表 1S　妊娠第 1 三半期に抗てんかん発作薬単剤に胎内曝露したときの大奇形出現率（主要な報告の方法の詳細）

著者・報告年	方法						
	研究方式	地域など*1	登録方式*2	てんかん患者の割合	対照群*3	調査期間	生後評価時期
Kaneko 1999[1]	prospective observational	Japan，Italy Canada	doctors	100%	+	1978/4 ～ 1991/12	at birth，5d，1m
Canger 1999[2]	prospective observational	Italy	doctors single clinic	100%	+	1977 ～ 1999/12	at birth,5d
Kaaja 2003[3]	prospective observational	Finland	doctors All cases of single clinic	100%	+	1980/1 ～ 1998/9	< 1w
Artama 2005[4]	population-based cohort	Finland	medical record（reimbursement*4）	100%	+	1991/1 ～ 2000/12	< 12m
Meador 2006[5]	prospective observational	USA & UK	doctors	100%	−	1999/10 ～ 2004/2	not defined*5
Cunnington 2011[6]	prospective observational	International LTG registry（GSK）	patients（health care pro*6）	100%	−	1992/9 ～ 2009/6	shortly after*7
Källén 2013[7]	all pregnancy（nationwide）	Sweden	—	?	−	1996 ～ 2011	?
Mawhinney 2013[8]	prospective observational	UK & Ireland	doctors or patients	100%	−	2000/10 ～ 2011/8	< 6w
Campbell 2014[9]	prospective observational	UK & Ireland	doctors or patients	100%	+	1996/12 ～ 2012/12	< 6w
Veiby 2014[10]*8	all pregnancy（nationwide）	Norway	—	100%*9 80%	−	1999 ～ 2011	< 12m
Thomas 2017[11]	prospective? observational	India（Kerala）	doctors single clinic	100%	+	1998/4 ～ 2013/12	at birth，3m，12m
Tomson 2018[12]	prospective observational	EURAP	doctors	100%	−	1999 ～ 2016/5	2m，12m*10
Meador 2020[13]	prospective observational	USA	doctors or patients	100%	+	2012/12 ～ 2016/1	12m
Hernández-Díaz 2012[14]*11	prospective observational	North America	patients	86%	−	1997/2 ～ 2023/10	< 12w
Vajda 2019[15]，2024[16]*12	prospective observational	Australia	patients	98.3%	+	1999 ～ mid-2022	1m，12m

＊1：現在も進行中のレジストリを下線で示した．EURAP：European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy.
＊2：doctors= 医師による登録，medical record= 記録を見て適格者を抽出，patients= 患者自身による任意の電話登録．single clinic= 単一施設.
＊3：研究によってさまざまなコントロールがある．この表では，同時に同じ方法で集められた ASM を服用していないてんかん女性を対照群とした報告のみを示した.
＊4：フィンランドの医療システムで，ASM 代を後から償還請求した（すなわち ASM を服用していた）.
＊5：解析時年齢は平均 2.7 ～ 3.5 歳．MCM が診断された時期は生下時～ 73 週.
＊6：患者自身による任意性を基本とし，健康支援者（health care pro）の援助（電話・FAX・手紙）あり.
＊7：出産予定日のすぐ後.
＊8：薬物曝露時期は記載なし.
＊9：表 2S には 100%の結果を示す.
＊10：表 2S には生後 12 ヵ月の結果を示す.
＊11：方法の多くは Hernández-Díaz2012[14]，一部 Holmes2023[17] の記載により，調査期間は web サイト [18] による.
＊12：方法の多くは文献 15 により，調査期間は文献 16 による.

