

●妊娠中の薬剤、授乳中の薬剤

CQ9：妊娠中の薬剤で禁忌であるものと、安全性が示されているものは何か？

推奨文

- ・メトトレキサート (MTX)、ミコフェノール酸モフェチルはヒトにおける催奇形性があるため禁忌である。(推奨度:B/同意度 9)
- ・レフルノミド、ミゾリビン は動物実験で催奇形性が示されていることから禁忌である。(推奨度:C/同意度 8)
- ・サラゾスルファピリジン、メルカプトプリン、ヒドロキシクロロキン、抗TNF α 抗体製剤は、現時点で催奇形性が示されておらず、投与は許容される。(推奨度:B/同意度 8)
- ・シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン は病状がコントロール困難であれば、投与は許容される。(推奨度:B/同意度 8)
- ・グルココルチコイド (ステロイド) に関しては胎盤移行性の低いプレドニゾロンが推奨される。(推奨度:A /同意度 9)
- ・妊娠中の降圧剤に関してヒドララジン、 α -メチルドパ、ラベタロールは、安全性が示されているため投与可能である。(推奨度:B/同意度 8)
- ・アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害剤) は、胎児・新生児死亡と関連があり禁忌である。(推奨度:B/同意度 8)

一般の出生児における先天性疾患の頻度は3-5%であり、その内訳は染色体疾患(25%)、単一遺伝子疾患(20%)、多因子遺伝(50%)、環境・催奇形因子(5%)などである¹⁾。したがって薬剤による催奇形性の頻度が、一般の先天性疾患の頻度3-5%よりも上昇するかが問題となる。また予期せぬ妊娠の際には、妊娠と薬に関するカウンセリングを受けること、胎児精密超音波検査でのフォローが推奨される。メトトレキサート (MTX) の妊娠中の使用は、流産率の増加(流産率：妊娠初期曝露群 42.5%、非自己免疫疾患対照群 17.3%)、催奇形性(大奇形率：妊娠初期曝露群 6.6%、非自己免疫疾患対照群 2.9%)が指摘されており²⁾禁忌であるため、少なくとも一月经周期より以前に、他の薬剤への変更が必要である。NSAID は、妊娠後期で胎児の動脈管早期閉鎖の可能性があり禁忌である。MTX、ミコフェノール酸モフェチルはヒトにおいて催奇形性が示されているため使用しない。またレフルノミド、ミゾリビンは動物実験で催奇形性が示されおり、ヒトでのデータが乏しいので使用しない。

一方、サラゾスルファピリジン、メルカプトプリン、ヒドロキシクロロキン、抗TNF α 抗体製剤は、現時点では、催奇形性は示されておらず投与可能である。ただし抗TNF α 抗体製剤であるインフリキシマブはRAに関しては保険上、MTXとの併用が必須となるため、妊娠後に他の抗TNF α 抗体製剤に変更することが推奨される^{3),4)}。2016年に発表されたEULARのガイドライン (Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy) ではヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、コルヒチンなどの治療薬は、現時点では安全性が示されており、寛解維持のため妊娠中も中止をせず、継続すべき薬剤に分類されている³⁾。ただし本邦における薬剤添付文書では禁忌となっているものもあるので添付文書改定まではインフォームドコンセント (IC) を必要とする。

グルココルチコイド (ステロイド) に関してプレドニゾロンは胎盤通過性が低いため、推奨される⁵⁾。グルココルチコイドは、プレドニゾロン換算で15mg/日までで管理されていることが望ましい。多くの研究でプレドニゾロンの催奇形性は示されていなかった⁵⁾が、口唇口蓋裂が僅かながら上昇する (odds ratio 3.35 [95% CI 1.97, 5.69]) という報告がある⁶⁾。このリスクの上昇をわかりやすく解説すると、通常口唇口蓋裂の発症頻度は、500人に1人であるが、妊娠初期にプレドニゾロンを使用した場合に、口唇口蓋裂の発症頻度が、500人に約3人に上昇する程度である。プレドニゾロンの高用量 (1mg/kg/day以上) のグルココルチコイド投与の場合は、糖尿病や高血圧、妊娠高血圧腎症、37週未満の前期破水のリスクを上昇させるという報告がある⁴⁾。また早産のリスクを上昇させるという報告もある⁷⁾⁻¹⁰⁾。

