

# 儿科超说明书用药现状与对策分析

吴文文 王珊珊 李曼 季兴 倪明明 陈峰 许静

(南京医科大学附属儿童医院药学部 南京 210008)

**摘要** 通过归纳总结国内外儿科超说明书用药现状、原因及管理政策,提出规范我国儿科超说明书用药的对策。目前,世界发达国家基本上都对药品超说明书使用进行立法或实行相应政策,而我国对超说明书用药尚缺乏国家层面上的统一管理。儿科超说明书用药风险高,我国应针对超说明书用药原因,借鉴发达国家的管理方式,通过制定使用原则、分级管理、鼓励临床试验完善说明书信息等政策,降低儿科超说明书用药风险,保障儿童用药安全。

**关键词** 儿科;超说明书用药;儿童用药;合理用药

中图分类号:R985 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)06-0418-05

## Off-label Use of Medicine in Pediatric Patients: Current Status and Future Directions

Wu Wenwen, Wang Shanshan, Li Man, Ji Xing, Ni Mingming, Chen Feng, Xu Jing

Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**ABSTRACT** The current situation of off-label utilization in children and factors associated with this issue were analyzed and summarized via studying published literatures around the world including research papers, systemic reviews, legal frameworks and regulation documents. At present, most developed countries in the world have legislated or implemented corresponding policies for off-label uses of medicines to ensure the safety and effectiveness of off-label prescribing in pediatric patients, there is no unified regulation for the off-label uses medicines in children from the national level of Chinese government. There is relatively higher risk of adverse events with off-label prescribing in pediatric patients. We should better understand the factors associated with the off-label uses and learn from the developed countries for their regulatory strategies. Through adding prerequisites for off-label use, hierarchical management, and encouraging more clinically relevant medical research, it will reduce inappropriate use, enhance patient safety and effectiveness.

**KEY WORDS** Pediatrics; Off-label use; Pediatric medicines; Rational drug use

超说明书用药也称药品未注册用法,是指在药品使用的过程中,其给药途径、适应证、适应人群或给药剂量等与药品说明书规定不一致<sup>[1]</sup>。儿童用药是全世界共同关注的话题,近年来也日益受到重视。儿科患者由于其特殊的生理特点,药物使用的有效性与安全性与成人具有很大差异。然而在临床药物治疗中,儿科超说明书用药普遍存在。通过前期文献检索发现,目前国内已发表的儿科超说明书用药文献多集中在对儿科超说明书用药的现状分析上,对于其产生的原因,国内外的管理政策尤其儿科

药物临床试验相关政策的分析较少,对策建议也不够深入。

本文采用文献研究法,以超说明书、儿科、新生儿、儿童、“off-label use”、“out-of-label use”、“usage outside of labeling”、“unlabeled use”、“unlabeled indication”等为检索词,检索 CNKI、CBM、PubMed 和 Embase 等中英文数据库,检索从建库至 2018 年 3 月国内外 0~18 岁儿童相关的超说明书用药研究和相关政策的文献。共检索到相关文献 126 篇,其中中文文献 109 篇,英文文献 17 篇。排除对同时纳入

了儿童及成人的超说明书用药文献,且无法单独提取儿童资料研究的文献,最终获得有效文献 29 篇。检索流程及结果如图 1。

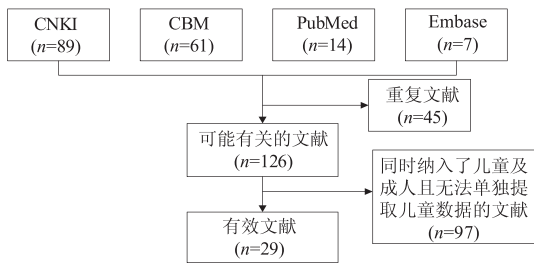


图 1 文献检索流程及结果

本文在已有研究基础上,着重分析美国、英国、日本和印度等 4 个国家儿科超说明书用药相关政策,并结合我国当前儿科超说明书用药现状、原因及现有的管理政策,提出适合我国儿科超说明书用药政策及建议,以期为对我国儿科超说明书用药的问题提供依据,促进儿科临床合理、安全用药。

