

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 2018(2019年更新版)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

コルヒチン錠0.5mg「タカタ」

COLCHICINE Tablets “TAKATA”

剤形	錠剤(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 日局 コルヒチン 0.5mg	
一般名	和名: コルヒチン(JAN) 洋名: Colchicine(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2007年9月14日
	薬価基準収載年月日	2010年4月1日
	販売開始年月日	1964年11月
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 TEL: 0120-989-813 FAX: 048-838-2121 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp	

本IFは2026年6月改訂(第4版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の電子添文等の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

また、専用アプリ「添文ナビ®」(®:登録商標)で以下のGS1バーコードを読み取ることで同様の情報を閲覧できます。



(01)14987120394406

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	100
3. 用法及び用量	100
4. 用法及び用量に関連する注意	111
5. 臨床成績	111
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	133
2. 薬理作用	133
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	155
2. 薬物速度論的パラメータ	166
3. 母集団(ポピュレーション)解析	177
4. 吸収	177
5. 分布	177
6. 代謝	188
7. 排泄	199
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	21
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	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 相互作用	26
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	331
11. 適用上の注意	33
12. その他の注意	33
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	34
2. 毒性試験	34
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日	37
9. 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	37
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	37
11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
X I. 文献	
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	441
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

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。

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、2016 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、2016 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、2016 年 3 月 24 日に公知申請を行い、2016 年 9 月 28 日に家族性地中海熱の適応が追加された。

2. 製品の治療学的特性

効能・効果として以下の適応がある。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

- 痛風発作の緩解及び予防
- 家族性地中海熱

重大な副作用として再生不良性貧血、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、コルヒチンによる中毒症状が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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 Tablets 0.5mg “TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

コルヒチン(JAN)

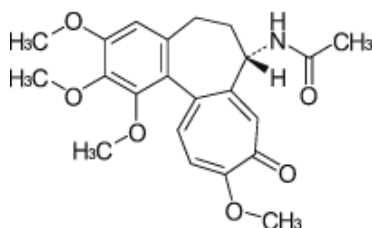
(2) 洋名(命名法)

Colchicine(JAN)

(3) ステム(stem)

該当しない

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)又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

帯黄白色の粉末である。光によって着色する。¹⁾

(2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又は無水酢酸に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(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°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=12.35(20°C) (由来基は不明)²⁾

(6) 分配係数

19.95[pH7.0、1-オクタノール/緩衝液]³⁾

(7) その他の主な示性値

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、0.1g、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

光によって着色する。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

日局「コルヒチン」の確認試験による。

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

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

性状	外形		
	表面 直径	裏面 重さ	側面 厚さ
青色の円形の素錠である。	 約 7.0mm	 約 0.11g	 約 2.1mm

(3) 識別コード

識別コード	TTS-592
記載場所	錠剤

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	添加剤
1 錠中 日局 コルヒチン 0.5mg	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

コルヒチン錠 0.5mg「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 ロットの实测値)

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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
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 カ月	2 カ月	3 カ月
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 カ月
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°C、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 カ月
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℃±2℃，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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

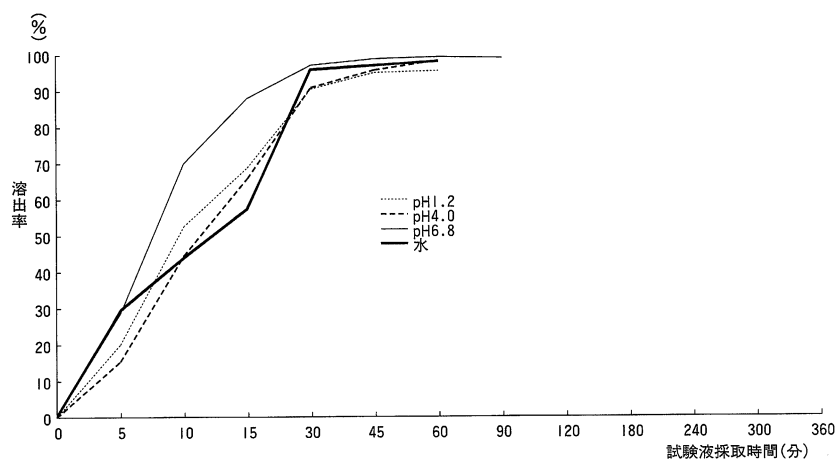
9. 溶出性⁵⁾

局外規「コルヒチン錠」の溶出試験による⁶⁾。

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



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP 包装:100 錠[10 錠(PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	PTP: ポリ塩化ビニルフィルム(褐色)、アルミニウム箔 個装箱: 紙
--------	--

