

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

劇薬
処方箋医薬品

躁病・躁状態治療剤

炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」**炭酸リチウム錠200**「ヨシトミ」**Lithium Carbonate TABLETS** 「YOSHITOMI」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 日局 炭酸リチウム 100mg 又は 200mg を含有
一般名	和名：炭酸リチウム 洋名：Lithium Carbonate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2000年1月14日 薬価基準収載年月日：2000年7月7日 発売年月日：2000年7月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：田辺三菱製薬株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2021 年 8 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の電子添文は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	18
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	21
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	22
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	22
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	23
7. CAS登録番号	7	7. トランスポーターに関する情報	23
III. 有効成分に関する項目	8	8. 透析等による除去率	23
1. 物理化学的性質	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	24
3. 有効成分の確認試験法	8	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
4. 有効成分の定量法	8	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	9	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形	9	5. 慎重投与内容とその理由	25
2. 製剤の組成	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	10	7. 相互作用	26
4. 製剤の各種条件下における安定性	10	8. 副作用	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
7. 溶出性	12	11. 小児等への投与	30
8. 生物学的試験法	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	31
11. 力価	15	15. その他の注意	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	16. その他	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	32
14. その他	15	1. 薬理試験	32
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	32
1. 効能又は効果	16		
2. 用法及び用量	16		
3. 臨床成績	16		

X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35
X I. 文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	37
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
X III. 備考	39
その他の関連資料	39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リチウムの特異的な抗躁作用は 1949 年に Cade, J.F.によって報告されたが、広く臨床応用されるようになったのは 1960 年代に Schou, M.らによって安全性と抗躁、再発予防効果が確認されてからであり、本邦では 1970 年代から臨床応用が行われ、1979 年に正式に躁病、躁状態の治療及び再発予防薬として許可され、翌年より市販され用いられている a)。

炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」及び炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」は、炭酸リチウムを有効成分とする躁病・躁状態治療剤である。

本剤は後発医薬品として薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、全星薬品工業株式会社が 2000 年 1 月に承認を取得、2000 年 7 月よりウェルファイド株式会社（現：田辺三菱製薬株式会社）が販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 躁病及び躁うつ病の躁状態に効能・効果を有する躁病・躁状態治療剤である。
- (2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

重大な副作用として、リチウム中毒、悪性症候群（Syndrome malin）、洞不全症候群、高度徐脈、腎性尿崩症、急性腎障害、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺炎、副甲状腺機能亢進症、認知症様症状、意識障害があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

炭酸リチウム錠 100 「ヨシトミ」

炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」

(2) 洋名 :

Lithium Carbonate TABLETS 100 「YOSHITOMI」

Lithium Carbonate TABLETS 200 「YOSHITOMI」

(3) 名称の由来 :

一般名+剤形+含量+「ヨシトミ」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

炭酸リチウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

Lithium Carbonate (JAN, USAN)

(3) ステム (stem) :

不明

3. 構造式又は示性式

 Li_2CO_3

4. 分子式及び分子量

分子式 : Li_2CO_3

分子量 : 73.89

5. 化学名 (命名法)

Lithium Carbonate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

554-13-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

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

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点：

融点：618℃

(5) 酸塩基解離定数：

pK_{a1} ：6.2^{b)}

pK_{a2} ：9.7^{b)}

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 10.9～11.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「炭酸リチウム」の確認試験による。

- (1) 炎色反応試験法 (1)
- (2) リン酸三リチウム (Li_3PO_4) の沈殿反応
- (3) 炭酸塩の定性反応

4. 有効成分の定量法







日局「炭酸リチウム」の定量法による。

本剤と硫酸との反応後、過量の硫酸を検体とした 1mol/L 水酸化ナトリウム液による滴定法 (指示薬：メチルレッド試液3滴)。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状:

	錠 100			錠 200		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠					
外形						
規格	直径 (mm) 8.1	厚さ (mm) 3.6	重量 (mg) 206	直径 (mm) 9.1	厚さ (mm) 4.5	重量 (mg) 284

(2) 製剤の物性:

硬度: 錠 100 平均値 60N 以上
錠 200 平均値 50N 以上

(3) 識別コード:

錠剤本体及び PTP シート上に記載
錠 100: Y-LI 100
錠 200: Y-LI 200

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等:

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量:

	錠 100	錠 200
有効成分 (1 錠中)	日局 炭酸リチウム 100mg	日局 炭酸リチウム 200mg
添加物	D-マンニトール, 硬化油, ヒドロキシプロピルセルロース, トウモロコシデンプン, 無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, タルク, ポリソルベート 80, カルナウバロウ	

(2) 添加物:

上記 (1) 項参照

(3) その他:

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験, 加速試験

1) 炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」

PTP包装 (PTPシートをアルミピロー包装) 及びバラ包装 (ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)・密栓) したものをを用いた加速試験 (40℃, 相対湿度 75%, 6ヵ月) の結果, 炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」は通常の市場流通下において 3年間安定であることが推測された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験 ¹⁾	40℃, 75%RH	PTP +アルミピロー包装	6ヵ月	変化なし*1
		ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)・密栓	6ヵ月	変化なし*1

*1. 試験項目: 性状, 溶出性, 含量

2) 炭酸リチウム錠200「ヨシトミ」

PTP包装 (PTPシートをアルミピロー包装) 及びバラ包装 (ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)・密栓) したものをを用いた加速試験 (40℃, 相対湿度 75%, 6ヵ月) の結果, 炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」は通常の市場流通下において 3年間安定であることが推測された。なお, 長期保存試験においても 3年間の安定性が確認されている。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験 ²⁾	40℃, 75%RH	PTP +アルミピロー包装	6ヵ月	変化なし*1
		ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)・密栓	6ヵ月	変化なし*1
長期保存試験 ³⁾	25℃, 60%RH	PTP +アルミピロー包装	3年	変化なし*2
		ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)・密栓	3年	変化なし*2

