

ICH E21: 妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れ

Inclusion of Pregnant and Breastfeeding Individuals in Clinical Trials

Step 2 草案をもとに

2025.7

ICH E21 Expert Working Group

元木葉子(PMDA) 渡部ゆき子(JPMA)

ICH

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

医薬品規制調和国際会議

背景

- ICH E21 Step 2 文書(英語版)は、2025年5月からパブリック・コンサルテーションを行っている。
- 日本語版を用いた国内パブリック・コメントの募集は、7月1日から9月30日まで、3カ月間行われている。
- ICH E21 Step 2文書は、ICH E21 のコンセプトペーパー(2023年6月11日)に基づいて作成されている。
- ICH E21 Step 4文書としてのガイドライン最終化は2028年第1四半期を計画している。

ガイドラインの目的

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み入れる、又は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めの頑健な臨床データの生成を促進することである。

ガイドラインの適用範囲

- 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試験が含まれる。

* ICH E6(R3)注釈: 本ガイドラインにおいて「臨床試験薬 (investigational product)」の用語は、医薬品 (drug、medicine、medicinal product)、ワクチン及び生物学的製剤と同義とみなす。



Key Principles (1/4)

- 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。
- 妊娠ないしは授乳時の使用に関するデータを非臨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。

Key Principles (2/4)

- 治験依頼者は、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ましい。
- 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。

Key Principles (3/4)

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ことが不可欠である。

Key Principles (4/4)

- 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を考慮する必要があるため、複雑である。
- 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転帰に関する安全性シグナルの特定に役立つ。
- 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。

ICH E21 ガイドライン（案） 目次

1. 序文

- 目的・適用範囲・背景

2. 一般原則

3. 倫理的な考慮事項

4. 妊娠

- 開発戦略、妊婦の臨床試験への組入れ、臨床試験における妊娠患者の募集ならびに継続、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

5. 授乳婦

- 開発戦略、Lactation 試験、授乳婦の試験への組入れ、参加者の募集と治験継続、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

6. 付録

- 添付文書における留意事項、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



本ガイドラインで引用される ICH ガイドライン

ICH E6(R3): 医薬品の臨床試験の実施基準

ICH E8(R1): 臨床試験の一般指針

ICH E2A: 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて

ICH E2F: 治験安全性最新報告

ICH M3(R2): 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス

ICH S2(R1): 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス

ICH S5(R3): 医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン

ICH S6(R1): バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価

ICH S9: 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン

ICH S11: 小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドライン

ICH M15(in Step 3): Model-Informed Drug Developmentに関する一般原則



倫理的な考慮事項

- 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、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。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。

妊娠 – 開発戦略

- 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、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を見込むべきである。
- このアプローチは、臨床試験に組み入れる参加者の想定される妊娠三半期[トリメスター]に応じて異なる可能性がある。



妊娠 – データ収集のための留意点 (1/2)

- 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、患者集団、及び既存の治療法を検討することから始まる。
- 治験依頼者は、妊娠が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リスク増大の可能性)についても考慮すべきである。
- 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し、治験薬のPK(薬物動態)/PD(薬力学)プロファイルの変化につながる可能性がある。

妊娠 – データ収集のための留意点 (2/2)

- 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に組み込まれることを推奨する。また、スポンサー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れる。
- 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、これらに限定されるものではない。このような状況では、延期を正当化する理由がない限り、妊婦からのデータの早期入手を目指すべきである。
 - **公衆衛生における危機的状況**
 - **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/子供の健康に悪影響を及ぼす可能性のある疾患**
 - **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**



妊娠 – 試験組入りを支持するために必要なエビデンス

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 (weight of evidence)」のアプローチに基づき、以下の事項を考慮する：

- 適応症及び使用が予定される集団
- 非臨床試験成績
- 見込まれるベネフィット
- 治験薬の臨床薬理
- 妊娠時の曝露による有害性に関する生物学的妥当性
- 妊娠中のどの時期に治験薬が投与されるか
- 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ータ利用可能性)



妊婦 – 非臨床試験

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る。

- 標準的な生殖発生毒性試験(DART)(ICH M3及びICH S5参照)、適切な場合には標準的な一連の遺伝毒性試験(ICH S2参照)、適切に適格性が確認された代替的な試験
- 関連するモデリング
- Note:非臨床試験において、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に応じて調整する必要がある。
- リスク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るかもしれない。

妊娠 – ベネフィット・リスク評価と次のステップ (1/2)

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。
 - 一部の治験薬については、妊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性の観点から問題となる状況（例：全身性エリテマトーデスに対するメトトレキサート）が挙げられる。



妊娠 – ベネフィット・リスク評価と次のステップ (2/2)

治験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:

- 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
- 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要求をなくすこと
- 臨床試験期間中に妊娠した試験参加者の試験継続
- 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



妊娠 – 試験への組入れ (1/2)

