

抗てんかん薬が自動車の運転技能に及ぼす影響 の検討に関する報告書

医薬品等規制調和・評価研究事業

「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」研究班

2025 年 3 月 7 日

抗てんかん薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の検討に関する報告書

2025 年 3 月 7 日

医薬品等規制調和・評価研究事業

「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」研究班

<要約>

「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」は、既承認薬の評価でも参考にとできるとしている¹。既承認の抗てんかん薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を、当該ガイドラインを参考に検討した。そして、影響の程度を、当該ガイドラインの補遺²の判定基準に基づいて判定した。また、ガイドラインは、一律に自動車運転試験の実施を求めるものではなく、従来の方法でも検討が可能となるように留意すべき点を示したものであるが³、既承認の抗てんかん薬では、欧米でも自動車運転試験の実施は極めて限られ、改めて実施することは新薬開発に影響する可能性があるため、追加試験の必要性も検討した。尚、本報告書は、入手可能で評価に必要な全ての情報を収集・精査し、本研究事業（医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（令和4年度～6年度、研究開発代表者：岩本邦弘））のみでなく、前身の研究事業（医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（令和元年度～3年度、研究開発代表者：岩本邦弘））の研究班の会議でも、検討すべきあらゆる課題を議論した結果であり、利益相反を管理した上で、限りなく中立的かつ批判的に評価しまとめたものである。そして、本報告書の概要は、論文として公表済である⁴。

自動車の運転技能への影響を評価する真の目的は、臨床的に意味のある影響、すなわち交通事故のリスクを評価することである。このため、ガイドラインとその補遺は、臨床的に意味のある影響の持続性により規定している^{1,2,5,6}。そして、ガイドラインが推奨している臨床試験のうち、最も表面的妥当性が高いのは、自動車運転試験であるが、この試験では、単にプラセボに対する優越性（影響の有無）を検討するのではなく、アルコール血中濃度（BAC）をベンチマークとした検討（臨床的に意味のある影響の有無）を行うことが推奨されている。つまり、自動車運転試験の結果を、プラセボに対する優越性のみで評価することは不十分である。更には、自動車の運転技能への影響を評価する真の目的は交通事故のリスクを評価することであり、真のエンドポイントである交通事故をイベントとした疫学研究等の結果が得られている場合は、自動車運転試験のみで評価することは不十分である。自動車運転試験や疫学研究のデザインを考慮して総合的に評価することが適切である。

既承認薬は、ガイドラインが公表される前に開発されたこともあり、当該ガイドライン

が推奨している全ての試験の実施はされていない。当該ガイドラインは新薬開発の過程で段階的に評価する方法を示しているため、既承認薬の評価については参考としており、遡及することではなく、ガイドラインが推奨する臨床試験の実施を求めている。このため、既承認薬については、ガイドラインは推奨する試験の有無で評価に必要なエビデンスの充足性は判断できない。また、ガイドラインの補遺の判定基準は、ガイドラインで推奨している試験により構成しているため、既承認薬の評価においては、判定基準にある「臨床試験」の各項目への該当性で、つまり新薬開発での評価と同様の方法で判定することはできない。同時に、既承認薬をガイドラインが推奨する臨床試験のみで評価することは、むしろガイドラインと補遺の誤用である。更には、ガイドラインは、一律に自動車運転試験の実施を求めるものではなく、従来の方法でも検討が可能となるように留意すべき点を示したものであることを考慮すべきである。このため本調査では、不足情報を明確にし、これを補完する情報の有無で、総合的な評価が可能であるかを検討した。そして、この総合評価で得られた所見が、当該ガイドラインの補遺の判定基準の「定義」に基づいて判定可能かどうかにより、評価に必要なエビデンスの充足性を検討した。

【総合評価】

国際的な教科書、診療ガイドライン及び総説で経口単剤療法の第1選択薬に位置付けられているカルバマゼピン（CBZ）、バルプロ酸ナトリウム（VPA）、ラモトリギン（LTG）、ラコサミド（LCM）及びレベチラセタム（LEV）を、ガイドライン¹を参考に評価した。

国内の添付文書は、一律に自動車運転等を禁止し、欧米の添付文書は一部禁止と規定している。申請資料概要や審査報告書などでは注意喚起の設定根拠が確認できず、これらの資料からはCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVの臨床的に意味のある影響の持続性は明確ではなかった。

CBZは、短期投与の自動車運転試験が実施されているが、BACをベンチマークとした検討^{1,5,6}は行われておらず、臨床的に意味のある影響があるかは不明であった。VPA、LTG及びLEVの短期投与の自動車運転試験は行われていなかった。CBZ、VPA、LTG及びLEVは、継続投与された自動車運転試験^{7,8}が行われている。この試験は無作為化が行われていない試験であり厳密な評価とは言えないが、この試験結果を支持する疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られており、一定の評価は可能と考えた。LCMは、自動車運転試験が行われていないが、CBZ、VPA及びLTGと同じ電位依存性ナトリウムチャンネル・モジュレーターであること、そして、CBZの徐放剤と比較した臨床試験と疫学研究⁹⁻¹²の結果が得られていることから、ガイドラインの自動車運転試験が不要な場合に該当し、CBZ、VPA、LTG及びLEVの継続投与の試験を参照することで評価は可能と考えた。これらより、不足情報を補完する情報が得られており、総合的な評価は可能と考えた。

総合的な評価の結果、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、投与初期の臨床的に意味のある影響の有無は明確ではないが、CBZ は投与初期の影響は注意を要すると考えられた。一方、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV の継続投与では臨床的に意味のある影響は認められないと考えられた。

尚、欧米では VPA、LTG、LCM 及び LEV の自動車運転試験は実施されておらず、一定の評価が可能な国内実施の継続投与の自動車運転試験^{7,8}があり、そして、この試験結果を支持する真のエンドポイントである交通事故をイベントとした疫学研究⁹⁻¹²も存在する状態で、今回の調査対象とした抗てんかん薬（CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV）の自動車運転試験を、改めて日本のみが必要とする特段の理由も見当たらなかった。

【判定基準に基づいた判定】

総合評価の結果は判定基準の「定義」に基づいて判定可能であるため、評価に必要なエビデンスは充足していると考えた。ただし、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、投与初期の臨床的に意味のある影響の有無は明確ではないが、CBZ は投与初期の影響は注意を要すると考えられたため、保守的に評価する必要があると考えた。

CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、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、ガイドライン補遺²の判定区分のうち「カテゴリー2（中等度）」と判定した。

目次

略語一覧	5
利益相反の管理	7
1. 全般的事項	8
(1) 評価に関する全般的事項とガイドラインの適用性.....	8
(2) ガイドラインと補遺の通知までに寄せられた主な意見.....	10
(3) 本調査の経緯	10
(4) 本報告書と公表済みの論文との関係	11
2. 調査の方法	11
(1) 目的	11
(2) 対象	11
(3) 方法	11
3. 国内外の添付文書における注意喚起（調査①の結果）	12
4. ガイドラインを参考にした検討（調査②の結果）	12
(1) 薬理学的作用	13
(2) 薬力学的検討	13
(3) 臨床試験における有害事象の発現状況.....	20
(4) 自動車運転試験	24
(5) 疫学研究	26
5. 本調査の方法論的限界.....	28
6. 自動車運転試験を追加で実施する必要性と実施可能性.....	30
(1) 自動車運転試験を追加で実施する必要性.....	30
(2) 自動車運転試験を追加で実施する実施可能性.....	31
7. 考察（総合評価）	32
8. 結論（判定基準に基づいた判定）	34
表1 添付文書における自動車運転等に関する注意喚起と DRUID のクラス分類	36
表2 ガイドラインを参考にした検討で評価した臨床試験及び疫学研究の数（調査②） ..	38
表3 アルコールの神経心理学的検査の結果への影響.....	39
表4 臨床試験による薬力学的検討の結果.....	40
表5 単剤療法の承認申請等に用いられた臨床試験における自動車運転関連の有害事象 ..	41
参考資料 ガイドライン補遺「表1 向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の判定区分」	43
引用文献	44

略語一覧

略語	英語	日本語
ABNAS	A-B neuropsychological assessment schedule	-
BAC	Blood Alcohol Concentration	アルコール血中濃度
BRV	Brivaracetam	ブリバラセタム
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CBZ-CR	Carbamazepine controlled release	カルバマゼピン徐放錠（本邦未承認）
CLB	Clobazam	クロバザム
CPT	Continuous Performance Test	持続注意課題
CRT	Choice Reaction Time	選択反応時間課題
CTD	Common Technical Document	医薬品承認申請のための国際共通化資料
CZP	Clonazepam	クロナゼパム
DRUID	Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines	-
DSST	Digit Symbol Substitution Test	符号課題
DZP	Diazepam	ジアゼパム
EEG	Electroencephalogram	脳波検査
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESM	Ethosuximide	エトスクシミド
EU	European Union	欧州連合
FBM	Felbamate	フェルバメート（本邦未承認）
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GB	Gabapentin	ガバペンチン
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report database	独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」
LCM	Lacosamide	ラコサミド
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
LTG	Lamotrigine	ラモトリギン
LZP	Lorazepam	ロラゼパム
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時検査
OR	Odds Ratio	オッズ比
OXC	Oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
PB	Phenobarbital	フェノバルビタール
PER	Perampanel	ペランパネル
PGB	Pregabalin	プレガバリン
PHT	Phenytoin	フェニトイン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独）医薬品医療機器総合機構
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
RMC	Ramacemide	ラマセミド（本邦未承認）
ROR	Reporting Odds Ratio	報告オッズ比
RT	Reaction time	反応時間課題
SDLP	Standard Deviation of Lateral position	横変位の程度
SNRI	Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSS	Stanford sleepiness scale	スタンフォード眠気評価尺度
TGB	Tiagabine	チアガビン（本邦未承認）
SV2A	Synaptic vesicle glycoprotein 2A	シナプス小胞蛋白 2A
TPM	Topiramate	トピラマート
VigiBase	World Health Organization	-

	pharmacovigilance database	
VPA	Sodium valproate	バルプロ酸ナトリウム
VGB	Vigabtrin	ビガバトリン
VGSC	Voltage-gated sodium channel	電位依存性ナトリウムチャンネル
ZNS	Zonisamide	ゾニサミド
ZOP	Zopiclone	ゾピクロン

利益相反の管理

本調査は、医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（令和4年度～6年度、研究開発代表者：岩本邦弘）により行った。また、前身の研究事業（医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（令和元年度～3年度、研究開発代表者：岩本邦弘））での検討結果も含まれる。尚、本調査に参加した研究班全員に関する利益相反は開示済みである⁴。尚、本調査の対象としたCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVの製造販売業者との経済的利益関係がある者は、「7. 結論（判定基準に基づいた判定）」に参加していない。

本調査の参加者一覧（論文の著者順）

岩本 邦弘	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 発達老年精神医学分野
中林 哲夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 健康被害救済部
山口 亜希子	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 精神医学分野
小西 勇輝	学校法人産業医科大学 医学部 精神医学
佐治 木萌	学校法人愛知医科大学 精神科学講座
吉村 玲児	学校法人産業医科大学 医学部 精神医学
兼本 浩祐	学校法人愛知医科大学 精神科学講座
青木 宏文	国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学 未来社会創造機構
安藤 昌彦	国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学 医学部附属病院 先端医開発部
尾崎 紀夫	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 精神疾患病態解明学

1. 全般的事項

本報告書は、入手可能で評価に必要な全ての情報を収集・精査し、本研究事業（医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（令和4年度～6年度、研究開発代表者：岩本邦弘））のみでなく、前身の研究事業（医薬品等規制調和・評価研究事業「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」（令和元年度～3年度、研究開発代表者：岩本邦弘））の研究班の会議でも、検討すべきあらゆる課題を議論した結果であり、利益相反を管理した上で、限りなく中立的かつ批判的に評価しまとめたものである。そして、本報告書の概要は、論文として公表済である⁴。

(1) 評価に関する全般的事項とガイドラインの適用性

自動車の運転技能への影響を評価する真の目的は、臨床的に意味のある影響、すなわち交通事故のリスクを評価することである。しかしながら、交通事故をエンドポイントとし、盲検下での無作為化プラセボ対照試験を実施することは非倫理的である。このため、「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」（以下、ガイドライン）¹は、交通事故のリスクを評価する代替的方法を示している。

自動車の運転は、覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能が関与した複合的な動作である。ガイドラインでは、薬理学的評価及び薬力学的評価により被験薬が影響を及ぼす機能ドメインを特定した上で、臨床試験における有害事象の発現状況により時間的プロファイル、そして必要に応じて自動車運転試験を段階的に評価し、影響の程度の臨床的意義を検討することを推奨している^{1,13}。そして、当該ガイドラインは、既承認薬の評価でも参考にとできるとしている。また、当該ガイドラインの補遺は、影響の程度の判定基準を提供している²。

ガイドラインが推奨している臨床試験のうち、最も表面的妥当性が高いのは、自動車運転試験である。覚醒機能に影響する向精神薬の自動車運転試験では、SDLPを主要評価項目として、BACをベンチマークとした検討により、臨床的に意味のある影響の有無が検討される^{1,6}。これは、交通事故のリスクはBACとの用量反応関係があり、BAC 0.05%以上で交通事故が増加することが疫学研究により示されているためである^{14,15}。そして、このBACはSDLPと相関するためである¹⁶。一般に、自動車運転試験では、BAC 0.05%に相当するSDLPを基準値として、臨床的に意味のある影響が検討される。従って、ガイドラインは、自動車運転試験の実施において、単にプラセボに対する優越性（影響の有無）を検討するのではなく、BACをベンチマークとした検討（臨床的に意味のある影響の有無）を行うことを推奨している。つまり、自動車運転試験の結果を、プラセボに対する優越性のみで評価することは不十分である。また、一般に向精神薬の有害事象の発現は投与初期に多く、ガイドラインとその補遺は、臨床的に意味のある影響の持続性により規定している^{1,2,5,6}。

更には、自動車の運転技能への影響を評価する真の目的は交通事故のリスクの評価であ

り、真のエンドポイントである交通事故をイベントとした疫学研究の結果が得られている場合は、自動車運転試験のみで評価することも不十分である。自動車運転試験や疫学研究のデザインを考慮して総合的に評価することが適切である。

そして、ガイドラインは全ての場合で自動車運転試験を必要とはしていない。これは、ガイドラインが推奨している段階的評価は新薬開発での評価方法であるが、新薬開発においても自動車運転試験の実施は負担が大きいだけでなく、FDA や EMA も全ての向精神薬の自動車運転試験の実施を求めている現状を考慮したためである。つまり、新薬開発や既承認薬に関わらず、一律に自動車運転試験の実施を求めるのではなく、従来の方法でも検討が可能となるように留意すべき点を示すことで、国内の開発が停滞しないようにするためである³。そして、ガイドラインは自動車運転試験が不要とする場合として、以下を例示している。

【ガイドライン¹が自動車運転試験を不要とする場合】

- 自動車運転に関連する機能（覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能）への明らかな影響がない場合（「V. 1. 臨床薬理試験」の項参照）
- 既に海外で実施された自動車運転試験があり、治験薬の有効性と安全性に民族的要因が影響を及ぼさないと考えられる場合
- 薬理学的に覚醒度に影響する受容体等への親和性に大きな差異がない他薬剤で実施された自動車運転試験があり、臨床試験における自動車運転に影響する有害事象の発現状況や疫学研究の結果において、治験薬と当該薬剤の間で自動車の運転技能に及ぼす影響に大きな差異がないと考えられる場合

この例示は、SNRI（ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）の自動車運転の禁止解除に係る調査¹⁷を参考に設定された（「5. 本調査の方法論的限界」の項参照）³。これらの例示は、広く意見を募集し、調整した結果をガイドラインで規定した。尚、ベンラファキシンは自動車運転試験が行われていたが¹⁸、ミルナシプラン及びデュロキセチンは薬力学的試験のみで自動車運転試験は行われていない。

