

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-274-2
	成分名 (一般名)	retigabine (INN)
	販売名	Trobalt (EU)、Potiga (US)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人には Retigabine として 1 日 300mg (1 回量 100mg を 1 日 3 回) で開始する。以後、1 週間ごとに 1 日 150mg ずつ漸増し、維持量として 1 日量 600~1200mg を経口投与する。 なお、1 日最高投与量は 1200mg までとする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) 開発を検討中である。	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

準」への
該当性
(該当するものに
チェックし、分類した
根拠について記載する。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

てんかんは、発作の繰り返しにより大脳皮質の神経細胞の不可逆的な障害が強まるという医学的側面がある。そのため発作が抑制されないと精神神経学的機能の低下が懸念される。また、てんかん発作による直接的な外傷などの危険だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす。発作以外に知能・運動面で障害のない患者でも発作存続のために運転免許の取得など社会的不利益を受け、社会参加が著しく妨げられる。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

(1) 日本人における、てんかんの有病率は0.82% (文献 企業-1)参照)、約100万人のてんかん患者がいると推測されている。

(2) 国内で現在承認されている抗てんかん薬について

てんかんの治療薬としては、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、スルチアム、エトサクシミド、ニトラゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ゾニサミド、クロバザムなどがある。

また、新規抗てんかん薬としてガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムが承認されている。これらの治療薬は他の抗てんかん薬との併用療法として難治性部分てんかんの発作頻度を改善する事が示されている。

(3) 現在国内で承認されている抗てんかん薬の問題点

新たに発病したてんかん患者のおおよそ7割は標準的な抗てんかん薬治療で発作の寛解が期待できる。残りの3割の患者では多剤併用療法を含む薬物治療によってもてんかん発作は抑制され難く、有効で安全な新しい抗てんかん薬の開発が待たれてきた。(文献 企業-2)参照)

2006年以降2011年現在で新規抗てんかん薬(4剤:ガバペンチン、トピ

ラマート、ラモトリギン、レベチラセタム) が日本でも使用できる環境にはなったものの、現在の国内承認薬の効果には限界があり、より有効性の高い治療法が利用可能となることが強く期待されている。

(4) retigabine について

retigabine の作用機序は、カリウムチャンネルの Opener と考えられており、作用機序が現在国内で承認されている抗てんかん薬と異なっている。retigabine は、英国、独国、仏国、米国で「成人におけるてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認されている。

retigabine の部分発作（二次性全般化発作を含む）を対象として海外で実施された 3 つの多施設プラセボ対照二重盲検比較試験の結果が報告されている。

<試験 1> (文献 企業-3)参照)

retigabine 600、900、および 1200 mg/日、1日3回、他剤との併用投与時の有効性、安全性についてプラセボを対照に難治性部分てんかん患者を対象として検討した。

主要評価項目であるベースラインからの発作頻度減少率は retigabine 600、900、1200 mg/日、およびプラセボで各々23%、29%、35%、13%であり用量相関性が認められた ($p<0.001$)。

副次的評価項目であるベースラインからの発作頻度 50%減少率 (レスポンス率) は retigabine 600、900、1200 mg/日、およびプラセボで各々23%、32% ($p=0.021$, vs プラセボ)、33% ($p=0.016$, vs プラセボ)、16%であり retigabine 900 および 1200 mg/日でプラセボに対し有意に高い値であった。

主な有害事象は傾眠、浮動性めまい、錯乱状態、会話障害、回転性めまい、振戦、健忘、異常思考、および無力症であった。結論: retigabine の併用療法は概ね良好な忍容性を示し、用量相関的に部分てんかんの発作頻度を減少させた。

<試験 2> (文献 企業-4)参照)

retigabine 600、900 mg/日、1日3回、他剤との併用投与時の有効性、安全性についてプラセボを対照に難治性部分てんかん患者を対象として検討した。

FDA 用の主要評価項目であるベースラインからの発作頻度減少率は retigabine 600、900 mg/日、およびプラセボで各々27.9% ($p=0.007$, vs プラセボ)、39.9% ($p<0.001$, vs プラセボ)、15.9%であり retigabine 900 およ

び 1200 mg/日ともにプラセボに対し有意に高い値であった。
EMA 用の主要評価項目であるベースラインからの発作頻度 50%減少率（レスポonder率）は retigabine 600、900mg/日、およびプラセボで各々 38.6% (p<0.001, vs プラセボ)、47.0% (p<0.001, vs プラセボ)、18.9% であり retigabine600、900 mg/日ともにプラセボに対し有意に高い値であった。
有害事象による中止率は retigabine の方がプラセボに対して高かった（プラセボ 8%、600 mg 17%、900 mg 26%）。
主な有害事象 (>10%) はプラセボ、retigabine 600、900mg/日で浮動性めまい（7%、17%、26%）、傾眠（10%、14%、26%）、頭痛（15%、11%、17%）、および疲労（3%、15%、17%）であった。
結論： retigabine の難治性部分てんかんに対する併用療法は有効であり、概ね良好な忍容性を示した。