- 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を慎重に検討すべきである。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)が妊娠に及ぼす安全性の影響を考慮すべきである。
- 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。妊娠中の参加者については、追加の評価項目(例えば、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。
- 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、参加者を注意深くモニタリングする必要がある。



妊娠 – 試験への組入れ (2/2)

妊娠中の参加者の評価とデータ収集:

- 有害事象について、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、追加の転帰パラメータを考慮する。
- 治験薬が母体及び胎児・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ータを体系的に追跡し収集する計画が必要である。
- 乳児の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、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ムが出現するまでの期間に依存する。



臨床試験における妊娠患者の募集ならびに継続

- 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機会を特定するのに役立つ可能性がある。
- 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るために、追加の取り組みが必要となる可能性がある。



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

- 臨床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を明確に記載すべきである。
- 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[トリメスター]における、治験薬の潜在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。
- 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づいた意思決定をするための情報を提供すること。
- 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、以下が挙げられる:
 - **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**
 - **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スクの評価が変更となる場合**

授乳 – 開発戦略 (1/2)

- 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。
- 本ガイドラインでは、次の点を解説する:
 - 治験薬の母乳への移行に関する情報の入手（事例：2つの種類のLactation試験）
 - 母乳中の治験薬濃度を評価する試験（母体のみを対象とした試験）
 - 母乳中を介して治験薬に曝露された乳児における治験薬の濃度を評価する試験
 - 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、授乳中の参加者を一般集団の臨床試験に組み入れること。

授乳 – 開発戦略 (2/2)

- 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討する必要がある。
- 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。

授乳婦－エビデンス作成計画

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、安全性及びベネフィットに関するデータを収集する。



授乳婦 – 非臨床

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)では、妊娠中及び授乳中の子動物を曝露させる。
- 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、代謝についての洞察が得られる可能性がある(ICH M15参照)。

母乳中の治験薬濃度を評価する Lactation 試験（母体のみを対象とした試験）

母乳を通して被験薬に乳児が曝露されない母乳中の製品濃度を評価する試験(母体のみを対象とした試験)

- これらの試験は通常、授乳中の患者を対象に実施されるが、必要に応じて、授乳中の健康ボランティアを対象に実施することができる。
- 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。
- 母乳中の治験薬の濃度を評価するLactation 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報が得られる。

授乳婦 – Lactation 試験（母-児ペア試験）

母乳に加え、母乳を介して曝露された乳児における薬剤レベルを評価する試験

- このシナリオには、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 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で実施される Lactation 試験が含まれる。
- 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の場合には、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裏付けるデータが必要である。



授乳婦 – 臨床試験への組入れ

- 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、許容される可能性がある。
- 治験薬が母乳から有意に吸収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。



授乳婦 – 臨床試験への組入れ

- 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切な時点で理解(又は必要に応じて評価)する必要がある。
- 治療の休止及び中止
 - 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。
 - 母親が試験に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)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うかを考慮すべきである。



授乳婦 – 参加者の募集と治験継続

- 授乳婦を組み入れるための募集戦略
 - 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めることができる。
- 参加者の負担軽減
 - 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ができる。
 - 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、支援することによって低減できる。



授乳婦 – インフォームド・コンセント

- 乳児が治験薬に曝露されない Lactation 試験では、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がある。
- 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(母乳採取や採血など)を考慮する必要がある場合がある。
- 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すること。

考慮すべき事項

- 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は、ICH E8(R1)の原則に沿った、データ主導の判断に導かれた治験参加者の保護のもと、関連するデータソースと患者集団を包含する系統的なデータ収集が含まれる。
- 治験の実施及びインフォームド・コンセントに関するICH E6(R3)の一般原則は、妊娠中及び授乳中の試験参加者に適用される。
- 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事項(すなわち、ICH E2A、ICH E2F、ICH E6(R3)、ICH E8(R1))は、妊娠中/授乳中の試験参加者を含む試験にも適用される。



結語

- ICH E21は、国際的に受け入れられる枠組みとベストプラクティスを提供し、妊娠中および授乳中の人を臨床試験に組み入れ、維持するための新たなICH有効性ガイドラインとなる。
- これらの集団における医薬品の安全性、有効性、用量/投与法を検討するために実施される臨床試験において、妊婦および授乳婦を適切に組み入れ維持するために、この国際的な調和ガイドラインは、科学的かつ高いレベルの規制原則を扱うものである。

ご意見をお寄せください

ICH E21:

Inclusion of Pregnant and Breastfeeding Individuals in Clinical Trials

(妊婦及び授乳婦の臨床試験への組入れ)

- ICH E21 Step 2 文書(英語版)は、2025年5月からパブリック・コンサルテーションを行っています
- 日本語版を用いた国内パブコメの募集は、2025年7月1日から9月30日まで、3カ月間行います
- パブコメ募集サイトは、e-Gov上にあります
- ぜひご意見をお寄せください

ご視聴いただきありがとうございました