*1. 試験項目: 性状, 確認試験, 溶出性, 含量

*2. 試験項目: 性状, 確認試験, 質量偏差試験 (3年目で製剤均一性試験にて追加判定), 溶出性, 含量, 厚み, 硬度, 平均質量, 乾燥減量, 水分活性

(2) 無包装状態での安定性

炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」及び炭酸リチウム錠200「ヨシトミ」の無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

1) 炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」⁴⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
湿度	25℃, 75%RH	スチロールケース (開放)	3 ヶ月	硬度が低下したが、規格内であった。乾燥減量が増加した。1 ヶ月及び 3 ヶ月でわずかに溶出性の遅延を示したが、ばらつきの範囲内であり問題はなかった。その他の試験項目は変化なし。
光	白色蛍光灯 (1,200lx)	スチロールケース* (密栓)	120 万 lx・h	硬度が低下したが、規格内であった。乾燥減量が増加した。その他の試験項目は変化なし。

試験項目：外観、硬度、平均質量、乾燥減量、溶出性、含量

*：透明スチロールケースを用いた

2) 炭酸リチウム錠200「ヨシトミ」⁵⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	2 ヶ月で 30 分後の溶出率が低下する傾向がみられたが 180 分では開始時と変わらず、3 ヶ月まで溶出性は規格内であった。その他の試験項目は変化なし。
湿度	25℃, 75%RH	スチロールケース (開放)	3 ヶ月	平均質量、乾燥減量が増加した。30 分後の溶出率が経時的な低下を示す傾向がみられ、180 分後の溶出率は錠剤間のばらつきがみられたが、3 ヶ月まで溶出性は規格内であった。その他の試験項目は変化なし。
光	白色蛍光灯 (1,200lx)	透明ガラス瓶 (密栓)	120 万 lx・h	30 分後の溶出率が経時的に低下する傾向がみられ、180 分後の溶出率は 120 万 lx・h で低下したが、120 万 lx・h まで溶出性は規格内であった。その他の試験項目は変化なし。

試験項目：外観、硬度、厚み、平均質量、乾燥減量、溶出性、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

(1) 炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」⁶⁾

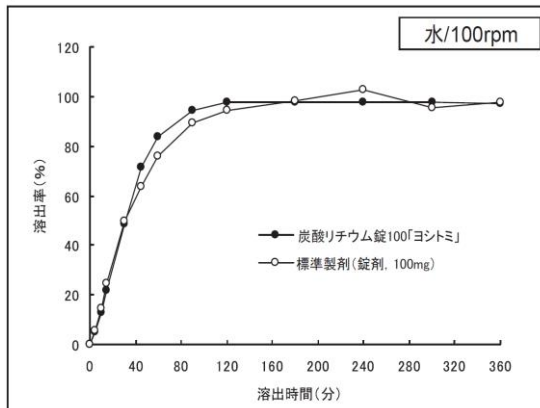
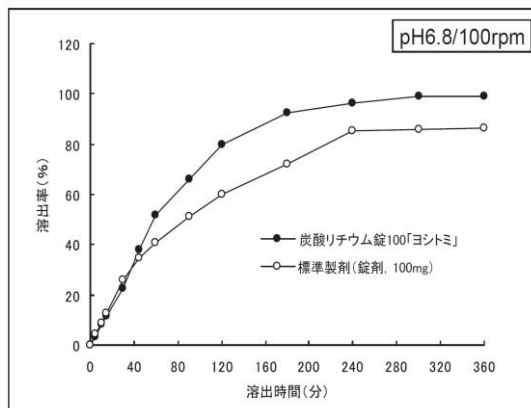
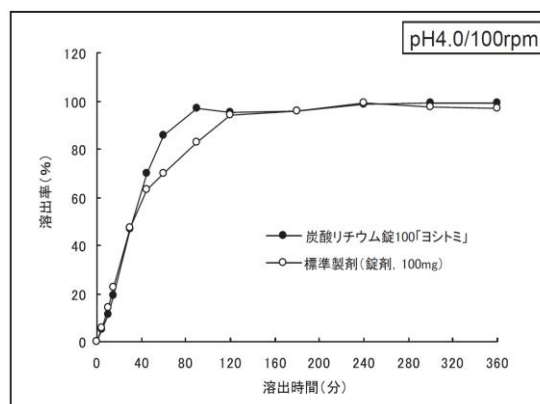
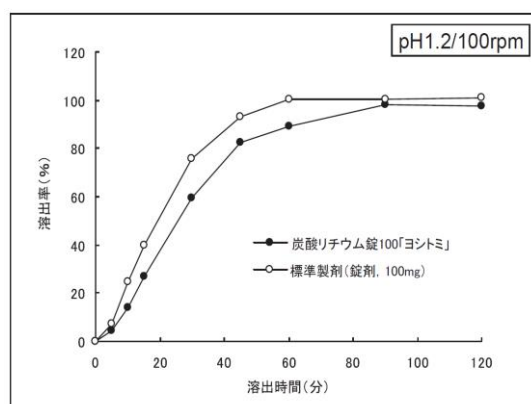
1) 公的溶出規格への適合

局外規「炭酸リチウム錠」の溶出規格に適合していることが確認されている。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 100 回転で試験を行うとき、15 分間及び 180 分間の溶出率がそれぞれ 45%以下及び 80%以上である。

2) 溶出挙動の同等性

下記の4条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。[医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について（平成 10 年 7 月 15 日付医薬発第 634 号）による]

検体	炭酸リチウム錠100「ヨシトミ」 標準製剤
試験法	パドル法
試験液（試験液量） ／回転数	①pH1.2（900mL）／100rpm ②pH4.0（900mL）／100rpm ③pH6.8（900mL）／100rpm ④水（900mL）／100rpm
判定基準	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。