表 2S　妊娠第 1 三半期に抗てんかん発作薬単剤に胎内曝露したときの大奇形出現率に関する諸報告の結果

著者・報告年	対照群	PB	PHT	PRM	ESM	CBZ	VPA	CZP	ZNS	CLB	GBP	TPM	LTG	LEV	OXC	LCM	PGB	VGB	Felbamate
Kondo 1996									0/4										
Samrén 1997[19]		5/48	9/141 (6.4)	4/43	1/13	22/280 (7.9)	16/184 (8.7)												
Samrén 1999															0/2				
Kaneko 1999[1]	3/98 (3.1)	4/79 (5.1)	12/132 (9.1)	5/35		9/158 (5.7)	9/81 (11.1)												
Canger 1999[2]	0/25	2/83 (2.4)	0/31	2/35		7/113 (6.2)	6/44	0/6											
Fonager 2000											0/1				0/6			0/6	
Hvas 2000															0/7				
French 2001														0/9					
Montouris 2003											1/17								
Kaaja 2003[3]	2/239 (0.8)	0/5	3/124 (2.4)	1/6		10/363 (2.8)	4/61 (6.6)								1/9				
Meischenguiser 2004															0/35				
Artama 2005[4]	26/939 (2.8)		1/38			22/805 (2.7)	28/263 (10.6)								1/99 (1.0)				
Montouris 2005															5/88 (5.7)				
ten Berg 2005														0/2					
Meador 2006[5]			4/56 (7.1)			5/110 (4.5)	12/69 (17.4)						1/98 (1.0)						
Long and Helfant 2006														0/5					
Morrow 2006[20]			3/82 (3.7)								1/31	2/28							
Hunt 2008												3/70 (4.3)							
Ornoy 2008												1/29							
Mawer 2010											0/2	0/3						0/1	
Guttuso 2010[21]											2/7								
Cunnington 2011[6]													35/1,558 (2.2)						
Fujii 2013[22]											0/36								
Källén 2013[7]		2/17	12/140 (8.6)	0/9	1/12	58/1,511 (3.8)	62/697 (8.9)	5/106 (4.7)	1/3		2/119 (1.7)	6/49	37/1,084 (3.4)	1/57 (1.8)	4/40		2/111 (1.8)	0/8	
Mawhinney 2013[8]														2/304 (0.7)					
Campbell 2014[9]	13/541 (2.4)					43/1,657 (2.6)	82/1,220 (6.7)				1/31	2/28	49/2,098 (2.3)						
Veiby 2014[10] * 1		0/18				16/613 (2.6)	19/279 (6.8)	1/40				2/43	23/593 (3.9)	2/114 (1.8)	1/51 (2.0)		1/30		
Winterfeld 2016[23]																	1/19		
Thomas 2017[11]	14/252 (5.6)	7/129 (5.4)	6/106 (5.7)			21/389 (5.4)	24/268 (9.0)			2/9			1/38	1/30	3/41				
Lattanzi 2017[24]																0/2			
Patorno 2017[25]																	15/352 (4.3)		
Patorno 2017[25]																	9/116 (7.8)		
Tomson 2011[26], 2018[12] * 2		19/294 (6.5)	8/125 (6.4)			107/1,957 (5.5)	142/1,381 (10.3)		0/3		0/23	6/152 (3.9)	73/2,514 (2.9)	17/599 (2.8)	10/333 (3.0)			0/3	0/3
Mostacci 2018[27]											2/9						1/13		
Meador 2020[13]						1/14			1/13			1/6	5/110 (4.5)	5/97 (5.2)					
McCluskey 2021[28]									3/26										
Dudukina 2023[29]																	138/2,332 (5.9)		
Hernández-Díaz 2012[14] * 3		12/200 (6.0)	12/423 (2.8)			32/1,132 (2.8)	31/337 (9.2)	2/115 (1.7)	3/228 (1.3)		4/270 (1.5)	26/510 (5.1)	52/2,461 (2.1)	26/1,283 (2.0)	5/304 (1.6)	0/88 (0.0)	2/62 (3.2)		
Vajda 2019[15], 2024[16] * 4	7/201 (3.4)	0/2	1/43	0/2	0/5	26/446 (5.8)	40/268 (14.9)	1/24		0/2		4/65 (6.2)	20/473 (4.2)	7/187 (3.7)	2/23		0/1	0/1	
Total	63/2,270	51/875	71/1442	12/130	2/30	377/9511	478/5174	8/293	8/277	2/11	13/546	50/1,381	296/10,960	59/2,639	31/1,034	0/90	169/3,036	0/19	0/3

Tomson2012[30] のまとめをもとに，その後の報告を追加・更新して著者が作成した．分母は対象の総数，分子は大奇形を有した児の数．対象総数が 50 以上のものは大奇形を有した児の割合（%）を示した．
研究によってさまざまなコントロールがある．この表では，同時に同じ方法で集められた ASM を服用していないてんかん女性を対照群とした報告のみを示した．
OXC（オクスカルバゼピン）：本邦未発売，PGB（プレガバリン）：2024 年現在本邦で ASM としての適応はない，Felbamate：本邦未承認
＊ 1：薬物曝露時期は記載なし．PGB 以外は全ててんかん患者に限った結果，PGB はてんかん患者以外を含む結果．
＊ 2：ZNS，GBP，VGB，Felbamate は 2011[26] に，そのほかの結果は 2018[12] による．
＊ 3：方法の多くは Hernández-Díaz2012[14]，一部 Holmes2023[17] の記載によるが，調査期間と結果は北米妊娠レジストリ [18] による．
＊ 4：PB，PRM，ESM，CLB，PGB，VGB の結果は 2019[15] に，そのほかの結果は 2024[16] による．

