

—特集 [てんかん医療の現状と未来 (8)]—



てんかんの薬物療法

—小児，妊婦・授乳婦，高齢者への投与—

松岡 順子 野口 周作 笠原 英城

日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部

I. はじめに

てんかんは乳幼児から高齢者のいずれの年齢層でも発症し，日本のてんかん患者数は60万から100万人と推定されている common disease である。てんかん治療の意義はてんかん患者の予期せぬ突然死 (sudden unexpected death in epilepsy : SUDEP) の予防，社会的予後の改善，知能予後の改善などが挙げられる。

てんかん治療の基本は薬物療法であり，適切な薬物療法により，70%は発作消失を得ることができる。1990年以降に欧米で発売された抗てんかん薬，いわゆる新規抗てんかん薬がこの10年で日本でも使用できるようになり，てんかん治療の幅が大きく広がった。今回は，小児，妊婦・授乳婦，高齢者における抗てんかん薬の使用法，注意点および運転免許に関する薬剤師の役割を示す。

II. 小児のてんかん治療

1. 抗てんかん薬の選択

てんかんは3歳以下の発症が最も多く，80%は18歳以前に発症する。また，その発症に年齢の相関がみられ，発作寛解率の高いもの，難治性に経過するものなど臨床症状は多彩である。抗てんかん薬は発作型やてんかん症候群に効果の高い薬剤から選択するが，薬により発作が悪化する可能性もあるので注意が必要である。英国国立保健医療研究所 (National Institute for Health and Care Excellence : NICE) のガイドライン¹では，てんかん症候群ごとの第一選択薬，追加薬，考慮しうる薬，避けるべき薬が示されているが，今回は小児領域を抜粋したものを表1として示す。

スチリペントールは2012年にDravet症候群における併用療法として承認され，第一選択薬はバルプロ酸，トピラマートになり，クロバザム，スチリペントールも効果がある。ルフィナミドは2013年にLennox-Gastaut症候群における併用療法として承認され，第一選択薬はバルプロ酸になり，ラミトリギン，ルフィナミド，トピラマートも効果がある。ピガバトリンは2016年に點頭てんかん (ウエスト症候群) における単

独療法として承認され，副腎皮質刺激ホルモン療法とともに第一選択薬となっている。小児てんかん特有の新規抗てんかん薬が次々と承認され，従来薬と比較しエビデンスの高い報告は少ないが，多彩な症状を示す小児てんかんに対する治療の選択肢となり，従来薬が無効な場合の代替薬として期待できる。新規抗てんかん薬の主な特徴を表2に示す。

心身ともに発達過程にある小児では脳の発達可塑性が高く，発作による影響を受けやすいため，発作に対する治療を十分に行うことが重要である。薬剤の影響に関しては，できるだけ認知機能に影響を及ぼさない抗てんかん薬を使用すべきであり，国際抗てんかん薬連盟 (International League Against Epilepsy : ILAE) では認知機能，行動面への影響をまとめ，治療の推奨が示されている²。新規抗てんかん薬ではラモトリギンが認知機能，行動面ともに好影響であり，従来薬ではカルバマゼピンが影響はないとされている。認知機能，行動面ともに注意が必要な新規抗てんかん薬はゾニサミドとトピラマートであり，従来薬ではフェノバルビタールが挙げられている。小児てんかんの治療では小児特有の併存症である自閉症や学習障害についても考慮する必要があり，患児本人のみならず，親の精神的負担にも考慮して治療を選択することが重要である。

2. 発作時の治療薬

小児においてはけいれんを主訴に救急受診することが多く，原因となる疾患は多様である。けいれん重積の原因としては，てんかんが40~50%を占め，中枢神経感染症が30%，熱性けいれんが10~20%となっている。てんかん重積 (status epilepticus : SE) とは，「発作がある程度の長さ以上に続くか，または，短い発作でも反復し，その間の意識の回復がないもの」と定義されている³。持続時間については，けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで，30分以上持続すると後遺障害の危険性がある⁴。てんかん重積に対する治療の選択肢としては適応外使用せざるを得ない状

