【政策管理】　　·综 述·

国内外超说明书用药政策评价

郭卓瑶，梅　枚，王立波*，张晓波
（复旦大学附属儿科医院呼吸科，上海 201102）

摘要：我国急需在明确超说明书用药合法地位、制定药品使用目录、规范医院内部管理流程等方面进一步完善。本文通过查阅文献对国内外超说明书用药的相关法律法规及管理现状进行总结与分析。对我国及欧盟、美国、日本等国家超说明书用药监管情况进行了概括、对比，为我国超说明书用药规范化管理提供参考。

关键词：超说明书用药；政策；评价
中图分类号：R951　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）08-S31-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.015

Evaluation on administration off-label drug use at home and abroad

GUO Zhuo-yao, MEI Mei, WANG Li-bo*, ZHANG Xiao-bo
(*Department of Respiration, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China*)

Abstract: In our country, to define the legality of off-label drug use, to formulate national formulary, to strengthen internal monitoring of the hospital still needs a great effort to be made. Through literature consultation this article describes the related laws and regulations and administration status of off-label drug use at home and abroad, makes a general comparison of off-label use in China and the European Union, the United States and Japan, and to provide the references for regulating off-label drug use in China.

Key words: off-label drug use; policy; evaluation

超说明书用药指药物的使用超出了国家药品监督管理部门认可的药品说明书界定范围，包括超适应证用药，超过剂量、频次、疗程用药，超给药途径用药，超适应人群给药以及超联合用药范围给药等[1]。使用未上市药物、过失或非治疗目的的超说明书用药不在本文讨论范围。由于药品说明书更新常常滞后于临床，另外某些罕见病、儿科疾病用药等难以获得经充分的循证医学证据论证而制定的说明书，因此易出现超说明书用药[2]。超说明书用药存在一定的客观必然性及合理性，但也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。目前我国缺乏对超说明书用药有效的监管，本文通过对国内外超说明书用药管理流程、用药依据等方面进行分析总结与对比，以期对我国规范超说明书用药提供借鉴与启发，促进合理用药。

1　超说明书用药的法律地位

印度明令禁止超说明书用药，美国、日本、法国、德国、希腊、匈牙利、意大利、西班牙、瑞典和英国等多个国家都有对超说明书用药具体的法律法规或指南 / 建议[3-4]。英国“优良处方和医药器械管理准则”指出，若用药目的是为了患者获得更好的治疗，并且经患者知情同意，医生可以超说明书用药[5]。美国的医疗执业法对超说明书用药未做出具体规定，但强调医生处方需基于患者的需求和利益。

收稿日期：2018-03-29；**修回日期：**2018-05-28
作者简介：郭卓瑶，硕士研究生，研究方向：儿童呼吸系统疾病临床研究。
通信作者：王立波，主任医师，教授，擅长儿童呼吸与免疫系统疾病。

我国广东省药学会于2010年3月18日印发了“药品未注册用法专家共识”的通知[6]，明确提出超说明书用药是临床医生、药师所享有的一种国际通行职业权利，是一种合法的用药行为。“处方管理办法”第十四条：临床医生应当根据医疗、预防、保健需要，按照诊疗规范、药品说明书等开具处方，技术操作规范或诊疗规范与药品说明书并列可作为临床治疗的依据；“医院处方点评管理规范（试行）”将不合理处方分为不规范处方、用药不适宜处方及超常处方，其中超常处方包括“无正当理由超说明书用药”[7]。总体来说，我国学术团体承认基于患者利益、无替代药品、有合理医学证据且获得患者知情同意的超说明书用药，我国法律并未针对能否超说明书用药给出明确规定，明确超说明书用药的合法地位是实现其规范化管理的重要前提。

1.1 患者知情同意

几乎所有国家允许超说明书用药的前提均为用药前患者的知情同意。澳大利亚新南威尔士治疗咨询组发布了关于超药品说明书用药的建议，该建议根据支持超药品说明书用药的证据级别实施不同的知情同意；有高质量证据的，实施一般知情同意；无高质量证据支持时，重点考虑药物潜在利益和风险，获得特殊使用同意，即应获得患者的书面同意，同时还需通过医院伦理委员会的审查[7]。

2015年4月，中国药理学会发布“超说明书用药专家共识”，强调超说明书用药需保护患者知情权并尊重其自主决定权[1]。临床上，在超说明书用药前应向患者或家属、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，征得患者或其家属的同意，患者可根据风险程度、偏离标准操作的程度和用药目的等因素决定是否签署知情同意书。

