重要

平成12年11月
00−2

緊急安全性情報

フェニル酢酸系消炎鎮痛剤

インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナクナトリウム製剤の使用について

インフルエンザ脳炎・脳症の患者に対し、解熱を目的としてジクロフェナクナトリウム製剤を投与した場合、生存率等の予後が悪化する傾向を示す複数の疫学的研究が報告されています。
また、インフルエンザ脳炎・脳症の特徴的な病理所見として、脳及び全身の血管の障害が見出されました。このこととジクロフェナクナトリウムの薬理作用とを考え合わせると、インフルエンザ脳炎・脳症の悪化に関与する可能性が考えられます。
インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者の治療にあたっては、下記の事項にご留意ください。

インフルエンザ脳炎・脳症患者に対してジクロフェナクナトリウム製剤を投与しない。

インフルエンザ脳炎・脳症の発症因子ではありませんが、その症状の重症化に関与している可能性があります。予後が悪化するおそれがありますので、インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症（痙攣、意識障害等）を発症した患者には投与しないでください。

使用上の注意を改訂いたしましたので、あわせてご連絡いたします。

販売名：ボナフェック坐剤12.5・25・50、ボナフェック錠

お問い合わせ先：日新製薬株式会社 医薬情報室
TEL 023−655−2131

インフルエンザ脳炎・脳症に関する臨床疫学的研究において、昨年度に引き続き、本年度も、ジクロフェナクナトリウム使用群と他の解熱剤使用群を比較したところ、ジクロフェナクナトリウム使用群について有意性をもって、死亡率が高いとする結果が報告されました。
また、インフルエンザ脳炎・脳症の病理学的検討においては脳及び全身の血管の器質的な又は機能的な障害が特徴的所見として見出されました。
ジクロフェナクナトリウムは、血管内皮の修復に関与するシクロオキゲナーゼを抑制する作用が強いことが海外の臨床的研究で報告されていることと考え合わせますと、インフルエンザ脳炎・脳症でみられる血管障害の修復を遅らせるおそれがあります。
以上より、インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナクナトリウム製剤の使用について注意喚起を図ることとしました。

＜研究報告の概要＞

1．インフルエンザ脳炎・脳症に関する臨床疫学的研究

「平成12年度厚生科学研究　インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究班（厚生省インフルエンザ脳炎・脳症研究班）1999/2000年シーズンにおけるインフルエンザ脳炎・脳症二次調査の概要」

以下のごとく、ジクロフェナクナトリウムについては投与された患者において死亡率の上昇が認められた。

		生存n=57	死亡n=15
解熱剤使用	無	19(33.3%)	3(20%)
	有	38(66.7%)	12(80%)
アセトアミノフェン	(n=36)	32(88.9%)	4(11.1%)
ジクロフェナクナトリウム	(n=12)	5(41.7%)	7(58.3%)
メフェナム酸	(n=8)	6(75.0%)	2(25.0%)
その他の解熱剤	(n=6)	3(50.0%)	3(50.0%)

Logistic Model(SPSS)による多変量解析 (性、月齢、最高体温、発症までの日数を調整)			
	Odds Ratio	95%CI	
アセトアミノフェン	0.21	0.04-1.03	p=0.0548
ジクロフェナクナトリウム	13.86	2.22-86.40	p=0.0049
メフェナム酸	0.88	0.12-6.31	p=0.8956
その他の解熱剤	1.87	0.19-18.68	

2．ジクロフェナクナトリウムのシクロオキシゲナーゼに対する作用に関する臨床的研究の概要

Cryer, B. et al. :Am. J. Med. 104:413-421,1998

汎用されている非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）のシクロオキシゲナーゼ１及びシクロオキシゲナーゼ２に対する選択性

〔要約〕

目的：シクロオキシゲナーゼの２つのアイソフォームであるCOX-1とCOX-2は、すべてのNSAIDsにより種々の程度で阻害される。NSAIDsによるCOX-1の阻害は胃腸の潰瘍形成に関連しており、選択的COX-2阻害を有するNSAIDsは胃腸への毒性が少ないと思われる。ヒトにおけるNSAIDsと他の抗炎症性鎮痛剤のCOX-1とCOX-2阻害の程度を測定した。