表 3S　抗てんかん発作薬単剤の胎内曝露による精神発達への影響

	著者・報告年（引用文献番号）	地域など*	N	年齢**	影響を認めなかった指標	負の影響を認めた指標
VPA	Adab 2001（31）	UK	56	4～18		EdS
	Dean 2002（32）	Scotland	46	0～39（3.75）		De，ASD&RD
	Adab 2004（33）	UK	41	6～16（9.0）	FSIQ，PIQ	VIQ *DD*
	Razalam 2005（34）	Scotland	56	（9.8）		ASD
	Thomas 2008（35）	KREP	71	（15m）		Bay
	Vinten 2009（36）	UK	41	6～16		Be
	Bromley 2010（37）	UK	42	4m～2		Gri *DD*
	Cummings 2011（38）	UKEPR ♮	58	9m～60m（35m）		Bay or Gri
	Nedebaum 2011（39）	APR	23	6～8（7.4）		La *DD*
	Schallcross 2011（40）	UK	44	＜24m（16.4m）		Gri
	Meador 2013（41）	NEAD	49	6		IQ，La，Me *DD*
	Veiby 2013（42）	Norway	25	18m	So，Au	Mo
	Bromley 2013（43）	UK	50	6（74m）		ASD&RD *DD*
	Christensen 2013（44）	Denmark	388	4～14（8.85）		ASD
	Rihtman 2013（45）	Israel	30	3～6（52m）	FSIQ，VIQ，NVIQ	Mo，Se，Be，At
	Schallcross 2014（46）	UK	44	36m～54m（43.1）		Gri，La
	Baker 2015（47）	UK	51	6		FSIQ，VIQ，NVIQ，SpIQ，EdS *DD*
	Gopinath 2015（48）	KREP	36	10～12（11.4）	FSIQ	
	Wood 2015（49）	Australia	26	6～8		Au *DD*
	Bromley 2016（50）	UKEPR	47	5～9（85.8m）	Me，At	FSIQ，VIQ，NVIQ，La *DD*
	Desumukh 2016（51）	NAAEDPR	51	3～6		Be
	Bech 2018（52）	Denmark	55	（6.1）		Eds+F7+F8+F84+F9
	Barton 2018（53）	APR	26	6～8（7.4）		Me（V），Me（NV）
	Elkjaer 2018（54）	Denmark	253	（12.9）		国，算
	Lacey 2018（55）	Wales	115	7	国	算，科
	Cohen 2019（56）	NEAD	48	6	Me（V）	Me（V），Me（NV），At *DD*
	Huber-Mollema 2019（57）	Netherlands	26	6～7（81.7m）	At，Anx	Au，Ag
	Christensen 2019（58）	Denmark	431	～18（10.1）		ADHD *DD*
	Daugaard 2020（59）	Denmark	431	～18（10.3）		ID *DD*
	Wiggs 2020（60）	Sweden	＜699	2～7		ASD，ADHD
	Coste 2020（61）	France	♭619	2～5（3.6）	F9	F7，F8，F84 *DD*
	Unnikrishnan 2020（62）	KREP	39	9～13（11.0）		La
	Huber-Mollema 2020（63）	Netherlands	22	6～7（82m）		FSIQ，VIQ
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 1,884	～8		ASD，ID
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 2,421	～8		ASD，ID
	Dreier 2023（65）	Nord5	1,952～227	～18	Anx	ASD，ADHD，ID，Attach
	Ren 2023（66）	Denmark	# 172	16		国，算
	Ren 2023（66）	Denmark	## 60	16	国，算	
PB	Reinish 1995（67）	Denmark	33	（22.79）	FSIQ，NVIQ	VIQ
	Reinish 1995（67）	Denmark	81	（19.37）		IQ
	Dean 2002（32）	Scotland	61	0～39（15.5）	De，ASD&RD	
	Thomas 2008（35）	KREP	41	（15m）	Bay	
	Gopinath 2015（48）	KREP	22	10～12（11.4）		FSIQ
	Elkjaer 2018（54）	Denmark	86	（12.9）	国，算	
	Coste 2020（61）	France	♭84	2～5（3.6）		F9
	Unnikrishnan 2020（62）	Kerala	26	9～13（11.0）		La
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 175	～8	ASD	
PHT	Scolnik 1994（68）	Canada	34	18m～36m		Bay or McC，La
	Rovet 1995（69）	Canada	26	（35.9m）		La
	Wide 2000（70）	Sweden	21	9m	Gri	
	Dean 2002（32）	Scotland	24	0～39（11.1）	ASD&RD	De
	Adab 2004（33）	UK	21	6～16（10.7）	FSIQ，VIQ，PIQ	
	Thomas 2008（35）	KREP	29	（15m）	Bay	
	Vinten 2009（36）	UK	20	6～16	Be	
	Forsberg 2011（71）	Sweden	316	16	国，算，英，体	
	Cohen 2019（56）	NEAD	39	6	FSIQ，At，Me（V），Me（NV）	Me（V）
CBZ	Scolnik 1994（68）	Canada	36	18m～36m	Bay or McC，La	
	Rovet 1995（69）	Canada	24，28	（23.6m）	Bay	La
	Ornoy 1996（72）	Israel	47	6m～6		Bay or McC
	Wide 2000（70）	Sweden	39	9m	Gri	
	Adab 2001（31）	UK	63	4～18	EdS	
	Wide 2002（73）	Sweden	35	4.5～5	Gri	