妊娠中の降圧剤に関してヒドララジン、 α -メチルドパ、ラベタロールは、安全性が示されているため投与可能である。アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害剤) の胎児毒性はあきらかで、胎児の腎機能異常により無尿を認め、羊水過小の原因となり、その結果として手足の形成異常、頭蓋形成異常、肺低形成などを起こすことがある。また子宮内胎児発育不全や早産、胎児死亡、新生児の重症低血圧、新生児死亡なども認める。これらの一連の症状をACE阻害薬胎児病と称する¹¹⁾。ACE阻害剤についての催奇形性は、2006年にCooperら¹²⁾が、ACE阻害剤の妊娠初期暴露群で奇形発生リスクが上昇 (RR, 2.71; 95%CI 1.72-4.27) することを報告したが、その後ACE阻害剤の催奇形性を否定する報告¹³⁾⁻¹⁵⁾が相次いだ。また2017年にBatemanら¹⁶⁾は、妊娠初期のACE阻害剤の暴露群4,107例の検討で、その催奇性を否定する報告をした。したがってACE阻害薬の催奇形性について一定の見解が得られていないのが現状である。またARBに関してはACE阻害薬よりさらに疫学研究データが少ない。いずれの薬剤においても中期・後期での胎児

毒性はあきらかなため妊娠が判明した場合には速やかに他の降圧剤に変更するべきである。

※男性患者の内服薬剤と妊娠

MTX の添付文書には、精子形成には3ヵ月を要するため、男性側は、MTX を投与中および投与終了後3ヶ月は妊娠をさけるよう注意を与えると記載されている。しかし、MTX の男性側の使用による胎児への影響については、小規模ながら児への有害事象を上昇させないという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。

また、レフルノミドの添付文書には、ラットにおける雄性生殖能試験において胎児に影響はみられなかったが、リスクを最小限にするために挙児を希望する男性には、本剤の投与の中止及び薬物除去を考慮することと記載されている。いずれにしても、症例数が少ないため、明確な指針をここでは示さないが、以上について挙児を考えるようになった際に十分に説明しておくことは意義があると考えられる。

以下に妊娠中の薬剤のリスクを示す。

薬 剤	適 応	妊娠中の安全性の評価ならびに対応	添付文書
プレドニゾロン	RA、 SLE、 IBD	グルココルチコイド（ステロイド）のなかで、プレドニゾロンは胎盤通過性が低いので推奨される。多くの研究でステロイド剤の催奇形性は示めされていないが、口唇口蓋裂を僅かながら上昇するという報告がある ⁶⁾ 。15mg/日までで管理するのが望ましい。	有益性投与
NSAIDs	RA、 SLE	胎児の動脈管収縮が起こるため妊娠後期は禁忌である。COX2 選択的阻害薬はエビデンスが少ないため妊娠初期・中期も避けるべきである。	有益性投与
メトレキサート	RA	流産率の増加、催奇形性あり。服用時に万一妊娠した場合は患者と相談し、安易な人工妊娠中絶の選択は避け、個別の対応を要する。	禁忌
シクロスボリン	SLE、 IBD	一般的には使用しないがグルココルチコイド（ステロイド）単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。	禁忌
タクロリムス	RA、 SLE、 IBD	一般的には使用しないが、グルココルチコイド（ステロイド）単独ではコントロールが困難場合は妊娠中でも投与は許容される。	禁忌
レフルノミド	RA	動物実験において催奇形性があるとされ、禁忌である。限られた報告例においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。予期せぬ妊娠の場合には曝露を少なくするためにキレート剤を用いることが推奨される。	禁忌

