

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

痛風・家族性地中海熱治療剤

コルヒチン錠0.5mg 「タカタ」

コルヒチン錠

COLCHICINE

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中コルヒチン 0.5mg
一般名	和名：コルヒチン 洋名：Colchicine
製造販売承認年月日	2007年9月14日
薬価基準収載	2010年4月1日
発売年月日	1964年11月
開発・製造販売（輸入） ・提携販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本 IF は 2016 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事、医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	22
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	25
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	25
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	26
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	28
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	28
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	29
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	35
5. 調整法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	35
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	2. 有効期間又は使用期限	35
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	35
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件	35
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	35
11. 力価	9	7. 容器の材質	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	35
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	35
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	36
1. 効能又は効果	10	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	36
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	36
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	36
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文献	37
1. 血中濃度の推移・測定法	13	1. 引用文献	37
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	39
3. 吸収	16	XII. 参考資料	40
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	40
5. 代謝	17	XIII 備考	41
6. 排泄	17	1. その他の関連資料	41
7. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Pelletier 及び Caventou が 1820 年、イヌサフラン *Colchicum autumnale* L. の種子から抽出したアルカロイドで、その後別の *Colchicum* 種からも抽出されている。コルヒチンを含むイヌサフランの球茎のエキスのチンキ剤は、古くから痛風発作治療薬として用いられていたが、コルヒチンも同じ目的に使用される。

本剤は 2010 年 4 月に塩野義製薬株式会社から高田製薬株式会社に承継された。

その後、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」に対する効能・効果の追加要望が提出され、平成 28 年 2 月 3 日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において公知申請への該当性に係る報告書が作成されその後、平成 28 年 2 月 26 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、公知申請を行って差し支えないとの事前評価が得られた。

その結果を受けて、同年、3 月 24 日に公知申請を行い、平成 28 年 9 月に家族性地中海熱の適応が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 痛風発作に対し特異的な作用を有しており、発作発現後、服用開始が早いほど効果的である。(10 頁)
- (2) 痛風発作予感時に本剤を 1 錠服用することで発作の予防が期待できる。(10 頁)
- (3) 長期間にわたる予防的投与は、血液障害、生殖器障害、肝・腎障害、脱毛等重篤な副作用発現の可能性があり、有用性が少なくすすめられない。(10 頁)
- (4) 腎機能障害はミオパチー発症の危険因子であることが示唆されている。(20 頁)
- (5) 尿酸代謝にはほとんど影響しない。(12 頁)
- (6) 鎮痛、消炎作用は認められない。(12 頁)
- (7) 再評価時の文献調査に基づいた安全性評価対象例 723 例中、副作用は 33 例(4.6%)に認められた。

副作用の内訳は、下痢 11 例(1.5%)、胃腸障害 8 例(1.1%)、白血球減少症、ミオパチーの各 3 例(各 0.4%)、脱毛 2 例(0.3%)、悪心・吐気、嘔吐、軟便、蕁麻疹、息切れ、胸内苦悶の各 1 例(各 0.1%)であった。(23～24 頁)

- (8) 重大な副作用:再生不良性貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少、横紋筋融解症、ミオパチー、末梢神経障害があらわれることがある。(23 頁)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コルヒチン錠0.5mg「タカタ」

(2) 洋名

Colchicine

(3) 名称の由来

一般名 Colchicine より命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

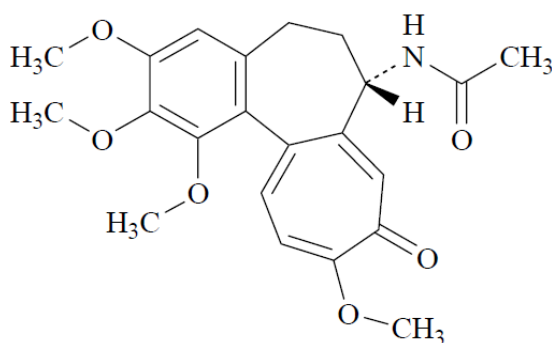
コルヒチン(JAN)[日局]

(2) 洋名(命名法)

Colchicine(JAN)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂H₂₅NO₆

分子量: 399.44

5. 化学名(命名法)

N-[(7*S*)-(1, 2, 3, 10-Tetramethoxy-9-oxo-5, 6, 7, 9-tetrahydrobenzo[α]heptalen-7-yl)]
acetamide(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

64-86-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

帯黄白色の粉末である。

光によって着色する。

(2) 溶解性¹⁾

表Ⅲ-1 溶解性

(設定温度:20±5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすのに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 未満	極めて溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
エタノール(95)	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
無水酢酸	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
水	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい

*日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 176~179℃

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa =12.35(20℃) (由来基は不明)

(6) 分配係数³⁾

19.95 [pH7.0、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -235~-250° [脱水及び脱酢酸エチル物に換算したもの、0.1 g、エタノール(95)、10mL、100mm]

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

光によって着色する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「コルヒチン」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法



日局「コルヒチン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」		
成分・含量 (1錠中)	コルヒチン 0.5mg		
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、青色1号		
性状・剤形	青色の円形の素錠である。		
外形			
大きさ	直径 約 7.0mm 厚さ 約 2.1mm		
重量	約 0.11g		
識別コード	TTS-592		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

コルヒチン錠 5mg「タカタ」は、長期保存試験(室温、5年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

(1) 長期保存試験

PTP 包装 (1~30°C)

(5 ロットの実測値)

含量*(%) (規格値:90~110%)			外観 (青色)		
初期値	48ヶ月	60ヶ月	初期値	48ヶ月	60ヶ月
99.1	99.1	—	変化なし	変化なし	変化なし
99.7	99.3	—	変化なし	変化なし	—
100.6	—	99.9	変化なし	変化なし	変化なし
99.4	—	102.9	変化なし	変化なし	変化なし
101.6	—	100	変化なし	—	変化なし

*:表示量に対する百分率(%)で表示

—:未試験

(2) 苛酷試験

PTP 包装 (室温、白色蛍光灯 1000lx)

(1 ロットの成績)

保存期間	イニシャル	2週間	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観色差*1	—	3.77	5.83	7.60	9.53
水分(%)	4.35	3.89	4.35	4.24	4.59
崩壊試験	0.55~1.09	0.56~1.07	0.57~1.05	0.57~1.07	0.50~1.00
残存率(%)	100	100.5	101.3	95.5	93.3
溶出速度 T 75%(分)	6.7	6.3	7.5	5.7	4.6

*1:色差計(東京電色 K.K オートマチックカラーアナライザー)による初期値に対する色調変化の差

PTP 包装 (25°C、75%RH、遮光)

(1 ロットの成績)

保存期間	イニシャル	2週間	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観色差*1	—	1.11	1.39	1.39	1.23
水分(%)	4.35	4.98	5.11	5.31	5.40
崩壊試験	0.55~1.09	1.00~1.10	0.50~1.03	0.47~1.54	0.40~0.49
残存率(%)	100	101.9	99.8	101.5	101.1
溶出速度 T 75%(分)	6.7	10.2	6.9	5.2	6.4

*1:色差計(東京電色 K.K オートマチックカラーアナライザー)による初期値に対する色調変化の差

グラシン紙 SP 包装 (室温、白色蛍光灯 1000lx)

(1 ロットの成績)

保存期間	イニシャル	1 週間	2 週間	3 週間	1 ヶ月
外観色差*1	—	5.41	7.26	8.85	10.31
水分(%)	4.35	4.37	4.43	4.48	4.53
崩壊試験	0.55~1.09	0.49~0.57	0.54~1.07	0.51~0.56	0.43~0.51
残存率(%)	100	94.6	94.1	90.3	88.5
溶出速度 T 75%(分)	6.7	8.7	5.6	5.8	8.8

*1: 色差計(東京電色 K.K オートマチックカラーアナライザー)による初期値に対する色調変化の差

グラシン紙 SP 包装 (25℃、75%RH、遮光)

(1 ロットの成績)

保存期間	イニシャル	1 週間	2 週間	3 週間	1 ヶ月
外観色差*1	—	1.53	1.63	1.39	1.58
水分(%)	4.35	5.01	4.98	5.18	5.20
崩壊試験	0.55~1.09	0.48~0.57	0.48~0.57	0.44~1.00	0.40~0.48
残存率(%)	100	99.2	100.8	100.2	101.1
溶出速度 T 75%(分)	6.7	8.4	5.2	6.1	5.3

