

妊娠前・妊娠中・授乳期のRA女性患者に対する薬物治療

医療社団法人博恵会/慶應義塾大学先進運動器治療学講座

桃原 茂樹

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

世界保健機構 (World Health Organization: WHO) による不妊症の定義は、避妊をしていないにも拘らず12か月以上にわたって妊娠に至らない状態とされている。RAでは非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAIDs) の服用や、病勢が強い、或いはステロイドの服用量が多いと妊孕性が低下することがこれまで報告されている^{1,2)}。

また妊娠中は一般にRAの疾患活動性は低下する傾向にあるが、患者によっては中～高疾患活動性で改善が見られない事もある³⁾。さらには、妊娠初期の病勢が早産や胎内発育遅延 (small for gestational age) のリスクになることも示唆されている⁴⁾。

1. 妊娠中の薬物使用による胎児への影響

1) 妊娠2週 (受精の時期)～3週までの薬物投与 ⇒ all or noneの時期

この時期に胎児に影響を及ぼす可能性がある薬剤を使用したことにより有害な影響があれば受精卵は着床しないか流産となる。

流産にならなければ奇形の形で影響が残ることはない。

2) 妊娠4～15週頃までの薬物投与 ⇒ 催奇形性の可能性がある時期

妊娠4～7週は重要臓器が発生する絶対過敏期

妊娠8～15週は外性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期

3) 妊娠16週以降の薬物投与 ⇒ 胎児毒性の可能性がある時期

薬物が経胎盤性に直接胎児に有害作用をもたらす。すなわち、胎児の機能的異常、発育阻害、出生後の発育・発達への悪影響などが考えられる。

2. 各薬剤の胎児への影響

以下の内容には一部、国内での承認外の効能・効果、用法・用量の記載が含まれており、承認外の処方を推奨するものではない。国内で承認された効能・効果、用法・用量については当該製品の添付文書を参照されたい。

1) 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAIDs)

NSAIDsは妊娠時に排卵、着床、胎盤形成を阻害する可能性がある。NSAIDsを使用していたRA女性で不妊や流産の頻度が高いとの報告もある⁵⁾。また、妊娠30週以降にNSAIDsを使用していると動脈管早期閉鎖による胎児死亡や新生児肺高血圧をきたす可能性がある。そのため、NSAIDsは妊娠後期の32週以降は投与を中止する必要がある

2) 従来型抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs : csDMARDs)

メトトレキサート (MTX) : 投与中は絶対に避妊するよう指導する。妊娠中のMTX使用による先天異常として、頭蓋や四肢の骨格異常、無脳症、小頭症、水頭症が報告されている。

MTX投与中に妊娠を希望した場合には、女性に限らず男性でも妊娠計画の少なくとも3か月前にはMTXを中止することが推奨されている⁶⁾。欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism, EULAR) からは妊娠の1～3か月前にMTXを中止することが勧告されている。本邦の添付文書では女性は投与終了後少なくとも1月経周期避妊する。また、乳汁に少量ながらも分泌するためMTXの投与は授乳中も禁忌であり、MTX内服するのであればミルクに切り替える。

北米およびヨーロッパ奇形情報センターの登録調査によると、RA女性では妊娠成立から3か月以内のMTX曝露で流産や先天異常は増えてはならず、妊娠成立までならMTXを使用しても自然流産や先天異常の発生率も必ずしも増加していなかった⁷⁾。そのため、MTX内服中の予期せぬ妊娠でもすぐに人工中絶を選択せず、専門家に相談して妊娠を継続するか否かの検討の余地もあることが示唆されている。

サラゾスルファピリジン : 妊娠希望がある場合に優先して使用される。ただし、葉酸の吸収を抑制するため、葉酸の併用が推奨されている。しかし、他のサルファ剤で催奇形性が認められ、また代謝物が胎盤移行により新生児に抗ビリルビン血症を来すことから添付文章では慎重投与となっている。EULARでは現時点では先天奇形が増えたというエビデンスは無く、葉酸を併用投与する事で2g/日までは妊娠期間中に継続投与は可能と報告されている。また授乳に関しては、健康な正期産児には可能としている。

レフルノミド : 催奇性があると考えられている。妊娠希望時に投薬中止後、コレステラミンによる薬物除去療法を行い、血漿中A771726濃度が0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を2回確認するまで避妊を指導する。薬物除去法を実施しない場合は、最長2年間の待機期間が必要な場合があ

る。同様にEULARからも計画出産に関して十分なエビデンスが無く、ウォッシュアウトが必要であり、それまでは避妊が必要としている。また授乳に関してもデータが無いため授乳期間中も投与は行わないことが推奨されている。

