

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
コルヒチン  
家族性地中海熱

1. 要望内容の概略について

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                          |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 要望された医薬品 | 一般名：コルヒチン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                          |
|          | 販売名：コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                          |
|          | 会社名：高田製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          |
| 要望者名     | 日本小児リウマチ学会                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |
| 要望内容     | 効能・効果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 家族性地中海熱                                                                                                  |
|          | 用法・用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 小児には、標準投与量を 0.01～0.02mg/kg/day とし、1 日 1 回又は 2 回に分けて投与する。無効例では 0.04mg/kg/day まで増量可とするが、1 日 2.0mg を超えないこと。 |
|          | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | なし                                                                                                       |
| 備考       | <p>家族性地中海熱は遺伝子変異が原因で発症する疾患である。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班による調査<sup>1)</sup>では、本邦における家族性地中海熱の推定発症年齢は 18.2±14.3 歳と報告されており、成人からの発症例も存在していることが指摘されている。また、家族性地中海熱は発症後に自然治癒に至る疾患ではないため、患者に対するコルヒチンの投与は生涯継続する必要がある。以上のことから、検討会議では、小児だけではなく、成人を含めた用法・用量を検討することとした。なお、日本小児リウマチ学会及び一般社団法人日本リウマチ学会の連名で、小児適応に加えて成人適応に対する要望書が追加で提出されている。</p> |                                                                                                          |

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

家族性地中海熱は指定難病であり、重要な合併症の一つとして二次性アミロイドーシスがあるが、腎アミロイドーシスを発症した際には腎不全に至る場合もあり、不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と考えることから、「イ. 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。

## (2) 医療上の有用性についての該当性

家族性地中海熱の治療薬として承認された薬剤は国内にないことから、「ア．既存の療法が国内にない」に該当する。

なお、家族性地中海熱に対するコルヒチン治療は、欧米（米国、カナダ、フランス）において既に適応がある。また、本邦においては厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班により本疾患について調査・研究され、「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」<sup>1)</sup> が作成されコルヒチン治療が推奨されている。

## 3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

## (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) 米国 <sup>2)</sup>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 効能・効果                | 1. 痛風発作<br>・痛風発作の予防<br>・痛風発作の治療<br><u>2. 家族性地中海熱</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 用法・用量                | 1. 痛風発作<br>・痛風発作の予防：<br>成人及び 16 歳超には 0.6mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与する。<br>最高用量は 1.2mg/日である。<br>・痛風発作の治療：<br>痛風発作の前兆期に 1.2mg（2 錠）、その 1 時間後に 0.6mg（1 錠）投与する。<br><u>2. 家族性地中海熱：</u><br><u>成人及び 12 歳超：1 日 1.2mg－2.4mg</u><br><u>6 歳－12 歳：0.9mg－1.8mg</u><br><u>4 歳－6 歳：0.3mg－1.8mg</u><br><u>1 日の総投与量を 1 回又は 2 回に分けて投与する。</u><br><u>患者の状態に応じて 1 日 0.3mg ずつ適宜増減するが、1 日最高用量を超えないこと。</u><br><div style="text-align: right;">注）要望に係る部分は下線部</div> |
| 承認年月（または米国における開発の有無） | COLCRYS tablet（AR Scientific Inc.）<br>2009 年 7 月 30 日承認                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 備考                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2) 英国                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 効能・効果                | 家族性地中海熱の治療薬として未承認                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 用法・用量                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | 開発なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 備考                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3) 独国                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 効能・効果                | 家族性地中海熱の治療薬として未承認                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 用法・用量                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 承認年月（または独国における開発の有無） | 開発なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 備考                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4) 仏国 <sup>3)</sup>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 効能・効果                | <p>1.痛風の急性発作</p> <p>2.慢性痛風における急性発作予防。特に、低尿酸血症治療の開始時</p> <p>3.その他結晶性の急性発作：ヒドロキシアパタイトによる軟骨石灰化症及びリウマチ</p> <p><u>4.周期性発熱疾患</u></p> <p>5.ベーチェット病</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 用法・用量                | <p>1.痛風の急性発作</p> <p>効果と忍容性に応じて用量を調整する。</p> <p>本剤は、1日1錠又は半錠を分割投与する。1回投与量は1mg以下とする。</p> <p>発作発現後から服用までの時間が早いほど効果的である（急性発作発現後12時間以内）。早期治療の場合、投与開始日にはコルヒチン1～2mgと低用量でよい。投与開始日のコルヒチン最大用量は3mgとする。</p> <p>投与2日目及び3日目のコルヒチン最大用量は2mg、4日目以降は1mgとする。</p> <p>いずれの場合も、下痢が認められる場合には減量する。</p> <p>高齢患者（特に75歳超）及び毒性の危険因子を有する患者<br/>投与開始日は2mg以下（分割投与）を推奨する。不忍容の徴候の有無をモニタリングし、必要に応じて減量する。</p> <p>2.痛風の急性発作／結晶性の急性発作／ベーチェット病の予防：</p> <p>1日1mg</p> |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>下痢が認められる場合は、0.5 mg（半錠）に減量する。</p> <p>高齢患者（特に 75 歳超）及び毒性の危険因子を有する患者：<br/>1 日 0.5mg（半錠）で開始し、患者の状態に応じて適宜用量を調整することを推奨する。</p> <p><u>3.周期性発熱疾患</u></p> <p>・成人</p> <p><u>1 日 1～2mg</u></p> <p><u>患者の状態に応じて、0.5mg（半錠）ごとに最大 2mg/日まで漸増することが推奨される。</u></p> <p>・小児</p> <p><u>年齢に応じて用量を調整する。</u></p> <p>・5 歳以下：0.5mg/日（半錠）</p> <p>・5 歳以上 10 歳未満：1 mg/日（1 錠）</p> <p>・10 歳以上：1.5mg/日（1.5 錠）</p> <p><u>0.5mg ごとに最大 2mg/日まで漸増する。増量する場合は、必ず忍容性に関するモニタリングを行う。</u></p> <p style="text-align: right;">注）要望に係る部分は下線部</p> |
| 承認年月（または仏国における開発の有無） | <p>COLCHICINE OPACALCIUM 1mg（LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER）</p> <p>1995 年 2 月 3 日（初回承認）</p> <p>2010 年 2 月 3 日（家族性地中海熱）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 備考                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 5）加国 <sup>4)</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 効能・効果                | <p>1. 痛風：成人における痛風発作の予防及び治療</p> <p><u>2. 家族性地中海熱（家族性再発性多漿膜炎）</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 用法・用量                | <p>1. 痛風</p> <p>・痛風発作の治療：</p> <p>通常、18 歳超には、痛風発作の前兆期に 1.2mg（2 錠）、その 1 時間後に 0.6mg（1 錠）を投与する。</p> <p>1 時間の治療期間における最高用量は 1.8mg である。予防投与再開までは 12 時間の間隔をおくこと。</p> <p>痛風発作の治療は、コルヒチンの痛風発作に対する予防投与中及び CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の投与中の患者では推奨されない。</p> <p>・痛風発作の予防：</p> <p>通常、18 歳超には、0.6mg を 1 日 1 回又は 2 回投与する。最高用量は 1 日 1.2mg を超えないこと。</p>                                                                                                                                                                           |

|                      |                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>2. 家族性地中海熱</p> <p><u>通常、12 歳超には、1 日 1.2～2.4mg を投与する。患者の状態に応じて、1 日 0.3mg ずつ最高用量 2.4mg まで増量する。不耐容な副作用が発現した場合は、1 日 0.3mg ずつ減量すること。1 日総投与量を 1 回又は 2 回に分けて投与する。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望に係る部分は下線部</p> |
| 承認年月（または加国における開発の有無） | <p>COLCHICINE 0.6mg Tablet (ODAN LABORATORIES LTD.)</p> <p>1982 年 12 月（初回販売年月）</p> <p>2012 年 12 月（家族性地中海熱）</p>                                                                                                         |
| 備考                   | 12 歳超のみ適応                                                                                                                                                                                                              |
| 6) 豪州                |                                                                                                                                                                                                                        |
| 効能・効果                | 家族性地中海熱の治療薬として未承認                                                                                                                                                                                                      |
| 用法・用量                |                                                                                                                                                                                                                        |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | 開発なし                                                                                                                                                                                                                   |
| 備考                   |                                                                                                                                                                                                                        |