	著者・報告年（引用文献番号）	地域など*	N	年齢**	影響を認めなかった指標	負の影響を認めた指標
CBZ	Dean 2002（32）	Scotland	69	0～39（5.8）		De，ASD&RD
	Adab 2004（33）	UK	52	6～16（9.5）	FSIQ，VIQ，PIQ	
	Gaily 2004（74）	Finland	86	2.1～11.1（7.0）	FSIQ，VIQ，NVIQ	
	Thomas 2008（35）	KREP	101	（15m）	Bay	
	Vinten 2009（36）	UK	49	6～16	Be	
	Bromley 2010（37）	UK	48	4m～2	Gri	
	Cummings 2011（38）	UKEPR ♮	49	9m～60m（35m）	Bay or Gri	
	Nedebaum 2011（39）	APR	34	6～8（7.3）	La	
	Forsberg 2011（71）	Sweden	243	16	体	国，算，英
	Veiby 2013（42）	Norway	41	18m	Au	Mo，So
	Veiby 2013（42）	Norway	31	36m	Mo，So，La，At，Au	Ag
	Bromley 2013（43）	UK	50	6（74m）	ASD&RD	
	Christensen 2013（44）	Denmark	386	4～14（8.85）	ASD	
	Baker 2015（47）	UK	50	6	FSIQ，NVIQ，SpIQ，EdS	VIQ
	Gopinath 2015（48）	KREP	40	10～12（11.4）	FSIQ	
	Desumukh 2016（51）	NAAEDPR	97	3～6	Be	
	Bech 2018（52）	Denmark	35	（6.1）	Eds+F7+F8+F84+F9	
	Barton 2018（53）	APR	34	6～8（7.3）	Me（V）	Me（NV）
	Elkjaer 2018（54）	Denmark	294	（12.9）	国，算	
	Lacey 2018（55）	Wales	84	7	科，国，算	
	Cohen 2019（56）	NEAD	61	6	Me（V），Me（NV）	FSIQ，At
	Huber-Mollema 2019（57）	Netherlands	37	6～7（80.1m）	Au，At，Ag，Anx	
	Christensen 2019（58）	Denmark	423	～18（10.1）	ADHD	
	Daugaard 2020（59）	Denmark	423	～18（10.3）		ID
	Wiggs 2020（60）	Sweden	< 1,417	2～7	ASD，ADHD	
	Husebye 2020（75）	Norway 8	23	8		La
	Coste 2020（61）	France	♭ 250	2～5（3.6）	F7，F8	
	Unnikrishnan 2020（62）	KREP	44	9～13（11.0）	La	
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 2,609	～8	ASD，ID	
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 3,256	～8		ASD，ID
	Dreier 2023（65）	Nord5	2,665～328	～18	ASD，ADHD，ID，Anx，Attach	
	Ren 2023（66）	Denmark	# 226	16	国，算	
	Ren 2023（66）	Denmark	## 64	16		国，算
CZP	Christensen 2013（44）	Denmark	269	4～14（8.85）	ASD	
	Bech 2018（52）	Denmark	43	（6.1）	Eds+F7+F8+F84+F9	
	Elkjaer 2018（54）	Denmark	188	（12.9）	算	国
	Christensen 2019（58）	Denmark	314	～18（10.1）	ADHD	
	Daugaard 2020（59）	Denmark	314	～18（10.3）		ID
	Coste 2020（61）	France	♭ 1,246	2～5（3.6）	F7，F8，F84	
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 318	～8	ASD，ID	
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 1,182	～8	ASD	ID
	Dreier 2023（65）	Nord5	339～101	～14	ASD，ADHD，ID，Anx，Attach	
★LTG	Bromley 2010（37）	UK	34	4m～2	Gri	
	Cummings 2011（38）	UKEPR ♮	35	9m～60m（35m）	Bay or Gri	
	Veiby 2013（42）	Norway	65	18m	Mo，So，Au	
	Veiby 2013（42）	Norway	44	36m	Mo，So，At，Ag	La，Au
	Bromley 2013（43）	UK	30	6（74m）	ASD&RD	
	Christensen 2013（44）	Denmark	647	4～14（8.85）	ASD	
	Rihtman 2013（45）	Israel	42	3～6（50.1m）	FSIQ，VIQ，NVIQ，At，Be	Mo，Se
	Baker 2015（47）	UK	30	6	FSIQ，VIQ，NVIQ，SpIQ，EdS	
	Desumukh 2016（51）	NAAEDPR	104	3～6	Be	
	Bech 2018（52）	Denmark	290	（6.1）	Eds+F7+F8+F84+F9	
	Elkjaer 2018（54）	Denmark	396	（12.9）	国，算	
	Lacey 2018（55）	Wales	24	7	科，国，算	

	著者・報告年（引用文献番号）	地域など*	N	年齢**	影響を認めなかった指標	負の影響を認めた指標
★LTG	Cohen 2019（56）	NEAD	73	6	FSIQ，At，Me（V），Me（NV）	Me（V）
	Huber-Mollema 2019（57）	Netherlands	88	6～7（82.3m）	At，Anx	Au，Ag
	Christensen 2019（58）	Denmark	1,383	～18（10.1）	ADHD	
	Daugaard 2020（59）	Denmark	1,383	～18（10.3）	ID	
	Wiggs 2020（60）	Sweden	< 996	2～7	ASD，ADHD	
	Husebye 2020（75）	Norway	39，41	5，8	La	
	Coste 2020（61）	France	♭1,586	2～5（3.6）	F7，F8，F84，F9	
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 5,073	～8	ASD，ID	
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 7,950	～8	ASD，ID	
	Dreier 2023（65）	Nord5	5,288～61	～18	ASD，ADHD，ID，Anx，Attach	
	Ren 2023（66）	Denmark	# 166	16	国，算	
	Ren 2023（66）	Denmark	## 26	16	国，算	
★LEV	Schallcross 2011（40）	UK	51	< 24m（13.8m）	Gri	
	Schallcross 2014（46）	UK	53	36m～54m（41.1）	Gri，La	
	Bromley 2016（50）	UKEPR	42	5～9（71.9m）	FSIQ，VIQ，NVIQ，La，Me，At	
	Huber-Mollema 2019（57）	Netherlands	30	6～7（78.0m）	Au，At，Anx	Ag
	Coste 2020（61）	France	♭621	2～5（3.6）	F8，F84，F9	
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 1,004	～8	ASD	
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 1,017	～8	ASD	
	Dreier 2023（65）	Nord5	1,061～62	～10	ASD	ADHD，Anx
★TPM	Bromley 2016（50）	UKEPR	27	5～9（76.7m）	FSIQ，VIQ，NVIQ，La，Me，At	
	Bech 2018（52）	Denmark	27	（6.1）		Eds+F7+F8+F84+F9
	Coste 2020（61）	France	♭479	2～5（3.6）	F7	
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 246	～8		ASD，ID
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 471	～8		ASD，ID
	Dreier 2023（65）	Nord5	290～70	～10	ASD，ID，Anx	ADHD
	Knight 2023（76）	UKEPR	21	2.6～17（11.0）		ASD，Be *DD*
★OXC	Christensen 2013（44）	Denmark	321	4～14（8.85）	ASD	
	Bech 2018（52）	Denmark	44	（6.1）	Eds+F7+F8+F84+F9	
	Elkjaer 2018（54）	Denmark	236	（12.9）	国，算	
	Christensen 2019（58）	Denmark	372	～18（10.1）	ADHD	
	Daugaard 2020（59）	Denmark	372	～18（10.3）		ID
	Bjork 2022（64）	Nord5	# 1,429	～8	ASD，ID	
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 1,539	～8		ASD，ID
	Dreier 2023（65）	Nord5	1,460～147	～18	ASD，ADHD，ID，Anx，Attach	
★GBP	Bech 2018（52）	Denmark	29	（6.1）	Eds+F7+F8+F84+F9	
	Coste 2020（61）	France	♭378	2～5（3.6）	F8，F84	
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 965	～8	ASD	
★PGB	Coste 2020（61）	France	♭674	2～5（3.6）	F8，F84，F9	F7
	Bjork 2022（64）	Nord5	### 1,666	～8	ASD，ID	
	Dudukina 2023（28）	Nord4	2,332	1-10	ASD，ID	ADHD