(2) 炭酸リチウム錠200「ヨシトミ」⁷⁾

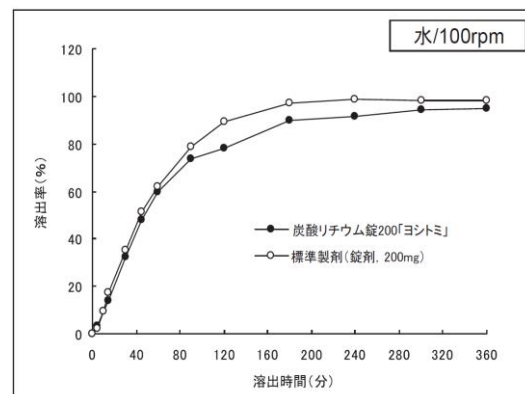
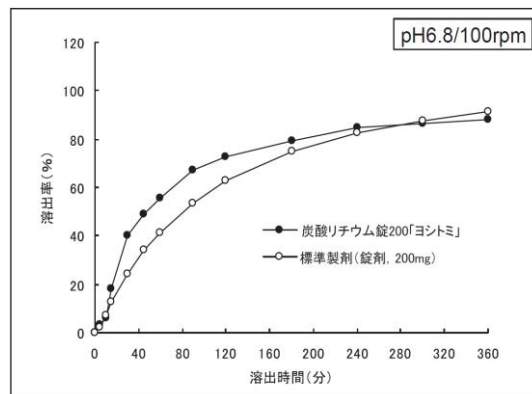
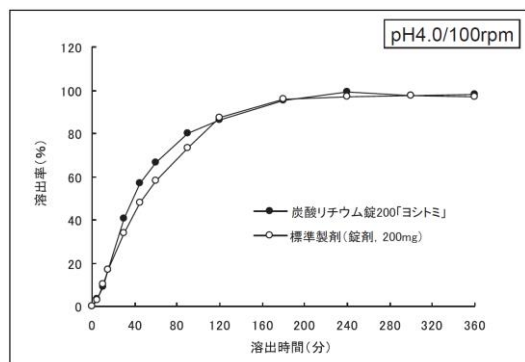
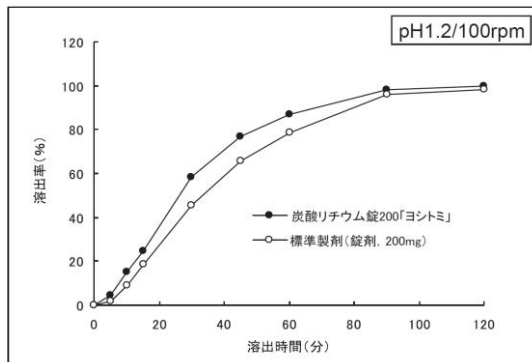
1) 公的溶出規格への適合

局外規「炭酸リチウム錠」の溶出規格に適合していることが確認されている。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 100 回転で試験を行うとき、30 分間及び 180 分間の溶出率がそれぞれ 50%以下及び 80%以上である。

2) 溶出挙動の同等性

下記の4条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、炭酸リチウム錠200「ヨシトミ」(旧製剤)と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。[医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10年 7月 15日付医薬発第 634号)による]

検体	炭酸リチウム錠200「ヨシトミ」(旧製剤) 標準製剤
試験法	パドル法
試験液(試験液量) /回転数	①pH1.2(900mL) / 100rpm ②pH4.0(900mL) / 100rpm ③pH6.8(900mL) / 100rpm ④水(900mL) / 100rpm
判定基準	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。



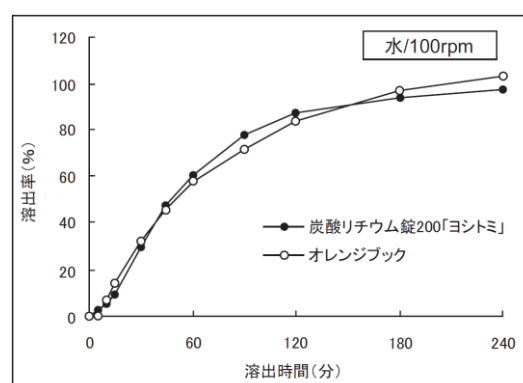
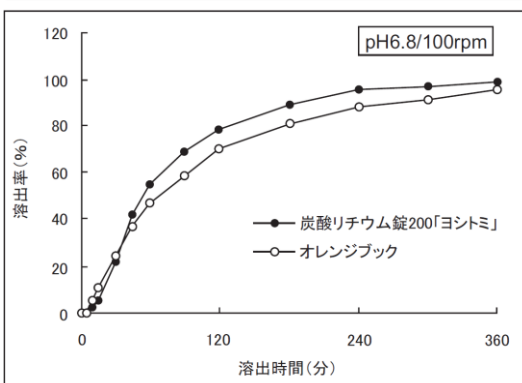
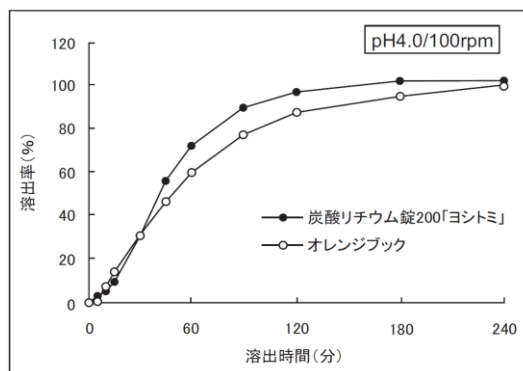
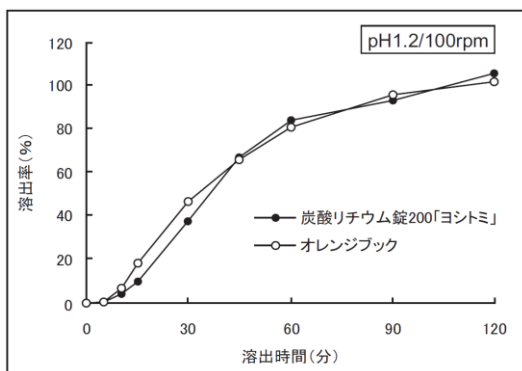
IV. 製剤に関する項目

