

# 基于法国经验探讨完善我国超说明书用药监管

吴志鹏, 梁毅\* (中国药科大学, 南京 211100)

**摘要** **目的:** 分析我国超说明书用药监管存在的问题, 为完善监管体系提供可行建议, 以期降低超说明书用药风险, 提高合理用药水平。**方法:** 通过查阅文献资料和法规条款, 分析法国超说明书用药的监管框架和核心机制, 对比研究我国超说明书用药监管存在的问题和完善路径。**结果:** 法国在法律层面建立了完善的监管框架, 并通过多重评估、患者保护、持续监测评估和信息公开机制保证了超说明书用药的监管和使用安全。**结论:** 我国的超说明书用药监管体系尚不完善, 缺少法规层面的实施规范, 建议我国在法律体系、患者保护、信息公开方面加强建设, 明确超说明书用药的使用要求和规范, 从而降低超说明书用药的风险, 保护医生和患者的合法权益。

**关键词:** 超说明书用药; 监管框架; 患者保护; 法国; 知情同意

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)04-0376-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.04.002

## Discussion on Improving the Regulation of Off-label Drug Use in China Based on France's Experience

Wu Zhipeng, Liang Yi\* (China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China)

**Abstract Objective:** To analyze the problems in off-label drug use (OLDU) regulation in China and provide feasible suggestions for improving the regulatory system, with the aim of reducing the risk of OLDU and improving the level of rational drug use. **Methods:** By reviewing the literature and regulations, the regulatory framework and core mechanism of OLDU in France were analyzed, and the existing problems and improvement paths of OLDU regulation in China were compared and researched. **Results:** France has established a sound regulatory framework at the legal level, and has ensured the regulation and safety of the use of OLDU through multiple assessments, patient protection, continuous monitoring and evaluation, and information disclosure mechanism. **Conclusion:** Chinese regulatory system of OLDU is still imperfect and lack of implementation standards at the regulatory level. It is suggested that China should strengthen the construction in the legal system, patient protection and information disclosure to clarify the use requirements and standards for OLDU, so as to reduce the risk of OLDU and protect the legitimate rights and interests of doctors and patients.

**Keywords:** off-label drug use; regulatory framework; patient protection; France; informed consent

超说明书用药 (Off-label Drug Use, OLDU), 又称药品未注册用法, 是指药品使用的适应症、给药剂量、适用人群或给药途径等不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。2022年3月开始实施的《中华人民共和国医师法》(以下简称《医师法》)首次在法律层面明确了医生可以进行合理的超说明书用药, 并规定仅在尚无有效或者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, 同时, 医院应当建立相应的管理制度<sup>[1]</sup>。尽管超说明书用药已经被法律允许, 但我国仍未出台超说明书的实施细则, 包括循证医学证据具体要求、患者权益保护、医院管理制度要求及医保支付等。欧盟目前已经有法国、德国、英国等10个国家制定了法律来规范超说明书使用<sup>[2]</sup>。法国建立了完善具体的法律监管框架, 即同情处方框架 (Cadre de Prescription Compassionnel, CPC), 也是欧盟目前唯一需要监管部门审查许可的国家<sup>[3]</sup>。本文通过研究CPC框架下超说明书用药的审批、公布、监测和医保报销机制, 结合我国超说明书用药监管存在的问题, 提出相应的完善建议, 为我国超说明书用药监管建设提供参考。

## 1 超说明书用药概述

### 1.1 超说明书用药的发生率

目前, 超说明书用药在我国以及世界范围内较为普遍, 在普通成人用药中超说明书用药占7.5%~40%<sup>[4]</sup>。在孕妇、儿童、肿瘤及罕见病等特殊群体中则更为常见, 例如吉林大学第一医院抽查统计了300例新生儿的处方, 超说明书用药发生率为59.2%<sup>[5]</sup>; 象山县某医院对妇产科的249份病历进行抽查, 超说明书用药涉及病历193份, 占77.51%<sup>[6]</sup>。

