

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

## 躁病・躁状態治療剤

炭酸リチウム製剤

炭酸リチウム錠 100mg「大正」

炭酸リチウム錠 200mg「大正」

Lithium Carbonate tablets 100mg「Taisho」/ tablets 200mg「Taisho」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠100mg：1錠中 日局 炭酸リチウム 100mg含有 錠200mg：1錠中 日局 炭酸リチウム 200mg含有
一般名	和名：炭酸リチウム（JAN） 洋名：lithium carbonate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：株式会社トクホン 発売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.taisho.co.jp/">https://medical.taisho.co.jp/</a>

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSeahttrch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
1. 開発の経緯.....	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	9. 溶出性.....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	10. 容器・包装.....	8
(1) 承認条件.....	1	(1) 注意が必要な容器・包装、	
(2) 流通・使用上の制限事項.....	1	外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	8
6. RMPの概要.....	2	(2) 包装.....	9
		(3) 予備容量.....	9
		(4) 容器の材質.....	9
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. 別途提供される資材類.....	9
1. 販売名.....	3	12. その他.....	9
(1) 和名.....	3		
(2) 洋名.....	3		
(3) 名称の由来.....	3		
2. 一般名.....	3		
(1) 和名（命名法）.....	3		
(2) 洋名（命名法）.....	3		
(3) ステム（stem）.....	3		
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3		
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3		
		<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	1. 効能又は効果.....	10
1. 物理化学的性質.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
(1) 外観・性状.....	4	3. 用法及び用量.....	10
(2) 溶解性.....	4	(1) 用法及び用量の解説.....	10
(3) 吸湿性.....	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
(5) 酸塩基解離定数.....	4	5. 臨床成績.....	11
(6) 分配係数.....	4	(1) 臨床データパッケージ.....	11
(7) その他の主な示性値.....	4	(2) 臨床薬理試験.....	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	(3) 用量反応探索試験.....	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	(4) 検証的試験.....	11
		(5) 患者・病態別試験.....	12
		(6) 治療的使用.....	12
		(7) その他.....	12
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>13</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	13
1. 剤形.....	6	2. 薬理作用.....	13
(1) 剤形の区別.....	6	(1) 作用部位・作用機序.....	13
(2) 製剤の外観及び性状.....	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	13
(3) 識別コード.....	6	(3) 作用発現時間・持続時間.....	13
(4) 製剤の物性.....	6		
(5) その他.....	6		
2. 製剤の組成.....	6		
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6		
(2) 電解質等の濃度.....	6		
(3) 熱量.....	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7		
4. 力価.....	7	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>14</b>
		1. 血中濃度の推移.....	14
		(1) 治療上有効な血中濃度.....	14
		(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	14
		(3) 中毒域.....	17
		(4) 食事・併用薬の影響.....	17
		2. 薬物速度論的パラメータ.....	17
		(1) 解析方法.....	17
		(2) 吸収速度定数.....	17
		(3) 消失速度定数.....	17
		(4) クリアランス.....	17
		(5) 分布容積.....	17
		(6) その他.....	17

# 目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
(1) 解析方法	17
(2) パラメータ変動要因	17
4. 吸収	18
5. 分布	18
(1) 血液－脳関門通過性	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
(6) 血漿蛋白結合率	19
6. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	19
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

.....	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
(1) 合併症・既往歴等のある患者	22
(2) 腎機能障害患者	23
(3) 肝機能障害患者	23
(4) 生殖能を有する者	23
(5) 妊婦	23
(6) 授乳婦	23
(7) 小児等	24
(8) 高齢者	24
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	26
(1) 重大な副作用と初期症状	26
(2) その他の副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31

10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
(1) 臨床使用に基づく情報	32
(2) 非臨床試験に基づく情報	32

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
(1) 薬効薬理試験	33
(2) 安全性薬理試験	33
(3) その他の薬理試験	34
2. 毒性試験	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 遺伝毒性試験	35
(4) がん原性試験	35
(5) 生殖発生毒性試験	35
(6) 局所刺激性試験	36
(7) その他の特殊毒性	36

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38

## XI. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	42

# 目 次

---

<b>XIII. 備考</b> .....	<b>43</b>
1. 調剤・服薬支援に際して	
臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	43
(1) 粉碎 .....	43
(2) 崩壊・懸濁性及び	
経管投与チューブの通過性 .....	44
2. その他の関連資料 .....	44

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

炭酸リチウムは、1949年、オーストラリアのJ.F.J.Cadeによって抗躁作用のあることが発見された。その後、いわゆるリチウム療法がデンマークのM.Schouによって確立され、各国で次々と医薬品として使用されるようになった。

我が国では、1968年頃から躁うつ病をはじめ、情動疾患を伴う精神病に対する治療成績が報告され、1980年に発売に至った。

炭酸リチウム錠100mg「大正」、炭酸リチウム錠200mg「大正」は、大正製薬株式会社が製造販売している「リーマス錠100」及び「リーマス錠200」と原薬、添加剤、製造方法、製造場所が同一のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic：AG）であり、株式会社トクホンが後発医薬品として、平成26年11月21日付薬食発第1121第2号に基づき製造販売承認申請を行い、2022年2月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 中枢神経系におけるNA作動系、DA作動系、5-HT作動系において、多くの作用が複合的に関連して作用するものと推測され、自発運動抑制作用（マウス）、興奮性薬物に対する拮抗作用（マウス）、条件回避反応抑制作用（ラット）、闘争行動抑制作用（マウス）が報告されている。

（VI. 2. (1) 作用部位・作用機序、(2) 薬効を裏付ける試験成績の項参照）

(2) 躁病、躁うつ病の躁状態に有効である。

（V. 5. (4) 検証的試験の項参照）

(3) 過量投与による中毒を起こすことがあるので、投与初期又は用量を増量したときには維持量が決まるまでは血清リチウム濃度を測定すること、血清リチウム濃度を上昇させる要因（食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の血中濃度上昇を起こす可能性がある薬剤の併用等）や中毒の初期症状が認められる場合には、血清リチウム濃度を測定すること。

（V. 4. 用法及び用量に関連する注意、VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由、VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、VIII. 7. (2) 併用注意とその理由、VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照）

(4) 重大な副作用としてリチウム中毒、悪性症候群（Syndrome malin）、洞不全症候群、高度徐脈、腎性尿崩症、急性腎障害、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、副甲状腺機能亢進症、認知症様症状、意識障害（以上、いずれも頻度不明）が報告されている。

（VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

(1) PTPシートは、製品名・含量の識別性を高める目的で、ピッチコントロール（1錠ごとの定位置表示）を行っている。

(2) PTPシートの印字には、見やすく誤認しにくい「ユニバーサルデザインフォント」を採用している。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## I. 概要に関する項目

---

6. RMPの概要  
該当しない



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

炭酸リチウム錠100mg 「大正」

炭酸リチウム錠200mg 「大正」

#### (2) 洋名

Lithium Carbonate tablets 100mg 「Taisho」

Lithium Carbonate tablets 200mg 「Taisho」

#### (3) 名称の由来

有効成分の一般的名称＋剤形＋含量＋屋号とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

炭酸リチウム（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

lithium carbonate（JAN、USAN）

#### (3) ステム（stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式

$\text{Li}_2\text{CO}_3$

### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{Li}_2\text{CO}_3$

分子量：73.89

### 5. 化学名（命名法）又は本質

Lithium Carbonate（IUPAC）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

水にやや溶けにくく、熱湯に溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希酢酸に溶ける。

各種溶媒における溶解度

溶 媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量（mL）
水	90
熱 湯	150
エタノール（95）	1×10 <sup>4</sup> 以上
ジエチルエーテル	1×10 <sup>4</sup> 以上

##### (3) 吸湿性

ほとんどない（室温、90%RH、3ヵ月での平衡吸湿率約0.3%）

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：618°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>=6.2

pKa<sub>2</sub>=9.7

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

pH：本品の水溶液（1→100）のpHは10.9～11.5である。

比重：2.11

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

炭酸リチウム錠100mg「大正」、炭酸リチウム錠200mg「大正」は、大正製薬株式会社が製造販売している「リーマス錠100」及び「リーマス錠200」のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic：AG）であるため、先発医薬品の安定性試験結果を記載した。

各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結 果
室 温	遮光瓶（密栓）	24ヵ月	規格内
50°C	遮光瓶（密栓）	3ヵ月	規格内
室 温	遮光瓶（開放）	24ヵ月	規格内
50°C	遮光瓶（開放）	3ヵ月	規格内
40°C・80%RH	遮光瓶（開放）	3ヵ月	規格内
直射日光下	石英製円筒状容器	7日	規格内
キセノン光下	石英製円筒状容器	8時間	規格内

測定項目：定量試験、外観

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「炭酸リチウム」の確認試験法による。

定量法

日本薬局方「炭酸リチウム」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	外形・サイズ等		
		上面	下面	側面
炭酸リチウム錠 100mg「大正」	白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		約8	約3.3	約206
		上面	下面	側面
炭酸リチウム錠 200mg「大正」	白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		約9	約4.3	約295
		上面	下面	側面

#### (3) 識別コード

炭酸リチウム錠100mg「大正」：T702（本体及びPTP包装に表示）

炭酸リチウム錠200mg「大正」：T703（本体及びPTP包装に表示）

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	炭酸リチウム錠100mg「大正」	炭酸リチウム錠200mg「大正」
有効成分	1錠中 日局 炭酸リチウム100mg	1錠中 日局 炭酸リチウム200mg
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメ ロース、ステアリン酸マグネシウム、硬化油、酸化チタン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、カルナウバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソル ベート80、軽質無水ケイ酸	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

炭酸リチウム錠100mg「大正」、炭酸リチウム錠200mg「大正」は、大正製薬株式会社が製造販売している「リーマス錠100」及び「リーマス錠200」のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic : AG）であるため、先発医薬品の安定性試験結果を記載した。

100mg・200mg 共通

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（密栓）	24ヵ月	規格内
	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（開放）		規格内
40℃	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（密栓）	6ヵ月	規格内
	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（開放）		規格内
50℃	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（密栓）	3ヵ月	規格内
	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（開放）		規格内
40℃・80%RH	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装＋遮光瓶（開放）	3ヵ月	規格内
40℃・75%RH・暗所	PTPシート・アルミピロー*	6ヵ月	規格内
直射日光下	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装	7日	規格内
室内散乱光下	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装	3ヵ月	規格内
キセノン光下	片面アルミ・片面ポリセロのオートバック包装	8時間	規格内

