

医薬品規制調和国際会議

ICH ガイドライン

妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れ
E21

草案

2025年5月14日付

パブリックコメント募集中

ICH調和ガイドライン

妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れ

E21

ICH 合意ガイドライン

目次

1.	序文	1
1.1	目的.....	1
1.2	適用範囲.....	1
1.3	背景.....	1
2.	一般原則	2
3.	倫理的な考慮事項	3
4.	妊娠	4
4.1	開発戦略.....	4
4.1.1	妊娠データの収集を計画する際に考慮すべき因子.....	4
4.1.2	妊婦を臨床試験に組み入れることを支持するために必要なエビデンス.....	6
4.1.3	ベネフィット・リスク評価が好ましいものであることを裏付けるために必要な全てのデータがまだ入手できない場合.....	8
4.1.4	得られているデータが妊娠に対する安全性の懸念を示唆する場合.....	8
4.1.5	産科的疾患に対する戦略.....	9
4.2	妊婦の臨床試験への組入れ.....	9
4.2.1	試験のデザインと実施.....	9
4.2.2	専門家に関する考慮事項.....	10
4.2.3	サンプルサイズ.....	10
4.2.4	薬物動態及び用量に関する考慮事項.....	10
4.2.5	胎児曝露の評価.....	11
4.2.6	エンドポイントとアウトカム.....	11
4.2.7	妊娠中の参加者の評価とデータ収集.....	12
4.2.8	乳児の評価とデータ収集.....	13
4.2.9	安全性モニタリング.....	13
4.2.10	解析及び解釈.....	14
4.2.11	避妊が義務付けられている臨床試験中に発生した妊娠に関する考慮事項....	15
4.3	臨床試験における妊娠患者の募集ならびに継続.....	15

ICH E21 Guideline

4.3.1	臨床試験のための妊婦の募集.....	17
4.3.2	臨床試験における妊婦への負担と有害性の軽減.....	17
4.4	妊娠中の参加者を対象とした試験に対するインフォームド・コンセント	18
5.	授乳婦	20
5.1	開発戦略.....	20
5.1.1	治験薬の使用と授乳婦に関するエビデンス作成計画.....	21
5.1.2	非臨床試験における検討事項.....	22
5.2	Lactation 試験	22
5.2.1	母乳中の治験薬濃度を評価する Lactation 試験.....	22
5.2.2	授乳中の乳児の曝露を評価する Lactation 試験.....	23
5.3	授乳婦の試験への組入れ.....	24
5.3.1	試験デザイン.....	24
5.3.2	薬物動態及び用量に関する考慮事項.....	25
5.3.3	授乳に関する一般的な評価.....	25
5.3.4	授乳に関する安全性モニタリング.....	26
5.3.5	治療の休止及び中止.....	27
5.4	参加者の募集と治験継続.....	27
5.4.1	参加者の募集.....	27
5.4.2	参加者の負担軽減.....	28
5.5	授乳婦を対象とした試験に対するインフォームド・コンセント	29
6.	付録	31

1 **1. 序文**

2 **1.1 目的**

3 本ガイドラインの目的は、妊婦ないしは授乳婦を適切に臨床試験に組入れる、又は
4 臨床試験を継続させるための推奨事項を提供し、これらの人及び医療従事者による
5 医薬品の安全かつ有効な使用に関するエビデンスに基づく意思決定を可能にするた
6 めの頑健な臨床データの生成を促進することである。

7 **1.2 適用範囲**

8 本ガイドラインの適用範囲には、一般集団を対象とした適応症及び妊婦又は授乳婦
9 を対象とした適応症に関する治験薬（ICH E6(R3)参照）の市販前及び市販後の臨床
10 試験が含まれる。

11 原則として、妊婦及び授乳婦を臨床試験に組み入れることは、妊娠可能な人が使用
12 者として想定される全ての製品について考慮すべきである。これは、妊娠中又は授
13 乳中の治療に対するアンメットメディカルニーズが高い状況では特に重要である
14 が、本ガイドラインの適用範囲はこれらのシナリオに限定されるものではない。

15 **1.3 背景**

16 妊婦又は授乳婦の多くは、新規ないしは継続的な、あるいは予防的な治療を必要と
17 する急性又は慢性の医学的状态（妊娠中及び産褥期に生じる、又は悪化する可能性
18 のある身体的ないしは精神的健康状態を含む）にある。妊娠中の生理学的変化は、
19 医薬品の薬物動態（PK）及び/又は薬力学（PD）にも影響を及ぼす可能性があり、
20 妊婦における医薬品の用量の変更が必要な場合がある。

21 妊婦や授乳婦は臨床試験から除外されることが多く、臨床試験に参加中に妊娠した
22 人は試験を中止することが多い。その結果、製品ラベルに記載されている場合であ
23 っても、医薬品使用のベネフィットとリスクに関する妊娠中及び授乳中に特有の情
24 報はわずかであり、治療に関する決定は、こうした情報を欠いたまま行われること
25 になる。このようなデータの不足は、妊婦及び授乳婦に以下のような潜在的な影響
26 をもたらす:

- 27 ● 医療従事者ないしは患者が、適応とされる治療を避けたり中断したりすること
28 とで、疾患の悪化や、患者、妊娠や児に対する悪影響を引き起こすこと。
- 29 ● 医療従事者ないしは患者が、意図せず患者、妊娠や児に有害な治療を選択す
30 ること。
- 31 ● 授乳を避けたり、早期に授乳を中止する、又は授乳を可能とするために適応
32 とされる治療を中止すること。

33 これらの後ろ向きの行動の結果が公衆衛生に及ぼす潜在的な影響は大きなものであ
34 る。

35 2. 一般原則

36 本ガイドラインは、妊娠中ないしは授乳中の医薬品の使用について、それが慎重に
37 検討されること、ならびに非臨床試験から承認後の使用を通じて治験薬の開発計画
38 に組み込まれることを推奨する。妊娠ないしは授乳時の使用に関するデータを非臨
39 床試験及び臨床試験を通じて取得するための積極的な計画（又はデータを取得しな
40 いことの理由付け）は、治験薬の開発戦略策定の初期段階から行うべきである。

41 医薬品開発プログラム及び臨床試験のスポンサーは、妊娠中及び授乳中の当該医薬
42 品の使用の安全性、用量及び有効性に関する十分な情報を得た上での意思決定を支
43 援するデータを生成するための戦略を検討することが推奨される。治験依頼者は、
44 臨床試験への妊婦ないしは授乳婦の参加に関する計画について、治験薬開発のプロ
45 セスを通じて可能な限り早期に、また、必要に応じて規制当局と協議することが望
46 ましい。妊娠中及び授乳中の試験参加者に対する試験手順の負担を軽減するため
47 の、あらゆる努力を払うべきであり、妊婦又は授乳婦を臨床試験に組み入れる場
48 合、あるいは組み入れる予定がある場合には、いかなる不当な影響や強制も避ける
49 ことが不可欠である。患者を含めた適切な利害関係者との早期の関与は、これらの
50 臨床試験の関連する側面すべてに取り組む機会を提供する。

51 妊婦及び授乳婦における安全性の評価は、胎児及び授乳中の小児への潜在的な影響
52 を考慮する必要があるため、複雑である。

53 妊婦又は授乳婦を臨床試験に組み入れることを検討する際には、利用可能なすべて
54 のデータに基づいてリスクとベネフィットを評価し、リスクが適切に軽減されてい
55 ることを確認し、科学的に頑健なデータが得られるような試験を計画することが重
56 要である（4.1.2 及び 5.1.1 章参照）。

57 妊婦及び授乳婦における治験薬の使用に関するデータの収集は、市販後も続けられ
58 るべきである。市販後のこれらの集団における製品使用の継続的な安全性モニタリ
59 ングは、承認前の臨床試験では十分に検討することが難しい特に稀な又は遅発性の
60 転帰に関する安全性シグナルの特定に役立つ。リアルワールドエビデンス（RWE）
61 を生成するために用いられるリアルワールドデータ（RWD）は、妊婦ないしは授乳
62 婦における治験薬の使用状況及び潜在的なベネフィット又はリスクを評価する際に
63 役立つ可能性がある。

64 妊娠中及び授乳中の治験薬の継続的な評価は、医薬品安全性監視によりもたらされ
65 るデータ、電子カルテ、医療保険請求又は健康保険データベース、医薬品又は疾患
66 レジストリ、その他の情報源（デジタル・ヘルス技術など）など、様々な情報源か
67 ら得られる可能性がある。妊娠と授乳は、母と児の関連付けなど、リアルワールド
68 データの収集において特有の課題を有するため、承認後のデータ収集のためのプラ
69 ットフォームを積極的に準備し、その集団及び疾患に特有のリスクに関する背景情
70 報を収集して、データの解釈を支援することが推奨される。