### 1.2 超说明书用药的成因

(1) 药品说明书中涉及有效性和安全性的变更需要提交补充申请, 审批时间相对较长, 尤其是获准上市的药品增加新适应症, 一般需要开展新的药品临床试验, 这导致了部分药品说明书的更新滞后于临床药学实践的探索和新循证医学证据的出现<sup>[7]</sup>。当药品说明书不能满足临床需求时,

在证据充足的情况下, 超说明书用药便成了唯一选择。

(2) 开展新适应症临床研究经济和时间成本高, 对于罕见病等发病率低的病种, 增加新适应症获得的收益有限, 药品生产企业缺乏研发动力, 不愿意投入资金和时间开展研究<sup>[8]</sup>。另外, 罕见病纳入临床试验的患者人数少、难以确定药品临床价值, 一些药物无法得到充分的循证医学证据, 导致超说明书用药的情况非常普遍<sup>[9]</sup>。

(3) 人群特殊性, 主要包括儿童、老人、孕产妇以及肝肾、心脏功能不全的特殊生理和病理的群体, 该群体开展临床试验的风险高, 通常属于临床试验排除标准人群。因此, 该群体的治疗药物相对缺乏, 从而导致超说明书用药发生, 主要类型为超适用人群用药<sup>[10]</sup>。

## 2 我国超说明书用药的监管现状

### 2.1 立法情况

我国在2021年由全国人大常委会通过并实施的《医师法》中首次明确了超说明书用药的合法性。在此之前, 超说明书用药未被法律明确规定。2007年原卫生部颁布实施的《处方管理办法》第十四条第一款规定“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。”但诊疗规范没有明确的规定, 在一些诊疗指南中也存在着超说明书用法的推荐<sup>[7]</sup>。因此, 我国此前临床超说明书用药的现象普遍而混乱, 实践中医师常常根据临床经验、专家共识而进行超说明书用药, 缺乏对超说明书用药条件、证据质量的判断<sup>[11]</sup>。

### 2.2 实施规程

为了满足临床诊疗的需求, 我国的一些行业协会和医疗机构制定了一系列超说明书用药的指导性文件, 以规范药品超说明书用药活动, 以此降低法律风险和医疗损害事件的发生。具体见表1。指导性文件可以分为两类, 一是通用性的指导文件, 二是针对特定疾病、人群的指导文件。目前我国临床诊疗过程中的超说明书用药的实施规范依据, 主要为行业协会和学术机构发布的指导性原则。

表1 我国已发布的超说明书用药通用指导性文件

文件名称	编写单位	发布时间
《药品未注册用法专家共识》	广东省药学会	2010年
《超药品说明书用药参考》	广东省药学会	2013年
《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》	广东省药学会	2014年
《超说明书用药专家共识》	中国药理学会	2015年
《超药品说明书用药中患者知情同意权的保护专家共识》	广东省药学会	2019年
《超说明书用药循证评价规范》团体标准	广东省药学会	2021年
《超药品说明书用药目录（2022）》	广东省药学会	2022年
《中国超说明书用药管理指南（2021）》	北京协和医院等	2022年

《药品未注册用法专家共识》作为我国首个发布的超说明书用药专家共识，提出了超说明书用药应当满足的5个条件：①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；③有合理的医学实践证据；④经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准；⑤保护患者的知情权<sup>[12]</sup>。

根据现有共识指南的推荐做法，我国的超说明书用药主要包括以下步骤：①准备证据材料并提交申请；②药学部门初审；③药事会和伦理会审批；④超说明书用药品种和目录备案；⑤开具处方；⑥获得知情同意。但是，由于已经发布的超说明书用药的指导性文件并非具有法律效力的文件，不具有强制执行力，该流程仅为推荐做法，无法覆盖所有医疗机构。

## 2.3 监管存在的问题

### 2.3.1 缺乏具有法律效力的实施规范

超说明书用药目前的根本问题在于缺少具有法律效力的实施规范。行业协会和学术机构发布的指导性文件数量少且内容分散，多为区域性范围的共识，不具备法律效力<sup>[13]</sup>，不能对法律风险形成有效保护，同时也缺乏强制执行力，不能保证所有医疗机构都按照要求制定符合要求的管理制度。

