

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)04-0010-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.003



# 传统免疫抑制剂药品说明书妊娠期及哺乳期用药信息标注情况分析\*

谢洪梅, 钱火连, 陈秋娟, 王 强

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

**摘要:**目的 分析传统免疫抑制剂药品说明书中妊娠期及哺乳期女性用药信息的标注情况。方法 收集医脉通官方网站收录的免疫抑制剂的药品说明书,通过药智数据(网页版)、用药助手手机软件及纸质药品说明书进行逐一核实后,参照《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》提取并整理传统免疫抑制剂药品说明书“妊娠期用药”“哺乳期用药”项下的用药标注情况。检索时间为2022年10月31日。结果 共收集到123份药品说明书。标注“妊娠期用药”和“哺乳期用药”项的分别有100份(81.30%)和96份(78.05%),其中分别有95份(77.24%)和93份(75.61%)有用药指导意见。26份药品说明书因药品的剂型、厂家不同而在“妊娠期用药”项标注内容存在差异(涉及氟尿嘧啶、环孢素、羟基脲、他克莫司),但“哺乳期用药”项标注内容均一致(均为不应哺乳或停止用药)。结论 我国部分传统免疫抑制剂的药品说明书标注内容存在“妊娠期用药”“哺乳期用药”项信息缺失、指导意见不明确、部分药品说明书标注内容不一致、哺乳期用药标识滞后等问题,应引起药品监管部门和药品上市许可持有人的重视,并不断加强对药品说明书的管理和规范。

**关键词:**妊娠期;哺乳期;传统免疫抑制剂;药品说明书;用药信息

## Analysis of Medication Information Labeling for Pregnant and Lactating Women in the Instructions of Traditional Immunosuppressants

XIE Hongmei, QIAN Huolian, CHEN Qiujuan, WANG Qiang

(The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400037)

**Abstract: Objective** To analyze the labeling of medication information for pregnant and lactating women in the instructions of traditional immunosuppressants. **Methods** The information of immunosuppressant instructions were collected from the medlive. cn and checked by the db. Yaozhi. com, medicine helper App and paper - based drug instructions in October 31, 2022. The medication labeling information for pregnant and lactating women in the instructions of traditional immunosuppressants was extracted and summarized based on the *Specification Rules on Instructions of Chemical Drugs and Biological Products for Therapeutic Use*. **Results** A total of 123 drug instructions were collected. There were 100 and 96 drug instructions (81.30% and 78.05%) were labeled with medication information for pregnant and lactating women respectively, of which 95 and 93 drug instructions (77.24%, 75.61%) contained medication guidance respectively. A total of 26 drug instructions had different medication information for pregnant women due to different dosage forms and manufacturers, involving fluorouracil, ciclosporin, hydroxycarbamide and tacrolimus, while their medication information for lactating women was consistent, that was lactation or medication was not allowed. **Conclusion** There are some problems in the labeling of medication information for pregnant and lactating women in the instructions of some traditional immunosuppressants in China such as missing information, unclear guidance, inconsistent labeling in some drug instructions and delayed medication labeling for lactating women. Drug regulatory departments and marketing authorization holders should pay attention to these problems, and strengthen continuously the management and standardization of drug instructions. **Key words:** pregnancy; lactation; traditional immunosuppressant; drug instruction; medication information

流行病学研究显示,育龄期女性患类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病等自身免疫性疾病的风险较高<sup>[1]</sup>。目前的治疗主要依赖以免疫抑制剂为主的药物治疗方案。相对于2000年后出现的靶向性免疫调节药物(生物制剂和小分子靶向信号通路抑制剂),传统免疫抑制剂临床疾病范围广,且作用机制、效果和药品不良反应的临床经验和研究报道均较充分<sup>[2]</sup>。对于合并自身免疫性疾病的妊娠期、哺乳期女性,药物治疗方案应充分考虑控制疾病,同时尽量少用或不用可能增加母胎风险和经乳汁分泌的药物。多数国家采用药物分

级制度(分 ABCDX 5 个等级)规避一些非必须用药的风险,但美国食品和药物管理局(FDA)认为该种分类过于简单,无法准确传递胎儿风险程度的差异,可能导致不明智的临床决策<sup>[3]</sup>。基于此,本研究中对我国可获取的传统免疫抑制剂药品说明书中“妊娠期用药”“哺乳期用药”信息的标注情况进行整理与分析,以为保障妊娠期及哺乳期女性用药安全提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

