

令和7年度第12回薬事審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

炭酸リチウムの「使用上の注意」の改訂について

< 目次 >

調査結果報告書	1
別添1 調査対象品目の概要（令和8年1月31日時点）	11
別添2 添付文書改訂に係る評価報告書（WG報告書）	12
別添3 妊娠と新生児関連事象の集積状況	56
別添4 添付文書改訂案	57

調査結果報告書

令和8年3月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	炭酸リチウム
[販売名]	別添1のとおり
[承認取得者]	別添1のとおり
[効能・効果]	別添1のとおり
[用法・用量]	別添1のとおり
[調査担当部]	医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

炭酸リチウム（以下、「本薬」）については、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とされている。これは、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¹ことから、本薬の先発医薬品の製造販売承認時（1979年8月）に、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たものである。

今般、厚生労働省の「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」²における情報提供ワーキンググループ（以下、「WG」）により、別添1に示す品目について、電子化された添付文書（以下、電子添文）において禁忌とされている「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適切性が検討され、炭酸リチウム添付文書改訂に係る評価報告書（以下、「WG報告書」）（別添2）が取りまとめられた。本薬は「躁病および躁うつ病の躁状態」の効能効果で承認を取得しており、今般では「躁うつ病」はアメリカ精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-5-TR）により「双極症」と呼称されている。WG報告書によると、臨床においては本薬を用いることでのみ双極症における気分エピソードの管理（適応外使用であるうつ状態や維持期での使用を含む）が効果的であるとされる患者が一定数存在し、そのような患者が妊娠し本薬による治療を中止した場合、産後に再発リスクが非常に高まることが想定され、自殺などの重大な結果を招く可能性があるとして指摘されている。WG報告書を受けて、厚生労働省医薬局医薬安全対策課は、「医薬品等の安全性に係る調査依頼に

¹ Weinstein M.R., et al. : Am J Psychiat. 1975 ; 132 (5) : 529-531

² 厚生労働省ウェブページ (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/ninshin_00002.html)（最終確認：2026年1月31日）

ついて」(令和7年12月17日付医薬安発1217第2号)により独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に本薬の妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査を依頼した。機構は、当該依頼に基づく調査及び電子添文改訂の適切性について検討した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)の規程により、指名した。

III. WGにおける検討

本薬の電子添文における「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への注意事項の適切性について、表1に示す項目を含むWG報告書(別添2)が取りまとめられた。

表1. WG報告書の項目

1. 品目の概要	6. 国内外の成書及びガイドライン
2. 背景	7. 禁忌解除の妥当性
3. 海外添付文書における記載状況	8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定
4. 動物試験	9. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言
5. 臨床使用に関する報告	

IV. 機構における調査

機構は、WG報告書を踏まえ、以下の点について検討した。

1. 非臨床試験に基づく情報(WG報告書「4.動物試験」参照)

1-1. 公表文献

WGにより、本薬開発時に実施された生殖発生毒性試験に加えて、OECDガイドライン(OECD TG 414及びOECD TG 416)に準拠した毒性試験³が評価されており、結果を総合的に判断すると催奇形リスクは低いと報告されている(WG報告書「4.動物試験」、「7.禁忌解除の妥当性」参照)。

機構は、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再評価においては、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。一方で、本薬は臨床での使用実績が蓄積しており、胚・胎児毒性のリスク評価においては、動物と比較して、ヒトにおけるデータの有用性が高いと考える。

³ Van Deun K et al. Toxicology. 2021;461:1-16

2. 臨床使用に基づく情報（WG 報告書「5.臨床使用に関する報告」参照）

2-1. 公表文献

WG により、妊娠中に本薬の曝露をう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いう報告であった（WG 報告書「5.臨床使用に関する報告」参照）。

WG により抽出された 20 報の文献のうち、効果指標を算出していない文献が 7 報（WG 報告書文献番号 3、4、9～12、19）、ケースシリーズが 6 報（WG 報告書文献番号 13～18）、方法論に関する文献が 1 報（WG 報告書文献番号 20）あり、機構はこれらを除く計 6 文献（表 2）について特に注目した。

また、WG にて抽出された文献以外にも、本薬と妊娠に関する文献 3 報が研究報告として製造販売業者から機構に報告されていたが、WG にて抽出された文献（WG 報告書文献番号 7）と著者や内容が同様の文献が 1 報、自閉症スペクトラム障害または流産と本薬との関連に関する文献が各 1 報であったため表 2 には含めていない。

表 2. 主に機構が評価した文献の概略

N o	曝露群 [患者数]	対照群 [患者数]	アウトカム定義	リスク比／オッズ比 (95%信頼区間) [曝 露群の発現例数]
1	妊娠第 1 三半期に本 剤を使用したこと がある女性の児[≒ 165]	妊娠中に非催奇 形性薬の曝露が あった女性の児 [748]	心血管奇形	7.23 (1.97-26.53) [5] ※リスク比
			心血管奇形(自然 消失した奇形を 除外)	5.78 (0.82-40.65) [3] ※リスク比
			全奇形	5.37 (1.01-28.56) ※オッズ比
			非心血管奇形	9.22 (1.55-54.77) ※オッズ比
			心血管奇形	4.75 (1.11-20.36) ※オッズ比
2	妊娠第 1 三半期に 本剤を使用した女 性の児[138]	催奇形性が不明又 は疑われない医薬 品を処方されてい る女性の児[148]	先天奇形	1.2 (0.2-5.7) ※リスク比
			上記に中絶例（エ プスタイン奇形） を含める	1.5 (0.4-6.7) ※リスク比

			心奇形	1.1 (0.1-16.6) ※リスク比
			エプスタイン病	3.5 (0.1-84.9) ※リスク比
5	妊娠第1三半期(最終月経日から90日間)にリチウムの曝露があった女性の児[663]	妊娠開始前の3ヵ月間または妊娠第1三半期にリチウムまたはラモトリギンの曝露がなかった女性の児 [1,322,955]	心奇形	1.65 (1.02-2.68) [16] ※リスク比
			右室流出路狭窄	2.66 (1.00-7.06) [11] ※リスク比
			心臓障害(右室流出路狭窄以外)	1.46 (0.84-2.57) [12] ※リスク比
			非心奇形	1.22 (0.81-1.84) [22] ※リスク比
	妊娠開始前の3ヵ月間または妊娠第1三半期にラモトリギンの曝露があった女性の児[1,945]	心奇形	2.25 (1.17-4.34) [16] ※リスク比	
		非心奇形	1.63 (0.96-2.78) [22] ※リスク比	
6	妊娠第1三半期にリチウムに曝露された女性の児[654]	気分障害(双極性障害または大うつ病性障害)の既往歴を有するが妊娠90日前から出産までリチウムに曝露されなかった女性の児 [21,397]	大奇形	1.71 (1.07-2.72) [47] ※オッズ比
			主要な心奇形	1.54 (0.64-3.70) [16] ※オッズ比
7	妊娠中または妊娠前3か月間にリチウムに曝露された女性の児[434]	リチウムを使用しなかった女性の児 [853,583]	先天奇形	1.41 (0.90-2.23) [19] ※リスク比
			心奇形	3.17 (1.64-6.13) [9] ※リスク比
	妊娠中または妊娠前3か月間にリチウムに曝露された女性の児[434]	妊娠前にリチウムを処方されていたが、妊娠中は処方されなかった女性の児[871]	心奇形 ※サブグループ解析	2.99 (1.10-8.10) [9] ※リスク比
			精神疾患(双極症、	精神疾患(双極症、心奇形

	統合失調症、精神病)と診断され、リチウムを処方された女性の児[412]	統合失調症、精神病)と診断されたが、リチウムを処方されなかった女性の児[9,140]	※サブグループ解析	※リスク比
8	先天異常のある児 [10,698]	先天異常のない児 [21,546]	リチウム使用	1.3 (0.22-9.0) ※オッズ比

表2の文献6報については、いずれも妊娠中の本薬の曝露と先天異常の関連を評価した研究であり、先天異常全体に対する効果指標のみを算出している1報(WG報告書文献番号8)を除いて、先天異常の中でも特に心奇形に対する効果指標が算出されていた。心奇形に対する効果指標が算出されていた5報のうち、2報は妊娠中の本薬の使用による心奇形リスクの増加は認められなかったという報告(WG報告書文献番号2、6)、3報は心奇形リスクの増加が認められたという報告(WG報告書文献番号1、5、7)であった。特に文献5では用量反応関係も示唆されていた。ただし、心奇形に対する効果指標が算出されていた5報のうち、2報(WG報告書文献番号1、2)は95%信頼区間の範囲が広いことや交絡調整が不十分である可能性等の限界があると考えられる。

2-2. 副作用報告

機構の副作用等報告データベースに登録された国内副作用症例の中で、本薬の妊娠と新生児に関する副作用症例の集積状況は、別添3のとおりであり、MedDRA標準検索式(SMQ(広域))「妊娠と新生児のトピック」に該当する症例は23例33件あったが、母親や胎児に起きた有害事象ではなかった症例を除外した結果、10例11件であった(データロック日:2026年1月31日)。

2件以上報告があった事象(PT)は、新生児薬物離脱症候群、流産、自然流産が各2件であった。また、現行の電子添文においてヒトにてリスク増加の可能性が示唆されている心臓奇形に関連する可能性があるものとして、先天性心臓疾患1件が報告されている。新生児薬物離脱症候群のうちの1例及び新生児仮死及び新生児呼吸障害が報告された1例の計2例に関しては、専門委員の意見も聴取し、本薬だけでなく、自殺企図による大量服薬や多剤併用の影響も考えられるものの、因果関係が否定できない症例とされた。新生児仮死及び新生児呼吸障害が報告された1例については、直接の記載はないものの、新生児薬物離脱症候群に伴う症状の可能性があると考えられた。なお、因果関係が否定できない症例以外の症例に関して、先天性心臓疾患は既に現行の電子添文「9.5 妊婦」において注意喚起されており、その他の事象は一般的に本薬を服用していない妊婦の児においても起こることがあると考えられ、いずれの報告も母体の原疾患、本薬の投与量及び投与期間、併用薬の有無、臨床経過等の情報が不足しており、因果関係の評価は困難であった。

2-3. 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。WGにより、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。

3. ガイドライン (WG 報告書「6.国内外の成書及びガイドライン」参照)

3-1. ガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況

WGにより、国内外のガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況及び本薬の適応疾患に対する臨床的な位置づけが調査された (WG 報告書「6. 国内外の成書及びガイドライン」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清リチウム濃度等の管理を前提として使用が許容される旨の記載が報告されている。

また、「日本うつ病学会診療ガイドライン 双極性障害 (双極症) 2023」の「第6章 周産期」においては、「妊娠を考えている患者の重症度や薬物療法への反応などを考慮の上、治療計画を策定し、治療によるリスク・ベネフィットを患者・家族と十分に検討し、共同意思決定に至るように努めることが望ましい」とされており、本薬とバルプロ酸については服薬について産科医と情報共有する必要があるとされている。

4. 海外添付文書における記載状況 (WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照)

WGにより、海外添付文書 (米国、英国、加国、豪州) における記載状況が調査された。(WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照)。いずれの国の添付文書においても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り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記載がある。

V. WG 報告書及び「IV. 機構における調査」を踏まえた機構の判断

1. 妊婦への投与の可否について

WG 報告書及び上記の「IV. 機構における調査」の結果を踏まえ、機構は、以下の点から、本薬の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」を削除することは可能と判断した。

- ヒトにおいて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が、この報告はリチウムに曝露された児 143 例において、全ての重大な奇形に占める先天性心血管異常（ないし先天性心奇形）の割合等が、過去の疫学データ（リチウム含む薬剤等への曝露状況は不明）におけるその割合に比べ高かったという趣旨の内容にとどまり、効果指標を算出することを目的としたものではなかった。一方で今回検討した、主に妊娠初期に本薬を使用した妊婦を対象とした疫学研究においては、効果指標が算出されており、本薬と先天異常（特に心奇形）の発生リスク増加との関連を示唆する文献（WG の文献番号 1、5、7）、示唆しない文献（WG の文献番号 2、6）いずれも確認でき、本薬による先天異常の発生リスク上昇を否定することはできないが、妊娠中も本薬を継続することのベネフィットと妊娠による血清リチウム濃度変化及び新生児薬物離脱症候群等並びに催奇形性のリスクを、最新の知見を踏まえて勘案し、適切な注意喚起のもと禁忌解除することが妥当と考えた（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照）。
- 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投与は禁忌とされておらず、国内外のガイドラインにおいても本薬の中止が難しい妊婦では十分な血清リチウム濃度等の管理を前提として使用が許容される旨の記載がされている（WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」、「6. 国内外の成書及びガイドライン」参照）。

2. 適切な周産期管理実施の必要性について

「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」が禁忌である本薬の現行の電子添文では、過量投与によりリチウム中毒を起こすことがあることから、投与に当たっては、一定の頻度で血清リチウム濃度を測定し、その結果に基づいて使用するよう注意喚起がなされている。しかしながら、機構が行った匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いた血清リチウム濃度測定実施状況に関する調査では、本薬が新規処方された患者の約 54%で血清リチウム濃度測定が一度も実施されていない可能性が示唆されたことから、「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」を更新（2025 年 9 月更新）⁴して血清リチウム濃度測定を遵守するよう注意喚起しているところである。上記「1. 妊婦への投与の可否について」において本薬の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」を削除することは可能と判断したが、本薬を使用する妊婦の管理については、血清リチウム濃度測定結果が速やかに共有され評価を行うなどの緊密な連携が可能な精神科医及び周産期医療（産科・新生児科を含む）を担う医師が対応することが前提になると考える。加えて、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

