

RA診療と妊娠・出産

医療社団法人博恵会/慶應義塾大学医学部先進運動器疾患療学講座

桃原 茂樹

(2024年 第23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おり、関節リウマチ (RA) 女性患者では非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; NSAIDs) の服用や高疾患活動性、グルココルチコイドの服用量が多いと妊孕性が低下することが報告されている^{1,2)}。

また妊娠中は一般にRAの疾患活動性は低下すると考えられてきたが、患者によっては中～高疾患活動性のまま改善が見られない事もある³⁾。さらには、妊娠初期の病勢が高いと早産や胎児発育遅延 (small for gestational age; SGA) のリスクになることも示唆されている⁴⁾。そのため、今後は妊娠出産世代にある女性 (Woman of Child-Bearing Age; WoCBA) RA患者に対する疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease modifying anti rheumatic drug; DMARD) の新たな治療戦略の見直しが求められている。

RAにおける妊娠の実態

Tsudaらは、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎とともにRAにおける妊娠前の状態、妊娠転帰、および服薬状況について合併妊娠の有病率と臨床的特徴の調査を行った。その結果、RA合併妊娠139例の解析では、計画妊娠率は5割程度(52.5%)であることが確認された。このことは、実際には計画外妊娠も高いことが示されており、常にDMARDs服用下での注意喚起が必要な実態が明らかになった。また、生殖補助医療による妊娠率はRAも一般集団より高く(23.0 vs 5.1%, $p < 0.001$)、さらに早産(27.5 vs. 5.6%, $p < 0.001$)や低出生体重児(51.6 vs. 9.5%, $p < 0.001$)の頻度は、一般集団と比較して高かった⁵⁾。

また、RAでは妊孕性の低下も指摘されている。オランダで行われた前向きコホート研究 (PARA study) において、妊娠前または妊娠第1期の女性を対象とし、疾患特性および薬剤使用と妊娠までの期間 (time to pregnancy; TTP) との関連を検討した。その結果、245例のうち42%でTTPが12ヵ月を超えており、TTPの長期化は、年齢、未経産婦、疾患活動性 (DAS28)、NSAIDsおよびプレドニゾンの妊娠前使用と関連していた。さらにプレ

ドニゾン使用は用量にも依存し、投与量が 7.5mg/日を超えると TTP が有意に長くなった。一方で、喫煙、罹病期間、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、過去のメトトレキサート (MTX) 使用、妊娠前のスルファサラジン服用などの因子は TTP を延長させなかった。

これらの結果より、妊娠前は NSAIDs や高用量のプレドニゾン服用による悪影響の可能性を考慮しつつ、疾患活動性の抑制を目指すべきである⁶⁾。

米国での前向きコホート研究では、登録された妊婦のうち、疾患の重症度と早産、SGA、帝王切開分娩との関連が検証された。そして 440 人を対象とした調査結果では、RA 疾患の活動性は早産および SGA と関連しており、Health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) が増加するごとに、早産および SGA のリスクは増加していた⁷⁾。

本研究より妊娠初期の疾患活動性は、早産および SGA の予測因子であり、妊娠初期に病勢がコントロールされていれば早産と SGA のリスクが低下する可能性が示唆された。

また、同じ米国 Nationwide Inpatient Sample of Healthcare Cost and Utilization Project 2003-2011 を用いて、18~50 歳の RA 女性における産科入院件数を推定したところ、産科入院総数は 4,232 万件のうち 31,439 人が RA 女性であった。そして RA 女性は、高血圧性疾患、早産性膜破裂、分娩前出血、早産、SGA、帝王切開分娩が有意に高く、出産時の年齢が高いことも明らかになっている⁸⁾。そのため、RA 女性は妊娠の有害転帰のリスクが高いため、合併症を減らすために出産前および出産後の綿密なモニタリングが必要である。

妊娠中は病勢が低下する？

一般的な経験やレトロスペクティブな研究では、これまで RA 患者の約 75~90% は妊娠中に改善すると考えられてきた³⁾。メタ解析結果でも妊娠中の疾患活動性は 60% で改善し、しかしながら産後は 46.7% で再燃していたことが報告されている⁹⁾。

