

超说明书用药临床应用的法律现实困境及对策研究

岳远雷, 徐浩然(湖北中医药大学人文学院, 武汉 430000)

摘要: 目的 对新修订的《中华人民共和国医师法》中有关超说明书用药的法律条款进行梳理与分析, 为建构适应中国国情的超说明书用药法律机制提供借鉴和参考。方法 梳理超说明书用药的立法现状, 分析中国超说明书用药在临床应用中存在的法律治理困境, 借鉴美国超说明书用药法律制度, 并针对问题提出相应的解决措施。结果 相关立法亟待完善、循证医学体系研究不足、患者知情同意权落实不全、超说明书风险控制措施不完备、临床用药管理不严等是中国超说明书用药在临床应用中面临的法律现实困境。结论 破解中国超说明书用药在临床应用中的法律困境需要通过立足实践完善立法、加强循证医学证据体系建设、落实患者知情同意权、完备超说明书用药风险防范机制、健全超说明书用药监管机制等多种途径来建构中国超说明书用药法律治理机制。

关键词: 超说明书用药; 中华人民共和国医师法; 合理用药; 法律治理

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)14-2003-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223877

引用本文: 岳远雷, 徐浩然. 超说明书用药临床应用的法律现实困境及对策研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 2003-2009.

Study on the Legal Realistic Dilemmas and Countermeasures of the Clinical Application of the Off-label Drug Use

YUE Yuanlei, XU Haoran(School of Humanities, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To sort out and analyze the legal provisions concerning the off-label drug use in the newly revised *Law on Doctors of the People's Republic of China*, and to provides reference for the construction of the legal mechanism of the off-label drug use which is suitable for China's national conditions. **METHODS** Analyzed the current situation of the legislation on the off-label drug use, analyzed the difficulties of legal governance in the clinical application of off-label drug use in China, and drawn lessons from the legal system on the off-label drug use in the United States, and put forward the corresponding measures to solve the problem. **RESULTS** Relevant legislation needed to be improved urgently, evidence-based medicine system research was insufficient, patients' informed consent right was not fully implemented, risk control measures for ultra manual drugs were not complete, and clinical drug management was not strict. These were the legal and practical difficulties that China faces in the clinical application of ultra manual drugs. **CONCLUSION** To address the legal dilemma of off-label drug use in clinical application in China, multiple approaches need to be taken to build up related legal governance mechanism. Including the completion of legislation, construction of evidence-based medical evidence system, insurance of patients' right to informed consent, completion of the risk prevention mechanism of off-label drug use, and the improvement of the supervision mechanism of off-label drug use, etc.

KEYWORDS: off-label drug use; Law on Doctors of the People's Republic of China; rational use of drugs; legal governance

2021 年第十三届人大常委会通过《中华人民共和国医师法》(以下简称《医师法》), 第 29 条明确规定, 在特殊情况下允许超说明书用药, 使得超说明书用药首次从法律层面合法化, 回应了临床实践中超说明书用药法律责任问题。虽然中国超说明书用药的相关法律不断发展, 但仍然需要不断完善相关法律治理机制, 制定具体可行的管理规范来规范超说明书用药, 以保障超说明书

用药的合法性及规范性。本研究通过研究当前国内超说明书用药的法律治理体系现状, 探究其面临的法律治理现实困境, 并提出相应的对策, 以期建构适应中国国情的超说明书用药法律治理机制提供参考。

1 超说明书用药理论诠释

1.1 药品说明书的法律地位

药品说明书是载明药品重要信息的法定文

基金项目: 2020 年度湖北省高等学校哲学社会科学研究重大项目(20ZD054)

作者简介: 岳远雷, 男, 博士, 副教授 E-mail: yueyuanlei678@126.com

件,通常标明药品名称、批号、适应证、用法、用量、不良反应、禁忌证等具体信息。从法律角度而言,药品说明书是由企业或申请人拟定后并通过国家药监局核准的具有法律效力的文件,严格意义来说药品说明书并不属于法律规范性文件,但也区别于企业自行制定的文件,本质上属于技术性资料。从实践角度看,药品说明书是医师和药师安全、合理用药所遵循的规范,是指导人们安全用药的法定指南^[1]。《医师法》第 29 条第一款也佐证了药品说明书在临床合理用药的定位。药品说明书通常作为法定证据类型在司法判定中发挥着重要的作用,是法官用来衡量医师用药行为是否正确的重要标准。