⁴ 医薬品医療機器総合機構ウェブページ（<https://www.pmda.go.jp/files/000277130.pdf>）（最終確認：2026 年 1 月 31 日）

切性を判断すること、周産期医療施設においては本薬による妊婦、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であることが求められると考える。（WG 報告書「7. 禁忌解除の妥当性」及び「8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定」参照）

3. 改訂案について

本調査結果報告書「V-1. 妊婦への投与の可否について」及び「V-2. 医師要件・施設要件について」を踏まえて、本薬の電子添文の「2. 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、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」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。」を追記するとともに、電子添文に以下の内容を追記し、情報提供することが適切と考える。

なお、「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」における注意喚起については、日本うつ病学会診療ガイドライン 双極性障害（双極症）2023」の「第6章 周産期」における記載（「IV-2-1. ガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況」）及び本薬と同じ効能効果を有し、催奇形性リスクが特定されているバルプロ酸ナトリウムの記載を参考とすることが適切と考えるものの、本薬における催奇形性リスクはバルプロ酸ナトリウムと比較して潜在的であることから、一部記載を変更した。

- 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こと。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こと。（WG 報告書「7. 禁忌解除の妥当性」及び「8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定」参照）
- 本調査結果報告書「IV-2-1. 公表文献」に示した複数の疫学研究を踏まえると、本薬による心奇形を含む催奇形性リスクについて一貫性を示す結果ではなく、リスクを否定するほどの結果は得られていない。現行の電子添文「9.5 妊婦」においてヒトで心奇形の発現が報告されている旨が記載されていることを踏まえ、主に機構が評価した文献6報のうち、適切な計画に基づき心奇形に対する効果指標が算出され、リスクが認められたと機構が判断した文献2報（WG 報告書文献番号5、7）を参照文献として付し情報提供すること（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照）。
- 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こと。なお、「日本うつ病学会診療ガイドライン 双極性障害（双極症）2023」の「第7章 副作用とモニタリング」でも示されているとおり、目的は適切な血中濃度の維持であることから、電子

添文上において血清リチウム濃度測定の頻度を妊婦に限り具体的に提示することは適切ではないと考える。現行の使用上の注意においても、「血清リチウム濃度を上昇させる要因がある場合やリチウム中毒の初期症状が認められる場合には、血中濃度測定を行う」旨が記載されており、妊娠は血清リチウム濃度を上昇させる要因の一つである一方で、妊婦では血中濃度減少により有効血中濃度を維持できないこともあることを考慮すれば、単に血清リチウム濃度測定の回数を規定することよりも、双極症治療に精通した医師による評価を行い、医師が必要と判断した場合に実施することが重要であると考え。 (WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」、「7. 禁忌解除の妥当性」及び「8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定」参照)

- 海外添付文書では、本薬に曝露された児において胎盤移行した本薬の影響がみられる可能性があることが注意喚起されており、「IV-2-2. 副作用報告」でも新生児に本薬の影響が否定できない症例が確認できた新生児薬物離脱症候群、及び現行の電子添文「11.1 重大な副作用」において注意喚起されているリチウム中毒について注意すること。(WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」及び「7. 禁忌解除の妥当性」参照)
- 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、「9.4 生殖能を有する者」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。(WG 報告書「9. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言」参照)

VI. 専門協議

本薬の電子添文の「2. 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、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4 生殖能を有する者」に「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。」を追記すること、「9.5 妊婦」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。」及び関連する注意喚起を追記することは可能とする機構の判断及び改訂案は、全ての専門委員に支持された。また、専門委員より以下の意見を得た。

- 医師から患者に対して十分な本薬のベネフィット・リスクの説明を行うために必要な患者向け資料の提供、医師への適切な情報提供が必要である。
- 医療現場や関連学会に対して、血清リチウム濃度測定の重要性、新生児薬物離脱症候群やリチウム中毒のリスクを周知するとともに、関連文献等の詳細な情報を十分に提供する必要がある。
- 臨床使用に関する情報だけでなく、非臨床試験にて生殖毒性／発生毒性の懸念は示唆されないとする文献³があることも情報提供することは有益である。

VII. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ別添 4 に示すとおり電子添文の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

別添1 調査対象品目の概要

調査品目の概要（令和8年1月31日時点）

No	販売名	承認取得者	効能・効果/用法・用量
1	リーマス錠 100、同錠 200	大正製薬株式会社	躁病および躁うつ病の躁状態
2	炭酸リチウム錠 100mg「大正」、 同錠 200mg「大正」	株式会社トクホン	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～
3	炭酸リチウム錠 100mg「フジナガ」、 同錠 200mg「フジナガ」	藤永製薬株式会社	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。

炭酸リチウム 添付文書改訂に係る評価報告書

2026年2月19日

内容

1. 品目の概要	1
2. 背景	2
3. 海外添付文書における記載状況	10
4. 動物試験	14
5. 臨床使用に関する報告	21
6. 国内外の成書及びガイドライン	28
7. 禁忌解除の妥当性	39
8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定	40
9. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言	42

1. 品目の概要

一般名	炭酸リチウム
販売名	① リーマス錠 100/リーマス錠 200 他
承認取得者	① 大正製薬株式会社 他
承認年月	① 1979年8月
効能・効果	① : 躁病および躁うつ病の躁状態
用法・用量	① : 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。

	<p>用法及び用量に関連する注意</p> <p>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フ値^{注)}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。</p> <p>7.1 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。</p> <p>7.2 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 参照]，[9.1.3 参照]，[9.2.2 参照]，[9.8 参照]，[10.2 参照]，[11.1.1 参照]</p> <p>注) 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。</p>
妊婦への投与	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. 背景

厚生労働省は、「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」において、医師、薬剤師、生殖毒性の専門家等で構成される情報提供ワーキンググループ（以下、「WG」）を設置し、国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センターに集積された情報等を評価・整理し、妊婦・授乳婦への医薬品投与に際して有用な添付文書改訂を推進する取組を行っている。

WGは、本評価報告書において、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が提出された炭酸リチウム（Lithium carbonate）（以下、「本薬」）の添付文書について、妊婦に対する適切な情報提供のあり方を検討した。

【炭酸リチウムとは】

本薬は、血漿タンパクには結合せず、肝臓で代謝されずに腎臓から排泄されるため、本薬の血中濃度は腎臓のリチウムクリアランスの影響を受ける(1)。また、甲状腺機能低下症や副甲状腺機能亢進症、腎機能障害、多尿、消化器症状、認知機能障害、けいれんなどの有害作用と、中毒作用を有しており、定期的な血中濃度測定を要する。血中濃度の至適治療域は、0.3～1.2mEq/L ないし

0.5～1.0mEq/L とされている(2,3)。

【双極症とは】

双極症は、抑うつ気分や興味喜びの減退を特徴とする抑うつエピソードと、異常な気分高揚と活力増加を特徴とする躁/軽躁エピソードを反復する疾患である。躁/軽躁エピソードでは、気分が異常かつ持続的に高揚し、開放的または易怒的となる。その他、自尊心の肥大や誇大性、睡眠欲求の減少、多弁、観念奔逸、注意散漫、目標指向性の活動の増加（社会的、職場または学校内、性的のいずれか）や焦燥などを認める。抑うつエピソードでは、それらが抑制され、ほとんど1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分や、興味または喜びの減退を特徴とする状態である。無価値観や罪悪感、集中力や記憶力の低下、不眠（又は過眠）、食欲の減退（または過食）、体重の減少（または増加）、希死念慮、自殺企図などを認める(4)。

双極症は、躁エピソードと抑うつエピソードからなるⅠ型と、軽躁エピソードと抑うつエピソードからなるⅡ型に大別される。以前は、躁うつ病、双極性障害と呼ばれていたが、2023年にアメリカ精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM-5-TR)日本語版が発行された際、「DSM-5-TRの病名と用語の邦訳について」という章において、病名のdisorderを、disabilityの邦訳として広く使われている「障害」ではなく、「症」と訳すことの方針となり日本語訳が「双極性障害」から「双極症」に変更になった(5)。

2002～2006年に11か国で行われた世界精神保健調査によれば、双極症Ⅰ型、双極症Ⅱ型の生涯有病率は、Ⅰ型0.6%、Ⅱ型0.4%であった(6)。この調査には日本も含まれており、日本の生涯有病率はⅠ型0.08%、Ⅱ型0.13%と両者を合わせて0.2%であった。2013～2015年に実施された調査でも、日本の生涯有病率は、Ⅰ型・Ⅱ型合わせて0.2%だった(7)。最近の調査では、日本における双極症の生涯有病率は0.6%と、これまでの値より高い有病率が推定されている(8)。

性差について、いくつかの研究では性差がないと報告しているが、男性で双極症Ⅰ型、女性で双極症Ⅱ型の割合が高いとする報告もある(3,6)。

発症の平均年齢は、国際調査では10歳代後半～20歳代前半とされている(6)。

双極症を有する患者は、躁状態での問題行動により、失職、離婚、借金など、様々な社会的問題を抱えることが知られている。うつ状態では、就労や家庭上の問題を生じやすい。また、双極症は、精神疾患の中で最も自殺率が高く、一般人口の20～30倍の自殺率であると言われている(9)。生命予後に関しても、双極症の死亡率は一般人口に比べて2倍に及ぶことが報告されている(10)。

【双極症における炭酸リチウムの位置づけ】

表1.双極症の状態別の治療薬推奨

躁状態	気分安定薬（バルプロ酸 or 炭酸リチウム）と抗精神病薬の併用
-----	---------------------------------

うつ状態	第二世代抗精神病薬 and/or 気分安定薬（炭酸リチウム（適応外） or ラモトリギン（適応外））
維持期	<p>単剤療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・炭酸リチウム（適応外） or ラモトリギン or アリピプラゾール or クエチアピン（適応外） or バルプロ酸（適応外） <p>併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クエチアピン（適応外） + 気分安定薬（炭酸リチウム（適応外） or バルプロ酸（適応外）） ・アリピプラゾール（適応外） + 気分安定薬（炭酸リチウム（適応外） or バルプロ酸（適応外） or ラモトリギン）

双極症の治療において炭酸リチウムは必要不可欠な薬である(11,12)。躁病エピソード、抑うつエピソードおよび維持期のいずれにも第一選択薬として挙げられ、双極症治療薬の中で、唯一双極症の死亡率と自殺行動（自殺企図、既遂）を低下させることが知られている(13-15)。臨床においては、炭酸リチウムを用いることでのみ気分エピソードの管理が効果的であるとされる患者が一定数存在する。

日本うつ病学会診療ガイドライン双極症 2023(3)における躁病エピソードの選択薬・治療法について、①気分安定薬と抗精神病薬の併用療法、②抗精神病薬単剤療法、③気分安定薬単剤療法のいずれかを選択することを提案しているが、有効性と効果発現までの時間という観点から、①を第一選択に提案している。併用療法で用いる気分安定薬として、バルプロ酸あるいは炭酸リチウムが提案されている。抑うつエピソードの選択薬・治療法については、第二世代抗精神病薬および/または気分安定薬の治療が提案され、気分安定薬として炭酸リチウム（適応外）、ラモトリギン（適応外）が提案されている。維持療法においては、単剤療法として、炭酸リチウム（適応外）、ラモトリギン、アリピプラゾール持効性注射薬、クエチアピン（適応外）、バルプロ酸ナトリウム（適応外）が提案され、併用療法としては、クエチアピン（適応外）と炭酸リチウム（適応外）またはバルプロ酸ナトリウム（適応外）の併用、アリピプラゾール（適応外）と炭酸リチウム（適応外）またはバルプロ酸ナトリウム（適応外）またはラモトリギンの併用を提案している（表 1）。

【双極症と妊娠・出産】

双極症の好発年齢は妊娠可能年齢にあたるため、妊娠・出産の時期と治療が重なることが多い。双極症患者が妊娠した場合、産後に再発リスクが非常に高まることが知られ、再発の形態の多くが抑うつエピソードで、80%は産後4週以内に生じる(16)。また、気分症状や精神病症状など多彩な症状を呈する産褥精神症を発症するリスクが高くなる(17)。産後の再発は、自殺や子殺など重大な結果を招く可能性がある(14)ため、防止策を講じることが望ましい。

双極症の女性の妊娠中の再発リスクを評価した研究によると、治療を中止していた女性では80%以上が再発していたのに対し、薬物治療を継続していた女性では37%と低い再発率であった(18)。双極症の女性の産後の再発リスクを評価したメタ解析において、妊娠中に予防的に薬物治療を継続している女性の産後再発率は23%であり、薬物治療を行わなかった女性の66%に比べて明らかに低いことが示されている(19)。妊娠中の炭酸リチウムの内服が産後の再発を予防したと報告しているメタ解析もある(20)。

これらの要点を踏まえた上で、双極症患者の妊娠においては、疾患治療に精通した精神科医と産婦人科医が協働で厳重な管理を行う必要があり、日本精神神経学会・日本産婦人科学会が合同で作成している『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：総論編』(21)でも精神疾患合併妊娠の管理について、表1-2 妊娠に向けた薬の調整の6つの原則の中で「妊娠成立後は、精神科、産科、小児科、保健行政などが合同して多職種でのカンファレンスを行うなど連携して、集学的に周産期管理を行うことが望ましい」と記載されている。また、ACOG（米国産科婦人科学会）のガイドライン(22)では、**Bipolar disorder in pregnancy and postpartum ideally is treated by psychiatrists or other mental health specialists in collaboration with obstetric care professionals** との記載があり、妊娠中および産後の双極性障害の治療において、精神科医やメンタルヘルスの専門家が産科医と協力して治療を行うことが理想的であるとされている。