*1: 色差計(東京電色 K.K オートマチックカラーアナライザー)による初期値に対する色調変化の差

(3) 無包装試験

①温度(温度:40℃±2℃, 褐色ガラス瓶 遮光・密封)

	判断基準	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性 状	青色の円形の素錠	青色の円形の素錠			
溶出性(%)	30 分間≥85%	99.4	101.8	101.6	98.6
定量法(%)	90%~110%	101.2	100.5	100.9	99.1
	残存率 ^{a)} (%)	100.0	99.3	99.7	97.9
硬度 [N] ^{b)}	—	34.8	35.5	37.2	40.9

a) : 残存率(%) = 含量(%) / 試験開始時の含量(%) × 100

b) : 硬度は自主項目、実施した n=10 の平均値を示す。

②湿度(温度:25℃±2℃, 湿度:75%RH±5%RH, 褐色ガラス瓶 遮光・開放)

	判断基準	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性 状	青色の円形の素錠	青色の円形の素錠			
溶出性(%)	30 分間≥85%	99.4	101.9	100.8	97.2
定量法(%)	90%~110%	101.2	101.2	101.1	100.9
	残存率 ^{a)} (%)	100.0	100.0	99.9	99.7
硬度 [N] ^{b)}	—	34.8	35.6	34.5	35.9

a) : 残存率(%) = 含量(%) / 試験開始時の含量(%) × 100

b) : 硬度は自主項目、実施した n=10 の平均値を示す。

③光〔温度:25°C±2°C, 1000lx, シャーレ(蓋付き)〕

	判断基準	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr ^{c)}
性 状	青色の円形の素錠	青色の円形の素錠	黄色みがかかった青色の円形の素錠	
溶出性(%)	30 分間≥85%	99.4	73.6	
定量法(%)	90%~110%	101.2	73.3 ^{b)}	
	残存率 ^{a)} (%)	100.0	72.4	
硬度 [N] ^{b)}	-	34.8	34.2	

a) : 残存率(%) = 含量(%) / 試験開始時の含量(%) × 100

b) : 確認のため再測定を実施した。(再測定結果:74.6%)

c) : 硬度は自主項目、実施した n=10 の平均値を示す。

d) : 60 万 lx・hr において、溶出性および定量法の測定結果が判断基準を大幅に下回ったため、120 万 lx・hr の品質評価は中止とした。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

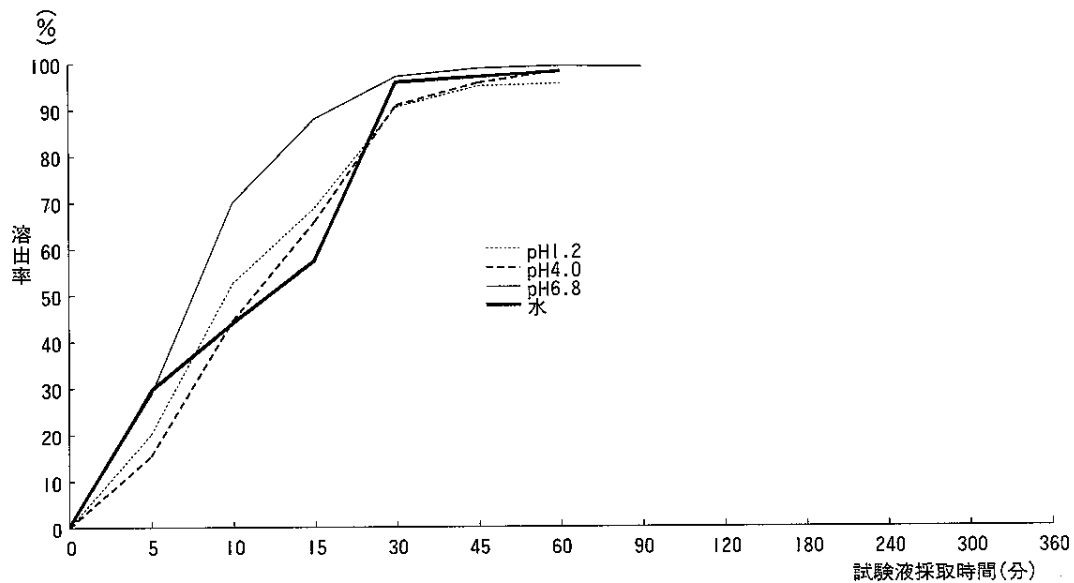
7. 溶出性

局外規「コルヒチン錠」の溶出試験による⁴⁾。

試 験 液: 水、pH1.2、pH4.0、pH6.8 (基準液)

回 転 数: 50rpm

界面活性剤: 使用せず



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

日局「コルヒチン」の純度試験による。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

痛風発作の緩解及び予防
家族性地中海熱

2. 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3～4mg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。

参考：

1. 痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である⁵⁻⁷⁾。

表V-1 発作発現から本剤服用までの時間と有効率の関係⁷⁾

発作発現から服用開始までの時間	有効率
急性痛風発作発現後数時間以内	有効率90%以上
急性痛風発作発現後24時間以後	有効率75%

2. 長期間にわたる予防的投与は、血液障害、生殖器障害、肝・腎障害、脱毛等重篤な副作用発現の可能性があり、有用性が少なくすすめられない^{5,6)}。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である。
2. 長期間にわたる痛風発作の予防的投与は、血液障害、生殖器障害、肝・腎障害、脱毛等重篤な副作用発現の可能性があり、有用性が少なくすすめられない。
3. 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。(「VIII. 15. その他の注意」の項参照)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果⁸⁾

65 例の痛風発作症例に本剤を初日 1 錠(1 錠中コルヒチンとして 0.5 mg) ずつ 4~6 錠/日与え、胃腸症状のない場合には、再発防止のため引き続き数日間 1~2 錠/日を投与した。

効果判定の結果、有効率は 73.8% (48 例/65 例)、効果不明は 23.1% (15 例/65 例)、無効は 3.1% (2 例/65 例)であった。また、19 例の患者で発作持続日数の平均が投与前 12 日であったのに対し、投与後は 2.4 日に短縮した。

有効例(48 例)のみについて調査した副作用は、悪心、嘔吐、脱毛が各 2% (各 1 例/48 例)、下痢は 48% (23 例/48 例)であった。(効果不明 15 例中 9 例が下痢であった。)

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビンカアルカロイド^{9,10)}、グリセオフルビン⁹⁾

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 痛風発作時には局所に浸潤した白血球の尿酸貪食作用及び貪食好中球の脱顆粒が上昇している。コルヒチンは白血球、好中球の作用を阻止する。特に好中球の走化性因子(LTB₄、IL-8)に対する反応性を著明に低下させることにより痛風の発作を抑制すると考えられる¹¹⁾。
- 2) 鎮痛、消炎作用は認められない。
- 3) 尿酸代謝にはほとんど影響せず、尿酸排泄作用はない⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

多核白血球の遊走に対する抑制作用 (*in vitro*)

健康成人の血液より採取された多核白血球において、ボイデンのチャンバー法による試験では多核白血球の遊走や運動性がコルヒチン濃度 2.5 ~ 25 µg/100 mL で抑制された¹²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

- 1) 作用発現時間¹³⁾(参考:海外データ)

36 時間

(解 説)

痛風発作に対する効果を治療開始時の臨床スコア及び疼痛スコアの50%減少を指標に評価した二重盲検比較試験の結果, コルヒチン投与群は治療開始36時間目に臨床スコア及び疼痛スコア共にプラセボ群と比較して有意な(χ^2 検定;臨床スコア:p < 0.01, 疼痛スコア:p < 0.05)改善を示した。

