

## 9. Flunisolide (RS-3999) Nasal Spray 連日投与時の安全性の検討

——とくに下垂体・副腎系への影響について——

齊藤洋三（東医歯大）

森本靖彦（阪大、第三内科）

### <目的と方法>

アメリカの Syntex 社で開発された局所性副腎皮質ステロイド剤の Flunisolide (RS-3999) は、Beclomethasone dipropionate と同様に局所性抗炎症作用が強く、気管支喘息やアレルギー性鼻炎に対して噴霧吸入剤として用いる薬剤である。すでにイギリス、カナダ、西ドイツでは市販されているが、わが国では現在、多施設における、しかも種々の観点からのアレルギー性鼻炎に対する効果の検討が進行中である。

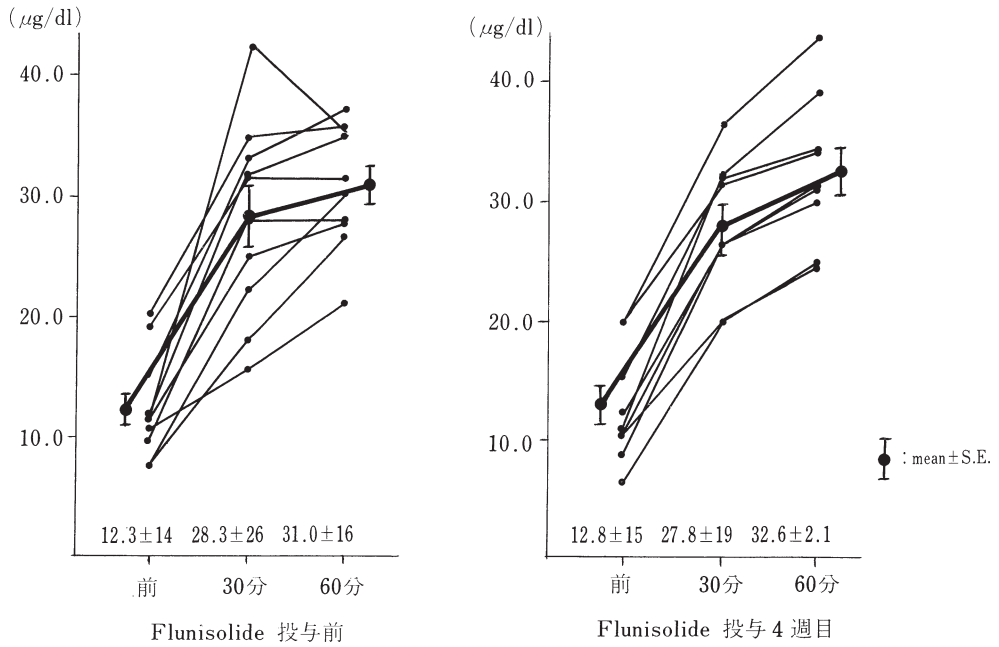
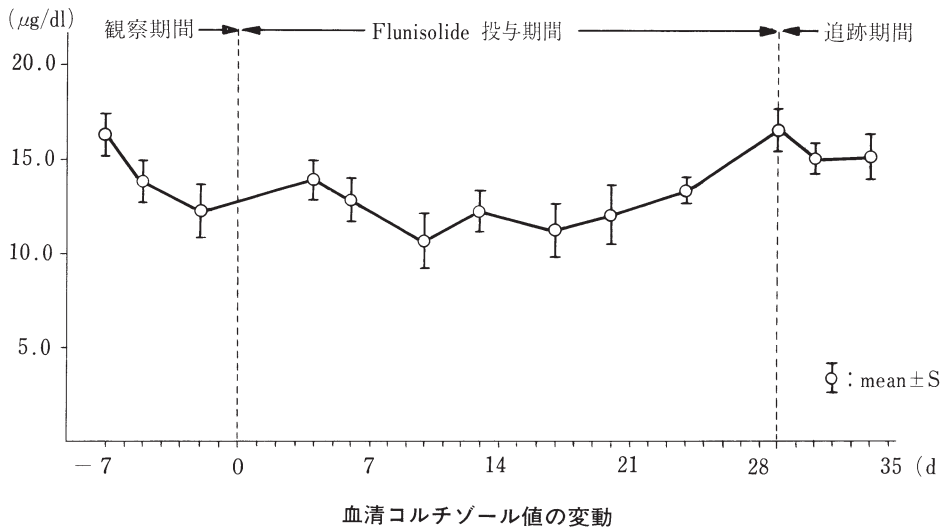
その一環として、今回、われわれは健康人10例に Flunisolide 400  $\mu\text{g}/\text{day}$  を4週間連日鼻腔内（噴霧）投与し、血液一般・生化学検査と共に血清コルチゾール値、Rapid ACTH test、尿中17-OHCS排泄量の測定などを行い、本剤の下垂体-副腎機能への影響を中心とした安全性を検討した。

