

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	高田製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-34
	成分名 (一般名)	コルヒチン
	販売名	コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	家族性地中海熱
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象)	約 <u>300</u> 人 <推定方法>	

患者数、推定方法について記載する。）	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
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等) 本邦で『家族性地中海熱』を効能・効果とした承認は取得していない。
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 日本における家族性地中海熱に関しては、平成 21 年から平成 24 年にかけて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」研究班により調査・研究されている。当該研究班で「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011 年（改訂版）」 ^{企業-1)} が作成されており、家族性地中海熱に対するコルヒチンの用法・用量は以下のように記載されている。 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 日本小児リウマチ学会の要望は小児に対する要望であったが、企業としては「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011 年（改訂版）」に準じ、成人を含めての適応取得が妥当と考えられた。 また、研究班が作成した報告書 ^{企業-1)} では、本邦における家族性地中海熱の治療には 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が 92.0%としており、家族性地中海熱に対するコルヒチン療法は妥当なものであり、公知申請が可能であると考えられた。
「医療上	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（致命的な疾患） <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

<p>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、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 家族性地中海熱の合併症として二次性アミロイドーシスがあり、腎アミロイドーシスを発症すると、その結果腎不全に至ることもある。 また、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> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 家族性地中海熱に対するコルヒチン療法は、欧米(米国、カナダ、フランス)において既に適応があること、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が作成されコルヒチン療法が推奨されていることから「ウ」に該当すると判断した。</p>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>COLCRYS tablet (AR Scientific 社)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td>1. 痛風発作 ・ 痛風発作の予防</td> </tr> </table>			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 (AR Scientific 社)		効能・効果
	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 (AR Scientific 社)								
	効能・効果	1. 痛風発作 ・ 痛風発作の予防								

			<p>・痛風発作の治療</p> <p><u>2. 家族性地中海熱</u></p>
		用法・用量	<p>成人</p> <p>1. 痛風発作</p> <p>・痛風発作の予防： 通常、成人及び16歳超の青年には0.6mgを1日1回又は1日2回投与する。最高用量は1.2mg/dayである。</p> <p>・痛風発作の治療： 通常、痛風発作の前兆期に1.2mg(2錠)、1時間後に0.6mg(1錠)を投与する。高用量の有効性は得られていない。最高用量は1時間で1.8mgである。予防投与中の痛風発作には、前兆期に1.2mg(2錠)、1時間後に0.6mg(1錠)を超えて投与しないこと。予防投与再開までは12時間待つこと。</p> <p><u>2. 家族性地中海熱：</u> <u>通常、成人には1日1.2mgから2.4mgを投与する。</u> <u>患者の状態に応じて1日0.3mgずつ最高用量まで増量する。不耐性の副作用が発現した場合は、1日0.3mgずつ減量すること。1日の総投与量を1回又は2回に分けて投与する。</u></p> <p>小児</p> <p>1. 痛風発作： 小児への使用は推奨されない。</p> <p>2. 家族性地中海熱： <u>通常、小児には、年齢に応じて下記の1日投与量で1回又は2回に分けて投与する。</u> <u>・4歳-6歳：0.3mg-1.8mg</u> <u>・6歳-12歳：0.9mg-1.8mg</u> <u>・12歳超：1.2mg-2.4mg</u></p>
		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 OPACALCIUM 1mg (LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER)	
	効能・効果	1.痛風の急性発作 2.慢性痛風における急性発作予防。特に低尿酸血症治療開始時 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 <u>4.周期性発熱疾患</u> 5.ベーチェット病	
	用法・用量	1.痛風の急性発作 効果と耐性に応じて用量を調整する。 本剤は、1日1錠又は半錠を分割投与する。 1回1mg以下とする。 服用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。 投与2日目及び3日目のコルヒチン最大用量は2mg、4日目以降の1日最大用量は1mgとする。 いずれの場合も、下痢が認められる場合には減量する。 高齢患者（特に75歳超）及び毒性の危険因子を有する患者： 投与開始日は2mg（分割投与）以下を推奨する。不耐性の徴候の有無をモニタリングし、必要に応じて減量する。 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： 1日1mg 下痢が認められる場合は、0.5mg（1/2錠）に減量する。 高齢患者（特に75歳超）及び毒性の危険	

