

# 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（1998年9月）に準拠して作成

## 躁病・躁状態治療剤

劇薬  
処方せん医薬品

# リーマス<sup>®</sup>錠 100

*LIMAS<sup>®</sup> tab. 100*  
炭酸リチウム製剤

劇薬  
処方せん医薬品

# リーマス<sup>®</sup>錠 200

*LIMAS<sup>®</sup> tab. 200*  
炭酸リチウム製剤

剤	形	フィルムコーティング錠
規 格 ・ 含 量		リーマス錠100:1 錠中日局炭酸リチウム 100mg 含有 リーマス錠200:1 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・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 ・ 発 売 年 月 日		製造承認年月日：2001年8月24日 薬価基準収載年月日：2001年9月7日 発 売 年 月 日：1980年2月15日
開発・製造・輸入・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売：大正製薬株式会社 発 売：大正富山医薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

本IFはリーマス錠100、リーマス錠200（2012年9月作成）の添付文書の記載に基づき作成した。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由	22
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	22
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	23
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	24
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	30
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	30
1. 有効成分の規制区分	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
2. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	30
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	31
4. 有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	31
5. 有効成分の定量法	5	16. その他	31
IV. 製剤に関する項目	6	IX. 非臨床試験に関する項目	32
1. 剤形	6	1. 一般薬理	32
2. 製剤の組成	6	2. 毒性	34
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 取扱い上の注意等に関する項目	37
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 有効期間又は使用期限	37
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 貯法・保存条件	37
6. 溶出試験	7	3. 薬剤取扱い上の注意点	37
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	4. 承認条件	37
8. 製剤中の有効成分の定量法	9	5. 包装	37
9. 容器の材質	9	6. 同一成分・同効薬	37
10. その他	9	7. 国際誕生年月日	37
V. 治療に関する項目	10	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	37
1. 効能又は効果	10	9. 薬価基準収載年月日	37
2. 用法及び用量	10	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	38
3. 臨床成績	11	11. 再審査結果・再評価結果公表年月日及びその内容	38
VI. 薬効薬理に関する項目	13	12. 再審査期間	38
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13	13. 長期投与の可否	38
2. 薬理作用	13	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	38
VII. 薬物動態に関する項目	15	15. 保険給付上の注意	38
1. 血中濃度の推移・測定法	15	XI. 文献	39
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 引用文献	39
3. 吸収	17	2. その他の参考文献	40
4. 分布	18	XII. 参考資料	41
5. 代謝	19	XIII. 備考	43
6. 排泄	20		
7. 透析等による除去率	21		

# 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ました。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、さらに諸外国において臨床研究が積極的に行われ、その効果が実証されたことにより、各国で次々と医薬品として使用されるようになりました。

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、従来にない抗躁作用像が明らかになるにつれ、特に精神科から製品化の要望が強まりました。大正製薬はこのような医療ニーズを重視し、開発に踏み切り、1980年に発売に至りました。

市販後の使用成績調査結果から、血清リチウム濃度測定等の適切な管理下で使用する限り有効かつ安全な薬剤であることが示唆されています。なお、炭酸リチウム錠はWHOの必須医薬品モデルリスト（WHO Model Lists of Essential Medicines）に記載されています。

また、「リーマス100」及び「リーマス200」は販売名を「リーマス錠100」及び「リーマス錠200」に変更し（平成12年9月19日付、医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく）、2001年に製造販売承認を取得しました。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 異常な高揚や興奮に対して特異的な鎮静を有し、生理的な機構まで抑制しない。(ラット)<sup>1)</sup>
- (2) 躁状態に対して病相期間を短縮し、発症回数を減少させる<sup>2)</sup>。
- (3) うつ転を誘発することが少ない<sup>3)</sup>。
- (4) 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、下痢 59 件であった。[使用成績調査終了時]

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、急性腎不全、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）があらわれることがある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名 リーマス<sup>®</sup>錠100  
リーマス<sup>®</sup>錠200

(2) 洋名 LIMAS<sup>®</sup>tab.100  
LIMAS<sup>®</sup>tab.200

### (3) 名称の由来

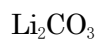
躁うつ病に効くリチウムの意味から  
Lithium manic depressive Psychosis

### 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. 構造式又は示性式



### 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)

Lithium Carbonate (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TS-301

## 7. CAS登録番号

554-13-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

	本品 1 g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)
水	90
熱湯	150
エタノール (95)	$1 \times 10^4$ 以上
ジエチルエーテル	$1 \times 10^4$ 以上

##### (3) 吸湿性

ほとんどない (室温、90%RH、3 ヶ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

$pK_{a1} = 6.2$

$pK_{a2} = 9.7$

##### (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

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	24ヵ月	遮光瓶(密栓)	変化なし
50℃	3ヵ月	遮光瓶(密栓)	変化なし
室温	24ヵ月	遮光瓶(開放)	変化なし
50℃	3ヵ月	遮光瓶(開放)	変化なし
40℃・80%RH	3ヵ月	遮光瓶(開放)	変化なし
直射日光下	7日	石英製円筒状容器	変化なし
キセノン光下	8時間	石英製円筒状容器	変化なし

### 4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「炭酸リチウム」の確認試験法による。

- (1) 炎色反応試験法
- (2) リン酸リチウム ( $\text{Li}_3\text{PO}_4$ ) の沈殿反応
- (3) 炭酸塩の定性反応

### 5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約1gを精密に量り、水100mL及び0.5mol/L硫酸50mLを正確に加え、静かに煮沸して二酸化炭素を除き、冷後、過量の硫酸を1mol/L水酸化ナトリウム液で測定する。ただし、滴定の終点は液の赤色が黄色になるときとする（指示薬：メチルレッド試液3滴）。同様の方法で空試験を行う。