タクロリムス：添付文章ではこれまで動物実験で催奇形作用、胎児毒性が報告されていたため妊婦、又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと、また母乳中へ移行することが報告されているため本剤投与中は授乳を避けさせるとされていた。しかし、2018年7月添付文章が改訂され、「禁忌」の項の「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が削除され、さらに「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を「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」旨の注意喚起に変更された。また、ヒトで胎盤を通過することが報告されており、妊娠中に本剤を投与された女性において早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある事が追記された。EULARでは先天奇形が増加したとの報告が無いため、トラフ値を測定して最低の有効な用量で妊娠期間中は投与が可としている。

イグラチモド：添付文章では、動物実験で催奇形性、早期胎児死亡率増加が認められ、妊婦への投与は禁忌とされている。また動物実験で、乳汁中への移行が認められているため授乳中に投与する場合には授乳を避けさせることとされている。

3) 分子標的抗リウマチ薬 (targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs : tsDMARDs)

トファシチニブ：添付文章では動物実験では催奇形性が報告されており妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと、またラットで乳汁中へ移行することが報告されているため本剤投与中は授乳を中止させることとされている。EULARからも妊娠2ヶ月前には中止するよう勧告されている。

バリシチニブ：添付文章では動物実験では催奇形性が報告されており妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと、またラットで乳汁中へ移行することが報告されているため本剤投与中は授乳を中止させるとされている。

スマイラフ：添付文章では、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと、またラットで胎児の発達への影響、出生児の生存率、体重への影響及び骨格奇形が報告され、さらに本剤投与中は授乳を中止させることとされている。

4) 生物学的DMARDs

先行バイオ医薬品 (Biological original DMARDs)、バイオ後続品 (Biosimilar DMARDs)

TNF阻害剤：動物実験や症例報告では、リスクは無いかあっても低いと考えられている。また本剤が不妊自体への効果も指摘されているので、妊娠希望時にも薬剤選択枝の一つとなり得る。しかし、十分なエビデンスまでには至っておらず、またIgG抗体製剤は妊娠中期以降胎盤通過性が高まることを考慮すると、妊娠判明時には中止することが望ましいと考えられている^{8)*, **} (図1)。セルトリズマブはFcの定常領域を持たないため、胎盤通過性や乳汁移行性が少ない事も報告されており、妊娠中や授乳期間中の投与継続の可能性など今後の解析が待たれている⁹⁻¹¹⁾ (図2)。

*妊娠初期ならIgG抗体は胎盤関門を通過しないので、この時期にTNF抗体製剤を投与しても胎児に移行せず安全と考えられている。そのため、理論的には妊娠が判明した時点でTNF阻害薬投与を中止すれば胎児への影響を心配しなくてよいことになる。しかし、妊娠週数が進むにつれ胎児への移行性が高まり、妊娠13週頃より胎児血中の母体血由来IgG濃度が高くなり、そして妊娠末期には胎児IgG濃度は母体血中の濃度を超えてしまう (図1)。

**妊娠中にインフリキシマブ治療を継続した場合の児への影響が報告されている¹²⁾。

28歳の重症Crohn病女性。妊娠の4年前からインフリキシマブを導入し、10mg/kgを8週毎に投与されていた。重症でステロイド抵抗性だったことから妊娠中もインフリキシマブ単剤治療が継続された。出産時、児は健康で出産翌日に退院。出産後は母乳の授乳は受けていなかった。生後3か月で児はBCG接種を受けたが、BCG接種後に状態が悪化し生後4.5か月で死亡。病理解剖で死因は播種性マイコバクテリア感染症と判明した。

インフリキシマブやアダリムマブは胎盤を通過して乳児に移行し、生後6か月くらいまで乳児の血清中にも検出される。そのため、妊娠中、後期に子宮内で生物学的製剤に曝露した児への生ワクチン接種は血中から生物学的製剤が検出されなくなるまで (生後6か月) 投与を延期することが推奨されると考えられている¹³⁾。