		<p>因子を有する患者： 1日 0.5 mg（1/2錠）で開始し、臨床反応に応じて適宜用量を調整することを推奨する。</p> <p>3.周期性発熱疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人 1日 1～2 mg 臨床反応及び生物学的反応に応じて、1日 0.5 mg（1/2錠）から最大 2 mg/day まで漸増することが推奨される。 ・小児 年齢に応じて用量を調整する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 5歳以下：0.5 mg/day（1/2錠） ・ 5歳-10歳未満：1 mg/day（1錠） ・ 10歳以上：1.5 mg/day（1.5錠） <p>1日 0.5 mg から最大 2 mg/day まで漸次増量する。増量する場合には、必ず耐性に関するモニタリングが必要となる。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	COLCHICINE 0.6mg Tablet (Odan Laboratories 社)
	効能・効果	1. 痛風：成人における痛風発作の予防及び治療 2. 家族性地中海熱(家族性再発性多漿膜炎)
	用法・用量	<p>1. 痛風</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痛風発作の治療： 通常、成人（18歳超）には、痛風発作の前兆期に 1.2mg（2錠）、1時間後に 0.6mg（1錠）を投与する。 最高用量は、1時間で 1.8mg である。予防投与再開までは 12時間待つこと。 痛風発作の治療は、コルヒチンの予防投与及び CYP3A4 阻害薬の投与中の患者では推奨されない。 ・痛風発作の予防： 通常、成人（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>2. 家族性地中海熱</p>

			<p>通常、成人（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。不耐性の副作用が発現した場合は、1日0.3mgずつ減量すること。1日の総投与量を1回又は2回に分けて投与する。</p>																												
		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 <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">英国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>独国</td> <td>ガイドライ</td> <td></td> </tr> </table>				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	
	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	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>

文献の検索は、検索期間を 2014 年 12 月 17 日現在までとし、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。

<海外における臨床試験等>

1) 要望書に加え、有効性に関する以下の文献を追加する。

1. A Controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever 企業-2)

Zemer D, et al ;The New England Journal of Medicine. 291 (18), 932-934, 1974

[要旨]

FMF 患者 22 例 (男性 18 例、女性 4 例) を対象にコルヒチン錠とプラセボ錠による二重盲検クロスオーバー試験を実施し、FMF 急性発作に対するコルヒチンの予防効果について調査した。コルヒチンは 1mg/day (0.5mg/錠、1 日 2 回) を 2 ヶ月間投与し、プラセボも同様に 2 ヶ月間投与した。

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 ($p<0.01$) (表 1)。

本研究により、FMF の急性発作減少におけるコルヒチンの有用性が明らかとなった。

(表 1)

研究期間	平均発作回数		P 値
	コルヒチン群	プラセボ群	
1st	0.70	2.50	<0.01
2d	0.45	2.83	<0.01
Both	1.15	5.25	<0.01

2) 要望では記載されていなかった小児に対する安全性を評価した文献を追加する。

2. Colchicine is a safe drug in children with familial mediterranean fever 企業-3)

Shai Padeh, et al. : The Journal of Pediatrics. 161 (6), 1142-1146, 2012

[要旨]

小児 FMF 患者におけるコルヒチンの有害事象を特定するため、コルヒチン投与小児 153 例 (男児 77 例、女児 76 例) を対象にプロスペクティブな追跡調査を行った。

