



リネイル[®]ジェル10%の 薬効薬理、使用方法、臨床成績

巻き爪治療用剤

薬価基準未収載

本剤は保険給付の対象ではありません



リネイル[®]ジェル10%

Renail[®] Gel : アセチルシステイン ゲル

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

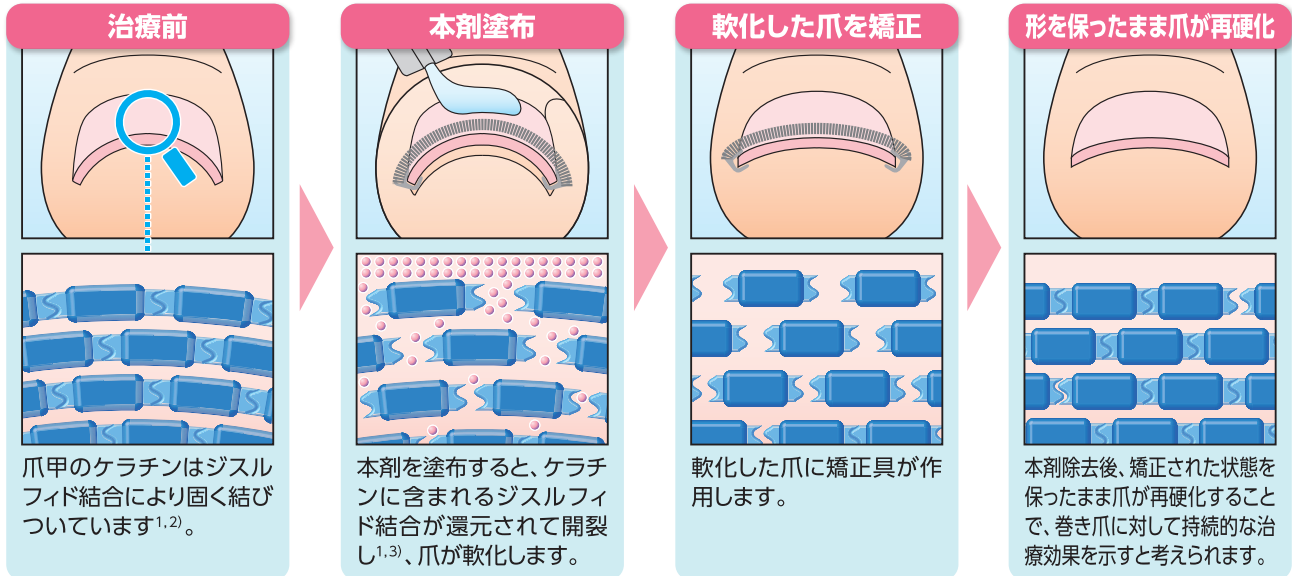
リネイル[®]ゲル10%は、爪の軟化に着目し「巻き爪矯正の補助」を効能・効果とする外用剤です。

薬効薬理

作用機序

リネイル[®]ゲル10% (以下、本剤) の有効成分であるアセチルシステインは、爪のケラチンに含まれるシスチンのジスルフィド結合を還元して開裂し、爪の微細構造や強度に影響を与えることで爪を軟化させると考えられます。

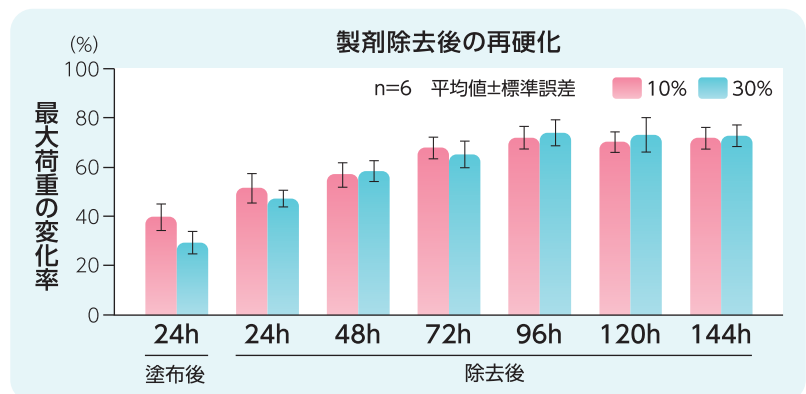
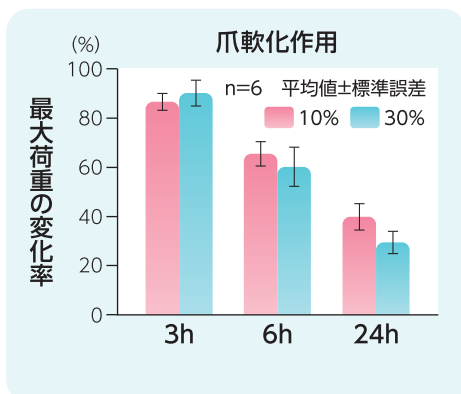
爪矯正具併用下での本剤の作用機序(イメージ図)



