

国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

临床试验中纳入妊娠和哺乳期女性 E21

草案

于 2025 年 05 月 14 日签署

目前正在征求公众意见

在 ICH 进程的第 2 阶段，ICH 大会按照国家或地区程序，将 ICH 专家工作组商定的共识性草案文本或指导原则转交给 ICH 地区的监管机构，供内部和外部征求意见。

E21
文件历史

编码	历史	日期
E21	在第2阶段由 ICH 大会监管成员采纳，并向公众征求意见。	2025 年 5 月 14 日

法律声明：本指导原则受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、区分或以其他方式标记对文件进行的修改。 必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。任何情况下，ICH 或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对版权归属第三方的文件，必须从该版权持有者处获得复制许可。

ICH协调指导原则

临床试验中纳入妊娠和哺乳期女性

E21

ICH 共识指导原则

目录

1. 引言	1
1.1 目的	1
1.2 适用范围	1
1.3 背景	1
2. 基本原则	1
3. 伦理考虑因素	2
4. 妊娠	2
4.1 研发策略	2
4.1.1 计划妊娠数据收集时应考虑的因素	3
4.1.2 支持临床试验中纳入妊娠期女性所需的证据	3
4.1.3 当尚未获得支持有利的获益-风险评估所需的所有数据时	5
4.1.4 当现有数据表明存在妊娠安全性问题时	5
4.1.5 产科疾病的治疗策略	5
4.2 临床试验中纳入妊娠期女性	5
4.2.1 研究设计和实施	6
4.2.2 专业知识注意事项	6
4.2.3 样本量	6
4.2.4 药代动力学和给药注意事项	6
4.2.5 胎儿暴露评估	7
4.2.6 终点和结局	7
4.2.7 妊娠参与者的评估和数据收集	7
4.2.8 婴儿评估和数据收集	8
4.2.9 安全监测	8
4.2.10 分析和解释	8
4.2.11 强制避孕临床试验期间发生妊娠的注意事项	8
4.3 临床试验中妊娠期女性的招募和保留	9
4.3.1 临床试验中妊娠期女性的招募	10
4.3.2 减轻临床试验中对妊娠期女性的负担和伤害	10
4.4 妊娠参与者的研究知情同意	10
5. 母乳喂养	11
5.1 研发策略	11
5.1.1 与试验药物用药和母乳喂养相关的证据生成计划	12
5.1.2 非临床考虑因素	12
5.2 哺乳期研究	13
5.2.1 评估母乳中试验药物水平的哺乳期研究	13

ICH E21 指导原则

5.2.2	评估母乳喂养婴儿暴露量的哺乳期研究	13
5.3	临床试验中纳入进行母乳喂养的女性	13
5.3.1	研究设计	13
5.3.2	药代动力学和给药注意事项	14
5.3.4	母乳喂养相关安全性监测	14
5.3.5	暂停和停止给药	15
5.4	研究参与者的招募和留用	15
5.4.1	参与者招募	15
5.4.2	减轻参与者负担	16
5.5	母乳喂养参与者的研究知情同意	16
6.	附录	18

1. 引言

1.1 目的

本指导原则的目的是为临床试验中适当纳入和/或保留妊娠和/或哺乳期女性提供建议，并促进生成可靠的临床数据，使这些女性及其医护人员（HCP）能够就安全有效地使用药品做出循证决策。

1.2 范围

本指导原则适用于针对一般人群适应症以及妊娠或哺乳期女性特定适应症的试验药物上市前及上市后临床试验（见 ICH E6（R3））。

原则上，对于目标群体中包含育龄女性的产品，均应考虑将妊娠期及哺乳期女性纳入临床试验受试范围。这对于妊娠或哺乳期间存在大量医疗需求未被满足的情况尤为重要，但本指导原则的范围不限于这些情况。

1.3 背景

许多妊娠或哺乳期女性患有急性或慢性疾病，包括妊娠期和产褥期发生或可能加重的身体和/或精神健康状况，需要接受新型治疗、持续治疗或预防性治疗。妊娠期间的生理变化也会对药品的药代动力学（PK）和/或药效学（PD）产生影响，可能需要调整妊娠女性的用药剂量。

妊娠女性和哺乳期女性通常不会纳入临床试验，而在参与临床试验期间怀孕的女性通常也会中止临床试验。由于药品说明书对妊娠期及哺乳期用药的获益与风险评估信息不完整，临床治疗方案的制定常常面临缺乏依据的问题。由于相关数据的缺乏，可能对妊娠女性和哺乳期女性产生以下潜在影响：

- HCP 和/或患者避免或中止适应症治疗，导致病情加重，或对患者、妊娠结局或胎儿/婴儿造成伤害；
- HCP 和/或患者无意中选择了对患者、妊娠结局或胎儿/婴儿有害的治疗；
- 使用低于或高于治疗水平的剂量或治疗方案，导致治疗不足和/或不良反应的风险增加；
- 避免或过早中断母乳喂养，或为了母乳喂养而停止适应症治疗。

上述负面后果对公众健康造成了严重影响。

2. 基本原则

本指导原则建议，在试验药物在整个研发周期内（从非临床研究阶段至获批上市），应充分考虑妊娠期用药问题，并将其纳入研发计划。应从制定试验药物开发策略的早期阶段开始，积极规划通过非临床和临床研究获得与妊娠期和/或哺乳期使用相关的数据（或未获得数据的依据）。

鼓励药物研发项目和临床试验的申办方考虑生成数据的策略，以支持对妊娠期和哺乳期使用药品的安全性、剂量和有效性做出知情决策。建议申办方在整个试验药物开发过程中尽早并根据需要咨询监管机构，了解妊娠和/或哺乳期女性参与临床试验的计划。应尽一切努力减轻妊娠期和哺乳期研究参与者的研究程序负担，并且当将妊娠期或哺乳期女性纳入或计划纳入临床试验时，必须避免任何不当影响或胁迫。尽早与适当的利益相关者（包括患者）接触，提供机会解决这些临床试验的所有相关问题。

评估药品在妊娠和哺乳期女性中的安全性较为复杂，因为需要考虑对胎儿和母乳喂养婴儿的潜在影响。在考虑将妊娠或哺乳期女性纳入临床试验时，重要的是根据所有可用数据评估风险和获益，确保风险已得到适当缓解，并计划开展能够产生科学可靠数据的研究（见第 4.1.2 和 5.1.1 节）。

在药物上市后，应继续收集妊娠女性和哺乳女性用药的相关数据。在上市后阶段，对这些人群使用药品的持续安全性监测有助于识别安全性信号，特别是罕见或延迟结局，这些信号不太可能在预授权临床试验中充分发现。用于生成真实世界证据（RWE）的真实世界数据（RWD）有助于评估试验药物在妊娠和哺乳期女性中的使用情况以及潜在获益或风险。