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施した海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

文献の検索は、検索期間を 2014 年 12 月 17 日時点までとし、検索システム「ProQuest Dialog」により、「BIOSIS、Embase、MEDLINE」の 3 データベースを用いるか、検索システム「J-Dream III」により、「JSTPlus、JMEDPlus」の 2 つのデータベースを用いて、検索語に「コルヒチン (COLCHICINE)」と「家族性地中海熱 (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ) 又は FMF」を掛け合わせる検索を行い、更にタイトルにキーワードを含む文献の限定や、「小児」などのキーワードを掛け合わせ絞り込みを行った。

上記検索結果より、以下の文献が抽出された。

＜海外における臨床試験等＞

成人：

1. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. <sup>6)</sup>

Dinareello CA et al. : N Engl J Med. 81: 934-937, 1974

《要旨》

家族性地中海熱 (FMF) 患者 11 例を対象に二重盲検試験を実施した。用法・用量は、コルヒチン 0.6mg 錠又はプラセボを 1 回 1 錠、1 日 3 回 28 日間経口投与 (1 コース) し、発作がなければ次コースの投与を開始し、急性発作が起こった場合は、そのコースを中止し、回復後 (一般的に 2~3 日) 次コースの投与を開始した。全 60 コースの投与期間中、FMF の発作は、プラセボ投与 60 コース中では 38 回、コルヒチン投与 60 コース中では 7 回であった ( $p < 0.001$ 、 $\chi^2$  検定)。コルヒチン投与期間中に発現した 7 回の発作は、試験期間全体で均一に分布していた。初期投与量は 1 日 3 錠とし、嘔気、軟便、排便回数増加が投与中に発現した場合は 1 錠まで減量することとしたが、維持投与量は患者の大半で 1 日 2 錠だった。FMF の発作予防におけるコルヒチンの有効性は用量依存的であった。排便回数増加 (減量でコントロール可能) を除き、コルヒチンの連日投与による重大な副作用はなかった。

2. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. <sup>7)</sup>

Goldstein RC et al. : Ann Intern Med. 81: 792-794, 1974

《要旨》

FMF の疼痛及び発熱発作に対する長期コルヒチン治療の有効性を評価するために、FMF 患者 10 例を対象として、6 ヶ月間のプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を実施した。用法・用量は、コルヒチン 0.6mg 錠又はプラセボを、1 回 1 錠、1 日 3 回、3 ヶ月間経口投与し、その後、他方の被験薬をさらに 3 ヶ月間投与した。プラセボ投与期間中は 9 例に 59 回の発作が発現し、コルヒチン投与期間中は 2 例に 5 回の発作が発現した ( $P < 0.002$ )。

3. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever <sup>8)</sup>

Zemer D et al. : N Engl J Med. 291: 932-934, 1974

《要旨》

FMF 患者 22 例 (男性 18 例、女性 4 例) を対象として、コルヒチンの FMF 急性発作予防効果を検討するために、コルヒチンとプラセボを用いた二重盲検 2 期クロスオーバー試験を実施した。用法・用量は、コルヒチン 0.5mg 錠又はプラセボを 1 回 1 錠、1 日 2 回、2 ヶ月間投与した。

最初の 2 ヶ月間の第 1 期において、コルヒチン群 (平均 1.15 回/人) ではプラセボ群 (平均 5.25 回/人) よりも有意に発作回数が少なかった ( $p < 0.01$ )。第 2 期を終了した 13 例において、プラセボ投与期と比較した発作回数の減少は平均 3.85 回 ( $p < 0.01$ ) であった。

小児 :

4. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever <sup>9)</sup>

Padeh S et al. : J Pediatr. 161: 1142-1146, 2012

## 《要旨》

コルヒチンの有害事象を検討するため、コルヒチンが投与されている 16 歳以下の小児 153 例（男児 77 例、女児 76 例）を対象に、前向き追跡調査を行った。

患者の FMF 発症年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は  $3.1 \pm 2.7$  歳、コルヒチン投与開始年齢は  $5.9 \pm 3.9$  歳、追跡期間は  $4.4 \pm 3.7$  年であった。コルヒチンの 1 日投与量は、11 例（4 歳未満）：0.5mg、105 例：1mg、19 例：1.5mg、18 例：2mg であった。4 年間の追跡で、下痢が 22 例（14.4%）にみられ、うち 4 例はコルヒチンの減量を要した。検査データを収集した 1 年間の追跡調査で 18 例（11.8%）にトランスアミナーゼの軽度の一過性の上昇がみられ、うち 2 例では一時的にコルヒチンの減量を行った。血球数及び腎機能検査は、全ての患者で正常であった。有害事象と患者の年齢、コルヒチン投与量との関連はみられなかった。

5. The effect of colchicine on physical growth in children with familial Mediterranean fever<sup>10)</sup>

Özçakar ZB et al. : Eur J Pediatr. 169: 825–828, 2010

## 《要旨》

コルヒチン治療開始後の小児 FMF 患者の成長パラメータへの影響を評価するため、1 年以上コルヒチンを投与された小児 FMF 患者 50 例（男児 25 例、女児 25 例、平均年齢 12 歳）を対象に後向き調査を行った。

患者の平均年齢は、発症時 4 歳、治療開始時 6.5 歳で、平均追跡期間は 3.6 年（範囲：1～12.5 年）であった。重症度は、軽症 15 例、中等症 34 例、重症 1 例で、コルヒチン投与量は 1mg/日 34 例、1.5mg/日及び 2mg/日が各 8 例であった。身長 SDS（SDS：標準偏差スコア、平均±標準偏差）は、治療開始時の  $-0.19 \pm 1.01$  から追跡期間終了時には  $0.13 \pm 0.99$ （ $p=0.026$ ）へと増加し、歴年齢の身長 SDS と目標身長（両親の身長及び患者の性別で調整した予測身長 SDS との差は、 $-0.18 \pm 1.23$  から  $0.13 \pm 1.24$ （ $p=0.027$ ）へと増加した。

6. Clinical and laboratory observations: Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis)<sup>11)</sup>

Majeed HA et al. : J Pediatr. 116: 997-999, 1990

## 《要旨》

小児の FMF 患者におけるコルヒチンの長期投与量、治療効果及び安全性を調査するため、小児 FMF 患者 32 例を対象に、観察研究を実施した。コルヒチンは 5 歳以下には 0.5mg/日、5 歳超には 1.0mg/日を投与した。全観察期間は、投与前：108.8 人年、投与後：78 人年であった。コルヒチン投与前後で発作回数の減少がみられ（投与前：19.6 回/人年、投与後：3.2 回/人年、 $p=0.0005$ ）、発作重症度も軽度で持続時間も短かった（投与前：52 時間、投与後：3.6 時間、 $p=0.0005$ ）。副作用は、一過性の軽度の下痢が 3 例にみられたが、減量で回復した。神経学的検査に異常は認められず、クレアチンキナーゼ活性は正常であった。コルヒチン中毒、蛋白尿及びアミロイドーシスは平均 5.8 年の追跡期間中いずれの患者に

もみられなかった。

## 7. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile <sup>12)</sup>

Majeed HA et al. : Q J Med. 92: 309-318, 1999

### 《要旨》

小児 FMF 患者 476 例（男児 221 例、女児 255 例）を 8 年間追跡調査した。411 例（86%）が 10 歳未満で発症していた。全ての症例でコルヒチンが処方されていた。コルヒチンの一般的な投与量は、5 歳以下 0.5mg/日、5～10 歳 1mg/日、10 歳超 1.5mg/日であった。症状を抑制するために 2mg/日を要した患者も稀に存在した。

