

令和8年6月18日  
厚生労働省医薬局医薬安全対策課  
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

## コルヒチンの安全対策のための製造販売承認事項一部変更承認について

### 1. 製品の概要

一般名：コルヒチン

販売名：コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」（高田製薬株式会社）

効能又は効果：

痛風発作の緩解及び予防

家族性地中海熱

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。

### 2. コルヒチンによる中毒症状の発現について

<本邦製造販売後の死亡症例の発現状況>

本邦製造販売後における本剤投与中に認められた死亡症例は13例であり、投与量が判明している症例は12例であった。投与量が判明している12例のうち、コルヒチン1日1.5mgを超える高用量が投与された症例は10例であった。なお、1.5mg以下の低用量が投与された2例は本剤のリスク要因である重度腎機能障害患者への投与が疑われる症例であった。

コルヒチンの一日量	副作用報告数	死亡症例数
0.5mg	61例	0例
1.0mg	103例	1例
1.5mg	43例	1例
2.0mg	24例	2例
2.5mg	7例	0例
3.0mg	60例	5例
3.5mg	1例	0例
4.0mg	13例	2例
4.5mg以上	12例	1例※自殺企図で48mg
不明	147例	1例
合計	471例	13例

データロック日：2026年3月16日まで

### 3. 副作用発現への対応について

#### (1) 添付文書における注意喚起の状況

近年、承認された用法及び用量の範囲内ではあるものの、1日1.5mgを超える高用量投与後にコルヒチンによる中毒症状を認め、死亡に至った症例が複数報告されていることを踏まえ、令和8年2月24日に使用上の注意（「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」）の改訂を行い、以下のとおり注意喚起してきたところ（参考1）。

- ・ 本剤の1日量1.5mgを超える高用量を投与した患者において、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ので、臨床上やむを得ない場合を除き、本剤の1日量1.5mgを超える高用量の投与は避ける旨
- ・ 痛風発作の緩解への使用において、1日量1.5mgを超える高用量の投与は臨床上やむを得ない場合を除き避ける旨、また、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旨
- ・ 疼痛が改善したら速やかに本剤の投与を中止する旨
- ・ 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旨
- ・ 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旨

#### (2) 用法及び用量の変更について

痛風発作の緩解への使用において現在承認されている用法及び用量が「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。」であること等を踏まえ、今般、高田製薬株式会社より、安全性をより確実に担保するため、用法及び用量の変更の申し出がなされた（参考 2）。医薬品審査管理課及び医薬安全対策課より、安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、承認事項の一部変更承認措置を早急に行うため、高田製薬株式会社の一部変更承認申請を行うよう連絡し（参考 3）、申請された。

#### 4. 用法及び用量の変更の根拠情報について

##### （1）安全性について

本邦製造販売後の安全性について、投与量が判明している死亡症例 12 例のうち 10 例で 1 日量 1.5mg を超える高用量が投与されていた。また、海外において、痛風発作に対するコルヒチンの低用量レジメン（1 日 1.8mg : 1.2mg を投与し、その 1 時間後に 0.6mg 投与）及び高用量レジメン（1 日 4.8mg : 1.2mg を投与し、その後 1 時間毎に 0.6mg を 6 回投与）のプラセボに対する有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（AGREE 試験）（参考 4）が実施されている。本試験において、薬剤が 1 回以上投与された集団 185 例（低用量レジメン群 74 例、高用量レジメン群 52 例、プラセボ群 59 例）が安全性解析対象集団とされ、胃腸障害に関連する主な有害事象の発現割合は、低用量レジメン群では下痢 23.0%、悪心 4.1%、嘔吐 0%、高用量レジメン群では下痢 76.9%、悪心 17.3%、嘔吐 17.3%、プラセボ群では、下痢 13.6%、悪心 5.1%、嘔吐 0% であり、そのうち重度の事象は、高用量レジメン群での下痢 19.2% 及び悪心 1.92% であった。以上のとおり、高用量レジメン群において、他の投与群と比較して胃腸障害に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことが報告されている。

##### （2）有効性について

痛風発作の緩解に対する有効性について、文献に基づき評価した。「(1) 安全性について」で記載した海外の臨床試験（AGREE 試験）において、安全性解析対象集団 185 例のうち、痛風発作が確認された 184 例（低用量レジメン群 74 例、高用量レジメン群 52 例、プラセボ群 58 例）が Intent-to-treat（ITT）集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。主要評価項目である、レスキュー薬非使用かつ本剤投与後 24 時間以内に疼痛スコアが投与前より 50% 以上減少した患者の割合は、低用量レジメン群 37.8%（28/74 例）、高用量レジメン群 32.7%（17/52 例）、プラセボ群 15.5%（9/58 例）であり、両レジメンともプラセボよりも高い値を示し、低用量レジメンと高用量レジメンとでは大きな差異は認められなかった。

##### （3）本邦でのガイドラインにおける記載

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版（2022 年追補版）では、「わが国ではコル

ヒチンは1錠0.5mgであり、まずコルヒチン2錠、その1時間後にさらに1錠を投与する。翌日以降に残存する疼痛に対しては、1~2錠/日を投与し、疼痛が改善したら速やかに中止する。」とされており、実臨床では、コルヒチンの低用量投与が推奨されている。

#### 5. 検討結果について

安全性について、「2. コルヒチンによる中毒症状の発現について」に記載のとおり、本剤投与中に認められた死亡症例の多くで1日量1.5mgを超える高用量が投与されており、また、「4. 用法及び用量の変更の根拠情報について」より、コルヒチンによる中毒症状の発現割合は高用量でより高い傾向が認められた。

有効性について、「4. 用法及び用量の変更の根拠情報について」に記載した内容から、低用量でも一定の有効性は期待できると考えられ、かつ低用量と比較して高用量ではより高い有効性は示されなかったこと、国内ガイドラインにおける実臨床での推奨投与量を踏まえ、痛風発作の緩解について以下の用法及び用量への変更を承認して差し支えないと判断した。

また、用法及び用量の変更にあわせて、使用上の注意を改訂することが適切と判断した(参考5)。

PMDAにおいて専門協議を行い、上記方針は専門委員によって支持された。

薬事審議会医薬品第一部会に以下の用法用量の変更に関する報告を行った上で、6月2日付けで用法及び用量の変更に係る承認事項一部変更を承認した。

#### コルヒチンの用法及び用量について

下線は変更箇所

従来	現行
<p><u>痛風発作の緩解及び予防</u> 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。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> <u>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。</u></p>	<p>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。 <u>ただし、1日の総投与量は1.5mgを超えないこと。</u></p> <p><u>痛風発作の予防</u> 通常、成人にはコルヒチンとして1日0.5~1mg、発作予感時には1回0.5mgを経口投与する。</p>

--	--

同時に、使用上の注意についても改訂され（参考 6）、「コルヒチン使用にあたっての留意事項について」（医薬薬審発 0602 第 1 号・医薬安発 0602 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）を発出した（参考 7）。

なお、今回の用法及び用量の一部変更承認に関して、企業から医療機関へ十分に情報提供を行うとともに、引き続きコルヒチンによる中毒症状の発現を注視していくこととしている。

以上

## 別紙

【薬効分類】 394 痛風治療剤

【医薬品名】 コルヒチン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>(新設)</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意  <u>〈痛風発作の緩解及び予防〉</u>  痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である。</p> <p>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ので、用法及び用量を厳守し、次の事項に注</p>	<p>1. <u>警告</u>  <u>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。</u>  <u>1日量1.5mgを超える高用量の投与、又は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。また、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。</u></p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意  <u>〈効能共通〉</u>  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、<u>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。</u></p>