1.2 证据支持

可靠的证据支持是超说明书用药最重要的先决条件。英国“优良处方和医药器械管理准则”(GMC)指南明确指出当超说明书用药时，医生应确信有足够的证据或经验证明其安全性和有效性[5]。2014年3月法国颁布了“药物使用的临时建议（RTU）”[7]，RTU由药监局通知药品营销权持有人提供相关药物信息并有学术团体参与制定，详细规定药物的适应证及用法用量。RTU制定时考虑证据的级别、药物的安全性、疾病的预后（严重程度）和再发风险等。美国American Medical Association：drug Evaluations以及US Pharmacopoeia：drug Information收录了药品说明书及说明书之外的用法，并定期修改、更新。同样，英国相关政府机构也为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。

我国“药品未注册用法专家共识”及“超说明书用药专家共识”强调超说明书用药必须有充分合理的文献报道、循证医学研究结果等证据支持。广东省药学会陆续发布了超说明书用药目录，“超药品说明书用药（2017年版）”[8]共收入了72种134个可超适应证使用的药品，提供的超说明书用药的依据包括了美国食品药品管理局（FDA）公布的药品说明书、循证医学证据、欧美等国家已批准的用药途径、国内相关疾病诊断及治疗指南等。随后，广东省药学会风湿免疫用药专家委员会发布了“风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识”，其详细提供了该领域超说明书用药相关资料。但目前这些共识都尚未在全国范围推广，未得到法律层面的认可[9]。

2 超说明书用药安全性及监管

各国对于超说明书用药的监管力度不一。在匈牙利，临床需要超说明书用药治疗时应向国家相关部门提出申请，申请通过后方可使用。该申请通过后会被公示，其他医生同样的使用方式可不再提出申请，但需在国家相关部门备案。对于化疗药物应急或威胁生命的紧急情况下，可简化或省略申请流程。英国“优良处方和医药器械管理准则”中规定，医生使用未注册用药处方时，必须掌握足够的医学证据证明用药的安全有效；对未注册用药处方负责，观察和跟踪患者情况；准确、清晰记录用药情况及未注册药品的使用原因。在处方后若遇到药品不良事件及时向英国药品和健康产品管理局汇报。在澳

大利亚，使用超说明书用药时出现类似药品不良反应事件也需上报澳大利亚药物不良反应咨询委员会。法国要求药企跟踪药物使用的安全性及有效性，记录药物的真实使用情况，并将数据定期发送给药监局，以用来调整、暂停甚至撤销 RTU。西班牙建立了超说明书用药专门管理机构，监督医疗机构及药物授权持有者上报超说明书用药不良反应事件及其他相关信息。

我国“药品管理法”、“药品说明书和标签管理规定”等明确指出药品生产企业应主动跟踪药品上市后的安全性、有效性；“药品不良反应报告和监测管理办法”均要求药品生产企业、经营企业和医疗机构应当建立药品不良反应报告和监测管理制度。随着互联网行业的发展，截止 2016 年，全国已有 31 万余个基层网络用户通过国家药品不良反应监测系统进行药品不良反应报告 [10]。县级覆盖率达到 97.7%，但目前我国尚无全国性专门的超说明书用药管理监测系统。

3 对制药企业的监管及激励

药品说明书信息不完善、更新不及时，治疗缺乏相应药品和剂型是超说明书用药的重要原因。因此，监督制药企业规范并及时更新药品说明书，鼓励药物研发，能从源头上减少超说明书用药，避免超说明书用药带来的风险。为保障药品说明书完善与规范，我国已出台相关法律法规规范说明书具体格式、书写要求和内容。国家相关机构也会及时发布修订说明书的通知，以促进企业及时更新完善说明书。然而，在具体实施中存在生产企业对说明书的编写和修订不够重视的现象，加之审批监管过程存在不足，导致国内药品说明书质量参差不齐 [11]。

用于治疗特殊病、罕见病的罕用药及儿科疾病用药具有巨大的市场需求，是超说明书用药的重灾区 [12-13]。为刺激儿科用药、罕用药的药品研发与注册，欧美药监局通过一系列政策法规，形成了较为完善的“激励 + 强制 + 帮扶”模式 [14]。如“美国最佳儿童药品法案”规定，如果制药企业自愿开展儿科用药研究并提供研究结果，可给予 6 个月的市场独占权。“儿科研究平等法”明确要求持有者必须在药品和生物制品上市前完善儿科临床试验。

近年来，我国政府部门出台了多个政策、措施以鼓励儿童用药研发。2013 年发布的“关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见”，鼓励生产企业积极研发仿制药的儿童专用规格和剂型。对立题依据充分且有临床试验数据支持的注册申请，加快审评。会同有关部门研究在招标、定价和医保等方面鼓励儿童用药研发的综合措施。2014 年国家六部委联合制定“关于保障儿童用药的若干意见”，明确提出应加强政策扶持，加快国内缺乏且临床急需儿童用药审批，提高儿童用药研发创新积极性。

