

## 審査報告書

平成 28 年 8 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] コルヒチン錠 0.5 mg 「タカタ」

[一 般 名] コルヒチン

[申 請 者] 高田製薬株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 3 月 24 日

[剤形・含量] 1 錠中にコルヒチン 0.5 mg を含有する錠剤

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品

[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 28 年 2 月 26 日付け薬生審査発 0226 第 4 号) に基づく承認申請

「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

平成 28 年 2 月 26 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の家族性地中海熱に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

痛風発作の緩解及び予防

家族性地中海熱

(下線部追加、波線部変更)

[用法及び用量]

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 3~4 mg 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。

発病予防には通常、成人にはコルヒチンとして 1 日 0.5~1 mg、発作予感時には 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 1.5 mg までとする。

通常、小児にはコルヒチンとして 1 日 0.01~0.02 mg/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 0.03 mg/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、波線部変更)

## 審査報告

平成 28 年 8 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] コルヒチン錠 0.5 mg 「タカタ」

[一般名] コルヒチン

[申請者] 高田製薬株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 3 月 24 日

[剤形・含量] 1 錠中にコルヒチン 0.5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] 痛風発作の緩解及び予防

家族性地中海熱

(下線部追加、波線部変更)

[申請時の用法及び用量] 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 3~4 mg 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。

発病予防には通常、成人にはコルヒチンとして 1 日 0.5~1 mg、発作予感時には 1 回 0.5 mg 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 0.5 mg 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 1.5 mg までとする。

通常、小児には、コルヒチンとして 1 日 0.01~0.02 mg/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 0.03 mg/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、波線部変更)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 6
4. 総合評価 ..... 6

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	「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」
本剤	—	コルヒチン錠 0.5 mg 「タカタ」
本薬	—	コルヒチン

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

コルヒチンは、イヌサフラン *Colchicum autumnale* L.等の種子から抽出したアルカロイドであり、本邦において、コルヒチン含有経口製剤である本剤は塩野義製薬株式会社により開発され、1964年に痛風発作の緩解及び予防に係る効能・効果で製造承認された。その後、本剤の製造販売承認は2010年に高田製薬株式会社に承継されている。

家族性地中海熱は、第16染色体の遺伝子変異を原因とする、地中海沿岸地域を起源とする民族に比較的多く認められる常染色体劣性遺伝病である。通常、38℃以上の周期性発熱に加えて、胸膜炎、腹膜炎、関節炎等の炎症症状が認められ、頻度は低いものの、心膜炎、精巣漿膜炎、足関節周囲や足背における丹毒様紅斑、無菌性の髄膜炎を発症する場合もある。重篤な合併症の一つである二次性アミロイドーシスのうち、腎アミロイドーシスを発症すると腎不全に至る場合もある。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「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2009年から2012年にわたる疫学調査から、本邦における家族性地中海熱の推定患者総数は292人、このうち91.8%の症例にコルヒチンが投与され、奏効率は92%であったことが報告されている。以上の結果に基づき作成された「家族性地中海熱診療ガイドライン2011（改訂版）」には、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〔強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる〕）との記載があり、本薬の投与が推奨されている。海外において、本薬は家族性地中海熱の第一選択薬として使用されており、家族性地中海熱又は周期性発熱疾患に係る効能・効果で、米国では2009年、仏国では2010年、加国では2012年に承認されている。

このような状況を踏まえ、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から、本剤の家族性地中海熱の適応拡大に関する要望が提出され、平成27年4月22日開催の第23回検討会議において、医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成27年5月21日付け医政研発0521第1号・薬食審査発0521第1号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、平成28年2月3日開催の第26回検討会議において「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」が取りまとめられた。当該報告書に基づき、平成28年2月26日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、本剤に対して事前評価が行われ、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成28年2月26日付け薬生審査発0226第4号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課、安全対策課 事務連絡）に基づくものである。

## 2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）について、更に追加・修正すべき点を検討し、専門協議を実施した。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

## 2.R.1 添付文書（案）について

申請者は、検討会議において妊婦又は妊娠している可能性のある家族性地中海熱患者に対する本剤投与の可否について検討するよう指摘があったことを踏まえて、当該患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与については、マウスを用いた発生毒性試験において、本薬（1.0～2.0 mg/kg 単回腹腔内投与、ヒト等価用量として 0.081～0.16 mg/kg、体重 60 kg で 4.9～9.8 mg 相当）による用量依存的な妊娠率の低下及び胎児奇形（髄膜脳瘤、小眼、無眼等）の発現率の増加が認められたとの公表文献（Arch Environ Health. 1968; 16: 326-32）に基づき、1975年に禁忌に設定されている。

