



“超说明书用药” (*off label uses*) 法律风险分析

中国药科大学 邵 蓉

2018年7月7日





一、药品安全与风险

药品的双重性  上市后存在安全风险

药品的安全仅是一个相对概念

并非保证一定不发生风险

而是对药品风险/收益权衡的结果





药品风险管理的定义

- 始终以药品的风险/收益评价为核心
- 贯穿于药品整个生命周期
- 最小化药品风险，最大化药品效益





药品风险分类

已知ADR

天然风险
(固有属性)

未知ADR (反应停、万络)

设计缺陷、欣弗)

研发环节 (如研发

、华联事件)

生产环节 (齐二药

人为风险
)

流通环节 (刺五加、博雅事件

理用药)

使用环节 (如不合





导入案例1：“齐二药”亮菌甲素注射液事件

- 2006年4月，广东某附属第三医院住院的重症肝炎病人中先后出现多例急性肾功能衰竭症状，经肝肾疾病专家会诊，分析原因，怀疑可能与使用齐齐哈尔第二制药有限公司生产“亮菌甲素注射液”有关





亮菌甲素注射液说明书

- 【药品说明书】注射用亮菌甲素
- 【通用名称】注射用亮菌甲素
- 【英文名称】
- 【成份】亮菌甲素。化学名称：3-乙酰基-5-羟甲基-7-羟基香豆素。
- 【性状】本品为黄色或淡黄色疏松块状物。
- 【作用类别】
- 【药理毒理】本品由亮菌（即环菌属假密环菌，*Armillariellatabescens*）中提取，亦可人工合成。能促进胆汁分泌，对胆道口括约肌有明显的解痉作用。降低十二指肠紧张度，调节胆道系统压力，促进胆道内容物排泄。调节并促进免疫功能及增强吞噬细胞的作用而产生抑菌作用，并能改善蛋白质代谢，调节肝功能。





- **【药代动力学】**
- **【适应症】**用于急性胆囊炎、慢性胆囊炎发作，其他胆道疾病并发急性感染及慢性浅表性胃炎、慢性浅表性萎缩性胃炎。
- **【用法和用量】**肌肉注射：一次1mg（每1mg以1ml氯化钠注射液溶解），一日2~4次，或遵医嘱。急性胆道感染一次1~2mg，每6~8小时1次。急性症状控制后改为一日2次，一次1~2mg。一疗程为7~10日。静脉滴注：一次2.5mg~5mg（5%葡萄糖注射液或0.9%NaCl注射液稀释后使用），或遵医嘱。
- **【不良反应】**尚未见有关严重不良反应报道，如有上腹不适或轻微腹泻，停药后症状可消失。
- **【禁忌】**对本品过敏者禁用。
- **【注意事项】**严重胆道梗阻及化脓性胆管炎慎用。
- **【孕妇及哺乳期妇女用药】**尚不明确。





- 【儿童用药】
- 【老年患者用药】
- 【药物相互作用】 尚不明确。
- 【药物过量】
- 【规格】
- 【贮藏】 遮光，密闭，在干燥阴凉处保存。
- 【是否处方】 {处方}





➤ 超适应症使用

➤ 超剂量使用





案例2、上海眼科门事件（Avastin）

- 2004年美国上市，罗氏抗癌药品，全球已有超过80万患者使用
- 全球首款抗肿瘤血管生成治疗药物，已在120多个国家 and 地区获批
- 2010年2月获原SFDA批准，9月25日在国内上市，名为“安维汀”，用于治疗“转移性直肠癌”





患者召回

- 中国卫生史上一次罕见的“患者召回”事件
- 116名患者，61人出现眼部红肿、视力模糊等局部反应症状





安维汀 (Avastin) 大事记

- 美国
- 2004年2月
- 安维汀 (贝伐珠单抗注射液 , 英文商品名Avastin) 首次获得美国食品药品监督管理局批准 , 合并化疗用于**转移性结直肠癌**一线治疗
- 2006年6月
- 安维汀 (贝伐珠单抗注射液 , 英文商品名Avastin) 获得美国食品药品监督管理局批准 , 合并化疗用于**转移性结直肠癌**二线治疗





■ 2006年10月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）获得美国食品药品监督管理局批准，与卡铂和紫杉醇化疗联合应用，作为局部晚期，复发或者转移性**非小细胞肺癌**一线治疗

■ 2008年2月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）获得美国食品药品监督管理局批准联合紫杉醇用于**转移性乳腺癌**一线治疗