測定項目：外観（性状）、定量試験、崩壊試験もしくは溶出試験、確認試験

\*：200mgのみ

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 9. 溶出性

以下の試験は先発医薬品「リーマス錠」の結果を記載した。

本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液 $V\text{mL}$ を正確に量り、希塩酸5mLを正確に加え、更に表示量に従い1mL中に炭酸リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) 約 $4.4\mu\text{g}$ を含む液となるように水を加えて正確に $V'\text{mL}$ とし、試料溶液とする。別に炭酸リチウム標準品を $105^\circ\text{C}$ で3時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液0.5mL、2mL、3mL、4mL及び5mLをそれぞれ正確に量り、水を加えてそれぞれ正確に20mLとする。これらの液5mLを正確に量り、希塩酸5mLを正確に加え、更に水を加えてそれぞれ正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光度法により試験を行い、吸光度 $A_{T(n)}$ 及び $A_{S1}, A_{S2}, A_{S3}, A_{S4}, A_{S5}$ を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$n$ 回目の溶出液採取時における炭酸リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%) ( $n=1,2$ )

$$= \left[ (A_{T(n)} - \text{検量線の縦軸切片}) + \sum_{i=1}^{n-1} (A_{T(i)} - \text{検量線の縦軸切片}) \times \frac{1}{45} \right] \times \frac{1}{\text{検量線の傾き}} \\ \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

$C$  : 1錠中の炭酸リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) の表示量 (mg)

検量線の縦横切片及び傾き : 縦軸の吸光度 $A_{S1}, A_{S2}, A_{S3}, A_{S4}, A_{S5}$ を、横軸にそれぞれの炭酸リチウム濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) とする検量線を作成し求める。

使用ガス :

可燃性ガス    アセチレン  
支燃性ガス    空気

ランプ : リチウム中空陰極ランプ

波長 :  $670.8\text{nm}$

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	15分	45%以下
	180分	80%以上
200mg	30分	50%以下
	180分	80%以上

炭酸リチウム標準品    炭酸リチウム (日局)

### 10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### (2) 包装

〈炭酸リチウム錠100mg「大正」〉

PTP 100錠 [10錠×10]

プラスチックボトル 1000錠 [バラ]

〈炭酸リチウム錠200mg「大正」〉

PTP 100錠 [10錠×10]

PTP 1000錠 [10錠×100]

プラスチックボトル 1000錠 [バラ]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

炭酸リチウム錠100mg「大正」

P T P：ポリプロピレン (PP)、アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン (PP)

バ ラ：ボトル；ポリエチレン (PE)

キャップ；ポリプロピレン (PP)

詰め物；ポリエチレン (PE)

炭酸リチウム錠200mg「大正」

P T P：ポリプロピレン (PP)、アルミニウム

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)、アルミニウム

バ ラ：ボトル；ポリエチレン (PE)

キャップ；ポリプロピレン (PP)

詰め物；ポリエチレン (PE)

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

躁病および躁うつ病の躁状態

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

炭酸リチウムとして、成人では通常1日400～600mgより開始し、1日2～3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200mgまでの治療量に漸増する。

改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200～800mgの1～3回分割経口投与に漸減する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は先発医薬品と同じである。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

過量投与による中毒を起こすことがあるので、投与初期又は用量を増量したときには維持量が決まるまでは1週間に1回をめぐり、維持量の投与中には2～3ヵ月に1回をめぐり、血清リチウム濃度の測定結果に基づきトランプ値\*を評価しながら使用すること。なお、血清リチウム濃度を上昇させる要因（食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の血中濃度上昇を起こす可能性がある薬剤の併用等）や中毒の初期症状が認められる場合には、血清リチウム濃度を測定すること。

(1) 血清リチウム濃度が1.5mEq/Lを超えたときは臨床症状の観察を十分にを行い、必要に応じて減量又は休薬等の処置を行うこと。

(2) 血清リチウム濃度が2.0mEq/Lを超えたときは過量投与による中毒を起こすことがあるので、減量又は休薬すること。

[8.5、9.1.3、9.2.2、9.8、10.2、11.1.1参照]

※薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度のこと。血中濃度の経時的推移の中で、変動の小さい時点であり、血中濃度のモニタリングに適している。一般的に反復投与時の次回投与直前値となる。

(解説)

リチウムの毒性は血清リチウム濃度と密接な関係があり、本剤の投与に際しては、血清リチウム濃度測定によるモニタリングが必要である。0.3～1.2mEq/L程度が有効血清リチウム濃度であり、投与禁忌とされた患者を除外すれば、用法及び用量に規定した投与量でこの範囲の濃度が達成される。至適投与量は臨床反応により決定し、血清リチウム濃度は過量投与防止の指標である。なお、血漿中及び血清中のリチウム濃度には差がない。

「投与初期又は用量を増量したとき」の血清リチウム濃度は、定常状態に達するまでにおよそ5日間を要するため、維持量が決まるまでの期間は「1週間に1回をめぐり」として血清リチウム濃度を測定すること。

「維持量の投与中」は、中毒の発現を未然に防ぐために「2～3ヵ月に1回をめぐり」とした定期的な測定に加え、血中濃度を上昇させる要因や、リチウム中毒の初期症状が認められるときにも血清リチウム濃度を測定すること。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

本剤での臨床試験は実施していない。

以下の試験は先発医薬品「リーマス錠」の結果を記載した。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験<sup>1)</sup>

目的：炭酸リチウムの躁病に対する治療における臨床効果、副作用などの意義を明らかにする。

試験デザイン：二重盲検比較試験

対象：内因性躁病で、躁うつ病における躁状態、周期性躁病、初回躁病のいずれかと診断された患者77例  
炭酸リチウム投与群38例、クロルプロマジン投与群39例

主な登録基準：13歳以上65歳未満

主な除外基準：分裂病、器質性疾患、精神薄弱、てんかんに付随した躁状態の患者。次の合併症を有する患者：腎疾患、心疾患、甲状腺その他の内分泌疾患、糖尿病、肝疾患、妊娠初期、痙攣性疾患、減塩食患者

試験方法：炭酸リチウム600～1800mg/日、クロルプロマジン150～450mg/日を3～5週間投与

主な評価項目：概括効果判定：治療前と試験終了後における疾患の重症度を比較し、治療効果を(1)著明改善、(2)改善、(3)やや改善、(4)不変、(5)悪化、(6)病像の質的变化(うつ転、混合病像への変化)の6段階で総合的に判断したもの。

結果：医師の概括効果判定において、炭酸リチウムは躁病、躁うつ病の躁状態に対し、優れた効果を示した。

	疾患名	有効率 (%)【改善以上】
炭酸リチウム投与群	躁病	67.6 (25/37)
クロルプロマジン投与群	躁病	47.1 (16/34)

副作用：炭酸リチウム投与群の主な副作用は口渇(30%)、振戦(27%)、倦怠(22%)、悪心(16%)、便秘(16%)及び体重変動(16%)であった。クロルプロマジン投与群の主な副作用は、倦怠(44%)、ねむけ(38%)、口渇(32%)、ふらつき(32%)、たちくらみ(27%)、振戦(24%)、めまい(21%)、眼症状(21%)、体重変動(21%)、便秘(18%)、食欲不振(18%)、血圧変化(17%)であった。どちらも重大な副作用及び重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。

炭酸リチウムとして、成人では通常1日400～600mgより開始し、1日2～3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200mgまでの治療量に漸増する。

改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200～800mgの1～3回分割経口投与に漸減する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドラインについて」（平成5年6月28日 薬安第54号）、「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドラインについて」（平成9年3月27日 薬安第34号）、GPSP省令に基づく調査・試験を実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

承認時に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験及び使用成績調査の成績は以下の通りであった<sup>1-9)</sup>。

疾患名	有効率 (%) 【有効以上】
躁病	76.5 (336/ 439)
躁うつ病の躁状態	71.9 (728/1,012)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

塩化リチウム、その他各種のリチウム塩（本邦未承認）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

以下の試験は先発医薬品「リーマス錠」の結果を記載した。

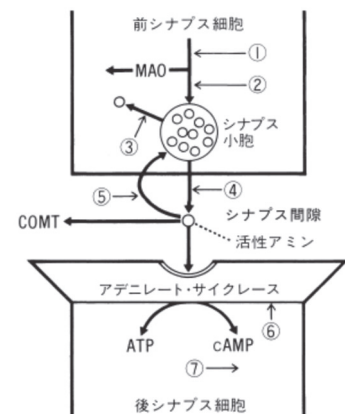
#### (1) 作用部位・作用機序

リチウムは中枢神経系における、NA作動系、DA作動系、5-HT作動系において、きわだった作用機序になるものではなく、多くの作用が複合的に関連して作用するものと推測されている<sup>10)</sup>。

神経伝達物質の代謝に対する作用<sup>10)</sup>

シナプスにおける脳内モノアミンの動態とリチウムとの関係をまとめた。

- ①脳内アミンの生成抑制作用
- ②、③シナプス小胞のアミン貯蔵能を低下させ細胞内へのアミン放出促進とMAOによる代謝増加作用
- ④シナプス間隙への放出抑制作用
- ⑤活性アミンの再取り込み促進作用
- ⑥、⑦adenylate cyclaseやcyclic-AMPなどに作用し、アミンに対する受容体の感受性調節作用



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 自発運動抑制作用<sup>11)</sup>

回転カゴ法及びAnimex法で、リチウム0.54~2.71mmol/kg/日をマウス（ddY系雄）に7日間腹腔内連続投与した場合、用量依存の自発運動抑制が認められる。しかし、回転棒法では抑制がみられないことから、その抑制作用は筋弛緩作用によるものではないことが示唆される。

##### 2) 興奮性薬物に対する拮抗作用<sup>12)</sup>

マウス（ddN系雄）では、メタンフェタミン、メスカリン等の興奮性薬物に対して、リチウムは拮抗作用を示す。

##### 3) 条件回避反応抑制作用<sup>13)</sup>

Sidman型条件回避行動において、リチウムは学習良好及び不良ラット（Wistar系雄）共に、回避反応回数を軽度に減少させる。

##### 4) 闘争行動抑制作用<sup>12)</sup>

Foot ShockあるいはIsolationによって生ずるマウス（ddN系雄）の闘争行動に対してリチウムは強い抑制作用を示し、ED<sub>50</sub>は各々、1.49、0.75mmol/kgである。また、カタレプシー作用は弱い。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

本剤での薬物動態試験は実施していない。以下の試験は先発医薬品「リーマス錠」の結果を記載した。

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

血清リチウム濃度0.3~1.2mEq/L<sup>14)</sup>

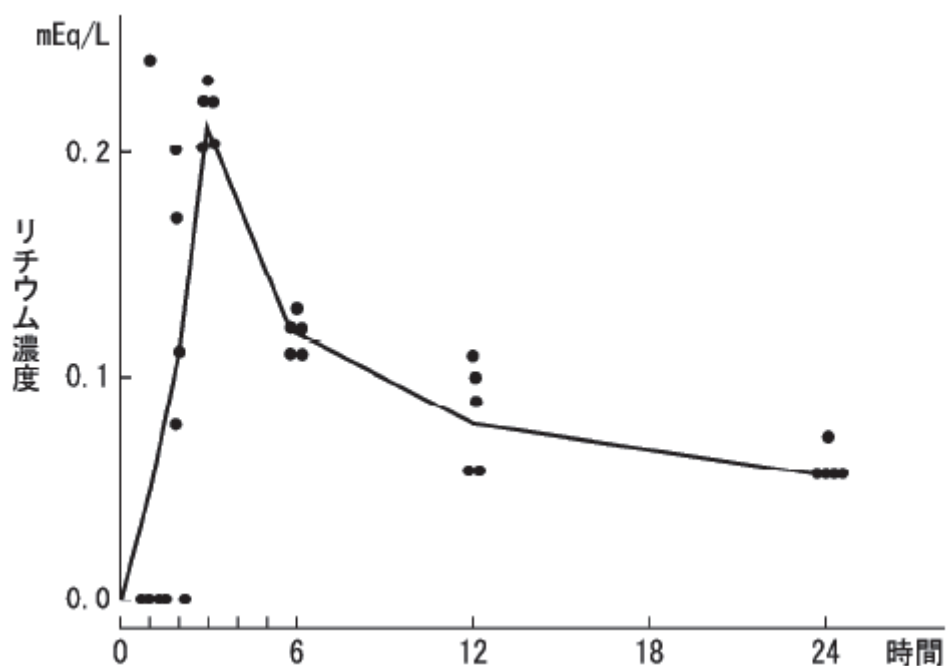
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人に炭酸リチウム200mgを食後単回経口投与した場合の各パラメータを以下に示す<sup>15)</sup>。