<試験 3> （文献 企業-5)参照）

retigabine 1200mg/日、1日3回、他剤との併用投与時の有効性、安全性についてプラセボを対照に難治性部分てんかん患者を対象として検討した。

FDA 用の主要評価項目であるベースラインからの発作頻度減少率（18週間の二重盲検期間における）は retigabine 1200 mg/日およびプラセボで各々44.3% (p<0.001, vs プラセボ)、17.5%であり retigabine1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。

副次的評価項目であるベースラインからの発作頻度 50%減少率（レスポonder率）は retigabine 1200mg/日およびプラセボで各々44.4%(p<0.001, vs プラセボ)、17.8%であり retigabine 1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。

有害事象による中止率は retigabine の方がプラセボに対して高かった（プラセボ 8.6%、retigabine 26.8%）。

主な有害事象（プラセボに比べ高かった主なもの）は浮動性めまい、傾眠、疲労、錯乱状態、構語障害、尿路感染、運動失調、および霧視であった。

結論： retigabine の難治性部分てんかんに対する併用療法は有効であり、概ね良好な忍容性を示した。

上記の臨床試験結果より、retigabine は、外国人において薬剤の有効性が検証されており、重大な副作用のリスクがないことが示されている。

また、これらの臨床試験では本邦でも既承認である新規抗てんかん薬のガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムを含めた

	<p>抗てんかん薬の使用で十分な治療効果を得ることが難しい部分てんかん患者を対象として実施しており、retigabine はプラセボに対して統計学的に有意に高い発作改善率を示した。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、retigabine は、医療上の有用性の判断基準「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Potiga (GlaxoSmithKline, VALEANT)
		効能・効果	18 歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法
		用法・用量	初期投与量は 100mg、1 日 3 回 (300mg/日)。患者の反応、忍容性に合わせて 1 週毎に 50mg、1 日 3 回ずつ漸増 (150mg/日を超えないこと) し 200mg-400mg、1 日 3 回 (600-1200mg/日) を維持投与量とする。
	備考		
	英国	販売名 (企業名)	Trobalt (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	18 歳以上の成人におけるてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する併用療法
		用法・用量	最大 1 日初期投与量は 300mg (100mg、1 日 3 回)。その後は、患者の反応、忍容性に合わせて 1 週毎に最大 150mg/日ずつ漸増する。維持投与量は 600-1200mg/日とする。 最大維持投与量は 1200mg/日。1200mg/日を

			超える投与量での安全性および有効性は確立していない。
		備考	
独国	販売名（企業名）	Trobalt (GlaxoSmithKline)	
	効能・効果	18歳以上の成人におけるてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法	
	用法・用量	最大1日初期投与量は300mg（100mg、1日3回）。その後は、患者の反応、忍容性に合わせて1週毎に最大150mg/日ずつ漸増する。維持投与量は600-1200mg/日とする。 最大維持投与量は1200mg/日。1200mg/日を超える投与量での安全性および有効性は確立していない。	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	Trobalt (GlaxoSmithKline)	
	効能・効果	18歳以上の成人におけるてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法	
	用法・用量	最大1日初期投与量は300mg（100mg、1日3回）。その後は、患者の反応、忍容性に合わせて1週毎に最大150mg/日ずつ漸増する。維持投与量は600-1200mg/日とする。 最大維持投与量は1200mg/日。1200mg/日を超える投与量での安全性および有効性は確立していない。	
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
独国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
仏国	ガイドライ ン名

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

	文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 検索方法：PubMed を利用。検索式：retigabine, clinical trial, placebo として 2011 年 12 月 6 日に検索実施。7 文献が抽出され、そのなかで臨床試験成績が掲載されている 3 文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) (無作為化比較試験の公表論文)

1) 部分てんかん患者を対象とした retigabine のプラセボ対照二重盲検比較試験
(文献 企業-3)参照)

retigabine 600、900、および 1,200 mg/日（カプセル）、1日 3 回、他剤との併用投与時（1~2 剤）の有効性、安全性についてプラセボを対照に難治性部分てんかん患者を対象として検討した。

方法：

16 歳から 70 歳のでんかん発作が十分にコントロールされていない部分てんかん患者を対象にプラセボ群 96 例、retigabine 600 mg/日群 99 例、900 mg/日群 95 例、および 1200 mg/日群 106 例の 4 群に割り付け、16 週間投与した。有効性主要評価項目としてベースラインからの発作頻度減少率、副次的評価項目としてベースラインからの発作頻度 50%減少率（レスポンド率）を設定した。用法は 1 日 3 回投与とした。