表1 Antiepileptic drug options by epilepsy syndrome

epilepsy syndrome	first line	adjunctive	others that may be considered on referral to tertiary care	do not offer (may worsen seizures)
childhood absence epilepsy juvenile absence epilepsy	ethosuximide lamotrigine sodium valproate	ethosuximide lamotrigine sodium valproate	clobazam clonazepam levetiracetam topiramate zonisamide	carbamazepine gabapentin phenytoin vigabatrin
benign epilepsy with centrottemporal spikes	carbamazepine lamotrigine levetiracetam sodium valproate	carbamazepine clobazam gabapentin lamotrigine levetiracetam sodium valproate topiramate	lacosamide phenobarbital phenytoin vigabatrin zonisamide	
juvenile myoclonic epilepsy	lamotrigine levetiracetam sodium valproate topiramate	lamotrigine levetiracetam sodium valproate topiramate	clobazam clonazepam zonisamide	carbamazepine gabapentin phenytoin vigabatrin
Dravet syndrome	sodium valproate topiramate	clobazam stiripentol		carbamazepine gabapentin lamotrigine phenytoin vigabatrin
Lennox-Gastaut syndrome	sodium valproate	lamotrigine	rufinamide topiramate	carbamazepine gabapentin vigabatrin
infantile spasms	steroid or vigabatrin			

Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2012 Jan 26; 344 ©BMJ Publishing Group より小児領域を抜粋して転載

況であったが、2008年にフェノバルビタール静注薬、2011年にホスフェニトイン静注薬、2014年にミダゾラム静注薬、2020年にミダゾラム頬粘膜投与製剤がてんかん重積の適応症を取得した。ミダゾラム頬粘膜投与製剤は、病院前治療および静脈ルート確保困難時の治療選択肢となり、海外のガイドラインとほぼ同等の選択肢が得られるようになった⁵。

III. 妊婦・授乳婦のてんかん治療

1. てんかん発作のリスク

成人では小児期発症のてんかんより発作再発のリスクが高く、妊娠可能な女性が抗てんかん薬を服用していることは少なくない。挙児希望のある女性や妊婦、授乳婦に対しては妊娠・出産がてんかん治療に与える影響、てんかんの治療が妊娠・出産に与える影響、出生児に与える影響について考慮しなければならない。

妊娠によるてんかん発作頻度の変化については、

70%以上の症例において発作頻度は変わらず、抗てんかん薬を服用している場合はコントロール群と有意差はなく、妊娠は発作頻度に影響しないと報告されている⁶。英国における2006年から2008年の母体死亡調査報告⁷ではてんかん合併妊娠は1,000人に1人程度の死亡率と推定され、正常妊婦の10倍の死亡率となり、妊娠中の抗てんかん薬による治療の重要性が分かる。妊娠中のSUDEPのみならず、切迫流産、常位胎盤早期剝離、胎児の低酸素、胎児機能不全などの予防としては、全般性強直間代けいれんおよびけいれん重積が最も重要な治療対象であり、抗てんかん薬のアドヒアランス低下を防ぐことが重要である。

