

炭酸リチウムの「使用上の注意」の改訂について

令和 8 年 3 月 25 日
医薬安全対策課

1. 品目概要

[一般名]	炭酸リチウム
[販売名]	リーマス錠 100、同錠 200 他
[承認取得者]	大正製薬株式会社 他
[効能・効果]	躁病および躁うつ病の躁状態

2. 経緯

- 国立研究開発法人国立成育医療研究センターでは、厚生労働省の委託事業として、医師、薬剤師、動物試験の専門家等で構成されるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、同センターが運営する「妊娠と薬情報センター」における相談事業により収集された情報等を踏まえ、妊婦等への医薬品投与に関する情報の電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）への反映を検討し、その結果を取りまとめた報告書を作成している。
- 炭酸リチウム（以下「本薬」という。）は「躁病および躁うつ病の躁状態」に適応を有しているが、本薬開発時にすでに動物実験にて催奇形性が認められたとする複数の文献が報告されていたこと、またヒトにおいても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たことから、「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とされ、先発医薬品の製造販売承認時より禁忌に設定されている。
- 今般、日本精神神経学会からWGに対して妊婦禁忌の解除を希望する要望書（資料 1 - 3）が提出された炭酸リチウムについて、本薬の電子添文の禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適正性が検討された。その結果、本薬の妊娠に係るリスク情報を電子添文で注意喚起をすることを前提に、「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「妊婦」の項において、「治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない」旨の注意喚起を記載することが適切であるとされる報告書（以下「WG報告書」という。）が取りまとめられた（資料 1 - 2 別添 2）。
- WG報告書では、国内で本薬の血中濃度測定が十分に行われていない例が報告されていることから、妊娠中も本薬の投与が適切と判断される患者への投与については、精神科及び周産期医療の双方の医師が連携して実施する必

要があることから、本薬添付文書の「妊婦」の項において、妊婦、胎児及び新生児の適切な周産期管理が実施可能な医療施設と連携し、本薬のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で投与を行う旨の注意喚起を行うことが適切とされている。

- WG報告書を受け、当課が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査を依頼したところ、機構により、当該依頼に基づく調査及び電子添文改訂の必要性の検討が行われ、調査結果報告書が取りまとめられた（資料1-2）。

3. WG報告書を踏まえた機構の調査結果

<非臨床試験に基づく情報>

- OECDガイドラインに準拠したGLP毒性試験成績結果に基づく評価においては、ラット（又はマウス）及びウサギの2種の動物種を用いることが望ましいとされているが、WG報告書は主にラットの試験成績から評価されており、非臨床の観点からは催奇形リスクが低いと結論付けることは限界があると考えられる（資料1-2 別添2「4. 動物試験」、「7. 禁忌解除の妥当性」参照）。
- 一方で、本薬は臨床での使用実績が蓄積しており、ヒトでのデータと併せてリスク評価を行うべきと考える。

<臨床使用に関する情報>

- WGにより、妊娠中に本薬の曝露を受けた妊婦における妊娠、児の先天異常への影響に関する文献20報が抽出され（検索日：2025年3月31日）、心奇形リスク上昇の可能性が一定程度示唆されるものの、抽出された各文献で結果にはばらつきがみられると報告された（資料1-2 別添2「5. 臨床使用に関する報告」参照）。
- 国内外のガイドラインでの内容は一様でないものの、「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド(2021)」(日本精神神経学会・日本産科婦人科学会編)では「他剤が効果的でない場合を除き妊娠中は処方を回避し、やむなく処方する場合も可能な限り低用量にし、定期的な血中濃度測定と用量調整が提案される」と記載があるなど、本薬の中止が難しい妊婦では十分な血中濃度等の管理を前提として使用が許容される旨が記載されている（資料1-2 別添2「6. ガイドライン」参照）。

<海外添付文書>

- 海外添付文書（米国、英国、加国、豪州）において、本薬の妊婦への使用は

禁忌ではないものの、やむを得ず本薬を使用する場合には、妊娠中において血清リチウム濃度を頻繁に観察し適切に用量調節をする必要があること、本薬を使用した妊婦から出生した新生児において新生児薬物離脱症候群やリチウム中毒等の症状が現れる可能性があることの記載がある（資料1-2 別添2「3. 海外添付文書における記載状況」参照）。

<妊婦における血清リチウム濃度の測定>

- 本薬の電子添文では定期的に血清リチウム濃度を測定することとされている。なお、WGにより、上記のとおり本薬が妊婦禁忌でない諸外国においても血清リチウム濃度測定に関して注意喚起が行われていることが報告された。

4. 対応方針

- 上記調査結果を踏まえ、本薬は医療上の必要性からやむを得ず投与を継続する妊婦には投与している医療現場の実態を考慮すると、適切な注意喚起を行う観点から、以下の改訂を行ってはどうか（改訂案：資料1-1 別紙1）。なお、資料1-2の機構調査結果報告書を踏まえ、先天異常リスクの用量反応関係は明らかではないことも併せて記載するため、資料1-2の別添4の改訂案から一部追記している。

