

size TiO₂, adverse effects on spermatogenesis and histopathological changes in the testes, and changes in gene expression in the brain in mouse offspring after maternal subcutaneous injections of TiO₂ nanoparticles, transfer to rat fetuses of radiolabeled gold nanoparticles and C₆₀ after maternal intravenous injection, death and morphological abnormalities in mouse embryos after maternal intraperitoneal injections of C₆₀, and adverse effects on spermatogenesis in mouse offspring after maternal intratracheal instillations of CB nanoparticles. However, these studies were performed with 1–10 administrations of a large bolus and/or a route of exposure not relevant to humans using relatively small numbers of animals. *In vivo* studies should be performed that include doses that closely reflect expected exposure levels. Major routes of exposure to nanoparticles are the respiratory tract, skin, eyes, and gastrointestinal tract. Studies using relevant routes of exposure are needed to clarify the toxicity of nanoparticles. The number of animals per group should be sufficient to allow meaningful interpretation of the data for reproductive and developmental toxicity studies, and a dose–response analysis is also needed to allow more realistic comparisons with actual human exposure. In the studies presented in this review paper, there was a lack of information regarding maternal toxicity. The investigation of maternal toxicity is essential for reproductive and developmental toxicity studies, because the toxicity to offspring may be modified or influenced by toxicity to the mother, and toxicity to offspring often occurs in conjunction with maternal toxicity in animal studies.

Radioactivity was detected in rat fetuses of dams intravenously injected with gold nanoparticles or C₆₀, but unlabeled gold nanoparticles were not detected in mouse fetuses of dams injected intravenously or in the fetal outflow of human placenta. *In vitro* study also revealed some possibility of placental transfer of CoCr particles mediated by a novel mechanism. In terms of developmental toxicity, information on the placental transfer of nanomaterials to offspring of dams given during gestation and lactation is of great interest in interpretation of the data. Measurements of the placental transfer of nanoparticles are an important source of information on the mechanism of action and the risk of nanoparticles, and may help to clarify the reproductive and developmental toxicity of nanoparticles.

As for the effect of nanoparticles on embryonic development, maternally administered C₆₀ impaired embryonic development and the results of micromass culture suggest a dysmorphogenic effect of C₆₀. The C₆₀ was clearly distributed into the yolk sac. These findings resemble those of developmental toxicity studies of trypan blue, which was teratogenic in mice, rats, hamsters, and guinea pigs [42]. It is generally accepted that teratogenic action of trypan blue in rats is due to its accumulation and interference in the function of the yolk sac, an organ of histotrophic nutrition that provides the principal source of nutrients before the initiation of functional chorio-allantoic placenta. Mice and rats have a yolk sac placenta, which plays a significant role during early in organogenesis. This is not the case for humans and monkeys in which the yolk sac placenta is of insignificant importance. Trypan blue produces malformations in rats and mice due to its accumulation in the yolk sac. This is not possible in humans and monkeys [43].

It is noted that test conducted and reported according to international accepted test guidelines and in compliance with the principles of Good Laboratory Practice (GLP) should have the highest grade of reliability and data for hazard identification must be evaluated considering their quality and adequacy for risk assessment [44]. At present, however, such studies are not available for reproductive and developmental toxicity of nanomaterials. Oberdörster et al. [1] described that studies to assess reproductive effects following pulmonary exposure to nanomaterials should follow protocols similar to OECD guideline 422 for the Testing of Chemicals (Combined Repeated Dose of Toxicity

Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test). The OECD guideline 421 for Testing of Chemicals (Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test) is also useful to obtain initial information on possible effects on reproduction and development. In these tests, test materials are given to male rats for a minimum of 4 weeks beginning before mating and to females beginning before mating to shortly after parturition of pups. These screening tests are performed using relatively small numbers of animals in the dose groups and do not provide complete information on all aspects of reproduction and development due to the limitation of the exposure period and selectivity of endpoints. The two-generation study, which covers the whole reproductive cycles of at least one generation, may be adequate to evaluate the reproductive and developmental toxicity of nanomaterials. However, the concentrations, populations, and duration of exposure to nanomaterials are different from one another. It is required to modify the exposure period and the endpoints correlated with the exposure period. To further evaluate the reproductive and developmental toxicity of nanomaterials, a more specific test should be designed on a case-by-case basis according to the characterization of human exposure.

In vitro studies revealed high concentrations of TiO₂ nanoparticles to affect the viability and proliferation of mouse Leydig cells, but not the gene expression associated with spermatogenesis. Gold nanoparticles decreased the motility of human sperm, silver, aluminum, and MoO₃ were toxic to mouse spermatogonia stem cells, CoCr nanoparticles damaged DNA of human fibroblast cells, silica nanoparticles inhibited the differentiation of mouse ES cells, C₆₀ inhibited the differentiation of mouse midbrain cells, CB decreased the viability of mouse Leydig cells, and CdSeQDs inhibited the pre- and postimplantation development of mouse embryos. In these studies, the concentrations of nanoparticles were very high and unlikely to occur in animal studies. The mechanistic pathways that operate at low realistic concentrations are likely to be different from those operating at very high concentrations when the cell's or organism's defenses are overwhelmed [2]. The findings of these *in vitro* studies are difficult to evaluate because of differences in the chemical composition and sizes of particles, target cells, duration of exposure, endpoints, and exposure concentrations among experiments. *In vivo* studies correlated with results obtained from *in vitro* studies should be performed.

Oxidative stress as a common mechanism for cell damage induced by nanoparticles is well known and a wide range of nanomaterial species have been shown to create reactive oxygen species (ROS) both *in vivo* and *in vitro*. It is suggested that a free radical-induced mechanism or another form of oxidative stress played a role in the developmental toxicity of C₆₀ in zebrafish, in which C₆₀ caused decreases in the embryonic survival rate, the hatching rate, heartbeat and pericardial edema, and the toxicity was effectively attenuated by adding glutathione, an antioxidant [45]. In mammals, TiO₂ nanoparticles in Leydig cells, Sertoli cells, spermatids, and cells of the olfactory bulb and cerebral cortex of pups, and C₆₀ in embryos and yolk sac were noted after a maternal administration. In *in vitro* studies, TiO₂ and CB nanoparticles in Leydig cells, Fe₃O₄ and gold nanoparticles in sperm cells, silica nanoparticles in cells of the embryonic body, CoCr nanoparticles in BeWo cells, and fluorescent nanoparticles in trophoblast cells were observed. Determination of the oxidative stress in these cells may help us to understand the reproductive and developmental toxicity of nanoparticles.

The contradicting results obtained from the studies presented in this review may be attributed to the use of different nanomaterials and experimental models, the exposure during different stages of offspring development, and evaluations with different endpoints. It is likely that the size, shapes, chemistry, crystallinity, surface properties, concentration, agglomeration, and dose of nanoparticles are all involved in detecting biological activity. The characterization of

administered materials in toxicity studies is fundamental, and characterizing delivered nanomaterials after administration in a test system or model provides the best quality data on dose and material properties that are related to observed responses, but this is limited by current methodological capabilities [2]. Further studies, especially *in vivo*, using different types of characterized materials, relevant routes of administration, and doses closely reflecting expected levels of exposure are needed to adequately evaluate the reproductive and developmental toxicity of nanomaterials.

Conflict of interest

None.

Acknowledgements

This study was conducted under the “Evaluating Risks Associated with Manufactured Nanomaterials” Project funded by the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO), Japan.

