

引用本文: 鲍志伟, 崔朝, 马静, 等. 抗肿瘤药物说明书 166 份妊娠及哺乳期妇女用药标注情况分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 842-845. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.051.



◇ 医院药学 ◇

抗肿瘤药物说明书 166 份妊娠及哺乳期妇女用药标注情况分析

鲍志伟¹, 崔朝², 马静³, 刘小林⁴, 郑爱东¹

作者单位:¹建湖县人民医院药学部, 江苏 盐城 224700;

²南京正大天晴制药有限公司质量保证部, 江苏 南京 210038

³南京市大厂医院(东南大学附属中大医院江北院区)药剂科, 江苏 南京 210044;

⁴江苏省肿瘤医院(南京医科大学附属肿瘤医院)药学部, 江苏 南京 210009;

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金(A201626)

摘要: **目的** 了解常用抗肿瘤药物说明书中妊娠及哺乳期妇女用药的标注情况, 为规范药品说明书的标注提供参考。**方法** 2019年1—2月收集江苏省五家三甲医院抗肿瘤药物的药品说明书, 2019年3—9月对其中关于妊娠及哺乳期妇女用药信息的标注情况进行调查分析。**结果** 共收集 166 份抗肿瘤药物说明书, 按来源分为国产药(84 份)、进口药(82 份), 按药品剂型分为口服制剂(52 份)、注射剂(114 份)。说明书中有关妊娠分级、哺乳分级及妊娠和哺乳期妇女用药信息标注率均不高, 且用药信息标注的位置分散, 同一成分的不同厂家药品的说明书差异也较大。**结论** 抗肿瘤药物说明书中关于妊娠及哺乳期妇女用药的标注, 有待进一步规范、完善。建议相关部门强制药品生产企业定期修订说明书, 以保障临床用药安全、合理。

关键词: 说明书; 抗肿瘤药物; 孕妇; 哺乳期妇女; 分析

Analysis of drug labeling of 166 pregnant and lactating women in anti-cancer drugs manual

BAO Zhiwei¹, CUI Chao², MA Jing³, LIU Xiaolin⁴, ZHENG Aidong¹

Author Affiliations:¹Department of Pharmacy, Jianhu County People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224700, China;

²Department of Quality Assurance, Nanjing Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing Jiangsu 210038, China; ³Department of Pharmacy, Dachang Hospital of Nanjing (Jiangbei District of the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University), Nanjing, Jiangsu 210044, China;

⁴Department of Pharmacy, Jiangsu Cancer Hospital(The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University), Nanjing, Jiangsu 210009, China

Abstract: **Objective** To understand the information for pregnant and lactating women of commonly used antitumor drug in Jiangsu, and to provide a reference for the labeling of standardized drug instructions. **Methods** The package inserts of anticancer drugs in five Grade Class A hospitals in Jiangsu From January to February 2019 were collected, and the information for pregnant and lactating women was investigated and analyzed. **Results** A total of 166 package inserts for anticancer drugs were collected, which were assigned into domestic drugs (84 pieces) and imported drugs (82 pieces) according to the source, and assigned into oral preparation (52 pieces) and injection (114 pieces) according to their dosage forms. The labeling rate of pregnancy classification, lactation classification and the information for pregnant and lactating women in the items was not high, and the location of the information was scattered, and the instructions for different manufacturers of the same ingredient were different. **Conclusion** The information for pregnant and lactating women in package inserts of the antitumor drug needs to be further regulated and improved. It is recommended that relevant departments force drug manufacturers to periodically revise the instructions to ensure the safety and rationality of clinical drug use.

Key words: Prospectuses; Antitumor drugs; Pregnant women; Lactating women; Analysis

抗肿瘤药物是一类具有细胞毒特性, 杀伤机体内肿瘤细胞的同时, 往往对正常细胞也有杀伤作用^[1]。妊娠及哺乳期妇女作为特殊人群, 其用药安全性不仅关系到自身, 还直接关系到下一代, 而这类人群因其独特的生理特点, 对药物的反应性、耐受性等与成年人不尽相同^[2], 加之抗肿瘤药的毒副作用大、不良反应发生率高^[3], 所以说明书需更加规范、严谨。

近年来, 国内已有文献报道抗肿瘤药物标注信息缺损, 不规范现象^[1-5], 但国内外尚缺乏妊娠及哺乳期妇女抗肿瘤用药信息分析的报道, 牛金茹等^[3]虽研究了 762 份药品说明书, 但抗肿瘤药物品种少, 仅有 32 个品种, 存在一定局限性。本研究 2019 年 1—12 月首次收集江苏省五家三级医院所有抗肿瘤药物(其中一家为省级肿瘤专科医院)166 例, 2019 年 3—9 月对其