96%の患者でコルヒチンに対する反応が良好であった。蛋白尿、蛋白尿・血尿がみられた患者が各 1 例認められた。

また、全ての症例でコルヒチンへの忍容性は良好であった。副作用として下痢が数例みられたが、投与量の減量で回復した。また、脱毛が女児患者 2 例にみられ、うち 1 例はコルヒチン投与中止後 1 ヶ月で回復した。もう 1 例は追跡不可であった。

<日本における臨床試験等>

該当する文献なし

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1. Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever <sup>13)</sup>

La Regina M et al. : Clin Exp Rheumatol. 31(Suppl.77): S41-46, 2013

ヨーロッパ及びアジア圏の FMF 研究及び治療機関に対し、調査票を送付し、コルヒチンの用量や治療スケジュール、副作用や相互作用、コルヒチン抵抗性の定義やコルヒチン抵抗性とコルヒチン反応性に関する検討等の項目を調査した。

11 カ国 35 医療機関から回答が得られ（回答率 70%）、FMF 患者数は 15,000 例以上であった。成人患者の初回投与量は 1mg/日（回答した医師の 53.5%。以下、回答した医師数は質問項目によって異なる）、至適投与量として 1～1.5mg/日（同 68.6%）、最大耐量として 2～2.5mg/day（同 51.4%）が使用されていた。5 歳未満の小児の場合、初回投与量は 0.5mg/日未満（同 90.5%）、至適投与量として 0.5～1mg/日（同 90%）、5 歳以上の小児の場合、初回投与量は 1mg/日（同 59%）、至適投与量として 1mg/日（同 50%）が使用され、18.2%の医師が 2.5mg/day まで増量の必要があった症例も存在していたと回答した。73%の医師が、段階的な 0.25～0.5mg の増量を、発作が消失し、治療に十分な反応が得られるか副作用が発現するまで行うと回答した。実態として、投与量のコンセンサスは得られていなかった。回答した医師 32 名のうち 56%は、コルヒチンの副作用が認められても投与を継続するとし、残りの医師は中止すると回答した。中止すると回答した医師は、担当患者の約 6%の患者が副作用でコルヒチン投与を中止し、最も多い事象は消化器症状（同 63%）であったと回答した。コルヒチン不耐容の判断基準に用いられる症状は、下痢（同 82.35%）、ミオ

パチー（同 67.6%）、ニューロパチー（同 58.8%）、脱毛（同 41.1%）であった。コルヒチン抵抗性の判断基準としては、発作の反復、頻度及び持続時間（同 85%）、コルヒチン投与量（1mg/日から 3mg/日超、同 60%）、無発作期間の急性相反応物質の異常値（同 27.7%）等が挙げられた。コルヒチン抵抗性と判断された場合、43%の医師が 1 つ以上の代替治療（TNF- $\alpha$  阻害剤等）を試みていた。

## 2. Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean fever<sup>14)</sup>

Hentgen V et al. : *Semin Arthritis Rheum*, 43: 387-391, 2013

PubMed から、FMF に対するコルヒチンの用量増減等、臨床使用上の問題点に関する総説を抽出した資料をもとに、フランスとイスラエルの専門家の間で、現時点で推奨されているコンセンサスをまとめた。

- ・3 ヶ月毎あるいはそれ以上の頻度の発作を生じる患者又は炎症性マーカーの継続的な高値を示す患者は、コルヒチン投与量の調整が必要である。
- ・コルヒチンの最大投与量は、合併症のない成人で 3mg/日、思春期前の小児で 2mg/日を超過するべきではない。
- ・服薬を遵守しているにも関わらず、典型的な発作が年 6 回以上ある患者は、臨床的にコルヒチン抵抗性と考えるべきである。
- ・IL-1 阻害薬は、コルヒチン抵抗性の FMF 患者に対する第一選択薬である。
- ・無症状の同胞に対して *MEFV* の遺伝子検索を一律実施することは、推奨されない。

## 3. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement<sup>15)</sup>

Kallinich T et al. : *Pediatrics*. 119: e474-e483, 2007.

著者らはコルヒチンの有効性、小児での安全性及び青年についてはコルヒチン使用等について利用可能な文献を検討及び分析を行い、FMF の小児及び青年におけるコルヒチン治療に関するコンセンサスを求めた。

キーワード「家族性地中海熱」及び「0-18 歳」（June 2006）で、PubMed の Medline を使って、広範な文献調査を実施し、これに加えて、引用文献、標準的教科書、データベース及び総説を利用した。小児のデータが不足あるいは利用不可の場合は、成人の「家族性地中海熱」患者のコルヒチン治療試験の公表結果を利用した。

分析により得られたコンセンサスはエビデンスの質により I ～ III（I は「1 つ以上の良く計画された無作為化比較試験」で最もエビデンスレベルが高い）、推奨のレベルにより A ～ E（A は「介入が行われるべきという推奨を支持する良好なエビデンスが存在する」で最も推奨レベルが高い）のグレード付けを行った（*Evidence-Based Pediatrics* 1<sup>st</sup> ed. ）。

得られた主なコンセンサスは以下のとおり：

○小児に対するコルヒチンの有用性

- ・FMF の発作及びアミロイドーシスの予防のためにコルヒチンの継続投与が推奨される

(グレードⅡA)

- ・ FMF の確定診断後、ただちにコルヒチン投与が開始され、生涯にわたって投与を継続すべきである (グレードⅢA)
- ・ コルヒチンはアミロイドーシスの治療に推奨される。用量は年齢及び腎機能により調節すべきである (グレードⅡA)。

○発作及びアミロイドーシスの予防のための用量

開始用量は、0.5mg/日 (5 歳未満)、1mg/日 (5～10 歳)、又は 1.5mg/日 (10 歳超小児) である (グレードⅡA)。標準投与量で効果がない場合は段階的に増量 (例えば 0.25mg ずつ) し、最高用量は 2mg/日とする (グレードⅢC)。

○安全性

- ・ 最も多い有害事象は下痢であり、食事内容の調節 (乳製品を一時的に控える)、分割投与、減量が推奨される (グレードⅡA)。症状が改善した時点で、通常の予防投与量を段階的に導入しなければならない (グレードⅢA)。臨床検査等の副作用に関する検査を慎重に 4～6 ヶ月毎に実施すべきである (グレードⅡB)。
- ・ 薬物相互作用の可能性に特に注意しなければならない (グレードⅢC)。
- ・ 受胎、妊娠及び授乳期間中、コルヒチンを継続することが推奨される (グレードⅢB/C)。
- ・ 胎児の核型分析の必要性に関するコンセンサスはない (グレードⅢC)。
- ・ 胎児の詳細な超音波検査が推奨される (グレードⅢA)。

○発作の治療

- ・ 発作の初期に、高用量のコルヒチンで治療すること又は予防用量を増量することは推奨されない (グレードⅢE)。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Kelly's Textbook of Rheumatology <sup>16)</sup>

上記教科書の「FMF」の項に以下の記載がある。

〔治療〕

コルヒチンは、FMF 患者の第一選択治療薬である。コルヒチンにより、患者の 60～75% で炎症性発作が完全に予防され、それ以外の 20～30% でも発作数が著しく減少する。成人に対する平均的な用量は 1mg の 1 日 1 回投与であるが、低用量で改善がみられない場合は、3mg まで増量することもできる。この用法・用量では、一般に忍容性は良好であり、下痢及び腹痛といった胃腸の副作用は、用量の減量により概ね消失する。ミオパチー、ニューロパチー、及び白血球減少症といったより重篤な副作用は稀で、主に腎機能障害又は肝機能障害の患者にみられる。コルヒチンはアミロイドーシスの発現を防止することが明らかにされていることから、コルヒチンの服薬遵守が重要である。

