

基于循证医学的
《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》的构建

左 玮^{1,2}, 刘容吉^{1,2}, 牛子冉^{1,2}, 都丽萍^{1,2}, 常 青^{2,3},
彭 华^{2,3}, 潘 慧^{2,3}, 张 波^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院¹ 药剂科² 疑难重症及罕见病国家重点实验室³ 医务处, 北京 100730

通信作者: 张 波, E-mail: zhangbopumch@163.com

【摘要】2022 年 3 月 1 日, 新版《中华人民共和国医师法》实施, 为超药品说明书用法提供了法律依据, 要求各医疗机构建立管理制度, 对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核, 严格规范医师用药行为。鉴于此, 北京协和医院成立“超药品说明书用法”管理办法制订工作组, 基于循证医学证据和专家意见, 制订《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》。一方面保障医师的合法权益, 为强化执业安全保障提供依据; 另一方面充分权衡患者的治疗获益与潜在风险, 尊重患者的知情同意权和自主决定权。对于高风险药物, 制订风险防控及应急预案; 同时, 提出基于循证医学的分级管理办法, 提高其在临床实践中的可操作性。

【关键词】超药品说明书用法; 管理办法; 《中华人民共和国医师法》; 制度

【中图分类号】R197.31; R97 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2022)06-1094-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0128

Establishment of the Management Systems for Off-label Drug Use in Medical Institution

ZUO Wei^{1,2}, LIU Rongji^{1,2}, NIU Ziran^{1,2}, DU Liping^{1,2}, CHANG Qing^{2,3},
PENG Hua^{2,3}, PAN Hui^{2,3}, ZHANG Bo^{1,2}

¹Department of Pharmacy, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, ³Department of Medical Affairs, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Bo, E-mail: zhangbopumch@163.com

【Abstract】With the implementation of the *Law on Doctors of the People's Republic of China* on March 1, 2022, off-label use of drugs has been included into the legislation for the first time. The Law on Doctors of the People's Republic of China stipulates: “In the absence of effective or better treatment approaches and other special circumstances, after obtaining the informed consent of the patient/guardian/entrusted agent, the clinician can undertake a usage not specified in the drug instruction if supported with evidence. Medical institutions are suggested to establish a management system to review the suitability of prescriptions and medications and strictly standardize the medication behavior of clinicians”. In view of this, Peking Union Medical College

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-059, 2022-PUMCH-B-060); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 2021 年“揭榜挂帅”项目 (2021-J2M-1-003)

引用本文: 左玮, 刘容吉, 牛子冉, 等. 基于循证医学的《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》的构建 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (6): 1094-1099. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0128.

Hospital has established the management system for off-label drug use based on evidence-based methods, with the aim to strengthen its management and rational use in our hospital. The measures for off-label drug use have been formulated to safeguard the doctors' legitimate rights, as well as to strictly standardize practicing behavior. Contingency plans have been established for risk prevention and control to protect the patients' rights and escort the off-label use of drugs. Hierarchical management based on the patients' needs and the types of evidence sources for off-label medication use have been adopted to improve its feasibility.

【Key words】 off-label use of drugs; management; *Law on Doctors of the People's Republic of China*; regulation
Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-059, 2022-PUMCH-B-060) ; CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003)

Med J PUMCH, 2022,13(6):1094-1099

超药品说明书用药, 又称药品未注册用法、药品说明书之外用法, 以及医疗机构药品拓展性临床应用等。目前业界公认的定义是药品使用的适应证、给药方法或剂量等不在国家药品监督管理局批准的说明书用法之内^[1]。由于新药的研发进程缓慢, 临床试验耗时长, 许多药品说明书的更新滞后于临床实践, 因此药品说明书不能完全代表该药品目前的最新治疗信息, 使其对临床药物治疗的指导作用受到影响。

2021年8月20日, 第十三届全国人民代表大会常务委员第三十次会议表决通过《中华人民共和国医师法》^[2] (下文简称“新版医师法”), 首次将超药品说明书用法写入法条。其中明确规定在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下, 医师取得患者明确知情同意后, 可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。医疗机构应当建立管理制度, 对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核, 严格规范医师用药行为。一方面, 超药品说明书用法基于循证医学证据, 区别于不合理用药、违法用药或试验性用药, 因此具有一定的临床价值; 另一方面, 部分药品的超说明书使用未经严格的临床试验验证, 显著增加了临床诊疗风险, 由此引发药品安全性、有效性、医疗责任和伦理学等一系列问题^[3]。因此, 规范药品超说明书使用具有重要意义。

