

# 超说明书用药的现状及其法律风险

唐 蕾<sup>1\*</sup>, 韦炳华<sup>1</sup>, 何秋毅<sup>1</sup>, 甘翌晓<sup>2</sup>, 张武军<sup>1#</sup> (1. 中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080; 2. 广州金鹏律师事务所, 广州 510000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4225-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.01

**摘要** 目的: 推动超说明书用药立法, 以保障超说明书用药的规范性与合法性。方法: 对目前国内外超说明书用药现状及立法情况、潜在危害、法律风险及国内因超说明书用药而引发的医疗纠纷案例等进行分析。结果与结论: 超说明书用药的现象在临床上普遍存在, 但对于超说明书用药的合理性与规范性, 只有部分国家在法律层面明确规定是否允许超说明书用药; 在国内, 各方还缺乏统一的认识, 更缺乏明确的法律依据, 绝大部分超说明书用药管理规定仅仅是医院内部的规章制度及不具有法律效力的行业专家共识; 涉及超说明书用药纠纷案时, 《中国药典》、药品说明书、《临床诊疗指南》及《临床技术操作规范》等是法律判定的主要参考依据, 除此之外的超说明书用药则是医疗过错判定的依据。故我国目前超说明书用药缺乏法律基础, 医务人员需谨慎对待超说明书用药的法律风险。建议有关各方积极推动立法, 为超说明书用药提供法律保障。

**关键词** 超说明书用药; 现状; 法律风险; 立法

## Situation and Legal Risk of Off-label Drug Use

TANG Lei<sup>1</sup>, WEI Bing-hua<sup>1</sup>, HE Qiu-yi<sup>1</sup>, GAN Yi-xiao<sup>2</sup>, ZHANG Wu-jun<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Guangzhou Jinpeng Law Firm, Guangzhou 510000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To promote the legislation of off-label drug use, and to ensure the normalization and legitimacy of off-label drug use. METHODS: The foreign and domestic off-label drug use was analyzed in terms of situation, legislation, potential hazard and legal risk, and medical dispute caused by off-label drug use was also analyzed. RESULTS & CONCLUSIONS: The off-label drug use is very common in clinical practice, but only a few countries set up the definite legal regulation of off-label drug use in respect of normalization and legitimacy. In China, all parties lack of unified understanding, and definite legal support is also absent; most of off-label drug use regulations are just hospital regulations and systems and industry expert consensus without legal effect. *Chinese Pharmacopeia*, drug package insert, *Clinical Diagnosis and Treatment Guideline and Clinical Operation Instruction* are major legal judgment basis of medical dispute caused by off-label drug use; off-label drug use are judgment basis of medical faults. The off-label drug use lacks of legal basis in China, and medical staff should be cautious to treat the legal risk of off-label drug use. It is suggested to promote the legislations by all parties and provide legal safeguard for off-label drug use.

**KEYWORDS** Off-label drug use; Situation; Legal risk; Legislation

超说明书用药是指在说明书规定的适应证、给药方法、给药剂量及使用人群以外的用药, 不论在国外还是国内都已成为临床上相当普遍的现象。据国外一项大样本调查分析表明, 21% 的处方存在超药品说明书使用情况<sup>[1]</sup>。在儿科处方中, 超说明书用药甚至占到了 50%<sup>[2]</sup>。国内报道, 在儿科门诊处方中, 超说明书用药占 11% (345 份), 其中呼吸系统药物和抗生素分别占 48.4% 和 40.6%<sup>[3]</sup>。一直以来, 对超说明书用药都存在着不同的认识, 一方面认为超说明书用药是临床医学发展的客观需要; 另一方面, 则认为其所带来的潜在危害也

不容忽视。我国目前对超说明书用药所应具有规范性和法律基础还缺乏足够的共识, 因超说明书用药而引发的医疗纠纷已成为医药界、法学界所共同关注的热点, 但前者更关注超说明书用药的合理性, 而后者更关注其合法性。关注重点的不同, 反映在对具体案例的认识上也截然不同, 故加强超说明书用药规范性和合法性的制度建设, 是目前医疗安全工作的一个重要方面。现笔者对目前国内外超说明书用药现状及立法情况、潜在危害、法律风险及国内因超说明书用药而引发的医疗纠纷案例等进行分析, 以期呼吁有关各方积极推动立法, 为超说明书用药提供法律保障。

