1 表 14.2.3.1）。

4) 遠位爪幅狭小化率と形態学的な整復評価

爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」は認めず、整復していると判定された被験者の遠位爪幅狭小化率の平均値は、74.23%～80.74%であった。爪甲遠位両側縁に「過度の彎曲」が少し認められ、整復はしていないが、矯正治療は行わなくてもよいと判定された被験者では66.19%～68.93%、爪甲遠位両側縁の「過度の彎曲」が認められ、矯正治療を行った方がよいと判定された被験者では46.25%～53.78%となり、整復評価が低い被験者では、遠位爪幅狭小化率は低値となった（5.3.5.1-1 表 14.2.3.2）。

5) アンケート結果

被験者に対するアンケート結果の集計を5.3.5.1-1 表 14.2.2.1～5.3.5.1-1 表14.2.2.5に示した。

a) 爪の形に対する不満

visit1では、爪の形に対して「非常に不満がある」又は「かなり不満がある」と回答した被験者の割合は、M121101群が70.6%（12/17例）～88.9%（16/18例）、プラセボ群

が64.7%（11/17例）であり、半数以上の被験者が爪の形に対して強い不満を持っていることが示された。visit3では、10%M121101群が31.3%（5/16例）、20%M121101群が27.8%（5/18例）、30%M121101群が20.0%（3/15例）に減少し、プラセボ群は41.1%（7/17例）であった。また、visit4では、10%M121101群が30.8%（4/13例）、20%M121101群が29.4%（5/17例）とvisit3と同程度であったが、30%M121101群が14.2%（2/14例）に減少し、プラセボ群も28.5%（4/14例）に減少した。

b) 巻き爪に伴う痛み

visit1で巻き爪に伴う痛みを感じる被験者の割合は、M121101群では、29.4%（5/17例）～44.4%（8/18例）であり、プラセボ群では23.5%（4/17例）であった。visit3で痛みを感じた被験者は、10%M121101群及び20%M121101群で各1例（6.3%及び5.6%）であり、30%M121101群及びプラセボ群では0例であった。visit4で痛みを感じた被験者は、10%M121101群及び30%M121101群で各1例（7.7%及び7.1%）であり、20%M121101群及びプラセボ群では0例であった。

c) 巻き爪の症状による外出への影響

visit1で過去1週間に巻き爪の症状によって外出を控えたいと思った被験者の割合は、「非常に思った」被験者はみられず、「かなり思った」被験者は10%M121101群で1例（5.6%）のみであり、巻き爪の症状によって外出を控えたいと思う被験者は、ほとんどいないことが示された。visit3では、「非常に思った」被験者はみられず、「かなり思った」被験者はプラセボ群で1例（5.9%）みられた。visit4では、「非常に思った」又は「かなり思った」被験者はみられなかった。

d) 巻き爪による不安感・憂鬱さ

visit1で過去1週間に巻き爪のために不安感や憂鬱さを「非常に感じた」被験者の割合は、20%M121101群及び30%M121101群で各1例（5.6%及び5.9%）、「かなり感じた」被験者は10%M121101群で1例（5.6%）であり、巻き爪のために不安感や憂鬱さを感じる被験者はほとんどいないことが示された。visit3では「非常に感じた」又は「かなり感じた」被験者はみられず、visit4では「非常に感じた」被験者はみられず、「かなり感じた」被験者が20%M121101群で1例（5.9%）みられた。

e) 治験で行った治療法の治療効果への満足度

visit3で大変満足している被験者は、10%M121101群が62.5%（10/16例）、20%M121101群が38.9%（7/18例）、30%M121101群が66.7%（10/15例）であり、プラセボ群（35.3%、6/17例）よりも多かった。visit4では10%M121101群が53.8%（7/13例）、20%M121101群が41.2%（7/17例）、30%M121101群が71.4%（10/14例）であり、いずれもプラセボ群（21.4%、3/14例）よりも多かった。

(3) 薬物動態（薬物動態評価グループを対象）

薬物動態評価グループの8例の被験者から、治験薬塗布前及び塗布6時間後（visit1）、塗布24時間後（治験薬除去前、visit2）及び塗布後48時間（visit3）に採血し、液体クロマトグラ

フィータンデム質量分析法で、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）～1.6 g（最大）であった（5.3.5.1-1 表 16.2.5.1.2）。また、すべての被験者の血漿中AC濃度は、すべての測定時点で定量下限（0.400 μg/mL）未満であった（表 2.7.6.2-16）。

表 2.7.6.2-16 血漿中AC濃度（薬物動態評価グループ）

Visit	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治験薬塗布前	8	-	-	-	-	-
6時間後	8	-	-	-	-	-
24時間後	8	-	-	-	-	-
48時間後	8	-	-	-	-	-

5.3.5.1-1表14.4.2から引用

(4) 部分集団の検討

本治験では部分集団による有効性評価の解析は実施しなかった。

2.7.6.2.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

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（5.3.5.1-1 表 14.1.3.2）。

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-17及び表 2.7.6.2-18に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6.2-19及び表 2.7.6.2-20に示した。

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、重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）を除き、重症度はすべて軽度であった。各投与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）のみであった。

治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は、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。M121101群でみられた治験薬と関連ありの有害事象は、皮膚疼痛3例（各群1例）、爪床出血2例（20%M121101群で2例）及び爪破損1例（30%M121101群で1例）であった。

爪矯正具と関連ありと判定された有害事象の発現割合は、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）であり、プラセボ群は5.9%（1/17例）であった。M121101群でみられた爪矯正具と関連ありの有害事象は、皮膚疼痛3例（各群1例）、医療器具による疼痛及び皮膚出血各2例（20%M121101群及び30%M121101群で各1例）、爪床出血2例（20%M121101群で2例）、適用部位亀裂及び爪破損各1例（30%M121101群で1例）であった。

死亡は発現しなかった。その他の重篤な有害事象が10%M121101群で5.6%（1/18例）でみられたが、治験薬及び爪矯正具と関連なしと判定された。その他の重要な有害事象は、10%M121101群で5.6%（1/18例）、30%M121101群で4.0%（1/25例）、プラセボ群で5.9%（1/17例）にみられた。

有害事象の発現率では10%M121101群の発現率は、20%及び30%M121101群よりも低い値であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合と治験薬の濃度との間には用量依存性は認められなかったが、爪矯正具と関連ありの有害事象の発現割合は、高濃度群で高かった。

表 2.7.6.2-17 有害事象の発現状況（治験薬、安全性解析対象集団）

	因果関係を問わない				因果関係あり（治験薬）			
	10% (N=18) 例数（%） 件数	20% (N=18) 例数（%） 件数	30% (N=25) 例数(%) 件数	プラセボ (N=17) 例数(%) 件数	10% (N=18) 例数（%） 件数	20% (N=18) 例数（%） 件数	30% (N=25) 例数(%) 件数	プラセボ (N=17) 例数(%) 件数
有害事象	3 (16.7) 3	5 (27.8) 7	7 (28.0) 9	1 (5.9) 1	1 (5.6) 1	3 (16.7) 3	2 (8.0) 3	0 (0) 0
高度	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
中等度	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
軽度	2 (11.1) 2	5 (27.8) 7	7 (28.0) 9	1 (5.9) 1	1 (5.6) 1	3 (16.7) 3	2 (8.0) 3	0 (0) 0
重篤な有害事象								
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
その他の重篤な有害事象	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
他の重要な有害事象								
治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	1 (5.9) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0

注：10%群に発現した重篤な有害事象の重症度が不明のため、10%群の有害事象の全発現例数と、重症度別の発現例数の合計は一致しない。

5.3.5.1-1表12-1から引用

表 2.7.6.2-18 有害事象の発現状況（爪矯正具、安全性解析対象集団）

	因果関係あり（爪矯正具）			
	10% (N=18) 例数（%） 件数	20% (N=18) 例数（%） 件数	30% (N=25) 例数(%) 件数	プラセボ (N=17) 例数(%) 件数
有害事象	1 (5.6) 1	3 (16.7) 5	5 (20.0) 6	1 (5.9) 1
高度	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
中等度	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
軽度	1 (5.6) 1	3 (16.7) 5	5 (20.0) 6	1 (5.9) 1
重篤な有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
その他の重篤な有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
他の重要な有害事象				
治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	1 (5.9) 1