### 2.3.2 患者保护意识薄弱

目前的超说明书用药缺乏对患者的保护措施，没有完善的患者保护和风险预防控制措施。患者知情同意是开展超适应症用药的重要前提，广

东省药学会在发布的共识中也有提及，超说明书应当满足5个条件，其中之一便是保证患者的知情权，并在2019年发布了《超药品说明书用药中患者知情同意权的保护专家共识》<sup>[14]</sup>。但是，在临床实践中，超说明书用药时患者知情同意的获取率并不高。一项研究显示，在57例超说明书用药法律案件中，仅1例获得患者知情同意且告知不充分<sup>[14]</sup>。

### 2.3.3 缺少后续随访监测和定期评估

目前已有的专家共识和临床实践中并未设置后续患者治疗随访监测，亦未对药品超适应症有效性和安全性的数据进行更新和定期评估。超说明书用药的风险远高于已批准用法，其有效性和安全性需要进一步的观察评估，并基于此决定是否继续或终止该药品的超说明书使用。

## 3 法国超适应症用药的监管框架

### 3.1 法国超适应症的监管框架沿革

自1971年以来，法国卫生法就规定医生拥有处方自由，可以根据药品的风险、收益以及后果开具合理的处方。在2011年12月29日之前，法国卫生监管机构组织医学专家对超说明书用药进行风险收益评估，并制定目录清单，在目录清单内的超说明书使用可以支持医保报销<sup>[15]</sup>。

2010年法国发生了Mediator<sup>®</sup>（Benfluorex）事件，Mediator是一款针对超重糖尿病患者降糖的药物，但在法国经常被用作减肥药，该超说明书用法导致了部分人群发生了致命性的不良反应瓣膜性心脏病<sup>[16]</sup>。在此之后，法国加强了超说明书用药的

监管，由2012年第742号法令公布实施了新的超说明书用药监管框架，即临时推荐用药（Temporary Recommendation for Use, RTU），要求超说明书用药提交审查，审查通过才可以合法使用，并同步修改了《民法典》《公共卫生法》《社会保障法》中的要求，该框架由法国国家医药卫生产品安全局（Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM）负责实施。RTU框架包括了超说明用药的申请、审查、授权、更新、患者监测保护、持续风险评估、暂停、撤销及终止全流程的要求。2021年，ANSM更改了RTU框架，改名为同情处方框架（CPC），该框架增加了新的申请条件，即申请的超说明书用法必须未开展商业化研究（包括欧盟以外的商业研究）<sup>[17]</sup>。

### 3.2 CPC的实施流程

法国实行审批制度，由需要超说明书用药的机构药房的药剂师向ANSM提交申请，ANSM在收到申请后通知拟使用药品的上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）提供支持审查的研究资料和治疗使用及患者监测方案，最后由ANSM组织专家进行风险收益的评估。审查通过的药品将在ANSM网站公布，CPC有效期为3年，并由ANSM向处方者颁发CPC授权，被授权的处方者可获得最长1年的该获批药物用法的超说明书用药权限。基于严格的审批程序，纳入CPC程序的药物用法也将同时被纳入医保报销的范围<sup>[18]</sup>。具体流程见图1。