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

- | |
|---------------|
| 4. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈痛風発作の緩解〉
通常、成人にはコルヒチンとして1回0.5～1.0mgを1日1回又は2回経口投与する。
ただし、1日の総投与量は1.5mgを超えないこと。
〈痛風発作の予防〉
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^{7,8,9)}。

表1 発作発現から本剤服用までの時間と有効率の関係⁹⁾

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^{7,8)}。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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、以下の点に留意すること。1 日量 1.5mg を超える高用量投与により、重篤な中毒症状(胃腸障害、血液障害、腎障害、肝障害等)を発現し、死亡に至った症例が報告されている。[1.、8.1、8.2、10.、11.1.4、15.1.1 参照]

- ・ 承認された用量を超えて投与しないこと。
- ・ 痛風発作の緩解への使用において、1 回量、1 日量及び投与期間は国内の最新のガイドラインを参考にすること¹⁰⁾。また、疼痛が改善したら速やかに本剤の投与を中止すること。

7.2 大量使用又は誤用により、服用後数時間以内に急性中毒症状があらわれることがある。[13.1 参照]

〈痛風発作の緩解〉

7.3 痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である。

〈痛風発作の予防〉

7.4 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。

7.5 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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 0.5mg)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。)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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^{11,12)}、グリセオフルビン¹¹⁾

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

コルヒチンは微小管タンパク質(チューブリン)に結合することにより顆粒球(主として好中球)及びその他の運動性細胞の繊維性微小管の収縮(脱重合)と消滅を起し、炎症域への顆粒球の遊走阻害と顆粒球の代謝活性、食活性の減少を起す。その結果、尿酸結晶の貪食により惹起される乳酸や炎症前期の酵素の遊離を抑制し、炎症反応が抑制される。

コルヒチンは肥満細胞からのヒスタミン含有顆粒遊離を抑制する。

コルヒチンは細胞の有糸核分裂抑制作用を有するが、この作用は痛風発作の抑制作用と無関係であり、またこの作用に基づく抗悪性腫瘍効果は少ないとされる¹⁾。

- 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¹³⁾。
- 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¹⁴⁾。

(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/100mL で抑制された¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

- 1) 作用発現時間 (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

16.8 その他

16.8.1 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人¹⁶⁾ (外国人データ)

表 16-1 薬物動態パラメータ (健康成人、単回経口投与)

投与量(mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)
1	6	5.64±1.37	1.01±0.56	47.9±12.2

(測定法：RIA) (mean±S.D.)

16.1.2 高齢者

6例の健康成人男性と4例の高齢女性に1mg単回経口投与時の血清中濃度(mean±S.D.)はそれぞれ5.5±1.4ng/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¹⁷⁾(外国人データ)。^[9.8 参照]

16.1.3 腎障害患者

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.)はそれぞれ4.4±1.0hr、18.8±1.2hrであった¹⁸⁾(外国人データ)。^[9.2.2、9.2.3、16.5.2 参照]

16.1.4 肝障害患者

8例の肝障害を有する患者に1mg単回経口投与時のCmax(mean±S.D.)は3.60±1.04ng/mL、Tmax(mean±S.D.)は2.16±0.34hrであった¹⁹⁾(外国人データ)。^[9.3.2 参照]

単回経口投与¹⁶⁾(参考：海外データ)

健康成人6例にコルヒチン1mg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例での血漿中濃度推移を示す。