薬 剤		適 応	妊娠中の安全性の評価ならびに対応	添付文書
アザチオプリン		RA、 SLE、 IBD	グルココルチコイド（ステロイド）単独ではコントロールが困難 場合は妊娠中でも投与は許容される。2mg/kg 以下が望ま しい。	禁忌
サラゾスルファピリジン		RA、 IBD	妊娠中の使用は安全とされている。	有益性投与
メルカプトプリン		IBD	アザチオプリンの活性代謝物であり、アザチオプリンに準じ る。	有益性投与
メサラジン		IBD	催奇形性の報告はない。胎児腎毒性を生じた報告が1 例 あるが、メサラジンに起因するものかはっきりしない症例であ る。有益性が潜在的なリスクを上回ると考えられ、投与継続 可能。	有益性投与
ミコフェノール酸 モフェチル		SLE	流産率の増加、催奇形性があるとされ、禁忌である。	禁忌
ミゾリビン		RA、 SLE	動物実験で催奇形性が示されていて、ヒトでのデータに乏し いため禁忌である。	禁忌
ヒドロキシクロロキン		SLE	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的であり使用可能であ る。むしろ妊娠中に使用することで再燃のリスクを下げるな ど、良い結果をもたらすとの報告がある。	有益性投与
コルヒチン		IBD	催奇形性ならびに胎児毒性は否定的である。	禁忌 (家族性地 中海熱につ いては有益 性投与)
シクロフォスファミド		SLE	催奇形性があるとされ、妊娠初期は禁忌である。胎児毒性 があるため、妊娠中期以降も原則禁忌ではあるが、重症病 態によっては使用が考慮される。	有益性投与 (投与しない ことが望まし い)
TNF α 阻害剤	インフリキシマブ	RA、 IBD	催奇形性はないとする報告は多数あるが、インフリキシマブ は RA においては MTX 併用が必須となるため、他剤への 変更が推奨される。妊娠末期まで使用した場合、胎盤移行 による影響が考えられるため、出生した児に生ワクチンを接 種する際には注意を要する。なお、エタネルセプト、セルトリ ズマブ・ペゴルでは胎児への移行が少ないことが報告され ている。	有益性投与
	エタネルセ プト	RA		有益性投与
	アダリムマ ブ	RA、 IBD		有益性投与
	ゴリムマブ	RA、 IBD		有益性投与
	セルトリズマ ブ・ペゴル	RA		有益性投与
抗 IL-6 受容体 抗体	トシリズマブ	RA	限られた報告例(180 例)ではあるものの、リスクは示されて いない ²⁰⁾ 。	有益性投与

薬 剤		適 応	妊娠中の安全性の評価ならびに対応	添付文書
抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体	ウスデキスマブ	CD	少数例(8例)においては、大きなリスクは示されていないものの、安全性は確立していない。	有益性投与
CTLA4-Ig	アバタセプト	RA	限られた報告例(86例)においては、大きなリスクは示されていない ²¹⁾ ものの、安全性は確立していない。	有益性投与
ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬	トファシチニブ	RA、IBD	動物実験で催奇形性が示されていて、ヒトでのデータに乏しいため禁忌である。	禁忌
	バリシチニブ	RA		禁忌
抗 BLyS 抗体	ベリムマブ	SLE	妊娠中の使用に関するデータはない。	有益性投与
ワルファリン		SLE	基本的に禁忌だが、ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例では投与が許容される。	禁忌
降圧薬	α-メチルドパ	SLE	40年以上使用されているが、母児に重篤な副作用の報告がされていない。妊娠中の第一選択薬として用いられる。	有益性投与
	ヒドララジン	SLE	妊娠中の第一選択薬として用いられる。	有益性投与
	ラベタロール	SLE	欧米諸国ではよく用いられ、少なくとも安全性の面では大きな問題はないとされる。妊娠中の第一選択薬として用いられる。	有益性投与
	ニフェジピン	SLE	妊娠 20 週以降の使用は可能。長時間作用型製剤を基本とする。 ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬は妊婦では禁忌とされているので、使用する際はインフォームド・コンセントを得る。	20 週以前は禁忌
	β遮断薬	SLE	妊娠中の使用は可能であるが第一選択ではない。	有益性投与
	ARB、ACE 阻害剤	SLE	羊水過少症、胎児・新生児の死亡と関連するため禁忌である。妊娠前に薬剤の変更が可能であれば切り替える。腎保護作用から継続する際は妊娠判明後に他の降圧剤に変更する。	禁忌
ビスホスホネート	アレンドロン酸ナトリウム水和物	ステロイド骨粗鬆症	ヒトにおけるエビデンスは少ないため妊娠中の使用は避ける。動物実験では催奇形性は認められていないが、容量依存性に母体・胎児毒性が報告されている。経口摂取での生物活性は低く、血清中のクリアランスが早い(半減期 1 時間)、胎盤を通過する成分は少ないと推測される。	有益性投与

成人移行関節型 JIA の場合は RA の適応を参照

<参考文献>

- 1) Thompson & Thompson Genetics in Medicine (8th ed.)
- 2) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers, 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.
- 3) Gotestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795-810.
- 4) Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3:21-25.
- 5) G.G.Briggs, R.K.Freeman, C.V.Towers, et al. *Drugs in Pregnancy & Lactation*, 11th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2017
- 6) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-392.
- 7) Ostensen M, von Esbeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1266-1269.
- 8) Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-1323.
- 9) Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1411-1417.