## 1 国内外儿科超说明书用药现状

### 1.1 国外超说明书用药现状

儿科超说明书用药情况在世界范围内都十分普遍。Magalhães 等<sup>[2]</sup>检索 MEDLINE-PubMed 数据库,对 1994~2012 年发表的有关住院儿童的治疗用药文献进行系统分析,结果超说明书用药的处方占 12.2%~70.6%,42.0%~100.0% 的儿童接受至少一种超说明书用药和(或)未经许可的药物,而新生儿是接受大部分此类药物的人群。法国的一项回顾性研究,对 120 例平均年龄 5.1 岁患儿的 315 份处方药进行了分析,结果显示超说明书用药占比 36.5% (115/315),而无适应证用药占比达到 3.2% (10/315)<sup>[3]</sup>。德国一项对 17 450 例 0~17 岁儿童随机药物使用访谈的研究表明,8 899 例患儿在访谈前 1 周至少使用 1 种药物,而超说明书用药占 40.2%。其中超说明书用药的范围包括超适应证、超年龄范围、超剂量范围等<sup>[4]</sup>。

### 1.2 国内儿科超说明书用药现状

我国儿科超说明书用药情况同样十分严峻。复旦大学附属儿科医院的调查显示,63.8% 的儿科医师有超说明书处方经历,92.45% 的药师有调剂超说明书处方经历<sup>[5]</sup>。

张伶俐等<sup>[6,7]</sup>抽取华西第二医院 2010 年门诊/住院儿科处方 2 640 张/749 例,分析处方用药医嘱 8 588 条/14 374 条,涉及药品 329 种/385 种。按处方/病例、用药医嘱与药品种类计,超说明书用药发生率分

别为 76.59%/40.88%,83.89%/98.00%,78.96%/88.05%。超说明书用药类型主要包括未提及儿童用药信息 (35.57%/29.41%)、超适应证 (25.44%/29.41%) 和超剂量范围 (25.31%/18.35%) 3 种。

北京儿童医院的回顾性研究,抽取门诊处方 10 716 张,分析处方用药医嘱 23 909 条,涉及药品 451 种。按处方数、用药医嘱数、药品总数、基本药物数计,超说明书用药发生率分别为 53.0%,29.6%,65.0%,67.0%。超说明书用药类型主要包括无儿童用法用量信息 (61.7%)、给药频次 (12.8%) 和剂量 (11.1%)<sup>[8]</sup>。

从超说明书用药发生年龄上看,华西第二医院的研究显示,门诊病例中发生率居前 2 位的年龄段为新生儿 (0~27 d,54.35%) 和青少年 (12~18 岁,49.64%);住院病例发生率居前 2 位的则为青少年 (12~18 岁,83.56%) 和儿童 (2~11 岁,80.58%)<sup>[6,7]</sup>。而北京儿童医院超说明书用药发生率前 3 位年龄段则分别为幼儿期 (29.8%)、学龄前期 (29.5%) 和婴儿期 (29.2%)<sup>[8]</sup>。

吉林大学第一医院对该院儿科急诊超说明书用药调查显示,该院 2014 年 9 月~2015 年 9 月儿科急诊处方 6 720 张,用药医嘱 19 587 条,其中超说明书用药处方 4 307 张,占总处方的 64.09%;超说明书用药医嘱 5 937 条,占总医嘱条数的 30.31%。超说明书用药类型分别是无儿童用药信息 (43.47%)、超适应证用药 (35.25%)、超给药频次 (15.10%)<sup>[9]</sup>。

郑州市儿童医院调查了 3 268 份出院患儿病历和用药医嘱 35 523 条,涉及药品 468 种。按患儿用药医嘱与药品品种计,超说明书用药发生率分别为 91.34%,35.72% 和 48.72%。超说明书用药类型主要是未提及儿童用药信息 (74.21%)、超给药途径 (8.12%)、超年龄给药 (7.33%)。超说明书用药发生率前 3 位的年龄段为青少年 (42.42%)、新生儿 (37.97%) 和婴幼儿 (35.48%)<sup>[10]</sup>。

从以上数据可以看出,与世界其他国家相比,我国临床儿科超说明书用药现象更为普遍。超说明书用药的类型主要集中在无儿童给药信息、给药频次、适应证等方面。而从年龄上看,超说明书用药现象在儿童各年龄阶段均普遍存在。

## 2 儿科超说明书用药原因

### 2.1 儿童专用药品缺乏

儿童专用药品缺乏已成为现阶段全世界范围内的共性问题,而儿科用药的缺乏势必造成临床出现

大量超说明书用药。据统计,目前国内具有批准文号的药品有 18 万个,儿童用药仅有 3 000 多个,占比不到 2%,且仅涉及 400 多个品种。这对于全国 2.2 亿儿童人群、12% 的患病率来说远远不够。而全国药品生产企业有 8 812 家,其中专门生产儿童用药的企业仅占 0.1%<sup>[11]</sup>。一项针对我国 7 地区 78 家医院 2013 ~ 2014 年儿童患者用药分析的研究表明,儿童患者的用药品种数多达 1 572 种,但可用于儿童的药品品种数占比仅为 31.04%,其中儿童专用药品品种数占比仅为 0.70%<sup>[12]</sup>。