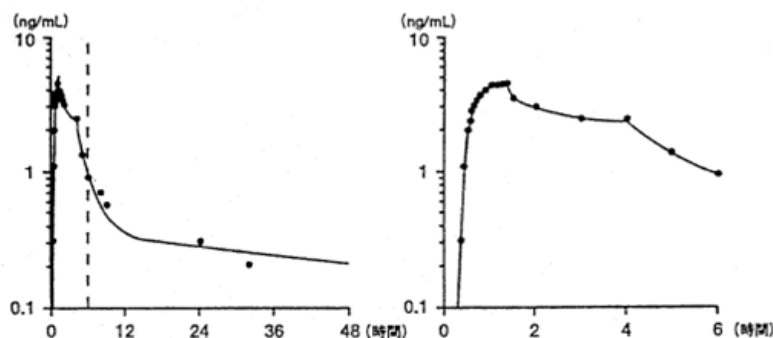


図1 血漿中濃度(コルヒチン1mg単回経口投与)

連続投与時の推定血漿中濃度²⁰⁾ (参考：海外データ)

6例の健康成人にコルヒチン1mg/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。

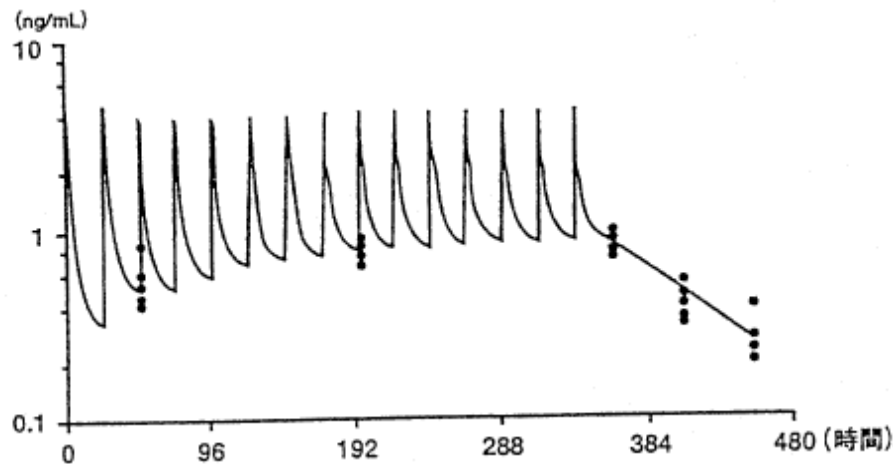


図2 推定血漿中濃度 (14日間連続投与、コルヒチン1mg)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

16.5 排泄

16.5.2 総クリアランス

(1mg 単回経口投与 外国人データ)

腎機能正常患者：0.726L/hr/kg¹⁸⁾

腎機能障害患者：0.168L/hr/kg¹⁸⁾ [9.2.2、9.2.3、16.1.3 参照]

(5) 分布容積

16.3 分布

分布容積 (Vd/F) 4.87L/kg¹⁸⁾ : 1mg 単回経口投与 (外国人データ)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

生物学的利用率 (mean ± S. D.) : 37 ± 12%¹⁶⁾

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。²⁰⁾ (参考：海外データ)

5. 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

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

家族性地中海熱のためコルヒチン 1mg/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。²¹⁾ (参考：海外データ)

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

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 μg/kg(成人の約 10%)と推定される。²²⁾ (参考：海外データ)

(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

動物での体内動態

³H-標識コルヒチン (4 μ Ci/mol) を 4 種類の動物に各々 2.0mg/kg (ラット: 7 μ Ci/kg、ハムスター: 7 μ Ci/kg、ウサギ: 10 μ Ci/kg、イヌ: 10 μ Ci/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²³⁾。