しかし、英国からの報告では、妊娠中の HAQ スコアの低下はわずかであるものの、140 人の RA 妊産婦中 25% 以上の女性で障害が有り、完全寛解は 23 名 (16%) のみであったことが報告されている¹⁰⁾。そして治療は疾患活動性の低下とは関連しておらず、実際には RA の活動性に対する妊娠の影響は、大きなばらつきがあることが示された¹⁰⁾。

また、前述のオランダ PARA study での 84 例の RA 患者の調査では、確かに疾患活動性は妊娠中には統計学的有意差をもって低下していたもの (P = 0.035)、やはり産後は活動性が上昇していた。妊娠初期の疾患活動性が低かった患者 (n=32) に関しては、妊娠中も疾患活動性は安定していたが、39% の患者は産後に中等度以上の再燃がみられていた。これらの結果より、妊娠中に寛解を達成した患者は以前に考えられていたより少ない可能性があり、また産後に悪化し易いことが明らかになった³⁾。後述する PARA study 後に行われた PreCARA study では治療薬の変遷により妊娠中の病勢がよりコントロールされるようになってきており、妊娠による病勢の低下は限定的であることが示された。

妊娠時の合併症と DMARDs 使用の実態

米国 Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample を用いたレトロスペクティブ・コホート研究では、非 RA 女性に比べて、RA を罹患する女性は、子癩前症／子癩、妊娠糖尿病、早産性膜破裂、胎盤剥離および前置胎盤、帝王切開が多く、さらに先天異常や低体重出産、早産も多くみられた。また、産後には創傷合併症や血栓塞栓症とも関連していた。妊娠 RA 女性は、母体および新生児に有害な転帰をもたらす可能性がある¹¹⁾。

前述の Tsuda らは、本邦での RA を含む母体および新生児の有害転帰を報告している（図 1）。また処方に関しては、妊娠前の MTX 使用率はわずか 2.9%であり、プレドニゾロンや抗 TNF 阻害薬などの他の薬剤に比べて低い使用率であった（図 2）⁵⁾。RA における計画妊娠率は予想外に 52.5%に過ぎなかったが、リウマチ専門医は妊娠前にすでに MTX の処方を中止していることが多かった。ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬の使用は確認されなかった。妊娠中の抗 TNF 阻害薬使用者、その他の DMARDs 使用者、DMARDs 非使用者の母体および新生児の転帰を比較すると、抗 TNF 阻害薬は母体および新生児の有害転帰を増加させてはいなかった⁵⁾。