中有关妊娠及哺乳期妇女用药信息的标注情况进行统计分析,为规范药品说明书的标注提供参考。

1 资料与方法

收集江苏省五家三甲医院抗肿瘤药物的药品说明书166份,选取每种抗肿瘤药物的最新版药品说明书(截止到2018年12月31日,每份说明书最后一次更新的说明书),依据《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》(以下简称细则)^[6]、《药品说明书和标签管理规定》^[7]、《临床药理学》^[8]等相关规定,统计分析FDA妊娠分级(A级、B级、C级、D级、X级)和哺乳分级(L1级、L2级、L3级、L4级、L5级),重点关注“用法用量”“不良反应”“禁忌”“注意事项”“孕妇及哺乳期妇女用药”“药品相互作用”“药品过量”“毒理研究”“药理作用”“药代动力学”这十个“基本项目”中有关妊娠及哺乳期妇女用药信息的标注情况。其中“尚不明确”“未进行该项实验,且无可参考文献”均按照未标注计。

2 结果

2.1 品种分布 166份抗肿瘤药品说明书按来源分为国产药(84份),进口药(含合资企业)(82份);按药品剂型分为口服剂(52份)和注射剂(114份),见表1。

表1 药品说明书中按剂型和来源分类情况

剂型来源	注射剂		口服剂	
	粉针剂	注射液	片剂	胶囊剂
进口(含合资企业)	37	17	22	6
国产	35	25	19	5
合计	72	42	41	11

2.2 说明书中关于美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠分级、哺乳分级标注情况 166份抗肿瘤药妊娠分级分布于B级~D级,哺乳分级分布于L3~L5级。说明书中,无论口服剂、注射剂还是进口、国产,未分类的妊娠分级约占20%,哺乳分级约占35%。见表2。

2.3 基本项目中关于妊娠及哺乳期妇女用药信息标注情况对比 “药物相互作用”“药物过量”这两项中100%未标注妊娠及哺乳期妇女用药信息,因此未在表中对其剂型、来源做对比。无论是口服剂、注射剂还是进口、国产,各基本项目关于妊娠及哺乳期妇女用药信息的标注情况基本相似——除

“孕妇及哺乳期妇女用药”项中标注率高,其余项目的标注率均低于50%。见表3。

2.4 “孕妇及哺乳期妇女用药”项中的具体标注内容 无论国产、进口还是注射剂、口服剂,约90%说明书建议妊娠及哺乳期妇女慎用或禁用本类药物(包含停止或终止哺乳,以及“妊娠妇女不应使用本品,除非本品对母亲的预期益处超过对胎儿的潜在危险”)。关于妊娠期妇女用药,口服剂、国产企业药品说明书中未标注的占比分别较注射剂、进口企业高;关于哺乳期妇女用药,口服剂与注射剂说明书标注情况相似,但国产企业药品说明书中未标注的占比较进口企业高。见表4、5。

3 讨论

据报道,美国每年有近600万孕产妇,其中的60%会在妊娠期、围生期至哺乳期平均服用3~5种药物^[9-10]。而我国情况更甚,孕产妇用药率高达85%(2016年孕产妇约1700万人),在妊娠期间曾服用过至少1种药物的占90%,至少服用过10种药物的占4%^[11]。许多药物可通过母体血流经胎盘进入胎儿体内,和(或)通过乳汁分泌,妊娠和哺乳期妇女接受药物可能会对胎儿、乳儿产生不良影响^[12]。随着技术发展,抗肿瘤药物的不断推陈出新,说明书是最能直接获取药品信息的法定文件,也最能评估妊娠和哺乳期妇女的用药风险,因此,说明书上标注妊娠和哺乳期妇女用药信息对这类人群用药安全起到至关重要的作用,只有内容完整、准确、规范化,方能确保临床合理用药以及病人用药安全、有效。但本研究结果显示,标注情况不容乐观。部分因为伦理,研究数据很少;也与国家食品药品监督管理局药品未强制规定厂家需定期修改说明书有关。

3.1 FDA妊娠分级、哺乳分级表达程度不同 本研究FDA妊娠分级、哺乳分级国产药与进口药相似;还有两个分级对应的孕妇用药的表达程度也不同,一是表现在同一分级的药品,表达程度不同;二是不同分级的药品,表达程度相同。注射用环磷酰胺与注射用硫酸长春新碱妊娠分类、哺乳期分类均为D、L5,前者描述为孕妇慎用、停止哺乳,而后者为孕妇及哺乳期妇女用药尚不明确。注射用戈那瑞林、来曲唑片妊娠分类、哺乳期分类分别为B/L3、D/L5,而说明书却均为尚不明确。表述程度不一致不但给医务工作