■ ケラチン ■ ジスルフィド結合 ● アセチルシステイン ◡ 矯正具

爪軟化作用 (in vitro)⁴⁾

10%及び30%^{注)}アセチルシステインゲルを3、6及び24時間適用した際の爪軟化作用を評価した結果、爪の最大荷重(爪硬度の指標)は左下図のとおり推移しました。また、塗布24時間後に爪切片から製剤を除去し、軟化した爪の再硬化を24時間ごとに経時的に評価した結果、爪の最大荷重は右下図のとおり推移しました。



[方法] ヒトの爪試料から切り出した爪切片(3mm×8mm)に対し、レオメーターの感圧軸を一定距離進入させるのに必要な荷重(最大荷重)を爪硬度の指標とし、10%及び30%^{注)}アセチルシステインゲルを3、6及び24時間適用したときの爪切片の最大荷重を測定しました。塗布前後の最大荷重の変化率を算出することで、爪軟化作用を評価しました。また、製剤塗布24時間後に爪切片から製剤を除去し、24時間ごとに最大荷重を測定することで、軟化した爪切片の再硬化を評価しました。

注) 30%アセチルシステインゲルは承認外の規格です。本剤の承認規格は10%です。

1) Murdan S.:Int J Pharm. 2002; 236: 1-26.

2) 東馬彦:爪 基礎から臨床まで 改訂第2版. 東京, 金原出版株式会社, 2016.

3) Saner MV, et al.:J Drug Target. 2014; 22(9): 769-789.

4) 社内資料:爪軟化作用(in vitro)

5. 効能・効果に関連する注意

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

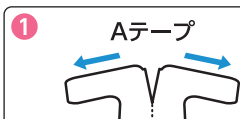
使用方法

STEP 1 爪矯正具を装着します

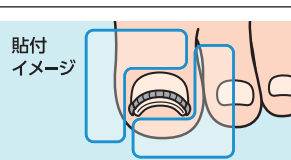


本剤は単独使用では巻き爪を矯正する効果はありません。
医療機器である爪矯正具(巻き爪マイスター®等)と必ず併用してください。
本剤は金属を腐食し、ニッケルを溶出させることがあるので、爪矯正具との適合性を考慮してください。

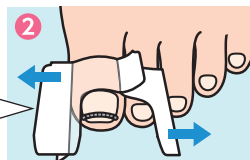
STEP 2 Aテープ(マスキング材)で、爪周囲の皮膚を隙間なく保護します



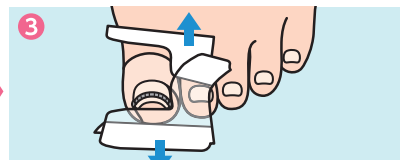
① Aテープ
保護フィルムから取り出し、中央で分割します。左右のAテープに違いはありません。



貼付イメージ
L字型になった2枚のテープで指周囲を覆うように貼ります。

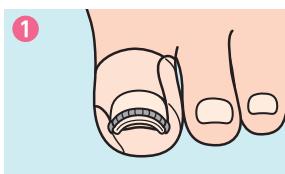


② 片方のテープを爪の根元側の皮膚に貼付します。



③ もう片方のテープを最初に貼ったテープの対角に貼付し、爪周囲全体を覆います。

STEP 3 本剤を開封し、矯正具を装着した爪甲全体に塗布します



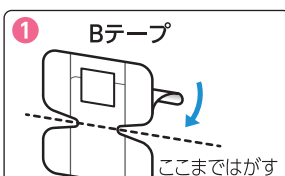
① 爪周囲の皮膚に隙間なくAテープをよく密着させます。



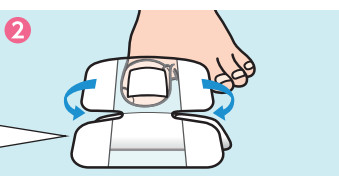
② 爪甲全体にいきわたるように本剤を厚めに塗布してください。

- 使用量の目安として、第1趾に本剤1包(0.5g)を塗布してください。
- 本剤は1回使い切りであるため、開封後の未使用分は廃棄してください。
- 爪周囲の皮膚等に本剤が付着しないように注意してください。
- 本剤使用前及び使用中の爪には化粧品等を使用しないでください。

