

我国非处方药说明书范本中妊娠期和哺乳期女性用药信息调查分析

周呈瑞¹ 李子君² 魏凯¹ 余爱荣¹

(1. 中国人民解放军中部战区总医院临床药理科 武汉 430070; 2. 中国人民解放军 32709 部队)

摘要 目的:评估国家药品监督管理局(NMPA)官网中非处方药说明书范本关于妊娠期和哺乳期女性用药信息标示的完整性和准确性。**方法:**收集截止到2018年11月11日NMPA官网中,非处方药化学药品说明书范本和非处方药中成药说明书范本,对范本的【禁忌】和【注意事项】中关于妊娠期和哺乳期女性用药信息标示情况进行统计分析。**结果:**我国非处方药说明书范本对妊娠期和哺乳期女性用药信息的标示情况仍存在较大空缺。非处方药化学药品说明书范本的用药信息标示率低于中成药($P<0.05$),但其对妊娠期和哺乳期女性有指导意义的用药信息标示率明显高于中成药($P<0.01$);对妊娠期女性有指导意义的用药信息标示率明显高于哺乳期女性($P<0.01$)。**结论:**保障妊娠期和哺乳期女性用药的安全和有效,需要不断完善和规范说明书范本的用药信息,建立妊娠期和哺乳期女性用药信息数据库等措施。

关键词 非处方药;药品说明书范本;妊娠;哺乳;合理用药

中图分类号:R951 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)01-0035-04

Investigation and Analysis of Pregnancy and Lactation Medication Information in Non-prescription Drug Instruction Templates in China

Zhou Chengrui¹, Li Zijun², Wei Kai¹, Yu Airong¹

1. Department of Pharmacology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China;

2. People's Liberation Army 32709

ABSTRACT Objective: Assessing the completeness and accuracy of non-prescription drug instruction template information for the use in pregnancy and lactation in the National Medical Products Administration (NMPA) Drug Inquiry. **Methods:** Collecting all the non-prescription chemical drug instruction templates and Chinese patent medicine instruction templates as of 11 November 2018 from the NMPA website. Excluding the medicines since they were not meant to be used in pregnancy and lactation, medication information for pregnancy and lactation in the [contraindication] and [precaution] of the remaining 5 567 templates was used to do the statistical analysis. **Results:** The medication information deficits in Chinese non-prescription drug instruction templates for the use of pregnancy and lactation were both found in NMPA websites. According to the analysis, the rate of medication information marking in non-prescription drug instruction templates was lower than in Chinese patent medicine ($P<0.05$), and the marking rates in [contraindication] and [precaution] were both significantly lower than in Chinese patent medicine ($P<0.01$); In chemical drug instruction templates, the marking rates with effective guidance for pregnancy and lactation were significantly higher than in Chinese patent medicine ($P<0.01$), and the marking rate with effective guidance for pregnancy was also higher than the rate for lactation. **Conclusion:** Ensuring the safety and effectiveness of medication use for pregnancy and lactation needs to improve and standardize the medication information in instruction templates, establish the database of medication information for pregnancy and lactation and so on.

KEY WORDS Non-prescription drug; Instruction template; Pregnancy; Lactation; Rational drug use

妊娠期和哺乳期是女性最为重要的两个阶段。研究显示,包括铁剂、叶酸等维生素在内,妊娠期女性的药物使用比例介于29.74%~97%之间^[1],产后哺乳期女性药物使用的比例介于34%~100%之间^[2]。很多药物(如维A酸类、阿片类等)可以透过

胎盘屏障进入胎儿体内,或经血乳屏障通过母乳喂养进入婴儿体内,严重时可能导致畸形^[3]或死亡^[4]。因此,妊娠期和哺乳期女性的用药安全需要予以高度关注。

非处方药是由国务院药品监督管理部门公布

的,不需要凭执业医师和执业助理医师处方,消费者可以自行判断、购买和使用的药品^[5]。非处方药说明书范本由国家药品监督管理局(NMPA)公布^[6],是药品生产企业规范其非处方药说明书和标签的参照^[7]。自2007年公布以来,NMPA官网已经收录了近6000种非处方药化学药品和中成药说明书范本。说明书范本的公布对于规范上市药品说明书的具有重要意义,但这些说明书范本信息的完整性和准确程度能否达到指导患者安全、合理用药的目的,还有待考量。

本文对我国非处方药说明书范本中妊娠期和哺乳期女性用药信息的完整性和准确性进行统计和分析,以促进非处方药说明书从源头规范化,从而进一步保障妊娠期和哺乳期女性用药的安全性和有效性。