既承認薬は、ガイドラインが公表される前に開発されたこともあり、当該ガイドラインが推奨している全ての試験の実施はされていない。当該ガイドラインは新薬開発の過程で段階的に評価する方法を示しているため、既承認薬の評価については参考としており、遡及することはなく、ガイドラインが推奨する臨床試験の実施を求めている。このため、既承認薬については、ガイドラインが推奨する試験の有無で評価に必要なエビデンスの充足性は判断できない。また、ガイドラインの補遺の判定基準は、ガイドラインで推奨している試験により構成しているため、既承認薬の評価においては、判定基準にある「臨床試験」の各項目への該当性で、つまり新薬開発での評価と同様の方法で判定することはできない。従って、既承認薬をガイドラインが推奨する試験のみで評価することは、むしろガイドラインと補遺の誤用である。このため、不足情報を明確にし、これを補完する情報の有無で、総合的な

評価が可能であるかを検討することが適切である。判定基準に当てはめるためだけに、科学的意義が乏しい試験を行うことは非倫理的である¹⁹。この総合評価で得られた所見が、当該ガイドラインの補遺の判定基準の「定義」に基づいた判定可能かどうかにより、評価に必要なエビデンスの充足性を慎重に検討することが適切である。

尚、ガイドラインは、上述の通り、一律に自動車運転試験の実施を求めるものではなく、従来の方法でも検討が可能となるように留意すべき点を示したものであるが³、既承認の抗てんかん薬では、欧米でも自動車運転試験の実施は極めて限られ、改めて実施することは新薬開発に影響する可能性があるため、自動車運転試験を追加で実施する必要性も検討した。

(2) ガイドラインと補遺の通知までに寄せられた主な意見

ガイドライン及び補遺の作成から完成までには、製薬企業やアカデミア等から、以下の意見があった^{3,20}。これらは主な意見であり、パブコメ以外での意見も含まれる。検討の結果、ガイドラインと補遺でも必要なことは規定済みであり、これまでの説明と齟齬がない運用が必要である（「1. (1) 評価に関する一般的事項とガイドラインの適用性」の項参照）。

① 自動車運転試験の必要性

自動車運転試験の実施負担は大きいだけでなく、FDA や EMA も全ての向精神薬で求めない現状で、日本で一律に必要とすることは理由が立たず、必要もしくは不要な場合を具体化する必要があるとの意見があった。これに対しては、自動車運転試験は全ての場合で必要とせず、ガイドラインで不要な場合を例示し、ガイドライン全体で従来の開発方法でも検討可能になるように留意すべき点を示すこととした。既承認薬については、改めて自動車運転試験が必要となれば、新薬開発への影響があることの懸念が示された。ガイドライン自体は新薬開発の過程で段階的に評価する方法を示しており、既承認薬の評価については参考とすることで遡及することはなく、ガイドラインが推奨する試験の有無で評価をしないこととした。

② 疫学研究の結果の解釈

交通事故をイベントとした臨床試験は倫理的に実施困難であるため、自動車運転試験は、あくまでも新薬開発でのやむを得ない代替的評価法であり、真のエンドポイントである交通事故をイベントとした疫学研究の結果を考慮すべきとの意見があった。新薬開発では、医療現場での使用経験が限られ、疫学研究の結果が得られていることは少ないと考えられたが、効能追加や既承認薬での評価を考慮し、臨床試験を補完する位置づけとした。

③ 交通事故の報告例の解釈

交通事故のリスクは、単純に副作用報告等の有無では評価できないと意見があった。常識の範囲であるため、ガイドラインでは規定しなかった。

(3) 本調査の経緯

ガイドラインは、既承認薬の評価でも参考にできるとしている¹。新薬開発に限らず、ガイドラインと補遺の実施可能性と内容の適切性を検討するために、検討の 1 つとして調査に着手した。

抗てんかん薬の国内の添付文書では、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作（以下、「自動車運転等」）を禁止している。評価方法と判定基準が定まったため、これらの抗てんかん薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を再評価することは社会的にも求められている。このため、本調査では、成人の部分発作または強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果を有し、国際的な教科書²¹⁻²³、診療ガイドライン²⁴⁻²⁷及び総説²⁸⁻³⁰で経口単剤療法の第1選択薬に位置付けられているCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVについて、自動車の運転技能に及ぼす影響とその程度を検討した。

(4) 本報告書と公表済みの論文との関係

向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の評価では、薬理学的検討、薬力学的検討、臨床試験における有害事象の発現状況、自動車運転試験の必要性和結果の解釈など、多面的な評価が必要となる。このため、本調査の結果は、論文（以下、岩本論文）⁴として公表済であるが、ガイドラインとその補遺に必ずしも詳しくはない臨床医でも容易に理解できるよう、岩本論文は本調査の概要に留めている。また、ガイドライン補遺²の通知前であり、影響の程度の判定結果は含めていない。なお、診療ガイドライン²⁴⁻²⁷には、教科書²¹⁻²³や総説²⁸⁻³⁰の公開時期より古く、本調査の対象であるCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVの一部を第1選択薬に位置づけられていないものがある。このため、岩本論文の読者は、この状況を熟知しているてんかんの専門医ばかりではないことを考慮し混乱を避けるために、第1選択薬を” frequently prescribed antiseizure medications”（使用頻度が高い抗てんかん薬）と表記した。本報告書の「第1選択薬」と岩本論文の” frequently prescribed antiseizure medications”は同義である。

2. 調査の方法

(1) 目的

本調査の目的は、ガイドラインを参考に既承認の抗てんかん薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を評価し、ガイドライン補遺の判定基準を基に影響の程度を判定することである。

(2) 対象

本邦で、成人の部分発作または強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果を有し、国際的な教科書²¹⁻²³、診療ガイドライン²⁴⁻²⁷及び総説²⁸⁻³⁰で経口単剤療法の第1選択薬に位置付けられているCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVを対象とした。

(3) 方法

以下の調査を行い、本調査の対象の自動車の運転技能に及ぼす影響を検討した。

調査①：日本、米国及び欧州の添付文書における自動車運転等の注意喚起の内容を調査した。

調査②：自動車の運転技能に及ぼす影響を、ガイドラインに示された方法^{1,6}に加え、疫学研究の結果も含め入手可能な全ての情報を用いて検討を行った。そして、調査②の結果に基づいて、影響の程度を当該ガイドラインの補遺²の判定基準に基づいて判定した（参考資料

参照)。

- 薬理学的作用：影響する機能ドメイン（覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能）の特定。
- 薬力学的検討：薬理学的作用で特定した機能ドメインに対する影響の有無を検討。
- 臨床試験における有害事象の発現状況：自動車運転に影響する有害事象の発現状況の時間的関係を検討。
- 自動車運転試験：自動車の運転技能に及ぼす影響の臨床的意義を検討。
- 疫学研究：交通事故の発生状況の検討。

【設定根拠】交通事故をエンドポイントとし、盲検下での無作為化プラセボ対照試験を実施することは非倫理的である。このため、ガイドラインでは、交通事故のリスクを評価するために、必要に応じて、代替的評価方法である自動車運転試験を実施することを推奨している。ガイドラインは既承認薬の評価でも参考にとできるとしているが、既承認薬は、開発中の新薬と異なり、真のエンドポイントである交通事故をイベントした疫学研究の結果が得られていることがあり、本調査では疫学研究の結果を含めた。

3. 国内外の添付文書における注意喚起（調査①の結果）

本邦のCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVの添付文書では、自動車運転等の禁止を規定しているが、米国及び欧州の添付文書では一律に禁止はしておらず、投与初期等の一部の期間で禁止を規定している（表1）。

また、2006年から2011年にEUで設立されたコンソーシアムであるDRUIDは、短期投与での自動車の運転技能の影響を評価している³¹。DRUIDは、CBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVとも、4段階のうち「II」（moderate）に分類し、中枢神経系の機能に影響を与える可能性があり、投与初期は眠気やめまいが起きやすいため自動車運転を避けるよう注意している（表1）。欧米の添付文書の注意喚起は、自動車運転等を「一部禁止」として規定しており、DRUIDの分類と概ね同様であった。

しかしながら、申請資料概要及び審査報告書では、注意喚起の設定根拠が確認できず、これらの資料からは、CBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVの臨床的に意味のある影響の持続性は明確ではなかった。

4. ガイドラインを参考にした検討（調査②の結果）

入手可能で評価に必要な全ての情報を収集・精査し、CBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVに関するガイドラインを参考に、薬力学的検討、臨床試験における有害事象の発現状況、自動車運転試験及び疫学研究の結果を評価した。評価した試験・研究数を表2と以下の各項で示す。

(1) 薬理学的作用

CBZ 及び VPA は第 2 世代抗てんかん薬に、そして LTG、LCM 及び LEV は第 3 世代抗てんかん薬に位置付けられる²⁹。第 2 世代及び第 3 世代抗てんかん薬は、第 1 世代抗てんかん薬や GABA_A (GABA type A) 受容体に作用するベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬とは作用機序が異なる。

一般に、CBZ、VPA、LCM 及び LTG は、VGSC を阻害する VGSC modulator に分類される^{23,26,32-34}。VGSC は、神経細胞や筋細胞などに分布し細胞の興奮に関わる³⁵。これら 4 剤のうち VPA は、GABA トランスアミナーゼの阻害作用も有し、脳内の GABA 濃度を高めることも知られている。GABA は、アミノ酸の 1 種である抑制性の神経伝達物質であり、シナプス後膜の過分極を惹起し神経活動を抑制する³⁶。

LEV は、SV2A に作用する SV2A modulator に分類される。SV2A は、シナプス小胞に発現する膜蛋白であり、神経伝達物質の活動電位依存性シナプス分泌を促進的に調節し、大脳皮質、海馬、小脳など脳内に広く分布している^{37,38}。

つまり、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも神経活動を抑制的に作用する。

GABA_A 受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系薬剤は抗けいれん作用の他、鎮静作用や催眠作用を有するが、VGSC modulator 及び SV2A modulator とも、ベンゾジアゼピン系薬剤と比較して覚醒機能への影響が少ないことが示唆されている³²。しかし、自動車運転に関連する機能のうち、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも覚醒機能以外にも感覚機能にも影響する可能性がある³²。

以上より、薬理学的には、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも覚醒機能及び感覚機能への影響を検討する必要があると考えられた。

(2) 薬力学的検討

ガイドラインは、自動車運転に関連する機能（覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能）への影響のスクリーニングとして、臨床薬理試験等において神経心理学的検査による薬力学的評価を行うことを推奨している。このため、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV による影響を神経心理学的検査により評価した臨床試験の成績を検討した。

交通事故のリスクは BAC との用量反応関係があり、BAC 0.05%以上で交通事故が増加することが疫学研究により示されている^{14,15}。このため自動車運転試験では、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を検討するのが一般的である^{1,6}。そして、ガイドラインは、BAC との関連性が検討されている神経心理学的検査（表 3）を、薬力学的検討の方法として例示している。このため、抗てんかん薬の影響を神経心理学的検査により検討した報告は多数存在するが、偽陽性と偽陰性の判定を避け各試験の結果を解釈可能とするために、BAC との関連が検討されガイドラインに例示された神経心理学的検査の結果を検討した。

ガイドラインに例示された神経心理学的検査により検討した報告として、CBZ の試験は計 10 試験、VPA の試験は計 4 試験、LTG の試験は計 7 試験、LCM の試験は 1 試験、そして LEV の試験は計 6 試験が確認された（表 4）。各試験の用量、投与期間、評価方法、試験の実施時期は異なる。また、VPA は覚醒機能、感覚機能及び認知機能、LCM は覚醒機能、感覚機能及び精神運動機能、そして LEV は感覚機能への影響を検討した試験成績は確認できなかった。

CBZ は複数の報告で感覚機能への影響が認められたが、覚醒機能への影響を検討した報告は限られていた。また、VPA、LTG、LCM 及び LEV による覚醒機能及び感覚機能への影響を検討した報告は確認できない、または限られていた。

以上より、薬力学的検討では、CBZ は感覚機能に影響する可能性はあると考えられた。しかし、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、覚醒機能への影響を十分に検討した試験成績は得られておらず、これらの薬剤の影響の主体が覚醒機能と感覚機能のいずれであるかは薬力学的検討では特定できず、臨床試験における有害事象の発現状況に基づいて検討する必要があると考えられた。各試験の概要は以下の通りである。

① カルバマゼピン（CBZ）

1) Salinsky MC et al, *Epilepsia*, 43(5): 482-490, 2002 ³⁹

健康成人 23 例を対象に、CBZ 及び GB による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検比較試験が実施された。CBZ は開始用量 200 mg/日、その後に最高 1200 mg/日まで漸増、GB は開始用量 600 mg/日、その後に最高 3600 mg/日まで漸増し、投与期間は 12 週間と設定された。認知機能は DSST 等により、精神運動機能は CRT 等により評価され、投薬群とは別の無投薬の健康成人 72 例を対照群として比較された。CBZ 投与時の DSST 及び CRT のベースラインの変化量とも、対照群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

2) Kuitunen T et al, *Br J Clin Pharmacol*, 30(3): 453-461, 1990 ⁴⁰

健康成人 12 例を対象に、CBZ、ZOP 及びこれらの併用による覚醒機能、感覚機能、認知機能及び精神運動機能への影響を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ は 600mg、ZOP は 7.5 mg を単回投与すると設定された。覚醒機能は VAS 等により、感覚機能は平衡機能検査等により、認知機能は DSST 等により、精神運動機能は CRT 等により評価され、投与後 1.5 時間毎に 6 時間後まで計 4 回測定された。CBZ 投与時の VAS のベースラインからの変化量は投与 1.5 時間後から 6 時間後までプラセボ投与時と比較して統計学的に有意に変化し、眠気の持続が認められた。CBZ 投与時の平衡機能検査のベースラインからの変化量は投与 1.5 時間後から 4.5 時間後までプラセボ投与時と比較して統計学的に有意に変化した。CBZ 投与時の DSST のベースラインからの変化量は投与 3 時間後のみが、プラセボ投与時と比較して統計学的に有意に変化し悪化が認められた。CBZ 投与時の CRT のベースラインからの変化量は、投与後 3 時間及び 6 時間でプラセ

が投与時と比較して統計学的に有意に変化し悪化がみとめられたが、その他の測定時点では統計学的な有意差は認められなかった。

3) Meador KJ et al, *Neurology*, 69(22): 2076-2084, 2007 ⁴¹

健康成人 28 例を対象に、CBZ または LEV による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ は、開始用量 200 mg/日、その後に有効血中濃度の中位を目標に用量調整され、投与量（平均 ± 標準偏差）は 564 ± 110 mg/日、評価時の血中濃度は 7.5 ± 1.5 µg/ml であった。LEV は開始用量 500 mg/日、その後に 2000 mg/日まで漸増し、評価時の血中濃度は 32.2 ± 11.2 µg/ml であった。投与期間は 8 週間と設定された。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価され、精神運動機能は CRT 等により評価された。主要解析である全ての神経心理学的検査の結果の複合スコアでは、CBZ では LEV と比較して統計学的に有意な悪化が認められた。CRT は、CBZ 及び LEV 投与時とも、無投薬時と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

4) Mecarelli O et al, *Ann Pharmacother*, 38(11): 1816-1822, 2004 ⁴²

健康成人 10 例を対象に、CBZ、OXC 及び LEV による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。各薬剤とも漸増投与され、維持用量は CBZ 800 mg/日、OXC 1200mg/日、LEV 1500 mg/日、投与期間は 8 日間と設定された。評価時の血中濃度（平均 ± 標準偏差）は、CBZ が 9.93 ± 1.51 µg/ml、OXC が 1.48 ± 0.5 µg/ml、LEV が 20.75 ± 5.8 µg/ml であった。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価され、精神運動機能は RT により評価された。有害事象は、CBZ 投与時の 63%、OXC 投与時の 12%、LEV 投与の 20%、プラセボ投与時の 5%に認められた。RT は、CBZ 投与時のみ統計学的に有意に延長し悪化した。

