

膠原病 Journal Club

2025/5/20 住友

Recommendations

EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update

Linda Rüegg^{1,a}, Andrea Pluma^{2,a}, Sabrina Hamroun^{3,a}, Irene Cecchi^{4,5,6},
Luis Fernando Perez-Garcia⁷, Philip O Anderson⁸, Laura Andreoli^{9,10,11,12},
Sara Badreh Wirström¹³, Vladimira Boyadzhieva¹⁴, Christina Chambers¹⁵,
Nathalie Costedoat-Chalumeau¹⁶, Radboud J E M Dolhain⁷,
Rebecca Fischer-Betz¹⁷, Ian Giles¹⁸, Carina Gøtestam-Skorpen^{19,20},
Maria Hoeltzenbein²¹, Francesca Marchiori^{22,23}, Karoline Mayer-Pickel²⁴,
Anna Molto^{25,26}, Catherine Nelson-Piercy²⁷, Ole Haagen Nielsen²⁸,
Angela Tincani^{9,10}, Marianne Wallenius^{29,30}, Astrid Zbinden¹,
Yvette Meissner^{31,32}, Axel Finckh³³, Frauke Förger^{1,34,*}

[Ann Rheum Dis. 2025:S0003-4967(25)00818-0.
Online ahead of print.]

生殖・妊娠・授乳時の抗リウマチ薬使用の推奨

- 2016年 Point to consider
 - 4: Overreaching principle
 - 7: 妊娠中の考慮点
 - 4: 授乳中の考慮点

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

[Ann Rheum Dis. 2016 May;75(5):795-810.]

- 今回のUpdateでは
 - 男性患者の項目が追加.
 - 新規薬剤が多く改訂.

Summary

- **5 overarching principles, 12 recommendations**

new:	1 overarching principle
	3 about drugs in male patients
revised:	<u>4 about drugs in pregnancy</u>
	<u>2 about drugs in lactation</u>
idem:	3 about drugs in pregnancy and lactation

Overarching principles

- (A) すべての患者（女性, 男性）は, 早期かつ定期的に, 生殖と妊娠に関連した治療調整のカウンセリングを受けるべきである.
 - (B) リウマチ性疾患の患者は, 妊娠前, 妊娠中, 妊娠後の治療において, 寛解または低い疾患活動性を維持すべきである.
 - (C) 薬物療法による胎児または小児への潜在的リスクと, 母体疾患を未治療のまま放置した場合のリスクを比較検討すべきである.
 - (D) 母乳育児のメリットを考慮すると, 併用薬を服用している女性は母乳育児を控えるべきではない.
 - (E) 妊娠前, 妊娠中, 妊娠後の治療法の選択は, 治療を行う医療従事者と患者の間のshared decision-makingであるべきである.
- (D) : 新規項目（授乳の利点があれば継続）

1. 妊娠前および妊娠中の抗リウマチ薬

1. 妊娠中に使用可能な薬剤：HCQ, クロキン, AZA or メカブトリン, CyA, TAC, SSZ, コルヒチン
2. 催奇形性があり, 妊娠前に中止すべき薬剤：CY, MTX, MMF
3. 疾患制御のために必要であれば, 妊娠中にNSAIDs, PSLの投与を考慮できる.
疾患制御のために必要であれば, 妊娠に適したcsDMARDs/bDMARDsの追加/変更を考慮すべきである.
 - a. 妊娠中はNSAIDsは断続的に使用し, 妊娠28週以降は中止するべきである.
選択的COX-2阻害薬のエビデンスは限られており, 半減期の短い非選択的NSAID (イブプロフェン) が推奨される. 妊娠が困難な場合は, NSAIDの中止を検討する必要がある.
 - b. 妊娠中は, PSLは可能な限り5mg/d以下の維持用量で投与し, 可能であれば中止する.
高用量の使用は, 母体・胎児合併症のリスクと比較して慎重に検討する必要がある.
4. 妊娠中の重症/難治病態では mPSL pulse, IVIG, シルデナフィル, 妊娠に適したcsDMARDs/bDMARDsを考慮できる. 第2/3 trimesterでは CYまたはMMFを考慮できる.