- 2) 作用持続時間

3~4 時間

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

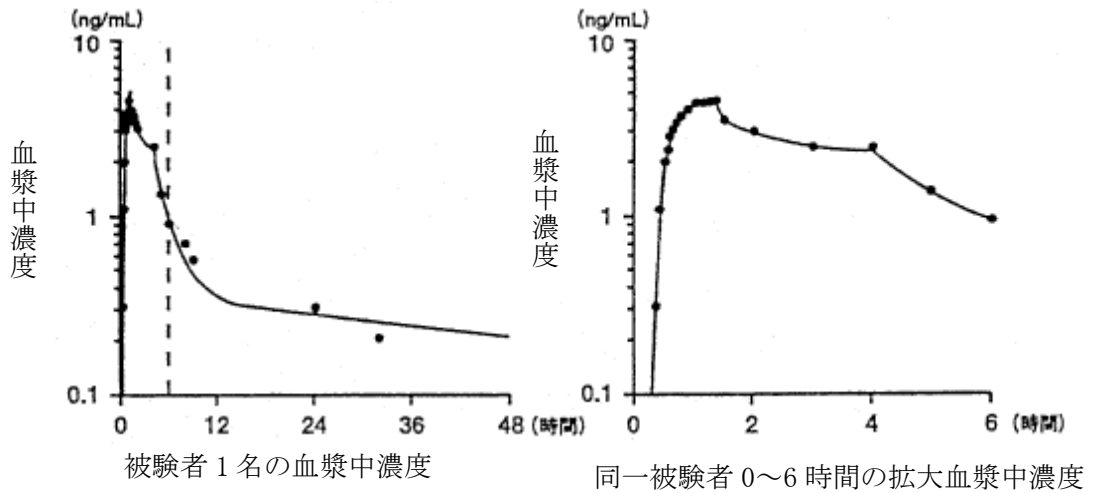
(3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

1) 単回経口投与

① 健康成人¹⁴⁾(参考:海外データ)

健康成人 6 例にコルヒチン 1 mg を単回経口投与し血漿中濃度を測定した。

以下に、被験者のうちで典型的な血漿中濃度推移と考えられた 1 例での血漿中濃度と 6 例での薬物動態パラメータを示す。



図VII-1 血漿中濃度(コルヒチン 1mg 単回経口投与)

表VII-1 薬物速度論的パラメータ(健康成人、コルヒチン 1mg 単回経口投与)

<i>n</i>	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	F* (%)
6	5.64 ± 1.37	1.01 ± 0.56	47.9 ± 12.2	37 ± 12

*: F; absolute bioavailability (絶対的生物学的利用率)

測定法: RIA (radioimmunoassay; 放射免疫測定法) (mean ± S.D.)

② 高齢者¹⁵⁾(参考:海外データ)

6例の健康成人男性と4例の高齢婦人に1mg単回経口投与時の血清中濃度(mean±S.D.)はそれぞれ5.5±1.4 ng/mL、12±4ng/mLと高齢者で高い濃度を示し、また高齢者でピーク到達時間の延長傾向がみられた。

表Ⅶ-2 薬物速度論的パラメータ(高齢者、コルヒチン1mg単回経口投与)¹⁵⁾

	n	平均年齢	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{lag} ^{**} (min)	F [*] (%)
健康成人男性	6	24歳	5.5 ± 1.4	1.03 ± 0.5	14 ± 5	44 ± 17
高齢婦人	4	83歳	12 ± 4	1.45 ± 0.47	11 ± 4	45 ± 19

*:F; absolute bioavailability (絶対的生物学的利用率)

** :T_{lag}; absorption lag time (薬物投与後に血中薬物濃度が検出されるまでに要する時間)

(測定法:RIA) (mean±S.D.)

③ 腎障害患者¹⁶⁾(参考:海外データ)

4例の腎機能正常患者及び4例の腎機能障害患者(血液透析患者3例及びクレアチニンクリアランス15mL/min患者1例)に1mg単回経口投与したときの血漿中濃度半減期(mean±S.D.)は各々4.4±1.0 hr、18.8±1.2 hrであった。

表Ⅶ-3 薬物速度論的パラメータ(腎障害患者、コルヒチン1mg単回経口投与)¹⁶⁾

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Vd (L/kg)	クリアランス (L/hr/kg)
腎機能正常患者	4	5.8 ± 2.1	1.5 ± 0.6	4.4 ± 1.0	4.87 ± 2.05	0.727 ± 0.110
腎機能障害患者	4	7.8 ± 2.6	1.8 ± 0.5	18.8 ± 1.2	4.56 ± 1.64	0.168 ± 0.063

(測定法:RIA) (mean±S.D.)

④ 肝障害患者¹⁷⁾(参考:海外データ)

8例の肝障害を有する患者に1mg単回経口投与時のC_{max}(mean±S.D.)は3.60±1.04 ng/mL、T_{max}(mean±S.D.)は2.16±0.34 hrであった。

表Ⅶ-4 薬物速度論的パラメータ(肝障害患者、コルヒチン1mg単回経口投与)¹⁷⁾

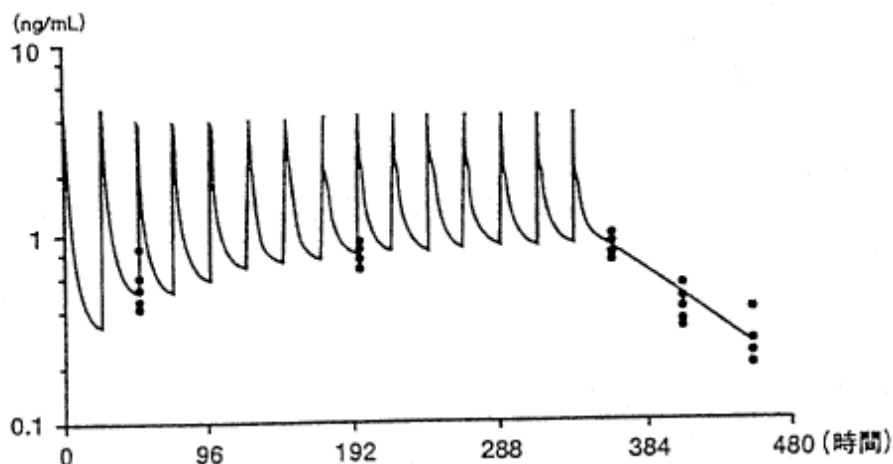
	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (α) [*] (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)
肝障害患者	8	3.60 ± 1.04	2.16 ± 0.34	24.90 ± 8.47	2.83 ± 0.74	9.81 ± 2.08	1448 ± 4061	175.3 ± 47.6

*:7例による平均値

(測定法:RIA) (mean±S.D.)

2) 連続投与時の推定血漿中濃度¹⁴⁾(参考:海外データ)

6例の健康成人にコルヒチン1 mg/日を14日間連続投与し、8日目及び14日目の血漿中濃度のトラフ値を用いて連続投与時の血漿中濃度を推定した。最高血漿中濃度の数値は単回投与時の数値を用い、生物学的利用率が単回投与時の数値から変化するモデルを用いて推定した。コルヒチン生物学的利用率が減少するモデルによる推定値は血漿中濃度安定期の特に、8日目及び14日目の実測トラフ値とよく合致した。



図VII-2 推定血漿中濃度(14日間連続投与、コルヒチン1 mg)¹⁴⁾

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ^{14, 15)}(参考:海外データ)

1) 健康成人(コルヒチン1 mg 単回経口投与)¹⁴⁾

13頁「表VII-1 薬物速度論的パラメータ(健康成人、コルヒチン1mg 単回経口投与)」参照

2) 高齢者(コルヒチン1 mg 単回経口投与)¹⁵⁾

14頁「表VII-2 薬物速度論的パラメータ(高齢者、コルヒチン1mg 単回経口投与)」参照

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁶⁾(参考:海外データ)

14 頁「表Ⅶ-3 薬物速度論的パラメータ (腎障害患者、コルヒチン 1mg 単回経口投与)」参照

(6) 分布容積¹⁶⁾(参考:海外データ)

14 頁「表Ⅶ-3 薬物速度論的パラメータ (腎障害患者、コルヒチン 1mg 単回経口投与)」参照

(7) 血漿蛋白結合率¹⁴⁾(参考:海外データ)

32% (血清アルブミンとの結合性は低い。)

3. 吸収¹⁴⁾(参考:海外データ)

十二指腸及び空腸から吸収される。

経口投与したコルヒチンは十二指腸及び空腸から吸収され、未変化体及び代謝物は胆汁中及び腸液中に分泌される。未変化体及びコルヒチンのグルクロン酸抱合体は腸管のグルクロニダーゼにより加水分解され、腸肝循環する。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性¹⁸⁾(参考:海外データ)

家族性地中海熱のためコルヒチン 1 mg/日を服用中の患者の妊娠例において、母親のコルヒチンの血漿中濃度は 3.15 ng/mL、臍帯血中濃度は 0.47 ng/mL で、胎盤を通過することが報告されている。

(3) 乳汁への移行性 (参考:海外データ)

乳汁移行:コルヒチン 1~1.5mg/日を服用中の家族性地中海熱の患者(4例)における乳汁中濃度は 1.9~8.6ng/mL であり、血漿中濃度と同様に推移した。乳児の平均母乳摂取量を 150mL/kg と仮定すると、コルヒチンの乳児 1 日摂取量は 1.29 μ g/kg (成人の約 10%) と推定される。¹⁹⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考)