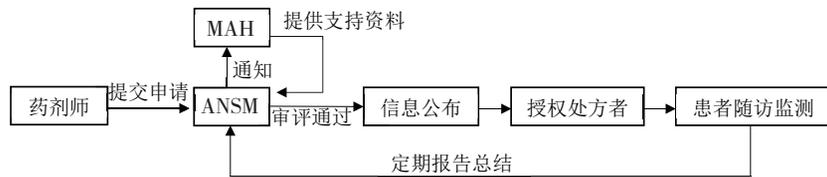


图1 法国超说明书用药申请及实施流程

### 3.3 关键机制

#### 3.3.1 多重评估

在法国CPC框架之下，超说明书用药的评估

涉及了3个责任主体的参与，分别是处方申请药剂师、药品提供者MAH、监管者ANSM。具体情况见表2。

表2 CPC框架下各责任主体的评估职责

责任主体	参与过程	评估内容
药剂师	申请审查	1. 患者不能被纳入正在进行的涉及人类的研究 2. 没有适当的治疗 3. 药品的有效性和安全性可根据现有的临床数据推测
MAH	资料评估	1. 有效性、安全性等证据信息支持审查 2. 确定当前未开展针对申请用法的商业研究 3. 制定治疗使用和患者监测的方案草案
ANSM	审评	1. 申请条件审核 2. 风险收益比评估 3. 治疗使用和患者监测的方案草案审核

#### 3.3.2 患者保护

治疗使用和患者监测方案是法国申请超说明书用药的重要前提条件，法国要求MAH在申请后提供治疗使用和患者监测的方案，并进行审批。

在处方者开具处方前，应当取得患者的知情同意，处方者和药剂师负责用药后的信息收集工作并且应当签订ANSM的治疗使用和患者数据收集协议，协议主要内容包括：①获得授权的条件和签订协议的目的

的；②处方、配药和使用药品的方法，以及对接受治疗的患者进行监测的方法；③收集数据的程序：（a）接受治疗的患者的特征；（b）药品的实际使用情况；（c）药物的疗效，生活质量情况（如有）；（d）使用产生的不利影响；④药物警戒相关的义务及其实施方法；⑤关于缺乏治疗选择、发生的风险、限制和可能提供的收益；⑥所有利益相关者在实施过程中的作用；⑦根据产品特征的总结确定可能接受治疗的患者的特征。

### 3.3.3 持续监测

ANSM要求获得超说明书用药许可的MAH提交定期总结报告，报告内容应当包括在实施方案的背景下收集的所有信息的摘要，这些信息涉及医药产品的使用条件、有效性和安全性，以及任何可能导致改变对医药产品的效益/风险比评价的信息，以及对医药产品的风险-效益平衡的分析<sup>[19]</sup>。另外，ANSM可以基于风险收益评估的需要，在任意时刻要求MAH立即提交收集到的研究数据。

### 3.3.4 信息公开

ANSM建立了一个超说明书用药数据库，在纳入CPC程序之后，该药品的超说明书使用信息将收入到该数据库。公示信息包括该药品纳入CPC的标准和使用说明，患者治疗使用、随访协议和定期总结报告的摘要。信息公开将有利于处方医生的合理用药，通过检索该数据库确定超说明书用药的处方是否获得审批，另外这也有利于公众监督和后续的风险收益评估。

## 4 建议

### 4.1 完善法律体系，加强患者保护

超说明书用药具有合理性和必然性，虽然《医师法》明确了超说明书用药的条件，但目前仍没有国家政府层面的统一实施细则文件。我国的行业协会和学术机构已经发布了一些专家共识，并且被部分医院使用。我国的卫生管理、药品管理等相关管理部门应在此基础上结合医疗机构的执行情况，尽快确定和发布超说明书用药的实施细则，主要包括循证医学证据要求、诊疗实施规范、患者保护要求，规范诊疗过程，保护医生和患者的合法权益。

患者保护是实施过程中的核心要求，也是此前发生法律案件判决时的关键影响因素之一，但在此前的临床实践过程中患者保护意识薄弱，缺乏患者保护措施。建议我国尽快出台超说明书患者保护

的具体要求，与患者签订知情同意书并告知用药的目的和条件、药品配备和使用方法、监测随访程序、可能的风险和收益以及风险防治方案。

### 4.2 制定动态目录，提供使用依据

广东省药学会自2015年开始制定并最终发布《超药品说明书用药目录》，但该目录仅作为推荐参考，缺乏强制执行力。我国可借鉴法国的数据库建设做法，制定我国的超说明书用药的动态目录。首先，监管部门应当确定超说明书用药的纳入要求，再将符合要求的超说明书用药信息公开，为医生的超说明书用药提供依据，降低法律风险。另外，该公开目录可结合处方前置审方制度和处方点评制度，加强用药前后的审批，减少不合理用药的发生<sup>[20]</sup>。