■ 2009年5月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）获得美国食品药品监督管理局批准，用于单药治疗复发性**多形性胶质母细胞瘤**

■ 2009年7月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）获得美国食品药品监督管理局批准，与干扰素- α 联用治疗**转移性肾细胞癌**





大事记

■ 欧洲

■ 2005年1月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）获得欧盟批准，与其它化疗方法联用作为转移性**结直肠癌**的一线疗法

■ 2007年8月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）获得欧盟批准，联合含铂化疗作为一线治疗用于**晚期非小细胞肺癌**患者





■ 2007年12月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）
获得欧盟批准，成为与干扰素-2a联合使用、治疗**晚期肾细胞肾癌**的一线用药

■ 2009年6月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名Avastin）
获得欧盟批准，与紫杉醇或多西他赛联用于**转移性乳腺癌**
一线治疗





大事记

■ 中国

■ 2010年2月

- 安维汀（贝伐珠单抗注射液，英文商品名 Avastin）在中国获得批准，联合以5-氟尿嘧啶为基础的化疗适用于**转移性结肠直肠癌**的治疗



问题：

原本治疗肿瘤的药物为何用于黄斑变性？



- 2009年开始，阿瓦斯汀已通过“非法”渠道进入国内并大规模使用
- 不仅用于治疗直肠癌，还将其用于治疗眼病，达10万人次；
- 事实上，被视为“黄斑变性”眼病的唯一有效治疗手段
- 保守估计，全国至少有三十多家医院使用阿瓦斯汀用于类似眼部治疗或研究
- 上海地区，就有上海市第一人民医院、上海瑞金医院、新华医院被曝出使用





分装与冷链

- 阿瓦斯汀原始包装是较大剂量的100毫克/4毫升，为了治疗更多的湿性老年黄斑病变病人，需再包装成小剂量的组合（50-60人份）。分装的药剂处理的工序，不可避免地增加了药物受微生物污染的风险，如果不是在无菌室调配的，药物极有可能受到微生物污染。
- 安维汀需要冷链运输，必须在2到8摄氏度的条件下保存。但那些通过各种走私渠道进来的阿瓦斯汀显然不能保证运输条件，这就会影响药品的疗效和安全性。





导入案例3、“修美乐”事件

- 胡某，因髌关节疼痛，连续注射了3针医生推荐、每支价值7900元的进口“修美乐”。几天后，免疫力几乎丧失，并出现咳嗽和呼吸困难的症状，送医院抢救的第二天便宣告死亡。
- 死者父母与使用“修美乐”治疗的省人民医院和该药剂的生产商雅培公司对簿公堂，死者父母向两被告索赔219万余元，其中包括50万元的精神损失费和对英国雅培公司100万元的惩罚性赔偿。
- 死者家属认为医院滥用药物，而且明知“修美乐”有致命风险，但医院在注射之前没有事先告知，事后没有跟进监测，导致悲剧发生。





- 死者在2010年9月前后开始出现右髌关节疼痛，甚至行走都有些困难。于是，在当年9月9日入住省人医风湿免疫科接受治疗，医生诊断为**强直性脊柱炎**。出院两个月后，因病情复发，2010年11月12日至11月16日，死者继续在该院住院治疗。2010年11月14日，死者凭借其主治医生开具的处方，购买了“修美乐”针剂(商品名：修美乐，药品名称：**阿达木单抗注射液**)3支，每支单价7900元，并于11月14日、11月28日、12月12日在省人民医院注射。2010年12月18日早晨，死者因肺部不适，被就近送至医院，因肺部重度感染，抢救无效，于第二天死亡。死亡诊断原因分析为：重症肺炎、呼吸衰竭和多器官功能衰竭。





- “修美乐” 2010年2月取得中国大陆进口药品注册证号，
- 适应症(用药范围)仅限于**类风湿关节炎**。
- 进一步取证调查，在美国的药品说明书和网站宣传资料表明，“修美乐”在治疗疾病的同时，也影响人体的免疫系统；使用“修美乐”的患者中出现了严重的感染，有些患者已经死于这些感染。此外，“修美乐”可以让患者更容易感染疾病或使原有疾病恶化。





- “修美乐”中文说明书中标明的适应症是类风湿关节炎，并不包括强直性脊柱炎
- 注射“修美乐”风险如此之大，医生在使用“修美乐”时是否应当遵循药品说明书的规定？
- 《中华风湿病学杂志》2010年8月第14卷第8期刊登的论文，是否是诊疗原则？该论文完成时，“修美乐”尚未在国内上市，谈不上对使用修美乐有什么经验，论文称可以用于治疗强直性脊柱炎也就没有依据。





