

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 医薬品が自動車運転技能に与える影響の評価手法の開発
(英語) Development of evaluation method regarding the influence of medicinal drugs on driving performance

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 岩本邦弘
(英語) Kunihiro Iwamoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学 大学院医学系研究科・講師
(英語) Nagoya university Graduate school of medicine, Department of psychiatry, Lecturer

II 研究開発の概要

和文:

向精神薬の自動車運転に関する添付文書での規定は諸外国と日本では異なっており、日本の添付文書だけが服薬中の運転を一律一様に禁止しているのが現状である。医薬品服用が自動車運転技能に与える影響は、オランダの高速道路を用いた実車試験によって評価され、自動車運転試験で得られる情報が用量設定や添付文書記載に利用され、医療者や患者に情報提供が適切に行われることが交通事故防止に重要であると考えられている。日本国内で実車試験を実施することは倫理的にも法的にも現実的ではなく、運転シミュレータ (DS) の活用が期待されるが、医薬品が運転技能に与える影響をどのように評価するかは、オランダの実車試験以外では定まっていない。そこで、本研究の目的は、医薬品が自動車運転に与える影響を評価するための、信頼性および妥当性を有し、健常者のみならず患者群における実施可能性を有する評価系を確立し、医薬品が自動車運転技能に与える影響を評価するためのガイドライン案を策定することである。

医薬品が自動車運転技能に与える影響を評価するための評価系確立のために用いる本研究の DS は、文献調査や過去の研究実績等により開発された、可搬性に優れた簡易な運転シミュレータであり、車線維持課題 (車線上の横揺れ: SDLP)、追従走行課題 (車間距離の変動係数: DCV)、急ブレーキ課題 (ブレーキ反応時間: BRT)

の3つの基本的な運転技能が評価可能となっている。先ず、試験再試験信頼性の検証から開始し、健常男性 20 名に対して、1 週間間隔で本 DS による 3 つの運転技能評価を行い、級内相関係数 (ICC) を用いて検討した。主要評価項目である SDLP については ICC=0.925、副次評価項目である DCV は ICC=0.695、BRT は ICC=0.863 であり、Fleis の基準によれば、それぞれ excellent、good、excellent と良好な結果が得られ、個人内差は小さいことが確認された。また、シミュレータ酔いによる脱落はなく忍容性も確認された。

次に、アルコールを用いた妥当性の検証を行い、健常男性 26 名 (日本人の多くがアルコール代謝の酵素活性が低く、海外研究との比較が困難なため、アルデヒド脱水素酵素高活性型のみを対象とした) に対して、無作為化二重盲検交差試験にてアルコール血中濃度 0%、0.025%、0.05%、0.09% となるようにアルコールを飲用させ、3 つの運転技能評価を行った。主要評価項目である SDLP はアルコール濃度依存性に増加することを確認したが、副次評価項目である DCV と BRT はアルコール濃度依存性の増加は認めなかった。また、世界的な基準とされるアルコール血中濃度 0.05% と 0% における SDLP の予測差を線型モデルにて解析したところ、 Δ SDLP=9.23cm (95%CI=6.99-11.47) を算出し、本 DS の臨床的な閾値を明らかにした。

また、本 DS が実薬による影響を検出できる感度を有することを検証するために、健常男性 28 名を対象に、無作為化二重盲検交差試験にてゾピクロン 7.5mg およびプラセボを眠前投与し、服用 9 時間後に運転技能評価を行った。主要評価項目である SDLP は、ゾピクロン服用群においてプラセボ群よりも有意に増加した。また、副次評価項目である DCV と BRT についても、ゾピクロン服用群においてプラセボ群よりも有意に増加した。

さらに、本 DS は簡易型であるために、実車相当の高精細 5 画面没入型 DS との機種間妥当性も検証した。健常男性 18 名を対象に、本 DS と高精度 DS の双方で SDLP を評価したところ、ICC=0.70 と良好な結果が得られ、機種間妥当性も確認できた。

以上の結果より、本 DS は再現性とアルコールを用いた妥当性、陽性対照薬による感度が確認された世界初の DS であり、今後の臨床応用が期待される。

一般的に薬効評価は健常者を対象として投薬後の運転評価が行われているが、健常者では治療薬の評価が困難であったり、健常者と患者群では治療薬の影響が異なることが想定される場合も存在する。具体的には、抗精神病薬と抗てんかん薬が挙げられ、それら治療薬を服用する統合失調症患者とてんかん患者を対象に運転技能についても検討した。治療薬の変更がなく病状が安定した、運転免許を保有する統合失調症患者 43 名と健常者 54 名を対象に、本 DS による運転技能評価、認知機能検査、背景情報、症状評価尺度について群間比較を行った。性別と年齢の統計学的有意な群間差はなかったが、走行距離は患者群で有意に少なかった。また、患者群の処方率は 4 割が抗精神病薬単剤であったが、それ以外は抗精神病薬と他の向精神薬による併用療法であった。両群の運転技能を比較したところ、走行距離などの背景情報で補正後も、DCV と BRT は患者群で有意に成績低下していた。ただし、両群の成績分布は大部分が重複しており、患者群で必ずしも運転技能が低下している訳ではないことが示唆されたが、運転適性判断においては、病状や副作用、認知機能等と運転技能成績とに関連性が認められ、これら指標が運転適性を判断するための臨床的特徴であることが示唆された。