4 结语和展望

医学是一门在实践中不断完善、发展的学科，维护患者的健康、减轻患者痛苦是医者最神圣的使命。如果某种治疗方式有望挽救生命、恢复健康、减轻痛苦，那么其使用就不应该受到说明书的限制。但临床上确有因医生学业不精，缺乏充分证据的情况下擅自改变药物适应证、给药剂量等造成患者健康损害。因此，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，规范超说明书用药管理迫在眉睫。结合本研究结果及我国医疗环境，建议我国规范超说明书用药可从以下几方面着手：①国家层面明确超说明用药的定义及合法性，编写或确认已有的超说明书用药诊疗规范和具体程序。②根据我国超说明书用药监测数据，结合国内外相关权威资料，各领域学术团队可编写定期更新的超说明书用药权威目录。③加强超说明书用药安全性及有效性监管，建立明确可行的超说明用药监管流程，推荐在已有不良反应监测系统中增加超说明书用药板块。④政府部门加强药品说明书规范书写及修订的监管，完善对企业的激励、强制政策，以增加罕见病用药及儿科疾病用药的注册。

参考文献：

[1] 中国药理学会治疗药物检测研究专业委员会药品风险管理学组．超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.

[2] Kimland E, Odlind V. Off-label drug use in pediatric patients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5): 796-801.

[3] 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.

[4] Weda M, Hoebert J, Vervloet M, *et al.* Study on off-label use of medicinal products in the European Union[EB/OL]. (2017-02-01)[2018-03-01]. https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Report_OFF_ LABEL _Nivel-RIVM - EPHA.

[5] General Medical Council. Good practice in prescribing good practice in prescribing and managing medicines and devices[EB/OL]. (2013-02-25)[2018-03-01]. https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/prescribing-and-managing-medicines-and-devices.

[6] 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.

[7] 江依帆 , 赵敏 . 超说明书用药的相关法律问题 [J]. 医学与法学 , 2015, 7(5): 60-66.

[8] 广东省药学会 . 超药品说明书用药目录（2017 年版）[J]. 今日药学 , 2017, 27(9): 577-594.

[9] 广东省药学会. 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识（之一）—类风湿关节炎[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 439-443.

[10] 张彦昭, 文占权, 刘传绪, 等. 2013～2016年国家药品不良反应监测年度报告统计分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 27(11): 763-765.

[11] 李广瑞, 邱素民, 高蒙蒙, 等, 某地区 CFDA 药品说明书修订通知落实情况的调查与分析[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(2): 60-62.

[12] 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.

[13] Kimland E, Odlind V. Off-label drug use in pediatric patients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5): 796-801.

[14] 张雅慧, 闫根全, 张文. 国内外儿童用药鼓励研发政策比较[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 591-596.

（责任编辑：雷 玲）

FDA 批准 ribociclib 治疗乳腺癌

2018 年 7 月，FDA 批准 ribociclib（Kisqali）与芳香化酶抑制剂联用，作为初始内分泌疗法，治疗激素受体（HR）阳性、人类表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的围绝经期或绝经前后晚期或转移性乳腺癌患者。

乳腺癌是美国最常见的恶性肿瘤。美国国立卫生研究院国家癌症研究所数据显示，2018 年确诊为乳腺癌的女性预计达 266 120 例，死于该病的患者可达 40 920 例，其中大约 72% 的乳腺癌患者属于 HR 阳性和 HER2 阴性。

一项纳入 495 例绝经前或围绝经期乳腺癌患者的临床研究证实了本品的有效性。研究中，所有患者均接受戈舍瑞林进行卵巢抑制，并分为本品联合氟维司群治疗组（本品组）和安慰剂联合氟维司群治疗组（安慰剂组），评估各组无进展生存期 (PFS)。结果显示，与安慰剂组相比，本品组中位 PFS 更长 (13.8 个月对 27.5 个月）。另一项本品联合氟维司群治疗晚期或转移性乳腺癌的研究共纳入 726 例受试者参与，其中本品组患者接受本品联合氟维司群治疗，安慰剂组患者接受氟维司群联合安慰剂治疗，结果显示，与安慰剂组相比，本品组中位 PFS 更长（12.8 个月对 20.5 个月）。

本品常见不良反应包括感染、中性粒细胞减少症、白细胞减少、头痛、咳嗽、恶心、疲劳、腹泻、呕吐、便秘、脱发和皮疹。本品的处方信息包含一项黑框警告，提示本品可能存在引起 QT 间期延长的心脏疾病风险，导致患者心跳异常或死亡，并存在严重肝脏问题，此外白细胞计数低可致患者严重感染并损伤胎儿。

（编译自：https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613801.htm）