5) Meador KJ et al, *Neurology*, 56(9): 1177-1182, 2001 ⁴³

健康成人 25 例を対象に、CBZ 及び LTG 150 mg/日による覚醒機能、認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ は、開始用量 200 mg/日、その後に有効血中濃度の中位を目標に用量調整され、平均投与量は 696 mg/日であった。LTG は、開始用量 25 mg/日、漸増幅 25 mg/日、維持用量 150 mg/日と設定された。投与期間は 10 週間と設定された。評価時の血中濃度（平均 ± 標準偏差）は、CBZ が 7.56 ± 1.39 µg/ml、LTG が 2.58 ± 1.75 µg/ml であった。覚醒機能は SSS、EEG により閉眼時の眠気出現までの時間及び眠気のある時間の測定により、認知機能は CPT 等により、そして精神運動機能は CRT 等により評価された。CBZ 投与時の SSS は無投薬時と比較して統計学的に有意に増加し悪化が認められ、LTG 投与時と比較しても統計学的に有意に高かった。EEG による眠気出現までの時間及び眠気のある時間、CPT 及び CRT とも、CBZ 投与時と LTG 投与時の間で統計学的な有意差は認められなかった。

6) Meador KJ et al, *Neurology*, 41(10):1537-1540, 1991 ⁴⁴

健康成人 21 例を対象に、CBZ 及び PHT による認知機能及び精神運動機能への影響を検

討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ 及び PHT とも漸増投与、投与期間は 4 週間と設定され、評価時の平均血中濃度は、CBZ が 9.97 µg/ml、PHT が 14.6 µg/ml であった。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価され、精神運動機能は CRT 等により評価された。CRT は CBZ 投与時及び PHT 投与時ともベースラインと比較して統計学的に有意に延長し悪化が認められたが、CBZ 及び PHT 投与の間では統計学的な有意差は認められなかった。

7) Meador KJ et al, *Epilepsia*, 40(9): 1279-1285, 1999 ⁴⁵

健康成人 35 例を対象に、CBZ 及び GB による覚醒機能、認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ は、有効血中濃度の中位を目標に用量調整され、平均投与量は 731 mg/日、評価時の平均血中濃度は 8.3 µg/ml であった。GB は維持用量 2400 mg/日と設定された。投与期間は 5 週間と設定された。覚醒機能は EEG により閉眼時の眠気出現までの時間及び眠気のある時間の測定により、認知機能は CPT 等により、そして精神運動機能は CRT 等により評価された。CBZ 投与時の EEG による眠気出現までの時間及び眠気のある時間、CRT、そして CPT とも、無投薬時と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

8) Martin R et al, *Epilepsia*, 42(6): 764-771, 2001 ⁴⁶

高齢健康成人 34 例を対象に、CBZ 及び GB による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ 及び GB とも漸増投与され、維持用量は、CBZ は最高 800 mg/日、GB は 2400 mg/日、投与期間は 5 週間と設定された。被験者 34 例中、投与完了例が 15 例であり、投与完了例での平均血中濃度は、CBZ 投与時は 6.8 µg/ml、GBP 投与時は 7.1 µg/ml であった。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価された。精神運動機能は CRT で評価され、投与完了例におけるベースラインからの CRT の変化量は CBZ 投与時と GB 投与時の間で統計学的な有意差は認められなかった。

9) Hamilton MJ et al, *Epilepsia*, 34(1): 166-173, 1993 ⁴⁷

健康成人 12 例を対象に、CBZ 及び LTG による感覚機能及び精神運動機能への影響、そして薬物動態を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。プラセボ、LTG 150 mg または 300 mg を単回投与、CBZ 200 mg、400 mg または 600 mg を各々 2 回に分けて投与すると設定された。感覚機能は平衡機能検査により、精神運動機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価された。平衡機能は、プラセボ群と比較して CBZ 600 mg 群で統計学的に有意な悪化が認められたが、その他の薬剤群ではプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった。

10) Meador KJ et al, *Epilepsy Behav*, 62:267-275, 2016 ⁴⁸

健康成人 41 例を対象に、CBZ 及び LCM による認知機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。CBZ 群は、開始用量 200 mg、漸増幅 200 mg、維持用量 600 mg と設定され、LCM 群は、開始用量 100 mg、漸増幅 100 mg、維持用量 300 mg

と設定とされ、投与期間は 6 週間と設定された。認知機能は CPT 等により評価された。主要解析である全ての神経心理学的検査の結果の複合スコアでは、CBZ 群及び LCM 群ともベースラインと比較して統計学的に有意な変化は認めなかった。CPT では、CBZ 群及び LCM 群の間で統計学的な有意差は認められなかった。

② バルプロ酸ナトリウム (VPA)

1) Aldenkamp AP et al, *Epilepsia*, 43(1): 19-26, 2002 ⁴⁹

健康成人 30 例を対象に、VPA または LTG の認知機能及び気分への影響を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。VPA 群は開始用量 300 mg/日、漸増幅 300 mg/日、維持用量 900 mg/日で投与され、LTG 群は 50 mg/日、投与期間は 12 日間であった。検査時の血中濃度 (平均 ± 標準偏差) は、VPA 55.2 ± 11.5 µg/ml、LTG 0.96 ± 0.26 µg/ml であった。認知機能への影響は、ガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価され、ABNAS 評価尺度等により評価された。VPA 群の ABNAS 評価尺度の合計スコアは、LTG 群より統計学的に有意に高く有害反応は多かった。

2) Thompson PJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 12(6): 819-824, 1981 ⁵⁰

健康成人 10 例を対象に、VPA による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。VPA は 800 mg/日まで漸増され、投与期間は 2 週間と設定された。認知機能として、記憶、注意、認知速度、遂行機能が評価された、精神運動機能として運動速度が評価されたが、いずれもガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法であった。認知機能のうち遂行機能は、プラセボ群と比較して VPA 群で統計学的に有意な悪化が認められた。

3) Sun W et al, *Int J Psychophysiol*, 68(3): 235-241, 2008 ⁵¹

複雑部分発作または二次性全般化の既往があり未治療てんかん患者 38 例を対象に、VPA 及び TPM による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために、無作為化二重盲検比較試験が実施された。VPA 群は、開始用量 200 mg/日、漸増幅 200 mg/日、維持用量 800 mg/日、そして TPM 群は、開始用量 25 mg/日、漸増幅 25 mg/日、維持用量 100 mg/日、投与期間は 12 週間と設定された。評価時の血中濃度 (平均 ± 標準偏差) は、VPA 群は 73 ± 8.4 µg/ml、TPM 群は 5.84 ± 6.7 µg/ml であった。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価され、精神運動機能は RT で評価された。投与後の RT は、ベースラインと比較して VPA 群では変化がなかったが、TPM 群では統計学的に有意に延長し悪化した。

4) Meador KJ et al, *Neurology*, 45(8): 1494-1499, 1995 ⁵²

健康成人 59 例を対象に、VPA、PHT 及び PB による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。VPA、PHT 及び PB とも漸増し、有効血中濃度の範囲となるよう投与量が決定され、投与期間は 4 週間と設定された。最終投与量 (評価時の血中濃度) は、VPA 951 mg/日 (71.7 µg/ml)、PHT 404 mg/日 (14.3 µg/ml)、

PB170 mg/日 (20.6 µg/ml) であった。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価され、精神運動機能は CRT 等により評価された。CRT のベースラインからの変化量は、PHT 及び PB で統計学的に有意に延長し悪化が認められたが、VPA では変化が認められなかった。

③ ラモトリギン (LTG)

- 1) Meador KJ et al, *Neurology*, 56(9): 1177-1182, 2001 ⁴³

上記① 5) を参照されたい。

- 2) Hamilton MJ et al, *Epilepsia*, 34(1): 166-173, 1993 ⁴⁷

上記① 9) を参照されたい。

- 3) Aldenkamp AP et al, *Epilepsia*, 43(1): 19-26, 2002 ⁴⁹

上記② 1) を参照されたい。

- 4) Werz MA et al, *Epilepsy Behav*, 8(1): 181-191, 2005 ⁵³

健康成人 37 例を対象に、LTG 及び TPM による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LTG は、開始用量 25 mg/日、その後に漸増し維持用量 300 mg/日、そして TPM は、開始用量 25 mg/日、維持用量は最高 300 mg/日、投与期間は 12 週間と設定された。認知機能は CPT 等により、精神運動機能は CRT 等により評価された。薬剤の嗜好別に解析が行われ、LTG 嗜好者は 26 例、TPM 嗜好者は 6 例、いずれかを嗜好しなかった被験者は 5 例であり、LTG を嗜好した被験者が多かった。LTG 投与時の CPT 及び CRT とも、いずれのサブグループでも、ベースラインと比較して悪化は認められなかった。

- 5) Meador KJ et al, *Neurology*, 64(12): 2108-2114, 2005 ⁵⁴

健康成人 47 例を対象に、LTG 及び TPM による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LTG は、開始用量 25 mg/日、その後に漸増し、維持用量 300 mg/日、そして TPM は、開始用量 25 mg/日、維持用量は最高 300 mg/日、投与期間は 12 週間と設定された。認知機能は CPT 及び ABNAS 評価尺度等により、精神運動機能は CRT 等により評価された。評価時の血中濃度は、LTG が 4.7 µg/ml、TPM が 9.3 µg/ml であった。LTG 投与時の CPT 及び CRT とも、ベースラインと比較して悪化は認められなかった。LTG 投与時の ABNAS 評価尺度の合計スコアは、ベースラインと比較して統計学的に有意な悪化が認められた。

- 6) Martin R et al, *Neurology*, 52(2): 321-327, 1999 ⁵⁵

健康成人 17 例を対象に、LTG、TPM、GB による認知機能及び精神運動機能への影響を検討するために無作為化二重盲検比較試験が実施された。開始用量は、LTG 群が 50 mg/日、TPM 群が 25 mg/日、GB 群が 300 mg/日、その後に 1 週ごとに目標用量と開始用量の差の 25%ずつ増量に、目標用量は LTG 群が 7.1 mg/kg、TPM 群が 5.7 mg/kg、GB 群が 35 mg/kg、投与期間は 4 週間と設定された。認知機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的

検査以外の方法で評価され、精神運動機能は CRT 等で評価された。評価時点は、ベースライン、初回投与 3 時間後、投与 2 週後、投与 4 週後と設定された。CRT のベースラインからの変化量は、群間での統計学的に有意な差は認められなかった。

7) Cohen AF et al, *Br J Clin Pharmacol*, 20(6): 619-629, 1985 ⁵⁶

健康成人 12 例を対象に、LTG、フェニトインソディウム (PHT-Na) 及び DZP による覚醒機能、感覚機能及び精神運動機能への影響を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LTG 群は 120 mg または 240 mg を単回投与、PHT-Na 群は 500 mg を単回投与または 1000 mg を 2 回に分けて経口投与、DZP 群は 10 mg 単回投与すると設定された。覚醒機能は VAS により、感覚機能は平衡機能検査により評価されたが、精神運動機能はガイドラインで推奨されている神経心理学的検査以外の方法で評価された。VAS で評価した精神的及び身体的鎮静効果とも、PHT-Na 1000 mg 群と DZP 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な鎮静効果が認められた。平衡機能検査では、LTG 240 mg 群では投与 2 時間後、DZP 群では投与 2 時間後及び 8 時間後で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な悪化が認められたが、その他の薬剤群では差は認めなかった。

④ ラコサミド (LCM)

1) Meador KJ et al, *Epilepsy Behav*, 62:267-275, 2016 ⁴⁸

上記① 10) を参照されたい。

⑤ レベチラセタム (LEV)

1) Meador KJ et al, *Neurology*, 69(22): 2076-2084, 2007 ⁴¹

上記① 3) を参照されたい。

2) Mecarelli O et al, *Ann Pharmacother*, 38(11): 1816-1822, 2004 ⁴²

上記① 4) を参照されたい。

3) Magalhães JC et al, *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 13(1):83-93, 2015 ⁵⁷

健康成人 12 例を対象に、LEV による認知機能、精神運動機能及び脳波への影響を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LEV 500 mg またはプラセボを単回投与すると設定された。認知機能は TMT part A 等により、精神運動機能は RT により、評価された。LEV 群での TMD part A は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。RT では、投与群での交互作用が認められた。

4) Schoenberg MR et al, *Epilepsia*, 58(9):1566-1574, 2017 ⁵⁸

高齢健康成人 20 例を対象に、LEV による感覚機能、認知機能及び気分への影響を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LEV は、開始用量 500 mg/日、投与 3 週目より 1000 mg/日に増量しその後は維持、投与期間は 4 週と設定された。感覚機能は平衡機能検査により、そして認知機能は CPT、TMT 及び ABNAS 評価尺度により評価された。LEV の血中濃度 (平均 ± 標準偏差) は $16.9 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ であった。平衡機能

検査では、LEV 投与時とプラセボ投与時で統計学的な有意差は認められなかった。TMT は、part A では LEV 投与時でプラセボ投与時と比較して統計学的に有意に短縮し改善が認められたが、part B ではプラセボ投与時と LEV 投与時で統計学的な有意差は認められなかった。CPT 及び ABNAS 評価尺度では、プラセボ投与時と LEV 投与時で統計学的な有意差は認められなかった。

5) Meador KJ et al, *Epilepsia*, 52(2):264-272, 2011 ⁵⁹

健康成人 16 例を対象に、LEV、BRV、LZP による認知機能への影響を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LEV 500 mg/日、BRV 10 mg/日、LZP 2 mg/日またはプラセボを 1 日 2 回に分けて投与、投与期間は 1 日と設定された。認知機能は、ガイドラインで推奨されている以外の神経心理学的検査で評価された。主要解析である全ての神経心理学的検査の結果の複合スコアでは、LEV 及び BRV の投与時はプラセボ投与時と統計学的な有意差は認められなかったが、LZP の投与時はプラセボ投与時と統計学的な有意差が認められた。

6) Cicolin A et al, *Epilepsia*, 47(1): 82-85, 2006 ⁶⁰

健康成人 14 例を対象に、LEV による覚醒機能と夜間の睡眠への影響を検討するためにプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LEV は、開始用量 500 mg/日、その後に漸増し維持用量 2000 mg/日を、2 回に分けて経口投与、投与期間は 3 週間と設定された。覚醒機能は ESS 等で評価された。LEV 投与時の ESS は、プラセボ投与時と比較して統計学的な有意差は認められなかった。その他の覚醒機能への影響の評価として実施された MSLT でも、LEV 投与時とプラセボ投与時で統計学的な有意差は認められなかった。

(3) 臨床試験における有害事象の発現状況

CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV の単剤療法の承認申請に用いられた臨床試験、及び初回申請で用いられた日本人を対象とした臨床薬理試験の成績を検討した。いずれも成人を対象とした試験を対象とした。薬力学的検討（「4. (2) 薬力学的検討」の項参照）の結果を基に、覚醒機能及び感覚機能への影響を検討することとした。自動車運転に影響する有害事象として、覚醒機能関連の有害事象を眠気及び傾眠、そして感覚機能関連の有害事象をめまいと定義した。各試験成績は、PMDA のウェブサイトから入手し、審査報告書にも掲載されている因果関係が否定されなかった有害事象を検討した。CBZ の試験は計 4 試験、LTG の試験は計 3 試験、LCM の試験は計 5 試験、LEV の試験は計 4 試験が確認できたが、VPA の試験成績は確認できなかった（表 5）。CBZ、LTG、LCM 及び LEV の試験では、感覚機能関連の有害事象と比較して、覚醒機能関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、自動車運転に関連する機能（覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能）のうち覚醒機能への影響が主体と考えられたが、発現時期や持続期間等の時間的關係に関する情報は得られなかった。VPA は、VGSC modulator に分類されるが、GABA トラ