通过医脉通官方网站(<https://www.medlive.cn/>),

\*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:谢洪梅,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)xhm47535925@163.com。

收集在“用药参考”项下收录的所有免疫抑制剂[包括口服剂型(如片剂、分散片、胶囊、溶液、口服液)和注射剂型(如注射液、粉针剂)]的药品说明书(网页版),排除其中已停止上市或起局部作用(如地塞米松口腔贴片、地塞米松乳膏、泼尼松龙滴眼液等)的制剂,临床研究证据较少的抗体类生物制剂(如巴利昔单抗、抗人T淋巴细胞免疫球蛋白等),以及无成人适应证的药品(如羟甲基淀粉钠)。再通过药智数据(网页版)、用药助手手机软件及相应药品纸质药品说明书逐一核实后,提取和整理每个药品的规格、“妊娠期用药”及“哺乳期用药”项下的用药标注信息,检索时间为2022年10月31日。

### 1.2 方法

参照原国家食品药品监督管理局《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》<sup>[4]</sup>,从4个方面对药品说明书中涉及妊娠期及哺乳期女性用药信息的内容进行整理与分析:1)“妊娠期及哺乳期用药”项标注分有和无分别统计;2)按文献<sup>[5]</sup>进一步将有用药标注药品说明书的用药指导意见分为无(包括意见尚不明确、意见缺失、临床资料无或有限)和有(包括禁用、忌用、避免使用、不宜使用、不得使用、不应使用、慎用、权衡利弊、需调整剂量、避免大剂量使用、不应哺乳、停止哺乳、咨询医师);3)比较同品种不同剂型、不同生产厂家药品说明书中“妊娠期用药”及“哺乳期用药”项标注内容;4)同品种药品的药品说明书中部分用药指导信息不一致时,查阅资料给出的推荐意见及文献依据。

## 2 结果

### 2.1 标注情况和用药指导意见

共收集到药品说明书123份,其中“妊娠期用药”“哺乳期用药”项标注情况见表1。结果显示,100份药品说明书中有“妊娠期用药”项标注(81.30%),其中95份有用药指导意见(77.24%);96份药品说明书中有“哺乳期用药”项标注(78.05%),其中93份有用药指导意见(75.61%)。在有用药指导意见的说明书中,有8份未列出用药相关实验数据和临床研究,指导意见标注为“使用时调整剂量”“咨询医师”,不能为临床用药提供有效的证据支持。对于哺乳期女性用药,药品说明书的指导意见多为不得使用或停止哺乳,并未标注出药物是否经乳汁分泌,以及停药后是否可立即哺乳、多长时间可再次哺乳等。详见表2。表2中,“禁忌”“慎用”“调整”分别表示禁用、忌用或妊娠初期禁用、不应使用;权衡利弊、慎用、告知风险;使用时由医师调整剂量、咨询医师。

### 2.2 “妊娠期用药”项推荐意见不一致情况

氟尿嘧啶(9份)、环孢素(9份)、羟基脲(3份)、他克莫司(5份)的不同剂型、不同生产厂家药品说明书中

表1 药品说明书中“妊娠期用药”“哺乳期用药”项标注情况(份)

药品名称	说明书	有“妊娠期用药”项	有“哺乳期用药”项	药品名称	说明书	有“妊娠期用药”项	有“哺乳期用药”项
白芍总苷	1	0	0	麦考酚钠	1	1	1
氮芥	1	1	1	咪唑立宾	2	2	2
地塞米松	15	14	14	泼尼松	8	8	8
氟达拉滨	2	2	2	羟基脲	3	3	3
氟尿嘧啶	19	10	10	羟氯喹	3	3	3
环孢素	14	10	10	青霉胺	2	2	1
环磷酰胺	5	4	4	硫唑嘌呤	1	1	0
甲氨蝶呤	6	6	6	沙利度胺	2	2	2
甲氧沙林	4	3	3	他克莫司	5	5	5
来氟米特	7	4	4	替加氟	6	5	5
硫唑嘌呤	3	3	1	西罗莫司	6	4	4
吗替麦考酚酯	7	7	7	合计	123	100	96

表2 药品说明书中用药指导意见标注情况[份(%)]

项目	禁忌	慎用	调整	合计
妊娠期用药	54(43.90)	38(31.89)	3(2.44)	95(77.24)
哺乳期用药	76(61.79)	12(9.76)	5(4.07)	93(75.61)

