



Title	妊娠中にラコサミドを使用し、健児を得た一症例
Author(s)	Kitamura, Seika; Nishimura, Ayako; Takekuma, Yoh et al.
Citation	Yakugaku zasshi, 142(9), 1031-1035 <a href="https://doi.org/10.1248/yakushi.22-00044">https://doi.org/10.1248/yakushi.22-00044</a>
Issue Date	2022-09-01
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/87164">https://hdl.handle.net/2115/87164</a>
Rights	Copyright 2022 The Pharmaceutical Society of Japan
Type	journal article
File Information	142_22-00044.pdf



## 妊娠中にラコサミドを使用し、健児を得た一症例

北村聖花,<sup>a</sup> 西村あや子,<sup>a</sup> 武隈 洋,<sup>a</sup> 齋藤佳敬,<sup>a</sup> 馬詰 武,<sup>b</sup> 菅原 満<sup>\*,a,c</sup>

## Case Report on a Woman with Epilepsy Who Took Lacosamide during Pregnancy and Gave Birth to a Healthy Infant

Seika Kitamura,<sup>a</sup> Ayako Nishimura,<sup>a</sup> Yoh Takekuma,<sup>a</sup> Yoshitaka Saito,<sup>a</sup>  
Takeshi Umazume,<sup>b</sup> and Mitsuru Sugawara<sup>\*,a,c</sup><sup>a</sup>Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital; Kita 14, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan:<sup>b</sup>Department of Obstetrics, Hokkaido University Hospital; Kita 14, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan:and <sup>c</sup>Laboratory of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University; Kita 12, Nishi 6, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan.

(Received January 20, 2022; Accepted May 26, 2022)

Lacosamide is a novel antiepileptic drug. Although many antiepileptic drugs reportedly pose a risk to fetuses, patients with epilepsy are advised to continue their medications during pregnancy. There have been few reports on lacosamide use during pregnancy, and its effects on the fetus remain unclear. Here, we report a case of lacosamide use during pregnancy. The 33-year-old patient was treated with oral lacosamide (400 mg/d) for symptomatic partial epilepsy. She was concomitantly treated with folic acid (5 mg/d) beginning 4 days before her last menstrual cycle. She was also concomitantly treated with oral perampanel (2 mg/d) at 5–7 weeks' gestation for seizure control but discontinued perampanel after the pregnancy was discovered. She progressed through her pregnancy with only mild seizures. Fetal growth was normal and ultrasonography revealed no external malformations. The patient had an elective cesarean section at 37 weeks and 2 days owing to a previous post-cesarean pregnancy. Her baby boy weighed 3025 g; his Apgar score was 8 and 9, 1 and 5 min, respectively, and his umbilical artery blood pH was 7.348. He had no congenital anomalies and no neonatal drug withdrawal symptoms. This suggests that lacosamide may have a low risk of teratogenicity and fetal toxicity. Thus, this case is valuable for clinicians who are considering the administration of antiepileptic drugs during pregnancy. In the future, more reports on the use of lacosamide during pregnancy should be collected.

**Key words**—lacosamide; pregnancy; epilepsy; teratogenicity

## 緒 言

てんかんは、幅広い年齢で発症し得る慢性神経疾患である。てんかんの治療は薬物治療が主であり、妊娠可能年齢の女性においても例外ではなく、日常生活の維持のため、妊娠中であっても発作コントロールのために継続した服薬が必要である。一方で、抗てんかん薬には用量依存的に胎児へのリスクが上昇する薬剤も報告されており、<sup>1)</sup> 妊娠期はそのリスクとてんかん発作のリスクを最小限とする薬剤の選択と用量設定が求められる。

抗てんかん薬の催奇形性については大規模妊娠レジストリ調査が行われており、<sup>2-4)</sup> ラモトリギン、

レベチラセタムの催奇形性リスクが低いことが示されている。そのため、妊娠可能年齢の女性や妊婦におけるてんかん治療においては、ラモトリギンやレベチラセタムの単剤治療が選択される頻度が高い。<sup>5)</sup> しかしながら、上記の薬剤のみでは発作のコントロールが難しく、妊娠中に抗てんかん薬の追加が必要となる場合もある。また、ラモトリギンはほかの抗てんかん薬と比較し皮膚障害が出現し易く、Stevens-Johnson syndrome 等の重篤な薬疹も報告されており、副作用によって継続できないケースも散見される。