図 1. 妊娠中の母体血清および胎児血清 IgG 濃度の経時的変化⁸⁾

-妊娠中の母親に使用した IgG 抗体製剤の胎児への影響-

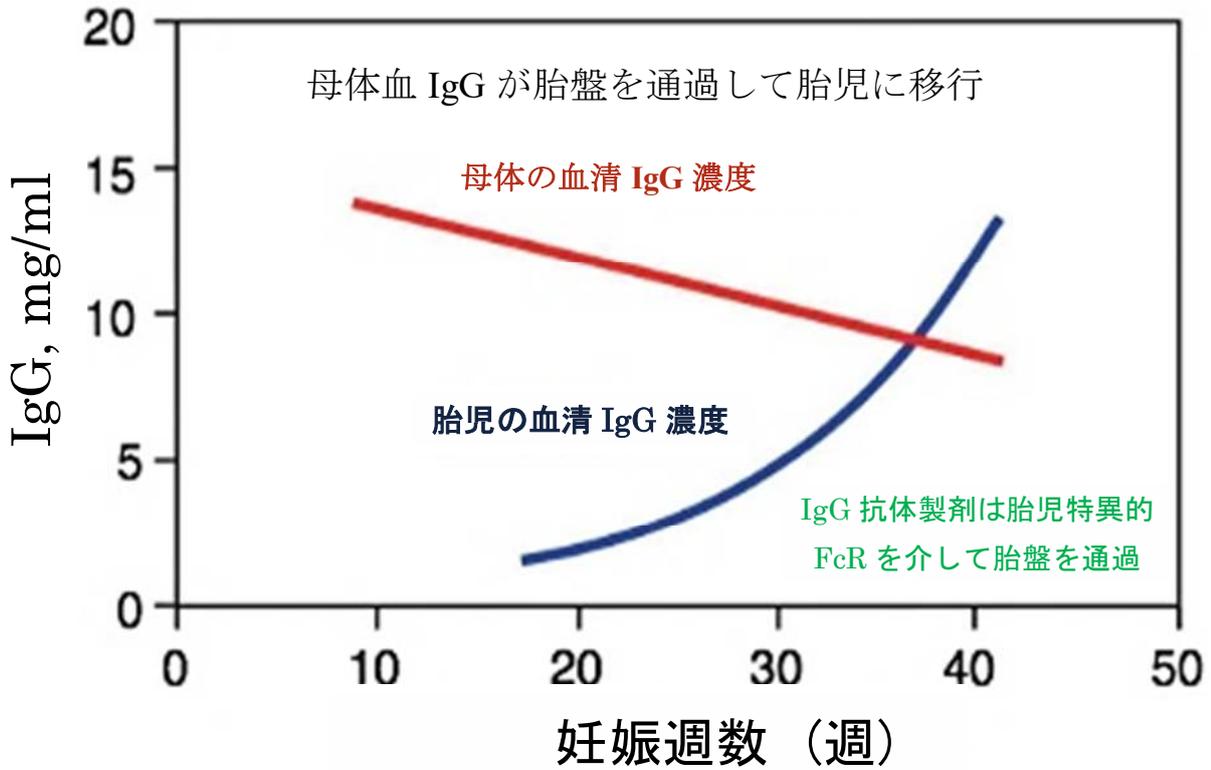
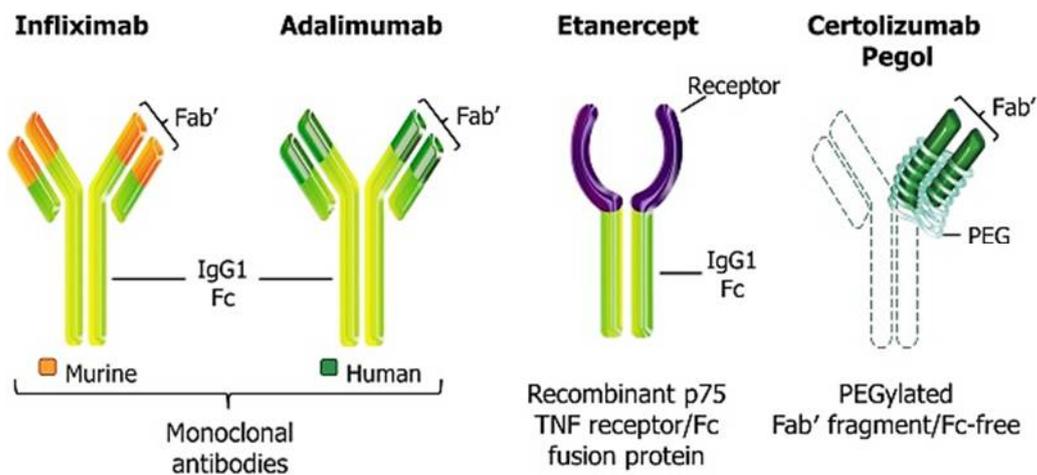


図 2. 各TNF阻害剤



非TNF阻害剤

トシリズマブ：添付文章では動物実験で高用量では流産や胎児死亡率の増加や胎盤移行性が報告されているため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、また授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることとされている。