妊娠和哺乳期间对试验药物的持续评估可从多种数据来源获得，例如：药物警戒生成的数据、电子健康记录、医疗索赔或健康保险数据库、药品或疾病登记或其他来源（如数字健康技术）。由于妊娠期和哺乳期在收集 RWD（如母婴关联）时存在独特的问题，因此鼓励积极准备批准后数据收集平台，并收集关于人群和疾病特定风险的背景信息，以便进行数据解读。

在药品说明书中，应纳入并适时更新妊娠期和哺乳期用药获益-风险的已有数据和评估结果。药品说明书中关于妊娠结局的任何声明应基于并反映数据的稳健性和局限性，并考虑已知适应症人群结局的基线水平。说明书的其他考虑因素见附录 1。

3. 伦理考虑因素

将妊娠和哺乳女性纳入临床试验，用以支持基于安全性和有效行数据的合理用药，这一做法符合伦理规范和《赫尔辛基宣言》以及 ICH 指导原则（特别是 ICH E6（R3）和 ICH E8（R1））。

除申办方和监管机构外，机构审查委员会（IRB）或伦理委员会（EC）也有责任评估临床试验预期的风险-获益比是否合理。建议优先选择具备妊娠和哺乳参与者处理经验的 IRB 或 EC。涉及妊娠或哺乳期女性的研究方案需考虑参与者本人身体状况、其妊娠状况以及胎儿或哺乳期婴儿状况。因此，确保试验的伦理行为需要额外考虑与妊娠或哺乳相关的适当保障措施（包括方案和停止标准中实施的风险缓解措施），以及关于知情同意书的其他考虑因素（第 4.4 节和第 5.5 节）。

4. 妊娠

4.1 研发策略

申办方应提前预见，将妊娠期女性纳入临床试验的方法需要进行仔细的获益和风

险评估，这些获益和风险可能因多种因素而变化，包括临床开发阶段、治疗持续时间、所寻求的适应症以及现有证据的强度。此外，该方法可能因预期被纳入临床试验的参与者不同的妊娠阶段而异。本节列出了将这些复杂性纳入试验药物开发策略的考虑因素。

4.1.1 妊娠期数据收集计划制定应考虑的因素

将妊娠期女性的证据收集纳入开发策略，首先要考虑目标病情、患者人群和现有治疗方法。此外，申办方应考虑妊娠可能对疾病状态产生的影响（例如，如果治疗不足或未接受治疗，疾病/状况可能会恶化），以及患者的疾病（及其治疗）可能对妊娠及其结局产生的影响（例如，由于疾病控制不充分而导致不良妊娠结局风险的潜在增加）。这些考虑因素将影响要收集的数据的时间和类型（见第 4.2 节）。

当育龄女性使用试验药物时，收集妊娠期女性的安全性、有效性、药代动力学和胎儿暴露预测数据，对支持知情决策至关重要。应尽早收集数据，并妥善安排产品开发过程中的收集时间。鼓励申办方在获得新信息或数据时评估和更新研发策略。

对此类数据收集的医疗需求较高的情况包括但不限于：

- 突发公共卫生事件；
- 未经治疗的疾病可能会妊娠期女性的健康、妊娠结局和/或胎儿/儿童的健康产生不利影响（例如，某些自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮（SLE）、人类免疫缺陷病毒（HIV）感染）；
- 现有治疗效果不佳和/或已知对妊娠期女性和/或胎儿/儿童具有高风险的疾病（例如，已知或疑似致畸性或流产风险增加）。

在这些情况下，研发策略应着眼于尽早从妊娠期女性中获得数据，除非存在正当的推迟理由。申办方应积极主动地开展活动，以生成必要的数据和证据，以便在后期阶段纳入临床试验。

根据试验药物的特性和药理学性质和/或所针对的疾病/状况，并结合同类药品的现有数据，可以考虑设计包括整个妊娠期、妊娠期间任何时段或仅特定妊娠阶段（例如，避免妊娠晚期使用非甾体类抗炎药）参与者的研究。

旨在改善胎儿/新生儿结局的产前干预临床试验不是本指导原则的重点，但本指导原则中讨论的原则仍然适用。

4.1.2 支持临床试验中纳入妊娠期女性所需的证据

根据 ICH E8（R1）原则，在临床试验中从妊娠期女性收集数据的方法涉及系统地扩展相关来源和患者人群的数据收集，以保护研究参与者的数据驱动决策为指导。研发项目应旨在生成必要的非临床和临床数据，以便在临床研发的适当阶段将妊娠参与者纳入临床试验。

支持决定将妊娠期女性纳入临床试验或使妊娠期女性能够持续参与临床试验所需

104 的数据和证据将基于证据权重评估方法，并需综合考虑以下内容：

- 105 • 适应症和适用人群；
- 106 • 非临床数据；
- 107 • 效益前景；
- 108 • 试验药物的临床药理学；
- 109 • 妊娠期暴露所致危害的生物学合理性；
- 110 • 妊娠期间试验药物给药时机；
- 111 • 试验药物的创新性（即试验药物类似分子实体或治疗数据的可用性）。

112 在研发策略中，应通过对这些因素的综合评估为临床数据收集计划提供信息。

113 在对妊娠期女性进行研究之前，需要评估相关非临床研究的结果。这些研究可能包
114 括标准的生殖与发育毒性（DART）研究（见 ICH M3 和 ICH S5）、遗传毒性标准
115 试验组合（见 ICH S2，如相关）、适当确认/验证的替代试验以及任何相关模型。
116 有必要评估非临床研究对目标患者群体的试验药物安全性提供的信息量，并对所
117 需研究类型和/或研究设计进行必要的调整。例如，DART 研究的时机和/或必要性
118 可能受到以下因素的影响：试验药物的特性（如 ICH S6(R1)中概述的生物制品）、
119 临床适应症（如 ICH S9 涵盖的适应症）和/或预期患者人群（如孕晚期或孕早期的
120 暴露）。应进一步评估非临床数据以了解对妊娠的潜在风险。当发现风险时，可能
121 需要通过改进的生殖毒性研究（例如针对胚胎期与胎儿期的风险差异研究、给药持
122 续时间研究等）进行更深入的特征分析。

123 除了收集进行妊娠期研究所需的非临床数据外，通常还需要获得非妊娠期女性的
124 临床数据。一般来说，支持非妊娠研究参与者安全性和获益前景的临床数据，可合
125 理预期适用于妊娠期女性。非妊娠参与者的必要数据量和类型通常与试验药物临
126 床研发的要求相似。

127 当必要的非临床和临床数据可用时，申办方应采用证据权重法进行利益-风险评估，
128 该评估应结合上述所有相关信息。该评估的目的应是确定，鉴于预期获益，继续进
129 行妊娠试验的风险是否合理。

