

我国临床超说明书用药现状和风险防范建议[△]

杨丽杰^{1*}, 李希娜¹, 张郝程¹, 李星达¹, 赵文婷¹, 胡月¹, 何晶波², 马满玲^{1#}(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院药学部, 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院医务部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-4006-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.26

摘要 目的:为规范临床超说明书用药提供参考。方法:通过对临床超说明书用药问题进行分析,探讨存在问题的原因并提出风险防范建议。结果与结论:临床超说明书用药问题既是临床常见问题又是亟待规范解决的问题。要加强临床规范化和制度化,建立临床超说明书用药的规范和患者知情同意管理流程,促进临床合理用药。

关键词 超说明书用药;影响因素;管理策略

Situation and Risk Prevention Suggestion of Off-label Drug Use in China

YANG Li-jie¹, LI Xi-na¹, ZHANG Hao-cheng¹, LI Xing-da¹, ZHAO Wen-ting¹, HU Yue¹, HE Jing-bo², MA Man-ling¹(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Medical Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for normalizing off-label drug use in the clinic. METHODS: Through analyzing off-label drug use in the clinic, their reasons were investigated and the suggestions for risk prevention were put forward. RESULTS&CONCLUSIONS: The clinical off-label drug use is a clinical common problem and need to be urgently normalized and solved. It is suggested to strengthen clinical standardized and institutionalized management, establish clinical off-label drug use standard and the process of patients' informed consent management, and promote clinical rational drug use.

KEYWORDS Off-label drug use; Influential factors; Management strategy

- Opin Investig Drugs*, 2006, 15(3):257.
- [15] Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, *et al.* Multi-center, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15):245.
- [16] Fidler MC, Sanchez M, Raether B, *et al.* A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10):3 067.
- [17] Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry Developing Products for Weight Management (DRAFT GUIDANCE) US [S]*. 2007-02.
- [18] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 2010版. 北京:北京大学医学出版社, 2010:21-22.
- [19] Hollander P, Ratner R, Fineman M, *et al.* Addition of pramlintide to insulin therapy lowers HbA_{1c} in conjunction with weight loss in patients with type2 diabetes approaching glycaemic targets[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5(6):408.
- [20] 张贵山, 高春斌, 杨秀红, 等. 利拉鲁肽治疗新诊断肥胖2型糖尿病疗效分析[J]. 河北医药, 2013, 35(18):2 828.
- [21] 徐静, 宋晓燕, 付裕. 艾塞那肽治疗肥胖2型糖尿病的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(7):619.
- [22] Wilding JPH, Hardy K. New drugs for diabetes: glucagon-like peptide 1 analogues[J]. *BMJ*, 2011, 342:343.
- [23] Marre M, Shaw J, Brandle M, *et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 Su)[J]. *Diabetic Medicine*, 2009, 26(2):268.
- [24] Schmiitz O, Russell-Jones D, Shaw J, *et al.* Liraglutide, a human GLP-1 analogue, reduces bodyweight in subjects with type 2 diabetes, irrespective of body mass index at base line[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(Suppl 1):888.
- [25] Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, *et al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised double-blind placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2009(9 701):1 606.
- [26] Astrup A, Carraro R, Finer N, *et al.* Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with once daily human GLP-1 analog, liraglutide[J]. *Int J Obesity*, 2011, 36(6):890.
- [27] Susan Z, Yanovski MD, Jack A, *et al.* Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review[J]. *JAMA*, 2014, 311(1):74.

(收稿日期:2014-01-26 修回日期:2014-03-31)

△ 基金项目:哈尔滨医科大学医疗风险管理研究所2012年度医疗卫生风险管理服务体系科研项目(No. LHLYLXYB201203)暨北京联合保险经纪集团资助项目

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-85555440。E-mail:yanlijieup@126.com

通信作者:主任药师, 硕士研究生导师。研究方向:临床药理学、临床药学。电话:0451-85555345。E-mail:mamanling@126.com

药品说明书是指药品生产企业印制并提供的,包含药理学、毒理学、药效学、医学等药品安全性、有效性的重要科学数据和结论,用以指导临床正确使用药品的技术性资料^[1]。我国药品相关法规要求药品必须附有说明书;药品说明书的基本作用是指导安全、合理地使用药品。药品说明书作为药品的技术性资料,法律文件和规章赋予了其药品安全生产乃至安全使用的药品流通各个环节的法律保障作用。