71 妊娠中及び授乳中の治験薬のベネフィット及びリスクに関して利用可能となったデ
72 ータ及び評価は、必要に応じて添付文書に記載し、更新することが期待される。妊
73 娠の転帰に関する添付文書中のいかなる記述も、データの頑健性と限界を反映した
74 ものであるべきである。また、それが既知である場合には、適応となる集団におけ
75 る転帰のベースラインの発生率を考慮したものであるべきである。添付資料 1 に、
76 添付文書に関して、考慮すべき事項を追記している。

77 3. 倫理的な考慮事項

78 データに基づいた医薬品の安全かつ有効な使用を支援するために妊婦及び授乳婦を
79 臨床試験に含めることは、倫理的であり、ヘルシンキ宣言及び ICH ガイドライン、

80 特に ICH E6(R3)及び ICH E8(R1)によって支持されている。治験依頼者及び規制当局
81 の責任に加え、治験審査委員会 (IRB) 又は倫理委員会 (EC) は、試験実施のリス
82 クが予想されるベネフィットに対して妥当であるか否かを評価する責任を有する。
83 妊婦及び授乳婦に関わる経験を有する IRB 又は EC の活用を考慮すべきである。妊
84 婦又は授乳婦を含む試験実施計画書の場合、その責任には、試験参加者及びその妊
85 娠、胎児又は授乳中の乳児に対する配慮が含まれる。したがって、試験の倫理的な
86 実施を確保するためには、妊娠又は授乳に関連する適切な安全対策の必要性 (試験
87 実施計画書で実施されるリスク軽減措置及び中止基準を含む) に関する追加的な検
88 討、並びにインフォームド・コンセントに関する追加的な検討が必要である (4.4 及
89 び 5.5 項を参照)。

90 4. 妊娠

91 4.1 開発戦略

92 治験依頼者は、妊婦を臨床試験に組み入れるアプローチが、臨床開発のステージ、
93 治療期間、対象となる適応症、利用可能なエビデンスの強さなど、複数の要因に応
94 じて変化する可能性のあるベネフィット及びリスクの慎重な評価を必要とすること
95 を見込むべきである。さらに、このアプローチは、臨床試験に組み入れる参加者の
96 想定される妊娠三半期に応じて異なる可能性がある。本項では、これらの複雑性を
97 治験薬の開発戦略に取り入れる際の留意点について述べる。

98 4.1.1 妊娠データの収集を計画する際に考慮すべき因子

99 妊婦に対するエビデンス収集を開発戦略に組み込む際は、対象となる疾患、患者集
100 団、及び既存の治療法を検討することから始まる。さらに、治験依頼者は、妊娠が
101 疾患の状態にどのように影響するか (例: 治療が不十分又は未治療の場合の疾患/状
102 態の悪化の可能性)、ならびに患者の疾患 (及びその治療) が妊娠及びその転帰にど
103 のように影響するか (例: 疾患のコントロールが不十分な場合の妊娠の有害転帰の
104 リスク増大の可能性) についても考慮すべきである。これらの考慮事項は、収集す
105 るデータのタイミングとその種類に影響する (4.2 項を参照)。

106 治験薬が妊娠する可能性がある者に使用される可能性が高い場合には、妊娠中の安
107 全性、有効性、薬物動態及び胎児への曝露予測に関するデータを収集することは、

108 十分な情報に基づいた意思決定を支援する上で重要である。データは可能な限り早
109 期に、製品の開発にとって適切なタイミングで収集されるべきである。スポンサー
110 は、新しい情報やデータが得られ次第、開発戦略を評価し、更新することが推奨さ
111 れる。

112 このようなデータ収集の医学的必要性が特に高い状況には以下が含まれるが、これ
113 らに限定されるものではない:

- 114 • 公衆衛生における危機的状況
- 115 • 治療せずに放置した場合に、妊婦の健康、妊娠の転帰ないしは胎児/子供の健
116 康に悪影響を及ぼす可能性のある疾患（例：全身性エリテマトーデス
117 （SLE）などの特定の自己免疫疾患又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染
118 症）
- 119 • 既存の治療法が妊娠時において満足できるものではない、あるいは妊婦ない
120 しは胎児/子供に高いリスクをもたらすことが知られている疾患（例：催奇形
121 性又は妊娠喪失のリスク増大が知られている、又は疑われる）

122 これらのシナリオでは、開発戦略は、延期を正当化する理由がない限り、妊婦から
123 のデータの早期入手を目指すべきである。治験依頼者は、開発の後期ステージで臨
124 床試験への組み入れを可能にするために必要なデータとエビデンスを生成する活動
125 を積極的に進めるべきである。

126 治験薬の特性及び薬理作用、あるいは疾患/状態及び他の類似の医薬品から得られた
127 データによっては、全妊娠期間、妊娠中の任意の時期、又は特定の妊娠三半期のみ
128 の参加者を対象とした試験（例：非ステロイド性抗炎症薬の第 3 三半期の曝露を回
129 避すること）をデザインすることが適切であると考えられる。

130 胎児/新生児の転帰を改善することを目的とした出生前介入の臨床試験は、本ガイド
131 ラインの焦点ではないが、本ガイドラインで論ずる原則はそれにおいても適用可能
132 な場合がある。

133 **4.1.2 妊婦を臨床試験に組み入れることを支持するために必要なエビデンス**

134 ICH E8(R1)の原則に従い、臨床試験において妊婦からデータを収集するアプローチ
135 は、関連する情報源と患者集団を横断してデータ収集を体系的に拡大し、試験参加
136 者を保護するためのデータに基づく意思決定に基づき進められる。開発プログラム
137 は、臨床開発の適切な段階において、妊婦を臨床試験に組み入れるために必要な非
138 臨床及び臨床データを生成することを目指すべきである。

139 妊婦を臨床試験に組み入れる、又は、妊娠した患者を臨床試験に継続して参加させ
140 るかの決定を支持するために必要なデータ及びエビデンスは、「科学的根拠の重要度
141 (weight of evidence)」のアプローチに基づき、以下の事項を考慮する：

- 142 ● 適応症及び使用が予定される集団
- 143 ● 非臨床試験成績
- 144 ● 見込まれるベネフィット
- 145 ● 治験薬の臨床薬理
- 146 ● 妊娠時の曝露による有害性に関する生物学的妥当性
- 147 ● 妊娠中のどの時期に治験薬が投与されるか
- 148 ● 治験薬の新規性（すなわち、治験薬に類似した化学物質又は治療法からのデ
149 ータ利用可能性）

150 開発戦略では、臨床データの収集計画は、これらの因子の総合的な評価に基づいて
151 策定されるべきである。

152 妊婦を対象とした試験に進む前に、関連する非臨床試験の結果を評価する必要があ
153 る。

154 これらの試験には、標準的な生殖発生毒性試験（DART）（ICH M3 及び ICH S5 参
155 照）、適切な場合には標準的な一連の遺伝毒性試験（ICH S2 参照）、適切に適格性が
156 確認された代替的な試験、ならびに関連するモデリングが含まれる。非臨床試験に

157 おいて、これらの試験が対象となる患者集団に対する治験薬の安全性にどの程度有
158 用であるかを評価し、必要とされる非臨床試験の種類ないしは試験デザインを必要
159 に応じて調整する必要がある。例えば、DART 試験の実施時期又は必要性は、治験
160 薬の特性 (ICH S6(R1)に概説されているバイオテクノロジー応用医薬品など)、臨床
161 適応症 (ICH S9 の対象となるものなど)、ないしは対象となる患者集団 (第3 三半
162 期又は第1 三半期における曝露など) によって影響を受ける。妊娠に対する潜在的
163 なリスクを理解するために、非臨床データ評価をさらに調査すべきである。リスク
164 が特定された場合には、変更した生殖発生毒性試験の手法 (例: 胚発生期と胎児期
165 のリスクを検討する試験、投与期間) を用いて、さらなる特徴付けを行う必要があ
166 るかもしれない。

167 妊娠中の試験に進むために必要な非臨床データの収集に加えて、妊娠していない患
168 者を対象とした臨床データの収集も通常は必要となろう。一般的に、妊娠していな
169 い試験参加者における安全性及びベネフィットの見通しを裏付ける臨床データは、
170 妊婦にも適用できることが合理的に期待される。妊娠していない試験参加者から得
171 られる必要なデータの量及び種類は、通常、治験薬が臨床開発を進めて行くために
172 必要なデータと同様である。

173 必要な非臨床データ及び臨床データが得られた場合には、治験依頼者は、上記に示
174 す全ての関連情報を組み込んだ上で、「科学的根拠の重要度 (weight of evidence)」の
175 アプローチを用いてベネフィット・リスク評価を実施しなければならない。この評
176 価の目的は、妊婦を含んだ試験を進めるリスクが、期待されるベネフィットを考慮
177 して妥当であるかどうかを判断することである。治験依頼者は、妊婦を含む試験に
178 進むことがまだ妥当でないと判断した場合には、妊婦に対する治験薬の検討を行わ
179 ないとする合理的な理由がない限り、追加データの入手に努めるべきである。治験
180 依頼者が妊婦を含めた試験に進むことが適切であると判断した場合には、以下のア
181 プローチ/行動 (特定の順序ではない) を検討し、開発戦略に組み込む必要がある:

- 182 ● 進行中ないしは引続き行われる臨床試験への妊婦の登録
- 183 ● 進行中の臨床試験ないしは引続き行われる臨床試験において義務的な避妊の
184 要求をなくすこと

185 ● 臨床試験期間中に妊娠した試験参加者の試験継続

186 ● 必要に応じて、妊婦を対象とする特別にデザインされた試験の実施

187 **4.1.3 ベネフィット・リスク評価が好ましいものであることを裏付けるために必要**
 188 **な全てのデータがまだ入手できない場合**

189 妊婦を臨床開発プログラムに組み込むことが適切と判断される時点に達する前に
 190 は、治験薬を用いた臨床試験では通常、義務的な避妊が必要となる。治験依頼者
 191 は、たとえ避妊の義務付けを厳格に実施したとしても、妊娠可能な人が試験対象集
 192 団に含まれている場合には妊娠が起こりうるという事実を認識し、計画しなければ
 193 ならない。意図しない妊娠が生じた場合の試験デザイン及び実施への影響について
 194 は、4.2.11 項で考察する。

195 避妊の義務付けにもかかわらず妊娠が生じた場合、治験薬の継続の可能性について
 196 決定する必要がある。このような継続は往々に適さないものであるが、例外が存在
 197 する可能性がある。意思決定における考慮事項には、以下が含まれるべきである：

198 ● これまでに得られた治験薬の妊娠中の安全性に関する情報（非臨床及び臨床
 199 での知見）

200 ● 参加者における妊娠及び基礎疾患を含んだ現在の健康状態

201 ● 治験薬の投与中止によるリスク（例：治療を受けた疾患の増悪の可能性、代
 202 替治療の妥当性又は催奇形性、又は疾患が妊娠に及ぼす影響）

203 ● 試験治療から得られる可能性のあるベネフィット（有効性/effectiveness）の潜
 204 在的な喪失（例：基礎疾患の改善により得られる可能性のあるもの）

205 治験薬の投与を継続することを最終判断とする場合には、治験参加者を妊娠参加者
 206 として再同意を取得すべきである。

207 **4.1.4 得られているデータが妊娠に対する安全性の懸念を示唆する場合**

208 治験依頼者は、非臨床試験ないしは臨床試験データから、治験薬が妊婦ないしは胎
 209 児に有害である可能性が示唆される場合には、当初、妊婦を臨床試験に組み入れる

210 ことは適切でない結論づける場合がある。しかし、一部の治験薬については、妊
211 婦への投与のベネフィットが潜在的リスクを上回る場合が考えられる。例として
212 は、標的疾患が重篤な悪影響を及ぼす状況（例：母親と胎児の両方に悪影響を及ぼ
213 すことが知られているマラリアなどの疾患）や、使用可能な治療法が妊娠中の安全
214 性の観点から問題となる状況（例：SLEに対するメトトレキサート）が挙げられ
215 る。そのような場合には、妊婦を含めた臨床試験をケースバイケースで検討できる
216 かも知れない。それが適切であるかどうかを判断する際には、ベネフィット・リス
217 クの特徴を明らかにし、潜在的なリスクを軽減できるかどうかを探るために、どの
218 ような追加データが必要かを検討することが不可欠である。さらに、医療上の必要
219 性や製品に関連する潜在的なリスクは、曝露の妊娠三半期ごとに異なる可能性があ
220 ることを考慮すべきである。

221 4.1.5 産科的疾患に対する戦略

222 産科的状態（例：子癇前症又は早産）を対象とした治験薬の開発については、治験
223 薬の有効性、安全性及び用量を評価するために妊婦を対象とした治験が必要であ
224 る。これらのシナリオでは、臨床開発を進め、市販承認申請を支援するために必要
225 なデータは、疾患に特有のものとなる。

226 4.2 妊婦の臨床試験への組入れ

227 本項は、妊婦を対象とした試験及び妊婦を対象とした単独試験としてデザインされ
228 た試験に適用する。妊娠可能な人を対象とした試験で避妊を必要としない試験で
229 は、基本的に妊婦の組入れが可能である。妊娠初期の医薬品の使用に関するデータ
230 は、避妊を必要としない試験でのみ得られる可能性が高い。こうした試験は、それ
231 を行わないことに十分な理由付けがない場合を除き、妊娠時の医薬品の安全性プロ
232 ファイルを明らかにするために重要である。

233 4.2.1 試験のデザインと実施

234 本ガイドラインでは、主に妊婦を介入的臨床試験に組み入れることに焦点を当てて
235 いるが、妊婦を組み入れることが適切であれば、他の種類の試験にも適用できるで
236 であろう。治験依頼者は、妊婦を対象とした治験薬の評価に最も適した試験デザイン
237 を慎重に検討すべきである。

238 さらに、試験で使用される全ての製品（すなわち、被験薬及び対照薬）が妊娠に及
239 ぼす安全性の影響を考慮すべきである。

240 4.2.2 専門家に関する考慮事項

241 治験薬及び疾患が妊娠、胚・胎児の発育及び新生児に及ぼす影響について必要とさ
242 れる専門的な知識を考慮すると、妊娠中に報告された有害事象（AE）の解釈を支援
243 するために、試験デザイン及び安全性モニタリング（例：データモニタリング委員
244 会又は他の安全監視機関）において関連する専門家（例：産科医又は母体-胎児医療
245 の専門家）と協議ができるようにすべきである。

246 4.2.3 サンプルサイズ

247 試験デザインでは、目標とする対象集団及び試験条件に基づいて予測される脱落率
248 を考慮に入れて、試験に組み入れる予定の妊婦の数や比率を考慮すべきである。

249 産科以外の適応症を対象とした臨床試験では、妊婦の参加者数を推定することは、
250 評価可能なエンドポイントを決定することに役立つ。適切な用量の推定を可能にす
251 る妊娠時の薬物動態データは、多くの場合入手することが可能である。しかしなが
252 ら、参加者数が少ないと、特に特定の先天異常などのまれな有害転帰については、
253 安全性に関する結論に限りがある可能性がある。

254 産科適応症に用いられる治験薬の臨床試験や、あるいは妊婦のみを対象とした臨床
255 試験では、有効性のエンドポイントを決定するために必要な参加者数を試験デザイ
256 ンによって確保すべきである。

257 4.2.4 薬物動態及び用量に関する考慮事項

258 妊娠時は、治験薬投与の用量又は頻度を変更する必要があるかもしれない。

259 妊娠中に生じる生理学的変化は、治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼ
260 し、治験薬の PK/PD プロファイルの変化につながる可能性がある。さらに、これら
261 の生理学的変化の程度は妊娠の経過とともに変化する可能性があるため、PK/PD は
262 妊娠三半期と産褥期の異なる時期に評価すべきである。治療の期間次第ではある
263 が、PK/PD 測定値は可能な限り同じ参加者から評価すべきである。

264 産褥の評価期間は、妊娠前の状態に戻るまでの PK/PD の変化を理解するのに十分な
265 長さとするべきである。

266 妊婦の参加者を含む臨床試験では、妊娠中の参加者が妊娠していない参加者と同じ
267 用量を受けるべきか、異なる用量を受けるべきかを試験実施計画書に含めることが
268 不可欠である。妊娠中の参加者で、全身曝露量が不十分で有効性が最適な範囲を下
269 回る場合や、治療指数域又は安全域が狭い場合には、用量調節が必要となることが
270 ある。妊娠中の参加者に対する用量/投与法を最初に推定する際には、妊娠していな
271 い参加者の臨床データ及び用量-曝露データを検討に用いることができる。妊娠中の
272 PK 変化を説明する生理学的薬物動態 (PBPK) モデリングのようなモデリングアプ
273 ローチは、投与戦略の推定に役立つ可能性がある。妊娠中の参加者において観察さ
274 れる PK 変化、曝露-反応解析、及び母集団 PK 解析は全て、妊娠中の参加者に適切
275 な用量を選択するための重要な情報を提供する。

276 妊娠中の参加者に対する投与戦略は、臨床開発プログラムの段階で利用可能な全て
277 のエビデンスに基づくべきである。提案された投与戦略は、臨床試験の所見（例：
278 試験における安全性の懸念、過剰曝露又は過少曝露の臨床的影響）に基づいて確認
279 されるか、又は、更なる改訂がなされるべきである。

280 **4.2.5 胎児曝露の評価**

281 妊婦を試験に含める前に、胎児への曝露の程度を予測することは、ベネフィット・
282 リスク評価に有用であろう。データがない場合には、リスク評価はある程度の胎児
283 曝露を想定して行うべきである。現時点では、臍帯血採取のような利用可能な方法
284 を用いて胎児の曝露を評価することは困難である。しかし、PBPK モデリングは、
285 胎児曝露を推定するための有用な選択肢となり得る。胎児曝露データは、限界を有
286 するものではあるが、胎児及び乳児における治験薬の全体的な薬理学的及び安全性
287 プロファイルに寄与する可能性がある。

