

事務連絡
令和6年8月15日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部

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)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

向精神薬が自動車の運転技能に及ぼす影響の評価について、『「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』（令和4年12月27日付け薬生薬審発1227第3号・薬生安発1227第1号）により示されたところです。

今般、臨床試験を計画する際の留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会 会長

日本製薬工業協会 会長

米国研究製薬工業連合会米国研究製薬工業協会在日執行委員会 委員長

一般社団法人 欧州製薬団体連合会 会長

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
(Early Consideration)

令和6年8月15日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部

1. 背景

近年は、眠気等の副作用が比較的少ないとされる向精神薬¹⁾が使用可能になってきており、治療薬が自動車の運転技能に及ぼす影響を適切に検討し、その検討結果に応じた適切な注意喚起を行うことは、患者の安全確保に限らず、適切な治療薬を患者に提供する機会の向上にも寄与するものと考えられる。効果的かつ適切な評価を推進するために、厚生労働省からは「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」と略す)が発出されている^{2,3)}。このガイドラインでは様々な開発段階で得られる複数の情報に基づく段階的評価を推奨している。即ち、ガイドラインに提示された全ての臨床薬理試験(自動車運転試験を含む)を一律に実施するのではなく、被験薬の特性等を段階的に検討し、必要となる試験を特定することが推奨されている。加えて、探索的試験、検証的試験及び長期投与試験において、自動車運転に影響する有害事象のプロファイルを適切に評価することが推奨されている。

本文書では、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を示す。

なお、本文書の考え方については、2024年8月時点での科学的知見及び国際的動向を踏まえて検討し作成したものであり、今後のそれらの変化により変わり得るものであることに留意されたい。

2. 臨床試験を計画する際の留意事項

向精神薬の副作用のうち傾眠や鎮静などは、投与初期や増量時に多く発現することがある。このため、これらの副作用が臨床的に意味のある影響であるか否か、及びこの影響の持続性、つまり「臨床的に意味のある影響の持続性」の評価が、自動車の運転技能に及ぼす影響の検討に際して重要となる。

「臨床的に意味のある影響の持続性」の評価としては、被験薬及び活性代謝物の血中濃度、薬理学的特性等に基づいて定義した「自動車運転に影響する有害事象」の発現時期、持続期間、そして耐性の有無等の時間的關係を検討することが推奨される。また、非臨床試験及び臨床試験等の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薬剤について、自動車運転試験を計画・実施する場合には、自動車の運転技能への影響の大きさとその持続性を評価することが重要である。なお、具体的な「臨床的に意味のある影響の持続性」の検討方法は、最近の総説論文⁴⁾が参考となる。

- 1) 向精神薬は、麻薬及び向精神薬取締法で規定される向精神薬ではなく、日本標準商品分類（分類番号）の抗不安剤(112)、催眠鎮静剤（112）、抗てんかん剤（113）、抗うつ剤（117）、精神神経用剤（117）、その他の中樞神経用薬（119）のうち不眠症、ナルコレプシー、注意欠陥/多動性障害の治療薬等をいう。
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・厚生労働省医薬・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
- 3) Iwamoto K, Nakabayashi T, Yamaguchi A, Konishi Y, Saji M, Yoshimura R, Kanemoto K, Aoki H, Ando M, Ozaki N: 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 Jun; 43(2): 172-176. doi: 10.1002/npr2.12339
- 4) Nakabayashi T, Iwamoto K, Yamaguchi A, Konishi Y, Saji M, Yoshimura R, Kanemoto K, Aoki H, Ando M, Ozaki N. 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 Jun; 44(2): 308-313. doi: 10.1002/npr2.12436

August 15th, 2024

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Office of New Drug III

EARLY CONSIDERATION:

Points to Consider for the Design of Clinical Trials to Assess the Effects of Psychotropic Drugs on Driving Performance

1. Background

Recent psychotropic drugs¹⁾ have been shown to reduce sedative side effects making them more tolerable. Therefore, examining the effects of psychotropic drugs on driving performance and providing appropriate precautions regarding their effects on patients will not only protect patient safety but also contribute to improving opportunities to provide appropriate therapeutic drugs. To facilitate the efficient and appropriate evaluation of the effects of psychotropic drugs on driving performance, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan has issued and implemented the guideline for evaluating the effects of psychotropic drugs on motor vehicle driving performance^{2,3)}. As the MHLW guideline recommends the use of a tiered approach, it is appropriate to evaluate the profile of the investigational drug in a step-by-step manner and to identify the proposed studies needed, rather than conducting all the studies (including driving studies) indicated in the guideline. In addition, the MHLW guideline recommends that the profile of adverse events affecting driving should be evaluated appropriately in exploratory, validation and long-term studies.

Specifically, this document addresses important aspects of the design of clinical trials to assess the effects of psychotropic drugs on driving performance.

It should be noted that the consideration in this document is based on scientific evidence and international trends as of August 2024 and may change in the future due to these changes.

2. Points to consider for the design of clinical trials

Among sedative side effects, those affecting alertness, such as drowsiness caused by psychotropic drugs on driving performance, are more frequently observed during initial treatment stages and dose escalation. Hence, it becomes crucial to assess whether these side effects have clinically meaningful effects and the persistence of these effects, i.e. the ***“persistence of clinically meaningful impairment.”***

To assess the "persistence of clinically meaningful impairment," it is recommended that

the blood concentration of the investigational drug and its active metabolite and the temporal relationship of “adverse events affecting driving” be examined. Adverse events affecting driving are defined based on the pharmacological and other characteristics of the investigational drug. The temporal relationship includes the time of onset, duration, and tolerance. If the accumulated information from non-clinical and clinical studies suggests an effect on driving performance and driving studies are conducted, it is important to assess the magnitude and persistence of the effect. For specific analytical methods of “persistence of clinically meaningful impairment,” a recent review article⁴⁾ is helpful.

- 1) Psychotropic drugs are not psychotropic drugs as defined in the Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Control Act in Japan, but rather drugs classified in the Japan Standard Commodity Classification (classification number) as, hypnotics and sedatives, antianxiotics (112), antiepileptics (113), psychotropic agents (117) and other agents affecting central nervous system including drugs for the treatment of insomnia, narcolepsy, and attention-deficit/hyperactivity disorder (119).
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for evaluating the effect of psychotropic drugs on the performance to drive a motor vehicle [in Japanese]. PSEHB/PED Notification No. 1227-3 and PSEHB/PSD Notification No. 1227-1., 2022.
- 3) Iwamoto K, Nakabayashi T, Yamaguchi A, Konishi Y, Saji M, Yoshimura R, Kanemoto K, Aoki H, Ando M, Ozaki N: 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 Jun; 43(2): 172-176. doi: 10.1002/npr2.12339
- 4) Nakabayashi T, Iwamoto K, Yamaguchi A, Konishi Y, Saji M, Yoshimura R, Kanemoto K, Aoki H, Ando M, Ozaki N. 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 Jun; 44(2): 308-313. doi: 10.1002/npr2.12436.