表2 166个抗肿瘤药FDA妊娠分级、哺乳分级/份(%)

类别	份数	FDA妊娠分级					FDA哺乳分级				
		未分类	X级	D级	C级	B级	未分类	X级	D级	C级	B级
注射剂	114	23(15.97)	5(4.39)	74(64.91)	10(8.77)	2(1.75)	41(35.96)	47(41.23)	16(14.04)	10(8.77)	0(0.00)
口服剂	52	9(17.31)	7(13.46)	36(69.23)	0(0.00)	0(0.00)	19(36.54)	21(40.38)	8(18.18)	4(7.69)	0(0.00)
进口	82	17(20.73)	7(8.53)	51(63.41)	6(7.32)	1/1.22	30(36.59)	31(37.80)	12(14.63)	9(10.98)	0(0.00)
国产	84	15(18.75)	7(8.75)	50(62.20)	7(8.75)	1/1.25	29(34.52)	35(41.67)	11(13.75)	9(11.25)	0(0.00)

表3 关于妊娠及哺乳期妇女用药信息标注情况对比/例(%)

标注项	剂型		来源	
	注射剂 (n=114)	口服剂 (n=52)	进口 (n=82)	国产 (n=84)
孕妇及哺乳期 妇女用药	109(95.61)	46(88.46)	81(98.78)	76(90.48)
不良反应	7(6.14)	7(13.46)	11(13.41)	12(14.29)
禁忌	56(49.12)	20(38.46)	39(47.56)	41(48.81)
注意事项	38(33.33)	17(32.69)	40(48.78)	33(39.29)
药理毒理	45(39.47)	14(26.92)	44(53.66)	18(21.43)
药代动力学	17(14.91)	5(9.62)	18(21.95)	9(10.71)

表4 关于妊娠期妇女用药信息标注情况/例(%)

标注项	剂型		来源	
	注射剂 (n=114)	口服剂 (n=52)	进口 (n=82)	国产 (n=84)
慎用或禁用	109(95.61)	46(88.46)	81(98.78)	76(90.47)
尚不明确	2(1.75)	2(3.85)	1(1.22)	3(3.57)
未进行该实验且 无可参考文献	3(2.63)	5(9.62)	0(0.00)	5(5.95)

表5 关于哺乳期妇女用药信息标注情况/例(%)

标注项	剂型		来源	
	注射剂 (n=114)	口服剂 (n=52)	进口 (n=82)	国产 (n=84)
慎用或禁用	53(46.49)	20(38.46)	33(40.24)	37(44.05)
停止或终止哺乳	48(42.11)	26(50.00)	44(53.65)	26(30.95)
尚不明确	4(3.51)	3(5.77)	0(0.00)	4(4.76)
未进行该实验且 无可参考文献	3(2.63)	2(3.85)	0(0.00)	4(4.76)
未标注	6(5.26)	3(5.77)	1(1.22)	9(10.71)

者造成了困惑,也给临床用药带来了新的安全隐患。

妊娠分级、哺乳分级可以初步告知临床医师,该药品对于本类特殊人群的危害等级^[13]。FDA也要求对药品进行分级。未标注可能与部分厂家担心标注分级不准确将造成孕妇、哺乳期妇女不良事件发生,用药说明标注较为谨慎。孕妇、哺乳期妇女病人较为特殊,而分级不能仅凭个别医生或某个厂家划分,国家食品药品监督管理局(CFDA)应组织有经验共同研究出台划分标准与等级,以使说明书内容更加详细规范和指导临床用药,保证病人安全有效的用药。

3.2 妊娠及哺乳期妇女用药信息标注不全 我国药监部门要求处方药(包含抗肿瘤药物)说明书中要求将“孕妇及哺乳期妇女用药”单独列出,与“注意事项”等项目并列,而化药类说明书中的“孕妇及哺乳期妇女用药”着重要说明该药品对妊娠、分娩及哺乳期母婴的影响,并写明可否应用本品及用药注意事项。未进行该项实验且无可参考文献的,也应当在该项下予以说明^[13]。如有该类人群用药需注意的内容,需要在“注意事项”项下也予以说明。