わが国では第3世代の抗てんかん薬（ペランパネル、ラコサミド）が2016年に発売され、薬剤選択の幅が広がった。ラコサミドは、2017年8月からは単剤での処方が可能となり、さらに2019年1月からは4歳以上の小児への投与も可能となった。

<sup>a</sup>北海道大学病院薬剤部、<sup>b</sup>北海道大学病院産科、<sup>c</sup>北海道大学大学院薬学研究院薬物動態解析学研究室

\*e-mail: msuga@pharm.hokudai.ac.jp

「てんかん診療ガイドライン 2018」<sup>6)</sup>において、新規発症の部分てんかんに対する第一選択薬として、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ついでゾニサミド、トピラマートが推奨されている。ラコサミドはガイドラインで第二選択薬に位置付けられているが、同じナトリウムチャンネル阻害薬で第一選択薬とされているカルバマゼピンやラモトリギンと比較し、薬疹や胆道系酵素の上昇が生じ難い利点を有している。「てんかん診療ガイドライン 2018」<sup>6)</sup>の作成時にはラコサミドは使用エビデンスが少なかつたため、第一選択薬として挙げられていないが、臨床では既に使用される傾向にある。<sup>7)</sup> アメリカ合衆国におけるエキスパート・オピニオン 2016<sup>8)</sup> では、部分てんかんにはカルバマゼピン、ラモトリギン、ラコサミド、レベチラセタムの使用を支持する意見が多い傾向にあった。そのため、ラコサミドを服用中の女性が、妊娠後も内服の継続が必要となるケースは今後増えることが予想される。

ラコサミドは、動物実験において、催奇形性や胎児発育不全、出生児の精神疾患に関連する症状の誘発リスクが示されている。<sup>9-11)</sup> ヒトにおける妊娠期のラコサミドの使用に関しては、これまで先天奇形や胎児発育不全の報告はないが、<sup>12-17)</sup> 非常に限られており、今後の症例の集積が重要である。今回、ラコサミドを妊娠中に使用し、分娩に至った症例を経験した。本症例は妊娠中の抗てんかん薬の選択を考える上で貴重な症例であると考え、報告する。

## 症 例

患者：33 歳，女性，症候性部分てんかん（前頭葉）

既往：甲状腺機能低下症

副作用・アレルギー歴：カルバマゼピン（眠気），ラモトリギン（薬疹）

妊娠分娩歴：4 妊 2 産（1 流産）

血液検査値：総ビリルビン 0.8 mg/dL, Aspartate Aminotransferase 15 IU/L, Alanine Aminotransferase 7 IU/L,  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase 9 IU/L, 血中尿素窒素 14 mg/dL, 血清クレアチニン 0.6 mg/dL, 推算糸球体濾過量 92.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

経過：24 歳時に症候性部分てんかんを発症した。カルバマゼピンの内服を開始したが、強い眠気があり継続が困難であった。その後ラモトリギンに

変更されたが、頭痛、発熱、口内炎の症状が出現し、薬疹も疑われたため、レベチラセタムへ変更された。第一子、第二子の妊娠、出産まではレベチラセタムを漸増しながら使用していた。第一子出産後に 2 回目の妊娠をしたが、流産となった。その時点で内服していたのはレベチラセタム 2000 mg/d のみであった。その後、第二子妊娠中にレベチラセタムは 3000 mg/d まで増量されたが、発作の抑制が困難であり、第二子出産後にラコサミド 100 mg/d の内服が開始され、レベチラセタムは漸減中止された。その後も軽度の発作が続いたため、ラコサミドは 400 mg/d まで増量された。第三子の妊娠希望があり、最終月経の 4 日前より葉酸 5 mg/d の内服を開始した。また、単剤での治療を目指していたが、意識消失発作や右上肢のけいれん発作があり、発作抑制を優先しペランパネル 2 mg/d の併用が開始された。ペランパネルの開始 14 日後（妊娠 7 週 2 日）に第三子の妊娠が判明したため、ラコサミド単剤で妊娠経過をみる方針となり、ペランパネルは同日に中止された。妊娠中はラコサミド 400 mg/d の内服を継続し、本人からの聴取では、アドヒアランスは十分に保たれていた。軽度の発作は繰り返し出現したものの、重篤な症状の出現は認められなかった。葉酸の内服は妊娠経過中も継続されたが、妊娠判明から分娩までの間に上記薬剤以外に使用した薬剤はなかった。妊娠経過中に腎機能や肝機能の検査値に変動はなかった。妊娠中の薬剤投与の経過、胎児の推定体重の推移、部分発作の出現状況を Fig. 1 に示す。Figure 1 に示したように、日本人の胎児発育曲線<sup>18)</sup>と比較し本症例の胎児の発育は正常であり、超音波検査上も外表奇形は認められなかった。既往帝王切開後妊娠であったため、妊娠 37 週 2 日に選択的帝王切開での分娩となった。児は男児、体重 3025 g, Apgar score 1 分 8 点, 5 分 9 点, 臍帯動脈血 pH 7.348 であった。出生時に児に先天異常は認められず、新生児薬物離脱症状もなかった。1 ヶ月検診においても児に異常はなかった。分娩後、疲労によって発作が誘発されたため、本人の希望により断乳となった。分娩後は意識消失発作が認められており、分娩 4 ヶ月後よりペランパネルの併用を開始し、4 mg/d まで増量したところ、意識消失発作も出現しなくなった。