<参考>製法改良製剤の溶出曲線とオレンジブック収載溶出曲線との類似性*

製法を改良した炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」（改良製剤）について下記の 4 条件について溶出試験を実施した結果、改良製剤の溶出曲線とオレンジブックの溶出曲線は類似していると判定された。〔後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインについて（薬食審査発 1124004 号）による〕

※ジェネリック医薬品品質情報検討会による後発品の品質評価において、オレンジブック収載溶出曲線と先発製剤及び後発品の溶出曲線とを比較し、類似性を評価していることから、改良製剤の溶出曲線とオレンジブック収載溶出曲線の類似性を評価した。

検体	炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」（改良製剤）
試験法	パドル法
試験液（試験液量） ／回転数	①pH1.2（900mL）／100rpm ②pH4.0（900mL）／100rpm ③pH6.8（900mL）／100rpm ④水（900mL）／100rpm
判定基準	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 炎色反応試験法 (1)
- (2) リン酸三リチウム (Li_3PO_4) の沈殿反応
- (3) 炭酸塩の定性反応
- (4) 原子吸光光度法

10. 製剤中の有効成分の定量法

本剤と硫酸との反応後、過量の硫酸を検体とした 1mol/L 水酸化ナトリウム液による滴定法 (指示薬: メチルレッド試液 3 滴)。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

躁病および躁うつ病の躁状態

2. 用法及び用量

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

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

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

- (1) 血清リチウム濃度が 1.5mEq/L を超えたときは臨床症状の観察を十分に行い、必要に応じて減量又は休薬等の処置を行うこと。
- (2) 血清リチウム濃度が 2.0mEq/L を超えたときは過量投与による中毒を起こすことがあるので、減量又は休薬すること。

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

<解説>

リチウムの毒性は血清リチウム濃度と密接な関係にあり、本剤の投与に際しては、血清リチウム濃度測定によるモニタリングが必要である。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

塩化リチウム, その他のリチウム塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序:

作用機序は不明な点も多いが, イノシトール 1-リン酸分解酵素の阻害によるホスファチジルイノシトール代謝回転の抑制やノルアドレナリンやセロトニンなどの遊離抑制・取込み促進などが考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績:

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間:

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

<参考>

軽症及び中等症程度までの躁状態の場合、欧米では 1.0mEq/L が必要とされているが、日本人の場合、0.6~0.7mEq/L でも有効といわれる。精神運動興奮の激しい重症躁病の場合、0.6~1.2mEq/L が有効定常レベルといわれる^{a)}。

(2) 最高血中濃度到達時間：

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験^{8,9)}

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（1997年12月22日医薬審第487号）に従って、炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」と標準製剤をそれぞれ 2錠（炭酸リチウムとして 200mg）あるいは炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」と標準製剤それぞれ 1錠（炭酸リチウムとして 200mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子（n=20）に絶食単回経口投与して血清中リチウム濃度を測定した。

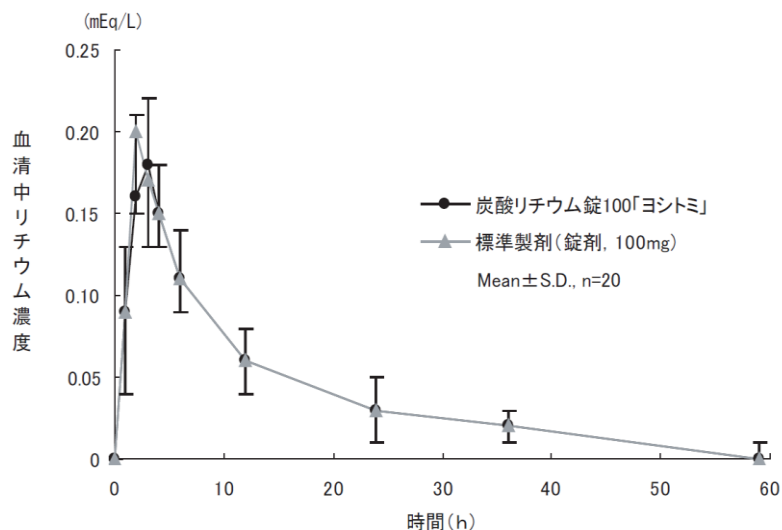
得られた薬物動態パラメータ（AUC, C_{max}）を評価した結果、両剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、100mg製剤における C_{max} では log(0.89)~log(1.04)、AUC₀₋₅₉ では log(0.88)~log(1.10)であり、200mg製剤における C_{max} では log(0.89)~log(1.25)、AUC₀₋₅₉ では log(0.98)~log(1.21)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₅₉₎ (mEq・h/L)	C _{max} (mEq/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
炭酸リチウム錠 100 「ヨシトミ」	2.26±0.79	0.20±0.04	2.7±0.7	12.9±6.5
標準製剤 (錠剤, 100mg)	2.27±0.72	0.21±0.03	2.2±0.6	13.1±6.3

