

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) 向精神薬が自動車運転技能に与える影響の判定基準の開発
(英語) Development of criteria for determining the influence of psychotropic drugs on driving performance

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7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・准教授
(英語) Tokai National Higher Education and Research System, Nagoya University Graduate School of Medicine, Associate Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

精神疾患は、がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病に並ぶ5大疾病の1つである。精神疾患の中核的な治療は向精神薬による薬物療法であり、症状が改善した後も、再発防止のためには向精神薬の服用継続が必須である。しかし、欧米と異なり本邦では、ほぼ全ての向精神薬の添付文書において一律に服用中の自動車運転の禁止が規定されている。また、平成25年には自動車運転死傷行為処罰法が施行され、薬剤等の影響により運転に支障があるおそれのある状態での交通事故は厳罰の対象となっている。自動車の運転は一部の大都市を除けば日常生活に不可欠であるが、これら規定により向精神薬服用中の患者の社会生活は制限されうるため、添付文書の自動車運転に関する注意喚起の見直しが社会的にも求められていた。

このような背景のもと、向精神薬が運転に与える影響を評価するための自動車運転試験が実施可能となるように、信頼性および妥当性を検証した運転シミュレータを用いた新規運転技能評価系を構築した。また、向精神薬の運転技能に与える影響の段階的評価、すなわち、自動車運転試験を含めて臨床薬理試験を一律に実施するのではなく、薬剤のプロファイルを段階的に検討し、必要な試験を特定する評価方法を定めた「向精神薬が自動車の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」を日本精神神経学会

ガイドライン委員会と連携して作成し、2022 年 12 月 27 日に厚生労働省より発出された（薬生薬審発 1227 第 3 号、薬生安発 1227 第 1 号）。このガイドラインの周知を海外製薬企業に対しても図るべく、国際英文誌にて総説論文として公表した。さらに、新規評価系やガイドラインに基づき、一律に自動車の運転を禁止するのではなく、添付文書において適切な注意喚起を行うために、本研究では向精神薬が自動車運転技能に与える影響の判定基準の開発を進めた。

まず、①国内外の向精神薬添付文書を調査し、自動車運転に関する記載内容の類型化を試みた。日本標準商品分類で定める向精神薬（催眠鎮静剤・抗不安剤、抗てんかん剤、精神神経用剤、その他の中枢神経系用剤）を対象に、医薬品医療機器総合機構 PMDA（日本）、米国食品医薬品局 FDA（米国）、欧州医薬品庁の欧州製品概要 SmPC（欧州）のデータベースから、各国添付文書の自動車運転に関する記載内容を網羅的に抽出し、欧州委員会のガイダンス及び欧州連合の研究プロジェクト Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID) 分類も踏まえ、4 カテゴリー（カテゴリー0（影響なし）、カテゴリー1（注意）、カテゴリー2（一部禁止）、カテゴリー3（禁止））の類型化が可能であり、判定基準の基本骨格とすることとした。また、この類型化は欧州の添付文書（SmPC）のガイダンスとも同様の考え方であることを確認した。

次に、②向精神薬の運転リスクに関する階層的文献レビューを行った。具体的には、①で類型化された添付文書記載とその薬剤について、薬理作用、神経心理学的検査、自動車運転試験、有害事象の発現状況を調査した。調査方法として、自動車運転試験（PubMed）、神経心理学的検査及び自動車運転に影響する有害事象（PMDA 医療用医薬品情報検索の申請資料概要及び日本医薬情報センターJAPIC 日本の新薬承認審査報告書）の検索を行った。この中で、交通事故のリスクは血中アルコール濃度（BAC）との用量反応関係があり、BAC 0.05%以上で交通事故が有意に増加することが疫学研究により示されていた。このため自動車運転試験では、車両の横方向への変位の指標である Standard Deviation of Lateral Position (SDLP)が主要評価項目とされ、BAC をベンチマークとして、「臨床的に意味のある影響」の有無が参照されていることを確認した。したがって、判定基準における運転禁止の規定因子としては、交通事故のリスクが高まる BAC 0.05%をベンチマークとした「臨床的に意味のある影響」を参照することが妥当と考えられた。

続いて、③各薬剤の注意喚起の内容とのエビデンスの関係性を検討し、判定基準における規定の策定を進めた。一般に、向精神薬に惹起される眠気等の副作用は投与初期に発現することが多いことが知られている。①及び②の対象となった薬剤について詳細に検討したところ、「一部禁止」を規定する因子は、期間（until、within、during）がほとんどであり、眠気などが投与初期や増量時に発現し影響する場合は一部期間のみを禁止（カテゴリー2）、投与中に影響が持続する場合は禁止（カテゴリー3）と規定していることを確認した。したがって、判定基準における規定因子としては、「臨床的に意味のある影響」に加え、その影響の持続性に着目すること、すなわち「臨床的に意味のある影響の持続性」を評価することが重要となることを確認した。これは、ガイドラインで推奨されている、「自動車運転に影響する有害事象」の発現時期、持続期間等の時間的關係を検討すること、さらに、自動車運転試験が実施される場合はその影響の程度に加え、持続性を評価すること、と整合性が保たれていた。このような考え方を国際英文誌の総説論文として公表し、向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を評価する臨床試験を計画する際の留意事項として、PMDA から発出された Early Consideration にも反映された。以上より、本研究の最終的な開発目標である向精神薬が自動車運転技能に与える影響の判定基準は、ガイドラインを再構成した内容とし、新たな試験を必要とすることなく、ガイドラインの補遺として作成することとした。具体的な判定基準としては、「臨床的に意味のある影響の持続性」により区分（カテゴリー0：影響なし、カテゴリー1（軽度）：影響の可能性はあるが、臨床的な意味のある影響がない、カテゴリー2（中等度）：投与初期