サリルマブ：添付文章では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投与すること、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることと記載されている。

アバタセプト：添付文章では動物実験では胎盤通過性が示されているため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、また授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることとされている。

5) グルココルチコイド

グルココルチコイドによる催奇形性のリスクは比較的無いとされており、妊娠中のRA症例に頻用されている。ただし、口唇口蓋裂はわずかに増加する疫学研究もある。また、PSL換算で1日20mgを超えると胎児の子宮内発育遅延や早産などの危険が高まると考えられている。最近、妊娠中のグルココルチコイド使用は濃度依存的に重症感染症のリスクを高めることが報告された¹⁴⁾。

3. EULAR による妊娠前・妊娠中・授乳中の抗リウマチ薬使用に関する留意事項¹⁵⁾

The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation

EULARより妊娠前、妊娠中および授乳期の留意点が報告されている¹⁵⁾。これらはあくまでもEULARからの報告であり、本邦で処方を行う場合には本邦の添付文章を遵守し、充分に患者との情報を共有する必要がある（**shared decision making, SDM**）。

Overarching principles

A 妊娠・出産適齢期の患者には家族計画を検討させ、妊娠を計画する前に治療の調整を行う必要がある。

B 妊娠前、妊娠中、授乳中のリウマチ性疾患の患者に対する治療は、母体の病勢の防止と鎮静を図り、胎児や子供に害が及ばないようにする必要がある。

C 未治療による母体側である患者本人および胎児または子供にとって生じるリスクよりも薬物治療により生じるかもしれない子供へのリスクを重視しなければならない。

D 妊娠および授乳期間中の薬剤の決定は、内科医/リウマチ医、婦人科医/産科医と患者、状況に応じて医療サポート関係者とで同意を得られなければならない。

妊娠時の抗リウマチ薬選択決定の留意事項 (Grade of recommendation†)

- 1 ヒドロキシクロロキン、クロロキン、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、コルヒチンなどの csDMARDs‡は妊娠中も使用が可能である。妊娠中の寛解維持もしくは再燃に対する治療として継続すべきである。B
- 2 メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどの csDMARDs‡は催奇形性があり、妊娠前に使用を中止すべきである。B
- 3 非選択的 COX 阻害剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) とプレドニゾロンは、疾患活動性のコントロールに使用が必要な場合には処方を考える。ただし、NSAIDs 使用は妊娠初期 [第 1 期] 及び妊娠中期 [第 2 期] に限定する。B
- 4 妊娠中に母体の病勢が強くと難治性の場合には、メチルプレドニゾロンのパルス療法、イムノグロブリンの静注、或いはシクロホスファミドを妊娠中期 [第 2 期] または妊娠後期 [第 3 期] であっても使用を検討する。D
- 5 まだ十分なデータが得られていない csDMARDs‡や tsDMARDs§、及び抗炎症剤は、さらにエビデンスが得られるまでは妊娠中の使用は避けるべきである。ここでは、レフルノミド、メパクリン、トファシチニブ、及び選択的 COX II 阻害剤が該当する。B-D
- 6 bDMARDs¶の中では、妊娠初期 [第 1 期] での tumor necrosis factor (TNF) 阻害剤継続投与は考慮出来る。特にエタネルセプトとセルトリズマブは胎盤移行性が低いいため妊娠期間中も使用が出来る可能性がある。B
- 7 リツキシマブ、アナキンラ、トシリズマブ、アバタセプト、ベリムマブ、ウステキヌマブなどの bDMARDs¶は妊娠期の安全性のデータはまだ不十分であり、受胎前に他の治療薬に変更すべきである。ただし、他の妊娠期に使用出来る薬剤で母体の病勢のコントロールが困難な場合のみこれら薬剤使用を検討する。D

授乳期の抗リウマチ薬選択決定の留意事項 (Grade of recommendation†)

- 1 授乳中に使用可能な csDMARDs‡と抗炎症剤は小児に禁忌でなければ継続使用を検討する。ここでは、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、コルヒチン、プレドニゾン、イムノグロブリン、非選択的 COX 阻害剤、セレコキシブが該当する。D
- 2 授乳に関してデータが殆どない csDMARDs‡や tsDMARDs§、及び抗炎症剤は母乳を分泌している女性での使用は避ける。ここでは、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、レフルノミド、トファシチニブ、セレコキシブ以外のシクロオキシゲナーゼ II 阻害剤が該当する。D
- 3 インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブは母乳中への分泌が低いことが明らかになっている。そのため TNF 阻害剤の継続投与は授乳中でも検討する。D

