

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名；) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	lumateperone
	販売名	CAPLYTA
	会社名	Intra-Cellular Therapies, Inc.
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	成人における統合失調症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人に対して1日1回42mgを経口投与する。
	備考	(特記事項等)
<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)		
希少疾病用医薬品の該当性	約 _____ 人 <推定方法> 該当なし	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>統合失調症は思考、知覚、感情に広範な障害を呈し、社会生活や就労に深刻な影響を及ぼす。また、自殺リスクも一般人口の約12倍とされている。¹⁾</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>ウ 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤は第2世代抗精神薬に該当するが、第3世代抗精神病薬の特徴であるD2部分アゴニスト作用も併せ持ち²⁾、錐体外路症状やプロラクチン上昇の発現率が低く、既承認薬と比較して安全性面で優れていると考えられる³⁾。また、有効性面においても、グルタミン酸受容体活性調整作用も有し、陰性症状及び認知機能の改善作用が期待される⁴⁾。グルタミン酸受容体活性調整作用が考えられる既承認の抗精神病薬は、クロザピンとオランザピンであるが、クロザピンは顆粒球減少と血糖上昇リスクがあり厳格な投与管理の下で治療抵抗性統合失調症にしか使用できず⁵⁾、オランザピンは体重増加・糖代謝異常の副作用が強い薬剤である⁶⁾。既承認薬に無いプロファイルを有した薬剤であり、既承認薬に無い有効性と安全性の両立が期待されると考えられる²⁾。</p> <p>既承認薬と比較して著しく高い有効性・安全性等の試験成績が示せ</p>

	ていない可能性は高いが、既承認薬に無い有効性・安全性バランスの治療選択肢を増やすという観点から臨床上の有用性が期待されると考えられる。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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 ⁸⁾	販売名 (企業名)	CAPLYTA (Intra-Cellular Therapies, Inc.) ⁸⁾
		効能・効果	・成人における統合失調症 ・成人における双極性 I 型障害または II 型障害に伴ううつ病エピソード (双極性うつ病) の単剤療法及びリチウムまたはバルプロ酸塩との併用療法
		用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回 42mg を投与する。 用量漸増は必要ない。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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 (または効能・効果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) PubMedにて lumateperone 及び CAPLYTA を Keyword に Schizophrenia として、Clinical trial に該当する文献を検索（2025年6月16日時点）した結果、68件の文献が抽出された。その内、臨床試験にかかわる3件に絞り込んだ。内1件は併合解析のため(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況に記載した((2)-①)。

<海外における臨床試験等>

1) PubMed 検索結果

- ① Correll CU, Davis RE, Weingart M, et al., Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial JAMA Psychiatry. 2020 Apr 1;77(4):349-358. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4379.PMID: 31913424 ⁸⁾

- ・ 試験名：ITI-007-301 試験（NCT 番号：NCT02282761）
- ・ 試験デザイン
 - 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相臨床試験。
- ・ 目的
 - 統合失調症の急性増悪の患者を対象に、lumateperone を 4 週間投与した有効性と安全性の検討
- ・ 投与群（症例数）
 - lumateperone 42mg 群：lumateperone を 1 回 42mg、1 日 1 回、4 週間投与（150 例）
 - lumateperone 28mg 群：lumateperone を 1 回 28mg、1 日 1 回、4 週間投与（150 例）
 - プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、4 週間投与（150 例）
- ・ 評価項目
 - 主要評価項目は、プラセボと比較した陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）の合計スコアのベースラインから 28 日目までの平均変化量であり、副次的有効性評価項目は、Clinical Global Impression-Severity of Illness（CGI-S）スコアであった。
- ・ 結果
 - lumateperone 42mg 群は、PANSS 合計スコアのベースライン

から 28 日目までの変化量において、プラセボ群に比し有意に改善した (LSMD -4.2、95%CI -7.8~-0.6、効果量 -0.3、補正前の p 値 0.02、多重検定補正後の p 値 0.04)。

- lumateperone 42mg 群は、ベースラインから 28 日目までの CGI-S スコアにおいても、プラセボと比較して有意な改善を示した (LSMD、-0.3、95%CI -0.5~-0.1、効果量 -0.4、補正前の p 値 0.003、多重検定補正後の p 値 0.04)
- lumateperone 42mg 群では、64.7%の被験者に副作用が認められた。また、プラセボ群の 2 倍以上かつ 5%以上の被験者に発現した有害事象は、傾眠、鎮静、倦怠感、便秘であった。

・ 結論

- Lumateperone の 42mg 投与は、統合失調症の急性増悪において、現在使用されている抗精神病薬で一般的に見られる多くの有害事象を引き起こすことなく、プラセボと比較して症状を有意に改善する。

② Vanover KE, Davis RE, Zhou Y, et al., Dopamine D2 receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a Positron Emission Tomography Study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Feb;44(3):598-605. doi: 10.1038/s41386-018-0251-1. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30449883
10)