患者の FMF 発症の平均年齢は 3.1 ± 2.7 歳、コルヒチン投与開始平均年齢は 5.9 ± 3.9 歳、追跡終了時の平均年齢は 10.2 ± 5.2 歳、コルヒチンの平均投与量は 1.2mg/day であった。4 年間追跡した結果、下痢が 22 例 (14.4%) に見られたが、症状を抑えるためにコルヒチンを減量したのは 4 例のみであった。1 年間の追跡調査で 18 例 (11.8%) にトランスアミナーゼ ($45\text{-}158\text{ IU/L}$) の軽度の一過性の上昇が見られた。血球数及び腎機能検査は、すべての患者で正常であった。有害事象と年齢、発症、治療期間及び臨床症状との相関は見られなかった。コルヒチンは、小児 FMF (乳児期も含む) の治療において安全な薬剤である。顕著な有害事象は、コルヒチンの減量でコントロール可能な下痢 (少数の患者) と一過性のトランスアミナーゼ上昇である。

3. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever 企業-4)

Z. Birsin Özçakar, et al. : European Journal of Pediatrics. 169 (7), 825-828, 2010

[要旨]

コルヒチン療法後の小児 FMF 患者の成長パラメータの有意な改善が認められるかどうか評価するため、1 年以上コルヒチンを使用した小児 FMF 患者 50 例 (男児 25 例、女児 25 例) を対象にレトロスペクティブに調査した。

患者の平均年齢は 6.5 歳 (診断時) で、平均追跡期間は 3.6 (1-12.5) 年であった。コルヒチン投与量は 1mg/day が 34 例、 1.5mg/day と 2mg/day がそれぞれ 8 例で

あった。平均身長標準偏差スコアは、 -0.19 ± 1.01 から 0.13 ± 0.99 ($p=0.026$) へと増加し、平均予測最終身長 (parentally adjusted height) は、 -0.18 ± 1.23 から 0.13 ± 1.24 ($p=0.027$) へと増加した。

結論として、小児FMFにおいてコルヒチンは、FMF発作及びアミロイドーシスの危険な合併症を防ぐ他に、成長を改善する。早期診断と治療で、これらの患者はより健康な小児と同じように生活することができるだろう。

4. Clinical and laboratory observations

Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) 企業-5)

H. A. Majeed, et al. : The Journal of Pediatrics. 116 (6), 997-999, 1990

〔要旨〕

小児 FMF における長期コルヒチン予防投与の投与量、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/day 、5 歳超には 1.0mg/day ($0.5\text{mg} \times 2$) を投与した。コルヒチン投与前後で発作回数の減少が見られ、発作も軽度で発作期間も短かった (投与前 : 52 時間、投与後 : 3.6 時間、 $p=0.0005$)。副作用は、3 例で一過性の軽度の下痢が見られたが、減量で改善し、早期に初期投与量で再開できた。神経学的検査では変化は認められず、クレアチンキナーゼ活性は正常であった。その他、コルヒチン中毒、蛋白尿、又はアミロイドーシス症状は 5.8 年の追跡期間中どの患者にも見られなかった。

本研究の結果から、小児 FMF に対するコルヒチンの明確な予防効果が示された。

5. Familial mediterranean fever in children: the expanded clinical profile 企業-6)

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

〔要旨〕

アラブの小児 FMF 患者 476 例 (男児 221 例、女児 255 例) の臨床的プロフィールを 8 年間に渡り調査し、FMF の臨床像を調査した。コルヒチンはすべての患者に処方されており、5 歳以下は 0.5mg/day 、5~10 歳は 1mg/day 、及び 10 超は 1.5mg/day で投与した。数例で 2mg/day の投与が必要だった。コルヒチンは 96% の患者で効果が認められた。

有害事象として数例に下痢が見られたが、コルヒチンの減量で改善し、その後コルヒチンを漸増した。女児患者 2 例に脱毛が見られた。1 例は若年性関節リウマチ患者で、コルヒチン中止後 1 ヶ月で回復した。他の 1 例は追跡ができなかった。

本研究の結果から、コルヒチンの使用により FMF に続発する腎疾患が低頻度 (0.4%) に抑えられることが示唆された。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当する文献なし

※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)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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) ^{企業-7)}」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療法が記載され、成人及び小児の用法・用量が示されている。

3.4.2 Traitement de fond

La FMF est une des seules maladies héréditaires qui possède un traitement de fond efficace – la colchicine - qui permet de prévenir les poussées de la maladie et d'éviter ses principales complications.