しかし、近年のコホート研究において、家族性地中海熱患者における妊娠中の本剤投与について危険性があると明確に結論付けられた報告はなく（表 1）、本剤の投与中止によりアミロイドーシスの進行及び発作発現による流産のリスクが懸念される（Ann Rheum Dis. 2003; 62: 916-9）等の報告を踏まえて、表 2 のとおり、国内外の診療ガイドライン及び教科書では、妊娠中も本剤の投与を中止すべきでない旨が記載されている。また、米国、仏国及び加国の添付文書においても、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌とされていない（表 3）。以上の知見を踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある家族性地中海熱患者については禁忌としないことが適切と考える。

表 1 妊娠中の FMF 患者に対するコルヒチン投与に関する公表文献

出典	例数	概略
Arthritis Care Res. 2010; 62: 143-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠中にコルヒチンを使用した FMF 患者 61 例における妊娠件数 179 件</li> <li>妊娠中にコルヒチンを使用していない FMF 患者 49 例における妊娠件数 197 件</li> <li>健康成人女性 84 例における妊娠件数 312 件</li> </ul>	コルヒチン使用 FMF 患者、コルヒチン未使用 FMF 患者及び健康成人女性における妊娠転帰は、それぞれ初期流産が 16 件 (8.9%)、27 件 (13.7%) 及び 46 件 (14%)、後期流産死産が 2 件 (1.1%)、4 件 (2.0%) 及び 6 件 (2.0%)、大奇形が 1 件 (0.56%)、2 件 (1.01%) 及び 2 件 (0.6%) であった。各集団における妊娠転帰に明らかな差は認められず、健康成人及びコルヒチン未使用患者と比較して、妊娠中にコルヒチンを使用した FMF 患者において、妊娠転帰が悪化する傾向は認められなかった
Am J Obstet Gynecol. 2010; 203: e1-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠中にコルヒチンを使用した患者における妊娠件数 238 件</li> <li>妊娠中にコルヒチンを使用していない患者における妊娠件数 964 件</li> </ul>	コルヒチン使用妊婦（疾患別内訳：FMF 87.3%、ベーチェット病 7.5%、その他 5.2%）及びコルヒチン等の催奇形性を有する薬剤を使用していない妊婦において、それぞれ流産が 5.0% (12/238 件) 及び 5.7% (55/964 件) に認められた。また、奇形の有無の確認を行った児（中絶児を含む）において、先天大奇形が認められた割合はコルヒチン使用下で 4.5% (10/221 件)、コルヒチン非使用下で 3.9% (35/908 件) であり、コルヒチン投与による催奇形性リスクは示唆されなかった
Am J Reprod Immunol. 1992; 28: 245-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠中にコルヒチンを使用した FMF 患者における妊娠件数 131 件</li> <li>妊娠中にコルヒチンを使用していない FMF 患者における妊娠件数 94 件</li> </ul>	妊娠中全期間又は一部の期間にコルヒチンを使用した患者及び妊娠中コルヒチン未使用患者における自然流産の発現率は、それぞれ 16 件 (12.2%) 及び 19 件 (20.2%) であり、コルヒチン使用患者において認められた 21 番染色体トリソミー-2 例はコルヒチン投与との関連性は低いと結論付けられている。追跡調査が可能であった、コルヒチン使用患者からの出生児 130 例について、成長障害及び発達障害は認められなかった。
Am J Obstet Gynecol, 2005; 193: 1513-16	<ul style="list-style-type: none"> <li>コルヒチン投与例数 326 例（女性 236 例、男性 90 例）における妊娠件数 901 件（コルヒチン投与時妊娠件数 898 件）</li> </ul>	染色体異常及び構造異常の観察数（それぞれ 7 及び 6）は、母体年齢等に基づく予測数（それぞれ 4.99 及び 3.22）と比較して高い傾向は認められなかった。また、先天性欠損症は 7 例（全妊娠の 0.8%）に認められたが、イスラエルにおける先天性欠損発現率（4.7%）よりも低頻度であった