1 相关概念与政策

1.1 有关概念

超说明书用药指药品使用的适应证、剂量、患者群体和给药途径不在药品监管部门批准的说明书范围之内的用法。也称为药品标示外使用或药品说明书之外的用法。国外,药品标示外使用常用表示有“Off label uses”“Unlabeled uses”“Out-off-label use”“Outside of labeling use”等。

1.2 有关管理要求和政策

对药品说明书的要求在《中华人民共和国药品管理法》第五十四条中规定:“药品包装必须按照规定印有或者贴有标签并附有说明书。标签或者说明书上必须注明药品的通用名称、成分、规格、生产企业、批准文号、产品批号、生产日期、有效期、适应证或者功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项。”在国家食品药品监督管理局(CFDA)颁布的《药品说明书和标签管理规定》第三条规定:“药品说明书和标签由国家食品药品监督管理局根据申请人申报的资料及其他相关信息核准”;同时其第九条强调:“药品说明书应当包含药品安全性、有效性的重要科学数据、结论和信息,用以指导安全、合理使用药品。”对中药的管理在《中国药典》(2010年版一部)的凡例十三提到:“药材及制剂的功能与主治系以中医或民族医学的理论和临床用药经验所做的概括性描述;天然药物以适应证形式表述。”此内容作为中药及其制剂在临床用药的依据,明确了中药药品说明书在临床用药中的作用和意义。

药品说明书在上述的国家药品法律法规中赋予了临床用药规范和临床用药指导的作用,同时有《中华人民共和国侵权责任法》(2009年第21号主席令)第六十条的(2)中明确规定:当患者有损害,因下列情形之一的,医疗机构不承担赔偿责任:“医务人员在抢救生命垂危的患者等紧急情况下已经尽到合理诊疗义务。”从中体会到药品作为抢救患者生命的一种手段,医务人员要做到“合理”,就要符合药品说明书的各项要求。

2 超说明书用药现象

临床发生超说明书用药的种类一般分为超适用人群、超适应证、超用药剂量、超用药方法和超出给药途径这5种。

2.1 国外超说明书用药情况

对美国31家儿童医院35.5万名住院儿童调查,发现超过79%的儿童至少有过1次超说明书用药问题。儿科住院患者超说明书用药达50%~90%。欧洲5国儿科病房调查,超说明书用药占46%^[2]。英国利物浦妇产科医院1.7万张产前处方,其中绝大多数被认为是安全的,但仍然存在孕妇75%的处方超说明书用药的情况,普通成人用药超说明书情况占7.5%~40%^[3]。

超说明书用药在临床时常发生着。美国《药学事实与比较》(*Drug Facts and Comparisons*)中定期刊出临床超说明书用药情况,并随着临床的使用和验证会定期转到说明书内的用法,环孢素在*Drug Facts and Comparisons*的用法比较见表1。

表1 环孢素在*Drug Facts and Comparisons*的用法比较

Tab 1 Comparison of the usage of ciclosporin in *Drug Facts and Comparisons*

出版时间	说明书用法	说明书外用法
1997年 第51版	预防肾、肝和心脏的同种移植后的排斥反应	1、预防胰腺、骨髓、心肺联合移植后的排斥反应 2、银屑病 3、类风湿关节炎 4、Crohn病
2003年 第57版	1、预防肾、肝和心脏的同种移植后的排斥反应 2、类风湿关节炎 3、银屑病	1、预防胰腺、骨髓、心肺联合移植后的排斥反应 2、Crohn病

2.2 国内超说明书用药情况

二甲双胍临床中用于单纯饮食控制疗效不满意的2型糖尿病患者(肥胖和伴高胰岛素血症者,有降血糖作用、减轻体质量及缓解高胰岛素血症的效果)。用于某些对磺酰脲类疗效差的糖尿病患者(可与磺酰脲类合用)。在临床有超适应证用药用于治疗多囊卵巢综合征合并高胰岛素血症、胰岛素抵抗的患者。使用依据:多囊卵巢综合征诊治指南2011版。其药理作用是该药物通过肠道对葡萄糖的吸收,减少肝糖原的异生,促进糖的无氧酵解,增加肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取和利用,从而改善糖代谢,在受体后水平提高胰岛素的敏感性,从而降低胰岛素抵抗而导致的代偿性高胰岛素血症^[4]。

