

IV-189

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名 ; 厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患政策研究事業) ベーチェット病に関する調査研究班、日本ベーチェット病学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	コルヒチン (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
	国内関連学会	日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会 (選定理由) 多くの症例で、ベーチェット病のほとんどすべての病変にコルヒチンを第一選択薬として使用しているため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ベーチェット病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 回 0.5 mg を 1 日 1～3 回経口投与する。
	備考	(特記事項等) ベーチェット病診療ガイドライン 2020 ¹⁾ においては、皮膚粘膜病変、眼病変、関節炎、急性型神経型の再発予防などにその使用が推奨されている。
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 20,000 人 ＜推定方法＞ ベーチェット病の推定患者数は、Stage I の患者を含めた統計が最後に行われた平成 26 年度の特典疾患医療受給者数 (20,035 人) から、約 2 万人と推定した。なお、平成 30 年度指定難病申請患者 (最軽症の Stage I の患者を除く) は 14,752 人であった。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 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。発病予防には通常、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。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☒ 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 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 特殊型病変はその臓器障害によって致死になる可能性がある (例：腸管病変による消化管穿孔や消化管出血)。 眼病変は度重なる炎症発作によって網膜や視神経が不可逆的に障害され視機能低下を起こし、最悪の場合失明する。神経型も急性型を繰り返しつつ慢性進行型に移行した場合には非可逆的な障害を及ぼす。 また、ほとんどすべての患者に見られる口腔内アフタ性潰瘍は QOL を著しく障害することも報告されているほか、その他の皮膚粘膜病変、関節炎も ADL に影響しうる。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☒ ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)

	臨床試験に基づき国内外のガイドラインでもベーチェット病の各病変に広く推奨されている。実際には以前からベーチェット病治療の標準治療薬として汎用されている ¹⁾²⁾ 。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。) 厚生労働省研究班を中心にデータを集積することは可能。 ただし、有効性、安全性について既存データ以上の知見が得られるとは考えにくい。
備 考	ベーチェット病は「シルクロード病」といわれ、欧州では地中海沿岸諸国を中心とし、おもには中東から東アジアにかけて患者が集積している疾患である。そのため本書類で承認状況を要求されている欧米では、仏国を除いて患者数が多くないため、ベーチェット病のガイドライン策定やコルヒチンの承認がなされていない。 ただトルコをはじめとする中東諸国のエキスパートも参加して作成された欧州リウマチ学会（EULAR）のベーチェット病診療の推奨 2018 年版 ²⁾ では、コルヒチンがベーチェット病の基本的な治療薬であると記載されており、基本的には世界中のベーチェット病診療医がこの推奨を参考にして治療している。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名（企業名）	COLCHICINE OPOCALCIUM (Laboratoires mayoly spindler)	
	効能・効果	● 痛風の急性発作 ● 慢性痛風患者における痛風の急性発作の予防 ● その他の急性結晶性関節炎：軟骨石灰沈着症およびヒドロキシアパタイト沈着症（偽痛風） ● 周期性発熱症候群 ● <u>ベーチェット病</u> ● 急性特発性心膜炎	
	用法・用量	● 急性痛風 コルヒチンの投与はできるだけ早く開始し、最初の 12 時間に 1mg、1 時間後に 0.5mg を投与し、その後数日間、病気の進行度や不耐性の徴候に応じて、1 日 2～3 回 0.5mg の投与を続ける。下痢の場合は、コルヒチン治療を減量または中止する。慢性痛風患者における痛風の急性発作の予防、特に尿毒症治療を開始する場合、疾患の経過および不耐性の徴候に応じて、1 日 0.5mg～1mg を投与する。下痢の場合は、コルヒチン治療を減量または中止する。コルヒチンは高齢者では十分注意して使用すること。肝機能および腎機能が低下しているため、投与量の減量を考慮すべきである。不耐性の徴候（特に下痢）を観察し、投与量を減らすことが重要である。軽度から中等度	

		の腎機能障害および/または肝機能障害のある患者：肝機能および/または腎機能が低下しているため、用量の減量を考慮する必要がある。コルヒチン 0.5mg の投与が推奨される。中等度の腎機能障害がある場合は、副作用を注意深く観察し、コルヒチンの投与量を減量（すなわち 0.5mg を隔日投与）すべきである。 ● <u>その他の急性結晶性関節炎/パーチェット病の予防</u> <u>1日 1mg のコルヒチン。下痢が生じた場合は、コルヒチン 0.5mg（1/2錠）に減量する。高齢患者（特に75歳以上）および毒性の危険因子を有する患者：1日 0.5mg のコルヒチン（1/2錠）から開始し、臨床効果に応じて必要に応じて投与量を調節することが推奨される。</u> ● 周期性疾患 成人：コルヒチンとして1日 1～2mg を投与する。臨床的および生物学的反応に応じて、コルヒチンとして1日最大 2mg まで 0.5mg（1/2錠）ずつ増量することが推奨される。小児：年齢に応じて用量を調節する：5歳未満の小児：コルヒチンとして1日 0.5mg（半錠）。5～10歳の小児：コルヒチン 1mg /日（1錠）。10歳以上の小児：コルヒチン 1.5mg/日（1.5錠）。コルヒチンの投与量は、最大 2mg/日まで 0.5mg ずつ徐々に増量する。増量する場合は、耐容能のモニタリングを行う。 ● 急性特発性心膜炎（初発または再発） コルヒチンは従来の抗炎症治療薬（NSAIDs またはコルチコステロイド）と組み合わせて処方される。成人：投与量は患者の体重に合わせて調節する。体重 70kg 未満の場合、コルヒチンとして1日 0.5mg（1/2錠）を投与する。体重 70kg 以上（≥70kg）の場合は、コルヒチン 0.5mg（1/2錠）を1日 2回投与する。治療期間は3ヵ月。小児：急性特発性心膜炎（初回または再発）の小児におけるコルヒチンの使用に関するデータは限られており、このような集団におけるコルヒチンの使用は推奨されない。
	備考	フランス医薬品規制当局（ANSM）web サイト内の医薬品検索が可能なページを参照 ³⁾
加国	販売名（企業	承認なし