- 药品说明书中明确提到使用“修美乐”过程中应当严密监测患者的感染症状；使用修美乐后如果出现发烧、咳嗽、疲劳、流感症状或外伤等感染症状，必须立刻通知医生。而主治医生都没有告知--原告说
- “修美乐”在中国的药品说明书和外包装上均未标示有关安全信息，存在严重的安全警示缺陷--原告说
- “修美乐”注射剂进口程序符合中国有关法律规定，其中文说明书对药品的不良反应和注意事项也做了充分、详尽的提示和说明，只是死者家属对于说明书理解不同---厂家说





- **省医学会进行医疗损害鉴定：**
- 医院存在医疗过错，虽然对风险进行了告知，但告知不充分，对不良反应的监测也不够及时。不过，结论同时认为，使用“修美乐”有适应症，符合当前治疗原则。患者死亡主要是药物不良反应所致，而此不良反应在临床上不可避免。
- 据此，认为医院存在医疗过错，应当承担轻微责任。





■ 导入案例4、洁霉素超常规使用剂量

- “盐酸林可霉素（洁霉素）注射液用法与用量”说明书载明，静脉滴注：一次0.6g（600,000单位），溶于100～200ml输液内，滴注1～2小时，每8～12小时一次。注意事项：长期使用可引起伪膜性肠炎，肝功能不全者慎用。
- 实践中：死者术后第五天在静脉滴注5%葡萄糖氯化钠液250ml加洁霉素1.8克、地塞米松3mg抗炎治疗过程中，突然发生心跳呼吸骤停死亡





案例5、

患者李某，54岁，因全身浮肿、腹部胀痛到A医院治疗，入院诊断为：双肾结石，右侧肾积水，肥厚性心肌病。入院期间，医院给予患者阿司匹林等药物治疗。治疗半个月后，患者病情突然加重，神经内科会诊后，给予东菱克栓酶等药物治疗，次日凌晨患者突发心脏骤停，抢救无效死亡。





司法鉴定意见

A医院在大剂量使用阿司匹林的同时使用东菱克栓酶，违反该药的临床用药原则。





A医院举证

东菱克栓酶的药物说明书中虽明确写明不能与阿司匹林同时使用，但在临床实践中确系两种药物同时使用并取得疗效的情况，向法庭提供如下医疗文献：《巴曲酶（即东菱克酸酶）、阿司匹林和脉络宁联合治疗急性脑梗塞40例》，专家网络会议简报等。





案例6

■ 某女患者到某医院妇科计划生育室欲行取环术，术前常规口服米索前列醇0.4mg。患者情绪紧张，服药后约一小时突然心慌、胸痛、恶心。立即请心内科会诊，患者突然意识丧失，心电图示室颤，检查过程中突发心跳呼吸停止。后患者经过多日抢救后死亡。患者家属将医院告上法庭要求赔偿。





- 米索说明书用于人流引产
- 临床普遍认为有宫颈松弛作用
- 但说明书的适应症上却没有
- 超出适应症范围





二、“超说明书”用药

■ 什么是药品说明书？

- 药品说明书经特定国家的药品监管部门批准，
承载了特定药品在特定国家的使用信息
- “超说明书”用药必然意味着医生处方偏离已批
准的药品信息





“超说明书用药” 概述

“超说明书用药”， 又称药品未注册用法

- 用于未经批准的适应症
- 用于未经批准的人群或年龄群体
- 未经批准的剂量
- 未经批准的给药途径

■ **药品说明书的法律地位， 各国不同做法**





超说明书用药的典型类型

类型	典型代表	超适应症情况
超适应症用药	西咪替丁：适应证是十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎	被超适应证用于甲状腺旁腺功能亢进
	甲氨蝶呤：恶性肿瘤和银屑病	超适应症用于治疗类风湿性关节炎（3年）；宫外孕保守治疗（20余年）
超剂量用药	兰索拉唑：规定剂量30毫克/日	临床实际使用时会达到60毫克/日~90毫克/日
超用药方法或途径	头孢曲松钠：用于重度颅脑感染时，说明书的剂量是4克/日，1次	相关指南中的剂量：2克/日，2次
超人群用药	儿童：缺乏适用于儿童使用的药物规格和剂型，导致儿童只能使用成人药物	超说明书用药的发生率在新生儿ICU为52.5%，儿科ICU为43.5%，普通儿科为35.5%，儿科手术病房为27.5%