0.5mol/L硫酸 1 mL = 36.95 mg  $\text{Li}_2\text{CO}_3$



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			表面	裏面	側面
リーマス錠 100	T702	白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠			
			直径	厚み	重量
			約 8 mm	約 3.3 mm	約 206 mg
			上面	下面	側面
リーマス錠 200	T703	白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠			
			直径	厚み	重量
			約 9 mm	約 4.3 mm	約 295 mg
			上面	下面	側面

#### (2) 製剤の物性

溶出性：「6. 溶出試験」(7 ページ) の項を参照すること。

#### (3) 識別コード

リーマス錠 100：T702 (本体及び PTP 包装に表示)

リーマス錠 200：T703 (本体及び PTP 包装に表示)

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

リーマス錠 100：1 錠中 日局 炭酸リチウム 100mg

リーマス錠 200：1 錠中 日局 炭酸リチウム 200mg

#### (2) 添加物

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  
シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

リーマス錠 100・リーマス錠 200 共通

保存条件	保存期間	保 存 形 態	結 果
室 温	24 ヶ月	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装+遮光瓶(密栓)	変化なし
		片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装+遮光瓶(開放)	変化なし
40℃	6 ヶ月	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装+遮光瓶(密栓)	変化なし
		片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装+遮光瓶(開放)	変化なし
50℃	3 ヶ月	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装+遮光瓶(密栓)	変化なし
		片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装+遮光瓶(開放)	変化なし
40℃・80%RH	3 ヶ月	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装	変化なし
40℃・75%RH	3 ヶ月	P T P 包装	変化なし
		ポリエチレン (密封) +ブリキ缶	変化なし
直射日光下	7 日	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装	変化なし
室内散乱光下	3 ヶ月	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装	変化なし
キセノン光下	8 時間	片面アルミ・片面ポリセロのオートパック包装	変化なし

### 4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 溶出試験

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 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加熱した水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光度法により試験を行い、吸光度 $A_{T(n)}$ 及び $As_1, As_2, As_3, As_4, As_5$ 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 : 670.8nm

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)

## 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品を粉末とし、炎色反応試験（1）を行うとき、持続する赤色を呈する。
- (2) 本品を粉末とし、その0.41g（炭酸リチウム約0.2gに対応する量）をとり、希塩酸3mLを加えてよく振り混ぜ、水を加えて20mLとし、ろ過する。ろ液5mLに水酸化ナトリウム試液2mL及びリン酸水素二ナトリウム試液2mLを加えて加温した後、冷却するとき、白色の沈殿を生じる。この沈殿は希塩酸2mLを追加するとき、溶ける。
- (3) 本品を粉末とし、その1.03g（炭酸リチウム約0.5gに対応する量）をとり、水50mLを加えてよく振り混ぜた後、ろ過した液は炭酸塩の定性反応を呈する。
- (4) 本品を粉末とし、その4mg（炭酸リチウム約2mgに対応する量）をとり、1mol/L塩酸試液200mLを加えてよく振り混ぜた後、ろ過した液につき、次の条件で原子吸光光度法により試験を行うとき、吸収を認める。

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：リチウム放電ランプ

波長：670.8nm

## 8. 製剤中の有効成分の定量法

本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。その約2g（炭酸リチウム（ $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ）約1gに対応する量）を精密に量り、水100mL及び0.5mol/L硫酸50mLを正確に加え、静かに煮沸して二酸化炭素を除き、冷後、過量の硫酸を1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：メチルレッド試液3滴）。ただし、滴定の終点は液の赤色が黄色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.5mol/L硫酸 1 mL = 36.946 mg  $\text{Li}_2\text{CO}_3$

本品中の炭酸リチウム（ $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ）の表示量に対する（%）=  $(a-b) \times f \times 36.946 \times (\text{本品の平均質量 (mg)}) / \text{試料の量 (mg)}$

a：空試験時の1mol/L水酸化ナトリウム液消費量（mL）

b：1mol/L水酸化ナトリウム液消費量（mL）

f：1mol/L水酸化ナトリウム液のファクター

備考

別に規定するもののほか、規格及び試験方法は日局の通則、製剤総則及び一般試験法による。

## 9. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン（PP），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；フィルム（PE）

## 10. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

躁病および躁うつ病の躁状態

### 2. 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。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

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回をめぐに、維持量の投与中には2～3ヵ月に1回をめぐに、血清リチウム濃度の測定結果に基づきトラフ値\*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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意(5)」、「相互作用」、「副作用(1)-1)リチウム中毒」の項参照〕

(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。

※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・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」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」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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

承認時に実施した二重盲検比較試験<sup>3)</sup>を含む臨床試験<sup>4-10)</sup>及び使用成績調査<sup>11)</sup>の成績は以下の通りであった。

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 (728/1012)

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験<sup>3)</sup>

クロルプロマジンを対照薬とした二重盲検比較試験（炭酸リチウム投与群38例、クロルプロマジン投与群39例）の結果、医師の概括効果判定<sup>\*</sup>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。

躁病、躁うつ病の躁状態と診断された患者を対象に、炭酸リチウム600～1800mg/日、クロルプロマジン150～450mg/日を3～5週間投与して二重盲検比較試験を実施した結果は以下の通りであった。