2.3 我国药品说明书中存在的问题

管理临床药品超说明书用药,应从规范药品的说明书入手。有作者对194份药品说明书进行了调查分析^[5],中药说明书和西药说明书中(194份中包括172份西药和22份中药说明书)都包含有5个项目:用法用量、不良反应、禁忌证、注意事项和贮藏。但在22份中药说明书当中全部缺失的项目有:孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年用药、药物过量和药动学等5个项目。药品说明书的基本要求和规范项目在中药说明书中缺项严重,如何加强药品说明书的管理和规范任重而道远。194份药品说明书有关项目调查情况见表2。

表2 194份药品说明书有关项目调查情况

Tab 2 The project investigation of 194 drug package inserts

项目	记载项目百分比,%	
	西药	中药
用法用量	100	100
药品不良反应	100	100
禁忌证	100	100
注意事项	100	100
孕妇及哺乳期妇女用药	93.0	0
儿童用药	93.6	0
老年用药	91.3	0
药物相互作用	98.8	36.4
药物过量	93.0	0
药理毒理	98.8	13.6
药动学	94.2	0
贮藏	100	100

3 超说明书用药的原因

3.1 药品的特殊性

抗肿瘤药在临床中超说明书用药超过30%^[6]的原因主要是多数肿瘤疾病尚缺乏标准的治疗方法。目前临床治疗缺乏

可供选择的优势治疗方法,癌症患者愿意承担更大风险尝试新方法;抗肿瘤药物上市后临床实践进展迅速,使得临床实践与说明书内容脱节;历史原因导致说明书自身存在缺陷,市场上同一品种、不同厂家的药品说明书内容不统一、不规范。

3.2 药品制剂的限制

药物在临床的使用要利用一定的载体制成不同的剂型药物,不同剂型在临床的使用是有具体要求的,给药途径也不尽相同。在临床中有琥乙红霉素片加到白色洗剂中外用治疗皮炎和痤疮,曲安奈德注射剂加到克林霉素软膏中治疗银屑病,碳酸氢钠注射剂稀释后口服治疗胃炎,还用口服使用的阿奇霉素片外用治疗宫颈炎等^[4]。

3.3 临床试验的局限性

2005年5月1日颁布的我国《药品注册管理办法》中对药品的临床试验不同期的最低试验例数要求为,I期临床研究一般选择健康人20~30例、II期临床研究一般选择病例数不少于100例、III期临床研究一般选择病例数不少于300例、IV期临床研究一般选择病例数不少于2000例。总的试验例数不外乎大于2430例,和临床庞大的使用人群相比例数少,不能反映所用人和患者的用药情况。因此药物在临床的超说明书用药既是临床用药的需求摸索也是符合药物在临床使用的发展规律的。

3.4 临床执业行为不规范

临床中很多超说明书用药的发生,医师行为的确是为患者治疗着想。如2010年在上海发生的“阿瓦斯汀事件”。阿瓦斯汀曾是美国的抗癌药物,2004年在美国获批上市,是美国FDA批准的抗肿瘤血管生成药物,之后批准用于5种肿瘤的治疗:结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、恶性胶质瘤和肾细胞癌。而事件的发生是将该药物用于临床湿性老年黄斑变性的眼病,这种眼病是导致全球中老年人视力丧失的主要原因。这种超说明书用药的治疗在国外已经临床使用和验证,此事件的临床治疗因为药品的质量和药品的来源问题错误导致了患者受伤害和医师的执业行为不规范,暴露了目前我国临床超说明书用药管理制度的缺失以及管理程序的不规范。

3.5 患者认知和依从性

“对我院门诊患者用药依从性的调查分析及药师进行干预的方法”^[7]一文中提到:在接受调查的600例患者中,用药依从性较好的患者有315例(52.5%),用药依从较差的患者有285例(47.5%)。用药依从性较差患者的主要表现为:过早停药、自行拟定服药时间、超剂量服药、自行拟定服药剂量、随意换药以及自行改变服药方式等。患者依从性的影响因素和不依从比例见表3。

表3 患者依从性的影响因素和不依从比例

Tab 3 The influential factors of patients' compliance and the proportion of noncompliance