“超说明书用药”存在的原因

- ◇ 缺乏合适的制剂、品种
- ◇ 某些药品临床试验的困难
- ◇ 药品说明书的局限性
- ◇ 管理规章的缺陷
- ◇ 企业的商业利益诱导



我国“超说明书用药”现象面临的尴尬

■ 临床需求不可忽视

- 临床“超说明书用药”的需求不可忽视，超说明书用药的现象非常普遍，有些用法已成为习惯用法

■ 法律风险客观存在

- 法律层面原则上不支持，但是部分规章和规范性文件中存在“超说明书用药”的豁免规定





三、“超说明书用药” 法律风险分析

■ 超说明书用药的内在医学风险

- 用药的安全、有效性未得到全面检验
- 广泛的超说明书用药可以在有限程度上表明药物的有效性和安全性，但不能与药品上市申请过程中进行的系统临床试验相提并论
- 超说明书用药的医学风险超过正常用药
- 医学风险即意味着对患者的风险





在我国超说明书用药的各种风险

- 超说明书用药医学风险外，还有：
- 法律风险（医师、药师、医院及管理者）
- 诉讼风险：法律风险的一种，如医患纠纷
- 经济风险
- 名誉风险和职业损害





在中国超说明书用药：法律风险

■ 医生面临的法律风险：

- 《处方管理办法》第14条：“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症、药理作用、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项等开具处方”
- 用于未批准的适应症是最常见的超说明书用药，但改变批准的剂量或给药途径，同样也是违规行为





在中国超说明书用药：法律风险

■ 医生面临的法律风险：

- 《执业医师法》第25条：“医师应当使用经国家有关部门批准使用的药品、消毒药剂和医疗器械。”当超说明书使用时，药品就不再是经过批准的，而可能被视为“假药”
- 《药品管理法》第48条：“有下列情形之一的药品，按假药论处：…（二）依照本法必须批准而未经批准生产、进口的”





在中国超说明书用药：法律风险

■ 医生面临的法律风险：

- 改变剂量或给药途径，使得原本一次使用的药品变成多次或多人使用，会带来药物污染风险，从而加大药品不良事件的可能性
- 即使超说明书用药有一定疗效且未造成患者伤害，上述风险依然存在！





我国现行法律：执业医师法

- 第55条：医务人员在诊疗活动中应当向患者说明病情和医疗措施。需要实施手术、特殊检查、特殊治疗的，医务人员应当及时向患者说明医疗风险、替代医疗方案等情况，并取得其书面同意；不宜向患者说明的，应当向患者的近亲属说明，并取得其书面同意。
- 医务人员未尽到前款义务，造成患者损害的，医疗机构应当承担赔偿责任。





立法现状

- 《侵权责任法》第54条：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。
- 过错责任：谁主张谁举证





在中国超说明书用药：法律风险

■ 医生面临的法律风险：

➤ 《执业医师法》第22条：医师在执业活动中履行下列义务：

（一） 遵守法律、法规，遵守技术操作规范；

➤ 《侵权责任法》第58条：患者有损害，因下列情形之一的，推定医疗机构有过错：（一）违反法律、行政法规、规章以及其他有关诊疗规范的规定；

■ 举证倒置原则





在中国超说明书用药：法律风险

■ 药师面临的风险：

➤ 《处方管理办法》禁止超说明书给药第35条：

“药师**应当**对方用药适宜性进行审核，审核内容包括：…

（二）处方用药与临床诊断的相符性；

（三）剂量、用法正确性；

（四）选用剂型与给药途径的合理性…”





在中国超说明书用药：法律风险

■ 药师面临的风险：

➤ 《处方管理办法》禁止超说明书给药

第37条：“药师调剂处方时必须做到“四查十对”

➤ **查处方**，对科别、姓名、年龄；**查药品**，对药名、剂型、规格、数量；**查配伍禁忌**，对药品性状、用法用量；**查用药合理性**，对临床诊断





在中国超说明书用药：法律风险

■ 药师面临的风险：

➤ 《处方管理办法》禁止超说明书给药

第36条：“药师经处方审核后，认为存在用药不适宜时，应当告知处方医师，请其确认或者重新开具处方。药师发现严重不合理用药或者用药错误，应当拒绝调剂，及时告知处方医师，并应当记录，按照有关规定报告。”