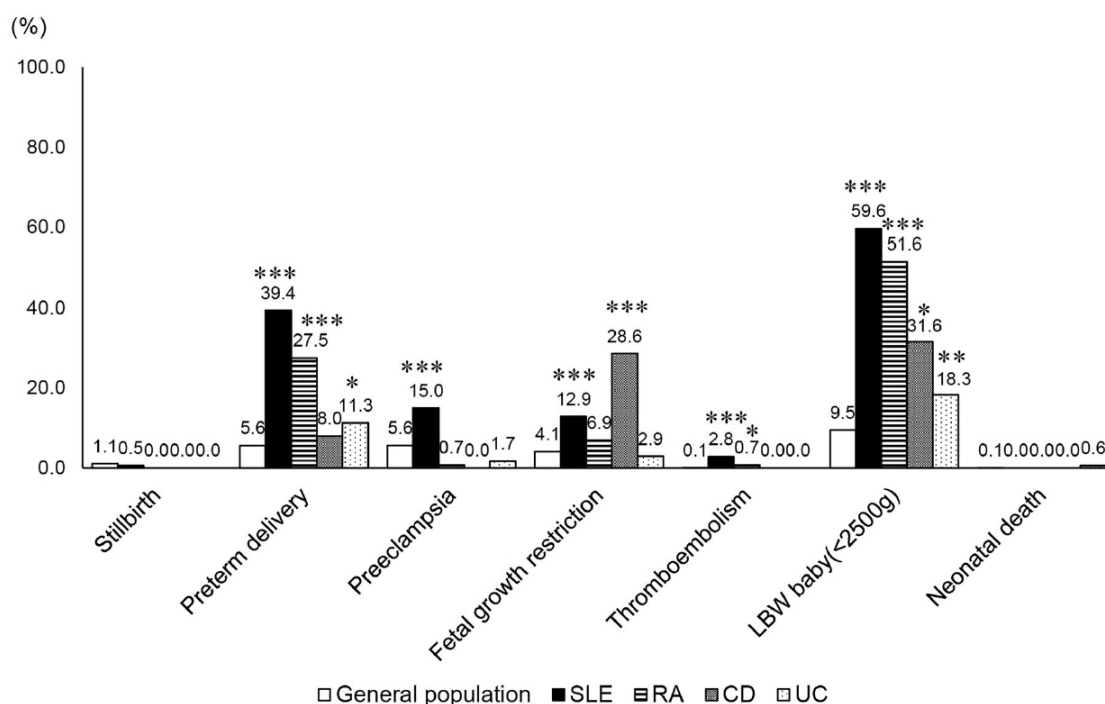


図 1.母体および新生児の有害転帰。死産、早産、LBW 児、新生児死亡の頻度は日本人口動態統計 2015 より。一般集団のその他は日本産科婦人科学会周産期委員会年報 2015 より⁵⁾ p values from adjusted standardized residuals for Chi-square test. p<.05, p<.01, p<.001. stillbirth (死産)、preterm delivery (早産)、preeclampsia (妊娠高血圧腎症)、fetal growth restriction (胎児発育抑制)、thromboembolism (血栓塞栓症)、LBW baby (low birth weight 低出生体重児)、neonatal death (新生児死亡)

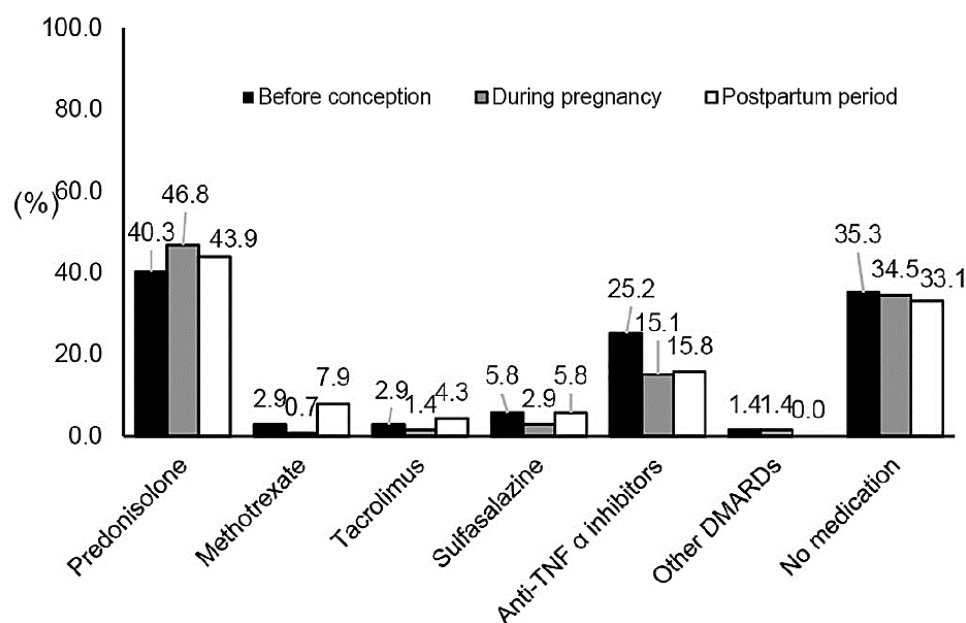


図 2.日本における RA の妊娠前、妊娠中、産後の薬剤使用⁵⁾

妊娠中の RA 治療

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

各薬剤に関しては、第21回博多リウマチセミナーの“妊娠前・妊娠中・授乳期のRA女性患者に対する薬物治療”を参考にされたい。ただし、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。あくまでも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することが望ましい。