I. 妊娠前および妊娠中の抗リウマチ薬

5. 妊娠中のbDMARDsの使用では、薬剤の治療効果と胎盤通過性を考慮する必要がある。

a. すべてのTNFi-bDMARDsは妊娠期間中使用できる。(2016: ETN/CZP以外は妊娠初期)

b. 母体の疾患を効果的に制御するために、次のnon-TNFi-bDMARDsを使用できる：
ABT, TCZ, SAR, アキンラ, カキマブ, イセキズマブ, セキマブ, ウステキマブ, BEL, RTX
(2016: ABT, TCZ, アキンラ, ウステキマブ, BEL, RTX はconception前に他剤に変更すべき)

c. 妊娠中の安全使用に関するデータが非常に限られているため、妊娠に適した他の薬剤で母体の病状を効果的に制御できない場合のみ使用する必要がある：
ゲセルマブ, リサンキズマブ, MEP, ANI, エクリズマブ

d. 生ワクチン以外は、妊娠中bDMARDsに曝露されたすべての乳児に接種できる。
出産後6か月間の生ワクチンの接種は、妊娠中の母体のbDMARDsへの曝露時期、bDMARDsの胎盤通過、ワクチンの種類に依存する。

I. 妊娠前および妊娠中の抗リウマチ薬

6. 安全性のエビデンスが乏しいため避けるべき薬剤：

JAKi (BAR, FIL, TOF, UPA), LEF, アプレミスト, Avacopan, ボセンタン, マクロリン, ボクロストリン

(LEFは妊娠3.5か月前に中止, 吸着剤の使用)

Table 2

Antirheumatic drugs in pregnancy

母体疾患制御上
必要なら使用代替薬がない場合に
重症例で利用できる催奇形性のため
conception前に中止データ不十分のため
避けるべき

Drugs compatible with pregnancy 妊娠に適した薬剤		Drugs may be used if needed to effectively control maternal disease		Drugs to treat severe, refractory maternal disease, or if no alternative medication can be used		Drug to be discontinued prior to conception due to teratogenicity		Drugs that should be avoided due to insufficient data	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2a/B HCQ 2c/B CQ	IL12/23i: ustekinumab	2b/B	IV methylprednisolone	4/C	cyclophosphamide ⁺	2a/B	apremilast	5/D
sulfasalazine	2a/B	IL-6i: tocilizumab sarilumab	4/C	IVIG	3b/C	mycophenolate ⁺	2a/B	avacopan	5/D
azathioprine 6-mercaptopurine	2a/B	IL-1i: anakinra canakinumab	4/C	sildenafil	4/C	methotrexate	2a/B	JAKi: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib	4/C-5/D
cyclosporine (CyC) tacrolimus (TAC)	2a/B CyC 2b/B TAC	IL17i: secukinumab, ixekizumab	4/C	C5i: eculizumab	4/C			bosentan	5/D
colchicine	2b/B	anti-T cell: abatacept	4/C	IL-5i: mepolizumab	4/C			leflunomide (stop 5 half- lives prior to conception or washout)	2b/B
TNFi: adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab	2a/B	anti-B cell: rituximab belimumab	4/C	IL-23i: guselkumab risankizumab	5/D			voclosporin	5/D
NSAIDs [#] prefer ibuprofen (IBU), diclofenac (DIC); (only intermittent use, stop after 28 GW)	2a/B IBU, DIC 2b/C COX2i			IFNAR1i: anifrolumab	5/D				
prednisone, prednisolone [#] (aiming at ≤ 5 mg/d)	2a/B								

II. 授乳中の抗リウマチ薬

1. 授乳中に服用可能な薬剤：非選択的NSAID (イブプロフェン), セレコキシブ, PSL, mPSL pulse, HCQ, クロキン, AZA or メカブトリン, CyA, TAC, SSZ, コルヒチン, IVIG
2. bDMARDsは、母乳への移行が最小限であり、授乳中の乳児の全身吸収も限られる。
TNFi-bDMARDs および non-TNFi-bDMARDs の継続は、授乳と両立できるものとみなされるべきである。
(2016: ABT, TCZ, アキネラ, ウステキマブ, BEL, RTX はデータがないため授乳中は回避すべき)
3. 授乳に関するデータが限られている薬剤
 - a. 母乳中への移行が非常に低く、授乳中の乳児への害の証拠もないため、代替薬がない場合、授乳中の投与を検討しうる：ボセンタン, シルデナフィル, MTX(≤ 25 mg/週)
 - b. 使用を避け、代替薬剤を検討する必要がある薬剤：JAKi (BAR, FIL, TOF, UPA), LEF, アプレミラスト, Avacopan, CY, エトリコキシブ, イブuprosten, MMF, ボクロストリン
(2016: MTX, MMF, CY, LEF, TOF, セレコキシブ 以外のCOX2阻害薬 は授乳中は回避すべき)

