

7、引用文献・参考資料

- 1) Perrone J, Chatterjee P. Lithium poisoning. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 21, 2020.)
- 2) R T Timmer , J M Sands : Lithium Intoxication J Am Soc Nephrol 10: 666-674 (1999)
- 3) 山本賢司. 【医薬品副作用学(第3版)下-薬剤の安全使用アップデート-】臓器・系統別副作用各論 重大な副作用を中心に 精神 リチウム中毒. 日本臨床. 2019.07 2019;77(増刊 4 医薬品副作用学(下)):413-418.
- 4) 医薬品医療機器総合機構(PMDA). PMDA からの医薬品適正使用のお願い 炭酸リチウム投与中の血中濃度測定遵守について. 2012; <https://www.pmda.go.jp/files/000145551.pdf>.
- 5) Venkatarathnamma PN, Patil AR, Nanjundaiah N. Fatal lithium toxicity with therapeutic levels--a case report. Int J Clin Pharmacol Ther. May 2011;49(5):336-338.
- 6) Speirs J, Hirsch SR. Severe lithium toxicity with "normal" serum concentrations. Br Med J. Apr 1 1978;1(6116):815-816.
- 7) Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication: report of 23 cases and review of 100 cases from the literature. Q J Med 1978 ; 47 (186): 123-44
- 8) Jonathan Baird-Gunning, Tom Lea-Henry, Lotte C G Hoegberg, Sophie Gosselin, Darren M Roberts. Lithium Poisoning. J Intensive Care Med. 2017; 32(4): 249-263.
- 9) E.M. Grandjean, J.M. Aubry Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part III: Clinical Safety CNS Drugs. 2009; 23 (5) 397-418
- 10) R Haussmann, M Bauer, S von Bonin, P Grof, U. Treatment of Lithium Intoxication: Facing the Need for Evidence. Lewitzka Int J Bipolar Disord. 2015;3(1)23.
- 11) 公益財団法人日本中毒情報センター ; 2019 年受信報告;
<https://www.j-poison-ic.jp/jyushin/2019-2/>
- 12) David D Gummin, James B Mowry, Daniel A Spyker, Daniel E Brooks, Michael C Beuhler, Laura J Rivers, Heba A Hashem, Mark L Ryan. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2019; 57(12):1220-1413.
- 13) Adityanjee, Kaizad R Munshi, Anita Thampy. The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity.Clin Neuropharmacol. 2005;28(1)38-49.
- 14) Anne-Sophie Hanak, Lucie Chevillard, Souleiman El Balkhi, Patricia Risède, Katell Peoc'h, Bruno Mégarbane.Study of Blood and Brain Lithium Pharmacokinetics in the Rat According to Three Different Modalities of Poisoning. Toxicol Sci. 2015;143(1)185-95.
- 15) 日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害. 2017;
<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/180125.pdf>
- 16) Young W, Review of lithium effects on brain and blood. Cell Transplant. 2009; 18(9)951-75
- 17) 寺尾岳: 双極性障害の診かたと治しかた 科学的根拠に基づく入門書. 清和書店, 2019. 47-48
- 18) A H Dawson, I M Whyte. Therapeutic Drug Monitoring in Drug Overdose. Br J Clin

Pharmacol.1999; 48(3)278-83

- 19) A J Bell, A Cole, D Eccleston, I N Ferrier. Lithium Neurotoxicity at Normal Therapeutic Levels Affiliations expand. Br J Psychiatry. 1993; 162:689-92.
- 20) 上條吉人: 第Ⅱ部 中毒物質各論 第6章 I 向精神薬 リチウム. 相馬一亥 (監): 臨床中毒学 医学書院, 85-90 (2012)
- 21) Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol 2(1): 162-74 (2007)
- 22) Favin FD, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Rose SR: In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. J Toxicol Clin Toxicol 26: 443-450 (1988)
- 23) Zimmerman JL: Poisonings and Overdoses in the Intensive Care Unit: General and Specific Management Issues. Crit Care Med. 31(12): 2794-801 (2003)

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年5月集計)	各種物質毒性	炭酸リチウム	59
2019年度 (2021年5月集計)	各種物質毒性	炭酸リチウム	70

副作用名「各種物質毒性」の副作用報告件数のうち、炭酸リチウムのみを集計した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT：基本語 (Preferred Term) 各種物質毒性	Toxicity to various agents
OLLT：下層語 (Lowest Level Term)	
抗感染薬毒性	Anti-infective agent toxicity
バルビツレート中毒	Barbiturate intoxication
バルビツレート中毒 (NOS)	Barbiturate intoxication (NOS)
慢性ブロム中毒	Brominism
ブロム中毒	Bromism
ジギタリス中毒	Digitalis intoxication
ジギタリス中毒 (NOS)	Digitalis intoxication (NOS)
ジギタリス毒性	Digitalis toxicity
ジゴキシン毒性	Digoxin toxicity
薬物毒性	Drug toxicity
薬物毒性 (NOS)	Drug toxicity (NOS)
薬物毒性 NOS	Drug toxicity NOS
免疫抑制剤中毒	Immunosuppressant intoxication
ヨウ化物中毒	Iodide intoxication
ヨード中毒	Iodism
ヨード中毒症状	Iodism symptom
リチウム中毒	Lithium poisoning
アヘン毒性	Opiate toxicity
治療薬中毒	Pathological drug intoxication
酸性化薬中毒	Poisoning by acidifying agents
副腎皮質ステロイド中毒	Poisoning by adrenal cortical steroids
主として心血管系に作用する医薬品による中毒	Poisoning by agents primarily affecting the cardiovascular system