主題と方法：16人の健常人全血を用い、25種類の抗炎症剤又は鎮痛薬剤を0(コントロール)から100 μM(n=5各々に対し)の間の6つの濃度について検討した。COX-1はトロンボキサンB_2の合成活性で、COX-2はプロスタグランディンE_2合成活性により分析した。また、胃粘膜のプロスタグランディンE_2合成についても測定した。

結果：血液中のCOX-1とCOX-2活性に対するNSAIDsの阻害の程度と選択性はさまざまであった。あるNSAIDs（例えばフルビプロフェン、ケトプロフェン）はCOX-1選択で、あるもの（例えばイブプロフェン、ナプロキセン）は基本的に非選択性で、またあるもの（例えばジクロフェナク、メフェナム酸）はCOX-2選択であった。胃のプロスタグランディンE_2合成のNSAIDsの阻害効果は血液中のCOX-1阻害活性（P<0.001）とCOX-1選択性(P<0.01)に相関していた。しかしCOX-2阻害活性とは相関していなかった。またCOX-2“選択”NSAIDsは*in vivo*の濃度で胃のプロスタグランディンE_2合成の阻害効果を起こすに十分なCOX-1活性をもっていた。

結論：現在市場にあるNSAIDsはCOX-2の選択性があるものであっても治療域濃度で胃のCOXを抑えない薬剤はない。

表　血中及び胃粘膜においてシクロオキシゲナーゼ（COX）活性を50%阻害する薬剤濃度（IC_{50}, μM）

Drug	COX-1 in Blood (Rank)	COX-2 in Blood (Rank)	Gastric Mucosa (Rank)
Ketoprofen	0.11(1)	0.88(8)	0.08(2)
Indomethacin	0.21(2)	0.37(7)	0.85(11)
Diclofenac	0.26(3)	0.01(1)	0.23(4)
Ketorolac	0.27(4)	0.18(6)	0.33(6)
Flurbiprofen	0.41(5)	4.23(13)	0.23(5)
Tolmetin	1.08(6)	2.25(11)	3.50(16)
Mefenamic acid	1.94(7)	0.16(4)	0.70(10)
Piroxicam	2.68(8)	2.11(10)	0.87(12)
Fenoprofen	2.73(9)	14.03(17)	0.17(3)
Aspirin	4.45(10)	13.88(16)	0.03(1)
Ibuprofen	5.90(11)	9.90(14)	0.70(9)
Nimesulide	10.48(12)	0.18(5)	1.49(13)
Oxaprosin	14.58(13)	36.67(23)	2.62(14)
Etodolac	19.58(14)	2.47(12)	3.20(15)
NS-398	21.93(15)	0.92(9)	100.00(18)
6-MNA	31.01(16)	19.84(19)	0.48(7)
Naproxen	32.01(17)	28.19(22)	0.52(8)
Valeryl salicylate	32.64(18)	0.04(2)	>100.00(21)
Nabumetone	33.57(19)	20.83(20)	20.09(17)
Sulindac	41.26(20)	24.94(21)	>100.00(19)
Acetaminophen	42.23(21)	10.69(15)	>100.00(23)
Dexamethasone	59.95(22)	0.13(3)	>100.00(25)
Bismuth subsalicylate	75.24(23)	37.50(24)	>100.00(22)
Salicylic acid	>100.00(24)	14.08(18)	>100.00(20)
Salsalate	>100.00(25)	39.90(25)	>100.00(24)

6-MNA＝6-methoxy napthalene acetic acid.

検討した25種類の薬剤はすべてCOX-2活性の阻害作用がみられたが、その強さは約4000倍の差があった。

NSAIDsであるジクロフェナクは血中でのCOX-2阻害作用がデキサメタゾンよりもさらに強く、最も強い（IC_{50}＝0.01 μM）。

重要

緊急安全性情報

「禁忌」及び「使用上の注意」の［その他の注意］

「禁忌」及び「使用上の注意」の［その他の注意］を下記のとおり改訂いたしました。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

9）インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者（「10.その他の注意」の項参照）

〔項目番号：坐剤では10）となります。〕

【使用上の注意】

10. その他の注意

1）インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者(主として小児)のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとする報告がある。

2）インフルエンザ脳炎・脳症例の病理学的検討において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、また、ジクロフェナクナトリウムは血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が強いとの報告がある。

〔項目番号：坐剤では9.となります。〕

（改訂部分のみを掲載しています。）