References

- Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanoparticles: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* 2005;2:8. doi:10.1186/1743-8977-2-8.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolution from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005;113:823–39.
- Penn SG, He L, Natan MJ. Nanoparticles for bioanalysis. *Curr Opin Chem Biol* 2003;7:609–15.
- Liu WT. Nanoparticles and their biological and environmental applications. *J Biosci Bioeng* 2006;102:1–7.
- Colborn T, vom Saal F, Soto A. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101:378–84.
- Brooking J, Davis SS, Illum L. Transport of nanoparticles across the rat mucosa. *J Drug Target* 2001;9:267–79.
- Wang J, Liu Y, Jiao F, Lao F, Li W, Gu Y, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology* 2008;254:82–90.
- Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;79:179–92.
- Lindenschmidt RC, Driscoll KE, Perkins MA, Higgins JM, Maurer JK, Belfiore KA. The comparison of a fibrogenic and two nonfibrogenic dusts by bronchoalveolar lavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;102:268–81.
- Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, et al. Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17:280–99.
- Warheit B, Sayes CM, Reed KL, Swain KA. Health effects related to nanoparticle exposures: environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. *Pharmacol Ther* 2008;120:35–42.
- Heinrich U, Fuhrst R, Rittinghausen S, Cretzenberg O, Bellmann B, Koch W, et al. Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal Toxicol* 1995;7:533–56.
- Baan R, Staif K, Grosse Y, Secretan B, Ghisassi F, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc; 2006 [cited June 22, 2009], available from: <http://oncology.thelancet.com>.
- Landsiedel R, Kapp MD, Schulz M, Wiench K, Oesch F. Genotoxicity investigations on nanomaterials: methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations—many questions, some answers. *Mutat Res* 2009;681:241–58.
- Ema M, Kobayashi N, Naya M, Hanai S, Nakanishi J. Genotoxicity evaluation of titanium dioxide nanoparticles. *Jpn J Environ Toxicol* 2009;12:71–84 [in Japanese].
- Fedulov AV, Leme A, Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani TJ, Kobzik L. Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility. *Am J Respir Mol Biol* 2008;38:57–67.
- CEPA/OEHHA (California Environmental Protection Agency/Office of Environmental Health Hazard Assessment). Safe drinking water and toxic enforcement ACT of 1986 (Position 65). Notice to interested parties, February 21, 2003. Chemical listed effective February 21, 2003 as known to the State of California to cause cancer; 2003 [cited October 13, 2009], available from: http://oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/22103not.pdf.
- Shimizu M, Tainaka H, Oba T, Mizuo K, Umezawa M, Takeda K. Maternal exposure to nanoparticle titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse. *Part Fibre Toxicol* 2009;6:20. doi:10.1186/1743-8977-6-20.
- Takeda K, Suzuki K, Ishihara A, Kubo-Irie M, Fujimoto R, Tabata M, et al. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve system. *J Health Sci* 2009;55:95–102.
- Komatsu T, Tabata M, Kubo-Irie M, Shimizu T, Suzuki K, Nihei Y, et al. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells *in vitro*. *Toxicol in Vitro* 2008;22:1825–31.
- Shelley SA. Nanotechnology: turning basic science into reality. In: Theodore L, Kunz RG, editors. *Nanotechnology—environmental implications and solution*. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc. Publication; 2005. p. 61–107.
- Challier JC, Panigel M, Meyer E. Uptake of colloidal ¹⁹⁸Au by fetal liver in rats, after direct intrafetal administration. *Int J Nucl Med Biol* 1973;1:103–6.
- Takahashi S, Matsuoka O. Cross placental transfer of ¹⁹⁸Au-colloid in near term rats. *J Radiat Res* 1981;22:242–9.
- Sadauskas E, Wallin H, Stoltenberg M, Vogel U, Doering P, Larsen A, et al. Kupper cells are central in the removal of nanoparticles from the organism. *Part Fibre Toxicol* 2007;4:10. doi:10.1186/1743-8977-r4-10.
- Myllynen P, Loughran MJ, Howard CV, Sormunen R, Walsh A, Vähäkangas KH. Kinetics of gold nanoparticles in the human placenta. *Reprod Toxicol* 2008;26:130–7.
- Wiwantitkit V, Sereemasupum A, Rojanathanes R. Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: the first world report. *Fertil Steril* 2009;91:e7–8.
- Kim WS, Kim HC, Hong SH. Gas sensing properties of MoO₃ nanoparticles synthesized by solvothermal method. *J Nanopart Res* 2009. doi:10.1007/s11051-009-9751-6.
- Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci* 2005;88:412–9.
- Makhluf SBD, Qasem R, Rubinstein S, Gedanken A, Breitbart H. Loading magnetic nanoparticles into sperm cells does not affect their functionality. *Langmuir* 2006;22:9480–2.
- Bhabra G, Sood A, Fisher B, Cartwright L, Saunders M, Evans WH, et al. Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier. *Nat Nanotechnol* 2009;4:876–83.
- Lin YS, Haynes CL. Impact of mesoporous silica nanoparticle size, pore ordering, and pore integrity on hemolytic activity. *J Am Chem Soc* 2010;132:4834–42.
- Park MVDZ, Annema W, Salvati A, Lesniak A, Elsaesser A, Barnes C, et al. *In vitro* developmental toxicity test detects inhibition of stem cell differentiation by silica nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;240:108–16.
- Loutfy RO, Lowe TP, Moravsky AP, Katagiri S. Commercial production of fullerenes and carbon nanoparticles. In: *Perspectives of fullerene nanotechnology*. Netherlands: Springer; 2002. p. 35–46.
- Tsuchiya T, Oguri I, Yamakoshi YN, Miyata N. Novel harmful effects of [60]fullerene on mouse embryos *in vitro* and *in vivo*. *FEBS Lett* 1996;393:139–45.
- Sumner SCJ, Fennell TR, Snyder RW, Taylor GF, Lewin AH. Distribution of carbon-14 labeled C₆₀(¹⁴C₆₀) in the pregnant and in the lactating dam and the effect of C₆₀ exposure on the biochemical profile of urine. *J Appl Toxicol* 2009. doi:10.1002/jat.1503.
- Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N, et al. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol* 2005;2:10. doi:10.1186/1743-8977-2-10.
- Yoshida S, Hiyoshi K, Ichinose T, Takano H, Oshio S, Sugawara I, et al. Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice. *Int J Androl* 2008;32:337–42.
- Chan WH, Shiao NH. Cytotoxic effect of CdSe quantum dots on mouse embryonic development. *Acta Pharmacol Sin* 2008;28:259–66.
- Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett* 2004;4:11–8.
- Bangs LB. New developments in particle-based immunoassays: introduction. *Pure Appl Chem* 1996;68:1873–9.
- Bosman SJ, Niet SP, Patton WC, Jacobson JD, Corselli JU, Chan PJ. Development of mammalian embryos exposed to mixed-size nanoparticles. *Clin Exp Obst Gyn* 2005;32:222–4.
- Shepard TH, Lemire RJ. *Catalog of teratogenic agents*. 11th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2004.
- Nielsen E, Thorup I, Schnipper A, Hass U, Meyer O, Ladefoged J, et al. Children and the unborn child. Exposure and susceptibility to chemical substances—an evaluation. Environmental project No. 589, Miljøprojekt; 2001 [cited October 18, 2009], available from: <http://www2.mst.dk/udgiv/Publications/2001/87-7909-574-7/pdf/87-7909-333-7.pdf>.
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systemic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regl Toxicol Pharmacol* 1997;25:1–5.
- Zhu X, Zhu L, Li Y, Duan Z, Chen W, Alvarez PJJ. Developmental toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos after exposure to manufactured nanomaterials: buckminsterfullerene aggregates (nC₆₀) and fullerol. *Environ Toxicol Chem* 2007;26:976–9.



CASE REPORT

High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report

Hiroshi OGISHIMA,¹ Satoshi ITO,^{1,2} Akito TSUTSUMI,^{1,3} Makoto SUGIHARA,¹
Daisuke GOTO,¹ Isao MATSUMOTO,¹ Mana OBATA-YASUOKA,⁴ Hiromi HAMADA,⁴
Hiroyuki YOSHIKAWA,⁴ Hideto TAKAHASHI,⁵ Atsuko MURASHIMA⁶ and Takayuki SUMIDA¹

¹Division of Clinical Immunology, Doctoral Program in Clinical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, ²Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center, Shibata, Niigata, ³Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital, Takikawa, Hokkaido, ⁴Institute of Obstetrics and Gynecology in Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, ⁵Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, and ⁶Division of Maternal Medicine, National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo, Japan

Abstract

A case of a 37-year-old pregnant patient with antiphospholipid syndrome (APS), who has a medical history of both thrombosis and recurrent fetal loss, is presented. She was treated with prednisolone and fixed-dose unfractionated heparin (UFH) infusion, followed by plasmaphereses and fixed-dose low-molecular-weight heparin infusion during her fourth pregnancy. Unfortunately, this treatment did not have beneficial effects, resulting in intrauterine growth restriction and finally neonatal death. Continuous intravenous UFH infusion and low-dose aspirin were administered under the monitoring of the activated partial thromboplastin time to achieve a target level of 120 s during her fifth pregnancy. A healthy baby weighing 1818 g at birth was delivered by Cesarean section at the 34th week of pregnancy. High-dose UFH infusion may be considered to be one of the preferable options to manage pregnant patients with refractory APS.