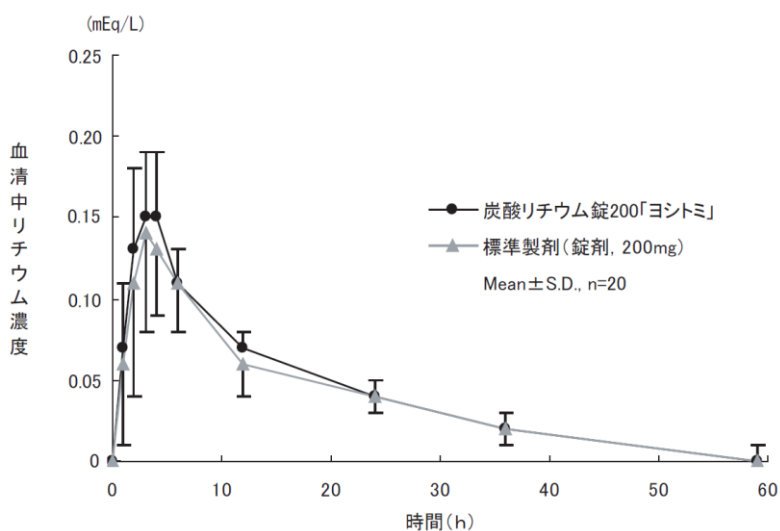
(Mean±S.D., n=20)

VII. 薬物動態に関する項目



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→59) (mEq・h/L)	C _{max} (mEq/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」	2.33±0.40	0.17±0.04	3.0±1.0	15.3± 6.8
標準製剤 (錠剤, 200mg)	2.20±0.60	0.16±0.06	3.9±2.3	17.8±14.1

(Mean±S.D., n=20)



血清中濃度並びに AUC, C_{max} 等のパラメータは, 被験者の選択, 体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

<参考>

血中濃度が 1.5mEq/L を超えると副作用の頻度が多くなり, 2.0mEq/L を超えると明らかな中毒症状が出現するといわれる⁴⁾。(「V. 治療に関する項目-2」の項参照)

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

<参考>

100%^{o)}

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

該当資料なし

<参考>

全身クリアランス 0.35mL/min/kg^{o)}

(6) 分布容積：

該当資料なし

<参考>

0.79L/kg^{o)}

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>

血漿蛋白にほとんど結合しない^{o)}。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>

脳に移行する^{a)}。「(5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>

リチウムは胎盤を容易に通過する。母親の血清中濃度は臍帯血中濃度と平衡化している^{e)}。

(3) 乳汁への移行性：

ヒト母乳中へ移行する

<参考>

リチウムはヒト母乳中へ移行する。母乳中濃度は母親の血清中濃度の約 40%~50%である^{e)}。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

<参考>

慢性投与した場合の血清と髄液におけるリチウム濃度の比率は 3 : 1 から 4 : 1 である^{a)}。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>

リチウムの体内分布は不均一で腎には高濃度、筋、骨、肝臓には中等度、脳には低濃度分布する^{a)}。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

リチウムは代謝されないため該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

リチウムは代謝されないため該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

リチウムは代謝されないため該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

リチウムは代謝されないため該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

リチウムは代謝されないため該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

尿中^{a)}

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>

リチウムは 90%以上が腎から尿中に排泄され、5%が便中に、残りが汗に排泄される^{a)}。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

利尿剤に反応しない場合や治療中に急性腎障害が悪化する症例では、人工血液透析が必要となる。人工透析は、標準人工腎臓透析液（キンダリー透析剤 AF 1 号など）を用い、3～5 時間透析を、血清リチウム濃度が 0mEq/L に近づいたら人工透析を 2～3 日間休止し、再度フロセミド 20～60mg/日 連続投与により利尿状態を観察する。もしフロセミドの利尿効果が得られない場合には、人工透析を再開しなければならない⁹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) てんかん等の脳波異常のある患者〔脳波異常を増悪させることがある。〕
- (2) 重篤な心疾患のある患者〔心疾患を増悪し、重篤な心機能障害を引き起こすおそれがある。〕
- (3) リチウムの体内貯留を起こしやすい状態にある患者〔リチウムの毒性を増強するおそれがある。〕
 - 1) 腎障害のある患者
 - 2) 衰弱又は脱水状態にある患者
 - 3) 発熱、発汗又は下痢を伴う疾患のある患者
 - 4) 食塩制限患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

<解説>

- (1) リチウムにより脳波異常がおこることがあり、てんかん患者では脳波異常が発現するが、リチウムによりその脳波が増悪することがある。
- (2) リチウムによる洞機能不全による重度の徐脈が報告されている。原疾患として徐脈性不整脈や心不全等の重篤な心疾患がある場合、リチウムが心機能をさらに低下させ、その心疾患を増悪し、重篤な心機能障害を引き起こすおそれがある。
- (3)
 - 1) リチウムは 90%以上が腎臓から尿中に排泄される^{a)}。腎障害があり腎機能が低下している場合、リチウムの排泄が抑制され、体内に貯留し毒性が増強する可能性が考えられる。
 - 2) 衰弱・脱水状態では体内のナトリウムと水分量が減少しているため、リチウムの再吸収が促進され血中濃度が上昇し毒性が増強することが考えられる。
 - 3) 発熱、発汗または下痢を伴う患者は、衰弱・脱水状態と同様に体内のナトリウムと水分量が減少しているため、リチウムの再吸収が促進され血中濃度が上昇し毒性が増強することが考えられる。
 - 4) 食塩制限患者は、体内のナトリウムが減少している状態であるので、リチウムの再吸収が促進され血中濃度が上昇し毒性が増強することが考えられる。
- (4) 動物実験で催奇形作用が、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^{e)}。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照のこと。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 脳に器質的障害のある患者〔神経毒性があらわれるおそれがある。〕
- (2) 心疾患の既往歴のある患者〔心機能障害を引き起こすおそれがある。〕
- (3) リチウムの体内貯留を起こすおそれのある患者〔リチウム中毒を起こすおそれがある。〕
 - 1) 腎障害の既往歴のある患者
 - 2) 食事及び水分摂取量不足の患者
 - 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (4) 肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕
- (5) 甲状腺機能亢進又は低下症の患者〔甲状腺機能低下を起こすおそれがあるため、甲状腺機能亢進症の診断を誤らせる可能性がある。また、甲状腺機能低下症を増悪させるおそれがある。〕
- (6) リチウムに異常な感受性を示す患者〔血清リチウム濃度が 1.5mEq/L 以下でも中毒症状があらわれることがある。〕