为配合新版医师法关于超药品说明书用法的相关规定, 北京协和医院遂成立“超药品说明书用法”管理办法制订工作组, 在遵循循证医学的基础上, 组织院内相关领域多学科专家制定了《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》, 以期提高本医疗机构从业人员对超药品说明书用法的认识, 建立覆盖全流程、可操作性强的超说明书用药管理规范化流程, 并促进其合理使用。现将本管理办法的制订过程及相关内容介绍如下, 以期为本版医师法实施后各医疗机构超药品说明书用法管理提供参考。

1 “超药品说明书用法”管理办法的构建

1.1 制订工作组的组建

2021年1月, 北京协和医院成立“超药品说明书用法”管理办法制订工作组, 由药剂科、医务处及医院医疗委员会、药事管理与药物治疗学委员会(下文简称“药事管理委员会”)、医疗伦理委员会及相关临床科室共同组成。所有成员均不存在与本管理办法相关的利益冲突。

1.2 证据的检索与遴选

药剂科成立“超药品说明书用法”管理办法制订证据工作组, 由8名中级及以上职称, 具有研究生学历的药师构成。工作组主要负责证据的检索和筛选。首先由经过培训的2名工作人员分别以“超说明书用药”“药品未注册用法”“药品说明书外用法”“药品拓展性临床应用”“off-label”“unlicensed medicine”和“unlabeled us”等为检索词, 检索PubMed、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库, 检索时间为建库至2021年2月23日; 同时, 补充检索医脉通、世界卫生组织等相关平台和官方网站, 并追溯纳入文献的参考文献。随后由4人分为两组, 以双人独立的方式分别对文献题目、摘要和全文进行筛选, 排除临床研究、病例报道、动物研究等与研究目的不相关的文献, 进一步获得与医疗机构超说明书用药管理流程及各利益方责任和义务相关的文献, 并由第三人对结果进行核对。最后由2人参考循证管理指南评价工具(evidence-based management, EBMgt)以及牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM)证据分级和推荐标准对文献质量进行评价。

1.3 管理办法的确定与发布

基于循证医学证据及我院前期工作经验, 由药剂

科初拟“超药品说明书用法”管理办法草案。在医务处的部署下，组织医院行政管理部门、医务处、药剂科、临床科室等相关专家对草案进行多次讨论和反复修订，并进行两轮三大委员会函审，最终修订稿提交院长办公会审议通过，并由医务处发布，在全院范围内实施。

2 “超药品说明书用法”管理办法内容

2.1 总则

2.1.1 法律依据

2022年3月1日，新版医师法正式实施，其中第二十九条明确规定：在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。医疗机构应当建立管理制度，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核，严格规范医师用药行为。

2.1.2 “超药品说明书用法”定义

本办法所指“超药品说明书用法”是指药品使用的适应证、给药方法或剂量等不在国家药品监督管理局批准的药品说明书之内的用法。其具体含义包括适应证、给药剂量、使用人群、给药途径，甚至特殊情况下的禁忌证等与药品说明书的规定用法不同。需特别强调的是，“超药品说明书用法”目前均不在医保报销范围内，临床医师需告知患者自行承担相关费用。

2.1.3 组织管理

医院成立“超药品说明书用法”专项工作组，主管医疗工作的院领导担任组长，医务处处长、药剂科主任担任副组长，成员由医务处、药剂科、门诊部、护理部、信息中心、医疗保险管理处、西单院区事务管理处及相关临床科室专家组成。同时，从医院医疗委员会、药事管理委员会、医疗伦理委员会中各抽取至少7名委员组成“超药品说明书用法”审评机构。

2.1.4 审评机构

医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会负责审议临床科室提交的“超药品说明书用法”，超过2/3（不包括2/3）的专家同意则视为审批通过。

2.1.5 分级管理

基于GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations）分级等^[4-5]国际权威证据质量评价和推荐体系评价超药品说明书用法

有效性的基础上，结合药物和疾病本身的特性等因素，对“超药品说明书用法”实行分级管理，由申报科室根据临床实际应用情况、循证医学证据强度和医疗风险，对拟备案的“超药品说明书用法”分为A、B、C三级进行申报：

（1）A级为临床需求较广、证据级别高的用法，经医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审议批准后，形成我院用药专家共识，可全院范围内适用。

（2）B级为专科需求较广、证据级别较高的用法，限申请科室主治医师及以上职称的医师申请，经医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审议批准后，申请科室可按批准方案使用，限申请科室住院医师及以上职称的医师开具处方。其他相关科室如需使用，应单独申请备案。