ンスアミナーゼの阻害作用を有し、脳内の GABA 濃度を高めることが知られており（「4. (1) 薬理学的作用」の項参照）、自動車運転に関連する機能のうち覚醒機能への影響を検討することが必要と考えられた。

以上より、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV は、自動車運転に関連する機能のうち覚醒機能へ影響する可能性があり、自動車運転試験の結果を基に検討することが適切と考えた。そして、自動車運転に関連する機能のうち覚醒機能への影響が主体と考えられたことより、SDLP を評価項目とした自動車運転試験の結果の解釈は可能と考えられた。各試験の概要は以下のとおりである。

① カルバマゼピン (CBZ)

1) CBZ 及び LTG の単剤療法を検討した海外試験 (UK106 試験) ⁶¹

部分発作または全般性強直間代発作のいずれかを有するてんかん患者 343 例 (CBZ600 mg 群 117 例、LTG100 mg 群 115 例、LTG200 mg 群 111 例) を対象に、CBZ 及び LTG の単剤療法における有効性及び安全性を検討するために、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。CBZ は、開始用量 200 mg/日、その後に漸増し維持用量は 600 mg/日、LTG は、開始用量 2 mg/日、その後に漸増し維持用量は 100 mg/日または 200 mg/日、投与期間は 30 週間と設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、傾眠 (CBZ600 mg 群 20 例、LTG100 mg 群 7 例、LTG200 mg 群 7 例)、浮動性めまい (CBZ600 mg 群 11 例、LTG100 mg 群 5 例、LTG200 mg 群 5 例) であった。

2) CBZ-CR 及び LCM の単剤療法を検討した国際共同試験 (SP0993 試験) ⁶²

部分発作または全般性強直間代発作のいずれかを有するてんかん患者 886 例 (CBZ-CR 群 442 例、LCM 群 444 例) を対象に、CBZ-CR 及び LCM の単剤療法における有効性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。CBZ-CR 群は、開始用量 200 mg/日、その後に漸増し維持用量は 400 mg/日、効果不十分の場合は 1200 mg/日まで増量可能と設定された。LCM 群は、開始用量 100 mg/日、その後に漸増し維持用量は 200 mg/日、効果不十分の場合は 600 mg/日まで増量可能と設定された。投与期間は 56 週間と設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、浮動性めまい (CBZ-CR 群 20 例、LCM 群 35 例)、傾眠 (CBZ-CR 群 39 例、LCM 群 20 例) であった。

3) CBZ-CR と LCM の単剤療法を検討した国際共同長期継続投与試験 (SP0994 試験) ⁶²

CBZ-CR 及び LCM の単剤療法を検討した国際共同試験 (SP0993 試験) を完了、または CBZ-CR 群 400~800 mg/日で維持期間中に発作が発現した患者、LCM 群 200~400 mg/日で維持期間中に発作が発現した患者を対象に、CBZ-CR と LCM の単剤療法の有効性及び安全性を検討するために、二重盲検長期継続投与試験が実施された。CBZ-CR 群の維持用量は 400~1200 mg/日、LCM 群の維持用量は 200~600 mg/日、投与期間は最長 5 年間と設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は認められなかった。

4) CBZ-CR 及び LEV の単剤療法を検討した海外試験 (N01061 試験) ⁶³

部分発作または強直間代発作を有するてんかん患者 576 例 (CBZ-CR 群 291 例、LEV 群 285 例) を対象に、CBZ-CR 及び LEV の単剤療法における有効性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。CBZ-CR 群は、開始用量 200 mg/日、その後に 400 mg/日に増量、発作が発現した場合は増量幅 200 mg/日で増量し、最高用量は 1200 mg/日と設定された。LEV 群は、開始用量 500 mg/日、その後に 1000 mg/日に増量、発作が発現した場合は増量幅 500 mg/日で増量し、最高用量は 3000 mg/日と設定された。投与期間は、最終投与量の決定後より 27 週間と設定された。CBZ-CR 群の最終投与量は、200 mg/日が 4.8% (14 例)、400 mg/日が 76.3% (222 例)、600 mg/日が 10.7% (31 例)、800 mg/日が 8.2% (24 例) であった。LEV 群の最終投与量は、500 mg/日が 4.2% (12 例)、1000 mg/日が 67.0% (191 例)、2000 mg/日が 13.0% (37 例)、3000 mg/日が 15.8% (45 例) であった。試験薬投与開始後 112 日目までに認められた自動車運転に関連する有害事象は、傾眠 (CBZ-CR 群 22/252 例、LEV 群 26/251 例)、浮動性めまい (CBZ-CR 群 27/252 例、LEV 群 20/251 例) であった。

② ラモトリギン (LTG)

1) LTG の国内第I相試験 ⁶⁴

健康成人 8 例 (LTG 群 6 例、プラセボ群 2 例) を対象に、LTG の単回投与及び反復投与における薬物動態及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。LTG は、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg を単回投与、または 100 mg を 2 回に分けて 10 日間投与すると設定された。医師観察または被験者の自覚で眠気が認められた被験者数は、LTG 単回 25 mg 群で 5 例、LTG 単回 50 mg 群で 2 例、LTG 単回 100 mg 群で 5 例、LTG 単回 200 mg 群で 4 例であり、LTG 反復 100 mg 群で 1 例であったが、いずれも投与 2 日目には消失した。プラセボ群では 2 例全てに眠気が認められた。

2) LTG の単剤療法を検討した国際共同試験 (LAM115376 試験) ⁶¹

部分発作または全般性強直間代発作のいずれかを有するてんかん患者 65 例を対象に、LTG の単剤投与の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。開始用量は 25 mg/日、その後に漸増し維持用量は 200 mg/日、効果不十分の場合は 400 mg/日に増量可能、安全性に問題がある場合は 100 mg/日に減量可能、投与期間は 30 週間と設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は浮動性めまい (2 例) であった。

3) CBZ と LTG の単剤療法を検討した海外試験 (UK106 試験) ⁶¹

上記① 1) を参照されたい。

③ ラコサミド (LCM)

1) LCM の日本人を対象とした第I相単回投与試験 (EP0036 試験) ⁶⁵

健康成人 25 例を対象に、LCM 経口剤及び注射剤の単回投与における安全性及びバイオアベイラビリティを検討するために、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された。LCM は、200 mg または注射剤 200 mg を単回投与すると設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、体位性めまい（経口剤投与時 1 例、注射剤投与時 0 例）であった。

2) LCM の日本人及び中国人を対象とした第I相単回投与試験（SP1046 試験）⁶⁵

健康成人 36 例（プラセボ投与 36 例、LCM 投与 24 例）を対象に、LCM の単回投与における安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。LCM は、100 mg、200 mg、400 mg を、順次、単回投与すると設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、傾眠（プラセボ投与時 1 例、LCM100 mg 投与時及び LCM200 mg 投与時各 0 例、LCM400 mg 投与時 5 例）、浮動性めまい（プラセボ投与時 2 例、LCM100 mg 投与時 0 例、LCM200 mg 投与時 1 例、LCM400 mg 投与時 4 例）であった。

3) CBZ-CR 及び LCM の単剤療法を検討した国際共同試験（SP0993 試験）⁶²

上記① 2) を参照されたい。

4) CBZ-CR 及び LCM の単剤療法を検討した国際共同長期継続投与試験（SP0994 試験）⁶²

上記① 3) を参照されたい。

5) LCM の単剤療法を検討した国内長期投与試験（EP0057 試験）⁶²

部分発作を有し単剤の抗てんかん薬で治療中のてんかん患者 19 例を対象に、LCM の単剤用量における有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。前治療抗てんかん薬は漸減中止され、LCM は、開始用量は 100 mg/日、維持用量は 200～600 mg/日と設定された。承認申請時は試験継続中であり申請時に提出された試験成績では、因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、浮動性めまい（8 例）、傾眠（6 例）であった。

④ レベチラセタム（LEV）

1) LEV の国内第I相単回投与試験（N201 試験）⁶⁶

健康成人 16 例（LEV 各用量 6 例、プラセボ投与のべ 16 例）を対象に、LEV の単回投与における薬物動態及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。LEV は、250 mg、500 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg、3000 mg、4000 mg、5000 mg を順次投与された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、眠気（250 mg 投与時 3 例、500 mg 投与時 6 例、1000 mg 投与時 3 例、1500 mg 投与時 6 例、2000 mg 投与時 3 例、3000 mg 投与時 5 例、4000 mg 投与時 5 例、5000 mg 投与時 6 例、プラセボ投与時 9 例）、めまい（500 mg 投与時 1 例、1500 mg 投与時 2 例、2000 mg 投与時 4 例、3000 mg 投与時 5 例、4000 mg 投与時 3 例、5000 mg 投与時 4 例、プラセボ投与時 0 例）であった。

2) LEV の国内第I相反復投与試験 (N202 試験) ⁶⁶

健康成人 16 例 (LEV2000 mg 群及び 3000 mg 各 6 例、プラセボ群 4 例) を対象に、LEV の反復投与における薬物動態及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。LEV は 2000 mg/日または 3000 mg/日を 1 日 2 回に分けて投与、投与期間は 7 日間と設定された。因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、眠気 (LEV2000 mg 群及び LEV 3000 mg 各 6 例、プラセボ群 4 例)、めまい・ふらつき (LEV3000 mg 群 1 例) であった。

3) LEV の国内第III相試験 (N01375 試験) ⁶³

部分発作を有するてんかん患者 (Part 1: LD 群 61 例、HD 群 10 例、Part 2: LD 群 44 例、HD 群 2 例、Part 3: 61 例) を対象に、LEV の単剤療法における有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。LEV は、各群とも開始用量 1000 mg/日、LD 群は同量を継続し、発作が発現した場合には 2000 mg/日に増量、そして HD 群は、増量幅 1000 mg/日、維持用量 3000 mg/日、投与期間は Part 1 (評価期) で 26 週間と設定された。Part 1 で発作が発現しなかった被験者は Part 2 (維持投与期) に移行し、更に 26 週間投与すると設定された。Part 1 で 2000 mg/日または 3000 mg/日の投与中に発作が発現した被験者、Part 2 の発作が発現した被験者、そして Part 2 を完了した被験者は、Part 3 (継続投与期) に移行可能と設定された。Part 1 及び Part 2 における因果関係が否定されなかった自動車運転に影響する有害事象は、傾眠 (LD 群 21 例、HD 群 2 例)、浮動性めまい (LD 群 3 例、HD 群 0 例) であった。

4) CBZ-CR 及び LEV の単剤療法を検討した海外試験 (N01061 試験) ⁶³

上記① 4) を参照されたい。

(4) 自動車運転試験

CBZ の短期投与の影響を検討した自動車運転試験 2 試験、そして CBZ、VPA、LTG 及び LEV 等を継続投与しているてんかん患者を対象とした自動車運転試験の 2 報が確認された。

CBZ を検討した 2 試験 (Kaussner Y et al 2010 ⁶⁷, Ramaeckers G et al 2002 ⁶⁸) では、自動車運転での横変位の程度である SDLP は、ベースラインまたはプラセボ投与と比較して統計学的に有意に増加し影響が認められたが、BAC をベンチマークとした検討 ^{1,5,6} は行っておらず臨床的に意味のある影響かは不明であった。一方、CBZ、VPA、LTG または LEV を継続投与しているてんかん患者を対象とした試験 (Iwamoto K et al 2023 ⁷) では、各薬剤ともてんかん患者と健康成人の間では SDLP に差は認められず、てんかん患者全体の SDLP でも同様の結果 (Saji M et al 2021 ⁸) であった。このため、CBZ の継続投与では、臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた (「5. 本調査の方法論的限界」の項参照)。しかしながら、CBZ は主要な第 I 相薬物代謝酵素であるシトクロム P450 を自己誘導することにより血中濃度は投与日数に応じて低下するため ⁶⁹、投与初期の影響に注意する必要があると考えられた。

また、VPA、LTG 及び LEV が継続投与されたてんかん患者での SDLP は、各薬剤とも健康成人と差はなく (Iwamoto K et al 2023⁷)、そしてこれらの薬剤を含む抗てんかん薬の継続投与が行われたてんかん患者全体の SDLP でも同様の結果 (Saji M et al 2021⁸) であった。このため、VPA、LTG 及び LEV の継続投与では、臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた (「5. 本調査の方法論的限界」の項参照)。VPA、LTG 及び LEV は、薬物代謝酵素の自己誘導は知られておらず投与初期に影響する可能性は高くはないと考えられたが、これらの抗てんかんの短期投与による影響を検討した自動車運転試験は確認できず、投与初期の影響は不明であり慎重に扱う必要があると考えられた。

以上より、自動車運転試験の結果では、CBZ、VPA、LTG 及び LEV 継続投与では臨床的意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられたが、投与初期に影響する可能性が否定できないと考えられた。

LCM の影響を検討した自動車運転試験の成績は確認できなかった。LCM は、CBZ、VPA 及び LTG と同じ VGSC modulator に分類される。てんかん患者を対象とした CBZ-CR との比較試験 (SP0993 試験⁶² 及び SP0994 試験⁶²) では、LCM 群における因果関係が否定されなかった覚醒機能関連の有害事象の発現割合は、CBZ-CR 群と比較して低かった (「4. (3) ③ラコサミド (LCM)」及び表 5 参照)。そして、反復投与した際の CBZ-CR と CBZ の半減期と覚醒機能への影響はともに同程度である⁷⁰。また、LCM による交通事故の自発報告は高い傾向を認めない⁹。以上より、LCM の自動車の運転技能への影響は CBZ、VPA、LTG 及び LEV よりは大きくはなく、継続投与では臨床的意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた。尚、LCM については、ガイドライン¹ で示された自動車運転試験が不要としている場合に該当する。自動車運転試験が不要な場合に参照する CBZ、VPA、LTG 及び LEV の継続投与の自動車運転試験 (Iwamoto K et al 2023⁷, Saji M et al 2021⁸) は、無作為化が行われておらず厳密な評価とは言えないが、当該試験の結果を支持する疫学研究の結果⁹⁻¹² が得られているため、一定の評価は可能であり、自動車運転試験を追加で行う科学的な意義は高くはないと考えられた (「4. (5) 疫学研究」及び「5. 本調査の方法論的限界」の項参照)。

各試験の概要は以下のとおりである。

1) Kaussner Y et al, *Psychopharmacology*, 210(1): 53-63, 2010⁶⁷

健康成人 27 例を対象に、CBZ 及び OXC の自動車の運転技能への影響を検討するために、無作為化二重盲検交叉比較法により自動車運転試験が実施された。CBZ は、開始用量 100 mg/日、その後漸増され、維持用量 600 mg/日、OXC は開始用量 150 mg/日、その後漸増され、維持用量 900 mg/日、投与期間は 14 日間と設定された。自動車運転試験はシミュレータにより実施され、主要評価項目は SDLP と設定された。評価時点の血中濃度 (平均 ± 標準偏差) は、CBZ は 8.5 ± 1.45 mg/L、OXC は 13.5 ± 2.26 mg/L であった。SDLP の Z 値 (平均 ± 標準誤差) は、ベースライン 0.22 ± 0.119 、CBZ 投与時 0.497 ± 0.216 、OXC 投