130 如果申办方认定开展妊娠期临床试验缺乏依据，除非存在理由无需研究该药物在
131 妊娠期的应用，否则应采取措施获取更多相关数据。如果申办方确定妊娠期继续进
132 行试验合适，则需要考虑和/或将以下方法/措施（不分先后顺序）纳入研发策略：

- 133 • 在正在进行和/或随后的临床试验中招募妊娠期女性；
- 134 • 在正在进行和/或随后的临床试验中取消强制性避孕要求；
- 135 • 临床试验期间妊娠女性的持续参与；

- 如有需要，实施专门设计在妊娠期女性中进行的研究。

4.1.3 当尚未获得支持有利的获益-风险评估所需的所有数据时

在确定将妊娠期女性适合纳入临床研发计划之前，试验药物的临床研究通常规定了强制性避孕要求。申办方应认识到，当研究人群包括有生育能力的女性时，即使实施了严格的强制性避孕措施，也仍可能发生妊娠，并对此制定计划。第 4.2.11 节讨论了意外妊娠对研究设计和实施的影响。

如果采取强制避孕措施后仍发生妊娠，则需决定是否继续使用试验药物。通常情况下不宜继续使用试验药物，但可能存在例外情况。决策中的考虑因素应包括以下内容：

- 截至目前获得的试验药物妊娠期用药的安全性信息（非临床和临床结果）；
- 参与者目前的健康状况，包括妊娠和基础健康状况；
- 暂停研究治疗的风险（例如，所治疗的疾病可能恶化、替代治疗的适用性或致畸性，或疾病对妊娠的影响）；
- 研究治疗可能获得的潜在获益（有效性）的任何潜在损失（例如，通过改善基础疾病）。

如果结论支持继续使用试验药物，则发生妊娠的参与者应重新签署知情同意书。

4.1.4 当现有数据表明存在妊娠安全性问题时

如果非临床和/或临床数据表明试验药物对妊娠期女性和/或胎儿存在潜在危害，申办方在临床试验初始阶段即可明确排除妊娠期女性参与者。然而，对于某些试验药物，妊娠期间用药的临床获益仍可能大于潜在风险。例如，目标疾病具有严重负面影响的情况（例如，疟疾等已知对母亲和胎儿都有不利影响的疾病）或现有治疗方法在妊娠期存在安全性问题（例如，甲氨蝶呤治疗 SLE）。在这种情况下，可根据具体情况考虑将妊娠期女性纳入试验。在确定此举是否合适时，必须考虑需要哪些额外数据来表征获益-风险特征，并探讨是否能够减轻任何潜在风险。此外，还应考虑到与产品相关的医疗需求和潜在风险可能因暴露所处的妊娠阶段不同而有所差异。

4.1.5 产科疾病的治疗策略

在产科疾病（如先兆子痫或早产）的药物研发过程中，有必要开展针对妊娠期女性的临床试验，评估试验药物的有效性、安全性和适宜剂量。在这些情况下，进行临床研发及支持上市申请所需的数据将针对特定适应症。

4.2 临床试验中纳入妊娠期女性

本节适用于允许纳入妊娠期女性的试验和设计为在妊娠期女性中进行独立试验的试验。当对有生育能力的女性进行研究不需要避孕时，此类试验实质上能够纳入妊娠期女性。只有在不需要避孕的试验中才可能获得关于妊娠早期药品的数据。这些

170 试验对于帮助明确本品在妊娠期的安全性特征非常重要，除非有充分理由不进行
171 此类试验。

172 **4.2.1 研究设计和实施**

173 虽然本指导原则主要侧重于干预性临床试验中妊娠期女性的入组，但适合妊娠期
174 女性入组的其他试验设计也可接受。申办方应仔细考虑最适合妊娠期女性进行试
175 验药物评估的研究设计。此外，应考虑试验中使用的所有产品（即受试品和对照品）
176 对妊娠的安全性影响。

177 **4.2.2 专业知识注意事项**

178 鉴于试验药物评估所需的专业知识，以及疾病对妊娠、胚胎-胎儿发育和新生儿健
179 康的影响，应咨询相关临床专家（例如产科或母胎医学专科医师），进行研究设计
180 和安全性监查（例如数据监查委员会或其他安全性监督机构），帮助解读妊娠期间
181 报告的不良事件（AE）。

182 **4.2.3 样本量**

183 研究设计应根据目标人群和试验条件，考虑预期入组试验的妊娠期女性的数量和
184 比例以及预期的退出率。

185 对于非产科适应症的临床试验，估算妊娠参与者的数量有助于确定可评估的终点。
186 在大多数情况下，可以获得妊娠期间的 PK 数据，以便进行适当的剂量估算。然而，
187 参与者数量少可能会限制安全性结论，尤其是对于罕见的不良结局，如特定的出生
188 缺陷。

189 应通过专门针对产科适应症设计的药物临床试验，或仅仅针对妊娠期女性群体的试
190 验设计，确定达到有效性终点所需的参与者例数。

191 **4.2.4 药代动力学和给药注意事项**

192 妊娠期间，可能需要调整试验药物的给药剂量或频率。

193 妊娠期间的生理变化可能影响试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，导致其 PK/PD
194 特征改变。此外，这些生理变化的程度在妊娠过程中可能有所不同，因此应在不同
195 的妊娠阶段及产后进行 PK/PD 评估。根据治疗的持续时间，应尽可能对同一参与
196 者进行 PK/PD 指标评估。产后评估期应足够长，以便了解 PK/PD 的变化，直至恢
197 复到非妊娠状态。

198 在纳入妊娠参与者的临床试验中，必须在研究方案中明确妊娠参与者是否应与非
199 妊娠参与者接受相同或不同剂量。如果全身暴露量不足导致治疗效果不佳，或在治
200 疗指数或安全范围较窄的情况下，可能需要调整妊娠参与者的剂量。为初步估计妊
201 娠参与者的剂量/给药方案，可参考非妊娠参与者的临床和剂量暴露数据。建模方
202 法，如生理药代动力学（PBPK）建模，解释了妊娠期间的 PK 变化，可能有助于
203 预估给药策略。在妊娠参与者中观察到的任何 PK 变化、暴露量-效应分析和群体
204 PK 分析，均为妊娠参与者的正确剂量选择提供了重要信息。

205 妊娠参与者的给药策略应基于临床开发项目阶段的全部已有证据。应根据临床试
206 验的结果（例如，试验中的安全性问题和过度暴露或暴露不足的临床影响）确认或
207 进一步修订拟定的给药策略。

208 4.2.5 胎儿暴露评估

209 在纳入妊娠期女性之前，预测胎儿暴露的程度可能有助于获益-风险评估。在缺乏
210 数据的情况下，风险评估应假设胎儿存在一定程度的暴露风险。目前，通过脐带血
211 取样等可用方法评估胎儿暴露具有挑战性。然而，PBPK 建模可作为评估胎儿暴露
212 风险的有效方法。尽管存在一定的局限性，但胎儿暴露数据仍可能有助于评估试验
213 药物在胎儿和婴儿中的总体药理学和安全性特征。