	Cmax (mEq/L)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (mEq·hr/L)
成人 (n=5)	0.22	2.6	18	2.26

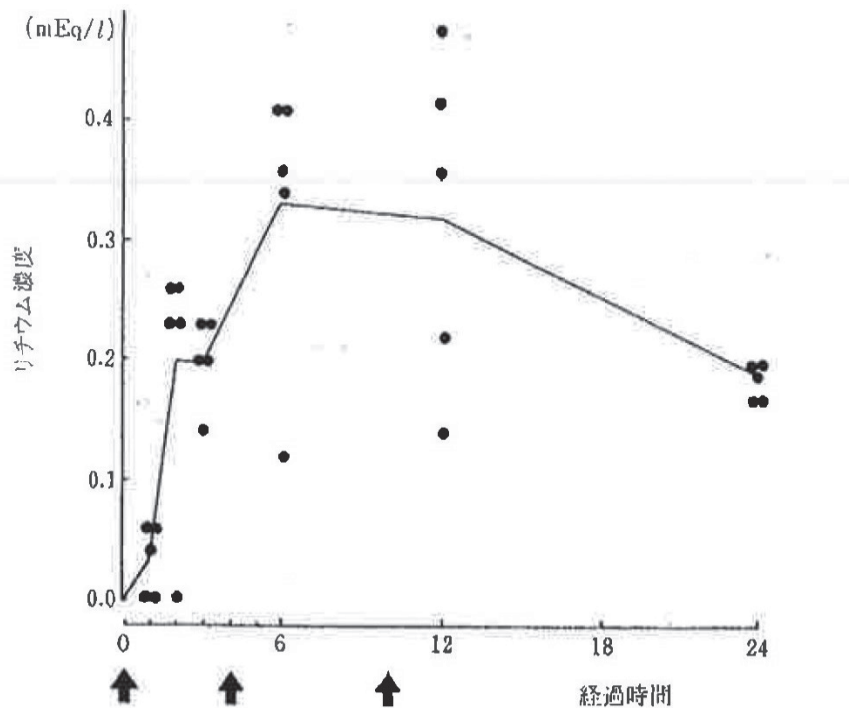
炭酸リチウム200mg 食後単回経口投与 (n=5)



## VII. 薬物動態に関する項目

健康成人に炭酸リチウム600mgを3回分割経口投与した場合には、分服投与による血清中濃度の維持がみられ、第1回投与後24時間目においても0.20mEq/Lの濃度を示した<sup>15)</sup>。

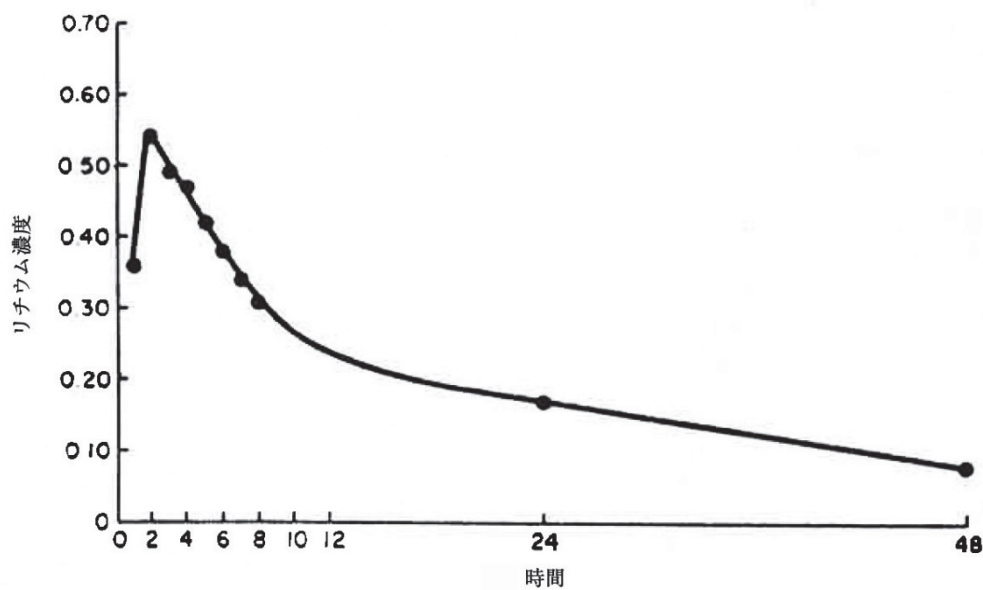
炭酸リチウム600mg 3回分割経口投与 (n=5)  
(▲は炭酸リチウム投与時間を示す)



(外国人データ)

患者に炭酸リチウム600mgを単回経口投与した場合の血清リチウム濃度の推移を以下に示す<sup>16)</sup>。

炭酸リチウム600mg 単回投与 (n=10)



## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与

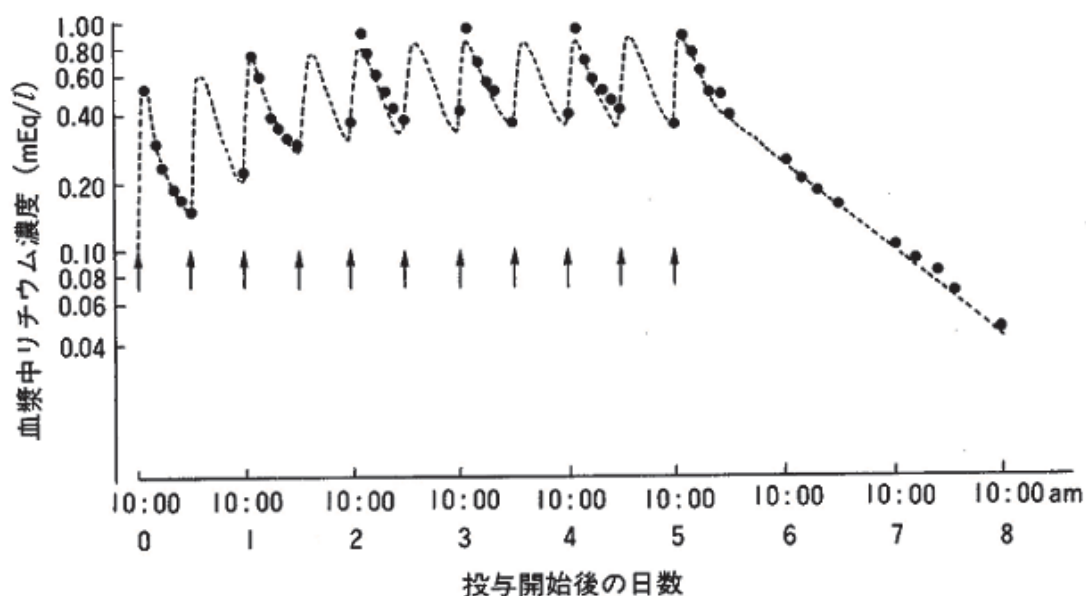
炭酸リチウム服用量と血清リチウム濃度の関係は、ほぼ平行関係にあるが、個人差が非常に大きい。躁うつ病の躁状態、又は躁病患者35例に炭酸リチウムを400~2,400mg経口投与したときの服用量と血清リチウム濃度は下記の通りであった<sup>2)</sup>。

炭酸リチウム 服用量 (mg)	血清リチウム濃度 (mEq/L)
400	0.14~0.20
600	0.15~0.58
800	0.35~0.65
1,000	0.58~1.40
1,200	0.65~1.33
1,800	0.78~

また、健康成人女性に炭酸リチウム400mgを12時間おきに11回連続投与した場合、血漿中リチウム濃度は5日目より定常状態になった<sup>17)</sup>。

炭酸リチウム400mg/12時間、11回連続経口投与時の  
血漿中リチウム濃度推移

(n=1)



※破線は、実測値から求めた薬物速度論的パラメータにもとづいてコンピューターで予測した濃度推移

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。

炭酸リチウムとして、成人では通常1日400~600mgより開始し、1日2~3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200mgまでの治療量に漸増する。

改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200~800mgの1~3回分割経口投与に漸減する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (3) 中毒域

血清リチウム濃度は連続投与して定常状態に達したあとの朝の最低濃度が指標にされている。一般的に血清中濃度が1.5mEq/Lを超えると中毒域とされる<sup>18)</sup>。

リチウム中毒が発症しやすい状況<sup>19)</sup>

<u>リチウム治療導入期</u>	<u>長期維持療法中</u>
重篤な精神症状のために身体的観察が不十分になる	リチウム長期投与による腎機能低下
精神症状がリチウム中毒初期症状を覆い隠す	加齢による腎機能低下
精神症状による脱水状態	<u>身体的疾患の治療中</u>
抗精神病薬とリチウムの併用療法	非ステロイド性抗炎症剤、利尿剤などの長期投与
(リチウムおよび抗精神病薬の鎮静催眠効果がリチウム中毒初期症状と酷似しているため)	外科的手術
潜在的腎障害の存在	脱水状態、全身機能の低下、出産直後
リチウム過量投与	ナトリウム制限食
	<u>自殺目的の大量内服</u>

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

1.84 hr<sup>-1</sup> (健康成人1例、400mg単回経口投与)<sup>17)</sup>

### (3) 消失速度定数

0.038 hr<sup>-1</sup> (健康成人1例、400mg単回経口投与)<sup>17)</sup>

### (4) クリアランス

腎クリアランス 0.6mL/kg/min (健康成人1例、400mg単回経口投与)<sup>18)</sup>

### (5) 分布容積

0.84 L/kg (健康成人1例、400mg単回経口投与)<sup>17)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収

バイオアベイラビリティ<sup>20)</sup>  
100%

吸収部位

〈参考〉

胃、十二指腸、小腸粘膜から容易に吸収される<sup>21)</sup>。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

リチウムは脳に移行する。(Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性の項参照)

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

(外国人データ)

リチウムは容易に胎盤を通過する<sup>22)</sup>。

女性患者1例に分娩直前まで炭酸リチウム900mg/日を投与したところ、分娩後の母親の血清リチウム濃度は0.9mEq/Lで臍帯血濃度もまた0.9mEq/Lであった<sup>23)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