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)

※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。  
3) 高橋 良ほか：臨床評価，2（1）33-55（1974）

注) 本剤の用法・用量は、以下のとおりである。

用法・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。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

二重盲検試験<sup>3)</sup>以外の臨床試験<sup>4-10)</sup>および市販後使用成績調査<sup>11)</sup>の中で疾患別の概要は以下の通りであった。

疾患名		有効率 (%)	
初回躁病		75.4%	(95/126)
周期性躁病		78.2%	(348/445)
躁うつ病	躁	71.3%	(1143/1603)
	うつ	65.9%	(562/853)
	混合	72.5%	(277/382)
	不明	76.0%	(743/978)

注) 本剤の効能・効果は、躁病および躁うつ病の躁状態である。

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

#### ① 使用成績調査<sup>11)</sup>

総症例4,539例から除外症例（うつ転例と判定不能例）362例を除いた4,177例を対象に有効性について検討を行った。その結果、初回躁病相における改善率は79.6%（有効以上）、躁うつ病における改善率は75.3%（有効以上）、周期性躁病相における改善率は81.8%（有効以上）であった。

疾患名	有効率 [有効以上] (4,177 例)	
初回躁病	79.6%	(82/103)
周期性躁病	81.8%	(229/280)
躁うつ病	75.3%	(2,002/2,660)
うつ病	59.6%	(31/52)
その他	56.7%	(613/1,082)

注) 本剤の効能・効果は、躁病および躁うつ病の躁状態である。

安全性については4,539例を対象に検討を行った。副作用は629例（13.86%）911件に認められた。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## 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

### 2. 薬理作用

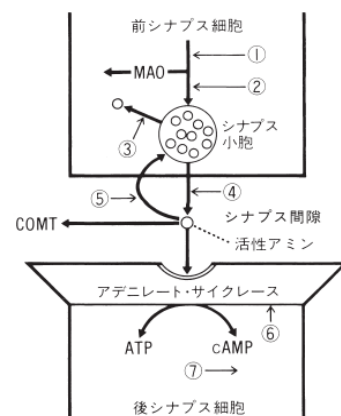
#### (1) 作用部位・作用機序

まだ完全に解明されていない。

中枢神経系におけるNA作動系、DA作動系、5HT作動系において、きわだった作用機序になるものはない。細胞膜および細胞内情報伝達において、イノシトールリン脂質作動系およびアデニル酸シクラーゼ-cAMP作動系に対する作用が報告されている<sup>12)</sup>。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。

#### 神経伝達物質の代謝に対する作用

- 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, ⑦ adenylylate 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>13)</sup>

回転カゴ法および 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た。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ないことが示唆された。

### (2) 抗メタンフェタミン作用<sup>14)</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、拮抗作用を示した。

### (3) 条件回避反応抑制作用<sup>15)</sup>

Sidman 型条件回避行動において、学習良好および不良ラット (Wistar 系雄) 共に、回避反応回数を軽度に減少させた。

### (4) 闘争行動抑制作用<sup>14)</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強い抑制作用を示し、ED<sub>50</sub> は各々、1.49, 0.75mmol/kg であった。

また、カタレプシー作用は弱かった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>16)</sup>

血清リチウム濃度 0.3~1.2mEq/L (早朝服薬前)

測定法：原子吸光光度法

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>17)</sup>

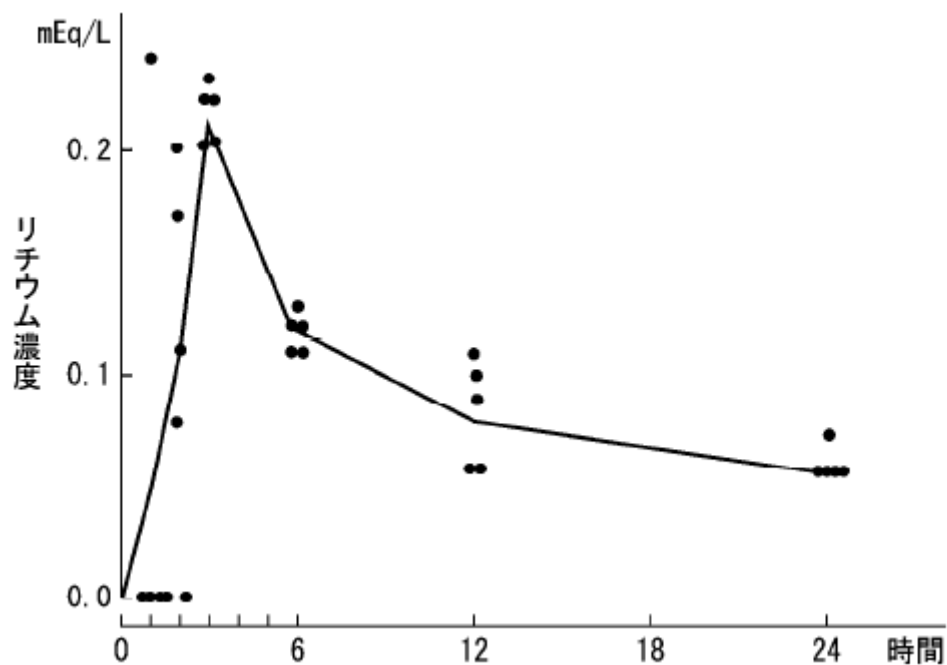
2.6 hr (健康成人 5名、200mg単回経口投与)

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>17)</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 1回食後投与 (健康成人 5名)