		名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）		
	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☐ 仏国 ☒ 加国 ☐ 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
米国	ガイドライン名	なし	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考	ガイドラインは存在しないが、米国のリウマチ膠原病レジストリである RISE レジストリのデータでは、1323 例のベーチェット病患者のうち 728 例（55%）でコルヒチンが処方されていると報告している ⁴⁾ 。	
英国	ガイドライン名	Hatemi G, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018;77(6):808-818. ²⁾	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>推奨 1：粘膜皮膚病変</u> 口腔潰瘍や性器潰瘍の治療にはステロイドなどの外用薬を用いる。粘膜皮膚病変の再発予防には、 <u>特に結節性紅斑または性器潰瘍が支配的な病変の場合は、まずコルヒチンを試みるべきである。（証拠レベル：IB；推奨の強さ：A）</u> 丘疹性膿疱性病変またはざ瘡様病変は、尋常性ざ瘡に使用される局所的または全身的処置で治療される。（証拠レベル：IV；推奨の強さ：D） 本症の下腿潰瘍は静脈うっ滞や閉塞性血管炎が原因かもしれない。治療は皮膚科医や血管外科医の協力を得て計画すべきである。（証拠レベル：IV；推奨の強さ：D） アザチオプリン、サリドマイド、インターフェロンα、TNF 阻害薬、アプレミラストなどの薬剤は、症例を選択して考慮すべきである。（証拠レベル：IB；推奨の強さ：A）	

		粘膜皮膚病変に対する様々な免疫調節薬や免疫抑制薬の有効性を検討した RCT がいくつかある。<u>コルヒチンは、特に女性の性器潰瘍や結節性病変に有効であることが示されたが、口腔潰瘍に対する有効性については議論があった</u>⁵⁾⁶⁾⁷⁾。丘疹性膿疱性またはざ瘡様病変の軽症例では、まず尋常性ざ瘡に用いられるような局所的治療が行われる。しかし、慢性の再発性病変や、集簇性ざ瘡や嚢胞性ざ瘡に類似した重症型では、レチノイドのような全身的治療が必要であり、時には外科的治療や理学療法が併用される。<u>コルヒチンの安全性と良好な忍容性を考慮すると、粘膜にのみ病変のある患者にはまずコルヒチンを試すべきであるというのがグループの一致した意見であった。</u>粘膜皮膚病変の急性増悪を呈する患者には、局所コルチコステロイドが病変の早期治療に役立つであろう。コルヒチンにもかかわらず病変が再発する患者には、アザチオプリン、サリドマイド、インターフェロンα、TNF 阻害薬、アプレミラストなどの免疫調節薬や免疫抑制薬を使用することができる。ダブソンとアジスロマイシンも試みられ、有益な結果を得ている。新しい生物学的製剤では、アナキンラやカナキヌマブによるインターロイキン-1 遮断が粘膜皮膚病変を有する本症患者に部分的な効果をもたらすと思われるが、セクキヌマブによるインターロイキン-17 遮断は無効であり、トシリズマブによるインターロイキン-6 遮断は粘膜皮膚病変を悪化させた。-本勧告作成後に発表された最新の論文では、ウステクキヌマブも有効であることが示唆されている。 下腿潰瘍の管理は、深部静脈血栓症による静脈うっ滞や、急性・慢性動脈虚血の原因となる閉塞性血管炎を伴うため、問題が多い。下腿潰瘍は時に壊疽性膿皮症を伴うことがあり、免疫抑制剤を必要とする。システマティックレビューでは、下腿潰瘍の管理について指針を示した研究はなかったため、推奨のこの部分は専門家の意見のみに基づいている。免疫抑制剤の使用、感染症がある場合は抗生物質の投与、剥離、圧迫包帯の使用などの閉塞措置が必要となる場合があるため、患者ごとに、このような病変の経験が豊富な皮膚科医や血管外科医とともに治療を計画すべきである。 <u>推奨 10：関節病変</u> <u>本症の急性関節炎ではコルヒチンを初期治療とすべきである。</u>急性単関節炎にはグルココルチコイドの関節内投与が有効である。再発例や慢性例では、アザチオプリン、インターフェロンα または TNF 阻害薬を考慮すべきである。(エ
--	--	---

			<u>ビデンスレベル：IB；推奨の強さ：A)</u> <u>コルヒチンは RCT において関節炎エピソードの予防に有益であることが示された⁵⁾⁶⁾⁷⁾。</u> タスクフォースのメンバーの中には、コルヒチンで関節炎がコントロールできない患者には低用量のコルチコステロイドを継続的に使用することを支持する者もいれば、アザチオプリン、インターフェロン α、TNF 阻害薬を好む者もいる。しかし、関節炎エピソードは通常、自己限定的で 2-3 週間で消失するため、多くの症例では必要ないかもしれない。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドライン本文中には記載はないが、下記の根拠論文では 1-2 mg/日 で投与している。
		ガイドラインの根拠論文	Aktulga E, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. <i>Haematologica</i> . 1980;65(3):399-402. ⁵⁾ Yurdakul S, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. <i>Arthritis Rheum</i> . 2001;44(11):2686-2692. ⁶⁾ Davatchi F, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. <i>Mod Rheumatol</i> . 2009;19(5):542-549. ⁷⁾
		備考	
	独 国	ガイドライン名	英国と同様
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏 国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加 国	ガイドライン名	なし

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	ガイドラインは存在しないが、加国関節炎学会 web サイトには、”This medication is commonly used as first line treatment to prevent the occurrence of mouth and/or genital ulcers associated with the disease”と記載がある ⁸⁾ 。
	豪州	ガイドライン名	なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	豪州のリウマチ学会や公的機関の情報源ではベーチェット病の治療についての記載を見つけることができなかった。

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<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>

1) 下記の要領で Pubmed 検索をおこなった。
 検索式：(Behcet's[Title] OR Behçet's[Title] OR behcet[Title] OR Behçet[Title] OR Behcet Syndrome[Title]) AND (Colchicine[Title])
 検索時期：2023 年 7 月 26 日

2) 検索結果：78 本の文献が見つかった。そのうち海外での 3 つの二重盲検 RCT、および本邦からの研究 1 つを抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) Aktulga E, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*. 1980;65(3):399-402.⁵⁾

コルヒチンの効果を二重盲検プロトコールで検討した研究である。トルコのベーチェット病患者 35 例についてコルヒチン群 (1.5 mg/日) とプラセボ群に分けて 6 ヶ月間の臨床症状の改善について比較した。7 例が脱落し 28 例のうち 14 例がコルヒチン群、14 例がプラセボ群であった。プラセボ群では