1.2 超说明书用药行为的界定

超药品说明书用药又称“药品未注册用法”“药品说明书外用法”,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^[2]。虽然超说明书用药的行为存在着一定的风险性,可能给患者的生命健康带来潜在的隐患,但从法律角度而言,简单地将超说明书用药与违法行为画等号并不正确。正确判断超说明书用药的合理性及合法性尤为重要。只有在医师超说明书用药可能造成患者的合法权益损害,且违反相关法律规定的情况下,超说明书用药的行为才是违法行为。

1.3 超说明书用药的正当性

首先,从患者的生命健康权益保护而言,在临床治疗尚无有效治疗方法的情形下,合理科学的超说明书用药在一定程度上符合患者的用药要求,为患者的治疗带来新的可能性。其次,从药品更新角度而言,药品说明书自身待完善,说明书补充申请缺乏动力以及修订较为复杂,具有一定的滞后性,临床实践中常常会出现超说明书用药的行为^[3]。再次,在临床试验对象的选择上会基于保护原则排除儿童、孕妇、老年人这类特殊人群,无法成为药品的适用人群。合理科学的超说明书用药在一定程度上可以满足这类特殊人群的用药需求。因此,对超说明书用药行为不能禁止而只能依法加强规范管理。

1.4 超说明书用药的适用条件

根据《医师法》第 29 条第二款规定,超说明书用药时应遵守以下适用要件:①暂无其他有效治疗手段的情形下,超说明书用药的目的出于治

疗,且应将患者的利益放在首位;②医师在超说明书用药时应告知患者具体的用药情况、原因、风险性等情况,并取得患者明确知情同意;③使用具有安全性和有效性循证医学证据支持的超药品说明书用法实践;④医疗机构需要建立相关管理机制,严格遵循超说明书用药流程;⑤不应以临床试验、科学研究或其他关乎医务人员自身利益为目的而使用。

2 超说明书用药临床应用的法律制度基础

随着超说明书用药现象越来越常见,目前中国超说明书用药的相关法律也不断更新和发展。2019 年第 2 次修订的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)施行,第 49 条是关于药品包装标识和说明书的规定,第 72 条第一款是关于医疗机构用药原则和审核义务的规定,第 73 条是关于医疗机构处方管理的规定。《医师法》第 29 条第一款规定了医师用药的原则及规范,该条第二款是关于超说明书用药的规定。此次《医师法》修订,使超说明书用药被认为具有“赋权”的性质,初步建立了超说明书用药的法律治理机制,为规避超说明书用药的医疗风险提供了法律依据。2020 年新修订的《药品注册管理办法》第 76 条规定了持有人有义务及时对药品说明书进行更新和完善。2007 年原卫生部颁布的《处方管理办法》第 6 条第九款、第 14 条也规定了特殊情况下超说明书用药的相关问题;第 6 条第九款仅针对超剂量用药这一种情形,对于超人群用药、超给药途径用药和超适应证用药等情形并没有规定;第 14 条对医师开具处方做出了严格的限制,规定医师开具处方时应该遵守药品说明书以及相关治疗规范,而不能随意用药。上述相关规定对临床用药都有明确要求,超说明书用药处方权行使应遵守严格的审核程序。司法实践中,在超说明书用药的司法评判中法官主要考虑的依据有:治疗过程中医方超说明书用药行为是否合理、该行为与患者的损害是否存在因果关系、医方是否尽到说明义务等。针对超说明书用药行为与患者最终临床结局之间因果关系的鉴定评价是司法裁判的主要依据。两者之间存在直接因果关系及一定的因果关系,或者不存在因果关系,判决中的赔偿责任比例则直接与之相关^[4]。

