

調査・研究 の名称	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
調査対象 品目	炭酸リチウムを有効成分とする先発医薬品及びジェネリック医薬品（以下、「炭酸リチウム製剤」）。
調査背景	■ 炭酸リチウム製剤は「躁病および躁うつ病の躁状態」を効能・効果として、1980 年 2 月より販売開始された。 ■ 炭酸リチウム製剤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、一定の頻度でリチウムの血中濃度を測定し、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。一方で、使用上の注意が遵守されず、炭酸リチウム製剤の服薬中にリチウムの血中濃度測定が半年以上実施されなかった結果、リチウム中毒を生じた事例等が報告されており、これらは基本的に医薬品副作用被害救済制度においても、適正な使用とは認められず、不適正使用と判断されている。また、リチウム中毒の国内副作用症例報告件数も増加傾向である。
調査目的	炭酸リチウム製剤が処方された患者において、リチウムの血中濃度測定の実施状況を確認する。
NDB の選 定理由と データ期間	選定理由：異なる医療機関にわたり患者を追跡可能であること及び日本における患者の悉皆性が高いことを考慮して選択した。 データ期間：2010 年 8 月 1 日～2023 年 3 月 31 日
調査方法の 概略	■ 調査対象集団 2012 年 10 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日までの期間（組入れ期間）に、炭酸リチウム製剤が新規処方された患者を調査対象集団とした。新規処方であることの遡り確認期間は 6 カ月間とした。 ■ 追跡期間 追跡期間の開始月と終了月を以下のとおり設定した。 - 追跡開始月：炭酸リチウム製剤の初回処方月※1 - 追跡終了月：以下の①又は②のいずれか早い月 ① 炭酸リチウム製剤の処方継続期間※2における最終処方月※2 ② 最終の診療報酬請求がある月 ※1：組入れ期間における炭酸リチウム製剤の最初の処方日を「初回処方日」とし、初回処方日を含む月を「初回処方月」とした。 ※2：炭酸リチウム製剤の処方継続期間は、炭酸リチウム製剤の初回処方月から最終処方月までとした。その際、前回処方日に処方日数と 30 日を足した日までに次の炭酸リチウム製剤の処方がある場合は、処方が継続しているとみなし、最終の処方日に処方日数を足した日の該当月を最終処方月とした。 ■ リチウムの血中濃度測定の指標 NDB で利用可能なレセプト情報には、リチウムの血中濃度測定に関する診療行為を直接示す情報が含まれない。そのため、本調査では、炭酸リチウム製剤の投与時に、薬物血中濃度を測定し計画的な治療管理を行った場合に算定される、次のいずれかの特定薬剤治療管理料の記録（以下、「特定薬剤治療管理料等」）を有する場合に、リチウムの血中濃度測定を実施したものと見なした。

	・ 特定薬剤治療管理料 1^{※3} ・ 特定薬剤治療管理料 1（第 4 月目以降）^{※4} ・ 特定薬剤治療管理加算（臓器移植後等の患者以外）（第 1 回目） ※3：2018 年の診療報酬改定以前では、「特定薬剤治療管理料」に該当する。 ※4：2018 年の診療報酬改定以前では、「特定薬剤治療管理料（第 4 月目以降）」に該当する。 ■ 集計方法 主解析である以下の集計 1 及び集計 2、サブグループ解析並びに感度解析を実施した。 ＜集計 1：リチウムの血中濃度測定の実施割合＞ ・ 特定薬剤治療管理料等は、月 1 回に限り算定される。そこで、追跡期間中のリチウムの血中濃度測定の実施割合は、特定薬剤治療管理料等の算定のあった月数を追跡期間の月数で除して算出した。 $\text{実施割合} = \frac{\text{特定薬剤治療管理料等の算定のあった月数}}{\text{追跡期間の月数}}$ ＜集計 2：炭酸リチウム製剤の 1 カ月当たりの処方日数＞ ・ 追跡期間中の頓服処方を除く炭酸リチウム製剤の処方を対象に、1 カ月当たりの処方日数を集計した。なお、同月に複数回の処方がある場合には、全ての処方における炭酸リチウム製剤の処方日数を合計したものを、1 カ月当たりの処方日数とした。 ＜サブグループ解析＞ ・ 追跡期間を①用量調節期と②維持期の 2 種類に分割し、各期間に対する集計 1 をサブグループ解析とした。 ・ 調査対象集団における、2012 年 10 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までの期間に対する各処方について、1 日当たりの処方量の平均が 3 カ月連続で同一となる最初の月を維持期の開始とみなし、追跡期間の開始から維持期の開始より前までの期間を①用量調節期、それ以降の期間を②維持期と設定した。 ＜感度解析＞ ・ 特定薬剤治療管理料の算定対象となる薬剤は炭酸リチウム製剤に限られない。そのため、炭酸リチウム製剤の計画的な治療管理に対して特定薬剤治療管理料が算定された患者の特定可能性を高めるため、集計 1 の解析対象集団から、炭酸リチウム製剤の初回処方月と同月に、炭酸リチウム製剤以外の本調査で用いる特定薬剤治療管理料等の算定対象となる薬剤の処方がある患者を除外した集団を対象に、集計 1 と同様の集計を実施した。 ・ 追跡期間の終了は、炭酸リチウム製剤の処方継続期間における最終処方月、最終の診療報酬請求がある月又は炭酸リチウム製剤以外の特定薬剤治療管理料の算定対象となる薬剤が処方された月の前月のうちいずれか早い時点とした。
調査結果の概略	■ 患者背景 ・ 調査対象集団として、500,211 人を特定した。患者背景の内訳は、女性の割合が 58%であり、年齢別では 20 歳代～50 歳代の患者が多かった（別添、表 1-1 参照）。 ・ 炭酸リチウム製剤の初回処方月を含む前 3 カ月間における傷病の併存状況として、70%の患者に炭酸リチウム製剤処方の契機であると想定される「双極性感情障害」に関する

