

**MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIA • MEDIENMITTEILUNG**

2000年11月16日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

**ジクロフェナクナトリウムのインフルエンザ脳炎・脳症に関する緊急安全性情報の配布について**

ノバルティス ファーマ株式会社は、11月15日に厚生省の指示を受け、ボルタレン錠、ボルタレンサポ（一般名：ジクロフェナクナトリウム）に関する緊急安全性情報を速やかに医療機関に配布します。その内容は、インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者に、ボルタレン錠、ボルタレンサポの投与を禁忌とするものです（別添参照）。

弊社としましては、できるだけ早く医療機関に緊急安全性情報を配布し、内容の徹底を図っていきたいと考えていますので、報道関係者の皆様のご協力もよろしくお願い致します。

なお、弊社 常務取締役 開発本部長（安全性情報の最高責任者）松井秀文は、今回の件に関し、次のようなコメントを発表しています。

弊社は、従来からボルタレン錠、ボルタレンサポの小児への解熱の使用については、急性上気道炎の患者さんで、他の解熱剤の無効例あるいは投与不可能な場合に限って、緊急解熱にのみ使用されるよう添付文書に＜警告＞\*、＜効能 効果＞、＜使用上の注意＞などを記載し、さらに積極的に医薬品情報を提供することにより、適正使用を推進してきました。今後は、この緊急安全性情報をできるだけ早く医療機関に配布し、本剤が適正に使用されるよう内容の徹底を図っていきます。そしてより一層、安全性情報に重きをおいた情報提供活動を展開していきます。

なお、弊社としましては、今回の小児科学会の見解を受けて、インフルエンザ脳炎 脳症の解熱には、アセトアミノフェンの使用を推奨していく所存です。」

\*ボルタレン錠は原則小児には投与されないもので、＜警告＞の項目はありません。

以上

本件に関するお問い合わせ先：ノバルティス ファーマ株式会社  
広報グループ 喜多 TEL: 03-3797-8027 FAX: 03-3797-4367

# 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（ボルタレンサポ、ボルタレン錠）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(錠又は坐剤)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・脳症の悪化に關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關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。

お問い合わせ先：ノバルティスファーマ株式会社  
くすり相談室 03-3797-8690  
DIセンター 03-3797-8560  
安全性情報部 03-3797-8579

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<br>(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<sub>2</sub> の合成活性で、COX-2 はプロスタグランジン E<sub>2</sub> 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 E<sub>2</sub> 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 E<sub>2</sub> 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 E<sub>2</sub> 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(μM)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<sub>50</sub>)

| Drug                     | COX-1<br>in Blood<br>(Rank) | COX-2<br>in Blood<br>(Rank) | Gastric<br>Mucosa<br>(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<br>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<br>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 (IC<sub>50</sub> = 0.01 μM)。

## 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關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。）