- ・ 電子添文の「禁忌」から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「妊婦」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。」の注意喚起を記載する。
- ・ 生殖能を有する女性に投与される機会が増えることから、「生殖能を有する者」の項において、「妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本薬による催奇形性リスクを説明した上で、本薬の使用を慎重に判断すること。なお、本剤と先天異常リスクの用量反応関係は明らかではない。」の注意喚起を記載する。
- ・ 精神科医及び周産期医療（産科・新生児科を含む）を担う医師が緊密な連携を行った上で、双極症治療の知識と経験を有し本薬のリスク等を十分に管理・説明できる医師が本薬を妊婦に投与することの適切性を判断する旨の注意喚起を記載する。また、本薬による妊婦、胎児及び新生児への影響（新生児薬物離脱症候群、血清リチウム濃度変化等）を含めた適切な周産期管理が実施可能な施設と連携する必要がある旨の注意喚起を記載する。
- ・ 妊娠により本薬の血清リチウム濃度が変化し治療効果に影響がみられることから、血清リチウム濃度を頻回に測定し患者の状態等に十分注意する旨の注意喚起を記載する。

○ なお、上記改訂を実施する際には、改訂内容の注意事項に留意の上で確実な連携体制の下で妊婦等への投与を適切に実施するため、関係学会に対して以下の協力を依頼することとする。

(1) 日本精神神経学会等（精神科領域の関係学会）

- ・妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本薬による催奇形性について十分に説明し、本薬の使用が適切であるか慎重に判断すること。
- ・妊婦、胎児及び新生児に対する適切な周産期管理が実施可能な医療施設と連携し、双極症治療に関する知識及び経験を有し、本薬のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本薬を投与すること。

(2) 日本産科婦人科学会等（産科領域の関係学会）

- ・妊娠中における本薬の投与については、妊婦、胎児及び新生児に対する適切な周産期管理が実施可能な医療施設において、双極症治療に関する知識及び経験を有し、本薬のリスク等について十分に管理・説明できる医師と連携して実施すること。

○ また、上記改訂の実施に伴い、妊娠を希望する女性及び妊婦への本薬の処方が増加する可能性があることから、製造販売業者に対して、患者及び医師・医療従事者向け資材の作成を依頼することとする。

以上

別紙 1

【改訂案】炭酸リチウム

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.3（略） <u>2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</u></p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.3（略） （削除）</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 （新設）</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 <u>9.4 生殖能を有する者</u> <u>妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。なお、本剤と先天異常リスクの用量反応関係は明らかではない。 [9.5.1 参照]</u></p>
<p>9.5 妊婦 <u>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。</u>動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、またヒトで<u>心臓奇形</u>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。<u>[2.4 参照]</u> （新設）</p>	<p>9.5 妊婦 <u>9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。</u>動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、またヒトで<u>心奇形</u>の発現が報告されている¹⁾²⁾。<u>[9.4 参照]</u> <u>9.5.2 妊婦、胎児及び新生児の適切な周産期管理が実施可能な医療施設と連携し、双極症治療の知識及び経験を有し、以下の本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師の下で、本剤の投与が適切と判断される患者のみに使用すること。 [11.1.1 参照]</u> ・ 妊娠により血清リチウム濃度が変化し治療効果に影響がみられ</p>

	<p>る可能性があるため、妊婦に対し本剤を投与する場合には、血清リチウム濃度を頻回に測定し患者の状態等に十分注意すること。妊娠末期では、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³⁾⁴⁾。</p> <p>・ 本剤を投与した妊婦から出生した新生児において、新生児薬物離脱症候群やリチウム中毒があらわれることがある⁴⁾⁵⁾。</p>
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 リチウム中毒（頻度不明）</p> <p>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、ミオクローム等がみられることがある。</p> <p>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。[7.参照]，[8.5 参照]，[10.2 参照]，[13.参照]</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 リチウム中毒（頻度不明）</p> <p>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、ミオクローム等がみられることがある。</p> <p>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。[7.参照]，[8.5 参照]，[9.5.2 参照]，[10.2 参照]，[13.参照]</p>

11.1.2～11.1.9 (略)	11.1.2～11.1.9 (略)
23. 主要文献 (新設)	23. 主要文献
1) ～18) (略)	1) <u>Patorno E., et al. : N Engl J Med. 2017;376:2245-2254</u> 2) <u>Hastie R., et al. : BMC Med. 2021;19:291</u> 3) <u>Wesseloo R., et al. : Br J Psychiatry. 2017 Jul;211(1):31-36</u> 4) <u>Molenaar N. M., et al. : Bipolar Disord. 2021;23(1):49-54</u> 5) <u>Newport D. J., et al. : Am J Psychiatry. 2005;162(11):2162-2170</u> 6) ～23) (略)