5.3.5.1-1表12-2から引用

表 2.7.6.2-19 SOC・PTごとの有害事象の集計（治験薬、安全性解析対象集団）

SOC / PT	因果関係を問わない 10% (N=18) 例数（%） 件数	因果関係を問わない 20% (N=18) 例数（%） 件数	因果関係を問わない 30% (N=25) 例数(%) 件数	因果関係を問わない プラセボ (N=17) 例数(%) 件数	因果関係あり（治験薬） 10% (N=18) 例数（%） 件数	因果関係あり（治験薬） 20% (N=18) 例数（%） 件数	因果関係あり（治験薬） 30% (N=25) 例数(%) 件数	因果関係あり（治験薬） プラセボ (N=17) 例数(%) 件数
有害事象発現	3 (16.7) 3	5 (27.8) 7	7 (28.0) 9	1 (5.9) 1	1 (5.6) 1	3 (16.7) 3	2 (8.0) 3	0 (0) 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0) 0	2 (11.1) 2	3 (12.0) 3	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
医療機器による疼痛	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
適用部位亀裂	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
適用部位損傷	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
感染症および寄生虫症	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
毛包炎	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
子宮平滑筋腫	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1) 2	4 (22.2) 5	3 (12.0) 5	1 (5.9) 1	1 (5.6) 1	3 (16.7) 3	2 (8.0) 3	0 (0) 0
紅斑	1 (5.6) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
嵌入爪	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
皮膚疼痛	1 (5.6) 1	1 (5.6) 1	1 (4.0) 2	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (5.6) 1	1 (4.0) 2	0 (0) 0
爪破損	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	1 (5.9) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0
爪床出血	0 (0) 0	2 (11.1) 2	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	2 (11.1) 2	0 (0) 0	0 (0) 0
皮膚出血	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0

同じ被験者内で複数回発現した同一の有害事象は、因果関係別に1回発現として集計した。
MedDRA/J version 22.0 を用いた。
5.3.5.1-1表12-3から引用

表 2.7.6.2-20 SOC・PTごとの有害事象の集計（爪矯正具、安全性解析対象集団）

SOC	PT	因果関係あり（爪矯正具） 10% (N=18) 例数（%） 件数	20% (N=18) 例数（%） 件数	30% (N=25) 例数(%) 件数	プラセボ (N=17) 例数(%) 件数
有害事象発現		1 (5.6) 1	3 (16.7) 5	5 (20.0) 6	1 (5.9) 1
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0) 0	1 (5.6) 1	2 (8.0) 2	0 (0) 0
	医療機器による疼痛	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0
	適用部位亀裂	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	0 (0) 0
皮膚および皮下組織障害		1 (5.6) 1	3 (16.7) 4	3 (12.0) 4	1 (5.9) 1
	皮膚疼痛	1 (5.6) 1	1 (5.6) 1	1 (4.0) 2	0 (0) 0
	爪破損	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (4.0) 1	1 (5.9) 1
	爪床出血	0 (0) 0	2 (11.1) 2	0 (0) 0	0 (0) 0
	皮膚出血	0 (0) 0	1 (5.6) 1	1 (4.0) 1	0 (0) 0

同じ被験者内で複数回発現した同一の有害事象は、因果関係別に1回発現として集計した。
MedDRA/J version 22.0 を用いた。
5.3.5.1-1表12-4から引用

2) 有害事象の分析

a) 重症度別の有害事象

SOC、PT、重症度ごとの有害事象の集計を5.3.5.1-1 表 14.3.1.5に示した。

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、重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）を除き、重症度はすべて軽度であった。

b) 投与部位又は投与部位周辺に発現した有害事象

投与部位又は投与部位周辺に発現した有害事象のSOC、PTごとの集計を表 2.7.6.2-21に示した。投与部位又は投与部位周辺に発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群が11.1%（2/18例）、20%M121101群が27.8%（5/18例）及び30%M121101群が28.0%（7/25例）であった。M121101群はいずれもプラセボ群（5.9%、1/17例）に比べて高く、20%M121101群及び30%M121101群は、10%M121101群に比べて高かった。治験薬と因果関係のある投与部位又は投与部位周辺に発現した有害事象の発現割合は、10%M121101群が5.6%（1/18例）、20%M121101群が16.7%（3/18例）及び30%M121101群が8.0%（2/25例）であり、いずれもプラセボ群（0%、0/17例）に比べて高かったが、M121101群の発現割合に用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.2-21 投与部位または投与部位周辺に発現した有害事象[a]のSOC,PTごとの集計
（安全性解析対象集団）

		因果関係を問わない				因果関係あり（治験薬）			
SOC		10% (N=18)	20% (N=18)	30% (N=25)	プラセボ (N=17)	10% (N=18)	20% (N=18)	30% (N=25)	プラセボ (N=17)
	PT	例数（%）	例数（%）	例数(%)	例数(%)	例数（%）	例数（%）	例数(%)	例数(%)
有害事象発現		2 (11.1)	5 (27.8)	7 (28.0)	1 (5.9)	1 (5.6)	3 (16.7)	2 (8.0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0)	2 (11.1)	3 (12.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	医療機器による疼痛	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	適用部位亀裂	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	適用部位損傷	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症		0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	毛包炎	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害		2 (11.1)	4 (22.2)	3 (12.0)	1 (5.9)	1 (5.6)	3 (16.7)	2 (8.0)	0 (0)
	紅斑	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	嵌入爪	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	皮膚疼痛	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (4.0)	0 (0)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (4.0)	0 (0)
	爪破損	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.0)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)
	爪床出血	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)
	皮膚出血	0 (0)	1 (5.6)	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

同じ被験者内で複数回発現した同一の有害事象は、因果関係別に1回発現として集計した。
[a]
有効性・安全性評価グループ:症例報告書の「部位区分」（複数選択可）において、「治験薬を塗布した爪」、「治験薬を塗布した爪周囲の皮膚」が選択された有害事象を対象とした。
薬物動態評価グループ:症例報告書の「部位区分」（複数選択可）において、「治験薬を塗布した爪（爪矯正具装着爪）」、「治験薬を塗布した爪（爪矯正具装着爪以外）」、
「治験薬を塗布した爪周囲の皮膚（爪矯正具装着爪）」、「治験薬を塗布した爪周囲の皮膚（爪矯正具装着爪以外）」が選択された有害事象を対象とした。
MedDRA/J version 22.0 を用いた。
5.3.5.1-1表12-5から引用

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

本治験では、死亡はみられなかった。

2) その他の重篤な有害事象

10%M121101群で子宮平滑筋腫が1例発現した。治験薬及び爪矯正具と関連はなし、重症度は不明、転帰は軽快であった。

その他の重篤な有害事象の詳細を以下に記載した。

【子宮平滑筋腫（医師記載名：子宮筋腫による不正出血）】

投与群	被験者識別コード	性別 人種	年齢 (歳)	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
10%群[d]	[redacted]	女性 日本人	4[redacted]	子宮平滑筋腫	8	10	関連なし	不明	重篤	非該当[e] 不明[f]	軽快

投与期間	20[redacted]～20[redacted]
既往歴	子宮筋腫
合併症（PT）	子宮平滑筋腫
併用薬[g]	なし
重篤理由	入院又は入院期間の延長
経過・処置	1日目：治験参加同意取得。visit1既定の検査及び治験薬塗布実施。 2日目：visit1既定の検査及び治験薬除去実施。有害事象の発現なし。 8日目：visit3規定来院日に来院せず。連絡取れず。 15日目：継続して連絡が取れず、被験者不来院のため、中止基準（6）により治験中止。 19日目：電話にて下記を聴取。 • 8日目：午前2時に不正出血があったため、埼玉医科大学病院を受診し子宮筋腫と診断、緊急入院措置となった。薬剤投与による治療を実施。 • 17日目：症状軽快のため退院。薬剤治療は継続中。今後は2カ月に1度受診予定。 ［子宮筋腫について］ 治験参加時に被験者から申告はなかったが、1997年頃検診で指摘されていた。当時治療の必要はなかったとのこと。その後経過観察の通院は行っていなかった。以上より、子宮筋腫を合併症と判断し、本事象名を「子宮筋腫」から「子宮筋腫による不正出血」へ変更した。 41日目：上記連絡以降被験者と連絡が取れなくなった。治験薬・矯正具と本事象との関連性は否定されており、症状軽快により既に退院していることから、これ以上の情報収集は不可能と判断し、追跡不要とした。具体的な治療内容については情報入手できず不明ではあるが、本報告をもって終了とする。

a：MedDRA/J Ver.22.0（PT）
b：発現日は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：10%M121101群
e：治験薬の処置
f：爪矯正具の処置
g：有害事象発現までに使用されていた薬剤（一般名称）。ただし、OTC、漢方又は配合剤は製品名で示した。

3) 他の重要な有害事象

本治験では、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）及び爪矯正具の取り外しに至った有害事象を他の重要な有害事象として定義した。

治験薬を塗布した爪周囲の炎症の有害事象では、10%M121101群の1例で紅斑がみられ、治験薬及び爪矯正具との関連はなしと判定された。重症度は軽度であり、回復した。