1) 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を使用されていたRA女性で不妊や流産の頻度が高いとの報告もある。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。

2) メトトレキサート (MTX)

投与中は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。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おり、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、男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも3ヵ月間は配偶者が妊娠を避けるようにとされている。最近、オランダから、MTX・ポリグルタミン酸が精子および精液中の検出を評価し、精子中のfolylpolyglutamate synthetase (FPGS)の酵素活性を、20名のMTX投与群と25名の対照群で比較したところ、MTX処方前と処方後の精液パラメータなどに有意差は認められなかった。これらの結果はMTXによる治療は精巣毒性とは関連しておらず、MTXによる治療は男性で父親になることを希望する場合、安全に開始または継続することができる¹²⁾と報告している。

乳汁には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。

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

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。

フィルゴチニブに関しては、添付文章では生殖可能な男性には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明した上で、投与を開始することとされている。これは、動物試験において、ラットではヒトにフィルゴチニブ200mg/日を1回投与したときの約7.3倍の曝露量 (Area Under the Curve; AUC) で精子形成障害及び受胎能の低下

が認められ、イヌでは約5.1倍の曝露量（AUC）で精子形成障害が認められていることによる。しかし最近、第2相MANTA試験およびMANTA-RAy試験によりフィルゴチニブ200mg/日を13週間投与した場合、活動性の炎症性腸疾患または炎症性リウマチ性疾患を有する男性において、精液パラメータや性ホルモンに測定可能な影響を与えないことが示唆された¹³⁾。

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。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、それ以降には中止することが望ましいと考えられている¹⁴⁾、^{***}（図3）。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が報告されており、妊娠中や授乳期間中の投与継続の可能性など十分なエビデンスが待たれる。オゾラリズマブもFcの定常領域を持たないが、サルで流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度の増加が認められており、ヒトにおける胎盤通過性は不明であるもののサルで胎盤通過性が認められている。

*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。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る（図3）。