214 4.2.6 终点和结局

215 妊娠参与者的有效性、安全性、PK 以及 PD 终点评估应与一般研究人群相同，在
216 可行的情况下，评估频率也应相同（分析信息见第 4.2.10 节）。妊娠参与者可能需
217 要其他的终点（例如，PK/PD 数据）。当计划的终点测量方法可能存在妊娠风险时
218 （例如，CT 扫描），应使用替代方法（如有）对参与者进行安全性或有效性随访。
219 无论参与者是在妊娠期入组，或是在试验期间发生妊娠，数据采集类型的考量因素
220 均相似。

221 4.2.7 妊娠参与者的评估和数据收集

222 应在研究方案中规定妊娠相关评估，包括受疾病影响的评估。

223 关于安全性评估的标准一般建议，如不良事件分类、评估和报告（ICHE2A、ICH
224 E2F、ICH E6(R3)、ICH E8(R1)），同样适用于涉及妊娠参与者的临床研究。除标
225 准评估外，本节和附录 2 中的安全性评估考虑因素也同样适用。此外，需制定对应
226 计划，系统性随访并收集妊娠相关结局的数据，以评估试验药物对母体和胎儿/婴
227 儿/儿童健康的影响。如何才能最好地实现这一点，需要根据研究的具体情况进行
228 考虑，并取决于几个因素，包括但不限于：

- 229 • 试验药物的已知特性；
- 230 • 同类其他试验药物的已知或潜在安全性风险，包括新出现的数据；
- 231 • 妊娠期间的暴露时间和程度（另见第 4.2.5 节）；
- 232 • 重点评估妊娠/胎儿/婴儿/儿童健康的其他方法的可用性和适当性；
- 233 • 其他评估对妊娠参与者和新生儿/婴儿/儿童造成的负担。

234 在可能的情况下，应收集额外的信息以帮助解释安全性特征。这些数据可为妊娠风
235 险提供背景信息，此类风险与基础疾病或其他内在/外在因素明确相关（见附录 2）。
236 报告的结果和数据参数应包括明确的定义及其来源。

237 对试验参与者进行局部常规妊娠监测可能是研究特定评估的一部分。这些可能包
238 括产前和产后随访、新生儿会诊、超声扫描以及血液和尿液检查。

239 在可行、适当且符合当地法规的情况下，将研究访视与定期妊娠相关临床访视结合
240 或合并，或采用流动研究访视或虚拟（远程医疗）访视，可能会提高研究参与者的
241 临床可及性。

242 4.2.8 婴儿评估和数据收集

243 随访时间应视具体情况而定，并取决于试验药物的半衰期、适应症、非临床数据、
244 作用机制和暴露时间和持续时间以及目标结果出现时间等因素，同时需注意出生
245 缺陷、功能性障碍或神经发育异常可能在出生后较长时间才被确诊。出生时婴儿特
246 征和新生儿期结局见附录 2。随访可以延长至临床试验完成日期之后。申办方应确
247 保建立此类随访机制。可选方案可能包括针对特定亚组的安全性随访研究、入组现
248 有项目（如妊娠登记）或采用其他适当方法，以确保长期收集婴儿结局相关数据。

249 4.2.9 安全监测

250 应密切监测参与者的妊娠相关不良事件，必要时制定适当的管理方案。临床试验期
251 间，可能无法完全揭示试验药物对妊娠女性和新生儿健康的影响。根据试验药物性
252 质和试验设计，试验结束后可能仍需进行后续随访。应考虑建立适当的随访机制。

253 如果出现妊娠相关的安全性信号，妊娠参与者应考虑暂停或停用试验药物。信号检
254 测的数据来源可包括临床试验及试验后随访、妊娠期或儿科临床应用，或已发表的
255 数据（如适用）。

256 4.2.10 分析和解释

257 根据妊娠期女性的有效性、药代动力学和安全性数据，可用于判断试验药物在妊娠
258 期女性与一般人群之间是否存在有效性、给药剂量和安全性差异。即使小样本量的
259 临床试验数据也可能为产品说明提供重要信息。此外，来自一小部分妊娠参与者的
260 PK 数据有助于加强整体妊娠期女性群体暴露情况模型的数据。然而，在分析小亚
261 群（如妊娠期女性）的临床试验结果时应谨慎，因为这可能导致难以解释不良妊娠
262 结局。

263 鉴于治疗的适应症（即潜在疾病或病症）可能对妊娠或胚胎-胎儿发育有害，应在
264 已知疾病对妊娠和胎儿影响的背景下评估待测量的妊娠相关结果（例如，糖尿病中
265 的先天性畸形）。在这种情况下，在深入了解该产品治疗潜在健康问题的有效性的
266 同时，还要深入了解使用试验药物治疗潜在健康问题是否以及如何让妊娠期女性
267 获益。

268 在样本量较小或缺乏对照组的情况下，应谨慎解释婴儿在子宫内暴露于试验药物
269 的 AE 因果关系。还应考虑可能的混杂因素。此外，在评估暴露与结局之间任何关
270 联时，应考虑妊娠期的暴露情况（例如，神经管缺陷不太可能由孕晚期暴露引起）。

271 一般人群中不良妊娠结局的外部参考率可能有助于提供背景信息。然而，疾病特异
272 性妊娠登记或观察性研究可能更有用。

273 4.2.11 强制避孕临床试验期间发生妊娠的注意事项

在强制避孕试验中，如第 4.1.3 节所述，妊娠仍有发生。鉴于此，鼓励申办方设计符合以下条件的方案：

1. 根据情况，允许妊娠期间继续参与研究但暂停试验药物，或有数据支持恢复用药后提前恢复试验；
2. 在某些妊娠情况下，允许在重新签署知情同意后选择继续治疗（有关适用情况的考虑因素，见第 4.1.3 节）；
3. 对于上述两种情况，提供其他数据收集（例如 PK、PD 和其他安全性监测，见附录 2）；
4. 说明是否/何时揭盲。参与者怀孕不应自动导致其治疗分配揭盲。

4.3 临床试验中妊娠期女性的招募和保留

ICH E6（R3）中概述的招募一般原则适用于包括妊娠期女性在内的临床试验。

与非妊娠期女性的健康相比，妊娠期间社会和家庭利益的影响更为突出。此类利益可能会影响妊娠期女性的自主决策，不当地鼓励或阻碍其参与临床试验。

建议进一步提高对妊娠期间参与临床试验的机会和考虑因素的认识。提供拟定研究的详细信息及其对未来患有相同疾病的妊娠期女性的潜在影响，有助于解决相关问题并改善这些试验的招募。