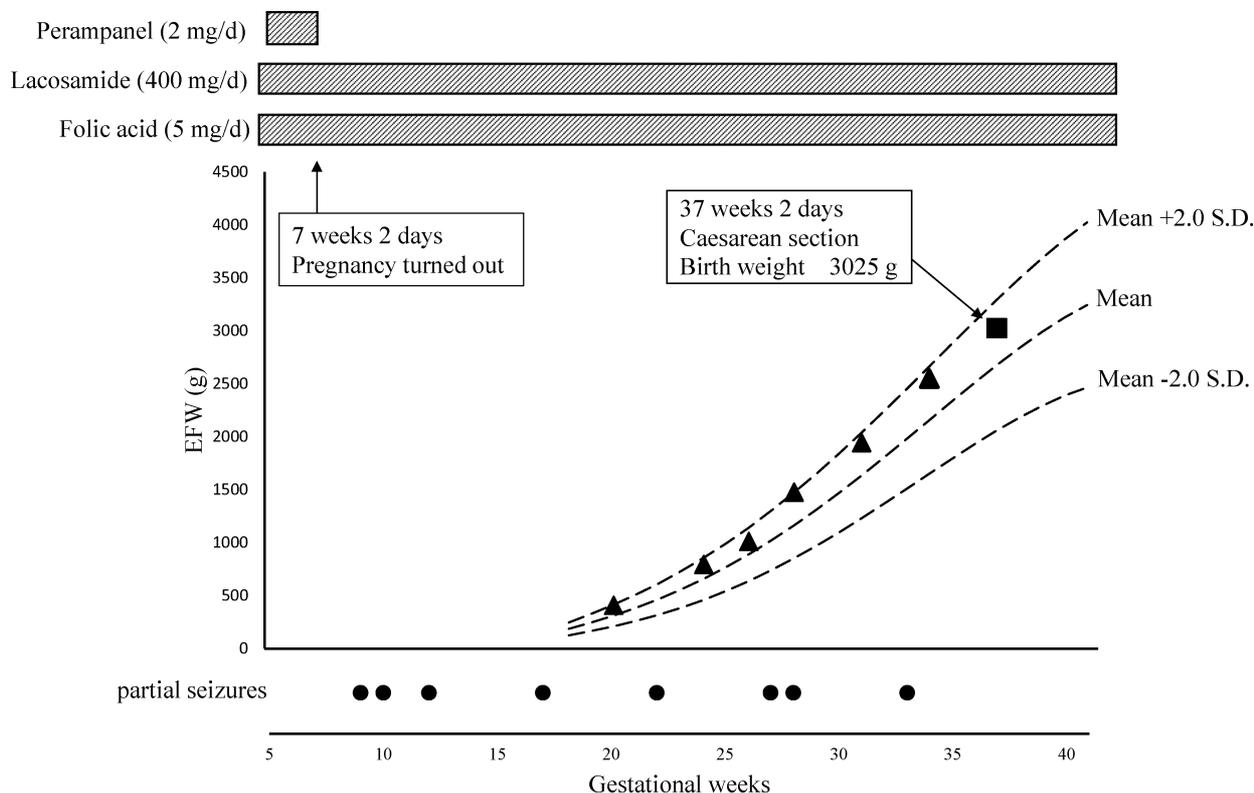


Fig. 1. Course of Partial Seizures during Pregnancy and Estimated Fetal Weight (EFW)

The three curves: mean fetal weight and its  $\pm 2.0$  S.D. for the Japanese population,<sup>18)</sup> ▲ : EFW, ■ : birth weight, ● : partial seizures.