288 **4.2.6 エンドポイントとアウトカム**

289 妊娠中の参加者については、一般の試験対象集団と同じ有効性、安全性、PK、及び
290 PD の評価項目で評価し、可能であれば評価頻度は同等なものとする（解析に関する

291 情報については 4.2.10 項参照)。妊娠中の参加者については、追加の評価項目（例え
292 ば、PK/PD データ）が必要となる場合もある。エンドポイントを測定するための計
293 画された手法が妊娠中のリスクとなる可能性がある場合（例：CT スキャン）、参加
294 者は、可能であれば代替方法を用いて安全性又は有効性を追跡されるべきである。
295 収集すべきデータの種類に関する考慮事項は、参加者が妊娠中に登録されたか、試
296 験参加中に妊娠したかにかかわらず同様である。

297 4.2.7 妊娠中の参加者の評価とデータ収集

298 妊娠関連の評価は、試験実施計画書に明記すべきであり、疾患の影響を受ける評価
299 も含めるべきである。

300 有害事象の分類、評価及び報告のような安全性評価に関する標準的で一般的な推奨
301 事項（すなわち、ICH E2A、ICH E2F、ICH E6(R3)、ICH E8(R1)) は、妊娠中の参加
302 者を含む試験にも適用される。標準的な評価に加えて、本項及び付録 2 に記載され
303 ている安全性評価に関する考慮事項が適用される。さらに、治験薬が母体及び胎
304 児・乳児・小児の健康に及ぼす影響を評価するためには、妊娠に特化した転帰のデ
305 ータを体系的に追跡し収集する計画が必要である。これを最善の方法で達成するに
306 は、試験ごとに検討する必要がある、いくつかの要因に依存する。以下のものが含
307 まれるが、これらに限定されるものではない：

- 308 ● 既に知られている治験薬の特性
- 309 ● 新たに得られたデータを含む、治験薬と同一クラスの他の品目の既知の又は
310 潜在的な安全性リスク
- 311 ● 妊娠中の曝露の時期及びその程度（4.2.5 項も参照）
- 312 ● 妊娠/胎児/乳児/小児の健康の評価に焦点を当てた追加の評価手法の利用可能
313 性と適切性
- 314 ● 妊娠中の参加者及び新生児/乳児/小児に対する追加の評価の負担度

315 可能な場合には、安全性プロファイルの解釈に役立つ追加情報が収集されるべきで
316 ある。これらのデータは、基礎疾患や他の内因性又は外因性因子に関連する妊娠リ
317 スクが十分に確立されている場合には、その解釈を提供する可能性がある（付録2
318 参照）。報告される転帰及びデータパラメータには、その情報源とともに正確な定義
319 を含めるべきである。

320 試験参加者の各施設での妊娠中のモニタリング[妊婦健診]は、試験特有の評価の一
321 環として実施することができる。これらには、産前及び産褥のフォローアップ来
322 院、新生児診察、超音波検査、血液及び尿検査などがある。

323 実施可能であり、適切であり、かつ地域の規制により許可されている場合、妊娠関
324 連の定期的な受診と臨床試験の施設受診、移動式施設での受診、又はバーチャル
325 （遠隔医療）での受診を調整ないしは組み合わせることにより、試験参加者の臨床
326 的なアクセスを改善できる可能性がある。

327 **4.2.8 乳児の評価とデータ収集**

328 追跡調査期間はケースバイケースで考慮すべきであり、治験薬の半減期、適応症、
329 非臨床データ、作用機序、曝露時期や期間、及び先天異常、機能性障害、神経発達
330 障害が出生後に診断される可能性があることを考慮した上で、注目すべきアウトカ
331 ムが出現するまでの期間に依存する。出生時の乳児の特徴及び考慮すべき新生児期
332 の転帰を付録2に示す。追跡調査期間は、試験終了日を超えて延長することが考え
333 られる。治験依頼者は、そのようなフォローアップのための方策が整備されている
334 ことを確認しなければならない。選択肢としては、サブグループ特有の安全性追跡
335 研究、妊娠レジストリなどの既存のプログラムへの登録、乳児のアウトカムに関す
336 る長期的なデータ収集を確実にするためのその他の適切な方法などがある。

337 **4.2.9 安全性モニタリング**

338 妊娠に関連する有害事象については、必要に応じて適切な管理計画を立てて、参加
339 者を注意深くモニタリングする必要がある。妊娠及び乳児の健康に及ぼす治験薬の
340 影響は、試験期間中には十分に明らかにされないことがある。治験薬及び治験デザ
341 インによっては、試験期間を超えた追跡調査が必要となる場合がある。そのような

342 フォローアップのための適切な方策が考慮されるべきである。妊娠に関連した安全
343 性シグナルが出現した場合には、妊娠中の参加者に対する治験薬投与の休止や中止
344 に関する規定を検討すべきである。シグナルの検出源には、妊娠中又は小児での臨
345 床使用による臨床試験及び試験後の追跡、又は該当する場合には公表されているデ
346 ータが含まれる。

347 **4.2.10 解析及び解釈**

348 妊婦を対象とした有効性、薬物動態及び安全性に関するデータは、妊婦を対象とし
349 た治験薬の有効性、用量及び安全性が一般集団と類似しているか否かについての結
350 論を導くのに有用である。症例数が少ない場合でも、臨床試験データは製品の添付
351 文書の記載に重要な情報を提供する可能性がある。さらに、少数の妊娠参加者から
352 得られた PK データは、妊娠集団全体の曝露量を推定するモデルから得られたデー
353 タを補強するのに役立つ。しかしながら、妊娠患者のような小規模な部分集団にお
354 ける臨床試験の結果を解析する際には、有害な妊娠の転帰の解釈が困難になる可能
355 性があるため、注意が必要である。

356 治療の適応（すなわち、基礎疾患又は状態）が妊娠又は胚・胎児の発育に有害であ
357 る可能性があることを考慮すると、測定される妊娠関連の転帰は、疾患が妊娠及び
358 胎児に及ぼす既知の影響（糖尿病における先天性奇形など）を考慮して評価される
359 べきである。この場合、基礎疾患の治療に対する当該治験薬の有効性についての理
360 解は、治験薬を用いて基礎疾患を治療することが妊娠にどのように、またどの程度
361 有益であるかという理解と併せて得られる。

362 子宮内で治験薬への曝露が生じていた乳児における有害事象の因果関係の解釈は、
363 参加者数が少ない場合又は対照群がない場合には慎重に行うべきである。可能性の
364 ある交絡因子も考慮すべきである。さらに、曝露と転帰との関連性を評価する際に
365 は、曝露の妊娠三半期を考慮すべきである（例：神経管欠損が第 3 三半期の曝露に
366 起因する可能性は低い）。

367 一般集団における有害な妊娠転帰の外部参照データの比率は、解釈を支援するのに
368 有用であろう。しかしながら、疾患特異的な妊娠レジストリ又は観察研究は、より
369 有益であろう。

370 **4.2.11 避妊が義務付けられている臨床試験中に発生した妊娠に関する考慮事項**

371 4.1.3 項に記したように、避妊が義務付けられている試験においても、妊娠は依然と
372 して発生する。このため、治験依頼者はプロトコルを以下のように設計することが
373 推奨される：

- 374 1. 必要に応じて、妊娠期間中は治験薬の投与を中断し試験に残る、又は治験薬
375 の投与再開を支持するデータが得られ次第、早期に再開するという選択を可
376 能にすること。
- 377 2. 場合によっては、妊娠が認められた場合に、再同意を得た上で治療を継続す
378 る選択肢を可能とすること（どのような場合が適切かについては4.1.3項を参
379 照）。
- 380 3. 上記の両方の状況について、追加のデータ収集（例：PK、PD、及び追加の安
381 全性モニタリング、付録2を参照）を示すこと。
- 382 4. 盲検の解除が生じ得るか、またいつ行われるかを明記すること。参加者が妊
383 娠した場合でも、自動的に参加者の治療割り付けの盲検が解除されるべきで
384 はないこと。

385 **4.3 臨床試験における妊娠患者の募集ならびに継続**

386 ICH E6(R3)に概説されている参加者の募集に関する一般原則は、妊婦を含む臨床試
387 験にも適用される。

388 妊娠時は、妊娠していない者の健康と比較して、社会的及び/又は家族の関心が高ま
389 る。このような関心は、妊婦の自主性に影響を及ぼし、臨床試験への参加を過度に
390 促したり、又は阻んだりする可能性がある。

391 妊娠中に臨床試験に参加する機会や考慮すべき事項についてより広く認識を高める
392 ことが推奨される。提案する試験に関する詳細な情報と、それが同じ状態を有する
393 将来の妊婦に及ぼす潜在的な影響を示すことは、こうした試験への懸念に対処し、
394 参加者の募集を改善するのに役立つ。

395 臨床試験開始前に、患者団体、疾患特異的レジストリを管理している組織、妊婦を
396 対象とした試験の経験を積んでいる臨床医と協力することは、特定の疾患領域に対
397 する参加者の募集の課題や参加の障壁を軽減し、妊娠中の参加者の負担を軽減する
398 機会を特定するのに役立つ可能性がある。関連する利害関係者と早期に連携するこ
399 とは、さまざまな点で参加者の募集に有用である：