主として胃腸系に作用する医薬品による中毒	Poisoning by agents primarily affecting the gastrointestinal system
主として腸管に影響に作用する医薬品による中毒	Poisoning by agents primarily affecting the gut
嫌酒薬中毒	Poisoning by alcohol deterrents
アルカリ化薬中毒	Poisoning by alkalizing agents
興奮薬中毒	Poisoning by analeptics
下垂体前葉ホルモン類の中毒	Poisoning by anterior pituitary hormones
駆虫薬中毒	Poisoning by anthelmintics
感冒薬中毒	Poisoning by anti-common cold drugs
抗パーキンソン薬中毒	Poisoning by anti-Parkinsonism drugs
抗喘息薬中毒	Poisoning by antiasthmatics
抗生物質医薬品中毒	Poisoning by antibiotic drugs
抗生物質中毒	Poisoning by antibiotics
抗凝固薬中毒	Poisoning by anticoagulants
抗うつ薬中毒	Poisoning by antidepressants
止瀉薬中毒	Poisoning by antidiarrhoeal drugs
抗真菌性抗生物質中毒	Poisoning by antifungal antibiotics
抗腫瘍性抗生物質中毒	Poisoning by antineoplastic antibiotics
かゆみ止め薬中毒	Poisoning by antipruritics
抗リウマチ薬（消炎薬）中毒	Poisoning by antirheumatics (antiphlogistics)
抗甲状腺薬中毒	Poisoning by antithyroid agents
鎮咳薬中毒	Poisoning by antitussives
硬化薬を含む抗静脈瘤薬中毒	Poisoning by antivaricose drugs, including sclerosing agents
抗ウイルス薬中毒	Poisoning by antiviral drugs
砒素性抗感染薬中毒	Poisoning by arsenical anti-infectives
細菌性ワクチン中毒	Poisoning by bacterial vaccines
BCG中毒	Poisoning by BCG vaccine
ベンゾジアゼピン系トランキライザー中毒	Poisoning by benzodiazepine-based tranquilizers
臭素化合物中毒	Poisoning by bromine compounds
ブチロフェノン系トランキライザー中毒	Poisoning by butyrophenone-based tranquilizers
毛細血管作用薬中毒	Poisoning by capillary-active drugs
炭酸脱水素酵素抑制薬中毒	Poisoning by carbonic acid anhydrase inhibitors

心律動調節薬中毒	Poisoning by cardiac rhythm regulators
中枢神経系筋緊張抑制薬中毒	Poisoning by central nervous system muscle-tone depressants
中枢神経系刺激薬中毒	Poisoning by central nervous system stimulants
コレラワクチン中毒	Poisoning by cholera vaccine
冠血管拡張薬中毒	Poisoning by coronary vasodilators
局所用歯科薬中毒	Poisoning by dental drugs topically applied
食事療法用物質による中毒	Poisoning by dietetics
消化薬中毒	Poisoning by digestants
ジフテリアワクチン中毒	Poisoning by diphtheria vaccine
主として自律神経系に作用する医薬品による中毒	Poisoning by drugs primarily affecting the autonomic nervous system
催吐薬中毒	Poisoning by emetics
粘滑性下剤中毒	Poisoning by emollient cathartics
去痰薬中毒	Poisoning by expectorants
線維素溶解作用薬中毒	Poisoning by fibrinolysis-affecting drugs
γグロブリン中毒	Poisoning by gamma globulin
神経節遮断薬中毒	Poisoning by ganglion-blocking agents
ハロタン中毒	Poisoning by halothane
重金属抗感染薬中毒	Poisoning by heavy metal anti-infectives
ヒダントイン誘導体中毒	Poisoning by hydantoin derivatives
静脈麻酔薬中毒	Poisoning by intravenous anaesthetics
刺激性緩下剤中毒	Poisoning by irritant cathartics
脂肪作用薬中毒	Poisoning by lipotropic drugs
麻疹ワクチン中毒	Poisoning by measles vaccine
水銀利尿薬中毒	Poisoning by mercurial diuretics
メサドン中毒	Poisoning by methadone
メタカロン化合物中毒	Poisoning by methaqualone compounds
アヘン拮抗薬中毒	Poisoning by opiate antagonists
アヘン（アルカロイド）中毒、詳細不明	Poisoning by opium (alkaloids), unspecified
その他および詳細不明の医薬品による中毒	Poisoning by other and unspecified drugs and medicaments
その他の中枢神経系抑制薬による中毒	Poisoning by other central nervous system depressants
オキサゾリジン誘導体中毒	Poisoning by oxazolidine derivatives
陣痛促進薬中毒	Poisoning by oxytocic agents
パラアルデヒド中毒	Poisoning by paraldehyde