双極症の治療に用いられる気分安定薬には、上述の通り、炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギンがあり、それぞれ以下の双極症に関する効能・効果で承認されている。

表2. 気分安定薬の効能・効果（抜粋）

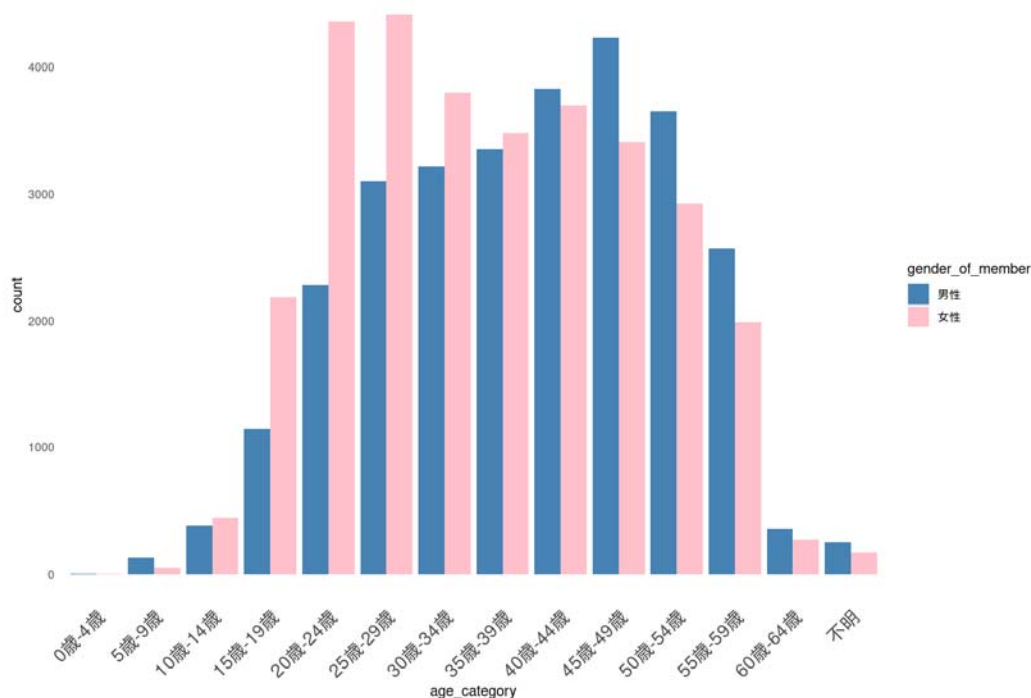
炭酸リチウム	躁病および躁うつ病の躁状態
バルプロ酸ナトリウム	躁病および躁うつ病の躁状態の治療
ラモトリギン	双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

バルプロ酸ナトリウムは、双極症に対しては、添付文書上、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対して禁忌ではない(23)が、これまでの大規模疫学研究において、明らかな児の形態異常発生リスクの増加がみられており(24-26)、児の出生後の認知機能低下や自閉スペクトラム症、注意欠如多動症の増加にも関連するとの報告(27)がある。

一方、ラモトリギンは、明らかな形態異常の発生リスク上昇や、出生児の発達に関するリスク上昇は示されていない。しかし、同薬は維持療法に対する効能・効果を有するが、躁状態及びうつ状態に対する効能・効果を有しないという点で使用が限られる(3)。

また、日本の保険請求データベース（JMDC）の2012～2024年のデータに基づき、65歳未満の

男女の入院及び外来の処方・調剤レセプトから炭酸リチウムを処方された患者数を抽出した。妊娠可能年齢の女性（15-49歳）における炭酸リチウムの処方人数を調べた調査では、妊娠可能年齢女性（15-49歳）において25,345人に処方されていた。



性別及び年齢別炭酸リチウムの処方患者数

以上より、双極症の一部症例では、周産期に炭酸リチウムの継続が不可欠であり、治療を継続することの母児に対するベネフィットは大きいと考えられる。継続投与にあたっては、精神科医と産婦人科医が緊密に連携し、胎児へのリスクに対する説明を行った上で、定期的な血清リチウム濃度測定など慎重なモニタリング下で管理することが前提である。海外の添付文書でも、このような条件下での炭酸リチウムの妊娠中投与は容認されている。これらの実臨床の状況と最新知見に加え、日本精神神経学会からの妊婦禁忌の解除の要望も踏まえ、本WGは本薬の添付文書における「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。」の注意喚起の適正性について、検討するに至った。

参考文献

1. Paolo G, Roberto B, Giovanni M & Gabriele S. Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations Drugs R D. 2016 Dec;16(4):293-302.
2. 大正製薬株式会社.炭酸リチウム錠 リーマス®インタビューフォーム;Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400059_1179017F1056_1_021_1F.pdf
3. 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン検討委員会. 日本うつ病学会診療ガイドラ

イン双極症. 2023.医学書院

4. 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会. 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：各論編. 精神神経学雑誌. 2022 第 124 卷 別冊 Web 版各論 2 双極性障害,https://fa.kyorin.co.jp/jspn/guideline/kG55-61_s.pdf (アクセス日 2025 年 8 月 12 日)
5. 日本精神神経学会監修. DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院; 2023.
6. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241–51.
7. Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC, World Mental Health Japan Survey Collaborators. Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of World Mental Health Japan Survey. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016 Jun;25(3):217–29.
8. Kato T, Baba K, Guo W, Chen Y, Nosaka T. Impact of bipolar disorder on health-related quality of life and work productivity: Estimates from the national health and wellness survey in Japan. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1;295:203–14.
9. Miller JN, Black DW. Bipolar disorder and suicide: A review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020 Jan 18;22(2):6.
10. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jun;131(6):417–25.
11. Álvarez P, Salgado P, Pérez-Solá V. Lithium: The survivor that came from the stars. *Bipolar Disord*. 2019 Aug;21(5):470–1.
12. Malhi GS, Bell E, Porter RJ, Boyce P, Mulder R, Hopwood M, et al. Lithium should be borne in mind: Five key reasons. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020 Jul;54(7):659–63.
13. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2–3):253–9.
14. Del Matto L, Muscas M, Murru A, Verdolini N, Anmella G, Fico G, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Sep;116:142–53.
15. Hayes JF, Pitman A, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, et al. Self-harm, unintentional

- injury, and suicide in bipolar disorder during maintenance mood stabilizer treatment: A UK population-based electronic health records study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jun 1;73(6):630–7.
16. Sharma V, Doobay M, Baczynski C. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord*. 2017 Sep;219:105–11.
 17. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1179–85.
 18. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1817–24; quiz 1923.
 19. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Feb 1;173(2):117–27.
 20. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry*. 2020 Jan 1;177(1):76–92.
 21. 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会. 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：総論編. *精神神経学雑誌*. 2022 第 124 卷 別冊 Web 版, 総論 1 精神疾患合併または既往歴がある女性に対するプレコンセプションケア-Shared decision making を基本姿勢として- https://fa.kyorin.co.jp/jspn/guideline/sG7-12_s.pdf (アクセス日 2025 年 8 月 12 日)
 22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Clinical Practice Guidelines—Obstetrics. Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol*. 2023;141(6):1262-1288. doi:10.1097/AOG.0000000000005259
 23. 日医工岐阜工場株式会社. デパケン錠®. 2025; Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/581120_1139004F1096_2_02
 24. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1700–1.
 25. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital

malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017 May 5;15(1):95.

26. Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2019 Jul 9;93(2):e167–80.
27. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr.* 2014 Aug;19(4):305–15.

3. 海外添付文書における記載状況

本薬について、海外（米国、英国、加国及び豪州）におけるそれぞれの添付文書の記載状況を確認した。

これら海外の添付文書すべてにおいて、本薬は妊婦禁忌とはなっていない。ただし、ヒトでの疫学研究において、先天異常や心奇形のリスクが報告されているため、妊娠中、特に妊娠初期には、母体への治療として必要不可欠と考えられる場合にのみ使用すべきであると記載されている。

また、妊娠後期にリチウムに曝露された新生児では、胎盤移行したリチウムによる影響がみられる可能性があることについて、各国の添付文書で以下のような注意喚起がなされている。

米国では、神経、心臓および肝臓の異常を含むフロッピーインファント症候群（floppy baby syndrome）が観察されており、筋緊張低下、呼吸窮迫症候群、チアノーゼ、嗜眠、哺乳困難、新生児反射の抑制、新生児の抑制状態（depression）、無呼吸および徐脈が挙げられている。

英国および豪州では、新生児期に輸液療法を必要とするリチウム中毒の徴候や、血清リチウム濃度に関わらず自然軽快する弛緩した外観（flaccid appearance）を呈する可能性が示されている。

さらに、加国および豪州では、腎性尿崩症、甲状腺機能障害（甲状腺機能正常の甲状腺腫を含む）および低血糖の発生についても言及されている。

経口剤（米国）

(1) 製品名 LITHIUM oral solution, for oral use LITHIUM CARBONATE tablets, for oral use LITHIUM CARBONATE capsules, for oral use / West-Ward Pharmaceuticals Corp.	
効能・効果	INDICATIONS AND USAGE Lithium is a mood-stabilizing agent indicated as monotherapy for the treatment of bipolar I disorder: ・ Treatment of acute manic and mixed episodes in patients 7 years and older ・ Maintenance treatment in patients 7 years and older

用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <ul style="list-style-type: none"> · Recommended starting dosage for adults and pediatric patients over 30 kg (2.2): · Tablets or Capsules: 300 mg, three times daily, or · Oral Solution: 8mEq lithium (5 mL) three times daily · Recommended starting dosage for pediatric patients 20 to 30 kg (2.2): · Tablets or Capsules: 300 mg twice daily, or · Oral Solution: 8mEq (5mL), twice daily · Obtain serum lithium concentration assay after 3 days, drawn 12 hours after the last oral dose and regularly until patient is stabilized. · Acute Manic or Mixed Episodes (patients 7 years and older): Titrate to serum lithium concentrations 0.8 to 1.2 mEq/L (2.2). · Maintenance Treatment for Bipolar I Disorder (patients 7 years and older): Titrate to serum lithium concentrations 0.8 to 1 mEq/L (2.2). · Pre-treatment Screening: Evaluate renal function, vital signs, electrolytes, thyroid function, concurrent medications, and pregnancy status (2.1). · Mild to Moderate Renal Impairment (CLer 30 to 89 mL/min): Start with dosages less than those for patients with normal renal function, titrate slowly with frequent monitoring (2.5). · Severe Renal Impairment (CLer<30mL/min): Avoid use of lithium (2.5).
妊婦への投与	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary:</i></p> <p>Lithium may cause harm when administered to a pregnant woman. Early voluntary reports to international birth registries suggested an increase in cardiovascular malformations, especially for Ebstein’s anomaly, with first trimester use of lithium. Subsequent case-control and cohort studies indicate that the increased risk for cardiac malformations is likely to be small; however, the data are insufficient to establish a drug-associated risk. There are concerns for maternal and/or neonatal lithium toxicity during late pregnancy and the postpartum period [see Clinical Considerations]. Published animal developmental and toxicity studies in mice and rats report an increased incidence of fetal mortality, decreased fetal weight, increased fetal skeletal abnormalities, and cleft palate (mouse fetuses only) with oral doses of lithium that produced serum concentrations similar to the human therapeutic range. Other published animal studies report adverse effects on embryonic implantation in rats after lithium administration. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><i>Clinical Considerations:</i></p> <p><u>Dose Adjustments During Pregnancy and the Postpartum Period:</u> If the decision is made to continue lithium treatment during pregnancy, serum lithium concentrations should be monitored and the dosage adjusted during pregnancy. Two to three days prior to delivery, lithium dosage should be decreased or discontinued to reduce the risk of maternal and/or neonatal toxicity. Lithium may be restarted in the post-partum period at preconception doses in</p>

	<p>medically stable patients as long as serum lithium levels are closely monitored [see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.1)].</p> <p>Fetal/Neonatal Adverse Reactions: Lithium toxicity may occur in neonates who were exposed to lithium in late pregnancy. A floppy baby syndrome including neurological, cardiac, and hepatic abnormalities that are similar to those seen with lithium toxicity in adults have been observed. Symptoms include hypotonia, respiratory distress syndrome, cyanosis, lethargy, feeding difficulties, depressed neonatal reflexes, neonatal depression, apnea, and bradycardia. Monitor neonates and provide supportive care until lithium is excreted and toxic signs disappear, which may take up to 14 days. Consider fetal echocardiography between 16 and 20 weeks gestation in a woman with first trimester lithium exposure because of the potential increased risk of cardiac malformations. (Revised: 10/2022) 2025年11月7日アクセス</p>
--	--