爪矯正具の取り外しに至った有害事象は爪破損であり、30%M121101群及びプラセボ群で1例ずつ発現した。30%M121101群でみられた爪破損は、治験薬及び爪矯正具と関連ありと判定され、プラセボ群でみられた爪破損は、治験薬と関連なし、爪矯正具との関連ありと判定された（5.3.5.1-1 表 14.3.1.3.2及び5.3.5.1-1 表 14.3.2.3）。

(4) 臨床検査値の評価

各投与群ともに、治験薬投与前後で平均が大きく変動した項目は認められなかった（5.3.5.1-1 図 14.3.4.1及び5.3.5.1-1 図 14.3.4.2）。

本治験では、重篤な有害事象、重要な有害事象又は高度の有害事象に該当する臨床検査値の異常変動は認めなかった。

2.7.6.2.2.5 結論

本試験の条件下では、10%～30%M121101はいずれもプラセボと比較して、巻き爪を改善する効果が確認され、製剤濃度の増加と有効性の程度に一定の傾向は認められなかった。また、いずれの濃度でも安全性に問題はみられなかったことから、本剤の至適製剤濃度は10%から30%の範囲にあり、このうち、より濃度の低い10%M121101が臨床推奨濃度であると考えられた。

2.7.6.3 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／M121101-03（添付資料5.3.5.1-2）

2.7.6.3.1 治験方法の概要

治験標題：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

治験責任医師：[redacted] 他、計[redacted]名

治験実施施設：[redacted] 他、計[redacted]施設

治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）

～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の規定来院日）

開発フェーズ：第III相

目的：

(1) 主要目的

巻き爪患者を対象に本剤併用による早期治療効果の検証をする。第1趾に爪矯正具（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の検証及び安全性の評価を行う。有効性は、プラセボを対照とした評価者盲検ランダム化並行群間比較試験にて検証し、主要評価項目はVisit03（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する。安全性は有害事象により評価する。

(2) 副次目的

本剤併用による早期治療後の有用性を確認する。実臨床での巻き爪治療を想定し、Visit03（第8日）における遠位爪幅狭小化率が70%未満の被験者に対しては爪矯正具単独による治療を継続し、遠位爪幅狭小化率の推移を確認する。遠位爪幅狭小化率70%に到達した被験者に対しては、爪矯正具を装着せずに最大で12週間のフォローアップを実施し、遠位爪幅狭小化率の推移から再彎曲の程度を確認する。なお、フォローアップ中に遠位爪幅狭小化率が50%以下になった被験者に対しては、爪矯正具を再装着しVisit11又はVisit18（12週後）まで遠位爪幅狭小化率の推移を確認する。

治験のデザイン：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

対象：巻き爪患者

選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得時の年齢が12歳以上の患者

(2) 左右いずれかの第1趾の巻き爪（以下、「評価対象の巻き爪」とする）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爪を評価対象の巻き爪とする。

除外基準：以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

(1) 評価対象の巻き爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併する患者

(2) 評価対象の巻き爪の形状が爪矯正具の装着に適さないと治験責任（分担）医師が判断した患者

(3) 評価対象の巻き爪の爪甲の厚さが1 mm未満の患者

(4) 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
(5) 治験薬塗布前14日以内に評価対象の巻き爪及びその周囲の皮膚に角化症治療薬を使用した患者
(6) 評価対象の巻き爪が脆弱化（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
(7) 評価対象の巻き爪周囲の皮膚に安全性評価に影響を及ぼすと治験責任（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）
(8) 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
※：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号）及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」を参考に判断する。
(9) Coronavirus disease 2019（以下、COVID-19）感染又はCOVID-19感染疑いの患者
(10) COVID-19感染又はCOVID-19感染疑いがあった患者
ただし、発症後10日以上経過かつ症状軽快後72時間以上経過している患者、又は当該病原体を保有していないことが確認できている患者は、組み入れ可とする
(11) 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
(12) アセチルシステイン又は金属に対して過敏症の既往又は合併のある患者（アセチルシステイン含有の化粧品、パーマネント・ウェーブ用剤を含む）
(13) 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
(14) 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
(15) 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
(16) M121101-03試験に参加したことがある患者
(17) その他、治験責任（分担）医師が治験対象として不適格と判断する患者

目標症例数：60例（解析時：79例）
- 10%M121101群：30例（40例）
- M121101プラセボ群（以下、プラセボ群）：30例（39例）

＜設定根拠＞

M121101-02試験の結果から、プラセボ群と、10%M121101群のVisit03（第8日）における遠位爪幅狭小化率70%の達成率の真値をそれぞれ、20%と60%と仮定した。この場合、有意水準を両側5%としたピアソンのカイ二乗検定で、検出力90%以上を確保するために必要な被験者数は、各群30例以上となる。

治験薬：10%M121101（製造番号：[redacted]）、プラセボ（製造番号：[redacted]）

投与方法：Visit01に評価対象の巻き爪に爪矯正具を装着後、巻き爪周囲の皮膚を指定のマスキング材で保護した。巻き爪の爪甲全体に治験薬約0.5 gを塗布後、指定の被覆材の不織布部位を爪甲に合うようにのせて、爪甲を含む第1趾を覆うように被覆材を貼付した。治験薬は、Visit02（24時間後）に除去し、Visit03（治療期間1）に爪矯正具を取り外した。Visit03（治療期間1）での爪矯正

具取り外し後の評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率によって、下記手順に従うこととした。

(1) 遠位爪幅狭小化率が70%以上の場合
  1) 爪矯正具を装着せずに次回来院日からVisit12に移行する。
  2) Visit12～Visit18の内、Visit17までに遠位爪幅狭小化率が50%以下となった被験者は、治験薬は塗布せず爪矯正具を再装着してVisit18までフォローアップする。爪矯正具を装着している状態で、Visit17までのフォローアップ中に遠位爪幅狭小化率が70%以上となった場合は、爪矯正具を取り外しVisit18までフォローアップする。

(2) 遠位爪幅狭小化率が70%未満の場合

爪矯正具を再装着し、同日にVisit03（治療期間2）へ移行する。治験薬は塗布しない。

  1) Visit04又はVisit05で遠位爪幅狭小化率70%以上となった場合

爪矯正具を装着せずに次回来院日からVisit12へ移行する。以降、上記(1)の手順に従う。

  2) Visit05時点で遠位爪幅狭小化率70%未満の場合
    a) 爪矯正具の装着を継続し、次回来院日からVisit06へ移行する。
    b) Visit06～Visit11の内、Visit10までに遠位爪幅狭小化率70%以上となったVisitでは爪矯正具を装着せずにVisit11までフォローアップする。爪矯正具を装着していない状態で、Visit10までのフォローアップ中に遠位爪幅狭小化率が50%以下となった場合は、爪矯正具を再装着しVisit11までフォローアップする。

前治療：除外基準 (4)、(5)、(14)及び(16)により前治療を制限した。

併用療法：

(1) 併用禁止薬剤
  1) 評価対象の巻き爪に対して

Visit01（登録後）から治験の完了又は中止来院日の診察時まで：すべての医薬品、医薬部外品、化粧品

  2) 評価対象の巻き爪周囲の皮膚に対して
    a) Visit01（登録後）から治験の完了又は中止来院日の診察時まで：角化症治療薬
    b) Visit01（登録後）からVisit02（治験薬除去時）まで：すべての医薬品、医薬部外品、化粧品

(2) 併用禁止療法

Visit01（登録後）から治験の完了又は中止来院日の診察時まで：評価対象の巻き爪に対するすべての併用療法。

ただし、爪の切除については、Visit06又はVisit12以降に治験責任（分担）医師が適宜実施することは可とした（症例写真等を参考にVisit01と同程度の長さに揃える）。

調査・観察項目：表 2.7.6.3-1のスケジュールに従い、調査・観察した。また、治験デザインを図2.7.6.3-1に示した。

(1) 被験者背景の調査
(2) 妊娠検査（尿定性）
(3) 併用薬剤・併用療法の調査
(4) 病変部位の観察
(5) 痛みの調査
(6) 病変部位の写真撮影

(7) 治験薬塗布状況及び被覆材使用状況の調査
(8) 爪矯正具の使用状況調査
(9) 有害事象の調査
(10) 爪矯正具の不具合調査
(11) 被験者が来院できない場合の調査

評価基準：

(1) 有効性
1) 主要評価項目
a) Visit03における遠位爪幅狭小化率70%の達成率
2) 副次評価項目
a) Visit02、03又は中止来院日*の遠位爪幅狭小化率
b) Visit02、03又は中止来院日*の遠位爪幅狭小化率の変化量
*：治療期間1の中止来院日
c) Visit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数**
d) Visit12からVisit18における遠位爪幅狭小化率50%以下への到達率**
**：Visit03からVisit12へ移行した被験者のみ
3) その他の解析
a) 爪の厚さで層別した遠位爪幅狭小化率
b) 治療期間の遠位爪幅狭小化率の経時推移
c) 治療期間2～4の遠位爪幅狭小化率の経時推移
d) 治療期間4での遠位爪幅狭小化率50%以下へ到達した被験者数
(2) 安全性
有害事象（自覚症状及び他覚所見）

