

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂における RA、JIA の妊婦・授乳婦に関する推奨作成

関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究班

研究分担者 金子佳代子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科 診療部長
研究分担者 後藤美賀子 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター 医師
研究協力者 高井 千夏 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科 研究員
宮川 英子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 母性内科 臨床研究員
河野 千慧 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター 研究員

研究要旨 『RA 診療ガイドライン 2020』における関節リウマチおよび関節型若年性特発性関節炎の妊婦・授乳婦に関する記載について、エビデンスに基づいたアップデートを行うことを目的として、RA、JIA の妊婦・授乳婦および挙児希望女性をパートナーにもつ男性 RA 患者の薬物治療に関するエビデンスを収集し、RA 診療ガイドライン分科会での合意形成を経て推奨文を作成し

A. 研究目的

『RA 診療ガイドライン 2020』（以下前版と記載）における関節リウマチ（RA）および関節型若年性特発性関節炎（JIA）の妊婦・授乳婦、挙児希望女性をパートナーにもつ男性患者の薬物治療に関する記載についてエビデンスに基づいたアップデートを行う。

B. 研究方法

1. システマティックレビュー（SR）

前年度に引き続き、妊婦・授乳婦、挙児希望女性をパートナーにもつ男性患者の薬物治療に関する定性的および定量的 SR を実施した。文献検索の対象は 2019 年 1 月から 2022 年 12 月までに PubMed, Cochrane review および医中誌に報告された論文で、かつ妊娠・授乳中の RA 患者および挙児希望の女性をパートナーにもつ男性 RA 患者に対する従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬（csDMARDs）と生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（bDMARDs）、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬投与が児に及ぼす影響（安全性）について評価している論文とした。2019 年以前

の報告に関しては、前版で評価した文献を含めハンドサーチで追加した。

2. エビデンスの要約と推奨文の作成・決定

SR の結果をもとにエビデンスプロファイルおよび Evidence to Decision テーブルを作成し、パネル会議での議論を経て GRADE 法に従った推奨文を決定した。

3. SR を実施した以外の臨床課題に対する解説文の作成

エビデンスに乏しく SR の実施が困難と判断された臨床課題については、Future Question（FQ）として妊娠と薬情報センターのデータベースをもとにナラティブレビューを実施し解説文を執筆した。（倫理面への配慮）

本研究は、既存の文献を用いた SR または NR のため、配慮すべき倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

1. SR

前年度に策定した 5 つの CQ のうち、比較的大規模な前向き観察研究が存在し、定量的 SR を実施で

きると判断された臨床課題は妊娠 CQ1「妊娠中の RA 患者に対する TNF 阻害薬の投与は児への安全性において許容されるか？」と妊娠 CQ2「男性 RA 患者のパートナーが妊娠を望む場合、csDMARD, bDMARD, JAK 阻害薬の投与は児への安全性において許容されるか？」の 2 つのみであった。

妊娠 CQ1 では、前版で評価された 3 論文を含む 7 論文をハンドサーチで追加し、207 論文が抽出されたが、安全性にする重大なアウトカムとして児の先天異常（大奇形）と重篤な新生児感染症の発生を取り上げてスクリーニングを行った結果、TNF 阻害薬とメトトレキサート（MTX）の曝露による影響をみた 10 論文が同定された（CQ1 採用論文 1～10）。JAK 阻害薬に関しては評価している論文がなかった。また有効性のアウトカムに関しては、検討している論文がないこと、非妊娠時の RA 診療における bDMARD の有効性は明らかであり、前版の薬物治療アルゴリズムのフェーズⅡでも MTX 非併用下では TNF 阻害薬を含む bDMARD 投与が推奨されていることから検討しなかった。

妊娠 CQ2 では、同様に前版での評価文献 3 論文を含む 7 論文をハンドサーチで追加し、212 論文が抽出された。安全性に関する重大なアウトカムとして児の先天異常（大奇形）の発生を取り上げ、TNF 阻害薬と MTX の曝露による影響をみた論文が 5 件同定された（採用論文 1～5）。MTX 以外の csDMARD や TNF 阻害薬以外の bDMARD, JAK 阻害薬に関しては評価している論文が存在せず、有効性に関しても CQ1 と同様の理由により検討しなかった。