傷病名が付与されていた。本調査で着目した併存疾患のうち、糖尿病・高血糖に関する傷病名を付与された患者が 26%と最も多く、脳の器質的障害（てんかん）、心疾患又は感染症の傷病名を付与された患者は、いずれも 15%を超えていた。また、10%の患者において、腎疾患に関する傷病名が付与されていた（別添、表 1-2 参照）。

- 初回処方月と同月の薬剤の処方状況として、41%の患者において、炭酸リチウム製剤の効能・効果である「躁病および躁うつ病の躁状態」の治療に関連すると想定される他の気分安定薬又は抗精神病薬が処方されていた。また、リチウム中毒に影響し得る薬剤の処方がある患者は 17%であった（別添、表 1-3 参照）。
- 傷病の併存状況及び薬剤の併用状況について、炭酸リチウム製剤の初回処方時点での集計結果と維持期開始時点での集計結果に大きな差異は認められなかった。

■ リチウムの血中濃度測定状況等の評価

- 調査対象集団のうち 54%の患者は、追跡期間にリチウムの血中濃度測定が一度もなかった。また、18%の患者は、実施割合が「0 より大きく 0.16 未満」の区分（すなわち 6 カ月に 1 度よりも少ない頻度の区分）に該当していた（別添、表 2-1 参照）。感度解析においても集計 1 と同様の傾向の結果が得られた。
- 用量調節期と維持期別によるサブグループ解析の結果、用量調節期には 67%の患者においてリチウムの血中濃度測定が一度もなかった。推奨頻度（1 週間に 1 回）に最も近い区分である、実施割合が「1」の区分に該当した患者は 4%であった。維持期には 50%の患者においてリチウムの血中濃度測定が一度もなく、推奨頻度（2～3 カ月に 1 回）に対応する区分である、実施割合が「0.33 以上 0.5 未満」以上の区分に該当した患者は 11%であった（別添、表 2-2 参照）。
- 炭酸リチウム製剤の 1 カ月当たりの処方日数の分布は、中央値が 28 日（四分位範囲 28 日 - 35 日）であり、集計区分別では 22 日～29 日の区分に該当した処方が最も多く全体の 38%、次いで 30 日～44 日分の区分に該当した処方が全体の 31%であった。また、90 日以上以上の処方全体の 1%であった（別添、表 3 参照）。

■ 結果を踏まえた考察

- 主解析、感度解析及びサブグループ解析のいずれにおいても、炭酸リチウム製剤の処方期間において、半数近くの患者でリチウムの血中濃度の測定が行われておらず、行われていたとしても頻度が低い傾向が認められた。また、炭酸リチウム製剤の 1 カ月当たりの処方日数について中央値が 28 日であること及び追跡期間の中央値が 6 カ月（第 3 四分位が 18 カ月）であることを踏まえると、本調査の対象集団に含まれる多くの患者は、炭酸リチウム製剤の処方中は定期的に通院していると考えられた。これらの結果から、炭酸リチウム製剤が処方された患者は、定期的に病院へ通院し、その通院時に症状等の観察は行われていると考えられるものの、多くの患者で定期的なリチウムの血中濃度の測定までは実施されていないと考えられた。なお、炭酸リチウム製剤の投与中の血中濃度測定遵守に関しては、「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」として 2012 年 9 月に注意喚起を行ったところであるが、本調査の結果、血中濃度測定の実施割合は推奨頻度に満たないと考えられた。
- 炭酸リチウム製剤の処方に当たり、リチウム中毒に影響し得る薬剤との併用は頻繁には行われていないと考えられた。一方、リチウムの体内貯留を起こしやすい状態とされる

