

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

成人期 ADHD の治療への アプローチについて

成人期の注意欠如・多動症（Attention-Deficit Hyperactivity Disorder；ADHD）は衝動性、多動性、不注意性を基盤とし、うつ病や社交不安症、パニック症、反抗挑戦症、反社会性パーソナリティー障害、素行症など多様な併存症を有することが多い。それは、生活上の深刻な機能障害をもたらすこともあり、学業や仕事上の困難さ、パートナーとの関係性の障害、浪費的問題、車の運転事故など、さまざまな問題が生じることがある。

本邦における成人期 ADHD の薬物治療は、その有効性が諸外国では明らかであったにも関わらず、適応が小児に限られており、成人への適応拡大には時間を要していた。現在、上市されているアトモキセチン塩酸塩カプセルは販売後3年経過した2012年8月、メチルフェニデート塩酸塩徐放製剤は販売後6年経過した2013年12月に、18歳以上のADHDに対しても適応が拡大されるようになった。そして、2017年5月には諸外国では既に小児ADHDに対して承認されているグアンファシン塩酸塩徐放製剤が本邦でも上市され、製造販売後に成人ADHDを対象とした国内第Ⅲ相臨床試験が行われた結果、最長1年間の長期投与における安全性および有効性が確認され、成人への適応拡大が期待されている。

ADHD の薬物治療に関する諸外国のガイドラインでは、前述の3剤以外にもクロニジン、モダフィニル、デキサアンフェタミンが推奨薬剤として掲げられており、チック症併存の場合だけはアトモキセチンが推奨されている。チック症やトゥレット症の治療にはドパミン受容体拮抗薬が第一選択薬として使用されることが多く、そのためドパミンやノルアドレナリントランスポーターの再取り込み阻害作用

によりシナプス間隙のドパミン濃度を高めるメチルフェニデートは使えないことになる。

一方、グアンファシンはその作用機序が選択的 α_{2A} 受容体作動薬として働くため、チック症の併存例では有効な治療薬として位置付けられると考えられている。中枢神経系に広く存在する α_2 受容体であるが、そのサブタイプである α_{2B} 受容体は視床に多く存在し鎮静作用に関係している。そして、 α_{2A} 受容体は前頭前皮質において主要な役割を担っており、中等度のノルアドレナリン遊離はシナプス後 α_{2A} 受容体を刺激し、前頭前皮質機能を向上させる。しかし、過剰なノルアドレナリン遊離は α_1 、 β_1 受容体にも結合し、前頭連合野の作業記憶（ワーキングメモリー）などが障害されてしまう。グアンファシンは α_{2A} 受容体への親和性が α_{2B} 受容体に比べて20倍と高くなっており、この受容体選択性が前頭前皮質の減弱したシグナルを賦活させ、ADHD の不注意性にも効果が示される要因と考えられている。

ADHD の治療へのアプローチは包括的治療として医療機関や教育機関、発達支援センターで専門性のある援助法も実施される。心理社会的な療法としては、親や家族が問題行動への適切な対処スキルを習得するトレーニング、本人の行動修正を行うソーシャルスキル・トレーニングなどがあり、薬物療法のみが優先されるものではない。成人期ADHDへの不十分な社会的支援や薬物治療は、反社会的行動や薬物依存、就業困難などに至る予後研究がある。また、近年の報告では青年・成人期以降に初めて診断基準を満たす遅発型例の存在も明らかとなっていることから、成人期ADHDの社会的認知を上げて治療環境が整うことが望まれる。日本精神神経学会ではホームページ上で患者や家族向けのQ&Aを公開しているので参考までにご一読いただきたい。

参考資料

- ・小平雅基：臨床精神薬理. 20：637～645（2018）
- ・齋藤万比古 編：注意欠如・多動症（ADHD）の診断・治療ガイドライン（第4版）. じほう. 東京（2016）
- ・インチュニブ®錠 インタビューフォーム：塩野義製薬

（順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科

高野 賢児）

バイオセイムの登場で変わる バイオシミラー市場

今日の医療においてバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）は欠かすことのできない重要な医薬品として位置づけられているが、バイオ医薬品の後続品であるバイオシミラー（以下、BS）の品目数も年々増加している。

BSは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認された先行バイオ医薬品と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品と定義される。バイオ医薬品は有効成分がタンパク質由来や生物由来の物質により産生されるため、化学合成の低分子医薬品に比べて分子が大きく、構造も複雑で、その特性や性質は一般に製造工程そのものに依存する。そのため先行バイオ医薬品と同一性を示すのは困難であり、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が示されればBSとして承認される。2009年に承認されたソマトロピンを皮切りにBSの普及も進み、様々な疾患で広く使用されるようになった。

そして2018年8月に国内初となるバイオ医薬品のオーソライズドジェネリックとしてダルベポエチンアルファ注シリンジ「KKF」（協和キリンフロンティア）が製造承認された。このバイオ医薬品はバイオセイム（オーソライズドバイオシミラー；以下、

ABS）と呼ばれ、有効成分や製法などが先行バイオ医薬品と同一であり、BSとは一線を画している。BSを使用する医師や薬剤師は先行バイオ医薬品との同質性／同等性を気にしているという報告があるが、ABSは先行バイオ医薬品と有効成分等が同一であることから、先行バイオ医薬品からBSへ切り替える際の懸念はなくなると考えられている。

また2019年3月に厚生労働省は暫定的な措置として、ABSの新規収載時の薬価算定はBSと同じ先行バイオ医薬品の7割と定めた。現在のBSの薬価も先行バイオ医薬品の7割だが、薬価においてもABSの登場でこれまでのBSの優位が揺らぐことになりかねず、今後BSを製造する製薬会社は難しい選択を迫られることになるかもしれない。一般に化学合成の低分子医薬品と比べ、バイオ医薬品の製造には莫大な設備投資や製造コストがかかる上、非臨床試験、臨床試験の実施やRMPの策定、製造販売後調査の実施などほぼ新薬同様の体制が必要となるため、採算が合わないとして、新たにBSに参入する製薬会社の減少や他の先行バイオ医薬品のBS開発の停滞につながる可能性がある。

医療費が年々増加する日本において、医療費削減のため国を挙げてジェネリック医薬品やBSへの積極的な切り替えが推進されているが、ABSの登場でどのように変わっていくか、その動向を注視したい。

参考資料

- ・協和発酵キリン株式会社 HP (<http://www.kyowakirin.co.jp/index.html>)
- ・厚生労働省 バイオ医薬品・バイオシミラー講習会資料
(<http://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496080.pdf>)

（東京大学保健・健康推進本部 本郷地区

梅澤俊介）