3 超说明书用药临床应用面临的法律现实困境

3.1 超说明书用药立法亟待健全

首先,《医师法》中超说明书用药的具体实施

细则以及规范化的管理标准亟需出台颁布。《医师法》中第 29 条规定“医疗机构应该建立超说明书用药的管理制度”，然而国家卫生健康委员会对于医疗机构内部超说明书用药具体管理制度并没有发布统一的规定和指南参考，医疗机构缺乏超说明书用药管理的权威指南，导致对于超说明书用药的审核、备案与管理都不够严谨和科学。其次，《处方管理办法》中有关超说明书用药的法条已经滞后，与上位法存在着一定的冲突，应及时修订以便更好地完善超说明书用药的具体步骤。除此之外，关于超说明书用药的相关法律责任认定评价标准也不够明确，这也不利于司法实践中认定临床医师与医疗机构的法律责任。

3.2 超说明书用药循证医学评价体系不完善

随着中国超说明书用药得以合法化，亟须建立科学合理的循证医学评价体系。由于中国超说明书用药缺乏权威科学的循证评价体系，循证评价的流程不清晰，循证医学证据的分级标准不一致，导致医师在超说明书用药时可参考的证据质量参差不齐。超说明书用药实践中存在 2 种情况：一种是说明书中未规定，而临床实践比较成熟，有国外(美国、欧盟)药品说明书批准的用法、国内外权威机构编写的临床诊疗指南，属于高级别的循证医学证据；另一种情形是仅有小范围的专家共识或有国内外公开发表的超说明书用药有效的个案文章，属于低级别的循证医学证据^[5]。对循证医学的学习探究也不够充分，这无疑增加了超说明书用药时给医师和患者带来的风险性。循证医学证据是临床实践的基石，而是否具有循证医学证据是超说明书用药引发的医疗损害责任纠纷案件判决关键考量因素。超说明书用药循证医学证据依据不足往往导致医方承担医疗损害责任；法官对各类参考依据，如国外说明书批准的用法、国际指南用法、国内权威部门编写的诊疗常规、统编医学教材、行业专家共识、临床路径等合法性存在不同认定^[6]。如何确定循证依据的合理性是医疗鉴定中的关键影响因素，缺乏权威的循证评价体系往往导致在案件的司法鉴定中没有统一的循证证据评价标准，给医疗司法实践带来一定的阻碍。

3.3 超说明书用药患者知情同意权执行有漏洞

患者的知情同意是医师进行超说明书用药的前提条件。依据《民法典》第 1219 条规定，超说明书用药属于特殊治疗，无论具体的用药方案是否

在诊疗规范内，充分告知患者并取得患者实质性的同意都是必不可少的环节^[7]。在超说明书用药时，患者通常缺乏相应的医疗知识，只能被动接受医师的治疗，使患者面临着较大的用药安全风险。在临床用药中，由于部分医师的法律意识有待提升，甚至将超说明书用药看作正常用药，缺少对患者的告知或是告知不足，缺少对用药原因、风险性、步骤等情况的告知。法律赋予了患者知情同意权，也规定了医师的充分告知义务，在超说明书用药时告知患者具体的用药情况是医师应该履行的法定义务。医师未及时履行告知义务，知情同意特殊风险告知不足，未让患者签署特殊知情同意书，致使患者知情同意权落实不到位，是目前超说明书用药司法判决中常提及的医方败诉原因之一，提示应该对知情同意权落实的问题给予足够的重视。

3.4 超说明书用药法律风险控制措施有短板

超说明书用药对患者、医师、公共医疗行业等存在一定的风险性。临床实践中超说明书用药的风险通常来自用药前期、中期、后期等多个环节。医师在用药时可能引发患者用药安全风险，如医师是否对这些药品有充分的了解认识，为患者选择的药品是否科学合理。医师对超说明书用药的后果也面临着相对较大的执业法律风险。不合理的超说明书用药，不利于建立良好的医患关系，容易引发医患矛盾，使公共医疗行业面临相关风险。在超药品说明书用药时，必须考虑法律政策风险、患者人身损害风险、医院经营风险以及缺乏监管等因素，充分考量其所产生的效益与风险^[8]。目前中国的相关法律法规中并没有关于超说明书用药的风险控制措施和风险分担机制。在《医师法》修订之前的司法实践中，法官并没有直接将医方的超说明书用药看作不合法用药，而是主要从用药的合理性、是否有其他循证依据、知情同意权是否落实等方面判断医疗行为是否存在过错；以鉴定判的司法环境导致超说明书用药司法案件中出现因果关系和过错由鉴定机构代为判定的现象；即使医方的医疗行为与患者的伤残、死亡结果并无直接因果关系，但因鉴定意见中医方未尽到注意义务等因素令医方承担一定的责任。苛求医方的注意义务而忽略了经济条件、医疗水平、紧急状况等现实因素，显然有失公平。因此，建立完善的风险评估体系和控制措

