

向精神薬の自動車運転に対する影響の評価方法と 結果の読み解き方について

中林 哲夫

精神神経疾患領域の医薬品開発における安全性評価では、これまでは臨床的な重要性から、自殺や乱用のリスクなどの評価が注目されてきた。そして近年は、自動車運転能力に対する影響の評価も重視されている。薬剤の自動車運転に対する影響は、臨床試験や疫学情報に基づいて評価される。一般に、臨床試験（臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験および長期投与試験）による検討は安全性プロファイルの評価には有益であるが、自動車運転に対する影響を結論づけるには限界がある。このため、医薬品が自動車運転に影響しない用量範囲を明確にするために自動車運転試験が行われることがある。今日では、向精神薬の自動車運転への影響に関するエビデンスの一定の蓄積もあるが、各々の評価方法の特性を理解した上で結果を解釈することが重要となる。このため本稿では、医薬品の自動車運転に対する影響の評価方法とその課題などについて概説する。

<索引用語：向精神薬，医薬品開発，安全性評価，自動車運転試験，日常生活機能>

はじめに

精神神経疾患領域において、薬物治療は中核的な治療法である。当該領域における医薬品開発は活発¹⁾であり、国際的にも標準治療薬に位置づけられている向精神薬が本邦でも数多く承認され、治療の選択肢は拡大した²⁶⁾。しかし、既存治療薬にも効果の限界があることが知られており^{8,12,32)}、当該疾患領域における臨床的課題 (unmet medical needs) は残されている。このため今日では、新たな臨床的位置づけの向精神薬や、既承認薬と異なる新規性の高い作用機序を有する向精神薬の臨床開発が行われている^{27,28)}。

医薬品開発においては、有効性と安全性が示される必要がある。有効性の証明は、よく計画され適切に実施された臨床試験において、事前に計画された主要解析により統計学的に有意な結果が得られること、そして得られた結果に臨床的意義が

あることが必要である^{10,19)}。一方、安全性評価では、各々のリスクに応じた多面的評価^{17,18,37)}が求められる。これまで精神神経疾患領域の医薬品開発では、臨床的な重要性から、自殺や乱用のリスクなどの評価が注目されてきた^{17,18,29,38,39)}。そして近年は、自動車運転に対する影響の評価も重視されている¹⁵⁾。自動車運転の制限は患者の社会生活に影響する³⁰⁾ため、自動車運転に関する注意喚起を把握し、関連のエビデンスを適切に理解することが重要となる。そしてエビデンスの理解には、評価方法の特性を把握し結果を十分に吟味することが求められる。このため本稿では、抗うつ薬を例に自動車運転に関する注意喚起、そして医薬品の自動車運転に対する影響の評価方法と課題について概説する。なお、本稿は著者個人の意見に基づいた概説であり、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices

表1 自動車運転関連の注意喚起の概要（抗うつ薬）

薬剤 ^{a)}		添付文書			DRUID ^{b)}
		日本	US	EU	
SSRI	sertraline	注意させること	薬剤への反応を理解するまで注意させること	注意させること	1
	paroxetine		薬剤への反応が明らかになるまで注意させること		
	escitalopram				
	fluvoxamine	従事させないよう注意すること	薬剤への反応が明らかになるまで注意させること		
SNRI	milnacipran ^{c)}	眠気、めまいなどを自覚した場合は、従事しないよう指導すること	薬剤の影響がないことが明らかになるまで注意させること	(要否に関する記載なし)	NE
	duloxetine		鎮静やめまいがあるときは運転を避けるよう指導すること	2	
	venlafaxine		注意させること		
NaSSA	mirtazapine	従事させないよう注意すること	薬剤の影響があるときは運転を避けること	3	