1 资料与方法

收集截止到2018年11月11日NMPA官网所有非处方药范本共计5897份。逐份查阅,剔除儿童、避孕和辅助生殖类专科药品后^[8],对余下的1085份化学药品说明书范本和4482份中成药说明书范本中【禁忌】和【注意事项】两项的标示情况进行统计分析。

所有数据采用Microsoft Excel 2016软件录入整理,SPSS 22.0软件进行统计处理,标示率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化学药品和中成药说明书范本中妊娠期和哺乳期用药信息标示情况

范本中,根据说明书在【禁忌】和(或)【注意事项】是否有妊娠期和哺乳期女性用药信息分为“有用药信息”和“无用药信息”。说明书范本用药信息标示率高于未标示率;化学药品说明书范本中用药信息标示率低于中成药说明书($P < 0.05$),见表1。在【禁忌】和【注意事项】两项中,化学药品说明书范本中的妊娠期和哺乳期用药信息标示率均明显低于中成药说明书($P < 0.01$)。见表2。

表1 5567份非处方药说明书范本中妊娠期和哺乳期女性用药信息标注情况

药品分类	有用药信息		无用药信息	
	份数(n)	标示率(%)	份数(n)	未标示率(%)
化学药品(n=1085)	692	63.78 ^a	393	36.22
中成药(n=4474)	4015	89.58	467	10.42
合计	4707	84.55	860	15.45

注:与中成药说明书范本比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 化学药品和中成药说明书范本中的妊娠期和哺乳期用药信息标示情况比较

药品分类	【禁忌】		【注意事项】	
	标示份数(n)	标示率(%)	标示份数(n)	标示率(%)
化学药品(n=1085)	229	21.11 ^a	518	47.74 ^a
中成药(n=4482)	2003	44.69	2480	55.33
合计	2232	40.09	2998	53.83

注:与中成药说明书范本比较,^a $P < 0.01$ 。

在化学药品说明书范本中,妊娠期女性用药信息标示率高于哺乳期($P < 0.05$),在中成药中,妊娠期标示率也明显高于哺乳期($P < 0.01$)。见表3。

表3 妊娠期和哺乳期在化学药品和中成药说明书范本中用药信息标示情况

特殊时期	化学药品		中成药	
	份数(n)	标示率(%)	份数(n)	标示率(%)
妊娠期	689	63.50 ^a	4015	89.58 ^b
哺乳期	602	55.48	1345	30.01

注:与哺乳期比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

2.2 非处方药说明书范本中已标示妊娠期和哺乳期用药信息的指导意义

对已标示有妊娠期和哺乳期用药信息的692份化学药品说明书范本和4015份中成药说明书范本中的用药信息有(无)指导意义进行统计。我国相关文件指出,非处方药在孕妇、哺乳期妇女等特殊人群是否适用尚不明确的,必须注明“应在医师指导下使用”^[9]。因此,本文将“应在医师指导下使用”归为无指导意义的用药信息,将其余“禁用”、“忌用”、“慎用”以及“其他描述”归为有指导意义,“其他描述”主要包括“不推荐使用”、“不宜使用”、“避免使用”、“不宜频繁长期应用”、“停止哺乳”等,统计结果见表4。化学药品说明书范本中对妊娠期女性和哺乳期女性有指导意义用药信息的比例明显高于中成药($P < 0.01$),中成药说明书范本中妊娠期女性有指导意义的用药信息标示率要明显高于哺乳期($P < 0.01$)。

表4 有指导意义用药信息标示情况

特殊时期	化学药品				中成药			
	无指导意义		有指导意义		无指导意义		有指导意义	
	份数(n)	百分比(%)	份数(n)	百分比(%)	份数(n)	百分比(%)	份数(n)	百分比(%)
妊娠期	157	22.79	532	77.21 ^a	1319	32.85	2696	67.15 ^b
哺乳期	153	25.42	449	74.58 ^a	764	56.80	581	43.20

注:与中成药说明书范本比较,^a $P < 0.01$;与哺乳期比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 有指导意义的用药信息不明确

化学药品说明书范本中对妊娠期和哺乳期女性有指导意义的用药信息可分为:禁用、慎用、不推荐使用、不宜使用、避免使用、不宜频繁长期应用和停止哺乳等;中成药说明书范本中对妊娠期和哺乳期女性指导意见可分为:禁用/服、忌用/服、慎用/服,具体情况见表5。