表 2 ³H-コルヒチン投与 20 分後の臓器内放射能濃度²³⁾

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 \pm 0.011	0.079 \pm 0.004	0.661 \pm 0.136	—
筋肉*	1.15 \pm 0.06	0.732 \pm 0.050	0.736 \pm 0.091	1.11 \pm 0.14
胃*	—	1.11 \pm 0.08	2.94 \pm 0.43	3.02 \pm 0.40
腸*	—	2.16 \pm 0.31	3.92 \pm 0.54	5.84 \pm 1.05
心臓*	1.50 \pm 0.08	0.863 \pm 0.086	2.61 \pm 0.42	3.18 \pm 0.63
肺*	2.02 \pm 0.12	1.10 \pm 0.15	3.17 \pm 0.44	3.84 \pm 0.70
脾臓*	2.70 \pm 0.22	1.56 \pm 0.24	4.56 \pm 0.48	4.11 \pm 0.42
腎臓*	8.81 \pm 0.74	6.45 \pm 0.89	18.0 \pm 1.8	6.84 \pm 0.37
肝臓*	9.63 \pm 0.89	3.44 \pm 0.15	8.38 \pm 1.36	9.51 \pm 0.94
血漿**	0.783 \pm 0.041	1.18 \pm 0.09	3.89 \pm 0.59	1.90 \pm 0.27
全血**	0.836 \pm 0.045	0.670 \pm 0.086	2.97 \pm 0.53	1.92 \pm 0.31
胆汁**	542 \pm 55	198 \pm 23.1	69.8 \pm 4.5	1523 \pm 273

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

(6) 血漿蛋白結合率

32% (血清アルブミンとの結合性は低い。) ²⁰⁾ (参考: 海外データ)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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²⁴⁾、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²⁵⁾されている。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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²⁴⁾。

(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活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

16.5.1 部位：胆汁中及び尿中

排泄速度

尿中 48 時間後の排泄率²⁶⁾

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 3 患者背景因子別尿中排泄率²⁷⁾ (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²⁸⁾。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。

動物での体内動態²³⁾

実験条件：動物を麻酔後、³H-標識コルヒチン 2.0mg/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 4 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）（ <i>n</i> = 6）	52%（2 時間）（ <i>n</i> = 6） 50%（2 時間）（ <i>n</i> = 5）*
ウサギ（雄）、 New Zealand White 種	—	16%（2 時間）（ <i>n</i> = 6）
イヌ、雑種	—	20%（2 時間）（ <i>n</i> = 3）
ハムスター、Golden 系	—	32%（2 時間）（ <i>n</i> = 5）

* : 0.2 mg/kg 投与

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁹⁾

除去されない

(2) 血液透析^{29, 30, 31, 32)}

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。

[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

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 妊婦への投与

胎盤通過性：胎盤を通過し、新生児の臍帯血からも検出された²¹⁾（外国人データ）。

16.6.2 授乳婦への投与時のデータ

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 $1.29 \mu\text{g}/\text{kg}$ (成人の約 10%) と推定される²²⁾。[9.6 参照]

16.6.3 腎不全患者への投与時のデータ

血液透析：透析されない³²⁾ (外国人データ)。

11. その他

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

1. 警告

本剤の1日量1.5mgを超える高用量を投与した患者及び重度腎機能障害患者において、重篤な中毒症状(胃腸障害、血液障害、腎障害、肝障害等)を発現し、死亡に至った症例が報告されている。本剤の承認された用量を超えて投与しないこと。また、重度腎機能障害患者への投与は、臨床上やむを得ない場合を除き避けること。悪心・嘔吐、腹部痛、下痢、咽頭部・胃・皮膚の灼熱感、血尿、乏尿、筋脱力等の中毒症状があらわれた場合には速やかに医療機関を受診するよう患者に指導すること。[7.1、8.1、8.2、9.2.2、10.、11.1.4、15.1.1 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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 [9.2.1、9.3.1、10.、10.1 参照]

〈痛風発作の緩解及び予防〉

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.2 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[1.、7.1、11.1.1-11.1.4 参照]

8.2 本剤の1日量1.5mgを超える高用量を投与した患者及び腎機能障害患者において、重篤な中毒症状を発現する可能性があるため、悪心・嘔吐、腹部痛、下痢、咽頭部・胃・皮膚の灼熱感、血尿、乏尿、筋脱力等の症状があらわれた場合には速やかに医療機関を

受診するよう患者に指導すること。[1.、7.1、9.2.2、9.2.3、11.1.4 参照]

(解説)

8.1 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ヵ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^{33,34,35,36,37)}や末梢神経障害、ミオパチー^{28,38,39,40)}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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