産後患者1例に炭酸リチウム600～1400mg/日を投与したところ、乳汁中リチウム濃度は、血清リチウム濃度が0.8mEq/Lぐらいまでは血清リチウム濃度とほぼ同じ値を示したが、血清リチウム濃度が上昇するにつれ血清リチウム濃度より高値(約1.5倍)となった<sup>24)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。

炭酸リチウムとして、成人では通常1日400～600mgより開始し、1日2～3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200mgまでの治療量に漸増する。

改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200～800mgの1～3回分割経口投与に漸減する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (4) 髄液への移行性

炭酸リチウム600～1200mg/日を7日間以上連続投与した患者(17例)の髄液中濃度は血清中濃度の0.15～0.28倍であった<sup>25)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

炭酸リチウムを繰り返し単独投与した例で、血漿中濃度推移が一定になる定常状態での赤血球内濃度は、血漿中濃度の約50%である<sup>17)</sup>。

(外国人データ)

リチウム治療中に右前頭葉の腫瘍を併発した患者で、摘出腫瘍組織中のリチウム濃度は1.38mEq/kgと、同時点における血清中リチウム濃度0.55mEq/Lの約2.5倍であり、腫瘍組織にリチウムは高い親和性を示す可能性が示唆されている<sup>26)</sup>。

(ラット)

ラット(Wistar系)に炭酸リチウム100mg/kgを単回投与すると、甲状腺、下垂体、腎臓へは速やかに移行し、血中濃度よりも高い濃度を示すが、大脳、筋肉へのリチウムの分布は緩徐で、血中濃度と同等もしくはそれ以下であった<sup>27)、28)</sup>。また、5、12、19日間炭酸リチウム100mg/kgを反復投与した場合、血中より高いリチウム濃度が維持された臓器は、甲状腺、骨、脳であった<sup>27)、28)</sup>。



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白とほとんど結合しない<sup>20)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

リチウムは代謝を受けない<sup>20)</sup>。

### (2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

排泄部位<sup>17)</sup>

リチウムの大部分は尿中に排泄される。

排泄率<sup>15)、17)</sup>

健康成人に炭酸リチウムを単回経口投与したとき、200mgでは24時間以内に投与量の約60%が尿中に排泄された<sup>15)</sup>。400mgでは128時間までに投与量の94.6%が尿中に排泄された<sup>17)</sup>。

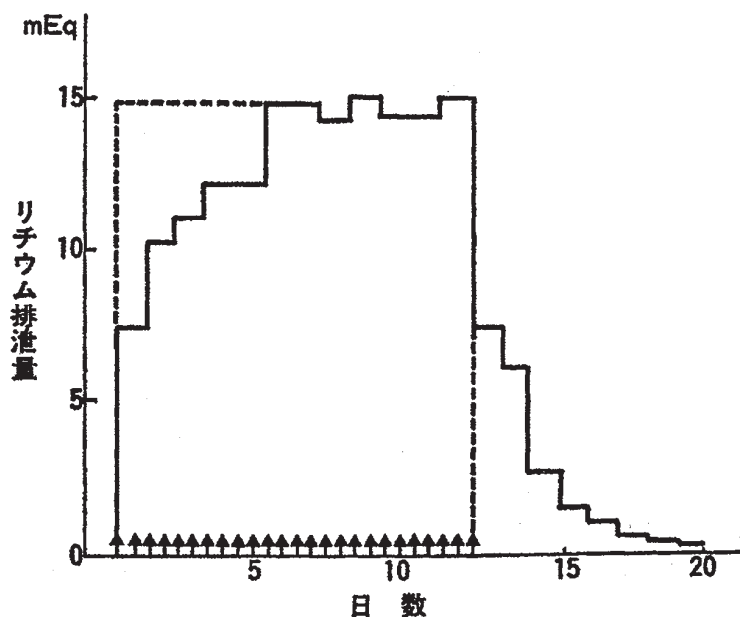
排泄速度

(外国人データ)

炭酸リチウム15mEq/日<sup>\*</sup>を12日間反復経口投与すると、5～6日目にリチウムの収支が平衡に達し投与中止後リチウムの排泄は2ないし3日間で急速に減少し、約2週間にわたってリチウムの排泄がみられた<sup>29)</sup>。

※約500mg/日

炭酸リチウム15mEq/日を12日間反復経口投与時の  
ヒト尿中リチウム排泄量（炎光法）



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

血液透析<sup>30)</sup>

慢性腎不全のため1年前より血液透析を開始し、週2回5時間の血液透析を行っている患者1例に透析日の透析施行後から翌日にかけて炭酸リチウム200mg錠を1錠ずつ4回（夕食後、就眠前、翌朝食後、昼食後）、計800mg投与した。

この方法で投与した場合、血中リチウム濃度は次の透析直前で0.7～1.0mEq/L、透析終了後で0.2～0.4mEq/Lであり、血中リチウムの70～80%が透析によって除去されたとする報告がある。

注) 本剤は、次の患者には投与しないこと

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にある患者 [リチウムの毒性を増強するおそれがある。]

2.3.1 腎障害のある患者 [9.2.1参照]

直接血液灌流<sup>31)</sup>

血液吸着：リチウムは生体内でイオン化しているため効果は少ない。

イオン交換樹脂：リチウムイオンとの親和性が低く、無効である。

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 てんかん等の脳波異常のある患者 [脳波異常を増悪させることがある。]

2.2 重篤な心疾患のある患者 [心疾患を増悪し、重篤な心機能障害を引き起こすおそれがある。]

2.3 リチウムの体内貯留を起ししやすい状態にある患者 [リチウムの毒性を増強するおそれがある。]

2.3.1 腎障害のある患者 [9.2.1参照]

2.3.2 衰弱又は脱水状態にある患者

2.3.3 発熱、発汗又は下痢を伴う疾患のある患者

2.3.4 食塩制限患者

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

(解説)

2.1 リーマスの本邦での開発時に、脳波異常のある患者に炭酸リチウムを投与したところ、けいれん発作を生じたとの報告<sup>4)</sup>、<sup>32)</sup>があったことから、脳波異常のある患者を禁忌とした。その後、一般にてんかん患者では脳波異常がみられることから、1996年2月の添付文書改訂（平成6年11月21日製薬協発第1445号、1446号による）の際に、「てんかん等の脳波異常のある患者」と表現を改めた。

2.2 リチウムは電解質平衡に変化を与え、これが心疾患に悪影響を及ぼす可能性があり、またリチウムによる徐脈等の循環器系の副作用が認められているため、心不全患者、狭心症等の虚血性心疾患患者への投与は好ましくないと考えられる。そのため、重篤な心疾患を禁忌とした。

2.3 リチウムイオンはその大部分が腎から排泄される。したがって、腎障害のある患者ではリチウムの体内貯留を生じ、重篤な副作用を生じる危険が高く、腎障害の既往歴のある患者ではそのおそれがある。衰弱又は脱水状態、発熱、発汗又は下痢を伴う疾患、食塩制限はいずれも、リチウムの体内貯留を起こさせる危険が高い。このため、これらの患者を禁忌とした。

2.4 Ⅷ. 6. (5) 妊婦の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 めまい、ねむけ等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械類の操作に従事させないように注意すること。

8.2 改善がみられたならば、症状を観察しながら維持量に漸減すること。躁症状の発現時には本剤に対する耐容性が高く、躁症状が治まると耐容性が低下する。

8.3 他の向精神薬（フェノチアジン系、ブチロフェノン系薬剤等）との併用中に中毒を発現すると、非可逆性の小脳症状又は錐体外路症状を起こすことがあるので、これらの薬剤を併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。[10.2参照]

8.4 本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化（右側胸部誘導（V<sub>1</sub>～V<sub>3</sub>）のcoved型ST上昇）が顕在化したとの報告がある。なお、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等が発現することがあるので、Brugada型心電図が疑われた患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。

8.5 患者及びその家族に、本剤投与中に食事及び水分摂取量不足、脱水を起ししやすい状態、非ステロイド

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

性消炎鎮痛剤等を併用する場合等ではリチウム中毒が発現する可能性があることを十分に説明し、中毒の初期症状があらわれた場合には医師の診察を受けるよう、指導すること。[7、9.1.3、9.2.2、9.8、10.2、11.1.1参照]

- 8.6 急性腎障害、間質性腎炎、ネフローゼ症候群があらわれることがあるため、腎機能検査（血中クレアチニン、血中尿素窒素、尿蛋白等の測定）を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]
- 8.7 甲状腺機能低下症、甲状腺炎があらわれることがあるため、甲状腺機能検査（血中TSH、血中遊離T<sub>3</sub>、血中遊離T<sub>4</sub>等の測定）を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.8 副甲状腺機能亢進症があらわれることがあるため、血清カルシウムの測定を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

（解説）

- 8.1 本剤は中枢神経系に作用するため、めまい、ねむけ等があらわれることがある。したがって本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械類の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.2 躁症状発現時の高用量を、症状が治まった後も継続して投与すると、その用量に耐え得ない場合がある。
- 8.3 リチウムと他の向精神薬との併用中に、リチウム中毒を発現し、非可逆性の小脳症状又は錐体外路症状を起こしたとの報告がある。
- 8.4 国内症例報告及び海外文献<sup>33)、34)</sup>において、炭酸リチウムとの因果関係が否定できない「Brugada症候群\*」に特徴的な心電図変化の顕在化」の報告がある。  
\*心臓に器質的疾患がなく、突然に心室細動を生じて失神や突然死を来す症候群
- 8.5 血清リチウムを上昇させる要因については、患者及びその家族に注意していただく必要があることから、患者及びその家族へ、本剤による中毒が発現する要因となる事項について説明し、中毒の初期症状があらわれた場合には医師の診察を受けるように指導すること。
- 8.6～8.8 Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 脳に器質的障害のある患者  
神経毒性があらわれるおそれがある。
  - 9.1.2 心疾患の既往歴のある患者  
心機能障害を引き起こすおそれがある。
  - 9.1.3 食事及び水分摂取量不足の患者  
リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にあり、リチウム中毒を起こすおそれがある。[7、8.5参照]
  - 9.1.4 甲状腺機能亢進又は低下症の患者  
甲状腺機能低下を起こすおそれがあるため、甲状腺機能亢進症の診断を誤らせる可能性がある。また、甲状腺機能低下症を増悪させるおそれがある。[11.1.6参照]
  - 9.1.5 リチウムに異常な感受性を示す患者  
血清リチウム濃度が1.5mEq/L以下でも中毒症状があらわれることがある。

（解説）

- 9.1.1 脳に器質的障害のある患者では、錐体外路症状、振戦等のリチウムの神経毒性発現の危険性が高い。
- 9.1.2 重篤な心疾患は禁忌であり、心疾患の既往歴のある患者も注意が必要である。
- 9.1.3 食事及び水分摂取量不足の患者ではリチウムの体内貯留を生じ、重篤な副作用を生じるおそれがある。
- 9.1.4 リチウムは甲状腺機能抑制作用を有し、甲状腺機能低下を増悪させること、また甲状腺機能亢進併発時の初期診断を誤らせることが報告されている。
- 9.1.5 比較的低い血清リチウム濃度で重篤な副作用を示す症例が報告されている。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎障害のある患者