コルヒチンによる精子の産生や機能に関する重大な有害作用はない。妊娠を希望する若年女性が、コルヒチンを中止した場合には、発作の頻度及び重症度が増加し、妊孕性や妊

娠に伴う問題が増大する。コルヒチンは妊娠早期においても安全であると証明されており、催奇形性への懸念により治療を中止すべきではない。また、コルヒチンは授乳期間中も継続可能である。

## 2) Textbook of Pediatric Rheumatology<sup>17)</sup>

上記教科書の「FMF」の項に以下の記載がある。

### 〔治療〕

コルヒチン治療は、殆どの患者で熱性発作及び全身性アミロイドーシスの予防に極めて有効である。患者の約 95% で著しい症状改善が得られ、約 75% で完全寛解に近い奏効が得られる。FMF の発作コントロールでは、一般に継続的治療の方が発作時ごとの間欠的な治療よりも効果的であるうえ、連日投与により、アミロイドーシスにつながる可能性のある発作間の無症候性炎症が低減できるという重要な利点も得られる。コルヒチンは、十分に立証されている接着分子の発現及び白血球の遊走に対する作用を含め、FMF に有益な多くの作用を有する可能性がある。

コルヒチンは、小児に対して概ね安全であるが、コルヒチンの薬物動態は年少の患者で異なる可能性があるため、小児では、体重補正用量が成人よりも大きくなる恐れがある。成人に対するコルヒチンの推奨用量は、1.2～1.8mg/日の経口投与である。可能な限り低用量で投与を開始し（小児では 0.6mg 錠の半錠を 1 日 1 回投与）、時間をかけて増量して最大の有効性かつ最小の副作用となる用量まで漸増する必要があるが、通常は 1 日 1 回投与又は分割投与で 1.8mg/日を超えないようにする。用量を漸増することで、最も多くみられる副作用である下痢の発現防止又は減少が達成できることが多い。

## 3) Nelson Textbook of Pediatrics, 19<sup>th</sup> Edition<sup>18)</sup>

上記教科書「家族性地中海熱」の項に以下の記載がある。

### 〔治療〕

コルヒチンを 1～2 回の分割投与（0.02～0.03 mg/kg/日、最大 2 mg/日）することにより、FMF の発作を予防することができる。初期用量は一般的に、5 歳未満の小児では 0.5mg/日、5～10 歳では 1mg/日、10 歳超では 1.5mg/日とする。患児の約 65% に発作の寛解がみられ、20～30% に発作の回数の減少及び重症度の有意な低下が得られるが、5～10% には奏効が得られない。コルヒチン治療により急性発作の頻度が減少し、アミロイドーシス発症の可能性についても大幅に低下させることができるほか、すでに発症しているアミロイドーシスが一部消退する可能性も考えられる。消化管系の副作用のため、コルヒチンの服薬の不遵守が問題となることが多く、服薬の不遵守により治療無効に至ることがある。毒性作用（急性ミオパチーや骨髄低形成）は 0.1mg/kg 超の投与量で認めることがあり、0.8mg/kg 以上の投与量では死亡することもある。妊娠中の FMF 患者に対するコルヒチン治療では、母体にも胎児にも有害作用は報告されていない。また、コルヒチンを長期間使用しても、男女の生殖能、妊娠、胎児発育、出生児の発育等に影響を及ぼすことはないと考えられている。

＜日本における教科書等＞

1) 小児の発熱 A to Z <sup>19)</sup>

上記教科書の「家族性地中海熱」の項に以下の記載がある。

〔治 療〕

FMF には副腎皮質ホルモン（ステロイド）は基本的に無効であるが、大多数の症例でコルヒチンが奏効する。成人では 0.5～1.0（最大 2.0）mg/日（分 1～2）、小児では 0.01 mg/kg/日（分 1～2）から開始し、0.02～0.04 mg/kg/日（分 1～2）を目安に効果を見ながら増量し消化管症状などの副作用に注意しながら調節する。欧米では妊娠及び授乳中にもコルヒチン内服の継続が勧められているが、日本では禁忌とされているため、十分な説明と同意が必要である。コルヒチンは発作時のみの使用では効果が無いため、連日投与が必要である。

2) 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患 <sup>20)</sup>

上記教科書の「家族性地中海熱」の項に以下の記載がある。

〔治 療〕

第一選択薬はコルヒチンである。一般的に、1mg/日の投与で劇的な効果を見ることが多い。消化器症状の副作用が多くみられるため、症例によっては減量する必要がある。無効な場合は 2～2.5mg/日まで増量する。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) フランスにおけるガイドライン

フランスでは、2013 年に「Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant」より「Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) <sup>5)</sup>」が作成され、この中において家族性地中海熱の基本的治療としてコルヒチン治療が記載され、成人及び小児の用法・用量が示されている。

コルヒチンは、家族性地中海熱（FMF）に極めて有効な治療薬である（用量は患者によるが、1～2.5mg/日を生涯服用する）。作用機序は明らかにされていないが、全症例の 90%で発作の抑制及び発作間隔の遅延を得ることが可能である。

本ガイドラインのレベルはエビデンスレベルを表し、レベル A は「複数のランダム化比較試験のメタ・アナリシス」である。グレードは推奨度を表し、EULAR REPORT : Ann Rheum Dis 2004;63:1172-1176.を参考に、A～D でグレード付けを行った。

3.4.2 基本的治療

FMF は有効な基本的治療法（コルヒチン）が存在し、発作や合併症の予防が可能な単一遺伝子疾患の 1 つである。このため、患者は診断後直ちにこの基本的治療を受けることが可能である。

### ▶コルヒチン

コルヒチンは FMF を適応症とした、「周期性発熱疾患治療薬」として販売が承認されており、以下の目的で FMF 患者に長期にわたり処方される（禁忌である場合を除く）。

- ・発作予防（レベル A）
- ・続発性アミロイドーシスの発症予防（レベル A）

成人：

開始用量は 1mg/日とし、経口投与する（グレード A）。臨床的無効例で体重 80kg 未満の患者では、用量を 0.5mg ごとに最大 2.5mg/日まで漸増し、最小有効量を求める（グレード C）。患者の症状が重度である場合には、数週間～数ヵ月間かけて 3mg/日に増量してもよいが、この場合には副作用のモニタリング回数を増やす必要がある（専門家の合意）。続発性アミロイドーシスを有する患者には、臨床的な治療反応に関係なく直ちに増量する（2mg/日）（グレード B）。

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者については、モニタリング回数を増やし、用量を減量する必要がある（グレード B）。末期腎不全の透析患者では、低用量（0.5mg/日）でコルヒチンを継続するが、下痢、ニューロミオパチー等の毒性徴候の有無を慎重にモニタリングする必要がある（専門家の合意）。

小児：

開始用量は、体重ではなく、小児の年齢で決定する（グレード B）。5 歳未満は 0.5mg/日、5 歳以上は 1mg/日を開始用量とする。10 歳未満の小児では、0.25mg ごとの用量調整とし、1 日最大用量を 2mg/m<sup>2</sup> 以下とする（グレード C）。10 歳以上の小児では、成人と同様に 0.5mg ごとの用量調整とし、成人の最大用量（2mg/m<sup>2</sup>）以下とする（グレード C）。

### ▶コルヒチン使用上の注意

コルヒチンは中毒を引き起こすおそれがあり、治療係数の小さい（有効量と中毒量が近い）薬剤である。また、腎機能障害や肝機能障害不全を有する場合には、副作用のリスクが増大するため、用量調整が必要となる。このため、コルヒチンの使用に当たり、以下の注意が必要である。

・コルヒチンとトランスポーター ABCB1 又はチトクロム CYP3A4 を阻害する薬剤を併用すると、薬物相互作用により重篤な症状をもたらし、ときに死亡することがある。このため、これらの薬剤を併用する際は慎重に使用し、必要時はコルヒチンの用量を調整し、個々の薬剤ごとにベネフィットとリスクのバランスを評価することが必要である。