在临床试验开始前，与患者权益倡导团体、管理特定疾病登记处的组织和在妊娠期女性中进行研究方面有经验的临床医生合作，可能有助于减少特定疾病领域的招募挑战和参与障碍，和/或找到减轻妊娠参与者负担的机会。尽早与相关利益相关者接触可能在以下几个方面有助于招募：

- 在研究设计阶段早期，让潜在参与者和相关利益相关者（如相关医疗团队，（如产科和母胎医学专业人员））参与进来，可以为以患者为导向的相关结局提供意见和/或减轻临床试验中纳入妊娠期女性的负担（见第 4.3.2 节）；
- 考虑与分娩、脐带血和胎盘（以及胎盘样本的使用）有关的文化差异，有助于识别临床试验中的重要方面；
- 让熟悉社区的医护人员（例如，助产士、社区护士（家庭护士）、产前护理提供者）参与其中，可能有助于招募工作的开展（例如，介绍试验信息、询问联系方式以便进行随访）；
- 让与妊娠相关的医疗团队参与进来，可以使医护人员了解患者参与可能影响妊娠和未来儿童健康的疾病研究的价值，适时消除顾虑并鼓励患者参与；
- 尽早考虑如何以及何时与潜在参与者接触，可以提高招募妊娠期女性（包括处于特定妊娠期的女性）参加相关临床试验的能力，并可能使申办方资源得到最佳利用。

由于需要对妊娠和婴儿结局进行长期随访，可能需要采取额外措施来确保参与者的持续参与，例如：维护联系信息、在每次访视时讨论参与研究的潜在障碍和促进因素（例如，时间限制、经济负担或是否有研究人员回答问题）。

4.3.1 临床试验中妊娠期女性的招募

可行的情况下，当地产科护理临床研究网络可帮助确定潜在的研究中心，其在所研究的疾病方面具有专长，包括妊娠期的持续护理。适当使用电子健康记录可能有助于识别患者，但申办方/研究者可能需要考虑与保密性（见 ICH E6（R3））和错误标识（例如，由于妊娠丢失）相关的潜在问题。如果是通过产科诊所或电子健康档案进行招募，应考虑当地关于披露妊娠状态的隐私法。

在孕早期进行招募可能需要不同的方法，因为孕早期可能难以通过电子健康记录或产科/产前护理单位识别。向专业护理医生提供针对此目标人群进行潜在临床试验的教育材料，可能有助于招募早期妊娠的参与者。早期妊娠研究可招募在常规临床护理中使用试验药物的女性或参与临床试验期间发生妊娠的女性（见第 4.1.3 节）。

4.3.2 减轻临床试验中对妊娠期女性的负担和伤害

应尽一切努力评估研究程序对妊娠期女性的潜在影响，以减轻妊娠参与者的负担，这有助于提高临床试验中的参与者保留率，并可能最大限度地减少数据缺失。应尽量减少研究程序对生育计划和分娩的影响。

尽早识别不适用或在妊娠期间可能带来不可接受风险的研究程序，有助于采用替代监测方案和/或灵活调整试验方案。例如，方案可能需要允许妊娠期女性减少或暂停不必要的研究评估（例如妊娠试验）或与胎儿额外风险相关的评估（例如 X 光检查、方案中使用的致畸性急救药物或药物调整），直至妊娠结局明确。

在试验程序的时间安排上允许一定的灵活性，可能有助于解决妊娠期间特有的状况（例如妊娠早期的恶心和呕吐、高危妊娠的额外监测需求），并可能提高对方案的依从性。

应向参与者解释研究中进行任何额外访视的理由，以及研究者和其他医疗护理专家将如何合作实施参与者的护理计划。

4.4 妊娠参与者的研究知情同意

所有参与者的知情同意应遵循常规流程（见 ICH E6（R3）），并针对妊娠期参与者进行适当调整。对于临床试验的参与，主要知情同意书应明确说明是否允许在妊娠期间继续参与，如果允许，应在何种条件下参与。

根据研究设计的不同，知情同意可能包括补充知情同意书，其重点关注符合以下条件的参与者的妊娠情况：

- 已妊娠；
- 未强制要求采取避孕措施的临床试验期间可能会怀孕；

- 在需要强制避孕的试验期间怀孕，如果其希望在妊娠期间继续参加试验并接受治疗，则需要重新同意与妊娠相关的信息。

知情同意书应反映试验药物在预期妊娠期暴露情况下的潜在获益与风险。若招募处于不同妊娠阶段的参与者是研究设计的一部分，则这一点可能尤为重要。

向参与者提供有关使用或不使用试验药物以及在研究期间进行评估对个人和胎儿/婴儿/儿童的潜在获益和风险的信息。应遵循当地关于附加知情同意的相关规定，以及针对妊娠未成年人的特殊知情同意要求。对该患者人群有经验的 IRB 和 EC 也可就研究参与者的拟议补偿的适当性提出建议。

知情同意程序应征求对妊娠女性/婴儿/儿童随访事宜的同意。这可能包括计划内随访时间和可能使用的任何其他数据来源的信息。向患者和 HCP 所提供的信息应明确说明在顺产和难产的情况下将如何进行研究程序，以及临床护理优先于研究方案。知情同意书还应包括公布医疗记录，以获得有关疾病病程、妊娠、产科病史和婴儿随访信息的相关信息。还应说明研究数据的保密性及参与研究的潜在影响（例如：揭示原本无法识别的基础遗传疾病，或对暴露儿童的随访可能发现潜在的母体疾病）。

对于临床试验入组时确认妊娠的参与者，应充分告知相关信息，使其基于自身及胎儿状况，根据研究方案作出以下知情同意选择：（1）继续使用试验药物；（2）暂停使用试验药物直至妊娠晚期或分娩；（3）停用试验药物并接受妊娠随访；或（4）退出研究。向参与者提供的信息应明确说明需要对方案进行哪些变更，以允许其减少或暂停相关研究评估，直至妊娠结局发生。退出研究的参与者应理解妊娠结局随访的重要性，并鼓励其同意收集这些数据。

与妊娠临床试验相关的需要参与者重新同意的其他情况包括：

- 当试验期间取消强制避孕要求（见第 4.1.2 节和第 4.2.11 节）；
- 当新信息改变了妊娠参与者或其胎儿的获益和风险评估时。

5. 母乳喂养

5.1 研发策略

母乳喂养期间用药的获益-风险评估需综合考虑多重因素，例如母乳中的试验药物含量、母乳喂养婴儿体内的药物吸收程度、药物对哺乳患者及母乳喂养婴儿的潜在获益和风险、现有的治疗替代方案、母乳喂养的益处和可行的母乳喂养替代方案。

本指导原则第 5.2 节和第 5.3 节讨论了以下内容：

- 获得试验药物经母乳分泌的相关信息（包括婴儿未暴露或暴露于试验药物的情况，分别如第 5.2.1 节和第 5.2.2 节所述）；
- 随后，在明确试验药物与母乳喂养相关的特征后，针对一般人群的临床试验中可纳入哺乳期女性参与者（如第 5.3 节所述）。