与時 0.203 ± 0.180 であり、CBZ 投与時はベースラインと比較して統計学的に有意に増加した。

2) Ramaekers G et al, *Psychopharmacology*, 159(2): 203-210, 2002 ⁶⁸

健康成人 22 例を対象に、CBZ 及び RMC の自動車の運転技能への影響を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較法により自動車運転試験が実施された。CBZ は、開始用量 100 mg/日、その後漸増され、維持用量 600 mg/日、RMC は開始用量 75 mg/日、その後漸増され、維持用量 600 mg/日、投与期間は 12 日間と設定された。自動車運転試験は実車により実施され、主要評価項目は SDLP と設定された。評価時点の血中濃度（平均 ± 標準偏差）は、CBZ は $7.35 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$ 、RMC は $79.53 \pm 61.62 \text{ ng/ml}$ であった。SDLP (cm) のプラセボ投与時との差（平均 [95%信頼区間]）は、CBZ 投与時で 2.24 [0.76, 3.71]、RMC 投与時で -0.23 [-1.71, 1.24] であり、CBZ 投与時には統計学的に有意に増加した。RMC 投与時の SDLP の CBZ 投与時との差は、-2.47 [-3.94, -1.00] であり、CBZ 投与時の SDLP は RMC 投与時と比較して統計学的に有意に大きかった。

3) Iwamoto K et al, *Psychiatry Clin Neurosci Rep*, 2(1): e83, 2023 ⁷

CBZ、VPA、LTG または LEV を服薬中のてんかん患者 31 例及び健康成人 55 例を対象に、CBZ、VPA、LTG 及び LEV の自動車の運転技能への影響を検討するために自動車運転試験が実施された。自動車運転試験はシミュレータにより実施され、主要評価項目は SDLP と設定された。各薬剤の投与量（平均 ± 標準偏差）は、CBZ が $441.7 \pm 79.3 \text{ mg/日}$ 、VPA が $550.0 \pm 246.1 \text{ mg/日}$ 、LTG が $225.0 \pm 95.7 \text{ mg/日}$ 、LEV が $1600 \pm 894.4 \text{ mg/日}$ であった。そして血中濃度は CBZ が $7.4 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ 、VPA が $38.7 \pm 25.0 \mu\text{g/mL}$ 、LTG が $4.9 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ 、LEV が $23.7 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$ であった。健康成人との SDLP (cm) の差（平均[95%信頼区間]）は、CBZ を投与中の患者で 10.21 [-9.69, 30.12]、VPA を投与中の患者で 0.87 [-11.20, 12.94]、LTG を投与中の患者で -4.31 [-22.20, 13.58]、LEV を投与中の患者で -0.32 [-17.22, 16.59] であり、各抗てんかん薬を投与されている患者集団とも統計学的な差は認めなかった。

4) Saji M et al, *Seizure*, 92: 195-199, 2021 ⁸

抗てんかん薬を服薬中のてんかん患者 43 例及び健康成人 40 例を対象に、抗てんかん薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を検討するために自動車運転試験が実施された。自動車運転試験はシミュレータにより実施され、主要評価項目は SDLP と設定された。投薬中の抗てんかん薬の内訳（平均投与量）は、VPA (641 mg/日) が 17 例、CBZ (419 mg/日) が 16 例、LEV (1333 mg/日) が 9 例、LTG (225 mg/日) が 4 例、CLB (17 mg/日) 及び ZNS (300 mg/日) が各 3 例、PHT (165 mg/日) 及び TPM (100 mg/日) が各 2 例、GB (200 mg/日) 及び PER (4 mg/日) が各 1 例であり、34 例が単剤投与であった。SDLP (cm) は、てんかん患者で 63.8、健康成人で 62.2 であり、両集団間で統計学的な差は認めなかった。

(5) 疫学研究

CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV による交通事故のリスクを検討した疫学研究として 4

報が確認できた。疫学研究の4報のうち1報 (Chrétien B et al 2023⁹) は自発報告を用いた検討であり、母集団の情報がないシグナル検出を目的とした研究である。他3報 (Sundelin HEK et al 2018¹⁰、Orriols L et al 2013¹¹、Matsuoka E et al 2019¹²) は健康保険などの患者登録データベースを用いた検討であり、母集団が特定された研究である。

自発報告による疫学研究 (Chrétien B et al 2023⁹) では、LTG で交通事故の自発報告が多かった。そして、患者登録データベースを用いた疫学研究 (Sundelin HEK et al 2018¹⁰、Orriols L et al 2013¹¹、Matsuoka E et al 2019¹²) では、交通事故のリスクは抗てんかん薬との関連は示されなかった。つまり、自発報告による疫学研究 (Chrétien B et al 2023⁹) からは、LTG の交通事故のシグナルは認められたが検証的な情報とまでは言えず、複数の患者登録データベースを用いた疫学研究 (Sundelin HEK et al 2018¹⁰、Orriols L et al 2013¹¹、Matsuoka E et al 2019¹²) の結果を覆すものではないと考えられた。そして、この患者登録データベースを用いた疫学研究 (Sundelin HEK et al 2018¹⁰、Orriols L et al 2013¹¹、Matsuoka E et al 2019¹²) で一貫して抗てんかん薬と交通事故の影響の関連は否定的であったことより、継続投与では臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた。また、LCM については、交通事故の報告は他抗てんかん薬と比較して多くはなく (Chrétien B et al 2023⁹)、交通事故のリスクはCBZ、VPA、LTG 及びLEVを上回るものではなく、継続投与では臨床的に意味のある影響は認められないと考えられた(「4. (4) 自動車運転試験」の項参照)。

以上より、CBZ、VPA、LTG 及びLEVについては、継続投与の自動車運転試験の結果 (Iwamoto K et al 2023⁷、Saji M et al 2021⁸) を支持する疫学研究の結果 (Sundelin HEK et al 2018¹⁰、Orriols L et al 2013¹¹、Matsuoka E et al 2019¹²) が得られており、継続投与では臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた。LCM については、疫学研究の結果からも、CBZ、VPA、LTG 及びLEVの影響を上回るものではないと考えられ、CBZ、VPA、LTG 及びLEVの継続投与自動車運転試験の結果 (Iwamoto K et al 2023⁷、Saji M et al 2021⁸) を考慮すると、継続投与では臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた(「4. (4) 自動車運転試験」の項参照)。各疫学研究の概要は以下のとおりである。

1) Chrétien B et al, *Br J Clin Pharmacol*, 89(1): 222-231, 2023⁹

抗てんかん薬と交通事故の自発報告の頻度の関係を検討するために、VigiBase を用いて不均衡分析を行った。2020年4月27日までの自発報告を対象とし、事故時のてんかん発作とオピオイドの使用の有無で調整したROR (aROR) を算出した。交通事故の報告 (aROR [95% 信頼区間]) は、TGB (2.55 [1.17, 5.52])、CZP (1.88 [1.62, 2.17])、PGB (1.87 [1.62, 2.15])、TPM (1.69 [1.38, 2.06])、GB (1.52 [1.32, 1.74])、DZP (1.49 [1.25, 1.78])、LTG (1.35 [1.11, 1.64]) は、他抗てんかん薬と比較して多かった。そして、CBZ (0.62 [0.46, 0.82])、VPA (0.8 [0.64, 0.99])、LCM (1.23 [0.69, 2.18]) 及びLEV (1.02 [0.80, 1.30]) では、交通事故の報告が多くなる傾向は認めなかった。また、8種の相互作用が認められ、FBM、TGB、CBZ、PHT、

GB と他抗てんかん薬との併用で ROR が増加した。

2) Sundelin HEK et al, *Neurology*, 90(13): e1111-e1118, 2018 ¹⁰

てんかんと抗てんかん薬による重大な交通事故のリスクを検討するために、スウェーデンの患者登録データベースを用いてコホート研究を行った。18 歳以上のてんかん患者 29,220 例を対象に、診断時年齢と性別でマッチさせた集団 267,367 例を対照とした。重大な交通事故は、救急医療を要したもしくは死亡した事故と定義した。てんかん患者における重大な交通事故の調整ハザード比 [95%信頼区間]は 1.37 [1.29, 1.46]であり、対照と比較しててんかん患者で重大事故のリスクは高かった。しかし、抗てんかん薬の使用による調整ハザード比は、集団比較で 0.97 [0.85, 1.11]、そして個人内比較で 0.99 [0.69, 1.42]では、抗てんかん薬の使用の重大事故への影響は認めなかった。サブグループ解析の結果では、CBZ または OXC を服用していた患者 5,002 例での調整ハザード比は、集団比較で 0.81 [0.57, 1.15]、個人内比較で 2.03[0.50, 8.26]であり、LTG または LEV を服用していた患者 3700 例では、各々、0.50 [0.09, 2.62]及び 0.50 [0.09, 2.62]であった。

3) Orriols L et al, *J Clin Pharmacol*, 53(3): 339-344, 2013 ¹¹

てんかんと抗てんかん薬による交通事故のリスクを検討するために、フランスの健康保険データベース、警察報告書、警察交通事故データベースを用いてケースコントロール研究を行った。2005 年 7 月から 2008 年 5 月までに交通事故を起こした 72,685 例を対象とし、抗てんかん薬 (PB、PHT、ESM、VPA、VGB、TGB、LEV、ZNS、LCM) を服用中のてんかん患者は 251 例であった。てんかん患者における交通事故の OR [95%信頼区間]は 1.74 [1.29, 2.34]と高く、最重度のてんかん患者 OR は 2.20 [1.31, 3.69]と優位に高かった。投与前後の比較の比較を行ったケースクロスオーバー解析では、抗てんかん薬と交通事故のリスクの関連は認められなかった。

4) Matsuoka E et al, *Seizure*, 69: 279-282, 2019 ¹²

てんかん患者を対象に、ESS により日中の眠気、そして PSQI で診断した睡眠障害の有無、そして交通事故の既往を調査した。服薬中の抗てんかん薬 (例数)、CBZ (133 例)、LEV (121 例)、VPA (103 例)、LTG (51 例)、TPM (35 例)、PER (32 例)、PHT (30 例)、LCM (30 例) 等であった。多変量解析の結果、ESS 合計点は部分発作 ($p=0.015$)、年齢 ($p=0.007$) 及び LCM の投与 ($p=0.005$) との関連が認められ、PSQI で診断した睡眠障害は VPA の投与 ($p=0.007$)、LCM ($p=0.004$) 及び抗てんかん薬の以外の眠気を誘発する薬剤 ($p=0.003$) との関連が認められた。運転免許証を有する 239 例のうち 116 例で、交通事故の既往があった。交通事故の全てでは、年齢 ($p=0.001$) 及び LEV の投与 ($p=0.028$) と関連していたが、発作に関連しない交通事故と関連する因子は認めなかった。

5. 本調査の方法論的限界

本調査で検討した CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV は既承認薬であり、ガイドライン¹

が公表される前に開発されたこともあり、ガイドラインが推奨している全ての試験の実施はされていない。既承認薬の評価については、ガイドラインは参考としており、ガイドラインが推奨する臨床試験を求めてもいない。本調査では以下の方法論的限界があるが、不足情報を補完する情報が得られており、総合的な評価は可能と考えた。

- VPA、LCM、LEV に対する薬力学的検討では、自動車運転に関連する機能（覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能）の一部は、ガイドラインで推奨されている神経心理学的検査は実施されていないが、LCM 及び LEV は、自動車運転に影響する有害事象の結果を合わせると、覚醒機能への影響が主体であると考えられた（「4. (2) 薬力学的検討」及び「4. (3) 臨床試験における有害事象の発現状況」の項参照）。
- 自動車運転に影響する有害事象は、VPA の試験成績は確認できなかったが、作用機序より覚醒機能への影響が主体であると考えられた（「4. (3) 臨床試験における有害事象の発現状況」の項参照）。
- CBZ、LTG、LCM 及び LEV の臨床試験では、有害事象の発現時期や持続期間等が確認できず、有害事象の発現に関する時間的關係が明らかではなかったが、自動車運転試験の結果で評価可能と考えられた（「4. (3) 臨床試験における有害事象の発現状況」の項参照）。
- VPA、LTG 及び LEV は短期投与の自動車運転試験の結果は得られなかったが、継続投与の自動車運転試験の結果が得られている。この継続投与の自動車運転試験^{7,8}は無作為化が行われていない試験であり厳密な評価とは言えないが、真のエンドポイントである交通事故をイベントとした複数の疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られており、一定の評価は可能と考えられた（「4. (4) 自動車運転試験」及び「4. (5) 疫学研究」の項参照）。
- LCM の自動車運転試験の結果は得られなかった。しかしながら、薬理学的作用、有害事象の発現状況、疫学研究の結果を考慮すると、ガイドライン¹で示された自動車運転試験が不要としている場合の以下に該当すると考えられる。そして、「不要」の場合に参照する CBZ、VPA、LTG 及び LEV の継続投与の自動車運転試験^{7,8}は、当該試験の結果を支持する疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られている。これらより、一定の評価は可能であり、自動車運転試験を追加で行う科学的な意義は高くはないと考えられた（「4. (3) ③ラコサミド (LCM)」、「4. (4) 自動車運転試験」、「4. (5) 疫学研究」及び「6. 自動車運転試験を追加で実施する必要性と実施可能性」の項参照）。

【ガイドライン¹が自動車運転試験を不要とする場合の3点目】

薬理学的に覚醒度に影響する受容体等への親和性に大きな差異がない他薬剤で実施された自動車運転試験があり、臨床試験における自動車運転に影響する有害事象の発現状況や疫学研究の結果において、治験薬と当該薬剤の間で自動車の運転技能に及ぼす影響に大きな差異がないと考えられる場合

尚、ガイドライン¹が、「自動車運転試験が不要とする場合」は、SNRI（ミルナシブ

ラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）の自動車運転の禁止解除に係る調査¹⁷を参考に設定された³。これは、自動車の運転技能への影響の評価のために過度な負担が生じ新薬開発が滞ることがないように、一律に自動車運転試験の実施を求めるものではなく、従来の開発方法でも検討可能になるように留意すべき点を示したものである³。ベンラファキシンは自動車運転試験が行われていたが¹⁸、ミルナシプラン及びデュロキセチンは薬力学的試験のみで自動車運転試験が行われていない。また、ガイドラインで自動車運転試験が不要とする場合の「受容体等への親和性に大きな差異がない」は、作用機序の類似性と同義である。作用機序の分類は変わりうるため、ガイドラインでは、作用機序と表記しておらず、実際の運用に当たっては国際的な教科書などコンセンサスが得られている内容で作用機序を分類することとしている（「1. (1) 評価に関する一般的事項とガイドラインの適用性」の項参照）。

- 疫学研究の対象として、詳細が確認できなかった市販販売後調査と国内の副作用報告の結果が含まれない。また、複数の疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られており、JADERを用いた解析までは行わなかった。しかしながら、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV の民族差はないと考えられており、副作用報告等で検討可能なのはシグナル検出に留まることを考慮すると、副作用報告等での検討結果が、より検証的な情報である母集団が特定された疫学研究の結果¹⁰⁻¹²を覆すとは考え難く、既存の疫学研究の結果による評価は可能であると考えられた（「4. (5) 疫学研究」の項参照）。

6. 自動車運転試験を追加で実施する必要性と実施可能性

CBZ の短期投与を検討した自動車運転試験 2 試験^{67,68}では、自動車の運転技能に影響することが示されたが、BAC をベンチマークとした検討^{1,5,6}を行っておらず臨床的に意味のある影響があるかは不明であった。また、CBZ、VPA、LTG 及び LEV の継続投与の自動車運転試験^{7,8}は無作為化が行われていない試験であり厳密な評価とは言えない。そして、LCM は自動車運転試験が実施されていない。このため、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV について、自動車運転試験を追加で実施する必要性と実施可能性を検討した。

(1) 自動車運転試験を追加で実施する必要性

自動車運転に影響する有害事象は未知の事象ではなく、実臨床での使用経験も蓄積された既承認薬で、かつコホート研究等もある状況では、リスクの程度の評価に限界がある副作用報告の存在のみでは自動車運転試験を追加で実施する理由にならず、むしろガイドラインに反する。欧米では、VPA、LTG、LCM 及び LEV の自動車運転試験は実施されておらず、一定の評価が可能な国内実施の継続投与の自動車運転試験^{7,8}があり、そして、この試験結果を支持する真のエンドポイントである交通事故をイベントした疫学研究⁹⁻¹²も存在する状況で、今回の調査対象とした抗てんかん薬（CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV）の自動車運転試験を、改めて日本のみが必要とする特段の理由も見当たらなかった（「4. (4) 自動車