ヒトでの ASM 胎内単剤曝露による影響を調べた 1994 年以後の報告のうち，N ≧ 20 のものを示した．
★：新規薬．OXC（オクスカルバゼピン）は本邦未発売，PGB（プレガバリン）は 2024 年現在本邦で ASM としての適応はない．
ピンクのハイライトは 2020 年以後の報告．

＊：下線は population-base の調査
＊＊：数字は年齢，m 付きの数字は月齢，（ ）は平均値あるいは中央値
APR: Australian Pregnancy Register for WWE and allied Disorders
KREP: Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy
NAAEDPR: North American AED Pregnancy Registry
NEAD: Neurodevelopmental Effects of AED
UKEPR: UK Epilepsy and Pregnancy Register
UKEPR ♮：UK Epilepsy and Pregnancy Register の北アイルランド
Nord4: 北欧 4 ヵ国（Denmark, Finland, Norway, Sweden）
Nord5: 北欧 5 ヵ国（上記北欧 4 ヵ国と Iceland）
FSIQ: full scale IQ, VIQ: verbal IQ, PIQ: performance IQ, NVIQ: non-verbal IQ, SpIQ: spatial IQ, Bay: Bayley scales of infant development, Gri: Griffiths mental development scales, McC: McCarthy scales of children's abilities

以下の略語で，下線は医師の診断に基づくもの．
ID: 知的障害，ASD: 自閉スペクトラム症，ASD&RD: 自閉スペクトラム症及び関連疾患；ADHD: 注意欠陥多動障害，Anx: 不安障害，Attach: 愛着障害，F7: ICD-10,11 の知的障害，F8: ICD-10,11 の発達の障害，F84: ICD-10,11 の広汎性発達障害，F9: ICD-10,11 の行動および情緒の障害，De: 発達の遅れ，EdS: 教育支援，国：国語の成績，算：算数の成績，科：科学の成績，英：英語の成績，体：体育の成績，La: 言語，Me: 記憶，(V: 言語性，NV: 非言語性)，Mo: 運動，Se: 感覚；Be: 行動，So: 社会性，At: 注意，Ag: 攻撃性，Au: 自閉傾向，Anx: 不安