＜解説＞

- (1) 可逆性の認知症様症状、昏睡に至るような意識障害の報告があり、脳に器質的障害のある患者では慎重に投与する必要がある。
- (2) リチウムによる洞機能不全が報告されており、心疾患の既往歴のある患者では、心機能障害を起こすおそれがある。
- (3) リチウムは 90%以上が腎臓から尿中に排泄される^{a)}。腎機能が低下している可能性がある患者ではリチウムの排泄が抑制され、また体内のナトリウムと水分量が減少している患者ではリチウムの再吸収が促進され、リチウムが体内に貯留しリチウム中毒を起こすおそれがある。
- (4) 肝機能異常が報告されており、肝障害のある患者では肝障害を増悪させるおそれがある。
- (5) リチウムは甲状腺ホルモン分泌を阻害するため、末梢での甲状腺ホルモン濃度の低下を増強することになる。甲状腺機能亢進症の診断を誤ったり、甲状腺機能低下症を増悪させるおそれがある。
- (6) リチウムに特異な感受性を示す患者では、リチウムの血中濃度が中毒領域にないにも係らず、中毒症状があらわれることがあるので慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) めまい、ねむけ等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械類の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 改善がみられたならば、症状を観察しながら維持量に漸減すること（躁症状の発現時には本剤に対する耐容性が高く、躁症状が治まると耐容性が低下する）。
- (3) 他の向精神薬（フェノチアジン系、ブチロフェノン系薬剤等）との併用中に中毒を発現すると、非可逆性の小脳症状又は錐体外路症状を起こすことがあるので、これらの薬剤を併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (4) 本剤で Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右側胸部誘導（V₁～V₃）の coved型 ST 上昇）が顕在化したとの報告がある。なお、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等が発現することがあるので、Brugada型心電図が疑われた患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 患者及びその家族に、本剤投与中に食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等を併用する場合等ではリチウム中毒が発現する可能性があることを十分に説明し、中毒の初期症状があらわれた場合には医師の診察を受けるよう、指導すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「相互作用」、「副作用 リチウム中毒」の項参照）

<解説>

- (1) 本剤の中枢神経抑制作用により、めまい、ねむけ等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないこと。
- (2) 症状が治まった後は耐容性が低下するため、躁症状発現時の用量を継続して投与すると、その用量に耐え得ない場合がある。
- (3) リチウムと他の向精神薬との併用中に、リチウム中毒を発現し、非可逆性の小脳症状又は錐体外路症状を起こしたとの報告がある^{g)}。
- (4) 海外において、炭酸リチウム製剤の投与と関連性が否定できない Brugada 症候群に特徴的な心電図変化が顕在化したとの報告がある^{h)}。
- (5) 特に外来患者の場合は、本人及びその家族にリチウム中毒に関する注意について十分徹底させ、中毒を阻止できるようにする。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 (チアジド系利尿剤, ループ利尿剤等)	リチウム中毒を起こすとの報告がある。（「副作用 リチウム中毒」の項参照）	利尿剤がナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
カルバマゼピン	錯乱, 粗大振戦, 失見当識等を起こすとの報告がある。	機序不明
向精神薬 (ハロペリドール等)	心電図変化, 重症の錐体外路症状, 持続性のジスキネジア, 突発性のSyndrome malin, 非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。	機序不明
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (エナラプリルマレイン酸塩等)	リチウム中毒を起こすとの報告がある。（「副作用 リチウム中毒」の項参照）	左記薬剤がアルドステロン分泌を抑制し、ナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 (ロサルタンカリウム等)		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ロキソプロフェンナトリウム水和物等)	リチウム中毒を起こすとの報告がある。（「副作用 リチウム中毒」の項参照）	非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジンの合成を抑制することにより、腎の水分及び電解質の代謝に影響する可能性があるため、血清リチウム濃度が上昇すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (フルボキサミンマレイン酸塩等)	セロトニン症候群（錯乱、軽躁病、激越、反射亢進、ミオクローヌス、協調異常、振戦、下痢、発汗、悪寒、発熱）を起こすとの報告がある。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (ミルナシブラン塩酸塩等)		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 (ミルタザピン)		
メトロナゾール	リチウム中毒を起こすとの報告がある。（「副作用 リチウム中毒」の項参照）	機序不明
電気けいれん療法	通電直後に数秒程度の心停止や施行後にけいれん遷延、せん妄等を起こすとの報告がある。	機序不明
麻酔用筋弛緩剤 (スキサメトニウム塩化物水和物等)	左記薬剤の筋弛緩作用が増強されることがある。	機序不明

<解説>

- 利尿剤（チアジド系利尿剤、ループ利尿剤等）

リチウムは主にナトリウムとともに近位尿細管で再吸収され、遠位尿細管（チアジド系利尿剤の主作用部位）ではわずかしか再吸収されない。チアジド系利尿剤長期投与では利尿剤がナトリウム排泄を促進することにより、ナトリウムの近位尿細管再吸収が代償的に増加し、その結果リチウムの再吸収も同様に増加するといわれている。

- カルバマゼピン

機序は不明。カルバマゼピンはリチウムの効果を増強し、一部の患者には毒性を示すが、他の患者では効果を高めることもある。

- 向精神薬（ハロペリドール等）

機序は明らかにされていないが、次のように考えられている。

- ① ハロペリドールとリチウムが線条体のアデニルサイクラーゼに対して共同的な阻害作用を行う。
- ② 両剤の精神・神経作用の相加効果又は一方の薬剤の精神・神経作用が発現した可能性もある。