表2 国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載

	概略
家族性地中海熱診療ガイドライン 2011 (改訂版) (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究班)	<p>特殊症例に対する治療： 妊娠、出産時の対応</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever (Ann Rheum Dis. 2016; 0: 1-8)	<p>一部の添付文書等では、妊娠中及び授乳中のコルヒチン投与は禁忌とされているが、健康成人女性と比較して、コルヒチンが投与された FMF 患者における流産や奇形の発現率が高いことを示す結果は得られていない。一方、FMF に対するコルヒチン治療が導入される以前の 1970 年代には、FMF 患者の流産や妊娠中絶率は一般集団より高く、25～30%であったことが報告されている。コルヒチン投与の中止はアミロイドーシスの発症、FMF 発作の増悪に至る可能性があり、腹膜炎を伴う妊娠中の FMF の急性発作は早産又は流産を引き起こす可能性もある。したがって、コルヒチンは受胎、妊娠又は授乳期において中止すべきではない。</p>
Kelly's Textbook of Rheumatology	<p>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。</p>
Nelson Textbook of Pediatrics, 19 <sup>th</sup> Edition	<p>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。</p>

表3 海外添付文書における記載

承認国	承認年月日	妊婦に関する記載
米国	2009年7月30日	<p>8.1 妊娠 妊娠危険度 C 妊婦でのコルヒチンに関する適切かつ良好に統制された研究はない。コルヒチンはヒトの胎盤を通過する。痛風発作の治療についての研究ではないが、少数の公表されている研究では、家族性地中海熱 (FMF) の治療にコルヒチンを使用している妊婦における流産、死産、あるいは催奇性のリスク増加を示すエビデンスは見つかっていない。本剤を用いた実験動物での生殖、及び発生試験は行っていないが、公表されている実験動物での生殖、発生試験では、臨床的治療域以上のコルヒチンへの曝露によって胚胎児毒性や催奇性、生後発達の変化が引き起こされることが示唆されている。妊娠中には、予想されるベネフィットが、胎児に予想されるリスクを上回る場合にのみ本剤を使用すること。</p>
仏国	2010年2月3日	<p>4.6. 妊婦及び授乳婦への投与 妊婦の場合、本剤の投与が必要な疾患であれば、妊娠終了まで治療を継続してよい。</p>
加国	2012年12月	<p>警告 妊娠：動物及び植物の細胞分裂がコルヒチンによって停止することがある。特定の状況下での特定の動物種において、コルヒチンは催奇形性作用を発現し、精子形成に対し有害な影響をもたらした。本剤を妊娠中に使用する場合、又は服用中に妊娠した場合、女性に対して胎児に害を及ぼす可能性があることを伝えること。このような作用はヒトでは確認されていないため、利用可能な関連情報はわずかである。上記の観点から、妊娠中のコルヒチンの使用は推奨されない。</p>

機構は、以下の理由等を勘案すると、妊婦又は妊娠している可能性のある家族性地中海熱患者については禁忌としないことが適切であると判断した。また、妊娠中に本剤の投与を中止することによる母体及び胎児へのリスクを回避するため、投与を継続することのベネフィットと本薬の発生毒性試験において、単回腹腔内投与により検討された最低投与量から催奇形性が認められていること等のリスクを踏まえて、上記の特殊集団に対して本剤投与を継続することの適否は、個々の患者の状態に応じて慎重に判断することが重要と考える。

- 現時点で家族性地中海熱に対する治療薬はなく、本剤の投与中止によりアミロイドーシスの進行及び発作発現による流産のリスクが懸念されること
- 使用経験は限られているものの、妊娠中に本剤を服用した家族性地中海熱患者において明確な催奇形性を示唆する結果は得られていないこと

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、添付文書の「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 禁忌

妊婦又は妊娠している可能性のある女性（家族性地中海熱の場合を除く）（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ただし、家族性地中海熱に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。「マウスに単回腹腔内投与した試験において、最低投与量の4.9 mg（体重60 kgのヒトに換算した用量）相当から用量依存的な催奇形性（髄膜脳瘤、小眼、無眼等）が報告されている。妊娠中に本剤を服用した家族性地中海熱の患者において明確な催奇形性を示唆する報告はないが、ヒトでの使用経験は限られている。」

（下線部追加、波線部変更）

### 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成28年2月28日付け薬食審査発0226第4号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### 4. 総合評価

平成28年2月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果、用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

痛風発作の緩解及び予防

家族性地中海熱

（下線部追加、波線部変更）

[用法及び用量]

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3～4 mg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。

発病予防には通常、成人にはコルヒチンとして1日0.5～1 mg、発作予感時には1回0.5 mg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0.5 mg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1.5 mgまでとする。

通常、小児にはコルヒチンとして1日0.01~0.02 mg/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0.03 mg/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、波線部変更)

以上