- ・ 試験名：記載なし (NCT 番号：設定なし) (研究タイプ：PET イメージングを用いた探索的臨床薬理試験)
- ・ 試験デザイン
 - 非盲検、単群、臨床試験
 - 対象：2 週間の抗精神病薬のウォッシュアウト期間を経た統合失調症患者 (10 例)
 - 被験者数：10 例
- ・ 目的
 - 統合失調症患者における lumateperone (lumateperone tosylate として 60 mg) の血中定常状態におけるドーパミン D₂受容体占有率 (D₂RO) を明らかにする
- ・ 評価方法
 - D₂RO を 11C-raclopride PET で評価する
- ・ 用法・用量
 - lumateperone tosylate を 1 回 60 mg、1 日 1 回 (朝) 2 週間投与する
- ・ 結果

- lumateperone の背側線条体における D₂RO のピークは投与後 1 時間で発現し、平均 39%(±12%SD; 中央値 39%; N = 6) であった。この占有率は他の抗精神病薬よりも低く、運動障害や高プロラクチン血症などのリスクが低下する
- 本試験において lumateperone は良好な忍容性及び安全性プロファイルを示し、バイタルサイン、心電図、または臨床検査値において臨床的に有意な変化は認められず、プロラクチンの上昇も認められなかった。
- アカシジアまたは他の錐体外路副作用の報告はなかった。また、運動機能の平均スコアは、lumateperone による運動障害がないことを示した。

・ 結論

- lumateperone は、背側線条体における明らかに低いレベルでの D₂ 受容体占有率で抗精神病薬の有効性を示し、他の抗精神病薬と比較して運動障害及び高プロラクチン血症のリスクが低下する。
- lumateperone は統合失調症の患者に新しく安全な治療オプションを提供する可能性がある。

<日本における臨床試験等*>

- 1) PubMed 検索結果
該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

- 1) PubMed で lumateperone 及び CAPLYTA を Keyword に Schizophrenia について検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献 47 件のうち、lumateperone の有効性・安全性を主題とした文献を 1 報選定した (2025 年 6 月 16 日時点)。また (1) で得られた文献 1 件を追加した (①)。

① Citrome L, Durgam S, Edwards JB, et al., Lumateperone for the Treatment of Schizophrenia: Number Needed to Treat, Number Needed to Harm, and Likelihood to Be Helped or Harmed J Clin Psychiatry. 2023 Mar 6;84(2):22r14631. doi: 10.4088/JCP.22r14631.PMID: 36883881¹⁰⁾

- ・ 試験名 : ITI-007-005 試験 (NCT 番号 : NCT01499563)、ITI-007-301 試験 (NCT 番号 : NCT02282761)、ITI-007-302 試験 (NCT 番号 : NCT02469155)
- ・ 目的

- 統合失調症に対する lumateperone の有効性と安全性を、NNT（治療必要数）、NNH（有害事象発現必要数）、LHH（有益/有害比）を用いて評価する。
 - ・ 各試験における投与群
 - ITI-007-005 試験：lumateperone 42mg 群、lumateperone 84mg 群、プラセボ群
 - ITI-007-301 試験：lumateperone 42mg 群、プラセボ群、リスペリドン 4mg 群
 - ITI-007-302 試験：lumateperone 42mg 群、プラセボ群
 - ・ 結果
 - PANSS スコアの 20%以上改善に対する NNT は 9 (95%信頼区間：5～36)、30%以上改善では NNT は 8 (95%信頼区間：5～21) であった (ITI-007-005 試験及び ITI-007-301 試験の統合)。
 - 有害事象による中止はまれであり、プラセボとの比較における NNH は 389 で、有意差は認められなかった。傾眠/鎮静は、NNH が 10 未満となった唯一の有害事象であり、プラセボとの比較で NNH は 8 (95%信頼区間：6～12) であった (ITI-007-005 試験、ITI-007-301 試験及び ITI-007-302 試験の統合)。
 - ・ 結論
 - 3 件の臨床試験の NNT、NNH、LHH を用いた評価から、lumateperone のベネフィット・リスクバランスは良好であることが判断された。
- ② Ahmad SR, Zeyauallah M, AlShahrani AM, et al., Unlocking the potential of lumateperone and novel anti-psychotics for schizophrenia : Bioimpacts. 2024 Sep 9;15:30259. doi: 10.34172/bi.30259. eCollection 2025.PMID: 40161932 ^{1 2)}
- 概要
 - ・ 現在使用されている抗精神病薬は主に第一世代（定型）及び第二世代（非定型）に分類され、一定の効果を示す一方で、安全性や副作用の観点から限界がある。これを踏まえ、本論文では、2019 年に FDA により承認された lumateperone の薬理学的特性及び臨床試験結果を中心に、臨床段階にある複数の新規薬剤についても取り上げている。
 - ・ lumateperone は、従来の抗精神病薬とは異なる多様な作用機序を有している。主にセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への強い拮抗作用 (K_i = 0.54 nM)、ドーパミン D₂ 受容体に対するアゴニスト及

びアンタゴニスト効果 ($K_i = 32 \text{ nM}$)、さらにグルタミン酸受容体 (NMDA、AMPA) の活性調整を通じて、統合失調症の多様な症状に対応することが可能である。