	腎疾患を有する患者等に対し、炭酸リチウム製剤が一定数処方されている可能性が示唆された。 本調査において、リチウムの血中濃度測定状況を確認するために用いた指標である特定薬剤治療管理料等は、実際の測定対象がリチウムとは限らないこと、サブグループ解析における用量調節期及び維持期の区別は処方量の推移から推測したものであり、実際の用量調節期及び維持期を反映できていない可能性があること、腎疾患等の既往はレセプト上の傷病名を踏まえて特定したものであり、その定義の妥当性は検証できていない点等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。
--	---

表 1-1. 患者背景（性別・年齢）

	男性		女性		合計	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
計	209,453	41.87	290,758	58.13	500,211	100.00
年齢						
10 歳未満	957	0.19	342	0.07	1,299	0.26
10 歳代	10,652	2.13	19,270	3.85	29,922	5.98
20 歳代	35,230	7.04	67,142	13.42	102,372	20.47
30 歳代	44,334	8.86	59,562	11.91	103,896	20.77
40 歳代	49,981	9.99	54,865	10.97	104,846	20.96
50 歳代	36,578	7.31	36,716	7.34	73,294	14.65
60 歳代	18,356	3.67	25,610	5.12	43,966	8.79
70 歳代	9,676	1.93	18,677	3.73	28,353	5.67
80 歳以上	3,689	0.74	8,574	1.71	12,263	2.45

表 1-2. 患者背景（傷病）

		初回処方時点		維持期開始時点	
項目	区分	人数	(%)	人数	(%)
	計	500,211	100.00	302,586	100.00
精神及び行動の障害に関する 傷病（傷病別）	躁病エピソード	53,099	10.62	33,855	11.19
	双極性感情障害	352,412	70.45	222,852	73.65
	上記以外の気分障害	275,823	55.14	150,865	49.86
	上記以外の精神及び行動の障害	338,302	67.63	201,262	66.51
精神及び行動の障害に関する 傷病（該当した区分数）	0 種類	55,128	11.02	38,203	12.63
	1 種類	67,584	13.51	37,471	12.38
	2 種類	190,481	38.08	116,580	38.53
	3 種類以上	187,018	37.39	110,332	36.46
着目する併存疾患（傷病別）	脳の器質的障害（てんかん）	78,707	15.73	44,505	14.71
	心疾患	77,314	15.46	38,549	12.74
	甲状腺機能亢進症	22,605	4.52	10,777	3.56
	甲状腺機能低下症	64,934	12.98	39,552	13.07
	感染症（腸管感染症・ウイルス感染症）	93,231	18.64	46,083	15.23
	腎疾患（腎不全及び腎性尿崩症を含む）	48,412	9.68	29,852	9.87
	糖尿病・高血糖	129,261	25.84	77,971	25.77
着目する併存疾患 （該当した区分数）	0 種類	237,974	47.57	147,301	48.68
	1 種類	119,922	23.97	74,957	24.77
	2 種類	72,358	14.47	44,914	14.84
	3 種類以上	69,957	13.99	35,414	11.70

表 1-3. 患者背景（薬剤）

		初回処方時点		維持期開始時点	
項目	区分	人数	(%)	人数	(%)
	計	500,211	100.00	302,586	100.00
気分安定薬の併用の有無	併用なし	412,210	82.41	256,423	84.74
	併用あり	88,001	17.59	46,163	15.26
抗精神病薬の併用の有無	併用なし	323,676	64.71	210,756	69.65
	併用あり	176,535	35.29	91,830	30.35
気分安定薬又は抗精神病薬 に該当する薬剤の併用数 (有効成分数)	0 種類（併用なし）	295,661	59.11	194,618	64.32
	1 種類	104,873	20.97	59,716	19.74
	2 種類	56,360	11.27	30,135	9.96
	3 種類以上	43,317	8.66	18,117	5.99
リチウム中毒に影響する薬 剤の併用状況（薬剤別）	非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	70,514	14.10	36,784	12.16
	アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬	2,050	0.41	1,086	0.36
	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）	19,728	3.94	10,744	3.55
	ループ利尿薬	3,537	0.71	1,659	0.55
	チアジド系利尿薬（チアジド類似利尿薬含む）	2,369	0.47	1,304	0.43
	メトロニダゾール	442	0.09	238	0.08
リチウム中毒に影響する薬 剤の併用状況（該当した区 分）	0 種類（併用なし）	413,933	82.75	256,918	84.91
	1 種類	75,417	15.08	40,231	13.30
	2 種類	9,434	1.89	4,757	1.57
	3 種類以上	1,427	0.29	680	0.22