経口剤（英国）

(2) 製品名 Camcolit / Essential Pharma Ltd	
効能・効果	<p>1) What Camcolit is and what it is used for Camcolit 400mg controlled release tablets contain lithium carbonate, which is used to treat and prevent mania or manic depressive illness and recurrent depression in adults. It is sometimes used to treat other behavioural disorders.</p>
用法・用量	<p>3) How to take Camcolit</p> <p>Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ When starting Camcolit 400mg tablets are usually taken twice a day but when your blood tests are stable you may be able to take it once a day. ・ Your doctor will give you a blood test to tell you how many tablets to take and when to take them. Your doctor will repeat the blood test regularly whilst you are taking Camcolit.
妊婦への投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Lithium therapy should not be used during pregnancy, especially during the first trimester, unless considered essential. There is epidemiological evidence that it may be harmful to the foetus in human pregnancy.</p> <p>Lithium crosses the placental barrier. An increase in cardiac and other abnormalities, especially Ebstein anomaly, are reported. Therefore, a pre-natal diagnosis such as ultrasound and electrocardiogram examination is strongly recommended. In certain cases where a severe risk to the patient could exist if treatment were stopped, lithium has been continued during pregnancy. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p>If it is considered essential to maintain lithium treatment during pregnancy, serum lithium levels should be closely monitored and measured frequently since renal function changes gradually during pregnancy and suddenly at parturition. Dosage adjustments are required. It is recommended that lithium be discontinued shortly before delivery and reinitiated a few days post-partum. Neonates may show signs of lithium toxicity necessitating fluid therapy in the</p>

	neonatal period. Neonates born with low serum lithium concentrations may have a flaccid appearance that returns to normal without any treatment. (Date of revision of the text 26/11/2024) 2025 年 11 月 7 日アクセス
--	---

経口剤 (加国)

(3) 製品名	CARBOLITH / Bausch Health, Canada Inc
効能・効果	<p>1 INDICATIONS</p> <p>APO-LITHIUM CARBONATE (Lithium Carbonate Capsules) is indicated in:</p> <ul style="list-style-type: none"> the treatment of manic episodes of manic-depressive illness. <p>Maintenance therapy has been found to be useful in preventing or diminishing the frequency of subsequent relapses in bipolar manic-depressive patients (with a history of mania).</p>
用法・用量	<p>4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment</p> <p>Acute Mania</p> <p>The therapeutic dose for the treatment of acute mania should be based primarily on the patient's clinical condition. It must be individualized for each patient according to blood concentrations and clinical response. The dosage should be adjusted to obtain serum concentrations between 0.8 and 1.2 mEq or mmol/L (in blood samples drawn before the patient has had his first lithium dose of the day). In properly screened adult patients, with good renal function, the suggested initial daily dosage for acute mania is 900 to 1800 mg (15 to 20 mg/kg), divided into 3 doses. In view of the large variability of renal lithium excretion between individuals, it is suggested that lithium treatment be started at a dose between 600 and 900 mg/day, reaching gradually a level of 1200 to 1800 mg in 3 divided doses. Depending on the patient's clinical condition, the initial dosage should be adjusted to produce the desired serum lithium concentration. The weight of the patient should also influence the choice of the initial dose.</p> <p>Maintenance Therapy</p> <p>After the acute manic episode subsides, the dosage should be rapidly reduced to achieve serum concentrations between 0.6 and 1.0 mEq or mmol/L, since there is evidence at this time of a decreased tolerance to lithium. The average suggested dosage at this stage is 900 mg/day (approximately 25 mEq), divided into 3 doses, with a range usually between 500 and 1200 mg/day. If a satisfactory response to antimanic lithium is not obtained in 14 days, consider discontinuing lithium therapy. When the manic attack is controlled, maintain lithium administration during the expected duration of the manic phase, since early withdrawal might lead to relapse. It is essential to maintain clinical supervision of the patient and monitor lithium concentrations as required during treatment (see 3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX).</p> <p>Once patients are stabilized on a maintenance dose with a multiple dosing schedule, and once stable therapeutic blood levels are reached, the dosage schedule may be changed to a once daily dosage administration. The total daily dose, when administered as a single daily dose, may be approximately 5 to 30% lower than when given in divided doses over the day.</p> <p>It is essential to maintain clinical supervision of the patient and to monitor serum lithium levels both when using the divided daily dosage regimen and when transferring to the once daily administration dosage regimen. In uncomplicated cases receiving maintenance therapy during</p>

	remission, serum lithium levels should be monitored at least every two months. Patients abnormally sensitive to lithium may exhibit toxic signs at serum levels of 1 to 1.4 mEq/L.
妊婦への 投与	<p>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>7.1 Special Populations</p> <p>7.1.1 Pregnant Women</p> <p>Data from lithium birth registries suggest an increase in cardiac and other anomalies, especially Ebstein's anomaly; nephrogenic diabetes insipidus, euthyroid goiter and hypoglycemia have occurred in infants born to women who took lithium during pregnancy. Therefore, lithium should not be used during pregnancy or in women of child-bearing potential unless it cannot be substituted by other appropriate therapy and in the opinion of the health professional the expected benefits outweigh the possible hazards to the foetus. (Last Revised: November 22, 2023) 2025 年 11 月 7 日アクセス</p>

経口剤（豪州）

(4) 製品名	Lithium carbonate / Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd
妊婦への 投与	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION</p> <p>Use in Pregnancy</p> <p>Category D of Australian Categorisation Risk of Drug Use in Pregnancy.</p> <p>Lithium enters the fetal circulation and cases of disturbance of the thyroid function of the newborn infant have been reported. Available data also indicate that lithium during pregnancy may cause malformations of the cardiovascular system. Therefore, the potential benefits of continued administration during pregnancy must be weighed against the possible adverse effects. If administration of lithium is considered essential and continued during pregnancy, serum lithium levels must be monitored closely at routine intervals, particularly at parturition. Babies showing signs of lithium intoxication may require fluid therapy and they may have a flaccid appearance which returns to normal without treatment. It is strongly recommended that lithium be discontinued before a planned pregnancy. (Safety update: 18 September 2024) 2025 年 11 月 7 日アクセス</p>

4. 動物試験

① 承認申請時に実施された生殖発生毒性成績

本薬の先発医薬品の承認申請時に実施された、ラット、マウスおよびウサギを用いた経口投与による胎児試験結果¹⁾の概要を表1にまとめた。主な毒性所見は下記のとおりである。

ラットを用いた経口投与による胎児試験（0、50、100、200 mg/kg/日）では、200 mg/kg 群の母動物で体重増加抑制が投与期間中に認められた。胎児の平均体重、着床数、生存胎児数、死胎児数において投与群と対照群との間に差異は認められなかった。外表異常は 100 mg/kg 群の胎児に耳頭症 1 例を認めたが、その他の群では外表異常を示す胎児は観察されず、著者らは偶発的なものと考察している。また、内臓異常はいずれの群においても認められなかった。骨格観察では腰肋骨の増加が 100 mg/kg 及び 200mg/kg 群でみられたが、骨格異常は認められなかった。

マウスを用いた経口投与による胎児試験（0、100、200、400 mg/kg/日）では、母動物の体重増加に薬物投与による影響はみられず、剖検時の主要臓器の肉眼的所見においても異常は認められなかった。胎児の平均体重、着床数、生存胎児数において投与群と対照群との間に差異は認めら

れなかった。死胎児数は 100 mg/kg 群で有意に多かったが、200 mg/kg 及び 400 mg/kg 群では対照群と差異は認められなかったことから、著者らは偶発的な所見と考察している。胎児の外表異常は、低頻度ではあるが、外脳症、口蓋裂、内反足が認められ、わずかに用量相関性の増加傾向がうかがわれたが、発現頻度は対照群との間に有意差は認められなかった。そのほか、胎児に頸椎弓分枝の頻度に用量相関性の増加がみられたが、著者らは出生児の離乳時の軟X線所見では全く認められなかったことから、授乳期間中に化骨癒合するものと考察しており、マウス骨格系に対する重篤な影響は認められなかった。従って、炭酸リチウムがマウスに対して催奇形作用を有するとは言い難いと結論付けている。

ウサギを用いた経口投与による胎児試験 (0、25、50、70 mg/kg/日) では、母動物の体重増加に薬物投与による影響はみられず、剖検時の主要臓器の肉眼的所見においても投与による影響は認められなかった。胎児の平均体重、着床数、生存胎児数、死胎児数及び性比において投与の影響は認められなかった。薬物投与に関連した外表、内臓及び骨格系の異常は認められなかった。

② ガイドラインに準拠した毒性試験結果に基づく生殖発生毒性評価

炭酸リチウムの生殖発生毒性評価については、Van Deun ら²⁾により、科学文献及び OECD ガイドラインに準拠した GLP 毒性試験成績を用いて検討がなされており、医薬品として使用するリチウムの曝露によりヒトの生殖毒性/発生毒性を引き起こす可能性についての懸念は示唆されないと結論付けている。その概要を下記に記載する。なお、Van Deun らの論文²⁾に記載されている OECD ガイドラインに準拠して実施されたラット二世代生殖発生毒性試験 (OECD TG416) 及び発生毒性試験 (OECD TG414) の概要を表 2 にまとめた。

ラットを用いた主要な二世代生殖毒性試験 (OECD TG 416) では、5、15 及び 45 mg/kg/日 (0.95、2.9、8.6 mg Li+/kg/日) を経口投与した結果、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 15 mg/kg/日 (2.9 mg Li+/kg/日) であった。生殖毒性及び胎児毒性に対する無毒性量は 45mg/kg/日 (8.6mgLi+/kg/日) であった。標的臓器の変化は、一貫して肝臓 (細胞質稀薄化) 及び腎臓 (尿細管拡張) で観察された。ラットを用いた発生毒性試験 (OECD TG 414) では、10、30 及び 90 mg/kg/日 (1.9、5.7 及び 17.1 mg Li+/kg/日) を経口投与した結果、母動物毒性に対する無毒性量は 30 mg/kg/日 (5.7 mg Li+/kg/日)、胎児毒性及び催奇形性に対する無毒性量は 90 mg/kg/日 (17 mg Li+/kg/日) であった。最高用量の 90 mg/kg/日では、明確な毒性徴候がみられ、血漿中濃度はピーク値 (1.39 mEq lithium/L) を示した。

生殖器官及び発生器官において、炭酸リチウムの毒性作用は認められなかった。精子 (精巣及び精巣上体尾部の精子の総運動率、前進運動率及び形態) への悪影響もラットを用いた 2 世代生殖毒性試験において観察されなかった。また、この試験では受胎能に関する指標や出産匹数にも影響は認められなかった。発生毒性試験では、母動物に体重増加抑制や摂餌量の減少を引き起こす用量でも胎児への影響は認められなかった。したがって、著者らは、これらのガイドラインに準拠した重要な哺乳類試験で試験動物に明らかな全身毒性を引き起こす用量でも生殖/発生に対する悪影響が認められなかったこと、また、推奨臨床用量を 450~900 mg/日とした場合、体重 60kg として 7.5 ~15 mg/kg/日 (1.4~2.9 mgLi+/kg/日) であることを考慮すると、医薬品として使用するリチウムの曝露によりヒトの生殖毒性/発生毒性を引き起こす可能性について喫緊の懸念はな

いことが示唆されると結論付けている。

なお、Szabo³⁾はマウスの試験で 465mg/kg/日 (88.4 mgLi+/kg/日) の用量で発生毒性 (胎児死亡率 32.6%) 及び催奇形作用 (口蓋裂 19/121 fetuses) を報告しているが、Van Deun ら²⁾は、この用量は母動物の死亡率が 37%を示すような母動物毒性が強く発現する高用量であったと記している。

上記の結果を踏まえ、WG は催奇形リスクについて以下のように考察した。
承認申請時の試験では、ラット胎児において耳頭症が 1 例報告され、マウスでは 400 mg/kg/日の高用量群において外脳症・内反足・口蓋裂 がみられたものの、その発生頻度は対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。OECD ガイドラインに準拠したラット発生毒性試験では、胎児無毒性量 (NOAEL) が 90 mg/kg/日と設定され、このときの母動物における血中 Cmax は 1.39 mEq/L でヒトにおける治療域上限 (約 1.2 mEq/L) とほぼ同等であった。この用量では胎児奇形や発育遅延は認められなかったことから臨床で想定される最大付近の血中濃度において催奇形作用は認められないことを示唆している。一方、同用量において母体には体重増加抑制など一般毒性が現れており、安全域 (母体 Cmax/ヒト治療域) が十分に広いとは言い難い。しかし、上記の結果を総合的に判断すると催奇形リスクは低いと考えられる。

表 1 承認申請時に実施された生殖発生毒性試験の概要

(1) ラットを用いた経口投与による生殖発生毒性試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	Wistar 系ラット (10~14 匹/群)
投与期間	妊娠 9 日から妊娠 14 日まで (6 日間)
投与量	0、50、100、200 mg/kg/日
投与経路	強制経口投与
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制 (投与期間中) : 200 mg/kg 群 ◆ 行動、外観及び主要臓器の肉眼的所見 : 薬物投与による影響なし <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児体重、着床数、生存胎児数、死胎児数、性比 : 薬物投与による影響なし ◆ 外表異常 : 100 mg/kg 群で耳頭症 (1 例) がみられたが、用量相関性なし ◆ 内臓異常 : 各群とも発現なし ◆ 腰肋骨の増加 : 100 及び 200 mg/kg 群 <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物 : 100 mg/kg/日 ◆ 胎児 : 50 mg/kg/日