・腎機能及び肝機能を定期的に評価し、適切なコルヒチンの用量に調整する。高齢患者の場合は、用量を調整する。

・腎機能障害や肝機能障害を有する場合は、トランスポーター ABCB1 やチトクロム CYP3A4 と相互作用がある薬剤は併用禁忌となる。

・コルヒチンは幼児の手の届かない所に保管すること。

・患者に治療教育を実施し、薬剤の併用に問題がないかどうかを医師とともに確認する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本においては、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班により「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011 (改訂版)」<sup>1)</sup>が作成されており、以下の記載がある。

治療 :

【推奨文】

FMF の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきである (グレード A : 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる)。

- ・コルヒチンの投与量は

小児 : 0.01~0.02mg/kg/day を分 2-1 で開始

無効な場合は、0.03mg/kg/day まで増量

副作用が生じた場合は減量

成人 : 1錠 (0.5mg) /day を分 2-1 で開始

無効な場合は、1日 1.5mg/day まで増量

副作用が生じた場合は減量

- ・コルヒチンの副作用として下痢、腹痛、嘔吐などの消化器症状が多い。  
これら副作用はコルヒチンの血中濃度と関連しており、投与方法を変更 (分割投与) することで症状が改善することがある。
- ・その他の副作用として、発疹、脱毛、骨髄抑制、無精子症などがある。
- ・コルヒチンの血中濃度を上げる薬剤として以下の薬剤があり、併用に充分注意すべきである。

マクロライド系抗生物質 : クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド)

抗真菌薬 : イトラコナゾール (イトリゾール)

抗エイズウイルス薬 : リトナビル (ノービア)

免疫抑制薬 : シクロスポリン (ネオーラル)

- ・コルヒチンの日本人 FMF 患者に対する有効率は日本人において 90%前後である。コルヒチン耐性例に対する副腎ステロイド剤の投与は無効であり、コルヒチン以外の薬剤で有効性が示されている薬剤として以下の薬剤が挙げられる (エビデンスの高い順)。

IL-1 レセプター拮抗剤 (アナキンラ)

TNF- $\alpha$  阻害剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト)

サリドマイド

本邦例においては、TNF- $\alpha$  阻害剤の有効性が症例報告で示されている。

特殊症例に対する治療 :

#### 妊娠、出産時の対応

- ・妊婦へのコルヒチンの投与に関しては、コルヒチンの胎児への影響は少ないとの報告が多いが、患者ごとの症状の程度や発作による胎児への影響なども考慮し、必要最低量の投与が望まれる。
- ・授乳中のコルヒチンの投与に関しては、乳汁中へのコルヒチンの排出はごく微量であり投与継続が望まれる。

#### アミロイドーシス合併例

- ・コルヒチンの投与はアミロイドーシス合併予防だけでなく、その進行を抑制することが示されている。

腎障害を有する症例に対しては、腎機能を考慮し、投与量を決定する必要がある。

IL-1 レセプター拮抗剤の有用性も報告されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本剤は 2010 年 4 月に塩野義製薬株式会社より高田製薬株式会社が承継した品目である。いずれの企業においても、本邦において、要望内容に関連する開発は行っていない。

### （２）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班により本疾患について調査・研究され、その結果が平成 23 年～平成 24 年度 総合研究報告書<sup>1)</sup>に纏められており、疫学調査の結果として以下の記載がある。

本邦における FMF の臨床像を明らかにする目的で、「特定疾患の疫学に関する研究班」と合同で全国調査を行い（回答率 61.3%）一次調査において推計患者数 292 人（95%信頼区間：[187, 398]）であった。二次調査で臨床情報が得られた 122 名において病像を解析した。その結果、発症年齢が  $18.2 \pm 14.3$  歳と海外に比べ高く、発症から診断まで平均 8.8 年要していることが判った。主な症状は、発熱（97.5%）、腹痛（腹膜炎症状）（65.8%）、胸痛（胸膜炎症状）（37.8%）、関節炎（滑膜炎）（30.2%）、皮疹（7.6%）、頭痛（18.4%）であった。海外症例に比べ、腹膜炎症状（腹痛）、アミロイドーシスの合併（3.7%）が少ないことがわかった。治療に関しては、91.8%の症例にコルヒチンが投与されており、コルヒチンの奏効率は 92.0%であった。

なお、公表文献及び公表文献以外の情報に基づく国内臨床使用実態を以下に示す。

#### 【小児について】

本邦におけるコルヒチンの家族性地中海熱における小児投与例（症例報告）について調査した結果を以下に記載する。

本邦での小児症例報告を調査した結果、年齢又は投与量から小児投与例と確認された文献

は 28 件<sup>21)~48)</sup>であった。これらの内容を資料 1<sup>※1</sup>に示した。

28 文献について評価した結果、計 34 例（年齢不明 7 例含む）の小児に対しコルヒチンが投与されていた。小児の年齢は 2 歳 2 ヶ月から 14 歳であった。これらのうち、コルヒチンの投与量が明記されている文献は 15 件であった。15 件のコルヒチンの投与量は、最少で 0.01mg/kg、最大で 3mg/日であった。コルヒチンの効果は 34 例中 30 例に認められていた。また、有害事象については副作用なしと記載した文献が 1 件、その他については有害事象に関する記載はなかった。

※1：資料 1「家族性地中海熱 コルヒチン投与 症例報告 【本邦の小児報告例】」を別紙に添付

#### 【成人について】

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班の疫学調査結果<sup>1)</sup>によると、本邦における家族性地中海熱の発症年齢は 18.2±14.3 歳であることから、海外に比べて成人での発症例も多いことが示唆される。

また、小児期に家族性地中海熱の発作が発症しても確定診断がされず、成人になってから家族性地中海熱と診断されるケースも少なくない。本邦におけるコルヒチンの家族性地中海熱における成人投与例（症例報告）7 文献<sup>49-55)</sup> 14 例を資料 2<sup>※2</sup>に示した。これら 14 症例中 9 症例は、コルヒチン投与開始は成人からであるが発症時期は小児期であった。家族性地中海熱の診断が発症時期（小児期）に特定されコルヒチン治療が開始されることにより、小児期から成人まで投与が継続されることになる。更に継続投与の事例として佐藤ら<sup>34)</sup>の文献では、遺伝子解析で家族性地中海熱と診断された 14 歳女児の繰返す発熱に対しコルヒチンを継続投与し、発熱発作の再発を認めていないとしている。つまり小児期に家族性地中海熱による発作を発症した場合は、成人になっても継続投与することで発作の予防が可能となる。発作の予防投与について上松ら<sup>56)</sup>は、「コルヒチンは発作時のみの服用では効果がないため、持続投与が必要である」としている。

※2：資料 2「家族性地中海熱 コルヒチン投与 症例報告 【本邦 成人報告例】」を別紙に添付

## 7. 公知申請の妥当性について

（１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、国内外の教科書及び海外ガイドライン等でも家族性地中海熱に対する第一選択薬はコルヒチンであり、合併症の二次性アミロイドーシスの発症を予防することからも早期治療が望まれている。

海外では、家族性地中海熱を対象とした無作為化比較試験において、成人では 1～1.8mg/日を投与したときの本剤投与による有効性が報告されている。小児では、無作為化比較試験

成績の報告はないが、5 歳以下には 0.5mg/日、5 歳超には 1.0mg/日、10 歳超には 1.5mg/日投与したときの本剤投与による有効性が報告されている。また、要望内容に係る効能・効果は、米国及び仏国で成人及び小児、加国では成人の適応で既に承認されている。

本邦では、無作為化比較試験成績や臨床試験成績は報告されていないが、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班作成の「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」<sup>1)</sup>において、家族性地中海熱の診断基準のうち補助項目の一つに、『コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する』とあり、治療について『家族性地中海熱の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきである（グレード A）』と記載されている。当該研究班の国内疫学調査の結果、家族性地中海熱の 91.8%の症例にコルヒチンが投与され、コルヒチンの奏効率は 92.0%であったことや、複数の症例報告等において、成人では 0.5～1.5mg/日、小児では 0.1～3mg/日を投与したときの有効性が報告されていることから、日本人における有効性は期待できると考える。

以上より、検討会議は、日本人成人及び小児の FMF 患者におけるコルヒチンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、海外では、成人の FMF 患者を対象とした無作為化比較試験の公表文献のうち、コルヒチン投与時の安全性に関する記載のあるものは、初期投与量として 1.8mg 投与した試験<sup>6)</sup>において、コルヒチンの減量でコントロール可能な排便回数増加以外に問題は認められなかったとの報告であった。また、小児の FMF 患者を対象とした公表文献では、4 年間の 153 例の前向き追跡調査<sup>9)</sup>で下痢が 22 例、5.8 年間の 32 例の観察研究<sup>11)</sup>で一過性の軽度の下痢が 3 例、8 年間の 476 例の調査<sup>12)</sup>で数例の下痢と女兒 2 例に脱毛がみられたとの報告で、主な副作用は消化器症状（下痢）で用量の調整により対応可能なものであった。

また、本邦においては、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班による疫学調査でみられた有害事象は消化器症状であった。

要望内容に係る用量について今般得られた無作為化比較試験成績に基づく安全性情報は限られるが、国内外で報告されているこれらの副作用は、現行の添付文書の副作用の項に記載されている既知の事象であったこと、また成人と比べて小児に特有の副作用の発現傾向も認められなかったことを踏まえると、日本人成人及び小児の FMF 患者における要望内容に係る用量でのコルヒチンの安全性は、用量の調整により管理可能であると考ええる。

以上より、検討会議は、日本人成人及び小児の FMF 患者における要望内容に係る用量でのコルヒチンの安全性は許容可能と考える。

## （３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

検討会議は、上記の（１）及び（２）の内容、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載内容、海外の臨床試験成績、国内外の公表文献、国内における使用実態等を踏まえ、日本人成人及び小児の FMF 患者におけるコルヒチンの有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （１）効能・効果について

効能・効果については、既承認の効能・効果（痛風発作の緩解及び予防）に加え、以下の設定内容とすることが適当と考えられる。その妥当性については以下に記す。

#### 【効能・効果】

痛風発作の緩解及び予防

家族性地中海熱

下線部：追加予定箇所

#### 【設定の妥当性】

本邦において厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業の一つとして「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班作成の「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」<sup>1)</sup>において、『家族性地中海熱の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきである（グレード A）』と記載され、科学的根拠に基づき強く推奨されている。また、海外ガイドライン等でも家族性地中海熱に対する第一選択薬はコルヒチンであり、欧米でも痛風に加え家族性地中海熱の適応を有していることから、上記効能・効果の内容を設定することは妥当であると考えられる。

### （２）用法・用量について

用法・用量については、以下の設定内容とすることが適当と考えられる。その妥当性については以下に記す。

#### 【用法・用量】

痛風発作の緩解及び予防

通常、成人にはコルヒチンとして１日 3～4mg を 6～8 回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

発熱予防には通常、成人にはコルヒチンとして１日 0.5～1mg、発作予感時には１回 0.5mg を経口投与する。

家族性地中海熱

通常、成人には、コルヒチンとして１日 0.5mg を１回又は２回に分けて経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最大投与量は1.5mgまでとする。

通常、小児には、コルヒチンとして1日0.01～0.02mg/kgを1回又は2回に分けて経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最大投与量は0.03mg/kgまでとし、かつ成人の1日最大投与量を超えないこととする。

下線部：追加予定箇所

なお、本剤は割線を有する0.5mg錠のみが市販されていることから、参考として小児患者における使用可能な錠数に関する情報も医療機関に情報提供することが適切であるとする。

#### 【設定の妥当性】

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」研究班により作成された「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011年(改訂版)」<sup>1)</sup>における家族性地中海熱の用法・用量は、以下のようになっている。

コルヒチンの投与量は

小児：0.01～0.02mg/kg/day を分2-1 で開始

無効な場合は、0.03mg/kg/day まで増量

副作用が生じた場合は減量

成人：1錠（0.5mg）/day を分2-1 で開始

無効な場合は、1日1.5mg/day まで増量

副作用が生じた場合は減量

当該ガイドラインでの最大用量は、海外承認最大用量より低用量であるが、研究班が実施した全国疫学調査<sup>1)</sup>では、コルヒチンの治療効果は92%とされており、当該調査結果に基づいて最大用量も設定されている。また、国内文献における症例報告においても概ね当該ガイドラインの記載内容に沿った用量が選択されていた。一方、一部の教科書<sup>18)</sup>において、コルヒチン0.1mg/kg/日超では毒性作用（急性ミオパチーや骨髄低形成）を認めることがあり、0.8mg/kg/日以上では死亡する場合もあると記載があること、及び現行の添付文書＜用法・用量に関連する使用上の注意＞において、「投与量の増加に伴い、下痢等の胃腸障害の発現が増加するため、痛風発作の緩解には通常、成人にはコルヒチンとして1日1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい」と記載があることから、安全性の観点からも本邦では当該ガイドラインに従い用法・用量を設定することが適当であると考えられた。

なお、小児における投与量については、当該ガイドラインに基づき体重当たりの用法・用量を設定することが適切であるとするが、本剤は割線を有する0.5mg錠のみが市販されていることから、参考として小児患者における使用可能な錠数に関する情報も医療機関に情報提供することが適切であるとする。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、コルヒチンの家族性地中海熱に対する有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られていると考える。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 右田清志：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」平成23年度～平成24年度総合研究報告書，2013
- 2) COLCRYS tablet 米国添付文書 2012年3月改訂 (AR Scientific Inc.)
- 3) COLCHICINE OPACALCIUM 1mg 仏国添付文書 2013年11月改訂 (LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER)
- 4) COLCHICINE 0.6mg Tablet 加国添付文書 2012年12月改訂 (ODAN LABORATORIES LTD.)
- 5) Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant : Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) , 2013
- 6) Dinarello CA et al. : N Engl J Med. 81: 934-937, 1974
- 7) Goldstein RC et al. : Ann Intern Med. 81: 792-794, 1974
- 8) Zemer D et al. : N Engl J Med. 291: 932-934, 1974
- 9) Padeh S et al. : J Pediatr. 161: 1142-1146, 2012
- 10) Özçakar ZB et al. : Eur J Pediatr. 169: 825-828, 2010
- 11) Majeed HA et al. : J Pediatr. 116: 997-999, 1990
- 12) Majeed HA et al. : Q J Med. 92: 309-318, 1999