表 5 有指导意义的用药信息标示情况

指导意见	化学药品				中成药			
	妊娠期		哺乳期		妊娠期		哺乳期	
	份数	百分比 (%)	份数	百分比 (%)	份数	百分比 (%)	份数	百分比 (%)
禁用	219	41.17	171	38.08	1510	56.01	188	32.36
忌用	-	-	-	-	463	17.17	11	1.89
慎用	291	54.70	240	53.45	723	26.82	382	65.75
其他								
不推荐使用	10	1.88	10	2.23				
不宜使用	4	0.75	7	1.56				
避免使用	5	0.94	4	0.89				
不宜频繁长期应用	3	0.56	3	0.67				
停止哺乳	-	-	14	3.12				

3 讨论

近年来“二孩”政策的开放,妊娠期和哺乳期女性、尤其是高龄产妇数量增加,人们对生育安全愈发重视。非处方药作为消费者可自行购买使用的药品,其说明书中妊娠期和哺乳期女性用药信息的标示情况,很大程度地影响孕妇及其胎儿的健康。说明书范本作为国家药监部门官方公布的信息,只有严格规范其完整性和准确性,才能从根本上促进药品生产企业说明书质量的提升,更安全有效地指导妊娠期和哺乳期女性用药。

3.1 说明书范本均须标示妊娠期和哺乳期女性用药信息

基于伦理限制等因素,很多药物缺少在妊娠期和哺乳期的研究数据,体现在药品说明书中妊娠期和哺乳期相关信息标示率普遍较低。Blanca 等^[8]发现,欧洲药品管理局官网提供的 534 份药品说明书中(SmPCs),89.3%的药物未提及药物是否可以透过胎盘,61.4%的药物不清楚是否会分泌进入乳汁中。国内上市药品的说明书同样存在缺失妊娠期和哺乳期女性用药信息的情况,如刘元江等^[10]对门诊药房抽取的说明书进行统计后发现,其【禁忌】和【注意事项】中存在妊娠期和哺乳期有效用药信息标示率低;同时,在王萌萌等^[11]和卫峻琦等^[12]的研究中均发现,我国现有药品的哺乳期用药信息标示率要显著低于妊娠期。

2015 年美国食品药品监督管理局(FDA)发布的指导原则指出,“企业在撰写药品说明书中妊娠和哺乳期内容时,即使没有相关数据,该项说明也必不可少”^[13],我国相关法规也明确提出“非处方药说明书中应列出使用该药必须注意的问题,包括孕妇、哺乳期女性等特殊人群用药,以及其他保障用药人自我药疗安全用药的有关内容”^[9]。所以,当药品对妊娠期和哺乳期女性是否适用尚不明确时,说明书范

本均须标示该类人群“应在医师指导下使用”,而不是以“尚未明确”笼统地概括,很大程度上限制了医生的用药,甚至可能出现,不使用药物的风险要大于使用药物的风险。

3.2 已知的用药信息应标示完整准确

部分已被证实过量或不恰当地使用会对特殊人群有明显不良反应的成分(如维生素 A^[14]和维生素 D^[15]),实际上在说明书范本中仍存在标示不全的问题。即使这些成分在复方制剂中含量较低,常规用法可能不会引起不良反应的发生,但药监部门制定的说明书范本及企业的药品说明书中均应列出该成分过量可能导致的后果,从而避免相关事故的发生。

除此以外,非处方药中成药中还存在用药信息不一致的问题。较为常见的是同名同剂型中成药不同说明书范本,用药指导信息不一致,如在复方杏香兔耳风胶囊的两份说明书范本中,其中一份说明书范本仅标示“孕妇禁用”,而另一份则标示“孕妇禁用、哺乳期慎用”等等。同样,赵宇燕^[16]收集的药品说明书中也存在此类用药信息准确性问题。

3.3 规范说明书范本用词用语

我国有关法规细则中仅对说明书范本相关项目和内容做出明确要求,但未对相关用语表达做出规范统一的规定^[9]。在说明书范本中存在同一内容多种不同表述方式的情况,如在非处方药化学药品中提到的“本品禁用于孕妇和可能怀孕的女性”、“已妊娠或怀疑妊娠女性禁用”、“已知或怀疑妊娠禁用”和非处方药中成药说明书范本中提到的“服”和“用”等。

非处方药不同于处方药,患者在购买和使用过程中不一定有专业的医学或药学技术人员进行指导,模糊的用药信息极易给妊娠期和哺乳期女性用药安全带来隐患。相关部门应制定规范统一的说明书用语,确保能将药品的用药信息完整准确地传递给公众。