(2) マウスを用いた経口投与による生殖発生毒性試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	ICR-JCL 系マウス (帝王切開群 ; 13~16 匹/群、自然分娩群 ; 4~5 匹/群)
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 12 日まで (6 日間)
投与量	帝王切開群 ; 0、100、200、400 mg/kg/日 自然分娩群 ; 0、100、400 mg/kg/日
投与経路	強制経口投与
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> 体重増加、行動、外観及び主要臓器の肉眼的所見 : 薬物投与による影響なし 妊娠の維持、分娩及び哺育 : 薬物投与による影響なし <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> 胎児体重、着床数、生存胎児数、死胎児数、性比 : 薬物投与による影響なし 内臓異常 : 各群とも発現なし 外表異常 : 400 mg/kg 群で外脳症 (1 例)、口蓋裂 (2 例)、内反足 (2 例)、200 mg/kg 群で口蓋裂 (3 例) 頸椎弓分枝の増加 : 200 及び 400 mg/kg 群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> 着床数、出生時生存仔数、平均体重、離乳時生存仔数、分娩率、哺育率、性比 : 薬物投与による影響なし (100、400 mg/kg 群) 新生仔の外表、行動及び金属音に対する反射 : 異常なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 母動物 : 400 mg/kg/日 胎 児 : 100 mg/kg/日 出生児 : 400 mg/kg/日

(3) ウサギを用いた経口投与による生殖発生毒性試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	日本在来白色種ウサギ (3~4 匹/群)
投与期間	妊娠 8 日から妊娠 16 日まで (9 日間)
投与量	0、25、50、70 mg/kg/日
投与経路	強制経口投与
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> 体重増加、行動、外観及び主要臓器の肉眼的所見 : 薬物投与による影響なし

	<p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none">◆ 胎児体重、着床数、生存胎児数、死胎児数、性比：薬物投与による影響なし◆ 外表異常、骨格異常、内臓異常：薬物投与による影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none">◆ 母動物及び胎児：70 mg/kg/日
--	--

表2 OECDガイドラインに準拠した生殖発生毒性試験の概要²⁾

(1) ラット2世代繁殖試験 (Two-generation reproduction toxicity study)	
準拠ガイドライン	OECD 416 Test Guideline under GLP conditions
動物種 (動物数)	Wistar ラット (P0 世代 ; 25 匹/性/群、P1 世代 ; 25 匹/性/群)
投与期間	P0 世代 : 9 週齢から F1 児の離乳まで (14 週間) P1 世代 : 離乳後から交配前 10 週間、交配期間中、妊娠期間中、哺育期間中、F2 児の離乳まで
投与量	0、5、15、45 mg/kg/日 (0、0.95、2.9、8.6 mg Li+/kg/日)
投与経路	強制経口投与
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 一般状態、体重増加、摂餌量 : 薬物投与による影響なし ◆ 交尾率、受胎率、黄体数、着床数 : 薬物投与による影響なし ◆ 着床前・着床後胚損失率 : 薬物投与による影響なし ◆ 臓器重量 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 肝臓重量増加 (絶対及び比重量) : 45 mg/kg 群 (P0 雌雄、P1 雄) ◆ 精子 (精巣及び精巣上体尾部の精子の総運動率、前進運動率及び形態) : 薬物投与による影響なし ◆ 病理組織学的所見 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 肝臓 (細胞質稀薄化) : 45 mg/kg 群 (P0 雄、P1 雄) ➢ 腎臓 (軽度尿細管拡張) : 45 mg/kg 群 (P0 雌雄、P1 雄) <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 出生児体重、出生児数、生存性 : 薬物投与による影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 親動物 (一般毒性) : 15 mg/kg/日 (2.9 mg Li+/kg/日) ◆ 生殖発生毒性 : 45 mg/kg/日 (8.6 mg Li+/kg/日) ◆ 児動物 : 45 mg/kg/日 (8.6 mg Li+/kg/日)

(2) ラット発生毒性試験 (Developmental toxicity study in rats)	
準拠ガイドライン	OECD 414 Test Guideline under GLP conditions
動物種 (動物数)	CD (SD) ラット (発生毒性 : 20 匹/群、トキシコキネティクス : 3 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 19 日まで
投与量	0、10、30、90 mg/kg/日 (0、1.9、5.7、17.1 mg Li+/kg/日)
投与経路	強制経口投与
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制、摂餌量減少 : 90 mg/kg 群 ◆ 黄体数、着床数、胎盤重量 : 薬物投与による影響なし

	<p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 生存胎児数、胎児体重、性比、死亡胎児数：薬物投与による影響なし ◆ 外表異常、内臓異常、骨格異常・骨格変異：薬物投与による影響なし <p>【トキシコキネティクス（母動物：妊娠 19 日）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Cmax 90 mg/kg： 9.65 mg lithium/L (1.39 mEq lithium/L) <li style="padding-left: 2em;">30 mg/kg： 3.59 mg lithium/L (0.52 mEq lithium/L) <li style="padding-left: 2em;">10 mg/kg： 1.66 mg lithium/L (0.24 mEq lithium/L) <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：30 mg/kg/日（5.7 mg Li+/kg/日） ◆ 胎 児：90 mg/kg/日（17.1 mg Li+/kg/日）
--	---

文 献

- 1) 仲沢 政雄 ほか 炭酸リチウムの毒性試験－IV マウス、ラットおよびウサギにおける経口投与による胎仔試験、基礎と臨床、1973; 7 (8): 1736-1748.
- 2) Van Deun, K., Hatch, H., S. Jacobi, S., Kohl, W. Lithium carbonate: Updated reproductive and developmental toxicity assessment using scientific literature and guideline compliant studies. Toxicology, 2021; 461: 1-16.
- 3) Szabo, K.T. Teratogenic effect of lithium carbonate in the fetal mouse. Nature, 1970; 225: 73-75.

5. 臨床使用に関する報告

本薬と妊娠に関する公表された文献について、システマティックレビューを行った。文献検索にはPubMedを使用し、MeSH(Medical Subject Headings)などの統制語を考慮するとともに、「lithium」および「pregnancy」などの自由語も併用して、包括的な検索を実施した。なお本検索は、日本うつ病学会診療ガイドライン双極症 2023 を目的として、2021年5月4日に日本うつ病学会により実施されたものであり、その検索式および結果について、当該ワーキンググループにおいて再検証を行った。論文の選択基準は、妊娠中に炭酸リチウムの曝露をうけた妊婦における妊娠、児の先天異常への影響に関する論文とし、除外基準は、英語以外の言語で書かれた論文、動物実験に関する論文、原著論文ではないものとした。検索された公表文献 1948 件にハンドサーチによる 5 件を加え、上記基準に基づき文献を吟味し、16 件を選定した。

さらに、当該検索から期間が経過していることを踏まえ、2021年5月4日から2025年3月31日までに新たに公表された文献を対象として、同一条件で再検索および検証を行い（検索日 2025年3月31日）、4 件の文献を追加し、計 20 件を記載した。

1. Orna Diav-Citrin et.al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. Am J Psychiatry.2014 Jul;171(7):785-94.	
評価例数	123 例
概要	<p>イスラエル TIS (Teratology Information Services) による前向き研究。妊娠第 1 三半期にリチウムに曝露した妊婦の児 123 例中 8 例、非催奇形性物質に曝露した妊婦の児 711 例中 19 例に先天大奇形 (遺伝性疾患を除く) が認められ、先天大奇形発生率に有意な差は認められなかった。</p> <p>心奇形はリチウム群で 5 例、非曝露群で 4 例に認められ有意な差が認められた (相対リスク比 (RR) =7.23, 95%信頼区間 (CI) 1.97-26.53) が、自然消失した異常 (中隔欠損など) を除外すると有意差は消失した (RR=5.78, 95%CI 0.82-40.65)。</p>
2. S J Jacobson et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet. 1992 Feb 29;339(8792):530-3.	
評価例数	138 例
概要	<p>米国とカナダの 4 つの TIS の前向き研究。妊娠第 1 三半期にリチウムに曝露 (平均 927mg/日) した妊婦 138 人とリチウム非曝露妊婦 148 人の生産例のうち、それぞれの群において 3 例に先天異常がみられたが有意差は認められなかった。</p> <p>リチウム曝露群において、人工妊娠中絶例のうち 1 例にエプスタイン病がみられた。</p>
3. Sagué-Vilavella M et al.Obstetric outcomes regarding the use of lithium in pregnant women with bipolar disorders: a prospective cohort study. Arch Womens Ment Health. 2022 Aug;25(4):729-737	
評価例数	53 例
概要	<p>スペインの単施設で治療を受けた双極症の妊婦 100 人を対象に、リチウム使用群 (n=53) と非使用群 (n=47) の産科転帰への影響を検討した前向きコホート研究。</p> <p>先天異常全体はリチウム群 5 例 vs.非曝露群 3 例 (p=0.840)</p> <p>先天大奇形はリチウム群 4 例 (7.5%) vs.非曝露群 2 例 (4.3%) (p=0.681)</p> <p>先天小奇形はリチウム群 1 例 (1.9%) vs.非曝露群 1 例 (2.1%) (p=1) いずれも有意差はなかった。</p>
4. Robert Bodén et al.Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study BMJ. 2012 Nov 8;345:e7085.	
評価例数	107 例
概要	スウェーデンの医療・処方・出産登録を用いて、2005 年から 2009

	<p>年に出産した女性のうち双極症と2回以上診断された女性を対象とした。妊娠期間に処方薬が実際に調剤された情報からリチウム使用ありと定義した。</p> <p>妊娠初期にリチウムの調剤をうけた女性は107人であり、リチウム使用群の児において、3例(2.8%)に先天大奇形が報告された。具体的には、心奇形が2例、尿道下裂が1例であった。これらの児のうち、一部はリチウムに加えて抗精神病薬も併用していたことが明記されている。</p> <p>双極症のない集団(331,263人)における先天奇形の頻度は2.0%であり、リチウム調剤群における奇形頻度との間に有意差は認められなかった($p=0.19$)。</p>
<p>5. Patorno E et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. N Engl J Med 2017;376:2245-2254.</p>	
評価例数	663例
概要	<p>米国のメディケイドの情報を利用した研究。生児を出生した妊婦が対象とされ、妊娠第1三半期にリチウムの処方を受けた群663例と非処方群を比較した。心奇形率はaRR 1.65 (95%CI 1.02-2.68)と有意な差が認められた。用量別の解析では、1日量600mg以下、600-900mgの群では有意差はみられず、900mgを超えて使用した群ではaRR 3.22 (95%CI 1.47-7.02)と有意差がみられた。</p> <p>心奇形以外の先天大奇形については、aRR 1.22 (95%CI 0.81-1.84)と有意差はみられなかった。</p>
<p>6. Trine Munk-Olsen et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. Lancet Psychiatry. 2018 Aug;5(8):644-652.</p>	
評価例数	621例
概要	<p>デンマーク、スウェーデン、カナダ、オランダ、UK、米国各々で収集された6つのコホートについてメタ解析を行った研究。妊娠第1三半期にリチウムの処方のあった621例を疾患コントロール群と比較。</p> <p>先天大奇形の発生リスク上昇との関連がみられた (pooled aOR : 1.71、95%CI : 1.07-2.72)。</p> <p>心奇形についてはリスク上昇との関連はみられなかった (pooled aOR : 1.54、95%CI : 0.64-3.70)。</p>

7. Hastie R et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. BMC Med. 2021 Dec 2;19(1):291.	
評価例数	434 例
概要	<p>スウェーデンで 2007 年～2014 年の期間に、妊娠 22 週以降に生児または死産児を出産した女性におけるコホート研究。</p> <p>逆確率重み付け傾向スコア回帰モデルを用いて妊娠中のリチウム使用と有害転帰の関連を検討。(多胎妊娠は除外)</p> <p>リチウム調剤群で先天奇形全体 (aRR 1.41, 95%CI 0.90-2.23) との関連はみられなかった。</p> <p>リチウム調剤群で心奇形 (aRR 3.17, 95% CI 1.64-6.13) のリスク増加との関連が認められた。</p>
8. Czeizel A et al. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. Teratology. 1990 Nov;42(5):505-12.	
評価例数	Case 群 (先天異常児) : 10,698 例のうちリチウム曝露 4 例 対照群 (先天異常なし) : 21,546 例のうちリチウム曝露 3 例
概要	<p>1980 年～1987 年までのハンガリーの先天異常レジストリ登録症例に関する症例対照研究。</p> <p>生後 1 年以内に診断された先天異常児のほか胎児診断後の選択的中絶例も登録された。</p> <p>先天異常の報告は産科医、小児科医、病理医により行われ、その分類は独立した臨床医が行った。</p> <p>Case 群 10,698 例、コントロール 21,546 例で、このうちリチウム使用例はマッチング後 Case 群 4 vs 対照群 3 で OR1.3(95%CI 0.22-9.0)であった。</p>
9. Breidge B et al. The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. Cardiol Young. 2017 May;27(4):677-685.	
評価例数	エプスタイン病のケース 250 例のうちリチウム曝露は 0 例 心疾患コントロールでは 5 例、非心疾患コントロールでは 8 例 のリチウム曝露あり
概要	<p>欧州 12 カ国の 15 の European Surveillance of Congenital Anomalies(EUROCAT)の先天異常登録データを用いたケースコントロール研究。</p> <p>染色体や遺伝子異常のない 250 例のエプスタイン病のうちリチウムの曝露した例はいなかった。</p> <p>心疾患コントロール 26,184 例中 5 例、非心疾患コントロール</p>