残る 3 つの臨床課題（「妊娠中の RA 患者に TNF 阻害薬以外の bDMARDs, csDMARDs, JAK 阻害薬の投与は安全か？」「授乳中の RA 患者に bDMARDs, csDMARDs, JAK 阻害薬の投与は安全か？」「妊娠中に bDMARDs を使用していた母体より出生した児に対する生ワクチン（ロタウイルスワクチン・BCG ワクチン）の投与はどのようにしたらよいか？」）に関しては、前向きコホート研究が存在せずナラティブレビューの対象とした。

2. 結果の要約とエビデンスの確実性の評価

2-1. 妊娠 CQ1

TNF 阻害薬非投与と比較した児の先天異常（大奇形）に対する TNF 阻害薬投与の効果は、絶対効果として 1,000 人あたり 13 人増加、95%CI [3, 38], 相対効果として OR=1.51, 95%CI [0.89, 2.58] であった。また、重篤な新生児感染症に対する絶対効果は、1,000 人あたり 31 人増加、95%CI [27, 100], 相対効果として OR=1.20, 95%CI [0.84, 1.71] であった。児の先天異常の発生に対する効果は小さいが、重篤な新生児感染症に対する効果は中程度であり、総合として望ましくない効果は中程度と判断した。

今回検討した研究はすべて観察研究であることからアウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は、「非常に低」と評価した。

2-2. 妊娠 CQ2

TNF 阻害薬非投与と比較した、TNF 阻害薬の投与による重篤な有害事象（先天異常）の絶対効果は 1,000 人あたり 1 人増加、95%CI [-3, 19], 相対効果として OR=1.30, 95%CI [0.28, 6.14] であった。また、MTX 非投与と比較した、MTX の投与による重篤な有害事象（先天異常）の絶対効果は、1,000 人あたり 2 人減少、95%CI [-21, 42], 相対効果として OR=0.94, 95%CI [0.38, 2.33] であった。その他の DMARD に関する研究はなかった。以上から、TNF 阻害薬非投与と比較した TNF 阻害薬投与による望ましくない効果、MTX 非投与と比較した MTX 投与による望ましくない効果はともにわずかと判断した。

また今回検討した研究はすべて観察研究であることから、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は、TNF 阻害薬と MTX の曝露の影響いずれも「非常に低」と判断した。

3. パネル会議での検討と推奨文の決定

それぞれの CQ において、以下の点に関してパネル会議で議論し推奨文および推奨度を決定した。

3-1. 妊娠 CQ1

3-1-1. 利益と害のバランスの評価

今回のガイドライン改訂においては、望ましい効果について検討していないため不明である。

3-1-2. 患者の価値観・意向

妊娠中の女性とその家族にとって胎児の先天異常と新生児の重篤な感染症は重要事項であり、そこに重要な不確実性またはばらつきはおそらくないと考えられる。コントロールされていないRAは妊娠転帰の不良と関連するため (Bharti B et al, 2015, Smith CJF et al, 2019, Sammaritano LR et al, 2020), 治療の選択肢が増え妊娠中の疾患活動性が改善されることは、治療医と患者に歓迎されると推測される。また、TNF 阻害薬は添付文書においても妊娠中有益性投与であることから実行可能性のある治療である。

3-1-3. コスト

QALYなど費用対効果に対する日本の論文、エビデンスはない。しかし、妊娠中適切なRA治療を行わずにいと、関節機能障害によるADL低下や関節破壊による直接・間接的な医療費が増大するのみならず、妊娠転帰の悪化にもつながり、周産期・新生児医療にかかわる費用の増加も招くため、TNF 阻害薬などを使用して適切な診療を受けることが望ましい。一方で児の先天異常（大奇形）や重篤な新生児感染症についても、その後長期にわたる医療を必要とする可能性があり、それも大きな医療負担となる。