施,健全超说明书用药的风险分担机制,是防范和控制超说明书用药风险的关键步骤。

3.5 超说明书用药临床用药法律管理亟待加强

在超说明书用药之前,医疗机构应当对医师用药行为进行合理性及正当性审核。当前相当部分医疗机构缺乏有关超说明书用药的管理制度和指导指南,超说明书用药的申请流程、备案、审核等步骤比较模糊,缺乏监管机构有效统一的规范化监管。医疗机构内部缺乏合理用药的评价体系以及对超说明书用药缺少统一的管理,让患者对医师超说明用药行为的合理性存疑,这无疑增加了患者用药的风险性以及医务人员的执业风险。在司法实践中,医疗机构缺乏超说明书用药的申请审批手续、药品管理不规范、超说明书用药后未及时监测和控制不良反应也是判决中常常提及的因素之一。因此,医疗机构应结合本院的具体情况,加强临床用药管理,规范临床用药的各项流程,同时需注意各项流程与管理制度在实践中的可行性与便利性,以推动安全、合理的超说明书用药。

4 美国超说明书用药法律制度及借鉴

检索其他国家有关超说明书用药的法律法规与相关文献,发现美国超说明书用药的法律资料与文献较多,表明其超说明书用药发展相对较为成熟,有较大的借鉴意义。

4.1 超说明书用药的合法性

美国法律并不禁止超说明书用药,美国《医疗执业法》规定医师进行诊疗活动时,应遵守职业道德要求和医疗准则,从患者的角度出发充分考虑其需求。虽然《医疗执业法》没有对超说明书用药做出明确规定,但并没有要求把药品说明书作为用药时唯一的用药根据,而是要求把患者的利益和需求放在首位^[9]。美国的《食品、药品和化妆品法案》在儿科用药的章节中则是采取默认超说明书用药的态度。其中规定,无论是按说明书用药还是在特殊情况下的超说明书用药,都需要及时将结果公布到指定的网站上。除以上规定外,《美国医学协会医疗道德守则》中也强调医师在治疗时应考虑患者需求和药物的安全性。换言之,当超说明书用药符合患者利益及具有合理性时,是可以进行超说明书用药的。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)也多次发布关于超说明书用药的公告和指南,明确表明医师在使用已经批准上市的药品时可以使

用药品说明书以外的用法,药品说明书仅作为用药时的参考。即在临床实践中,如果一种药物符合FDA批准所需的安全和有效性标准,它就可以用于新的适应证或用于已批准适应证以外的人群。只要遵循适当的临床和伦理实践,医疗提供者就不会因处方或推荐FDA批准的超说明书药物或疫苗而面临额外的责任^[10]。

4.2 超说明书用药的证据支持

美国十分重视超说明书用药时的支持证据,其将超说明书用药的证据分为2类,分别是官方证据和非官方证据,并且在相关的指南和文件中记载了可参考的文献和证据等级。FDA曾发布指南要求超说明书用药时要掌握高级别的支持证据,并且相关机构也发布了多项超说明书用药的具体指南。在超说明书用药的证据上,FDA允许医师以治疗患者为目的地向制药企业寻求证据支持,制药企业可以对医师进行非盈利性的解答,作为超说明书用药的支持证据使用。在由美国药师协会发布的文件《美国医院处方药物服务信息》中,记载了超说明书用药的用法、支持证据等具体信息。美国的《医疗保险福利手册》也给出了文献资料的证据标准和超说明书用药的参考文献。除此之外,美国还建立了超说明书用药的数据库资料如临床药理学、Drug Dex等。在这些数据库中所允许的、有高级别证据的医疗方案,《医疗保险福利手册》规定可以接受该方案在临床医学中应用,并可以纳入医疗保险之列^[11]。

