

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本小児リウマチ学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 3 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>コルヒチン</p>
	<p>販売名</p>	<p>コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」</p>
	<p>会社名</p>	<p>高田製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>なし (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>家族性地中海熱</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>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。)</p>	<p>約 <u>300</u> 人 <推定方法> 2005～2010 年の 6 年間の全国調査集計 (厚労科研 FMF の病態解明と治療指針の確立班 H23 年度報告書) からの推定値</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>効能・効果：痛風発作の緩解及び予防 用法・用量：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。</p>	
<p>「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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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) 治療が奏功しない場合は、アミロイドーシスによる臓器障害により生命が脅かされる可能性が高い。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 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) 本症は遺伝子異常によって炎症病態が持続する疾患であり、成人期に病態が寛解するまで治療が必要である。</p>	

備考	
----	--

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	COLCRYS tablet (URL Pharma 社)
		効能・効果	家族性地中海熱
		用法・用量	12 歳以上: 1.2~2.4mg、6~12 歳: 0.9~1.8mg、4~6 歳: 0.3~1.8mg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて投与する。患者の状態に応じて 1 日 0.3mg ずつ適宜増減する。なお、1 日最高用量を超えないこと。
		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)	不明
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	不明
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	① COLCHICINE 0.6mg Tablet (Odan Laboratories 社) ② Pms-COLCHICINE 0.6mg Tablets (PHARMASCIENCE 社)
効能・効果		家族性地中海熱 (家族性再発性多漿膜炎)	
用法・用量		① 通常、成人 (12 歳超) には 1 日 1.2~2.4mg を投与する。必要及び忍容性に応じて、1 日最高用量 2.4mg まで 1 日 0.3mg ずつ増量する。耐えられない副作用が発現した場合は、1 日 0.3mg ずつ減量する。1 日の総投与量を 1 回又は 2 回に分けて	

			投与する。 ② 同上	
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）		
	米国	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		
	英国	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		
	独国	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	
	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	
		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	
	豪州	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	

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) 文献の検索は、検索期間を2013年11月30日現在までとし、「ProQuest Dialog」検索システムを使用した。「BIOSIS, Embase, MEDLINE」の3データベースを用いて、「COLCHICINE」と「FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER 又は FMF」を掛け合わせて検索を行い、さらに必要に応じて、タイトルにキーワードを含む文献を選定した。
1)-20)

<海外における臨床試験等>

1) 上記検索結果より、以下の文献が抽出された。

1. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial.¹⁾

(Dinaretto CA. et al. N Engl J Med. 1974;81(6):934-7)

《要旨》

FMF患者である11人の被験者を、プラセボ群とコルヒチン投与群（コルヒチン0.6mg錠を28日間1日3回投与）に分け、二重盲検法にての調査を行った。各日の投与をそれぞれ1コースとし、その後28日観察を行った。プラセボ投与群では、60コース中38回のFMF症状出現を認めた。一方コルヒチン投与群では、60コース中7回の発作出現を認めたのみであり、統計上も有意差を認めた結果となった。また、初期は1日3回投与としていたが、そのほとんどは1日2回投与でも有効であった。FMF発作予防は、用量依存性であった。また、コルヒチン常用による大きな副作用は、ほとんどない。軟便の頻度は高いものの、これも用量調節によって、対応できる。

以上より、FMF発作予防にコルヒチンは非常に有効であると証明できる。

2. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study.²⁾

(Goldstein RC. et al. Ann Intern Med. 1974;81(6):792-)

《要旨》

FMFに対するコルヒチン治療に関して、二重盲検法にて6ヶ月間の期間でFMF患者である10人の被験者を対象に行われた報告である。プラセボ群とコルヒチン投与群へ、それぞれプラセボ試薬とコルヒチン0.6mg錠を、1日3回、3ヶ月間経口投与した。プラセボ群では、9人において59回のFMF発作を認めたが、コルヒチン投与群においては、2人において5回の発作の出現を認めたのみであった。この結果は、FMFの管理においてコルヒチンが当疾患の発作予防に、統計的にも有意に有効であることを示すものである。

<日本における臨床試験等※>

1) なし

※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) Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever ³⁾

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

《内容》 FMF に対するコルヒチンの有効性が唱えられて以来、未だ長期にわたる無作為試験の報告がほとんど存在しない。それも、当疾患に対する治療介入内容が、症例報告などをもとに、医師がそれぞれのケースで、その時々で対応しているのが現状である。そして、コルヒチン抵抗性の症例に対する問題も解決されずにいる。

本報告では、FMF に対して世界各国の医師がどのような形でコルヒチンを使用しているかを評価し、まとめたものである。

《方法》 ヨーロッパアジア圏の FMF 研究機関や治療機関へ、アンケート形式で報告を集積した。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からコルヒチン抵抗性とコルヒチン反応性に関する検討などの項目について、統計をとっていった。70%の医師から得られた回答内容を傾向としてまとめていった。各国間での FMF 症例経験の差も比較検討している。

《結果》 11ヶ国、35人の医師から回答が得られ、その FMF 調査対象患者数は15000人であった。医師間での治療介入内容の差が認められ、FMF 症例経験の差により、妊娠中のコルヒチンの使用法や血液検査におけるフォロー項目の差がみられた。そして、コルヒチン抵抗性の定義については、コンセンサスは存在しない。