27 頁「表Ⅷ-3 中毒により死亡した 1 症例の臓器内濃度」参照

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

消化管より吸収された後、一部は肝臓で脱アセチル化を受ける。大部分の未変化体と代謝物は腸肝循環する。

(参考:海外データ)

血中のコルヒチン代謝物を同定、又は測定したという報告はなく²⁰⁾、コルヒチンの代謝物である 2-デメチルコルヒチン及び 3-デメチルコルヒチンは尿中に排泄されるコルヒチン未変化体及び代謝物の 3.5~14.5%であったと報告²¹⁾されている。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

本剤は主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(参考:海外データ)

in vitro の実験で、ヒト肝ミクロソーム由来の CYP3A4 により脱メチル化されることが証明されている²⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

胆汁中¹⁷⁾及び尿中²³⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

尿中 48 時間後の排泄率²²⁾

健康成人:コルヒチンとして 28%、代謝物 8%

痛風患者:コルヒチンとして 3.5%、代謝物 12%

表Ⅶ-7 患者背景因子別尿中排泄率²³⁾(参考:海外データ)

合併症	n	24 時間蓄尿の平均放射能回収率 (総コルヒチン放射能に対する%)
痛風以外の疾患による入院患者	5	9.2
痛風患者	4	10.4
腎臓病合併患者	4	1.1
肝臓病合併患者	3	26.9

(¹⁴C-コルヒチンの尿中放射能排泄率)

(解 説)

コルヒチンの主要な排泄経路は腎臓及び肝臓であり、そのうちの一つに障害がある場合には代償機序が働き、他の経路からの排泄量が増加する²⁴⁾。肝臓病合併患者において尿中排泄率が他の合併症を有する患者より多いのはその機序によると思われる。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁵⁾

除去されない

(2) 血液透析²⁵⁻²⁸⁾

透析されない。

(解 説)

コルヒチンは組織への分布速度が非常に速く、細胞内器官に対する結合親和性が高い。更に、分布容積も非常に大きいため、血液透析は有効ではない。

16 頁「VII. 2. (6) 分布容積」の項参照

[参 考]

Peter, W. L. S. et al. : The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient , 3rd ed. (Chernow, B. ed.), 1994, p. 72, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland

Swan, S. K. et al. : Diseases of the Kidney, Vol. III, 6th ed. (Schrier, R. W. et al. ed.),1997, p. 2997, Little, Brown and Company, Boston

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

添付文書に記載なし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、肝代謝酵素 CYP3A4 を強く阻害する薬剤^{*}又は P 糖蛋白を阻害する薬剤^{**}を服用中の患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。](^{*}、^{**}は「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(解説)

2009 年 7 月、家族性地中海熱及び急性痛風発作の治療用として、米国において初の単一成分の経口コルヒチン製剤が承認され、同時に、FDA^{*}によりコルヒチンの安全性問題(「薬物相互作用」及び「用量」)が明らかにされ医療従事者に勧告された。日本においても同様のリスクが考えられる。

* :FDA(Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局)

3. 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)(「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 肝障害のある患者[重篤な副作用があらわれるおそれがある。投与する場合には、ごく少量から開始すること。(「Ⅶ. 体内薬物動態に関する項目」の項参照)]

(2) 腎障害のある患者[本剤の血漿中濃度が上昇し、早期に重篤な副作用があらわれるおそれがある。投与する場合には、ごく少量から開始すること。(「Ⅶ. 体内薬物動態に関する項目」の項参照)]

(解説)

1) 腎障害患者では本剤の血漿中濃度半減期が延長することが報告されている¹⁶⁾。

(参考:海外データ)

2) 腎機能障害と副作用(参考:海外データ)

① 腎機能障害はコルヒチンのミオパチー及び末梢神経障害発症の危険因子であると報告されている^{24, 29, 30)}。痛風患者を対象とした研究で、研究期間内にミオパチーを発症した12名の患者全例に何らかの腎障害を合併しており、腎機能障害はミオパチー発症の危険因子である可能性を示唆する報告がある³⁰⁾。また、慢性腎不全を有する痛風性関節炎患者に対しコルヒチン1mg/日を投与した症例で、服用開始後5～8日でコルヒチンミオパチーを発生したことが報告²⁴⁾されている。28頁「16. 3) ミオパチー」の項参照

② 腎不全患者に本剤を投与したところ、血漿中濃度が上昇し、早期に重篤な副作用があらわれたことが報告されている^{31, 32)}が、これらの症例では1.5mg/日³¹⁾、0.5mg/日³²⁾の投与量で発現しており、腎障害患者に本剤を投与する場合にはごく少量から開始する必要があると考えられる。

表Ⅷ-1 コルヒチン投与による早期の重篤な副作用発現症例(参考:海外データ)

No.	性年齢	基礎疾患等	投与量 投与期間	副作用 (症状等)	転帰	備考	文献
1	女 46歳	糖尿病、 腎不全、 肝不全	1.5 mg/日 3日間	汎血球減少、発熱、 黄疸、下痢、腹痛、 髄膜炎	回復	—	32)
2	女 86歳	末期慢性腎 不全	0.5 mg/日 7日間	顆粒球減少、下痢	回復	投与中止4日後の血 清コルヒチン濃度 6 μg/L(正常範囲 1~3 μg/L)	33)

3) 腎機能障害時の用法・用量に関する提言(参考:海外データ)

Montsenyらは「痛風性関節炎に対してコルヒチン療法が不可欠と考えられ、かつ慢性腎不全を有する患者は用量を1日1mgとし、投与期間は4日を超えないようにすべきである。患者に対しては自己判断による服用を絶対にしないよう注意すること」という提言²⁴⁾をしている。

この報告の患者4例のうち、腎機能障害が高度で、かつ不顕性心不全が潜在していた2例の患者は死亡している。

表Ⅷ-2 痛風の発病予防投与における腎機能検査値を基準としたコルヒチンの用法・用量ガイドライン²⁹⁾(参考:海外データ)

患者の状態	用法・用量
腎機能正常患者	1日1.2mg ^注 投与での重篤な副作用の報告はない。
Scr ≥ 1.6 mg/dl Ccr < 50 mL/min	1日1.2mg ^注 以上を投与しないこと。(ただし、1.2mg ^注 を投与する場合は血清クレアチンキナーゼ検査を定期的に行うなど慎重に投与すること。)
血液透析患者	連続投与は推奨できない。

注:痛風の発病予防の承認用量はコルヒチンとして1日0.5～1mgである。

4) 透析時の補正投与量

透析患者での血中半減期は正常者の 0.3 時間から 0.7 時間に延長する³³⁾。

14 頁「VII. 1. (3) 1) ③腎障害患者」、18 頁「VII. 7. (2) 血液透析」、28 頁「16. 3) ミオパチー」の項参照

(3) 高齢者[「9. 高齢者への使用に関する注意」の項参照]

(4) 衰弱の著しい患者(特に腎疾患、胃腸疾患、心疾患を有する患者)[腎疾患、胃腸疾患、心疾患を悪化させるおそれがある。(「VII. 体内薬物動態に関する項目」の項参照)]

(解説)

衰弱の著しい、特に腎疾患[19 頁「5. 慎重投与とその理由 (1)」参照]、胃腸疾患、心疾患を有する患者に対してコルヒチンを処方する場合は、これらの疾患を悪化させるおそれがあるため、厳重な注意が必要である³⁴⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 大量使用又は誤用による急性中毒症状として服用後数時間以内に次のような症状があらわれることがあるので、用法・用量を厳守し、次の 1) 及び 2) の事項に注意すること。

悪心・嘔吐、腹部痛、激しい下痢、咽頭部・胃・皮膚の灼熱感、血管障害、ショック、血尿、乏尿、著明な筋脱力、中枢神経系の上行性麻痺、譫妄、痙攣、呼吸抑制による死亡

1) 痛風発作の治療には 1 回 0.5mg を投与し、疼痛発作が緩解するまで 3～4 時間ごとに投与し、1 日量は 1.8mg までの投与にとどめることが望ましい。

2) 発作 3～4 時間前に先行する予兆を感知したらできるだけ早く服用することが望ましい。

(解説)

コルヒチンの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報告³⁵⁾があることから、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。28 頁「15. その他の注意」、26 頁「13. 過量投与時」の項参照

