

我国超说明书用药现象探析

陈永法*, 黄 丽(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1162-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.04

摘要 目的:为规范我国超说明书用药行为提供对策参考。方法:依据相关文献及资料对超说明书用药的定义,对我国目前超说明书用药行为进行界定、分类,分析我国超说明书用药现象普遍存在的原因、该行为的积极意义及潜在风险,提出相关对策。结果与结论:界定超说明书用药即是指药品使用的适应证、给药方法或剂量不在官方批准的说明书用法之内。目前我国超说明书用药行为包括扩大适应证用药、超剂量用药、改变用药方法和给药途径、超适用人群用药4类。导致超说明书用药现象普遍存在的主要原因是儿童、孕妇用药品缺乏上市后临床试验数据,医药企业违规促销,新增适应证缺乏相应权益保障等。为规范超说明书用药行为,建议制订超说明书用药管理办法和规定,加大对制药企业虚假促销的处罚力度及规范医师执业行为。

关键词 药品说明书;超说明书用药;适应证;原因分析;合理用药

Exploration of Off-label Drug Use in China

CHEN Yong-fa, HUANG Li (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the regulation of off-label drug use in China. METHODS: Based on the definition of off-label drug use in literatures and materials, the definition and classification of off-label drug use were introduced, and the reason, positive effects and risks of off-label drug use were analyzed to put forward relevant countermeasures. RESULTS & CONCLUSIONS: Off-label drug use means indication, route of administration and dose beyond package insert issued by authority. Off-label drug use behaviors include expanding drug use for indication, over-dosage drug use, changing the method of drug use and route of administration, drug use beyond applicable people. The lack of clinical data of drugs for children and pregnant women, the violated promotion of pharmaceutical companies and the lack of benefit protection of new indication all lead to the popularity of off-label drug use. Thus, it is very important to formulate administrative regulations for off-label drug use, to severely punish the pharmaceutical companies that promote off-label drug use illegally and to standardize the physicians' behaviors in order to regulate off-label drug use.

KEY WORDS Package insert; Off-label drug use; Indication; Reason analysis; Rational drug use

评价方法,将主观评分的模糊性加以定量化和科学化^[8],最终客观反映出3位药师的优、劣势以及综合能力水平。鉴于此,笔者认为药师应当从以下两个方面提高自身综合实力。

3.1 提高职业技能水平

从一级指标权重来看,职业技能的权重最大,说明药师应当不断提升职业技能。其中,加强与医师的沟通是药师顺利开展工作的有力支撑。对于临床药师而言,与医师的良好沟通,包括临床给药方案的设计、患者病情的阐释等,有利于设计合理有效的临床给药方案;而对于门诊药师而言,与医师之间的良好沟通有助于解决处方审查时可能出现的超剂量、配伍禁忌等问题。此外,药师应当加强与患者的沟通^[9],学会耐心、倾听、及时了解患者的反馈信息等,加强向患者阐释给药方案、药品不良反应等专业知识的能力。

3.2 增加工作业绩

一级指标中工作业绩的权重为0.277,说明药师执行科室任务、参与科学研究课题以及获取荣誉等因素亦是影响药师综合绩效的重要因素。首先,药师应当重视药历、处方审查等日常工作,并形成约束制度以规范工作行为;其次,主管负责人应当积极承担科室分配的教学任务,加强对年轻药师的在岗培训及考核,从而提升药师的整体业绩水平;最后,药师应当

积极主持或参与科研课题,发表论文,这些都是体现药师知识、技能的有力证明,亦是药师参评相关职称、荣誉的重要凭据。

参考文献

- [1] 李安贵,张志宏,孟艳,等.模糊数学及其应用[M].北京:冶金工业出版社,2005:251.
- [2] 刘滔滔,钟小斌,陈龙英,等.临床药师药学服务考核评价系统初探[J].中国医院药学杂志,2008,28(19):1 714.
- [3] 卜书红,张健,陆晓彤,等.我院临床药师的绩效管理实践与探索[J].中国药房,2009,20(10):758.
- [4] 张岩,苗志敏,王岩青,等.三级医院主管药师综合评价指标体系构建研究[J].中国药房,2011,22(45):4 227.
- [5] 杜栋,庞庆华,吴炎.现代综合评价方法与案例精选[M].2版.北京:清华大学出版社,2012:11-33.
- [6] 叶耀军,王首军,魏磊,等.矩阵最大特征值的近似求法[J].河南农业大学学报,2001,35(1):69.
- [7] 费智聪.熵权-层次分析法与灰色-层次分析法研究[D].天津:天津大学,2009:10-14.
- [8] 江高.模糊层次综合评价法及其应用[D].天津:天津大学,2005:39-52.
- [9] 林光勇,林晓晓.医院药师与患者有效沟通的技巧[J].中国临床药学杂志,2011,20(3):181.