***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¹⁵⁾。

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。

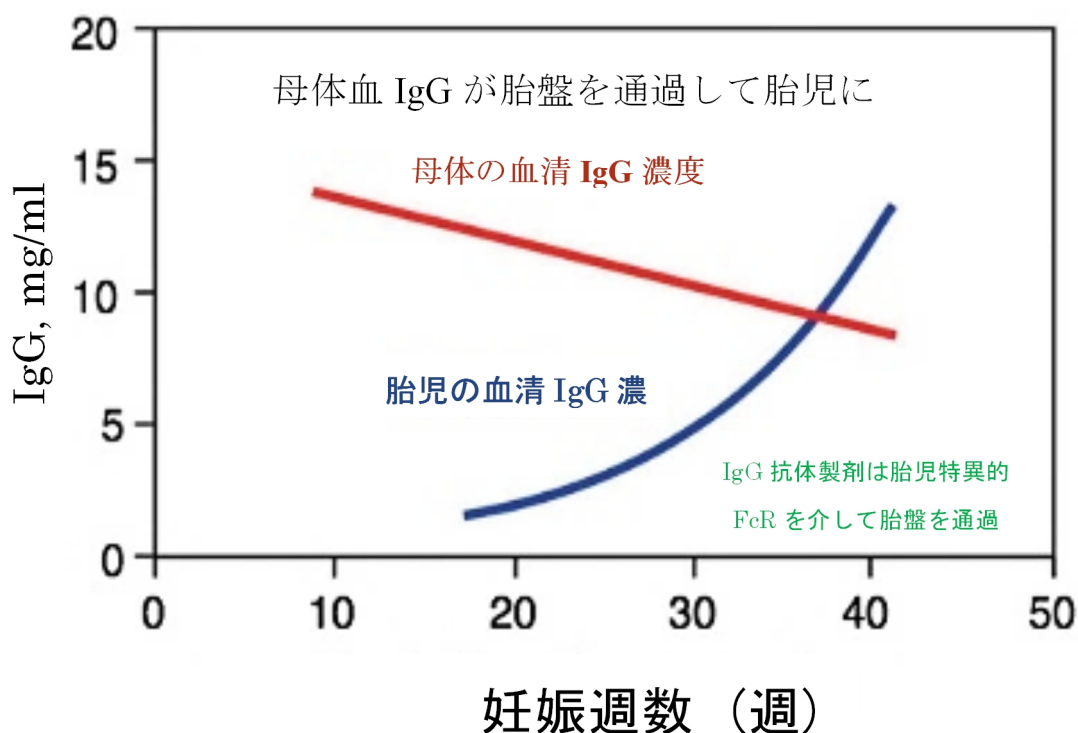


図 3. 妊娠中の母体血清および胎児血清 IgG 濃度の経時的変化¹⁴⁾

-妊娠中の母親に使用した IgG 抗体製剤の胎児への影響-

非TNF阻害剤

いずれも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、また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。

症例報告や実臨床での経験も散見されるようになり、今後のエビデンス構築が待たれる。

3. 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¹⁾

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¹⁶⁾。これらはあくまでもEULARでの解釈あり、本邦で処方を行う場合には本邦の添付文章を遵守し、十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。

また、英国リウマチ学会より妊娠中および授乳中の免疫調節性抗リウマチ薬およびコルチコステロイド薬処方に関するガイドラインが報告されている¹⁷⁾ (表1)。

表 1. 妊娠前・妊娠中・授乳期の薬物治療の是非¹⁷⁾

	Peri-conception	First trimester	Second/third trimester	Breastfeeding	Paternal exposure
Corticosteroids					
Prednisolone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Antimalarials					
Hydroxychloroquine (≤400 mg/day)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Conventional synthetic DMARDs					
Methotrexate (≤25 mg/week)	Stop ≥1 month pre-conception	No	No	No	Yes
Sulfasalazine (with folic acid 5 mg/day in first trimester)	Yes	Yes	Yes	Yes ^a	Yes ^b
Leflunomide	No; Cholestyramine washout	No	No	No	Yes
Azathioprine	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ciclosporin	Yes	Yes ^c	Yes ^c	Yes	Yes
Tacrolimus	Yes	Yes ^c	Yes ^c	Yes	Yes
Cyclophosphamide	Exceptional circumstances ^d	Exceptional circumstances ^d	Exceptional circumstances ^d	No	No
Mycophenolate mofetil	Stop ≥6 weeks pre-conception	No	No	No	Yes
Intravenous immunoglobulin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Anti-TNFα medications					
Infliximab	Yes	Yes	Yes ^e	Yes	Yes
Etanercept	Yes	Yes	Yes ^f	Yes	Yes
Adalimumab	Yes	Yes	Yes ^g	Yes	Yes
Certolizumab	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Golimumab	Yes	Yes	Yes ^g	Yes	Yes
Other biologic DMARDs					
Rituximab	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
IL-6 inhibitors	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
IL-1 inhibitors	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
Abatacept	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
Belimumab	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
IL-17 inhibitors	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
IL-12/23 inhibitors	Consider stopping at conception ^h	Severe disease if no alternatives ^h	Severe disease if no alternatives ⁱ	Yes ^j	Yes ^j
Targeted synthetic DMARDs					
JAK-inhibitors	Stop ≥2 weeks pre-conception	No	No	No	Yes ^k

For further information and caveats, see relevant recommendations and main text in the executive summary and full guideline.

^a In the healthy, full-term infant only.

^b If conception is delayed by >12months, consider stopping sulfasalazine alongside investigation of other causes of infertility.

^c Suggested monitoring of maternal blood pressure, renal function, blood glucose and drug levels.

^d Only in cases of severe (life or organ-threatening) maternal disease.

^e If low risk of disease flare and stopped by 20 weeks, full-term infant can have a normal vaccination schedule.

^f If low risk of disease flare and stopped by 32 weeks, full-term infant can have a normal vaccination schedule.