2) 反復投与

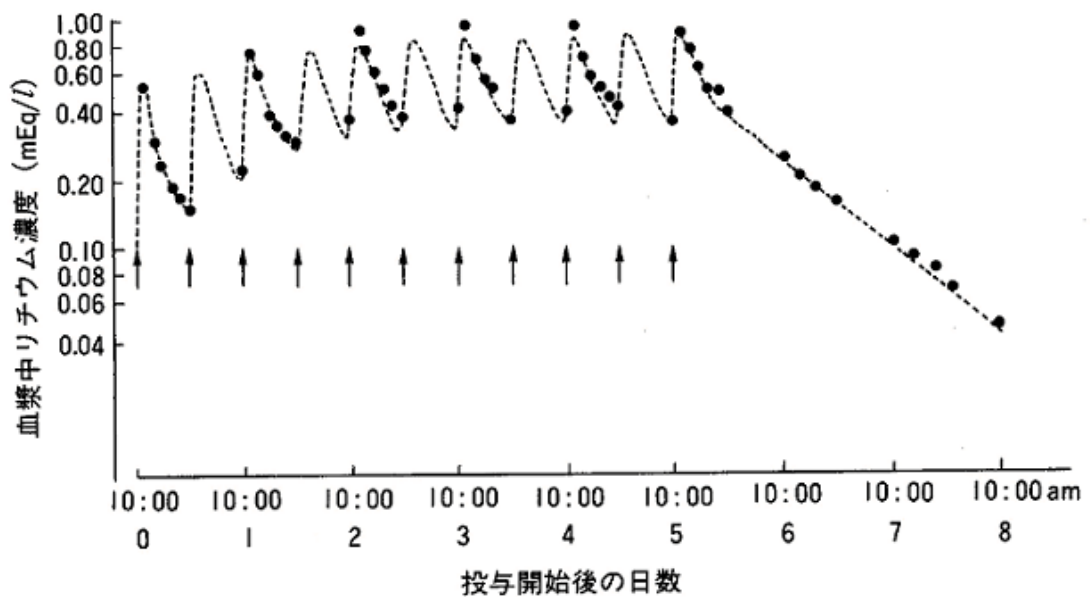
炭酸リチウム服用量と血清リチウム濃度の関係は、ほぼ平行関係にあるが、個人差が非常に大きい。躁うつ病の躁状態、または躁病患者 35 例に炭酸リチウムを 400~2,400mg 経口投与したときの服用量と血清リチウム濃度は下記の通りであった<sup>4)</sup>。

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 1 名に炭酸リチウム 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>18)</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<sup>19)</sup>

(健康成人、女性) (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

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

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>19)</sup>。

リチウム中毒が発症しやすい状況<sup>20)</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
(リチウムおよび抗精神病薬の鎮静催眠効果が	などの長期投与
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>

20) 江原 嵩：リチウム療法の実際，医歯薬出版株式会社，203-218（1990）より改変

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 吸収速度定数<sup>19)</sup>

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

### (2) バイオアベイラビリティ<sup>19)</sup>

100%

### (3) 消失速度定数<sup>19)</sup>

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

### (4) クリアランス<sup>19)</sup>

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

### (5) 分布容積<sup>19)</sup>

0.84 L/kg（健康成人1名、400mg単回経口投与）

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>19)</sup>

血漿蛋白と結合しない。

## 3. 吸収

### (1) 吸収部位

〈参考〉

胃、十二指腸、小腸粘膜消化管から容易に吸収される<sup>21)</sup>。

### (2) 腸肝循環

該当資料なし

## 4. 分 布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 胎児への移行性

<参考>

リチウムは容易に胎盤を通過する<sup>22)</sup>。

内因性うつ病を来した女性患者1名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) 乳汁中への移行性<sup>24)</sup>

産後、躁状態を来した患者1名に炭酸リチウム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。

### (4) 髄液への移行性<sup>25)</sup>

炭酸リチウム600～1200mg/日を7日間以上連続投与した患者（18例）の髄液中濃度は血清中濃度の0.15～0.28倍であった。

### (5) その他の組織への移行性<sup>18)</sup>

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。

(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>。

<参考>

(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)</sup>。また、5、12、19日間、炭酸リチウム100mg/kgをラットに反復投与した場合、血中より高い濃度が維持された臓器は、甲状腺、骨、脳であった<sup>28)</sup>。

## 5. 代謝

リチウムは、吸収後無機イオンとなるため代謝を受けない<sup>18,29)</sup>。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位<sup>18)</sup>

尿中

リチウムは一部糞、汗、唾液、乳汁に排泄されるが、大部分は尿中に排泄される。

### (2) 排泄率<sup>18)</sup>

健康成人に炭酸リチウム400mgを単回経口投与し、128時間まで採取した尿中に排泄されたリチウム総量は、投与量の94.6%であり、糞中には僅かに0.1%のみが排泄された。