## 1 超说明书用药的定义

1992 年美国医院药师协会 (APHA) 将“超说明书用药” (Off-label use) 定义为: “适应证、给药方法或剂量在 FDA 批

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: pharma\_tl@163.com

# 通信作者: 副研究员, 硕士。研究方向: 医务管理。E-mail: zwj-sums@163.com

准的药品说明书之外的用法”<sup>[4]</sup>。根据定义,超说明书用药包括超适应证用药、超剂量用药、改变给药方式用药以及超适用人群用药。目前我国卫生行政部门和食品药品监督管理部门均未对“超说明书用药”进行解释,更没有法律、法规、部门规章对其进行界定和规范,仅广东省药学会在2010年10月公布了《药品未注册用法专家共识》<sup>[5]</sup>,并将超说明书用药定义为药品未注册用法。

## 2 国内外超说明书用药现状及其原因

超说明书用药在世界范围内都是非常普遍的现象。据对美国160种常见药品的1亿5千万张处方的调查发现,21%的处方存在超药品说明书使用情况<sup>[1]</sup>。在孕妇、儿童等特殊用药对象中这种情况更为常见,如Shah SS等<sup>[6]</sup>对美国31所儿童医院2004年1—12月18岁以下的超过35万例出院儿童患者进行调查发现,其中78.7%的患者至少有1种药物是超说明书使用的。据对英国利物浦妇女医院的研究显示,该院孕妇用药中58%的药品品种和55%的用药医嘱属于孕妇慎用或禁用,其中分别有16%和10%属于高危超说明书用药<sup>[7]</sup>。

目前我国尚缺乏设计严密的调查性研究数据,但从有限的临床报道来看,我国超说明书用药的情况也非常普遍。据张伶俐等<sup>[8]</sup>对华西第二医院2010年儿科住院患儿超说明书情况进行的调查,结果发现98%的住院患儿发生过超说明书用药,78.96%的用药医嘱为超说明书用药,从一个侧面反映了目前国内超说明书用药的情况。

超说明书用药现象不仅普遍存在,一些有证据支持的超说明书用药甚至被作为标准治疗而推广(如 $\beta$ 受体阻滞剂治疗充血性心力衰竭),这种情况的存在是因为确实有其合理性。一般而言,药品说明书是对过去认知的总结,临床医师在药物使用过程中,通过临床经验的积累,对药物的适应证、使用人群和用法用量有了更深的认识。但由于药品说明书修订的复杂性,药品说明书往往滞后于临床,因此药物说明书并不能反映医药发展的前沿状态,超说明书用药在一定程度上满足了临床上的实际需求。另一方面,超说明书用药也在某种程度上促进了临床药物治疗学的发展,其本身就是医学发展的一种形式。如,米索前列醇从最初的“禁用于妊娠期妇女”到成为药物流产和引产的基本用药的过程,就是这种探索的一个典型例子<sup>[9]</sup>。而且,药品说明书自身存在的缺陷及其不确定性,甚至同一种药品不同厂家药品说明书信息也不统一,也使其对临床药物治疗的指导作用受到影响。

## 3 超说明书用药的潜在危害

### 3.1 超说明书用药给患者带来的潜在风险

说明书规定范围内用药的安全性和有效性是经过严格试验和长期的临床实践的,一般而言能保障患者的利益。超说明书用药则是一种有待证实的用途,本质上为探索性研究,当超说明书用药的依据未经严格的评价,有限的资料将无法揭示其存在的潜在风险。如果超说明书用药缺乏严格的规范,则难以避免主观性、随意性和不确定性,成为临床用药安全的一大隐患。2005年4月至2008年10月1日,美国FDA共收到38例使用硫酸奎尼丁引起严重不良事件(永久性肾损害、血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜等,其中2例死亡)的报告,其中仅有1例为适应证用

药,37例为超药品说明书用药<sup>[10]</sup>。这是近年来由超说明书用药引起药品不良反应发生风险增加的一个典型事例。

### 3.2 临床医师对超说明书用药认识上的模糊性和随意性增加了用药风险

国内的调查资料显示,医师群体中82%的人认为超说明书用药有一定的合理性,但53%的人认为超说明书用药缺乏科学依据<sup>[11]</sup>。据北京地区某血液病专科医院进行的超说明书用药现状调查显示,该院68位医师和药师对超说明书用药依据选择国内外文献报道的有48人,占70.59%;选择相关诊疗规范的有28人,占41.8%;选择药理学推论的有24人,占35.29%;选择同行经验的有13人,占19.11%;选择药商提供的信息的有11人,占16.18%;选择医疗创新的有6人,占8.82%<sup>[12]</sup>。临床医师中对超说明书用药认识的这种模糊性和选择依据的随意性也增加了用药风险。