## 考 察

妊娠可能年齢の女性や妊婦には、催奇形性リスクが低いと報告されるラモトリギン、レベチラセタムの使用が推奨される。<sup>5,6)</sup>しかし、本症例においては薬疹のためラモトリギンを使用することができず、また、レベチラセタムでは十分な効果が得られなかったため、ラコサミド導入となった。

ラコサミドは分子量 250.29、分配係数は  $\log P = 0.25$  (1-オクタノール/水系, 20°C)、ヒト血漿タンパク結合率は 15%未満である。<sup>19)</sup>低分子量でありタンパク結合率が低いという薬剤特性から、胎盤を通過することが予想される。ラットを使用した実験においてラコサミドは血液-胎盤関門の透過性があり、母体の組織中濃度と胎児の組織中濃度は同程度であるとされている。<sup>19)</sup>ラコサミドの生殖発生毒性試験では、ラットにおいて 200 mg/kg/d の高用量群で出生後生存率の低下や児の体重減少が認められているが、同薬に関連した催奇形性はみられていない。<sup>19)</sup>ゼブラフィッシュを用いた実験<sup>9)</sup>や鶏胚の発生実験<sup>10)</sup>においては、ラコサミドの用量依存的に催

奇形性や発育不全がみられている。また、マウスを使用した実験では、催奇形性や、統合失調症等の精神疾患に関連する症状の誘発も報告されている。<sup>11)</sup>これらの動物実験の結果からは、妊娠期におけるラコサミドの使用に関して、催奇形性や発育不全、発達への影響等を考慮し慎重に検討する必要があると言える。

ヒトにおいてラコサミドを妊娠中に使用した少数の報告がある。中には早産例や生後 5 ヶ月での乳児死亡の報告もあるが、乳児死亡の例については早産児であることや母親の喫煙やマリファナの使用による影響について考察されており、<sup>14)</sup>どの症例においても先天奇形の報告はない。<sup>12-17)</sup>また、わが国での使用上限量を超える 600 mg/d の内服でも先天奇形はなかったとの報告がある。<sup>14)</sup>北米を主体とした North American AED Pregnancy Registry のデータでも、詳細は報告されていないが、ラコサミド単剤を妊娠中に使用した 65 例において、大奇形の発生は確認されなかった。<sup>17)</sup>妊娠 36 週、2.2 kg で出生の児に傾眠傾向がみられたが、2 週間後に自然に回復している。<sup>12)</sup>しかし、この症例においてはレベチ

ラセタムを併用していたため、ラコサミド単剤の影響を評価できない。本症例は妊娠5週2日から妊娠7週2日までの絶対過敏期に相当する期間でのペランパネルへの曝露と、妊娠全期にわたり使用上限量のラコサミドへの曝露があったが、既報同様、児に先天奇形は認めず、出生時期、出生体重にも問題はなかった。児の観察は産後1ヵ月までであり、それまでに先天異常は確認されなかったが、長期的観察はできていないため、児の発達への影響も考慮しながらフォローアップしていく必要がある。

本症例では、ラコサミドの母体血中濃度、臍帯血中濃度の測定はできていない。ラコサミドの血中濃度は妊娠中であっても有意な変動はないとする報告<sup>15,16)</sup>もある一方で、妊娠第2三半期、第3三半期で有意に低下したとの報告もある。<sup>14)</sup> 本剤の胎児への曝露量の評価とともに、てんかん発作のコントロールの観点からも、今後は妊娠中の血中濃度推移を注視する必要がある。本症例は、妊娠前においても単剤ではてんかん発作を抑制できておらず、血中濃度の変動により本剤の効果が減弱したものではないと考える。