Key words: activated partial thromboplastin time, anticoagulation, antiphospholipid syndrome, heparin, high intensity, pregnancy.

INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome (APS) is clinically characterized by arterial and/or venous thrombosis and obstetric complication(s) in association with the repeated positivity of antiphospholipid antibody (APLA).¹ The obstetric complications include fetal death, fetal growth restriction, premature birth, pre-eclampsia, and maternal thrombosis. A combination

of unfractionated heparin (UFH) and low-dose aspirin (LDA) has generally been used to treat pregnant APS patients with a medical history of vascular thrombosis and/or obstetric complication(s). The combination therapy of low-molecular-weight heparin (LMWH) and LDA has also been widely accepted.² However, the dosage regimen has not been well established, including proper heparin dosage for pregnant APS patients at high risk of thrombosis and obstetric complication(s) and the frequency of heparin dosage adjustment. We report a case of a pregnant APS patient, who was treated with LDA and continuous high-dose intravenous UFH under monitoring of the activated partial thromboplastin time (APTT) during her fifth pregnancy.

Correspondence: Hiroshi Ogishima, Division of Clinical Immunology, Doctoral Program in Clinical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan. Email: ogishima@md.tsukuba.ac.jp

CASE REPORT

In November 2005, a 37-year-old pregnant woman was referred to our hospital for the management of her fifth pregnancy.

She became pregnant for the first time in 1996 and aborted a fetus spontaneously at the ninth week of pregnancy. She developed right cerebellar infarction 4 days after endometrial ablation. The examination detected the factors of APS; thrombocytopenia, prolonged APTT value (55.2 s; control value 32.6 s), lupus anticoagulant (LAC) by APTT and kaolin clotting time, anti- β 2-glycoprotein I antibody (anti- β 2GPI) (5.0 U/mL), antinuclear antibody (1 : 640), and IgG anti-double-stranded DNA antibody (108.7 U/mL). In the light of the examination results, she was suspected of having APS. However, her symptoms and clinical data did not satisfy the American College of Rheumatology (ACR) criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE).^{3,4} Accordingly, warfarin and ticlopidine was continuously administered to her until her second pregnancy in 1997.

In terms of anti- β 2GPI (6.8 U/mL) detected by the examination, she was diagnosed as APS according to Harris's criteria for APS⁵ in this second pregnancy. Her symptoms and clinical data still did not satisfy ACR criteria for SLE, so her APS was considered to be primary.

The patient was treated with aspirin (162 mg/day); however, the fetus developed intrauterine growth restriction and its heart beat was lost at the 22nd week of pregnancy. The infarction was observed in 20–30% of the placenta.

Her third pregnancy was managed with prednisolone (5 mg/day) and aspirin (162 mg/day) in 2000. The fetal heart beat was suddenly lost at the 23rd week of pregnancy. Multiple infarcted lesions were found in the placenta. She had developed left renal infarction in the period between the third and the fourth pregnancies. Warfarin was administered again.

She became pregnant for the fourth time in 2002. Warfarin was discontinued. Prednisolone (10 mg/day), LDA (81 mg/day), and intravenous UFH infusion at a fixed dose (10 000 units/day) were continuously administered starting at the fifth week of pregnancy. She developed cerebral infarction at the ninth week of pregnancy. Intravenous UFH infusion (10 000 units/day) was considered ineffective in treating this APS patient and this was changed to intravenous LMWH infusion at a fixed dose (5000 units/day). The dosage of prednisolone was increased to

30 mg/day. In addition, plasmapheresis was repeated 12 times in the period between the 9th and 24th weeks of pregnancy. Nevertheless, intrauterine growth retardation was observed at the 18th week of pregnancy. Reversed end-diastolic flow velocity was detected by ultrasonography and the emergency Cesarean section procedure was performed at the 24th week of pregnancy. The neonate died 7 days after birth. The administration of warfarin was resumed after diagnosis of her fourth pregnancy.

She had become pregnant for the fifth time in November 2004. When she was diagnosed at the fifth week of pregnancy, warfarin was changed to LDA (81 mg/day) and continuous intravenous UFH infusion (15 000 U/day) was started under hospitalization. She was referred to our hospital at the eighth week of pregnancy. Her data on body weight and APTT were 54.8 kg and 189.6 s, respectively, on the day of hospitalization. We decided to administer her LDA and high-dose UFH adjusted by APTT value. Her APTT value had been kept at around 60 s during the period of non-pregnancy. The target of her APTT value was set to 120 s, which was about 3.5 times the control value (32.6 s) and far higher than that in standard use of UFH for anticoagulation (1.5–2.0 times the control value or the upper limit of the normal APTT range). The APTT test was repeatedly performed at the intervals of about twice a week to adjust the daily dose of UFH. The required dose of UFH was 10 000 U/day at the eighth week of pregnancy, increased gradually up to 23 000 U/day at the 25th week and finally decreased (Fig. 1). To avoid unexpected loss of the fetus during the remainder of the pregnancy period

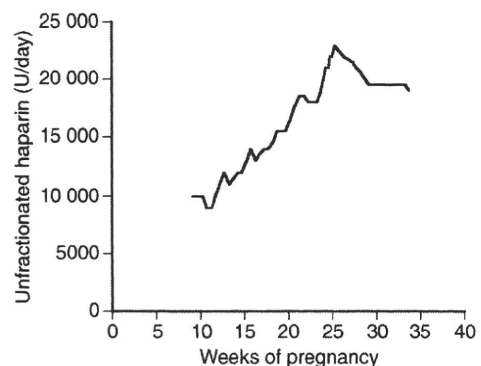


Figure 1 Daily dose of unfractionated heparin to maintain activated partial thromboplastin time at 120 seconds in the patient with antiphospholipid syndrome during her fifth pregnancy.

and to finish the labor in a short period of time, the Cesarean section procedure was performed at the 34th week of pregnancy, assuming that at this point, the fetus had matured enough to be in sound health after the delivery. The birth weight of the baby was 1818 g, which fell within the reference range of fetus weight at the 34th week of pregnancy. No infarction was observed in the placenta. No major complications developed throughout the course of pregnancy in this case. Both the APS patient and her baby are in good health at the present time 2 years after the delivery.

DISCUSSION

Pregnancy loss is one of the two major clinical components of APS. The obstetric complications induced by APLA were thought to be secondary to placental thrombosis,^{6,7} possibly leading to placental dysfunction. Heparin and LDA were used as anticoagulant and antiplatelet agents, respectively; the combination therapy of heparin and LDA contributed to improved fetal outcomes.^{8,9} LMWH, which have better bioavailability and lower risk of heparin-induced osteoporosis and thrombocytopenia, appeared to be superior to UFH despite both treatments having similar levels of efficacy.

The bioavailability of UFH deteriorated as the pregnancy progressed¹⁰ due to such factors as: increased heparin-binding proteins and volume of maternal plasma; accelerated renal clearance; and degraded heparin by the placenta. The same applies to LMWH. Higher doses of LMWH may be needed for anticoagulation in pregnant patients¹¹ due to increased volume of maternal plasma and glomerular filtration; however, LMWH does not bind to many plasma proteins. Dose adjustment of UFH or LMWH plus LDA is recommended in pregnant patients with APLA and a medical history of thrombosis, who have higher risks of recurrence.² This article does not refer to the necessity of dose adjustment for pregnant APS patients with recurrent fetal loss. However, generally, prudence would seem to monitor the intensity of anticoagulation therapy using UFH or LMWH and adjust the dose of the drug in the pregnant APS patients, whose previous pregnancy resulted in fetal loss despite of the adoption of the fixed dose regimen.