<p><u>意すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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時間ごとに投与する。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、1日量は1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>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。</p> <p>8. 重要な基本的注意</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痛風発作の緩解への使用において、1日量1.5mgを超える高用量の投与は臨床上やむを得ない場合を除き避けること。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。</li> <li>・痛風発作の予防又は家族性地中海熱への使用において、承認された用量を超えて投与しないこと。</li> </ul> <p>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。</p> <p><u>〈痛風発作の緩解〉</u></p> <p>痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である。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。</p> <p><u>〈痛風発作の予防〉</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>8. 重要な基本的注意</p>
---	---

<p>(新設)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>(新設)</p> <p>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 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。</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>(新設)</p>	<p><u>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ので、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。</u></p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p><u>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。</u></p> <p>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(<u>重度腎機 能障害患者を除く</u>) 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。</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p><u>コルヒチンによる中毒症状</u></p>
--	--

	<p>承認された用法及び用量の範囲内であっても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。</p> <p>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。</p>
--	--

【参考】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.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00476\\_supplementary.pdf](https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00476_supplementary.pdf)

厚生労働省 医薬局  
医薬品審査管理課長 紀平 哲也 様  
医薬安全対策課長 安川 孝志 様

弊社製品「コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」(コルヒチン)」の安全対策に係る  
「用法及び用量」の変更について

コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」(以下、コルヒチン)につきましては、近年、コルヒチン中毒による死亡症例が複数報告されております。コルヒチンの電子添文における「痛風発作の緩解」の1日量は「6. 用法及び用量」に「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。」と記載されていますが、海外臨床試験及びアメリカ食品医薬品局(以下、FDA)の注意喚起状況を踏まえ、2010年6月に「7. 用法及び用量に関連する注意」を改訂し、「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、1日量は1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい」との記載による注意喚起を行ってまいりました。しかしながら、報告された死亡症例を中心に評価したところ、高用量(1日量1.8mg超)が投与されていた症例が複数確認されました。

この状況を踏まえて、1964年以降2026年2月までに弊社に報告された副作用症例を集計したところ、投与量が判明している死亡症例12例のうち10例で1.5mgを超える高用量が投与されていました。また、本邦におけるガイドラインでは、海外臨床試験及びFDAの注意喚起状況を踏まえ1.8mg以下の用量での使用が推奨されています。さらに、外国での承認状況についても検討した結果、本邦における承認用量が高いことが明らかになりました。こうした背景とコルヒチン中毒による死亡症例の発現状況を踏まえ、更なる注意喚起が必要であると判断いたしました。以上の結果から弊社といたしましてはコルヒチンの安全対策として「痛風発作の緩解」に対する「用法及び用量」の変更により、一日用量を1.5mg\*とすることが必要であると考え、本変更に係る一部変更承認申請を行いたいと考えておりますので、ご指導の程よろしくお願ひ申し上げます。  
\*なお、注意喚起すべき投与量は、本剤の規格(0.5mg錠)を踏まえ本邦で投与可能な1.5mgを超える量とした。

弊社といたしましては、「用法及び用量」の変更にあたり、本剤の適正使用の関しての情報提供を徹底し、副作用の発現状況等についてその結果を適切にご報告いたします。具体的な調査内容につきましては、別途ご相談させていただきます。

2026年4月14日  
高田製薬株式会社  
代表取締役社長 高田 浩樹

事務連絡  
令和8年4月14日

高田製薬株式会社 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬局医薬安全対策課

コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」の用法・用量一部変更承認申請について

令和8年4月14日付けで貴社よりご報告いただいた、コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」に係る安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する件については、安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3)その他の医薬品(再審査期間中でないもの)〔医薬品の承認申請について〕(平成26年11月21日付け薬食発1121第2号厚生労働省医薬食品局長通知。令和6年10月9日一部改正)、手数料区分GGBで申請することとし、添付資料は不要です。

## High Versus Low Dosing of Oral Colchicine for Early Acute Gout Flare

Twenty-Four-Hour Outcome of the First Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Colchicine Study

Robert A. Terkeltaub,<sup>1</sup> Daniel E. Furst,<sup>2</sup> Katherine Bennett,<sup>3</sup> Karin A. Kook,<sup>3</sup>  
 R. S. Crockett,<sup>4</sup> and Matthew W. Davis<sup>5</sup>

**Objective.** Despite widespread use of colchicine, the evidence basis for oral colchicine therapy and dosing in acute gout remains limited. The aim of this trial was to compare low-dose colchicine (abbreviated at 1 hour) and high-dose colchicine (prolonged over 6 hours) with placebo in gout flare, using regimens producing compa-

parable maximum plasma concentrations in healthy volunteers.

**Methods.** This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study compared self-administered low-dose colchicine (1.8 mg total over 1 hour) and high-dose colchicine (4.8 mg total over 6 hours) with placebo. The primary end point was  $\geq 50\%$  pain reduction at 24 hours without rescue medication.

**Results.** There were 184 patients in the intent-to-treat analysis. Responders included 28 of 74 patients (37.8%) in the low-dose group, 17 of 52 patients (32.7%) in the high-dose group, and 9 of 58 patients (15.5%) in the placebo group ( $P = 0.005$  and  $P = 0.034$ , respectively, versus placebo). Rescue medication was taken within the first 24 hours by 23 patients (31.1%) in the low-dose group ( $P = 0.027$  versus placebo), 18 patients (34.6%) in the high-dose group ( $P = 0.103$  versus placebo), and 29 patients (50.0%) in the placebo group. The low-dose group had an adverse event (AE) profile similar to that of the placebo group, with an odds ratio (OR) of 1.5 (95% confidence interval [95% CI] 0.7–3.2). High-dose colchicine was associated with significantly more diarrhea, vomiting, and other AEs compared with low-dose colchicine or placebo. With high-dose colchicine, 40 patients (76.9%) had diarrhea (OR 21.3 [95% CI 7.9–56.9]), 10 (19.2%) had severe diarrhea, and 9 (17.3%) had vomiting. With low-dose colchicine, 23.0% of the patients had diarrhea (OR 1.9 [95% CI 0.8–4.8]), none had severe diarrhea, and none had vomiting.

**Conclusion.** Low-dose colchicine yielded both maximum plasma concentration and early gout flare efficacy comparable with that of high-dose colchicine,

ClinicalTrials.gov identifier: NCT00506883.

Supported by URL Pharma.

<sup>1</sup>Robert A. Terkeltaub, MD: VAMC San Diego, and University of California, San Diego; <sup>2</sup>Daniel E. Furst, MD: University of California, Los Angeles; <sup>3</sup>Katherine Bennett, PharmD, Karin A. Kook, PhD: Salamandra, LLC, Bethesda, Maryland; <sup>4</sup>R. S. Crockett, PhD: D.A.T.A. Inc., Bayou La Batre, Alabama; <sup>5</sup>Matthew W. Davis, MD, RPh: URL Pharma, Inc., Philadelphia, Pennsylvania.

Dr. Terkeltaub has received consulting fees from Altus, Ardea, BioCryst, Novartis, Pfizer, Procter & Gamble, Regeneron, Savient, EnzymeRx, Takeda, URL Pharma, and UCB (less than \$10,000 each) and has received Research Service grants from the VA (more than \$10,000). Dr. Furst has received consulting fees from Abbott, Actelion, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Biogen Idec, Centocor, Gilead, Genentech, GlaxoSmithKline, Merck, Nitec, Novartis, UCB, Wyeth, and Xoma (less than \$10,000 each), speaking fees from Abbott, Actelion, and UCB (less than \$10,000 each), and honoraria from Abbott, Actelion, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Biogen Idec, Centocor, Genentech, Gilead, Merck, and Nitec (less than \$10,000 each); he has received grants from Abbott, Actelion, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Gilead, GlaxoSmithKline, the NIH, Nitec, Novartis, Roche, UCB, Wyeth, and Xoma. Salamandra, LLC (employer of Drs. Bennett and Kook) is a regulatory and clinical consulting firm contracted by URL Pharma. D.A.T.A. Inc. (employer of Dr. Crockett) is a contract statistics company retained by United Biosource (a contract research organization) to provide statistical services for this clinical trial. Dr. Davis owns stock options in URL Pharma, and he holds 2 patents pertaining to the dosing of colchicine with clarithromycin.