解析方法：

(1) 有効性（主要評価項目）
1) 有効性の評価に関する解析対象集団
a) Full Analysis Set（以下、FAS）
ランダム化された症例の内、以下に該当する症例を除いた解析集団とした。
・ 治験薬を1度も使用していない症例
・ 登録後の有効性に関するデータが全く得られていない症例
b) Per Protocol Set（以下、PPS）
FASの内、選択基準の(1)又は(2)に合致しないことが登録後に判明した症例を除いた解析対象集団とした。
2) 主要評価項目の解析：Visit03における遠位爪幅狭小化率70%の達成率
主要評価項目の主要な解析として、FASを対象に、有意水準両側5%のピアソンのカイ二乗検定により群間比較を行った。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95%CIを帰無仮説下の分散の推定値を用いた正規近似により算出した。
補足的解析として、PPSを対象とした解析を実施した。
(2) 安全性

1) 安全性解析対象集団

ランダム化された症例の内、以下に該当する症例を除いた解析対象集団とした。

- 治験薬を1度も使用していない症例
- 治験薬使用後の安全性に関するデータが全く得られていない症例

2) 安全性に対する解析：有害事象

安全性解析対象集団を対象に、以下を集計した。

治験薬塗布後に認められた有害事象をTreatment-emergent Adverse Event（以下、TEAE）と定義し、集計した。

重要な有害事象は、注目すべき有害事象である治験薬塗布後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、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）及び爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象とした。

a) 有害事象の発現状況

因果関係別（因果関係を問わない、治験薬との因果関係あり、爪矯正具との因果関係あり）、投与群別に、安全性解析対象集団の例数、有害事象発現、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤な有害事象（全体、死亡、その他）、重要な有害事象（全体、内訳*）の例数、割合、件数を求めた。重症度の集計の際、同一被験者で異なる重症度の有害事象が発現した場合、各重症度で1例とカウントした。

*：1：治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）
2：爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象

b) SOC、PTごとの有害事象の集計

i) Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition（以下、MedDRA/J）を用いて、因果関係別（因果関係を問わない、治験薬との因果関係あり、爪矯正具との因果関係あり）、投与群別に、安全性解析対象集団の例数、System Organ Class（以下、SOC）、Preferred Term（以下、PT）ごとの有害事象発現例数及び発現割合を求めた。

ii) 重症度ごとの有害事象について、因果関係別（因果関係を問わない、治験薬との因果関係あり、爪矯正具との因果関係あり）、投与群別に、安全性解析対象集団の例数、SOC、PTごとの有害事象発現例数及び発現割合を求めた。同一被験者で重症度が異なる同一PTが複数発現した場合、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。

iii) 治験薬を塗布した爪又は治験薬を塗布した爪周囲の皮膚に発現した有害事象について、因果関係別（因果関係を問わない、治験薬との因果関係あり、爪矯正具との因果関係あり）、投与群別に、安全性解析対象集団の例数、SOC、PTごとの有害事象発現例数及び発現割合を求めた。

iv) 治験薬を塗布した爪又は治験薬を塗布した爪周囲の皮膚に発現した重症度ごとの有害事象について、因果関係別（因果関係を問わない、治験薬との因果関係あり、爪矯正具との因果関係あり）、投与群別に、安全性解析対象集団の例数、SOC、PTごとの有害事象発現例数及び発現割合を求めた。同一被験者で重症度が異なる同一PTが複数発現した場合、最も重症度が高い事象のみを集計対象とした。

表 2.7.6.3-1 観察・調査スケジュール

期間	治療期間1					治療期間2 （Visit03で遠位爪幅狭小化率70%未満の被験者のみ）		
Visit名称	Visit01		Visit02		Visit03	Visit03	Visit04	Visit05
基準日	1		2		8	8	18	29
基準時間	塗布前	塗布 0hr	除去 24hr	除去後	―	―	―	―
許容範囲	―		±3hr	―	±1day		±3day	±3day
同意取得	●[a]							
被験者背景の調査	●[b]							
医師診察／検温	●			●	●		●	●
妊娠検査（尿）	●[c]							
被験者登録／ランダム化	●							
病変部位の観察	●			●	●		●[e]	●[e]
病変部位の写真撮影	●			●	●[e]		●[e]	●[e]
痛みの調査	●[d]			●	●[e]		●[e]	●[e]
爪矯正具装着[i]	←	―	―	→	取り外し	再装着	遠位爪幅狭小化率70%以上となったVisitで装着を終了する	
治験薬の塗布		←	→					
併用薬剤・療法の調査	←	―	―	―	―	―	―	→
有害事象の調査	←	―	―	―	―	―	―	→
爪矯正具の不具合調査	←	―	―	―	―	―	―	→

Visit05で遠位爪幅狭小化率70%未満
次回来院日からVisit06へ移行

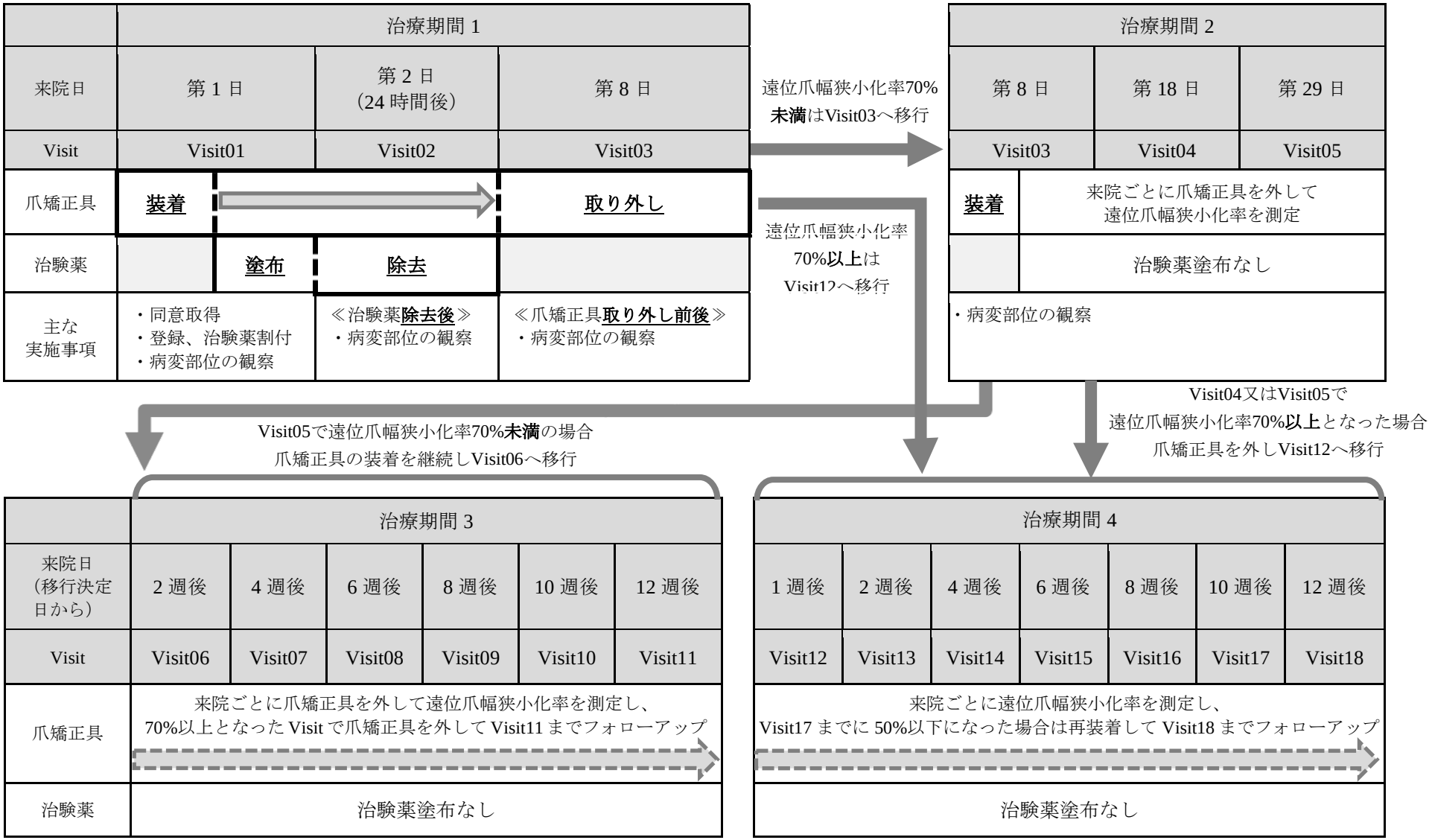
Visit03～Visit05
遠位爪幅狭小化率70%以上達成
次回来院日からVisit12へ移行