Chaque malade doit donc pouvoir bénéficier de ce traitement de fond dès le diagnostic.

► Colchicine

La colchicine a l'AMM dans la FMF sous le terme de « traitement de la maladie périodique ». La colchicine doit être prescrite à tous les patients atteints de FMF au long cours (sauf contre-indication exceptionnelle)

・Afin d'éviter les poussées de la maladie (niveau A)

・Afin d'éviter l'apparition d'une amylose secondaire (niveau A)

Pour l'adulte :

La dose de départ est de 1 mg/jour par voie orale (grade A). Cette dose doit être

adaptée par paliers de 0.5 mg jusqu'à une dose maximale de 2.5 mg/jour chez les patients non répondeurs cliniquement et de moins de 80 kg (grade C) afin de trouver la dose minimale efficace. La dose maximale peut être augmentée transitoirement à 3 mg/jour pendant quelques semaines ou mois si le patient est très symptomatique, mais nécessite dans ce cas une surveillance accrue des effets secondaires (accord professionnel).

Pour les patients avec une amylose secondaire des doses plus élevées sont utilisées d'emblée, indépendamment de la réponse clinique (2 mg/jour) (grade B).

Une surveillance accrue et une diminution des doses sont nécessaires pour des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (grade B). L'insuffisance rénale terminale chez un patient dialysé, fera poursuivre la colchicine à très faible dose (0.5 mg/jour) mais nécessitera de surveiller attentivement les signes de toxicité de cette dernière (accord professionnel) : diarrhée, neuromyopathie

Pour l'enfant :

La dose de départ est fonction de l'âge de l'enfant et non fonction du poids corporel (grade B).

Pour l'enfant de moins de 5 ans la dose de départ devrait être de 0.5 mg/jour et pour l'enfant de plus de 5 ans de 1 mg par jour. Pour l'enfant de moins de 10 ans cette dose doit être adaptée par palier de 0.25 mg sans dépasser la dose journalière de 2 mg/m² (grade C).

Pour l'enfant de plus de 10 ans l'adaptation des doses se fait comme chez l'adulte par palier de 0.5 mg sans dépasser la dose maximale adulte ou 2 mg/m². (grade C)

<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) ^{企業-1)}」が作成されており、以下の記載がある。

F M F 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)。

・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- α 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- α 阻害剤の有効性が症例報告で示されている。

（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）要望内容は小児適応であることから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^{企業-8)~企業-35)}であった。

28 文献について評価した結果、計 34 例（年齢不明の 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 か月から 14 歳であった。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/day であった。コルヒチンの効果は 34 例中 30 例に効果が認められていた。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。これは特に問題となる所見が認められないと考えられた。

このことから、本邦においても小児の家族性地中海熱に対するコルヒチン療法は、有効性及び安全性ともに高いものと考えられた。

（28 文献の一覧表を別に添付）

（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>

本邦において厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患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）」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、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は望まれている。家族性地中海熱は、遺伝子変異に基づく疾患であり、疫学的に小児期から周期性発熱等の症状を発症することが知られており、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を踏まえ小児の家族性地中海熱に対するコルヒチンの効能・効果は妥当であると考えられた。

なお、家族性地中海熱は遺伝子変異によるもので発症は小児だけでなく成人でも発症する。研究班報告では、本邦における家族性地中海熱の発症年齢は 18.2 ± 14.3 歳と海外より高い年齢であることを指摘している。つまり、小児患者だけでなく成人においてもコルヒチン療法を必要としていることから、企業見解としては、小児適応に加え成人の適応追加も考慮したい。

<要望用法・用量について>

要望の用法・用量は『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。』としているが、

「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」における用法・用量は、以下のようになっており、下線部で要望とガイドラインの用法・用量に違いがみられる。

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

企業意見としては「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」に準じた用法・用量の設定が妥当と考えている。

<臨床的位置づけについて>

家族性地中海熱に対するコルヒチン療法は、海外では第一選択薬として位置づけられ、合併症の二次性アミロイドーシスの発症抑制も踏まえて早期投与が

進められている。本邦の「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」においても、家族性地中海熱の診断確定後は、コルヒチンの投与が強く進められていることから臨床的位置づけは高いものとする。