Address correspondence and reprint requests to Robert A. Terkeltaub, MD, VA Medical Center, Rheumatology 111K, 3350 La Jolla Village Drive, San Diego, CA 92161. E-mail: rterkeltaub@ucsd.edu.

Submitted for publication June 24, 2009; accepted in revised form December 21, 2009.

with a safety profile indistinguishable from that of placebo.

Colchicine is mainly used in the treatment and prophylaxis of gout flare, although the evidence basis for its use in treating acute gout flare remains remarkably limited. Only 1 randomized, placebo-controlled trial ( $n = 43$ ) exploring colchicine in gout flare has previously been reported (1). The regimen in that study was two 0.5-mg tablets followed by one tablet every 2 hours until relief or marked toxicity (such as diarrhea, nausea, or vomiting) occurred (1). Patients received a mean dose of 6.7 mg colchicine (1). Colchicine demonstrated statistical superiority over placebo in pain reduction in 48 hours, but diarrhea developed in 100% of colchicine recipients by the time of clinical response (1).

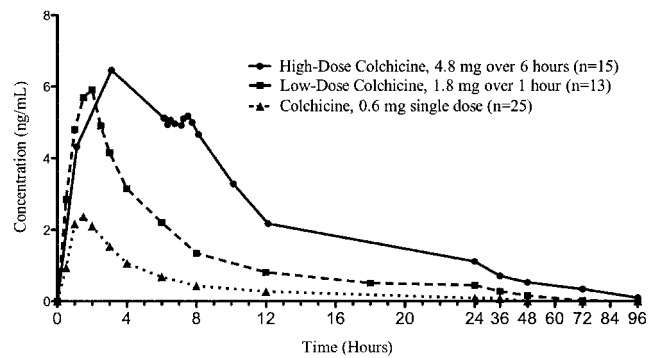
High-dose (or prolonged) colchicine regimens, such as the one described by Ahern et al (1), are commonly prescribed for acute gout (2) despite a high risk-to-benefit ratio (3–6). Lower-dose (or abbreviated) regimens of colchicine have been suggested (5,7,8) but never rigorously studied.

The AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) study compared low- and high-dose colchicine using a randomized, placebo-controlled design. A list of clinical investigators in the AGREE trial is provided in Appendix A. Pharmacokinetic profiles of the high- and low-dose regimens were previously obtained in healthy volunteers and demonstrated comparable maximum blood concentrations ( $C_{max}$ ). The self-administered high-dose prolonged colchicine regimen (4.8 mg total over 6 hours) was selected to mimic common practice (1,2) and was compared with a placebo and a novel low-dose abbreviated regimen (1.8 mg total over 1 hour). The results at the primary 24-hour end point demonstrate superior safety of low-dose colchicine, without loss of efficacy, relative to high-dose colchicine for early acute gout flare (self-administered within 12 hours of flare onset).

## PATIENTS AND METHODS

### Characterization of colchicine pharmacokinetics.

Prior to the AGREE trial, the pharmacokinetics of low-dose colchicine (1.2 mg followed by 0.6 mg in 1 hour [1.8 mg total]), “high-dose” colchicine (1.2 mg followed by 0.6 mg every hour for 6 hours [4.8 mg total]), and single-dose (0.6 mg) colchicine were evaluated in healthy volunteers who had fasted. None of these healthy volunteers participated in the AGREE trial. Colchicine, United States Pharmacopeia (USP) 0.6-mg tablets (Colcris), was provided by URL Pharma (Philadelphia, PA). Pharmacokinetic sampling occurred over 96 hours. Analytic



**Figure 1.** Pharmacokinetic properties of low-dose, high-dose, and single-dose colchicine in healthy normal volunteers. Peak blood concentrations were similar in the low- and high-dose colchicine groups, while total colchicine exposure (area under the curve from zero to infinity) was proportional to the total colchicine dose received. Values are the mean.

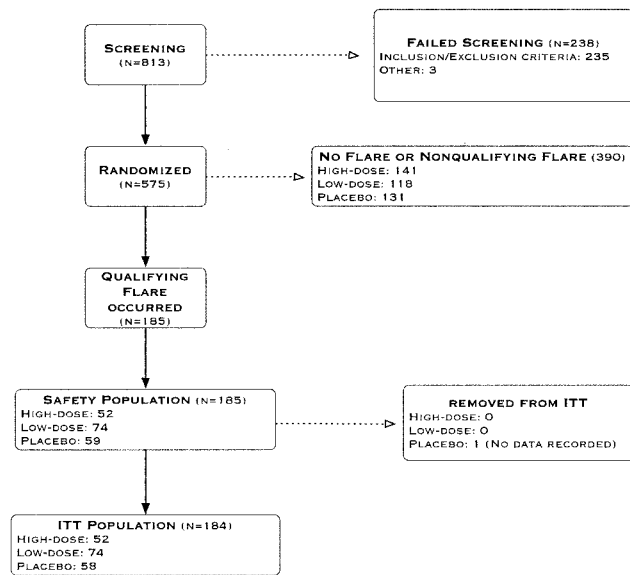
data from the samples were used to calculate  $C_{max}$ , area under the curve ( $AUC_{0-\infty}$ ), and terminal half-life. Statistical analyses were performed using WinNonlin software, version 5.0.1 (Pharsight, St. Louis, MO).

Peak blood levels ( $C_{max}$ ) for single-dose, low-dose, and high-dose colchicine were 2.5, 6.19, and 6.84 ng/ml, respectively, in healthy volunteers, and exposure to colchicine ( $AUC_{0-\infty}$ ) was 14.1, 52.1, and 118.2 nanograms  $\times$  hours/ml, respectively. The terminal half-lives for single-dose, low-dose, and high-dose colchicine were 6.36, 23.6, and 31.4 hours, respectively (Figure 1).

**AGREE study population.** Male and postmenopausal female patients  $\geq 18$  years of age with a confirmed past diagnosis of gout (according to the American College of Rheumatology [ACR] classification criteria [9]) and having had  $\geq 2$  gout flares within the prior 12 months were eligible for randomization. A stable regimen of urate-lowering therapy was permitted. A total of 575 patients were randomized to 1 of 3 treatment groups: 1) “low-dose” colchicine (1.2 mg followed by 0.6 mg in 1 hour followed by placebo doses every hour for 5 hours [1.8 mg total]), 2) “high-dose” colchicine (1.2 mg followed by 0.6 mg every hour for 6 hours [4.8 mg total]), or 3) placebo (2 placebo capsules initially, followed by 1 placebo capsule every hour for 6 hours).

**AGREE study design.** This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study conducted between April 2007 and October 2008. A total of 54 centers in the US randomized and reported at least 1 patient with a gout flare. Overencapsulated (to preserve double-blindedness) colchicine (USP 0.6-mg tablets [Colcris]) and matching overencapsulated (to preserve double-blindedness) placebo were provided by URL Pharma.

A key aspect of the study design was that patients were enrolled and were dispensed a double-blinded blister card of study medication, at screening, prior to the onset of a gout flare. Patients were required to call the Gout Flare Call Center before taking study medication. This center was staffed 24 hours a day by medically trained personnel (e.g., nurses). Upon clearance from the Gout Flare Call Center, patients were



**Figure 2.** AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) patient flow diagram. ITT = intent-to-treat.

instructed to take all of the study medication, regardless of pain status. A standard script was used to confirm that flare onset was within the prior 12 hours (study drug must have been started within 12 hours of flare onset), that 4 cardinal signs of inflammation were present, that joint pain was assessed at  $\geq 4$  on a 0–10 numeric rating scale, and that there had been no use of prohibited medication or change in medical history since randomization. The patient was specifically asked about the presence of nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain every time the patient rated pain, along with an open-ended question about other adverse events (AEs).