- a) SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor
 SNRI : serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor
 NaSSA : noradrenergic and specific serotonergic antidepressant
- b) DRUID : Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines
 Category 1 : minor adverse effects (Do not drive without having read the relevant section on driving impairment in the package insert)
 Category 2 : moderate adverse effects (Do not drive without advice of a health care professional)
 Category 3 : severe effects (Do not drive)
 NE : not evaluated
- c) 米国では線維筋痛症に対して承認されている。欧州ではポルトガルのみでうつ病に対して承認されている。

Agency : PMDA) の見解を示すものではない。

1. 抗うつ薬の添付文書における 自動車運転関連の注意喚起

向精神薬の添付文書では、自動車運転等の機械操作について注意喚起が行われている。表1には、本邦で承認されている新規抗うつ薬について、添付文書での自動車運転関連の注意喚起の概要、そしてDRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) による評価結果を提示した。DRUIDは、2006年から2011年に欧州連合 (European Union : EU) に加盟する19カ国37機関により構成されたコンソーシアムである。EUの添付文書とDRUIDは、医薬品の自動車運転等への影響の強さにより注意喚起を4段階に

分類している^{4,34)}。添付文書における注意喚起は関連のエビデンスに基づいて設定されるが、自動車運転等に関連する注意喚起の内容は地域間で必ずしも同じではない (表1)。

抗うつ薬は、向精神薬の中でも添付文書での自動車運転関連の制限は比較的少ないが、これまで許容されていたのはSSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) である paroxetine, sertraline および escitalopram のみであった。最近、自動車運転への影響が強くないと考えられているSNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)⁶⁾の添付文書が改訂¹⁶⁾され、自動車運転関連の制限が緩和された。SNRIである milnacipran, duloxetine および venlafaxine は、自動車運転への影響を示唆する臨床試験の成績が得られて

表2 自動車運転への影響を検討するための臨床データ

1. 臨床試験
・臨床薬理試験 (第 I 相試験)
・探索的試験 (第 II 相試験)
・検証的試験 (第 III 相試験)
・長期投与試験
・自動車運転試験
2. 疫学情報
・製造販売後調査 (既承認薬の場合)
・副作用報告
・疫学研究

表4 自動車運転に関連する精神運動機能と有害事象

1. 自動車運転に関連する精神運動機能
・覚醒度
・注意と処理能力
・反応時間
・感覚機能
・実行機能
2. 自動車運転に影響する有害事象 ¹⁶⁾
意識レベルの低下, 意識消失, 意識変容状態, 精神的機能障害, 昏迷, 失神, 突発的睡眠, 傾眠, 過眠症, 嗜眠, 回転性めまい, 体位性めまい, 浮動性めまい, 注意力障害, 健忘, 健忘性障害, 一過性全健忘, 逆行性健忘, 記憶障害, 事故, 交通事故

いないこと, そして自動車運転に影響する副作用の集積は SSRI と比較しても多くはないことから, 今回の改訂により禁止が解除された¹⁶⁾. しかし, SNRI による眠気などの副作用の発現は投与初期のみではないことから, SSRI と同じ注意喚起ではなく, 眠気などがある場合に禁止とする制限に変更されている¹⁶⁾.

II. 医薬品の自動車運転に対する 影響の評価と問題点

医薬品の自動車運転に対する影響は, 臨床試験の成績と疫学情報に基づいて評価される (表 2). 臨床試験については, これまで臨床薬理試験 (第 I 相試験), 探索的試験 (第 II 相試験), 検証的試験 (第 III 相試験), そして長期投与試験の成績により評価されてきた. これらの試験では, 有害事象

表3 臨床試験における安全性評価の一般的問題

1. 臨床試験の規模
・有効性評価を目的に被験者数が設定されることが多く, 安全性評価のためには試験規模が小さいことがある
・発現割合が低いリスクは, 評価が困難であることが多い
2. 有害事象
・発現割合だけでは臨床的な重要性は評価できない
・有害事象の多くは症状であり, 単一の有害事象で病態の評価は困難である
3. バイタルサインおよび臨床検査値
・中心傾向 (平均値, 中央値) のみの検討は意味がない
4. その他
・実臨床の集団の背景 (重症度, 併存障害, 合併症, 併用薬, 併用療法など) は, 臨床試験の対象集団より広いことが多い

の発現状況, そして神経心理学的検査や生理学的検査により, 用量反応関係や投与時期との関係 (時間関係) などの評価を行うことができる. しかし, 安全性評価の一般的問題 (表 3) を考慮すると, これらの試験成績の解釈では以下の点に注意を要する.