運転試験」及び「4. (5) 疫学研究」の項参照)。

(2) 自動車運転試験を追加で実施する実施可能性

自動車運転試験を追加で実施する実施可能性について、試験の対象、対照、そして分析感度の点で検討した。

自動車運転試験を追加で行う場合には、てんかん患者又は健康成人を対象とすることが想定される¹⁹。てんかん患者のプラセボ対照試験は、未治療例を対象とする、又は既治療例に対する併用療法の試験が一般的であるが、単一の薬剤の影響を検討する自動車運転試験の場合は、未治療例を対象とすることが想定される。併用療法ではなく単一の薬剤の影響を検討する単剤療法の試験で、未治療例を対象とすることが多いのは、既治療例の場合は、前治療薬からプラセボを含む試験治療に切り替えることでの突然死が問題になり、非倫理的と考えられているためである。この未治療例の試験は、症例集積性が極めて低い。既承認薬の検討のために、健康成人を対象とした既承認薬のプラセボ対照試験も実験的で一般には許容されない。

一般的には、自動車運転試験はクロスオーバー法で実施するため、一度投与された抗てんかん薬を中止しプラセボ投与することが必要になり、被験者の安全性が担保できない。また、自動車運転試験ではないが、未治療例を対象とした抗てんかん薬の有効性及び安全性を検討する試験では、苦肉の策として、外部対照との比較を行う試験が実施されることもある。これは、プラセボ群が設定されず、無作為化も行われないため、被験者全員が試験治療を投与される試験である。しかしながら、BAC 0.05%に相当する SDLP の基準値については、妥当性が検討されているのは個人内変化の値のみであり、一般集団の基準値は確立しておらず⁵、また、ヒストリコントロールも存在しない。このため、厳密な統計学的検討は困難である。

自動車運転試験では、分析感度を保つために陽性対照が設定される¹。これは、陽性対照が設定されない試験で、対照群との間に統計学的な有意差がなかったとしても、偽陰性の可能性を排除できず、影響について結論づけられないためである。CBZ は、短期投与では影響が示されているが、臨床的に意味のある影響の有無までは明確ではなく、さらに、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、陽性対照に用いることは適切ではない（「4. (4) 自動車運転試験」の項参照）。更には、汎用されている陽性対照が存在しないため、分析感度を確保した自動車運転試験の実施は困難である。つまり、確立した陽性対照が設定されない試験では、結果の解釈は困難である。

これらの実施と計画上の困難があり、欧米でも、ガイドラインが推奨するデザインでの自動車運転試験は実施できていない。このため、これらの困難を考慮して、継続投与の自動車運転試験⁷の結果は、現時点で可能な最大限の検討として、抗てんかん薬を服薬中の患者を対象とした試験⁸の追加解析を行い、健康成人の結果と比較することで各薬剤の影響を検討した結果である。

以上より、自動車運転試験を追加で行うことは、一定の解釈が可能な自動車運転試験^{7,8}があり、この試験結果を支持する真のエンドポイントである交通事故をイベントとした疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られている状況では、必要とする特段の理由は見当たらず、科学的意義が高いとは言えない上に、ガイドラインが推奨する試験デザインでの試験は、実施可能性も低く、そして倫理的にも困難であり、現実的ではない（「5. 本調査の方法論的限界」の項参照）。

7. 考察（総合評価）

国際的な教科書、診療ガイドライン及び総説で経口単剤療法の第1選択薬に位置付けられるCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVについて、国内外の添付文書の注意喚起の内容を調査した。そして、ガイドラインを参考に、薬理学的作用、薬力学的作用、臨床試験における有害事象の発現状況、自動車運転試験を段階的に評価し、疫学研究の結果も考慮し、自動車の運転技能への影響を検討した。

CBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVの国内の添付文書は、自動車運転等を「禁止」している。一方、これらの抗てんかん薬の欧米の添付文書は、投与初期などの「一部禁止」に留まっている。LTG、LCM及びLEVの申請資料概要や審査報告書などでは、注意喚起の設定根拠が国内外とも示されず、これら資料からは臨床的に意味のある影響の持続性は明確ではなかった。このため、ガイドラインを参考に、影響の程度を評価する必要があると考えた。

本調査で検討したCBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVは既承認薬であり、ガイドライン¹が公表される前に開発されたこともあり、ガイドラインが推奨している全ての試験の実施はされていない。既承認薬の評価については、ガイドラインは参考としており、ガイドラインが推奨する臨床試験を求めてもいない。このため、ガイドラインが推奨する試験の有無で評価に必要なエビデンスの充足性は判断できない。従って、不足情報とこれを補完する情報の有無で、総合的な評価が可能であるかを検討した。CBZ、VPA、LTG及びLEVの継続投与の自動車運転試験^{7,8}は無作為化が行われておらず厳密な評価とは言えないが、当該試験の結果を支持する疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られていること、そして、LCMの自動車運転試験が実施されていないが、ガイドラインの自動車運転試験が不要な場合に該当し、CBZ、VPA、LTG及びLEVの継続投与の自動車運転試験を参照できることから、不足情報を補完する情報が得られており、総合的な評価は可能と考えた（「1. (1) 評価に関する一般的事項とガイドラインの適用性」及び「5. 本調査の方法論的限界」の項参照）。

一般に、CBZ、VPA、LTG及びLCMはVGSC modulatorに、そしてLEVはSV2A modulatorに分類される。自動車運転に関連する機能（覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能）のうち、CBZ、VPA、LTG、LCM及びLEVとも、薬理学的には覚醒機能と感覚機能に影響する可能性があると考えられた（「4. (1) 薬理学的作用」の項参照）。薬力

学的検討では、CBZ は複数の報告で感覚機能への影響が認められたが、覚醒機能への影響を検討した報告は限られていた。また、VPA、LTG、LCM 及び LEV の覚醒機能及び感覚機能への影響を検討した報告は確認できない、または限られていた。このため、薬力学的検討からはこれらの抗てんかん薬の影響の主体が覚醒機能と感覚機能のいずれであるかまでは特定できず、臨床試験における有害事象の発現状況に基づいて検討する必要があると考えられた（「4. (2) 薬力学的検討」の項参照）。

CBZ、LTG、LCM 及び LEV は臨床試験における有害事象の発現状況からは、自動車運転に関連する機能のうち、覚醒機能への影響が主体であると考えられた。そして VPA は承認申請に用いた臨床試験の成績は得られなかったが、薬理学的作用からは覚醒機能への影響が主体であると考えられた。このため、自動車運転での横変位の程度の指標である SDLP を評価項目とした自動車運転試験の成績は解釈可能と考えられた（「4. (3) 臨床試験における有害事象の発現状況」の項参照）。

CBZ の短期投与を検討した自動車運転試験 2 試験^{67,68}では、自動車の運転技能に影響することが示されたが、BAC をベンチマークとした検討^{1,5,6}を行っておらず臨床的に意味のある影響があるかは不明であった。しかしながら、CBZ は主要な第 I 相薬物代謝酵素であるシトクロム P450 を自己誘導し投与継続で血中濃度が低下することが知られており、投与初期の影響は注意を要すると考えられた。そして、CBZ が継続投与された自動車運転試験⁷では、各薬剤とも、てんかん患者と健康成人の間では SDLP に差は認められなかった。このため、CBZ は、投与初期は自動車の運転技能に影響する可能性はあるが、継続投与では臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた。

VPA、LTG 及び LEV が継続投与された自動車運転試験⁷では、SDLP は各薬剤とも健康成人と差はなく、そして、てんかん患者全体の SDLP でも同様の結果⁸であったことより、VPA、LTG 及び LEV の継続投与では、臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響は認められないと考えられた。VPA、LTG 及び LEV は、薬物代謝酵素の自己誘導は知られておらず投与初期に影響する可能性は高くはないと考えられたが、短期投与の影響を検討した自動車運転試験は確認できず、投与初期の影響は不明であり慎重に扱う必要があると考えられた（「4. (4) 自動車運転試験」の項参照）。

疫学研究は、自発報告を用いた研究 1 報⁹のみは LTG で交通事故の報告が多かったが、患者登録データベースを用いた研究 3 報¹⁰⁻¹²は、交通事故のリスクは抗てんかん薬とは関連しない結果であった。LTG で交通事故のシグナルはあるが、患者登録データベースを用いた研究¹⁰⁻¹²では一貫して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ておらず、CBZ、VPA、LTG 及び LEV の継続投与では臨床的に意味のある影響は認められないと考えられた。継続投与の影響を検討した自動車運転試験^{7,8}は無作為化が行われておらず厳密な評価とは言えないが、当該試験の結果を支持する疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られており、一定の評価は可能と考えられた（「4. (4) 自動車運転試験」及び「4. (5) 疫学研究」の項参照）。

LCM については、自動車運転試験の結果は確認できなかったが、臨床試験における因果関係が否定されなかった覚醒機能関連の有害事象の発現割合は、LCM と同じ VGSC modulator に分類される CBZ-CR と比較して低いこと、そして、反復投与した際の CBZ-CR と CBZ の半減期と覚醒機能への影響はともに同程度⁷⁰であったこと、自発報告を用いた研究 1 報⁹では、LCM の交通事故の報告は他抗てんかん薬と比較して多くはなかったことから、LCM の交通事故のリスクは CBZ、VPA、LTG 及び LEV を上回るものではないと考えられた。このため、ガイドラインの自動車運転試験が不要な場合に該当すると考えられた。そして、自動車運転試験が不要な場合に参照する CBZ、VPA、LTG 及び LEV の継続投与の自動車運転試験の結果^{7,8}を支持する疫学研究の結果⁹⁻¹²が得られている。以上の結果より、LCM の影響の評価は可能であり、LCM の継続投与では臨床的に意味のある影響は認められないと考えられた。（「4. (3) ③ラコサミド (LCM)」及び「4. (4) 自動車運転試験」の項参照）。

総合評価の結果として、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、投与初期の臨床的に意味のある影響の有無は明確ではないが、CBZ は投与初期の影響は注意を要すると考えられた。一方、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV の継続投与では臨床的に意味のある影響は認められないと考えられた。

尚、ガイドラインは、自動車の運転技能への影響の評価のために過度な負担が生じ新薬開発が滞ることがないように、一律に自動車運転試験の実施を求めるものではなく、従来の開発方法でも検討可能になるように留意すべき点を示したものである（「1. (1) 評価に関する一般的事項とガイドラインの適用性」及び「1. (2) ガイドラインと補遺の通知までに寄せられた主な意見」の項参照）。自動車運転に影響する有害事象は未知の事象ではなく、実臨床での使用経験も蓄積されコホート研究等もある状況では、リスクの程度の評価に限界がある副作用報告の存在のみでは自動車運転試験の実施の理由にならない。欧米では VPA、LTG、LCM 及び LEV の自動車運転試験は実施されておらず、一定の評価が可能な国内実施の継続投与の自動車運転試験^{7,8}があり、そして、この試験結果を支持する真のエンドポイントである交通事故をイベントした疫学研究⁹⁻¹²も存在する状況で、今回の調査対象とした抗てんかん薬（CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV）の自動車運転試験を、改めて日本のみが必要とする特段の理由も見当たらなかった（「6. 自動車運転試験を追加で実施する必要性」の項参照）。既承認薬でも自動車運転試験が必要となれば、新薬開発でも自動車運転試験の必要性は高くならざるを得なくなり、ガイドラインとの齟齬が生じるだけでなく、開発での負担が増大しドラッグ・ロスの要因になることが懸念される³。

8. 結論（判定基準に基づいた判定）

総合評価の結果は、判定基準の「定義」に基づいて判定可能であるため、評価に必要なエビデンスは充足していると考えた。ただし、CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、

投与初期の臨床的に意味のある影響の有無は明確ではないが、CBZ は投与初期の影響は注意を要すると考えられたため、保守的に評価する必要があると考えた。

CBZ、VPA、LTG、LCM 及び LEV とも、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、ガイドライン補遺²の判定区分のうち「カテゴリー2（中等度）」と判定した。

表1 添付文書における自動車運転等に関する注意喚起と DRUID のクラス分類

一般名 ^{a)}	添付文書 ^{a)}			DRUID ^{b)}
	日本	米国	欧州 (SmPC)	
CBZ 日本 : 3 米国 : 2 欧州 : 2	8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</u>	Information for Patients Since dizziness and drowsiness may occur, patients should be cautioned about the hazards of operating machinery or automobiles or engaging in other potentially dangerous tasks. [MEDICATION GUIDE] Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities <u>until you know how TEGRETOL affects you.</u> TEGRETOL may slow your thinking and motor skills.	The patient's ability to react may be impaired by the medical condition resulting in seizures and adverse reactions including dizziness, drowsiness, ataxia, diplopia, impaired accommodation and blurred vision have been reported with Tegretol, especially at the start of treatment or in connection with dose adjustments. Patients should therefore exercise due caution when driving a vehicle or operating machinery. [Package leaflet] Will there be any problems with driving or using machinery? Tegretol Tablets can make you feel dizzy or drowsy, or may cause blurred vision, double vision, or you may have a lack of muscular coordination, especially at the start of treatment or when the dose is changed. <u>If you are affected in this way, or if your eyesight is affected, you should not drive or operate machinery.</u>	II
VPA 日本 : 3 米国 : 2 欧州 : 2	8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</u>	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION CNS Depression Since valproate products may produce CNS depression, especially when combined with another CNS depressant (e.g., alcohol), advise patients not to engage in hazardous activities, such as driving an automobile or operating dangerous machinery, <u>until it is known that they do not become drowsy from the drug.</u> [Medication Guide] Do not drive a car or operate dangerous machinery <u>until you know how Valproic Acid Capsules affect you.</u> Valproic Acid Capsules can slow your thinking and motor skills.	Patients should be warned of the risk of transient drowsiness, especially in cases of polytherapy or association with benzodiazepines (see section 4.5). [Package leaflet] Driving and using machines You may feel sleepy when taking Epilim Crushable. <u>If this happens to you, do not drive or use any tools or machines.</u> Taking other medicines used to treat fits or calm emotional and mental health problems may increase sleepiness.	II
LTG 日本 : 3 米国 : 2 欧州 : 2	8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</u>	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION Central Nervous System Adverse Effects Inform patients that LAMICTAL may cause dizziness, somnolence, and other symptoms and signs of central nervous system depression. Accordingly, instruct them neither to drive a car nor to operate other complex machinery <u>until they have gained sufficient experience on LAMICTAL to gauge whether or not it adversely affects their mental and/or motor performance.</u> [MEDICATION GUIDE] Do not drive, operate machinery, or do other dangerous activities <u>until you know how LAMICTAL affects you.</u>	As there is individual variation in response to all AED therapy, patients taking Lamictal to treat epilepsy should consult their physician on the specific issues of driving and epilepsy. No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Two volunteer studies have demonstrated that the effect of lamotrigine on fine visual motor coordination, eye movements, body sway and subjective sedative effects did not differ from placebo. In clinical trials with lamotrigine adverse reactions of a neurological character such as dizziness and diplopia have been reported. Therefore, patients should see how Lamictal therapy affects them before driving or operating machinery. [Package leaflet] Driving and using machines Lamictal can cause dizziness and double vision. <u>→ Don't drive or use machines unless you are sure you're not affected.</u> If you have epilepsy, talk to your doctor about driving and using machines.	II
LCM 日本 : 3 米国 : 2 欧州 : 2	8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</u>	[WARNINGS AND PRECAUTIONS] Patients should be advised that VIMPAT may cause dizziness and ataxia. Accordingly, they should be advised not to drive a car or to operate other complex machinery <u>until they are familiar with the effects of VIMPAT on their ability to perform such activities.</u> [PATIENT COUNSELING INFORMATION] 17.2 Dizziness and Ataxia Patients should be counseled that VIMPAT use may cause dizziness, blurred vision, abnormal coordination and balance, and somnolence. Patients taking VIMPAT should be advised not	Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision. Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery <u>until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.</u> [Package leaflet] Driving and using machines	II

		to drive, operate complex machinery, or engage in other hazardous activities until they have <u>become accustomed to any such effects associated with VIMPAT.</u>	Do not drive, cycle or use any tools or machines <u>until you know how this medicine affects you.</u> This is because Vimpat may make you feel dizzy or cause blurred vision.	
LEV 日本：3 米国：2 欧州：2	8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、 <u>本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させない</u> よう注意すること。	[WARNINGS AND PRECAUTIONS] KEPPRA may cause somnolence and fatigue. Patients should be monitored for these signs and symptoms and advised not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery. [PATIENT COUNSELING INFORMATION] Effects on Driving or Operating Machinery Inform patients that KEPPRA may cause dizziness and somnolence. Inform patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on KEPPRA to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery [see Warnings and Precautions (5.3)]. [MEDICATION GUIDE] Do not drive, operate machinery or do other dangerous activities <u>until you know how KEPPRA affects you.</u> KEPPRA may make you dizzy or sleepy.	Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Due to possible different individual sensitivity, some patients might experience somnolence or other central nervous system related symptoms, especially at the beginning of treatment or following a dose increase. Therefore, caution is recommended in those patients when performing skilled tasks, e.g. driving vehicles or operating machinery. Patients are advised not to drive or use machines until it is established that their ability to perform such activities is not affected. [Package leaflet] Driving and using machines Keppra may impair your ability to drive or operate any tools or machinery, as it may make you feel sleepy. This is more likely at the beginning of treatment or after an increase in the dose. You should not drive or use machines <u>until it is established that your ability to perform such activities is not affected.</u>	II

a) 注意喚起の内容を、0（注意喚起なし）、1（注意）、2（一部禁止）、3（禁止）の4段階に分類し、該当箇所を下線を引いた。

b) DRUID（Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines）³¹は、影響の程度を0（zero）、I（minor）、II（moderate）、III（severe）の4段階に分類している。