＃母がてんかん，## 母が非てんかん，### 母が全人口，♭精神疾患を併存しない母

DD 用量依存性

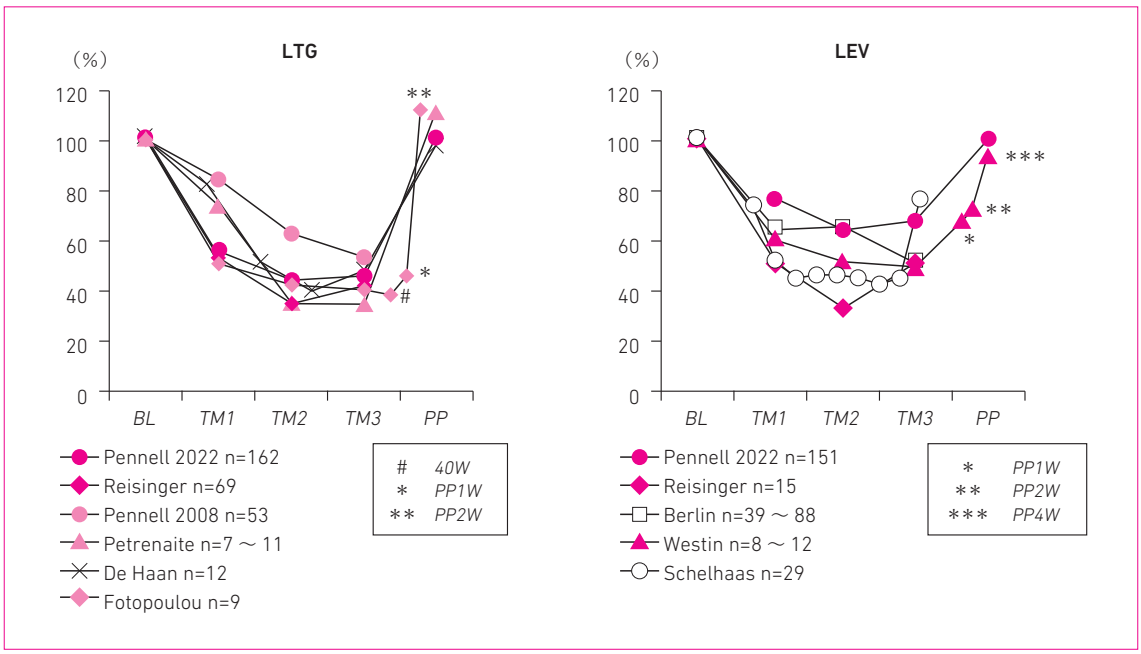


図 1S　妊娠経過に伴う LTG と LEV の総血中濃度の変動（詳細版）

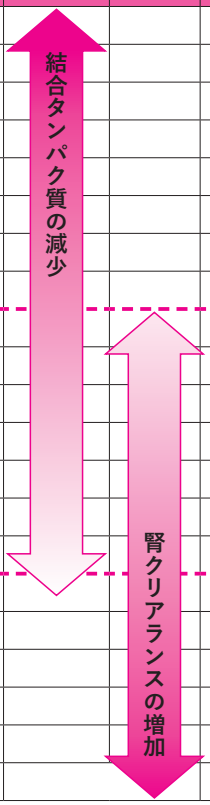
縦軸は非妊娠時（妊娠前あるいは研究によっては産後）を基準とした総血中濃度と投与量の比を示す．横軸は妊娠経過を示す．BL：妊娠前，TM1：第 1 三半期，TM2：第 2 三半期，TM3：第 3 三半期，PP: 産褥期，40W：妊娠 40 週，PP1W：出産 1 週間後，PP2W：出産 2 週間後，PP4W：出産 4 週間後

注）文献 85 の PP の値は省いた．

（文献 77-85 より著者作成）

表 4S　抗てんかん発作薬のタンパク結合率，主な代謝・排泄経路，妊娠中の総血中濃度の減少率など

タンパク結合率（%）	薬剤	主な代謝・排泄経路		妊娠中の総血中濃度の減少率（%）	妊娠中の総血中濃度への影響		
		肝（主たる代謝系）	腎（尿中未変化体排泄率）		タンパク	腎排泄	肝酵素活性
97.6	★ PER	○（CYP3A4,3A5）	—	NA			↑
96.1	★ STP	○（CYP1A2,2C19,3A4）	（22-30%）	NA			↓ ↑
95	AZM	—	○	NA			
73.9-92.7	VPA	○（β酸化，UGT2B7）	—	0 - 28			
92.2	PHT	○（CYP2C9）	—	56 - 61			↑
90.5	CZP	○（CYP3A4）	—	NA			↑
90.2	CLB	○（CYP3A4）	—	NA			↑
74.8	CBZ	○（CYP3A4）	—	0 – 42，17.3#			↑
65.7	★ LTG	○（UGT1A4）	（10%）	50 – 60，56.1#			⬆
47.8	PB	○（CYP2C9，2C19,3A4,2E1）	（25%）	50 – 55			↓ ↑
43.7	ZNS	○（CYP3A4）	（15-30%）	40 – 50，29.8#			↑
39.5	★ OXC	○（MHD:UGT）	（MHD:22-34%）	30 – 38，32.6#			
33.5	PRM	○（CYP2C9, 2C19）（15%PB に）	（25%）（PB:4%）	NA			↓ ↑
27.7	★ RUF	○（カルボキシエステラーゼ）	—	NA			
21.8	ESM	○（CYP3A4）	（25%）	NA			↑
19.5	★ TPM	20%（CYP3A4）	○	13 – 40，46.2#			↑
17.1	★ VGB	—	○	NA			
14	★ LCM	○ 60%（CYP2C9,2C19,3A4）	△ 30-40%	39.9#			↓ ↑
3.4	★ LEV	—	○ 1/3 は未梢で加水分解	40 – 60，36.8#			
0	★ GBP	—	○	NA			
0	★ PGB	—	○	NA			



タンパク結合率が高い薬剤から順に記載．★：新規薬．
OXC（オクスカルバゼピン）：本邦未発売，PGB（プレガバリン）：2024 年現在本邦で ASM としての適応はない．
タンパク結合率は文献 86 による．妊娠中の総血中濃度減少率は，特記ないものは文献 87，# は文献 88 による．
○：主たる代謝・排泄経路．
－：肝臓でほとんど代謝されない，もしくは，尿中未変化体排泄率が非常に低い（1-2%以下）．
△：主経路ではないが，1/3 程度は関与している．
⬆：肝酵素活性の大幅な増加（血中濃度の大幅な低下）　↑：肝酵素活性の増加（血中濃度の低下）　↓ ↑：肝酵素活性の減少と増加
UGT：uridine diphosphate glucuronyltransferase
MHD：10-monohydroxy derivative（OXC の主たる活性代謝物）