影响因素	不依从例数	百分比, %
患者自身情况	48	16.80
治疗方案问题	47	16.50
药品不良反应	40	14.00
药品质量因素	41	14.40
医务人员技术水平	41	14.40
医患沟通问题	48	16.80
其他	20	7.10
合计	285	100

4 超说明书用药的管理

4.1 遵循国际惯例

全球有与超说明书用药相关立法的国家7个,其中3个(美国、新西兰、印度)在法律层面明确规定了是否允许超说明书用药。印度是唯一禁止超说明书用药的国家,其余国家法律中未明确禁止超说明书用药^[8]。各国的超说明书用药信息依据也不同,我国主要依据的是研究文献和临床实践经验。

我国可以借鉴国外如美国定期出版的*Drug Facts and Comparisons*和各国的处方集。我国已经出版了处方集和儿童用药处方集作为超说明书用药的依据,但缺少定期出版的药权威书籍收集药品临床药品超说明书用药的实例。

4.2 注重患者知情同意权利

临床超说明书用药时应具备以下条件:在影响患者生活质量或危及生命的情况下,无合理的可替代药品使用“药品未注册用法”时,必须充分考虑药品不良反应、禁忌证、注意事项,权衡患者获得的利益大于可能出现的危险,保证该用法是最佳方案;对于超说明书用药的临床目的等和患者及家属详细说明;医疗机构要制定管理流程和“超说明书用药患者知情同意书”,有规范的管理要求和制度,保障超说明书用药是基于风险评估后的最佳方案。

4.3 及时更新和补充药品的用药说明

国家食品药品监督管理局网站上定期颁布国家局修订药品说明书的通知要求,到目前为止网站上公布的有关“修订说明书”的资料共有4654个查询结果,这些修订要求是基于大量的临床实践和流行病学研究的结果。

如国食药监注108号《关于修订吡格列酮说明书的通知》(2012):在[禁忌]项下增加“现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的肉眼血尿的患者禁用本品”。在[不良反应]项下增加“膀胱癌:在国外开展的流行病学研究中,观察到与糖尿病患者使用吡格列酮相关的膀胱癌风险,长期服用吡格列酮有风险增加的趋势”。一项流行病学研究的中期分析显示,总体分析结果并没有显示膀胱癌的风险显著性增加[HR 1.2(95% CI 0.9~1.5)],但分层分析显示治疗期为2年或更长时间的患者膀胱癌的风险有所增加[HR 1.4(95% CI 1.03~2.0)]。另一项流行病学研究显示,使用吡格列酮与膀胱癌风险的增加相关[HR 1.22(95% CI 1.05~1.43)],使用期为1年或更长时间的患者膀胱癌风险进一步升高[HR 1.34(95% CI 1.02~1.75)]。在[注意事项]项下增加“(1)治疗开始之前,应向患者或其家属充分解释膀胱癌风险。当发生任何血尿、尿急、排尿疼痛症状时,患者必须立即咨询医师。(2)服用吡格列酮过程中应定期检查,如尿液检查。如观察到异常,应采取适当的措施,停止服用吡格列酮后应继续观察”。

4.4 及时开发药物制剂剂型

李英等^[9]研究指出“国内外同类研究报告,用法用量(给药剂量、给药频次和给药途径)超说明书用药最为常见,其次是超年龄和超适应证”,尤其以老年人和儿童药品的品种和剂型偏少,不能满足临床需求。国家主管部门应出台相应的鼓励政策,鼓励药品生产企业生产儿童剂型药品。

4.5 加强临床管理和制度建设

在临床当中将超说明书用药分类,第一种是已被纳入诊疗规范的用法。我国对于诊疗规范的界定尚无明确规定,一般而言,由国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局、

中华医学会及其下属分会、学术机构等制定的规范、指南、专家意见、专家共识、指导原则等均可认为是符合诊疗规范的。由以上来源记载的超说明书用药相对比较安全,原则上医师可以直接选用,但应当告知患者。制定超药品说明书的规章制度,并将现有药品说明书进行分类,区分是否为循证医学证据支持的超说明书用药,作为临床评价管理的依据。药品说明书分类见表4。