- 400 ● 潜在的な参加者及び関連する医療チーム（産科及び母体-胎児医療の専門家な
401 ど）などの利害関係者を試験デザインの初期段階から関与させることによ
402 り、患者が関心のあるアウトカムや、妊婦を臨床試験に組み入れる際の負担
403 軽減策について意見を得ることができる（4.3.2項参照）。
- 404 ● 出産、臍帯血及び胎盤（及び胎盤検体の使用）に関する文化的な違いを考慮
405 することにより、重要な側面が特定されることがある。
- 406 ● 地域に精通した医療従事者（例：助産師、地域の看護師[訪問看護師]、又は
407 出生前ケアの専門家）と連携することは、参加者の募集に役立つ（例：試験
408 情報の紹介、又はフォローアップのための連絡先情報の要求）。
- 409 ● 妊娠に関連した医療チームを参加させることにより、患者が妊娠及び将来の
410 児の健康に影響を及ぼす可能性のある病態に関する試験に参加することの価
411 値について、医療従事者への教育を可能にし、懸念に対処し、参加を促進す
412 ることにつながる。
- 413 ● 潜在的な参加者との関り方やタイミングを早期に検討することは、関連する
414 臨床試験への妊婦（特定の妊娠三半期にある妊婦を含む）の募集の力を向上
415 させ、治験依頼者の資源を最大限に活用することを可能にする。

416 妊娠及び乳児の転帰の追跡調査に必要な追加の時間は、参加者の試験継続を支援す
417 るために、以下のような追加の取り組みが必要となる可能性がある。連絡先情報の
418 維持、来院毎に試験参加の障壁及び促進要因について話し合うこと（例：時間的制
419 約、経済的負担、質問に答えるための試験スタッフが利用できること）。

420 **4.3.1 臨床試験のための妊婦の募集**

421 利用可能な場合、産科ケアのための地域の臨床研究ネットワークは、妊娠中の継続
422 的なケアを含め、調査対象の疾患に関する専門知識を有する潜在的な試験施設を特
423 定するのに役立つ。電子カルテの適切な使用は、患者の特定に役立つことがある
424 が、治験依頼者/治験責任医師は、守秘義務（ICH E6(R3)参照）及び誤認（例：妊娠
425 の喪失によるもの）に関して考えられる問題を考慮する必要があるかもしれない。
426 産科クリニック又は電子カルテを通じて参加者を募集する場合、妊娠状況の開示に
427 関する各地域のプライバシーに関する規制を考慮すべきである。

428 第1三半期は電子カルテや産科/産前ケア病棟では特定することが容易で無い可能性
429 があるため、妊娠の早い時点での参加者募集は異なったアプローチが必要となる可
430 能性がある。この対象集団における潜在的な治験についての教育的な資料を専門と
431 する医師に提供することは、妊娠の早期の時点での参加者の募集に役立つ可能性が
432 ある。妊娠初期の試験には、通常の臨床ケアにおいて治験薬に曝露した者、又は試
433 験中に妊娠した者を含めることができる（4.1.3項参照）。

434 **4.3.2 臨床試験における妊婦への負担と有害性の軽減**

435 試験手順の潜在的な影響を評価するために、あらゆる努力を払うべきである。これ
436 により、妊娠中の参加者の負担を軽減し、治験の継続を支援し、欠測値を最小限に
437 抑える可能性がある。試験の手順が出産計画や分娩に与える影響を、最小限にとど
438 めるべきである。

439 妊娠中には適用できない、又は許容できないリスクを引き起こす可能性のある試験
440 手順を早期に特定することにより、代替のモニタリング手順の使用や試験プロトコ
441 ルの柔軟性を実現できる可能性がある。例えば、試験実施計画書では、妊婦が不必
442 要な試験の評価（例：妊娠検査）や、胎児に追加的なリスクをもたらす検査（例：

443 X線、試験実施計画書で用いられている催奇形性のあるレスキュー薬あるいは薬剤
444 調整)を、妊娠が終わるまで、減らすか中断することを認める必要があるかもしれ
445 ない。

446 試験手順のタイミングにある程度の柔軟性を持たせることで、妊娠に特有の追加的
447 な考慮事項(例えば、妊娠の早期における吐き気と嘔吐、高リスク妊娠に伴う追加
448 的なモニタリングの必要性)に対処するのに役立ち、プロトコルの遵守を向上させ
449 ることができる。

450 試験に関連した追加来院の理由は、治験責任医師と他の医療専門家がどのように協
451 力して参加者のケアプランを提供するかと共に、参加者に説明しなければならない
452 い。

453 4.4 妊娠中の参加者を対象とした試験に対するインフォームド・コンセント

454 すべての参加者のインフォームド・コンセントは、妊娠中の参加者に対応する適切
455 な調整を行った上で、通常のプロセスに従うべきである(ICH E6(R3)を参照)。臨床
456 試験への参加に対する最初の同意文書には、妊娠時に継続的な参加が許容されるか
457 どうか、また許容される場合にはどのような条件下で継続的な参加が許容されるか
458 を明確に記載すべきである。

459 試験デザインに応じて、インフォームド・コンセントは以下の参加者に対して、妊
460 娠の側面に焦点を当てた、追加のインフォームド・コンセントを含めることができ
461 る:

- 462 ● すでに妊娠している者
- 463 ● 避妊が義務付けられていない臨床試験中に妊娠する可能性がある者
- 464 ● 避妊が義務付けられている臨床試験中に妊娠した場合で、試験に留まり妊娠
465 中の治療を希望する場合に、妊娠関連の情報について再度の同意取得の必要
466 がある

467 同意文書には、治験薬の曝露が予定されている妊娠三半期における、治験薬の潜在
468 的なベネフィットとリスクを反映させなければならない。これは、妊娠の様々な段
469 階にある参加者を募集することが試験デザインの一部である場合には特に重要であ
470 る。

471 参加者に対し、治験薬の投与を受ける又は受けないことによる参加者及び胎児・乳
472 児・小児に対する潜在的なベネフィットとリスク、並びに試験期間中に実施する評
473 価に関する情報を提供すること。各地域のガイダンスに従い、追加の同意要件や未
474 成年の妊婦に対するインフォームド・コンセントの要件を遵守すること。この患者
475 集団において経験豊富な IRB 及び EC は、試験参加者への負担軽減費の妥当性につい
476 ても助言することができる。

477 同意プロセスでは、妊娠・乳児・小児のフォローアップに関する同意を求めるべき
478 である。これには、計画されている追跡調査期間に関する情報及び使用される可能
479 性のある追加のデータソースが含まれる。患者と医療従事者に提供される情報に
480 は、合併症のない分娩と合併症のある場合の分娩において、試験手順がどのように
481 扱われるか、また、試験実施計画書よりも臨床的ケアが優先されることを明確にす
482 べきである。インフォームド・コンセントは、医学的状態の経過、妊娠、産科の病
483 歴、乳児の追跡情報に関する情報を得るための診療録の公開に関しても含むべきで
484 ある。また、試験データの機密性及び参加により生じうる影響についても説明すべ
485 きである（例:本来であれば同定されなかったであろう基礎にある遺伝的状态が明ら
486 かになること、又は曝露された子供の追跡調査により母体の基礎疾患が明らかにな
487 る可能性があること）。

488 試験に参加中に妊娠が確認された参加者には、本人及び胎児双方について説明に基
489 づいた意思決定をするために、試験実施計画書に従った選択肢として、(1) 治験薬
490 の投与継続、(2) 妊娠期間中のより遅い時期又は妊娠後まで治験薬の投与中断、
491 (3) 治験薬の投与中止及び妊娠追跡調査への移行、又は (4) 治験から離脱するこ
492 とについて情報を提供すること。参加者に提供される情報は、参加者が妊娠の転帰
493 を迎えるまでの間、関連する試験の評価を軽減又は中断できるようにするために必
494 要な試験実施計画書の変更について、明確に説明すること。試験を離脱する参加者

495 は、妊娠転帰のフォローアップの重要性を理解し、こうしたデータの収集に同意す
496 ることが推奨される。

497 妊娠中の臨床試験において、参加者の再同意を取得すべき追加的な状況としては、
498 以下が挙げられる:

- 499 ● 試験実施中に、試験において義務付けられた避妊法が不要とされた場合
500 (4.1.2 項及び 4.2.11 項を参照)
- 501 ● 新たな情報により、妊娠中の参加者又はその胎児に対するベネフィットとリ
502 スクの評価が変更となる場合

503 5. 授乳婦

504 5.1 開発戦略

505 授乳中の医薬品使用に関するベネフィット・リスクの考慮事項には、複数の要因が
506 関わる。例えば、母乳に含まれる治験薬の量、児の吸収の程度、患者ならびに授乳
507 中の児に対する医薬品の潜在的なベネフィットとリスク、利用可能な代替治療、母
508 乳育児のベネフィット、及び利用可能な母乳育児の代替法などが含まれる。