2. 抗てんかん薬の胎児への影響

(1) 催奇形性

妊娠中の抗てんかん薬服用による出生児の奇形発現リスクは単剤服用時よりも多剤服用により高くなるた

表2 新規抗てんかん薬の用法, 用量, 適応年齢, 適応症 (小児) 2022.6.25 現在

	開始量	用法	適応年齢	適応症
GBP	10 mg/kg/日 (3~12歳の場合)	分3	3歳以上	部分発作併用療法
TPM	1 mg/kg/日	分2	2歳以上	部分発作併用療法
LTG	0.3 mg/kg/日 (単剤)	分1~2	2歳以上	定型欠神発作単剤療法
	0.15 mg/kg/日 (VPA 併用)	分1		部分発作, 強直間代発作併用療法
	0.6 mg/kg/日 (PHT/CBZ/PB/PRM 併用)	分2		Lennox-Gastaut 症候群における全般発作併用療法
LEV	20 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合)	分2	4歳以上	部分発作単剤・併用療法 強直間代発作併用療法
STP	20 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合)	分2~3	1歳以上	Dravet 症候群における間代発作 又は強直間代発作に対する CLB 及び VPA との併用療法
RUF	200 mg/日 (体重 15~30 kg の場合)	分2	4歳以上	Lennox-Gastaut 症候群における 強直発作, 脱力発作併用療法
PER	2 mg/日	分1	4歳以上 12歳以上	部分発作単剤・併用療法 強直間代発作併用療法
LCM	2 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合)	分2	4歳以上	部分発作単剤・併用療法 強直間代発作併用療法
VGB	50 mg/kg/日	分2	生後 4 週以上	點頭てんかん

GBP: ガバペンチン, TPM: トピラマート, LTG: ラモトリギン, VPA: パルプロ酸, PHT: フェニトイン
CBZ: カルバマゼピン, PB: フェノバルビタール, PRM: プリミドン, LEV: レベチラセタム
STP: スチリペントール, CLB: クロバザム, RUF: ルフィナミド, PER: ペランパネル
LCM: ラコサミド, VGB: ビガバトリン
各種添付文書より抜粋して転載

め, 妊娠前よりできるだけ単剤服用を目指し, 催奇形性リスクの低い薬剤を選択する. 従来薬の中ではバルプロ酸が他剤より奇形発現率が高く, レベチラセタム, ラモトリギンなどの新規抗てんかん薬は低く, トピラマートには注意が必要である⁸. 抗てんかん薬の用量と奇形発現頻度との関係では, バルプロ酸, フェノバルビタール, カルバマゼピン, ラモトリギンにおいて用量の増加とともに奇形発現率の上昇が認められている⁹. 特にバルプロ酸は用量依存性が顕著であり, 高血中濃度を避けるために徐放剤が望ましく, 投与量は 600 mg/日以下にすべきとてんかん診療ガイドライン¹⁰に記載されている.

(2) 認知機能

抗てんかん薬の胎内曝露が認知機能に与える影響については, 他の抗てんかん薬と比較しバルプロ酸のみが有意に IQ を低下させており, 用量依存性が認められている¹¹ (表 3). バルプロ酸は特に言語性 IQ を低下させること¹², 自閉スペクトラム症¹³や注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD)¹⁴ の発症率が高いことも報告されている.

3. 妊娠による抗てんかん薬の血中濃度への影響

妊娠中の薬物動態は血中の蛋白質が減少することにより, 蛋白結合率が減少し, 遊離型が増加するが, 腎血流量の増加により除去されるため, カルバマゼピンやバルプロ酸では血中遊離型濃度は変化しない. しかし, エストロゲンの上昇により, グルクロン酸抱合が促進するため, グルクロン酸抱合代謝のラモトリギンと腎排泄のレベチラセタムは妊娠によるクリアランスの増加が認められている¹⁵ (表 4). 特にラモトリギン単剤は発作の悪化が例外的に高く, 分娩後は速やかに代謝が元に戻るため, 妊娠により増量していた場合は速やかに減量が必要となる.

4. 授乳による出生児への影響

抗てんかん薬服用中の授乳は, 原則的に可能である. 半減期の長いフェノバルビタール, クロナゼパム, 母乳移行率の高いゾニサミドには注意が必要である. 母乳を介して乳児が摂取する抗てんかん薬は少量ではあるが, 抗てんかん薬を服用中の授乳は新生児の状態を注意深く観察し, 傾眠, 低緊張, 哺乳力の低下などの症状があれば, 母乳を控え, 可能なら児の血中濃度を測定するなどの対応をするべきである. 母乳移行に関