- 13) La Regina M et al. : Clin Exp Rheumatol. 31(Suppl.77): S41-46, 2013
- 14) Hentgen V et al. : Semin Arthritis Rheum. 43: 387-391, 2013
- 15) Kallinich T et al. : Pediatrics. 119: e474-e483, 2007.
- 16) Firestein GS et al : Kelly's Textbook of Rheumatology (9<sup>th</sup> edition). ELSEVIER. p1602, 2013
- 17) Cassidy JT et al : Textbook of Pediatric Rheumatology (6<sup>th</sup> edition). ELSEVIER. p646, 2011
- 18) Kliegman RM et al : Nelson Textbook of Pediatrics(19<sup>th</sup>). ELSEVIER. p855-857, 2011
- 19) 原寿郎 編著 : 小児の発熱 A to Z. 診断と治療社. p200-204, 2012
- 20) 近藤直実、平家俊男編集 : 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 診断と治療社. p67-69, 2012
- 21) 山本克哉、他 : 仙台病医誌. 14: 73-78, 1994
- 22) 福田稔、他 : 小児リウマチ. 3: 23-26, 2012
- 23) 長森恒久、他 : 日本小児感染症学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 40: 222, 2008
- 24) 石川さやか、他 : 小児科. 55: 479-482, 2014
- 25) 中島由翔、他 : 奈良病医誌. 18: 57-59, 2014
- 26) 富永亮司、他 : 整・災外. 55: 219-222, 2012
- 27) Oshima K, et al. : Mod Rheumatol. 20: 193-195, 2010
- 28) 西岡貴弘、他 : 日小児会誌. 113: 311, 2009
- 29) 久保田一生、他 : アレルギー. 59: 433, 2010
- 30) 山崎康博、他 : 第 21 回日小児リウマチ会抄集. (P-22) , 2011
- 31) 瀬川藍、他 : 小児診療. 71: 1229-1232, 2008
- 32) 田中理砂、他 : 埼玉小児医療センター医誌. 25: 62-67, 2009
- 33) 山田洋輔、他 : 第 20 回日小児リウマチ会抄集. (O-50) , 2010
- 34) 佐藤さくら、他 : 日小児会誌. 109: 654-657, 2005
- 35) 居原田安奈、他 : 日小児会誌. 115: 373, 2011
- 36) 櫻井直人、他 : 日小児会誌. 116: 1566-1567, 2012
- 37) 田中雅大、他 : 日小児会誌. 116: 1018, 2012
- 38) 石川智士、他 : Gastroenterol Endosc. 54: 1227, 2012
- 39) 藤本正伸、他 : 日小児会誌. 115: 1486-1487, 2011
- 40) 倉信裕樹、他 : 日小児会誌. 115: 977, 2011
- 41) 木澤敏毅、他 : 日小児会誌. 115: 443, 2011
- 42) 水落建輝、他 : 日小児会誌. 114: 1105, 2010
- 43) 奈良昇乃助、他 : 東医大誌. 68: 90, 2010
- 44) 小幡美智、他 : 日小児会誌. 113: 628, 2009
- 45) 門井絵美、他 : 日小児会誌. 116: 1566, 2012
- 46) 中沢孝行、他 : 第 20 回日小児リウマチ会抄集. (O-49) , 2010
- 47) 大谷清孝 : アレルギー. 60: 562, 2014
- 48) 中野裕介、他 : 第 19 回日小児リウマチ会抄集. (O-27) , 2009

- 49) 渡邊俊樹、他 : 日内会誌. 100: 1041-1043, 2011
- 50) 福島康次、他 : アレルギー. 59: Jan-04, 2010
- 51) 右田清志、他 : 第 57 回日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集. 54-19, 713, 2010
- 52) 藤岡 圭、他 : 日内会誌. 99 (臨時増刊号) 243, 2010
- 53) 平野幸子 : 小児内科. 39: 2043-2046, 2007
- 54) 篠崎康治、他 : 小児臨. 56: 325-329, 2008
- 55) 篠木敏彦、他 : 第 19 回日小児リウマチ会抄集. (O-30) , 2009
- 56) 上松一永、他 : 医のあゆみ. 235: 1159-1163, 2010

【資料1】 家族性地中海熱 コルヒチン投与 症例報告 【本邦の小児報告例】

| 文献No. | 著 者               | 雑誌名                              | 巻   | 号      | 頁         | 年    | タイトル                                                                                                                            | 年 齢            | 体 重※           | 性 別   | コルヒチン投与量                   | 有効性        | 安全性     |
|-------|-------------------|----------------------------------|-----|--------|-----------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------|----------------------------|------------|---------|
| 21    | 山本克哉、他            | 仙台市立病院医学雑誌                       | 14  | 1      | 73-78     | 1994 | コルヒチンが有効であった再発性無菌髄膜炎の1例                                                                                                         | 2歳2か月          | (12. 8kg)      | 男児    | 0. 1mg/day<br>→0. 3mg/day  | 効果あり       | 記載なし    |
| 22    | 福田稔、 他            | 小児リウマチ                           | 3   | 1      | 23-26     | 2012 | 家族性地中海熱MEFV exon3variantsの1例                                                                                                    | 3歳             | <b>15. 6kg</b> | 男児    | 0. 5mg/day<br>→0. 75mg/day | 効果あり       | 記載なし    |
| 23    | 長森恒久、他            | 日本小児感染症学会総会<br>・学術集会プログラム・抄録集    | 40  |        | 222       | 2008 | コルヒチンが有効で、家族性地中海熱の原因遺伝子に変異を認めた臨床的PFAPA症候群の一例                                                                                    | 3歳             | (14. 2kg)      | 男児    | 1mg/day                    | 有効         | 記載なし    |
| 24    | 石川さやか、他           | 小児科                              | 55  | 4      | 479-482   | 2014 | IgA欠損とMEFV遺伝子多型を合併した周期性発熱の1例                                                                                                    | 4歳             | <b>14. 1kg</b> | 女児    | 0. 01mg/kg<br>→0. 02mg/kg  | 効果あり       | 記載なし    |
| 25    | 中島由翔、他            | 奈良県立奈良病院医学雑誌                     | 18  | 1      | 57-59     | 2014 | 周期的な発熱、腹痛により家族性地中海熱と臨床診断した女児例                                                                                                   | 5歳9か月          | (20. 4kg)      | 女児    | 0. 2mg/day<br>→0. 4mg/day  | 効果あり       | 記載なし    |
| 26    | 富永亮司、 他           | 整形・災害外科                          | 55  | 2      | 219-222   | 2012 | 急性膝関節炎を呈した家族性地中海熱の1例                                                                                                            | 6歳             | (20. 4kg)      | 男児    | 0. 5mg/day                 | 効果あり       | 記載なし    |
| 27    | K. OSHIMA, et al. | Mod Rheumatol                    | 20  | 2      | 193-195   | 2010 | A case of familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan | 7歳             | (23. 4kg)      | 男児    | 0. 25mg/day                | 効果あり       | 記載なし    |
| 28    | 西岡貴弘、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 113 | 2      | 311       | 2009 | コルヒチンに良好な反応を示したパイリン変異のない家族性地中海熱の一例                                                                                              | 7歳8か月          | (24. 8kg)      | 女児    | 0. 5mg/day                 | 効果あり       | 記載なし    |
| 29    | 久保田一生、他           | アレルギー                            | 59  | 3, 4   | 433       | 2010 | 難治性Henoch - Schonlein紫斑病 (HSP) を契機に診断された家族性地中海熱 (FMF) と考えられる1例                                                                  | 9歳             | (29. 5kg)      | 女児    | 0. 5mg/day                 | 著明改善       | 記載なし    |
| 30    | 山崎康博、他            | 第21回日本小児リウマチ学会<br>・学術集会プログラム・抄録集 |     |        | (P-22)    | 2011 | 回帰性リウマチと診断されMEFV遺伝子にL110P, E148Qcis変異を有した1家系                                                                                    | 12歳            | (43. 1kg)      | 女児    | 0. 5mg/day<br>→1. 5mg/day  | 有効         | 記載なし    |
| 31    | 瀬川藍、他             | 小児科診療                            | 71  | 7      | 1229-1232 | 2008 | MEFV遺伝子解析により診断した家族性地中海熱の1例                                                                                                      | 12歳            | <b>44kg</b>    | 女児    | 1mg/day<br>～2mg/day        | 効果あり       | 記載なし    |
| 32    | 田中理砂、他            | 埼玉小児医療センター医学誌                    | 25  | 1      | 62-67     | 2009 | 家族性地中海熱の一男児例                                                                                                                    | 13歳            | (45. 8kg)      | 男児    | 0. 5mg/day                 | 効果あり       | 記載なし    |
| 33    | 山田洋輔、他            | 第20回日本小児リウマチ学会<br>・学術集会プログラム・抄録集 |     |        | (0-50)    | 2010 | 家族性地中海熱の一型であるProtracted Febrile Myalgia Syndrome (PFMS) と考えられた1例                                                                | 13歳            | (45. 8kg)      | 男児    | 3mg/day                    | 著効         | 記載なし    |
| 34    | 佐藤さくら、他           | 日本小児科学会雑誌                        | 109 | 5      | 654-657   | 2005 | MEFV遺伝子変異を認めた家族性地中海熱の1例                                                                                                         | 14歳            | <b>55. 3kg</b> | 女児    | 1mg/day<br>→1. 5mg/day     | 効果あり       | 記載なし    |
| 35    | 居原田安奈、 他          | 日本小児科学会雑誌                        | 115 | 2      | 373       | 2011 | PFAPAにおける家族性地中海熱の遺伝子変異とコルヒチンの効果                                                                                                 | 不明(投与量から小児と判断) | —              | 男女児7例 | 0. 01mg/kg<br>～0. 02mg/kg  | 7例中3例に効果あり | 副作用発現なし |
| 36    | 櫻井直人、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 116 | 10     | 1566-1567 | 2012 | 反復する胸膜炎から診断した家族性地中海熱の1男児例                                                                                                       | 14歳            | (51. 9kg)      | 男児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |
| 37    | 田中雅大、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 116 | 6      | 1018      | 2012 | 家族性地中海熱の1例                                                                                                                      | 8歳             | (26. 2kg)      | 男児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |
| 38    | 石川智士、他            | Gastroenterol Endosc             | 54  | Supp 1 | 1227      | 2012 | 家族性地中海熱の1例～小腸内視鏡所見を中心に～                                                                                                         | 12歳            | (43. 1kg)      | 女児    | 記載なし                       | 記載なし       | 記載なし    |
| 39    | 藤本正伸、 他           | 日本小児科学会雑誌                        | 115 | 9      | 1486-1487 | 2011 | 若年性特発性関節炎 (JIA) との鑑別が困難な周期性発熱症候群を疑う1例                                                                                           | 8歳             | (26. 2kg)      | 男児    | 記載なし                       | 記載なし       | 記載なし    |
| 40    | 倉信裕樹、 他           | 日本小児科学会雑誌                        | 115 | 5      | 977       | 2011 | 周期的な発熱・紅斑を主訴としMEFV遺伝子変異を認めた地中海熱の非典型例                                                                                            | 6歳             | (20. 4kg)      | 女児    | 記載なし                       | 記載なし       | 記載なし    |
| 41    | 木澤敏毅、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 115 | 2      | 443       | 2011 | 発熱を認めず腹痛のみの経過にて診断された家族性地中海熱の1例                                                                                                  | 9歳             | (29. 8kg)      | 男児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |
| 42    | 水落建輝、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 114 | 7      | 1105      | 2010 | コルヒチンが奏効している家族性地中海熱の1例                                                                                                          | 10歳            | (32. 5kg)      | 女児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |
| 43    | 奈良昇乃助、他           | 東京医科大学雑誌                         | 68  | 1      | 90        | 2010 | 家族性地中海熱 (FMF) の姉妹例                                                                                                              | 8歳             | (26. 2kg)      | 男児    | 記載なし                       | 効果あり       | 副作用なし   |
| 44    | 小幡美智、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 113 | 3      | 628       | 2009 | 多発性骨髄炎の臨床像を呈したMEFV遺伝子異常症の1例                                                                                                     | 13歳            | (45. 9kg)      | 女児    | 記載なし                       | 著効         | 記載なし    |
| 45    | 門井絵美、他            | 日本小児科学会雑誌                        | 116 | 10     | 1566      | 2012 | MEFV遺伝子解析により診断し得た家族性地中海熱の1例                                                                                                     | 14歳            | (51. 9kg)      | 男児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |
| 46    | 中沢孝行、他            | 第20回日本小児リウマチ学会<br>・学術集会プログラム・抄録集 |     |        | (0-49)    | 2010 | 家族性地中海熱の1家系                                                                                                                     | 6歳             | (20. 4kg)      | 男児    | 記載なし                       | 改善         | 記載なし    |
| 47    | 大谷清孝              | アレルギー                            | 63  | 3. 4   | 562       | 2014 | MEFV遺伝子解析にてS503Cヘテロを認めた家族性地中海熱の1男児例                                                                                             | 7歳             | (23. 4kg)      | 男児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |
| 48    | 中野裕介、他            | 第19回日本小児リウマチ学会<br>・学術集会プログラム・抄録集 |     |        | (0-27)    | 2009 | 心臓手術後に心外膜炎を反復し、診断に苦慮した家族性地中海熱の1女児例                                                                                              | 3歳11か月         | (15. 8kg)      | 女児    | 記載なし                       | 効果あり       | 記載なし    |