男性 13 人、女性 1 人であったのに対し、コルヒチン群では男性 9 人、女性 5 人であった ($p>0.05$)。プラセボ群の平均年齢は 33 ± 12.8 歳 (SD)、コルヒチン群は 34.2 ± 7.2 歳 (SD) であった。プラセボ群では 5 例、コルヒチン群では 4 例が初回評価時に両眼に病変を認めた。試験期間中、眼病変の分節性進行（前眼部から後眼部へ、あるいはその逆）はプラセボ群で 3 例、コルヒチン群で 1 例にみられた。両眼病変への進行は各群 1 例にみられた。口内炎、陰部潰瘍、毛嚢炎様皮疹についても効果はなかった。一部の患者では結節性紅斑や関節痛のコントロールに有用である可能性が示唆された。コルヒチンの安全性に関する記載はとくにない。この文献は EULAR のベーチェット病診療の推奨 2018 年版に引用されている（ガイドライン中の参考文献 6）。

2) Yurdakul S, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov;44(11):2686-92.⁶⁾

ベーチェット症候群であり眼や主要臓器以外に活動性粘膜皮膚疾患を持つ、患者 116 人（男性 60 人/女性 56 人）を無作為に選び、プラセボまたはコルヒチン（1～2 mg /日、体重に合わせて調整）のいずれかを 2 年間二重盲検で投与した。主要アウトカム指標は、治療中に病変が持続的に存在しないこととした（完全奏効）。二次アウトカム指標は、被験薬群とプラセボ群の間の粘膜皮膚病変または関節炎数の違いとした。女性と男性は別々に分析された。84 人の患者（72%;男性 45 人、女性 39 人）が 24 か月の研究を完了した。カプランマイヤー分析では、女性における陰部潰瘍（ $P = 0.004$ ）、結節性紅斑（ $P = 0.004$ ）、関節炎（ $P = 0.033$ ）、男性における関節炎（ $P = 0.012$ ）の発生の減少に関して、コルヒチン治療群で有意に完全奏効が示された。女性における陰部潰瘍（ $P = 0.001$ ）、結節性紅斑病変（ $P = 0.002$ ）、関節炎（ $P = 0.014$ ）の平均数、男性における関節炎の平均数（ $P = 0.026$ ）が、コルヒチングループでは少なかった。副作用は両方のグループで類似しており軽度のものしかみられなかった。この文献は EULAR のベーチェット病診療の推奨 2018 年版に引用されている（ガイドライン中の参考文献 7）。

3) Davatchi F, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):542-9.⁷⁾

14 歳から 60 歳、ベーチェット病の患者 169 人を対象とした無作為化二重盲検対照クロスオーバー試験（コルヒチン 1 mg/日 4 ヶ月、プラセボ 4 ヶ月）で、主要アウトカムは全体的な疾患活動性指数である IBDDAM であった。二次アウトカムは、個々の症状の反応でした。スチューデント t 検定を使用して各グループ内の結果を評価し、ANOVA を使用してコルヒチンとプラセボの違いを確認した。分析は、ITT 法を使用して実施した。プラセボの場合、IBDDAM は 3.17 から 3.63 に悪化した（ $t = 1.750$ 、 $P = 0.08$ ）。コルヒチンの場合、IBDDAM は 3.35 から 2.75 に改善された（ $t = 4.143$ 、 $P < 0.0001$ ）。ANOVA によると、コルヒチンとプラセボの IBDDAM の差は非常に有意であった（ $F = 14.674$ 、 $P = 0.00016$ ）。口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、毛嚢炎様皮疹、および結節性紅斑は、コルヒチンでは有意に改善したが、プラセボでは改善しなかった。男性と女性の結果の違いは有意ではなかった（ $F = 0.181$ 、 $P = 0.67$ ）。18 例（10.6%）が副作用を経験した：コルヒ

チン 9 例、プラセボ 9 例。そのうち 1 人だけが吐き気と嘔吐のため服薬（コルヒチン）を中止せざるを得なかった。コルヒチンを服用していた 4 人の患者は下痢を経験したが、服薬を中止する必要はなかった。この文献は EULAR のベーチェット病診療の推奨 2018 年版に引用されている。

＜日本における臨床試験等※＞

1) Matsumura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet*. 1975 Oct 25;2(7939):813.⁹⁾

コルヒチン 1 錠 (0.5mg) を 1 日 2 回 12 人の完全型ベーチェット病患者に投与した。全患者は 2 年以上前から眼症状、口内炎、関節痛を有していた。眼症状は 12 例中 7 例では 8～9 ヶ月間出現しなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Yazici H, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Feb;14(2):107-119.¹⁰⁾

ベーチェット病の治療指針について記載されている。コルヒチンはその安全性プロファイルと安価であることから、通常、皮膚粘膜病変、関節炎の第一選択薬である。

2) Kone-Paut I, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2021, 16(Suppl 1): 352.¹¹⁾

2018 年の EULAR 推奨、2020 年の日本のガイドライン発表後の論文であるが、日本の皮膚粘膜に関する英文ガイドラインは reference に挙げられていない。コルヒチンに関する記載は以下に要約される。

- ・禁忌がなければ、コルヒチン(1-2 mg/day)は皮膚粘膜病変の抑制、特に口腔潰瘍、陰部潰瘍、結節性紅斑に第一選択薬である。
- ・関節症状にはコルヒチン(1-2 mg/day)が第一選択薬である。
- ・無効と判断するまでには、1-2mg/day を最低 3-6 か月継続する必要がある。
- ・投与量は腎機能、肝機能により調節しなければならない。また、薬理相互作用に注意する。
- ・消化器症状、まれに生じる横紋筋融解症に注意。
- ・受胎能力に影響せず、妊娠中のコルヒチンの継続は胎児に悪影響を及ぼすことなく疾患の再燃を抑える可能性がある。

3) Leccese P, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 ;48(4):752-762.¹²⁾

2018 年 EULAR 推奨作成時の資料とされたシステマティックレビューである。これまで紹介してきた 3 つの RCT(Aktulga E, et al. *Haematologica*. 1980, Yurdakul S, et al. *Arthritis Rheum*. 2001, Davatchi F, et al. *Mod Rheumatol*. 2009) について解析されているが、評価法が統一されていないこともあり、forest plot などメタ解析のデータは示されていない。先の記載

と重複するが、Aktulga らは皮膚粘膜病変全般、眼、関節病変、Yurdakul らは陰部潰瘍、結節性紅斑、Davatchi らは口腔アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、毛嚢炎様皮疹、結節性紅斑に対するコルヒチンの効果を報告している。

4) Taylor J, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 25;2014(9):CD011018.¹³⁾