- ・自動車運転に影響するのは鎮静関連の有害事象のみではない.
- ・神経心理学的検査および生理学的検査は, 自動車運転への影響を評価する代替エンドポイントとして確立していない.

向精神薬の代表的な有害事象には, 眠気や倦怠感などの鎮静関連の有害事象がある^{25,29)}が, 自動車運転には, これら以外に注意や記憶の障害が影響する²³⁾. このため臨床試験では, 鎮静関連の有害事象だけでなく, 注意障害や記憶障害に関連する有害事象の発現状況を検討する必要がある (表 4).

自動車運転に影響する有害事象 (表 4) の多くは, 運転技能に対する直接的な影響を評価する事象ではない. つまり, これらの事象の発現状況 (種類や発現割合) により運転技能への影響の大きさを評価することは難しい. また, 自動車運転に関

連する有害事象のうち最も許容できないのは自動車事故であるが、一般にその発現割合は高くはない。発現割合が低い有害事象を集積するには一定以上の試験規模が必要であり^{2,5,45)}、単一の試験では発現割合が低いリスクの評価は困難であることが多い(表3)。

神経心理学的検査および生理学的検査は、医薬品の精神運動機能への影響を客観的に評価できる利点がある。臨床薬理試験では、これらの検査により精神運動機能への影響が評価されることがある(表4)。しかし、神経心理学的検査などの結果と自動車運転への影響の大きさとの関連が明確ではない。つまり、神経心理学的検査および生理学的検査は、見かけ上の妥当性である表面的妥当性(face validity)が高いとはいえない⁴²⁾。このため、これらの検査は、自動車運転に対する影響を評価する代替エンドポイントとしては確立しているとはいえず、得られた結果の臨床的意義を解釈することは難しいことが多い。

有効性や安全性の直接的な証拠となるのは臨床試験の成績であるが、安全性評価では疫学情報による検討も行われる。疫学情報は、臨床試験と比較して広い患者背景(併存障害、合併症、併用薬など)の情報を収集することができるため、リスク因子の検討には有益である。また、単一の試験では発現割合が低いリスクの評価は困難なことがあることは前述したが、一般に疫学情報は臨床試験より対象集団が多く、承認前の臨床試験では認められなかったリスクの評価に有益なこともある。しかし、疫学情報のうち副作用報告は、市販直後の件数は多いがその後は徐々に減少する、いわゆる Weber 効果⁷⁾が知られており、調査時期が異なる報告結果を単純比較できない。つまり疫学情報の結果の解釈では、異なる疫学情報をもとに、自動車運転に対する影響の強さを薬剤間で比較することは困難である点に注意を要する。

一般的な臨床試験(臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験および長期投与試験)や疫学情報による検討以外には、自動車運転試験がある。この自動車運転試験は、医薬品の直接的な影響を評価で

きる方法で表面的妥当性が高いと考えられている^{31,42)}。近年は、睡眠薬の開発において、自動車運転試験により翌日の持越し効果が評価され、当該成績も考慮されて推奨用量が検討されている^{11,36,40,41)}。次項では、自動車運転試験による評価の基本的考え方を説明する。

Ⅲ. 医薬品開発における自動車運転試験

自動車運転試験は、実車両またはシミュレーターを用いて実施される⁴²⁾。自動車運転試験の目的は医薬品が影響しない用量範囲を明確にすることであるが、一般に医薬品の影響がないことの証明は容易ではなく、少なくとも以下の確認が必要となる(表5)。