### 3.3 药品生产企业超说明书用药促销现象增长了超说明书用药的随意性,增加了用药风险

有资料显示,药品生产企业往往会采取多种手段,开展超说明书用药的促销<sup>[13]</sup>。包括鼓励其医药代表向医师推销一些科学依据不足的超说明书用法,在所赞助的医学会议中开展超说明书用药促销,或者通过市场宣传材料开展超说明书用药促销等。2003—2007年间,美国司法部共处理了11起有关超说明书用药违法促销案件,2004—2010年间制药企业因违法超说明书用药促销共接受罚款约80亿美元<sup>[14]</sup>。国内的情况尚未见相关报道,但类似现象也应该是客观存在的。

## 4 超说明书用药的法律风险

### 4.1 国外的立法情况

张伶俐等<sup>[15]</sup>在2012年检索了世界各国超说明书用药相关的法律、法规、指南,结果显示全球有与超说明书用药相关立法的国家仅有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;其余国家因其法律中未明确禁止超说明书用药,且有对超说明书用药的相关规范,故视其允许超说明书用药。但仅英国和爱尔兰明确规定了具有超说明书用药处方权的人员资质,两国均允许临床医师和牙医开具超说明书用药处方。英国还允许经所在医疗机构批准的药师、护理人员、放射科医师在特定情况下开具超说明书用药处方。在上述7国中,印度是唯一禁止超说明书用药的国家,但是否应禁止超说明书用药,印度国内也存在较大争议。

各国立法中涉及超说明书用药的内容可分为6个方面,包括是否允许超说明书用药、超说明书用药前提(伦理原则)及规程、超说明书用药信息传播方式、医务人员职责、企业职责、超说明书用药保险制度/赔偿制度。其中,对超说明书用药的操作流程的规范问题均作了详细规定。这就在很大程度上保障了超说明书用药的规范性和合法性,既最大限度地避免了未知的药品不良反应,保障了患者的利益,又避免了医师可能面临的法律风险,解除了临床治疗的后顾之忧。

### 4.2 国内的相关法律法规现实

我国已先后为规范药品临床使用制定了《药品说明书和标签管理规定》《药品管理法》《药品管理法实施条例》《药品不良反应报告和监测管理办法》《处方管理办法》等多部法规,但迄今尚无法律、法规针对超说明书用药问题作出相应规范。

2010年3月,广东省药学会印发了《药品未注册用法专家共识》,这是我国第一部由专业协会发布的超说明书用药专家共识,但由学会发布的专家共识不具备法律效力,更偏向于学术探讨。

2007年5月1日起施行的《处方管理办法》第14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。该条明确对医师开具处方进行了限定,药品说明书和诊疗规范是处方的依据。药品说明书是药品生产企业提供的,经国家药品监督管理部门批准的包含药品安全性、有效性等重要科学数据、结论和信息,用以指导安全、合理使用药品的技术性资料。说明书为临床药物治疗提供了通过系统试验或循证分析等可靠方法得到的适应证、用法用量等必备资料,是目前判断用药行为是否得当最具法律效力的依据。2006年,原卫生部、国家中医药管理局、总后卫生部联合委托中华医学会,由其各医学分会制定了相关学科的《临床诊疗指南》,目前已经出版发行47个分册,涉及临床各主要学科。2006年,原卫生部又委托中华医学会由其各医学分会制定了《临床技术操作规范》,但该规范原卫生部却未下文要求各级各地医疗机构遵照执行。针对上述指南和规范,虽然原卫生部没有明确其属于“诊疗规范”,但在已经过去的几年中,其已成为法律相关人员引用其作为判断医疗行为是否存在过错、过失的依据,并以此作为依据进行医疗纠纷诉讼,也得到了法官和律师的认可。

不论是《临床诊疗指南》还是《临床技术操作规范》,我们都可以看到卫生行政部门主导的身影,正因为如此,这些指南和操作规范才有了法律认可的基础。毫无疑问,该《临床诊疗指南》《临床技术操作规范》中涉及的超说明书用药可以作为医疗纠纷中诉讼的依据,但该指南、规范以外的超说明书用药尚无法律依据。