(2) 血液障害、腎障害、肝障害、横紋筋融解症、ミオパチー、末梢神経障害等があらわれることがあるので、投与中はこれらの異常の有無を定期的な血液検査、生化学検査、尿検査等を施行して注意深く観察すること。

(解説)

国内において、本剤との因果関係を否定できない横紋筋融解症の報告が 3 例集積されたことに加えて、血液障害、腎障害、肝障害、ミオパチー、神経障害等、これらの副作用が投与開始から 1 ヶ月以内に発現している症例が 4 例報告されている。また海外文献においても早期に血液障害^{31, 32, 36-38)}や末梢神経障害、ミオパチー^{24, 39-41)}が発生している症例が報告されているため、コルヒチン投与中は定期的な血液検査、生化学検査、尿検査等を施行して患者の状態を注意深く観察することが必要である。

7. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、P 糖蛋白の基質でもある。

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤等</p> <p>強く阻害する薬剤※ アタザナビル、 クラリスロマイシン、 インジナビル、イトラ コナゾール、ネルフ イナビル、リトナビ ル、サキナビル、ダ ルナビル、テリスロ マイシン、テラプレ ビル、コビススタット を含有する製剤</p> <p>中等度阻害する薬剤 アンプレナビル、 アプレピタント、 ジルチアゼム、 エリスロマイシン、フ ルコナゾール、ホス アンプレナビル、ベ ラパミル</p> <p>グレープフルーツジ ュース</p>	<p>本剤の作用が増強することがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者には肝代謝酵素 CYP3A4 を強く阻害する薬剤は投与しないこと。</p>	<p>肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより本剤の血中濃度を上昇させることがある。</p>
<p>P 糖蛋白を阻害する薬剤** シクロスポリン</p>	<p>本剤の作用が増強することがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者には投与しないこと。</p>	<p>P 糖蛋白の活性を阻害することにより本剤の血中濃度を上昇させることがある。</p>

(解説)

- 1) FDA の勧告と米国で承認されたコルヒチン製剤の添付文書を踏まえ、薬剤を追記した。
- 2) 海外文献において、本剤とエリスロマイシン⁴²⁾、クラリスロマイシン⁴³⁾との相互作用により汎血球減少、肝機能障害、呼吸困難、筋痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等が発現したことが報告されている。
- 3) 併用したときシクロスポリンの血中濃度が上昇し作用が増強されることがある⁴⁴⁾。

国内において併用により、横紋筋融解症が発現した症例が1例報告されている。海外文献^{24, 40, 45, 46)}においても、併用により横紋筋融解症や末梢神経障害が発現した症例が報告されている。

また、221例の腎移植患者を対象とした研究についての海外文献において、シクロスポリンとコルヒチン併用投与例は10例で、そのうち5例にミオパチー症状が認められた。症状発現時の筋生検で空胞ミオパチーの病理組織学的所見が認められた。ミオパチー症状はコルヒチンの投与中止で改善した。背景因子調整後のシクロスポリン単独投与症例と比較した結果、ミオパチー発症例は非発症例に比べコルヒチンの投与期間が有意(12.2 ± 4.4 カ月 vs 6.8 ± 4.6 カ月、 $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ 、 χ^2 検定、 $p < 0.05$)に長かったという報告⁴⁷⁾がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

痛風発作の緩解及び予防

再評価結果における安全性評価対象例 723 例中、副作用は 33 例(4.6%)に認められた。

家族性地中海熱

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 再生不良性貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少(頻度不明):これらの副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 2) 横紋筋融解症、ミオパチー(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋肉痛、筋力低下、CK(CPK)上昇等があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 末梢神経障害(頻度不明):末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

頻度 種類	頻度不明
過敏症 ^{注1}	全身の癢痒、発疹、発熱
消化器 ^{注2}	下痢、悪心・嘔吐、腹痛、腹部疝痛
腎臓 ^{注1}	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、血尿、乏尿
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇)、Al-P 上昇
その他 ^{注1}	脱力感、脱毛
注1:このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)	
注2:このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。(太字)	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- 65例の痛風発作症例を対象とした臨床試験において、悪心・嘔吐、脱毛を発症した患者は各1例(各2%)であった。また、下痢の用量別発現頻度について有効例のみを対象に調査した結果、4錠投与群は13例中1例(8%)、5錠投与群は29例中9例(31%)、6錠投与群は7例中5例(71%)であった⁸⁾。
- 再評価時の文献調査に基づいた安全性評価対象例723例中、副作用は33例(4.6%)に認められた。副作用の内訳は、下痢11例(1.5%)、胃腸障害8例(1.1%)、白血球減少症、ミオパチーの各3例(各0.4%)、脱毛2例(0.3%)、悪心・吐気、嘔吐、軟便、蕁麻疹、息切れ、胸内苦悶の各1例(各0.1%)であった。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

ミオパチーの出現頻度は不明であるが、腎障害はミオパチー発症の危険因子であると報告^{24、29、30)}されている。(参考:海外データ)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

頻度 種類	頻度不明
過敏症 ^{注1}	全身の癢痒、発疹、発熱
注1:このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)	

9. 高齢者への投与

高齢者を対象とした薬物動態試験で、高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[「VII. 体内薬物動態に関する項目」の項参照]

(解説)

6人の健康成人男性と4人の高齢婦人を対象に行われた薬物動態試験において、吸収に関する指標は、健康成人及び高齢婦人共に有意差がなかったが、分布容積及び総コルヒチンクリアランスは、高齢婦人は健康成人男性に比べ有意に低下していたという報告がある¹⁵⁾。

(参考:海外データ)

クレアチニンクリアランスが不明な場合、高齢者に対するコルヒチンの初回用量は0.5mg/日とすべきであるとの報告²⁹⁾がある。

14頁「VII. 1. (3) 1) ③ 腎障害患者」参照

10. 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4.9mg(体重60kg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。⁴⁸⁾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。⁴⁹⁻⁵²⁾

(解説)

子供を持つと計画している夫婦に対して、夫婦いずれかのコルヒチンの内服は、妊娠成立3ヵ月前から中止することが勧められる⁵³⁾。

乳汁中へ高濃度に移行する。16頁「VII. 4. (3) 乳汁中への移行性」の項参照

11. 小児等への投与

(1) 痛風発作の緩解及び予防では、小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

(2) 家族性地中海熱では、2歳未満の小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、腹部痛、激的な下痢、咽頭部・胃・皮膚の灼熱感、血管障害、ショック、血尿、乏尿、著明な筋脱力、中枢神経系の上行性麻痺、譫妄、痙攣、呼吸抑制による死亡[「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

処置：副作用発現までには3～6時間の潜伏期があるので、服用後、間がないとき(6時間以内)には胃洗浄、吸引を行う。活性炭の投与も有効である。水・電解質異常の補正には中心静脈圧をモニターしながら輸液、カリウムの投与を行い、凝固因子の欠乏に対しては、ビタミンK、新鮮凍結血漿等の投与、急性呼吸不全には気道を確保し、酸素吸入を行う。その他出血、感染、疼痛等には対症療法を行う。本剤は強制利尿や腹膜透析、血液透析では除去されない²⁵⁻²⁸⁾。

(解説)

27頁「(1) コルヒチン中毒における症状と対症療法、(2) 用量と死亡率との関係」の項参照

[参考]

Peter, W. L. S. et al. : The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient , 3rd ed. (Chernow, B. ed.),1994、 p. 72, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland

Swan, S. K. et al. : Diseases of the Kidney, Vol. III, 6th ed. (Schrier, R. W. et al. ed.),1997、 p. 2997, Little, Brown and Company, Boston

(1) コルヒチン中毒における症状と対症療法^{54, 55)}(参考:海外データ)

病期	合併症	処置及び対症療法
I (0 ~ 12 時間)	消化器症状 脱水症状	過量摂取直後～ 6 時間以内、胃内洗浄及び胃内容物の吸引、活性炭の投与等、腹部疼痛に対して麻薬の投与等の対症療法を行う。 脱水に対しては適切な輸液療法により体液量の維持及び補充、電解質異常には電解質製剤を投与するなど補正する。必要であれば、昇圧薬の投与を行う。
II (2 ~ 7 日)	体温上昇、白血球増多 呼吸不全、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、低酸素血症 急性循環不全 骨髄抑制、好中球減少 血小板減少症、血管内凝固症候群 低 Na 血症、低 Ca 血症、低 P 血症、代謝性アシドーシス 横紋筋融解症、ミオグロビン血症、血尿、乏尿等の腎不全	酸素吸入、気管内挿管及び人工呼吸 中心静脈圧の測定あるいは Swan-Ganz カテーテルの挿入等による循環動態の管理を行い、必要であれば、昇圧薬の投与を行う。 抗生物質の投与等の感染防止対策、血液細菌培養 血液成分の補充等、凝固因子欠乏に対してはビタミン K 等の投与 電解質の補充、体液量の維持、酸・塩基平衡の補正等 尿量確保のため利尿薬投与
III (1 ~ 2 週)	白血球増多、脱毛	