3-1-4. パネル会議での意見

パネル会議では、妊娠中に女性が適切なRA治療を受けずに高疾患活動性のまま経過した場合における、妊娠転帰への悪影響についても言及するようにとの意見があった。このため推奨文の注記に、妊娠中も寛解または低疾患活動性を維持することは母体および胎児の健康の最適化のために極めて重要であることを追記し、個々の症例におけるリスクベネフィットバランスを考慮した選択が求められることを記載した。また、今回アウトカムとして設定した先天異常（大奇形）や重篤な新生児感染症以外にも、早産や低出生体重児の出生といった周産期合併症についてもアウトカムに含むべきではなかったのか、

という意見が出されたが、これらはむしろ妊娠中のRAの高疾患活動性との関連することが報告されており、現時点で薬剤の影響として報告されている研究も少ないことから、これに関しては今後の課題とした。

3-1-5. 推奨

妊娠中のRA患者へのTNF阻害薬の投与は許容される（条件付き）。ただし、その使用にあたっては、治療の必要性についての十分な検討と、児の先天異常や新生児感染症の発症に対する慎重なモニタリングの実施が求められる。

推奨の強さ：弱い

推奨に対するエビデンス総体の確実性：D（非常に低）

パネルメンバーの同意度 7.92

3-2. 妊娠CQ2

3-2-1. 利益と害のバランスの評価

男性RA患者のパートナーが妊娠を望む場合の男性RA患者に対する望ましい効果について検討していないが、MTXおよびTNF阻害薬の有効性は明らかであり、害が利益を上回る可能性は低いと考えられる。

3-2-2. 患者の価値観・意向

男性RA患者とその家族にとって胎児の先天異常は重要事項であり、そこに重要な不確実性またはばらつきはおそらくないと考えられた。一般的にRAの疾患コントロールには何らかのcsDMARDやbDMARD、JAK阻害薬による治療が必須であるため、女性パートナーが挙児を希望する際の男性側のTNF阻害薬とMTX治療が許容されれば、治療の選択肢が増えて治療医と患者に歓迎されると想定される。

3-2-3. コスト

男性RA患者のパートナーが妊娠を望む場合のQALYなどの費用対効果に対する日本の論文、エビデンスはない。しかし、パートナーが挙児を希望している期間、適切なRA治療を行わずにいと関節障害によるADL低下や関節破壊による直接・間接的な医療費が増大するため、MTXやTNF阻害薬などを使

用した適切な診療を受けることが望ましい。一方で児の先天異常が起こると新生児期およびその後長期にわたり医療を受ける必要があり、それも大きな医療負担となる。

3-2-4. パネル会議での意見

パネル会議では女性の TNF 阻害薬使用と同様、男性の MTX および TNF 阻害薬使用のエビデンスも観察研究に基づいたもので限られたものであるにもかかわらず、なぜ男性の薬剤使用のほうがより許容されやすいのか、その論理的根拠を詳しく述べる必要があるとの意見が出された。これに対して、推奨文の注記およびエビデンスの要約の項で、男性の薬剤曝露による児の先天奇形発生のメカニズムについて詳細な解説を追加した。

3-1-5. 推奨

男性 RA 患者のパートナーが妊娠を望む場合、TNF 阻害薬と MTX の投与は許容される（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

推奨に対するエビデンス総体の確実性：D（非常に低）

パネルメンバーの同意度 8.23

D. 考察

今回我々は、RA 診療ガイドラインの妊婦・授乳婦に関する記載のアップデートを行うべく SR を実施し推奨文を作成した。しかし、収集された文献に介入研究は含まれておらず、比較的大規模の前向きコホート研究を対象として SR を行い、そのエビデンスをもとに推奨を作成せざるを得なかった。これは、この分野の特性上避けられない問題ではあるが、それだけに推奨文の作成にあたっては慎重な議論を要した。

第一の論点は、そもそもこのように限られたエビデンスしかないにも関わらず、妊娠中の TNF 阻害薬の使用や挙児希望のあるパートナーを持つ男性 RA 患者の TNF 阻害薬・MTX 使用を推奨してもよいのかという議論であった。しかし、疾患活動性のコントロールされていない RA は妊娠転帰の不良と関連するため、妊娠中も寛解または低疾患活動性を維持す