(收稿日期:2012-10-25 修回日期:2012-12-20)

* 副教授,硕士研究生导师。研究方向:国内外药事法规。电话:025-86185183。E-mail:cyf990@163.com

药品说明书包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,在临床药物治疗过程中发挥着不可或缺的作用,是指导医师开具处方、合理安全用药的重要依据。目前在临床治疗中却常常出现医师所开具处方超出药品说明书中规定的适应证、用法用量等现象,由此引发了一系列问题。

目前,我国药物治疗中超说明书用药现象非常普遍,在普通成人用药中占7.5%~40%,在孕妇、儿童等特殊用药对象中更为常见,有统计表明在住院儿科患者中高达50%~90%^[1]。本文拟就我国超说明书用药现象普遍存在的原因、积极意义、风险等进行探讨,进而提出相应的规范措施,以促进合理用药、保障患者权益。

1 超说明书用药的界定及分类

1.1 超说明书用药的界定

目前我国尚无超说明书用药的官方统一界定,有学者认为超说明书用药又称药品未注册用法、超范围用药或药品说明书以外的用药^[2]。2010年3月18日,广东省药学会印发的《药品未注册用法专家共识》指出:“药品未注册用法是指药品使用的适应证、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。”^[3]。早在1992年,美国医院药师协会就明确将“超说明书用药”定义为临床实际使用药品的适应证、给药方法或剂量不在具有法律效力的说明书之内的用法,包括年龄、给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书中的用法不同的情况,又称超范围用药、药品未注册用药或药品说明书之外的用法^[4]。

综上,超说明书用药即是指药品使用的适应证、给药方法或剂量不在官方批准的说明书用法之内,包括适应证、给药剂量、用药方法和给药途径或适应人群等与药品说明书中的规定不同。

1.2 超说明书用药的分类

目前我国尚无超说明书用药的准确分类,根据上述界定,可大致分为4类:扩大适应证用药、超剂量用药、改变用药方法和给药途径、超适用人群用药。

扩大适应证用药即将药品用于治疗说明书中未列出的病症。如甘草酸二铵说明书适应证为“治疗伴有谷丙氨基转移酶升高的急性慢性肝炎”,但临床常用于治疗银屑病^[5]。

超剂量用药即使用剂量超过了药品说明书中所规定的剂量范围,包括剂量过大及过小。如甲氨喋呤用于治疗各类急性白血病,按照说明书其常规用量一般每次10~30 mg,但医师在临床治疗中常将甲氨喋呤注射剂大剂量用于治疗非霍奇金恶性淋巴瘤^[6]。

改变用药方法和用药途径在临床也较常见。如青霉素类及头孢类注射液(除头孢曲松),说明书上要求每天最少分2次静脉滴注,而门诊输液时往往变成了每天1次,或者2次用药间隔时间远少于12 h^[7]。

超适用人群用药即将药品用于说明书规定外人群,如儿童、孕妇等。如临床上一些医师会将阿奇霉素用于2岁以下儿童。然而,根据该药药品说明书,特别是静脉用阿奇霉素的说明书,由于目前尚缺乏临床安全性资料,2岁以下儿童应避免使用或谨慎使用。

2 我国超说明书用药普遍存在的原因分析

2.1 临床需要

2.1.1 儿童、孕妇用药缺乏上市临床试验数据。药品在批准

上市前开展的临床试验对受试者的条件控制十分严格,一般都尽量避免儿童和孕妇参加,有关孕妇、儿童等特殊人群的临床试验资料十分匮乏。临床试验数据的缺失最终导致多数药品说明书缺乏对孕妇、儿童用药的说明。如很多中成药的药品说明书中都没有儿童用药的说明,或只标明2岁以上儿童服药的注意事项,而对于2岁以下儿童则无任何说明,或者只标明“酌情用药”。因此,当医师面对孕妇、儿童等特殊用药对象时,超药品说明书用药就成为无奈的选择。