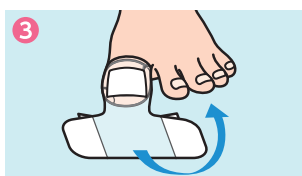
STEP 4 本剤を塗布した爪の上にBテープ(被覆材)を貼付します



① Bテープ
保護フィルムから取り出し、中央の剥離紙を半分程度剥がします。



② ガーゼ部分を爪にあて、本剤が流出しないよう注意しながら、左右の羽を指周囲に巻くように貼付します。



③ 中央の剥離紙を完全に剥がし、先端部を指の腹側に折りたたむように貼付します。



④ 左右の羽を指周囲に巻くように貼付します。



Bテープを強く巻きすぎると、薬剤が流出する恐れがあります。特に下線部の処置では「ふんわり」と巻き付けるよう注意してください。

STEP 5 約24時間後、爪矯正具は装着したまま、本剤を洗い流します 本剤の除去は患者さんが自宅等で行うことができます。



Aテープ及びBテープを剥がして、本剤を水又は湯で洗い流します。



以下の点を、患者さんにご指導ください。

- 塗布約24時間後を目途に洗い流し、本剤を塗布したままにしないこと。
- テープを剥がすときに、爪矯正具が外れないように注意すること。
- 爪周辺も含め爪甲表面に、本剤が残留しないように十分に洗い流すこと。
- テープで指を覆っている間は、本剤の漏出を防ぐため、入浴時等に患部が濡れないように注意すること。患部が濡れた場合は、直ちにテープ等を剥がして本剤を洗い流し、医師に相談すること。
- 処置当日は、できるだけ入浴を避けてシャワー等を利用し、その際も患部を濡らさないように、ビニール等で保護すること。
- 医師に指示された期間は治療継続のために爪矯正具を装着しつづけること。医師に指示された期間以前に爪矯正具が外れた場合には、医師に相談すること。

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.3 本剤を巻き爪マイスター®以外の爪矯正具と併用した臨床試験は実施していないため、他の爪矯正具と併用する場合は、以下の点に留意して用いること。

- 本剤は金属を腐食し、ニッケルを溶出させることがあるので、爪矯正具との適合性を考慮すること。
- 爪矯正具を固定する素材(接着剤等)に対する本剤の影響の有無は確認していないため、爪矯正具の固定方法に注意すること。

国内第Ⅲ相試験 (M121101-03)¹⁾: 検証的試験

1) 社内資料: 巻き爪患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)

試験概要

目的 第1趾の巻き爪を対象に、本剤と爪矯正具(巻き爪マイスター[®])^{*1}を併用した際の有効性の検証及び安全性の評価を行う。

対象 同意が得られた12歳以上で、評価対象である第1趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率(以下、狭小化率; 下図参照)が20%以上、50%以下の患者79例(リネイル群40例、プラセボ群39例)

試験デザイン 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

方法 第1日に評価対象の第1趾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割りつけられた治験薬約0.5g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、24時間後に除去し、第8日に爪矯正具を取り外した^{*2}。

評価項目 **有効性** 主要評価項目: 第8日における狭小化率70%の達成率^{*3}
 副次評価項目: 1) 第2日、第8日又は中止来院日^{*4}の狭小化率
 2) 第2日、第8日又は中止来院日^{*4}の狭小化率の変化量
 3) 治療期間4において、狭小化率が、再度50%以下になるまでの日数^{*5}
 4) 治療期間4における狭小化率50%以下への到達率^{*5}
 その他の解析: 爪の厚さ別の治療期間1の狭小化率の経時推移 等



安全性 有害事象 (自覚症状及び他覚所見)

解析計画 **有効性** 主要評価項目: Full analysis set (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 (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。