The patient was also supplied with a standardized diary to track pain, symptoms, AEs, and rescue medication use. Patients rated intensity of joint pain on an 11-point Likert scale that ranged from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). Ratings were to be made at baseline, then hourly for the first 8 hours and every 8 hours thereafter (while awake) until 72 hours following the initial dose or symptom resolution. The 24-hour time point was mandatory. Patients were permitted to stop study medication due to AEs. Rescue medication (individualized to each patient by his or her study physician, e.g., nonsteroidal antiinflammatory drugs [NSAIDs]) was permitted if intolerable pain continued after taking at least 1 dose of study drug. Uric acid-lowering therapy was not to be discontinued at the onset of flare.

Patients were to return to the study clinic as soon as possible following the onset of the flare, with the target for the first postflare visit being within 48 hours. After flare onset, there were up to 3 more planned visits, the last being 7 days after flare onset. Safety was assessed by monitoring AEs and vital signs as well as by physical examinations and laboratory tests at scheduled visits. At the first postflare visit, blister cards were examined, and the number of remaining pills, if any, was recorded. The study physician also reviewed the patient's diary

and recorded pertinent information on standardized case report forms.

The intensity of AEs was graded as mild, moderate, or severe based on the study physicians' clinical judgment. Established US Food and Drug Administration (FDA) criteria were used to define serious AEs (10). No data-monitoring safety board or any other unblinded oversight committee was used in this study.

**Ethics.** All patients provided written informed consent and signed the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 Authorization Form. The study was performed in accordance with good clinical practice standards and in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, 1996. The study was reviewed, and approval was provided by the central ethics review board (Sterling Institutional Review Board). The study complied with the requirements set forth in International Conference on Harmonisation guidelines and in FDA regulations outlined in 21 CFR Part 56.

**AGREE statistical analysis and end points.** The primary end point was the proportion of patients who responded to treatment. Responders were defined as having a pretreatment pain score within 12 hours of flare onset and a  $\geq 50\%$  reduction in pain within 24 hours of the first dose of study medication without the use of rescue medication during that time frame.

The primary analysis compared the proportion of responders in the high-dose colchicine and placebo groups (using an unstratified Pearson chi-square test due to sites not having patients in all treatment groups). Comparison of low-dose colchicine with placebo was declared a priori a secondary outcome measure. Additional alternate definitions of response including 1) treatment response based on the target joint pain score 32 hours after the first dose, 2) treatment response based on at least a 2-unit reduction in the target joint pain score 24 hours after the first dose, and 3) treatment response based on at least a 2-unit reduction in the target joint pain score 32 hours after the first dose were declared a priori secondary outcome measures.

Proportions of responders (using the primary efficacy end point definition) were compared using the unstratified chi-square test by generating the 95% confidence interval (95% CI) around the mean values for the effect of age (<45, 45–65, or >65 years), serum urate ( $\leq 7$  versus  $>7$  mg/dl), allopurinol use, diuretic use, time since first diagnosis of gout (less than the median duration versus greater than or equal to the median duration), number of flares within the last 12 months ( $\leq 3$  versus  $>3$ ), admitted alcohol use, and creatinine clearance. All analyses were performed using SAS software, version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

**Characteristics of the AGREE study subjects.** A total of 813 patients were screened, and 575 patients were randomized into the trial. Of those, 185 patients had an eligible gout flare and took study medication (safety population); 52 patients received high-dose colchicine, 74 patients received low-dose colchicine, and 59

**Table 1.** Baseline characteristics of the patients (safety population, n = 185)\*

	High-dose colchicine (n = 52)	Low-dose colchicine (n = 74)	Placebo (n = 59)	Overall (n = 185)
<b>Demographics</b>				
Age, mean ± SD years	51.9 ± 10.02	51.4 ± 11.79	51.2 ± 11.36	51.5 ± 11.12
Men	49 (94.2)	72 (97.3)	55 (93.2)	176 (95.1)
<b>Race</b>				
American Indian/Alaska Native	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (0.5)
Asian	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.1)
Black/African American	10 (19.2)	4 (5.4)	11 (18.6)	25 (13.5)
White/Caucasian	40 (76.9)	66 (89.2)	47 (79.7)	153 (82.7)
Other	2 (3.8)	2 (2.7)	0 (0)	4 (2.2)
<b>History of gout</b>				
Age at onset, mean ± SD years	40.7 ± 11.83	40.7 ± 12.38	41.6 ± 13.20	41.0 ± 12.44
Attacks in the year prior to screening, mean ± SD	4.7 ± 3.28	4.4 ± 2.24	3.8 ± 2.02	4.3 ± 2.52
Time since most recent flare, mean ± SD months	1.4 ± 1.44	1.6 ± 1.36	1.7 ± 1.84	1.6 ± 1.55
Urate concentration, mean ± SD mg/dl	9.2 ± 1.7	8.5 ± 1.8	8.9 ± 1.9	8.8 ± 1.8
Concurrent allopurinol use	10 (19.2)	29 (39.2)	15 (25.4)	54 (29.2)
Presence of ≥1 tophi	7 (14)	5 (7)	5 (9)	17 (9)
Previously met ACR preliminary criteria for acute gout	52 (100)	74 (100)	59 (100)	185 (100)
Body weight, mean ± SD lb	228 ± 38.10	228 ± 42.44	228 ± 41.69	228 ± 40.80
BMI, mean ± SD kg/m <sup>2</sup>	32.9 ± 4.63	33.2 ± 6.27	32.8 ± 5.82	33.0 ± 5.68

\* Except where indicated otherwise, values are the number (%) of patients. ACR = American College of Rheumatology; BMI = body mass index.

patients received placebo. All but 1 patient (n = 184) had a flare confirmed by the Gout Flare Call Center (intent-to-treat population) (Figure 2). Demographic and gout characteristics were similar among the 3 treatment groups. The majority of patients were overweight white men ~50 years of age with an elevated serum urate concentration and a 10-year history of gout. Less than one-third of patients were receiving concurrent urate-lowering therapy at the start of the study. No patient started or altered urate-lowering therapy during the study. Tophi were present in ~9% of patients (Table 1). According to investigator assessment, 94.6% of patients were compliant with taking their study medication.

**Findings of the AGREE efficacy evaluation.** Both colchicine regimens were significantly more effective than placebo, with 17 responders (32.7%) in the high-dose group, 28 responders (37.8%) in the low-dose group, and 9 responders (15.5%) in the placebo group ( $P = 0.034$  and  $P = 0.005$ , respectively, versus placebo). Alternate definitions of response were declared a priori secondary outcome measures (Table 2). The percent of responding patients was proportionally greater in the low-dose group compared with that in the high-dose and placebo groups across the entire pain improvement range (Figure 3).

Most rescue medications used in this trial were NSAIDs, with indomethacin predominating. Rescue medication was taken within the first 24 hours by 23 patients (31.1%) in the low-dose colchicine group, 18

patients (34.6%) in the high-dose colchicine group, and 29 patients (50.0%) in the placebo group. These patients were considered nonresponders. Compared with patients receiving placebo, significantly fewer patients in the low-dose colchicine group (odds ratio [OR] 0.45 [95% CI 0.22–0.92],  $P = 0.027$ ) took rescue medication prior to hour 24. Fewer patients in the high-dose colchicine group than in the placebo group (OR 0.53 [95% CI 0.25–1.14]) took rescue medication prior to hour 24, although the difference did not reach statistical significance ( $P = 0.103$ ).

The computation of the OR (95% CI) for confounding bias did not detect differences in any of the prespecified parameters that included demographics (age, sex, or race) or other baseline characteristics (concomitant use of allopurinol or diuretics, time since first diagnosis of gout, number of flares within the past 12 months, or alcohol use) associated with the proportion of patients who met response criteria at 24 hours. Although serum urate levels chosen a priori ( $\leq 7$  versus  $> 7$  mg/dl) showed no confounding bias, post hoc exploratory analysis showed that patients with a serum urate level  $> 10.0$  mg/dl at screening were less likely to be responders compared with patients with a serum urate level  $\leq 10$  mg/dl (OR 0.29 [95% CI 0.12–0.74]).