^g If low risk of disease flare and stopped by 28 weeks, full-term infant can have a normal vaccination schedule.

^h May be considered to manage severe maternal disease if no other pregnancy-compatible drugs are suitable.

ⁱ If used in third trimester, avoid live vaccinations in infant vaccination schedule until 6 months of age.

^j Limited evidence.

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

PARA (Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis) コホート (2002～2010年) に続いて行われたPreconception Counseling in Active RA (PreCARA) コホート (2011～2020年) では、治療薬の変遷により妊娠を考慮したT2Tアプローチに従って治療された。そして、PreCARA試験の結果は、10年前に施行されたPARAコホートと比較された¹⁸⁾。

PreCARA研究には309人のRA患者が参加し、188人の子供が生まれた。PARAコホートの時とは大きく異なり、47.3%の患者が妊娠中にもTNF阻害薬が使用されていた。そして、PreCARAコホートにおける経時的な平均疾患活動性は、PARAコホートよりも低く (p<0.001)、PreCARAコホートでは、患者の75.4%が妊娠前から低疾患活動性または寛解状態であり、妊娠第3期には90.4%にまで増加していた。因みに、PARAコホートでは、これらの割合はそれぞれ33.2%と47.3%と低かった。

以上の結果、妊娠中のRA患者治療に関するこの研究は、低疾患活動性と寛解が妊娠中でも達成可能な目標であることを示している¹⁸⁾。

2020年に米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology) は、リウマチ・筋骨格系疾患におけるリプロダクティブ・ヘルス管理のためのガイドラインを作成した。このガイドラインは、専門家および患者によりエビデンスに基づく推奨を提供するものであるが、多くは条件付きであり、データ不足やレベルの低いデータが反映されており、患者の価値観、併存疾患等を考慮して、患者と主治医の間で共有される意思決定プロセス (SDM) に活用されることを目的としている¹⁹⁾。

本邦からも、リウマチ科、産科、整形外科 (筆者) の専門家10名からなるタスクフォース (Women of Childbearing Age [WoCBA]-Rheumatoid Arthritis in Japan) がRAを有するWoCBAの管理に関する10のクリニカルクエスチョンを作成し、それぞれのCQについて、関連するエビデンスを特定するために系統的な文献レビューを行った。エビデンスに基づき、各CQに対する一連の推奨事項が作成され、修正デルファイ法を用いて評価された²⁰⁾。

RAを有するWoCBAにおける生殖医療は、現在でも多くの課題が山積している。今後は、リウマチ専門医のみならず産婦人科医との連携を深め、RAを有するWoCBAのリプロダクティブ・ヘルスにおける転帰を改善するために、更に多くのエビデンスの構築が行われ、推奨事項が臨床現場で実施されることが望まれる。

文献

- 1) Jawaheer D, et al. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1517-1521.
- 2) Brouwer J, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1836-1841.
- 3) de Man YA, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1241-1248.
- 4) Bharti B, et al. 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) Tsuda S, et al. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol.* 2020 Sep;30(5):852-861.
- 6) Brouwer J, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1836-41.
- 7) Bharti B, et al. 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 Aug;42(8):1376-82.

8) Kishore S, et al. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011 ☆. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):236-240.

9) Jethwa H, et al. *J Rheumatol*. 2019 Mar;46(3):245-250.

10) Barrett JH, et al. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1219-27.

11) Aljary H, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;33(4):618-624.

12) Perez-Garcia LF, et al. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1068-1075.

13) Reinisch W, et al. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1049-1058.

14) Hazes JM, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1955-1968.

15) Cheent K, et al. 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.

16) Gotestam Skorpen C, et al. 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.

17) Russell MD, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):e48-e88.

18) Smeele HT, et al. Modern treatment approach results in low disease activity in 90% of pregnant rheumatoid arthritis patients: the PreCARA study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):859-864.

19) Sammaritano LR, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr;72(4):461-488.

20) Tanaka Y, et al. The management of women of childbearing age with rheumatoid arthritis: an expert report. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Jun;19(6):655-669.