など一部の期間で臨床的に意味のある影響、カテゴリー3（重度）：投与中は臨床的に意味のある影響）した。日本精神神経学会ガイドライン委員会と連携し、補遺の原案を作成し、パブリックコメントを行った上で最終化し、令和7年1月31日に厚生労働省より、「向精神薬が自動車の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」の補遺（医薬薬審発 0131 第1号、医薬安発 0131 第1号）として通知された。

ガイドラインおよび補遺は、必要な試験を段階的に特定するために新薬開発で使用することを規定している。このため、既承認薬については、ガイドラインや補遺を遡及して適用することはできず、「参考」と規定されている。既承認薬において、ガイドラインおよび補遺を参考とする際の課題を検討するために、第1選択薬である抗てんかん薬（カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン、ラコサミド、レベチラセタム）を対象として調査した。これら抗てんかん薬の薬理学的作用としては、作用機序が異なるものの、神経活動抑制的に作用し、自動車運転と関連する領域として覚醒機能及び感覚機能に影響する可能性があり、これら領域に関連する薬力学的検討を行った。その結果、試験成績が限られることから、薬力学的検討では自動車運転への影響は不明確であり、臨床試験における有害事象の発現状況に基づいた検討を行った。その結果、覚醒機能への影響が主体と考えられ、自動車運転試験の結果の解釈は可能と考えられた。健常群を対象としたカルバマゼピンの短期投与では運転技能に影響する可能性が示唆され、投与初期には影響する可能性はあるが、患者群を対象としたこれら抗てんかん薬の継続投与では臨床的に意味のある影響はないと考えられた。既承認薬であることから疫学研究も参照し、患者登録データベースを用いた研究では、交通事故はてんかん発作とは関連するが、抗てんかん薬との関連は示されず、自動車運転試験の結果を支持する内容であると考えられた。既存のエビデンスでもガイドラインおよび補遺を参考に評価可能であることが確認され、国際英文誌に検討結果の概要を公表した。

英文：

Psychiatric disorders rank among Japan's five major illnesses alongside cancer, stroke, acute myocardial infarction, and diabetes. While psychotropic medications are essential for treatment and relapse prevention, Japanese package inserts uniformly prohibit driving during medication use—a stark contrast to Western regulatory approaches. This restriction, combined with 2013 legislation imposing severe penalties for medication-impaired driving accidents, significantly impacts patients' social lives, especially in areas where driving is essential for daily activities. To address this issue, we developed a validated driving simulator system and created the "Guidelines for Evaluating the Effects of Psychotropic Drugs on Automobile Driving Performance," which was issued by Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare in December 2022. This approach implements a tiered evaluation method rather than requiring uniform testing for all medications, examining drug profiles in stages to determine necessary assessments.

Through comprehensive analysis of package inserts from Japanese, American, and European regulatory databases, we established a four-category classification system aligned with European guidelines: Category 0 (no effect), Category 1 (caution), Category 2 (partial prohibition), and Category 3 (prohibition). Our literature review confirmed that traffic accident risk correlates with blood alcohol concentration (BAC), with epidemiological studies showing significant increases at $BAC \geq 0.05\%$. This established Standard Deviation of Lateral Position (SDLP), which measures vehicle weaving, as the primary endpoint in driving tests.

Our determination criteria focus on both the presence and persistence of "clinically meaningful effects" compared to the BAC 0.05% benchmark. The framework categorizes medications based on whether effects are absent (Category 0), present but not clinically meaningful (Category 1), clinically meaningful during specific periods like initial treatment (Category 2), or clinically meaningful throughout treatment (Category 3). This approach was formalized as a supplement to the guidelines, developed in collaboration with the Japanese Society of Psychiatry and Neurology, and approved by the Ministry of Health in January 2025.

While these guidelines apply primarily to new drug development and cannot be retroactively applied to approved medications, we demonstrated their value as reference by examining first-line antiepileptic drugs. For example, carbamazepine showed potential driving impairment during initial administration in healthy subjects but no clinically meaningful effects with continued use in patient groups. Our investigations confirm that evaluation using the guidelines is feasible even with existing evidence, potentially allowing more nuanced driving recommendations than current blanket prohibitions.