ベーチェット病の口内炎に対するコクラン・レビューである。ベーチェット病に伴う再発性アフタ性口内炎（RAS）型潰瘍患者を対象に、口腔潰瘍の疼痛、エピソード期間、エピソード頻度、QOL に対する介入の臨床的有効性と安全性を検討した。Cochrane Oral Health Group Trials Register（2013 年 10 月 4 日まで）、Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）（The Cochrane Library 2013, Issue 9）、MEDLINE via Ovid（1946 年～2013 年 10 月 4 日まで）、EMBASE via Ovid（1980 年～2013 年 10 月 4 日まで）、CINAHL via EBSCO（1980 年～2013 年 10 月 4 日まで）、AMED via Ovid（1985 年～2013 年 10 月 4 日まで）を電子検索した。米国国立衛生研究所の臨床試験登録（<http://clinicaltrials.gov>）および世界保健機関（WHO）の臨床試験登録プラットフォーム（Clinical Trials Registry Platform）で進行中の臨床試験を検索した。電子データベースの検索において、言語や発表日による制限はなかった。追加情報を得るため、必要に応じて著者に連絡した。ベーチェット病における口内炎への介入の有効性を評価するため、事前に規定された口腔アウトカム指標を検討した RCT を対象とした。口腔内の転帰指標には、疼痛、エピソード期間、エピソード頻度、安全性、QOL を含む。試験は転帰のみで制限されなかった。組み入れ基準を満たした研究はすべて、2 名のレビュー著者が独立に、あらかじめ標準化されたデータ抽出フォームを用いて、データ抽出とバイアスリスクの評価を行った。コクラン共同計画が期待する標準的な方法論的手順を用いた。合計 15 試験（n=888 の無作為化対象者）が組み入れられ、13 試験がプラセボ対照、3 試験が head to head であった（2 試験には 2 つ以上の治療群があった）。試験のうち 11 試験はトルコ、2 試験は日本、1 試験はイラン、1 試験は英国で実施された。ほとんどの試験でベーチェット病の国際研究グループ基準が用いられた。11 の異なる介入が評価された。介入は局所性と全身性の 2 つに分類された。バイアスリスクが低いと評価された研究は 1 件のみであった。メタアナリシスは実施できなかった。エビデンスの質は中等度から非常に低く、口腔潰瘍に関連する疼痛、エピソード期間、エピソード頻度、または介入の安全性に関して、含まれる介入の使用を支持または否定するエビデンスは不十分であった。試験デザイン、介入の選択、結果測定を選択とタイミングを含む試験の異質性のため、メタアナリシスを実施することはできなかった。いくつかの介入は有望であり、今後の試験は CONSORT ガイドラインに従って計画・報告されるべきである。ベーチェット病に対する多くの臨床試験の主要目的は必ずしも口腔潰瘍の減少ではないが、これらの臨床試験における口腔潰瘍の報告は標準化され、方法論においてあらかじめ規定されるべきである。口腔潰瘍の臨床試験で中核となるアウトカムセットを使用することは有益であろう。

(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) Yazici Y, et al. Behçet Syndrome 2nd ed. Springer, 2020.¹⁴⁾

コルヒチンは、かつては本症のほとんどすべての症状に対して治療薬として用いられていたが、現在では粘膜皮膚病変と関節炎の初期治療にのみ使用され、3つの対照試験で正式なエビデンスが得られている。最初の試験は、主に粘膜症状を呈する本症患者 35 名を対象に、1日 1.5mg のコルヒチンまたはプラセボを 24 週間投与する二重盲検プラセボ対照無作為化試験であった。コルヒチンは結節性紅斑と関節症状でのみプラセボより優れていた。2 番目の二重盲検試験では、活動性の粘膜皮膚症状を有する本症患者 116 人を無作為にコルヒチン (1~2mg/日、体重により調整) またはプラセボに 2 年間割り付け、女性では性器潰瘍、結節性紅斑、関節炎の治療でコルヒチンがプラセボより優れており、男性では関節炎でのみ優れていた。女性でより良好な結果が得られたのは、女性では本症の病勢がより軽症であったためと考えられる。試験患者は 15 年後に再評価された。その結果、コルヒチンの継続使用は、追跡期間中に主要臓器病変に対する免疫抑制療法の必要性を減少させなかったことから、疾患修飾効果はないことが示唆された。主要臓器病変を認めない本症患者 169 例を対象とした二重盲検クロスオーバー試験でも、コルヒチンのプラセボに対する病勢全般の抑制効果が示されたが、男女差は認められなかった。

<日本における教科書等>

1) 日本リウマチ財団教育研修委員会 (編集), 日本リウマチ学会生涯教育委員会 (編集)、リウマチ専門医テキスト 改訂第 2 版.¹⁵⁾

皮膚粘膜症状・関節炎、眼症状に対する初期治療、中枢神経病変の再発予防に効果があると記載されている。

2) 福井次矢ほか (編), 今日の治療指針 2024 年版, 医学書院 ¹⁶⁾

用法用量を含めて、以下のように記載がある。

口内炎

Px 処方例 下記 1), 2) のいずれかを用いる。

1) デキサメタゾン口腔用軟膏 1 日数回 塗布

2) トリアムシノロンアセトニド (アフタッチ) 口腔用貼付剤 (25µg) 1 回 1 錠 1 日数回 患部に付着

難治な場合、下記 3), 4) を併用する。

3) アプレミラスト (オテズラ) 錠 (20mg) 1 回 1 錠 1 日 2 回

4) コルヒチン錠 (0.5mg) 1 回 1 錠 1 日 2 回保外

外陰部潰瘍

Px 処方例 下記の 1) を用いる。または 2) と併用する。

1) ベタメタゾン吉草酸エステル (リンデロン-V) 軟膏 1 日数回 塗布

2) コルヒチン錠 (0.5mg) 1 回 1 錠 1 日 2 回保外

結節性紅斑

急性期には安静を要する。

Px 処方例 下記の 1) を用いる。あるいは 1) と 2), または 1) と 3) を併用する。

- 1) ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート）軟膏
1 日数回 塗布
- 2) コルヒチン錠（0.5mg） 1 回 1 錠 1 日 2 回保外
- 3) プレドニゾン（プレドニン）錠（5mg） 1 回 1 錠 1 日 3 回

毛嚢炎

Px 処方例 下記の 1) もしくは 2) を用いる．あるいは 1) と 3), または 2) と 3) を併用する．

- 1) ベタメタゾン吉草酸エステル（リンデロン-V）軟膏 1 日 2 回 塗布
- 2) クリンダマイシンリン酸エステル（ダラシン T）ゲル 1 日 2 回 塗布
- 3) ミノサイクリン（ミノマイシン）錠（50mg） 1 回 1 錠 1 日 2 回