	51,024 例中 8 例でリチウム曝露があった（先天異常の詳細記載なし）。
10. Zalstein E et al. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. <i>Am J Cardiol</i> 1990; 65:817-818	
評価例数	エプスタイン病のケース 50 例のうちリチウム曝露は 0 例
概要	1971 年～1988 年にトロントの Motherisk に登録されたエプスタイン病と診断された 59 例について検討。 妊娠 1 三半期の薬剤曝露状況について、完全に情報確認ができていたのは 50 例であり、そのうちで母親が炭酸リチウムを使用していた例はなかった。
11. MR Weinstein, et al. The international register of lithium babies. <i>Drug Inf J.</i> 1976 Apr-Sep;10(2):94-100.	
評価例数	166 例
概要	リチウムに第 1 三半期に曝露した児の国際的ケースシリーズ。リチウム曝露 166 例中 18 例に先天異常を認め、うち 13 例が心奇形であった。13 例の心奇形のうち 4 例がエプスタイン病であった。 ※なお、同様のレジストリを用いた 1973 年、1975 年の以下の論文で報告された先天異常症例は、全て本論文に含まれている。 M Schou, et al. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. <i>Br Med J.</i> 1973 Apr 21;2(5859):135-6. M R Weinstein, M Goldfield. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. <i>Am J Psychiatry.</i> 1975 May;132(5):529-31.
12. Reis M et al. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2008 Jun;28(3):279-88.	
評価例数	79 例
概要	スウェーデンにおいて医療出生登録から 1994 年～2005 年に妊娠初期に抗精神病薬またはリチウムを使用した 2,908 例の女性を抽出し、先天異常の発生率を先天異常登録や入院記録と併せて検討した。（助産師のインタビューにより実際の使用が確認されている。） 本研究において、妊娠中にリチウムの使用を報告した女性は 79 例であり、そのうち 8 例の児に先天異常が認められこのうち構造異常は 7 例で内訳は皮膚奇形 1 例、不安定股関節 2 例、心奇形 4 例（5.1%、95%CI 1.4-12.5%）でありエプスタイン病は含まれなかった。残りの 1 例は染色体異常であった。

13. B Källén et al. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women : Acta Psychiatr Scand.1983;68:134-9.	
評価例数	59 例
概要	<p>スウェーデンの全国登録データを用いたケースシリーズ。1973 年～1979 年に精神科入院歴があり出産した双極症の女性 350 名を対象とし、スウェーデンの精神科退院診断登録、医療出生登録および先天異常登録をリンクさせる形でデータを収集した。</p> <p>妊娠中の薬剤使用歴については、妊娠 10～12 週の妊婦健診記録を基に取得された。</p> <p>350 名のうち、詳細な母子健康記録が得られたのは 287 例のうちリチウムを使用していたのは 59 例であった。</p> <p>心奇形が確認された 6 例のうち 4 例がリチウム曝露児（リチウムのみ使用およびリチウムと他の向精神薬を併用）であった。ただしエプスタイン病は含まれなかった。</p>
14. Frayne J et al.Lithium exposure during pregnancy: outcomes for women who attended a specialist antenatal clinic. J Psychosom Obstet Gynaecol 2018; 39:211–219	
評価例数	33 例
概要	<p>オーストラリアの単施設で、妊娠中にリチウムを処方され、出産した女性 33 人を対象としたケースシリーズ。妊娠第 1 三半期にリチウムの処方をうけた 30 例において、先天異常は報告されなかった。</p>
15. Van der Lugt NM et al.Fetal, neonatal, and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. Early Hum Dev 2012; 88:375–378	
評価例数	30 例
概要	<p>ドイツの単施設でのケースシリーズ。リチウムに子宮内曝露のあった 30 児において、1 児で心室中隔欠損症と大動脈縮窄症がみられた。</p>
16. Gianluca Rosso et al. Lithium prophylaxis during pregnancy and the postpartum period in women with lithium-responsive bipolar I disorder. Arch Womens Ment Health. 2016 Apr;19(2):429-32.	
評価例数	17 例 18 妊娠
概要	<p>イタリア単施設でのケースシリーズ研究。妊娠全期間リチウムを使用した 17 人 18 妊娠において先天異常はみられなかった。</p>
17. Torfs M et al.Early Postnatal Outcome and Care after in Utero Exposure to Lithium: A Single Center Analysis of a Belgian Tertiary University Hospital. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 16;19(16):10111.	
評価例数	10 例

概要	ベルギーの単施設で、妊娠期間を通じてリチウム治療が継続された 10 例のうち 1 児に先天異常（横隔膜ヘルニア）がみられた。
18. Kate McKenna et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry. 2005 Apr;66(4):444-9; quiz 546.	
評価例数	6 例
概要	妊娠のいずれかの時期にリチウムに曝露した 6 例において 5 例は妊娠が判明して中断した。いずれの例においても児に先天異常はみられなかった。
19. Chan JKN et al. Risk of adverse pregnancy, delivery and neonatal outcomes associated with bipolar disorder and prenatal use of mood stabilizers: A population-based cohort study. Psychiatry Res. 2024 Sep;339:116050.	
評価例数	1 例
概要	<p>香港の単施設で、単胎妊娠の女性を対象とし生産または死産となった妊娠を検討したコホート研究。</p> <p>双極症と気分安定薬（リチウム、抗けいれん薬、抗精神病薬）使用に関連する妊娠、分娩、新生児の有害転帰のリスクを、双極症ではなく気分安定薬を使用していない対照群と比較して検討した。</p> <p>双極症女性での先天大奇形 4.3% (n = 13)、対照群では 4.9% (n = 22,385) であった。</p> <p>双極症の女性から生まれた先天大奇形を持つ乳児 10 人 (76.9%) が妊娠第 1 三半期に気分安定薬を処方されており、リチウムの処方があったのはこのうち 1 人であり抗精神病薬も併用されていた。</p>
20. Alessandra Lisi, et al. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. Reprod Toxicol. 2010 Jul;29(4):433-42.	
評価例数	先天異常 18,131 例のうちリチウム曝露 14 例
概要	<p>日本を含む複数の国の出生異常データベースを統合した国際的な監視システム（SAFE-Med）の方法論を論じたもの。</p> <p>先天異常症例の薬剤をみており、18,131 例の先天異常症例のうち、リチウム曝露は 14 例であった。</p>

妊娠により本剤の血中濃度が変動し治療効果に影響する可能性があるため、妊婦に投与する場合は血中濃度を頻回に測定し慎重に経過観察する必要がある。特に妊娠末期には分娩直前に血清リチウム濃度が上昇することがある²¹。また、本剤を投与した妊婦から出生した新生児において、筋緊張低下、傾眠、振戦、易刺激性、新生児仮死、呼吸障害、徐脈などの症状がみられたことが報告されており^{22,23}、これらは新生児薬物離脱症候群またはリチウム中毒

との関連が示唆されている。これらの多くは軽度かつ一過性であり臨床的に重篤な転帰を示すものは少ないとされているが、出生後の新生児については慎重な観察が必要である^{22,23}。

21. Wesseloo R, et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *Bergink V. Br J Psychiatry*. 2017 Jul;211(1):31-36
22. Molenaar NM, et al. Management of lithium dosing around delivery: An observational study. *Bipolar Disord*. 2021;23(1):49-54.
23. Newport DJ, et al. Lithium Placental Passage and Obstetrical Outcome: Implications for Clinical Management During Late Pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2162-70.

6. 国内外の成書及びガイドライン

本邦のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 「日本うつ病学会診療ガイドライン双極症 2023」（日本うつ病学会編）の CQ6-2 では、「リチウムは、第二世代抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、使用しないことを弱く推奨する」と記載されている。
- 「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」と記載されている。
- 「周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2023」では、「リチウムは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する」と記載されている。

国外のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- アメリカ精神医学会（APA）の双極性障害ガイドライン 2010 では、「妊娠中にリチウムを継続する場合には、母体血清 α -フェトプロテインのスクリーニングや、児のエコー検査、血中濃度をモニターする必要がある」と記載されている。
- 国際神経精神薬理学会（CINP）の双極性障害ガイドライン 2017 では、「バルプロ酸とカルバマゼピンはいかなる場合でも避けるべきである。リチウムは、過去に心臓奇形のリスクが過大評価されたことがあるが、十分な説明と同意の上、使用が正当化される可能性がある」と記載されている。

- 英国の周産期メンタルヘルスに関する NICE ガイドライン 2018 では、「抗精神病薬が有効でない場合を除き、妊娠を計画している女性または妊娠中の女性にはリチウムを処方しない。抗精神病薬が有効でなく、妊娠を計画している女性または妊娠している女性にリチウムを処方する場合は、十分に児へのリスクを情報提供し、血中濃度をモニターすること」等が記載されている。
- カナダの双極性障害ガイドライン (CANMAT) 2018 では、「リチウムは胎児へのリスクが過大評価されていたこと、妊娠初期にリチウムを使用する場合は胎児エコーを実施すべきである」と記載されている。
- 王立オーストラリア・ニュージーランド精神科医協会 (RANZCP) の気分障害ガイドライン 2020 では、「リチウムは、産後の再発予防に有効であることが証明されている、望ましい気分安定薬であり、重度の双極性障害の女性には考慮すべきである。リチウムは周産期障害の気分安定薬としても有用であり、リチウムによる治療を初めて受ける女性であっても考慮すべきである」と記載されている。

成書

(1) Drugs in Pregnancy and Lactation , 12th Edition.2022 ⁽¹⁾

「可能であれば妊娠中、特に器官形成期の使用は避けるべきだが、第1三半期の使用が避けられないケースでは胎児エコーによる適切なスクリーニングを行い、血中濃度測定を実施し、葉酸摂取が推奨される。出産が近い時期のリチウム使用により、新生児に重症な中毒を起こすことがある。胎内曝露の長期的影響は知られていないが今後の調査が必要である」と記載されている。

LITHIUM

Antipsychotic

PREGNANCY RECOMMENDATION: Human Data Suggest Risk

BREASTFEEDING RECOMMENDATION: Limited Human Data—Potential Toxicity

PREGNANCY SUMMARY

If possible, lithium should be avoided during pregnancy, especially during the period of organogenesis. In those cases in which 1st trimester use is unavoidable, adequate screening tests, including level II ultrasound and fetal echocardiography (e.g., at 18–20 weeks [1]), should be performed (1–3). Serum levels should be also monitored. Daily folic acid (5 mg/day) is also recommended. Use of the drug near term may produce severe toxicity in the newborn, which is usually reversible. The long-term effects of in utero lithium exposure on postnatal development are unknown but warrant investigation.

(2) 向精神薬と妊娠・授乳 改訂3版⁽²⁾

本書では、Malhiら(2017)の報告を引用から、周産期のリチウム使用については、諸外国のガイドラインにより推奨内容は様々であることを示し、同報告から下表が作成・掲載されている[45]。

表3-4 周産期におけるリチウム治療推奨に関する検討ポイント

第1 三半期
・リチウムの減量を検討する ・血中リチウム濃度を注意深くモニタリングする ・リチウム治療を継続することのリスク・ベネフィットを検討する ・催奇形性出現の可能性を検討する
第2 三半期
・血中リチウム濃度を注意深くモニタリングする ・胎児心臓超音波検査の実施 ・母体の α -フェトプロテインを用いたスクリーニング
第3 三半期
・血中リチウム濃度を注意深くモニタリングする
分娩当日
・リチウム投与量を減量する
産褥期
・授乳禁忌

(文献13より著者作成)

本書では、妊娠中のリチウム使用に関して、以下5つの注意点が述べられている。

Malhiら¹³⁾は周産期のリチウム使用に関する諸外国のガイドライン(米国、英国、カナダ、オーストラリア、韓国、台湾、シンガポールなど)の推奨内容を調査し、その内容は様々ではないと報告している。英国の「NICEガイドライン」では「他の治療薬の有効性を確認する前に使用すべきではない」として催奇形性のリスクの大きさを考慮してその使用に慎重な立場をとっている。一方、オーストラリアでは「重症の双極性障害では気分安定薬のなかでは最も有効なオプションである」としている。この背景にはやはり心奇形や奇形全体に関する催奇形性のリスクが以前のデータより低いと評価する近年のメタ解析¹⁴⁾や総説¹⁵⁾の指摘が影響していると考えられる。国内の「周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド2017」¹⁶⁾では、「リチウムは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する」とされ、絶対禁忌ではない。

したがって、妊娠中のリチウム使用に関しては、①添付文書上、リチウムは妊娠には禁忌であることを説明し、②双極性障害の薬物選択として、リチウム以外の催奇形性リスクの低い向精神薬を選択するが、③リチウム以外に効果を有する薬剤がないと判断されたときには、リチウム使用に関するリスク情報を患者・家族に提供しその選択を尊重する、④リチウムを処方する際には、最小の有効用量に減量し、1日2～3回に分割投与し、⑤定期的に(月1回など)、さらに、非妊娠時より頻回にリチウムの血中濃度を測定する必要がある。

国内ガイドライン

(1) 日本うつ病学会診療ガイドライン双極症 2023⁽³⁾

「リチウムは、第二世代抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、使用しないことを弱く推奨する」と記載されている。

CQ 6-2 妊娠中の双極性障害に対する気分安定薬のリスクとベネフィットは

【推奨】

妊娠中の双極性障害に対して、バルプロ酸を使用しないことを強く推奨する(エビデンスレベル A)。カルバマゼピンも妊娠中に使用しないことを弱く推奨する(C)。ラモトリギンは、妊娠前から使用しており、効果があって有害事象がない場合は継続することを弱く推奨する(C)。リチウムは、第二世代抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、使用しないことを弱く推奨する(C)。