## 2.2 药品说明书儿童信息不完善

药品说明书是药物选择、给药方法、剂量计算、药品不良反应、禁忌和注意事项等信息的主要参考资料。有研究表明,由于医学伦理及企业回报等方面的考虑,我国儿科临床试验开展程度远不及成人<sup>[13]</sup>。在我国药品临床试验注册项目中,国产药品注册信息达到 165 151 条,其中儿童药品 2 698 条,仅占 1.63%。而临床试验登记的儿童药品仅占 2.35%,较美国等发达国家超过 20% 的占比少了近 10 倍<sup>[11]</sup>。儿科临床试验的缺失造成我国药品说明书中大量缺乏儿童用药信息,从而导致超说明书用药出现。

## 3 国内外儿科超说明书用药政策

目前,美国、德国、英国、印度和日本等国家均对药品超说明书使用进行立法。其中除印度禁止超说明书用药外,大部分国家均允许合理的超说明书用药<sup>[14]</sup>。

### 3.1 美国超说明用药管理政策

美国超说明书相关政策相较其他国家最为详尽,其在法律层面上明确规定允许超说明书用药,虽没有明确规定超说明书用药处方权限,但详细规定了超说明用药规程,包括:①超说明书用药需要相关信息与证据支持;②需取得患者知情同意;③需经伦理委员会和(或)药事管理委员会批准;④需记录超说明书用药原因及疗效<sup>[15]</sup>。

### 3.2 英国超说明用药管理政策

英国在允许特定情况下超说明书用药处方的同时,也严格规定了超说明书用药的规程。在英国《优良处方和医药器械管理准则》(*Good Practice in Prescribing and Managing Medicines and Devices*)中规定,医生在做出超说明书用法处方时:①必须掌握足够的医学证据证明用药的安全有效;②对未注册用药负责,观察和跟踪患者情况,做出合理安排;③详细

记录用药情况及超说明书用法的使用原因<sup>[16]</sup>。

### 3.3 日本超说明书用药管理政策

日本《医师法》、《药事法》等相关法律对超说明书用药前提(伦理原则)及规程、药品企业职责、超说明书用药保险制度/赔偿制度等作出详细规定<sup>[17]</sup>。日本厚生省文件指出,超说明书用药可参照国外实例及国外药品说明书或相关政府发布的最新药品安全性信息为依据。为使医师及时有效获取相关信息,日本设立了负责药品信息的独立机构,以跟踪超说明书用药的研究及药品说明书的更新<sup>[18]</sup>。

### 3.4 印度对超说明书用药的管理政策

印度是唯一立法禁止超说明书用药的国家,该国认为超说明书用药会导致药品滥用、增加耐药及药物不良事件发生,甚至可造成患者死亡<sup>[19]</sup>。但目前印度国内对此也存在一定争议,印度医学会(*Indian Medical Association, MA*)和印度产科与妇科医师联盟(*Federation of Obstetricians and Gynaecologists Societies of India, FOGSI*)支持允许具有科学依据的超说明书用药<sup>[14]</sup>。

### 3.5 我国超说明书用药管理政策

我国法律法规并没有关于“超说明书用药”明确规定,只是在《侵权责任法》、《执业医师法》和《药品管理法》中涉及的相关条款原则上都不支持超说明书用药<sup>[20]</sup>。虽然在《三级综合医院评审标准实施细则(2011年版)》中要求,各医疗机构需建立超说明书用药管理的规定与程序,但在执行过程中有些超说明书用药是根据诊疗指南的推荐或有较充分的临床证据,而有些则是缺乏相关证据的盲目应用。

2014 年广东省药学会发布的《医疗机构超说明书用药管理专家共识》对超说明书用药处方权限与超说明书的用药申请流程提出了指导性意见<sup>[21]</sup>。

2016 年中华医学会儿科学分会经过 2 年的撰写及修改,形成《中国儿科超说明书用药专家共识》,从儿科超说明书用药的现状、存在的风险、原因分析以及对策建议对我国儿科超说明书用药现状进行梳理并提出建议,在医药行政主管部门、药监部门、医疗机构、儿科医生、制药企业、行业学会、法律部门共同配合下,以降低儿科超说明书用药的发生率<sup>[22]</sup>。