It is unknown how often the dose of heparin should be adjusted in pregnant APS patients. The intensity of heparin therapy was measured one time or less in each trimester in some reports which showed the dose of heparin for stable anticoagulation

was increased as pregnancy progressed.^{11,12} The report in which the intensity of UFH therapy was measured more frequently showed that the dose of heparin for stable anticoagulation started to decrease in the third trimester,¹³ as shown in this case report. An increase in heparin dose during pregnancy may not be proportional to the gestational age or body weight of the pregnant patient. Repeated measurement of the intensity of UFH therapy may be favorable to avoid overuse of the drug in the third trimester.

The inexpensive and simplified APTT test is suitable to monitor the intensity of UFH therapy; however, some patients with LAC have prolonged APTT value. It may be difficult to evaluate the intensity of UFH therapy for these patients by the APTT test. The factor Xa inhibition test is recommended to monitor anticoagulation levels in these patient populations;^{14,15} however, this test is more expensive and takes longer for results to be obtained. For this reason, the factor Xa inhibition test is not suitable to frequent and prompt dose adjustment in UFH therapy. In reality, it is possible to monitor the intensity of UFH therapy by the APTT test if UFH is administered at high enough dose to allow the measured APTT values to far exceed the intrinsic prolonged APTT values of APS patients. Thus, the APTT test can be used to monitor high-dose UFH therapy in pregnant APS patients with prolonged APTT value.

The different mechanisms of heparin contributing to APS treatment have been recently revealed. UFH¹⁶ and LMWH¹⁷ inhibited APLA binding *in vitro*. It has also been reported that heparin inhibited the binding of β 2-glycoprotein I to phospholipids.¹⁸ Furthermore, previous studies have reported that complement activation was critical to obstetric complications in pregnant APS patients^{19,20} and TNF- α was induced by C5 activation associated with fetal resorption in mouse models.²¹ The deposition of complement components was observed in the placenta of an APS patient.²² Heparin prevented antiphospholipid-induced fetal loss by inhibiting complement activation in mouse models.²³ These studies indicated that heparin has another action than as an anticoagulant; however, the mechanism of this action on pregnant APS patients in the early stage has not been well elucidated. Based on these findings, it seemed to be sensible to start heparin administration as soon as APS patients are proved to be pregnant. How to use heparin in pregnant APS patients may need to be reconsidered from an aspect different from the conventional one, that is, when used only as the anticoagulant.

The combination therapy of heparin and LDA contributed to improved fetal outcomes in pregnant APS patients, as mentioned earlier. The treatment of LDA alone was reported to have no significant effects compared with supportive care.²⁴ Heparin appears to be a great contributor to successful prevention of pregnant APS patients losing their fetuses, compared with LDA. High-dose UFH monotherapy might be used in pregnant APS patients only after the effects and safety of LDA-combined high-dose UFH therapy have been thoroughly verified.

Thus, LDA-combined high-dose UFH therapy may be effective in managing pregnant APS patients with recurrent fetal loss. However, further studies must need to be conducted before this therapy can be used as an alternative to the conventional treatment of pregnant APS patients.

REFERENCES

- ACOG Committee Practical Bulletins-Obstetrics (2005) ACOG Practice Bulletin #68: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 106, 1113-21.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. (2004) Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126, 627S-44S.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25, 1271-7.
- Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40, 1725.
- Harris EN (1990) Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 74, 1-9.
- Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, et al. (1991) Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 41, 179-86.
- Salafia CM, Cowchock FS (1997) Placental pathology and antiphospholipid antibodies, a descriptive study. *Am J Perinatol* 14, 435-41.
- Rai R, Cohen H, Dave M, et al. (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 314, 253-7.
- Kutteh WH (1996) Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 174, 1584-9.
- Barbour LA, Smith JM, Marlar RA (1995) Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 173, 1869-73.
- Sephton V, Farquharson RG, Topping J, et al. (2003) A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101, 1307-11.
- Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, et al. (1995) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 173, 1240-5.
- Kutteh WH, Ermel LD (1996) A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 35, 402-7.
- Bartholomew JK, Kottke-Marchant K (1998) Monitoring anticoagulation therapy in patients with the lupus anticoagulant. *J Clin Rheumatol* 4, 307-12.
- Robertson B, Greaves M (2006) Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 20, 201-12.
- Ermel LD, Marshburn PB, Kutteh WH (1995) Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (APA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Am J Reprod Immunol* 33, 14-20.
- Franklin RD, Kutteh WH (2003) Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 101, 455-62.
- Guerin J, Sheng Y, Reddel S, et al. (2002) Heparin inhibits the binding of beta 2-glycoprotein I to phospholipids and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the anti-phospholipid syndrome. *J Biol Chem* 277, 2644-9.
- Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. (2002) Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 195, 211-20.
- Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. (2003) Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 112, 1644-54.
- Berman J, Girardi G, Salmon JE (2005) TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J Immunol* 174, 485-90.
- Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, et al. (2007) Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 196, 167.e1-5.
- Girardi G, Redecha P, Salmon JE (2004) Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 10, 1222-6.
- Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. (2000) Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 183, 1008-12.

日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点

妊婦・授乳婦に対する医薬品の情報源として、医薬品添付文書は唯一薬事法に法的根拠を持ち、日本では最も重要な資料とすることができる。医薬品に添付されている以外に、現在はインターネットを通じて、医療関係者のみならず一般の方々であっても、最新の医薬品添付文書を簡単に入手することができる¹⁾。医薬品には、使用者がドラッグストアなどで購入して使用する一般用医薬品と医療機関で処方される医療用医薬品があるが、そのいずれの添付文書も入手可能であり、医師や薬剤師などの医療従事者はもちろん、患者自身が利用できる点でも重要性が高い。

本項ではこれらの医薬品添付文書に関して、「妊娠・授乳と薬」の観点から、その記載要領と指摘されている問題点について、その問題点解決の方向性を含めて概説する。



医薬品添付文書の記載要領

医薬品添付文書は製薬企業がそれぞれ記載するものである。ただし、医薬品によって、あるいは製薬企業によってその様式が異なることがないよう、また必要事項の記載漏れがないよう、その記載要領が定められている。

このうち一般用医薬品については、平成11年8月12日、厚生省医薬安全局長が各都道府県知事あてに「一般用医薬品の添付文書記載要領について」という通知(医薬発第984号)を行った。本通知には「一般用医薬品の添付文書記載要領」が添えられており、これに加えて同日厚生省医薬安全局安全対策課長が各都道府県衛生主管部(局)長あてに通知した「一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について」(医薬安第96号)などに基づいて、現在の一般用医薬品添付文書は記載されている。一方、医療用医薬品については、平成9年4月25日、厚生省業務局長が各都道府県知事あてに行った「医療用医薬品添付文書の記載要領について」という通知(薬発第606号)に添えられた「医療用医薬品添付文書の記載要領」(表2-9)に従って、現在記載が行われている。

これらの医薬品添付文書においては、当然「妊娠・授乳と薬」に関連する記載もなされており、その記載要領もそれぞれ規定されている。

一般用医薬品については「使用上の注意」の第2項目として「相談すること」という項目が定められており、その記載要領「一般用医薬品の使用上の注意記載要領」(平成11年8月12日医薬発第983号別添)には、「疾病の種類、症状、合併症、既往歴、家族歴、体質、妊娠の可能性の有無、授乳の有無、年齢、性別等からみて、副作用による危険性が高い場合若しくは医師又は歯科医師の治療を受けている人であって、一般使用者の判断のみで