该项强调需说明药品对妊娠过程的影响(如是否通过胎盘屏障而影响胎儿生长发育或致畸)以及对哺乳婴儿的影响(如是否通过乳腺分泌而影响哺乳婴儿的健康)。同时妊娠及哺乳期妇女是具有特殊生理特点的群体,药物在体内不良反应情况、药物代谢动力学等也不同。药品说明书应在“孕妇及哺乳期妇女用药”“不良反应”“禁忌”“注意事项”“药理毒理”“药代动力学”均提及妊娠及哺乳期妇女用药情况。但是研究结果可以看出除妊娠及哺乳期妇女用药,不良反应、禁忌、注意事项、药理毒理、药代动力学总体标注率不高,且标注位置分散(在“孕妇及哺乳期妇女用药”“注意事项”“禁忌”项下均可出现有关妊娠期及哺乳期妇女用药情况),较池里群等^[14]研究情况有差异(可能与本次研究全是肿瘤药品,且不少药品均在5年内新上市药品,相关资料还不够完善有关)。国家也未规定是每个部分都需标注还是仅需某一项中标注。没有统一规定,就造成临床医师和病人查询问题和信息遗漏问题。调查还发现,目前说明书有关妊娠及哺乳期妇女用药的表达用语欠规范、表述模糊、前后不一致等问题较为突出,有时容易传达模糊的信息,给安全用药带来不便,有待进一步规范。

在目前说明书中有关妊娠及哺乳期妇女用药信息大量缺失的情况下,临床医生用药大多参考证据级别高的指南、循证依据或证据级别低的专家共识。但用药前均需与病人和(或)近亲属充分沟通,易造成用药依从性差;且CFDA颁布的细则^[6]仍停留于2006年,过于陈旧,有关妊娠及哺乳期妇女用药信息标注的规定不够明确、统一,缺乏强制性手段要求药品生产企业对药品说明书进行修订。建议CFDA尽快参照FDA“新孕妇用药规则”完善相关法律法规、规范细则,积极推动中国妊娠及哺乳期妇女药代动力学数据库建立;要求生产企业应对说明书的准确性、完整性负责,统一有关妊娠及哺乳期妇女用药信息的标注位置,并在限定时间内根据最新循证依据、专业指南和专家共识尽快更新说明书,不及时修改药品说明书的生产企业给予必要的警告、经济惩罚等惩戒手段。

3.3 不同说明书标注内容不统一及同一品规不同厂家药品说明书标注内容不一致 不同说明书关于妊娠期妇女用药出现“妊娠期禁用”“妊娠期忌用”等;哺乳期用药出现“停止哺乳”“终止哺乳”“哺乳期禁用”等。且有些说明书仅标注哺乳期停止使用,但药物有代谢时间,停药后是否可以立即哺乳,或多久才能再次哺乳,大部分说明书甚少涉及。复方环磷酰胺片、注射用白消安两种抗肿瘤药物妊娠及哺乳期用药禁用,但在“注意事项”中却未谈及避孕;氟尿嘧啶注射液、注射用阿霉素、卡莫氟片等药物标明妊娠前3个月内禁用,但妊娠3个月后的情况却未标注。

通用名及给药途径相同,仅生产厂家不同的药品,其说明书的内容应彼此接近,不应存在较大差异,以便更好指导临床安全合理用药。本次收集的说明书中,通用名及给药途径相同,仅生产厂家不同的药品的品种较多,但有关妊娠期及哺乳期信息标注情况却相差较大,如同为注射用环磷酰胺,1家生产企业有详细描述,包括妊娠期前三个月及三个月后的处理、治疗期间怀孕的处理等;而另一生产企业仅简单描述为妊娠期及哺乳期妇女禁用。

通用名及给药途径相同厂家不同的说明书间差异,极易给临床用药带来安全隐患。建议不同生产企业对于品名相同的药品标注情况尽量详细且相同,生产厂家统一说明书也是当务之急。近几年新开展的药物一致性评价——要求仿制药品要与原研药品质量和疗效一致,却未强制对已经通过一致性评价的生产企业做修订药品说明书要求^[15]。建议相关药品监督管理部门监督通过药品一致性评价的药品企业必须及时修改说明书,保证仿制药品说明书用药信息的全面、完整、细致,同时通用名及给药途径相同但生产厂家不同的抗肿瘤药物说明书间还需保证信息的相对一致性,以保障临床用药安全、合理。

4 结论

说明书具有法律依据,是指导临床医师安全、合理用药的依据^[2],妊娠及哺乳期用药不当不但影响病人本身,而且影响着下一代,抗肿瘤药物是一类毒副作用比较大的药物,且受到临床试验的限制,一般不建议这类人群使用,建议所有妇女计划妊娠前均去医院全面检查,排除患有肿瘤疾病可能。使用抗肿瘤药期间一般建议避孕、终止妊娠或终止哺乳等,而说明书应表述完整、规范、严谨。

