

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本てんかん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>9 位 (全 9 品目要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>retigabine (INN) , ezogabine (US)</p>
	<p>販売名</p>	<p>Trobalt (EU) , Potiga (US)</p>
	<p>会社名</p>	<p>GlaxoSmithKline</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児神経学会からも要望している 適応疾病の重篤性 (上記の基準に該当すると考えた根拠) の項目以外は要望書の内容は同一である</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>(成人)</p> <p>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</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>(ウ) その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>てんかんは、発作が繰り返すことにより大脳皮質の神経細胞に不可逆的に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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>(イ) 欧米等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。</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における、てんかんの有病率は0.82%、約100万人のてんかん患者がいると推測されている。(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.)</p> <p>(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、ブロム、フェノバルビタール (PB)、フェニトイン (PHT)、プリミドン (PRM)、スルチアム、エトサクシミド (ESM)、ニトラゼパム (NZP)、カルバマゼピン (CBZ)、バルプロ酸ナトリウム (VPA)、クロナゼパム (CZP)、ゾニサミド (ZNS)、ピラセタム、クロバザム (CLB) などがある。 また、新規抗てんかん薬としてガバペンチン (GBP)、トピラマート (TPM)、ラモトリギン (LTG)、レベチラセタム (LEV) 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。</p> <p>(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。しかし、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ないのが現状である。</p> <p>このように、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。</p>
---	---

<p>(4) 要望医薬品 retigabine (ezogabine : US)について 要望医薬品 retigabine (ezogabine : US)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。</p> <p>retigabine (ezogabine)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。</p> <p>(欧州) http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24527/SPC/Trobalt/</p> <p>(米国) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022345s000lbl.pdf</p> <p>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。</p> <p><試験1> Neurology 2007;68:1197-1204. retigabine 600、 900、 および 1,200 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発作頻度減少率は retigabine 600、900、 1,200 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発作頻度 50%減少率（レスポonder率）は retigabine 600、 900、 1,200 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 1,200 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、言語障害、眩暈、振戦、記憶喪失、異常思考、歩行異常、錯感覚、および複視であった。 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。</p> <p><試験2> Neurology 2010;75:1817-1824. ezogabine (US name)/ retigabine (international name) 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</p>
--

	<p>治性部分てんかん患者を対象として検討した。</p> <p>主要評価項目であるベースラインから発作頻度減少率は ezogabine (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 ezogabine (retigabine) 900 および 1,200 mg/日ともにプラセボに対し有意に高い値であった。</p> <p>副次的評価項目であるベースラインから発作頻度 50%減少率 (レスポonder率) は ezogabine (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 ezogabine (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。</p> <p>有害事象による中止率は ezogabine (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%)。</p> <p>主な有害事象 (10%以上) はプラセボ、 ezogabine (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。</p> <p>結論 : ezogabine (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。</p> <p><試験 3 > Neurology 2011;76:1555-63.</p> <p>ezogabine (US name)/ retigabine (international name) 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。</p> <p>主要評価項目であるベースラインから発作頻度減少率 (18週間の二重盲検期間における) は ezogabine (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 ezogabine (retigabine) 1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。</p> <p>副次的評価項目であるベースラインから発作頻度 50%減少率 (レスポonder率) は ezogabine (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 ezogabine (retigabine) 1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。</p> <p>有害事象による中止率は ezogabine (retigabine)の方がプラセボに対して高かった (プラセボ 8.6%、 ezogabine (retigabine) 26.8%)。</p> <p>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、構語障害、尿路感染、運動失調、および霧視であった。</p> <p>結論 : ezogabine (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。</p> <p>上記の臨床試験結果より、要望医薬品 Retigabine は、外国人において薬</p>
--	--

	<p>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特徴であると考えられる。</p> <p>また、既存の新規抗てんかん薬であるガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムを含めた併用療法で十分な治療効果を得ることが難しい患者を対象として実施した3つの比較試験でプラセボを対照として有意に高い発作改善率を示したことから、既承認薬と作用機序が異なる Retigabine が有用であることが示されており、国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品 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	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<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	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Potiga (GlaxoSmithKline, VALEANT)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>POTIGA™ is indicated <u>as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients aged 18 years and older.</u> <u>18歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法</u></p>
	<p>用法・用量</p>	<p><u>The initial dosage should be 100 mg 3 times daily (300 mg per day). The dosage should be increased gradually at weekly intervals by no more than 50 mg 3 times daily (increase in the daily dose of no more than 150 mg per day) up to a maintenance dosage of 200 to 400 mg 3 times daily (600 to 1,200 mg per day), based on individual patient response and tolerability.</u> 初期投与量は 100mg、1日3回 (300mg/日)。</p>

			<p><u>患者の症状に合わせて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。</u></p>
		備考	
英国	販売名（企業名）	Trobalt (GlaxoSmithKline)	
	効能・効果	<p><u>Trobalt is indicated as adjunctive treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy.</u></p> <p><u>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</u></p>	
	用法・用量	<p><u>The maximum total daily starting dose is 300 mg (100 mg three times daily). Thereafter, the total daily dose is increased by a maximum of 150 mg every week, according to the individual patient response and tolerability. An effective maintenance dose is expected to be between 600 mg/day and 1,200 mg/day.</u></p> <p><u>The maximum total maintenance dose is 1,200 mg/day. The safety and efficacy of doses higher than 1,200 mg/day have not been established.</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>最大維持投与量は1200mg/日。1200mg/日での安全性および有効性は確立していない。</u></p>	
		備考	
独国	販売名（企業名）	Trobalt (GlaxoSmithKline)	
	効能・効果	<p><u>Trobalt is indicated as adjunctive treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy.</u></p> <p><u>18歳以上の成人におけるてんかん患者の部</u></p>	