副交感神経作用薬（コリン作用薬）中毒	Poisoning by parasympathomimetics (cholinergics)
ペニシリン類中毒	Poisoning by penicillins
賦形剤中毒	Poisoning by pharmaceutical excipients
フェノチアジン系トランキライザー 中毒	Poisoning by phenothiazine-based tranquilizers
ペストワクチン中毒	Poisoning by plague vaccine
ポリオワクチン中毒	Poisoning by poliomyelitis vaccine
下垂体後葉ホルモン類中毒	Poisoning by posterior pituitary hormones
精神抑制薬（幻覚薬）中毒	Poisoning by psychodysleptics (hallucinogens)
精神興奮薬中毒	Poisoning by psychostimulants
精神作用薬による中毒	Poisoning by psychotropic agents
プリン誘導体利尿薬中毒	Poisoning by purine derivative diuretics
ピラゾール誘導体中毒	Poisoning by pyrazole derivatives
狂犬病ワクチン中毒	Poisoning by rabies vaccine
サリチル酸類中毒	Poisoning by salicylates
塩排泄利尿薬中毒	Poisoning by saluretics
骨格筋弛緩薬中毒	Poisoning by skeletal muscle relaxants
痘瘡ワクチン中毒	Poisoning by smallpox vaccine
平滑筋弛緩薬中毒	Poisoning by smooth muscle relaxants
脊椎麻酔薬中毒	Poisoning by spinal anaesthetics
コハク酸イミド類中毒	Poisoning by succinimides
スルホンアミド類中毒	Poisoning by sulfonamides
交感神経抑制薬（抗アドレナリン作用 薬）中毒	Poisoning by sympatholytics (antiadrenergics)
交感神経作動薬（アドレナリン作用薬） 中毒	Poisoning by sympathomimetics (adrenergics)
破傷風ワクチン中毒	Poisoning by tetanus vaccine
発疹チフスワクチン中毒	Poisoning by typhus vaccine
詳細不明の抗生物質による中毒	Poisoning by unspecified antibiotic
詳細不明の医薬品中毒	Poisoning by unspecified drug or medicament
詳細不明の医薬品または医用物質によ る中毒	Poisoning by unspecified drug or medicinal substance
詳細不明の自律神経系作用の医薬品に よる中毒	Poisoning by unspecified drug primarily affecting autonomic nervous system
詳細不明の精神作用薬中毒	Poisoning by unspecified psychotropic agent
詳細不明の全身に作用する医薬品中毒	Poisoning by unspecified systemic agent
尿酸代謝薬中毒	Poisoning by uric acid metabolism drugs

<p> ビタミンK（フィトナジオン）中毒 黄熱ワクチン中毒 サリチル酸中毒 医薬品中毒 治療薬毒性 中毒反応（NOS） 中毒症状 催眠剤中毒 リチウム毒性 シクロスポリン毒性 抗痙攣剤毒性 麻薬中毒 百日咳ワクチンとの混合製剤を含む 百日咳ワクチン中毒 薬物中毒 急性アンフェタミン中毒 急性薬物中毒 鎮静薬中毒 各種物質毒性 トランキライザー中毒 SILENT症候群 アヘン類毒性 不可逆的リチウム性神経毒症候群 ヘロイン中毒 不正薬剤中毒 非局所性毒作用 播種性毒作用 ベンゾジアゼピン中毒 抗精神病薬中毒 カルシニューリン阻害剤毒性 多剤毒性 キレート剤毒性 </p>	<p> Poisoning by vitamin K (Phytonadione) Poisoning by yellow fever vaccine Salicylism Therapeutic agent poisoning Therapeutic agent toxicity Toxic reaction (NOS) Toxic symptom Poisoning by hypnotic Lithium toxicity Cyclosporine toxicity Anticonvulsant toxicity Narcotic intoxication Poisoning by pertussis vaccine, incl combinations with a pertussis component Drug poisoning Acute amphetamine intoxication Acute drug intoxication Sedative intoxication Toxicity to various agents Poisoning by tranquilizers SILENT syndrome Opioid toxicity Syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity Heroin intoxication Illicit drug intoxication Non-local toxin effect Disseminated toxin effect Benzodiazepine intoxication Poisoning by antipsychotics Calcineurin inhibitor toxicity Multiple drug toxicity Chelator toxicity </p>
--	---

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 23.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和3年1月集計）	●リチウム中毒	精神神経用剤(117)	10
		合計	10

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行

政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)

改訂履歴

年月日	改訂理由
令和4年2月	新規作成
令和4年7月	誤記訂正 (訂正内容) 13 ページ 【誤】 (3) 発症危険因子 【正】 (3) 発症危険因子 (表2)