結果：

主要評価項目であるベースラインからの発作頻度減少率は retigabine 600、900、1200 mg/日、およびプラセボで各々 23%、29%、35%、13%であり用量相関性が認められた ($p < 0.001$)。

副次的評価項目であるベースラインからの発作頻度 50%減少率（レスポンド率）は retigabine 600、900、1200 mg/日、およびプラセボで各々 23%、32% ($p = 0.021$, vs プラセボ)、33% ($p = 0.016$, vs プラセボ)、16%であり retigabine 900 および 1200 mg/日でプラセボに対し有意に高い値であった。

主な有害事象（10%以上、かつプラセボに比べ高かったもの）はプラセボ、retigabine 600、900mg、1200/日で傾眠（6.3%、17.0%、21.1%、22.6%）、浮動性めまい（4.2%、8.0%、17.9%、17.9%）、錯乱状態（5.2%、5.0%、8.4%、22.6%）、会話障害（0%、5.0%、12.6%、16.0%）、回転性めまい（0%、6%、7.4%、14.2%）、振戦（2.1%、3.0%、10.5%、11.3%）、健忘（1.0%、0%、5.3%、11.3%）、異常思考（0%、8.0%、10.5%、8.5%）、頭

痛 (10.4%、11.0%、15.8%、17.0%)、無力症 (9.4%、14.0%、18.9%、13.2%) であった。死亡例はなかった。

結論 : retigabine の併用療法は概ね良好な忍容性を示し、用量相関的に部分てんかんの発作頻度を減少させた。

2) 難治性部分てんかん患者を対象とした retigabine のプラセボ対照二重盲検比較試験 (文献 企業-4)参照)

retigabine 600、900 mg/日 (錠剤*)、1日3回、他剤との併用投与時 (1~3 剤) の有効性、安全性についてプラセボを対照に難治性部分てんかん患者 (二次性全般化発作を含む) を対象として検討した。

(* : 剤形については文献上記載なし、社内資料より)

方法 :

18 歳から 75 歳のでんかん発作が十分にコントロールされていない部分てんかん患者 (二次性全般化発作を含む) を対象にプラセボ群 179 例、retigabine 600 mg/日群 181 例、retigabine 900 mg/日群 179 例の 3 群に割り付け、16 週間投与した。有効性主要評価項目としてベースラインからの発作頻度減少率、副次的評価項目としてベースラインからの発作頻度 50%減少率 (レスポンド率) を設定した。用法は 1 日 3 回投与とした。

結果 :

FDA 用の主要評価項目であるベースラインからの発作頻度減少率は retigabine 600、900 mg/日、およびプラセボで各々 27.9% ($p=0.007$, vs プラセボ)、39.9% ($p<0.001$, vs プラセボ)、15.9%であり retigabine 900 および 1200 mg/日ともにプラセボに対し有意に高い値であった。

EMA 用の主要評価項目であるベースラインからの発作頻度 50%減少率 (レスポンド率) は retigabine 600、900mg/日、およびプラセボで各々 38.6% ($p<0.001$, vs プラセボ)、47.0% ($p<0.001$, vs プラセボ)、18.9%であり retigabine 600、900 mg/日ともにプラセボに対し有意に高い値であった。

有害事象による中止率は retigabine の方がプラセボに対して高かった (プラセボ, 8%、600 mg, 17%、900 mg, 26%)。

主な有害事象 (>10%、かつプラセボに比べ高かったもの) はプラセボ、retigabine 600、900mg/日で浮動性めまい(7%、17%、26%)、傾眠(10%、14%、26%)、頭痛(15%、11%、17%)、および疲労(3%、15%、17%)であった。

死亡例はプラセボ、retigabine 600mg/日で各々 1 例 (いずれも突然死) であった。

結論 :

retigabine の難治性部分てんかんに対する併用療法は有効であり、概ね良好な忍容性を

示した。

3) 難治性部分てんかん患者を対象とした retigabine のプラセボ対照二重盲検比較試験 (文献 企業-5)参照)

retigabine 1200mg/日 (錠剤)、1日3回、他剤との併用投与時の有効性、安全性についてプラセボを対照に難治性部分てんかん患者を対象として検討した。

方法：

18歳から75歳のでんかん発作が十分にコントロールされていない部分てんかん患者 (二次性全般化発作を含む) を対象にプラセボ群 152例、retigabine 1200 mg/日群 154例の2群に割り付け、18週間投与した。有効性主要評価項目は2つ設定した。FDA用の有効性主要評価項目としてベースラインからの発作頻度減少率、EMA用の主要評価項目としてベースラインからの発作頻度50%減少率 (レスポンド率) を設定した。用法は1日3回投与とした。