表 2 ガイドラインを参考にした検討で評価した臨床試験及び疫学研究の数（調査②）

	CBZ	VPA	LTG	LCM	LEV
薬力学的検討	10	4	7	1	6
臨床試験における 有害事象の発現状況	4	0	3	5	4
自動車運転試験					
短期投与	2	0	0	0	0
継続投与	2	2	2	0	2
疫学研究	4	4	4	4	4
重複あり					

表3 アルコールの神経心理学的検査の結果への影響

自動車運転に関連する機能	ガイドラインに例示された神経心理学的検査 ¹	影響する最低 BAC ^{a)}	影響があった BAC ^{b)}			引用
			Low	Medium	High	
覚醒機能	主観的評価方法 (VAS, ESS, SSS 等)	High	0/2	2/4	4/4	71-80
	精神運動覚醒検査 (PVT)	Medium	0/1	3/4	1/1	73,77,81-84
感覚機能	平衡機能検査	High	0/0	0/3	7/10	76,77,80,85-91
認知機能	持続注意課題 (CPT)	Medium	0/1	3/3	1/1	92-95
	符号課題 (DSST)	High	1/1	0/5	9/11	76,77,85-87,92,96-101
	Trail making test (TMT) Part A Part B	- High	0/1 0/1	0/4 0/3	1/3 2/3	102-105
精神運動機能	選択反応課題 (Two-CRT)	Medium	0/0	2/3	7/10	76,80,87,88,91,100,106-111
	選択反応課題 (Four-CRT)	High	0/0	0/1	6/7	99,101,112-116

BAC; blood alcohol concentration CPT: continuous performance test CRT: choice reaction time
DSST: digit symbol substitution Test ESS: Epworth sleepiness scale PVT: Psychomotor vigilance test
SSS: Stanford sleepiness scale TMT: trail making test VAS: visual analogue scale

a) 複数の試験がある場合は、プラセボ投与時とアルコール投与時に比較して統計学的に有意な影響が認められた試験数の割合が 50%を超える BAC のカテゴリーを表示。

“Low” 0.001～0.029%, “Medium” 0.03～0.049%, “High” 0.05%以上

b) プラセボ投与時とアルコール投与時に比較して統計学的に有意な影響が認められた試験数/全試験数

表 4 臨床試験による薬力学的検討の結果

	投与量 (mg/日)	投与期間	自動車運転に関連する機能への影響				引用
			覚醒機能	感覚機能	認知機能	精神運動機能	
CBZ	200～1200	単回投与～ 12 週	> ND (1) ≠ ND (1) ≠ LTG (1)	> ND (2)	≠ ND (2) ≠ LTG (1) ≠ LCM (1)	> ND (3) ≠ ND (3) ≠ LTG (1) ≠ GB (1)	39-48
VPA	800～951	12 日～ 12 週	-	-	-	≠ ND (2)	49-52
LTG	50～300	単回投与～ 12 週	≠ CBZ (1) ≠ ND (1)	≠ ND (1) < ND (1)	≠ CBZ (1) ≠ ND (2)	≠ CBZ (1) ≠ ND (2) ≠ GB, TPM (2)	43,47,49,53-56
LCM	300	6 週	-	-	≠ CBZ (1)	-	48
LEV	500～2000	単回投与～ 8 週	≠ ND (2)	-	≠ ND (2) < ND (2)	≠ ND (2)	41,42,57-60

ガイドラインで推奨されている神経心理学的検査で評価された結果。

CBZ: carbamazepine GB: gabapentin LCM: lacosamide LEV: levetiracetam LTG: lamotrigine

ND: 無投薬またはプラセボ TPM: topiramate

>: 統計学的に有意な悪化 ≠: 統計学的な有意差なし <: 統計学的に有意な改善

括弧内は試験数を表示

表 5 単剤療法の承認申請等に用いられた臨床試験における自動車運転関連の有害事象

	試験名 (対象)	投与 期間	因果関係が否定されなかった有害事象	
			覚醒機能に関連する事象	感覚機能に関連する事象
CBZ	UK106 試験 ⁶¹ (てんかん患者)	30 週	傾眠： CBZ600 mg 群 17.1% (20/117) LTG100 mg 群 6.1% (7/115) LTG200 mg 群 6.3% (7/111)	浮動性めまい： CBZ600 mg 群 9.4% (11/117) LTG100 mg 群 4.3% (5/115) LTG200 mg 群 4.5% (5/111)
	SP0993 試験 ⁶² (てんかん患者)	56 週	傾眠： CBZ-CR 群 8.8% (39/442) LCM 群 4.5% (20/444)	浮動性めまい： CBZ-CR 群 4.5% (20/442) LCM 群 4.5% (35/444)
	SP0994 試験 ⁶² (てんかん患者)	最長 5 年	傾眠： CBZ-CR 群及び LCM 群とも なし	浮動性めまい： CBZ-CR 群及び LCM 群とも なし
	N01061 試験 ⁶³ (てんかん患者)	最終投与量 決定後より 27 週間	傾眠 ^{a)} ： CBZ-CR 群 8.7% (22/252) LEV 群 10.4% (26/251)	浮動性めまい ^{a)} ： CBZ-CR 群 10.7% (27/252) LEV 群 8.0% (20/251)
VPA	単剤療法の承認申請に用いられた臨床試験の成績、及び初回申請で用いられた日本人を対象とした臨床薬理試験の成績は得られなかった。			
LTG	国内第I相試験 ⁶⁴ (健康成人)	単回投与、 10 日	眠気： プラセボ群 100% (2/2) LTG 単回 25 mg 群 83.3% (5/6) LTG 単回 50 mg 群 33.3% (2/2/6) LTG 単回 100 mg 群 83.3% (5/6) LTG 単回 200 mg 群 66.7% (4/6) LTG 反復 100 mg 群 16.7% (1/6)	なし
	LAM115376 試験 ⁶¹ (てんかん患者)	30 週	なし	浮動性めまい： LTG 投与 3.1% (2/65 例)
	UK106 試験 ⁶¹	CBZ の項参照		
LCM	EP0036 試験 ⁶⁵ (健康成人)	単回投与	なし	体位性めまい： 経口剤投与時 4.0% (1/25) 注射剤投与時 0% (0/25)
	SP1046 試験 ⁶⁵ (健康成人)	単回投与	傾眠： プラセボ投与時 2.8% (1/36) LCM100 mg 投与 0% (0/24) LCM200 mg 投与 0% (0/24) LCM400 mg 投与 20.8% (5/24)	浮動性めまい： プラセボ投与 5.6% (2/36) LCM100 mg 投与 0% (0/24) LCM200 mg 投与 4.2% (1/24) LCM400 mg 投与 10.7% (4/24)
	SP0993 試験 ⁶²	CBZ の項参照		
	SP0994 試験 ⁶²			
	EP0057 試験 ⁶² (てんかん患者)	承認申請時 は継続中	傾眠： LCM 投与 31.6% (6/19)	浮動性めまい： LCM 投与 42.1% (8/19)
LEV	N201 試験 ⁶⁶ (健康成人)	単回投与	眠気： プラセボ投与 56.3 (9/16) 250 mg 投与 50.0% (3/6) 500 mg 投与 100% (6/6) 1000 mg 投与 50.0% (3/6) 1500 mg 投与 100% (6/6) 2000 mg 投与 50.0% (3/6)	めまい プラセボ投与 0% (0/16) 250 mg 投与 0% (0/6) 500 mg 投与 16.7% (1/6) 1000 投与 0% (0/6) 1500 mg 投与 33.3% (2/6) 2000 mg 投与 66.7% (4/6)

			3000 mg 投与 83.3% (5/6) 4000 mg 投与 83.3% (5/6) 5000 mg 投与 100% (6/6)	3000 mg 投与 83.3% (5/6) 4000 mg 投与 50.0% (3/6) 5000 mg 投与 66.7% (4/6)
	N202 試験 ⁶⁶ (健康成人)	7 日	眠気： プラセボ群 100% (4/4) LEV2000 mg 群 100% (6/6) LEV 3000 mg 群 100% (6/6)	めまい・ふらつき： プラセボ群 0% (0/6) LEV2000 mg 群 0% (0/6) LEV3000 mg 群 16.7% (1/6)
	N01375 試験 ⁶³ (てんかん患者)	52 週	傾眠： LD 群 (最高 2000 mg/日) 47.7% (21/44) HD 群 (3000 mg/日) 100% (2/2)	浮動性めまい： LD 群 (最高 2000 mg/日) 6.8% (3/44) HD 群 (3000 mg/日) 0% (0/2)
	N01061 試験 ⁶³	CBZ の項参照		

発現割合 (発現例数/評価例数)

単剤療法の承認申請に用いられた臨床試験の成績、及び初回申請で用いられた日本人を対象とした臨床薬理試験の成績を評価対象とした。

a) 試験薬投与開始後 112 日目までに認められた全ての有害事象

参考資料 ガイドライン補遺「表1 向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の判定区分」

分類	定義	非臨床試験	臨床試験		
		① 薬理試験 ^{a)}	② 臨床薬理試験 ^{a)}	③ 探索的試験、検証的試験及び長期投与試験など ^{b)}	④ 自動車運転試験 ^{c)}
カテゴリー0 影響なし	自動車の運転技能への影響が想定されない。	薬理学的作用に基づいて、自動車運転に関連する機能に影響しないと推定される、または明確ではない。	以下のいずれかに該当する。 ・薬力学的検討は不要であり実施していない。 ・薬力学的検討では自動車運転に関連する機能に影響する傾向は認めない。	自動車運転に影響する有害事象の増加はない。	以下のいずれかに該当する。 ・自動車運転試験は不要であり実施していない。 ・自動車運転試験で臨床的に意味のある影響を認めない。
カテゴリー1 軽度	自動車の運転技能に影響する可能性はあるが、臨床的に意味のある影響はない。	薬理学的作用に基づいて、自動車運転に関連する機能に影響する可能性があるとして推定される。	薬力学的検討では自動車運転に関連する機能への明らかな影響を認めない（例：統計学的に有意な影響がない）。	自動車運転に影響する有害事象の明らかな増加はない。	
カテゴリー2 中等度	投与初期等の一部の期間において、臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響がある。	薬理学的作用に基づいて、自動車運転に関連する機能に影響することが示されている。	薬力学的検討で自動車運転に関連する機能に影響することが認められている。	自動車運転に影響する有害事象が、投与初期等の一部の期間において増加する傾向がある。	自動車運転試験を実施しており、投与初期等の一部の期間において臨床的に意味のある影響が認められている。
カテゴリー3 重度	投与中は、臨床的に意味のある自動車の運転技能への影響がある。			自動車運転に影響する有害事象が、投与中は増加する傾向がある。	自動車運転試験を実施しており、投与中に臨床的に意味のある影響が認められている。

- a) 自動車運転に関連する機能には、覚醒機能、感覚機能、認知機能、精神運動機能がある。薬力学的検討の方法は運転薬効評価ガイドラインの「IV.1. 自動車運転に関連する機能に及ぼす影響の評価方法」の項を参照されたい。
- b) 自動車運転に影響する有害事象は、治験薬の薬理学的作用等に基づいて定義するが、定義の方法は運転薬効評価ガイドラインの「IV.2. 有害事象による評価方法」の項を参照されたい。
- c) 集積された情報から自動車の運転技能への影響が示唆される場合でも、自動車運転試験の実施は必要がないことがあり、運転薬効評価ガイドラインの「V.3. (1) 目的と必要性」の項を参照されたい。また、自動車運転試験の投与期間の設定は、運転薬効評価ガイドラインの「V.3. (2) ② 用法・用量」の項を参照されたい。

引用文献

1. 厚生労働省生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省生活衛生局医薬安全対策課長. 「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」について. 薬生薬審発 1227 第 3 号, 薬生安発 1227 第 1 号, 令和 4 年 12 月 27 日.
2. 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長. 「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」の補遺について. 医薬薬審発 0131 第 1 号, 医薬安発 0131 第 1 号, 令和 7 年 1 月 31 日.
3. 厚生労働省生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省生活衛生局医薬安全対策課. 「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(案)」に対して寄せられた御意見について, 令和 4 年 12 月 27 日.
4. Iwamoto K, Nakabayashi T, Yamaguchi A, et al. Effects of frequently prescribed antiseizure medications on motor vehicle driving performance: Narrative review based on a tiered approach for the assessment of clinically meaningful driving impairment in the Ministry of Health, Labour, and Welfare guideline. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024;44(4):682-7.
5. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部. 事務連絡 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について (Early Consideration) . 令和 6 年 8 月 15 日.
6. Nakabayashi T, Iwamoto K, Yamaguchi A, et al. Guideline for evaluating the effects of psychotropic drugs on motor vehicle driving performance in Japan: A tiered approach for the assessment of clinically meaningful driving impairment. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024.
7. Iwamoto K, Saji M, Matsuoka E, Kanemoto K. Driving performance of patients with epilepsy undergoing antiepileptic monotherapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports*. 2023;2(1):e83.
8. Saji M, Kanemoto K, Matsuoka E, Iwamoto K. Impact of antiepileptic drugs on simulated driving in patients with epilepsy. *Seizure*. 2021;92:195-9.
9. Chrétien B, Nguyen S, Dolladille C, et al. Association between road traffic accidents and drugs belonging to the antiseizure medications class: A pharmacovigilance analysis in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):222-31.
10. Sundelin HEK, Chang Z, Larsson H, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and serious transport accidents: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2018;90(13):e1111-e8.
11. Orriols L, Foubert-Samier A, Gadegbeku B, et al. Prescription of antiepileptics and the risk of road traffic crash. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):339-44.
12. Matsuoka E, Saji M, Kanemoto K. Daytime sleepiness in epilepsy patients with special attention to traffic accidents. *Seizure*. 2019;69:279-82.
13. Iwamoto K, Nakabayashi T, Yamaguchi A, et al. The new guideline for evaluating effects of psychotropic drugs on the performance to drive a motor vehicle in Japan: Comparison with