### <成績>

- 1) 早期の血清コルチゾール値は、観察期間中は  $12.3 \pm 1.4$  ないし  $16.3 \pm 1.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、Flunisolide 投与期間中は  $10.8 \pm 1.6$  ないし  $16.7 \pm 1.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、投与終了時の追跡期間中は  $15.1 \pm 0.9$  ないし  $15.2 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{dl}$  の範囲の変動で、何れも正常範囲内であり、投与前、中、後の期間を通じて、コルチゾールの基礎分泌に影響はなかったものと考えられる。
- 2) Rapid ACTH test は本来副腎機能のスクリーニングの目的で開発された検査法であるが、その成績はステロイド療法に伴う下垂体・副腎系全体の機能状態をよく反映するとされている。今回の試験における Rapid ACTH の結果は、Flunisolide 投与前では ACTH 負荷30分後の血清コルチゾール値は負荷前に比べ2.3倍、60分後のそれは2.5倍に上昇していた。Flunisolide 投与4週目における ACTH 負荷前の血清コルチゾール値は同剤投与前と不変であり、負荷30分後で2.2倍、60分後で2.5倍の上昇を認めた。従って Flunisolide 投与前後の Rapid ACTH test の反応性はほぼ同一で、しかもいずれも正常パターンを示し、下垂体-副腎機能は Flunisolide 投与によって全く影響されないものと考えられた。
- 3) 副腎皮質ホルモンの基礎分泌量を知る上で、最適の指標となる尿中17-OHCS排泄量を見ると、Flunisolide 投与前は  $7.2 \pm 0.8 \text{mg}/\text{day}$ 、投与後では  $7.8 \pm 1.0 \text{mg}/\text{day}$  とこれも本剤投与前後で有意の変動は認められなかった。
- 4) 血清電解質、尿中電解質、その他の血液一般および生化学検査、尿検査などの成績にも投与前後で有意の変動は認められなかった。

### <総括・結論>

以上、血清コルチゾール値の変動、Rapid ACTH test の反応性および尿中17-OHCS排泄量の変化を総合すると、Flunisolide 400  $\mu\text{g}/\text{day}$  4週間鼻腔内投与は、下垂体副腎機能に何ら影響を及ぼさないことが明らかにされた。血清電解質、尿中電解質、その他の血液一般および生化学検査、尿検査などの結果から、肝臓、腎臓などの臓器障害の存在も否定的であった。さらに、本試験で用いた投与量400  $\mu\text{g}/\text{day}$  は臨床用量と考えられている200  $\mu\text{g}/\text{day}$  の2倍量であることを考慮すると、本剤の下垂体-副腎系への影響を含めた安全性はきわめて高いと考えられ、その局所剤としての有用性も十分評価されるものと思われる。ただし、本試験はあくまでも4週間という限定された期間における成績であり、さらに長期投与を行った場合の副作用や下垂体-副腎機能に関しては、今後、治験などを含め慎重な検討を要するであろう。



Flunisolide投与による下垂体-副腎機能への影響  
-Rapid ACTH test-