（3）C级为专科需求较广，证据级别较低的用法，限申请科室副主任医师及以上职称的医师申请，经医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审议批准后，申请科室可按批准方案使用，限申请科室指定医师（具体人员由申请科室指定）开具处方。其他相关科室如需使用，应单独申请备案。必要时请律师见证，防控纠纷风险。

注释：证据级别高的超药品说明书用法是指已被国外（美国、欧盟等）药品说明书批准的用法；证据级别较高的超药品说明书用法是指国际/国内权威学会指南、系统评价和Meta分析、随机对照试验、队列研究等推荐的用法；证据级别较低的超药品说明书用法是指专家共识、病例对照、病例报告、病例系列等推荐的用法。

2.1.6 定期更新

经医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审批通过的“超药品说明书用法”目录，分为A、B、C三个等级，医务处和药剂科分别进行备案，药剂科负责向全院公示A级、B级、C级“超药品说明书用法”目录，根据最新政策法规、循证医学证据以及药品安全性信息等，每年更新一次。目录更新期间，若需使用未经审批的超药品说明书用法，临床科室需及时发起备案申请流程。

2.1.7 退出机制

即“超药品说明书用法”的退出机制。若某超药品说明书用法已获批进入我国法定说明书，临床科室应及时发起退出申请；若某用法已被最新循证证据证实无效或弊大于利，临床科室应及时发起退出申请；若某用法在临床使用期间监测到发生严重不良反

应，临床科室应及时上报医务处和药剂科，并发起退出申请。符合上述三种退出机制的用法，经审批专家评估，超过 2/3（不包括 2/3）的专家表示同意，即可退出“超药品说明书用法”目录。

2.2 适用条件

“超药品说明书用法”应满足以下条件，方可实施：（1）因患者治疗需要，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；（2）用药目的不是试验研究，权衡利弊保障患者利益最大化；（3）有合理的医学实践证据，如有充分的文献报道、循证医学研究结果、多年临床实践证明及申请扩大药品适应证的研究结果等；（4）经医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审议；（5）保护患者的知情权并尊重其自主决定权，签署“超药品说明书用法”知情同意书；（6）定期监测评估患者状况，对超药品说明书用法的不良反应有风险防控及应急预案。

2.3 申请与审批流程

2.3.1 申请

由各临床科室科主任负责组织科室核心组对本科室范围内的“超药品说明书用法”进行全面收集、整理和评价，填写《医疗机构“超药品说明书用法”申报表》，注明申请级别（A 级、B 级、C 级），由科室核心组讨论、科室主任签字后将申请材料通过医院 OA 系统上报医务处和药剂科。具体申请材料包括：（1）《医疗机构“超药品说明书用法”申报表》扫描件；（2）“超药品说明书用法”依据材料（最新、最权威的循证医学证据）：如国外药品说明书已批准而国内药品说明书尚未批准的用法需提供国外药品说明书、国际学会/机构指南、国内学会/机构指南、系统评价或 Meta 分析、随机对照试验、队列研究、专家共识、病例对照、病例系列、病例报告；（3）“超药品说明书用法”用药方案；（4）患者知情同意书模板；（5）不良反应风险防控及应急预案。

2.3.2 审批流程

由药剂科负责收集、整理临床科室提交的申请材料，由医务处提请医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会进行联合审议；对于审议通过的“超药品说明书用法”，将分为 A、B、C 三级进行管理。

原则上，临床科室应设专人定期梳理和上报本科室的超药品说明书用法，申请信息发生变更应及时申报更新，并通报药剂科和医务处。原则上，医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审议未通过的用法，临床医师不得超说明书用药。危重、抢救

等紧急特殊情况除外，事后临床科室应及时向药剂科和医务处进行报备和申请，待医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会联合审议后，明确管理级别。审批未通过的用法，原则上不得使用，若违反规定使用，将由医师个人承担可能出现的所有后果。

2.3.3 备案机构

“超药品说明书用法”经联合审议通过后，其《医疗机构“超药品说明书用法”申报表》原件及依据材料将统一在药剂科进行备案，药剂科设置专人负责此项工作。

2.3.4 信息系统设置

药剂科负责整理经联合审议通过的“超药品说明书用法”重要信息，经医务处审核批准后，由医院信息中心负责嵌入医院信息系统，实现系统提示，并进行定期更新。

2.3.5 定期评估，防控风险

临床科室核心组负责对本科室“超药品说明书用法”的使用情况进行严格监管，对超常使用情况及及时干预管控，充分发挥临床科室的主体责任。“超药品说明书用法”专项工作组定期对超药品说明书用药开展质控和评价工作，对违规使用情况进行干预，并进行院内公示。