509 本ガイドラインの 5.2 項及び 5.3 項では、次の点を解説する:

- 510 ● 治験薬の母乳への移行に関する情報の入手 (5.2.1 項及び 5.2.2 項で述べる治
511 験薬の乳児への曝露の有無にかかわらず)。
- 512 ● その後、授乳婦に関連した治験薬の特性が明らかとなった後に、授乳中の参
513 加者を一般集団の臨床試験に組み入れること (5.3 項で考察する)。

514 授乳婦における治験薬の使用に関する開発戦略は、開発のステージ及び治験薬に関
515 する既存の知識に合わせて策定すべきである。乳児への治験薬の曝露は、母乳を人
516 工乳又は他の栄養補給剤に置き換えることにより回避できるため、開発中にそのよ
517 うな曝露を許容するかどうか、また、許容する場合にはいつ許容するかは慎重に検
518 討する必要がある。

519 治験依頼者は、授乳婦を対象とした試験が開始されるかどうか、またいつ開始され
520 るかを想定し、必要に応じて、母乳育児中の小児に対する曝露レベル及び影響に関
521 する情報を可能な限り早期に収集するための試験を計画すべきである。関連データ
522 をいつ、どのように入手するかを早期に計画することにより、治験薬の臨床開発戦
523 略を最適化することができる。注目すべきは、たとえ当該医薬品が妊娠中に使用さ
524 れなくても、その医薬品が授乳や母乳育児中の乳児にどのような影響を及ぼすかを
525 理解する必要性が生じる可能性があることである。

526 授乳に関するデータの収集方法については、治験薬に関する利用可能な情報のレベ
527 ル（例：物理化学的特性、母乳への移行の機序、出生前及び出生後の発生並びに幼
528 若動物を対象とした毒性試験のような非臨床試験のデータ、乳幼児の代謝経路によ
529 る相違のような乳幼児の因子）を考慮すること。さらに、小児患者における治験薬
530 の使用など、他のデータソースを考慮することも可能であろう。授乳婦のための医
531 薬品の安全かつ有効な使用を確立するために、利用可能なデータと知識のギャップ
532 を早期に特定することに取り組むべきである。

533 治験薬の有効性に関する試験に参加した妊婦は、授乳婦を対象とする試験に参加す
534 る意思がある可能性がある。このような参加者から得られたデータは、分娩直後の
535 母乳育児に重要な情報を提供することができる。母乳育児をする意図のない参加者
536 は、乳児曝露が生ずることを考えることなく授乳婦の試験に参加することが可能で
537 ある。

538 **5.1.1 治験薬の使用と授乳婦に関するエビデンス作成計画**

539 授乳に関するデータを収集するための戦略の策定のステップは、大きく次のように
540 分類することができる。(1) 母乳中の治験薬濃度を特定する（母体の治療血中濃度
541 に対して相対的に評価する）、(2) 母乳中濃度のデータを用いて乳児の1日用量及び
542 乳児の相対用量を推定する、(3) 必要に応じて、乳児の曝露量、安全性及びベネフ
543 イットに関するデータを収集する。

544 これらの情報は、母乳育児や治療に関する適切な助言を決定する上で共に重要であ
545 る。母乳中の治験薬の濃度を評価する Lactation 試験（5.2 項参照）は、母乳育児の

546 乳児への影響の可能性を理解するのに役立つ可能性があり、臨床薬理試験として実
547 施するのが適切であろう。母乳を介して治験薬が小児に曝露されることを許容する
548 試験により、母乳中に存在する治験薬が母乳育児の児へ何らかの影響を及ぼすかど
549 うかの評価が可能となる。

550 母乳の組成及び量は授乳期間中に変化する可能性があり、授乳パターンや小児の年
551 齢によって異なる可能性がある。この変化は乳児が曝露される治験薬の量に影響を
552 及ぼす可能性がある。そのため、授乳の様々な段階にある者を含めることが奨励さ
553 れる。さらに、初乳 (colostrum)、前乳 (foremilk)、後乳 (hindmilk) の組成はそれ
554 ぞれ異なるため、母乳の薬物動態解析を計画する際には、これを考慮すべきであ
555 る。

556 **5.1.2 非臨床試験における検討事項**

557 非臨床試験は、治験薬の授乳による曝露に関するデータを生成するために用いる場
558 合もある。出生前及び出生後の発生に関する標準的な PPND 試験 (ICH S5 参照) で
559 は、妊娠中及び授乳中の子動物を曝露させる。本試験では、新生子動物に対する治
560 験薬の影響 (例: 新生子動物に対する有害作用) 及び乳汁分泌に対する影響 (例:
561 乳質及び乳量) について、新生子動物に対する潜在的なリスクを特徴づける情報を
562 提供する。この試験の課題は、観察された新たに生まれた子動物への影響が、妊娠
563 時の曝露か、あるいは授乳育児での曝露のいずれかに関連しているかの理解につい
564 てである。これを区別するために、幼若動物への直接投与による幼若毒性試験を用
565 いて、潜在的なリスクをさらに特徴づけることができる (ICH S11 参照)。また、授
566 乳期の曝露データを得るために、適格化又は検証された代替試験法 (ICH S5) を用
567 いることもできる。さらに、PBPK モデリングなどのモデリング技術を適切に使用
568 することにより、治験薬の母乳中濃度、及びその後の乳児の曝露、吸収、代謝につ
569 いての洞察が得られる可能性がある (ICH M15 参照)。

570 **5.2 Lactation 試験**

571 **5.2.1 母乳中の治験薬濃度を評価する Lactation 試験**

572 本項では、乳児が母乳を通して治験薬に曝露されない、母乳中の製品濃度を評価す
573 る Lactation 試験 (すなわち、母体のみを対象とした試験) について考察する。これ

574 らの試験は通常、授乳中の患者を対象に実施されるが、必要に応じて、授乳中の健
575 康ボランティアを対象に実施することができる。

576 何れの場合であっても、治験参加者は搾乳とその廃棄を必須とする。これらの試験
577 から収集されたデータは、5.3 項に記載されている試験計画の前提条件であると考え
578 られる。

579 対象者が母乳育児を中止すると決定した場合、又は、治験期間中、及び治験薬が母
580 乳及び母体血液から完全に消失されると予測されるまでの間、母乳育児を中断する
581 ことに同意した場合に試験に登録される可能性がある。

582 これは、全ての状況で適切であるとは限らないが、授乳中に使用される可能性が高
583 い適応症においては検討すべきである。母乳中の治験薬の濃度を評価する Lactation
584 試験により、母乳中の治験薬の量/濃度及び母乳中に存在する期間に関する詳細な情
585 報が得られる。また、乳児で想定される曝露レベルをモデル化するためにもデータ
586 を用いることができる（例：母乳中の治験薬の量、乳児における吸収の予測値）。通
587 常短期間で実施されるこれらの試験は独立した試験としてデザインすることもでき
588 るし、又は後に授乳中の参加者を登録又は組み入れる予定の大規模試験の最初のサ
589 ブ試験としてデザインすることもできる。

590 母乳中の治験薬の濃度を評価する Lactation 試験は、日常診療の一環として医薬品を
591 用いている母乳育児中の患者を対象に実施することも可能である。

592 **5.2.2 授乳中の乳児の曝露を評価する Lactation 試験**

593 本項では、母乳中の治験薬の濃度及び母乳を介して治験薬に曝露された乳児におけ
594 る治験薬の濃度を評価する Lactation 試験について考察する。これらの試験には、母
595 親と乳児の両方を試験対象集団の一部として含める（すなわち、母児ペア試験）。こ
596 のシナリオには、臨床的必要性に基づいて既に市販薬を用いており、授乳中に治療
597 を継続することを選択した患者をリクルートする Opportunistic study、単独実施の
598 Lactation 試験、及び母乳育児中の患者が一般集団と共に登録されている臨床試験内
599 で実施される Lactation 試験が含まれる。

600 乳児が治験薬に曝露される Lactation 試験で、Opportunistic Study ではない試験デザイン
601 ン場合には、乳児におけるベネフィット・リスクプロファイルが良好であることを
602 を裏付けるデータが必要である。このようなデータには、非臨床データ、乳汁中の
603 治験薬の量に関する授乳に関するデータ、乳児における吸収を予測するためのモデ
604 リングが含まれる。乳児における治験薬の取り込みについては、母親と母乳栄養児
605 からのペアサンプリングを用いて評価する必要がある。試験では、必要に応じて、
606 吸収された量が乳児に短期的ないしは長期的な影響を及ぼすかどうかを評価すべき
607 である。

608 5.3 授乳婦の試験への組入れ

609 一般集団を対象とした適応症の臨床試験に授乳婦を組み入れることは、利用可能な
610 適切なデータと母子双方のベネフィット-リスクが考慮されている場合は、許容され
611 る可能性がある。Lactation 試験により治験薬が母乳中に臨床的に意味のある移行が
612 認められない場合、又は乳児に臨床的に意味のある吸収が認められない場合には、
613 試験参加中の乳児に対する母乳育児のベネフィット・リスクプロファイルを裏付け
614 ることができる。試験に授乳婦を含めることは、乳児が治験薬への曝露によって得
615 られる潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る可能性がある場合にも許容
616 されるであろう。

