

# 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会

TDM 专委〔2015〕6号

## 超说明书用药专家共识

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组

超说明书用药又称“药品说明书外用法”、“药品未注册用法”，是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法。临床药物治疗中，超说明书用药普遍存在。在美国，有21%已批准药物存在超说明书用药情况；其中，在成人用药中占7.5%~40%，在儿科用药中占50%~90%<sup>[1]</sup>。一项针对欧洲五国儿科病房用药的调查发现，46%的处方中存在超说明书适应证用药的情况<sup>[2]</sup>。另一项针对英国利物浦妇女医院17695份用药医嘱的研究显示，该院孕妇用药中有84%的药品品种和75%的用药医嘱存在超说明书用药情况；58%的药品品种和55%的医嘱用药属于孕妇慎用或禁用，其中超说明书用药分别有16%的药品品种和10%的用药医嘱用药属于食品和药品管理局（FDA）高危药品目录中药品<sup>[3]</sup>。超说明书用药在各个治疗领域广泛存在，由此引发了药品安全性、有效性、医疗责任和伦理学等一系列问题，有必要对其进行规范。

### 1 国内外超说明书用药相关立法情况

#### 1.1 国外超说明书用药相关立法情况

美国、德国、意大利、荷兰、新西兰、印度和日本已有超说明书用药相关立法，除印度禁止超说明书用药外，其余6国均允许合理的超说明书用药。美国、英国、德国、意大利、荷兰、澳大利亚、新西兰、中国、日本和南非10个国家的政府部门或学术组织发布了与超说明书用药相关的指南或建议<sup>[4]</sup>。在美国，FDA明确表示，“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”<sup>[5]</sup>。美国权威的指导超说明书用药的资料如*American Medical Association: Drug Evaluations*、*Us Pharmacopoeia: Drug Information*和*American Hospital Formulary Service: Drug Information*，收录了说明书用药顾问委员会认可以及医疗专家推荐的广泛应用于临床的“说明书用法 (labeled uses)”和“说明书之外的用法(off-labeled uses)”，并且定期修改和更新。

其中美国药典委员会定期更新的*Drug Information*，由美国药典委员会顾问小组根据当前的文献资料、临床实践中的用法及合理用药等知识，将“药品说明书用法”和“说明书之外的用法”列为“已接受的用法”，而“不合适的用法(*inappropriate uses*)”、“未被验证的用法(*unproved uses*)”及“过时的用法(*obsolete uses*)”等，则被列入“不可接受的用法(*unaccepted uses*)”。美国的一些学术团体致力于为超说明书用药寻找循证医学证据，用以指导临床医师合理使用药物<sup>[6-7]</sup>。在英国，国家医疗服务体系（*National Health Service, NHS*）制定了《*NHS*未批准及超标签用药指南》，该指南为那些未获准进入英国市场的药品以及药品的超说明书使用提供指导性方针、操作程序及参照标准。

## 1.2 我国超说明书用药现状及立法情况

目前，我国虽然尚无全国范围内超说明书用药情况的调查数据，但超说明书用药现象非常普遍<sup>[8-10]</sup>。虽然相关政府部门先后制订了《药品管理法》《医疗机构药事管理规定》《处方管理办法》《药品不良反应报告和监测管理办法》等多部规范药品使用的法规，但迄今尚无法律法规明确对“超说明书用药”这一行为进行规定，且《侵权责任法》《执业医师法》和《药品管理法》中涉及的相关条款原则上都不支持超说明书用药。

根据《三级综合医院评审标准实施细则（2011年版）》要求，各医疗机构需建立超说明书用药管理的规定与程序，但在执行过程中有些超说明书用药是根据诊疗指南的推荐或有较充分的临床证据，有些则是缺乏相关证据的盲目应用。国内对超说明书用药缺乏统一的管理，这也是造成医疗纠纷的重要原因。

超说明书用药的风险远高于按说明书用药，而导致超说明书用药现象的根本原因是药品说明书的更新滞后于临床实践的发展。新药批准时往往基于有限的临床数据，而药品上市后经过临床实践会有很多新的发现和经验。由于更新药品说明书内容的审批过程复杂，制药公司需要花费大量时间、消耗巨额费用，才能完成符合注册要求的临床研究证据，造成药品说明书的更新往往滞后于临床医学实践的发展。此外，一些罕见病、儿童用药等因无法得到充分的循证医学证据而更易出现超说明书用药的情况。