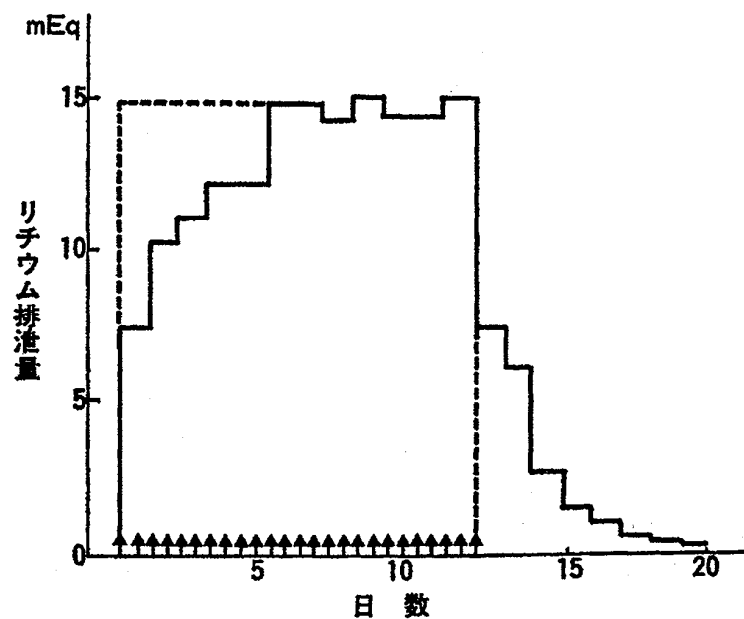
### (3) 排泄速度

(外国人データ)

炭酸リチウム 15mEq/日を 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約 2 週間にわたってリチウムの排泄がみられた<sup>30)</sup>。

リチウムの収支は病態により異なる<sup>31)</sup>。

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）



## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析<sup>32)</sup>

<参考>

リチウムクリアランスは15mL/分

### (2) 血液透析<sup>33)</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名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、就寝前、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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]

(1) 腎障害のある患者

### (3) 直接血液灌流<sup>34)</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。



## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

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. 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。]
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。]
  - (1) 腎障害のある患者
  - (2) 衰弱又は脱水状態にある患者
  - (3) 発熱、発汗又は下痢を伴う疾患のある患者
  - (4) 食塩制限患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」（10 ページ）を参照すること

## 5. 慎重投与内容とその理由

- (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。]
- (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。]
- (3) リチウムの体内貯留を起こすおそれのある患者 [リチウム中毒を起こすおそれがある。]
  - 1) 腎障害の既往歴のある患者
  - 2) 食事及び水分摂取量不足の患者
  - 3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 肝障害のある患者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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）。
- (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。
- (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。
- (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、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「相互作用」、「副作用(1)-1) リチウム中毒」の項参照]

(解説)

- (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。
- (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。
- (4) 国内症例報告及び海外文献<sup>35,36)</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
- (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。

## 7. 相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 <sup>37)</sup> 〔チアジド系利尿剤 ループ利尿剤 等〕	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 「副作用(1)－1)リチウム中毒」の項参照	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 <sup>38)</sup>	錯乱、粗大振戦、失見当識等を起こすとの報告がある。	機序不明
向精神薬 <sup>39)</sup> 〔ハロペリドール 等〕	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。	機序不明
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 <sup>40)</sup> 〔エナラプリル マレイン酸塩 等〕	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 「副作用(1)－1)リチウム中毒」の項参照	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 <sup>41, 42)</sup> 〔ロサルタンカリウム 等〕		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 <sup>43)</sup> 〔ロキソプロフェン ナトリウム水和物 等〕	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 「副作用(1)－1)リチウム中毒」の項参照	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。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 <sup>44)</sup> 〔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 <sup>45, 46)</sup>	リチウム中毒を起こすとの報告がある。 「副作用(1)－1)リチウム中毒」の項参照	機序不明
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。	機序不明
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。	機序不明

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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、下痢 59 件であった。 [使用成績調査終了時]

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用

- 1) **リチウム中毒 (頻度不明)** : リチウム中毒の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、急性腎不全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。  
**処置方法** : リチウム中毒が発現した場合、特異的な解毒剤は見い出されていないので、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。
- 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 (CPK) 上昇] や横紋筋融解症が起こることがある。この際、急性腎不全に至る場合もあり、十分な観察を行うこと。
- 3) **洞不全症候群、高度徐脈 (頻度不明)** : 洞不全症候群、高度徐脈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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **腎性尿崩症 (頻度不明)** : 腎性尿崩症があらわれることがあるので、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群 (頻度不明)** : 急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **甲状腺機能低下症、甲状腺炎 (頻度不明)** : 甲状腺機能低下症、甲状腺炎があらわれることがあるので、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。
- 7) **副甲状腺機能亢進症 (頻度不明)** : 副甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、血清カルシウムの測定を行うなど、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。
- 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

	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 <sup>注1</sup> 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2</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 毛のう炎 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・けん怠感	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)

注1：あらわれた場合には投与を中止すること。

注2：急激な投与中止により症状が増悪することがある。

## (2) 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	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%)
消化器	口渴	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%)
その他の	脱力・けん怠感	51(1.02%)
	肝機能異常	45(0.90%)
	白血球增多	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%)
赤血球数增多	1(0.02%)	
糖尿病再発	1(0.02%)	

大正製薬集計 (1985年2月)

(3) 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>47)</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 症 例	40 (8.5%)	589 (14.5%)	629

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし



## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[腎機能等が低下していることが多いため、血清リチウム濃度が高くなるおそれがある。]

(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>48)</sup>。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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<sup>49)</sup>が、またヒトで心臓奇形の発現頻度の増加<sup>50)</sup>が報告されている。]
- (2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[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<sup>51)</sup>。]
- (3) やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行する<sup>51)</sup>。]

(解説) <sup>22-23, 52)</sup>

リチウムは容易に胎盤を通過し、胎児に移行する。分娩直前までリチウムが服用されていた場合、出生児における新生児血清リチウム濃度は母親の値とほぼ同程度を示す。

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。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。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。