【推奨文】

バルプロ酸は先天異常を含む胎児の有害事象を増加させ(A)、児の出生後の認知機能も低下させる(C)。さらに自閉スペクトラム症の増加(C)や注意欠如・多動症の増加(C)にも関連する。

カルバマゼピンはバルプロ酸のリスクの高さには及ばないが、胎児の有害事象を増加させる(C)。

ラモトリギンは胎児の有害事象を増加させず、出生後の児の発育にも影響を与えない(C)。ただし、妊娠中に血中濃度が低下することが知られているため、定期的に血中濃度を測定する。

リチウムは出生後の児の認知機能には影響を与えず(D)、妊娠中のリチウム使用は産後の再発予防効果が認められる(C)ものの、先天異常を増加させる(B)。使用する場合には、定期的な血中濃度の測定を行う。

(2) 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会

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)各論編
各論 2. 双極性障害⁽⁴⁾

「他剤が効果的でない場合を除き妊娠中は処方回避し、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」と記載されている。

炭酸リチウム (Li)

Liは妊娠中も双極性障害の有効な維持療法薬の1つ(21)であるが、児において第1三半期の投与で心奇形のリスクが、また第3三半期の投与で呼吸器合併症、黄疸、頻脈、振戦、低血糖などのリスクが上昇し(22)、また母乳への移行がやや多いため添付文書上妊産婦・授乳婦には禁忌とされている。従って他剤が効果的でない場合を除き妊娠中は処方回避し、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(19, 23)。一方、母乳育児の利点を考えると患者・家族の希望があれば、SDMと慎重な観察の下に母乳栄養を許容することはありえよう(15, 20)。母乳としては初乳のみを与え、以後は人工乳を使用することも一法となるう。

(3) 周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2023⁽⁵⁾

CQ10. 妊娠中の双極性障害への薬物療法のリスクベネフィットは？

「リチウムは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する」と記載されている。

1. 妊娠前から向精神薬治療を受けている双極性障害患者における妊娠中の薬物療法については、服薬による児へのリスク(表 10-1 と CQ8、CQ12 を参照)とともに、服薬継続による再発防止のベネフィットについても説明する (I)。
2. 妊娠中の双極性障害における気分安定薬の使用について、以下の点に注意する。
 - (1) リチウムは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する (I)。
 - (2) パルプロ酸は、表 10-1 に示す先天異常リスクがあるため、妊娠中は使用しないことを強く推奨する (I)。パルプロ酸服用中の患者が妊娠した場合は、服用の中止について話し合うことを強く推奨する (CQ12 を参照) (I)。
 - (3) カルバマゼピンは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する (I)。
 - (4) ラモトリギンは、重篤な副作用に薬疹があるため、妊婦への使用は、過去の服用歴と安全性が確認され、効果が期待できる患者に留め、可能な限り低用量とすることを推奨する (I)。
3. 妊娠中に発症または再燃・再発した双極性障害患者や、再発リスクの高い患者における薬物療法は、それぞれの病相・状態像に応じて非定型抗精神病薬を治療薬とすることを推奨する (I)。

海外ガイドライン

(1) アメリカ精神医学会 (American Psychiatric Association: APA) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder(Revision), 2003 ⁽⁶⁾

「リチウムで安定している場合には、中止による気分エピソードの悪化が明らかに増加する」「妊娠中にリチウム、バルプロ酸、またはカルバマゼピンを服用する場合には、妊娠 20 週までに神経管欠損症に対する母体血清 α -フェトプロテインのスクリーニングを受け、 α -フェトプロテインの値が上昇した場合には、羊水穿刺と標的超音波検査を行うべきである」また、妊娠 16-18 週頃に胎児のエコー検査、薬剤の血中濃度をモニターして必要に応じ用量を調整すること、分娩時には用量を減らす、水分補給を確実にする等の対応を要することがと記載されている。

a) Continuing/discontinuing medications.

Around the time of pregnancy, the risks and benefits of continuing versus discontinuing treatment require the most thoughtful judgment and discussion among the patient, the psychiatrist, the obstetrician, and the father. Specific options include continuing medication throughout pregnancy, discontinuing medications at the beginning of pregnancy or before conception, and discontinuing the medication only for the first trimester.

In clinical decision making, the potential teratogenic risks of psychotropic medications must be balanced against the risk of no prophylactic treatment, with the attendant risks of illness (93). Although the course of bipolar disorder during pregnancy is still unclear, some evidence suggests that pregnancy does not alter the rate of mood episodes compared with other times (94). However, in patients who have been stable on a regimen of lithium, the rate of recurrent mood episodes is clearly increased by lithium discontinuation, particularly when discontinuation is abrupt (94). Should the decision be

c) **Prenatal monitoring.** Women who choose to remain on regimens of lithium, valproate, or carbamazepine during pregnancy should have maternal serum α -fetoprotein screening for neural tube defects before the 20th week of gestation, with amniocentesis as well as targeted sonography performed for any elevated α -fetoprotein values (105). Women should also be encouraged to undergo high-resolution ultrasound examination at 16–18 weeks gestation to detect cardiac abnormalities in the fetus. Since hepatic metabolism, renal excretion, and fluid volume are altered during pregnancy and the perinatal period, serum levels of medications should be monitored and doses adjusted if indicated. At delivery, the rapid fluid shifts in the mother will markedly increase lithium levels unless care is taken to either lower the lithium dose, ensure hydration, or both (112). Discontinuing lithium on the day of delivery is probably not necessary and may be unwise given the high risk for postpartum mood episodes and the greater risk of recurrence if lithium is discontinued in women with bipolar disorder (94, 112).

(2) 国際神経精神薬理学会(International Journal of Neuropsychopharmacology: CINP)

Treatment Guidelines in Bipolar Disorders in adults, 2017⁽⁷⁾

「バルプロ酸とカルバマゼピンはいかなる場合でも避けるべきであるが、リチウムは、過去に心臓奇形のリスクが過大評価されたことがあるが、十分な説明と同意の上、使用が正当化される可能性がある」と記載されている。

few weeks before delivery (Altshuler and Hendrick, 1996). The agents with a known teratogenic effect are lithium, valproate, carbamazepine, and lamotrigine in doses >200 mg/d. Valproate and carbamazepine should be avoided in any case; continuation of lithium treatment might be justified in selected patients with their informed consent as the risk of heart malformations has been overestimated in the past (Burt and Rasgon, 2004; Yacobi and Ornoy, 2008). Atypical antipsychotics and lamotrig-

(3) Antenatal and postnatal mental health The NICE guideline (2018)⁽⁸⁾

「抗精神病薬が有効でない場合を除き、妊娠を計画している女性または妊娠中の女性に

はリチウムを処方しない。抗精神病薬が有効でなく、妊娠を計画している女性または妊娠している女性にリチウムを処方する場合は、十分に児へのリスクを情報提供し、血中濃度をモニターすること」等が記載されている。

Lithium

8.9.1.29 Do not offer lithium²⁴ to women who are planning a pregnancy or pregnant, unless antipsychotic medication has not been effective. [new 2014]

8.9.1.30 If antipsychotic medication has not been effective and lithium is offered to a woman who is planning a pregnancy or pregnant, ensure:

- the woman knows that there is a risk of fetal heart malformations when lithium is taken in the first trimester, but the size of the risk is uncertain
- the woman knows that lithium levels may be high in breast milk with a risk of toxicity for the baby
- lithium levels are monitored more frequently throughout pregnancy and the postnatal period. [new 2014]

8.9.1.31 If a woman taking lithium becomes pregnant, consider stopping the drug gradually over 4 weeks if she is well. Explain to her that:

- stopping medication may not remove the risk of fetal heart malformations
- there is a risk of relapse, particularly in the postnatal period, if she has bipolar disorder. [2014]

8.9.1.32 If a woman taking lithium becomes pregnant and is not well or is at high risk of relapse, consider:

- switching gradually to an antipsychotic or
- stopping lithium and restarting it in the second trimester (if the woman is not planning to breastfeed and her symptoms have responded better to lithium than to other drugs in the past) or
- continuing with lithium if she is at high risk of relapse and an antipsychotic is unlikely to be effective. [new 2014]

8.9.1.33 If a woman continues taking lithium during pregnancy:

- check plasma lithium levels every 4 weeks, then weekly from the 36th week
- adjust the dose to keep plasma lithium levels in the woman's therapeutic range
- ensure the woman maintains an adequate fluid balance
- ensure the woman gives birth in hospital
- ensure monitoring by the obstetric team when labour starts, including checking plasma lithium levels and fluid balance because of the risk of dehydration and lithium toxicity
- stop lithium during labour and check plasma lithium levels 12 hours after her last dose. [2014]

(4) 気分・不安治療に関するカナダネットワーク/国際双極性障害学会 双極性障害ガイドライン 2018 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and

International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder ⁽⁹⁾

炭酸リチウムは一般に、躁状態、急性うつ病の治療、いずれかのエピソードの予防、うつ病エピソードの予防、躁エピソードの予防においても第一選択薬となっている。

TABLE 12 Hierarchical rankings of first and second-line treatments recommended for management of acute mania

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Maintenance					Acute		Maintenance		
	Acute mania	Prevention of any mood episode	Prevention of mania	Prevention of depression	Acute depression	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	Risk of depressive switch
First-line treatments: Monotherapies										
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++	+	-
Asenapine	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Aripiprazole	●	●	●	n.d. ^a	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d. ^a	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-

妊娠中の使用に関しては、7.1.3 に「リチウムは胎児へのリスクが過大評価されていたこと、妊娠初期にリチウムを使用する場合は胎児エコーを実施すべきである」と記載されている。

⁵²⁷ The FDA has not finalized and published the data for all medications as of completion date of these guidelines (February 2018), and new data appear to suggest that risks may have been overestimated for some medications such as lithium.⁵²⁷ Thus clinicians are strongly advised to use all the current data, including the FDA PLLR information if available, in collaboration with patient and family members to make final treatment decisions.

Wherever possible, psychosocial strategies should be preferred over medications in the first trimester as this period holds the highest risk for teratogenicity. When medications are deemed necessary, preference should be given to monotherapy using the lowest effective dose.

Each pregnancy should be closely monitored and appropriate screening tests (eg, foetal ultrasound if lithium is used in the first trimester) should be performed.⁵²⁸ Divalproex should be avoided during pregnancy due to elevated risk of neural tube defects (up to 5%), even higher incidences of other congenital abnormalities, and evidence of striking degrees of neurodevelopmental delay in children at 3 years of age and loss of an average of nine IQ points.⁵²⁹⁻⁵³¹

(5) 王立オーストラリア・ニュージーランド精神科医協会(The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists)Clinical practice guidelines for mood disorders, 2020 ¹⁰⁾

周産期における気分障害の管理が下記表にまとめられている (Recommendation Box 10)。

Recommendation Box 10. Managing mood disorders in pregnancy and post-partum	Grade
10.1 All women of reproductive age diagnosed with bipolar disorder should be offered a referral for contraceptive advice.	CBR
10.2 Psychoeducation on the possible harmful effects of antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics on a developing fetus, and the risk of postpartum relapse, should be provided to all women of childbearing age at the time of diagnosis, especially for those with bipolar disorder. Women should be advised to consult with a psychiatrist regarding reducing, or ceasing, medication when considering conceiving, or on becoming pregnant.	CBR
10.3 Psychological interventions, particularly IPT and CBT, should be the preferred treatment modality for PDD during pregnancy and postpartum.	EBR III
10.4 The administration of antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics during pregnancy should involve close liaison between a treating or perinatal psychiatrist, obstetrician and neonatologist.	CBR
10.5 A careful risk-benefit analysis should be undertaken in planning pharmacological management of a mood disorder in a pregnant woman; specifically the risks of harm to the developing fetus from pharmacotherapy should be balanced against potential harm to the mother because of not receiving necessary pharmacological treatment for her mood disorder.	CBR
10.6 For severe cases of PDD during pregnancy, antidepressant medication may be trialled with preference for SSRIs, but paroxetine, fluoxetine and venlafaxine should be avoided where possible.	EBR II
10.7 Sodium valproate should be avoided in women of childbearing age.	EBR II
10.8 ECT should be considered for severe refractory cases of mood disorders during pregnancy.	EBR IV
10.9 When exposed to antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics in pregnancy should be observed for the first three days postpartum for any known adverse effects (Austin et al., 2017; Galinsky et al., 2009; Polster et al., 2020).	CBR

CBR: consensus based recommendation; IPT: interpersonal therapy; CBT: cognitive behavioural therapy; PDD: major depressive disorder; EBR: evidence-based recommendation; ECT: electroconvulsive therapy; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

11.2. Age and lifestyle considerations には「リチウムは、産後の再発予防に有効であることが証明されている、望ましい気分安定薬であり、重度の双極性障害の女性には考慮すべきである。」「リチウムは周産期障害の気分安定薬としても有用であり、リチウムによる治療を初めて受ける女性であっても考慮すべきである」と記載されている。

In planning for pregnancy, it is important to aim for optimal mood stability and the use of monotherapy if necessary. Lithium is the preferred mood stabiliser (Malhi et al., 2015, 2020a, 2020d) with demonstrated efficacy in the prophylaxis of postpartum relapse (Bergink et al., 2012; Wesseloo et al., 2016) and should be considered for women with severe BD. Valproate and carbamazepine should be

should be avoided. Lithium is also a useful mood stabiliser for peripartum disorders and should be given consideration even in those women new to lithium therapy. Again, a clini-

参考文献

1. Briggs, G.G., C.V. Towers, and A.B. Forinash, Briggs drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk. 12th ed ed. 2022, Philadelphia: Wolters Kluwer. p.759-762
2. 伊藤真也, 村島温子, and 鈴木利人編, 向精神薬と妊娠・授乳 改訂 3 版. 2023, 南山堂: 東京, p106-110
3. 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン検討委員会, 日本うつ病学会診療ガイドライン 双極症 2023.
4. 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会, 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: 各論編. 精神神経学雑誌, 2022. 第 124 巻 別冊 Web 版.
5. 日本周産期メンタルヘルス学会. 周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2023.; Available from: <http://pmhguideline.com/>. (アクセス日 2025 年 8 月 12 日)
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision).2003,Focus;1;5-110, Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/foc.1.1.64> (last accessed on 13th August 2025).