3.4 建立妊娠期和哺乳期女性用药信息数据库

虽然出于医学伦理等多方因素考虑,临床试验中几乎无法获取妊娠期和哺乳期女性的数据,但在真实世界的临床实践中,仍有很多药物应用于妊娠和哺乳期妇女,由此也产生不少可供参考借鉴的研究数据。基于此,国外已经开发了一些专门针对妊娠和哺乳期的妇女的药物信息数据库,例如英国的 TOXBASE/uktis 数据库 (<http://www.uktis.org/>) 和美国的 Reprotox 数据库^[17],专门的哺乳期药物信息数据库 LactMed 也是美国儿科学会、美国妇产医师学会推荐使用的权威数据库^[18]。

非处方药说明书中妊娠和哺乳期的标示可以参考目前已有相对比较充分研究资料,例如布洛芬说明书范本明确标注哺乳期禁用^[19],但已有充分的研究数据证实布洛芬在哺乳期安全性可靠,是哺乳期女性较好的退烧、止痛药物选择^[20]。另外,针对说明书研究数据比较少的中成药,应鼓励加强中成药在妊娠期和哺乳期女性中的真实世界研究,建立中成药在妊娠期和哺乳期的药物信息数据库。

3.5 强化企业责任意识,加大监管力度

敦促企业积极跟踪药品上市后评价的资料,定期对药品说明书进行补充与修改;药监部门应加大监管力度,严格审核说明书各项内容的完整性和准确性,改善目前我国药品说明书对于妊娠期和哺乳期女性标示不足的现状。

参 考 文 献

- 1 张川,张伶俐,陈力,等. 妊娠期用药调查研究的系统评价[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(11):858-862
- 2 Saha MR, Ryan K, Amir LH, et al. Postpartum women's use of medicines and breastfeeding practices: a systematic review[J]. Int Breastfeed J, 2015, 10(1):28-38
- 3 Tkachenko E, Singer S, Sharma P, et al. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(10):1175-1179
- 4 Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother[J]. Lancet, 2006, 368(9536):704
- 5 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法实施条例 [EB/OL]. (2016-6-01) [2019-09-11] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2173/300567.html>
- 6 国家药品监督管理局. 关于公布非处方药说明书范本的通知 [EB/OL]. (2007-02-01) [2019-09-11] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286564.html>
- 7 国家药品监督管理局. 关于进一步加强非处方药说

- 明书和标签管理的通知 [EB/OL]. (2016-11-30) [2019-09-11] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323581.html>
- 8 Blanca A, Teresa MS, Fernando FL. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 79(3):533-538
- 9 国家药品监督管理局. 关于印发非处方药说明书规范细则的通知 [EB/OL]. (2006-10-20) [2019-09-11] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323577.html>
- 10 刘元江, 缪经纬, 陈景勇, 等. 药品说明书特殊人群项用药信息缺失情况调查分析[J]. 中国药事, 2011, 25(8):747-750
- 11 王萌萌, 庞艳玉. 复旦大学附属妇产科医院 609 份药品说明书中有关妊娠期及哺乳期妇女用药标注调查[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(9):831-833
- 12 卫峻琦, 施芳红. 上海某儿童医院门急诊输液药房药品妊娠期及哺乳期用药安全性分析[J]. 中国药师, 2018, 21(5):853-855
- 13 The Food and Drug Administration. Pregnancy, lactation, and reproductive potential: labeling for human prescription drug and biological products—Content and Format Guidance for Industry1 (Small Entity Compliance Guide) [EB/OL]. (2015-06-10) [2019-09-11] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM450636.pdf>
- 14 国家药品监督管理局. 十维铁咀嚼片 [DB/OL]. [2019-09-11] <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=1&tableName=TABLE1&title=OTC化学药品说明书范本&bcId=154117771028162150796642210632>
- 15 国家药品监督管理局. 鱼肝油乳 [DB/OL]. [2019-09-11] <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=1&tableName=TABLE1&title=OTC化学药品说明书范本&bcId=154117771028162150796642210632>
- 16 赵宇燕. 药品说明书 538 份标注现状调查分析[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(2):120-122
- 17 Fitzpatrick RB. REPROTOX: an information system on environmental hazards to human reproduction and development [J]. Med Ref Serv Q, 2008, 27(1):73-80
- 18 魏凯, 郭珩, 辛华雯. 哺乳期合理使用与用药风险评估 [J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(7):472-478
- 19 国家药品监督管理局. 布洛芬片 [DB/OL]. [2019-10-12] <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=1&tableName=TABLE1&title=OTC化学药品说明书范本&bcId=154117771028162150796642210632>
- 20 Drugs and Lactation Database (LactMed). Ibuprofen [DB/OL]. (2018-10-31) [2019-10-12] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500986/>

(2019-08-26 收稿 2019-10-16 修回)