**Findings of the AGREE safety evaluation.** There were no deaths, serious AEs, or patient withdrawals due to AEs in this study. All AEs in the low-dose group were mild to moderate in intensity, while 19.2% of the

**Table 2.** Efficacy analysis (intent-to-treat population, n = 184)\*

	Colchicine dose			High-dose colchicine vs. placebo		Low-dose colchicine vs. placebo	
	High (n = 52)	Low (n = 74)	Placebo (n = 58)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<b>Primary end point</b>							
Treatment response based on target joint pain score 24 hours after the first dose	17 (32.7)	28 (37.8)	9 (15.5)	2.64 (1.06–6.62)	0.034	3.31 (1.41–7.77)	0.005
<b>Alternate definition of response</b>							
Treatment response based on target joint pain score 32 hours after the first dose	19 (36.5)	31 (41.9)	10 (17.2)	2.76 (1.14–6.69)	0.022	3.46 (1.52–7.88)	0.002
Treatment response based on at least a 2-unit reduction in target joint pain score 24 hours after the first dose	18 (34.6)	32 (43.2)	10 (17.2)	2.54 (1.04–6.18)	0.037	3.66 (1.61–8.32)	0.002
Treatment response based on at least a 2-unit reduction in target joint pain score 32 hours after the first dose	20 (38.5)	34 (45.9)	10 (17.2)	3.00 (1.24–7.24)	0.012	4.08 (1.80–9.27)	0.001

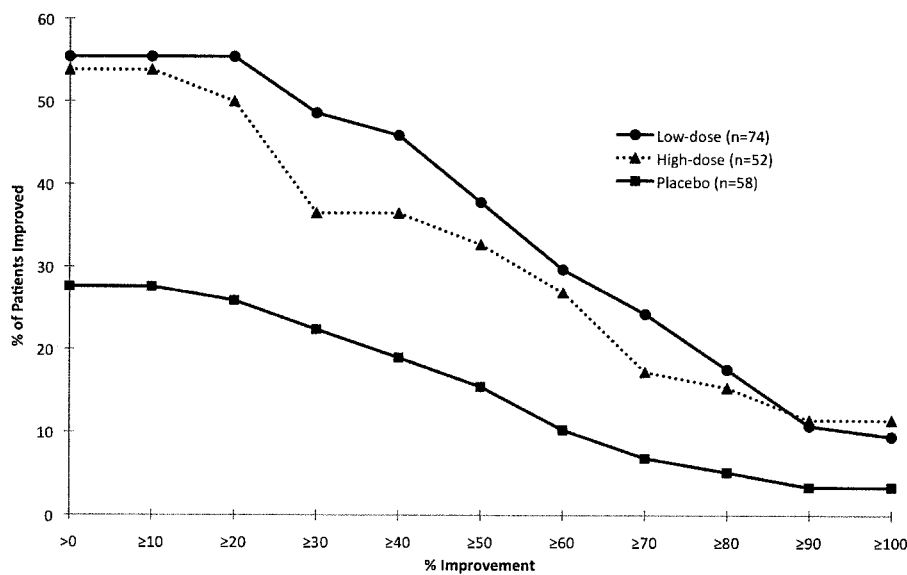
\* Values are the number (%) of responding patients. The primary end point was the proportion of patients who responded to treatment. Responders were defined as having a pretreatment pain score within 12 hours of flare onset and a  $\geq 50\%$  reduction in pain within 24 hours of the first dose of study medication without the use of rescue medication during that time frame. Both low-dose and high-dose colchicine regimens were significantly more effective than placebo in terms of proportions of responders. Using a priori alternate definitions of response did not alter the findings. OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

high-dose group had AEs of severe intensity, all of which were diarrhea.

The overall AE rates for the high-dose, low-dose, and placebo groups were 76.9%, 36.5%, and 27.1%, respectively. AEs occurred in a much greater proportion

of patients taking high-dose colchicine compared with low-dose colchicine or placebo. Incidences of side effects in the low-dose colchicine and placebo groups were similar.

The most common AE was diarrhea, occurring in



**Figure 3.** Distribution of percent improvement (intent-to-treat [ITT] population, n = 184). Shown is the percent of patients who improved in each category of percent improvement for the pain score 24 hours after the initial dose of study medication (ITT population).

**Table 3.** Incidence of most frequent adverse events (safety population, n = 185)\*

	Colchicine dose			OR (95% CI)		
	High	Low	Placebo	High-dose	Low-dose	High-dose colchicine
	(n = 52)	(n = 74)	(n = 59)	vs. placebo	vs. placebo	vs. low-dose colchicine
Adverse events	40 (76.9)	27 (36.5)	16 (27.1)	9.0 (3.8–21.2)†	1.5 (0.7–3.2)‡	5.8 (2.6–12.9)†
Gastrointestinal adverse events	40 (76.9)	19 (25.7)	12 (20.3)	13.1 (5.3–32.3)†	1.4 (0.6–3.1)‡	9.6 (4.2–22.1)†
Diarrhea (all occurrences)	40 (76.9)	17 (23.0)	8 (13.6)	21.3 (7.9–56.9)†	1.9 (0.8–4.8)‡	11.2 (4.8–25.9)†
Nausea (all occurrences)	9 (17.3)	3 (4.1)	3 (5.1)	3.9 (1.0–15.3)‡	0.8 (0.2–4.1)‡	5.0 (1.3–19.3)†
Vomiting (all occurrences)	9 (17.3)	0 (0)	0 (0)	–§	–§	–§
Severe intensity adverse events¶	10 (19.2)	0 (0)	1 (1.7)	13.8 (1.7–112)†	–§	–§
Diarrhea (only severe intensity)	10 (19.2)	0 (0)	0 (0)	–§	–§	–§
Melena (only severe intensity)	1 (1.92)	0 (0)	0 (0)	–§	–§	–§
Nausea (only severe intensity)	1 (1.92)	0 (0)	0 (0)	–§	–§	–§
Gout (only severe intensity)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	–§	–§	–§
Serious adverse events#	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–§	–§	–§

\* Values are the number (%) of patients.

† Statistically significant difference (1 is not encompassed by 95% confidence interval [95% CI] of the odds ratio [OR]).

‡ No statistically significant difference (1 is encompassed by 95% CI of the OR).

§ OR could not be calculated since zero events occurred in at least 1 treatment group.

¶ Severity of adverse events (mild, moderate, and severe) was determined by a blinded study physician.

# As defined by Title 21, Code of Federal Regulations, Volume 5, Section 312, Part 32; Revised April 1, 2002.

76.9% of the high-dose group, 23.0% of the low-dose group, and 13.6% of the placebo group. Nausea occurred in 17.3%, 4.1%, and 5.1% of the high-dose, low-dose, and placebo groups, respectively. Vomiting was reported in 17.3% of patients in the high-dose group but did not occur in the low-dose or placebo group. In the high-dose group, 40 patients (76.9%) reported diarrhea, and 10 patients (19.2%) experienced severe diarrhea, whereas no patient in the low-dose or placebo group reported severe diarrhea (Table 3). The risk of experiencing gastrointestinal events was similar when demographic characteristics, concomitant allopurinol use, or estimated creatinine clearance was compared.

## DISCUSSION

This is the first report of the pharmacokinetic profile of low- and high-dose colchicine regimens for the treatment of gout flare. The high-dose regimen had a >2-fold colchicine exposure compared with the low-dose regimen; significantly, however, in view of the clinical results, both treatment regimens achieved similar peak blood levels in healthy volunteers. Based on the results of the pharmacokinetic and AGREE studies, it appears that achieving a peak blood colchicine level of ~6 ng/ml provides significant reduction in pain associated with early gout flare. Increasing total colchicine exposure by using doses >1.8 mg over 1 hour ( $AUC_{0-\infty}$  of 43.8 nanograms  $\times$  hours/ml) may lead to increased side effects without additional clinical benefit. Further

studies correlating colchicine blood levels, colchicine cellular concentrations (e.g., in neutrophils and endothelial cells), and clinical outcome are warranted.