(解説)

衰弱の著しい、特に腎疾患、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⁴¹⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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腎機能障害患者

投与しないこと。[2.2、10.、10.1 参照]

9.2.2 9.2.1 に述べた併用薬を服用していない重度腎機能障害患者

臨床上やむを得ない場合を除き投与は避けること。投与する場合には、ごく少量から開始し、必要最小限の投与期間に留めるなど注意すること。重度腎機能障害患者において、重篤な中毒症状を発現し、死亡に至った症例が報告されている。[1.、8.2、9.2.3、16.1.3、16.5.2 参照]

9.2.3 9.2.1 に述べた併用薬を服用していない腎機能障害患者(重度腎機能障害患者を除く)

投与する場合には、ごく少量から開始し、必要最小限の投与期間に留めるなど注意すること。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。[8.2、9.2.2、16.1.3、16.5.2 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¹⁸⁾。

(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^{28,42,43)}。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⁴³⁾。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 1 mg/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²⁸⁾されている。

- 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^{33,34)}が、これらの症例では 1.5 mg/日³³⁾、0.5 mg/日³⁴⁾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 5 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	—————	34)
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)	44)

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²⁸⁾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 6 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⁴²⁾（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 1.2 mg ^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 1.2 mg ^注 以上を投与しないこと。（ただし、1.2 mg ^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⁴⁴⁾。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII. 9. 透析等による除去率」、の項参照

(3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 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肝機能障害患者 投与しないこと。[2.2、10.、10.1 参照]</p> <p>9.3.2 9.3.1 に述べた併用薬を服用していない肝機能障害患者 投与する場合には、ごく少量から開始すること。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。[16.1.4 参照]</p>

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

<p>9.5 妊婦</p> <p>〈痛風発作の緩解及び予防〉 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。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⁴⁵⁾。[2.3 参照]</p> <p>〈家族性地中海熱〉 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。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^{46, 47, 48, 49)}。</p>
--

(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⁵⁰⁾。

乳汁中へ高濃度に移行する。

「Ⅶ.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照

(6) 授乳婦

<p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[16.6.2 参照]</p>

(7) 小児等

<p>9.7 小児等</p> <p>〈痛風発作の緩解及び予防〉</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>〈家族性地中海熱〉</p> <p>9.7.2 家族性地中海熱では、2歳未満の小児に投与した事例は報告されていない。</p>

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。[16.1.2 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⁵¹⁾。

(参考：海外データ)

クレアチ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⁴²⁾がある。

「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

7. 相互作用

10. 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。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではなく、下表における併用薬剤は包括的なものではない。そのため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、併用薬剤の電子添文(代謝経路、相互作用経路等)を確認すること。また、併用薬剤の影響により、本剤の血中濃度が上昇すると重篤な中毒症状が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、併用に際しては本剤の用量に留意して慎重に投与すること。[1.、2.2、7.1、9.2.1、9.3.1、11.1.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝代謝酵素 CYP3A4 を強く阻害する薬剤(肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合) [2.2、9.2.1、9.3.1 参照] アタザナビル(レイアタツ) クラリスロマイシン含有製剤(クラリス、クラリシッド、ボノサップ、ラベキュア) イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビルを含有する製剤(ノービア、カレト	本剤の作用が増強することがあるので、併用しないこと。	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>ラ、パキロビッド) ダルナビルを含有する製剤(プリジスタ、プレジコビックス) コビシスタットを含有する製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス) エンシトレルビル(ゾコーバ) ロナファルニブ(ゾキンヴィ) セリチニブ(ジカディア)等</p>		
<p>P 糖蛋白を阻害する薬剤(肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合) [2.2、9.2.1、9.3.1 参照] シクロスポリン(サンディミュン、ネオーラル等)等</p>	<p>本剤の作用が増強することがあるので、併用しないこと。</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>