### 4.3 加强后续监测，持续评估安全性与有效性

后续的监测随访既可以起到保护患者安全的作用，同时也可以收集治疗数据，更新超说明书用药的安全性与有效性数据，提供新的论证证据。法国监管框架提供了一个新的思路，建议多主体参与监测评估过程，由医生和药剂师负责随访监测和收集数据，药品生产企业整合、分析数据，评估药品的安全性和有效性，并向监管部门定期提供总结报告。监管部门根据数据，持续评估风险收益平衡，及时阻止可能存在风险的情况发生，保护患者安全。对于安全性与有效性持续良好的超说明书用法，药品生产企业和监管部门可以加强沟通，探索该用法申报注册和加速审评的可能性，尽早完成药品说明书更新，降低使用风险。

### 参考文献：

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国医师法[S]. 2021.
- [2] Lenk C, Duttge G. Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-label Use: European Perspective[J]. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2014 (10): 537-546.
- [3] Degrasat-Théas A, Bocquet F, Sinègre M, et al. The "Temporary Recommendations for Use": A Dual-purpose Regulatory Framework for Off-label Drug Use in France[J]. Health Policy, 2015, 119 (11): 1399-1405.
- [4] 广东省药学会. 超药品说明书用药中患者知情同意权的保护专家共识[J]. 今日药学, 2019, 29 (6): 361-

- 367.
- [5] 刘明玉, 张四喜, 宋燕青. 新生儿科住院患者超说明书用药分析[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 404-411.
- [6] 韩琼波. 医院妇产科常见超说明书用药现状调查与管理对策[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(2): 32-33.
- [7] 彭华, 郑雪倩, 吴杰, 等. 《医师法》视角下超说明书用药临床应用对策[J]. 中国医院, 2022, 26(10): 73-75.
- [8] 薛逸非, 李光耀, 张弢. 临床超说明书用药的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2360-2363.
- [9] 刘鑫, 唐彦, 张波, 等. 超说明书用药在罕见病治疗领域的应用现状[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(9): 685-690.
- [10] 宋学立, 张少桦, 尹红艳. 超说明书用药情况分析探讨[J]. 中国药事, 2015, 29(10): 1097-1101.
- [11] 丁瑞琳, 邵蓉. 超说明书用药的法律风险分析及政策完善建议[J]. 上海医药, 2022, 43(S2): 99-105.
- [12] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.
- [13] 胡瑞学, 莫美, 于丹丹, 等. 我国超说明书用药情况的现状分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4277-4284.
- [14] 保琦, 胡琳, 胡华杰, 等. 超说明书用药医疗损害责任纠纷判决与循证证据的相关性分析[J]. 中国药房, 2022, 33(15): 1810-1813.
- [15] Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label Prescriptions: How to Identify Them, Frame Them, Announce Them and Monitor Them in Practice?[J]. Therapie, 2013, 68(4): 225-239.
- [16] Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's New Framework For Regulating Off-label Drug Use[J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1279-1281.
- [17] Legifrance. Décret no 2021-869 du 30 Juin 2021 Relatif Aux Autorisations D'accès Précoce et Compassionnel de Certains Médicaments[EB/OL]. (2021-07-01) [2022-11-30]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043728288>.
- [18] 刘容吉, 牛子冉, 左玮, 等. 国外对超说明书用药的态度和医保覆盖情况及其启示[J]. 中华医院管理杂志, 2021, 37(10): 838-842.
- [19] 郭卓瑶, 梅枚, 王立波, 等. 国内外超说明书用药政策评价[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 579-582.
- [20] 高悦, 王申雅, 杨林, 等. 医疗机构前置审方系统运行实践与初期效果评价[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 479-486.

(收稿日期 2022年12月10日 编辑 李亚徽)