The AGREE trial is the first placebo-controlled comparison of low-dose and high-dose colchicine in the treatment of acute gout flares. Results showed that self-administered low-dose colchicine is just as effective as high-dose colchicine in reducing pain associated with early acute gout flare, defined as occurring within 12 hours of onset. The side-effect profile of low-dose colchicine was comparable with that of placebo.

The benefit of treating acute gout flares with low-dose colchicine extends beyond a dramatic reduction in gastrointestinal side effects. This regimen should reduce potential drug–drug interactions known to be strongly correlated with reported colchicine toxicity. P-glycoprotein and cytochrome P450 (CYP) 3A4 mediate the metabolism and elimination of colchicine (11). Severe AEs and deaths have been reported when colchicine is combined with strong inhibitors of both P-glycoprotein and CYP 3A4 (e.g., clarithromycin [12,13] and erythromycin [14]) or with strong P-glycoprotein inhibitors (e.g., cyclosporine [13,15–18]). Drug interaction studies show that colchicine blood levels triple when combined with strong inhibitors of CYP 3A4 or with P-glycoprotein inhibitors (13,19). Importantly, the low-dose regimen used in this study exposes patients to two-thirds less colchicine than do the traditional higher-dose regimens (1). Therefore, low-

dose colchicine in a patient population likely to use multiple concomitant drugs adds a safety margin without compromising efficacy. Further studies are warranted to optimize colchicine dosing with selected concomitant medications.

The AGREE trial was designed to evaluate the efficacy and safety of colchicine as typically administered in community practice. As such, colchicine was self-administered within 12 hours of symptom onset, and this study shows that therapy may be optimized by employing the low-dose regimen described herein. Additional studies are needed to determine whether treatment start time, concomitant urate-lowering therapy, extent of tophaceous crystal deposits, sites of arthritis, renal function, or other doses affect efficacy or safety.

In the AGREE trial, the primary end point was  $\geq 50\%$  pain reduction in 24 hours. A 50% reduction of baseline pain, which is considered clinically significant (20–22), was used in the original colchicine efficacy trial (1) and continues to be a standard for measuring efficacy in current acute gout studies (23). Patients who took rescue medication within the first 24 hours after taking the study drug, regardless of their intent, were not classified as responders. In acute gout trials with NSAIDs (24–26) or prednisone (26), the primary end point has been therapy for  $\geq 48$  hours. Confounding concomitant use of colchicine was allowed in some of these trials (24,25), with some investigators not specifying its use. Regardless, the typical pain response of acute gout to NSAIDs does not reach complete resolution within the first 72 hours; in general, pain is reduced from excruciating to bearable. For example, in a recent trial comparing etoricoxib with indomethacin, the mean pain reduction from maximum was only  $\sim 30\%$  at 24 hours, and 50% pain reduction was achieved only at 48–72 hours (25).

Comparisons between the AGREE trial results and those from previous gout trials with NSAIDs, corticosteroids, or high-dose colchicine (1,24–28) are limited by several factors. Specifically, direct comparisons are precluded by dissimilar patient cohorts, allowing confounding concomitant medication, treatment randomized and given in a research center rather than preredomization to self-treatment regimens, different end points, and longer durations of the active gout flare prior to treatment than the 12-hour time point assessed in the AGREE trial. Nevertheless, low-dose colchicine treatment may have advantages over NSAIDs or steroids in certain populations, such as gout patients with renal, gastrointestinal, or endocrine comorbidities that disfavor or prevent the use of these medications. A random-

ized, placebo-controlled trial comparing colchicine, corticosteroids, and NSAIDs would be valuable. The possibility that low-dose colchicine therapy may be enhanced with concomitant use of corticosteroids, NSAIDs, or other agents also needs to be explored.

All patients in this trial previously met the ACR preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout (9). Our study focused on the first 24 hours of a single gout flare. A critical feature of our design was the attempt to overcome the ethical issues of using a placebo control by limiting the time (1 day) that a patient in the placebo group would be untreated. A 7-day active comparator, non-placebo-controlled trial against NSAIDs and corticosteroids would allow comparisons with other studied treatment regimens (24–26). This proposed active comparator, non-placebo-controlled design would also give adequate time to evaluate changes from baseline in quality of life, joint function, physician global assessments, and effectiveness at days 2–7. Additional colchicine studies are needed to determine whether concomitant urate-lowering therapy, extent of tophaceous crystal deposits, location of gout flare, renal function, or other dose regimens affect efficacy or safety.

In conclusion, the results of the AGREE trial provide the first evidence basis, after centuries of colchicine use, for low-dose colchicine therapy in the treatment of early acute gout flare. The low-dose colchicine regimen maintained efficacy equivalent to that of high-dose colchicine. It had a side effect profile significantly better than that of high-dose colchicine and comparable with that of placebo. The results are consistent with recent, expert opinion-based European League Against Rheumatism recommendations (8) and support an immediate change in clinical practice from a high-dose colchicine regimen to a low-dose colchicine regimen for treatment of early gout flare.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to acknowledge the following contributors to this article: Joyce Sands (United BioSource Corporation), study leader; Kimberly Stulir (URL Pharma), study management; Dianne Barry, PhD (Barry Medical Communications, LLC), Dr. Suman Wason (URL Pharma), and Dr. Thomas Lauterio (URL Pharma), editing of final manuscript.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. Terkeltaub had full access to all

of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study conception and design.** Terkeltaub, Furst, Bennett, Kook, Crockett, Davis.

**Acquisition of data.** Kook, Davis.

**Analysis and interpretation of data.** Terkeltaub, Bennett, Kook, Crockett, Davis.

### ROLE OF THE STUDY SPONSOR

URL Pharma funded the study and chose United BioSource Corporation to be the Contract Research Organization to run the study. Dr. Davis is the Chief Medical Officer for URL Pharma and had key roles in the study design, data collection, data analysis, and writing of the manuscript. Prior to the start of the study, URL Pharma agreed that the authors had full rights to submit the manuscript for publication, URL Pharma approval of the content of the submitted manuscript was not required, and publication of the manuscript was not contingent upon the approval of URL Pharma. The authors had full access to all data, and Dr. Terkeltaub made the final editorial decisions.

### REFERENCES

- Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 1987;17:301–4.
- Hellmann D. Medications. In: Imboden J, Hellmann D, Stone J, editors. *Current rheumatology and treatment*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 545.
- Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006190.
- Perez-Ruiz F, Mielgo FJ Gonzalez, Herrero Beites AM. Optimization of the treatment of acute gout. *BioDrugs* 2000;13:415–23.
- Terkeltaub RA. Clinical practice: gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647–55.
- Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445–51.
- Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. *BMJ* 2003;327:1275–6.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al, EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–24.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895–900.
- IND (Investigational New Drug) safety reports. In: CFR – Code of Federal Regulations Title 21, Section 312.32. Washington: US Food & Drug Administration; 2009. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&showFR=1>.
- Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:411–9.
- Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kelaidi C, Blanche P. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother* 2004;38:2074–7.
- Terkeltaub R, Furst D, DiGiacinto J, Kook K, Davis M. The Clinical Relevance of P-gp and CYP 3A4 on Colchicine Metabolism and Elimination: Dosing Recommendations for Macrolide Antibiotics, Cyclosporine, Ketoconazole, Ritonavir and Diltiazem. In: *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting*, 2008. URL: <http://acr.confex.com/acr/2008/webprogram/Paper2463.html>.
- Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben-Chetrit E. Acute colchicine intoxication—possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol* 1992;19:494–6.
- Cheng VC, Ho PL, Yuen KY. Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine. *South Med J* 2005;98:811–3.
- Dogukan A, Oymak FS, Taskapan H, Guven M, Tokgoz B, Utas C. Acute fatal colchicine intoxication in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): possible role of clarithromycin administration. *Clin Nephrol* 2001;55:181–2.
- Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 2005;41:291–300.
- Yussim A, Bar-Nathan N, Lustig S, Shaharabani E, Geier E, Shmueli D, et al. Gastrointestinal, hepatorenal, and neuromuscular toxicity caused by cyclosporine-colchicine interaction in renal transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:2825–6.
- Colcrys prescribing information. Philadelphia: URL Pharma; 2009. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022351lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf).
- Campbell WI, Patterson CC. Quantifying meaningful changes in pain. *Anaesthesia* 1998;53:121–5.
- Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25 Suppl:S12–7.
- Forouzanfar T, Weber WE, Kemler M, van Kleef M. What is a meaningful pain reduction in patients with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain* 2003;19:281–5.
- Celebrex In Acute Gouty Arthritis Study (NCT00549549). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549549?term=NCT00549549&rank=1>.
- Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488–92.
- Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:598–606.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854–60.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450–61.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005;52:916–23.