表 2.7.6.3-1 観察・調査スケジュール （続き）

治療期間3（Visit05で遠位爪幅狭小化率70%未満の被験者）						期間	治療期間4（Visit03～Visit05で遠位爪幅狭小化率70%以上となった被験者）							-
Visit06	Visit07	Visit08	Visit09	Visit10	Visit11	Visit名称	Visit12	Visit13	Visit14	Visit15	Visit16	Visit17	Visit18	中止来院日
V5+14	V5+28	V5+42	V5+56	V5+70	V5+84	基準日（Visit03~05の最終Visit）	7	14	28	42	56	70	84	中止判断日
	—	—	—	—	—	基準時間	—	—	—	—	—	—	—	—
±4day	±4day	±4day	±4day	±4day	±4day	許容範囲	±1day	±1day	±4day	±4day	±4day	±4day	±4day	+ 3day
						同意取得								
						被験者背景の調査								
●	●	●	●	●	●	医師診察／検温	●	●	●	●	●	●	●	●
						妊娠検査（尿）								
						被験者登録／ランダム化								
●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[e]	病変部位の観察	●[f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e]	●[e]
●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[e]	病変部位の写真撮影	●[f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e]	●[g]
●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[d,e]	●[e]	痛みの調査	●[f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e,f]	●[e]	●[g]
遠位爪幅狭小化率70%以上となったVisitで装着を終了する Visit10までに遠位爪幅狭小化率が50%以下になった場合は再装着する						爪矯正具装着[i]	Visit17までに遠位爪幅狭小化率50%以下となった場合は再装着							
						治験薬の塗布								
←	—	—	—	—	→	併用薬剤・療法の調査	←	—	—	—	—	—	→	●
←	—	—	—	—	→	有害事象の調査	←	—	—	—	—	—	→	●
←	—	—	—	—	→	爪矯正具の不具合調査	←	—	—	—	—	—	→	●[h]

a：同意取得と登録を別日に実施することを可とする。
b：登録前に実施する
c：女性を対象に実施し、陰性であることを確認してから登録する。ただし、妊娠が確実に不可能と判断された女性（医学的理由を伴わずに12カ月以上無月経の女性（閉経）、子宮を全摘出した女性等）を除く。
d：爪矯正具装着前に実施する
e：爪矯正具（装着している場合）取り外し後に実施する
f：爪矯正具を再装着する場合、装着前に実施
g：爪矯正具装着前に中止した場合は不要
h：爪矯正具装着前又は装着していない期間に中止した場合は不要
i：治療期間2～4で爪矯正具が外れた場合は、規定来院及び規定外来院にて再装着することを可とする。
5.3.5.1-2 表9-2から引用

図 2.7.6.3-1 治験デザイン



5.3.5.1-2 図9-1から引用

2.7.6.3.2 結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取扱い

(1) 患者の内訳

被験者の内訳及び中止理由の内訳を表 2.7.6.3-2に示した。また、中止症例の一覧表を5.3.5.1-2 16.2.1 に添付した。

治験の参加に同意した患者の内、80例がランダム化され、79例に治験薬が投与された。

治験を完了した被験者は60例で、M121101群で34例、プラセボ群で26例であった。治験を中止した19例の内訳は、M121101群で6例、プラセボ群で13例であり、M121101群と比較してプラセボ群で中止例数が多かった。

中止理由は、有害事象による中止が9例（M121101群：1例、プラセボ群：8例)、治療期間1に装着した爪矯正具外れによる中止が9例（M121101群：5例、プラセボ群：4例)、被験者希望による中止がプラセボ群で1例であり、COVID-19の影響によるものであった。

表 2.7.6.3-2 被験者の内訳及び中止理由

	M121101 n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Randomized	41	39	80
Received Study Drug [a]	40 (97.6)	39 (100)	79 (98.8)
Not Received Study Drug [a]	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.3)
Completed Study [a]	34 (82.9)	26 (66.7)	60 (75.0)
Discontinued Study [a]	6 (14.6)	13 (33.3)	19 (23.8)
Adverse event	1 (16.7)	8 (61.5)	9 (47.4)
Not meet eligibility criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Detached of nail corrector in treatment period 1	5 (83.3)	4 (30.8)	9 (47.4)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)
Withdrawal by parent/guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Percentages are based on number of randomized patients.
Output date: [redacted]20[redacted] 19:08

5.3.5.1-2 表10-1から引用

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の有無と内訳を表 2.7.6.3-3に示した。

ランダム化された80例の内、治験実施計画書からの重要な逸脱は12例（M121101群：7例、プラセボ群：5例）に認められ、群間に偏りはなかった。その内訳は、「治療方法や用量が不適切であった被験者」が11例（M121101群：6例、プラセボ群：5例）であり、治療期間1に装着した爪矯正具が外れた被験者であった。「禁止されている併用療法を受けた被験者」はM121101群1例であった。

表 2.7.6.3-3 重要な逸脱の有無と内訳

	M121101 (N=41) n (%)	E [a]	Placebo (N=39) n (%)	E [a]	Total (N=80) n (%)	E [a]
Overall	7 (17.1)	-	5 (12.8)	-	12 (15.0)	-
a	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
b	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
c	6 (14.6)	6	5 (12.8)	5	11 (13.8)	11
d	1 (2.4)	1	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
e	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

a. Patients who entered the study even though they did not satisfy the entry criteria
b. Patients who developed withdrawal criteria during the study but were not withdrawn
c. Patients who received the wrong treatment or incorrect dose
d. Patients who received an excluded concomitant drug or treatment
e. Other
[a] E=Number of deviations
Output date: [redacted]20[redacted] 19:08
5.3.5.1-2 表10-2から引用

(3) COVID-19による影響

COVID-19による来院に関する逸脱が、プラセボ群で2例3件認められた。いずれの被験者も治療期間1は規定通り来院しており、有効性の主要評価項目への影響はなかった。また、いずれの被験者の安全性は電話若しくはメールにて確認できたため、安全性評価への影響はなかった（5.3.5.1-2 16.2.2）。

(4) 解析したデータセット

有効性の主要な解析対象集団であるFASの対象症例数及び除外症例の内訳を表 2.7.6.3-4に、PPSの対象症例数及び除外症例の内訳を5.3.5.1-2 Table 14.1.3.2に示した。

ランダム化された被験者80例（M121101群：41例、プラセボ群：39例）の内、治験薬投与前に中止したM121101群の1例以外の79例がFASの対象となった。PPSでの除外はなく、FASと同じであった。

表 2.7.6.3-4 FAS除外及びその内訳

	M121101 (N=41) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	Total (N=80) n (%)
Full Analysis Set (FAS)	40 (97.6)	39 (100)	79 (98.8)
Excluded from FAS	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.3)
Patient didn't receive any study treatment	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.3)
Patient didn't have any efficacy data after randomization	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Output date: [redacted]20[redacted] 19:09
5.3.5.1-2 表11-1から引用

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-5に示した。

患者背景に群間で違いはみられなかった。性別は女性が多く、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 人口統計学的及び他の基準値の特性（要約統計量）（FAS）

	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	Total (N=79) n (%)
Sex			
Male	8 (20.0)	10 (25.6)	18 (22.8)
Female	32 (80.0)	29 (74.4)	61 (77.2)
Age (years)			
N	40	39	79
Mean	50.8	53.0	51.9
SD	12.3	11.7	12.0
Min	24	29	24
Median	51.5	54.0	53.0
Max	79	76	79
< 65	34 (85.0)	34 (87.2)	68 (86.1)
65 -	6 (15.0)	5 (12.8)	11 (13.9)
Distal Narrowed Nail Width Ratio (%)			
N	40	39	79
Mean	40.23	40.21	40.22
SD	6.66	7.06	6.81
Min	20.5	21.0	20.5
Median	42.40	40.60	41.90
Max	49.0	50.0	50.0
Nail Plate Thickness (mm)			
N	40	39	79
Mean	1.40	1.37	1.39
SD	0.32	0.31	0.31
Min	1.0	1.0	1.0
Median	1.40	1.30	1.40
Max	2.4	2.3	2.4

Output date: [redacted] 20[redacted] 19:12
5.3.5.1-2 表11-2から引用

2.7.6.3.2.3 有効性

(1) 主要評価項目：Visit03における遠位爪幅狭小化率70%の達成率

Visit03における遠位爪幅狭小化率70%の達成率を表 2.7.6.3-6に示した。

Visit03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）、プラセボ群で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群で有意に高かった（$P = 0.0439$）。