617 参加者数によっては、試験に授乳婦を含めることで、用量、有効性、安全性が非授
618 乳婦と同等であるかどうかを評価することができる。さらに、治験薬が授乳に影響
619 を及ぼすか否かを評価することも可能である。

620 5.3.1 試験デザイン

621 授乳婦を登録する試験では、母乳育児を行う乳児に対する潜在的なリスクを最小限
622 にし、曝露される乳児の安全性を評価すべきである。治験薬が母乳から有意に吸収
623 されない可能性があるとの合理的な科学的予測、又は母体及び乳児に対する潜在的
624 なベネフィットが乳児に対する潜在的なリスクを上回る場合には、試験実施計画書
625 により参加者に母乳育児を継続する選択を認めることができる。データ収集は、試
626 験参加者の負担が管理可能な範囲に収まるように計画すべきである（5.4.2 項参
627 照）。

628 治験薬や疾患が母乳育児、産褥期の生理、小児の健康に及ぼす影響についての専門
629 的な知識が必要であることを踏まえ、治験中に報告された有害事象の解釈に役立つ
630 ように、試験デザインや安全性モニタリング（例：データモニタリング委員会やそ
631 の他の安全監視機関）において、関連する専門家（例：母乳育児や母乳育児支援の
632 専門家）のコンサルテーションが利用できるようにすべきである。

633 このような状況では、小児の健康状態及び適切な発達の評価が極めて重要であるた
634 め、試験チームに新生児科医/小児科医を含めることも推奨される。

635 5.3.2 薬物動態及び用量に関する考慮事項

636 分娩後の時期には生理学的変化（例：授乳中の血漿量の減少）が認められるが、妊
637 娠中よりもその程度は小さく、経時的に徐々に正常化するため、授乳の各段階、少
638 なくとも妊娠前の状態に戻るまで、授乳婦の参加者から PK データを採取すること
639 を考慮すべきである。

640 一般に、授乳婦での用法・用量の変更は必要ないと考えられる。しかし、妊娠のた
641 めに投与量を調節している場合には、妊娠前の投与量に再調整する時間を考慮する
642 必要がある。更には、該当する場合は、投与レジメンに関連した授乳戦略の変更
643 （例：母乳育児のタイミング）を評価する試験を検討すべきである。

644 5.3.3 授乳に関する一般的な評価

645 授乳中の試験参加者が一般集団と共に臨床試験に組み入れられる場合、可能な限り
646 一般集団と同じ有効性アウトカムについて、同じエンドポイントと評価頻度で評価
647 されるべきである。

648 計画されている検査によって授乳中の乳児が特定のリスク（例：乳汁に対する放射
649 線造影剤の影響）に曝される可能性がある場合には、代替評価やエンドポイントを
650 検討するか、あるいは、乳児が特定のリスクに曝されることを避けるために必要な
651 期間、母乳を一時的に廃棄すべきである。

652 授乳に関して関心のあるアウトカムは、治験薬の添付文書及び母乳育児の母と児の
653 健康アウトカムとの関連性のあるものを選択すべきである。乳汁分泌自体への影響

654 (母乳産生への影響など) を評価する。授乳のステージ又は授乳スケジュール、児
655 の年齢、母親又は乳児のその他の医学的状態、及び授乳に影響を及ぼす又は乳児に
656 影響を及ぼす可能性のある併用療法に関するデータを記録すること。

657 スパース PK サンプルング法は、詳細な PK データを補足し、試験対象集団を拡大す
658 るのに有用である。治験薬が母乳産生量に与える影響、母乳中濃度、(実施が妥当で
659 ある場合) 母乳を与えられた乳児の吸収に関する試験データが一部得られている場
660 合であっても、データセットをより充実させるために他の授乳中の試験参加者から
661 データを収集することは有用であろう。

662 5.3.4 授乳に関する安全性モニタリング

663 有害事象の分類、評価、報告などの安全性評価に関する標準的で一般的な推奨事項
664 (すなわち、ICH E2A、ICH E2F、ICH E6(R3)、ICH E8(R1)) は、授乳婦を対象とし
665 た試験においても適用される。加えて、本項の安全評価の考慮事項が適用される。
666 母親と乳児の双方が治験薬に曝露される場合、乳児における治験薬の取り込みを適
667 切な時点で理解 (又は必要に応じて評価) する必要がある。データが存在する場合
668 には、試験では、吸収された量が母乳栄養児に短期的又は長期的な影響を及ぼすか
669 どうかを評価する必要がある (例: 有害事象の重症度/頻度、又は、成長及び/又は発
670 達への影響など)。具体的な影響に応じて、安全フォローアップ計画を実施すべきで
671 ある。

672 計画されたフォローアップ評価では、小児の全般的な健康状態に加えて、治験薬の
673 薬理学的効果及び安全性プロファイルから予測される転帰についても考慮するこ
674 と。同じクラスの治験薬や、小児集団における治験薬の使用経験に関する情報は、
675 安全性フォローアップ計画の策定に有用であろう。試験期間を超えて、授乳及び小
676 児への影響のモニタリングが必要かどうかを検討すべきである。

677 母乳育児中に治験薬に曝露された乳児における有害事象の因果関係の解釈は、慎重
678 に行い、乳児の医学的状態、その他の交絡因子 (例: 母親の食事、併用薬、調製乳
679 又は他のサプリメントによる栄養補給の必要性など) 及び子宮内での曝露歴を考慮
680 すべきである。

681 5.3.5 治療の休止及び中止

682 試験実施計画書には、母乳栄養児の安全性が懸念されるようになった場合に母乳育
683 児を中止するための基準の概要が示されているべきである。さらに、母親が試験に
684 参加し続けることができるように、授乳戦略（例：タイミング、搾乳と廃棄など）
685 を調整することが、乳児の安全性を確保するための効果的な手段として役立つかど
686 うかを考慮すべきである。

687 授乳婦を対象とした試験では、標準的な情報源に加えて、小児の曝露から新たな安
688 全性シグナルが得られた場合には、曝露された小児に関連する情報が得られる可能
689 性があるため、これを考慮すること（例：治験薬を用いた他の治験又は進行中の治
690 験）。

691 5.4 参加者の募集と治験継続

692 5.4.1 参加者の募集

693 授乳婦を組み入れるための募集戦略は、Lactation 試験への組入れか（通常の）臨床
694 試験への組入れかによって異なる場合がある。潜在的な参加者と、どのように、い
695 つ関わるかを早期に検討することにより、関連する試験への参加者の募集能力を向
696 上させ、治験薬に関する臨床的に意義のある情報をタイムリーに入手する能力を高
697 めることができる。

698 次のような点にも留意する必要がある：

- 699 ● 特定の試験に関する正確で関連性のある情報を提供するために、リクルート
700 に先立って患者や利害関係者と関わることで、試験参加に対する潜在的な参
701 加者や、該当する場合には、その親しい家族ないしは社会的集団の懸念を軽
702 減できる可能性がある
- 703 ● 試験デザインの初期段階において、患者及び関連する医療チームなどの利害
704 関係者を参加させることにより、臨床試験期間中のリスク軽減を可能にする
705 ための、より良いモニタリング方法やタイムリーな情報収集方法についての
706 洞察を得ることができ、試験期間中の参加者の募集と維持を支援する可能性
707 がある。

708 • 医療従事者に対して、患者の臨床試験への参加に関する教育を提供し、参加
709 を奨励するために懸念事項に対処する

710 • 授乳に関する文化的相違

711 産褥期の非常に早い時期から治験薬を使用する場合には、分娩直後に患者を治験に
712 組み入れる準備が整うように、妊娠期間中に患者登録のためのスクリーニング手続
713 きを開始することが望ましい。妊娠中にスクリーニングを開始する場合は、組入れ
714 前に適格性を確認するために、いくつかのスクリーニング手続きを再度行う必要が
715 ある場合がある。

716 母乳を介して乳児が治験薬に曝露される臨床試験では、母親とその家族のための教
717 材を適宜提供し、試験参加が母乳育児の意向に及ぼす影響を含め、ベネフィットと
718 リスクの理解を促進することを募集活動に含める必要がある。試験手順の目的及び
719 種類は、参加者に明確に説明すべきである。

720 **5.4.2 参加者の負担軽減**

721 参加者の負担を軽減するために、試験のいくつかの側面に柔軟性を取り入れること
722 ができる。

723 参加者の早期かつ回避可能な脱落は、この時期の課題を認識し、支援することによ
724 って低減できる。参加者の負担を軽減するために、適切かつ実行可能な場合には、
725 試験プロトコルの一部として必要とされる評価を、通常の小児科診療の訪問記録に
726 含まれる情報と統合することができる。試験参加の負担を軽減するための追加的な
727 考慮事項には、次のものが含まれる：