2.3.6 保障患者权益

超药品说明书用法必须以保护患者的知情同意权、尊重患者的自主决定权为基础。所有“超药品说明书用法”均应向患者或家属、监护人明确告知用药原因、治疗方案、预期效果及可能出现的风险、费用支付情况（“超药品说明书用法”不在医保报销范围内），必须征得患者或家属的知情同意，并签署知情同意书。对于某些高风险药物，申请科室应制订风险防控及应急预案，必要时应请律师见证。具体申请与审批流程详见图 1。

2.4 主要部门管理职责

2.4.1 医务处职责

（1）制订、修订《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》；（2）成立更新“超药品说明书用法”专项工作组；（3）组织医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会召开“超药品说明书用法”专家评审会；（4）组织“超药品说明书用法”临床用药情况的质控、评价和临床反馈。

2.4.2 药剂科职责

（1）参与起草《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》初稿；（2）负责收集、整理和初审临床科室上报的“超药品说明书用法”申请材料；

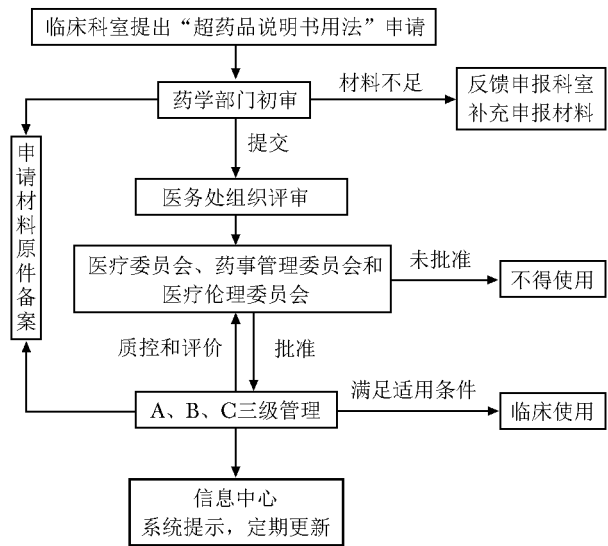


图 1 医疗机构“超药品说明书用法”申请与审批流程图

(3) 为评审会提供拟备案的“超药品说明书用法”目录及相关材料；(4) 整理、公示审议通过的“超药品说明书用法”目录；(5) 牵头“超药品说明书用法”处方点评工作。

2.4.3 信息中心职责

负责“超药品说明书用法”提示系统的开发和技术运维。

2.4.4 临床科室职责

(1) 负责对本科室范围内的“超药品说明书用法”进行全面收集、材料整理和申请报备；(2) 各临床科室须设置联络员，负责本科室“超药品说明书用法”的管理工作；(3) 负责对本科室“超药品说明书用法”使用情况进行监管；(4) 负责对“超药品说明书用法”出现的药物不良反应进行评价和上报；(5) 负责对“超药品说明书用法”备案相关信息进行更新。

2.5 罚则

擅自使用未经审批的“超药品说明书用法”的个人或科室，将自行承担相应的责任。

2.6 附则

本办法由医务处、药事管理委员会负责解释，本规定自 2022 年 3 月 1 日起正式施行，与新版医师法同步。

3 讨论

无论是从保障患者最佳治疗权益、规范临床用药行为，还是从规避医疗风险来看，探索超药品说

明书用法的科学管理方法均具有紧迫性和必要性。2004 年，北京协和医院药剂科团队曾系统地介绍了当时国际上关于超药品说明书用法领域的相关政策^[6]。2011 年，全国政协委员李大魁教授提交了《尽快制定超说明书用药相关法规》的政协提案，呼吁我国尽快制订超药品说明书用法相关法规^[7]。2013 年，北京协和医院、广东省药学会和中国药学会出版了国内首部《超药品说明书用药参考》^[8]，并于 2019 年再版。此外，我国其他机构和学者在过去的十几年中也先后发表了有关超药品说明书用法的共识性文件^[9-11]。