表 2.7.6.3-6 Visit03における遠位爪幅狭小化率70%の達成率（FAS）

	Achieving [a]			Comparison to Placebo			
		95% CI [b]		Percent	95% CI [c]		
Treatment	n (%)	Lower	Upper	Difference	Lower	Upper	p-value [d]
M121101 (N=40)	19 (47.5)	31.5	63.9	21.9	0.6	43.1	0.0439
Placebo (N=39)	10 (25.6)	13.0	42.1	-	-	-	-

[a] Patient who has missing data at Visit03 is treated as not achieving.
[b] Exact confidence interval.
[c] Normal approximation under the null hypothesis.
[d] Pearson's Chi-square test.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:18
5.3.5.1-2 表11-4から引用

(2) 副次評価項目

1) Visit02、03又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率

Visit02、03又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率を表 2.7.6.3-7に示した。

Visit02における遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、M121101群で68.40%、プラセボ群で66.08%であった。群間差の最小二乗平均値（95%CI）は、2.32%（−2.58%～7.22%）であり、有意な差はみられなかった（$P = 0.3478$）。

Visit03における遠位爪幅狭小化率の最小二乗平均値は、M121101群で69.26%、プラセボ群で61.67%であった。群間差の最小二乗平均値（95%CI）は、7.59%（3.09%～12.10%）であり、プラセボ群と比較して、M121101群で有意に高かった（$P = 0.0012$）。

表 2.7.6.3-7 Visit02、03又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率（FAS）

					Comparison to Placebo [a]				
Treatment			95% CI				95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
M121101 (N=40)									
Visit02	68.40	1.79	64.83	71.97	2.32	2.46	-2.58	7.22	0.3478
Visit03	69.26	1.70	65.89	72.63	7.59	2.26	3.09	12.10	0.0012
Placebo (N=39)									
Visit02	66.08	1.82	62.47	69.69	-	-	-	-	-
Visit03	61.67	1.73	58.24	65.10	-	-	-	-	-

[a] Mixed-effects models for repeated measures including treatment*visit as fixed effect and patient as random effect with the unstructured covariance structure (UN). Baseline distal narrowed nail width ratio is included in a part of outcomes with the assumption that the each treatment has same expected value.
The data assessed at the discontinuation visit is used as the data for nearest visit. If data assessed at the nearest visit already, be used as the data for next nearest visit.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:20
5.3.5.1-2 表11-5から引用

2) Visit02、03又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量

Visit02、03又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量を表 2.7.6.3-8に示した。なお、各投与群の投与前値は等しいという制約の下で推定しているため、各Visitにおける投与群間の差の最小二乗平均値、標準誤差、信頼区間及び*P*値は、「1) Visit02、03又は中止来

院日の遠位爪幅狭小化率」の結果と一致した。

Visit02における遠位爪幅狭小化率の変化量の最小二乗平均値は、M121101群で28.18%、プラセボ群で25.86%であった。群間差の最小二乗平均値（95%CI）は、2.32%（−2.58%～7.22%）であり、有意な差はみられなかった（P= 0.3478）。

Visit03における遠位爪幅狭小化率の変化量の最小二乗平均値は、M121101群で29.04%、プラセボ群で21.45%であった。群間差の最小二乗平均値（95%CI）は、7.59%（3.09%～12.10%）であり、プラセボ群と比較して、M121101群で有意に高かった（P= 0.0012）。

表 2.7.6.3-8 Visit02、03又は中止来院日の遠位爪幅狭小化率の変化量（FAS）

Treatment			95% CI		Comparison to Placebo [a]		95% CI		
Visit	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	p-value
M121101 (N=40)									
Visit02	28.18	1.74	24.73	31.64	2.32	2.46	-2.58	7.22	0.3478
Visit03	29.04	1.58	25.90	32.19	7.59	2.26	3.09	12.10	0.0012
Placebo (N=39)									
Visit02	25.86	1.76	22.36	29.36	-	-	-	-	-
Visit03	21.45	1.61	18.24	24.66	-	-	-	-	-

[a] Mixed-effects models for repeated measures including treatment*visit as fixed effect and patient as random effect with the unstructured covariance structure (UN). Baseline distal narrowed nail width ratio is included in a part of outcomes with the assumption that the each treatment has same expected value. Change from Visit01 is derived by contrasts. The data assessed at the discontinuation visit is used as the data for nearest visit. If data assessed at the nearest visit already, be used as the data for next nearest visit.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:20

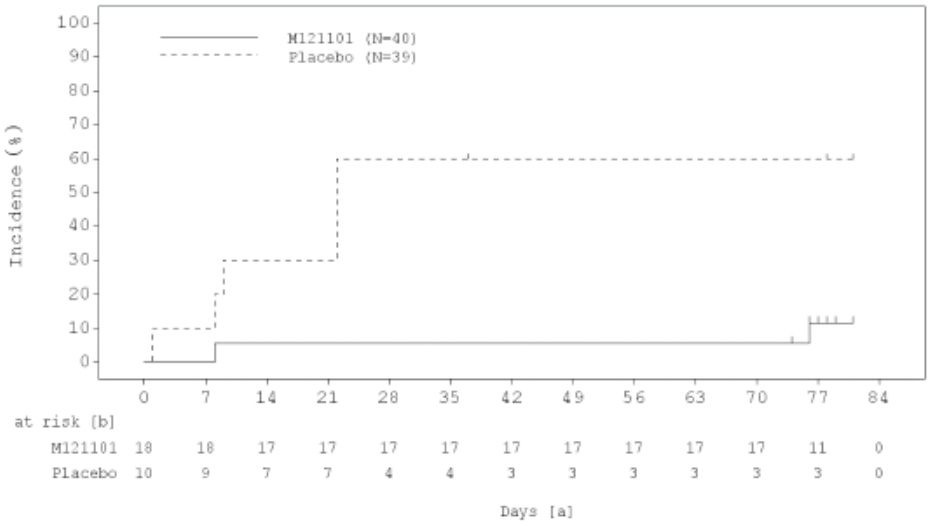
5.3.5.1-2 表11-6から引用

3) Visit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数

Visit03からVisit12へ移行した被験者（M121101群：18例、プラセボ群：10例）を対象に、Visit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数を図 2.7.6.3-2に示した。

爪矯正具を取り外して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18例中1例、プラセボ群では10例中6例であった。M121101群では77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、18例中2例であった。

図 2.7.6.3-2 Visit12から遠位爪幅狭小化率が50%以下になるまでの日数（FAS）



[a] Days to achieve 50% distal narrowed nail width ratio or less.
[b] Patients migrated from Visit03 to Visit12.
Output date: [redacted]20[redacted] 18:31
5.3.5.1-2 図11-1から引用

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

Visit03からVisit12へ移行した被験者（M121101群：18例、プラセボ群：10例）を対象に、Visit12からVisit18における遠位爪幅狭小化率50%以下への到達率を表 2.7.6.3-9に示した。

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、M121101群で11.1%（2/18例）、プラセボ群で60.0%（6/10例）であり、プラセボ群と比較して、M121101群で低かった。

表 2.7.6.3-9 Visit12からVisit18における遠位爪幅狭小化率50%以下への到達率（FAS）

Treatment	Total [a]	n	n / Total (%)
M121101 (N=40)	18	2	11.1
Placebo (N=39)	10	6	60.0

[a] Patients migrated from Visit03 to Visit12.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:21
5.3.5.1-2 表11-7から引用

(3) その他の解析

1) 治療期間1の遠位爪幅狭小化率の経時推移

遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量の要約統計量を5.3.5.1-2 Table 14.2.3.1に、推移図を5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.2及びFigure 14.2.3.3に示した。

Visit02での遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量の平均は、M121101群でそれぞれ68.41%及び28.18%、プラセボ群で66.07%及び25.86%であった。Visit03では、

M121101群で69.99%及び29.73%、プラセボ群で61.88%及び22.09%であった。

2) 爪の厚さ別の治療期間1の遠位爪幅狭小化率の経時推移

治療開始日の巻き爪の厚さ別（1.4 mm未満、1.4 mm以上）に、治療期間1における遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量の要約統計量を5.3.5.1-2 Table 14.2.3.4に、推移図を5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.5及び5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.6に示した。

結果は2.7.6.3.2.3 (4)に示した。

3) 治療期間2～4の遠位爪幅狭小化率の経時推移

遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量の要約統計量を5.3.5.1-2 Table 14.2.3.7、Table 14.2.3.8及びTable 14.2.3.9に示した。

a) Visit03（第8日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%以上となった被験者*

M121101群（40例）で18例、プラセボ群（39例）で10例が、治療期間4（Visit12～Visit18）へ移行した。M121101群及びプラセボ群の遠位爪幅狭小化率の平均は、Visit03ではそれぞれ79.18%及び74.42%、Visit12ではそれぞれ72.03%及び55.60%であり、Visit18ではそれぞれ66.22%及び56.91%となった。