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので、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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与<sup>53)</sup>

症状、処置：「副作用(1) - 1) リチウム中毒」の項参照

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時: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報告されている)

15. その他の注意

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

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>54)</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。（社内資料）

社内資料

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	$2 \times 10^{-3} \sim 3 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ $10^{-2} \sim 2 \times 10^{-2} \text{g/mL}$	影響なし 収縮傾向
		後肢血管	<i>in vitro</i> (ガマ)	LiCl	$10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ $10^{-2} \text{g/mL}$	影響なし 収縮傾向
	摘出心臓		<i>in vitro</i> (モルモット)	LiCl	$3.3 \times 10^{-2} \text{g/mL}$	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	$10^{-4} \text{g/mL}$ $5 \times 10^{-4} \text{g/mL}$ $5 \times 10^{-3} \text{g/mL}$	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	$50 \sim 200 \text{mg/kg, i.v.}$	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	$100 \text{mg/kg, i.v.}$	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	$20 \sim 100 \text{mg/kg, i.v.}$	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	$20 \sim 80 \text{mg/kg, i.v.}$	用量依存性の持続的昇圧、大腿動脈血流量の増大
					$80 \text{mg/kg, i.v.}$	呼吸振幅の増大
					$10 \sim 160 \text{mg/kg, i.v.}$	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	$20 \sim 80 \text{mg/kg, i.v.}$	心収縮力・心拍出量の増加
		イヌ		Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$200 \text{mg/kg, p.o.}$	呼吸、血圧、心拍数、股動脈血流量、心電図に変化なし
$50 \text{mg/kg/日} \times 6 \text{日間, p.o.}$	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	$10^{-6} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$	影響なし
		腸管	<i>in vitro</i> (モルモット)	LiCl	$10^{-6} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$	影響なし
	<i>in vitro</i> (ウサギ)		LiCl	$3 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/mL}$ $2 \times 10^{-3} \text{g/mL}$	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	$10^{-4} \text{g/mL}$	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	
		<i>in vitro</i> (ウサギ)	LiCl	$10^{-4} \text{g/mL}$ $4 \times 10^{-3} \sim 6 \times 10^{-3} \text{g/mL}$	振幅の減少 弛緩性の停止	
	生体位子宮、胃腸運動	イヌ	LiCl	$10 \sim 80 \text{mg/kg, i.v.}$	生体位子宮、胃運動に影響なし	
			Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$200 \text{mg/kg, p.o.}$	生体位子宮、胃運動に影響なし	
	小腸輸送能	マウス	LiCl	$50 \sim 400 \text{mg/kg, i.p.}$	用量依存性の増加	
	瞬膜	ネコ	LiCl	$100 \text{mg/kg, i.v.}$	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およ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.	用量依存性の尿量増加、150mg/kg/日投与群で尿中クレアチニン、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム総排泄量の増加、血漿中電解質等には影響なし
	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	表面麻酔作用およ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

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性<sup>55)</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<sup>56, 57)</sup>

ラット雌雄(Wistar系)に、各々30~150mg/kg 1ヵ月<sup>56)</sup>、40~120mg/kg 6ヵ月<sup>57)</sup>、40~140mg/kg 12ヵ月間<sup>57)</sup>経口投与した試験において、78mg/kg以下の用量では、毒性の発現は認められなかった<sup>56, 57)</sup>。

80mg/kg以上では、心筋線維の腫大および間質の粗鬆化、肝細胞の腫大、甲状腺コロイド減少および小胞小型化、副腎重量および重量比の増加、胃およ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>57)</sup>。ラット雌雄(Wistar系)に80~120mg/kg/日を3ヶ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ヵ月の休薬により回復する可逆性の変化であった(社内資料)。

	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>56)</sup>	1ヵ月間反復 経口投与	30mg/kg/日	認められない
			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、腎などの水腫瘍性変化を認めた
慢性毒性試験	ラット雌雄 (Wistar系) <sup>57)</sup>	6ヵ月・12ヵ月間 反復経口投与	40mg/kg/日	認められない
			80mg/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、腎などの水腫瘍性変化を認めた
			100mg/kg/日	
		120mg/kg/日		
		12ヵ月間反復 経口投与	140mg/kg/日	
回復性試験	ラット雌雄 (Wistar系)	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	
	社内資料		120mg/kg/日	毒性所見は3ヵ月間休薬により回復

(3) 生殖発生毒性試験

1) 器官形成期投与試験

マウス

報告者	系 統	塩 種 の 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		
Szabo <sup>49)</sup>	HaM/ ICR	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%
Loevy <sup>58)</sup>	CD <sub>1</sub>	LiCl	11, 12	皮下	15.5mg/日	口蓋裂 3.4%
			12, 13			" 7.2%
			11-13			" 15.1%
仲沢ほか <sup>59)</sup>	ICR/ JCL	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

報告者	系 統	塩 種 の 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		
Wright <sup>60)</sup> ほか	SD	LiCl	1-16 4-16 7-16 9-16	腹腔内	初回： 50mg/日 2回目以降： 20 mg/日	4 群合計 眼異常 63% 耳異常 45% 口蓋裂 39%
Johansen <sup>61)</sup>	Wistar	LiCl	4-16 7-16 9-16	腹腔内 または 皮下	初回： 212mg/kg/日 2回目以降： 85mg/kg/日	下肢異常 1 例 (0.65%)
仲沢ほか <sup>59)</sup>	Wistar	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>59)</sup>、サル<sup>62)</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。

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生頻度の増大が報告されている<sup>50)</sup>。