为规范医疗机构的超说明书用药，保障患者和医务工作者的合法权益，特别是保障患者利益最大化，规避医务人员法律风险，广东省药学会于2010年3月发布了《药品未注册用法专家共识》<sup>[11]</sup>，成为我国第一部由专业学会发布的超说明书用药规范。

## 2 超说明书用药现状调查和专家共识形成过程

在目前我国相关法律法规缺失、医患矛盾突出的医疗环境下，上述学术组织发布的超说明书用药专家共识不失为积极、有益的尝试，但仅限于本区域内使用，有一定局限性。2013年9月，中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组（以下简称学组）成立，第一次工作会议上就形成在全国范围内开展医疗机构超说明书用药品种调研和制订“超说明书用药专家共识”的决议，并成立了编写组。

### 2.1 超说明书用药情况调查

学组向学组成员所在的45家医院发出“超说明书用药调查表”。45家医院涉及全国15个省或直辖市，其中三级甲等医院43所、二级医院2所。调查内容包括超说明书用药基本情况及用药依据。超说明书用药包括超适应证、超剂量、超疗程、超给药途径及超适用人群等；用药依据包括国际指南、国内指南或专业学会专家共识，临床专著或专业教科书，系统评价、Meta分析、随机对照试验或病例报告等文献报道，以及所在医院有临床使用案例。

填报“超说明书用药调查表”的医院为24家，占所调查医院的53.3%。24家医院均存在不同程度的超说明书用药情况。对24家医院填报的1652项超说明书用药涉及的998个药品进行分析，排名前6位的药物分别是抗肿瘤药、免疫调节药、循环系统药、消化系统药、内分泌系统药和抗微生物药，共1247项，占全部上报药品的75.5%。从超说明书用药类型分析，超适应证用药所占比例最大，为90.4%（1493/1652）；其他依次为用药剂量和频率，占21.1%（349/1652），用药途径占9.3%（154/1652），药品的使用人群不在说明书批准范围占3.9%（65/1652）。另处还有部分药品同时存在2个或2个以上类型超说明书用药。从超说明书用药依据分析，有1155项是被国际指南、国内指南、国外药品说明书、专家共识、临床专著或专业教科书收录，或有其他循证医学证据支持（如文献报道、个案报道等），占1652项超说明书用药情况的73.3%。

### 2.2 超说明书用药专家共识形成过程

通过对上述24家医院超说明书用药情况进行分析，并参考国内相关共识，编写组草拟《超说明书用药专家共识（讨论稿）》，在2014年9月召开的“治疗药物监测研究专业委员会暨第三届医院药品风险管理学术年会”上进行汇报和讨论。会后经反复修订，最终达成此版《超说明书用药专家共识》。

本专家共识对医疗机构临床用药并非强制性规定，但在法律法规、行政性规章

无明确规定的情况下，具有行业规范的作用。医疗机构药事管理部门应对本机构内超说明书用药采取“准入制度”，组织医学与药学工作者对超说明书用药进行准入审批、定期评估，以防控用药风险。

### 3 超说明书用药专家共识推荐意见

#### 3.1 超说明书用药的目的只能是为了患者的利益

临床诊疗过程中，无其他合理的可替代药物治疗方案时，为了患者的利益选择超说明书用药，而不是以试验、研究或其他关乎医师自身利益为目的的使用。

为了保护药品的知识产权，超说明书用药应当限于无合理可替代药品的前提下，如果市场存在可替代药品，应当优先选择该药品，而不应当超说明书用药。

#### 3.2 权衡利弊，保障患者利益最大化

超说明书用药时，必须充分考虑药品不良反应、禁忌证、注意事项等，权衡患者获得的利益和可能带来的风险，保证该药物治疗方案是最佳方案，以保障患者利益最大化。

#### 3.3 有合理的医学证据支持

超说明书用药必须有充分的文献报道、循证医学研究结果等证据支持。具体证据及推荐强度分为以下 5 个等级。（1）证据可靠，可使用级：①相同通用名称药品的国外或国内药品说明书标注的用法；②国内外医学和药学学术机构发布指南认可的超说明书用药；③经系统评价或 Meta 分析、多中心大样本随机对照试验证实的超说明书用药。（2）证据可靠性较高，建议使用级：①国内外权威医药学专著已经收载的超说明书用药；②单个大样本的随机对照试验证实的超说明书用药。（3）证据有一定的可靠性，可以采用级：设有对照，但未用随机方法分组研究证实的超说明书用药。（4）证据可靠性较差，可供参考：①无对照的病例观察；②教科书收载的超说明书用药。（5）证据可靠性差，仅供参考，不推荐使用：①描述性研究、病例报告；②专家意见。