4.3 超说明书用药的监管

首先,是对于超说明书用药宣传的监管。美国的《食品、药品、化妆品法案》中规定,未经相关部门审核和批准的药品信息,药企不得擅自宣传。《FDA现代化法案》规定,在不危害公共安全等前提下,仅允许其在相关材料经过FDA审核后,向保险公司和医疗机构递交超说明书用药的相关期刊^[12]。美国FDA不允许制药企业通过广告等方式宣传超说明书的用法,对于药品说明书内容以及宣传相关材料都进行严格的监督审核。其次,是对于超说明书用药促销的监管。FDA对于超说明书用药促销的监管经历了从绝对禁止到不断放宽的过程。促销条件的不断放宽,在尚未有有效治疗药物的情况下无疑是有利于患者的生命健康权益的。2014年FDA提出允许制造商分发描述药品说明书用途之外的,未经同行评审的临床实践指南以及同行评议的研究,进一步放宽了促

销规则。在对促销条件放宽的同时，其对违法企业的处罚措施也不断加大，具体包括巨额罚款、拘留、刑事处罚等措施^[13]。

5 完善超说明书用药临床应用的法律建构路径

5.1 立足实践，完善超说明书用药立法

随着《医师法》超说明书用药最新规定的颁布，与之相冲突的有关法律条款应及时修订，建立更为完善的超说明书用药法律治理机制。首先，应从法律规范角度明确超说明书用药的概念和行为。在《处方管理办法》中对于超说明书用药中的“超范围”一词做出合法合理的解释，并明晰拥有超说明书用药处方权的医务人员范围。其次，制定统一的超说明书用药的管理指南和制度。国家卫健委和国家药监局可以联合出台《超说明书用药管理办法》，以保障患者获得最佳治疗为立足点，通过对超说明书用药的管理制度做出统一规定，确立超说明书用药统一诊疗规范和标准化管理程序，建立超药品说明书目录动态调整机制，促使医疗机构严格、科学、规范地管理临床用药；按照要求进一步明确和细化各病种的诊疗规范、用药指南、临床路径等，促进医务人员合理用药^[14]。再次，应明确超说明书用药的法律责任评价标准。以立法的形式确立超说明书用药是否合理的标准应当依据循证医学证据级别确定，医师和药师应尽到相应的注意义务，并注重确立超说明书用药归责的基础因果关系，从法律上明确医师和医药企业在超说明书用药导致的医疗纠纷中应承担的法律责任。

5.2 构建完备的超说明书用药循证医学证据评价体系

中国应重视权威循证医学证据体系的建立，确立超说明书用药的科学、权威规范，以指导医师合理化、专业化用药。国家卫健委可以充分发挥专业协会或学术组织在规范超说明书用药和提供循证证据的主力军功能，研究建立一套权威科学的循证医学证据分级标准和评价体系，制定超说明书用药循证医学评价表，明确评价流程，进行循证医学证据分级管理，更好地指导各级医疗机构与医师科学合理用药。作为超说明书用药的循证医学证据，应考虑其权威性及科学性，普通医学文献的证据等级相对较低，而权威指南、系统评价、Meta 分析、大样本随机对照试验等证明的证据等级则高，选择后者可以有效规避用药风险。一般情况下，建议以牛津大学循证医学中心证

据分级标准 2 级及以上的证据或 GRADE 证据质量分级体系 B 级及以上的证据作为超说明书用药有效性评价的高等级循证依据^[15]。也可参考其他权威的分级系统进行评估，如依据 Micromedex 的 Thomson 分级系统推荐等级用法。1 级：推荐使用；2a 级：大多数情况下推荐使用；2b 级：在某些情况下推荐使用；3 级：不推荐使用；4 级：尚不明确。特殊情况下，无法获取高级别的循证医学证据时，例如突发公共卫生事件、新生儿、罕见病等情形，建议评估总结所有可用的证据(如病例报告、病例系列、病例对照)。基于中国人群研究的相关证据应优先选用，若非基于中国人群的研究，在进行证据评价和推荐分级时，应由编写专家组制定适用性评价的标准，并对此进行证据的适用性评价。具体来说，一套科学合理的循证评价规范应包括以下要点：超说明书用药的基本情况、循证证据的具体情况(是否属于原研国药品说明书批准、是否在循证数据库中收录、是否有相关医学文献)、有效等级、推荐等级、证据等级等等。医疗机构药事管理委员会应及时收集各种可参考的循证医学证据，保证超说明书用药的合理性^[16]。医师应加强自身专业知识及循证医学知识的学习，对于该超说明书药品应当有充分的了解并且掌握全面足够的医学根据，以证明该药品治疗的合理性和安全性。