目前绝大部分超说明书用药管理规定,仅仅是医院内部的规章制度及不具有法律效力的行业专家共识,如目前广东省药学会组织药学专家出台了由药学专家执笔的《药品未注册用法专家共识》及部分临床专家和药学专家共同执笔的《DPP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识》《风湿免疫疾病超药物说明书用法专家共识》。这些专家共识是第一次由专业学会发布的有关超说明书用药的相关行业规范,为临床医师和药师涉及“药品未注册用法”的诊疗活动提供了一定的指导性意见,但是这些共识是否具有法律效力尚待考量,药学专家们因为这些共识形成的“既不影响临床用药,促进医药学科发展,又尽可能减少法律风险”的观点还值得商榷。医师如果为了治疗的实际需要,根据临床经验和循证医学证据开出超剂量或超适应证的药物处方,这种在医学、药学专家看来合情合理的超说明书用药,律师和法官会认为合法吗?中国医师协会法律事务部主任邓利强律师和广州金鹏律师事务所甘翌晓律师都给予了否定答案。甘律师指出,目前由超说明书用药引起的医疗纠纷,《中国药典》、药品说明书、《临床诊疗指南》《临床技术操作规范》等是主要参考依据,而各协会、学会的专家共识并不一定能成为法官采纳的依据,目前因超说明书用药引起的医疗纠纷多以医院败诉。

邓利强律师就提供了一个发生于广州市的典型案例。一位68岁的女性患者,因吞咽困难1个月,发现食管肿物2周,于2009年3月10日到广州一家三级医院住院治疗。患者入院经各项检查后,于2009年3月17日在全身麻醉下行食管癌根治手术,手术经过顺利。术后第1天患者病情平稳;术后第2天晚上6点,患者突发右胸痛,伴有心悸。经床边各项辅助检查及紧急会诊,根据病情,医师考虑患者术后出现肺栓塞并发症的可能性较大,于是紧急给予低分子肝素抗凝治疗,剂量为0.6 ml皮下注射,以及其他相关治疗。术后第5天,患者又出现了消化道出血,经治疗出血得到控制。此后,患者病情仍不稳定,且合并感染,经1个多月治疗无效,患者死亡。此案发生后,当事医院先请有关临床医学专家组对该患者的治疗过程进行鉴定,专家组认为治疗中低分子肝素的使用剂量是正常的、合适的,与患者死亡无关。但是,由于患者家属不信任专家组的结论,重新选择了“司法鉴定”——由法医负责作出最后鉴定。根据药品说明书中记载的使用剂量及患者的千克体质量,法医计算出该案例中低分子肝素的使用剂量,虽然远低于肺栓塞的治疗剂量,但却略高于肺栓塞的预防剂量。由于患者生前无法确定肺栓塞的诊断,死后家属拒绝进行尸检,因此在此案例中低分子肝素只能按照“预防”肺栓塞的剂量使用,哪怕只超过一点点,也算作不合理用药。最后,法院认定院方在此案例中存在过错,判医院向患者进行赔偿。这个判例说明在目前国内尚无法律支持的情况下,超说明书用药在医疗纠纷判定中往往成为了医疗过错判定的依据。这一点不能不引起相关医务人员的重视。

#### 4.3 国内现状要求医务人员谨慎看待超说明书用药

虽然超说明书用药一直以来都是一个较为普遍的现象,由此引发的不良反应也时有报道,但是直到2010年3月上海发生的“眼药门”事件才真正引起临床医师、药师及相关监管部门重视。安维汀(Avastin,贝伐珠单抗注射液,又名阿瓦斯汀)是瑞士罗氏公司研发生产的一种抗肿瘤药,2010年5月,安维汀经原国家食品药品监督管理局批准上市,用于转移性结直肠癌的治疗。在过去数年的临床使用中,不少医师发现,将安维汀用于老年性黄斑变性、糖尿病视网膜膜病变等眼科疾病的治疗效果良好,且价格相对低廉,因而被广泛使用。但无论是美国还是中国的药监部门,均未批准安维汀对眼科的适应证。2010年9月6日和8日,共有2批116例患者到上海市第一人民医院眼科接受安维汀注射,其中有61例患者出现眼部红肿、视力模糊等症状。此事件被认为是超适应证用药而导致严重后果的典型案列,被媒体称为上海“眼药门”事件。虽然此次事件最后查明为一起假药案件,并非由安维汀本身所致,但此次事件的严重后果却将超说明书用药的问题带到了医务人员、律师、法官和公众面前。

国内医药界内部对是否应该允许或禁止超说明书用药的问题尚无一致意见,虽然大多数医务人员还是认可超说明书用药的合理性<sup>[1]</sup>,但也有不少医药界人员亦认为在缺乏严格的规范管理之前应该禁止超说明书用药的行为。2007年,中国工程院院士、中国医学科学院肿瘤医院孙燕教授在中国药学会医院药学肿瘤药理学组成立大会上,即呼吁超说明书用药的行为应该禁止,以免让患者承担风险。