“妊娠期用药”项用药指导意见存在差异(见表3)。其中环孢素的药品说明书标注禁用、不应使用、权衡利弊后使用的原因分别为可引起妊娠期移植患者早产风险增加且用药经验有限,缺少足够的相关数据且药物中含有一定量乙醇,动物生殖研究显示该药物无致畸作用但缺乏充分对照研究。26份药品说明书中“哺乳期用药”项推荐意见一致,均标注为哺乳期不应使用或应停用。

### 2.3 部分药物相关推荐意见及依据

环孢素、他克莫司用于妊娠期及哺乳期女性时药

表3 药品说明书中用药指导意见不一致情况(份, n = 26)

药品名称	妊娠期用药		哺乳期用药	
	项目	说明书	项目	说明书
氟尿嘧啶	禁用	5	哺乳期不应使用或应停用	9
	妊娠前3个月禁用	4		
环孢素	禁用	2	哺乳期不应使用或应停用	9
	不应使用	3		
	权衡利弊后使用	4		
羟基脲	禁用	2	哺乳期不应使用或应停用	3
	妊娠前3个月禁用	1		
他克莫司	禁用	1	哺乳期不应使用或应停用	5
	权衡利弊后使用	4		

品说明书均仅在某些情况下推荐使用或不应使用,但由表3可知,两药对两类妇女使用指导意见不一致,文献依据见表4。研究表明,妊娠期使用最低有效剂量的环孢素不会增加胎儿先天畸形的发生,用药期间需密切监测妊娠期女性的血压和肾功能,以及胎儿的情况。而环孢素在母乳中的浓度差异较大,可能与母乳中的脂肪含量不同有关,但目前尚未发现对乳儿存在免疫抑制或生长发育的严重不良影响,因此,推荐妊娠期、哺乳期女性可使用环孢素治疗<sup>[6-8]</sup>。根据文献,整个妊娠期使用最低有效剂量他克莫司相对安全。他克莫司虽经母乳排泄,但母乳中其含量仅占母体剂量的1%,而到达新生儿的比例更低,治疗期间仍可继续母乳喂养。

表4 药物推荐意见的文献依据

Tab. 4 Literature bases of drug recommendations

药品名称	文献依据
环孢素	①2015年妊娠期及哺乳期使用抗风湿病药物英国推荐指南;②2016年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和2020年美国风湿病学会(ACR)生殖健康指南;③2018年日本医疗器械审评审批机构(PMDA)修改药品说明书:环孢素不再禁用于妊娠期女性;④《自然流产诊治中国专家共识(2020)》;⑤《肾移植患者免疫抑制剂长期管理医药专家共识(2022)》
他克莫司	上述①⑤,以及《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》

### 3 讨论

#### 3.1 “妊娠期用药”“哺乳期用药”项标注情况欠佳

药品说明书是具有法律效力的文件,是指导医护人员、药学技术人员和患者正确使用药品的主要参考依据。因此,其中关于妊娠期、哺乳期用药标注情况对指导临床合理用药和患者用药安全具有重要指导意义。本研究结果显示,约20%的免疫抑制类药品说明书中“妊娠期用药”“哺乳期用药”项标注缺失,高于抗心律失常药品说明书中的8.11%和20.72%<sup>[5]</sup>。FDA依据动物实验和临床研究中药物对胚胎和胎儿的影响而提出的妊娠期用药分类方法<sup>[9]</sup>在全球得到了广泛应用,但其信息相对简单,在临床中仍存在被错误理解和使用的风险。2014年,FDA颁布了关于妊娠期和哺乳期用药标签的规则,要求在标签中包含妊娠期、哺乳期和男女生殖可能性等方面的内容,同时“妊娠期”“哺乳期”还需包括风险概述、临床考虑和数据等内容<sup>[10]</sup>。用药标签的改进,有助于医师为妊娠期和哺乳期女性用药风险和获益作出决策,更好地满足该类特殊人群的用药需求<sup>[11]</sup>。因此,药品生产企业应尽可能收集妊娠期及哺乳期用药的完整信息,如药物是否通过乳汁分泌,以及动物实验或人类临床使用数据等,为临床用药选择提供依据。目前,我国的药品说明书规范细则仍停留于2006年,