- ・ lumateperone は、ドーパミン D_2 受容体の占有率が約 39%と比較的低く、錐体外路症状 (EPS) やプロラクチンの上昇といった副作用が抑えられる点は重要である。
- ・ 有効性指標の PANSS スコア (統合失調症の重症度評価指標) において、プラセボ群と比較して平均差-4.76 ポイント ($P < 0.001$) という有意な改善が認められている。
- ・ lumateperone の半減期は約 18 時間であり、1 回 42 mg、1 日 1 回投与で十分な治療効果を示す。
- ・ 副作用としては、眠気 (24%)、便秘 (9%)、めまい (5%) などが報告されているが、深刻な代謝異常や心血管系リスクは認められていない。
- ・ これらの点から、lumateperone は現行薬よりも忍容性と安全性において優れており、統合失調症の治療選択肢となり得る。

(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) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(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)

(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>

統合失調症及び双極性障害に伴ううつ状態 (双極性うつ病) は、患者の社会的機能や生活の質に重大な影響を及ぼす重篤な精神疾患である。特に CAPLYTA (lumateperone) は、米国食品医薬品局 (FDA) により、成人の統合失調症の

治療薬として承認されており、これらの疾患に対する新たな治療選択肢となっている。本邦においても、同様の効能・効果での承認を求めることは、患者の治療の質を向上させる観点から妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

本邦でも本薬剤が承認された米国同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

CAPLYTA は、統合失調症の治療薬として、既存の治療法とは異なる作用機序を有しており、特に副作用の軽減や治療継続性の向上が期待されている。本邦においても、これらの疾患に対する治療選択肢の拡充が求められており、CAPLYTA の導入は、患者の治療満足度や生活の質の向上に寄与するものと考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

- 1) 本品目の対象となる推計患者数は約 89.1 万人
令和 5 年患者調査を基にした厚生労働省の資料によると、令和 5 年の統合失調症、統合失調症型障害及び 妄想性障害の入院患者数は 12.6 万人、外来患者数は 76.5 万人であった⁷⁾。よって、計約 89.1 万人と考えられる。
¹³⁾

6. 参考文献一覧

- 1) Rina Dutta, Robin M. Murray, Matthew Hotopf, et al. Reassessing the Long-term Risk of Suicide After a First Episode of Psychosis [Online]. Available from: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/reassessing-the-long-term-risk-of-suicide-after-a-first-episode-o> [cited 2025 Jun 9].
- 2) DrugBank Online. “Lumateperone: Uses, Interactions, Mechanism of Action (DB06077). <https://go.drugbank.com/drugs/DB06077?>
- 3) John M Kane , Durgam Suresh, Andrew Satlin , et al., “Safety and tolerability of lumateperone for the treatment of schizophrenia: a pooled analysis of late-phase placebo- and active-controlled clinical

- trials.” *International Clinical Psychopharmacology*. 2021 Sep;36(5):244–250. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000371.
- 4) Jeffrey AL, Robert ED, et al. ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2016 Jun 15;79(12):952-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.026.
- 5) 日本医薬情報センター. クロザリル錠 添付文書／安全性情報 (PINS newPINS 00056940) .
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00056940.pdf>
- 6) Meyer JM, Stahl SM. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2010 Dec;123(2–3):144-151. DOI:10.1016/j.schres.2010.10.004. PMID: PMC2957510.
- 7) 日本うつ病学会. 双極症委員会 「双極症とつきあうためには」 および 「双極性障害とは (I 型) 」 [Online]. Available from: <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/soukyoku.html> [cited 2025 Jun 9].
- 8) U.S. Food and Drug Administration. CAPLYTA (lumateperone) Prescribing Information (2022)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209500s009lbl.pdf
- 9) Correll CU, Davis RE, Weingart M, et al., Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020 Apr 1;77(4):349-358. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4379. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2020 Apr 1;77(4):438. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0055. PMID: 31913424; PMID: PMC6990963.
- 1 0) Vanover KE, Davis RE, Zhou Y, et al., Dopamine D2 receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a Positron Emission Tomography Study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Feb;44(3):598-605. doi: 10.1038/s41386-018-0251-1. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30449883
- 1 1) Citrome L, Durgam S, Edwards JB, et al., Lumateperone for the Treatment of Schizophrenia: Number Needed to Treat, Number Needed to Harm, and Likelihood to Be Helped or Harmed *J Clin Psychiatry*. 2023 Mar 6;84(2):22r14631. doi: 10.4088/JCP.22r14631. PMID: 36883881
- 1 2) Ahmad SR, Zeyauallah M, AlShahrani AM, et al., Unlocking the

potential of lumateperone and novel anti-psychotics for schizophrenia : Bioimpacts. 2024 Sep 9;15:30259. doi: 10.34172/bi.30259. eCollection 2025. PMID: 40161932

- 1 3) 厚生労働省 精神保健医療福祉の今後の施策推進に関する検討会 第4回 (令和7年1月15日)「精神保健医療福祉の現状等について」[Online]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001374464.pdf>. [cited 2025 Oct 2].