应根据试验药物的研发阶段和已有信息，制定母乳喂养期间使用试验药物的临床研究策略。由于可以通过使用配方奶粉或其他营养补充剂替代母乳喂养来避免婴儿暴露于试验药物，因此应审慎评估婴儿发育阶段是否以及何时允许药物暴露。

申办方应预测是否以及何时可以启动涉及哺乳期女性的临床试验，并计划在研发过程中尽早进行研究以收集关于暴露水平和对母乳喂养婴儿的影响相关信息（如需要）。及早规划哺乳相关数据获取的时间与方式，可能有助于优化药物的临床研究策略。值得注意的是，即使药物不用于妊娠期，仍需了解该产品可能对哺乳期或母乳喂养婴儿产生的影响。

使用收集与母乳喂养有关数据的方法时，应考虑试验药物的可用信息水平[例如，理化特性、进入母乳的机制、非临床研究的数据（如围产期发育和幼龄动物毒理学研究），以及婴儿因素（如婴儿代谢途径的差异）]。此外，还可以考虑其他数据来源，例如试验药物在儿科患者中的应用。应及早识别现有数据和知识差距，以确定哺乳期女性安全有效地使用药品。

曾在妊娠期间参加试验药物有效性临床试验的女性，可能有意愿继续参加哺乳期相关研究。这些参与者的数据可以为产后立即进行的母乳喂养提供重要信息。不打算母乳喂养的参与者可以参加无计划婴儿暴露的哺乳期研究。

5.1.1 与试验药物用药和母乳喂养相关的证据生成计划

母乳喂养相关数据收集策略的制定可遵循以下步骤：（1）测定母乳中试验药物的浓度（相对于母体治疗性血药水平），（2）根据母乳中的药物浓度数据估算婴儿每日剂量和婴儿相对剂量，以及（3）收集婴儿暴露量、安全性和临床获益数据（如适用）。这些信息对于确定适当的母乳喂养和/或治疗建议非常重要。

评估母乳中试验药物水平的哺乳期研究（见第 5.2 节）有助于了解对母乳喂养婴儿的潜在影响，并且可能适合作为临床药理学试验进行。允许婴儿通过母乳接触试验药物的研究能够评估母乳中该药品的存在是否对母乳喂养的婴儿有影响。

哺乳期间，由于母乳喂养模式和婴儿年龄的不同，母乳成分和母乳量可能会随之变化，这可能会影响婴儿的试验药物暴露量。因此，鼓励在试验中纳入处于不同哺乳阶段的女性。此外，初乳，前乳或后乳的成分不同，在计划对母乳进行药代动力学（PK）分析时应予以考虑。

5.1.2 非临床考虑因素

非临床研究可用于获取哺乳期间试验药物暴露的相关数据。标准围产期发育（PPND）研究（见 ICH S5）在妊娠期和哺乳期均对幼仔进行暴露。该研究可提供试验药物对婴幼儿（例如，对婴幼儿造成的不良影响）和哺乳期（例如，乳汁分泌量与质量）影响的相关信息，可用于评估对新生儿的潜在风险。本研究的挑战是了解观察到的任何新生幼仔影响是否与妊娠期或哺乳期暴露有关。为区分这一点，可采用幼龄动物直接给药的幼龄动物毒理学研究来进一步表征潜在风险（见 ICH S11）。也可通过经确认/验证的替代试验（ICH S5）获取哺乳期药物暴露数据。此外，合理运用各类模型（如 PBPK 模型），有助于深入评估母乳中试验药物的可能水平，以及后续的婴儿暴露量、吸收和代谢情况（见 ICH M15）。

5.2 哺乳期研究

5.2.1 评估母乳中试验药物水平的哺乳期研究

本节探讨在哺乳期研究中，评估母乳中试验药物的水平，不涉及婴儿通过母乳暴露于试验药物（即仅针对母体得研究）。这些研究通常在哺乳期患者中进行，但必要时也可在哺乳期健康志愿者中进行。参与者在这两种情形下，参与者均须吸出并丢弃母乳。从这些研究中收集的数据是第 5.3 节所述研究规划的先决条件。

哺乳期女性一旦决定停止母乳喂养或愿意在研究期间中断哺乳，且直至试验药物从母乳及母体血液中完全清除，则可以被纳入研究。

评估母乳中试验药物水平的哺乳期研究，可提供母乳中试验药物含量/浓度和持续时间的详细信息。这些数据还可用于模拟婴儿体内可能的暴露水平（例如，母乳中试验药物含量和婴儿的预计吸收量）。由于这些研究的持续时间通常较短，因此可以将其设计为独立研究，或者作为大型试验的初始子研究，在以后的某个时间点打算招募或纳入哺乳期参与者。

仅评估母乳中药物水平的哺乳研究也可在因临床治疗需要而使用药物的哺乳期女性中开展。

5.2.2 评估母乳喂养婴儿暴露量的哺乳期研究

本节探讨了在哺乳期研究中，评估试验药物在母乳中的水平以及通过母乳喂养婴儿体内的暴露水平。这些研究将母婴双方均纳入研究人群（即母婴配对研究）。这种情况包括机会性研究（招募已经根据临床需要使用上市药物并选择在哺乳期间继续治疗的患者）、独立哺乳期研究，以及纳入哺乳期女性与普通人群共同参与的临床试验中的哺乳期研究。

对于婴儿暴露于试验药物为非机会性设计的哺乳期研究，需要有数据支持对婴儿有利的获益-风险特征。相关数据可能包括非临床研究信息、哺乳期乳汁中的试验药物水平，以及预测婴儿药物吸收的模型。需要对母亲及其母乳喂养的婴儿进行成对采样，以评估试验药物在婴儿体内的吸收情况。研究应酌情评估吸收量是否可能对婴儿产生短期和/或长期影响。

5.3 临床试验中纳入进行母乳喂养的女性

如果有适当的数据支持，并充分考虑到母亲和儿童的获益-风险，则可考虑将母乳喂养女性纳入普通人群适应症的临床试验。如果哺乳期研究表明试验药物在临床上没有相关的母乳分泌现象或婴儿药物吸收情况，则该研究可支持哺乳的风险-获益特征。当婴儿从试验药物暴露中获得的潜在益处超过潜在风险时，也可允许将哺乳期女性纳入临床试验。

根据参与者人数，在临床试验中纳入母乳喂养女性可能允许评估其剂量、有效性和安全性是否与非母乳喂养人群相似。此外，还可评估试验药物是否影响母乳喂养。

5.3.1 研究设计

招募母乳喂养女性的临床试验应尽量减少对母乳喂养婴儿的潜在风险，并评估暴露婴儿的安全性。当具备合理的科学依据认为试验药物可能无法通过母乳被婴儿吸收，或其对母婴的潜在获益大于风险时，方案可允许参与者选择继续母乳喂养。应进行数据收集规划，以确保试验对参与者的影响保持在可接受的范围内（见第5.4.2节）。