皮下血栓性静脈炎

Px 処方例 急性期には安静を要する．下記のいずれかを用いる．または併用する．

- 1) コルヒチン錠（0.5mg） 1 回 1 錠 1 日 2 回保外
- 2) アザチオプリン（イムラン）錠（50mg） 1 回 1 錠 1 日 2 回保外
- 3) ワルファリン（ワーファリン）錠（1mg） 1 回 3 錠 1 日 1 回

眼発作抑制治療（寛解期治療）

眼発作が頻発する場合，その抑制のための治療を行う．通常，コルヒチンから開始し，コルヒチンで効果不十分または副作用のため使用できない場合には，シクロスポリンあるいは TNF 阻害薬による治療を行う．TNF 阻害薬には 8 週ごとに点滴静注を行うインフリキシマブと 2 週ごとに皮下注射を行うアダリムマブがある．眼炎症発作を頻発する症例，後極部に眼炎症発作を生じる症例，視機能障害が著しく失明の危機にある症例では TNF 阻害薬の早期導入が推奨される．TNF 阻害薬の導入には感染症に関するスクリーニング検査，導入後の定期検査が欠かせず，内科医との連携が不可欠である．

Px 処方例 下記 1) を用い，効果不十分または 1) を使用できない場合は 2) ～4) のいずれかを用いる．

- 1) コルヒチン錠（0.5mg） 1 回 1 錠 1 日 2 回 朝・夕食後．消化器症状などの副作用に注意しながら増減する
- 2) シクロスポリン（ネオオーラル）カプセル 1 回 2.5mg/kg 1 日 2 回 朝・夕食後または食前．トラフレベル，発作頻度，副作用に注意しながら増減する
- 3) インフリキシマブ（レミケード）注 1 回 5mg/kg 1 日 1 回 点滴静注．初回投与後，2 週目，6 週目に投与し，以後 8 週ごとに投与
- 4) アダリムマブ（ヒュミラ）注 1 回 40mg 1 日 1 回 皮下注．初回は 80mg，1 週間後に 40mg を投与し，以後 2 週ごとに 40mg を投与

関節炎

非対称性の，大関節を中心とした単または少数の回帰性関節炎であり，急性ないし亜急性の経過をたどる．軽症の場合には急性期に非ステロイド性抗炎症薬を処方する．効果不十分な場合には，副腎皮質ステロイドを用いるが，可能な限りの短期使用にとどめる．難治性で再燃を繰り返す場合，免疫抑制薬の処方を考慮する．

Px 処方例 下記のいずれかを用いる．

- 1) ロキソプロフェン（ロキソニン）錠（60mg） 1 回 1 錠 1 日 3 回 毎

食後

2) プレドニゾロン（プレドニン）錠（5mg） 1日2～3錠を1～2回に分服
2～3週以内に減量，中止

3) コルヒチン錠（0.5mg） 1回1錠 1日1～2回 朝または朝・夕保外

精巢上体炎

尿路感染症との鑑別が困難であるため，発症早期には感染症が除外されるまで尿路感染症に用いられる抗菌薬を投与する．ほかの臓器障害も鑑みて重症度に応じて非ステロイド性抗炎症薬，コルヒチン，低～中等量の副腎皮質ステロイドの投与を行う．

Px 処方例 下記のいずれかを用いる．

1) ロキソプロフェン（ロキソニン）錠（60mg） 1回1錠 1日3回 毎食後

2) プレドニゾロン（プレドニン）錠（5mg） 1日2～5錠を1～2回に分服
2～3週以内に減量，可能な限り中止する

3) コルヒチン錠（0.5mg） 1回1錠 1日1～2回 朝または朝・夕保外

（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) Hatemi G, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 2018; 77:808-18.²⁾

欧州リウマチ学会による、ベーチェット病の唯一といってよい国際的な診断・治療の推奨についてまとめた文献である。

a. 皮膚粘膜病変（エビデンスレベル Ib、同意度 9.4 ± 0.8 (10 点満点)、推奨度 A)

コルヒチンは皮膚粘膜病変の再発の予防に、特に主病変が結節性紅斑あるいは外陰部潰瘍である場合、最初に試みるべきである。また、コルヒチンの安全性および良好な忍容性を考慮しても、最初に試みるべきと記載されている。

b. 関節病変（エビデンスレベル Ib、同意度 9.0 ± 1.0 ）、推奨度 A)

コルヒチンは急性関節炎を有するベーチェット病患者に最初の治療薬とすべきである。3つのRCT(Aktulga E, et al. Haematologica. 1980、Davatchi F, et al. Mod Rheumatol. 2009, Yurdakul S, et al. Arthritis Rheum. 2001)でその有効性が示されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本ベーチェット病学会（監修），ベーチェット病診療ガイドライン 2020（承認学会：日本リウマチ学会，日本皮膚科学会，日本眼科学会，日本血管外科学会，日本小児リウマチ学会/外部評価機関：日本消化器病学会）¹⁾

コルヒチンが推奨される病変として以下の記載がある（同意度は5点満点）。

- 口腔内アフタ性潰瘍（エビデンスレベル 2、同意度 4.44、推奨度 B）
- 外陰部潰瘍（エビデンスレベル 1b、同意度 4.44、推奨度 B）

- 結節性紅斑（エビデンスレベル 1b、同意度 4.11、推奨度 B）
- 毛包炎様皮疹（エビデンスレベル 2、同意度 4.56、推奨度 B）
- 血栓性静脈炎（エビデンスレベル 5、同意度 4.11、推奨度 C1）
- 眼発作抑制（エビデンスレベル 3、同意度 4.44、推奨度 C1）
- 関節炎（エビデンスレベル 1b、同意度 5.00、推奨度 A）
- 精巣上体炎（エビデンスレベル 5、同意度 4.63、推奨度 B）
- 急性型神経型再発作予防（エビデンスレベル 3、同意度 4.50、推奨度 B）
- 妊娠中の有益性投与（エビデンスレベル 3、同意度 4.35、推奨度 C1）
- 挙児希望男性への投与（エビデンスレベル 3、同意度 4.24、推奨度 C1）

a. 口腔内アフタ性潰瘍（エビデンスレベル 2、同意度 4.44、推奨度 B）

皮膚粘膜病変 CQ3: コルヒチン全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？

推奨 3: 主要臓器病変を有さないベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対してコルヒチン全身投与を行うことを推奨する。