結果：

ベースラインからの発作頻度減少率 (18週間の二重盲検期間における) は retigabine 1200 mg/日、およびプラセボで各々44.3% ($p<0.001$, vs プラセボ)、17.5%であり retigabine 1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。

ベースラインからの発作頻度50%減少率 (レスポンド率) は retigabine 1200mg/日、およびプラセボで各々44.4% ($p<0.001$, vs プラセボ)、17.8%であり retigabine 1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。

有害事象による中止率は retigabine の方がプラセボに対して高かった (プラセボ 8.6%、retigabine 26.8%)。

主な有害事象 (10%以上、かつプラセボに比べ高かったもの) はプラセボ、retigabine 1200mg/日で浮動性めまい (13.8%、40.5%)、傾眠 (17.8%、31.4%)、疲労 (7.9%、15.7%)、錯乱状態 (2.0%、14.4%)、構語障害 (2.0%、12.4%)、尿路感染 (8.6%、11.8%)、運動失調 (3.9%、11.8%)、霧視 (2.6%、11.8%)、振戦 (3.9%、11.1%)、および悪心 (6.6%、10.5%) であった。

死亡例はプラセボ1例 (呼吸不全を伴う肺虚脱による死亡)、retigabine 1例 (糖尿病性ケトアシドーシスによる死亡) であった。

結論： retigabine の難治性部分てんかんに対する併用療法は有効であり、概ね良好な忍容性を示した。

<日本における臨床試験等>

1) なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) において前治療 (carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate and topiramate) で十分な効果が認められない、もしくは忍容性に問題がある 18 歳以上の部分てんかん (二次性全般化発作を含む) 患者に対し Retigabine の使用が推奨されている。

「Retigabine is recommended as an option for the adjunctive treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and older with epilepsy, only when previous treatment with carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate and topiramate has not provided an adequate response, or has not been tolerated.」

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE,
Final appraisal determination, Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy, June 2011 (文献 企業-6)参照)

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

欧米で実施された臨床試験の対象は成人におけるてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）であり、1～3剤の抗てんかん薬を使用しても発作がコントロールされていない患者に対する **retigabine** 併用時の有効性・安全性が検討されている。その結果、米国、英国、仏国、独国で効能・効果は「(成人における) てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」として承認されている。

また、本邦において抗てんかん薬を使用しても発作がコントロールされていない患者に対する部分てんかんに対して承認されている新規抗てんかん薬ガバペンチン、レベチラセタム及びトピラマートの効能・効果はいずれも下記の通りである。

「(成人) 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」

欧米における臨床試験の対象患者、投与方法、承認されている効能・効果の記載および本邦の類薬の効能・効果の記載を勘案して、**retigabine** の効能・効果として

「(成人) 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」

と要望されるのは妥当であると考える。

<要望用法・用量について>

欧米で実施された臨床試験の成績から、米国、英国、仏国、独国における用法・用量は「通常、成人には **retigabine** として1日 300mg（1回量 100mg を1日3回）で開始する。以後、1週間ごとに1日 150mg ずつ漸増し、維持量として1日量 600～1200mg を経口投与する。なお、1日最高投与量は 1200mg までとする。」として承認されていることから、欧米で承認されている用法・用量を要望されることは妥当であると考ええる。

なお、本邦における用法・用量については、今後実施する臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考える。

<臨床的位置づけについて>

ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムを含めた投与でも十分な治療効果を得ることが難しい部分てんかん患者を対象として実施した比較対照試験において **retigabine** はプラセボに対して統計学的に有意に高い発作改善率を示している。

したがって、**retigabine** の臨床的位置づけは、「既存の抗てんかん薬の投与において十分に効果が認められない部分てんかん患者（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法（抗てんかん薬）」になると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

retigabine は本邦において未承認であり、日本人患者に対する使用経験がないことから、日本人（アジア人を含む）における有効性及び安全性を検討する臨床試験の実施が必要と考える。

新たに実施が必要と考える臨床試験とその方法：

第Ⅰ相試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較による用量設定/検証試験）、長期投与試験

なお、欧米承認時の臨床試験成績と比較可能なように、欧米臨床試験を参考に臨床試験を計画する予定である。

5. 備考

<その他>

1) 現在、即放性製剤にて承認を取得した欧米諸国において、徐放性製剤（1日1回投与）での同効能・効果の適応取得を検討している。

6. 参考文献一覧

企業-1) 石田 純郎. 岡山県における小児てんかんの神経疫学的研究. てんかん研究 1984;2:1-12.

企業-2) 藤原建樹、「新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン」、てんかん研究 28 巻 1 号、2010 年 6 月

企業-3) Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; on behalf of the 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. Neurology 2007;68:1197–1204.

企業-4) Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al, RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. Neurology 2010;75:1817–24.

企業-5) French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, et al, RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. Neurology 2011;76:1555-63.

企業 -6) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE,
Final appraisal determination, Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy, June 2011