*：Visit03までに中止した被験者は除く

b) Visit03（第8日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%未満であり、かつVisit05（第29日）までに評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%以上となった被験者

M121101群（40例）で14例、プラセボ群（39例）で9例が、治療期間2から治療期間4へ移行した。M121101群では、Visit04及びVisit05（治療期間2）の遠位爪幅狭小化率の平均はそれぞれ73.21%及び72.20%であったが、治療期間4へ移行後は徐々に低下し、Visit18では58.83%となった。プラセボ群の遠位爪幅狭小化率も、M121101群と同様の推移を示し、Visit04及びVisit05の遠位爪幅狭小化率の平均はそれぞれ71.34%及び72.05%であったが、Visit18では58.42%となった。

c) Visit03（第8日）で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%未満であり、かつVisit05（第29日）時点で評価対象の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が70%未満となった被験者

治療期間1及び治療期間2で遠位爪幅狭小化率が70%に到達せず、治療期間3へ移行した被験者は、M121101群（40例）で3例、プラセボ群（39例）で14例であり、プラセボ群で多かった。M121101群ではVisit06（治療期間3）の遠位爪幅狭小化率の平均は60.57%であり、その後は58.07%～61.07%の範囲で推移した。プラセボ群の遠位爪幅狭小化率も、M121101群と同様の推移を示し、Visit06（治療期間3）の遠位爪幅狭小化率の平均は67.45%であり、その後は56.14%～59.28%の範囲で推移した。

4) 治療期間4での遠位爪幅狭小化率50%以下へ到達した被験者数

治療期間4に移行した全被験者について、投与群別に、移行した被験者数、いずれかのVisitにおいて遠位爪幅狭小化率が50%以下となった被験者数を5.3.5.1-2 Table 14.2.3.10に示した。

治療期間4に移行した被験者は、M121101群（40例）で32例、プラセボ群（39例）で19

例であり、M121101群で多かった。いずれかのVisitにおいて遠位爪幅狭小化率が50%以下となった被験者数は、M121101群（32例）で4例、プラセボ群で（19例）で11例であり、プラセボ群と比較して、M121101群で低かった。

(4) 部分集団の検討

治療開始日の巻き爪の厚さ別（1.4 mm未満、1.4 mm以上）に、治療期間1における遠位爪幅狭小化率及び遠位爪幅狭小化率の変化量の要約統計量を5.3.5.1-2 Table 14.2.3.4に、推移図を5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.5及びFigure 14.2.3.6に示した。

Visit03での遠位爪幅狭小化率の変化量の平均は、1.4 mm未満の被験者では、M121101群で33.51%、プラセボ群で22.68%であった。1.4 mm以上の被験者では、それぞれ27.53%、21.40%であった。

巻き爪の厚さが1.4 mm未満の方が1.4 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。

2.7.6.3.2.4 安全性

(1) 治験薬の暴露状況

安全性解析対象集団はM121101群：40例、プラセボ群：39例を対象とした。FASと安全性解析対象集団は同一であった。治験薬塗布時間は表 2.7.6.3-10に示した。

表 2.7.6.3-10 治験薬の塗布時間（FAS）

	M121101 (N=40)	Placebo (N=39)
Study Drug Application Time (h) [a]		
N	40	39
Mean	23.12	23.26
SD	0.69	0.58
Min	21.2	22.0
Median	23.13	23.25
Max	24.6	24.3

[a] (Date and time of study drug removal - date and time of study drug application) / 60

Output date: [redacted]20[redacted] 19:17
5.3.5.1-2 表11-3から引用

(2) 有害事象

1) 全有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-11に、SOC、PTごとの有害事象の集計を表 2.7.6.3-12に示した。

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)であった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、プラセボ群のみで15.4% (6/39例)であった。爪矯正具と関連ありの有害事象の発現割合は、M121101群で15.0% (6/40例)、プラセボ群で38.5% (15/39例) であった。

死亡はみられず、重篤な有害事象は、M121101群の1例で乳癌がみられたが、治験薬及び爪矯正具との関連はなかった。

本治験では、重要な有害事象として、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、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（紅斑、浮腫等）及び爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象を定義した。重要な有害事象の発現割合は、M121101群で5.0%（2/40例）、プラセボ群で25.6%（10/39例）であった。この内、治験薬を塗布した爪周囲の炎症（PT：爪囲炎）の発現割合は、M121101群で5.0%（2/40例）、プラセボ群で2.6%（1/39例）であった。爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象の発現割合は、プラセボ群のみで23.1%（9/39例）であった。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はみられなかった。

有害事象の重症度は、高度がM121101群で1例（2.5%）、中等度が各群で1例ずつにみられたほかは、すべて軽度であった。

表 2.7.6.3-11 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
	M121101 (N=40) n (%) E [a]	Placebo (N=39) n (%) E [a]	M121101 (N=40) n (%) E [a]	Placebo (N=39) n (%) E [a]	M121101 (N=40) n (%) E [a]	Placebo (N=39) n (%) E [a]
TEAEs	15 (37.5) 24	22 (56.4) 30	0 (0.0) 0	6 (15.4) 7	6 (15.0) 6	15 (38.5) 17
Mild TEAEs	14 (35.0) 22	22 (56.4) 29	0 (0.0) 0	6 (15.4) 7	6 (15.0) 6	15 (38.5) 17
Moderate TEAEs	1 (2.5) 1	1 (2.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Severe TEAEs	1 (2.5) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Serious TEAEs	1 (2.5) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
TEAEs Leading to Death	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Other Serious TEAEs	1 (2.5) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
TEAEs of Special Interest	2 (5.0) 2	10 (25.6) 10	0 (0.0) 0	2 (5.1) 2	0 (0.0) 0	9 (23.1) 9
Inflammatory around Study Drug Applied Nail	2 (5.0) 2	1 (2.6) 1	0 (0.0) 0	1 (2.6) 1	0 (0.0) 0	1 (2.6) 1
TEAEs Leading to Nail Corrector Detached	0 (0.0) 0	9 (23.1) 9	0 (0.0) 0	1 (2.6) 1	0 (0.0) 0	8 (20.5) 8

[a] E=Number of Treatment-Emergent Adverse Events

Output date: [redacted]20[redacted] 19:25

5.3.5.1-2 表12-1から引用

表 2.7.6.3-12 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
Overall	15 (37.5)	22 (56.4)	0 (0.0)	6 (15.4)	6 (15.0)	15 (38.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (10.0)	12 (30.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (20.5)
爪破損	2 (5.0)	9 (23.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (20.5)
湿疹	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (20.0)	6 (15.4)	0 (0.0)	4 (10.3)	6 (15.0)	6 (15.4)
適用部位損傷	2 (5.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (5.1)
疼痛	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
適用部位亀裂	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
適用部位疼痛	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)

Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:26

5.3.5.1-2 表12-2から引用

表 2.7.6.3-12 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）　（続き）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)						
医療機器による疼痛	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.6)
胸痛	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (5.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
爪囲炎	2 (5.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
上咽頭炎	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:26

5.3.5.1-2 表12-2から引用

表 2.7.6.3-12 SOC・PTごとの有害事象の集計（安全性解析対象集団）　（続き）

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs M121101 (N=40) n (%)	All TEAEs Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Study Drug M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Study Drug Placebo (N=39) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector M121101 (N=40) n (%)	TEAEs Related to Nail Corrector Placebo (N=39) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（Cont.）						
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:26

5.3.5.1-2 表12-2から引用

2) 比較的よくみられる有害事象

本治験では、比較的よくみられる有害事象は定義しなかった。

いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象は、爪破損11例（M121101群2例、プラセボ群9例）、適用部位損傷4例（各群2例）、適用部位亀裂3例（M121101群3例）、爪囲炎3例（M121101群2例、プラセボ群1例）、疼痛3例（プラセボ群3例）、適用部位疼痛2例（M121101群2例）及び上咽頭炎2例（プラセボ群2例）であった。

3) 有害事象の分析

a) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性別の有害事象の集計

i) 性別の有害事象の発現状況

性別の有害事象の集計を5.3.5.1-2 Table 14.3.1.7.1.2に示した。

M121101群では男性で37.5%（3/8例）、女性で37.5%（12/32例）、プラセボ群では男性で40.0%（4/10例）、女性で62.1%（18/29例）であった。

ii) 年齢別の有害事象の発現状況

年齢のカテゴリ別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の集計を5.3.5.1-2 Table 14.3.1.7.2.2に示した。