7. Fountoulakis, K.N., et al., The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017. 20(2): p. 121-179.
8. The National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance NICE guidelines [CG192]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925> (last accessed on 13th August 2025).
9. Yatham, L.N., et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2018. 20(2): p. 97-170.
10. Malhi, G.S., et al., The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 2021. 55(1): p. 7-117.

7. 禁忌解除の妥当性

WG において、本薬の妊娠に係るリスク情報を添付文書で注意喚起をすることを前提に、以下の理由から、本薬を「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「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」旨の注意喚起を記載することが適切であると判断した。

背景

本薬は双極症の第一選択薬と位置づけられ、自殺行動を減少させることが報告されている。また、日本の保険請求データ (JMDC) によると、2012～2024 年に 15～49 歳の女性 25,345 人に炭酸リチウムの処方の確認され、臨床現場において妊娠可能年齢女性にも本薬が一定の頻度で使用されている実態が示された。

海外添付文書における記載状況

米国、英国、カナダ、豪州の添付文書では本薬は妊婦「禁忌」とはされていない。ただし、ヒトでの疫学研究において先天異常や心奇形のリスクが報告されていることから、特に妊娠初期には必要不可欠と判断される場合を除き使用すべきではないとされている。また、カナダの添付文書では、本薬を妊娠中に使用した女性から出生した児において、腎性尿崩症、甲状腺腫、低血糖などの報告があることが明記されている。さらに、妊娠中の腎機能の変化や妊娠末期の急激な変化に伴い、胎児へのリチウム移行による新生児毒性の可能性があると米国、英国、豪州の添付文書でも指摘されており、「血中濃度モニタリング」や「新生児の観察」の必要性について言及されている。

動物実験

承認申請時の試験では、ラットにおいて耳頭症が 1 例報告され、マウスでは 400 mg/kg/日の高用量群において外脳症・内反足・口蓋裂 がみられたもののその発生頻度は対照群と比較して統計的に有意な差は認められなかった。OECD に準拠した GLP 発生毒性試験では、胎児無毒性量 (NOAEL) が 90 mg/kg/日と設定され、このときの母動物における血中 C_{max} は 1.39 mEq/L でヒトにおける治療域上限 (約 1.2 mEq/L) とほぼ一致した。この用量では胎児奇形や発育遅延は認められなかったことから臨床で想定される最大付近の血中濃度において催奇形作用は認められなかったことを示している。一方で、同濃度域で母体には体重増加抑制など一般毒性が現れており、安全域 (母体 C_{max} / ヒト治療域) が十分に広いとは言い難い。これらの結果を総合的に判断すると催奇形リスクは低いと考えられる。

臨床使用に関する報告

母親への聞き取りにより実際の服薬状況を確認した Teratology Information Services による

前向き研究（疫学研究 1、2）では、妊娠初期のリチウム曝露群と非曝露群の間で先天大奇形全体のリスクに有意差は認められなかった。スペインの前向きコホート研究（疫学研究 3）でも同様に有意なリスク上昇は報告されていない。一方、心奇形については疫学研究 2 で有意なリスク上昇が示されたが、自然閉鎖する軽微な異常を除外すると有意差は消失したと報告されている。

次に大規模データベースを用いた研究として、調剤記録や処方記録に基づく解析があるが、服薬の実態は不明という限界がある。ただし、処方に比し、調剤記録が確認されている場合は薬剤が患者に実際に渡ったことは担保される。米国メディケイドデータベース研究（疫学研究 5）では心奇形以外の先天大奇形リスクには有意差が認められなかったが、高用量処方群（900mg/日超）で心奇形リスクの上昇が示唆された。また、公表論文ではなく個別データを統合して解析された国際共同メタ解析（疫学研究 6）では先天大奇形リスクの上昇（aOR 1.71）が示されている。スウェーデンの調剤データを用いた研究（疫学研究 4）では先天奇形リスクの有意な上昇を認められず、別の同国の調剤データ研究（疫学研究 7）でも先天大奇形リスクの有意な上昇はみられなかったものの、心奇形リスクの有意な上昇（aRR 3.17）が報告されている。ただし、この研究は妊娠初期の服薬状況が不明であり、因果関係評価には限界がある。以上より、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、研究間で結果にはばらつきがみられるといえる。

ガイドライン

国内ガイドラインでは妊娠中の本薬使用について、他の治療薬が無効な場合を除き使用を控えることが弱く推奨されている。海外ガイドラインでは他剤が無効な場合には本薬の使用が選択肢となることや、治療中断による母体の再発リスクや産後の再発予防効果にも言及されている。使用する場合は胎児エコー検査や血中濃度モニタリングなどの調整を行うことが推奨されている。

総合評価

動物実験では臨床曝露域を大きく超える用量でのみ催奇形性が認められ、ヒトでの疫学研究では調剤・保険請求データを用いた研究で心奇形リスクの上昇を示す報告がある一方、前向きコホート研究では同様の結果は得られていない。治療効果の必要性や中断による母体の再発リスクが高いことから、国内外ガイドラインおよび海外添付文書でも個別のベネフィット／リスク評価のもとでの継続使用を容認している。本ワーキンググループは、以下「8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定」に対応することを前提として、妊婦禁忌解除が妥当であるとの結論に至った。

8. 妊婦における血清リチウム濃度の測定

炭酸リチウムの添付文書においては、「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 ヶ月に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。」と記載されている。しかし、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いたリチウムの血中濃度測定実施状況に関する調査結果において、多くの患者で定期的なリチウム血中濃度の測定が実施されていないことが示唆されたため、用法・用量に関連する使用上の注意を遵守し定期的に血清リチウム濃度を測定するよう、PMDA からの医薬品適正使用のお願い（2025年9月更新）（<https://www.pmda.go.jp/files/000277130.pdf>）において注意喚起されている。

妊婦投与が禁忌でない諸外国における妊娠中の炭酸リチウム投与時の血中濃度測定に関して、主な診療ガイドラインで下記のように記載されている。

- ・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 各論編（2022）
第3 三半期の投与は呼吸器合併症、黄疸、頻脈、振戦、低血糖などのリスクを上昇させる。そのため、本薬の定期的な血中濃度測定と用量調整を行う。

- ・ Antenatal and postnatal mental health The NICE guideline (2018)

妊娠中および産後の期間を通して、リチウム濃度はより頻回にモニタリングされる。妊娠中もリチウムを継続する場合は、血漿リチウム濃度を妊娠中は4週ごと、36週以降は毎週測定し血漿リチウム濃度がその女性の治療域に保たれるよう用量を調整する。

適切な水分バランスを維持する。陣痛開始時には産科チームが血漿リチウム濃度と水分バランスをモニタリングする（脱水によるリチウム中毒のリスクがあるため）。分娩中はリチウムを中止し、最後の服用から12時間後に血漿リチウム濃度を再測定する。

- ・ American Psychiatric Association Practice Guideline, 2002/2003

妊娠中は「肝代謝・腎排泄・体液量の変化」により薬物濃度が変化するため、血中濃度（serum levels）をモニターして用量調整すべきである。分娩時の体液シフトによって母体のリチウム濃度が急上昇しうるため、用量調整・水分管理が必要とされている。しかし、出産日にリチウムを中止する必要は必ずしもない。

- ・ The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical practice guidelines for mood disorders, 2020

妊娠中は母体の体液量の変化に伴い血中リチウム濃度が変動するため、治療域である 0.6–0.8 mmol/L を維持するために定期的な血中濃度モニタリングが必要である。

妊娠中の炭酸リチウム血中濃度の管理については、精神科医および周産期医療（産科・新生児科を含む）を担う医師が連携して対応することが適当である。本邦の医療体制を鑑みれば、これらの診療科が同一医療機関内に設置されていることは必須ではない。精神科医による測定結果が速やかに周産期施設に共有される、あるいは周産期施設での測定結果に対し他施設の精神科医が速やかに評価を行うなど、緊密な連携が可能であれば、地域の医療提供

体制に応じた施設間の協働により対応可能と考える。

以上を踏まえ、国内で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、妊娠中も本薬が適切と判断される患者への投与については、精神科および周産期医療の双方の専門性を確保し得る連携体制の下、実施する必要がある。

9. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言

前述の1-8までの検討の結果、WGは、本薬の添付文書について以下のように改訂し注意喚起することが適切と判断した。

- 承認申請時の非臨床試験及びヒトでの疫学研究において催奇形性を示唆する報告がある一方、奇形のリスクが認められなかった報告もあること及び治療の中断による母体の再発による影響を踏まえ、添付文書における「禁忌」の項における「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「妊婦」の項には「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」を注意喚起する。
- これまで本WGにおいて妊婦禁忌解除の適切性を検討した薬剤においては、薬剤と先天奇形の発現頻度とは関連がみられなかった旨の報告が集積していたことを踏まえ、妊婦に投与する場合の治療体制に関する注意喚起は行っていない。しかしながら、本薬では、妊娠により本薬の血中濃度が変化し、治療効果に影響がみられる可能性があること、及び本薬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ことから、妊娠期間中は本薬の血中濃度、双極症の症状及び妊娠の経過を含めた患者の状態について十分注意する必要があると考える。したがって、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ことが不可欠との判断から、本薬添付文書の「妊婦」の項において注意喚起を行う。
- 「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除することに伴い、妊娠する可能性のある女性への使用増加が想定されるため、「生殖能を有する者」の項についても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旨を追記する。

下記に改訂案を示す。

現行	改訂案
2.禁忌 (略)	2.禁忌 (略)
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]	(削除)

現行	改訂案
<p>9.4 生殖能を有する者 設定なし</p>	<p>9.4 生殖能を有する者 <u>(新設)</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。<u>[9.5.1 参照]</u></p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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。<u>[2.4 参照]</u></p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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> <u>動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、またヒトで心奇形の発現が報告されている¹⁾²⁾。</u> <u>[9.4 参照]</u></p>
	<p><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。</u> <u>[11.1.1 参照]</u></p> <p><u>・妊娠により本剤の血中濃度が変化し治療効果に影響がみられ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、本剤の血中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⁾。</u></p> <p><u>・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³⁾⁵⁾。</u></p>
<p>23. 主要文献</p>	<p>23. 主要文献 1) Paterno E et al.Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations.</p>

現行	改訂案
	<p>N Engl J Med 2017;376:2245-2254.</p> <p>2) Hastie R et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. BMC Med. 2021 Dec 2;19(1):291.</p> <p>3) Molenaar NM, Poels EMP, Robakis T, Wesseloo R, Bergink V. Management of lithium dosing around delivery: An observational study. Bipolar Disord. 2021;23(1):49-54.</p> <p>4) Wesseloo R, et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. Bergink V. Br J Psychiatry. 2017 Jul;211(1):31-36.</p> <p>5) Newport DJ, et al. Lithium Placental Passage and Obstetrical Outcome: Implications for Clinical Management During Late Pregnancy. Am J Psychiatry. 2005 Nov;162(11):2162-70.</p>

別添 3 妊娠と新生児関連事象の集積状況

妊娠と新生児関連事象^{注1)}の集積状況

事象名 (PT)	件数
胎児障害 (SMQ)	
胎児ジストレス症候群	1
新生児障害 (SMQ)	
新生児薬物離脱症候群	2
新生児仮死	1 ^{注2)}
新生児一過性頻呼吸	1
新生児呼吸障害	1 ^{注2)}
先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ)	
先天性心臓疾患	1
妊娠中絶および流産のリスク (SMQ)	
自然流産	2
流産	2

注1) 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例。MedDRA 標準検索式 (SMQ (広域))「妊娠と新生児のトピック」のうち、有害事象が母親や胎児に生じていない症例は除外した。

なお、「妊娠と新生児のトピック (SMQ (広域))」は次の SMQ を包含する。:「先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ (広域))」、「妊娠、分娩合併症と危険因子 (流産および死産を除く) (SMQ (広域))」、「胎児障害 (SMQ (広域))」、「乳汁分泌関連トピック (新生児の母乳を介した曝露を含む) (SMQ (広域))」、「新生児障害 (SMQ (広域))」、「妊娠中絶および流産のリスク (SMQ (広域))」、「正常妊娠の状態および転帰 (SMQ (広域))」(MedDRA バージョン 28.0)

注2) 新生児仮死と新生児呼吸障害は同一の症例。

別添 4

【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。[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。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]</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。動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、またヒトで心奇形の発現が報告されている¹⁾²⁾。 [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> <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</u></p>

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