(2) 用量と死亡率との関係(参考:海外データ)

コルヒチンの摂取量が 0.5 mg/kg 未満では凝固因子の低下及び種々の消化器症状が発症するが、死亡例はなかった。コルヒチンの摂取量が 0.5～0.8mg/kg では骨髄形成不全に伴う出血、多発性神経炎等の神経障害、脱毛及び敗血症による死亡率は 10%であった。また、コルヒチンの摂取量が 0.8 mg/kg 以上では血管内凝固を伴った急性循環不全により 72 時間以内に全例が死亡したという報告⁵²⁾がある。この事実は別の研究者の報告⁵⁷⁾により確認された。

(3) 中毒による死亡例の臓器内濃度(参考:海外データ)

表Ⅷ-3 中毒により死亡した1症例の臓器内濃度(コルヒチン 38 mg*内服)⁵⁸⁾

臓器名	コルヒチン濃度	臓器名	コルヒチン濃度
骨髄	> 600 ng/g	精巣	400 ng/g
脾臓	250 ng/g	腎臓	200 ng/g
肺	200 ng/g	心臓	95 ng/g
脳	125 ng/g		

*:0.7 mg/kg;承認外用法・用量(「V. 2. 用法・用量」の項参照)

14. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

(1) 海外の臨床試験において、コルヒチン低用量(1.8mg/日)群と高用量(4.8mg/日)群の疼痛発作に関する有効性を比較したところ、両群に差がなかった。また高用量群の方が下痢等の胃腸系有害事象の発現は高かった。³⁵⁾

(2) 父親が本剤を服用した場合、その配偶者より、ダウン症候群及びその他の先天異常児が出生する可能性があるとの報告がある。

(解 説)

ベーチェット病^{注)}不全型の37歳男性患者で、コルヒチン錠を1日1mg服用中に配偶者が妊娠し、女兒を出産した。新生児はダウン症候群で心内膜床欠損を合併していた。

ダウン症候群児の染色体分析結果は典型的な21トリソミーの型を示していたという報告⁵⁹⁾がある。

注)ベーチェット病:承認外効能・効果(10頁「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(3) ラットにおいて精巣毒性(精上皮細胞の脱落等)を引き起こすことが報告されている。

(解 説)

海外文献⁶⁰⁾において、本剤がラット精巣に対し毒性を示すことが報告されている。

16. その他

副作用発生原因及び処置方法

1) 消化器障害

発生原因:消化器障害は腸上皮細胞に対するコルヒチンの作用が関与する⁶¹⁾と指摘されている。コルヒチンは腸管で吸収された後、肝臓から胆汁中及び血液中から腸液中に未変化体及び代謝物が排泄され、その後腸肝循環する。このため腸上皮細胞は長時間にわたり高濃度の未変化体及び代謝物に曝される⁶¹⁾ことになり、小腸絨毛の損傷が顕著となる⁶²⁾。ラクターゼ等の二糖類消化酵素活性⁶²⁾やアルカリホスファターゼ活性⁶¹⁾は腸管の微絨毛刷子縁に局在することが報告⁶³⁾されている。中毒例では絨毛の喪失に伴い酵素の活性が低下し、コレラ様の下痢があらわれる。

処置方法:通常投与量で発生する下痢は減量及びβ-ガラクトシダーゼの投与で防止可能という報告⁶⁾もある。

急性中毒発生時には、コレラ様の下痢等で体液量の減少及び電解質の異常があらわれることがあるので、中心静脈圧等を測定しながら、輸液等により体液量の補正及び保持を行い、電解質異常に対しては電解質製剤の投与等、適切な処置を行う。

2) 血液障害

発生原因:コルヒチンの血液障害は用量に関係なく発生する。また、血液障害の発現とコルヒチンの濃度及び作用時間の関係も不明である²⁶⁾。この理由としてコルヒチンの代謝及び造血細胞のコルヒチンに対する感受性が患者個々で異なるためと考えられる。よって、血液障害はコルヒチンに対し特異体質を有する患者で発症した可能性²⁶⁾が想定されるが、決定的な証明はなされていない。

処置方法:血液障害が発生したときは直ちに投与を中止し、貧血及び血小板数の減少に対しては適宜血液成分の輸血を行い、凝固因子の欠乏に対してはビタミン K、新鮮凍結血漿等の投与、また、コルヒチンによる中毒患者の死亡原因の 35.7% (6 例/16 例) が敗血症であったという報告⁶⁴⁾もあるので、白血球数減少時は抗生物質の投与等による感染防止対策を行うなど、適切な処置を行う。

3) ミオパチー

発生原因:ミオパチーはコルヒチンの長期投与中に発生している。このような患者は痛風のために腎機能が低下し、コルヒチンのクリアランスが減少するため血中濃度が上昇し、筋肉が傷害されると考えられる³⁰⁾。また、慢性腎不全を有する痛風性関節炎患者に発生したコルヒチン中毒を対象とした研究により、コルヒチン1 mg服用後、最短5日、最長8日でミオパチーを発症する可能性があるとの報告がある²⁴⁾。コルヒチンによるミオパチーの発生機序は不明なところが多いが、病理学的には大量のリソソーム顆粒を含む空胞や自己融解した空胞を認める。これらの形態的变化はコルヒチンがリソソームに関連した微小管依存性の筋線維蛋白を破壊することにより起こると考えられる³⁰⁾。

処置方法:近位筋(上腕、肩、呼吸筋、腰等)の亜急性に発生する筋力低下³⁰⁾と横紋筋融解に伴う血清クレアチンキナーゼ値(数百～数千)の上昇等³⁰⁾ミオパチーの症状が発生したときは直ちに投与を中止すること。コルヒチン中止後4～6週間以内に血清クレアチンキナーゼの正常化に伴い、筋力は回復する。

4) 末梢神経障害 (Peripheral Neuropathy)

発生原因:コルヒチンの神経に対する毒性作用は本剤が神経細胞のチューブリンと結合して神経軸索微小管の形成を阻害し、軸索輸送を阻害するために発生する^{65,66)}と考えられている。

処置方法:神経障害はコルヒチンの常用量(1日1mg)を長期間(6ヵ月～数年)投与したときに発生することがあると報告³¹⁾されている。コルヒチンの投与中に横紋筋融解に伴う血清クレアチンキナーゼの上昇(数百～数千まで上昇)及び末梢性の神経反射消失を伴った知覚障害が認められたときは、コルヒチンの投与を中止すること。投与中止後4～6週間以内に血清クレアチンキナーゼ値の正常化に伴い、神経症状及び筋力は急速に回復する^{24,30)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

- ・本剤は動物・植物に普遍的に存在する細胞内小器官の微小管と特異的に結合する。本剤は微小管と結合することにより紡錘糸の形成を阻害し、細胞分裂を阻止する^{9, 10, 67)}。

(2) 副次的薬理試験

- ・本剤は *in vivo* で肝臓の線維化を抑制する^{68,69)}。
- ・本剤は *in vitro* で線維芽細胞に作用し、プロリンからヒドロキシプロリンへの転換を抑制し、コラーゲンの細胞外への分泌を抑制する⁷⁰⁾。

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{71, 72)}

表Ⅸ-1 単回投与毒性 (LD₅₀、mg/kg)

動物種	投与経路	
	静脈内	皮下
マウス	—	1.2 ~ 2.0
ラット(Wistar系)	1.7	—

(2) 反復投与毒性試験(ラット)

(参考: コルヒチンの薬理試験⁷²⁾)

69 匹のラット(Wistar 系)にコルヒチンを 5 週間(5 回/週)腹腔内投与した。用量は第 1 週目 0.1 mg/kg/日とし、第 2 週目以後は週ごとに用量を 2 倍に増量、第 5 週には 1.6 mg/kg/日を投与した。その結果、第 1 週目及び第 2 週目はいかなる影響も認めなかったが、第 3 週(0.4 mg/kg/日)に体重減少及び腹水貯留(50%以上)がみられ、5%が死亡した。第 4 週目(0.8mg/kg/日)に下痢が顕著になり、更に4%が死亡した。第 5 週(1.6 mg/kg/日)に劇症の下痢及び後肢の麻痺が認められ、35%が死亡した。