鉴于对试验药物以及疾病对哺乳、产后生理和儿童健康的影响所需的专业知识，应咨询相关领域专家（例如，母乳喂养和母乳喂养支持方面的专家），进行研究和安全性监测（例如，数据监查委员会或其他安全监督机构），帮助解读研究期间报告的AE。

在这些情况下，评估婴儿的健康和充分发育至关重要，因此还建议研究团队中有新生儿科医生/儿科医生的参与。

5.3.2 药代动力学和给药注意事项

由于产后期存在生理变化（例如，哺乳期间血浆量减少），尽管程度低于妊娠期，并且随着时间的推移逐渐恢复正常，因此应考虑在母乳喂养的各个阶段收集母乳喂养参与者的PK数据，直至恢复到孕前状态。

一般来说，母乳喂养期间不需要改变给药方案。然而，若因妊娠调整了用药剂量，则需考虑将剂量重新调整至妊娠前水平所需的时间。此外，如适用，应考虑开展研究以评估母乳喂养策略调整（如调整哺乳时间）与给药方案之间的关联性。

5.3.3 与母乳喂养相关的一般结局

当与一般人群一起入组临床试验时，母乳喂养的研究参与者应尽可能接受与一般研究人群相同的疗效结果评估，并采用相同的终点和评估频率。

如果计划的评估可能使母乳喂养婴儿暴露于特定风险（例如，放射性造影剂对母乳的影响），则应考虑替代评估或终点，或者在规定时间内暂时弃用母乳，以避免儿童暴露于特定风险。

选择与母乳喂养相关的指标时，应综合考虑试验药物说明书以及母婴的健康结局。应评估对哺乳女性本人的影响（例如，对母乳生产的影响）。应记录哺乳期或母乳喂养时间表、婴儿年龄、母亲或婴儿的其他医疗状况以及可能影响母乳喂养或对婴儿产生影响的合并治疗的数据。

稀疏PK采样方法可用于补充详细的PK数据，以扩大研究的患者人群。即使已有一些关于试验药物对母乳分泌的影响、母乳中水平以及母乳喂养婴儿的吸收（如适用）的试验数据，收集其他母乳喂养研究参与者的数据以增强数据集也可能仍然有用。

5.3.4 母乳喂养相关安全性监测

关于安全性评估的标准建议，如不良事件分类、评估和报告（ICH E2A、ICH E2F、ICH E6(R3)、ICH E8(R1)），同样适用于涉及哺乳期女性的临床研究。此外，本节

中的安全性评估考虑因素也适用。当母亲和婴儿均暴露于试验药物时，需要在相关时间点了解（或在必要时进行评估）婴儿对药物的吸收情况。如果存在，研究应酌情评估吸收量是否可能对母乳喂养的婴儿产生短期和/或长期影响（例如，不良事件的严重程度/频率或对生长和/或发育的影响）。根据具体影响，应实施安全性随访计划。

计划的随访评估应考虑婴儿的总体健康状况，以及根据试验药物的药理作用 and 安全性特征预测的任何结局。参考同类试验药物的相关信息或儿科人群中该试验药物的用药经验，可能有助于制定安全性随访计划。应考虑在试验结束后是否需要继续监测对哺乳和婴儿的影响。

对于哺乳期暴露于试验药物的婴儿所发生 AE 的因果关系判定，应谨慎评估，综合考虑婴儿的医疗状况和其他混杂因素（例如，母体饮食结构、合并用药情况、补充营养（如配方奶或其他补充剂）需求程度，以及既往宫内药物暴露情况）。

5.3.5 暂停和停止给药

方案应概述在母乳喂养的婴儿出现安全问题时停止母乳喂养的标准。此外，应考虑是否可通过调整母乳喂养策略（如调整哺乳时间或吸出并丢弃母乳）作为确保婴儿安全的有效措施，以使母亲能够继续参与试验。

对于涉及哺乳期参与者的研究，除标准的数据来源外，还应综合考虑儿科用药中最新发现的安全性信号（例如，试验药物的其他或进行中的临床试验），此类信息可能提供儿童用药的相关信息。

5.4 研究参与者的招募和留用

5.4.1 参与者招募

招募哺乳期参与者的策略可能因纳入的是哺乳研究还是临床试验而有所不同。尽早考虑如何以及何时与潜在参与者接触，可以提高招募参与者参与相关研究的能力，以便及时获得试验药物的临床相关信息。

还应考虑以下几点。

- 在招募前让患者和利益相关者提供关于具体试验的准确相关信息，可以减少潜在参与者及其亲属和/或社会群体（如适用）对参与研究的担忧；
- 在研究设计阶段早期，让患者和其他利益相关者（如相关医疗团队）参与进来，可以深入了解如何更好地监测和及时收集信息，以便在研究期间降低风险，从而支持研究期间的招募和保留；
- 向医疗保健专业人员（HCP）提供患者参与研究的信息，并解决任何顾虑以鼓励参与；
- 关于母乳喂养的文化差异。

如果要从产后早期开始使用试验药物，则最好在妊娠期启动入组筛选程序，以便在

518 分娩后立即将患者纳入试验。如果在妊娠期间开始筛选，可能需要在入组前重复部
519 分筛选程序以确认资格。

520 对于涉及婴儿通过哺乳暴露于试验药物的临床试验，招募工作需要包括通过教育
521 材料使母亲及其家庭成员（如适用）了解药品对母婴的获益-风险信息，以及参与
522 试验对母乳喂养意愿的影响。应向参与者清楚解释研究流程的目的及类型。

523 5.4.2 减轻参与者负担

524 可以在研究的多个方面融入灵活性，以减轻参与者的负担。

525 通过发现此时期的挑战并给予支持，以减少参与者早期和可避免的中途退出的情
526 况。为减轻参与者的负担，在适当和可行的情况下，可将研究方案中要求进行的评
527 估与标准儿科护理访视记录中包含的信息结合起来。减轻研究参与负担的其他考
528 虑因素包括：

- 529 • 应尽量减少样品分析所需的母乳量；
- 530 • 在适当时，应尽量减少对婴儿采血的干预；
- 531 • 应考虑提供吸乳器，以便高效吸出母乳或使用替代方法进行取样；
- 532 • 提供儿童护理/活动；
- 533 • 如果可能，在不影响研究完整性的情况下，向参与评估母乳中试验药物水平
534 的哺乳期研究的参与者提供实时结果，以便重新开始母乳喂养（如适用）；
- 535 • 建议参与者收集和储存样本，或在适当时借助家庭健康护士的帮助；
- 536 • 鼓励参与者在给药前吸出并储存母乳，以便在研究前乳汁喂养婴儿几个小
537 小时到一天或更长时间；
- 538 • 哺乳顾问（或同等人员）还可在临床试验中帮助参与者继续分泌足够的乳
539 汁。