解説: ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対するコルヒチン全身投与の有用性について 2 編のランダム化比較試験がある。Davatchi らは 169 例の主要臓器病変を有さないベーチェット病患者を 2 群に分け、コルヒチンとプラセボによるクロスオーバー比較試験を行ったところ、コルヒチン投与期間ではプラセボ投与期間と比較して有意に口腔内アフタ性潰瘍の改善を認めた (Davatchi F, et al. *Mod Rheumatol.* 2009, 542-549)。一方、Yurdakul らは 84 例のベーチェット病患者をランダムにコルヒチン(1-2mg/日)全身投与群とプラセボ群とにわけて比較試験を行ったところ、陰部潰瘍、結節性紅斑、関節炎については有用性が示されたが、口腔内アフタ性潰瘍に対しては有用性が認められなかったと報告している (Yurdakul S, et al. *Arthritis Rheum.* 2001, 2686-2692)。ただし、本研究では口腔内アフタ性潰瘍に対する局所療法、アセトアミノフェン、NSAID の内服については制限されておらず、高いバイアスがかかっているため、根拠としては不十分であると考ええる。また本邦では Miyachi らは、コルヒチンを投与された口腔内アフタ性潰瘍を有するベーチェット病 5 例をまとめ、コルヒチン(1mg/日)の投与により全例で口腔内アフタ性潰瘍の改善が認められたと報告している (Miyachi Y et al. *Br J Dermatol.* 1981, 67-69)。以上より、ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対するコルヒチン全身投与は主要臓器病変を有さない例についてはエビデンスレベル 2 であり、行うように勧める。

b. 外陰部潰瘍（エビデンスレベル 1b、同意度 4.44、推奨度 B）

皮膚粘膜病変 CQ9: ベーチェット病の外陰部潰瘍にコルヒチン内服は有効か？

推奨 9 : 外陰部潰瘍に対してコルヒチン内服は有効であり、投与することを推奨する。

解説: ベーチェット病の外陰部潰瘍に対するコルヒチン内服の効果については 3 編のランダム化直接比較試験が存在している。Aktulga は 28 例のベーチェット病患者において、6 ヶ月間のコルヒチン (0.5mg/日) 投与群とプラセボ群の比較試験を行ったが、外陰部潰瘍に有効性は認められなかった (Aktulga E, et al. *Haematologica.* 1980: 399-402)。Yurdakul らは、84 例 (男性 45 例、女性 39 例) のベーチェット病患者において 2 年間のコルヒ

チン(1-2mg/日)全身投与群とプラセボ群の比較試験を行い、女性で外陰部潰瘍の発生頻度 ($p=0.04$) および、数 ($p=0.001$) の有意な減少を認めた (Yurdakul S, et al. Arthritis Rheum. 2001)。

Davatchi らは、169 例の主要臓器病変を有さないベーチェット病患者をランダムに 2 群に分け、コルヒチン (1mg/日) とプラセボによる 4 か月毎のクロスオーバー比較試験を行い、コルヒチン投与期間ではプラセボ投与期間と比較して有意に外陰部潰瘍の改善を認めた (Davatchi F, et al. Mod Rheumatol. 2009)。3 編の報告で相反する結果が報告されているが、Aktulga らの報告では、症例数が 28 例と少なく、患者背景が記載されていないことから、エビデンスが他の 2 編に劣ると考えられる。以上より、ベーチェット病の外陰部潰瘍に対してコルヒチンの投与を推奨する。

c. 結節性紅斑 (エビデンスレベル 1b、同意度 4.11、推奨度 B)

皮膚粘膜病変 CQ15: ベーチェット病の結節性紅斑にコルヒチンは有効か?

推奨 15: ベーチェット病の結節性紅斑に対してコルヒチンを推奨する。

解説 (抜粋): 眼や主要臓器病変がなく活動性の皮膚粘膜病変を有するベーチェット病患者の男性 60 人と女性 56 人でコルヒチン 1-2mg/day を 2 年間に内服し、プラセボ群と比較した二重盲検ランダム化比較試験で、コルヒチン内服群の女性でプラセボ群と比較して結節性紅斑の出現頻度が有意に少なく ($p=0.004$)、結節性紅斑の数もコルヒチン内服群の女性で有意に少なかった ($P = 0.002$)。一方男性ではプラセボ群と差がなかった (Yurdakul S, et al. Arthritis Rheum. 2001)。主要臓器病変のないベーチェット病患者 169 人を対象に、二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験が実施され、結節性紅斑はコルヒチン群で治療前と比較して有意に減少し、総合病勢指標である IBDDAM も有意に減少した (Davatchi F, et al. Mod Rheumatol. 2009)。ベーチェット病の患者にコルヒチンとプラセボを投与して両群 (コルヒチン群 17 人、プラセボ群 18 人) を比較した二重盲検ランダム化比較試験がある。コルヒチンは 1.5mg/day が投与された。各種症状が比較されているが、両群で改善度に有意な差があったのが、結節性紅斑と関節痛であった (Aktulga E, et al. Haematologica. 1980)。これらを総合すると、コルヒチンはベーチェット病の結節性紅斑に対して一定の効果はあると考えられるが、治療対象によってその効果が異なる可能性がある。ベーチェット病に対する治療薬が少ないことも勘案して、ベーチェット病の結節性紅斑に対してコルヒチンを勧める。

d. 毛包炎様皮疹 (エビデンスレベル 2、同意度 4.56、推奨度 B)

皮膚粘膜病変 CQ20: ベーチェット病の毛包炎様皮疹 (痤瘡様皮疹) に対してコルヒチン内服は有効か?

推奨 20: ベーチェット病の毛包炎様皮疹 (痤瘡様皮疹) に対してコルヒチン内服を推奨する。

解説 (抜粋): ベーチェット病の毛包炎様皮疹に対してランダム化比較試験でのコルヒチン内服に関する有効性を調べた検討として、169 名の患者にコルヒチン内服した群で、4 ヶ月後の評価で毛包炎様皮疹が有意に減少した (Davatchi F, et al. Mod Rheumatol. 2009)。以上から、コルヒチン内服を勧める。

e. 血栓性静脈炎 (エビデンスレベル 5、同意度 4.11、推奨度 C1)

皮膚粘膜病変 CQ24: コルヒチンはベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有効か？

推奨 24: ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎の治療にコルヒチンの使用を提案する。**解説 (抜粋):** コルヒチンは血小板の凝固を抑制し、血栓形成の予防に効果がある (Shah B, et al. *Inflammation*, 2016; 182-189)。小児ベーチェット病で静脈血栓症を合併した 7 症例のなかで抗凝固薬とコルヒチンを併用し有効であった報告がある (Ozen S, et al. *Eur J Pediatr* 2010;169:427- 430)。以上から、ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎にコルヒチンの有効性が期待できる。従って、治療の選択肢の一つとすることを提案する。

f. 眼発作抑制 (エビデンスレベル 3、同意度 4.44、推奨度 C1)