			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	<p><u>The maximum total daily starting dose is 300 mg (100 mg three times daily). Thereafter, the total daily dose is increased by a maximum of 150 mg every week, according to the individual patient response and tolerability. An effective maintenance dose is expected to be between 600 mg/day and 1,200 mg/day.</u></p> <p><u>The maximum total maintenance dose is 1,200 mg/day. The safety and efficacy of doses higher than 1,200 mg/day have not been established.</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>最大維持投与量は1200mg/日。1200mg/日での安全性および有効性は確立していない。</u></p>
		備考	
仏国	販売名（企業名）	Trobalt (GlaxoSmithKline)	
	効能・効果	<p><u>Trobalt is indicated as adjunctive treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy.</u></p> <p><u>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</u></p>	
	用法・用量	<p><u>The maximum total daily starting dose is 300 mg (100 mg three times daily). Thereafter, the total daily dose is increased by a maximum of 150 mg every week, according to the individual patient response and tolerability. An effective maintenance dose is expected to be between 600 mg/day and 1,200 mg/day.</u></p> <p><u>The maximum total maintenance dose is 1,200</u></p>	

			<p><u>mg/day. The safety and efficacy of doses higher than 1,200 mg/day have not been established.</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>最大維持投与量は 1200mg/日。1200mg/日での安全性および有効性は確立していない。</u></p>
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	未承認
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	未承認
		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	
		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) Retigabine, clinical study, clinical trial, randomized, controlled, placebo, meta analysis,

<海外における臨床試験等>

(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
Neurology. 2007 Apr 10;68(15):1197-204.

retigabine 600、900、および 1,200 mg/日、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でんかん患者を対象にプラセボ群96例、retigabine 600 mg/日群100例、900 mg/日群95例、および1,200 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発作頻度減少率はretigabine 600、900、1,200 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発作頻度50%減少率（レスポンド率）はretigabine 600、900、1,200 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1,200 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、言語障害、眩暈、振戦、記憶喪失、異常思考、歩行異常、錯感覚、および複視であった。

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

2) 難治性部分でんかん患者を対象とした ezogabine (US name)/ retigabine (international name)のプラセボ対照二重盲検比較試験

Neurology. 2010 Nov 16;75(20):1817-24.

ezogabine (US name)/ retigabine (international name) 600、900 mg/日、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でんかん患者（二次性全般化発作を含む）を対象として検討した。

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でんかん患者（二次性全般化発作を含む）を対象にプラセボ群179例、ezogabine (retigabine) 600 mg/日群181例、ezogabine (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発作頻度減少率は ezogabine (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 ezogabine (retigabine) 900 および 1,200 mg/日ともに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発作頻度 50%減少率 (レスポンド率) は ezogabine (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 ezogabine (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 ezogabine (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%以上) はプラセボ、ezogabine (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 :

ezogabine (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 ezogabine (retigabine)のプラセボ対照二重盲検比較試験

Neurology. 2011 May 3;76(18):1555-63..

ezogabine (United States adopted name)/retigabine (international nonproprietary name) 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。

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、ezogabine (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 :

ベースラインから発作頻度減少率 (18週間の二重盲検期間における) は ezogabine (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 ezogabine (retigabine) 1200 mg/日はプラセボに対し有意に高い値であった。

ベースラインから発作頻度 50%減少率 (レスポンド率) は ezogabine (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 ezogabine (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 ezogabine (retigabine)の方がプラセボに対して高かった (プラセボ 8.6%、ezogabine (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、構語障害、尿路感染、運動失調、および霧視であった。

結論：ezogabine (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)

(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 (発売直後のため)

<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

<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/33>



NICE Final appraisal determinat

<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>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「(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」と記載した。

欧米で実施された臨床試験の対象患者が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、米国、英国、仏国、独国の承認されている効能・効果が「(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」となっていること。

また、本邦の既に承認されている類薬レベチラセタム及びトピラマートの効能・効果が

「(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」になっていること。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、米国、英国、仏国、独国における承認用法・用量「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。」を要望するが、本邦における最終的な本剤の用法・用量（本邦の承認用法・用量）については、実施される日本人患者対象の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える。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品 **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。国内で既承認の抗てんかん薬よりも、少しでも有効性が高く、既存薬によりてんかん発作が抑制できない症例に対して有用である **Retigabine** は、国内での利用が可能となることが望まれる。

なお、本邦における本剤の位置づけについては、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 当該要望医薬品は、未承認薬であり、日本人患者に対する投与経験がないことから、日本人患者における有効性及び安全性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。欧米承認時の臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とが比較可能なように、本邦での臨床試験プロトコルについては、欧米承認時の臨床試験プロトコルも参考にしながら計画し、実施することが適切と考える。

5. 備考

<その他>

1) 本剤は日本小児神経学会からも要望している。1. 適応疾病の重篤（上記の基準に該当すると考えた根拠）の項目以外は日本小児神経学会の要望書を同一である。

6. 参考文献一覧

1) 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.

<http://www.neurology.org/content/68/15/1197.long>

2) 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;75:1817–1824.

<http://www.neurology.org/content/75/20/1817.long>

3) 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.

<http://www.neurology.org/content/76/18/1555.long>

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

<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/33>



NICE Final
appraisal determinat