- US FDA guideline. Neuropsychopharmacol Rep. 2023;43(2):172-6.
14. Krüger HP, Vollrath M. The alcohol-related accident risk in Germany: procedure, methods and results. *Accid Anal Prev*. 2004;36(1):125-33.
 15. Blomberg RD, Peck RC, Moskowitz H, Burns M, Fiorentino D. The Long Beach/Fort Lauderdale relative risk study. *J Safety Res*. 2009;40(4):285-92.
 16. Louwerens J, Gloerich A, De Vries G, Brookhuis K, O'hanlon J. The relationship between drivers' blood alcohol concentration (BAC) and actual driving performance during high speed travel. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987.
 17. 独立行政法人医薬医療機器総合機構. 調査結果報告書 ①ミルナシプラン塩酸塩, ②デュロキシチン塩酸塩, ③ベンラファキシン塩酸塩, 平成 28 年 10 月 12 日.
 18. O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A, van Leeuwen C, Danjou PE. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(3):212-21.
 19. 中林哲夫. 臨床試験のデータを読み解く. 精神科における最適な治療をめざして. 東京: 星和書店, 2020.
 20. 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長. 「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(案)」に関する意見募集の結果について. 令和 7 年 1 月 31 日.
 21. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Edition 3*: Lippincott Williams & Wilkins, 2023.
 22. *Handbook of Epilepsy Treatment, 3rd Edition*: Wiley-Blackwell, 2010.
 23. Patsalos PN, St Louis EK. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs, Third edition*. Cambridge: Cambridge University Press, 2018.
 24. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines Epilepsies in children, young people and adults (NG217), April 27, 2022.
 25. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):74-81.
 26. Abou-Khalil B, Klein P, Shah A, et al. Tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate according to concomitant lamotrigine or carbamazepine use: A subgroup analysis of three phase III trials in adults with focal (partial-onset) seizures. *Epilepsy Res*. 2018;147:80-6.
 27. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Carreño M, Salas-Puig J, Caballero-Martínez F, Gil-Nagel A. Initiating antiepilepsy treatment: An update of expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt A):107540.
 28. Smith PEM. Initial Management of Seizure in Adults. *N Engl J Med*. 2021;385(3):251-63.
 29. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications:

- From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(9):935-63.
30. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2022;327(13):1269-81.
 31. Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines. 6th Framework Programme. Deliverable 4.3.1. Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving, 2011.
 32. Willems LM, van der Goten M, von Podewils F, et al. Adverse Event Profiles of Antiseizure Medications and the Impact of Coadministration on Drug Tolerability in Adults with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2023;37(6):531-44.
 33. Sills GJ, Brodie MJ. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epileptic Disord*. 2001;3(4):165-72.
 34. Kaneko S, Yoshida S, Kanai K, Yasui-Furukori N, Iwasa H. Development of individualized medicine for epilepsy based on genetic information. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(5):661-81.
 35. Catterall WA. Voltage gated sodium and calcium channels: Discovery, structure, function, and Pharmacology. *Channels (Austin)*. 2023;17(1):2281714.
 36. Siucinska E. γ -Aminobutyric acid in adult brain: an update. *Behav Brain Res*. 2019;376:112224.
 37. Bajjalieh SM, Frantz GD, Weimann JM, McConnell SK, Scheller RH. Differential expression of synaptic vesicle protein 2 (SV2) isoforms. *J Neurosci*. 1994;14(9):5223-35.
 38. Rossi R, Arjmand S, Bærentzen SL, Gjedde A, Landau AM. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A: Features and Functions. *Front Neurosci*. 2022;16:864514.
 39. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, Dodrill CB. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43(5):482-90.
 40. Kuitunen T, Mattila MJ, Seppälä T, Aranko K, Mattila ME. Actions of zopiclone and carbamazepine, alone and in combination, on human skilled performance in laboratory and clinical tests. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(3):453-61.
 41. Meador KJ, Gevins A, Loring DW, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology*. 2007;69(22):2076-84.
 42. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1816-22.
 43. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*. 2001;56(9):1177-82.
 44. Meador KJ, Loring DW, Allen ME, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine

- and phenytoin in healthy adults. *Neurology*. 1991;41(10):1537-40.
45. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40(9):1279-85.
 46. Martin R, Meador K, Turrentine L, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia*. 2001;42(6):764-71.
 47. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia*. 1993;34(1):166-73.
 48. Meador KJ, Loring DW, Boyd A, et al. Randomized double-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy Behav*. 2016;62:267-75.
 49. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002;43(1):19-26.
 50. Thompson PJ, Trimble MR. Sodium valproate and cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(6):819-24.
 51. Sun W, Wang Y, Wang W, Wu X. Attention changes in epilepsy patients following 3-month topiramate or valproate treatment revealed by event-related potential. *Int J Psychophysiol*. 2008;68(3):235-41.
 52. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*. 1995;45(8):1494-9.
 53. Werz MA, Schoenberg MR, Meador KJ, et al. Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: relationship to cognitive and behavioral functioning. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):181-91.
 54. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology*. 2005;64(12):2108-14.
 55. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999;52(2):321-7.
 56. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(6):619-29.
 57. Magalhães JC, Gongora M, Vicente R, et al. The influence of levetiracetam in cognitive performance in healthy individuals: neuropsychological, behavioral and electrophysiological approach. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):83-93.
 58. Schoenberg MR, Rum RS, Osborn KE, Werz MA. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of levetiracetam on cognition, mood, and balance in healthy older adults. *Epilepsia*. 2017;58(9):1566-74.

59. Meador KJ, Gevins A, Leese PT, Otoul C, Loring DW. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia*. 2011;52(2):264-72.
60. Cicolin A, Magliola U, Giordano A, Terreni A, Bucca C, Mutani R. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2006;47(1):82-5.
61. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg 審査報告書, 平成 26 年 7 月 14 日.
62. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書, 平成 29 年 7 月 20 日.
63. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ①イーケプラ錠 250 mg、②同錠 500 mg、③同ドライシロップ 50%、④同点滴静注 500 mg 審査報告書, 平成 27 年 1 月 8 日.
64. グラクソ・スミスクライン株式会社. ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg 製造販売承認申請書添付資料 第 2 部 (モジュール 2) CTD の概要 2.7. 臨床概要.
65. ユーシービージャパン株式会社. ビムパット錠 50 mg、ビムパット錠 100 mg に関する資料. 2.7.6 個々の試験のまとめ.
66. ユーシービージャパン株式会社. イーケプラ錠 250 mg、イーケプラ錠 500 mg (レベチラセタム) CTD 第 2 部 2.7 臨床概要.
67. Kaussner Y, Kenntner-Mabiala R, Hoffmann S, Klatt J, Tracik F, Krüger HP. Effects of oxcarbazepine and carbamazepine on driving ability: a double-blind, randomized crossover trial with healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(1):53-63.
68. Ramaekers G, Lamers J, Verhey F, et al. A comparative study of the effects of carbamazepine and the NMDA receptor antagonist remacemide on road tracking and car-following performance in actual traffic. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;159(2):203-10.
69. テグレトール錠 100 mg、テグレトール錠 200 mg、テグレトール細粒 50%添付文書, 2023 年 11 月改訂 (第 1 版) .
70. Larkin JG, McLellan A, Munday A, Sutherland M, Butler E, Brodie MJ. A double-blind comparison of conventional and controlled-release carbamazepine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27(3):313-22.
71. Barrett PR, Horne JA, Reyner LA. Early evening low alcohol intake also worsens sleepiness-related driving impairment. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(4):287-90.
72. Papineau KL, Roehrs TA, Petrucelli N, Rosenthal LD, Roth T. Electrophysiological assessment (The Multiple Sleep Latency Test) of the biphasic effects of ethanol in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(1):231-5.
73. Rupp TL, Acebo C, Seifer R, Carskadon MA. Effects of a moderate evening alcohol dose. II: performance. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(8):1365-71.
74. Barrett PR, Horne JA, Reyner LA. Alcohol continues to affect sleepiness related driving

- impairment, when breath alcohol levels have fallen to near-zero. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(6):421-3.
75. Horne JA, Reyner LA, Barrett PR. Driving impairment due to sleepiness is exacerbated by low alcohol intake. *Occup Environ Med*. 2003;60(9):689-92.
 76. Sun H, Yee KL, Gill S, et al. Psychomotor effects, pharmacokinetics and safety of the orexin receptor antagonist suvorexant administered in combination with alcohol in healthy subjects. *J Psychopharmacol*. 2015;29(11):1159-69.
 77. Jongen S, Vuurman E, Ramaekers J, Vermeeren A. Alcohol calibration of tests measuring skills related to car driving. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(12):2435-47.
 78. Lowrie J, Brownlow H. The impact of sleep deprivation and alcohol on driving: a comparative study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):980.
 79. Iwata M, Iwamoto K, Kitajima I, et al. Validity and reliability of a driving simulator for evaluating the influence of medicinal drugs on driving performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(3):775-86.
 80. Wesnes KA, Garratt C, Wickens M, Gudgeon A, Oliver S. Effects of sibutramine alone and with alcohol on cognitive function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):110-7.
 81. Roehrs T, Burduvali E, Bonahoom A, Drake C, Roth T. Ethanol and sleep loss: a "dose" comparison of impairing effects. *Sleep*. 2003;26(8):981-5.
 82. Howard ME, Jackson ML, Kennedy GA, Swann P, Barnes M, Pierce RJ. The interactive effects of extended wakefulness and low-dose alcohol on simulated driving and vigilance. *Sleep*. 2007;30(10):1334-40.
 83. Leung S, Croft RJ, Jackson ML, Howard ME, McKenzie RJ. A comparison of the effect of mobile phone use and alcohol consumption on driving simulation performance. *Traffic Inj Prev*. 2012;13(6):566-74.
 84. Simons R, Martens M, Ramaekers J, Krul A, Klöpping-Ketelaars I, Skopp G. Effects of dexamphetamine with and without alcohol on simulated driving. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222(3):391-9.
 85. Brasser SM, McCaul ME, Houtsmuller EJ. Alcohol effects during acamprosate treatment: a dose-response study in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(7):1074-83.
 86. Evans SM, Levin FR. Response to alcohol in females with a paternal history of alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(1):10-20.
 87. Kleykamp BA, Griffiths RR, Mintzer MZ. Dose effects of triazolam and alcohol on cognitive performance in healthy volunteers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2010;18(1):1-16.
 88. Liguori A, Robinson JH. Caffeine antagonism of alcohol-induced driving impairment. *Drug Alcohol Depend*. 2001;63(2):123-9.

89. Dumont GJ, Schoemaker RC, Touw DJ, et al. Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2010;24(2):155-64.
90. Liguori A, Gatto CP, Jarrett DB. Separate and combined effects of marijuana and alcohol on mood, equilibrium and simulated driving. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;163(3-4):399-405.
91. Liguori A, D'Agostino RB, Jr., Dworkin SI, Edwards D, Robinson JH. Alcohol effects on mood, equilibrium, and simulated driving. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(5):815-21.
92. Wickens CM, Wright M, Mann RE, et al. Separate and combined effects of alcohol and cannabis on mood, subjective experience, cognition and psychomotor performance: A randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022;118:110570.
93. Gustavsen I, Hjelmeland K, Bernard JP, Mørland J. Individual psychomotor impairment in relation to zopiclone and ethanol concentrations in blood--a randomized controlled double-blinded trial. *Addiction.* 2012;107(5):925-32.
94. Dougherty DM, Moeller FG, Steinberg JL, Marsh DM, Hines SE, Bjork JM. Alcohol increases commission error rates for a continuous performance test. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(8):1342-51.
95. Dougherty DM, Marsh DM, Moeller FG, Chokshi RV, Rosen VC. Effects of moderate and high doses of alcohol on attention, impulsivity, discriminability, and response bias in immediate and delayed memory task performance. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(11):1702-11.
96. Brumback T, Cao D, King A. Effects of alcohol on psychomotor performance and perceived impairment in heavy binge social drinkers. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91(1):10-7.
97. King AC, Byars JA. Alcohol-induced performance impairment in heavy episodic and light social drinkers. *J Stud Alcohol.* 2004;65(1):27-36.
98. McCaul ME, Wand GS, Eissenberg T, Rohde CA, Cheskin LJ. Naltrexone alters subjective and psychomotor responses to alcohol in heavy drinking subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22(5):480-92.
99. Mackay M, Tiplady B, Scholey AB. Interactions between alcohol and caffeine in relation to psychomotor speed and accuracy. *Hum Psychopharmacol.* 2002;17(3):151-6.
100. te Beek ET, Tatosian D, Majumdar A, et al. Placebo- and amitriptyline-controlled evaluation of central nervous system effects of the NK1 receptor antagonist aprepitant and intravenous alcohol infusion at pseudo-steady state. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(8):846-56.
101. Acons K, Chan LS, Drummond G, Tiplady B. Effects of ethanol and promethazine on awareness of errors and judgements of performance. *J Psychopharmacol.* 2006;20(5):661-9.
102. Sklar AL, Boissoneault J, Fillmore MT, Nixon SJ. Interactions between age and moderate

- alcohol effects on simulated driving performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(3):557-66.
103. Dry MJ, Burns NR, Nettelbeck T, Farquharson AL, White JM. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One*. 2012;7(11):e50977.
 104. Hoffman LA, Sklar AL, Nixon SJ. The effects of acute alcohol on psychomotor, set-shifting, and working memory performance in older men and women. *Alcohol*. 2015;49(3):185-91.
 105. Hoffman L, Nixon SJ. Alcohol Doesn't Always Compromise Cognitive Function: Exploring Moderate Doses in Young Adults. *J Stud Alcohol Drugs*. 2015;76(6):952-6.
 106. Schneider U, Bevilacqua C, Jacobs R, et al. Effects of fentanyl and low doses of alcohol on neuropsychological performance in healthy subjects. *Neuropsychobiology*. 1999;39(1):38-43.
 107. Fillmore MT. Processing bimodal stimulus information under alcohol: is there a risk to being redundant? *Exp Clin Psychopharmacol*. 2010;18(5):429-35.
 108. Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(3):306-11.
 109. Falleti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG, McStephen M. Qualitative similarities in cognitive impairment associated with 24 h of sustained wakefulness and a blood alcohol concentration of 0.05%. *J Sleep Res*. 2003;12(4):265-74.
 110. Tagawa M, Kano M, Okamura N, et al. Relationship between effects of alcohol on psychomotor performances and blood alcohol concentrations. *Jpn J Pharmacol*. 2000;83(3):253-60.
 111. McCartney D, Desbrow B, Irwin C. Using alcohol intoxication goggles (Fatal Vision® goggles) to detect alcohol related impairment in simulated driving. *Traffic Inj Prev*. 2017;18(1):19-27.
 112. Martin FH, Garfield J. Combined effects of alcohol and caffeine on the late components of the event-related potential and on reaction time. *Biol Psychol*. 2006;71(1):63-73.
 113. Benson S, Tiplady B, Scholey A. Attentional and working memory performance following alcohol and energy drink: A randomised, double-blind, placebo-controlled, factorial design laboratory study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209239.
 114. Tiplady B, Drummond GB, Cameron E, et al. Ethanol, errors, and the speed-accuracy trade-off. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001;69(3-4):635-41.
 115. Garrisson H, Scholey A, Verster JC, Shiferaw B, Benson S. Effects of alcohol intoxication on driving performance, confidence in driving ability, and psychomotor function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(12):3893-902.
 116. Duarte R, McNeill A, Drummond G, Tiplady B. Comparison of the sedative, cognitive, and analgesic effects of nitrous oxide, sevoflurane, and ethanol. *Br J Anaesth*. 2008;100(2):203-10.