抗肿瘤药物推陈出新较快而说明书更新缓慢,因此临床上大部分肿瘤疾病的治疗大多参照指南、专家共识等,凭经验用药,甚至超说明书用药。极易发生用药安全隐患和(或)医患纠纷^[5]。部分说明书中增加“超说明书适应症”项目,使得超说明书用药更加“合理化”,但并不意味生产厂家不需要修改说明书。近几年我国虽开展的“仿制药一致性评价”,是国产药物的有效性更加接近进口药,并要求各家医院必须首选通过一致性评价药品,极大降低病人用药支出,减少了病人的经济负担,但却未强制通过一致性评价的生产企业修订药品说明书。众多原因导致妊娠及哺乳期妇女用药的标注不清。即使已经标注的厂家担心标注信息不准确可能造成妊娠和哺乳期妇女不良事件发生,用药说明标注也较为谨慎。

CFDA应要求所有通过一致性评价的国内生产企业必须同时对说明书做相应修改,以保证通用名

及给药途径相同但生产厂家不同的抗肿瘤药物药品说明书信息的相对一致性,以保障临床安全、合理用药^[16]。国家指定专业机构批准超说明书适应证的同时,也需让生产厂家在规定期限完善说明书的相关临床数据。同时国家所批准的超说明书用药有一定滞后性,且不全面,因此医院还需根据自家情况做合理的调整,医院的伦理委员会对待本院的超说明书用药的审批必须更加严格把关,规避风险,以免病人出现不良后果后,防止超说明书用药带来的不良事件及法律纠纷。在用药前必须跟病人反复沟通,告知治疗方案的依据、药品来源、用药中可能出现的意外状况等,并签订知情同意书方可用药。同时希望医院定期开展药品说明书知识学习,定期公布超说明书用药目录,降低妊娠及哺乳期病人使用抗肿瘤药风险,也希望上级部门加强监管力度,完善相关政策法规,为临床安全用药提供更有力的保障。

参考文献

- [1] 张欣悦,孙成春,谢继青,等. 33份抗肿瘤药类注射剂药品说明书的调查分析[J]. 中国药房, 2014, 25(1): 91-93.
- [2] 王燕琼,樊惠,任益炯. 上海常用儿童抗肿瘤药物说明书存在的问题与对策研究[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(1): 78-81.
- [3] 牛金茹,李君,吴斯,等. 762份药品说明书中孕妇及哺乳期妇女用药标注情况分析[J]. 中国药房, 2016, 27(7): 992-994.
- [4] 杨佳卉,唐佳,张雅婷,等. 我国药品说明书中孕妇及哺乳期妇女用药标示情况分析[J]. 中国药物评价, 2016, 33(4): 235-238.
- [5] 阎丽丽,李晓军,武文慧,等. 410份药品说明书中孕妇及哺乳期妇女用药标注浅谈[J]. 中南药学, 2016, 14(8): 884-887.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[S]. 2006-05-10.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[S]. 2006-06-01.
- [8] 李俊. 临床药理学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 430-445.
- [9] 张璐,马静,任晓东,等. 抗肿瘤药物说明书的质量评价分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1549-1553.
- [10] EL-IBIARY SY, RANEY EC, MOOS MK. The pharmacist's role in promoting preconception health[J/OL]. J Am Pharm Assoc (2003), 2014, 54(5): e288-e301. DOI: 10.1331/JAPhA.2014.14536.
- [11] 代雪飞,王建青. 药品说明书中妊娠及哺乳期用药信息标注情况调查[J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1669-1674.
- [12] 夏东胜. 我国药品说明书孕妇及哺乳期妇女用药标示问题分析及风险控制建议[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(4): 211-218.
- [13] 黎刚,严鹏科,方锦霞,等. 183份中成药说明书中孕妇及哺乳期妇女用药信息调查分析[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(4): 421-423.
- [14] 池里群,秦红梅,吴悠. 我院310份药品说明书中有关妊娠期及哺乳期妇女用药标注情况调查分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(7): 651-654.
- [15] 马静,王妍,鹿博,等. 157份抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况的调查分析[J]. 中国药房, 2019, 30(7): 985-990.
- [16] 崔立慧,马静,袁丽华,等. 常用抗肿瘤药物说明书中儿童用药信息的调查分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(2): 413-417.

(收稿日期: 2020-01-16, 修回日期: 2020-02-05)