海外の文献並びに本邦での症例報告を踏まえてもコルヒチン療法は確立されており、小児に対する安全性も十分に評価されている。これらを勘案し公知申請は妥当と考えられた。

なお、用法・用量については「家族性地中海熱診療ガイドライン 2011（改訂版）」に準じ、効能・効果については成人への適応も考慮することが必要と考えられた。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

企業-1) 右田清志：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」平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書. 2013

企業-2) Zemer D, et al :The New England Journal of Medicine. 291 (18), 932-934, 1974

企業-3) Shai Padeh, et al. : The Journal of Pediatrics. 161 (6), 1142-1146, 2012

企業-4) Z. Birsin Özçakar, et al. : European Journal of Pediatrics. 169 (7), 825-828, 2010

企業-5) H. A. Majeed, et al. : The Journal of Pediatrics. 116 (6), 997-999, 1990

企業-6) H. A. Majeed, et al. : Q J Med. 92, 309-318, 1999

企業-7) Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant : Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF). 2013

企業-8) 山本克哉、他：仙台市立病院医学雑誌. 14 (1), 73-78, 1994

企業-9) 福田稔、他：小児リウマチ. 3 (1), 23-26, 2012

企業-10) 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

企業-11) 石川さやか、他：小児科. 55 (4), 479-482, 2014

企業-12) 中島由翔、他：奈良県立奈良病院医学雑誌. 18 (1), 57-59, 2014

- 企業-13) 富永亮司、他：整形・災害外科. 55 (2), 219-222, 2012
- 企業-14) K.Oshima, et al. : Mod Rheumatol. 20 (2), 193-195, 2010
- 企業-15) 西岡貴弘、他：日本小児科学会雑誌. 113 (2), 311, 2009
- 企業-16) 久保田一生、他：アレルギー. 59 (3,4), 433, 2010
- 企業-17) 山崎康博、他：第 21 回日本小児リウマチ学会・学術集会プログラム・抄録集. (P-22), 2011
- 企業-18) 瀬川藍、他：小児科診療. 71 (7), 1229-1232, 2008
- 企業-19) 田中理砂、他：埼玉小児医療センター医学誌. 25 (1), 62-67, 2009
- 企業-20) 山田洋輔、他：第 20 回日本小児リウマチ学会・学術集会プログラム・抄録集. (O-50), 2010
- 企業-21) 佐藤さくら、他：日本小児科学会雑誌. 109 (5), 654-657, 2005
- 企業-22) 居原田安奈、他：日本小児科学会雑誌. 115 (2), 373, 2011
- 企業-23) 櫻井直人、他：日本小児科学会雑誌. 116 (10), 1566-1567, 2012
- 企業-24) 田中雅大、他：日本小児科学会雑誌. 116 (6), 1018, 2012
- 企業-25) 石川智士、他：Gastroenterol Endosc. 54 (Suppl), 1227, 2012
- 企業-26) 藤本正伸、他：日本小児科学会雑誌. 115 (9), 1486-1487, 2011
- 企業-27) 倉信裕樹、他：日本小児科学会雑誌. 115 (5), 977, 2011
- 企業-28) 木澤敏毅、他：日本小児科学会雑誌. 115 (2), 443, 2011
- 企業-29) 水落建輝、他：日本小児科学会雑誌. 114 (7), 1105, 2010
- 企業-30) 奈良昇乃助、他：東京医科大学雑誌. 68 (1), 90, 2010
- 企業-31) 小幡美智、他：日本小児科学会雑誌. 113 (3), 628, 2009
- 企業-32) 門井絵美、他：日本小児科学会雑誌. 116 (10), 1566, 2012
- 企業-33) 中沢孝行、他：第 20 回日本小児リウマチ学会・学術集会プログラム・抄録集. (O-49), 2010
- 企業-34) 大谷清孝：アレルギー. 60 (3,4), 562, 2014
- 企業-35) 中野裕介、他：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. (O-27), 2009