540 5.5 母乳喂养参与者的研究知情同意

541 对于知情同意书，ICH E6（R3）的原则适用，以下是有关母乳喂养和哺乳的其他
542 考虑因素。

543 根据研究设计，知情同意书需充分考虑对母婴的潜在获益与暴露风险，同时应说明
544 涉及母婴的研究操作相关风险（例如，母乳取样或抽血）。知情同意需遵循所在
545 地区关于父母同意的相关指导原则。知情同意还应包括临床试验流程和程序如何影
546 响母乳喂养的信息，并优先考虑参与者和婴儿的安全。

547 应告知参与哺乳期研究的参与者，研究主要目的是评估试验药物在母体血液（可能
548 包括婴儿血液）和母乳中的浓度水平，并分析它们之间的相关性。在婴儿未暴露于
549 试验药物的哺乳期研究中，应告知参与者试验药物在母乳中的残留时间，防止婴儿

ICH E21 指导原则

550 因母乳喂养而意外暴露于试验药物。还应考虑以下因素：采样和检测的时间、中断
551 母乳喂养的持续时间、母乳替代营养品的可获得性，以及婴儿自身状况（如早产）
552 可能对优先考虑母乳喂养或参与研究产生的影响。

553 此外，根据研究设计，对于允许在暴露于试验药物期间进行母乳喂养的研究：

554 • 应提供有关试验药物及其临床和非临床开发的最新信息，以支持关于母乳
555 喂养做出决定，特别是有关该药品通过母乳转移的信息。

556 • 如果婴儿通过母乳暴露于试验药物，应遵循当地关于附加知情同意要求的
557 相关规定。

558 • 知情同意应包括婴儿的随访计划，包括进行安全性评估的频率和类型，以及
559 查阅婴儿医疗记录（如适用）。

560 • 知情同意书中可能包括公布产妇医疗记录中的信息，以获取有关医疗状况
561 和妊娠过程的相关信息。

562 在某些情况下，可能需要参与者再次提供知情同意（例如，新信息影响对哺乳参与
563 者或母乳喂养儿童的试验药物获益和/或风险评估）。

564 对该患者人群有经验的 IRB 和 EC 也可就研究参与者的拟议补偿的适当性提出建
565 议。

566 6. 附录

567 附录 1: 说明书相关考虑因素

568 产品说明中信息的来源包括非临床数据和临床数据, 如通过相关研究和/或建模和
569 模拟获得的 PK 和 PD 数据、临床有效性和安全性试验数据、流行病学研究数据、
570 妊娠登记以及与妊娠期女性和哺乳期女性相关的药物警戒数据。

571 在相关数据可获取的情况下, 根据区域说明书指导原则和监管审查, 应考虑在说明
572 书中纳入以下信息:

- 573 • 妊娠期间的推荐剂量以及妊娠、哺乳和/或产后期间的任何剂量调整;
- 574 • 药品对妊娠的影响 (如流产或妊娠并发症);
- 575 • 妊娠期间疾病进展的风险 (例如, 如果治疗不足或未经治疗, 病情可能会恶
576 化);
- 577 • 试验药物通过胎盘屏障的可能性;
- 578 • 对胎儿的影响 (如畸形风险、对胎儿生长的影响、可能对婴儿和儿童产生的
579 长期影响);
- 580 • 母乳中的药物水平和哺乳婴儿的药物暴露量;
- 581 • 药物对哺乳期及哺乳婴儿的影响;
- 582 • 新生儿的药物不良反应或撤药症状;
- 583 • 降低试验药物对妊娠期女性、哺乳期女性以及胎儿或婴儿风险的建议措施;
- 584 • 对妊娠期女性和哺乳期女性以及胎儿或婴儿的任何监测建议;
- 585 • 根据人口统计学、疾病状态或其他亚群确定的上述项目的任何差异。

附录 2：临床试验中需考虑的其他结局（包括妊娠期参与者）

除标准的报告要求和药物临床试验质量管理规范（GCP）（见 ICH E6（R3））规定外，还应综合考虑以下指标，并关注治疗适应症、试验药物特性、用药周期和治疗背景等信息。

值得关注的孕产妇和妊娠结局：

相关的标准母体和妊娠指标包括妊娠结局，包括流产时间和基本情况（尤其是由于先天性异常导致的流产）、分娩的特征和时间（例如剖腹产或早产）以及婴儿出生时的测量值（例如体重）。

除了这些标准措施外，在相关情况下，还应考虑以下因素：

- 产前先天性畸形的识别（如胎儿心脏超声检查）；
- 妊娠/产前评估和结果，包括妊娠并发症（如绒毛膜羊膜炎或宫内生长受限）；
- 影响妊娠期健康的孕产妇状况（如妊娠期糖尿病、疾病发作或机会性感染）；
- 产科病史（如流产伴先兆子痫/子痫史、产后出血、剖腹产或对特定药物过敏）；
- 分娩特征，包括分娩并发症（如胎膜早破、分娩方式、死胎或窒息）；
- 胎盘病理或显著的胎盘异常；
- 多胎妊娠的特定终点，包括绒毛膜性、合子率、高位多胎妊娠中一个或多个胎儿的丢失，以及双胎输血综合征等情况；
- 其他相关因素，例如叶酸的使用、相关的父亲健康因素、产前护理的获取和质量、辅助生殖的使用（包括供体配子/胚胎）。

婴儿出生时的特征：

婴儿结局指标应包括性别、出生胎龄、出生体重（如小于胎龄儿）以及出生时或出生后即刻发现的先天性畸形或其他功能/形态异常。

相关情况下，需要考虑的其他产后婴儿结局包括：

- 心血管和呼吸系统检查，包括是否需要补充氧气或复苏；
- 发育和功能评估（如 APGAR 或神经评估（肌张力、自发活动））。

新生儿期和婴儿随访的结果：

出生后前 28 天内需要考虑的新生儿结局包括：

- 与大小和生长相关的评估；

ICH E21 指导原则

- 615 • 发育（包括神经系统）评估；
 - 616 • 喂养特点，包括母乳和/或配方奶的使用情况、喂养困难的发生情况以及肠
617 胃不耐受情况；
 - 618 • 新生儿期诊断的先天性畸形；
 - 619 • 主要器官系统的健康状况（如肾脏或肝功能）；
 - 620 • 产后感染或新生儿期（包括住院期间）出现的其他健康问题。
- 621 相关的婴儿随访结局将根据孕产妇疾病或病症、试验药物类型和妊娠暴露而有所
622 不同。应该考虑到，一些神经和身体发育迟缓或疾病可能直到生命后期才会显现出
623 来。