2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>60, 63-66)</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。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 依存性

国内外における長期にわたる臨床試験での観察<sup>67)</sup>、また、投与中断試験の結果から<sup>68)</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。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。(社内資料)

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限3年（安定性試験結果に基づく）

### 2. 貯法・保存条件

密閉容器・室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分

劇薬・処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

リーマス錠100 : PTP100錠, PTP1000錠, バラ1000錠

リーマス錠200 : PTP100錠, PTP500錠, PTP1000錠, バラ500錠, バラ1000錠

### 6. 同一成分・同効薬

#### (1) 同一成分薬

炭酸リチウム錠 など

#### (2) 同効薬

クロルプロマジン製剤

ハロペリドール製剤

カルバマゼピン製剤

バルプロ酸製剤 など

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

リーマス錠100 承認年月日：2001年8月24日 承認番号：21300AMZ00644000

（リーマス100 承認年月日：1979年8月27日 承認番号：54AM1231）

リーマス錠200 承認年月日：2001年8月24日 承認番号：21300AMZ00643000

（リーマス200 承認年月日：1979年8月27日 承認番号：54AM1232）

### 9. 薬価基準収載年月日

2001年9月7日



**10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**11. 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

**12. 再審査期間**

該当しない

**13. 長期投与の可否**

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

**14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード**

リーマス錠100 : 1179017F1056

リーマス錠200 : 1179017F2052

**15. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 濱田耕一ほか：精神経誌, 85 (4) 215-225 (1983)
- 2) 江原 嵩ほか：精神経誌, 81 (12) 821-832 (1979)
- 3) 高橋 良ほか：臨床評価, 2 (1) 33-55 (1974)
- 4) 伊藤耕三ほか：新薬と臨床, 22 (6) 1001-1015 (1973)
- 5) 大熊輝雄ほか：新薬と臨床, 22 (6) 983-998 (1973)
- 6) 池田 浩 : 東京慈恵会医科大学雑誌, 88, 1150-1178 (1973)
- 7) 白川典参ほか：臨床と研究, 50 (7) 2053-2059 (1973)
- 8) 渡辺昌祐ほか：新薬と臨床, 22 (6) 1017-1029 (1973)
- 9) 更井啓介ほか：診療と新薬, 11 (1) 225-232 (1974)
- 10) 富永 秀文 : 九州神経精神医学, 26 (3-4) 335-348 (1980)
- 11) 渡辺昌祐ほか：リチウム療法の実際, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版, 149-162 (1990)
- 12) 小山 司 : 神経精神薬理, 13 (2) 153-156 (1991)
- 13) 小沢 光ほか：応用薬理, 7 (9, 10) 1265-1275 (1973)
- 14) 植木昭和ほか：日薬理誌, 70 (3) 285-304 (1974)
- 15) 高折修二ほか：基礎と臨床, 7 (8) 1790-1796 (1973)
- 16) 渡辺昌祐ほか：医学と薬学, 9 (6) 1789-1794 (1983)
- 17) 池田 浩 : 基礎と臨床, 8 (7) 1926-1941 (1974)
- 18) 本多 裕ほか：精神医学, 24 (2) 199-209 (1982)
- 19) 西原 カズヨ：リチウム療法の実際, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版, 245-269 (1990)
- 20) 江原 嵩 : リチウム療法の実際, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版, 203-218 (1990)
- 21) 渡辺 昌祐 : リチウム, 渡辺昌祐 編, 医歯薬出版, 7-99, (1983)
- 22) Schou, M. et al. : Am.J.Obstet.Gynec., 122 (4) 541 (1975)
- 23) Fries, H. : Lancet, I, 1233 (1970)
- 24) 清水宗夫ほか：精神経誌, 83 (7) 399-405 (1981)
- 25) 田口冠蔵ほか：医学と生物学, 86 (5) 333-336 (1973)
- 26) Goldberger, E. et al. : L.Encephale, (6) 139-144 (1980)
- 27) 服部保次ほか：基礎と臨床, 7 (8) 1749-1757 (1973)
- 28) 小澤 光ほか：日薬理誌, 72, 433-443 (1976)
- 29) Schou, M. : Ann.Rev.Pharmacol., 16, 231-243 (1976)
- 30) Trautner, E.M. et al. : Med.J.Aust., 42 (8) 280-291 (1955)
- 31) Noack, C.H. et al. : Med.J.Aust., 2 (7) 219-222 (1951)
- 32) Procci, W.R. : J.Nerv.Ment.Dis., 164 (5) 355-358 (1977)
- 33) 川崎静代ほか：精神科治療学, 3 (4) 567-572 (1988)
- 34) 竹花享子ほか：救急医学, 12 (8) 1043-1045 (1988)
- 35) Strohmer, B. et al. : Wien.Klin.Wochenschr., 119 (9-10) 282 (2007)
- 36) Darbar, D. et al. : Circulation, 112 (11) 1527-1531 (2005)