虽然现有共识和法规对于指导我国超药品说明书用法管理，特别是在循证医学证据的确定及其在分级管理中的应用、医疗机构不同部门在超药品说明书用法管理中的责任和义务等方面尚未形成统一认识，但国内外相关研究均推荐医疗机构制订超药品说明书用法管理流程和制度。如美国、西班牙和意大利的超药品说明书用法操作流程及我国广东省有关医疗机构和药学会的研究和实践经验均建议药事管理与药物治疗学委员会和（或）伦理委员会负责审批超药品说明书用法^[12-15]。医疗机构建立超药品说明书用法审批体系有助于规范医师的用药行为，保障超药品说明书用法的合理性和安全性，减少和避免由于不当的超药品说明书用法引起的纠纷。英国《优良处方和医药器械管理准则》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药物的安全性和有效性，准确、清晰记录超药品说明书用法的原因及用药情况，如出现药品不良事件应及时向英国药品和健康产品管理局报告^[16]。因此，临床科室提出超药品说明书用法时，应同时提供超药品说明书用法理由、证据以及应急预案等信息。2003 年，匹兹堡大学医学中心创建了超药品说明书用法的评估方法和处方申请流程^[14]：药学部门和临床科室申请者应共同对超药品说明书用法现有的循证医学证据进行汇总，并对证据质量进行评价，最终确定其推荐强度和效益风险比值等。研究显示，在医院实行超药品说明书用法审批程序并对审批通过的药物形成超说明书药物清单，可使前列地尔注射液的超剂量使用比例下降 32.0%^[17]。

结合国内外研究和我院前期超药品说明书用法相关经验，北京协和医院制定了《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》。在充分尊重患者知情同意权和自主决定权的基础上，体现出以下优势：

(1) 进一步明确了超药品说明书用法管理组织架构, 主要包括医院管理部门、相关临床科室、药学部门以及医疗委员会、药事管理委员会和医疗伦理委员会在内的超药品说明书用法审批机构, 规范了超药品说明书用法申请和审批流程; (2) 进一步明确了超药品说明书用法管理流程中相关角色的责、权、利, 从申请、审批、临床应用、风险防控、监测、评估和动态调整等方面发挥各方主体责任, 全流程保障超药品说明书用法的规范性; (3) 结合我国临床医师超负荷工作的医疗现状, 建立基于循证的超药品说明书用法分级管理策略, 有助于保障医患双方的合法权益, 同时尽可能减少临床医师超药品说明书用法相关工作负担; (4) 基于循证医学的分级管理办法, 在临床实践工作中具有较强的可操作性。

作者贡献: 左玮、刘容吉、牛子冉和都丽萍负责文献检索和数据汇总; 左玮和刘容吉负责初稿撰写; 张波指导研究设计; 常青、彭华、潘慧和张波负责文章审阅和修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿科超说明书用药专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54: 101-103.

[2] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国医师法 [EB/OL]. (2021-08-20) [2022-03-17]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/d954d9fa0af7458aa862182dc50a0d63.shtml>.

[3] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. Arch Intern Med, 2006, 166: 1021-1026.

[4] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328: 1490.

[5] Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ,

et al. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution [J]. Farm Hosp, 2017, 41: 458-469.

[6] 张波, 李大魁, 杨晓. 药品说明书之外的用法的若干问题及对策 [J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8: 451-453.

[7] 张波, 刘容吉, 左玮. 细化医院规章, 守好用药关口 [EB/OL]. (2021-09-03) [2022-03-17]. <http://health.yunnan.cn/system/2021/09/03/031647166.shtml>.

[8] 张波, 郑志华, 李大魁. 超药品说明书用药参考 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 5.

[9] 侯宁. 山东省超药品说明书用药专家共识 (2021 年版) [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19: 9-40.

[10] 陈敏英, 刘紫锰. 临床重症与药学超说明书用药专家共识 [J]. 今日药学, 2020, 30: 505-515.

[11] 广东省药学会. 超药品说明书用药药物经济学评价专家共识 [J]. 今日药学, 2016, 26: 681-683.

[12] Vargas-Rivas JE, Sabater-Hernández D, Calleja-Hernández MA, et al. Role of the hospital pharmacy and therapeutics committee in detecting and regulating off-label drug use [J]. Int J Clin Pharm, 2011, 33: 719-721.

[13] Zheng Z, Zeng Y, Huang H. Pharmacists'role in off-label drug use in China [J]. Eur J Hosp Pharm, 2018, 25: 116.

[14] Skledar SJ, Corman SL, Smitherman T. Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center [J]. Am J Health Syst Pharm, 2015, 72: 469-477.

[15] 杨敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34: 436-438.

[16] General Medical Council. Good practice in prescribing good practice in prescribing and managing medicines and devices [EB/OL]. (2013-02-25) [2022-03-17]. <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/prescribing-and-managing-medicines-and-devices>.

[17] 劳海燕, 王启仪, 杨敏, 等. 广东省人民医院超说明书用药临床管理方法与流程研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14: 1025-1029.

(收稿: 2022-03-19 录用: 2022-04-08 在线: 2022-04-29)

(本文编辑: 李玉乐)