### APPENDIX A: AGREE TRIAL CLINICAL INVESTIGATORS

The clinical investigators in the AGREE trial are O. P. Alvarado (Fort Worth, TX), K. Ayesu (Orange City, FL), H. S. Barag (Wheaton, MD), S. H. Barag (Rancho Cucamonga, CA), S. Bather (Cedar Rapids, IA), C. A. Birbara (Worcester, MA), A. G. Captain (Calhoun, GA), J. Christensen (Las Vegas, NV), C. F. Colopinto (Voorhees, NJ), R. F. Cox (Irving, TX), A. Dahdul (Springfield, MA), C. H. DeBusk (New Tazewell, TN), I. A. Diab (Middleburg Heights, OH), R. DiMonte (West Chester, PA), J. F. Doris (Phoenix, AZ),

H. S. El-Kadi (Manalapan, NJ), D. M. Farmer (Ormond Beach, FL), M. C. Feinman (Orangeburg, SC), J. A. Feinstein (San Antonio, TX), M. Fernandez (West Covina, CA), J. J. Fiechtner (Lansing, MI), B. J. Filip-Majewski (Jonesboro, AR), M. P. Gimness (Winter Haven, FL), J. E. Greenwald (St. Louis, MO), M. S. Hall (Libertyville, IL), N. E. Herrera (Brewster, NY), C. S. Horn (San Antonio, TX), R. Hymowitz (Medford, NJ), J. M. Joseph (Carrollton, TX), A. D. Karns (Beverly Hills, CA), A. Kavanaugh (La Jolla, CA), A. C. Kennedy (Vero Beach, FL), B. Kerzner (Baltimore, MD), D. L. Kirby (Belmont, NC), M. D. Kohen (Port Orange, FL), M. P. Kumar (Crystal River, FL), M. D. Lagwinski (Meridian, ID), T. A. Lawrence-Ford (Lawrenceville, GA), C. R. Leach (Arlington, TX), D. H. Lee (Irvine, CA), D. M. Levinsky (Tucson, AZ), D. Lewis (Little Rock, AR), S. Longley (Gainesville, FL), R. S. Lorraine (Harleysville, PA), D. R. Mandel (Mayfield Village, OH), F. M. Mangune (Paramount, CA), G. B. Maniloff (Charlotte, NC), P. Marchetta (New York, NY), S. Mathews (Jacksonville, FL), B. A. McConnehey (Boise, ID), W. C.

McGarity (Decatur, GA), D. P. Mehta (Elizabethtown, KY), H. R. Mena (Baton Rouge, LA), J. L. Miller (Tampa, FL), J. Mossell (Tifton, GA), F. T. Murphy (Duncansville, PA), D. H. Neustadt (Louisville, KY), P. Q. Nguyen (Reston, VA), T. M. Nolen (Columbiana, AL), R. Osborn (Jacksonville, FL), D. Pangtay (Irving, TX), P. K. Pickrell (Austin, TX), G. E. Platt (Green Cove Springs, FL), A. R. Pollack (Rockville, MD), H. M. Prupas (Reno, NV), K. G. Pryhuber (Rochester, NY), R. M. Pucillo (Sugarland, TX), D. C. Pulver (New York, NY), D. S. Ramstad (Suffolk, VA), L. D. Reed (Florissant, MO), P. J. Riccardi (Syracuse, NY), D. M. Rice (Portsmouth, VA), A. M. Saifi (Clearwater, FL), I. M. Shafik (Williamsville, NY), L. Shandilya (Ettrick, VA), W. J. Shergy (Huntsville, AL), F. E. Smith (Los Alamos, NM), R. Z. Surowitz (Jupiter, FL), M. S. Touger (Birmingham, AL), R. Trejo (Lake Worth, FL), P. A. Waller (Houston, TX), N. Wei (Frederick, MD), D. I. Weiss (Hattiesburg, MS), C. W. White (Milan, TN), J. M. Wilson (Charlotte, NC), and S. M. Wolfe (Dayton, OH).

## 【改訂案】 コルヒチン

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>1. 警告</p> <p>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。1日量 1.5mg を超える高用量の投与、又は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。また、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]</p>	<p>1. 警告</p> <p>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。<u>本剤の承認された用量を超えて投与しないこと。</u>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]</p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈痛風発作の緩解〉</p> <p>通常、成人にはコルヒチンとして <u>1日 3～4mg を 6～8 回に分割経口投与する。</u></p> <p><u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p>〈痛風発作の予防〉</p> <p><u>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。</u></p> <p>〈家族性地中海熱〉</p> <p>(略)</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈痛風発作の緩解〉</p> <p>通常、成人にはコルヒチンとして <u>1回 0.5～1.0mg を 1日 1回又は 2回経口投与する。</u></p> <p><u>ただし、1日の総投与量は 1.5mg を超えないこと。</u></p> <p>〈痛風発作の予防〉</p> <p>通常、成人にはコルヒチンとして 1日 0.5～1mg、発作予感時には 1回 0.5mg を経口投与する。</p> <p>〈家族性地中海熱〉</p> <p>(略)</p>

<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>痛風発作の緩解への使用において、1 日量 1.5mg を超える高用量の投与は臨床上やむを得ない場合を除き避けること。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<sup>1)</sup>。</u></li> <li>・ <u>痛風発作の予防又は家族性地中海熱への使用において、承認された用量を超えて投与しないこと。</u></li> </ul> <p>7.2 （略） 〈痛風発作の緩解〉</p> <p>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。<u>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。</u> 〈痛風発作の予防〉</p> <p>7.4-7.5 （略）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>承認された用量を超えて投与しないこと。</u></li> <li>・ 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<sup>1)</sup>。<u>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。</u></li> </ul> <p>7.2 （略） 〈痛風発作の緩解〉</p> <p>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〉</p> <p>7.4-7.5 （略）</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 （略）</p> <p>8.2 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、</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 （略）</p> <p>8.2 <u>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、</u></p>

<p>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]</p>	<p>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]</p>
<p>11. 副作用  11.1 重大な副作用  (略)  11.1.1-11.1.3 (略)  11.1.4 コルヒチンによる中毒症状 (頻度不明)  承認された用法及び用量の範囲内であっても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]</p>	<p>11. 副作用  11.1 重大な副作用  (略)  11.1.1-11.1.3 (略)  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]</p>

\*\*2026年6月改訂(第4版、用法変更、用量変更)  
\*2026年3月改訂(第3版)

日本標準商品分類番号  
873941

貯法：室温保存  
有効期間：5年

承認番号 21900AMX01535  
販売開始 1964年11月

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)

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"






**\*\*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(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]

**3. 組成・性状**  
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

性状	外形			識別コード
	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	TTS-592

**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

**\*\*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。

**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。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。

**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]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**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。

**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]

9.3 肝機能障害患者

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]

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]

9.5 妊婦

〈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<sup>2)</sup>。[2.3 参照]