表 2-1. リチウムの血中濃度測定の実施割合（主解析及び感度解析）

主解析				感度解析			
実施割合	人数	(%)	追跡期間（月）中央値 （四分位範囲）	人数	(%)	追跡期間（月）中央値 （四分位範囲）	
0	270,714	54.12	3.0 (2.0 - 7.0)	216,477	60.59	2.0 (2.0 - 6.0)	
0 より大きく 0.16 未満	90,015	18.00	29.0 (15.0 - 53.0)	51,831	14.51	22.0 (13.0 - 39.0)	
0.16 以上 0.25 未満	39,827	7.96	15.0 (6.0 - 33.0)	25,853	7.24	11.0 (6.0 - 24.0)	
0.25 以上 0.33 未満	26,120	5.22	11.0 (4.0 - 24.0)	17,619	4.93	8.0 (4.0 - 17.0)	
0.33 以上 0.5 未満	27,361	5.47	6.0 (3.0 - 14.0)	18,165	5.08	5.0 (3.0 - 10.0)	
0.5 以上 0.75 未満	27,159	5.43	3.0 (2.0 - 6.0)	17,407	4.87	2.0 (2.0 - 5.0)	
0.75 以上 1 未満	7,322	1.46	12.0 (6.0 - 29.0)	3,062	0.86	9.0 (5.0 - 21.0)	
1	11,693	2.34	2.0 (1.0 - 3.0)	6,851	1.92	1.0 (1.0 - 2.0)	
計	500,211	100.00	6.0 (2.0 - 18.0)	357,265	100.00	4.0 (2.0 - 12.0)	

表 2-2. リチウムの血中濃度測定の実施割合（サブグループ解析）

用量調節期				維持期			
実施割合	人数	(%)	追跡期間（月）中央値 （四分位範囲）	人数	(%)	追跡期間（月）中央値 （四分位範囲）	
0	336,568	67.29	2.0 (2.0 - 2.0)	152,698	50.46	5.0 (2.0 - 12.0)	
0 より大きく 0.16 未満	4,322	0.86	8.0 (7.0 - 9.0)	75,782	25.04	31.0 (16.0 - 57.0)	
0.16 以上 0.25 未満	14,227	2.84	5.0 (5.0 - 6.0)	26,340	8.70	18.0 (9.0 - 37.0)	
0.25 以上 0.33 未満	22,229	4.44	4.0 (4.0 - 4.0)	15,772	5.21	13.0 (7.0 - 30.0)	
0.33 以上 0.5 未満	26,232	5.24	3.0 (3.0 - 5.0)	13,048	4.31	9.0 (3.0 - 20.0)	
0.5 以上 0.75 未満	70,709	14.14	2.0 (2.0 - 3.0)	9,028	2.98	4.0 (2.0 - 12.0)	
0.75 以上 1 未満	6,677	1.33	4.0 (4.0 - 5.0)	4,179	1.38	19.0 (9.0 - 38.0)	
1	19,247	3.85	2.0 (1.0 - 3.0)	5,739	1.90	2.0 (1.0 - 8.0)	
計	500,211	100.00	2.0 (2.0 - 3.0)	302,586	100.00	10.0 (4.0 - 28.0)	

表 3. 炭酸リチウム製剤の 1 カ月当たりの処方日数（頓服処方を除く）

1 カ月当たりの処方日数（区分）	左記区分に該当した月数	(%)
計	7,080,218	100.00
1-7 日	117,118	1.65
8-14 日	390,496	5.52
15-21 日	503,462	7.11
22-29 日	2,724,468	38.48
30-44 日	2,196,330	31.02
45-59 日	655,315	9.26
60-74 日	319,147	4.51
75-89 日	78,724	1.11
90 日以上	95,158	1.34
平均（日） ± 標準偏差	33.9 ± 16.2	
中央値（日）（四分位範囲）	28.0（28.0 - 35.0）	