可以看出,虽然国内已经开始出现超说明书用药的相关指南与共识,但也仅仅是在行业学会层面上对超说明书用药的指导性意见,我国目前对超说明书用药仍缺少国家层面的法律法规与政策的约束与管理。

## 4 我国儿科超说明书用药对策及建议

我国儿科超说明书用药普遍的现象首先与儿童专用药品缺乏、药品说明书儿童信息不完善等密切相关,再加上超说明书用药管理缺少行政效力的统一规范,进一步加剧了超说明书用药情况的发生。因此,针对我国儿科超说明书用药管理机制不健全、儿科用药缺乏的问题,结合国外超说明书用药的相关管理政策与经验,我们提出如下对策建议。

### 4.1 合理使用,加强儿科药品说明书管理

4.1.1 规范使用原则 我国《超说明书用药专家共识》<sup>[23]</sup>中明确指出,儿科超说明书用药应具备“无替代、有证据、非试验、获批准、有知情、可监控”等六原则。见表 1。

表 1 超说明书用药六原则

超说明书用药六原则	
无替代	在影响患者生活质量或危及生命,且无合理的可替代药品的情况下,充分考虑超说明书用药的必要性,保证患者获得的利益大于可能出现的风险
有证据	必须有合理的医学实践证据、会诊意见、充分的临床实践和相关文献、研究报道
非试验	用药目的不是试验研究,为了患者获得更好的治疗
获批准	提出超说明书用药,经医院药事管理与药物治疗学委员会(或药事管理委员会)及伦理委员会批准
有知情	超说明书用药需保护患者的知情权并尊重其自主决定权
可监控	对证据来源、药品种类、医师权限、用药人群进行分级管理

4.1.2 实施分级管理 减少和控制无指征的不合理用药是超说明书用药管理的重点。因此,建议卫生主管部门或医院药事管理委员会应针对超说明书用药设立管理小组,制定相关的儿科超说明书用药分级管理制度,保证超说明书用药的规范性。见表 2。

表 2 超说明书用药分级管理

分级管理项目	项目示意
证据来源 (根据证据等级可靠性)	国外诊疗规范 国内诊疗规范 专家共识 个人经验
药品种类(根据药品特点及超说明书用药后产生不良后果的差异性分类)	普通药品 特殊药品(中药注射剂、抗肿瘤药等应更严格)
医生处方权 (通过考核获得不同级别超说明书处方权)	非限制级 限制级 特殊级
用药人群 (儿科患者按年龄划分)	新生儿 婴幼儿 儿童 青少年
疾病种类	普通疾病 罕见疾病 难治性疾病

4.2 规范和鼓励临床试验,完善说明书信息,逐步减少儿科超说明书用药

长期以来,由于相关法律法规与政策的严重缺

失,我国缺乏对儿科用药的相关临床研究,这进一步加重了儿科用药信息的匮乏从而导致儿科超说明书用药的普遍发生。

为促进儿童药物的研发和临床试验的开展,美国、欧盟及日本等相继出台了鼓励政策和强制法规<sup>[24]</sup>。美国国立卫生院临床试验注册平台截止至 2018 年 8 月 10 日的数据显示,由美国和英国、欧盟注册开展的儿童临床试验占 88.2% (美国占 58.3%,英国和欧盟共占约 29.9%),可见儿童药物临床试验管理与鼓励政策的建立的确促进美国、欧洲积极开展儿童临床试验,值得我国借鉴<sup>[25]</sup>。

美国对儿科用药数据有着完善的法律监管体系,其将儿科用药的试验研究与数据保护制度捆绑实施,激励制药企业就成人用药转为儿科用药进行补充试验和申请,并对药品标签和说明书作出相应修改,从而有效保障了儿童用药安全。欧盟《儿科药品管理规章》及补充规定旨在促进儿科用药的研发和可接受性,该规章规定新药与新适应证申请必须提交儿科研究计划;在完成儿童研究计划后,制药企业不但可延长 6 个月的药品专利期,还可通过申请儿童药品营销授权,获得研究数据 10 年专利保护期<sup>[26]</sup>。