表2-9 医療用医薬品添付文書の記載要領

第一 「添付文書記載」の原則	
<p>医療用医薬品の添付文書は、薬事法第52条第1号の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で当該医薬品の製造業者又は輸入販売業者が作成するものであること。</p> <p>添付文書に記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすること。ただし、その場合以外であっても重要で特に必要と認められる情報については評価して記載すること。</p> <p>記載順序は、原則として「記載項目及び記載順序」に掲げるものに従うこと。</p> <p>既に記載している事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこと。</p>	
第二 記載項目及び記載順序	
<p>作成又は改訂年月、日本標準商品分類番号等、薬効分類名、規制区分、名称、警告、禁忌、組成・性状、効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意、薬物動態、臨床成績、薬効薬理、有効成分に関する理化学的知見、取扱い上の注意、承認条件、包装、主要文献及び文献請求先、製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所。</p>	
第三 記載要領	
作成又は改訂年月	改訂した版数も記載すること。
日本標準商品分類番号等	日本標準商品分類番号、承認番号、薬価基準収載年月、販売開始年月、再審査結果の公表年月、再評価結果の公表年月、効能又は効果の追加承認年月、貯法等について記載すること。
薬効分類名	当該医薬品の薬効又は性格を正しく表すことのできる場合には記載することとし、使用者に誤解を招くおそれのある表現は避けること。
規制区分	毒薬、劇薬、麻薬、向精神薬、覚せい剤、覚せい剤原料、習慣性医薬品、指定医薬品及び要指示医薬品の区分を記載すること。
名称	<p>日本薬局方外医薬品にあつては、承認を受けた販売名を記載すること。なお、薬事法第42条第1項の規定に基づく基準(以下「法定の基準」という。)により記載が義務付けられている医薬品にあつては、基準名を併せて記載すること。またそれ以外の医薬品であつて、一般的名称がある場合には、その一般的名称を併せて記載すること。</p> <p>日本薬局方に収められている医薬品にあつては、日本薬局方で定められた名称を記載し、販売名がある場合は併記して差し支えないこと。</p>
警告	<p>本文冒頭に記載すること。</p> <p>平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により記載すること。</p>
禁忌	<p>原則として、警告に続けて記載することとし、警告がない場合は本文冒頭に記載すること。</p> <p>平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により記載すること。</p> <p>組成： 有効成分の名称(一般的名称があるものにあつては、その一般的名称)及びその分量(有効成分が不明なものにあつては、その本質及び製造方法の要旨)及びその分量を記載すること。 医薬品添加物については、昭和63年10月1日薬発第853号薬務局長通知「医療用医薬品添加物の記載について」により記載すること。</p>
組成・性状	<p>日本薬局方に収められている医薬品又は法定の基準が定められている医薬品にあつては、(ii)に規定するもの他、日本薬局方又は法定の基準で添付文書への記載が義務付けられている医薬品の添加物について記載すること。</p> <p>製剤の性状： 識別上に必要な色、味、におい、形状(散剤、顆粒剤等の別)、識別コードなどを記載すること。また、水性注射液にあつては、pH及び浸透圧比を、無菌製剤(注射剤を除く)にあつては、その旨を記載すること。</p>

効能又は効果	承認を受けた効能又は効果を記載すること。
用法及び用量	承認を受けた用法及び用量を記載すること。なお、効能又は効果に応じて用法及び用量が定められているものはこれを書き分けること。
使用上の注意	平成9年4月25日薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により記載すること。 「使用上の注意」で効能又は効果に関連する事項は、効能又は効果の項目に続けて承認内容と明確に区別して記載すること。 「使用上の注意」で用法及び用量に関連する事項は、用法及び用量の項目に続けて承認内容と明確に区別して記載すること。 「使用上の注意」のうちで、警告、禁忌、(二)及び(三)に該当する事項は、原則としてこの項目に重複して記載する必要はないこと。
薬物動態	ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータを記載すること。 ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータが得られないものについては、これを補足するために本項に動物実験の結果を記載すること。 データの根拠がある場合には、腎機能、肝機能等の程度に応じた投与量、投与間隔の解説を記載し、慎重投与等の対象患者の記載の後に「薬物動態の項参照」と記載すること。
臨床成績	精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について、投与量、投与期間、症例数、有効率等を承認を受けた用法及び用量に従って記載すること。 他剤との比較を記載する場合には、その対照が常用医薬品であり、精密かつ客観的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。
薬効薬理	効能又は効果を裏付ける薬理作用及び作用機序を記載すること。 動物実験の結果を用いる場合には動物種を、また <i>in vitro</i> 試験の結果を用いる場合にはその旨をそれぞれ記載すること。
有効成分に関する理化学的知見	一般的名称、化学名、分子式、化学構造式、核物理学的特性(放射性物質に限る。)等必要に応じて記載すること。
取扱い上の注意	日本薬局方に収められている医薬品、法定の基準が定められている医薬品又は承認を受けた医薬品であって、それぞれ日本薬局方、基準又は承認の中で取扱い上の注意事項が定められているものにあつては、少なくともそれぞれの当該注意事項を記載すること。その他の医薬品にあつては、取扱い上の注意事項があればそれを記載すること。
承認条件	承認に当たって試験の実施等の条件を付された場合には、その内容を記載すること。
包装	
主要文献及び文献請求先	文献請求先にあつては、その氏名又は名称及び住所を記載すること。
製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所	

(医療用医薬品添付文書の記載要領について[平成9年4月25日 薬発606号])

使用することが不適当な場合」については、「次の人は使用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談すること(歯科医師については、歯科医師が関係する場合にのみ記載すること)」としてこれらを記載することを求めている。そのため、実際に販売されている一般用医薬品のほとんどで、「妊婦又は妊娠していると思われる人や授乳中の方は服用前に医師又は薬剤師に相談して下さい」といった内容の添付文書が添えられる結果となっている。

表2-10 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項目の記載要領

<p>1. 用法及び用量、効能又は効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があって、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。</p> <p>2. 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。</p> <p>3. 記載にあたっては別表二(表2-11)のB、C、Dを適宜組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載すること。</p>
--

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について[平成9年4月25日 薬発607号])

一方、医療用医薬品についても、一般用と同じように「使用上の注意」のなかに「妊娠・授乳と薬」に関する記載を行うことになっているが、一般用とは異なり「使用上の注意」のなかに「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」という独立した項目が設けられている。その記載要領(平成9年4月25日薬発第607号別添)によれば「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目は、表2-10および表2-11のように記載することと定められている。なお、定められている記載の原則を表2-10に、その表2-10内の「別表二」の内容を表2-11に示した。加えて、「使用上の注意」の記載に際する動物実験などのデータの取り扱い方についても表2-12のように明文化されており、これらの記載要領に従って、製薬企業は「妊娠・授乳と薬」に関する情報をわれわれに提供している。



医薬品添付文書の問題点

医薬品添付文書は、前述したように妊婦・授乳婦に対する医薬品の情報源として最も重要な資料である。しかしながら、それにもかかわらずさまざまな問題点が指摘されている。

1 一般用医薬品添付文書の問題点

まず、一般用医薬品添付文書については、すでに述べたように「妊娠・授乳と薬」に関する情報は「妊婦又は妊娠していると思われる人や授乳中の人は服用前に医師又は薬剤師に相談して下さい」といった内容にすぎないため、この文書を読んでも何の情報も得られないという問題がある。しかしながら、これに従って服用前に相談をしてもらえば、少なくとも医師や薬剤師は対応することが可能になるため、専門的知識のない一般の方々が無視した対応をするよりは問題は少ない、と言うこともできる。

2 医療用医薬品添付文書の問題点

これに対して、医療用医薬品添付文書については問題点が少なくない。医療用医薬品添付文書に関しては、「添付文書を読んでも、その医薬品を妊婦や授乳婦に投与してよい

表2-11 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項目の記載要領「別表二」

A (データ)	B (理由)
<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合 ② 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合 ③ 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産率が対照群に比較して有意に多いとの報告がある場合 ④ 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合 ⑤ 母体に障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合 ⑥ 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合 ⑦ 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合 ⑧ 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合 ⑨ 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合 ⑩ 動物実験で催奇形性作用が認められている場合 ⑪ 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合 	<ul style="list-style-type: none"> ① 催奇形性を疑う症例報告があるので、 ② 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、 ③ 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、 ④ 新生児に〇〇を起こすことがあるので、 ⑤ 胎児に〇〇を起こすことがあるので、 ⑥ 〇〇を起こすことがあるので、 ⑦ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、 ⑧ ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起こす)ことがあるので、 ⑨ 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、 ⑩ 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、 ⑪ 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので、
<p data-bbox="207 1321 385 1355">C (注意対象期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には ② 妊婦(～ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には ③ 妊娠後半期には ④ 妊娠末期には ⑤ 授乳中の婦人には 	<p data-bbox="808 1321 893 1355">D (措置)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 投与しないこと ② 投与しないことが望ましい ③ 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること ④ 減量又は休薬すること ⑤ 大量投与を避けること ⑥ 長期投与を避けること ⑦ 本剤投与中は授乳を避けること ⑧ 授乳を中止させること