- 37) Peterson,V.et al. : Brit.Med.J., 3 (5924) 143-145 (1974)
- 38) Chaudhry,R.P.et al. : J.Clin.Psychiatry, 44 (1) 30-31 (1983)
- 39) Spring G.et al. : Am.J.Psychiatry, 138 (6) 818-821 (1981)
- 40) Griffin,J.H.et al. : Ann. Pharmacother., 25 (1) 101 (1991)
- 41) Aruna, A.S. : J.Pharma.Technol., 25 (2) 89-93 (2009)
- 42) Blanche,P. et al. : Eur J Clin Pharmacol., 52 (6) 50 (1997)
- 43) 宗岡克政ほか : 九州神経精神医学, 37 (3-4) 252-255 (1991)
- 44) R.Öhman,et al. : Pharmacopsychiatry, 26 (6) 263-264 (1993)
- 45) Teicher,M.H. et al. : J.A.M.A., 257 (24) 3365-3366 (1987)
- 46) Ayd F.J.editor : International Drug Therapy Newsletter, 17 (4) 15-16 (1982)
- 47) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報 (No. 78)
- 48) 渡辺昌祐ほか : 神経精神薬理, 11 (1) 49-58 (1989)
- 49) Szabo,K.T. : Nature, 225 (5227) 73-75 (1970)
- 50) Weinstein,M.R.et al. : Am.J.Psychiat., 132 (5) 529-531 (1975)
- 51) Wilbanks,G.D.et al. : J.A.M.A., 213 (5) 865-867 (1970)
- 52) Schou,M.et al. : Brit Med.J., 2 (5859) 138 (1973)
- 53) 渡辺昌祐ほか : 臨床評価, 9 (3) 527-576 (1981)
- 54) 小澤 光ほか : 日薬理誌, 70 (2) 215-230 (1974)
- 55) 仲沢政雄ほか : 基礎と臨床, 7 (6) 1273-1277 (1973)
- 56) 新保幸太郎ほか : 基礎と臨床, 7 (6) 1278-1297 (1973)
- 57) 新保幸太郎ほか : 基礎と臨床, 7 (6) 1299-1332 (1973)
- 58) Loevy,H.T. : Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 144 (2) 644-646 (1973)
- 59) 仲沢政雄ほか : 基礎と臨床, 7 (8) 1736-1746 (1973)
- 60) Wright,T.L.et al. : Teratology., 4, 151-156 (1971)
- 61) Johansen,K.T. : Lancet., 1 (7707) 1026-1027 (1971)
- 62) Gralla,E.J.et al. : Toxicol.Appl.Pharmacol., 21 (3) 428-433 (1972)
- 63) Bass,A.D.et al. : J.Pharm.Exp.Ther., 101 (4) 362-367 (1951)
- 64) 江原 嵩ほか : 神経精神薬理, 3 (4) 287-296 (1981)
- 65) Trauther,E.M.et al. : Austral.J.Exp.Biol., 36 (4) 305-321 (1958)
- 66) Macleod,J.et al. : Am.J.Physiol., 157 (2) 177-183 (1949)
- 67) Schou,M. : Acta.Psychiat.Scand., 207(suppl) 49-54 (1969)
- 68) Baastrup,P.C.et al. : Lancet, 2 (7668) 326-330 (1970)

## 2. その他の参考文献

- 1) 渡辺昌祐ほか : 躁うつ病のリチウム療法 医学書院 (1983)
- 2) 渡辺昌祐ほか : 躁病の診断と治療 新興医学出版社 (1986)

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

炭酸リチウムは、アメリカ、イギリスなど世界各国で発売されている。

尚、本邦における効能効果、用法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。

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。

国名	アメリカ
会社名	Noven Therapeutics
販売名	Lithobid
剤形・規格	300mg 徐放錠
効能効果	双極性障害の躁病エピソードおよび維持
用法用量 (一部抜粋)	投与量、投与回数は、血中濃度及び臨床症状により患者ごとに設定する。 通常1日2回投与する。 急性躁病：1日1800mgを2回または3回に分けて投与する。この時の血清リチウム濃度は通常1.0-1.5mEq/Lである。投与量は、患者の臨床状態、血中濃度の定期的な観察を行い決定する。急性期における血中濃度測定は1週間に2回行う。 長期コントロール：血中濃度を0.6-1.2mEq/Lに維持することが望ましく、1日900mg～1200mgを投与する。維持療法中の患者の血清リチウム濃度は少なくとも2ヶ月に1回測定する。

国名	イギリス
会社名	Sanofi-aventis
販売名	Priadel
剤形・規格	200mg 錠、400mg 徐放錠
効能効果	急性躁病又は軽躁病エピソードの管理 他の抗うつ剤治療に抵抗性を示す再発性うつエピソードの管理 双極性感情障害に対する予防 攻撃的行動又は自傷行為の管理
用法用量 (一部抜粋)	リチウム治療は定期的な血清リチウム濃度を測定する適切な施設が得られない限り開始すべきではない。 投与は 400～1200mg/日（分1～分2）で開始し、その4日～7日後に血清リチウム濃度を測定する。最適な血清濃度は患者ごとに異なるが、血清リチウム濃度が安定化するまでは毎週測定し、最大 1.5mmol/L を超えるべきではない。 血清リチウム濃度の安定後は、次の測定までの期間は徐々に延長することができるが、通常2～3ヵ月を超えるべきではない。  双極性感情障害に対する予防および攻撃的行動又は自傷行為の管理： 血清リチウム濃度を通常 0.5-1.0mmol/L に維持し、1.5mmol/L を超えるべきではない。最適な血清リチウム維持濃度は患者ごとに異なる。  急性躁病又は軽躁病エピソード及び再発性うつエピソードの管理： 血清リチウム濃度を 0.8-1.2mmol/L に維持し、1.5mmol/L を超えるべきではない。臨床症状のコントロールが達成された場合は、予防で用いる用量に減量すべきである。最適な血清リチウム維持濃度は患者ごとに異なる。

### XIII. 備考

その他の関連資料

