

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。

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、血管内皮の修復に關与するシクロオキシ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 μ M(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B₂の合成活性で、COX-2はプロスタグランジンE₂合成活性により分析した。また、胃粘膜のプロスタグランジンE₂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)は基本的に非選択的で、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ジンE₂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ジンE₂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(IC₅₀, μ M)

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 naphthalene 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(IC₅₀ = 0.01 μ M)。

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。）

ジクロフェナクナトリウム製剤製造会社一覧

製品名	製造会社名	製品名	製造会社名
チカタレン錠	株式会社イセイ	フェニタレン坐剤	長生堂製薬株式会社
メリカット坐剤	太田製薬株式会社	ボラボミン錠・坐剤	鶴原製薬株式会社
ジクロフェナクナトリウム錠	大原薬品工業株式会社	ネリオジン錠・坐剤	帝国化学産業株式会社
「ホクエイ」		ピナナック坐剤	東光薬品工業株式会社
ジクロフェノン坐剤	オリエンタル薬品工業株式会社	パレタン錠	東菱薬品工業株式会社
ボンフェナック坐剤	京都薬品工業株式会社	ソレルモン錠	東和薬品株式会社
アスピノンズボ	共和薬品工業株式会社	シーコレン錠	日本医薬品工業株式会社
ジフェナック坐剤	小林化工株式会社	ボナフェック錠・坐剤	日新製薬株式会社：山形
ブレスン錠	沢井製薬株式会社	ドセル錠	日本化薬株式会社
サンナックス錠	株式会社三恵薬品	メクロフェン坐剤	日本ガレン株式会社
ベギータ坐剤	シオノケミカル株式会社	ソファリン	日本ケミファ株式会社
ジクロニックズボ	大興製薬株式会社	サフラック錠	日本新薬株式会社
ボルマゲン錠・坐剤	大正薬品工業株式会社	ボルタレン錠・サポ	日本チバガイギー株式会社
ダイスパス錠	ダイト株式会社	プロフェナチン「カプセル」	菱山製薬株式会社
アデフロニック・ズボ	大洋薬品工業株式会社	アナバン坐剤	富士化学工業株式会社
フェナシドン錠・坐剤	竹島製薬株式会社	ニフレリール錠	株式会社模範薬品研究所
イリナロン錠	辰巳化学株式会社	ヨウフェナック錠	株式会社陽進堂