

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019C-6

課題名：「生物学的製剤の母乳移行性、胎盤移行性ならびに哺乳児への安全性に関する検討」

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 薬剤部・薬剤師 齊藤順平

(研究成果の要約) 抗体製剤の胎盤移行性の検討として、妊娠期間中にヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体 **tocilizumab** を使用した関節リウマチ患者 1 例、ならびに抗ヒト IgE モノクローナル抗体 **omalizumab** を使用した慢性蕁麻疹患者 1 例について、臍帯血中・母体血清中および出生児の血清中濃度を測定した。また哺乳期間中に、各抗体製剤の母乳中濃度を測定した。児への安全性評価として、発達、感染症の既往、ワクチン接種後の状況について調査した。また完全ヒト型抗 B_LyS (B リンパ球刺激因子) モノクローナル抗体 **belimumab** を哺乳期間中に使用した混合性結合組織病 (MCTD) 患者について、血清中および母乳中 **belimumab** 濃度を測定した。**Tocilizumab** の胎盤移行性は、当院で報告した過去 2 例と同様、10~13%であった。**Omalizumab** は、他の IgG 製剤と同等、臍帯血において母体血清の約 3 倍であった。いずれの 3 つの抗体製剤の母乳移行性は、他の抗体製剤と同様、0.1%程度であった。胎児および哺乳時において、抗体製剤投与に起因する明らかな有害事象は認められなかった。なお、**omalizumab** の胎盤移行性と母乳移行性、**belimumab** の母乳移行性に関する情報はこれまでになく、世界で初めての症例となった。

1. 研究目的

ヒトにおける母乳中濃度測定については症例報告に留まるものが多く、少数例の情報から授乳中の薬剤服用の可否について判断を強いられる。リウマチ関連疾患や自己免疫疾患領域において、生物学的製剤は免疫抑制剤に代わる薬剤として、多くの児希望の患者に用いられる。しかしながら多くの非 TNF α 抗体製剤は、胎児および哺乳児への安全性が認められておらず、ガイドライン上では、妊娠および授乳期間中の使用は回避、または有益性投与とされている。本指針の根拠としてデータがないことが挙げられており、臨床現場では、疾患の諸症状がコントロールされているにもかかわらず、妊娠および授乳中の服用を中止せざるを得ない場合がある。本研究では抗体製剤を使用している妊婦および授乳婦から、検体の提供を受け、測定を行い、胎盤移行性・母乳移行性を評価する。乳児の安全性評価は、外来受診時に質問票を用いて、乳児検診の異常の有無、ワクチン接種歴および感染の既往、入院を要する有害事象の有無を聴取する。

2. 研究組織

研究者	所属施設
八鍬奈穂	妊娠と薬情報センター
後藤美賀子	妊娠と薬情報センター
金子佳代子	周産期・母性診療センター
山谷明正	薬剤部
村島温子	周産期・母性診療センター

3. 研究成果

本研究は単年度の研究として以下の 3 つの抗体製剤について検討を行った。

1) ヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体 **tocilizumab** : 妊娠週数 17 週まで **tocilizumab** を使用した関節リウマチ患者

a 胎盤移行性

出産時の臍帯血、出産児の血清中 **tocilizumab** 濃度は母体中濃度の 10~13%程度であった。投与後 24 週経過しており、濃度は有効治療域に比べ低値であった。

b 母乳移行性

産後疾病コントロールのために **tocilizumab** を再開し、母乳中移行性を検討した。母乳中濃度は母体血清中濃度の 0.1%であった。

c 乳児の安全性評価

1 か月健診時には異常は認められず、重篤な感染症の発症もなかった。

2) 抗ヒト IgE モノクローナル抗体 omalizumab : 妊娠週数 28 週まで omalizumab を使用した慢性蕁麻疹患者

a 胎盤移行性

出産時の臍帯血、出産児の血清中 omalizumab 濃度は母体中濃度の 300 %程度であり、他の IgG 製剤と同様の移行性を示した。投与後 12 週経過しており、濃度は有効治療域に比べ低値であった。移行した omalizumab は、出生後 2 週目には出生時の 10 分の 1 以下となった。

b 母乳移行性

母体血清中濃度と母乳中濃度を比較し、母乳中移行性を検討した。母乳中濃度は母体血清中濃度の 0.1%程度であった。

c 乳児の安全性評価

1 か月健診時には異常は認められず、重篤な感染症の発症もなかった。

3) 完全ヒト型抗 BlyS (B リンパ球刺激因子) モノクローナル抗体 belimumab : 出産後 belimumab を再開した混合性結合組織病 (MCTD) 患者

a Belimumab 測定系の確立

市販で測定可能なキットおよび抗体の提供がないことから Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) による試料中の belimumab 濃度測定方法を確立し

た。測定範囲は 10 ng/mL~200 ng/mL であった。

b 母乳移行性

母体血清中濃度と母乳中濃度を比較し、母乳中移行性を検討した。母乳中濃度は母体血清中濃度の 0.1%程度であった。

c 乳児の安全性評価

本児は 1 歳 4 か月まで完全母乳栄養であったが 1 か月、3 か月、6 か月健診時には異常は認められず、重篤な感染症の発症もなかった。ワクチンは生ワクチンを含むすべての定期接種ワクチンを受けたが、感染症等の疾病の発症、抗体価について異常は認められなかった。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、倫理委員会で審査を受けた後、研究参加者への同意取得においては、紙面による説明と同意を行ったうえ、人を対象とする医学研究に関する倫理指針を遵守し、行った。血清検体 (母体、臍帯血、乳児) は臨床検査検体の残件体を用いた。母乳の回収は、児への供与分の残余分について提供を受けた。検体、試料、資料の保存については個人情報保護に努め、倫理的な配慮を行って研究を遂行した。