副次評価項目: 1) 各来院日の狭小化率を応答変数とし、投与群と来院日の交互作用を固定効果、患者を繰り返し測定単位としたうえ、患者内分散共分散の構造にUnstructuredを仮定したMixed-effects models for repeated measures (MMRM)を用いて解析した。この際、投与前値を応答変数に含め、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で調整した。投与群ごとの各来院日の最小二乗平均値、標準誤差及びCIを算出し、対比を用いて、各来院日における投与群間の差の最小二乗平均値、標準誤差及びCI、及びP値を算出した。2) 1) で用いた解析結果より対比を用いて、投与群ごとの各来院日の最小二乗平均値、標準誤差及びCIを算出した。また、各来院日における投与群間の差の最小二乗平均値、標準誤差、CI及びP値を算出した。3) 治療期間1から治療期間4へ移行した患者においては、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。4) 治療期間1から治療期間4へ移行した患者を対象に、狭小化率50%以下へ到達した患者の割合を投与群ごとに算出した。

その他の解析: 治療開始日の巻き爪の厚さ別(1.4mm未満、1.4mm以上)に、治療期間1における狭小化率の要約統計量を、各来院日、投与群ごとに算出した。

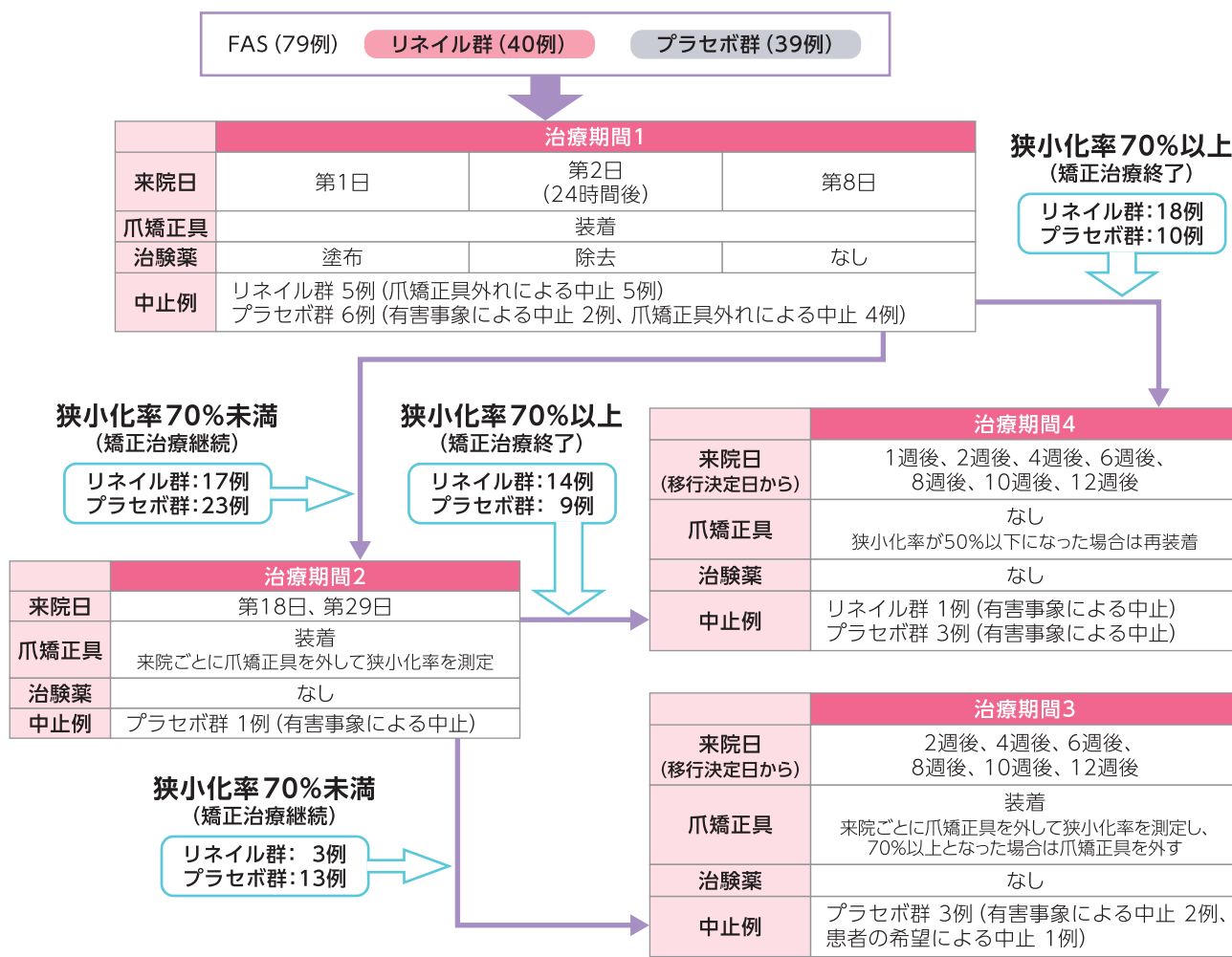
※1 本剤を巻き爪マイスター[®]以外の爪矯正具と併用した臨床試験は実施していない。
 ※2 巻き爪マイスター[®]装着期間の設定: 非臨床試験(2頁参照)では、本剤除去後96時間経過時の爪の硬度が製剤塗布前の70%程度であったことから、本剤除去後も爪軟化作用が残存している可能性があると考え、国内第I/II相試験(M121101-02試験)において、巻き爪マイスター[®]の装着期間を7日間と設定した。M121101-02試験において、10%アセチルシステインゲル塗布後、巻き爪マイスター[®]を7日間装着した際の有効性が確認できたことから、本試験においても装着期間を7日間と設定した。
 ※3 本試験において、狭小化率70%達成患者を治療不要とする基準として設定した。
 ※4 治療期間1の中止来院日
 ※5 治療期間1から治療期間4へ移行した患者のみ