要求着重说明该药品对妊娠、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,对妊娠期、哺乳期女性用药信息标注的规定还欠明确、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。建议药品监督管理部门尽快完善相关法律法规、规范细则,督促药品说明书标注不完整的企业尽快完善相关信息,同时要求生产企业对药品说明书的准确性、完整性负责,统一有关妊娠期、哺乳期女性用药信息的标注位置;此外,医疗机构药学部门应建立本机构所使用药物的安全信息,对妊娠期和哺乳期女性用药安全信息给予特别关注,对此类人群的特殊用药方案经医院药物治疗和药事管理委员会讨论备案,做好患者知情工作<sup>[12]</sup>。

#### 3.2 “妊娠期用药”项信息因剂型及更新时间而异

本研究中发现,氟尿嘧啶、环孢素、羟基脲和他克莫司出现同品种不同厂家和剂型药品说明书中“妊娠期用药”项指导信息不一致的情况。其中,氟尿嘧啶、羟基脲的不一致表述为妊娠期禁用或妊娠初期3个月禁用,这些信息不利于临床用药决策,也给患者带来用药顾虑。对于环孢素和他克莫司,多数指南、专家共识推荐在妊娠期女性中可谨慎使用<sup>[6-18,13]</sup>。FDA发布的相关药品说明书显示,目前尚未有充分、有效的研究证实妊娠期女性使用环孢素的相关风险,但动物实验研究显示,在临床剂量下环孢素不会产生致畸作用;妊娠期使用他克莫司可能增加早产、低体质量新生儿的出生风险,需引起注意,与指南意见一致。造成以上差异的原因考虑如下:1)同种药物不同剂型制剂中所用辅料有差异,从而影响药物的理化性质,最终影响药品的安全性和有效性<sup>[14]</sup>;2)不同厂家的药品上市时间不同,参考了不同来源的文献及资料,造成了药品说明书中妊娠期用药信息不一致;3)国内的药品说明书滞后于指南现象较普遍,而FDA发布的药品说明书更新较快,提供了更多动物实验和临床研究的数据支持。针对药品说明书的信息差异性,有研究提出建立药品说明书信息差异程序,形成结构化的药品说明书库,以帮助监管人员及时发现,督促企业尽快完善药品说明书<sup>[15]</sup>。此外,妊娠期/哺乳期作为特殊用药人群,其用药的临床前研究和上市后药品再评价工作具有一定难度,给药品说明书的准确编撰造成了一定困难。对此,中国药学会建议针对妊娠期用药进行登记,参与建立妊娠期用药评价体系,进一步积累相关临床用药经验,改善妊娠期用药策略,保障妊娠期/哺乳期的用药安全<sup>[16]</sup>。

#### 3.3 哺乳期用药指导信息有待更新

目前,国内外已有大量关于免疫抑制剂在哺乳期患者中的应用研究,并取得了一定进展,为临床诊治提

供了可靠依据。研究并未发现他克莫司、环孢素对乳儿存在免疫抑制或生长发育的严重不良影响,两者均为哺乳期可推荐使用的药物<sup>[6-8]</sup>。但某些厂家为了规避风险,对哺乳期用药的使用标识简单标注为“不应哺乳”或“停止用药”,而不给出详实的数据或依据。这与徐乐加等<sup>[17]</sup>的研究结果一致。2003年,世界卫生组织和联合国儿童基金会联合发布婴幼儿喂养全球战略,推崇母乳喂养,对母儿健康、家庭经济均积极有益。故哺乳期用药既要考虑到疾病本身,同时也要兼顾母婴安全及母乳喂养儿发育健康。药品说明书的滞后会给临床医师实施治疗和患者用药带来很大困扰。建议药品生产厂家提高主体责任意识,及时关注相关指南和追踪最新循证医学证据,积极研究药品说明书修订方案。由于药品生产和库存周转周期,药品说明书的修订更新常需数月甚至数年才能完成,因此导致了药品说明书更新滞后<sup>[18]</sup>。对此,可参考国外的一些机构采取电子药品说明书,规范和鼓励电子药品说明书的探索和试点,可极大地提升修订更新和传递的速度<sup>[19-20]</sup>。