投与しないこと。リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にある。リチウムの毒性を増強するおそれがある。[2.3.1参照]

##### 9.2.2 腎障害の既往歴のある患者

リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にあり、リチウム中毒を起こすおそれがある。[7、8.5参照]

(解説)

9.2.1 VIII. 2. 禁忌内容とその理由の項参照

9.2.2 V. 4. 用法及び用量に関連する注意、VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由の項参照

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 肝障害のある患者

肝障害を増悪させるおそれがある。

(解説)

動物実験（イヌ）において胆汁うっ滞を主とする肝の変化、またヒトにおいて肝機能検査値異常が報告されている<sup>35)</sup>。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、またヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が報告されている。妊娠末期の女性では、分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。[2.4参照]

(解説)

- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌である。
- ・動物実験にて催奇形性が認められている。(IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験の項参照)
- ・ヒトでは欧米諸国の共同研究による疫学的研究から先天性心血管異常の発現頻度の増大が報告されている<sup>36)</sup>。
- ・女性患者1例に分娩直前まで炭酸リチウム900mg/日を投与したところ、分娩後の母親の血清リチウム濃度は0.9mEq/Lであった<sup>23)</sup>。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトで母乳を介した児への移行が確認されている。母乳栄養児の血清リチウム濃度は母親の1/3から1/2であったとの報告がある<sup>37)</sup>。母乳を介したリチウム曝露により、児にチアノーゼ、嗜眠、心電図T波逆転などのリチウム中毒の兆候があらわれたとの報告がある<sup>38)</sup>（海外症例）。

(解説)

母乳中リチウム濃度は、授乳婦の血清リチウム濃度の約1/2を示した<sup>38)</sup>。授乳を受けた乳児の血清リチウム濃度は、出生後1週間以内では授乳婦の血清リチウム濃度の約1/2で第2週以降では約1/3であった<sup>37)</sup>。そのため、母親がリチウム治療中は人工乳哺育が望ましい<sup>38)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能等）が低下しており、リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にあるため、リチウム中毒を起こすおそれがある。[7、8.5参照]

(解説)

高齢になるにつれて副作用発現頻度も上昇するが、特に60歳以上では高率で発現する<sup>39)</sup>。(VIII. 8. ◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度の項参照)

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 〔チアジド系利尿剤 ループ利尿剤 等〕 [7、8.5、11.1.1参照]	リチウム中毒を起こすとの報告がある。	利尿剤がナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
カルバマゼピン	錯乱、粗大振戦、失見当識等を起こすとの報告がある。	機序は不明である。
向精神薬 〔ハロペリドール 等〕 [8.3、11.1.2参照]	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性のSyndrome malin、非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。	機序は不明である。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 〔エナラプリルマレイン 酸塩 等〕 [7、8.5、11.1.1参照]	リチウム中毒を起こすとの報告がある。	左記薬剤がアルドステロン分泌を抑制し、ナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 〔ロサルタンカリウム 等〕 [7、8.5、11.1.1参照]		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 〔ロキソプロフェンナト リウム水和物 等〕 [7、8.5、11.1.1参照]	リチウム中毒を起こすとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジンの合成を抑制することにより、腎の水分及び電解質の代謝に影響する可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 { フルボキサミンマレイ ン酸塩 等 }	セロトニン症候群（錯乱、軽躁病、 激越、反射亢進、ミオクローヌス、 協調異常、振戦、下痢、発汗、悪寒、 発熱）を起こすとの報告がある。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 { ミルナシプラン塩酸塩 等 }		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 { ミルタザピン }		
メトロニダゾール [7、8.5、11.1.1参照]	リチウム中毒を起こすとの報告がある。	機序は不明であるが、血清リチウム濃度が上昇するおそれがある。
電気けいれん療法	通電直後に数秒程度の心停止や施行後にけいれん遷延、せん妄等を起こすとの報告がある。	機序は不明である。
麻酔用筋弛緩剤 { スキサメトニウム塩化物水和物 等 }	左記薬剤の筋弛緩作用が増強されることがある。	機序は不明である。
エンパグリフロジン ダパグリフロジン カナグリフロジン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。 なお、左記薬剤を中止する場合には、血清リチウム濃度の上昇に注意すること。	左記薬剤がリチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

(解説)

### ■ 利尿剤

利尿剤の併用により、リチウムクリアランスが減少したとの報告<sup>40)</sup>がある。[海外報告]

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

### ■ カルバマゼピン

カルバマゼピンの併用により、重度の神経毒性症状を発症したとの報告<sup>41)</sup>がある。[海外報告]

### ■ 向精神薬

向精神薬の併用により、異常高熱、重度の硬直、無言症、及び不可逆的遅発性ジスキネジア等を発症したとの報告<sup>42)</sup>がある。[海外報告]

### ■ アンジオテンシン変換酵素阻害剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤の併用により、リチウム血清濃度が増加し、リチウム中毒が発生したとの報告<sup>43)</sup>がある。[海外報告]

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

### ■ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の併用によるリチウム中毒が報告されている<sup>44)、45)</sup>。[国内報告][海外報告]

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

### ■ 非ステロイド性消炎鎮痛剤

非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用によるリチウム中毒が報告されている<sup>46)</sup>。[国内報告]

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

### ■ 選択的セロトニン再取り込み阻害剤

選択的セロトニン再取り込み阻害剤の併用により、セロトニン症候群を起こすとの報告<sup>47)</sup>がある。[海外報告]

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ■ セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

ミルナシプラシ塩酸塩の添付文書において、他の抗うつ剤で炭酸リチウムとの併用によりセロトニン症候群が報告されていると記載されているため、整合を考慮し、注意喚起した。

### ■ ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

ミルタザピンの添付文書において、炭酸リチウムとの併用によりセロトニン症候群が生じるおそれがあると記載されているため、整合を考慮し、注意喚起した。

### ■ メトロニダゾール

メトロニダゾールの併用によるリチウム中毒が報告されている<sup>48)、49)</sup>。[海外報告]

(Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

### ■ 電気けいれん療法

炭酸リチウム服用中に電気けいれん療法を施行された症例において、有害事象の発現が報告されていることから、注意喚起した。[国内報告] [海外報告]

### ■ 麻酔用筋弛緩剤

電気けいれん療法又は麻酔時などに使用される麻酔用筋弛緩剤と本剤との相互作用が報告されていることから、注意喚起した。[国内報告]

### ■ エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン

エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジンとの併用時に血清リチウム濃度が低下する可能性が報告されている<sup>50-52)</sup>ことから、注意喚起した。[国内報告] [海外報告]

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 リチウム中毒（頻度不明）

初期症状として食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢等の消化器症状、振戦、傾眠、錯乱等の中枢神経症状、運動障害、運動失調等の運動機能症状、発熱、発汗等の全身症状を示すことがあるので、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、中毒が進行すると、急性腎障害により電解質異常が発現し、全身けいれん、ミオクローヌス等がみられることがある。

処置：投与を中止し、感染症の予防、心・呼吸機能の維持とともに補液、利尿剤（マンニトール、アミノフィリン等）等により本剤の排泄促進、電解質平衡の回復を図ること。利尿剤に反応しない場合や腎障害が認められる場合は、血液透析を施行すること。血液透析を施行する場合は、施行後に低下した血清リチウム濃度が再上昇することがあるので、施行後血清リチウム濃度測定を行い再上昇がみられた場合には、再度の血液透析等の適切な処置を行うこと。[7、8.5、10.2、13参照]

##### 11.1.2 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

向精神薬（抗精神病薬等）との併用により、悪性症候群があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。悪性症候群においては、筋肉障害（CK上昇）や横紋筋融解症が起こることがある。この際、急性腎障害に至る場合もあり、十分な観察を行うこと。[10.2参照]

##### 11.1.3 洞不全症候群、高度徐脈（頻度不明）

異常が認められた場合には、投与を中止すること。

##### 11.1.4 腎性尿崩症（頻度不明）

多飲、多尿などの症状が発現した場合には、電解質濃度の測定等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

##### 11.1.5 急性腎障害、間質性腎炎、ネフローゼ症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には、投与を中止すること。[8.6参照]



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11.1.6 甲状腺機能低下症、甲状腺炎（頻度不明）

[8.7、9.1.4参照]

### 11.1.7 副甲状腺機能亢進症（頻度不明）

[8.8参照]

### 11.1.8 認知症様症状、意識障害（頻度不明）

可逆性の認知症様症状、昏睡に至るような意識障害（脳波所見上、周期性同期性放電（PSD）等を伴うことがある）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

（解説）

- 11.1.1 リーマス錠の開発時臨床試験において、リチウム中毒の症例が報告された。投与されたリチウムイオンは大部分腎を通じて尿中に排泄されるが、体内リチウムの動態に対しなんらかの機制が働いてリチウムの排泄が遅れるかあるいは過剰量のリチウムが投与されると、リチウムの蓄積を生じ、中毒症状の発現をみる。リチウム中毒の症状を、初期症状、中毒進行時の症状と分けて記載し、併せてその処置を示した。リチウム中毒の特異的解毒薬剤は存在しないため、蓄積したリチウムを身体よりすみやかに排泄させるための治療、身体症状や合併症に対する治療、意識障害による全身状態低下に対する治療などの保存的治療が行われる。（VII. 9. 透析等による除去率の項参照）
- 11.1.2 海外文献及び市販後調査において悪性症候群の症例が報告された<sup>53）、54）</sup>。
- 11.1.3 文献調査等において洞不全症候群、高度徐脈の症例が報告された。
- 11.1.4 本剤によると疑われる腎性尿崩症の症例が集積された。
- 11.1.5 国内症例報告及び海外文献において、本剤との因果関係が否定できない重篤な急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群が報告された<sup>55）</sup>。
- 11.1.6 国内症例報告において、本剤との因果関係が否定できない重篤な甲状腺機能低下症、甲状腺炎が集積された。
- 11.1.7 国内症例報告において、本剤との因果関係が否定できない重篤な副甲状腺機能亢進症が集積された。
- 11.1.8 特徴的な脳波所見（周期性同期性放電）を呈し、昏睡に至るような意識障害を伴う認知症様症状の症例が集積された<sup>56）</sup>。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
精神神経系	めまい ねむけ 言語障害	頭痛 発熱 不眠 脳波異常（基礎波の徐波化等） 知覚異常 記憶障害 焦躁感 失禁 悪寒 耳鳴	一過性暗点 ブラックアウト発作 情動不安 せん妄
消化器	口渇 嘔気・嘔吐 下痢 食欲不振 胃部不快感	腹痛 便秘 唾液分泌過多 胃腸障害	
循環器		心電図異常 血圧低下 頻脈 不整脈	末梢循環障害
血液	白血球増多		
泌尿器	多尿	排尿困難 乏尿 頻尿 腎機能異常	蛋白尿
内分泌系		甲状腺機能異常 （血中TSH、血中遊離T <sub>3</sub> 、血中遊離T <sub>4</sub> の上昇・低下、甲状腺 <sup>131</sup> I摂取率の増加及びTRH負荷後のTSH分泌反応の増大）	非中毒性甲状腺腫 粘液水腫 甲状腺中毒症 <sup>注)</sup>
中枢神経系	振戦	運動障害 緊張亢進・低下 腱反射亢進 筋攣縮	運動過少 舞踏病様アテトーシス 頭蓋内圧亢進
皮膚		皮疹	そう痒感 毛囊炎 下肢潰瘍 毛髪の乾燥及び粗毛化 脱毛 乾癬又はその悪化
肝臓	肝機能異常		
その他	脱力・倦怠感	浮腫 体重増加・減少 性欲減退	血糖上昇 脱水 味覚異常（苦味等）