5.3 充分落实超说明书用药患者知情同意权

患者的知情同意是超说明书用药的前提之一。首先，应组织医师认真学习相关法律法规，加强医师规范用药意识的培养，提升医师依法执业的意识。其次，医师需谨慎对待超说明书用药的法律风险。在进行超说明书用药时，医师应规范超说明书知情同意程序，尽到相应的注意义务，基于审慎的专业判断将药品的客观事实、用药的事由及风险性等告知患者，正确引导患者自主决定，并获得其明确同意，充分地体现了伦理不伤害法则^[17]。在临床实践中，可以根据支持超说明书用药的证据级别采用分级告知的知情同意方案，规范超说明书用药知情同意交待机制：如对于循证医学证据较高的用药，采用一般的告知；对于循证医学证据中等的药品，采用全面告知；针对风险较大、循证证据较低的用药，医疗机构制定特殊情况专用的知情同意书，与患者签署书面版本。应规范超说明书用药知情同意书格式，其内容应包括：用药原因、用药剂量、建议医疗

方案、替代医疗方案、必要性、危险性、费用支付等内容,应明确无误地告知患者“超说明书用药”,而且在患者病程病历中详细记载超说明书用药的原因及过程,并与患者的病历共同备案保存。再次,应坚持权利本位,尊重和保障患者对超说明书用药的自决权。特殊情形下,医师必须权衡利弊,让患者参与共同决策。医师不能强行向患者推销超说明书用药,更不可在患者明确拒绝时强制用药。虽然签署知情同意书并不能成为医疗机构的免责事由,但可避免医师随意对患者使用不成熟的治疗方案,保护患者的合法权益。

5.4 健全超说明书用药风险防范法律机制

首先,医疗机构可以运用风险矩阵法、Borda 序值法等构建风险评估体系,量化超说明书用药风险等级,针对不同等级的风险建立差别化管理^[18]。在超说明书用药时,医师应严格遵守相关法律法规程序,临床药师应加强对超说明书用药的审核。医疗机构应规避由于管理缺陷、专业技术能力以及利益驱使导致的超说明书用药行为,避免超说明书用药引发药源性损害风险。其次,在超说明书用药过程中,应建立超说明书用药效果评价机制,对超说明书用药安全性进行定时评估,按时进行监测和评价,终止不安全和科学的超说明书用药。再次,应该制定统一科学的鉴定程序,成立多学科咨询机制,加强超说明书用药合法性审查,避免超说明书用药鉴定的二元化、赔偿的二元化,根据不同的情形判断超说明书用药责任,以确保法律适用的统一。最后,完善风险分担机制,合理分化风险。将合理的超说明书用药纳入基本医疗保险目录,这不仅有助于减少患者经济负担,还有利于减少临床用药的执业风险。对超说明书用药可能给患者带来的不利后果和损失,建立监测机制和事后救治机制,并完善保险体系,发挥保险体系的监督机制,保证患者可以及时得到赔偿。在有充分依据的条件下,也可以考虑将超说明书用药的研究作为药企的临床科研项目,让药企来分担超说明书用药的研究风险。

5.5 强化医疗机构超说明书用药的临床管理

医疗机构关于超说明书用药的管理是科学进行超说明书用药、严格医师诊治过程的核心环节。在严格遵守《民法典》《医师法》相关法律条款的基础上,医疗机构应在法律法规范围内建立规范统一的超说明书用药管理制度实施细则,确立具备可操作性的超说明书用药管理流程,明确利益