(3) 生殖発生毒性試験(マウス)

参 考: 胚胎児及び新生児に対する影響⁴⁸⁾

方法: 57 匹の雌性マウスの交配後 3.5~7.5 日にコルヒチン 1.0mg/kg を単回腹腔内投与して、妊娠 18.5 日目に屠殺し、吸収胚及び胚胎児について観察した。また、交配後 6.5 日目のマウス 93 匹にコルヒチン 1~2.0mg/kg を単回腹腔内投与し、18.5 日目に屠殺し、吸収胚及び胚胎児について観察した。更に、交配後 6.5 日目のマウス 25 匹にコルヒチン 1.0 mg/kg を単回腹腔内投与して、出産児について奇形の有無と奇形の種類を観察した。

結果: 表IX-2のように、対照群の妊娠率が91.7%であったのに比べ、コルヒチン 1.0 mg 単回腹腔内投与時の妊娠率は 3.5 日目の 100%から 7.5 日目で 16.7%と投与時期が遅くなるにしたがって低下した。交配後 18.5 日目の胚胎児死亡率(吸収率)は 6.5 日目及び 7.5 日目投与群で特に高く、対照群の 8.2%に比較して 51.0%及び 81.8%であった。交配後 18.5 日目に生存していた胚胎児の奇形率は 3.5 日目投与群で 0%、4.5 日目投与群で 1.5%、5.5 日目投与群で 1.7%で、認められた奇形は口蓋裂のみであった。対照群の 90 匹の胚胎児に奇形が全く認められなかったのに対して、6.5 日目及び 7.5 日目投与群の生存児の奇形率は 33.3%及び 50.0%であり、髄膜ヘルニア及び顔面骨中心性閉鎖不全、無眼症等の頭部及び顔面の奇形、ときに腹壁裂や湾曲足等の奇形がみられた。

表IX-2 妊娠率、胚胎児死亡率、奇形率(マウス)⁴⁸⁾

薬剤投与日	交配数 (n)	妊娠率 (%)	胚胎児数		吸収胚数(%)
			正常	奇形発現数(%)	
対照	12	91.7	90	0(0)	8(8.2)
3.5 日目	7	100	63	0(0)	9(12.5)
4.5 日目	11	81.8	65	1(1.5)	19(22.4)
5.5 日目	13	53.8	58	1(1.7)	12(16.9)
6.5 日目	14	42.9	16	8(33.3)	25(51.0)
7.5 日目	12	16.7	2	2(50.0)	18(81.8)

(コルヒチン 1.0 mg/kg 腹腔内投与)

表IX-3のように、妊娠率は用量依存的に低下し、対照群の 85.4%に比べ、1.0 mg 投与群で 70.6%、1.5 mg 投与群で 20.7%、2.0 mg 投与群で 10.0%であった。また、奇形を有する妊娠率は対照群の 0%に比べ、1.0 mg 投与群で 50.0%、1.5 mg 投与群で 83.3%、2.0 mg 投与群で 100%と用量依存的に上昇した。

表IX-3 妊娠数及び妊娠率、奇形発生率に及ぼす用量の影響(マウス)

用量 (mg/kg)	交配数 (n)	妊娠率		奇形胚胎児を 有する妊娠率	
		数	%	数	%
対照	28	24	85.4	0	0
1.0	34	24	70.6	12	50.0
1.5	29	6	20.7	5	83.3
2.0	30	3	10.0	3	100

表IX-4のように、胚胎児の奇形率は1.0mg投与で12.8%、1.5mg投与で47.1%、2.0mg投与で33.3%であったが、対照群の奇形率は0%であった。死胚率は対照群の9.2%に比べ3～6倍であった。

表IX-4 妊娠数及び奇形発生数、吸収数に及ぼす用量の影響(マウス)

用量 (mg/kg)	妊娠数 (n)	胚胎児数		吸収胚数(%)
		正常	奇形発現数(%)	
対照	24	198	0(0%)	20(9.2%)
1.0	24	136	20(12.8%)	56(26.4%)
1.5	6	9	8(47.1%)	27(61.4%)
2.0	3	12	4(33.3%)	15(48.4%)

交配後6.5日目にコルヒチン1.0mg単回腹腔内投与した25匹のうち17匹が出産した。妊娠率は68%であった。出産児75匹中12匹(15.4%)は奇形であった。奇形は腹壁ヘルニア及び無眼球症、小眼球症等の中軸性の奇形であった。

結論:この実験で認められた奇形は髄膜ヘルニア及び顔面骨正中性閉鎖不全、無眼球症、小眼球症等の頭部及び顔面の奇形、腹壁裂等の中軸性奇形で、発生する奇形型に共通性が認められた。

コルヒチンはマウスの妊娠早期に投与すると、催奇形作用を有する。

(4) その他の特殊毒性

(参考)

痛風発作抑制作用の100倍量で細胞有糸核分裂抑制作用を有する⁷³⁾。

3. 動物での体内動態

(1) 吸収

該当資料なし

(2) 分布⁷⁴⁾

³H-標識コルヒチン(4μCi/mol)を4種類の動物に各々2.0mg/kg(ラット:7μCi/kg、ハムスター:7μCi/kg、ウサギ:10μCi/kg、イヌ:10μCi/kg)を大腿静脈内に投与した。動物を麻酔後、³H-標識コルヒチンを投与し20分後に動物を屠殺して臓器を摘出した。

各臓器の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

表Ⅸ-5 ³H-コルヒチン投与 20 分後の臓器内放射能濃度 ⁷⁴⁾

動物種 臓器	ラット(雄) (Thorp Sprague- Dawley 系)	ハムスター (Golden 系)	ウサギ(雄) (New Zealand White 種)	イヌ (雑種)
脳*	0.091 ± 0.011	0.079 ± 0.004	0.661 ± 0.136	—
筋肉*	1.15 ± 0.06	0.732 ± 0.050	0.736 ± 0.091	1.11 ± 0.14
胃*	—	1.11 ± 0.08	2.94 ± 0.43	3.02 ± 0.40
腸*	—	2.16 ± 0.31	3.92 ± 0.54	5.84 ± 1.05
心臓*	1.50 ± 0.08	0.863 ± 0.086	2.61 ± 0.42	3.18 ± 0.63
肺*	2.02 ± 0.12	1.10 ± 0.15	3.17 ± 0.44	3.84 ± 0.70
脾臓*	2.70 ± 0.22	1.56 ± 0.24	4.56 ± 0.48	4.11 ± 0.42
腎臓*	8.81 ± 0.74	6.45 ± 0.89	18.0 ± 1.8	6.84 ± 0.37
肝臓*	9.63 ± 0.89	3.44 ± 0.15	8.38 ± 1.36	9.51 ± 0.94
血漿**	0.783 ± 0.041	1.18 ± 0.09	3.89 ± 0.59	1.90 ± 0.27
全血**	0.836 ± 0.045	0.670 ± 0.086	2.97 ± 0.53	1.92 ± 0.31
胆汁**	542 ± 55	198 ± 23.1	69.8 ± 4.5	1523 ± 273

*:µg/g、**:µg/mL、各数値は 3 ~ 5 匹(頭)の mean ± S.E.