また、長期にけいれん発作なく経過し、運転免許を保有する、てんかん患者 43 名と健常者 40 名を対象に、本 DS による運転技能について群間比較を行った。性別と年齢については両群間で有意差はなかった。患者群のてんかんの分類としては、全般てんかんが 11 名、部分てんかんが 29 名、分類不能が 3 名であった。患者群の処方は、34 名が抗てんかん薬単剤治療であり、バルプロ酸、カルバマゼピン、レベチラセタムが多かった。運転技能は両群で統計学的有意差は認められず、患者群では走行速度がより安定して維持され、車間距離をより長く保持する傾向が示唆され、長期に安定したてんかん患者では運転技能が必ずしも低下しているとは言えない結果であった。車線維持技能の指標である SDLP と関連がある指標を検討するための重回帰分析では、年齢、性別 (女性)、運転経験年数が抽出され、これら指標は先行研究とも一致する結果であった。

これら向精神薬服用中の患者群での運転技能評価においても、本 DS は安全に使用可能であることが確認された。

前述のように、欧州は実車による自動車運転試験を積極的に実施し、医薬品の影響の程度を4段階に分類してきたが、その評価方法や判断方法の詳細については公開されておらず、日本人にそのまま外挿することは困難であった。近年、米国においても、医薬品、とりわけ向精神薬が運転技能に与える影響について関心が高まり、2017年には米国食品医薬品局（FDA）が運転試験ガイダンスを発表している。この中で、実車試験はオランダでのみしか実施できないことも踏まえ、運転シミュレータの活用可能性が示唆されるに至っているが、具体的な評価方法までは記述されておらず、そのまま翻訳するだけではFDA運転試験ガイダンスを日本で運用することは困難である。日本の添付文書を科学的根拠に基づいた記載にするためには、医薬品が自動車運転技能に与える影響を評価するための日本版ガイダンスの存在が不可欠であった。以上の背景から、これまでの成果も踏まえ、向精神薬が自動車運転技能に及ぼす影響の評価方法に関するガイドライン案を開発した。この開発経緯としては、これまでに公表されている、医薬品の運転に与える影響に特化した試験ガイダンスは米国FDAガイダンスに限られることから、このガイダンスを参照して、研究班内で草案を作成した。自動車運転は複数機能の複合的な技能であることから、本ガイドラインでは、薬理作用、自動車運転試験を含む臨床試験の成績、疫学情報により、医薬品の影響を総合的に評価することを定めた。この中で引用した臨床試験に関する、医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインは、E8にあたる臨床試験の一般指針について、また、E9にあたる「臨床試験のための統計的原則」について、を参照した。米国FDAガイダンスと同様に、本ガイドラインについても向精神薬を対象とし、自動車運転試験の必要性や具体的な評価方法についても示した。さらに、日本精神神経学会ガイドライン検討委員会と連携し原案の検討及び作成が行われ、行政当局とも意見調整を繰り返し、2022年3月25日に厚生労働省からパブリックコメントを募集する段階まで達成した。今後、パブリックコメントを踏まえたガイドラインの最終化を行い、本ガイドラインは厚生労働省から通知として発出される予定である。

英文：

The regulations in the package inserts of psychotropic drugs regarding automobile driving are different in Japan than in other countries. Only the Japanese package inserts uniformly prohibit car driving while taking medications. The effect of taking medicines on driving performance has been evaluated mainly through the Dutch highway driving test, and it is considered important to provide appropriate information to medical professionals and patients in order to prevent traffic accidents. It is ethically and legally impractical to conduct a highway driving test in Japan, and a driving simulator (DS) is expected to be utilized, but how to evaluate the effects of medicines on driving performance has not been established, except for the Dutch highway driving test. Therefore, the aims of this study are to establish an evaluation system with reliability and validity for assessing the effects of medicinal drugs on driving performance, and to develop draft guidelines for assessing the effects of medicinal drugs on driving performance. The DS in this study is a portable and simple driving simulator developed based on literature review and past our works, and is capable of evaluating three basic driving performance: road-tracking task, car-following task, and harsh-braking task. First, the test-retest reliability of the assessment indices was verified for healthy males and the high reproducibility was confirmed. Next, we conducted a validity test using alcohol in healthy males (only the highly active type of aldehyde dehydrogenase was included). The primary endpoint, SDLP, was confirmed to increase in an alcohol concentration-dependent manner, and the clinical threshold of this DS was determined. In addition, zopiclone and placebo were administered before sleep in a randomized, double-blind, crossover trial to healthy males, and driving performance was assessed 9 hours after dosing. The primary endpoint, SDLP, was significantly higher in the zopiclone group than in the placebo group, indicating the sensitivity of the positive control. Driving performance of patients taking antipsychotics and antiepileptic

drugs were also evaluated, and this DS was found to be safe for use in patients' group. In the European Union, the degree of influence of medicines on driving performance has been classified into four levels. However, the details of the evaluation and judgment methods have not been disclosed in detail, and it has been difficult to extrapolate them directly to the Japanese population. Recently, the U.S. FDA has issued guidance on driving tests, however, it does not describe specific evaluation methods, making it difficult to apply the guidance as is in Japan. The existence of Japanese guidance for evaluating the effects of medicines on driving performance was essential to improve the description of the Japanese package inserts based on scientific evidence. Therefore, we have developed a draft guideline on how to evaluate the effects of psychotropic drugs on driving performance. This guideline will provide for a comprehensive evaluation of the effects of psychotropic drugs on driving performance by pharmacological properties, clinical trial results including driving tests, and epidemiologic reports.