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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(肝臓又は腎臓に障害のある患者を除く) 強く阻害する薬剤 アタザナビル、 クラリスロマイシン含有製剤、 イトラコナゾール、 リトナビルを含有する製剤、 ダルナビルを含有する製剤、 コビシスタットを含有する製剤、 エンシトレルビル、 ロナファルニブ、 セリチニブ等 中等度阻害する薬剤 アプレピタント、 ジルチアゼム、</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。</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>エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、ベラパミル等 グレープフルーツジュース</p>		
<p>P 糖蛋白を阻害する薬剤（肝臓又は腎臓に障害のある患者を除く） シクロスポリン等</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。</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⁵²⁾、クラリスロマイシン⁵³⁾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⁵⁴⁾。
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^{28, 39, 55, 56)}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⁵⁷⁾がある。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

次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など適切な処置を行うこと。

11.1.1 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)

[8.1 参照]

11.1.2 横紋筋融解症、ミオパチー(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 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障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、筋肉痛、筋力低下、CK 上昇等を伴うミオパチーがあらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 末梢神経障害(頻度不明)

[8.1 参照]

11.1.4 コルヒチンによる中毒症状(頻度不明)

本剤の1日量1.5mgを超える高用量を投与した患者及び腎機能障害患者等において、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な中毒症状を発現する可能性がある。胃腸障害、血液障害、腎障害、肝障害等の中毒症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

処置：脱水に対する補液、電解質補正、血球減少、感染症、凝固異常に対する対症療法、血圧、呼吸管理を行う。なお、本剤は強制利尿や血液透析では除去されない。[1.、7.1、8.1、8.2、10.、13.2、15.1.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	全身のそう痒、発疹、発熱
消化器	下痢、悪心・嘔吐、腹痛、腹部疝痛
腎臓	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 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇)、Al-P 上昇
その他	脱力感、脱毛

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 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¹⁴⁾。

2) 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。

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⁵⁸⁾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⁵⁸⁾ことになり、小腸絨毛の損傷が顕著となる⁵⁹⁾。ラクターゼ等の二糖類消化酵素活性⁵⁹⁾やアルカリホスファターゼ活性⁵⁸⁾は腸管の微絨毛刷子縁に局在することが報告⁶⁰⁾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⁸⁾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³⁰⁾。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³⁰⁾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⁶¹⁾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⁴³⁾。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1mg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²⁸⁾。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⁴³⁾。

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⁴³⁾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⁴³⁾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^{62,63)}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³³⁾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^{28, 43)}。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。[7.2 参照]

悪心・嘔吐、腹部痛、激烈な下痢、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

13.2 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。[11.1.4 参照]

（解説）

(1) コルヒチン中毒における症状と対症療法^{64, 65)}（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	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。
	脱水症状	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 0.8mg/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⁴⁹⁾がある。この事実は別の研究者の報告⁶⁶⁾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 7 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)⁶⁷⁾

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 ; 承認外の用法及び用量 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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⁶⁸⁾。[1.、7.1、11.1.4 参照]

15.1.2 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⁶⁹⁾。

(解説)

15.1.2

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⁶⁹⁾がある。

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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⁹⁾。

(解説)

海外文献⁷⁰⁾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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

- ・ 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^{11, 12, 71)}。
- ・ 本剤は *in vivo* で肝臓の線維化を抑制する^{72, 73)}。
- ・ 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⁷⁴⁾。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表 8 単回投与毒性 (LD₅₀、mg/kg)^{75, 76)}

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

(参考：コルヒチンの薬理試験⁷⁶⁾)

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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

参考：胚胎児及び新生児に対する影響⁴⁵⁾

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9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1.0mg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9 妊娠率、胚胎児死亡率、奇形率(マウス)⁴⁵⁾

薬剤投与日	交配数 (<i>n</i>)	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 10 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 10 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 11 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 11 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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⁷⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: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)

有効成分:毒薬

2. 有効期間

5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

6. 同一成分・同効薬

該当資料なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
-	2007年9月14日	21900AMX01535	2010年4月1日	1964年11月

9. 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

2016年9月28日:家族性地中海熱

2026年6月2日:痛風発作の緩解の用法及び用量の変更

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日:1975年6月26日

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
コルヒチン 錠 0.5mg 「タカタ」	3941001F1077	3941001F1077	119736501	621973601