今回、妊娠中にラコサミドを投与し大発作の出現なく分娩に至り、健児を得た症例を報告した。世界的にもラコサミドの妊娠期の使用経験は少なく、本報告は貴重な症例である。しかし、本報告は1例のみの症例報告であり、ラコサミドがもつ胎児への影響を結論づけることはできず、今後は妊娠期の同薬の使用に関する症例の集積が必要である。ペランパネルに関しては、生殖発生毒性試験では催奇形性リスクは認められていないものの、<sup>20)</sup> ヒトでの報告がなく、ラコサミドとともに今後の症例の蓄積が必要である。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- 1) Veiby G., Daltveit A. K., Engelsen B. A., Gilhus N. E., *J. Neurol.*, **261**, 579–588 (2014).
- 2) Campbell E., Kennedy F., Russell A., Smithson W. H., Parsons L., Morrison P. J., Liggan B., Irwin B., Delanty N., Hunt S. J., Craig J., Morrow J., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **85**, 1029–1034 (2014).
- 3) Thomas S. V., Jose M., Divakaran S., Sarma P. S., *Epilepsia*, **58**, 274–281 (2017).
- 4) Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Perucca E., Sabers A., Thomas S. V., Vajda F., EURAP Study Group, *Lancet Neurol.*, **17**, 530–538 (2018).
- 5) Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Perucca E., Sabers A., Thomas S. V., Vajda F., EURAP Study Group, *Neurology*, **93**, 831–840 (2019).
- 6) Japanese Society of Neurology, “Guidelines for Epilepsy Care 2018,” Igaku-Shoin Ltd., Tokyo, 2018.
- 7) Shigeto H., *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **270**, 537–542 (2019).
- 8) Shih J. J., Whitlock J. B., Chimato N., Vargas E., Karceske S. C., Frank R. D., *Epilepsy Behav.*, **69**, 186–222 (2017).
- 9) Lee S. H., Kang J. W., Lin T., Lee J. E., Jin D. I., *Biomed Res. Int.*, 726478 (2013).
- 10) Mete M., Gurcu B., Collu F., Unsal U. U., Duransoy Y. K., Tuglu M. I., Selcuki M., *Childs Nerv. Syst.*, **32**, 1715–1719 (2016).
- 11) López-Escobar B., Fernández-Torres R., Vargas-López V., Villar-Navarro M., Rybkina T., Rivas-Infante E., Hernández-Viñas A., Álvarez Del Vayo C., Caro-Vega J., Sánchez-Alcázar J. A., González-Meneses A., Carrión M. Á., Ybot-González P., *Sci. Rep.*, **10**, 7615 (2020).
- 12) Ylikotila P., Ketola R. A., Timonen S., Malm H., Ruuskanen J. O., *Reprod. Toxicol.*, **57**, 204–206 (2015).
- 13) Lattanzi S., Cagnetti C., Foschi N., Provinciale L., Silvestrini M., *Neurol. Neurochir. Pol.*, **51**, 266–269 (2017).
- 14) Zutshi D., Millis S. R., Basha M. M., Daimee M. A., Srinivas M., *Epilepsy Behav.*, **123**, 108253 (2021).
- 15) Landmark C. J., Rektorli L., Burns M. L., Revdal E., Johannessen S. I., Brodtkorb E., *Epileptic Disord.*, **23**, 426–431 (2021).
- 16) Fukushima Y., Yamamoto Y., Yamazaki E., Imai K., Kagawa Y., Takahashi Y., *Seizure*, **88**, 12–14 (2021).
- 17) North American AED Pregnancy Registry, “Risk of malformations for specific AED in monotherapy and the control groups.”: <https://www.aedpregnancyregistry.org/wp->

- content / uploads / 2021 / 08 / The-NA-AED-Pregnancy-Registry-AES-2020.pdf), cited 4 November, 2021.
- 18) The Japan Society of Ultrasonics in Medicine, "Standardization of Fetal Ultrasound Measurements and Japanese Reference Values 2003.": <https://www.jsum.or.jp/committee/diagnostic/pdf/taiji.pdf>, cited 16 May, 2022.
- 19) Daiichi Sankyo Company, Limited, Interview form of VIMPAT<sup>®</sup> Tablets, revised May 2021, 16th edition: [https://www.medicallibrary-dsc.info/di/vimpat\\_tablets\\_50mg/pdf/if\\_vmt\\_2105\\_16.pdf](https://www.medicallibrary-dsc.info/di/vimpat_tablets_50mg/pdf/if_vmt_2105_16.pdf), cited 6 April, 2022.
- 20) Eisai Co., Ltd., Interview form of Fycompa<sup>®</sup> tablets, revised September 2020, 6th edition: <https://medical.eisai.jp/content/000000487.pdf?20200914083001>, cited 6 April, 2022.