- **アンジオテンシン変換酵素阻害剤**（エナラプリルマレイン酸塩等）、**アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤**（ロサルタンカリウム等）
 明確な機序は不明。リチウムは主に腎で排泄され、その排泄は糸球体ろ過と近位尿細管でのナトリウム濃度に依存している。ACE 阻害剤又は AⅡ拮抗剤がレニン-アンジオテンシン系を抑制してアルドステロン濃度を低下させるためナトリウム濃度が減少し、その結果、リチウムの再吸収が高まり、血中リチウム濃度が上昇すると考えられる。
- **非ステロイド性消炎鎮痛剤**（ロキソプロフェンナトリウム水和物等）
 非ステロイド性消炎鎮痛剤が腎のプロスタグランジン合成を抑制し、腎血流量を減少させることからリチウムの腎排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
- **選択的セロトニン再取り込み阻害剤**（フルボキサミンマレイン酸塩等）、**セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤**（ミルナシプラン塩酸塩等）、**ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤**（ミルタザピン）
 リチウム製剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）フルボキサミンとの併用によりセロトニン症候群又は眠気が発現したとの報告がある^{l)}。
- **メトロニダゾール**
 機序は不明。リチウム製剤とメトロニダゾールとの併用により腎毒性又はリチウム中毒が発現したとの報告がある^{i,k)}。
- **電気けいれん療法**
 リチウム製剤投与患者に電気けいれん療法を施行した際に、通電直後の心停止や施行後のけいれん遷延等が報告されている。作用機序は通電直後に視床下部から迷走神経を経由した副交感神経が関与している可能性が示唆されている^{l)}。
- **麻酔用筋弛緩剤**（スキサメトニウム塩化物水和物等）
 リチウム製剤と麻酔用筋弛緩剤との併用により、麻酔用筋弛緩剤の作用が増強されたとの報告がある。機序は不明であるが、リチウムは神経終末におけるアセチルコリンの活性に影響を及ぼすかもしれない^{m)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

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

処置方法：リチウム中毒が発現した場合、特異的な解毒剤は見い出されていないので、投与を中止し、感染症の予防、心・呼吸機能の維持とともに補液、利尿剤（マンニトール、アミノフィリン等）等により本剤の排泄促進、電解質平衡の回復を図ること。利尿剤に反応しない場合や腎障害が認められる場合は、血液透析を施行すること。血液透析を施行する場合は、施行後に低下した血清リチウム濃度が再上昇するこ

とがあるので、施行後血清リチウム濃度測定を行い再上昇がみられた場合には、再度の血液透析等の適切な処置を行うこと。

- 2) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：向精神薬（抗精神病薬等）との併用により、悪性症候群があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。悪性症候群においては、筋肉障害〔CK(CPK)上昇〕や横紋筋融解症が起こることがある。この際、急性腎障害に至る場合もあり、十分な観察を行うこと。
- 3) **洞不全症候群，高度徐脈**：洞不全症候群，高度徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **腎性尿崩症**：腎性尿崩症があらわれることがあるので、多飲，多尿などの症状が発現した場合には、電解質濃度の測定等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **急性腎障害，間質性腎炎，ネフローゼ症候群**：急性腎障害，間質性腎炎，ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、腎機能検査（血中クレアチニン，血中尿素窒素，尿蛋白等の測定）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **甲状腺機能低下症，甲状腺炎**：甲状腺機能低下症，甲状腺炎があらわれることがあるので、甲状腺機能検査（血中 TSH，血中遊離 T₃，血中遊離 T₄ 等の測定）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) **副甲状腺機能亢進症**：副甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、血清カルシウムの測定を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) **認知症様症状，意識障害**：可逆性の認知症様症状，昏睡に至るような意識障害〔脳波所見上，周期性同期性放電（PSD）等を伴うことがある〕があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

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

種類	頻度	頻度不明
精神神経系		めまい，ねむけ，言語障害，頭痛，発熱，不眠，脳波異常（基礎波の徐波化等），知覚異常，記憶障害，焦燥感，失禁，悪寒，耳鳴，一過性暗点，ブラックアウト発作，情動不安，せん妄
消化器		口渇，嘔気・嘔吐，下痢，食欲不振，胃部不快感，腹痛，便秘，唾液分泌過多，胃腸障害
循環器		心電図異常，血圧低下，頻脈，不整脈，末梢循環障害
血液		白血球増多
泌尿器		多尿，排尿困難，乏尿 ^{注1)} ，頻尿，腎機能異常，蛋白尿

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

種類 \ 頻度	頻度不明
内分泌系	甲状腺機能異常（血中 TSH, 血中遊離 T ₃ , 血中遊離 T ₄ の上昇・低下, 甲状腺 ¹³¹ I 摂取率の増加及び TRH 負荷後の TSH 分泌反応の増大), 非中毒性甲状腺腫, 粘液水腫, 甲状腺中毒症 ^{注2)}
中枢神経系	振戦, 運動障害, 緊張亢進・低下, 腱反射亢進, 筋攣縮, 運動過少, 舞踏病様アテトーシス, 頭蓋内圧亢進
皮膚	皮疹, 掻痒感, 毛囊炎, 下肢潰瘍, 毛髪乾燥及び粗毛化, 脱毛, 乾癬又はその悪化
肝臓	肝機能異常
その他	脱力・倦怠感, 浮腫, 体重増加・減少, 性欲減退, 血糖上昇, 脱水, 味覚異常（苦味等）

注 1) あらわれた場合には投与を中止すること。
注 2) 急激な投与中止により症状が増悪することがある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、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。〕
- (2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。〔分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。〕
- (3) 授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳を介した児への移行が確認されている。母乳栄養児の血清リチウム濃度は母親の1/3 から1/2 であったとの報告がある¹⁰⁾。母乳を介したリチウム曝露により、児にチアノーゼ、嗜眠、心電図 T波逆転などのリチウム中毒の兆候があらわれたとの報告がある¹¹⁾。（海外症例）〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないため、小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症状、処置：