※体重：太字は実体重、カッコ内は推定体重

【資料2】 家族性地中海熱 コルヒチン投与 症例報告 【本邦 成人報告例】

| 文献No. | 著 者    | 所属                          | 雑誌名                                           | 巻     | 号     | 頁         | 年    | タイトル                                | 年 齢 | 体 重※      | 発症年齢   | 性 別 | コルヒチン投与量     | 有効性  | 安全性  |
|-------|--------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-------|-------|-----------|------|-------------------------------------|-----|-----------|--------|-----|--------------|------|------|
| 49    | 渡邊俊樹、他 | 総合診療科、<br>内科、小児科学、<br>総合診療部 | 日本内科学会雑誌                                      | 100   | 4     | 1041-1043 | 2011 | 小児期に確定診断に至らなかった家族性地中海熱の1例           | 15歳 | (57. 2kg) | 6歳     | 男性  | 0. 5mg/day   | 効果あり | 記載なし |
| 50    | 福島康次、他 | 呼吸器・アレルギー科、内科               | アレルギー                                         | 59    | 9, 10 | Jan-04    | 2010 | 家族性地中海熱と遺伝子診断された邦人親子3症例             | 40歳 | (54. 7kg) | 小児期    | 女性  | 1. 5mg/day   | 効果あり | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 38歳 | (69. 2kg) | 30歳過ぎ  | 男性  | 0. 5mg/day   | 効果あり | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 59歳 | (55. 2kg) | 20年以上前 | 女性  | 0. 5mg/day   | 効果あり | 記載なし |
| 51    | 右田清志、他 | 内科、リウマチ科                    | 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会・第19回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 | 54-19 | —     | 713       | 2010 | 遷延する関節水腫を主徴として発症した家族性地中海熱 (FMF) の1例 | 16歳 | (49. 1kg) | 13歳    | 女性  | 1mg/day      | 改善   | 記載なし |
| 52    | 藤岡圭、他  | 内科、小児科講座                    | 日本内科学会雑誌                                      | 99    | 臨時増刊号 | 243       | 2010 | MEFV遺伝子異常を検索した家族性地中海熱の4家系           | 17歳 | (53. 8kg) | 11歳    | 女性  | 記載なし         | 著効   | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 16歳 | (58. 1kg) | 15歳    | 男性  | 記載なし         | 著効   | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 36歳 | (53. 5kg) | 10歳    | 女性  | 記載なし         | 著効   | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 34歳 | (69. 2kg) | 16歳    | 男性  | 記載なし         | 著効   | 記載なし |
| 53    | 平野幸子   | 小児科                         | 小児内科                                          | 39    | 11    | 2043-2046 | 2007 | 症例に学ぶ—診断に苦慮する長引く発熱疾患<br>家族性地中海熱     | 16歳 | (58. 1kg) | 6歳     | 男性  | 0. 5mg/day   | 効果あり | 記載なし |
| 54    | 篠崎康治、他 | 小児科                         | 小児科臨床                                         | 56    | 3     | 325-329   | 2003 | 免疫・アレルギー 家族性地中海熱の4家系                | 15歳 | (49. 0kg) | 1歳     | 女性  | 記載なし         | 効果あり | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 9歳  | (29. 5kg) | 6歳     | 女性  | 記載なし         | 効果あり | 記載なし |
| 55    | 篠木敏彦   | 小児科                         | 第19回日本小児リウマチ学会学術集会プログラム・抄録集                   | —     | —     | 0-30      | 2009 | 家族性地中海熱の2症例—コルヒチンの使用に関する経験          | 15歳 | (57. 2kg) | 13歳    | 男性  | 0. 375mg/day | 効果あり | 記載なし |
|       |        |                             |                                               |       |       |           |      |                                     | 37歳 | (53. 5kg) | 16歳    | 女性  | 記載なし         | 不明   | 記載なし |

※体重：太字は実体重、カッコ内は推定体重