超说明书用药在法律方面面临的问题更加突出。我国目前不但没有超说明书用药许可的法律制度,反而因超说明书用药导致医疗纠纷应承担的法律责任却规定得相当明确。随着《侵权责任法》的实施,关于医疗事故损害案件的纠纷处理在客观上存在两种路径,即《侵权责任法》和《医疗事故处理条例》<sup>[6]</sup>。《侵权责任法》第54条规定:患者在诊疗活动中受到损害,医疗机构及其医务人员有过错的,由医疗机构承担赔偿责任;第58条规定:违反法律、行政法规、规章以及其他有关诊疗规范的规定,造成患者有损害,推定医疗机构有过错。《医疗事故处理条例》第5条规定:医疗机构及其医务人员在医疗活动中,必须严格遵守医疗卫生管理法律、行政法规、部门规章和诊疗护理规范、常规,恪守医疗服务职业道德。由此可见,法官在判决医疗纠纷的案件中考量的法律依据,包括卫生管理法律、行政法规、部门规章和诊疗护理规范、常规,但并不涵盖未经卫生行政部门认可的行业共识。超说明书用药是否侵权的核心是该超说明书用药是否属于诊疗规范中允许的行为,是否违反了卫生行政部门下发的诊疗规范。目前,我国有大量医药学协会、学会下发的专家指南、共识,这些指南和共识虽然对医疗进步起到很好的推动作用,但只要未经立法机关或卫生行政部门、药监局认可通过,则缺乏足够的法律效力。

## 5 积极推动立法,推进相关制度建设,保障超说明书用药合理、合法

超说明书用药如同一把双刃剑,在满足了某些临床需要的同时,也存在诸多问题,如患者的安全隐患及医方的法律责任风险。当前,我国超说明书用药问题虽然已引起了一定的重视,但就整体而言,研究的深度及广度都还不够,特别是相关医药界和法律界的沟通和协调机制还很欠缺,这也是影响我国超说明书用药制度建设的一个重要原因。长期以来,医师更关注临床的诊疗效果,药师关注药品,律师关注医疗纠纷,卫生行政部门关注诊疗常规和指南,药品监督管理部门关注说明书。这些环节在长期的医疗实践中都相对独立,医师、药师不太关注立法,律师也不需要积极推动指南和诊疗常规以法律形式的认可和颁布,药品监督管理部门和卫生行政部门对超说明书用药认识本身就存在分歧,这些现实因素都制约了相关法律的制定。鉴于超说明书用药实际存在的广泛性、合理性、风险性,笔者认为应将医师、药师、律师集成为一个团队,当务之急是共同致力于将例如广东省药学会颁布的有关各种超说明书用药的专家共识转变为具有法律效力的指南,而如何多部门协同推动立法、制定部门或地方性相关法规是研究的方向。

## 参考文献

[1] Stafford RS. Regulating off-label drug use: rethinking the

role of the FDA[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14):1 427.

- [2] Jain S, Saini SS, Chawla D, et al. Off-label use of drugs in neonatal intensive care units[J]. *Indian Pediatr*, 2014, 51(8):644.
- [3] 薛丽萍,汪琪.儿科超药品说明书用药的调查分析[J]. *中国药房*, 2008, 9(4):315.
- [4] 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.
- [5] 广东省药学会.药品未注册用法专家共识[S]. 2010-03-18.
- [6] Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(3):282.
- [7] Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18 000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital[J]. *Int J Pharm Pract*, 2010, 18(4):226.
- [8] 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.
- [9] Weeks A, Fandes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2007, 99(Suppl 2):S156.
- [10] Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010[J]. *J Manag Care Pharm*, 2010, 16(8):829.
- [11] 杨训,田祥,李阳.我国医师对超说明书用药认知情况的调查分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(20):1 829.
- [12] 刘利军.超说明书用药现状及管理对策研究:以某血液病专科医院为例[D].北京:北京协和医学院,2012:1-94.
- [13] 陈永法.FDA对超说明书用药促销监管的思考[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(7):743.
- [14] Kesselheim AS. Off-label drug use and promotion: balancing public health goals and commercial speech[J]. *Am J Law Med*, 2011, 37(2/3):225.
- [15] 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.
- [16] 刘亮.论《侵权责任法》与《医疗事故处理条例》的关系[J]. *医学与社会*, 2011, 24(8):51.

(收稿日期:2014-09-15 修回日期:2014-10-15)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