発現頻度は承認時の臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の合算に基づいている。

注) 急激な投与中止により症状が増悪することがある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

以下の副作用発現頻度一覧は先発医薬品の情報を記載した。

### ◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

総症例4,993例中777例（15.6%）1,202件の副作用が認められた。その主なものは、振戦227件、口渇120件、嘔気・嘔吐90件、下痢59件であった。 [使用成績調査終了時]

総症例数		4993例
副作用発現症例数 (%)		777 (15.6%)
副作用発現件数		1202
副作用の種類		副作用発現件数 (%)
精神神経	ねむけ	38 (0.76%)
	めまい	38 (0.76%)
	言語障害	23 (0.46%)
	意識障害	16 (0.32%)
	頭痛	12 (0.24%)
	脳波異常	12 (0.24%)
	発熱	9 (0.18%)
	譫妄	9 (0.18%)
	不眠	8 (0.16%)
	失禁	7 (0.14%)
	記憶障害	6 (0.12%)
	知覚異常	6 (0.12%)
	痙攣発作	4 (0.08%)
	焦躁感	3 (0.06%)
	悪寒	2 (0.04%)
耳鳴り	1 (0.02%)	
発汗過多	1 (0.02%)	
神経・筋	振戦	227 (4.55%)
	運動障害	20 (0.40%)
	緊張亢進・低下	11 (0.22%)
	腱反射亢進	6 (0.12%)
	筋痙攣	4 (0.08%)
循環器	心電図異常	19 (0.38%)
	血圧低下	8 (0.16%)
	頻脈	6 (0.12%)
	不整脈	3 (0.06%)
	心不全	1 (0.02%)
皮膚	皮疹	20 (0.40%)
	肌荒れ	1 (0.02%)
	そう痒感	1 (0.02%)
	円形脱毛症	1 (0.02%)
泌尿器	多尿	36 (0.72%)
	頻尿	5 (0.10%)
	排尿困難	3 (0.06%)
	乏尿	3 (0.06%)
	腎機能異常	3 (0.06%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	副作用の種類	副作用発現件数 (%)
消化器	口渇	120 (2.40%)
	嘔気・嘔吐	90 (1.80%)
	下痢	59 (1.18%)
	食欲不振	49 (0.98%)
	胃部不快感	31 (0.62%)
	腹痛	19 (0.38%)
	便秘	17 (0.34%)
	唾液分泌過多	10 (0.20%)
	胃腸障害	9 (0.18%)
	舌炎	2 (0.04%)
	軟便	2 (0.04%)
	嚥下困難	2 (0.04%)
	口内炎	1 (0.02%)
	その他	脱力・けん怠感
肝機能異常		45 (0.90%)
白血球増多		44 (0.88%)
浮腫		19 (0.38%)
体重増加・減少		14 (0.28%)
甲状腺機能異常		12 (0.24%)
リチウム中毒		5 (0.10%)
高尿酸血症		5 (0.10%)
貧血		5 (0.10%)
性欲減退		3 (0.06%)
尿酸値低下		3 (0.06%)
白血球分画異常		2 (0.04%)
γ-GTP上昇		1 (0.02%)
複視		1 (0.02%)
鼻出血		1 (0.02%)
咽頭痛		1 (0.02%)
肩こり		1 (0.02%)
胸痛		1 (0.02%)
神経痛		1 (0.02%)
乳汁分泌		1 (0.02%)
赤血球数増多	1 (0.02%)	
糖尿病再発	1 (0.02%)	

大正製薬集計（1985年2月）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度<sup>57)</sup>

### 1) 性・年齢別

	症例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
性別 男	2,353	341	14.5
女	2,167	288	13.3
年齢			
～19才	164	26	15.9
20～29才	899	138	15.4
30～39才	1,228	149	12.1
40～49才	971	122	12.6
50～59才	799	112	14.0
60～69才	380	62	16.3
70～79才	71	17	23.9
80～ 才	10	1	10.0

### 2) 調査期間平均投与量別

投与量 (mg)	～200	～400	～600	～800	～1200	1200～
症 例 数	91	657	2,011	915	779	78
副作用発現例数	7	64	216	138	171	33
副作用発現率	7.7%	9.7%	10.7%	15.1%	22.0%	42.3%

### 3) 併用薬の有無別

	な し	あ り	合 計
症 例 数	470	4,069	4,539
副作用発現例数	40 (8.5%)	589 (14.5%)	629

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

リチウム中毒症状があらわれる。[11.1.1参照]

#### 13.2 処置

リチウム中毒に対応した処置を行うこと。[11.1.1参照]

(解説)

VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）「PTPの誤飲対策について」の申し合わせ事項に基づいて記載した。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

以下の試験は先発医薬品「リーマス錠」の結果を記載した。

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

呼吸・循環系に対しリチウムは一過性降圧、持続性昇圧、心収縮力増加（ないしは減少）、末梢血管拡張、呼吸促進などの作用を示した。自律神経系では、摘出平滑筋に対するリチウムの作用はほとんど認められないか、比較的弱かった<sup>58-61)</sup>。また、毒性発現量で尿量は増加するが、血液凝固、局所麻酔、制吐作用はほとんど認められなかった。

観 察 項 目		動物種	Li塩の種類	用量、経路	結 果	
呼吸・循環系に対する作用	血 管	耳殻血管	<i>in vitro</i> (ウサギ)	LiCl 2×10 <sup>-3</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> g/mL 10 <sup>-2</sup> ~2×10 <sup>-2</sup> g/mL	影響なし 収縮傾向	
		後肢血管	<i>in vitro</i> (ガマ)	LiCl 10 <sup>-3</sup> ~5×10 <sup>-3</sup> g/mL 10 <sup>-2</sup> g/mL	影響なし 収縮傾向	
	摘出心臓	<i>in vitro</i> (モルモット)	LiCl	3.3×10 <sup>-2</sup> g/mL	振幅、拍動数の一過性の減少に続く振幅の増大、冠血流量のわずかな増加	
		<i>in vitro</i> (カエル)	LiCl	10 <sup>-4</sup> g/mL 5×10 <sup>-4</sup> g/mL 5×10 <sup>-3</sup> g/mL	振幅増大 振幅増大と心拍数増加 収縮性停止	
	血 圧	ラット	LiCl	50~200mg/kg, i.v.	一過性の下降ののち、持続性の昇圧 (中枢破壊ラットでは昇圧はみられない)	
		ネコ	LiCl	100mg/kg, i.v.	一過性の下降ののち、持続性の昇圧 (中枢破壊ネコでも同じ)	
	呼吸、血圧、心電図	ウサギ	LiCl	20~100mg/kg, i.v.	用量依存性の降圧と呼吸促拍、心電図には変化なし	
		イヌ	LiCl	20~80mg/kg, i.v.	用量依存性の持続的昇圧、大腿動脈血流量の増大	
				80mg/kg, i.v.	呼吸振幅の増大	
				10~160mg/kg, i.v.	心電波形には変化なし、投与直後R波振幅のみ一過性に減少	
		イヌ生体位心臓	LiCl	20~80mg/kg, i.v.	心収縮力・心拍出量の増加	
		イヌ	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	200mg/kg, p.o.	呼吸、血圧、心拍数、股動脈血流量、心電図に変化なし	
	50mg/kg/日×6日間, p.o.			心電図に変化なし		
	自律神経系に対する作用	平 滑 筋	下腹神経-輸精管	<i>in vitro</i> (モルモット)	LiCl 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
			腸 管	<i>in vitro</i> (モルモット)	LiCl 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
<i>in vitro</i> (ウサギ)		LiCl 3×10 <sup>-4</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL 2×10 <sup>-3</sup> g/mL		用量依存性のtonusの上昇tonusの低下~弛緩性の停止		
子 宮		<i>in vitro</i> (ラット)	LiCl 10 <sup>-4</sup> g/mL	わずかな抑制、ただし、アセチルコリン、オキシトシンによる収縮に対して影響なし		

## IX. 非臨床試験に関する項目

観 察 項 目		動物種	Li塩の種類	用量、経路	結 果
		<i>in vitro</i> (ウサギ)	LiCl	10 <sup>-4</sup> g/mL	振幅の減少
				4×10 <sup>-3</sup> ~6×10 <sup>-3</sup> g/mL	弛緩性の停止
	生体位子宮、胃腸運動	イヌ	LiCl	10~80mg/kg, i.v.	生体位子宮、胃運動に影響なし
				Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	200mg/kg, p.o.
	小腸輸送能	マウス	LiCl	50~400mg/kg, i.p.	用量依存性の増加
	瞬 膜	ネコ	LiCl	100mg/kg, i.v.	影響なし、ジメチルフェニルピペラジニウム投与による瞬膜収縮は若干抑制
	利尿作用及びその他の作用	利尿作用ならびに尿中及び血漿中電解質等に対する影響	ラット	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100、150mg/kg/日×7日間, p.o.
血液凝固に対する影響		ラット	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100、150mg/kg/日×9日間, p.o.	血液凝固時間、プロトロンビン時間、血小板数に対する影響なし
局所麻酔作用		モルモット	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.5×10 <sup>-3</sup> ~10 <sup>-2</sup> g/mL	表面麻酔作用及び浸潤麻酔作用なし
制吐作用		イヌ	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30mg/kg, p.o.	嘔気をわずかに増強する傾向、嘔吐回数には影響なし

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性<sup>62)</sup> (LD<sub>50</sub>mg/kg)

動物 投与経路	マウス (dd系)		ラット (Wistar系)	
	雄	雌	雄	雌
経 口	888	826	590	525
皮 下	734	683	434	463
腹 腔 内	268	236	163	156
静 脈 内	563	497	284	241

### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験・慢性毒性試験

ラット雌雄 (Wistar系) に、各々30~150mg/kg 1ヵ月<sup>63)</sup>、40~120mg/kg 6ヵ月<sup>64)</sup>、40~140mg/kg 12ヵ月間<sup>64)</sup> 経口投与した試験において、80mg/kg以下の用量では、一般状態、体重推移、飼料摂取量、飼料効率、血液検査、血液生化学的検査、尿検査においてほとんど異常を認めなかった<sup>63)</sup>、<sup>64)</sup>。

80mg/kg以上では、心筋線維の腫大及び間質の粗鬆化、肝細胞の腫大、甲状腺コロイド減少及び小胞小型化、副腎重量及び重量比の増加、胃及び腸管粘膜カタルなどが、ほぼ用量に依存して認められた<sup>64)</sup>。ラット雌雄 (Wistar系) に80~120mg/kg/日を3ヵ月間反復経口投与した試験において、毒性所見はすべて1.5~3ヵ月の休業により回復する可逆性の変化であった<sup>65)</sup>。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