「副作用 リチウム中毒」の項参照

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：
- (2) 副次的薬理試験：
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験：
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験：
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験：
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験：
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験：
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性：
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法及び 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示等に注意すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）、
1,000錠（バラ）

炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）、
1,000錠（バラ）

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔）＋アルミピロー包装
バラ包装：ポリエチレン容器，ポリプロピレンキャップ（乾燥剤入り）

炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔）＋アルミピロー包装
バラ包装：ポリエチレン容器，ポリプロピレンキャップ（乾燥剤入り）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

リーマス錠 100・錠 200（大正製薬）

同効薬：

クロルプロマジン塩酸塩，レボメプロマジンマレイン酸塩，ハロペリドール，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム 等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」

承認年月日：2000年1月14日

承認番号：21200AMZ00010000

炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」

承認年月日：2000年1月14日

承認番号：21200AMZ00009000

11. 薬価基準収載年月日

炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」：2000年7月7日

炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」：2000年7月7日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
炭酸リチウム錠 100「ヨシトミ」	112195702	1179017F1048	610444094
炭酸リチウム錠 200「ヨシトミ」	112196402	1179017F2044	610444095

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

1 . 引用文献

- 1) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 100 「ヨシトミ」 の安定性試験 (加速試験) に関する資料 (社内資料)
- 2) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」 の安定性試験 (加速試験) に関する資料 (社内資料)
- 3) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」 の安定性試験 (長期保存試験) に関する資料 (社内資料)
- 4) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 100 「ヨシトミ」 の無包装状態での安定性試験に関する資料 (社内資料)
- 5) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」 の無包装状態での安定性試験に関する資料 (社内資料)
- 6) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 100 「ヨシトミ」 の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 7) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」 の溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 8) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 100 「ヨシトミ」 の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 9) 全星薬品工業 (株) : 炭酸リチウム錠 200 「ヨシトミ」 の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 10) Schou M., et al. : Br Med J.1973;2:138
- 11) Tunnessen W. W., et al. : J Pediatr. 1972;81(4) :804-807

2 . その他の参考文献

- a) 三浦貞則 監修 : 精神治療薬大系 中巻, 星和書店 2001 ; 114-132
- b) 医療用医薬品品質情報集 No.29, p191 (平成 20 年 3 月版) ; 財団法人 日本公定書協会編
- c) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2011 ; C-2687-C-2692
- d) 三浦貞則 監修 : 精神治療薬大系 下巻, 星和書店 2001 ; 287-290
- e) Briggs, G.G. et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation 10th ed., Wolters Kluwer Health 2014 ; 809-813
- f) 渡辺昌祐 他 編 : リチウム療法の実際, 医歯薬出版株式会社 1990 ; 203-218
- g) 仲川義人 編 : 医薬品相互作用 第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 236-243
- h) Darbar, D. et al. : Circulation 2005 ; 112 : 1527-1531
- i) Tatro, D.S. : Drug Interaction Facts 2012, Facts & Comparisons 2012 ; 1105-1105
- j) Teicher, M.H. et al. : JAMA 1987 ; 257 (24) : 3365-3366
- k) Ayd, F.J. : International Drug Therapy Newsletter 1982 ; 17 (4) : 15-16
- l) 松尾幸治 他 : 精神医学 2001 ; 43 (3) : 291-296
- m) Tatro, D.S. : Drug Interaction Facts 2012, Facts & Comparisons 2012 ; 1320-1320

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売されていない）

<参考>

炭酸リチウムとして、LITHOBID（ANI Pharmaceuticals, Inc., アメリカ）などが発売されている。

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

【効能・効果】

躁病および躁うつ病の躁状態

【用法・用量】

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

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

なお、年齢、症状により適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	LITHOBID
会社名	ANI Pharmaceuticals, Inc.
発売年	2014 年
剤形・規格	徐放性錠剤，1 錠中炭酸リチウム 300mg 含有
効能・効果	双極性障害の躁病エピソードおよび維持
用法・用量（抜粋）	急性躁病：1 日 1800mg を 2 回又は 3 回に分けて投与する。この時の血清リチウム濃度は通常 1.0-1.5mEq/L である。投与量は、患者の臨床状態、血中濃度の定期的な観察を行い決定する。急性期における血中濃度測定は 1 週間に 2 回行う。 長期コントロール：血中濃度を 0.6-1.2mEq/L に維持することが望ましく、1 日 900mg～1200mg を投与する。維持療法中の患者の血清リチウム濃度は少なくとも 2 ヶ月に 1 回測定する。

DailyMed [LITHOBID (ANI Pharmaceuticals, Inc.), 2020年2月改訂] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット・マウス）で催奇形作用が、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。〕
- (2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。〔分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。〕
- (3) 授乳を避けさせること。〔ヒトで母乳を介した児への移行が確認されている。母乳栄養児の血清リチウム濃度は母親の1/3 から1/2 であったとの報告がある¹⁰⁾。母乳を介したリチウム曝露により、児にチアノーゼ、嗜眠、心電図 T波逆転などのリチウム中毒の兆候があらわれたとの報告がある¹¹⁾。〕（海外症例）

X II. 参考資料

	分類
オーストラリアの分類	lithium salts : D (2021年4月) *1

*1. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>【使用上の注意】小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していないので、小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。</p>	
出典	記載内容
米国の添付文書*1 (2020年2月)	<p>WARNINGS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients under 12 years of age have not been determined; its use in these patients is not recommended. There has been a report of transient syndrome of acute dystonia and hyperreflexia occurring in a 15 kg pediatric patient who ingested 300 mg of lithium carbonate.</p> <p>PRECAUTIONS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 have not been established (see WARNINGS).</p>

*1. DailyMed [LITHOBID (ANI Pharmaceuticals, Inc.), 2020年2月改訂] より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし