

各抗レトロウイルス薬の妊娠時における安全性と毒性

核酸系逆転写酵素阻害薬

今のところ、承認されている核酸系逆転写酵素阻害薬は、6種類である。ジドブジンとラミブジンについては、ヒトの妊娠時の臨床試験データを入手することができる。ジダノシンとスタブジンは、まだ研究段階にある。ザルシタピンとアバカビルについては、妊婦についての研究は行われていない。

ジドブジン(レトロビル)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

成獣齧歯類に長期間持続的にジドブジン（以下、ZDVと略す）を多量投与すると、13%のメスの腔に非転移性の扁平上皮腫瘍が発現する（薬物濃度は、ヒトの治療濃度に比べ、マウスで3倍、ラットで24倍にあたる）(1)。齧歯類では、ZDV未代謝物が尿中で濃縮され腔円蓋へ還流する。そのため、腔粘膜が慢性的にZDVに暴露され、腔に腫瘍ができる可能性がある。この仮説は、齧歯類の腔にZDV溶液（20mg/mL）を直接投与したときにみられる腔扁平上皮癌の所見と一致する（1）。ヒトの場合、ZDV代謝物のみが尿中に排泄される。成獣齧歯類の研究では、その他の臓器では腫瘍の増加は認められなかった。

マウスを用いた2つのZDVの経胎盤発癌性試験は、結果が異なっていた。一方の試験では、ZDVの投与量を2種類設定して、妊娠後期1週間に渡りマウスに投与した（2）。いずれの投与量も、胎仔に致死毒性を示す最大投与量に近く、ヒトの1日量のおよそ25倍と50倍に相当した（ただし、累積量で見れば、ヒト妊婦が6ヵ月間に服用するZDVと同程度である）。ZDVの最大用量を投与した妊娠マウスから生まれた仔マウスを12ヵ月間追跡調査したところ、肺、肝および雌性生殖器に、統計学的に有意な腫瘍の増加がみられた。研究者たちは、新生仔マウスの様々な組織のDNAへZDVが組込まれることを報告しているが、腫瘍との関係は明らかにされていない。他方の試験では、血中濃度がヒトの治療濃度の3倍程度になるように、ZDVの投与量をいくつか設定して、妊娠マウスに投与した(3)。妊娠マウスに投与した1日量は、上述の試験の1/12～1/50だった。さらに生まれた仔マウスの一部に対し、生存期間中の様々な時期にZDVを投与した。生存期間中にZDVを追加投与した仔マウスのなかには腔の腫瘍がみられたものもあったが、追加投与しなかった仔マウスでは、腫瘍の増加は認められなかった。

経胎盤発癌性試験は、ZDV以外の抗レトロウイルス薬、あるいはその併用処方では実施されていない。NIH（国立衛生研究所）は、1997年1月に専門委員会を開いて、これらの動物試験データを再検討した(4)。委員会は、ZDVがHIVの垂直感染を70%程度低下させる（プラセボ21.9%に対して7.2%）(5)という周知の有益性は、理論上の経胎盤発癌性のリスクをはるかに上回ると結論を下した。委員会はまた、子宮内でZDV（または他の抗レトロウイルス薬）の暴露を受けた胎児については、有害作用の可能性に備えて長期間の追跡調査を実施するべきであるとした。これを受けて子宮内でZDVの暴露を受けた1,100人

以上の子どもに追跡調査を行ったところ、727人には腫瘍を認めなかった(6)。これらのデータには安心させられるが、ただ追跡調査の期間が短いので、発癌性がないと結論づけるためには成人期にも観察を続ける必要がある。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

齧歯類の繁殖能あるいは受精能について、ZDVは何ら影響を与えない。ヒトの治療濃度と同じ濃度のZDVは、着床前のマウス胎芽で胚盤胞期と胚盤胞期後の発生阻害を伴う用量依存性の細胞毒性がみられた(7)。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

妊娠ラット、妊娠マウス、妊娠家兔に、ZDVを1日500~600mg/kg投与したが、催奇形性や毒性は認められなかった。しかし、ラットに1日3,000mg/kg(致死量に近い。ヒトの最大血漿中濃度の350倍)投与したところ、母体への顕著な毒性と胎仔の奇形が増加した。

ヒトについては、PACTG 076研究とAntiretroviral Pregnancy Registry(抗レトロウイルス薬妊娠登録所)のデータによれば、分娩前にZDVを服用した女性から生まれた子どもの先天性異常の発生率は増加しなかった(5,8-10)。PACTG 076研究では、ZDV投与群とプラセボ群とで比較した結果、先天性異常はその程度の大小にかかわらず同程度の発生率であり、また異常な特異的パターンはみられなかった(5,9)。しかし、評価対象とした子供の数が少ないので、催奇形性のリスクについて最終的な結論を下すことはできない。

ヒトにおける胎盤および乳汁移行

ZDVは、ヒトの胎盤を速やかに通過して、臍帯/母体の血中濃度比は約0.8に達する。また、ZDVはヒトの乳汁中に排泄される。

ヒトの妊娠時に関する研究

ZDVは、妊娠時に成人推奨用量を投与した場合も、月満ちて生まれた新生児に2mg/kgを6時間毎に経口投与した場合も、ともに高い耐容性を示した(5,11)。今のところ、どの抗レトロウイルス薬についても、ヒトの子宮内薬物暴露の安全性に関する長期的研究データはない。しかし、ZDVの安全性に関する短期的研究データは、我々を安心させるものである。PACTG 076研究によれば、研究に参加した女性に対し分娩後4年の追跡調査を行ったが、ZDV投与群とプラセボ群の間で、疾患の進行に差はみられなかった(12)。子宮内でZDV暴露を受けた子どもの追跡調査を6年近く行ったが、免疫学的、神経学的パラメータおよび成長パラメータに関して、ZDV投与群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった(9,13)。これらの子どもに対する追跡調査は、継続中である。

ジダノシン(ヴァイデックス、*ddI*)は、FDA 妊娠カテゴリーBに分類されている。

動物での発癌性試験

ジダノシン(以下、*ddI*と略す)を投与した齧歯類の長期動物発癌性スクリーニング試験の結果は陰性だった。

繁殖能/受精能についての動物試験

齧歯類の繁殖能または受精能、あるいは着床前のマウス胎仔に対して、*ddI*は何ら影響を及ぼさなかった(14)。

催奇形性/発生毒性についての動物試験

妊娠ラット、妊娠マウスおよび妊娠家兔に、高用量の*ddI*を投与しても、催奇形性あるいは毒性は認められなかった。

ヒトにおける胎盤および乳汁移行

第 / 相安全性試験および薬物動態試験では、*ddI*の胎盤移行性は乏しかった(臍帯/母体血中濃度比 0.35~0.11)(15)。*ddI*は、泌乳ラットの乳汁中に排泄される。しかし、ヒト乳汁中に排泄されるかどうかは明らかでない。

ヒトの妊娠時に関する研究

妊娠26~36週から分娩後6週間まで、*ddI*を投与した14人のHIV感染妊婦に、*ddI*の第相試験(PACTG 249)を行った(15)。*ddI*は、妊婦および胎児に対して、高い耐容性を示した。予備試験によって、妊娠が経口投与後の薬物動態力学的パラメータにそれほど影響しないことが示されたので、通常の成人用量を変更する必要はない。

ラミブジン(エピビル、*3TC*)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

ラミブジン(以下、*3TC*と略す)を投与した齧歯類の長期動物発癌性スクリーニング試験の結果は、陰性であった。

繁殖能/受精能についての動物試験

*3TC*は、齧歯類の繁殖能または受精能に、何ら影響を与えないと思われる。

催奇形性/発生毒性についての動物試験

*3TC*が催奇形性を誘発するという証拠はなかった。ヒトの治療用量とほぼ同量の*3TC*を家兔に投与したところ、早期の胎仔死亡が認められたが、ラットでは認められなかった。

ヒトにおける胎盤および乳汁移行

*3TC*は胎盤を容易に通過し、臍帯血と母体での濃度は同程度になる(16)。*3TC*は、ヒト乳汁中に排泄される。

ヒトの妊娠時に関する研究

南アフリカで実施した小規模な第 Ⅲ 相安全性試験および薬物動態試験は、20 人の HIV 感染妊婦に、3TC を単独投与あるいは ZDV と併用投与して実施した。妊婦には妊娠 38 週から分娩まで 3TC を投与し、新生児には出産後 1 週間投与した(16)。3TC を成人推奨用量の 150mg で 1 日 2 回経口投与した妊婦では、高い耐容性を示した。妊婦における薬物動態は、妊娠していない女性と同様で、ZDV との薬物相互作用は認められなかった。

ZDV と 3TC の経口併用投与は、高い耐容性を示した。3TC は新生児にも高い耐容性を示すが、新生児のクリアランスは年長児の約 50% であるため、用量を減らして処方する必要がある(3 ヶ月以上の乳児の 1 日量が 8mg/kg であるのに対して、新生児では 4mg/kg)。今のところ、2~6 週齢児での 3TC の薬物動態に関するデータがないので、年長児の 3TC クリアランス値に到達する正確な年齢は不明である。

スタブジン(ゼリット、d4T)は、FDA 妊娠カテゴリー C に分類されている。

動物での発癌性試験

齧歯類におけるスタブジン(以下、d4T と略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。いくつかの *in vitro* および *in vivo* の突然変異誘発性試験および染色体異常誘発性試験では陽性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

d4T は、齧歯類の繁殖能または受精能に何ら影響を及ぼさない。しかし、着床前のマウス胎芽を用いた実験では、d4T 濃度 100 μM で胚盤胞形成の障害が起り、10 μM で胚盤胞期後発生の障害が起る。用量依存性の細胞毒性が認められた(14)。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

妊娠ラットおよび妊娠家兎では、d4T の催奇形性は認められなかった。発生毒性については、ラットに最高用量を投与したところ、新生仔死亡率のわずかな上昇と骨組織骨化のわずかな遅れがみられた。

動物における胎盤および乳汁移行

d4T は、*in vivo* のラット胎盤および *ex vivo* のヒト胎盤を通過し、胎仔/母体濃度比は約 0.5 に達する。霊長類(ブタオザル)では、胎仔/母体血漿濃度比は約 0.80 である(17)。d4T は、泌乳ラットの乳汁中に排泄される。

ヒトの妊娠時に関する研究

HIV 感染妊婦とその幼児に d4T と 3TC の併用投与を行う、第 Ⅲ / Ⅳ 相安全性試験および薬物動態試験(PACTG 332)が進行中だが、まだデータを入手することはできない。霊長類の試験では、妊娠は d4T の薬物動態に影響を与えない(18)。

ザルシタピン(ハイビッド、ddC)は、FDA 妊娠カテゴリー C に分類されている。

動物での発癌性試験

齧歯類では、高用量（ヒトの治療用量の1,000倍以上）のザルシタピン（以下、ddCと略す）投与と胸腺リンパ腫の発現とは関係している。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

ddCは、齧歯類の繁殖能または受精能に何ら影響を及ぼさない。着床前のマウス胎芽を用いた実験では、ddC濃度が100 μ Mになると、障害を伴う用量依存性の細胞毒性が認められる。しかし、胚盤胞期後発生の抑制は認められない(14)。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

非常に高用量（ヒト推奨最高用量の1,000倍以上）のddCを投与したラットに、催奇形性（水頭症）が生じた。発生毒性としては、中用量～高用量のddCを投与した齧歯類で、胎仔の体重低下と骨欠損がみられた。約10 μ M（ヒトの治療濃度の約100倍）のddC濃度で、ラット胎仔の胸腺細胞に細胞毒性作用が認められた。

動物における胎盤および乳汁移行

霊長類および胎盤灌流試験では、ddCは胎盤を通過する（胎仔/母体薬物濃度比は約0.50～0.60）(19)。齧歯類では、ddCは胎仔の腎に集中し、胎仔の脳に達するのは比較的少量（約20%）である。ddCが乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

妊婦および新生児については、ddCの研究は行われていない。

アバカビル(ザイアジェン、ABC)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

齧歯類におけるアバカビル（以下、ABCと略す）の長期動物発癌性試験は完了していない。いくつかの *in vitro* の突然変異誘発性および染色体異常誘発性スクリーニング試験では陽性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

ABCは、1日量500mg/kg（ヒト治療用量の約8倍）までは齧歯類のオスとメスの繁殖能または受精能に何ら影響を及ぼさなかった。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

器官形成期に、ABCを1,000mg/kg[濃度曲線下面積（AUC）に基づくヒト治療用量の約35倍]投与されたラットでは、発生毒性（胎仔の低体重と頭殿長の減少）、胎仔の全身水腫、および骨格奇形などの発生率が増加している。妊娠齧歯類にABCを1日500mg/kg投与したところ、発育途上の胎芽と胎仔に対する毒性（吸収の増加と胎仔の低体重）が認められた。胎芽着床期の初期と離乳期の後期にABCを500mg/kg投与したメスラットの仔には、

死産率の増加と生存中の低体重が認められた。しかし、家兎では、薬剤誘発性の発生毒性は認められなかった。また、1日700mg/kg（ヒト治療用量の約8.5倍）以下の投与では、胎仔奇形は認められなかった。

動物における胎盤および乳汁移行

ABCは、胎盤を通過し、泌乳ラットの乳汁中に排泄される。

ヒトの妊娠時に関する研究

妊婦と新生児のABCに関する研究は行われていない。妊娠していない成人女性では、重い過敏症反応とABC治療は関連しており、まれに致命的である。症状は、発熱、皮膚発疹、疲労感、および悪心・嘔吐・下痢・腹痛といった消化器症状である。過敏症反応を起こした患者に対しては、ABCの投与を再開するべきでない。なぜなら、数時間以内にさらに激しい症状を引き起こし、致死的な血圧降下や死亡の可能性があるからである。

核酸系逆転写酵素阻害薬使用とミトコンドリア毒性における問題点

核酸系逆転写酵素阻害薬（以下、NRTIと略す）は、ミトコンドリアのDNAポリメラーゼに親和性が高くなるにつれ、ミトコンドリアの機能障害を起こすことが知られている。その親和性によって、ミトコンドリアの複製を阻害し、その結果ミトコンドリアDNAの枯渇と機能障害を引き起こす(20)。*In vitro*におけるミトコンドリアのDNAポリメラーゼ阻害に対するNRTIの相対的効力は、ddCが最も高く、以下ddI、d4T、3TC、ZDV、ABCと続く(21)。NRTIを長期投与した感染患者で、ミトコンドリア機能障害に関連する毒性が報告されている。通常は、NRTIを1剤かそれ以上中止すれば解決するが、このようなミトコンドリア機能障害に関連した毒性に対して遺伝的に感受性が高いヒトがいることが示唆される(20)。フランスの研究グループは、子宮内で、または新生児期に、あるいは両方の時期に、ZDV/3TC(小児4例)またはZDV単独(小児4例)の暴露を受けた非感染児8例に、出生後数ヶ月でミトコンドリア機能障害の徴候が現れたと報告した(22)。これらの幼児のうち、2例が重篤な神経症状を呈して死亡し(いずれもZDV/3TCの暴露を受けていた)、3例が軽度から中等度の症状を示した。残りの3例は症状を示さなかったが、一時的な検査値異常を認めた。これらの所見と抗レトロウイルス薬の子宮内暴露との関連性がまだ確立されていないことに注意しなければならない。アメリカのいくつかの大きなコホートで追跡調査されている、HIVに感染した母親から生まれた353の死亡例を含む20,000人以上の子供(抗レトロウイルス薬の使用の有無とは無関係)の大きなデータベースには、フランスの報告と同様の死亡例はみられなかった(23)。しかし、これら幼児の大部分はZDV単独の暴露で、ZDV/3TCの暴露を受けた幼児はかなり少ない(約6%)。これらのコホートの子供たちにミトコンドリア機能障害の徴候が現れるかどうか調べるために、調査を続行中である。ZDV/3TCの3種類の処方(分娩前・分娩中・分娩後1週間投与、分娩中・分娩後投与、分娩中のみ投与)とプラセボを比較して伝播予防効果を調べたアフリカでの周産期試験(PETRA)に参加した1,798人の小児の神経学的有害作用に関するデータを再検討したところ、プラセボを服用した小児に比べて、ZDV/3TCを服用した小児での神経学的有害作用のリスクの増加は認められなかった(24)。なお処方の違いも関係なかった。ミ

トコンドリアの機能障害と抗レトロウイルス薬の子宮内暴露の関連性が証明されれば、子宮内で抗レトロウイルス薬の暴露を受けた小児における重篤または致命的なミトコンドリア機能障害に起因する疾患はめったに発現しなくなると思われ、それらの疾患と致命的な感染症の伝播を70%近く低下させるというZDVの明確な有益性とを比較するべきである(25)。これらのデータは、抗レトロウイルス薬の子宮内暴露を受けた全ての小児に対し長期間追跡調査を実施するという、公衆衛生局の勧告の重要性を立証するものである。

非核酸系逆転写酵素阻害薬

デラビルジン(レスクリプター)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

齧歯類におけるデラビルジン(以下、DLVと略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* スクリーニング試験は陰性である。

繁殖能/受精能についての動物試験

DLVは、齧歯類の受精能を低下させない。

催奇形性/発生毒性についての動物試験

DLVは、ラットで催奇形性がある。器官形成期に1日50~200mg/kgを投与するとラットに心室中隔欠損が生じた。また、ヒト治療量の約5倍のDLVを投与したラットには、著しい母体毒性、胎芽毒性、胎仔発育遅延、仔ラットの生存率の低下がみられた。家兎では、ヒトの治療量の約6倍で、流産、胎芽毒性、母体毒性がみられた。

動物における胎盤および乳汁移行

DLVが胎盤を通過するかどうかは不明である。また、DLVは泌乳ラットの乳汁中に排泄されるが、ヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

DLVは、HIV感染妊婦でまだ評価されていない。市販前の臨床試験で、7例の計画外妊娠の結果が報告された。そのうち、3例は子宮外妊娠、3例は正常分娩である。残る1例は、妊娠初期に約6週間DLVとZDVによる治療を受けており、早産で、出生児には小さな心室中隔欠損がみられた。

エファビレンツ(サスティバ)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

ラットとマウスを用いたエファビレンツ(以下、EFVと略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* のスクリーニング試験は陰性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

EFV は、齧歯類の繁殖能および受精能に何ら影響を与えなかった。ヒトの治療用量に相当する用量、または少量で、ラットでの胎仔吸収の増加がみられた。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

妊娠 20 ~ 150 日に、EFV 30mg/kg を 1 日 2 回 (ヒトの全身的治療用量に相当する血漿中濃度を得るため) 投与したカニクイザルから生まれた 20 胎仔のうち、3 胎仔に先天性異常がみられた。その内訳は、1 例は無脳症と片側無眼球症、1 例は小眼球症、そして最後の 1 例は口蓋裂だった。霊長類での、DLV とネビラピン (以下、NVP と略す) の催奇形性試験は実施されていない。

動物における胎盤および乳汁移行

EFV はラット、家兎、霊長類の胎盤を通過し、母体血漿中濃度と同程度の臍帯血中濃度に達する。EFV がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

現時点では、ヒトの妊娠時における EFV の研究は計画されていない。ヒトの治療用量と同程度の投与で霊長類に催奇形性がみられたため、今のところ、ヒトでの研究は計画されていない。EFV を服用している女性は、妊娠を避けるべきである。

ネビラピン(ピラミューン)は、FDA 妊娠カテゴリー C に分類されている。

動物での発癌性試験

NVP の、ラットとマウスにおける長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* のスクリーニング試験は陰性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

ヒトの治療用量に相当する用量の NVP を投与したメスラットでは、受精能の低下が認められた。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

ラットと家兎を用いた繁殖試験では、NVP の催奇形性は認められなかった。しかし、ヒトの治療用量で得られる血中濃度より約 50% 高い血中濃度となる用量の NVP をラットに投与すると、胎仔体重の有意な減少がみられた。

ヒトにおける胎盤および乳汁移行

NVP は胎盤を通過し、新生児の血中濃度は母体の血中濃度に達する (臍帯/母体血中濃度比は約 0.90) (26)。また、NVP はヒトの乳汁中に排泄される。出産後 1 週間以内の 3 例の母親から得られた 4 つの乳汁検体の濃度の中央値は、血清濃度の約 76% (54 ~ 104%) だった(26)。

ヒトの妊娠時に関する研究

NVPの安全性と薬物動態を評価する第 相試験(PACTG 250)で、分娩時の感染妊婦には200mgを単回投与し、生後48~72時間の新生児には2mg/kgを単回投与した(26)。妊婦と新生児に、有害な作用は認められなかった。分娩中にNVPを投与された妊婦の薬物動態力学的パラメータは、非妊娠女性と同様だったが、多少のばらつきがあった。おそらく、分娩中の消化器機能の低下によって、薬剤吸収が不完全になったために生じたものと思われる。出産前に、NVPを長期間服用した妊婦の薬物動態データは、試験中で、まだ入手できない。新生児では、NVPの消失時間が長くなる。新生児において血漿中濃度が保持されることと、以下の研究で新生児にNVPを投与してから1週間しても抗ウイルス活性が良好であったこととは関連している。アフリカのウガンダで行われたHIVNET 012研究では、NVP(母親には分娩開始時に経口で200mg投与、新生児には生後72時間以内に2mg/kg投与)とZDV(母親には分娩開始時に経口で600mg投与、分娩まで3時間おきに300mg投与、新生児には生後7日間1日2回経口で4mg/kg投与)を比較した。この研究によると、NVPはZDVに比べ、生後14~16週のHIV伝播リスクを50%近く減少した(27)。しかし、この試験では、妊婦たちは他の抗レトロウイルス療法を受けていない。アメリカでは、自分のHIVの状態を知っている感染妊婦の大部分は、ZDVによる標準的な伝播予防を行うとともに、HIVの治療に必要と思われるあらゆる抗レトロウイルス薬による治療を行っている。このレトロウイルスに対する標準的な予防治療のための処方に、HIVNET 012で用いたNVP処方を加えることが、周産期の伝播予防に新たな有益性を与えるかどうかは不明である。アメリカ、ヨーロッパ、バハマ、ブラジルで実施中の第 相周産期試験(PACTG 316)では、この標準的な母親に対する抗レトロウイルス療法とZDVによる抗レトロウイルス療法の併用と、周産期のHIV伝播予防を目的としたZDVによる予防の評価を行っている。

プロテアーゼ阻害薬

プロテアーゼ阻害薬の使用に関する問題点

高血糖と糖尿病

HIV感染患者にプロテアーゼ阻害薬(以下、PIと略す)を使用することによる高血糖、糖尿病の発症・増悪、糖尿病性ケトアシドーシス等が報告されている(28-31)。なお妊娠それ自体が高血糖の危険因子であり、PIの使用によって、前述のリスクが増大するかどうかは明らかでない。PI療法を受けているHIV感染妊婦の担当医師は、PIの合併症のリスクを十分把握することはもとより、血糖値を厳重にモニターするべきである。PIを服用している妊婦とは、高血糖の症状について十分に話しあうべきである。

併用療法

妊娠時の抗レトロウイルス薬併用療法に関するデータは数少ない。その中から併用療法を受けたHIV感染妊婦37例に関して検討した、スイスのレトロスペクティブな調査報告を紹介する。全ての患者は2種類の逆転写酵素阻害薬を服用しており、16例は1種類または2種類のPIを服用していた(32)。調査した患者の約80%が貧血、悪心・嘔吐、アミノ

トランスフェラーゼ値上昇、高血糖といった抗レトロウイルス薬の典型的副作用をひとつまたは複数発現した。抗レトロウイルス薬の併用療法は、早産を引き起こす可能性がある。出産した30例中10例が早産であった。併用療法を受けている妊婦では、PI使用の有無による早産率に差はなかった。早産のリスクに関係すると思われる母親のHIVの病期やその他の因子と早産の関係については調べられていない。さらに抗レトロウイルス療法を何も受けていないHIV感染女性で、早産率の上昇がみられたとする報告もある(33-35)。HIV感染妊婦で有害事象が起る標準的な率と、そのような事象を招く危険因子の解析が、多元性PACTG周産期試験とコホート試験のメタアナリシスによって現在進行中である。予備分析では、PIを含む、あるいは含まない併用療法を受けている女性での早産の危険性は、抗レトロウイルス薬を1種類服用、あるいは服用していない女性での早産の危険性と変わりなかった。より多くの情報が得られるまで、HIV感染治療のために併用療法を受ける女性は、医療従事者が推奨する処方続けるべきである。抗レトロウイルス療法を受けている妊婦は、妊娠の合併症と、抗レトロウイルス薬により生ずる可能性のある毒性について、入念なモニタリングを定期的に受けるべきである。

プロテアーゼ阻害薬：各論

すでに4種類の承認PIで、妊婦とその子どもに対する第Ⅲ相試験がアメリカで実施されている(インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、およびZDV・3TC・サキナビル[軟ゼラチンカプセル製剤]併用)。しかし、妊婦や新生児におけるPIの用量、安全性、耐容性に関するデータはまだ入手できない。最近承認されたPI、アンブレナビルの妊婦や新生児での研究はまだ実施されていない。

インジナビル(クリキシバン)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

ラットとマウスにおけるインジナビル(以下、IDVと略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* スクリーニング試験では陰性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

IDVは、ラットの繁殖、受精能、胎芽の生存に、何ら影響しなかった。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

ラット、家兎、イヌでは、IDVの催奇形性は認められていない。ラットにおいて、ヒトの治療用量に相当する用量で過剰な頸肋がみられ、発生毒性が明らかになっている。家兎(胎仔の暴露は少なく、母親の濃度の約2%)やイヌ(胎仔の暴露は母親の濃度の約50%)では、投与による外見、内臓、骨格の変化はみられなかった。IDVをアカゲザルに妊娠後期(1回160mg/kg、1日2回までの用量)および新生仔(1回160mg/kg、1日2回までの用量)に投与した。新生仔へのIDVの投与は、生後この種に一時的に起こる生理的高ビリルビン血症の増悪を引き起こした。160mg/kg、1日2回投与で血清ビリルビン値は対照の

約4倍になった。妊娠後期にIDVの子宮内暴露を受けた新生仔では、同様の悪化は認められなかった。アカゲザルの場合、母親に40、80、160mg/kgを1日2回投与した約1時間の胎仔の血漿薬物濃度は、母親の血漿薬物濃度の約1~2%だった。

動物における胎盤および乳汁移行

IDVは、ラットやイヌでは明らかに胎盤を通過するが、家兎ではほとんど通過しない。IDVは、泌乳ラットの乳汁中に、母体中濃度に比べわずかに高い濃度で排泄される(乳汁/血漿濃度比は1.26~1.45)。IDVがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

HIV感染妊婦にIDVとZDVおよび3TCを併用した時の安全性と薬物動態を検討する第1相試験(PACTG 358)が行われているが、データはまだ入手できない。

成人にみられるIDVの副作用(高ビリルビン血症、腎結石)には、IDVがヒトの胎盤を通過すると新生児で問題となる可能性のあるものがある。しかし周産期の母親にIDVを投与すると、新生児の生理的高ビリルビン血症が増悪するかどうかは明らかでない。なお成人でのIDVの半減期は短いので、そのような懸念は分娩間近に投与した場合にのみ意味を持つ。

ネルフィナビル(ピラセプト)は、FDA妊娠カテゴリーBに分類されている。

動物での発癌性試験

ラットとマウスにおけるネルフィナビル(以下、NFVと略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro*スクリーニング試験では陰性である。

繁殖能/受精能についての動物試験

NFVは、ヒトの治療用量に相当する量の投与を受けたラットの繁殖、受精能、胎芽の生存に、何ら影響を与えなかった。

催奇形性/発生毒性についての動物試験

ヒトの治療用量に相当する量の投与を受けた齧歯類と家兎では、NFVの催奇形性と胎仔発生に対する影響は認められなかった。

動物における胎盤および乳汁移行

NFVが胎盤を通過するかどうかは明らかでない。NFVは泌乳ラットの乳汁中に排泄されるが、ヒトの乳汁中に排泄されるかどうか不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

HIV感染妊婦とその新生児に、NFVとZDV、3TCを併用したときの安全性と薬物動態を検討する第1相試験(PACTG 353)が実施されているが、データはまだ入手できない。

リトナビル(ノービア)は、FDA 妊娠カテゴリーB に分類されている。

動物での発癌性試験

ラットとマウスにおけるリトナビル(以下、RTV と略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* のスクリーニング試験では陰性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

RTV は、ヒトの治療用量の 40%(オス)あるいは 60%(メス) に相当する量の投与を受けたラットの繁殖、受精能には、何ら影響を及ぼさなかった。高用量の投与は、齧歯類では肝臓毒性があるため実施できなかった。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

ラットと家兎では、RTV による催奇形性は認められなかった。発生毒性は、ラットでは、早期吸収、低体重、骨化遅延、波状肋骨、泉門の拡大といった発育変化が認められた。しかしこれらの影響は母親に中毒用量(ヒト治療用量の 30%相当)を投与した時にのみ起こる。さらにラットでは、ヒト治療用量の 22%相当の暴露により陰睾がわずかに増加するとされている。家兎では、母親に中毒用量(ヒト治療用量の 1.8 倍)を投与したときに、発生毒性(吸収、胎仔数の減少、胎仔の低体重)が認められた。

動物における胎盤および乳汁移行

ラットでの RTV の胎盤通過が観察されており、妊娠中期および後期における投与 24 時間後の胎仔組織/母親血清濃度比は 1.0 を超えている。ヒトの胎盤灌流モデルでは、RTV のクリアランスの指標は非常に低く、胎仔画分にほとんど蓄積せず、胎盤組織への蓄積もみられない(36)。RTV は泌乳ラットの乳汁中に排泄されるが、ヒトの乳汁中に排泄されるどうかは不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

HIV 感染妊婦とその新生児に、RTV を ZDV または 3TC と併用した時の安全性と薬物動態を検討する第 1 相試験(PACTG 354)が実施されているが、完全なデータはまだ入手できない。予備データでは、RTV が胎盤を通過するとしても、最小限であることを示している。

サキナビル(フォートベース)は、FDA 妊娠カテゴリーB に分類されている。

動物での発癌性試験

ラットとマウスにおけるサキナビル(以下、SQV と略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* のスクリーニング試験では陰性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

SQV は、ラットの繁殖、受精能、胎芽の生存に何ら影響を及ぼさない。ラット新生仔への SQV の低用量投与は、直腸肛門部の炎症や赤色の肛門分泌液といった消化器毒性を引き

起こし、大量投与（1,200mg/kg/日）では死亡例もみられた。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

動物実験では、SQVによる胎芽毒性や催奇形性は認められなかった。

動物における胎盤および乳汁移行

ラットや家兎では、SQVの胎盤通過はごく少ない。SQVは泌乳ラットの乳汁中に排泄されるが、ヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

HIV感染妊婦とその新生児に、SQVをZDVまたは3TCと併用したときの安全性と薬物動態を検討する第Ⅰ相試験(PACTG 386)が実施されているが、データはまだ入手できない。

アンブレナビル(エジネレース)は、FDA 妊娠カテゴリーCに分類されている。

動物での発癌性試験

ラットとマウスにおけるアンブレナビル(以下、APVと略す)の長期動物発癌性試験は完了していない。*in vitro* スクリーニング試験では陰性である。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

ヒトの治療用量の約2倍量のAPVを投与したラットでは、繁殖、受精能、胎芽の生存に、何ら影響を及ぼさなかった。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

妊娠家兎に、ヒトの治療量の約1/20に相当する用量のAPVを投与すると、流産や、大腿骨・上腕骨滑車・上腕骨の骨化欠損による骨格の微小変化の発現率が増加する。ラットの胎仔では、ヒトの治療推奨用量の約1.5倍のAPV投与で、胸腺の伸張や骨の不完全骨化が認められる。妊娠7日目から泌授22日目までAPVを投与した齧歯類の仔では、約10~20%に低体重が認められた(ヒト治療用量の約2倍の投与)。しかし、受精能や繁殖能を含むその仔のその後の発育に対する、APV影響は認められなかった。

動物における胎盤および乳汁移行

APVが胎盤を通過するかどうかは明らかにされていない。APVはラットの乳汁中に排泄されるが、ヒトの乳汁中に排泄されるかについては不明である。

ヒトの妊娠時に関する研究

APVについて、妊婦と新生児での研究は実施されていない。

その他の薬剤

ヒドロキシ尿素は、FDA 妊娠カテゴリーDに分類されている。

ヒドロキシ尿素は、DNA合成を阻害する細胞障害性の抗有糸分裂薬であり、骨髄増殖性疾患や鎌状赤血球性貧血の治療に用いられる。最近、ヒドロキシ尿素と核酸系抗レトロウイルス薬との併用によるHIV治療が研究されている。ヒドロキシ尿素は、リボヌクレオチド還元酵素を阻害し、デオキシリボヌクレオシド三リン酸、とくにdATPの貯蔵を枯渇させる。このため、ヌクレオシド類似化合物のウイルスDNAへの取り込みを増加させ、抗レトロウイルス効果を増強させる。しかし、この薬剤は明らかな毒性を有し、HIVの治療に果たす役割はまだ確定していない。

動物での発癌性試験およびヒトにおけるデータ

ヒドロキシ尿素は、広範囲の*in vitro*および*in vivo*の動物実験系で遺伝子毒性を示し、腫瘍形成細胞へと形質転換を引き起こす。また、ヒドロキシ尿素は、種を超えた発癌物質で、ヒトに対する発癌性のリスクを有する。従来型の長期動物発癌性試験は実施されていない。しかし、メスラットの腹腔内にヒドロキシ尿素125~250mg/kg (mg/m^2 で換算したヒトの経口最大推奨用量の約0.6~1.2倍)を週3回6ヵ月間投与したところ、18ヵ月の生存期間中、対照群に比べて乳腺腫瘍の発生率が増加した。