表3 IQ outcomes at age 6 years by median group dose for the age-6-completer sample (n=224)

	n	mean age-6 IQ (95% CI)	p value (vs below- median dose valproate)	p value (vs above- median dose valproate)
carbamazepine (median dose 700 mg per day)				
below group median	28	107 (102 ~ 112)	0.3994	0.0002
above group median	33	106 (102 ~ 110)	0.5990	0.0004
lamotrigine (median dose 433 mg per day)				
below group median	31	106 (102 ~ 111)	0.4854	0.0003
above group median	43	109 (105 ~ 113)	0.1154	<0.0001
phenytoin (median dose 398 mg per day)				
below group median	20	108 (103 ~ 114)	0.2551	0.0002
above group median	20	106 (101 ~ 112)	0.5501	0.0011
valproate (median dose 1,000 mg per day)				
below group median	23	104 (99 ~ 109)	NA	0.0065
above group median	26	94 (90 ~ 99)	0.0065	NA

Means were adjusted for maternal IQ, gestational age at birth, and folate

IQ = intelligence quotient

Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12: 244-252 © Elsevier より抜粋して転載

表4 Antiepileptic drug clearance during pregnancy

AED (N)	nonpregnant baseline	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
	mean clearance (SD) (range)	% increase*	% increase*	% increase*
LTG (69)	0.87 (0.42) (0.23 ~ 2.70)	89	191	140
LEV (15)	1.09 (0.30) (0.68 ~ 1.63)	98	207	97
CBZ (6)	1.57 (0.33) (1.21 ~ 2.06)	-16	-5	12
VPA (1)	0.15	20	20	33

*compared to nonpregnant baseline

clearance = daily dose (mg/kg) / serum AED concentration (µg/mL)

AED = antiepileptic drug, LTG = lamotrigine, LEV = levetiracetam, CBZ = carbamazepine,

VPA = valproate

Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Oct; 29: 13-18

© Elsevier より抜粋して転載

する指標である milk/plasma (M/P) 比は、母乳中と母体血漿中の薬物濃度の比で表され、1以上が母乳への移行が多いとされる。乳児摂取量と母体投与量の比で表される相対的乳児投与量 (relative infant dose: RID) では、一般的に10%以下であれば、ほぼ安全と考えられている。例えばバルプロ酸、カルバマゼピン、レベチラセタムのM/P比はそれぞれ0.42, 0.69, 1であり、RID (%)はそれぞれ0.99~5.6, 3.8~5.9, 3.4~7.8と低く、乳児が母乳から摂取する抗てんかん薬の量は少ないことが分かる¹⁶。抗てんかん薬を妊娠中から続けて服用していた母親から母乳栄養を受けた児は、6

歳時点でのIQが人工栄養の群と比較し高いことが報告されている¹⁷。特にバルプロ酸で顕著であり、母乳栄養は胎内曝露によるIQの低下を改善する可能性を示唆している。また、母乳の利点はあるものの授乳による睡眠不足や疲労蓄積による発作のリスクもあるため母親の希望など総合的に考え母乳栄養を選択するかどうか状況に応じた判断が望ましい。

5. 妊娠、授乳の支援

妊娠中の薬剤使用については、医師、薬剤師の相談応需やカウンセリングにより、相談者の誤解や認識が

表5 Selected specific considerations relating to prescription of antiseizure medication in older people (aged >65 years)

	potential effect on cognition	potential effect on mood	other specific considerations in older people
phenytoin	can be associated with adverse effects on cognition	can sometimes have adverse effects on mood	narrow therapeutic window, extensive drug-drug interactions, enzyme-inducing medication can have greater adverse effects on bone health than other antiseizure medications.
carbamazepine	cognitive side-effects can be more marked in older people.	mood stabilizer	high propensity for drug-drug interaction, enzyme inducing medications can have greater adverse effect on bone health than other antiseizure medications.
sodium valproate	can affect cognition, also hyperammonemic encephalopathy	mood stabilizer	thrombocytopenia, weight gain, tremor, especially at higher doses
lamotrigine	usually cognitively neutral	mood stabilizer	risk of rash
gabapentin	usually cognitively neutral	can be anxiolytic and benefit mood	lack of drug-drug interaction
levetiracetam	usually cognitively neutral	can have adverse effects on mood	lack of drug-drug interaction
topiramate	can have adverse effects on cognition, word-finding difficulty in particular	can have adverse effects on mood	nephrolithiasis, weight loss, complex side-effect profile
lacosamide	usually cognitively neutral	generally thought to have a benign psychological profile, but can occasionally have adverse effects on mood.	possibility of palpitations and prolongation of PR interval

Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW: Epilepsy in older people. Lancet. 2020 Feb; 395: 735-748 © Elsevier より抜粋して転載

改善されたことを示しており、特に、薬剤師による相談応需の重要性が報告されている¹⁸。女性のてんかん患者には、女性のライフサイクルを考慮した包括的な妊娠・出産についてのカウンセリングをするべきとてんかん診療ガイドライン¹⁰に記載されている。日本医科大学武蔵小杉病院では、2020年2月1日より妊娠・授乳と薬相談外来を設立し、薬剤の胎児への影響や乳児への影響を心配する妊婦、授乳婦に対して医師、薬剤師共同でカウンセリングを行っている。執筆時点でカウンセリングを受けた患者の疾患は、てんかんが一番多く、催奇形性や認知機能への影響についてカウンセリングすることの重要性が明らかになっている。

IV. 高齢者のてんかん治療

1. 抗てんかん薬の選択

てんかんの発症率は小児期と高齢期に2つのピークがある。基礎疾患は65歳以上では脳血管障害がもっとも高率で、次いで、頭部外傷、感染、脳腫瘍などが原因として挙げられる。高齢者は成人より抗てんかん薬

の効果が得られやすいが、忍容性が低く、薬剤選択については患者個々の状況を考慮する必要がある。高齢者てんかんにおける薬剤選択の考慮すべき事項を示す¹⁹ (表5)。ラモトリギン、ガバペンチンは認知機能に影響がなく、精神症状に好影響である。てんかん診療ガイドライン¹⁰においても合併症、併存症のある高齢者の焦点発作にはレベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンが推奨されており、全般発作にはラモトリギン、バルプロ酸、レベチラセタム、トピラマートが推奨されている。

2. 抗てんかん薬の血中濃度測定

抗てんかん薬の血中濃度測定は、①望ましい発作抑制状態が得られたときの個々の治療域の血中濃度の確立、②臨床的な副作用の診断、③コントロール不良または発作再発時の服用状況の評価、④薬物動態が変化する場合（小児、高齢者、他疾患併存、剤型の変化など）での投与量の調節、⑤薬物動態の変化が予測される場合（妊娠、相互作用がある薬物の追加または除

表6 抗てんかん薬の目標血中濃度と薬物動態

	測定タイミング (投与開始後または投与 量変更後)	目標血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	半減期 (h)	
			成人	小児
フェニトイン	5～7日以降	10～20	7～42	
フェノバルビタール	2～3週以降	10～40	53～118	60～180
カルバマゼピン	投与開始後：2週以降 投与量変更後：1週以降	4～12	12～17 (定常状態)	8～14 (定常状態)
バルプロ酸	3～5日以降	50～100	9～19	3.5～20
ゾニサミド	2週以降	10～30		50～68
クロナゼパム	1～2週以降	0.02～0.07	17～60	22～33
ラモトリギン	1週以降	2.5～15	25～33	13～27
ガバペンチン	2日以降	2～20	5～7	4.7
レベチラセタム	2日以降	12～46	6～8	5.3～6
トピラマート	5日以降	5～20	19～23	8.5～12.8

一般社団法人日本TDM学会編：抗てんかん薬TDM標準化ガイドライン2018（金原出版）より抜粋して転載

去), ⑥用量依存性の薬物動態を示す薬剤(特にフェニトイン)の用量調節時に有用であるとされている¹⁰. 肝機能障害, 腎機能障害のある患者では血中濃度が同じでも遊離型が増加し, 効果や副作用が変化する. 特に高齢者では肝クリアランスの低下や腎クリアランスの低下により有害事象の発現につながる. しかし血中濃度は個人差があり, 目標血中濃度域以下でも効果がある場合や, 目標血中濃度以上でも副作用は出現せずに効果がある場合もある. そのため一般的な治療域血中濃度を示すことは困難であるが, 患者個々の血中濃度を比較する点では意義があり, 主な抗てんかん薬の目標血中濃度と薬物動態を示す²⁰ (表6).