	動物種	投与期間	投与量	毒性発現
亜急性毒性試験	ラット雌雄 (Wistar系) <sup>63)</sup>	1ヵ月間反復 経口投与	30mg/kg/日	一般状態、体重推移、飼料摂取量、飼料効率、血液検査、血液生化学的検査、尿検査においてほとんど異常を認めなかった
			45mg/kg/日	
			78mg/kg/日	
			100mg/kg/日	わずかに体重増加抑制
			150mg/kg/日	消化管系のカタル、副腎、腎、心、甲状腺などの臓器重量比の増加、甲状腺小胞の小型化、副腎皮質細胞の腫大ならびに脳、心、腎などの水腫性変化を認めた
慢性毒性試験	ラット雌雄 (Wistar系) <sup>64)</sup>	6ヵ月・12ヵ月間 反復経口投与	40mg/kg/日	一般状態、体重推移、飼料摂取量、飼料効率、血液検査、血液生化学的検査、尿検査においてほとんど異常を認めなかった
			80mg/kg/日	
			100mg/kg/日	
		12ヵ月間反復 経口投与	120mg/kg/日	消化管系のカタル、副腎、腎、心、甲状腺などの臓器重量比の増加、甲状腺小胞の小型化、副腎皮質細胞の腫大ならびに脳、心、腎などの水腫性変化を認めた
			140mg/kg/日	
回復性試験	ラット雌雄 (Wistar系) <sup>65)</sup>	3ヵ月間反復経口投与 その後3ヵ月間休薬	80mg/kg/日	毒性所見は1.5ヵ月間休薬により回復
			100mg/kg/日	
			120mg/kg/日	毒性所見は3ヵ月間休薬により回復

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>66-70)</sup>

マウスで分娩率の低下、ラットでは受胎率の低下と黄体数の減少、リチウム投与量と吸収胚発現数の相関を認めると報告されている。雄ラットの生殖機能には直接影響を与えなかった。毒性発現用量の投与で雌動物を受胎させ得ない場合もあるが、受胎させれば正常な妊娠が成立した。受胎させ得なかった雄動物でも精巣には異常はなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2) 器官形成期投与試験

動物種	塩の種類	投与方法		投与量	胎仔の異常
		期間 (妊娠日を0日とする)	経路		
マウス <sup>71)</sup> (HaM/ICR系)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6-15	経口	200mg/kg/日 465mg/kg/日	口蓋裂 0.4% " 16.0%
マウス <sup>72)</sup> (CD1系)	LiCl	11,12 12,13 11-13	皮下	15.5mg/日	口蓋裂 3.4% " 7.2% " 15.1%
マウス <sup>73)</sup> (ICR/JCL系)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7-12	経口	100mg/kg/日 200mg/kg/日 400mg/kg/日	外形異常 1.7% (200mg/kg/日) 外形異常 2.5% (400mg/kg/日)
ラット <sup>66)</sup> (SD系)	LiCl	1-16 4-16 7-16 9-16	腹腔内	初回： 50mg/日 2回目以降： 20mg/日	4群合計 眼異常 63% 耳異常 45% 口蓋裂 39%
ラット <sup>74)</sup> (Wistar系)	LiCl	4-19 7-19 9-19	腹腔内又は 皮下	初回： 212mg/kg/日 2回目以降： 85mg/kg/日	下肢異常1例 (0.65%)
ラット <sup>73)</sup> (Wistar系)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	9-14	経口	50mg/kg/日 100mg/kg/日 200mg/kg/日	100mg/kg/日、 200mg/kg/日で 腰肋骨の増加

ウサギ<sup>73)</sup>、サル<sup>75)</sup>で催奇形性を認めなかったとの報告もあるが、以上の結果は、胎仔が著しく高濃度のリチウムに曝されたとき、奇形が誘発される場合があることを示している。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 依存性

国内臨床試験、海外長期臨床試験での観察<sup>76)</sup>、また、投与中断試験の結果から<sup>77)</sup>、リチウムには依存性はないとされている。

#### 2) 抗原性

家兎を用いた体液性抗体の出現をモルモットの受動皮膚アナフィラキシー (PCA)、アルサス反応によって検討した結果、いずれの試験系においても抗原性を認めなかった<sup>78)</sup>。

また、Hartley系モルモットを用いた細胞性抗体の出現を皮内投与試験、皮膚塗布試験によって検討した結果、いずれの試験系においても抗原性を認めなかった<sup>79)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：炭酸リチウム錠100mg「大正」、炭酸リチウム錠200mg「大正」 劇薬・処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：炭酸リチウム 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当資料なし

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

炭酸リチウム錠「大正」を服用される患者さんとご家族の方へ

「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リーマス錠100、リーマス錠200

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
炭酸リチウム錠 100mg「大正」	2022年2月15日	30400AMX00053000	2022年6月17日	2022年6月17日
炭酸リチウム錠 200mg「大正」	2022年2月15日	30400AMX00055000	2022年6月17日	2022年6月17日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
炭酸リチウム錠 100mg「大正」	1179017F1080	1179017F1080	129095001	622909501
炭酸リチウム錠 200mg「大正」	1179017F2087	1179017F2087	129096701	622909601

### 14. 保険給付上の注意

炭酸リチウム錠100mg「大正」：診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品である。  
炭酸リチウム錠200mg「大正」：診療報酬上の後発医薬品である。

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 高橋 良ほか：臨床評価. 1974 ; 2 (1) : 33-55
- 2) 伊藤耕三ほか：新薬と臨床. 1973 ; 22 (6) : 1001-1015
- 3) 白川典参ほか：臨床と研究. 1973 ; 50 (7) : 2053-2059
- 4) 大熊輝雄ほか：新薬と臨床. 1973 ; 22 (6) : 983-998
- 5) 池田 浩：東京慈恵会医科大学雑誌. 1973 ; 88 : 1150-1178
- 6) 渡辺昌祐ほか：新薬と臨床. 1973 ; 22 (6) : 1017-1029
- 7) 更井啓介ほか：診療と新薬. 1974 ; 11 (1) : 225-232
- 8) 富永秀文：九州神経精神医学. 1980 ; 26 (3-4) : 335-348
- 9) 渡辺昌祐ほか：“6. 第IV相試験におけるリチウム製剤の使用状況”. リチウム療法の実際. 東京：医歯薬出版. 1990 ; 149-162.
- 10) 古川達雄：精神医学. 1982 ; 24 (2) : 211-221
- 11) 小澤 光ほか：応用薬理. 1973 ; 7 (9-10) : 1265-1275
- 12) 植木昭和ほか：日薬理誌. 1974 ; 70 : 285-304
- 13) 高折修二ほか：基礎と臨床. 1973 ; 7 (8) : 1790-1796
- 14) 渡辺昌祐ほか：医学と薬学. 1983 ; 9 (6) : 1789-1794
- 15) 池田 浩：基礎と臨床. 1974 ; 8 (7) : 1926-1941
- 16) Platman S.R., et al. : Dis Nerv Syst. 1968 ; 29 (11) : 733-738 (PMID:5717288)
- 17) 本多 裕ほか：精神医学. 1982 ; 24 (2) : 199-209
- 18) 西原カズヨ：リチウム療法の実際, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版. 1990 : 245-269
- 19) 江原 嵩：リチウム療法の実際, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版. 1990 : 203-218
- 20) 第十八改正日本薬局方解説書
- 21) 渡辺昌祐：リチウム, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版. 1983 : 7-99
- 22) Schou M., et al. : Am J Obstet Gynec. 1975 ; 122 (4) : 541 (PMID:1146917)
- 23) Fries H. : Lancet. 1970 ; I : 1233 (PMID:4192416)
- 24) 清水宗夫ほか：精神誌. 1981 ; 83 (7) : 399-405
- 25) 田口冠蔵ほか：医学と生物学. 1973 ; 86 (5) : 333-336
- 26) Goldberger E., et al. : L. Encephale. 1980 ; (6) : 139-144
- 27) 服部保次ほか：基礎と臨床. 1973 ; 7 (8) : 1749-1757
- 28) 小澤 光ほか：日薬理誌. 1976 ; 72 : 433-443
- 29) Trautner E.M., et al. : Med J Aust. 1955 ; 42 (8) : 280-291 (PMID:13264856)
- 30) 川崎静代ほか：精神科治療学. 1988 ; 3 (4) : 567-572
- 31) 竹花享子ほか：救急医学. 1988 ; 12 (8) : 1043-1045
- 32) 大熊輝雄ほか：精神医学. 1974 ; 16 (4) : 397-408
- 33) Strohmmer B., et al. : Wien Klin Wochenschr. 2007 ; 119 (9-10) : 282 (PMID:17571231)
- 34) Darbar D., et al. : Circulation. 2005 ; 112 (11) : 1527-1531 (PMID:16144991)
- 35) リーマス承認時資料：イヌにおける炭酸リチウム100日間反復経口投与による慢性毒性試験
- 36) Weinstein M.R., et al. : Am J Psychiat. 1975 ; 132 (5) : 529-531 (PMID:1119612)
- 37) Schou M., et al. : Br Med J. 1973 ; 2 (5859) : 138 (PMID:4699592)
- 38) Tunnessen W.W., et al. : J Pediatr. 1972 ; 81 (4) : 804-807 (PMID:5074360)
- 39) 渡辺昌祐ほか：神経精神薬理. 1989 ; 11 (1) : 49-58
- 40) Peterson V., et al. : Br Med J. 1974 ; 3 (5924) : 143-145 (PMID:4846274)
- 41) Chaudhry R.P., et al. : J Clin Psychiatry. 1983 ; 44 (1) : 30-31 (PMID:6401711)
- 42) Spring G., et al. : Am J Psychiatry. 1981 ; 138 (6) : 818-821 (PMID:6113770)
- 43) Griffin J.H., et al. : Ann Pharmacother. 1991 ; 25 (1) : 101 (PMID:1848957)
- 44) Aruna A.S. : J Pharma Technol. 2009 ; 25 (2) : 89-93
- 45) Blanche P., et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997 ; 52 (6) : 50 (PMID:9342587)
- 46) 宗岡克政ほか：九州神経精神医学. 1991 ; 37 (3-4) : 252-255
- 47) Öhman R., et al. : Pharmacopsychiatry. 1993 ; 26 (6) : 263-264 (PMID:8127934)