相关方的义务和责任,制定超说明书用药清单,杜绝不合理的超说明书用药,方可防范可能出现的用药风险。该管理制度可包括:定义;申报、审核、备案的流程;知情同意权的落实;主要部门管理职责;后期的监控和改进等。超说明书用药不是以医学科研或临床试验等研究为目的,而是以临床诊疗需求为前提。因此,医疗机构应强化医师处方权,督促医师遵守医疗执业规则,规范医疗行为,保障临床用药安全。出于可行性和便利性的考虑,医疗机构内部在实际用药的申报、审批程序上,可结合本院的实际实行分级处理。加强超说明书用药处方审核,发挥临床药师处方审核第一责任人的指导监督功能,从整体上减少不合理用药情形^[19]。同时应加强超说明书用药伦理审查,伦理审查应涵盖超说明书用药的合法性、合理性、患者知情同意权的落实、证据的效力、用药流程等。对于合理性,在审查时应重点关注用药安全性及经济性,严控利益冲突,严格掌握超说明书用药申请指征,严格审查超说明书用药的动机,提前告知患者超说明书用药的双重效应,在用药的同时考虑患者的经济状况,确定治疗方案。对知情同意的伦理审查则应该重点关注实体审查与程序审查,实体上重点审查是否充分尊重患者的知情同意权,程序上重点审查知情同意书是否落实到位。应严格掌握超说明书用药的循证医学证据,审查证据的效力及真实性,对于风险小、循证医学证据等级高的超说明书用药,在申报和审批程序上建立加速通道,缩短患者的等待时间;对于风险大、循证医学等级低的超说明书用药应严格审核,应经过医疗机构药事管理委员会及伦理委员会的评审程序,临床应用前应当反复进行循证分析论证。除此之外,对于超说明书用药管理而言,医疗机构应制定药品分级的统一标准,基于循证医学证据对超说明书用药的有效性、证据等级、推荐等级等进行分级管理,引进信息化医嘱系统,有针对性地加强用药监督^[20]。在超说明书用药的后期,医疗机构应当建立针对超说明书用药潜在风险的监控措施,对超说明书用药发生率较高的科室进行重点监控,对于患者可能发生的危险情况及时进行干预,并进行院内公示。

5.6 完善超说明书用药法律监管机制

药品监管部门应规范和完善药品说明书更新审核程序,精简药品说明书补充流程,建立超说明书用药专用审批通道,对已有科学循证医学支持

的常见的超说明书用药开放加速审批通道。同时明确真实世界证据支持药品说明书变更的具体实施流程,发挥真实世界数据的优势,实现真实世界数据在药品说明书修改场景中的合理应用^[21]。政府应强化医药企业对药品说明书的法定义务,鼓励申请人开展临床试验研究,督促药品上市许可持有人重视药品说明书的更新和修订。由于部分超药品说明书用药没有经过严格的临床试验验证,试验性用药不可避免地会增加临床诊疗风险。因此,相关部门也应当对开展的临床试验研究加强监管,申请人应提供试验药物的作用机制、动物或人体外试验、药物循证证据及安全性等的相关文献资料,由科研管理部门进行立项审批,医院药事管理委员会和伦理委员会进行批准,对试验的科学性、伦理性进行严格把控^[22]。应明确企业未主动修改说明书的相关责任,从不良反应后果角度设置处罚条款。应当确立超说明用药的长期跟踪数据库,健全超说明书用药风险预警机制,加强超说明书用药风险监测及效果评价,并定期发布收集的信息,规范用药监督体系。对超说明书用药实施差异化管理,加强合理化超说明书用药的指导和监管,严格规范不合理的超说明书用药行为,以便引导合理用药。中国可以参考美国对于超说明书用药促销的监管机制,进一步完善监管机制,严厉查处超说明书用药虚假宣传,避免经济利益驱动的超说明书用药现象^[23],提高超说明书用药的安全性,夯实监管责任。