- 10) Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:53-61.
- 11) Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology.* 1994;50(6):399-409.
- 12) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-2451.
- 13) Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5931.
- 14) Moretti ME, Caprara D, Drehtuta I, Yeung E, Cheung S, Federico L, Koren G. The Fetal Safety of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:658310.
- 15) Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(6):465-472.
- 16) Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, Fischer MA, Friedman AM, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):174-184.
- 17) Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):757-763.
- 18) Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2011;38(4):628-632.
- 19) Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:238-245.

- 20) Kumar M, Ray L, Vemuri S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:351-356.

CQ10：生物学的製剤使用時の注意点は？

推奨文

・抗 TNF α 抗体製剤は、妊娠中の全期間において使用は可能である。ただし、妊娠末期まで使用した場合は胎盤移行による児への影響が考えられるため、出生後 6 ヶ月に達する前の BCG やロタウイルスワクチンなどの生ワクチンの接種を控えた方が良い。(推奨度:B/同意度 8)

現時点で抗 TNF α 抗体製剤に関して、催奇形性は示されていない。抗 TNF α 抗体製剤を妊娠末期まで投与されていた母体より出生した児に生後 3 か月目での BCG ワクチン接種を行ったところ、全身性の感染を呈して死亡したとの 1 例報告がある¹⁾。そのため妊娠 16-30 週以降の抗 TNF α 製剤の投与を制限すべきとの意見もある²⁻⁴⁾ が、実際には投与の継続が必要となることも多く、中断できないこともある。その場合には母親の治療を優先させ、妊娠 22 週を超えて抗 TNF α 抗体製剤を使用している場合には、BCG（通常は 5 ヶ月～7 ヶ月に施行）やロタウイルスワクチン（通常は 2 ヶ月～4 ヶ月に施行）などの生ワクチンは、生後 6 か月に達する以前の（投与された抗体の消失までの期間）の接種を控えた方が良い。

European League Against Rheumatism (EULAR) はインフリキシマブ、アダリムマブ投与は児に対する感染防御力の低下のため、妊娠 20 週以降中止したほうが良いとしているが、expert の意見として、必要なら全期を通じて使用できると記載している³⁾。EULAR は胎盤通過性の少ないエタネルセプトに関しては妊娠 30～32 週までの投与を許容しているが、同じく胎盤通過性の少ないセルトリズマブペゴルの全妊娠期間を通じての投与についての安全性についてはさらなる症例数の増加が必要としている³⁾。最近 Mariette らは、妊娠 30 週以降でのセルトリズマブペゴルの使用について、その安全性を報告している⁵⁾。新生児の易感染性に対しては BCG 接種以外には新生児の感染リスクが特に高いとする報告もなく、その可能性は低いと考えられる。本研究班員の多数の意見として、①RA 患者に関しては妊娠前よりなるべく胎盤通過性の少ないエタネルセプトやセルトリズマブペゴルでコントロールすることが望ましい。②妊娠 20 週で抗 TNF α 抗体製剤を中止して、症状が再燃して周産期予後の悪化を引き起こすことはデメリットが大きいいため、薬剤の継続が必要な場合、抗 TNF α 抗体製剤を許容するとした。ただし、産科医と内科医、整形外科で十分な相談をしたうえで、方針を決定することが望ましい。

胎盤移行した抗 TNF α 抗体が新生児にどのような影響（易感染性など）を及ぼすかにはまだ十分な情報がない。サイトメガロウイルスなど胎児感染をおこす感染症への薬剤の影響も不明である。Fc 部分を有し、胎盤通過性のある抗体製剤の妊娠期間中の長期投与の胎児・新生児への影響については、今後、大規模な症例の蓄積による情報収集が望まれる。一方、妊娠後に胎盤通過性の少ない薬剤に変更することは RA では可能だが強く推奨するレベルではない。比較的新しい薬剤であるセルトリズマブペゴル、ゴリムマブについては妊娠期間を通じての使用経験の報告は十分ではない。