M121101群では65歳未満で29.4%（10/34例）、65歳以上で83.3%（5/6例）、プラセボ群では65歳未満で55.9%（19/34例）、65歳以上で60.0%（3/5例）であった。

iii) 爪甲の厚さ別の有害事象の発現状況

爪甲の厚さのカテゴリ別（1.4 mm未満、1.4 mm以上）の有害事象の集計を5.3.5.1-2 Table 14.3.1.7.3.2に示した。

M121101群では1.4 mm未満で46.7%（7/15例）、1.4 mm以上で32.0%（8/25例）、プラセボ群では1.4 mm未満で66.7%（14/21例）、1.4 mm以上で44.4%（8/18例）であった。

b) 重症度別の有害事象

SOC、PT、重症度ごとの有害事象の集計を5.3.5.1-2 Table 14.3.1.4.2に示した。

有害事象の重症度は、高度がM121101群で1例（乳癌）、中等度が各群で1例ずつ（M121101群 : 腱炎、プラセボ群 : 腱鞘炎）にみられたほかは、すべて軽度であった。

c) 治験薬を塗布した爪又は治験薬を塗布した爪周囲の皮膚に発現した有害事象

治験薬を塗布した爪又は治験薬を塗布した爪周囲の皮膚に発現した有害事象のSOC、PTごとの集計を表 2.7.6.3-13に示した。

治験薬を塗布した爪又は治験薬を塗布した爪周囲の皮膚に発現した有害事象の発現割合は、M121101群では27.5%（11/40例）、プラセボ群では33.3%（13/39例）であり、群間で違いはみられなかった。この内、治験薬と関連ありの有害事象は、プラセボ群のみで7.7%（3/39例）であり、爪矯正具と関連ありの有害事象は、M121101群で15.0%（6/40例）、プラセボ群では30.8%（12/39例）であった。2例以上に発現した有害事象は、M121101群では適用部位亀裂が3例、爪破損、適用部位損傷、適用部位疼痛、爪囲炎がそれぞれ2例、プラセボ群では爪破損が9例、適用部位損傷が2例であった。いずれの有害事象も、重症度はすべて軽度であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.6.2）。

表 2.7.6.3-13 治験薬を塗布した爪又は治験薬を塗布した爪周囲の皮膚に発現した有害事象

System Organ Class Preferred Term	All TEAEs		TEAEs Related to Study Drug		TEAEs Related to Nail Corrector	
	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)	M121101 (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
Overall	11 (27.5)	13 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)	6 (15.0)	12 (30.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.5)	10 (25.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (20.5)
爪破損	2 (5.0)	9 (23.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	8 (20.5)
皮膚疼痛	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (20.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	6 (15.0)	3 (7.7)
適用部位損傷	2 (5.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (5.1)
適用部位亀裂	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
適用部位疼痛	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	2 (5.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
爪囲炎	2 (5.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Multiple occurrences of an event for one patient are counted only once.
Application site TEAE is defined as an TEAE chosen 'Nail applied study drug' or 'Skin around study drug applied nail' as site of onset in CRF.
MedDRA/J version 23.0 is used for coding.

Output date: [redacted]20[redacted] 19:29
5.3.5.1-2 表12-3から引用

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡はみられなかった。

2) その他の重篤な有害事象

M121101群の1例に重篤な有害事象（乳癌）が認められ、治験薬及び爪矯正具と関連なしと判断された。その他の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.3-14に記載した。

表 2.7.6.3-14 重篤な有害事象を発現した被験者の叙述

被験者識別コード	投与群	人種	性別	年齢	身長	体重
[redacted]	M121101群	アジア人	女	6[redacted]歳	16[redacted] cm	6[redacted] kg
医師報告名 PT[a]	重篤理由	発現時期[b]	持続期間[c]	転帰	因果関係	事象発現後の措置
乳がん 乳癌	医学的に重要な状態	投与開始35日目	38日間	未回復	関連なし	該当せず
既往歴	なし					
合併症（PT[a]）	爪の障害、高脂血症、足変形					
SAE発現時の使用薬剤[d]	ロスバスタチン錠、ネキシウムカプセル、ジメチコン錠、ビフロキシン配合錠					
経過	Day 1：同意取得、治験薬投与 Day 2：治験薬除去 Day 35：朝より胸痛を自覚し、被験者自身で胸のしこりを見つけた Day 46：他院受診し、マンモグラフィ検査、超音波検査、細胞診検査を実施 Day 58：Visit15を実施。体調不良等はないことを確認 Day 60：悪性腫瘍と診断 Day 64：以下の内容を電話にて聴取した ・今後は他院にて治療を行う ・Day103より化学療法を行い、その後外科的処理（全摘出）を実施する ・化学療法は、「TC（ドセタキセル・シクロホスファミド）法」「CEF（シクロホスファミド・エピルビシン塩酸塩・フルオロウラシル）療法」の順に実施する Day 65：中止来院日の検査実施。体調不良はないことを確認。 Day 72：上記有害事象の追跡調査を実施。体調不良はないこと、上記有害事象の治療方針に変更がないことを電話にて確認					
治験責任医師の見解	M121101-02試験において本事象の既報告は無く、治験薬塗布によって発現した事象とは考えにくい。また、本治験薬は対象母趾へ24時間のみの塗布となっており、胸痛/胸のしこりの発見は治験薬除去日時より1カ月以上経過している。その間に全身状態の異常が無かったため、治験薬塗布によって発現した事象とは考えにくい。以上の理由により治験薬との因果関係は「関連なし」であると考えられる。 今後抗がん剤を使用することが予想されることから、有効性及び安全性への影響を考慮して中止と判断した。 本事象は治験薬との因果関係がなく、今後は他院にて治療を実施するので、安全性に問題はないと判断し追跡調査を終了する。 爪矯正具の因果関係について、発症時には装着しておらず、爪矯正具の効果及び適用部位からも因果関係はなしと判断している。					
治験依頼者の見解	重篤性について、乳がんの報告であることから準重篤と判断する。					

	本被験者は、治験薬を右第1趾に24時間単回塗布し翌日に除去してから約1カ月して胸の痛み及びしこりを発見し、更にその10日後に行った細胞診検査の結果にて悪性腫瘍と診断されている。一般的に乳がんは1 mmから1 cmになるまで15年かかると言われているが、本被験者の場合、治験薬の塗布から触知可能なしこりの発見又は乳がんの診断までの期間が2カ月弱と非常に短い。 また、M121101-02試験での血漿中M121101濃度は、30%M121101を左右の全趾に塗布した結果、すべての測定時点で全例（8例）が定量下限未満（0.400 μg/mL）であった。このことから、本被験者においても、プロトコールどおり治験薬を右第1趾に塗布しただけでは血中への移行はしにくいものであったと考える。実際、本被験者は治験薬塗布後、胸の痛み及びしこりを発見するまでの1カ月間に他の全身状態の異常は認めていない。 以上より、治験薬が乳がんの発生又は進行に影響したというよりは、治験中に偶発的に発覚したと考える方が合理的と考え、乳がんと本剤との因果関係はなしと判断した。 また、本プロトコールは日常生活に制限や変化を及ぼすものではないため、本プロトコールの介入が乳がんの発生や進行に影響を与えたものではないと考える。

a：MedDRA/J Ver.23.0（PT）
b：発現時期は、投与開始日を1日目として起算（日目）
c：持続期間は、発現日を1日目として、転帰確認日までの日数を算出（日）
d：重篤な有害事象に対する治療薬を除く。
5.3.5.1-2 表12-4から引用

3) その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象の一覧を5.3.5.1-2 Table 14.3.2.3に示した。

治験薬を塗布した爪周囲の炎症（PT：爪囲炎）の有害事象は、M121101群で5.0%（2/40例）、プラセボ群で2.6%（1/39例）であり、M121101群の2例は、治験薬及び爪矯正具との因果関係は関連なしと判定され、いずれも重症度は軽度であり、1例が回復、1例が軽快した。プラセボ群の1例では、治験薬及び爪矯正具との因果関係は関連ありと判定され、重症度は軽度であり、回復した。

爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象は、プラセボ群のみで23.1%（9/39例）に発現した。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例が治験薬及び爪矯正具と関連なし、7例が治験薬と関連なし、爪矯正具と関連ありと判定された。重症度はすべて軽度であり、転帰は回復が3例、軽快が2例、未回復が3例であった。適用部位損傷の1例は、治験薬及び爪矯正具と関連ありと判定され、重症度は軽度であり、未回復であった。

2.7.6.3.2.5 結論

本治験の結果から、巻き爪患者における爪矯正具を用いた巻き爪矯正に本剤を併用した結果、爪矯正効果の早期発現が示された。また、爪矯正具を取り外して最大で12週間フォローアップした結果、本剤併用により爪矯正効果を長期間維持する傾向が認められた。M121101と関連ありの有害事象は発現しておらず、爪矯正具の取り外しを必要とする有害事象もM121101群でみられなかったことから、M121101の安全性に問題はなかった。