患者背景 (FAS)

		リネイル群 (N=40)	プラセボ群 (N=39)
性別: 例数 (%)	男	8 (20.0)	10 (25.6)
	女	32 (80.0)	29 (74.4)
年齢 (歳)	平均値±SD	50.8±12.3	53.0±11.7
	中央値 [最小値, 最大値]	51.5 [24, 79]	54.0 [29, 76]
狭小化率 (%)	平均値±SD	40.23±6.66	40.21±7.06
	中央値 [最小値, 最大値]	42.40 [20.5, 49.0]	40.60 [21.0, 50.0]
爪甲の厚さ (mm)	平均値±SD	1.40±0.32	1.37±0.31
	中央値 [最小値, 最大値]	1.40 [1.0, 2.4]	1.30 [1.0, 2.3]

SD: 標準偏差

試験デザイン及び各治療期間へ移行した患者の内訳



判定基準: 遠位爪幅狭小化率 (本資材では「狭小化率」と記す)

狭小化率の測定は、巻き爪の重症度判定を客観的に行うために考案された評価法です。爪甲表面に沿って計測した横幅 (実寸幅) に比べて、彎曲によって実際の横幅 (爪甲遠位での両側縁幅) がどの程度狭小化しているかを表すことで、彎曲の程度すなわち巻き爪の重症度を数値化します²⁾。

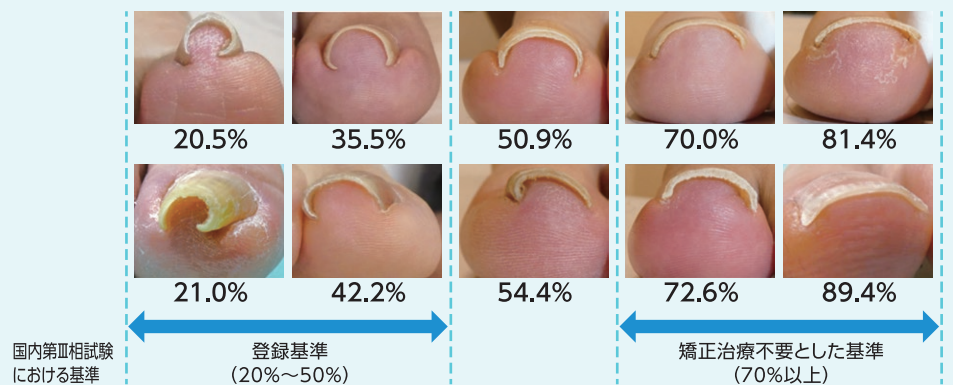
狭小化率の計算方法

A: 実寸幅



$$\text{狭小化率} = \frac{B}{A} \times 100 (\%)$$

〈参考〉狭小化率と巻き爪の形状 (国内第Ⅲ相試験の症例より)



2) 崎山とも, 他: 日皮会誌. 2016; 126(12): 2275-2280.