目前,我国也逐步颁布一系列促进儿童临床试验开展的政策性文件。2013 年原国家食品药品监督管理局发布《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》中,鼓励儿童药物的研制,并先后发布《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》<sup>[27]</sup>、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》<sup>[28]</sup>、《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导》<sup>[29]</sup>等指导性文件,旨在鼓励和推动针对我国儿科人群的药物研发,并从技术层面规范和指导了儿科人群药代动力学研究。国家相关部门如能进一步在立法层面上规范儿科临床试验,并采取一定的倾斜政策支持和鼓励儿童药品的临床研究和新药研发,如推行儿科用药数据保护期限政策,势必将能更好地促进和推动我国儿科临床试验的发展,从而为儿童合理用药提供科学依据。

## 5 小结

综上所述,儿科超说明书用药的现象与医生处方行为不规范以及儿童专用药品或儿童用药信息缺乏息息相关。针对我国儿童超说明书用药的现状及其形成原因,简介国外先进的经验,本文从“加强儿科药品说明书管理”、“规范和鼓励临床实验”两方面

提出对我国目前儿科超说明书用药情况的解决方案。儿童由于其特殊的生理特点,不合理的超说明书用药势必带来更大的风险,希望各部门能够综合协调、共同配合,制定组合策略,通过制定使用原则、分级管理、鼓励临床试验完善说明书信息等政策,加强医生处方行为管理与推动儿童用药的开发和应用,给儿科医生合理合法超说明书用药的空间,最终真正使儿科患者得到最合理的药物治疗,真正保护我国儿童健康成长。

### 参 考 文 献

- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2006-2008
- Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, et al. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(1): 1-13
- Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, et al. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(6): 1222-1227
- Knopf H, Wolf IK, Sarganas G, et al. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13(1): 1-12
- 梅枚,王立波,刘恩梅,等. 中国儿童超说明书用药管理现状及认知度的横断面调查[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(4): 289-294
- 张伶俐,李幼平,黄亮,等. 四川大学华西第二医院 2010 年儿科门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(3): 267-273
- 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): 161-167
- 郭春彦,王晓玲. 大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(2): 50-55
- 刘鑫,张四喜,李沁园,等. 我院儿科急诊患者超说明书用药分析[J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(1): 36-39
- 陶兴茹,裴保方,段彦彦,等. 我院住院患儿超说明书用药情况调查[J]. *中国药房*, 2015(26): 3622-3625
- 99 医药招商网. 2016 年儿童用药安全调查报告白皮书 [EB/OL]. (2017-08-09) [2018-06-09] <http://yyzs.99.com.cn/zixun/otchyxw/7710.html>
- 李逸云,武志昂,胡欣. 我国七地区 78 家样本医院 2013-2014 年儿童患者用药分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(29): 4058-4061
- 郭慧蕾,徐进,许静,张永. 580 份处方药说明书中儿童用药信息的调查分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(32): 4497-4500
- 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): 426-435
- FDA. "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices-Information Sheet. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators (2010) [EB/OL]. (2010) [2018-07-09] <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126486.html>
- 徐蓉,孙新欣,邵明立. 超说明书用药在英国的适用[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(9): 861-863
- 厚生労働省. 医師法 [EB/OL] (2014-06-13) [2018-09-15] [https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=323AC0000000201\\_20160401\\_426AC0000000069&openerCode=1](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=323AC0000000201_20160401_426AC0000000069&openerCode=1)
- Johnson PE. Pharmaceutical reimbursement: An overview [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(1): S4
- Kaa K. Medicare challenges and solutions--reimbursement issues in treating the patient with colorectal cancer [J]. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13(6 Suppl C): S19
- 张镭,谭玲,陆进. 超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103
- 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(3): 436-438
- 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 中国儿科超说明书用药专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(2): 101-103
- 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会. 超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103
- 陈敏,张伶俐,曾力楠,等. 全球儿童合理用药国家药物政策现状分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(24): 3313-3316
- NIH. ClinicalTrials.gov [EB/OL]. (2018-08-10) [2018-08-10] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Pediatric+ALL&term=&entry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
- US Department of Health and Human Services. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) [EB/OL]. (2002) [2018-7-11] <https://bpcanichd.nih.gov/Pages/default.aspx>
- 国家食品药品监管总局. 关于发布儿科人群药代动力学研究技术指导原则的通知 [EB/OL]. (2014-07-11) [2019-2-14] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324067.html>
- 国家食品药品监管总局. 关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告 (2016 年第 48 号) [EB/OL]. (2016-03-01) [2019-02-14] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300128.html>
- 国家食品药品监管总局. 关于发布成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则的通告 (2017 年第 79 号) [EB/OL]. (2017-05-16) [2019-2-14] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300344.html>

(2019-01-04 收稿 2019-04-09 修回)