2.1.2 医师基于患者需要而超说明书用药。部分医师出于患者利益考虑,在当前没有有效治疗方案时,会积极开展小范围的临床研究,如针对晚期癌症患者进行紧急治疗时,医师通常会开展超说明书用法的临床试验,以尽可能挽救患者生命。

此外,一些医师在临床治疗过程中发现某些药品在治疗说明书之外适应证时疗效显著,出于患者利益考虑,一些医师也会超药品说明书用药。如西妥昔单抗说明书适应证是用于转移性直肠癌的治疗,但根据临床经验,西妥昔单抗联合化疗对于鼻咽癌疗效显著,一些医师便将西妥昔单抗临床超说明书用于鼻咽癌的治疗中。

2.2 医药企业违规促销

超说明书用药有利于制药企业扩大药品销售量,特别是抗菌药物、激素、解热镇痛药、维生素等。一项对160种常用药的调查^[8]显示,超说明书用药的销售额占总销售额的21%。儿童医药花费中,超说明书用药约占到40%,79%的儿童至少接受过一次超说明书用药治疗。

为提高产品销量,医药企业常要求医药代表在向医师进行推销时暗示药品说明书外用法,或借助学术会议等手段推广超说明书用法。据报道^[9],22.86%的制药企业宣传资料与药品说明书内容不符,主要表现为扩大适应证和用法用量不一致。这些制药企业宣传的超说明书用法中有些以同行专家报道为依据,有些尚处于新增适应证的审批过程中,甚至还有一些没有任何科学依据。

2.3 国家对新增适应证缺乏相应利益保障

2007年7月10日发布的《药品注册管理办法》第十二条规定:“对已上市药品增加新适应证的药品注册按照新药申请的程序申报”,第六十五条规定:“改变剂型但不改变给药途径,以及增加新适应证的注册申请获得批准后不发给新药证书”。因此,为给上市药品新增适应证,药品注册申请人必须按规定开展临床试验,提供大量安全性、有效性数据,所需成本几乎与新药申请相当,但却不能获得新药证书。

因此,在现行管理制度下,制药企业对新增适应证的研发积极性普遍不高,更不愿主动向药品监管机构提出新增适应证申请,导致药品说明书内容严重滞后于临床最新发现,超说明书用药现象普遍。

3 超说明书用药的积极意义

3.1 医师及时运用前沿疗法

由于超说明书用药通常是医师根据自身多年经验和最前沿的医学知识进行临床探索所得,因此,医师通过超说明书用药,可以尽早地将最前沿的治疗方法运用到需要的患者身上,使患者获得及时、前沿的治疗,这对于晚期癌症患者的意义尤为突出。

3.2 满足罕见病患者的临床需求

由于市场份额过小等原因,制药企业往往不愿意为罕见

疾病单独开发新药,因此很多罕见病尚无有效治疗药物。当医师对此类疾病患者采用标准疗法治疗无效时,超说明书用药可能是唯一有效的治疗途径。患者的疾病有时可通过超说明书用药获得治疗,从而最大程度地保障了患者的权益。

3.3 发现药物新疗法,促进医学不断发展

医学在探索与发现中不断前行,其发展史已有数千年。医学的不断发展势必对治疗药物提出新要求——开发新药或者老药新用。“老药新用”往往是医师临床超说明书用药中发现的,并且医师在超说明书用药过程中可能还会有其他发现,有利于不断推动医学的发展。

4 超说明书用药的风险

4.1 威胁患者身体健康

实践中,医师对临床药学和临床药理学等方面知识的了解难以做到面面俱到,并且医师专业知识水平也是参差不齐。如果仅凭借医师的临床用药经验和一些权威性较低的文献资料,在没有开展严格临床试验、无法验证安全性和有效性的情况下盲目超说明书用药,很可能给患者带来极大的安全隐患,导致药品不良事件的发生,加大患者用药的安全风险。

4.2 易引发医疗纠纷

超说明书用药易引发药品不良事件,造成患者受到伤害、治疗无效等。近年来与超说明书用药有关的医疗纠纷屡见不鲜,医师面临很大的执业风险。

根据我国2009年12月26日发布的《侵权责任法》第五十四条的规定,医疗侵权责任归责适用过错责任原则。2007年3月12日发布的《处方管理办法》第十四条规定:“医师应当根据医疗、预防、保健需要,按照诊疗规范、药品说明书中的药品适应证、药理作用、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项等开具处方”。在尚未制订权威诊疗规范的情况下,医师在处方时应当将药品说明书作为科学依据。若发生医疗事故,医师超说明书用药违反了2007年3月12日发布的《处方管理办法》的上述规定,其医疗行为存在一定过错,将承担一定的侵权责任。