7. 用法・用量に関連する注意

本剤は皮膚刺激性を有するため、塗布部周囲の皮膚等に付着しないよう、テープ等を使用し皮膚を保護すること。

14. 適用上の注意 (抜粋)

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.3 本剤を巻き爪マイスター®以外の爪矯正具と併用した臨床試験は実施していないため、他の爪矯正具と併用する場合は、以下の点に留意して用いること。

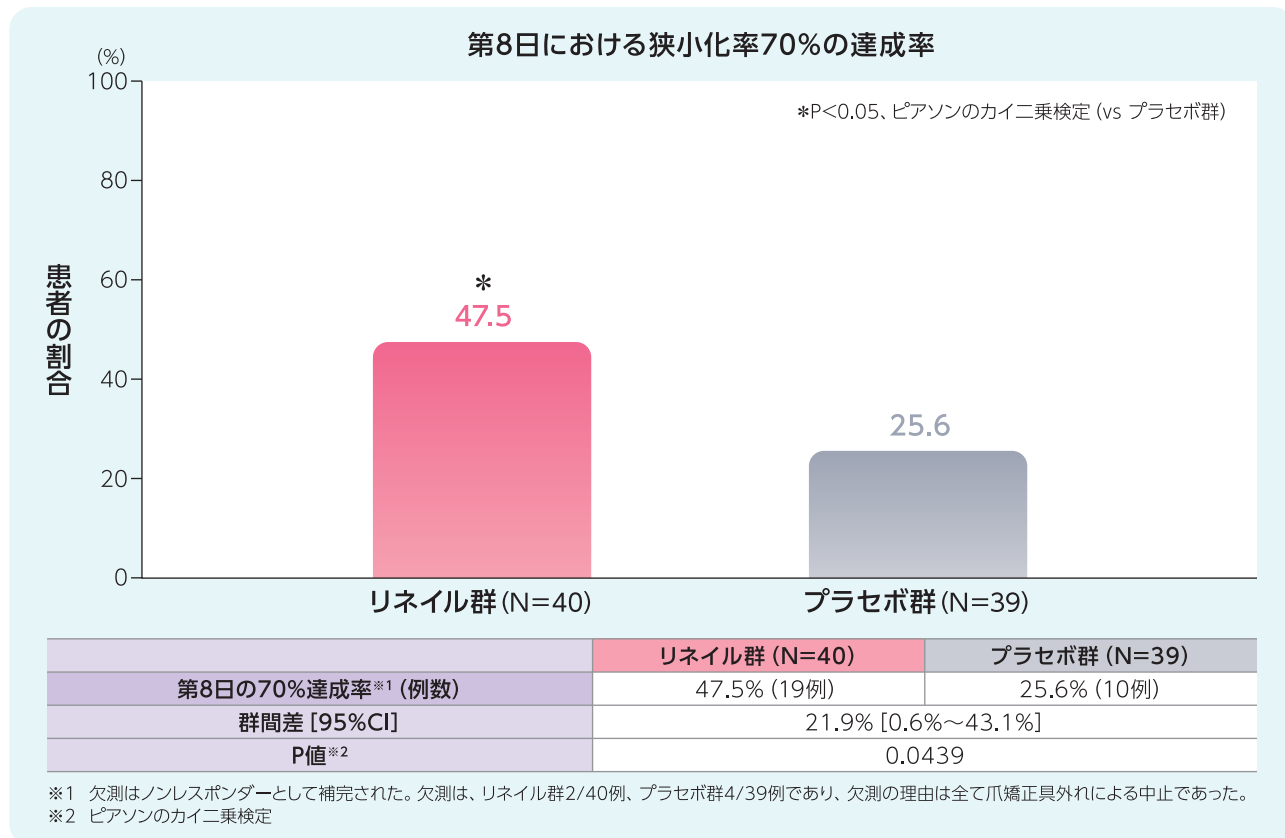
- ・本剤は金属を腐食し、ニッケルを溶出させることがあるので、爪矯正具との適合性を考慮すること。
- ・爪矯正具を固定する素材 (接着剤等) に対する本剤の影響の有無は確認していないため、爪矯正具の固定方法に注意すること。

14.1.4 爪矯正具を装着後、テープ等で爪甲周辺の皮膚を保護してから本剤を塗布すること。その後、テープ等で爪甲を覆うこと。

有効性の評価結果

第8日における狭小化率70%の達成率 [主要評価項目] (検証的解析結果)