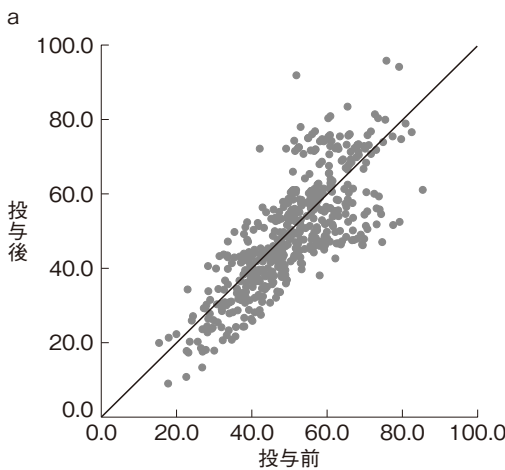
- ・対照には、プラセボに加え、陽性対照が設定されていること。
- ・評価項目の中心傾向(平均値や中央値)による検討のみでは意味がなく、事前に設定された基準値によるカテゴリ解析が実施されていること。そしてこの基準値の臨床的意義が示されていること。

陽性対照が設定されない自動車運転試験において、薬剤とプラセボとの間に差がない場合、薬剤の影響がない結果(negative study)であるのか、または評価に失敗した結果(failed study)であるのかを区別することは難しい。つまり、薬剤とプラセボとの間に差がないことは、薬効の否定と同義ではない^{14,22)}。これは、日常的に標準治療薬として使用されている向精神薬でも、度々、プラセボ対照試験に失敗していることから理解できる。このため、医薬品の影響がないことを結論づけるには、陽性対照を設定し分析感度(治療間の差を見出せる力)を保証する必要があると考えられる。

測定値による安全性評価では、中心傾向(平均値や中央値)のみの検討は意味がない³⁷⁾。図1は、架空の薬剤Xを投与した際の検査Yの測定値のダミーデータであり、測定値の平均値は投与前後で差はなくても(投与前50.6, 投与後49.4)、投与後に検査Yの基準値上限を超えた被験者の割合

表5 自動車運転に関連する臨床データの特徴

	利点	問題点
臨床薬理試験 (phase I) 探索的試験 (phase II) 検証的試験 (phase III)	<ul style="list-style-type: none"> ・神経心理学的の評価が可能 ・安全性プロファイル (用量反応関係, 曝露量反応関係, 時間関係) の評価が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・事故関連の有害事象を評価するには試験規模が小さいことが多い ・自動車運転への直接的な影響を結論づけることは困難
長期投与試験	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の影響の評価が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・一般に対照が設定されないため, 影響の強さを評価することは困難
自動車運転試験	<ul style="list-style-type: none"> ・表面的妥当性が高い ・治療効果と有害作用を対比した検討が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・分析感度を保証するために, プラセボ群のほかに陽性対照の設定が必要 ・評価項目の中心傾向だけでなく, カテゴリカル解析が必要 ・カテゴリカル解析では, 妥当性が検討された基準値の設定が必要
疫学情報 (製造販売後調査, 副作用報告, 疫学研究など)	<ul style="list-style-type: none"> ・広い患者背景 (併存障害, 合併症, 併用薬など) の情報収集ができ, リスク因子の検討が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・影響の強さを薬剤間で比較することは困難な場合がある



	平均値±標準偏差	>ULN
投与前	50.6±12.7	6.0%
投与後	49.4±14.9	12.8%

ULN : Upper Limit of Normal (=70)

図1 ダミーデータ (薬剤 X, 検査 Y) による中心傾向とカテゴリカル解析の比較
条件: サンプル数: 500, 検査 Y の基準値: 30~70
a: 薬剤 X の投与前後の散布図, b: 平均値と基準値上限を超えた被験者の割合

は増加 (投与前 6.0%, 投与後 12.8%), つまり悪化が認められた例である。このように, 中心傾向による検討のみでは, 基準値からの逸脱や外れ値を評価できず介入後の悪化を見逃すことがある。臨床的に問題となるリスクについては, 集団としての変化である中心傾向ではなく, 一部の被験者で起きたリスクを評価するカテゴリカル解析が重