〈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<sup>3)-6)</sup>。

9.6 授乳婦

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]

9.7 小児等

〈痛風発作の緩解及び予防〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈家族性地中海熱〉

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。

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]

\* 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]

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（レイアタツツ） クラリスロマイシン含有製剤（クラリス、クラリシッド、ポノサップ、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	本剤の作用が増強することがあるのと、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 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	本剤の作用が増強することがあるのと、併用しないこと。	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。

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、コビスタットを含有する製剤、エンシトレビル、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、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、ベラパミル等 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。</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 (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>

11. 副作用

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]

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

	頻度不明
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、 $\gamma$ -GTP 上昇)、ALP 上昇
その他	脱力感、脱毛

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、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]

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

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<sup>7)</sup>。[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<sup>8)</sup>。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにおいて精巢毒性(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<sup>9)</sup>。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人<sup>10)</sup> (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 <sub>0-48</sub> (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<sup>11)</sup> (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<sup>12)</sup> (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<sup>13)</sup> (外国人データ)。[9.3.2 参照]

16.2 吸収

生物学的利用率 (mean±S.D.) : 37±12%<sup>10)</sup>

16.3 分布

分布容積 (Vd/F) 4.87L/kg<sup>12)</sup> : 1mg単回経口投与 (外国人データ)

#### 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。

#### 16.5 排泄

16.5.1 部位：胆汁中及び尿中

#### 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/kg<sup>12)</sup>

腎機能障害患者：0.168L/hr/kg<sup>12)</sup> [9.2.2、9.2.3、16.1.3 参照]

#### 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<sup>14)</sup> (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 μg/kg (成人の約 10%) と推定される<sup>15)</sup>。[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<sup>16)</sup> (外国人データ)。

#### 16.8 その他

16.8.1 作用持続時間：3~4 時間

#### 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) と消滅を起こし、炎症域への顆粒球の遊走阻害と顆粒球の代謝活性、食活性の減少を起こす。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癌性腫瘍効果は少ないとされる<sup>17)</sup>。

#### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コルヒチン (Colchicine)

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

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

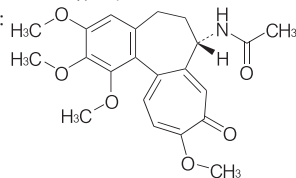
分子量：399.44

性状：帯黄白色の粉末である。

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。

光によって着色する。

化学構造式：



#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

#### 22. 包装

100錠 [10錠 (PTP)×10]

#### 23. 主要文献

- 1) 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](https://minds.jcqh.or.jp/common/summary/pdf/c00476_supplementary.pdf)
- 2) Ingalls, T. H, et al. : Arch. Environ. Health. 1968; 16: 326-332
- 3) Ben-Chetrit, E, et al. : Arthritis. Care Res. 2010; 62 (2) : 143-148
- 4) Diav-Citrin, O, et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203 : 144. e1-e6
- 5) Rabinovitch, O, et al. : Am. J. Reprod. Immunol. 1992; 28 : 245-246
- 6) Berkenstadt, M, et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193 : 1513-1516
- 7) Terkeltaub, R. A, et al. : Arthritis Rheum. 2010; 62 (4) : 1060-1068
- 8) 吉田篤他：眼科 1985; 27 (11) : 1359-1361
- 9) Correa, L. M, et al. : Toxicological. Sciences. 2002; 69 : 175-182
- 10) Ferron, G. M, et al. : J. Clin. Pharmacol. 1996; 36 : 874-883
- 11) Rochdi, M, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994; 46 : 351-354
- 12) Ben-Chetrit, E, et al. : J. Rheumatol. 1994; 21 (4) : 710-713

13) Rudi, J, et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29 : 346-351

14) Amoura, Z, et al. : J. Rheumatol. 1994; 21 : 383

15) Ben-Chetrit, E, et al. : Arthritis Rheum. 1996; 39 (7) : 1213-1217

16) Heaney, D, et al. : Am. J. Med. Sci. 1976; 271 (2) : 233-238

17) 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

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口

〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号

電話 0120-989-813

FAX 048-838-2121

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元 (輸入)

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1

医薬薬審発 0602 第 1 号  
医薬安発 0602 第 1 号  
令和 8 年 6 月 2 日

各 

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長  
( 公 印 省 略 )

#### コルヒチンの使用にあたっての留意事項について

コルヒチン (販売名 : コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」、以下「本剤」という。) については、本日、以下の「用法及び用量」の変更について承認されたところです。

〔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。

(下線は変更箇所)

本剤の 1 日量 1.5mg を超える高用量を投与した患者において、死亡に至った症例が報告されており、承認された用量を超えて投与しないよう特に下記の点について、貴管下の医療機関等に対する周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体等宛てに連絡するので、念のため申し添えます。

記

## 1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤の効能又は効果「痛風発作の緩解」に係る用法及び用量について、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。なお、1回量、1日量及び投与期間については、国内の最新のガイドラインを参考にすること。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。
- (2) 本剤の1日量1.5mgを超える高用量を投与した患者において、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こと。本剤の承認された用量を超えて投与しないこと。なお、承認に伴い、電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）の使用上の注意【警告】、【用法及び用量に関連する注意】、【重要な基本的注意】、【重大な副作用】を以下のとおり記載しており、特段の留意をお願いしたいこと。

### 【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。

### 【用法及び用量に関連する注意】

- ・ 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。
  - ・ 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。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。

### 【重要な基本的注意】

- ・ 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。

#### 【重大な副作用】

- ・ 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。

2. 今回の承認事項一部変更承認に伴う本剤の電子添文の改訂については、製造販売業者に対し、本日から遅くとも3月以内に医療機関、薬局等に対する周知を徹底するよう指示したこと。

改訂前	改訂後
<p>1. 警告</p> <p>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。<u>1日量1.5mgを超える高用量の投与、又は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。また、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。</u></p>	<p>1. 警告</p> <p>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。<u>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。</u></p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈痛風発作の緩解〉</p> <p>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。</p> <p><u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p>〈痛風発作の予防〉</p> <p><u>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。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈痛風発作の緩解〉</p> <p>通常、成人にはコルヒチンとして<u>1回0.5~1.0mgを1日1回又は2回経口投与する。</u></p> <p><u>ただし、1日の総投与量は1.5mgを超えないこと。</u></p> <p>〈痛風発作の予防〉</p> <p>通常、成人にはコルヒチンとして1日0.5~1mg、発作予感時には1回0.5mgを経口投与する。</p>

<p>〈家族性地中海熱〉 (略)</p>	<p>〈家族性地中海熱〉 (略)</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>痛風発作の緩解への使用において、1日量 1.5mg を超える高用量の投与は臨床上やむを得ない場合を除き避けること。</u>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。</li> <li>・ <u>痛風発作の予防又は家族性地中海熱への使用において、承認された用量を超えて投与しないこと。</u></li> </ul> <p>〈痛風発作の緩解〉</p> <p>痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である。<u>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。</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>承認された用量を超えて投与しないこと。</u></li> <li>・ 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。<u>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。</u></li> </ul> <p>〈痛風発作の緩解〉</p> <p>痛風発作の発現後、服用開始が早いほど効果的である。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>高用量を投与した患者及び腎機能障害患者において、重</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p><u>本剤の 1日量 1.5mg を超える高用量を投与した患者及</u></p>

<p>篤な中毒症状を発現する可能性があるので、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。</p>	<p>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ので、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。</p>
<p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 コルヒチンによる中毒症状 <u>承認された用法及び用量の範囲内であっても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。</u> 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。</p>	<p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 コルヒチンによる中毒症状 <u>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。</u> 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。</p>

## 別記

公益社団法人 日本医師会  
一般社団法人 日本痛風・尿酸核酸学会  
一般社団法人 日本内科学会  
公益社団法人 日本整形外科学会  
公益社団法人 日本薬剤師会  
一般社団法人 日本病院薬剤師会  
高田製薬株式会社  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
各地方厚生局