4 リツキシマブ、アナキンラ、ベリムマブ、ウステキヌマブ、トシリズマブ、アバタセプトなどの bDMARDs¶は授乳に関してデータが無いため、他の治療法で病勢をコントロールが出来るようであれば授乳期には使用すべきではない。もし他の選択枝が無くやむを得ずこれら薬剤を使用する場合には、bDMARDs¶の薬理学的特性に基づけば授乳は絶対禁忌という訳ではない。D

†

A: Category I evidence : ランダム化比較試験 (RCT : Randomized Controlled Trial) のメタ解析 (1A)、または少なくとも1つのRCT (1B)がある

B: Category II evidence : ランダム割付を伴わない少なくとも1つのコントロールを伴うコホート研究 (2A)、または少なくとも1つの類似した研究 (2B) か、category I のエビデンスから推定される推奨がある。

C: Category III evidence : 比較試験や相関試験、ケースコントロール研究などの記述研究 (3)、または category I または II evidence から推定される推奨がある。

D: Category IV evidence : エキスパートの委員会からの報告や、権威者達からの意見または臨床的経験 (4)、或いは category II または III evidence から推定される推奨がある。

‡Conventional synthetic DMARDs.

§Targeted synthetic DMARDs.

¶Biologic DMARDs.

参考までにEULARから生物学的DMARDsおよびグルココルチコイドに関して下記のよう
に報告されている。本邦の添付文章とは異なる点もあるため処方の際には十分に注意が
必要である。

インフリキシマブ、アダリムマブ : 現時点で先天奇形が増加したという報告がないため
妊娠20週までは継続が出来るとし、またやむを得ない場合には妊娠期間中も投与が可能と
されている。また授乳中も投与が可能とされている。

ゴリムマブ : 現時点で先天奇形が増加したという報告がないが、十分なデータが無いた
め妊娠全期間を通して別の治療薬を検討すべきである。しかし、授乳中は投与が可能とさ
れている。

エタネルセプト : 現時点で先天奇形が増加したという報告がなく、妊娠30-32週までは
使用が可能と考えられ、またやむを得ない場合には妊娠期間中も投与が可能としている。
また授乳中も投与が可能とされている。

セルトリズマブ : 現時点で先天奇形が増加したという報告がなく、妊娠期間中も投与が
可能としている。また授乳中も投与が可能とされている。

トシリズマブ、アバタセプト : 十分なデータが無いため安全性に関しては何も報告が出来
ない。そのため妊娠時での処方 avoided である。授乳に関してもデータが無いため

授乳は避けるべきである。

プレドニゾン、関節内/筋注/静注グルココルチコイド：現時点で先天奇形が増加したという報告がなく、プレドニゾン/プレドニゾンは妊娠期間を通して最低有効投与量なら継続は可能である。また関節内/筋注/静注グルココルチコイド投与も必要時には投与出来る。また授乳中はいずれも投与が可能とされている。

4. 今後の妊娠前・妊娠中・授乳中の抗リウマチ薬使用に関する指針

2018年7月、厚生労働省医薬・生活衛生局は、免疫抑制剤タクロリムス水和物、シクロスポリン、アザチオプリンについて、禁忌としていた妊婦への投与ができるように添付文書を改訂した。これまで患者が妊婦の場合、投与できないとされていたため治療の継続が課題となっていたが、禁忌の解除で医師が処方可能と判断すれば、妊娠後も治療を継続できるようになった。今後、このような動きが他剤でも検討される可能性がある。

平成30年度厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：「関節リウマチ（RA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針」 研究班では、ネットに治療指針を公開している（<https://ra-ibd-sle-pregnancy.org/>）。

文献

- 1) Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1517-1521.
- 2) Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1836-1841.
- 3) de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1241-1248.
- 4) Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, Chambers CD. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1376-1382.
- 5) Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003;327(7411):368.
- 6) Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martin-Mola EM, Mielants H, Muller-Ladner U, Murphy G, Ostergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid

arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086-1093.

- 7) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance C, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1101-1110.
- 8) Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, Masson P, De Keyser F. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):1955-1968.
- 9) Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228-233.
- 10) Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, Cooney M, Shaughnessy L, Vanderkelen M, Forger F. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1399-1407.
- 11) Clowse ME, Forger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Toublanc N, Wang M, Hale TW. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890-1896.
- 12) Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4(5):603-605.
- 13) Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-292; quiz e224.
- 14) Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Patorno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, Dejene SZ, Cohen J, Mogun H, Kim SC. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ.* 2017;356:j895.
- 15) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Forger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbuhl C, Ostensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.