文献

1) Kaneko S, et al.: Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res, 33: 145-158, 1999. [PMID: 10094426]
2) Canger R, et al.: Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia, 40: 1231-1236, 1999. [PMID: 10487185]
3) Kaaja E, et al.: Major malformations in offspring of women with epilepsy. Neurology, 60: 575-579, 2003. [PMID: 12601095]
4) Artama M, et al.: Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology, 64: 1874-1878, 2005. [PMID: 15955936]
5) Meador KJ, et al.: In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. Neurology, 67: 407-412, 2006. [PMID: 16894099]
6) Cunnington MC, et al.: Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. Neurology, 76: 1817-1823, 2011. [PMID: 21606453]
7) Källén B, et al.: The use of central nervous system active drugs during pregnancy. Pharmaceuticals（Basel）, 6: 1221-1286, 2013. [PMID: 24275849]
8) Mawhinney E, et al.: Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. Neurology, 80: 400-405, 2013. [PMID: 23303847]
9) Campbell E, et al.: Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 85: 1029-1034, 2014. [PMID: 24444855]
10) Veiby G, et al.: Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. J Neurol, 261: 579-588, 2014. [PMID: 24449062]
11) Thomas SV, et al.: Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. Epilepsia, 58: 274-281, 2017. [PMID: 28084641]
12) Tomson T, et al.: Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol, 17: 530-538, 2018. [PMID: 29680205]
13) Meador KJ, et al.: Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. Neurology, 94: e1502-e1511, 2020. [PMID: 31806691]
14) Hernández-Díaz S, et al.: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology, 78: 1692-1699, 2012. [PMID: 22551726]
15) Vajda FJE, et al.: Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. Seizure, 65: 6-11, 2019. [PMID: 30593875]
16) Vajda FJE, et al.: The teratogenesis risk associated with antiseizure medication duotherapy in women with epilepsy. Epilepsy Res. 2024 Feb 1;200:107316. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107316. Epub ahead of print. [PMID: 38340680]
17) Holmes LB, et al.: Ascertainment of malformations in pregnancy registries: Lessons learned in the North American AED Pregnancy Registry. Birth Defects Res, 115:1274-1283, 2023. [PMID: 37387678]
18) The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. latest data: Available at:〈https://www.aedpregnancyregistry.org/latest-data/〉（Accessed September 28, 2023）.
19) Samrén EB, et al.: Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. Epilepsia, 38: 981-990, 1997. [PMID: 9579936]
20) Morrow J, et al.: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77: 193-198, 2006. [PMID: 16157661]
21) Guttuso T Jr, et al.: Gabapentin use in hyperemesis gravidarum: a pilot study. Early Hum Dev, 86: 65-66, 2010. [PMID: 20015600]
22) Fujii H, et al.: Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. Neurology, 808: 1565-1570, 2013. [PMID: 23553472]
23) Winterfeld U, et al.: Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. Neurology, 86: 2251-2257, 2016. [PMID: 27194385]
24) Lattanzi S, et al.: Lacosamide during pregnancy and breastfeeding. Neurol Neurochir Pol, 51: 266-269, 2017. [PMID: 28385340]
25) Patorno E, et al.: Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. Neurology, 88: 2020-2025, 2017. [PMID: 28446648]
26) Tomson T, et al.: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol, 10: 609-617, 2011. [PMID: 21652013]
27) Mostacci B, ESPEA Study Group, et al.: Adverse pregnancy outcomes in women exposed to gabapentin and pregabalin: data from a population-based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 89: 223-224, 2018. [PMID: 28716783]
28) McCluskey G, et al.: Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register. Seizure, 91: 311-315, 2021. [PMID: 34273670]
29) Dudukina E, et al.: Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment - a population-based cohort study in four Nordic countries. Drug Saf, 46: 661-675, 2023. [PMID: 37099261]
30) Tomson T, et al.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurol, 11: 803-813, 2012. [PMID: 22805351]
31) Adab N, et al.: Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70: 15-21, 2001. [PMID: 11118242]
32) Dean JC, et al.: Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet, 39: 251-259, 2002. [PMID: 11950853]
33) Adab N, et al.: The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75: 1575-1583, 2004. [PMID: 15491979]
34) Rasalam AD, et al.: Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. Dev Med Child Neurol, 47: 551-555, 2005. [PMID: 16108456]
35) Thomas SV, et al.: Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav, 13: 229-236, 2008. [PMID: 18346940]
36) Vinten J, et al.: The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav, 14: 197-201, 2009. [PMID: 18992367]
37) Bromley RL, et al.: Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia, 51: 2058-2065, 2010. [PMID: 20633039]
38) Cummings C, et al.: Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child, 96: 643-647, 2011. [PMID: 21415043]
39) Nadebaum C, et al.: Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. Neurology, 76: 719-726, 2011. [PMID: 21339499]
40) Shallcross R, et al.: Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. Neurology, 76: 383-389, 2011. [PMID: 21263139]
41) Meador KJ, et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years（NEAD study）: a prospective observational study. Lancet Neurol, 12: 244-252, 2013. [PMID: 23352199]
42) Veiby G, et al.: Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. Epilepsia, 54: 1462-1472, 2013. [PMID: 23865818]
43) Bromley RL, et al.: The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 84: 637-643, 2013. [PMID: 23370617]
44) Christensen J, et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 309: 1696-1703, 2013. [PMID: 23613074]
45) Rihtman T, et al.: Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. Reprod Toxicol, 41: 115-125, 2013. [PMID: 23791930]
46) Shallcross R, et al.: In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. Neurology, 82: 213-221, 2014. [PMID: 24401687]
47) Baker GA, et al.: IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: A controlled cohort study. Neurology, 84: 382-390, 2015.