IBD で保険収載されている抗 TNF α 抗体製剤はインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブのみであるので、IBD の病状を評価しながら抗 TNF α 製剤の投与の継続を判断する。2015 年に発表された The Second European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease では妊娠 24-26 週頃を目処に、インフリキシマブおよびアダリムマブの投与を中止することが提案されている⁶⁾。一方、2016 年に発表されたカナダからのコンセンサスステートメントでは、通常、TNF α 阻害薬は妊娠期間中、継続投与すべきとしながら、再燃リスクが低く、患者の希望などの強い中止理由がある一部の患者においては、妊娠 22-24 週を最終投与とすることを提案している⁷⁾。

<参考文献>

- 1) Cheent K, Nolan J, Shariq S, 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;4:603-605.
- 2) Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Are biological drugs safe in pregnancy? Reumatismo. 2015;66:304-317.
- 3) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75:795-810.
- 4) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1693-1697.
- 5) Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó 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.

- 6) van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-124.
- 7) Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ ; IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757.

CQ11：薬剤使用中の授乳について

推奨文：

- ・メトトレキサート、レフルノミドに関して授乳は許容できない。
(推奨度:B/同意度 8)
- ・アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害剤) に関して、授乳は許容できる。(推奨度:B/同意度 8)
- ・抗 TNF α 抗体製剤は授乳に関しては、乳汁中への移行が少なく、消化管からの吸収も悪いいため、授乳は許容できる。(推奨度:B/同意度 8)

乳中の薬剤の移行性と安全性に関しては未だ十分な情報はないが、多くは児への悪影響は少ない。メトトレキサート、レフルノミドに関して授乳は許容できない。また ARB や ACE 阻害剤は母乳中への移行が少ないと考えられ、授乳は許容できる。TNF α 抗体製剤の授乳に関するデータは現時点では少ないが、母乳中への移行はほとんどなく、また新生児の消化管からの吸収も悪い。したがって新生児血中に薬剤が移行する量は極めて微量であるため、本研究班では授乳可能とした。ただし関節リウマチに対してインフリキシマブの投与は、メトトレキサートとの併用が必要であるため授乳中は使用しにくい。サラゾスルファピリジンは高用量 (2g/日以上) で乳児に下痢を起こすことがあり、注意が必要である。

*授乳リスク：Medications and Mothers' Milk, 2017 版 (Thomas W. Hale)

Dr. Hale's Lactation Risk Category

L1：安全

L2：比較的安全

L3：中等度安全

L4：有害の可能性

L5：禁忌

—：記載なし

*RID (Relative Infant Dose, 相対的乳児薬剤摂取量)：母体投与量の何%が乳児に移行したかを示す。10%以下であれば授乳は可能と考えられる。

薬 剤		適応	MMM 2017 版 授乳 リスク	RID(%) (Relative Infant Dose)	授乳について
プレドニゾロン		RA、 SLE、 IBD	L2	1.8-5.3	パルス治療中以外は授乳可能である。
NSAID s		RA、 SLE			授乳可能である。
メトトレキサート		RA	L4	0.13-0.95	授乳は不可
シクロスポリン		RA、 SLE、 IBD	L3	0.05-3	移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能。
タクロリムス		RA、 SLE、 IBD	L3	0.1-0.53	移行する薬物量は非常に少ないと考えられ、授乳は可能。
レフルノミド		RA	L5	-	授乳は不可
アザチオプリン		RA、 SLE、 IBD	L3	0.07-0.3	授乳は可能。児の血球減少や肝障害に注意する。
サラゾスルファピリジン		RA IBD	L3	0.26-2.73	児に血性下痢の報告があるが頻度は高くないため注意しながらの授乳は可能。
メルカプトプリン		IBD			IBD に使用する程度の投与量であれば、授乳は許容できるとする報告がある。
メサラジン		IBD	L3	0.12-8.76	メサラジンの代謝産物が乳汁中に移行する。児に下痢を生じたという報告があるが、頻度は高くないため、児の状態に注意しながらの授乳は可能。
TNF α 阻害剤	インフリキシマブ	RA、 IBD	L3	0.32-3.01	授乳に関しては現時点ではまだデータが少ないために L3 とされているものが多いが、これらの薬剤は母乳中へ移行しにくい。セルトリズマブペゴルも母乳への移行が少なく、ポリエチレングリコールも検出されない。消化管からの吸収も悪く、新生児に抗体が移行する量は極めて微量であり授乳は許容される。
	エタネルセプト	RA	L2	0.07-0.2	
	アダリムマブ	RA、 IBD	L3	0.12	
	ゴリムマブ	RA IBD	-	-	
	セルトリズマブペゴル	RA	L3	0.04-0.30	