眼病変 CQ24: コルヒチンは眼発作抑制に対して有効か？

推奨 24: コルヒチンは眼発作抑制に有効であり、眼発作抑制の第一選択薬としての使用を推奨する。

解説 (抜粋): 厚労省ベーチェット病調査研究班の報告では、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎患者においてコルヒチン投与 (0.5-1.5mg/日)開始後、眼発作回数が減少することが示されている (Matsumura N, Mizushima Y: *Lancet*.1975;2(7939):813、水島裕、他: ベーチェット病のコルヒチン療法リウマチ.1978;18:112-115、松尾信彦、他、厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和 51 年度研究業績集: 147-151, 1977)。コルヒチンは眼発作抑制に有効であり、眼発作抑制の第一選択薬としての使用を推奨する。

(*エビデンスレベルは乏しいが、実際に眼病変の第一選択薬として多数の症例に使用されている。)

g. 関節炎 (エビデンスレベル 1b、同意度 5.00、推奨度 A)

関節病変 CQ24: ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か？

推奨 24: ベーチェット病の関節炎の発作予防に対してコルヒチンの使用を推奨する。

解説 (抜粋): コルヒチン 1~2 mg とプラセボの 2 年間での無作為化臨床試験にて、新規の関節炎発作の抑制と疼痛関節痛がコルヒチン投与群で有為に抑制された。一方で、有害事象に差は認めなかった (Yurdakul S, et al. *Arthritis Rheum*. 2001、Aktulga E, et al. *Haematologica*. 1980)。116 名のベーチェット患者にプラセボもしくはコルヒチン (1~2 mg) で 2 年間経過観察したところ、48 名が 24 か月の試験を完遂し、コルヒチン群で関節炎の無発症率が抑制され ($p=0.033$)、炎症関節数も有為に低かった ($p=0.014$)。EULAR 2008 年および 2018 年での関節炎に対する推奨において、コルヒチン (1~2 mg/day) は推奨 A とされている (Hatemi G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 808-818)。

h. 精巣上体炎 (エビデンスレベル 5、同意度 4.63、推奨度 B)

精巣上体炎 CQ4: ベーチェット病の精巣上体炎の治療は何か？

推奨 4: 感染症が否定できるまでは抗菌薬を投与し、適宜コルヒチンや NSAIDs または低~中等量の副腎皮質ステロイド投与を提案する。

解説 (抜粋): ベーチェット病の精巣上体炎に対するエビデンスのある治療方法はない。よって、感染症が除外できるまでは適切な抗菌薬を投与し、ベーチェット病の病勢が強ければコルヒチンや NSAIDs、または低~中等量の副

腎皮質ステロイドの投与を行う(Cho YH, et al. J Urol. 170: 1231-3, 2003, Kaklamani VG, et al. J Urol. 163: 487-9, 2000)。

i. 急性型神経型再発作予防 (エビデンスレベル 3、同意度 4.50、推奨度 B)

神経病変 CQ4: 急性型神経ベーチェット病の発作予防のためのコルヒチンはいつから開始し、どれくらいの期間継続するべきか？

推奨 4: 初回の発作が起こってからすぐにコルヒチン (1.0-2.0 mg/日) を開始し、5年間は継続することを提案する。

解説: 厚生労働省研究班での後ろ向き調査では、初回の発作が起こってから5年以降の再発はほとんど見られていないので、この5年間はコルヒチン (1.0-2.0 mg/日) を継続することが望ましいと考えられる(Hirohata S, et al. Mod Rheumatol. 2014, 24: 961-965)。ただし、コルヒチンの投与および中止は、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を慎重に決めるべきである。

j. 妊娠中の有益性投与 (エビデンスレベル 3、同意度 4.35、推奨度 C1)

治療総論 CQ6: 妊娠中のコルヒチン投与は適切か？

推奨 4: 病状が安定している場合は中止を検討し、少量のステロイド等で病状が安定しない場合、またはこれが使えない場合は、インフォームドコンセントを得た上で投与することを提案する。

解説: コルヒチンは動物実験で催奇形性を示すことから妊娠への影響が懸念されるが、治療量をはるかに凌駕した投与の知見である。家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) 患者妊娠を対象にしたメタ解析では、コルヒチン服用群はコルヒチン非服用群 (疾患コントロール群) と比較して、流産 (10.9% vs 16.7%, $P=0.12$)、大奇形率 (1.0% vs 1.0%, $P=0.52$)、出産児低体重 (2956.03 ± 661.87 vs 3104.52 ± 451.55 , $P=0.12$) のいずれにおいても有意な差は認められなかった(Indraratna PL, et al. Rheumatology (Oxford). 2018;57:382-387)。むしろ、FMFの場合、コルヒチン中止により不妊や流産の原因となる腹膜炎やアミロイドーシスを来すことが懸念され、妊娠・授乳中も継続すべきとされている(Ozen S, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016; 75:644-5)。European League Against Rheumatism (EULAR) ではコルヒチンの投与は胎児催奇形性のリスクを上昇させず、妊娠中も 1.0 mg/日までは継続投与は可能であるとされている。

国内の添付文書では FMF 以外は妊娠中原則禁忌である。日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 においてコルヒチンは「特定の状況下であってもインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品」の一つに上げられ、その特定の状況下の一つに「他の医薬品では治療効果が不十分なベーチェット病」が上げられている。

実臨床では挙児希望時あるいは妊娠判明時よりコルヒチンを中止し、ステロイドの頓用、少量継続で対応することもあるが、それでも病状が安定しない場合、あるいはステロイドが使用できない場合には、コルヒチンを考慮してよいものと考えられる。

k. 挙児希望男性への投与 (エビデンスレベル 3、同意度 4.24、推奨度 C1)

治療総論 CQ6: 挙児希望男性患者にコルヒチン投与は適切か？

推奨 4：病状が安定していれば、中止も考慮するが、不安定な場合には男性不妊の原因としてコルヒチンが疑われない限り、継続使用することを提案する。

解説：男性のベーチェット病患者においてコルヒチン内服により精子数の低下、運動能の減少がみられたとの報告があるが、その後の検討では、常用量のコルヒチンによる造精能、精子機能への影響に関しては否定的な報告が多い。むしろ、FMF における精巣アミロイドーシスと同様、ベーチェット病の男性不妊には稀ではあるが、精索静脈瘤や精巣上体炎（副睾丸炎）など疾患そのものが関与する可能性が示唆されている。

日本の添付文書では、コルヒチン服用の父親の配偶者よりダウン症候群及びその他先天異常児が出生する可能性につき言及されているが、健常者、コルヒチン非服用ベーチェット病患者など適切なコントロールをおいた研究で実証されていない。