[PMID: 25540307]
48）Gopinath N, et al.: Children（10-12 years age）of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. Epilepsy Res, 117: 58-62, 2015. [PMID: 26418668]
49）Wood AG, et al.: Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. Epilepsia, 56: 1047-1055, 2015. [PMID: 25963613]
50）Bromley RL, et al.: Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. Neurology, 87: 1943-1953, 2016. [PMID: 27581218]
51）Deshmukh U, et al.: Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. Neurotoxicol Teratol, 54: 5-14, 2016. [PMID: 26791321]
52）Bech LF, et al.: In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 89: 1324-1331, 2018. [PMID: 30076271]
53）Barton S, et al.: Memory dysfunction in school-aged children exposed prenatally to antiepileptic drugs. Neuropsychology, 32: 784-796, 2018. [PMID: 29975072]
54）Elkjær LS, et al.: Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. JAMA Neurol, 75: 663-671, 2018. [PMID: 29459981]
55）Lacey AS, et al.: Educational attainment of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 89: 736-740, 2018. [PMID: 29588327]
56）Cohen MJ, et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. Epilepsy Behav, 92: 154-164, 2019. [PMID: 30660966]
57）Huber-Mollema Y, et al.: Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. Epilepsia, 60: 1069-1082, 2019. [PMID: 31166022]
58）Christensen J, et al.: Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. JAMA Netw Open, 2: e186606, 2019. [PMID: 30646190]
59）Daugaard CA, et al.: Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Intellectual Disability and Delayed Childhood Milestones. JAMA Netw Open, 3: e2025570, 2020. [PMID: 33170264]
60）Wiggs KK, et al.: Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. Neurology, 95: e3232-e3240, 2020. [PMID: 33115775]
61）Coste J, et al.: Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. Sci Rep, 10:17362, 2020. [PMID: 33093466]
62）Unnikrishnan G, et al.: Enduring language deficits in children of women with epilepsy and the potential role of intrauterine exposure to antiepileptic drugs. Epilepsia, 61: 2442-2451, 2020. [PMID: 33345345]
63）Huber-Mollema Y, et al.: Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. J Neurol, 267:1724-1736, 2020. [PMID: 32112258]
64）Bjørk MH, et al.: Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol, 79: 672-681, 2022. [PMID: 35639399]
65）Dreier JW, et al.: Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. JAMA Neurol, 80: 568-577, 2023. [PMID: 37067807]
66）Ren T, et al.: Prenatal Carbamazepine Exposure and Academic Performance in Adolescents: A Population-Based Cohort Study. Neurology, 100: e728-e738, 2023. [PMID: 36323520]
67）Reinisch JM, et al.: In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. JAMA, 274: 1518-1525, 1995. [PMID: 7474220]
68）Scolnik D, et al.: Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. JAMA, 271: 767-770, 1994. Erratum in: JAMA, 271: 1745, 1994. [PMID: 7509419]
69）Rovet J, et al.: Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. Child Neuropsychology, 1: 150-157, 1995.
70）Wide K, et al.: Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. Dev Med Child Neurol, 42: 87-92, 2000. [PMID: 10698324]
71）Forsberg L, et al.: School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero--a population-based study. Epilepsia, 52: 364-369, 2011. [PMID: 21054354]
72）Ornoy A, et al.: Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. Arch Dis Child, 75: 517-520, 1996. [PMID: 9014606]
73）Wide K, et al.: Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. Acta Paediatr, 91: 409-414, 2002. [PMID: 12061356]
74）Gaily E, et al.: Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology, 62: 28-32, 2004. [PMID: 14718692]
75）Husebye ESN, et al.: Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero - the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Eur J Neurol, 27: 667-675, 2020. [PMID: 31814202]
76）Knight R, et al.: Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb: An observational cohort study. Seizure, 105: 56-64, 2023. [PMID: 36731257]
77）Pennell PB, et al (MONEAD Study Group).: Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study. JAMA Neurol, 79:370-379, 2022. [PMID: 35157004]
78）Reisinger TL, et al.: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. Epilepsy Behav, 29: 13-18, 2013. [PMID: 23911354]
79）Pennell PB, et al.: Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. Neurology, 70:2130-2136, 2008. [PMID: 18046009]
80）Petrenaite V, et al.: Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. Epilepsy Res, 65: 185-188, 2005. [PMID: 16084694]
81）de Haan GJ, et al.: Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. Neurology, 63: 571-573, 2004. [PMID: 15304599]
82）Fotopoulou C, et al.: Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. Epilepsy Res, 85: 60-64, 2009. [PMID: 19272754]
83）Berlin M, et al.: Therapeutic levetiracetam monitoring during pregnancy: "mind the gap". Ther Adv Chronic Dis, 10: 1-10, 2019. [PMID: 31191874]
84）Westin AA, et al.: Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. Seizure, 17: 192-198, 2008. [PMID: 18180176]
85）Schelhaas M, et al.: Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy. Neurology, 100: e172-e181, 2023. [PMID: 36257713]
86）Patsalos PN, et al.: Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: A comparison of free non-protein-bound concentrations. Epilepsia, 58: 1234-1243, 2017. [PMID: 28542801]
87）Tomson T, et al.: Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia, 54: 405-414, 2013. [PMID: 23360413]
88）Pennell PB, et al (MONEAD Study Group): Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study. JAMA Neurol, 79:370-379, 2022.