V. てんかん治療と運転免許

抗てんかん薬の医療用医薬品添付文書には「眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 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ように注意すること」と記載されており, 抗てんかん薬を服用している患者は自動車を運転できないことになる. しかし, 道路交通法での運転適性が認められる要件には2年間の発作抑制期間が求められており, 抗てんかん薬を服用していても運転はできることとなり, 矛盾が生じる. そこで, 薬剤師の役割としては, 患者のみならず, 他者の安全をも守るべく, 適切な薬剤の使用のための情報提供と薬学的指導を実施しなければならない. また, 服薬アドヒアランス低下に伴う自動車事故や死亡率の増加の報告²¹もあり, 適切な治療継続を支援し, 指導する薬剤師の責任は大きいと考えられる.

VI. おわりに

本稿では小児, 妊婦・授乳婦, 高齢者における抗てんかん薬の使用法, 注意点および運転免許に関する薬剤師の役割について紹介した. 小児てんかん患者に使用可能な薬剤が近年, 次々と承認され治療の選択肢が広がった. しかし, エビデンスの高い報告は少なく, 長期の使用経験による検討が期待される. 妊婦, 授乳婦における抗てんかん薬は, 催奇形性や認知機能への影響だけでなく, 薬物動態の変化があるため, 妊娠前からあらかじめ調整し, 情報を正しく提供することが重要である. 高齢者では, 加齢に伴う忍容性の低下を考慮しなければならない. これまでの知見を踏まえ, 各薬剤の特徴を理解することで, 適切な薬剤選択およびリスク低減につながると考えられる. 本記事がてんかん診療の一助となれば幸いである.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

文献

1. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH: Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2012 Jan 26; 344: e281 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282528/>
2. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, Dunn DW, Sillanpää M: Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016 May 16; 18: s55-s67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184878/>
3. The Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy:

- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981 Aug; 22: 489-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6790275/>
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al.: A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 Oct; 56: 1515-1523 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336950/>
 5. 一般社団法人日本小児神経学会：小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. pp 14, 診断と治療社 東京.
 6. Neve AL, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, Agazio GD, Specchio LM: Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurological sciences* 2015 Jan; 36: 79-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070383/>
 7. Edey S, Moran N, Nashef L: SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014 Jul; 55: e72-e74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754364/>
 8. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al.: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012 May; 78: 1692-1699 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551726/>
 9. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet neurology* 2011 Jul; 10: 609-617 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21652013/>
 10. 日本神経学会：てんかん診療ガイドライン 2018. pp 35-137, 医学書院 東京.
 11. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet neurology* 2013 Mar; 12: 244-252 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352199/>
 12. Huber-Mollema Y, van Iterson L, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R: Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *Journal of Neurology* 2020 Jun; 267: 1724-1736 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112258/>
 13. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr; 309: 1696-1703 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23613074/>
 14. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S: Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA network open* 2019 Jan; 2: e186606 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646190/>
 15. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013 Oct; 29: 13-18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23911354/>
 16. Hale TW, Krutsch K: Hale's medications & mothers' milk 2023: A manual of lactational pharmacology twentieth edition, 2022; Springer Publishing Company, New York.
 17. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.: Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA pediatrics* 2014 Aug; 168: 729-736 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24934501/>
 18. 中島 研, 石井真理子, 榑田賢次ほか：相談者が予測する妊娠中の薬剤使用による先天奇形発生率とカウンセリングによる改善の評価。日本病院薬剤師会雑誌 2009; 45: 377-380.
 19. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW: Epilepsy in older people. *Lancet* 2020 Feb; 395: 735-748 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113502/>
 20. 一般社団法人日本 TDM 学会：抗てんかん薬 TDM 標準化ガイドライン 2018. pp 8-29, 金原出版 東京.
 21. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC: Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008 Nov; 71: 1572-1578 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565827/>

(受付：2022年6月25日)

(受理：2022年8月12日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。