要となる。

カテゴリカル解析では, 基準値を超えた被験者の割合が検討される。一般に, 自動車運転試験におけるカテゴリカル解析では, 血中アルコール濃度 (blood alcohol concentration : BAC) をベンチマークとした基準値が設定される。これは疫学研究により, BAC と自動車事故のリスクの関連が

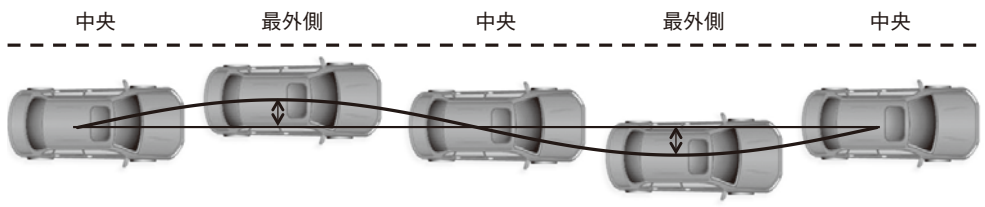


図2 Standard deviation of lateral position (SDLP)

示されている^{3,20,33)}ためである。そして、走行中の横揺れの程度を示す SDLP (standard deviation of lateral position) (図2) は BAC と関連し⁴⁴⁾、自動車運転試験の主要評価項目では SDLP が用いられることが多い。カテゴリカル解析での SDLP の基準値は、プラセボ投与時との差で規定され、実車両による試験では米国での BAC の法的基準値 (0.05%) に相当する 2.4 cm と設定されることが多い^{13,24,43,44)}。近年は、シミュレーターによる試験での基準値も検討されている^{9,35)}。カテゴリカル解析の検定は、薬剤による運転技能の悪化と治療効果による改善を考慮した、いわゆる symmetry 解析が用いられる^{21,42,43)}。

おわりに

日々の臨床では、診断や治療上の問題点を明確化し、最適な治療法をエビデンスに基づいて合理的に選択することが望まれる。そしてエビデンスを適切に理解するには、臨床試験の検定統計量 (P 値) の確認のみでなく、評価方法の特性を把握し結果を十分に吟味することが求められる。このため本稿では、自動車運転に関する注意喚起、そして医薬品の自動車運転に対する影響の評価方法とその問題点について概説した。最後に、自動車運転に対する影響の評価における課題と実臨床での注意点について私見を加える。

臨床試験 (臨床薬理試験, 探索的試験, 検証的試験および長期投与試験) や疫学情報による検討により、医薬品の自動車運転に対する影響を結論づけることには限界があることを説明した。臨床開発では、自動車運転試験は表面的妥当性が高い評価方法と考えられているが、当該試験が必要と

なる医薬品の種類を検討することが今後の課題と考える。

そして、臨床試験 (臨床薬理試験, 探索的試験, 検証的試験および長期投与試験) や疫学情報による検討は、安全性プロファイル検討の評価には有益であることを説明した。自動車運転に影響する有害事象として、鎮静関連の有害事象だけでなく、注意障害や記憶障害に関連する有害事象の発現状況を検討する必要があることも説明した (表4)。しかし、実臨床では注意障害や軽度の記憶障害は気づかれにくいことも経験される。また、実際の自動車運転では、薬剤の影響だけでなく、原疾患や合併症の状態、そして運転環境などが影響し、添付文書での注意喚起は無条件に医薬品の影響を保証するものではない。以上からも実臨床において自動車運転に対する適性を評価する際は、単に薬剤の影響の強さを考慮するだけでなく、個々の患者の状態をよく観察し適切に日常生活機能を評価することが重要と考える。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Berggren, R., Moller, M., Moss, R., et al. : Outlook for the next 5 years in drug innovation. *Nat Rev Drug Discov*, 11 (6) ; 435-436, 2012
- 2) Berlin, J. A., Glasser, S. C., Ellenberg, S. S. : Adverse event detection in drug development : recommendations and obligations beyond phase 3. *Am J Public Health*, 98 (8) ; 1366-1371, 2008
- 3) Blomberg, R. D., Peck, R. C., Moskowitz, H., et al. : The Long Beach/Fort Lauderdale relative risk study. *J Safety Res*, 40 (4) ; 285-292, 2009