728 • サンプル分析に必要な母乳の量は最小限に抑えるべきである。

729 • 適切な場合には、乳児の血液を採取するための介入は、最小限にすべきであ
730 る。

731 • 効率的に母乳を搾乳するための搾乳機の提供、又はサンプリングのための代
732 替方法の使用について考慮すべきである。

- 733 • 子どものケアやアクティビティの提供

- 734 • 可能であれば、試験の完全性を損なうことなく、母乳中の治験薬の濃度を評
735 価する Lactation 試験の参加者にリアルタイムに結果を提供し、(それが適切
736 な場合は) 母乳での育児を再開できるようにする。

- 737 • 適切な場合には、参加者は検体を採取して保管するか、訪問看護師を利用す
738 ることが推奨される。

- 739 • 参加者に対し、(治験薬) 投与前に搾乳して保存し、検査前の母乳で数時間か
740 ら1日以上母乳育児ができるようにするよう奨励する。

- 741 • 参加者が治験期間中に十分な量の乳を搾乳し続けるのを助けるために、母乳
742 育児支援のラクテーションコンサルタント(又はそれに相当する者)を利用
743 することができる。

744 **5.5 授乳婦を対象とした試験に対するインフォームド・コンセント**

745 インフォームド・コンセントについては、ICH E6(R3)の原則を適用し、授乳婦及び
746 母乳育児に関する追加的な考慮事項を以下に概説する。

747 試験デザインに応じて、インフォームド・コンセントにおいて、母親と乳児に対す
748 る潜在的なベネフィットと曝露リスク、母親と乳児の試験手順に関連するリスク
749 (母乳採取や採血など)を考慮する必要がある場合がある。同意取得は、保護者の
750 同意に関する各地域の規制に従うべきである。同意には、臨床試験のプロセスと手
751 順が母乳育児にどのような影響を及ぼす可能性があるか、また、参加者と乳児の安
752 全が最優先されることについての情報も含めるべきである。

753 Lactation 試験への参加者には、血液(すなわち、母親由来のもの、乳児のものであ
754 ることも有り得る)及び母乳中の治験薬の濃度及びそれらの相関性を調べることに
755 主目的であることを知らせるべきである。乳児が治験薬に曝露されない Lactation 試
756 験では、試験参加者に対し、授乳中の乳児が治験薬に意図せず曝露されることを避
757 けるために、治験薬が母乳中に存在する期間について、試験参加者に説明する必要
758 がある。また、サンプリングと検査のタイミング、授乳の中断期間、母乳に代わる

759 栄養学的代替物の利用可能性、母乳の提供と試験参加の優先順位に影響を及ぼす可
760 能性のある乳児の状態（未熟児など）についても考慮すべきである。

761 さらに、治験薬の投与期間中に母乳育児を可能とする試験については、試験デザイ
762 ンに応じて:

763 • 母乳育児に関する判断を支援するために、治験薬及びその臨床・非臨床の試
764 験に関する最新の情報、特に母乳を介した治験薬の移行について情報を提供
765 すること。

766 • 乳児が母乳を介して治験薬に曝露される可能性がある場合には、追加の同意
767 要件に関する各地域の規制に従うこと。

768 • インフォームド・コンセントには、安全性評価の頻度と種類を含む乳児の追
769 跡計画、及び必要に応じて乳児の診療録へのアクセスについて含めるべきで
770 ある。

771 • インフォームド・コンセントには、医学的状態の経過及び妊娠に関する関連
772 情報を入手するために、母体の診療録からの情報の収集を含めることが適切
773 であろう。

774 参加者の再同意を取得すべき状況があるかもしれない（例：授乳婦や授乳中の小児
775 に対する治験薬のベネフィットないしはリスクの評価を変更する新たな情報）。

776 この患者集団で経験豊富な IRB 及び EC は、治験参加者への負担軽減費の妥当性につ
777 いても助言することができる。

778 6. 付録

779 付録 1:添付文書における留意事項

780 製品の添付文書の情報源には、非臨床データ及び、関連する試験又はモデリング&
781 シミュレーションによって得られた PK (薬物動態)、PD (薬力学)、用量などの臨
782 床データ、臨床的有効性及び安全性試験、疫学的試験、妊娠レジストリ、並びに妊
783 婦及び授乳婦に関する医薬品安全性監視活動などがある。

784 利用可能な場合には、地域の添付文書のガイダンス及び規制当局の審査に応じて、
785 以下の情報を添付文書に含めることを考慮すべきである：

- 786 ● 妊娠中の推奨用量、及び、妊娠中、授乳中ないしは産褥期の用量調節
- 787 ● 製品が妊娠に及ぼす影響（流産又は妊娠合併症のリスク等）
- 788 ● 疾患進行が妊娠に及ぼすリスク（例：治療不十分又は未治療の場合に疾患/状
789 態が悪化する可能性）
- 790 ● 製品が胎盤を通過する可能性
- 791 ● 胎児への影響（先天奇形のリスク、胎児の発育への影響、乳児及び小児への
792 長期的影響の可能性など）
- 793 ● 母乳中に製品が存在する程度と母乳育児中の乳児への曝露
- 794 ● 授乳及び母乳育児中の乳児に対する製品の影響
- 795 ● 新生児における副作用又は離脱症状
- 796 ● 妊婦及び授乳婦、並びに、胎児又は乳児に対する製品のリスクを最小限に抑
797 えるために推奨される措置
- 798 ● 妊婦及び授乳婦、並びに、胎児又は乳児に対するモニタリングに関する推奨
799 事項

ICH E21 Guideline

- 800 • 人口統計学的、病態的、又は他のサブ集団に基づいて上記の項目について特
801 定された差異

802 付録 2:妊娠中の参加者を含む臨床試験において考慮すべき追加のアウトカム

803 標準的な報告要件及び GCP (ICH E6(R3)参照)に加えて、治験薬によって治療され
804 ている疾患/状態、治験薬の特性、使用期間、及び治療の状況に留意しつつ、以下の
805 転帰パラメータを考慮する。

806 妊産婦及び妊娠に関する関心のあるアウトカム:

807 母体及び妊娠に関する標準的な指標には、妊娠の転帰:妊娠喪失の時期及びその背
808 景(特に先天性奇形が原因の場合)、出生時の特徴及び在胎週数(例:帝王切開分娩
809 又は早産)、出生時の乳児の測定値(例:体重)などが含まれる。

810 これらの標準的な指標に加えて、該当する場合には、次の事項を考慮すべきである:

- 811 • 出生前の先天奇形の同定(例:胎児心臓超音波検査)
- 812 • 妊娠/出生前評価及び妊娠合併症を含む所見(例:絨毛羊膜炎又は子宮内発育
813 遅延)
- 814 • 妊娠期の健康に影響する母体の状態(例:妊娠糖尿病、疾患の再燃、日和見
815 感染)
- 816 • 産科歴(例:子癇前症/子癇の既往歴に伴う流産、分娩後出血、帝王切開、特
817 定の医薬品に対するアレルギー)
- 818 • 分娩の合併症を含む出産の特徴(早産、出産方法、死産、仮死など)
- 819 • 胎盤の病理又は顕著な胎盤異常
- 820 • 多胎妊娠に特有のエンドポイント:膜性、接合性、高次多胎妊娠における 1
821 つ以上の胎児喪失、双胎輸血症候群など
- 822 • その他の関連する因子:葉酸の使用、関連のある父親の健康因子、出生前ケ
823 アへのアクセスと質、生殖補助医療(ドナー配偶子/胚を含む)の使用など

824 出生時の乳児の特徴:

825 乳児のアウトカムには、性別、出生時の在胎期間、出生時の体重（在胎期間に比し
826 て小さいなど）、出生時又は出生直後に明らかになる先天奇形又はその他の機能的も
827 しくは形態学的異常が含まれる。

828 関連する場合、考慮すべき追加の出生後の乳児のアウトカムには以下が含まれる：

- 829 • 酸素補充又は蘇生の必要性を含め、心血管及び呼吸器の検査
- 830 • 発達及び機能の評価（例：APGAR あるいは神経学的評価（筋緊張、自発的活
831 動））

832 **新生児期及び乳児の追跡調査における転帰：**

833 関連する場合、出生後 28 日以内に考慮すべき新生児の転帰には、以下のものがある：

- 834 • 体格と成長に関連した評価
- 835 • 発達評価（神経学的発達を含む）
- 836 • 授乳の特性：母乳ないしは調製乳の使用、授乳困難の発生、胃腸不耐症を含
837 む
- 838 • 新生児期に診断された先天性奇形
- 839 • 主要な臓器系の健康（例：腎機能又は肝機能）
- 840 • 出生後感染症又は新生児期に発生した入院を含むその他の健康問題

841 乳児のフォローアップ評価の対象は、母体の疾患又は障害、治療薬の種類、妊娠中
842 の曝露に応じて異なる。神経学的及び身体的な発達遅滞又は症状の中には、後年
843 になって初めて顕在化するものもあることを考慮すべきである。