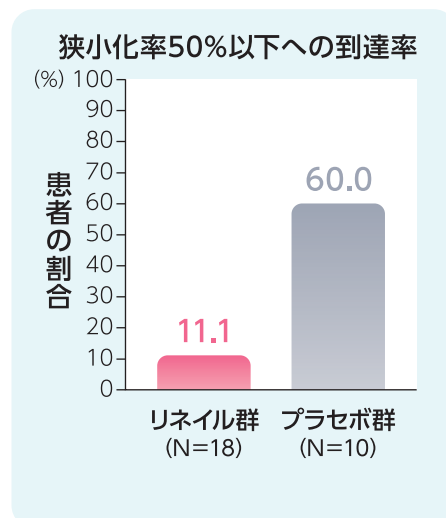
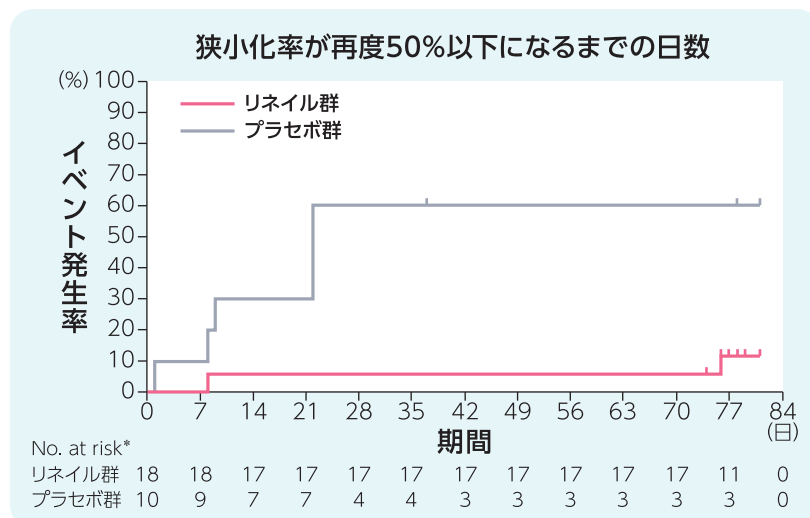
第8日における狭小化率70%の達成率は、リネイル群で47.5% (19/40例)、プラセボ群で25.6% (10/39例)でした。群間差 (95%CI) は、21.9% (0.6%~43.1%) であり、プラセボ群と比較して、リネイル群で有意に高く (P=0.0439、ピアソンのカイ二乗検定)、リネイルの有効性が検証されました。



治療期間4における狭小化率が再度50%以下になるまでの日数及び50%以下への到達率 [副次評価項目]

第8日に狭小化率が70%に到達し矯正具を外した患者 (リネイル群: 18例、プラセボ群: 10例) を対象に、狭小化率が再度50%以下になるまでの日数を評価した結果、狭小化率50%以下への到達をイベントとしたKaplan-Meier曲線は下図のとおりでした。

また、治療期間4における狭小化率50%以下への到達率は、リネイル群で11.1% (2/18例)、プラセボ群で60.0% (6/10例) でした。



* 治療期間1から治療期間4に移行した患者

安全性の評価結果

治験薬と関連あり

本試験において、リネイル群での治験薬に起因する副作用は報告されず、プラセボ群では15.4% (6/39例) でした。

爪矯正具と関連あり

本試験において、リネイル群で認められた爪矯正具と関連ありの副作用は15.0% (6/40例) であり、主な副作用は適用部位損傷及び適用部位疼痛でいずれも5.0% (2/40例) でした。プラセボ群で認められた爪矯正具と関連ありの副作用は38.5% (15/39例) であり、主な副作用は爪破損20.5% (8/39例)、疼痛7.7% (3/39例)、適用部位損傷5.1% (2/39例) でした。

	治験薬と関連あり		爪矯正具と関連あり	
	リネイル群 (N=40) n (%)	プラセボ群 (N=39) n (%)	リネイル群 (N=40) n (%)	プラセボ群 (N=39) n (%)
全体	0	6 (15.4)	6 (15.0)	15 (38.5)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.6)	0	8 (20.5)
爪破損	0	1 (2.6)	0	8 (20.5)
皮膚疼痛	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (10.3)	6 (15.0)	6 (15.4)
適用部位損傷	0	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (5.1)
疼痛	0	3 (7.7)	0	3 (7.7)
適用部位亀裂	0	0	1 (2.5)	0
適用部位疼痛	0	0	2 (5.0)	0
医療機器による疼痛	0	0	1 (2.5)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
爪囲炎	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)

副作用の種類はMedDRA/J version 23.0の器官別大分類、基本語を使用

国内第I相試験 (M121101-01)³⁾

3) 社内資料:健康成人を対象とした皮膚安全性試験(承認時評価資料)

皮膚安全性の評価結果

24時間密封パッチテスト及び48時間密封パッチテストにおける皮膚反応(総合判定)