#### 3.4 超说明书用药须经医院相关部门批准并备案

超说明书用药须经所在医疗机构药事管理与药物治疗学委员会和伦理委员会批准并备案后方可实施。提交超说明书用药申请时，必须同时提交超说明书用药后可能出现的风险及应急预案，确保患者用药安全。抢救等特殊情况下不应受此限制，可事后备案。

#### 3.5 超说明书用药需保护患者的知情权并尊重其自主决定权

实施已备案的超说明书用药，应向患者或家属、监护人告知用药理由、治疗方

案、预期效果以及可能出现的风险，还需尊重患者的意见。可根据风险程度、偏离标准操作的程度和用药目的等因素决定签署知情同意书。因抢救等特殊情况下须使用未经医疗机构“药事管理与药物治疗学委员会”和“伦理委员会”批准的超说明书用药前，必须书面告知患者该治疗方案的利弊，并在患者或家属、监护人表示理解、同意并签署知情同意书后，方可使用超说明书用药。

### 3.6 定期评估，防控风险

医疗机构药事管理与药物治疗学委员会应针对超说明书用药开展临床用药监测、评价和超常预警工作，定期组织医学和药学专家对超说明书用药的药品品种进行有效性和安全性评估，及时终止不安全、不合理的用法，以保障患者用药安全，降低医疗风险。上述定期评估还应鼓励突破医疗机构，即在行业内与同行进行分享和讨论。

## 4 给政府职能部门的建议及下一步工作

为保障患者用药安全，同时规避医疗机构和医务人员的执业风险，急需政府职能部门作为超说明书用药的管理主体，组织相关行业协会与学术机构为超说明书用药提供可靠的循证证据，制定超说明书用药指南，尽快出台政府层面的管理原则和使用条件或规范性文件，编写我国超说明用药手册；还应鼓励和资助学术团体开展临床研究，加强对上市后药品的循证医学研究；引导企业及时更新药品说明书。

本共识发布后，学组下一步将锁定重点品种进行循证用药研究和相关课题研究，为各级医疗机构慎重评价和使用超说明用药提供技术支持，并为政府部门决策提供参考，也为制药公司及时更新药品说明书提供了依据，更大程度上规范临床用药行为，降低医疗机构药品用药风险。

编写组成员（以姓氏笔画为序）王少华（青岛市立医院）、张镭（中日友好医院）、陈万生（上海长征医院）、陆进（中日友好医院）、赵艳（青岛市立医院）、童荣生（四川省人民医院）、谭玲（北京医院）

**致谢** 以下专家在本共识撰写过程中给予宝贵意见（以姓氏笔画为序）：王育琴（首都医科大学宣武医院）、卢海儒（青海省人民医院）、刘玉梅（吉林大学中日联谊医院）、李静（北京煤炭总医院）、孙成春（济南军区总医院）、张伶俐（四川大学华西第二医院）、张艳华（北京肿瘤医院）、赵泉（烟台毓璜顶医院）、荆洪英（佳木斯大学附属第一医院）、杨小英（宁夏医科大学总医院）

## 参考文献

- [1]RadleyDC,FinkclsteinSN,Stafford RS.Off-label prescribing among office-based physicians[J].Arch Intern Med, 2006, 166(9): 1021-1026
- [2] Conroy S, Choonara I,Impicciatore P, et al.Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigaition in Children[J].BMJ,2000, 320 (7227): 79-82
- [3]Herring C, McManus A,Weeks A. off-label Prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18000 prescriptions in Liverpool women’s Hospital[J].Int J pharm pract, 2010, 18(4): 226-229
- [4]张伶俐,李幼平,曾力楠,等. 15 国超说明书用药政策的循证评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 426-435.
- [5]Use of approved drugs for unlabeled indications[J]. Clin Pediatr,1982,21(9):544
- [6]ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J] .Am J Hosp Pharm,1992,49(8):2006-2008
- [7]张波,郑志华,李大魁.超药品说明书用药参考[M]北京: 人民卫生出版社, 2013:1
- [8]张波,赵彬,张钰宣,等.我院药品说明书之外的用法现状调查和探讨[J].实用药物与临床,2014,17(5):655-659.
- [9]姜德春,元华龙.儿科超说明书用药的研究现状与进展[J].儿科药学杂志, 2013, 19(4):53-56.
- [10]张伶俐,李幼平,胡蝶,等.四川大学华西第二医院2010年儿科住院患儿超说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2):161-167.
- [11]广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3