薬 剤		適応	MMM 2017 版 授乳 リスク	RID (%) (Relative Infant Dose)	授乳について
抗 IL-6 受 容体抗体	トシリズマブ	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
抗 IL- 12/23p40 モノクロ ーナル抗 体	ウステキヌマ ブ	CD	-	-	授乳に関してはデータがない。
CTLA4-Ig	アバタセプト	RA	L3	-	授乳に関してはデータがない。
ヤヌスキ ナーゼ (JAK) 阻 害薬	トファシチニ ブ	RA、 IBD	-	-	授乳に関してはデータがない
	バリシチニ ブ	RA			
抗 BlyS 抗 体	ベリムマブ	SLE	-	-	授乳に関してはデータがない
ワルファリン		SLE	L2	-	授乳は許容できる。
降圧薬	ACE-I エナラプリル カプトプリル	SLE	L2 L2	0.07-0.2 0.02	乳汁中への移行は少なく、授乳は許容 できる。
	ARB カンデサルタ ン ロサルタン	SLE	L3 L3	- -	疫学情報はないが、蛋白結合率が高く 乳汁中へ移行しにくいと予想され、授 乳は許容できる。
	β 遮断薬 プロプラノ ロール α β 遮断薬 ラベタロール	SLE	L2	0.3-0.5	プロプラノロール塩酸塩は授乳につい て安全性が示されている。
			L2	0.2-0.6	
	Ca 拮抗薬 アムロジピン ニフェジピン	SLE	L3 L2	1.72-3.15 2.3-3.4	アムロジピン、ニフェジピンとも、乳 汁中への移行性が低く、授乳は許容で きる。
ビスホ スホネ ート	アレンドロン酸 ナトリウム水和 物	ステ ロイ ド骨 粗鬆 症	L3	-	経口での吸収性が低く、児への影響は 起こらないと考えられることから、授 乳は許容できる。

成人移行関節型 JIA の場合は RA の適応を参照

<参考文献>

- 1) Thomas W. Hale, H. E. Rowe et al. Medications and Mothers' Milk, 2017. SPRINGER PUBLISHING COMPANY. 2017.
- 2) Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75:795-810.
- 3) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1693-1697.
- 4) G. G. Briggs, R. K. Freeman, C. V. Towers, et al. Drugs in Pregnancy & Lactation, 11th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2017.
- 5) Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1890-1896.

妊娠前チェックリスト(医療者用)		はい	いいえ
1	現在、寛解状態である。		
2	現在、以下の薬剤を使用していない。		
	レフルノミド(アラバ)		
	トファシチニブ(ゼルヤンツ)		
	ミゾリピン(ブレディニン)		
	シクロフォスファミド(エンドキサン)		
	ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)		
	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (アバプロ、オルメテック、プロプレス、ミカルディス、ディオバン、 ニューロタン、タナトリル、レニペース、カプトプリル、ブレラン、チバセ ン、ロンゲスなど)		
	COX2選択的阻害薬(セレコックス) ワルファリン		
3	過去1カ月間に、以下の薬剤を使用していない。 メトトレキサート(メソトレキセート、リウマトレックス)		
4-1	全身性エリテマトーデス(SLE)の場合(チェックリストはあくまで参考であり、個々の症例に応じ、ケースバイケースで対応が必要である。) ※ループス腎炎がある場合はループス腎炎用チェックリストへ。		
	重症の肺高血圧(肺動脈収縮圧>50mmHgまたは有症状)がない。		
	NYHA分類Ⅲ～Ⅳ度の心不全がない。		
	抗SS-A抗体の有無が確認されている。		
	抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗CLβ2GP1抗体、抗CLlgG/IgM)の有無が確認されている。		
4-2	関節リウマチ(RA),若年性特発性関節炎(JIA))の場合 心、腎、肺に重大合併症がない。		
		↓ すべて「はい」の場合、 妊娠を容認できる。	↓ 「いいえ」にチェックがあるとき 「いいえ」の項目への対策を 講じ、「はい」になったら妊娠 を容認できる。 または 「いいえ」の項目を「はい」に するのが困難である場合 は、主治医および産婦人科 医から妊娠時のリスクを十 分に説明し本人と相談す る。