真性多血症などの骨髄増殖性疾患のために長期間ヒドロキシ尿素を服用した患者で、続発性白血病が報告されている。この白血病誘発作用が、ヒドロキシ尿素によるものか、患者の基礎疾患によるものかは不明である。長期投与の患者では、皮膚癌も報告されている。

繁殖能 / 受精能についての動物試験

ヒドロキシ尿素をオスラットに1日60mg/kg (mg/m^2 で換算したヒトの最大1日推奨用量の約0.3倍)投与すると、精巣萎縮や精子形成の減少がみられ、授精力が有意に低下した。

催奇形性 / 発生毒性についての動物試験

試験を行った全ての動物種で催奇形性作用を示す可能性が認められ、多くの器官系で欠損が報告されている(37-43)。ヒドロキシ尿素を妊娠ラットに1日180mg/kg (mg/m^2 で換算したヒトの最大1日推奨用量の約0.8倍)以上投与、あるいは妊娠家兔に1日30mg/kg (mg/m^2 で換算したヒト最大推奨1日用量の約0.3倍)投与すると、胎芽毒性を示し、胎仔の先天異常が認められる。妊娠ラットに185~1,000mg/kgを投与すると、胎仔に様々な欠損が認められる。欠損は中枢神経系、心臓血管系、眼、脳顔面頭蓋および骨格異常や四肢の変形、横隔膜ヘルニアなど、妊娠中暴露された日数によって決まった型を示した(37, 40, 41)。妊娠初期に暴露されると、非常に高い確率で胎芽死亡が起る。妊娠ラットに375mg/kg (mg/m^2 で換算したヒトの最大1日推奨用量の約1.7倍)以上を単回投与すると、仔ラットには発育遅延や学習能力の低下がみられる。ハムスターでは、ヒドロキシ尿素を50mg 静脈内投

与すると神経管欠損や心血管系の異常が起こる(38)。妊娠アカゲザルでは、累積投与量が500mg/kgを超えると、仔ザルに骨格系、泌尿性生殖器系、心臓、眼の異常がみられる(40)。妊娠中に50、100mg/kgを経口で単回投与されたネコでも催奇形性が認められている(39)。

動物における胎盤および乳汁移行

ヒドロキシ尿素は、動物では胎盤を通過することが認められている。

ヒトにおける胎盤および乳汁移行

ヒドロキシ尿素は、ヒトの乳汁中に排泄される(44)。

ヒトの妊娠時に関する研究

妊娠中のヒトへのヒドロキシ尿素投与に関する報告は、原発性の血液疾患（慢性骨髄性白血病、鎌状赤血球性貧血、原発性血小板減少症など）の治療を受けていた16人の女性についてである(45)。13例には、妊娠初期の3ヵ月間に1日0.5～3gを投与した。16例のうち、子癇のため妊娠26週目に死産した例が1例、4例が妊娠中絶を選択し、残りは胎児異常もなく、正常な妊娠転帰をとったことが報告された。

ヒドロキシ尿素に暴露された多くの動物種にみられた明らかな異常、ヒトにおける情報が少ないこと、HIV治療に果たすヒドロキシ尿素の役割の不確かさを考え合わせれば、抗レトロウイルス薬処方の一つとして妊娠中にヒドロキシ尿素を用いることは避けるべきである。医師は、妊娠する可能性のある女性に対してヒドロキシ尿素の服薬中に妊娠した場合の催奇形性のリスクを忠告し、治療期間中の妊娠を避けるべく効果的な避妊法の使用を勧めるべきである。

抗レトロウイルス妊娠登録

Antiretroviral Pregnancy Registry（抗レトロウイルス妊娠登録所）は、抗レトロウイルス薬の催奇形性の可能性を検討するために、妊娠中の抗レトロウイルス薬暴露に関する客観的、非実験的データを収集するための疫学プロジェクトである。登録データは、動物毒性試験を補完し、医師が個々の患者のために治療の潜在的なリスクと有益性を秤にかける際の一助となるだろう。抗レトロウイルス妊娠登録は、製薬会社、および産科医・小児科医から成る諮問委員会の共同プロジェクトである。

1型HIVに感染した妊婦とその新生児を治療している医療提供者には、出生前に抗レトロウイルス薬を投与(単独投与、併用投与のいずれも)した症例を抗レトロウイルス妊娠登録所に登録するよう強く推奨するものである。本登録には、患者の氏名は使用しない。出産転帰の追跡調査に関する情報は、登録スタッフが報告した医師から入手する。問合せ先は、Antiretroviral Pregnancy Registry, 1410 Commonwealth Drive, Wilmington, NC 28403; Tel 1-(800) -258-4263; Fax 1-(800) -800-1052。

参考文献（英文原文参照）