## X I . 文献

---

- 48) Teicher M.H., et al. : JAMA. 1987 ; 257 (24) : 3365-3366 (PMID:3586264)
- 49) Ayd F.J.editor : International Drug Therapy Newsletter. 1982 ; 17 (4) : 15-16
- 50) Zanchi A., et al. : J Am Heart Assoc. 2020 ; 9 (13) : e016173 (PMID : 32567439)
- 51) Eickhoff M.K., et al. : J Clin Med. 2019 ; 8 (6) : 779 (PMID : 31159350)
- 52) Scholtes R.A., et al. : Diabetes Care. 2021 ; 44 (2) : 440-447 (PMID : 33318125)
- 53) 相見有理ほか : ICUとCCU. 1998 ; 22 (10) : 759-764
- 54) 藤沢佳代子ほか : 日腎会誌. 1994 ; 36 (10) : 1169-1174
- 55) Luby E.D., et al. : Bipolar Disorders. 2003 ; 5 (1) : 62-68 (PMID:12656941)
- 56) 中村紀子ほか : 神経内科. 2002 ; 56 (6) : 537-540
- 57) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報 (No.78)
- 58) 小澤 光ほか : 日薬理誌. 1974 ; 70 (2) : 215-230
- 59) 金野惣平 : 東京医科大学雑誌. 1961 ; 19 (5) : 2379-2389
- 60) リーマス承認時資料 : 炭酸リチウムの一般薬理作用補遺
- 61) リーマス承認時資料 : イヌ循環系および平滑筋におよぼす炭酸リチウム経口投与の影響
- 62) 仲沢政雄ほか : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (6) : 1273-1277
- 63) 新保幸太郎ほか : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (6) : 1278-1297
- 64) 新保幸太郎ほか : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (6) : 1299-1332
- 65) リーマス承認時資料 : 炭酸リチウムの毒性試験補遺—ラットにおける3ヵ月間反復経口投与による回復性試験—
- 66) Wright T.L., et al. : Teratology. 1971 ; 4 : 151-156
- 67) Bass A.D., et al. : J Pharm Exp Ther. 1951 ; 101 (4) : 362-367 (PMID:14832736)
- 68) 江原 嵩ほか : 神経精神薬理. 1981 ; 3 (4) : 287-296
- 69) Trauther E.M., et al. : Austral J Exp Biol. 1958 ; 36 (4) : 305-321 (PMID:13607338)
- 70) Macleod J., et al. : Am J Physiol. 1949 ; 157 (2) : 177-183 (PMID:18150751)
- 71) Szabo K.T. : Nature. 1970 ; 225 (5227) : 73-75 (PMID:5410201)
- 72) Loevy H.T. : Proc Soc Exp Biol Med. 1973 ; 144 (2) : 644-646 (PMID:4746940)
- 73) 仲沢政雄ほか : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (8) : 1736-1748
- 74) Johansen K.T. : Lancet. 1971 ; 1 (7707) : 1026-1027 (PMID:4102447)
- 75) Gralla E.J., et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1972 ; 21 (3) : 428-433 (PMID:4623858)
- 76) Schou M. : Acta Psychiat Scand. 1969 ; 207 (suppl) : 49-54
- 77) Baastrup P.C., et al. : Lancet. 1970 ; 2 (7668) : 326-330 (PMID:4194439)
- 78) リーマス承認時資料 : 炭酸リチウムの抗原性について I. 家兎における体液性抗体の検討
- 79) リーマス承認時資料 : 炭酸リチウムの抗原性について II. モルモットにおける皮膚過敏症の検討

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## ⅩⅡ. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

炭酸リチウムは、アメリカなどで発売されている。(2024年1月現在)

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

躁病および躁うつ病の躁状態

### 6. 用法及び用量

炭酸リチウムとして、成人では通常1日400～600mgより開始し、1日2～3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200mgまでの治療量に漸増する。

改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200～800mgの1～3回分割経口投与に漸減する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 外国での承認状況

国名	アメリカ																										
会社名	ANI Pharmaceuticals, Inc.																										
販売名	Lithobid																										
剤形・規格	300mg徐放錠																										
効能又は効果	LITHOBID (lithium carbonate) is indicated in the treatment of manic episodes of Bipolar Disorder. Bipolar Disorder, Manic (DSM-IV) is equivalent to Manic Depressive illness, Manic, in the older DSM-II terminology. LITHOBID is also indicated as a maintenance treatment for individuals with a diagnosis of Bipolar Disorder. Maintenance therapy reduces the frequency of manic episodes and diminishes the intensity of those episodes which may occur.																										
用法及び用量 (一部抜粋)	<p>Acute Mania Optimal patient response can usually be established with 1800 mg/day in the following dosages:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">ACUTE MANIA</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Morning</th> <th>Afternoon</th> <th>Nighttime</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LITHOBID® Extended-Release Tablets<sup>1</sup></td> <td>3 tabs (900 mg)</td> <td></td> <td>3 tabs (900 mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>Can also be administered on 600 mg TID recommended dosing interval.</p> <p>Such doses will normally produce an effective serum lithium concentration ranging between 1.0 and 1.5 mEq/L. Dosage must be individualized according to serum concentrations and clinical response. Regular monitoring of the patient's clinical state and of serum lithium concentrations is necessary. Serum concentrations should be determined twice per week during the acute phase, and until the serum concentrations and clinical condition of the patient have been stabilized.</p> <p>Long-Term Control Desirable serum lithium concentrations are 0.6 to 1.2 mEq/L which can usually be achieved with 900 to 1200 mg/day. Dosage will vary from one individual to another, but generally the following dosages will maintain this concentration:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">LONG-TERM CONTROL</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Morning</th> <th>Afternoon</th> <th>Nighttime</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LITHOBID® Extended-Release Tablets<sup>1</sup></td> <td>2 tabs (600 mg)</td> <td></td> <td>2 tabs (600 mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>Can be administered on TID recommended dosing interval up to 1200 mg/day.</p> <p>Serum lithium concentrations in uncomplicated cases receiving maintenance therapy during remission should be monitored at least every two months. Patients abnormally sensitive to lithium may exhibit toxic signs at serum concentrations of 1.0 to 1.5 mEq/L. Geriatric patients often respond to reduced dosage, and may exhibit signs of toxicity at serum concentrations ordinarily tolerated by other patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.</p>			ACUTE MANIA					Morning	Afternoon	Nighttime	LITHOBID® Extended-Release Tablets <sup>1</sup>	3 tabs (900 mg)		3 tabs (900 mg)	LONG-TERM CONTROL					Morning	Afternoon	Nighttime	LITHOBID® Extended-Release Tablets <sup>1</sup>	2 tabs (600 mg)		2 tabs (600 mg)
ACUTE MANIA																											
	Morning	Afternoon	Nighttime																								
LITHOBID® Extended-Release Tablets <sup>1</sup>	3 tabs (900 mg)		3 tabs (900 mg)																								
LONG-TERM CONTROL																											
	Morning	Afternoon	Nighttime																								
LITHOBID® Extended-Release Tablets <sup>1</sup>	2 tabs (600 mg)		2 tabs (600 mg)																								

Drug@FDA [LITHOBID® (ANI Pharmaceuticals, Inc.), 2022年10月改訂

<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/018027s0691b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/018027s0691b1.pdf)> (2024年1月17日アクセス) より

## X II . 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA)

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA (米国添付文書) と異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (ラット・マウス) で催奇形作用が、またヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が報告されている。妊娠末期の女性では、分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。[2.4参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトで母乳を介した児への移行が確認されている。母乳栄養児の血清リチウム濃度は母親の1/3から1/2であったとの報告がある<sup>37)</sup>。母乳を介したリチウム曝露により、児にチアノーゼ、嗜眠、心電図T波逆転などのリチウム中毒の兆候があらわれたとの報告がある<sup>38)</sup> (海外症例)。

FDA (米国添付文書の記載)

#### Usage in Pregnancy

Adverse effects on nidation in rats, embryo viability in mice, and metabolism in vitro of rat testis and human spermatozoa have been attributed to lithium, as have teratogenicity in submammalian species and cleft palate in mice.

In humans, lithium may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from lithium birth registries suggest an increase in cardiac and other anomalies, especially Ebstein's anomaly. If this drug is used in women of childbearing potential, or during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised by their physician of the potential hazard to the fetus.

#### Usage in Nursing Mothers

Lithium is excreted in human milk. Nursing should not be undertaken during lithium therapy except in rare and unusual circumstances where, in the view of the physician, the potential benefits to the mother outweigh possible hazard to the infant or neonate. Signs and symptoms of lithium toxicity such as hypertonia, hypothermia, cyanosis, and ECG changes have been reported in some infants and neonates.

Drug@FDA [LITHOBID® (ANI Pharmaceuticals, Inc.), 2022年10月改訂

<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/018027s0691bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/018027s0691bl.pdf)> (2024年1月17日アクセス) より

#### (2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

FDA (米国添付文書の記載)

#### Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients under 12 years of age have not been determined; its use in these patients is not recommended.

There has been a report of transient syndrome of acute dystonia and hyperreflexia occurring in a 15 kg pediatric patient who ingested 300 mg of lithium carbonate.

Drug@FDA [LITHOBID® (ANI Pharmaceuticals, Inc.), 2022年10月改訂

<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/018027s0691bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/018027s0691bl.pdf)> (2024年1月17日アクセス) より



## ⅩⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」  
（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

以下の試験は先発医薬品「リーマス錠」の結果を記載した。

本剤を粉砕して経口投与、又は粉砕法により経管投与することは適応外の用法である。  
また、これらの方法で投与した場合の、有効性・安全性・体内動態を検討したデータはないため、原則として粉砕して投与することは推奨できない。

なお、本剤の有効成分は強アルカリ（pH=10.9～11.5）である。

#### (1) 粉砕

リーマス錠200粉砕後の安定性試験を、下記条件につき実施した。

リーマス錠 200 粉砕後の安定性試験結果

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	1週間	2週間	4週間
加温	40°C	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	—
		定量（%）*2		100.0	—	101.0	—
		重量変化（%）		—	—	0.00	—
加温・加湿	25°C 60%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	*1
			ポリセロ		—	*1	*1
		定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	100.3	100.9
			ポリセロ		—	99.9	100.0
		重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	0.29	1.66
			ポリセロ		—	0.21	0.05
	25°C 75%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	*1
			ポリセロ		—	*1	*1
		定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	100.3	—
			ポリセロ		—	100.9	—
		重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	0.68	0.68
			ポリセロ		—	0.68	0.26
25°C 90%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	*3	
		ポリセロ		—	*1	*1	
	定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	100.1	100.7	
		ポリセロ		—	101.5	101.3	
	重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	1.72	4.09	
		ポリセロ		—	1.39	3.21	
光照射	蛍光灯 1000ルクス	外観	ポリセロ	*1	*1	*1	*1
		定量（%）*2		100.0	99.6	100.4	99.4
		重量変化（%）		—	0.00	0.00	0.00

\*1：白色の粉末で、においはなく、味はやや塩味を帯びた苦味をした。なお、1週間以降は外観のみ試験した。

\*2：数字は重量補正を行い、対直後%で示した。

\*3：凝集傾向が見られたが、たたくと崩れ、流動性のある粉末に戻った。

—：測定せず

## XIII. 備考

---

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

<患者向け資材>

- ・炭酸リチウム錠「大正」を服用される患者さんご家族の方へ

大正製薬株式会社 医療関係者向けホームページ参照：炭酸リチウム 製品情報

<https://medical.taisho.co.jp/di/brand/agli/product.php?bdname=agli1&brand=agli>



**大正製薬株式会社**

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1  
<https://www.taisho.co.jp/>

2024年4月改訂