Table 3
Antirheumatic drugs in lactation

代替薬がない場合に
考慮されうる

データ不十分のため
避けるべき

Drugs compatible with breastfeeding 授乳に適した薬剤 (すべてのbDMARD含む)				Drugs may be considered in breastfeeding if no alternative medication can be used		Drugs to be avoided in breastfeeding due to insufficient data	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
NSAID: preferential use of ibuprofen (IBU) and celecoxib (CEL)	2a/B IBU 4/C CEL	IL12/23i: ustekinumab	2a/B	bosentan sildenafil	4/C	apremilast	5/D
prednisone, prednisolone IV methylprednisolone	2a/B	IL-6i: tocilizumab, sarilumab	4/C	methotrexate ≤25 mg weekly	4/C	avacopan	5/D
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2a/B HCQ 4/C CQ	IL-1i: anakinra, canakinumab	2a/B			cyclophosphamide	4/D
sulfasalazine	2a/C	IL17i: secukinumab ixekizumab	5/D			etoricoxib	5/D
azathioprine 6-mercaptopurine	2a/B	IL-23i: guselkumab risankizumab	5/D			iloprost	5/D
cyclosporine tacrolimus	2a/B 2a/B	IFNAR1i: anifrolumab	5/D			JAKi: tofacitinib (TOF), baricitinib, upadacitinib, filgotinib	4/D (TOF), others 5/D
IVIG	2a/B	IL-5i: mepolizumab	5/D			leflunomide	5/D
colchicine	2a/B	C5i: eculizumab	5/D			mycophenolate	5/D
TNFi: adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab	2a/B	anti-T cell: abatacept	4/C			voclosporin	5/D
		anti-B cell: rituximab (RTX) belimumab (BEL)	2a/B RTX 4/C BEL				

III. 男性患者における抗リウマチ薬（新規）

1. 妊娠を試みる男性で継続可能な薬剤：
NSAIDs, PSL, HCQ, コルヒン, AZA or メルカプトリン, CyA, TAC, コルヒン, 全てのTNFi-bDMARDs, non-TNFi-bDMARDs, IVIG, MTX(≤ 25 mg/週), LEF, MMF, シルゲナフィル, SSZ（精子の質に可逆的な影響を与える可能性がある．妊娠が遅れる場合，不妊症の他の原因の調査と同時に中止を検討する）
2. **シクロホスファミド**：用量依存性に不可逆的な不妊症の潜在リスクと関連している．男性患者は治療開始前に妊孕性温存についてカウンセリングを受ける必要がある．
3. 男性患者に関するデータが限られているため，使用を避け代替薬剤を検討する薬剤：
JAKi (BAR, FIL, TOF, UPA), アブレミラスト, Avacopan, ボセンタン, ボクシメリン, MEP, ANI, ゲセルクマブ, リサンキズマブ, エクリズマブ

Table 4
Antirheumatic drugs in male patients planning to conceive

データ不十分のため
避けるべき

妊娠を試みる前に
中止すべき

Drugs compatible in male patients trying to conceive 妊娠を試みる男性に適した薬剤				Drugs with limited or no data in male patients, consider alternative medication		Drug to be discontinued in male patients before conception	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
NSAIDs	2b/C	TNFi: adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab	1b/B	JAKi: filgotinib (FIL), tofacitinib (TOF), baricitinib (BAR), upadacitinib (UPA)	1/B-4/C FIL** 4/C TOF 5/D BAR, UPA	cyclophosphamide	2b/B
prednisone, prednisolone	2b/B	IL12/23i: ustekinumab	2b/C	apremilast	5/D		
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2c/C	IL-6i: tocilizumab (TOC) sarilumab (SAR)	4/C TOC 5/D SAR	avacopan	5/D		
sulfasalazine*	2b/C	IL-1i: anakinra, canakinumab	4/C	bosentan	5/D		
methotrexate ≤25 mg weekly	2b/C	IL17i: secukinumab ixekizumab	4/C	voclosporin	5/D		
leflunomide	2c/C	anti-T cell: abatacept	4/C	IL-23i: guselkumab risankizumab	5/D		
azathioprine 6-mercaptopurine	2b/B	Anti-B cell: rituximab (RTX) belimumab (BEL)	4/C RTX 5/D BEL	IFNAR1i: anifrolumab	5/D		
cyclosporine tacrolimus	2b/B	IVIG	5/D	IL-5i: mepolizumab	5/D		
mycophenolate	2b/C			C5i: eculizumab	5/D		
colchicine sildenafil	2c/C 4/C						

*may have a reversible impact on sperm quality; if conception is delayed, consider stopping along with investigation of other causes of infertility

**no negative impact on sperm quality, but very limited data on pregnancy outcome