《药品管理法》

- 第二十七条 医疗机构的药剂人员调配处方，必须经过核对，对处方所列药品不得擅自更改或者代用。对有配伍禁忌或者超剂量的处方，应当拒绝调配；必要时，经处方医师更正或者重新签字，方可调配。





在中国超说明书用药：法律风险

■ 药师面临的风险：

- 《处方管理办法》——不支持超说明书给药
 - 第40条：“药师对于不规范处方或者不能判定其合法性的处方，不得调剂。”
- 即使超说明书用药有一定疗效且并未造成患者伤害，上述风险依然存在！





在中国超说明书用药：法律风险

■ 给医院带来的风险

- 《医疗机构药事管理规定》 第18条：“医疗机构应当遵循有关药物临床应用指导原则、临床路径、临床诊疗指南和药品说明书等合理使用药物；对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核。”





在中国超说明书用药：法律风险

■ 给医院带来的风险

➤ 《医疗机构药事管理规定》第25条：

“医疗机构临床使用的药品应当由药学部门统一采购供应… 科室或者部门不得从事药品的采购、调剂活动，不得在临床使用非药学部门采购供应的药品。”





在中国超说明书用药：诉讼风险

- 如果超说明书用药导致医患纠纷或诉讼，医院将处于非常不利的境地
- 由于超说明书用药违反相关法律法规，医院会被推定存在主观过错
- 《侵权责任法》第58条：“患者有损害，因下列情形之一的，推定医疗机构有过错：（一）违反法律、行政法规、规章以及其他有关诊疗规范的规定…”
- 因此在诉讼中，医院（生）必须证明自己不存在过错





因此有律师建议：-----本人置疑 (并不赞成这种观点)

- 绝不超说明书开具药物处方
- 绝不超说明书使用药物
- 绝不（对病人或您的同行）推荐超说明书用药
- 绝不（对病人或您的同行）宣传超说明书用药
- 这不仅仅是对患者的保护，更是医生的自我保护



四、“超说明书用药”涉及的问题

◇ 伦理学问题

赫尔辛基宣言“若医生认为新的治疗方法能够治愈疾病、恢复健康或缓解痛苦，那么医生有权使用新的治疗方法”。

“医生应对患者负责”是医疗实践的行为规范。

这句话包括两层含义：医生有权使用新的治疗方法；患者具有知情权。

“超说明书用药”涉及的问题

◇ 医疗纠纷

一旦治疗中发生药品不良事件，就可能会引起医疗纠纷，在医疗纠纷中，即使医生采用了最好的治疗方案，但方案中若包含“超说明书用药”行为，医生（医院）也可能受到医疗事故的指控。

“超说明书用药”涉及的问题

◇ 患者“知情同意书”

医生和患者的权利可通过“知情同意书”统一起来。在使用**off-label uses**时，医生应告知患者治疗步骤、预后情况及可能出现的危险，最好让病人签署知情同意书，特别是当这种用法尚未被广泛接受的情况下。

五、美国“超说明书用药”的态度

美国医院药师协会 (ASHP) 定义此为：“药品使用的适应症、给药方法或剂量不在FDA 批准的说明书之内的用法”。

具体包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书中的用法不同

FDA的立场

- 《食品、药品和化妆品法》没有限制医师如何使用药物。对于上市后药品，医师的治疗方案、适应人群可以不在药品说明书之内。在某些情况下，医学文献报道的说明书之外的用法是合理的
- ◇不强迫医师必须完全遵守官方批准的药品说明书用法

FDA的立场

FDA确认了其**合法性并加以限制**，包括：

- (1) 超说明书用药常常是合理的并可能是标准的治疗方案；
- (2) 药品生产厂商不得主动提供药品在说明书之外的用法的相关资料；

FDA的立场

FDA确认了其合法性并加以限制，包括：

(3) 不限制其他组织或机构进行说明书之外用法的研究；

(4) 处方者或其他组织机构在临床需要的情况下可以从药品公司获得说明书之外用法的相关资料

ASHP的立场

- **ASHP**的基本原则：“医生采取的治疗决定应与患者需要一致”
- 不限制必须完全遵守官方批准的药品说明书用法

结 论

- 国家要通过立法明确合理的超说明书用药的合法
- 参照美国FDA、ASHP等做法，对相关概念、适用原则做出准确界定
- 相关专业协会应通过研究论证，在诊疗规范或一些权威资料中纳入经广泛临床验证合理的说明书之外的用法

感谢聆听