REFERENCES

- [1] 袁杰,王振江,刘红亮,等. 中华人民共和国药品管理法释义[M]. 北京:中国民主法制出版社,2019.
- [2] ZHAO J, GU G Y, CHEN Y L, et al. Guideline formulation of the off-label use of drugs based on evidences[J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(16): 2167-2170.
- [3] YANG B, SUN Y F, ZHENG Z Q, et al. Legal interpretation and coping strategy analysis on off-label use[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(8): 993-996.
- [4] DU B R, FENG X, SHI X J, et al. Pharmaceutical analysis of judicial precedents involving off-label drug use[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2018, 53(21): 1876-1880.
- [5] PENG H, ZHENG X Q, WU J, et al. Countermeasures for the clinical application of off-label drug use from the perspective of the Physicians Law[J]. Chin Hosp(中国医院), 2022, 26(10): 73-75.
- [6] DENG B, WEI B H, HONG X D, et al. Present situation and countermeasures of conflict between off-label drug use and judicial evaluation[J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(28): 3892-3895.
- [7] QI J S, JI Y C, LI J. Case analysis of medical damage liability disputes related to off-label drug use[J]. Chin J Pharmacoevidemiol(药物流行病学杂志), 2021, 30(5): 321-325.
- [8] ZHANG H L, XU J H, HOU H R, et al. Management strategies on avoiding the risk of off-label use of drugs[J]. Chin Hosp(中国医院), 2017, 21(7): 26-27.
- [9] XUE Y F, LI G Y, ZHANG C. Analysis of clinical off-label drug use[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2021, 37(17): 2360-2363.
- [10] SYED S A, DIXSON B A, CONSTANTINO E, et al. The law and practice of off-label prescribing and physician promotion[J]. J Am Acad Psychiatry Law, 2021, 49(1): 53-59.
- [11] WANG W G, YAN S J, GU J X. Ethical reflections on the enlightenment of American off-label drug use to our country[J]. Chin Med Ethics(中国医学伦理学), 2018, 31(7): 886-889.
- [12] XU R, SUN X X, SHAO M L. Rules and regulations for off-label use of drug in US from the perspective of risk regulation[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23(22): 2597-2601, 2650.
- [13] SINHA M S, KESSELHEIM A S. The next forum for unraveling FDA off-label marketing rules: State and federal legislatures[J]. PLoS Med, 2018, 15(5): e1002564.
- [14] 刘鑫,陈伟,张宝珠. 中华人民共和国医师法理解与适用[M]. 北京:中国法制出版社,2022.
- [15] ZUO W, SUN Y J, LIU R J, et al. Management guideline for the off-label use of medicine in China (2021)[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(10): 1253-1268.
- [16] LU X J, SHI X F, XING J Y, et al. Analysis of off-label drug use in outpatient department of neurology[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(2): 249-252.
- [17] HE J W, DUAN P, YE L, et al. Medical ethics analysis of off-label drug use: Taking ophthalmology as an example[J]. Med & Philos(医学与哲学), 2021, 42(24): 17-20.
- [18] LIU J W, LIANG M J, SUN Z H, et al. Establishment and application of risk assessment system on off-label drug use[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2022, 42(7): 754-757.
- [19] DU Z Y, SHI Q, SHAO W, et al. Rationality analysis of off-label use in outpatient and emergency department of cardiology in children's specialized hospital based on pre-prescription review system[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(12): 1551-1557.
- [20] QIN X L, GAO X R, XU M, et al. Overview and analysis on off-label drug use catalogue of Guangdong Pharmaceutical Association over the years: Taking anti-cancer drugs as an example[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2022, 42(15): 1553-1556.
- [21] JIA Y L, YAO M H, XU J Y, et al. Key considerations for using real-world evidence to support label expansions[J]. Chin J Evid Based Med(中国循证医学杂志), 2022, 22(10): 1219-1223.
- [22] LIU D, ZENG S Y, ZHOU J Y. Problems and countermeasures of the off-label drug use in clinical research[J]. Chin Med Ethics(中国医学伦理学), 2018, 31(11): 1377-1380.
- [23] FU S Y, YANG Y, YU J R. Comparison of laws and regulations of drug instructions management between China and the United States of America[J]. Her Med(医药导报), 2018, 37(10): 1291-1294.

收稿日期: 2022-11-15
(本文责编: 陈怡心)