### 3.4 小结

近年来,国家药品集中带量采购和仿制药一致性评价工作的开展,推动了我国医药行业的快速发展,极大降低了患者的用药成本,但未强制企业修订药品说明书。妊娠期、哺乳期女性临床使用传统免疫抑制剂多参照指南、专家共识等,凭经验用药甚至超药品说明书用药,极易发生用药安全隐患和医患纠纷。传统免疫抑制剂的药品说明书标注内容存在“妊娠期用药”“哺乳期用药”项信息缺失、指导意见不明确、部分药物说明书标注内容不一致、修改更新滞后等问题,应引起药品监督管理部门、药品生产企业的重视。希望加强对药品说明书的管理,进一步规范药品说明书中妊娠期及哺乳期女性信息标注内容。同时,各医疗机构需加强超药品说明书用药管理,规范用药行为,保障患者及医师的权益。临床药师应对超说明书用药开展药物监测,对用药疗效和不良反应进行分析、评价,定期总结上报医院药事管理与药物治疗学委员会,确保患者用药安全有效。

### 参考文献

[1] 孙闻嘉,薛静,吴华香. 妊娠期和哺乳期女性免疫抑制药的使用[J]. 临床药物治疗杂志,2012,10(1):56-62.  
[2] 陈荃,朱慧兰. 皮肤科常用的传统免疫抑制剂[J]. 皮肤科学通报,2021,38(4):298-303.  
[3] 吴华,章友康. 妊娠及哺乳期女性糖皮质激素和免疫抑制剂的合理应用[J]. 中华肾病电子研究杂志,2018,7(6):241-244.  
[4] 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:国食药监注[2006]20号[A/OL]. (2006-05-10)[2023-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.

[5] 李云娇,黄汉辉,严鹏科. 抗心律失常药品说明书中孕妇及哺乳期妇女用药信息标注情况统计分析[J]. 中国药房,2022,33(9):1126-1135.  
[6] 山东省药学会循证药专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J]. 临床药物治疗杂志,2021,19(6):9-40.  
[7] 广东省药学会. 超说明书用药目录(2022年版)[EB/OL]. (2022-06-28)[2023-02-10]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download/143.html>.  
[8] 《类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识》制定专家组. 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(15):1076-1085.  
[9] BOOTHBY LA, DOERING PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy[J]. Ann Pharmacother,2001,35(11):1485-1489.  
[10] 霍记平,曲圣慧,赵志刚. 2014年美国FDA颁布的妊娠和哺乳期用药信息标最终规则介绍[J]. 药品评价,2015,12(6):13-19.  
[11] U. S. Food and Drug Administration. Pregnant Breastfeeding Better drug information is coming[EB/OL]. (2014-12-03)[2017-05-12]. <https://www.fda.gov/ForConsumers/Consum-erUpdates/ucm423773.htm>.  
[12] 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组. 妊娠期和哺乳期患者用药错误防范指导原则[J]. 药品不良反应杂志,2017,19(3):163-167.  
[13] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见[J]. 协和医学杂志,2019,10(5):465-475.  
[14] 刘迅,邹莉萍,罗艳,等. 某院137个集采药品药品说明书中药用辅料标注情况分析[J]. 中国药业,2023,32(1):5-11.  
[15] 傅书勇,杨悦,邓剑雄,等. 国产药品说明书信息差异分析程序设计的探讨[J]. 药物评价研究,2018,41(2):177-181.  
[16] 中国药学会医院药专业委员会妇产科药组. 中国妊娠用药登记专家共识[J]. 中国药学杂志,2021,56(20):1621-1630.  
[17] 徐乐加,刘露,麦海燕. 抗抑郁药品说明书中妊娠哺乳期用药信息标注情况分析[J]. 中国处方药,2022,20(11):45-48.  
[18] 于巍,貂润翌. 药品电子说明书及其发展现状[J]. 中国新药杂志,2022,31(2):189-192.  
[19] THIAGARAJAN S, SHETTY V, CHAUDHARY P. eLabeling for Timely and Personalized Drug Information Updates to Physicians and Patients[EB/OL]. (2020-09)[2023-02-10]. [https://globalforum.diaglobal.org/issue/september-2020/elabeling-for-timely-and-personalized-drug-information-updates-to-physicians-and-patients/?\\_ga=2.81337566.853257982.1703669487-44860135.1703665851](https://globalforum.diaglobal.org/issue/september-2020/elabeling-for-timely-and-personalized-drug-information-updates-to-physicians-and-patients/?_ga=2.81337566.853257982.1703669487-44860135.1703665851).  
[20] ROBERTS K, THAKKAR R, AUTOR D. et al. Creating E-labeling Platforms: An Industry Vision [J]. Clin Pharmacol Ther,2020,108(4):716-718.

(收稿日期:2023-04-18;修回日期:2023-07-01)