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について[平成9年4月25日 薬発607号])

表2-12) 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」記載の際のデータの取り扱い方

動物実験データ	動物実験のデータは国内、国外の如何を問わず同等に扱うものとする。障害の詳しい内容、投与量、投与期間・投与経路・投与回数等の投与方法及び動物種等が極めて重要な情報である場合には、これらを()書きすることがあること。
類似化合物のデータ	類似化合物の動物実験又は臨床成績を検討した結果、当該医薬品についても類似の重篤な副作用の危険性が考えられる場合には、「類似化合物()の投与により…」と記載すること。類似化合物の代わりに薬効群又はその他のグループを表す名称を具体的に記載しても差し支えないこと。なお、()には代表的な医薬品名を記載すること。
疫学的調査データ	疫学的調査データがある場合には、「…との疫学的調査報告がある」と記載し具体的な調査手法も記載すること。
外国の報告	外国文献のみに報告されている副作用は、人種差や我が国とは違った使用方法等の要因がある場合を除き、原則として国内のデータと同一の表現により記載すること。

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について[平成9年4月25日 薬発607号])

のかいけないのか、という最も知りたい点について判断できないことが多い」という医師からの批判がよく聞かれる。これは日常臨床における情報源としては問題点が多いことを示していると言えよう。

問題点の多くは、「妊娠・授乳と薬」に関する情報があくまで「使用上の注意」としてのみ記載されている点に関連している。

㊦「有益性投与」の記載

第一に、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」のような文言が記載されている、いわゆる「有益性投与」となっている医薬品が多い。われわれの調査²⁾によれば、「有益性投与」とされる医薬品が全体の約半数を占めている。この「有益性投与」の文言は、その記載要領(表2-11)に明記された文言ではあるが、妊婦や授乳婦に限らず、医師が医薬品を処方する際の大原則をただ述べているに過ぎない。危険性が有益性を上回る医薬品を投与する医師はおらず、この文言をもって「使用上の注意」とする文書は問題があると言わざるを得ない。少なくとも、こうした「有益性投与」の文言の使用は再考することが必要だろう。

㊦「投与禁希望」および「投与禁」の記載

また、諸外国と比較して「投与しないことが望ましい(いわゆる「投与禁希望」)や「投与しないこと(いわゆる「投与禁」)」が多いことも、日本の医療用医薬品添付文書の特徴である。われわれの調査によれば、約15%が「投与禁希望」、約25%が「投与禁」であった。これらが多いこと、それ自体は必ずしも問題ではないが、これらの記載に単純に従うと、妊娠・分娩が不可能な女性ができてしまう問題点がある。たとえば、臓器移植後の女性においては免疫抑制薬が必須であるが、そのほとんどが医薬品添付文書上は「投与禁

希望」や「投与禁」となっている。したがって、その記載に単純に従えば、わが国では臓器移植後妊娠は不可能ということになってしまう。児への一定の危険性はあっても、それを上回る投与の必要性があるならば、当然投与されるべきであり、維持量の免疫抑制薬でコントロールできていることが欧米では妊娠の条件になっているのに対して、日本におけるこうした状況は現実と乖離している点で大きな問題と考えられる²⁾。

また、「投与禁希望」や「投与禁」のなかに本当に投与してはいけないと考えられているものと、そうでないものが混在していることも問題となる。たとえば、降圧薬として使用されるアンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に妊娠第二三半期以降はその胎児腎臓への障害性から、禁忌薬として世界的にも広く知られている。一方、欧米ではカルシウム拮抗薬のニフェジピンが、慢性の高血圧や重症高血圧の緊急降圧に妊娠中であっても汎用されている。この両者が、わが国の医療用医薬品添付文書ではともに「投与禁」なのである。その結果、わが国の患者が、欧米では汎用され、多くの臨床例でその有益性が認められている医薬品の恩恵を受けられない事態を招いてしまっている。また逆に、あまりに「投与禁希望」や「投与禁」が多いために、かえって真の「投与禁」であっても投与されてしまう現実も引き起こしており、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による胎児異常例の報告がわが国では少なくない。

これらの問題を解決するためには、「投与禁希望」や「投与禁」などの「措置」(表2-11)の文言が前面に出ることを避け、動物実験データやヒトに関する臨床データなどを、エビデンスとして客観的に記載していく方向性が必要と考えられる。危険性を示すデータだけではなく、安全性を示す臨床データがある場合は、その記載も忘れてはならない。

♪ データの取り扱いおよび記載

ただし、ここで重要なのは、そうしたデータのエビデンスレベルや正しい評価が伝わるような記載をすることである。現在、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること」という記載要領(表2-10)に従って、こうしたデータが記載されている医薬品が増加しているものの、必ずしもどのくらいのエビデンスであるのか、どう評価すべきデータであるのかが医師や薬剤師に伝わる記載とはなっておらず、かえって混乱させているという問題が起きている。

その一例として、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンの医薬品添付文書における、「使用上の注意」のなかの「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目の記載を表2-13に示した。その記載を単純に読めば、パロキセチンは児の心血管系異常や新生児遷延性肺高血圧症をはじめとした多彩な有害事象を増加させる医薬品、ということになる。しかしながら、そうした研究報告があるのは事実だが、本当に児の心血管系異常を増加させるのか、増加させるとしたらどのくらい増加させるのか、また新生児遷延性肺高血圧症に本当に関連するのかなどについては、現在でも結論がでていないとは言えず、これらのあ

たかも結論がでていようように読めてしまう記載は、いわば見への有害性を示すデータのみ
の垂れ流しであり、不適切と言わざるを得ない。心血管系異常の増加が認められなかった
研究結果もあることや、新生児遷延性肺高血圧症の増加が認められたのは後向きの症例対
照研究で、しかも曝露症例数が少ないことなど、読んだ者がどのくらいのエビデンスであ
るのか、どう評価すべきデータであるのか判断できるような記載であるべきであろう。

動物実験データの取り扱いについても問題は多い。特に催奇形性について、医薬品添
付文書では動物実験データが重要視されており、催奇形性が認められたデータを中心に
記載がなされている。もちろん、新たに開発された医薬品の催奇形性についてヒトで研
究を行うのは事実上不可能であり、動物実験の役割は大きい。ヒトで催奇形性が証明さ
れているにもかかわらず、動物ではまったく認められない医薬品はほとんどないのも事
実である。しかしながら、動物実験の結果がただちにヒトに外挿されるとは限らず、動
物実験で催奇形性が認められてもヒトでは認められない医薬品のほうが実際は多い。し
たがって、動物実験データの扱いは慎重であるべきであり、少なくとも催奇形性が
認められたデータに偏った記載は改められるべきであろう。

● 授乳に関する記載

一方、授乳婦への投与に関して、その医薬品が母乳中に移行することをもって、「投与
禁」あるいは「授乳禁」としている医薬品添付文書が多く、これも問題点の1つである。前
述したパロキセチンもその1つであり、表2-13のように記載されている。その移行量が
どのくらいかは記載されていても、母乳に移行した医薬品の成分がどのくらい児に取り
込まれるのか、そうした結果として児にどのような作用を及ぼすのかは示されておらず、

表2-13 パロキセチンの医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」
項目の記載⁴⁾

妊婦等	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。〔海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)のリスクが増加した。このうち1つの調査では一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。〕
授乳婦	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔母乳中に移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

「母乳中に移行する、だから禁止」という論法は乱暴であるという意見が聞かれる。ちなみにパロキセチンの場合、「授乳婦の患者に本剤10～40 mgを1日1回8日間以上反復経口投与した時、投与量の約1%が乳汁中へ移行した」というデータをもって、授乳婦への投与禁止、あるいは投与する場合の授乳の禁止を求めている。また、授乳中の女性に新たにその医薬品を投与する場合ではなく、妊娠中から継続して投与されている場合、妊娠中に胎盤を通じて児への移行があったにもかかわらず、出生したとたんに母乳を介して児に移行するからという理由でその医薬品を禁止、あるいは授乳を禁止するためには、それなりの根拠が必要であり、またそれは明示されなければならないと考えられる。