表4 药品说明书分类

Tab 4 Classification of drug package inserts

序号	分类
1	相同化学名称药品的国外或国内“药品说明书”已经标注的用法
2	国外权威药理学专著已经载明的“药品说明书外的用法”
3	已有学会组织发布指南认可的“药品说明书外的用法”
4	经多中心大样本试验验证的“药品说明书外的用法”
5	其他科研试验验证或个案报道的“药品说明书外的用法”
6	医师基于自身知识和经验的创新应用(无循证医学基础)
7	医学界原有的“习惯用法”
8	基于科学试验研究的目的而应用

第二种是未被纳入诊疗规范的用法。对未被纳入诊疗规范的超说明书用药,原则上处方医师应提出超说明书用药申请,取得相关管理部门的同意,并与患者签署知情同意书^[10]。超说明书用药管理备案表见图1。

某医院超说明书用药备案申请表		申请日期: 年 月 日
药品名称: 说明书中规定的内容(适应证、剂量、用法、用量): 超说明书使用原因:		
超说明书使用循证医学证据:		
I	随机对照(RCT)评价或Meta-分析	最高,金标准
II	单个样本量足够的RCT 设对照组但未随机分组(非RTC)	可靠性较高,建议使用 一的可靠性,可采用
III		
IV	无对照的病例观察	可靠性较差,仅供参考
V	个人经验和观点	可靠性较差,仅供参考
申请科室: 药事管理与药物治疗学委员会意见:		年 月 日
医学伦理委员会意见:		年 月 日
备注:附循证医学证据资料		

图1 超说明书用药管理备案表

Fig 1 The management table of off-label use

4.6 处方监管与评价

将处方点评作为临床用药的管理手段,收集临床超说明书用药情况,进行汇总分析和反馈,确保临床用药安全。北京大学人民医院儿科门诊超说明书用药调查与分析中对门诊处方进行调查分析^[9],发现儿科门诊用药存在超说明书用药现象,针对出现的问题,临床药师对儿童用药进行监测及合理干预,促进临床合理用药;同时发现问题如:该院的药品说明书中儿科用药信息的严重缺乏,需要促进和规范儿童药物临床

试验,为儿童用药提供更多的证据。

4.7 严格控制不良反应

药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应,药品不良反应报告和统计是加强药品监督管理、指导合理用药的依据。加强临床不良反应的管理,尤其是超说明书用药出现的不良反应管理,是降低和防范临床反复出现的不良反应的有效保证^[10]。

5 结语

总之,超说明书用药问题不单单是临床问题,同时也是患者安全用药问题,更是社会问题。我国卫生主管部门出台了《医疗机构药事管理办法》《处方管理办法》《处方点评管理办法》等。广东省药学会制定了有关《药品未注册用法专家共识》以及关于印发《DPP-4抑制剂超药物说明书用法专家共识》的通知,这些制度规范对临床合理用药,以及规范管理临床超说明书用药起着促进作用和保障作用。

超说明书用药要建立在临床合理用药科学理论、专家意见及临床试验之上,并从患者的角度着想,确保临床的使用是规范、合理的。而规范合理的目标是既保证患者的安全,又保障医师的权益,真正做到科学有效的管理临床超说明书用药^[11]。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S].2006-06-01.
- [2] Anderson RD American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2 006.
- [3] Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness[J]. *Med J Aust*, 2006, 185(10): 544.
- [4] 孔旭东,李丹,翟所迪.我院门诊标示外用药物调查和分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(4): 330.
- [5] 王金明,陈艳艳,章文红,等.194份药品说明书的调查分析[J]. *解放军药学报*, 2011, 27(3): 3 275.
- [6] 陈晓媛.抗肿瘤药注册外使用:进退两难[N]. *中国医学论坛报*, 2013-03-04.
- [7] 吴志兵.对我院门诊患者用药依从性的调查分析及药师进行干预的方法[J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(7): 160.
- [8] 张伶俐,李幼平.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.
- [9] 李英,黄琳,于芝颖,等.北京大学人民医院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(10): 1 218.
- [10] 李长英,雷招宝.云南白药致不良反应/不良事件38例文献分析[J]. *中国药房*, 2013, 24(40): 3 817.
- [11] 葛饮南,邵蓉,谢金平.医院“超说明书用药”管理与应对流程初探[J]. *中国药事*, 2013, 27(5): 544.

(收稿日期:2014-08-06 修回日期:2014-09-12)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