4.3 制药企业面临法律风险

首先,2001年2月28日发布的《药品管理法》第六十一条规定:“药品广告的内容必须真实、合法,以国务院药品监督管理部门批准的说明书为准,不得含有虚假的内容”。此外,2006年3月15日发布的《药品说明书和标签管理规定》第十二条规定:“药品生产企业应当主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况,需要对药品说明书进行修改的,应当及时提出申请”。

因此,制药企业如果不及时主动申请修改药品说明书,而违规超说明书用药促销,则违反了上述规定。根据2006年3月15日发布的《药品说明书和标签管理规定》第三十条“药品说明书和标签不符合本规定的,按照2001年2月28日发布的《药品管理法》的相关规定进行处罚”,制药企业将面临一定的法律风险。

5 规范超说明书用药的对策

5.1 出台超说明书用药管理办法和规定

如前所述,超说明书用药具有一定的合理性,但超说明书用药在满足临床需要的同时也存在一定的风险。目前,我国超说明书用药尚无明确立法^[10]。为指导医疗机构合理、规范使用药品说明书之外的用法,建议健全相应的法律法规体系。具体而言,我国卫生部门和药监部门应早日对超说明书用药

进行立法或制订相关指南,出台相应的超说明书用药管理办法和规定:一方面进一步发挥超说明书用药的积极作用,明确已有循证医学证据的“超说明书用药”的合法性;另一方面对超说明书用药过程中的风险予以规制,保障患者、医师等的合法权益。

5.2 加大对制药企业虚假促销的处罚力度

针对制药企业无科学依据的虚假超说明书用药以增加药品销售的现象,应采取包括强制召回促销药品、对制药企业进行巨额罚款、对违法企业的负责人员进行资格罚、必要时对违法企业负责人员进行拘禁等多种处罚手段,加大处罚力度,以减少并最终杜绝虚假促销行为,促使企业及时开展新适应证的临床研究,进行新适应证的申报,及时修改药品说明书。

5.3 完善药品注册法规对新增适应证的利益保障

针对目前我国制药企业对新增适应证的研发积极性较低的现象,出于患者利益考虑,2007年7月10日发布的《药品注册管理办法》中有关新增适应证申请规定应给予新增适应证一定的权益保障,对投资研发药品新增适应证的企业采取保护和激励措施,鼓励制药企业对新增适应证开展研究,提高制药企业申报新增适应证的主动性,从根本上规避超说明书用药带来的风险和危害。

5.4 规范医师执业行为

当临床不可避免需要超说明书用药时,医师首先应明确用药是出于患者利益,对所开药品应具有全面、深入的了解,确保对患者所带来的利益远大于风险;其次,医师必须注重患者的知情同意权,对于可能出现不良反应的超说明书用法,医师应告知可能出现的不可预测的危险,并在患者表示理解后签署知情同意书;此外,医师还应对治疗过程中出现的不良反应及疗效等进行完善记录。

参考文献

- [1] 黄亮,申向黎,陈力,等.正确认识并有效规范超说明书用药行为[J].中国医院药学杂志,2009,29(11):949.
- [2] 邵振,卢军锋.超药品说明书用药的相关法律责任问题研究[J].中国卫生法制,2010,19(6):16.
- [3] 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):2.
- [4] 胡偌碧,徐春敏,赵志刚.超药品说明书用药及其国际经验与思考[J].药品评价,2012,9(2):6.
- [5] 林王椿,郑金聪.正确认识超药品说明书用药[J].海峡药学,2012,24(2):284.
- [6] 杜娟,肖东英,肖军.超药品说明书用药现象分析[J].中外健康文摘,2011,8(14):428.
- [7] 王海滢,刘芳.北京大学第三医院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(2):184.
- [8] 张钰莹.无奈下的积极选择[J].中国处方药,2010,9(10):20.
- [9] 张文丽.超药品说明书用药的问题及对策[J].中国医药,2010,5(8):765.
- [10] 李玉堂,杨昌云,李炎丹,等.超说明书用药的审核分级与综合处理[J].中国药房,2011,22(17):1574.

(收稿日期:2012-07-16 修回日期:2012-10-08)