4) European Commission : A guideline on summary of product characteristics (SmPC). September 2009

5) Eypasch, E., Lefering, R., Kum, C. K., et al. : Probability of adverse events that have not yet occurred : a statistical reminder. *BMJ*, 311 (7005) ; 619-620, 1995

6) Gómez-Talegón, T., Fierro, I., Del Río, M. C., et al. : Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving. Deliverable 4.3.1, DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) 6th framework programme, 2011

7) Hartnell, N. R., Wilson, J. P. : Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*, 24 (6) ; 743-749, 2004

8) Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., et al. : One hundred years of schizophrenia : a meta-analysis of the outcome literature. *AmJ Psychiatry*, 151 (10) ; 1409-1416, 1994

9) Helland, A., Jenssen, G. D., Lervag, L. E., et al. : Comparison of driving simulator performance with real driving after alcohol intake : a randomised, single blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Accid Anal Prev*, 53 ; 9-16, 2013

10) 医薬品医療機器総合機構 : 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項. 平成20年4月17日

11) 医薬品医療機器総合機構 : ベルソムラ錠審査報告書. 平成26年7月14日

12) Jaaskelainen, E., Juola, P., Hirvonen, N., et al. : A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39 (6) ; 1296-1306, 2013

13) Jongen, S., Vuurman, E., Ramaekers, J., et al. : Alcohol calibration of tests measuring skills related to car driving. *Psychopharmacology*, 231 (12) ; 2435-2447, 2014

14) Kesselheim, A. S., Hwang, T. J., Franklin, J. M. : Two decades of new drug development for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 14 (12) ; 815-816, 2015

15) 厚生労働省 : 2014年8月1日 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会議事録 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000068108.html>) (参照 2017-04-01)

16) 厚生労働省 : 平成28年度第6回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会. ミ

ルナシプラシム塩酸塩製剤, デュロキシセチン塩酸塩製剤及びベンラファキシン塩酸塩製剤について, 平成28年10月25日 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000140973.pdf>) (参照 2017-04-01).

17) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 : 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬食審査発 1116 第1号, 平成22年11月16日

18) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 : 「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬食審査発 1213 第1号, 平成23年12月13日

19) 厚生省医薬安全局審査管理課長 : 臨床試験の一般指針について, 医薬審第380号, 平成10年4月21日

20) Krüger, H. P., Vollrath, M. : The alcohol-related accident risk in Germany : procedure, methods and results. *Accid Anal Prev*, 36 (1) ; 125-133, 2004

21) Laska, E., Meisner, M., Wanderling, J. : A maximally selected test of symmetry about zero. *Stat Med*, 31 (26) ; 3178-3191, 2012

22) Laughren, T. P. : The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia : an FDA perspective. *Eur Psychiatry*, 16 (7) ; 418-423, 2001

23) LeRoy, A. A., Morse, M. L. : Multiple Medications and Vehicle Crashes : Analysis of Databases. National Highway Traffic Safety Administration, 2008

24) Louwerens, J., Gloerich, A., De Vries, G., et al. : The relationship between drivers' blood alcohol concentration (BAC) and actual driving performance during high speed travel. *Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, T86 : Proceedings of the 10th International Conference on Alcohol, Drugs, and Traffic Safety, Amsterdam, 9-12 September 1986 (International Congress Series) (ed. by Noordzij, P. C., Roszbach R.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1987

25) Michl, J., Scharinger, C., Zauner, M., et al. : A multivariate approach linking reported side effects of clinical antidepressant and antipsychotic trials to in vitro binding affinities. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24 (9) ; 1463-1474, 2014