「使用上の注意」としての記載

さらに、あくまで「使用上の注意」としてのみ「妊娠・授乳と薬」に関する情報が記載されているということは、すなわちこれから使用しようとする際の注意であるので、妊娠と気づかずに服用したなどのいわば偶発的な服用などに対する事後の対応を示すものではない。したがって、そうした患者からの事後の相談に対しては、医薬品添付文書のみで対応することは事実上不可能である。



妊娠を理由に投与中止となる際の問題点

最後に、投与されていた医薬品を妊娠したことを理由に中止する際の問題について述べてみたい。医薬品投与を継続的に受けている患者が妊娠した場合、その医薬品が医薬品添付文書において「投与禁希望」や「投与禁」となっていると、安易にただちに投与中止とされることが多い。突然の投与中止の母体に対する危険性が低い医薬品では問題は少ないものの、その危険性が高い場合が問題となる。たとえば前述したパロキセチンはそうした医薬品の1つである。その医薬品添付文書を見ると、使用上の重要な基本的注意として「突然の投与中止を避けること、投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量すること」と記載されている。しかしながら、この内容は「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目(表2-13)にはまったく記載されておらず、パロキセチンを熟知した医師でなければ対応が困難と言わざるを得ない。「妊娠・授乳と薬」を考える場合には、こうした「中止する危険性」も考慮する必要があるだろう。さらに、できればその患者の対象疾患にその医薬品がどのくらい必須なのか、代替医薬品はあるのか、についても医薬品添付文書に記載があるのが理想である。母児により安全な代替医薬品があることが情報としてすぐ伝わるような医薬品添付文書であれば、日常臨床に非常に役立つものとなる。もちろん、ここまでの内容を医薬品添付文書に求めるのは困難であるかもしれないが、少なくともそうした方向性が必要であり、何らかの形で実現させる

ような検討をしていく必要があると考えられる。

医薬品添付文書について、「妊娠・授乳と薬」の観点から、その記載要領と指摘されている問題点について、その問題点解決の方向性を含めて概説した。

現状の医薬品添付文書、特に医療用医薬品添付文書には問題点が少なくない。これらの問題点を解決し、より有用性の高い文書にする努力が今後も求められるだろう。

→ 文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>)。
- 2) 濱田洋実：医薬品添付文書とFDA分類。オーストラリア分類との比較。産科と婦人科，74：293-300，2007。
- 3) 竹島絹子ほか：当科における臓器移植後妊娠症例に関する検討。日本周産期・新生児医学会雑誌，43：1083-1087，2007。
- 4) パキシル®錠添付文書 第17版，2009年10月改訂。

(濱田洋実)

68 てんかん合併妊娠

安部 加奈子* 濱田 洋実**

Kanako Abe, Hiromi Hamada

*筑波大学附属病院産婦人科・総合周産期母子医療センター

**筑波大学大学院人間総合科学研究科

〔〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1〕

Key Words : てんかん, 抗てんかん薬, 計画妊娠, 先天奇形

はじめに

てんかん合併妊娠の管理では、抗てんかん薬が胎児に与えるリスクと、てんかん発作がコントロールされないことによる母児のリスクとのバランスをとることが重要となる¹⁾。てんかんの女性は、てんかんと診断されてからの治療歴が長いために、抗てんかん薬の胎児への影響について、ある程度知識をもっていることが多く、適切な妊娠前のカウンセリングや管理が行われないと、妊娠発覚と同時に、催奇形性を恐れて自己判断で服薬を中止することも少なくない。そのため、妊娠前から神経内科医と産婦人科医が連携をとって、患者とともに計画妊娠を行うことが重要となる。

てんかんと妊娠

てんかん合併妊娠の頻度は、人口ベースの研究で0.7%以下、登録制の研究で0.2~0.4%といわれている¹⁾。妊娠そのものは、発作コントロールに影響しないことが多い¹⁾。妊娠中のてんかん発作の頻度は妊娠前と比較して、54~80%で変化せず、14~32%で増加し、3~24%で減少する²⁾。また、全妊娠期間を通じて発作なく経過する頻度は50~60%で^{1,3)}、妊娠前の9カ月~1年の間に発作がなかった女性では、妊娠期間中に発作なく経過する頻度が84~92%と高い²⁾。陣痛は、発作誘発のリスクであり、2~5%の女性で分娩進行中に発作が起きる¹⁾。

妊娠がてんかんコントロールに影響を及ぼす因子として、抗てんかん薬の服薬コンプライアンス低下

や薬物動態の変化、妊娠中の睡眠障害、分娩中の肉体的精神的ストレスがあげられる¹⁾。妊娠中の循環血液量の増加や体重増加、抗てんかん薬の肝臓代謝亢進と腎排泄亢進により、抗てんかん薬の血中濃度が低下し、発作が誘発されることがある^{1,4)}。そのため、妊娠前に患者自身の至適血中濃度を測定しておくことは有用であり、妊娠中は、発作の程度と血中濃度を考慮しながら薬剤投与量の増量を考える必要がある¹⁾。

てんかんが妊娠に与える影響もいくつかある。強直間代発作以外の発作はあまり影響はないが、強直間代発作の場合には、妊婦が倒れて怪我をしたり、妊娠子宮の圧が上昇したりする可能性がある¹⁾。また強直間代発作では、乳酸アシドーシスを起こすことがあり、それが胎児に移行する¹⁾。死産率が通常より高いとする報告もあるが³⁾、最近の報告では、適切に治療されているてんかん女性の死産率は通常の死産率と変わらないといわれている¹⁾。産科合併症のリスクは増加しないが¹⁾、妊娠高血圧症候群や分娩誘発、帝王切開率、NICU入院が増加するという報告もある³⁾。てんかん合併というだけで、分娩誘発や予定帝王切開の適応とはならず、多くの妊婦は経膈分娩が可能である¹⁾。しかし、頻繁に強直間代発作が起きたり、陣痛や分娩に大きく障害となる発作があったりする場合には、帝王切開が必要になる¹⁾。全般性の強直間代発作が分娩中に起こった場合にも帝王切開が必要となるかもしれない¹⁾。

抗てんかん薬の胎児へのリスク

抗てんかん薬は、胎児の先天奇形のリスクを増加させる¹⁻⁵⁾。単剤投与の場合よりも多剤併用の場合で、先天奇形の発生率は増加する¹⁻³⁾。2008年のメタアナリシスによると、単剤投与の奇形発生率は、バルプロ酸10.7% (95%信頼区間8.2~13.2%)、フェニトイン7.4% (3.6~11.1%)、カルパマゼピン4.6% (3.5~5.8%)、ラモトリジン2.9% (2.0~3.8%)であり³⁾、特にバルプロ酸は用量依存性に奇形発生率

が増加するといわれている¹⁻³⁾。先天奇形の種類は、抗てんかん薬の種類によってさまざまである¹⁾。バルプロ酸は、神経管欠損や顔面裂、尿道下裂、フェニトインやカルバマゼピンは、口蓋裂との関連が指摘されている²⁾。また、フェノバルビタールは、心奇形と関連がある²⁾。ただし、新しい抗てんかん薬による先天奇形のデータは少ない¹⁾。

抗てんかん薬で治療を受けていた女性から生まれた子どもの認知発達における影響は、未だ結論がでていない¹⁾。しかし、月齢 15 カ月での運動発達指数および精神発達指数が、胎児期に抗てんかん薬に曝露されていた子どもで有意に低いという報告がある³⁾。特に、バルプロ酸単剤使用の場合や多剤併用の場合に、認知発達障害がみられた³⁾。フェニトインとフェノバルビタールでも認知発達障害と関連が指摘されているが、カルバマゼピンでは関連がないといわれている²⁾。抗てんかん薬の催奇形性のリスクは、妊娠三半期前期に限られたものであるが、認知発達への影響は妊娠期間全体を通じた影響である可能性があり、注意が必要である³⁾。

酵素誘導型の抗てんかん薬は、胎児の肝酵素活性を誘導するためビタミン K の代謝亢進とビタミン K 依存性凝固因子の減少を引き起こし、新生児出血(大部分が生後 24 時間以内)のリスクを増加させるといわれてきたが⁴⁾、このことに関するエビデンスは結論がでていない³⁾。いくつかのケースコントロール研究で、酵素誘導型の抗てんかん薬を内服している女性から生まれた新生児も出血のリスクは増加しないとされた³⁾。ただし、この研究では新生児全例にビタミン K の投与が行われており、臨床的に有意な新生児出血の増加を指摘できるほどの大規模な研究ではなかったという指摘もある³⁾。