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十八改正 日本薬局方解説書 2021：C-2013-2019
- 2) Wyatt, D. K. et al. : Anal. Profiles Drug Subs., 1981, 48, 443
- 3) Hansch, C. et al. : Exploring QSAR, 1995, p. 177
- 4) 社内資料：安定性試験（コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」）
- 5) 社内資料：溶出性試験（コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」）
- 6) 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
- 7) 広瀬和彦ほか：治療, 1977, 59 (2), 658
- 8) 水島 裕：最新医学, 1980, 35 (7), 1397
- 9) Star, V. L. et al. : Drugs, 1993, 45 (2), 212
- 10) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版（2022年追補版）
https://minds.jcqh.or.jp/common/summary/pdf/c00476_supplementary.pdf
- 11) 藤田 浩：Pharm. Med., 1986, 4 (1), 208
- 12) Wilson, L. : Biochemistry, 1970, 9 (25), 4999
- 13) 近藤啓文ほか：高尿酸血症と痛風, 1995, 3 (2), 49
- 14) 吉村 隆ほか：モダンセラピー, 1965, 18 (2), 1
- 15) 有富 寛：内科MOOK, 1983, 21, 174
- 16) Ferron, G. M, et al. : J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 36 : 874-883
- 17) Rochdi, M, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994 ; 46 : 351-354
- 18) Ben-Chetrit, E, et al. : J. Rheumatol. 1994 ; 21 (4) : 710-713
- 19) Rudi, J, et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1994 ; 29 : 346-351
- 20) Ferron, G. M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1996, 36, 874
- 21) Amoura, Z. et al. : J. Rheumatol. 1994, 21, 383
- 22) Ben-Chetrit, E, et al. : Arthritis Rheum. 1996 ; 39 (7) : 1213-1217
- 23) Hunter, A. L. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, 192 (3), 605
- 24) Tateishi, T. et al. : Biochem. Pharmacol., 1997, 53, 111
- 25) Sabouraud, A. et al. : Ther. Drug Monit., 1994, 16 (2), 179
- 26) 古泉秀夫：月刊薬事, 1981, 23 (4), 715 (1981)
- 27) Wallace, S. L. et al. : Am. J. Med., 1970, 48, 443
- 28) Montseny, J. J. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1996, 11, 2055
- 29) USP DI ; Vol. I, Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed., 2007, pp. 868-874, Thomson Micromedex., Greenwood Village
- 30) Levy, M. et al. : Pharmacotherapy, 1991, 11 (3), 196
- 31) Putterman, C. et al. : Sem. Arthritis Rheum., 1991, 21 (3), 143
- 32) Heaney, D, et al. : Am. J. Med. Sci. 1976 ; 271 (2) : 233-238