26) 中林哲夫 : 精神神経疾患領域の臨床試験の特徴と課題—Study design, operation and outcome—lessons learned—. *臨床精神薬理*, 17 (6) ; 783-794, 2014

27) 中林哲夫, 古閑竹直 : 統合失調症の認知機能障害

(CIAS) に対する治療薬の臨床開発の動向と臨床評価, 精神科治療学, 30 (11); 1515-1522, 2015

28) 中林哲夫：精神神経疾患領域における医薬品開発の現状と今後のアプローチ, 精神科治療学, 30 (2); 179-185, 2015

29) 中林哲夫, 一丸勝彦：睡眠薬の臨床評価に関する基本的考え方と今後の課題, 臨床精神薬理, 19 (2); 147-155, 2016

30) 日本精神神経学会：患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドライン, 平成 26 年 6 月

31) O'Hanlon, J. F. : Driving performance under the influence of drugs : rationale for, and application of, a new test. British J Clin Pharmacol, 18 (Suppl 1) ; 121-129s, 1984

32) Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. AmJ Psychiatry, 163 (11) ; 1905-1917, 2006

33) Schnabel, E., Hargutt, V., H. P., Krüger : Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of alcohol on safe driving. Deliverable 112a, DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) 6th framework programme, 2010

34) Schulze, H., Schumacher, M., Urmeew, R., et al. : Final Report : Work performed, main results and recommendations, Revision 2.0. Deliverable 018, DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) 6th framework programme, 2012

35) Simen, A. A., Gargano, C., Cha, J. H., et al. : A randomized, crossover, placebo-controlled clinical trial to assess the sensitivity of the CRCDS Mini-Sim to the next-day residual effects of zopiclone. Ther Adv Drug Saf, 6 (3) ; 86-97, 2015

36) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration : Drug Safety Communications : FDA warns of next-day impairment with sleep aid Lunesta (eszopiclone) and lowers recommended dose, 5-15-2014

37) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Reviewer Guidance. Conduct-

ing a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review, February 2005

38) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Guidance for Industry : Assessment of Abuse Potential of Drugs (draft guidance), January 2010

39) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Guidance for Industry : Suicidal Ideation and Behavior : Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials (revised draft guidance), August 2012

40) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Drug Safety Communications : Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs ; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). 1-10-2013

41) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Clinical review required safety labeling change : Ambien and Ambien CR, 2013

42) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE), January 2015

43) Vermeeren, A., Sun, H., Vuurman, E. F., et al. : On-the-road driving performance the morning after bedtime use of suvorexant 20 and 40 mg : a study in non-elderly healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl), 233 ; 3341-3351, 2016

44) Verster, J. C., Roth, T. : Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP). Int J Gen Med, 4 ; 359-371, 2011

45) World Health Organization : The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medicinal Products. 2002

Methodological Issues on Evaluation of Psychotropic Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle and Clinical Implication

Tetsuo NAKABAYASHI

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

In safety assessments of new drugs for neuropsychiatric disorders, based on the clinical significance, the focus has been on factors such as the suicide risk and abuse potential. In recent years, it has been considered as important to evaluate drug effects on the ability to operate a motor vehicle. In the development of medicinal products for the treatment of insomnia, the recommended doses are determined on the basis of the results of clinical trials including driving studies. Evaluating the results of clinical trials (clinical pharmacology, exploratory, confirmatory, and long-term studies) is useful to clarify the safety profile of a new drug ; however, it is necessary in order to conclude the magnitude of drug effects on the driving ability to perform driving studies, with the purpose of clarifying a dose that does not affect the driving ability. There has also been an accumulation of evidence to examine the impact of psychotropic drugs on driving ability. In this paper, methodological issues on evaluation of drug effects on the ability to operate a motor vehicle are discussed.

<Author's abstract>

<**Keywords** : psychotropic drugs, new drug development, safety assessments, driving study, daytime functioning>