(3) 代謝

該当資料なし

(4) 排泄 ⁷⁴⁾

胆汁中及び尿中に排泄される。

実験条件:動物を麻酔後、³H-標識コルヒチン 2.0 mg/kg を 4 種類の動物の大腿静脈内に投与し、麻酔から覚醒後、代謝ケージに移し 24 時間尿を収集した。また、動物を麻酔後、胆汁を採取するためのポリエチレンチューブを胆管内に挿入し、ラットには ¹⁴C-標識コルヒチンを 0.2 ~ 2.0mg/kg、ハムスター及びウサギ、イヌには ¹⁴C-標識コルヒチンを 2.0mg/kg 投与した。

尿及び胆汁中の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

表Ⅸ-6 動物別の尿中及び胆汁中放射能排泄率

動物種、系	尿中放射能排泄率	胆汁中放射能排泄率
ラット(雄)、 Thorp Sprague- Dawley 系	11%(24 時間) (n = 6)	52%(2 時間) (n = 6) 50%(2 時間) (n = 5)*
ウサギ(雄)、 New Zealand White 種	—	16%(2 時間) (n = 6)
イヌ、雑種	—	20%(2 時間) (n = 3)
ハムスター、Golden 系	—	32%(2 時間) (n = 5)

*:0.2 mg/kg 投与

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:外箱等に表示(使用期間5年)

(6頁「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

遮光・室温保存(光によって変化する。)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」:PTP 100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装:ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
箱:紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日	2007年9月14日
承認番号	21900AMX01535000

11. 薬価基準収載年月日

2010年4月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能効果追加年月日:2016年9月28日

家族性地中海熱

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**14. 再審査期間**

再評価結果通知年月日:1975年6月26日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」	119736501	3941001F1077	621973601

17. 保険給付上の注意

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, 2006, C-1455-1460, 廣川書店, 東京
- 2) Wyatt, D. K. et al.:Anal. Profiles Drug Subs., 1981, **48**, 443
- 3) Hansch, C. et al.:Exploring QSAR, 1995, p. 177
- 4) 日本公定書協会編:医療用医薬品 品質情報集 No. 11, 2002, p. 133, 薬事日報社, 東京
- 5) 広瀬和彦ほか:治療, 1977, **59** (2), 658
- 6) 水島 裕:最新医学, 1980, **35** (7), 1397
- 7) Star, V. L. et al.:Drugs, 1993, **45** (2), 212
- 8) 吉村 隆ほか:モダンセラピー, 1965, **18** (2), 1
- 9) 藤田 浩:Pharm. Med., 1986, **4** (1), 208
- 10) Wilson, L.:Biochemistry, 1970, **9** (25), 4999
- 11) 近藤啓文ほか:高尿酸血症と痛風, 1995, **3** (2), 49
- 12) 有富 寛:内科 MOOK, 1983, **21**, 174
- 13) Ahern, M. J. et al.:Aust. N. Z. J. Med., 1987, **17**, 301
- 14) Ferron, G. M. et al.:J. Clin. Pharmacol., 1996, **36**, 874
- 15) Rochdi, M. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 1994, **46**, 351
- 16) Ben-Chetrit, E. et al.:J. Rheumatol., 1994, **21** (4), 710
- 17) Rudi, J. et al.:Scand. J. Gastroenterol., 1994, **29** (4), 346
- 18) Amoura, Z. et al.:J. Rheumatol. 1994, **21**, 383
- 19) Ben-Chetrit, E., et al.:Arthritis Rheum., 39(7):1213, 1996.
- 20) Tateishi, T. et al.:Biochem. Pharmacol., 1997, **53**, 111
- 21) Sabouraud, A. et al.:Ther. Drug Monit., 1994, **16** (2), 179
- 22) 古泉秀夫:月刊薬事, 1981, **23** (4), 715 (1981)
- 23) Wallace, S. L. et al.:Am. J. Med., 1970, **48**, 443
- 24) Montseny, J. J. et al.:Nephrol. Dial. Transplant., 1996, **11**, 2055
- 25) USP DI; Vol. I, Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed., 2007, pp. 868-874, Thomson Micromedex., Greenwood Village
- 26) Levy, M. et al.:Pharmacotherapy, 1991, **11** (3), 196
- 27) Putterman, C. et al.:Sem. Arthritis Rheum., 1991, **21** (3), 143
- 28) Heaney, D. et al.:Am. J. Med. Sci., 1976, **271** (2), 233
- 29) Wallace, S. L. et al.:J. Rheumatol., 1991, **18** (2), 264
- 30) Kuncel, R. W. et al.:N. Engl. J. Med., 1987, **316** (25), 1562
- 31) Yoon, K. H.:J. Rheumatol., 2001, **28** (5), 1199
- 32) Ducloux, D. et al.:Nephrol. Dial. Transplant., 1997, **12**, 1541
- 33) 戸塚大輔ほか:臨床透析, 1995, **11** (5), 174
- 34) Roberts II, L. J. et al.:グッドマン・ギルマン薬理書 第10版上巻(高折修二ほか監訳), 2003, pp. 919-922, 廣川書店, 東京

- 35) Terkeltaub, R. A., et al.: *Arthritis Rheum.*, 2010, **62** (4), 1060
- 36) Vedia, C. et al.: *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993, **11**, 458
- 37) Kubler, P. A.: *Med. J. Aust.*, 2000, **172**, 498
- 38) Tomiyama, N. et al.: *Intern. Med.*, 2002, **41** (3), 221
- 39) Schiff, D. et al.: *Arthritis Rheum.*, 1992, **35** (12), 1535
- 40) Lee, B. I. et al.: *J. Korean Med. Sci.*, 1997, **12**, 160
- 41) Sinsawaiwong, S. et al.: *J. Med. Assoc. Thai.*, 1997, **80** (10), 667
- 42) Caraco, Y. et al.: *J. Rheumatol.*, 1992, **19** (3), 494
- 43) Dogukan, A. et al.: *Clin. Nephrol.*, 2001, **55** (2), 181
- 44) Menta, R. et al.: *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1987, **2**, 380
- 45) Naalt, J. et al.: *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, **51**, 1267
- 46) Rana, S. S. et al.: *Clin. Neurosurg.*, 1997, **99** (4), 266
- 47) Ducloux, D. et al.: *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, **12**, 2389
- 48) Ingalls, T. H. et al.: *Arch. Environ. Health*, 1968, **16**, 326
- 49) Ben-Chetrit, E., et al.: *Arthritis Care Res.*, 2010, **62** (2) :143
- 50) Diav-Citrin, O., et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010, **203**:144.e1
- 51) Rabinovitch, O., et al.: *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, **28**:245
- 52) Berkenstadt, M., et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, **193**:1513
- 53) Berkowitz, B. L. et al.: 妊婦のための薬剤ハンドブック第2版, (柳沼 恣訳), 1991, p. 90
- 54) Hood, M. R. L.: *J. Emerg. Med.*, 1994, **12** (2), 171
- 55) 佐藤重仁ほか: 救急医学, 1985, **9** (7), 901
- 56) Gaultier, M. et al.: *Rev. Prat.*, 1978, **28**, 4545
- 57) Lambert, H. et al.: *Ann. Méd. Nancy Est.*, 1981, **20**, 891
- 58) Rochdi, M. et al.: *Hum. Exp. Toxicol.*, 1992, **11**, 510
- 59) 吉田 篤ほか: 眼科, 1985, **27** (11), 1359
- 60) Correa, L. M. et al.: *Toxicological Sciences*, 2002, **69**, 175
- 61) Naidus, R. M. et al.: *Arch. Intern. Med.*, 1977, **137**, 394
- 62) Stemmermann, G. N. et al.: *Hum. Pathol.*, 1971, **2** (2), 321
- 63) Doell, R. G. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1965, **54**, 1268
- 64) Stahl, N. et al.: *Am. J. Med. Sci.*, 1979, **278** (1), 77
- 65) 黒川正則: 蛋白質・核酸・酵素, 1983, **28** (5), 450
- 66) 竹中敏文: 蛋白質・核酸・酵素, 1984, **29** (12), 1223
- 67) 織田敏次ほか: 内科セミナー「痛風」, 1979, p. 143, 永井書店, 大阪
- 68) Rojkind, M. et al.: *Lancet*, 1973, **1**, 38
- 69) Rojkind, M. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, **378**, 415
- 70) Dehm, P. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **264**, 375
- 71) 小澤 光: 毒劇薬便覧, 1964, p. 87, 南山堂
- 72) Ferguson, F. C. Jr.: *J. Pharm. Exper. Ther.*, 1952, **106**, 261
- 73) Hartung, E. F.: *Arthritis Rheum.*, 1961, **4**, 18 (1961)
- 74) Hunter, A. L. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1975, **192** (3), 605

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

表 I -1 主な外国での発売状況

販売名	会社名	国名
COLCRY5	AR SCIENTIFIC URL PHARMA INC	アメリカ合衆国
COLCHICINE	APOTHECA INC APOTHECA	アメリカ合衆国
	PHYSICIAN PARTNER	
	PHARMA PAC	
	Vision Pharm	
	Medvantx	
	Alphagen Labs	
	Excellium Pharm	
COLCHICINE	Houde AVENTIS	ギリシャ
COLCHICINE-SDZ	SANDOZ NOVARTIS	オランダ
COLCHICINE-ACT	Actavis	
COLCHICINUM-FON	Fagron	
COLCHICINE OPOC	Opocalcium	フランス

2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備考

1. その他の関連資料

MEMO

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1