- 33) Yoon, K. H. : J. Rheumatol., 2001, 28 (5), 1199
- 34) Ducloux, D. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1997, 12, 1541
- 35) Vedia, C. et al. : Clin. Exp. Rheumatol., 1993, 11, 458
- 36) Kubler, P. A. : Med. J. Aust., 2000, 172, 498
- 37) Tomiyama, N. et al. : Intern. Med., 2002, 41 (3), 221
- 38) Schiff, D. et al. : Arthritis Rheum., 1992, 35 (12), 1535
- 39) Lee, B. I. et al. : J. Korean Med. Sci., 1997, 12, 160
- 40) Sinsawaiwong, S. et al. : J. Med. Assoc. Thai., 1997, 80 (10), 667
- 41) 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
- 42) Wallace, S. L. et al. : J. Rheumatol., 1991, 18 (2), 264
- 43) Kuncl, R. W. et al. : N. Engl. J. Med., 1987, 316 (25), 1562
- 44) 戸塚大輔ほか : 臨床透析, 1995, 11 (5), 174
- 45) Ingalls, T. H. et al. : Arch. Environ. Health. 1968 ; 16 : 326-332
- 46) Ben-Chetrit, E. et al. : Arthritis Care Res. 2010 ; 62 (2) : 143-148
- 47) Diav-Citrin, O. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2010 ; 203 : 144. e1-e6
- 48) Rabinovitch, O. et al. : Am. J. Reprod. Immunol. 1992 ; 28 : 245-246
- 49) Berkenstadt, M. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2005 ; 193 : 1513-1516
- 50) 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
- 51) Rochdi, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1994, 46, 351
- 52) Caraco, Y. et al. : J. Rheumatol., 1992, 19 (3), 494
- 53) Dogukan, A. et al. : Clin. Nephrol., 2001, 55 (2), 181
- 54) Menta, R. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1987, 2, 380
- 55) Naalt, J. et al. : Ann. Rheum. Dis., 1992, 51, 1267
- 56) Rana, S. S. et al. : Clin. Neurosurg., 1997, 99 (4), 266
- 57) Ducloux, D. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1997, 12, 2389
- 58) Naidus, R. M. et al. : Arch. Intern. Med., 1977, 137, 394
- 59) Stemmermann, G. N. et al. : Hum. Pathol., 1971, 2 (2), 321
- 60) Doell, R. G. et al. : Proc. Nat. Acad. Sci., 1965, 54, 1268
- 61) Stahl, N. et al. : Am. J. Med. Sci., 1979, 278 (1), 77
- 62) 黒川正則 : 蛋白質・核酸・酵素, 1983, 28 (5), 450
- 63) 竹中敏文 : 蛋白質・核酸・酵素, 1984, 29 (12), 1223
- 64) Hood, M. R. L. : J. Emerg. Med., 1994, 12 (2), 171
- 65) 佐藤重仁ほか : 救急医学, 1985, 9 (7), 901
- 66) Lambert, H. et al. : Ann. Méd. Nancy Est., 1981, 20, 891
- 67) Rochdi, M. et al. : Hum. Exp. Toxicol., 1992, 11, 510
- 68) Terkeltaub, R. A. et al. : Arthritis Rheum. 2010 ; 62 (4) : 1060-1068

- 69) 吉田篤他：眼科 1985 ; 27 (11) : 1359-1361
- 70) Correa., L. M, et al. : Toxicological. Scienses. 2002 ; 69 : 175-182
- 71) 織田敏次ほか：内科セミナー「痛風」, 1979, p. 143, 永井書店, 大阪
- 72) Rojkind, M. et al. : Lancet, 1973, 1, 38
- 73) Rojkind, M. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1975, 378, 415
- 74) Dehm, P. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1972, 264, 375
- 75) 小澤 光：毒劇薬便覧, 1964, p. 87, 南山堂
- 76) Ferguson, F. C. Jr. : J. Pharm. Exper. Ther., 1952, 106, 261
- 77) Hartung, E. F. : Arthritis Rheum., 1961, 4, 18 (1961)
- 78) 社内資料：粉碎後の安定性試験（コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎⁷⁸⁾

※必ず以下の留意点をご確認ください。

- ① 薬剤を粉碎して投与することは、承認された用法ではありません。
- ② 薬剤を粉碎して投与した場合の有効性・安全性については、評価しておりません。
- ③ 下記の内容は本薬剤単剤での結果であり、他剤との配合については検討しておりません。

表 コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」(粉碎物、1ロット)

保存条件	試験項目	試験開始時	1箇月	2箇月	3箇月	
25℃ 75%RH 遮光 褐色ガラス瓶 開放	性状	青色の粉末	青色の粉末			
	定量法	含量(%)	98.7	95.9	97.8	96.5
		残存率(%)	100.0	97.2	99.1	97.8
	水分(%)		7.7	9.1	8.4	8.4

《参考》

- ・ 定量法含量(%)については、製剤の規格値を用いて評価した。(規格内)
- ・ 性状及び水分(%)、残存率(%)については、規格値を設定していないため参考値とする。
- ・ 保存期間3箇月で黒色系の小さい異物をわずかに認めたため、残検体を再度確認したところ同様の異物をわずかに認めた。
- ・ 黒色系の小さな異物は、調査の結果、粉碎時の発熱により、処方中の配合量が多い乳糖水和物の変色したものと判断された。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

高田製薬株式会社 医療関係者向けサイト

<https://www.takata-seiyaku.co.jp/medical/>

製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1