てんかん女性の妊娠前の管理

てんかん合併妊娠の女性において、半数は計画的な妊娠ではない¹⁾。我々の施設で過去 12 年間に分娩したてんかん合併妊娠の女性(110 名)でも、妊娠の経緯が不明な 13 名を除いた 97 名のうち計画妊

表 てんかん女性のための妊娠前カウンセリング (Tomson ら, 2007 より引用一部改変)¹⁾

1. 遺伝カウンセリング
 - ・ほとんどのてんかんは、遺伝するリスクは低い
 - ・酵素誘導型の抗てんかん薬は、避妊薬(ピル)の効果を減少させる
 - ・エチニルエストラジオールを含む避妊薬は、ラモトリジンやバルプロ酸の血中濃度を低下させる可能性がある
2. 妊娠中のてんかん発作
 - ・発作の頻度は基本的には妊娠前と変わらないが、発作コントロールに必要な薬の量が増えることもある
3. 妊娠と分娩の経過
 - ・一般的に妊娠分娩経過に特別なことはなく、非常に管理の難しい症例でのみ帝王切開が必要となる
4. てんかん発作に関連した胎児と母体のリスク
 - ・強直性間代性発作は母児ともに悪影響があるために、避けるべきである
5. 抗てんかん薬に関連した胎児のリスク
 - ・薬剤が奇形の発生を少し増加させる
 - ・発作のコントロールにほかの薬剤では難しい場合を除いて、バルプロ酸は避けるべきである
6. 出生前診断の可能性と限界
 - ・専門家が行う超音波検査によって、多くの神経管欠損は診断でき、ほかの大奇形も 2/3 は診断できる
 - ・出生前診断は、どこの施設でもできるわけではない
7. 妊娠中のてんかん治療の原則
 - ・薬は単剤で使うべきで、投与量は効果のある最低量とすべきである
 - ・服薬遵守は非常に大切である
 - ・薬剤の血中濃度測定は、(妊娠期間中)少なくとも 3 回は行うべきである
8. 葉酸による予防
 - ・抗てんかん薬を内服している女性には、妊娠前から妊娠初期の間の葉酸投与を勧める(1 日量最大 5 mg/日まで)

娠は 48.5%であった。そのため、抗てんかん薬で治療を受けている女性には、妊娠を考える前に、表に示したような情報を提供しておくのがよい¹⁾。

てんかん合併の女性が妊娠を計画したら、てんかんの診断や抗てんかん薬による治療の適応を再評価する必要がある¹⁾。てんかんが寛解していて再発のリスクが低ければ、妊娠前に休薬を考慮し、休薬後のてんかんの寛解を確認する¹⁾。もし、バルプロ酸を使用しているなら、他剤で発作コントロール可能

であれば、バルプロ酸の使用を避ける^{1,3)}。単剤で効果のある最低量の使用を目標とし、薬剤の至適血中濃度は個々に異なるので、妊娠前に患者自身の至適血中濃度を測定しておくのが望ましい¹⁾。

計画妊娠でない場合には、妊娠診断までに最も薬剤感受性のある時期を過ぎてしまっていることも多く、そうした例で胎児奇形のリスクを考慮して薬を変更することにほとんど意味はない¹⁾。意図せずして抗てんかん薬に胎児を曝露してしまった場合にも、中絶の適応はないことを話しておくことは大切である¹⁾。

抗てんかん薬による胎児奇形を予防するための葉酸投与の効果に対するエビデンスは乏しいが^{1,2)}、抗てんかん薬は葉酸代謝と干渉することが知られており、葉酸投与によって先天奇形が減少するという報告もある^{2,3)}。一方、葉酸投与を有害とするエビデンスもなく、効果がないとするエビデンスもないので、抗てんかん薬を内服している女性に、妊娠前から妊娠初期の葉酸投与は勧められる²⁾。抗てんかん薬を内服していない女性でも、最低0.4 mg/日の葉酸補充が勧められていることから、てんかん合併の女性に0.4 mg/日の葉酸を補充することは望ましい。しかし、葉酸投与量に関するエビデンスは少なく、さらに高用量で効果が高いのかどうかは未だわかっていない²⁾。

てんかん女性の分娩時の管理

分娩進行中は、さまざまな理由により、発作再発のリスクが高い³⁾。睡眠不足や消耗、不安、過換気によって発作が誘発されることもあり、服薬コンプライアンスが低下することも原因としてあげられる³⁾。分娩進行中に発作が起こる頻度は3.5%と高くはないが、妊娠中に発作のある女性ほど分娩進行中にも発作が起こりやすい^{1,3)}。発作を止めるには、ベンゾジアゼピン(ジアゼパムなど)の静脈投与が勧められる³⁾。ベンゾジアゼピンを使用した場合には、その後1時間程度は胎児心拍図モニターの基線細変動が消失することがある³⁾。全般性強直間代発

作が起こると、胎児が低酸素になるために、慎重な胎児のモニタリングが必要である³⁾。

てんかん女性の産褥管理

産後8週までに抗てんかん薬の血中濃度は上昇するので、血中濃度のモニタリングが必要となる³⁾。妊娠中に増量した場合には、産後に抗てんかん薬の必要量が減少して中毒になることがあるので注意する³⁾。

ほとんどの抗てんかん薬で授乳は可能である^{1,3)}。抗てんかん薬を内服しているという理由だけで授乳をやめるように指導をするべきではない¹⁾。バルプロ酸、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンの乳汁移行は少ない^{2,3,6)}。乳児に対する影響を判断する目安として相対的乳児薬物摂取量(RID: relative infant dose)があり、乳児薬物摂取量(mg/kg/日)/母親の薬物摂取量(mg/kg/日)で計算できる⁶⁾。一般的にRIDが10%以下であれば問題なく授乳を続けることができる⁶⁾。バルプロ酸のRIDは1.4~1.7%で、母乳移行は少なく安全であるが、乳児の肝酵素や血小板などのモニタリングは勧められている⁶⁾。フェニトインのRIDは0.6~7.7%、カルバマゼピンのRIDは3.8~5.9%で、授乳は比較的安全である。バルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピンは、lactation risk category L2(safer)である⁶⁾。一方、フェノバルビタールは、乳汁移行は少ないが、半減期が53~140時間と長いので、乳児に蓄積して血中濃度が高くなる可能性がある⁶⁾。特に未熟児では、半減期が100~500時間と非常に長いので、児の血中濃度を厳密にモニターする必要がある⁶⁾。また、生後3~4週間までの新生児は、フェノバルビタールの腸管からの吸収が非常に悪いものの、蛋白結合率が成人より低いために、組織濃度が高くなりやすい⁶⁾。フェノバルビタールのRIDは23.9%で、lactation risk category L3(moderately safe)である⁶⁾。そのため、フェノバルビタールの場合には、母体の投与量によっても授乳をするかどうかの判断も変わってくると考

えられる。ゾニサミドは、母乳移行が非常に高い薬剤であり、milk/plasma ratio が 0.93 と非常に高い⁶⁾。ゾニサミドの RID は 33.2% で、lactation risk category L5(contraindicated)で、授乳は勧められない⁶⁾。新しい抗てんかん薬については、授乳に関するデータが不足しており、はっきりしたことはいえない。

文献

- 1) Tomson T, Hiilesmaa V : Epilepsy in pregnancy. BMJ 335 : 769-773, 2007
- 2) Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al : Practice parameter update : management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review). Neurology 73 : 126-149, 2009
- 3) Walker SP, Permezel M, Berkovic SF : The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 116 : 758-767, 2009
- 4) 斉藤 克 : てんかん合併妊婦の管理. 産婦の実際 54 : 1249-1255, 2005
- 5) 和田一丸, 兼子 直 : てんかんと妊娠. 臨床精神医学 34 : 1529-1534, 2005
- 6) Hale TW : Medications and mothers' milk, Hale publishing, USA, 2010

* * *