ることが母体および胎児の健康の最適化のために重要であることは明らかである。このため推奨文を、他の治療法では疾患活動性をコントロールできず、妊娠中も高疾患活動性のまま経過することによる妊娠転帰へのデメリットが、薬剤の胎児への影響を上回ると判断される症例に対してのみ、条件付きで妊娠中の TNF 阻害薬の投与が許容される、との表現とした。また、児の先天異常の発生に対する効果は小さいものの、重篤な新生児感染症に対する効果は中程度であることから、児の先天異常や新生児感染症の発症に対する慎重なモニタリングの必要性についても追記した。さらに TNF 阻害薬間で胎児移行度に違いがあり、CZP と ETN は胎盤通過性が少ないことが報告されていることから、今後はこのような薬物特性を考慮する必要があると考えられる。

男性 RA 患者の薬剤使用に関しても、同様に根拠となるエビデンスは乏しいものの、児の先天奇形発生のメカニズムを考慮すると男性の薬剤が精液を介して児の受胎後の胚や胎児へ影響する可能性は少ないと考えられることから、TNF 阻害薬や MTX の使用は許容されると結論づけられた。

第二に、今回の SR では先天異常（大奇形）や重篤な新生児感染症といった害のアウトカムしか設定されておらず、治療効果などの益のアウトカムや早産や低出生体重児の出生などの周産期アウトカムが含まれていなかった点も、問題点の一つとして指摘された。これに関しては、非妊娠中の検討において TNF 阻害薬をはじめとする bDMARDs の益の効果は明白であること、早産や低出生体重児の出生などは、むしろ RA 高疾患活動性と関連することが示唆されており、現時点で薬剤の影響が報告されている研究も少ないことから、次回改訂時の課題とした。

E. 結論

RA、JIA の妊婦・授乳婦、挙児希望女性をパートナーにもつ男性 RA 患者の薬物治療に関するエビデンスをもとに、RA 診療ガイドライン分科会での合意形成を経て推奨文を作成した。

F. 健康危険情報

本研究において、該当するような健康危険情報は
ない。

G. 研究発表

5. 論文発表

Saito J, Yakuwa N, Hosokawa Y, Hamada H, Suzuki
T, Sago H, et al. Establishment of a measurement
system to evaluate breast milk transfer of
biological agents using dry filter paper: A multi-
institutional study. Br J Clin Pharmacol. 2023

6. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

付記：

CQ1 採用論文

- 1) Allen KD, et al : Arch Gynecol Obstet 2022 ;
306 : 1929-1937.
- 2) Burmester GR, et al : Ann Rheum Dis 2017 ; 76 :
414-417.
- 3) Chambers CD, et al : PLoS One 2019 ; 14 :
e0223603.
- 4) Diav-Citrin O, et al : Reprod Toxicol 2014 ;
43 : 78-84.
- 5) Hoxha A, et al : Joint Bone Spine 2017 ; 84 :
169-173.
- 6) Smeele HTW, et al : Ann Rheum Dis 2022 ; 81 :
1367-1373.
- 7) Weber-Schoendorfer C, et al : Br J Clin
Pharmacol 2015 ; 80 : 727-739.
- 8) Bröms G, et al : Aliment Pharmacol Ther 2020 ;
52 : 843-854.
- 9) Luu M, et al : Am J Gastroenterol 2018 ; 113 :
1669-1677.
- 10) Vinet É, et al : Arthritis Rheumatol 2018 ;
70 : 1565-1571.

CQ2 採用論文

- 1) Eck LK, et al : Obstet Gynecol 2017 ; 129 : 707-

714.

- 2) Larsen MD, et al : Am J Gastroenterol 2016 ;
111 : 1608-1613.

- 3) Lichtenstein GR, et al : Am J Gastroenterol
2018 ; 113 : 1678-1688.

- 4) Micu MC, et al : J Rheumatol 2019 ; 46 : 1084-
1088.

- 5) Weber-Schoendorfer C, et al : Rheumatology
2014 ; 53 : 757-763.