貼付時間	治験薬/ 空チャンパー	皮膚反応 ^{*1} (総合判定)(N=30) 例数							SI ^{*2}	評価 ^{*3}
		-	±	+	++	+++	++++	計		
24時間	10%	14	13	3	0	0	0	30	31.7	要改良品
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
	空チャンパー	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
48時間	10%	13	17	0	0	0	0	30	28.3	許容品
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
	空チャンパー	29	1	0	0	0	0	30	1.7	安全品

※1 -:反応なし(評点:0)、±:軽い紅斑(0.5)、+:紅斑(1.0)、++:紅斑+浮腫(2.0)、+++ :紅斑+浮腫+丘疹、小水泡(3.0)、++++:大水疱(4.0)

※2 SI (Stimulation index:皮膚刺激指数):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

※3 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)

安全性の評価結果

有害事象の発現は、16.7% (5/30例) でした。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) でした。

【目的】本剤の皮膚安全性を24時間及び48時間密封パッチテストで確認する。**【対象】**健康成人男性30例 **【試験デザイン】**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 **【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25μL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、その後皮膚反応を判定した(24時間判定、48時間判定又は72時間判定)。治験薬として、10%、20%^{※)}及び30%^{※)}アセチルシステインゲル剤及びプラセボを用いた。**【評価基準】**皮膚安全性:皮膚反応(総合判定)、SI **安全性:**有害事象、臨床検査値、バイタルサイン **【解析計画】**皮膚反応について、治験薬及び空チャンパー別に、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。SIについて、治験薬及び空チャンパー別に算出し、評価を行った。

注) 20%及び30%アセチルシステインゲルは承認外の規格のため、結果は未記載。

4. 効能・効果

巻き爪矯正の補助

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

本剤は皮膚刺激性を有するため、塗布部周囲の皮膚等に付着しないよう、テープ等を使用し皮膚を保護すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

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

3.2 製剤の性状

性状	無色のゲル剤で、特異なにおいがある
----	-------------------

4. 効能・効果

巻き爪矯正の補助

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤は、医療機器である爪矯正具と併用すること。また、併用する爪矯正具の使用方法は、当該医療機器の電子添文を参照すること。

5.2 本剤は皮膚刺激性を有するため、爪周囲の炎症の有無を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。

5.3 脆弱化した爪は破損のおそれがあるため、爪の状態を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.7 小児等**

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	5%未満
皮膚	疼痛 ^{注)}

注)本剤、爪矯正具ともに関連あり。

14. 適用上の注意**14.1 薬剤使用時の注意**

14.1.1 本剤使用前及び使用中の爪には化粧品等を使用しないこと。

14.1.2 本剤は1回使い切りであるため、開封後の未使用分は廃棄すること。

14.1.3 本剤を巻き爪マイスター[®]以外の爪矯正具と併用した臨床試験は実施していないため、他の爪矯正具と併用する場合は、次の点に留意して用いること。

・本剤は金属を腐食し、ニッケルを溶出させることがあるので、爪矯正具との適合性を考慮すること。

・爪矯正具を固定する素材(接着剤等)に対する本剤の影響の有無は確認していないため、爪矯正具の固定方法に注意すること。

14.1.4 爪矯正具を装着後、テープ等で爪甲周辺の皮膚を保護してから本剤を塗布すること。その後、テープ等で爪甲を覆うこと。[7.参照]

14.1.5 テープ等で爪甲を覆っている間は、本剤の漏出を防ぐため、患部が濡れないように注意するよう患者に指導すること。患部が濡れた場合は、直ちにテープ等を剥がして本剤を洗い流し、医師に相談するよう患者に指導すること。

14.2 薬剤除去時の注意

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

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

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

■ 取扱い上の注意

取扱い上の注意: 開封後、速やかに使用すること。

貯 法: 室温保存

有効期間: 30箇月

■ 包 装 アルミパウチ: 0.5g×5

■ 関連情報

承認番号: 30500AMX00114000

承認年月: 2023年3月

販売開始年月: 2023年4月

再審査期間満了年月: 2029年3月(6年)

保険給付上の注意:

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

GS1バーコード(『添文ナビ』で電子添文を閲覧できます):



(01)14987213123012

●最新の電子添文はPMDAのホームページ等からご確認ください。

[文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先]

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-2834

[販売情報提供活動に関するご意見]

マルホ株式会社 製品情報センター TEL 0120-12-3821