《結論》 各国間で、コルヒチンによる治療内容にばらつきがあり、コルヒチン抵抗性の症例に対する定義も含めた標準化が必要であると考えられる。

2) Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean Fever ⁴⁾

(V.Hentgen, et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2013 (in print))

《内容》 FMF は、最も多くある反復する自己炎症症候群である。しかし、コルヒチンの用量増減や、コルヒチンの成人および小児における極量、コルヒチン抵抗性の症例に対する代替療法、市無症状の同胞における遺伝子検索についてなど、多くの問題が未だ標準化されないままになっている。

これらの点について、現時点で推奨されているコンセンサスをまとめた。

《方法》 PubMed から、これらの臨床管理上の問題点に関する総説を抽出した。これらをもとに、フランスとイスラエルの専門家の間で、推奨方法を模索した。

《結果》 年に4回以上の FMF 発作を起こす患者は、コルヒチン量の増減が必要である

こと。年に 6 回以上の FMF 発作を起こす患者に対しては、小児では極量 2mg/day、成人では 3mg/day を要すること。IL1-inhibitor 陽性のコルヒチン抵抗性の症例に関しては、代替療法の検討が望ましいこと。無症状の同胞における MEFV の全例における遺伝子検索実施は、考慮されてもよいが必ずしも推奨されるものではない。

《結論》本報告によって初めて、FMF に対する臨床上の管理の具体的な内容が取り決められている。

(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、
- 2) Cassidy,Petty,Laxer and Lindsley.Textbook of Pediatric heumatology

<日本における教科書等>

- 1) 日本語教科書：小児科学(第3版)

(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) 添付文書上は承認されているが、ガイドラインなし。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 厚労科研研究班（右田班）の診断基準
- 2) FMF 診療ガイドライン（暫定版）

(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) なし。

(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>

以下の理由から、要望効能・効果は「家族性地中海熱」と記載した。

- ①本邦では大規模臨床研究は行われていないが、欧米で実施された臨床研究では、「家族性地中海熱」に対する効果が得られたこと。
- ② 要望医薬品コルヒチンの有用性が、家族性地中海熱の診断基準の一つの項目になっており、本疾患では極めて有用であることは明白である。

<要望用法・用量について>

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。成人にお

いても 50kg で 2.0mg/day となり、理にかなった用量と考えている。

<臨床的位置づけについて>

家族性地中海熱は強い腹痛・胸痛を伴う発熱発作を 2～4 週毎に反復するため、日常生活が制限される自己炎症症候群の一つである。無治療では 30-50%がアミロイドーシスとなり、臓器障害(腎不全、腸管機能不全)により生命予後が脅かされる上に、本症の腎透析例は他の原因による腎透析患者よりも生命予後は不良とされている。この疾患の発作予防に効果的な薬剤が本要望薬であるコルヒチンであり、標準的治療薬としてすでにコンセンサスを得ている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 公知申請にての、適応承認を希望する。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Dinaretto CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Aling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med.* 1974;81(6):934-7
- 2) Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792-4
- 3) Regina M. La, et al. Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(Suppl.77): S41-46)
- 4) Hentgen V., et al. Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2013 (in print)
- 5) Roldan R. Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine.* 2008;75(4):504-5
- 6) Caligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2008;167(6):695-6
- 7) Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimojima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2007;46(15):1247-9
- 8) Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4 suppl 26):S43-4

- 9) Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*. 1992;28(3-4):245-6
- 10) Ben-Chetrit E, Schermann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1996;39(7):1213-7
- 11) Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003;16(3):431-4
- 12) Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):209-10
- 13) 久山純、西山栄三郎、椿尾忠博、金山良男、富永信彦、嶺尾郁夫、小笠原原三郎、山下静也、米沢毅、垂水清一郎：家族性地中海熱型を呈し、コルヒチンが奏功した周期熱の一例。日本内分泌学会雑誌。1986;70(10):1075-1082
- 14) 竹中克斗、柳瀬敏彦、長友英博、田中彰人、名和田新：明らかな家族歴を認めた家族性地中海熱の一例。日本内分泌学会雑誌。1994;70(10):1075-1082
- 15) 斎藤潤、西小森隆太、神戸直智：家族性地中海熱：MEFV 遺伝子異常との治療法の実際。日本臨床免疫学会雑誌。2007;30(2):78-85
- 16) 矢崎正英：家族性地中海熱。信州医学雑誌。2007;55(4):173-180
- 17) 山崎崇志、上松一永、小池健一：家族性地中海熱の診断と治療-周辺疾患との関連-。小児科。2008;49(10):1373-1382
- 18) 山崎崇志、増本純也、上松一永：家族性地中海熱の分子メカニズムと臨牀象。日本小児科学会雑誌。2008;112(9):1358-1368
- 19) 右田清志、上松一永：家族性地中海熱の臨床。日本臨床免疫学会雑誌。2011;34(5):355-360
- 20) Matthew G. Booty, Jae Jin Chae, Seth L. Masters, Elaine F. Remmers, Beverly Barham, Julie m. Le, Karyl S. Barron, Steve M. Holland, Daniel L. Kastner, Ivona Akesentijevich: Familial Mediterranean Fever With a Single MEFV Mutation. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Vol60, No6, June 2009, pp1851-1861