コルヒチンはその薬理作用から造精能、精子機能を障害する可能性は否定できないが、治療量の服用による精子機能障害は稀であり、挙児希望であっても通常は服用を回避する理由にならないと思われる。EULAR の FMF 治療推奨では、コルヒチンに起因する無精子症の場合、挙児希望時は他の治療に代替の上、3 ヶ月間のコルヒチンの一時休薬につき言及されているが、根拠は示されていない。

（５）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（上記（１）以外）について

１）Kirino Y et al. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behcet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2016, 18(1):217. ^{17), 17a)}

全ベーチェット病患者 449 例中コルヒチン使用患者 268 例（59.7%）であった。

２）Soejima Y, et al. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2021 Feb 1;23(1):49. ¹⁸⁾

１）の同じコホートの追跡研究で、全ベーチェット病患者 552 例中コルヒチン使用患者 375 例（71.8%）であった。

これらの 2 つの成績から、ベーチェット病患者に使用頻度が高いだけでなく、多くの患者はこれを継続的に服用していることが明らかになった。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

１）日本のガイドライン ¹⁾において、皮膚粘膜病変、眼病変、関節炎、精巣上体炎、急性型神経型再発作予防とベーチェット病の多彩な症状に推奨されることから、ベーチェット病の諸症状を効能・効果とするのが妥当と思われる。

＜要望用法・用量について＞

- 1) 日本の剤型が 0.5mg 錠剤であり、「1 回 0.5 mg を 1 日 1～3 回投与」という用法用量が実臨床で使用されている。コルヒチンの 3 つの RCT でも 1～2 mg/日の間で投与用量は設定されており⁵⁻⁷⁾、用法用量としては妥当であると考ええる。
- 2) 症状、重症度、疾患活動性を考慮して初期投与用量を設定し、その後有効性や忍容性（主に下痢などの消化器症状や肝機能）を確認しながら調節する。本症に特有な有害事象はなく、3/(1)や添付文書にあるような副作用プロファイル以外、特にない。

<臨床的位置づけについて>

1) 現在、ベーチェット病に保険適用となる薬剤は口腔内アフタ性潰瘍に対するアプレミラスト、眼病変に対するシクロスポリン、難治性リウマチ疾患に対するアザチオプリン、眼病変および特殊病型に対するレミケード、ヒュミラおよびこれらのバイオシミラーである。すべてのベーチェット病患者はコルヒチン使用が推奨される症状を複数有しており、上記薬剤の適応症状がない軽症例でも治療は必要である。安全性、コスト面を考慮しても第一選択薬として使用され、忍容性があれば継続していることが多い。コホート研究においても 60～70%の患者が処方を受けている¹⁷⁾¹⁸⁾。また、従来治療抵抗例を対象としたオテズラの治験では 53%（109/207 例）にコルヒチンが前治療として使用されていた¹⁹⁾。

ベーチェット病におけるコルヒチンの RCT 結果からは、消化器症状以外の目立った副作用は少ない⁶⁾⁷⁾。ほかの生物学的製剤・免疫抑制薬の感染症リスクなどを考慮すると、安全性の観点からは優先して使用すべき薬剤であると考ええる。

2) コルヒチンのベーチェット病への保険適用が拡大されれば、そのベーチェット病診療上の位置づけも一層明らかになるものと思われる。また、ベーチェット病におけるコルヒチンの標準治療薬としての位置づけが確立することで、今後の新規治療開発においても標準治療の対照薬としての役割が明確なものとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 厚生労働省研究班を中心にデータを集積することは可能である。しかし現時点ですでにコルヒチンは本邦でベーチェット病の標準治療であり、コホート研究においても 60-70%の患者で長期継続使用されている。発症時あるいは診断確定時には、90%程度の患者にまず試みられる治療である。その有効性を検証する二重盲検比較試験においては、プラセボ対照はほぼ有効な治療を受けられない状況になる。失明を来しうる眼病変など患者の状態を考慮すると、その研究デザインは検者側として倫理的に容認しがたく、また、被検者側の治験同意も期待しがたいと思われる。安全性の観点からもほかの免疫抑制薬より優先して使用すべき薬剤であると考ええる。このように本邦のベーチェット病治療においてコルヒチンは既に標準治療とされており、本剤のベーチェット病患者に対する有効性及び安全性は明らかであると考ええる。

2) 本邦のベーチェット病診療ガイドラインではコルヒチンの投与量として 1～2 mg/日と記載がある¹⁾。日本の剤型が 0.5mg 錠剤であり、「1 回 0.5 mg

を1日1～3回投与」という用法用量が実臨床で頻用されており、本邦ベーチェット病エキスパートのあいだでのコンセンサスである。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 水木信久、竹内正樹編. 診断と治療社, 2020
- 2) Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818.
- 3) ANSM. “Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques”. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68066715&typedoc=R&ref=R0394798.htm>, (参照 2023-08-08).
- 4) Hammam N, Li J, Evans M, et al. Epidemiology and treatment of Behçet's disease in the USA: insights from the Rheumatology Informatics System for Effectiveness (RISE) Registry with a comparison with other published cohorts from endemic regions. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):224.
- 5) Aktulga E, Altaç M, Müftüoglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*. 1980;65(3):399-402.
- 6) Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2686-92.
- 7) Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):542-549.
- 8) Arthritis Society Canada. “Behçet's disease”. [https://arthritis.ca/about-arthritis/arthritis-types-\(a-z\)/types/behcet-s-disease](https://arthritis.ca/about-arthritis/arthritis-types-(a-z)/types/behcet-s-disease), (参照 2024-05-31).
- 9) Matsumura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet*. 1975 Oct 25;2(7939):813.
- 10) Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Feb;14(2):107-119.
- 11) Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 24;16(Suppl 1):352.
- 12) Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):752-762.
- 13) Taylor J, Glenney AM, Walsh T, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 25;2014(9):CD011018.
- 14) Yazici Y, Hatemi G, Seyahi E, et al. Behçet Syndrome 2nd ed.

Springer, 2020.

- 15) 岳野光洋. ベーチェット病. ウマチ専門医テキスト 改訂第2版. 日本リウマチ財団教育研修委員会 (編), 日本リウマチ学会生涯教育委員会 (編), 2016
- 16) 山岡邦宏 (内科)、室慶直 (皮膚科)、南場研一 (眼科)、ベーチェット病. 今日の治療指針 2024 年版、福井次矢ほか (編)、医学書院
- 17) Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, et al. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 3;18(1):217.
- 18) Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, et al. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2021 Feb 1;23(1):49.
- 19) Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Nov 14;381(20):1918-1928.