

·综述·

医疗损害鉴定中超说明书用药问题的研究现状

冷冰凝¹, 王旭^{1,2}

(1. 中国政法大学 证据科学教育部重点实验室, 北京 100088; 2. 中国政法大学 法庭科学标准研究中心, 北京 100088)

摘要: 超说明书用药在医疗实践中广泛应用, 现阶段对于超说明书用药的行为仍未有明确的法律性质界定, 在医学界与法学界也未达成判断共识, 一旦超说明书用药行为引起医疗损害, 鉴定行业很难对其进行明确界定。本文综述了国内外临床上超说明书用药的现状、法律法规相关规定的研究现状以及国内对于超说明书用药问题的基本共识, 供同行们参考。

关键词: 法医学; 说明书; 综述; 责任; 法律; 医疗损害

中图分类号: DF795.1 **文献标志码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1004-5619.2018.02.014

文章编号: 1004-5619(2018)02-0171-04

Research Status on Off-label Use in Appraisal for Medical Malpractice

LENG Bing-ning¹, WANG Xu^{1,2}

(1. Key Laboratory of Evidence Science, Ministry of Education, China University of Political Science and Law, Beijing 100088, China; 2. Research Center of Forensic Science Standards, China University of Political Science and Law, Beijing 100088, China)

Abstract: Off-label use is widely happened in medical practice. But for now, there is no clear legalistic demarcation for the behaviour of off-label use. Even in medical and legal fields, the consensus has not been reached. Once the behaviour of off-label use caused medical damage, it is difficult for appraisal profession to provide a clear demarcation. This article reviews the status of clinical domestic and foreign off-label use, the research status in the fields of laws and regulations and the basic consensus of domestic off-label use, for peer reference.

Keywords: forensic medicine; prospectuses; review; liability, legal; medical damage

超说明书用药问题引发的医疗损害日益突出, 由于超说明书用药没有规范性标准, 在法律界和医学界众说纷纭, 因此超说明书用药在医疗损害鉴定中也成了一个重大难题。法律界一般把药品说明书视为诊疗规范或指南, 医师超说明书用药的行为即是违反诊疗规范, 在实际案例中也多以此作为判案依据。而医学界认为许多情况下超说明书用药有其合理性, 在一定证据支持的情况下是被允许的, 需要进一步法律规制。在鉴定领域, 对于超说明书用药的行为也并无定论, 所以在司法鉴定中同样是一个争议很大的问题。

基金项目: 国家自然科学基金应急管理资助项目(81450041); 国家自然科学基金面上资助项目(81172912); 上海市现场物证重点实验室开放课题资助项目(2017XCWZK19)

作者简介: 冷冰凝(1991—), 男, 硕士研究生, 主要从事法医学临床学和医事法学研究; E-mail: lbnlawyer@163.com

通信作者: 王旭, 女, 教授, 主任法医师, 主要从事法医学临床学、鉴定和教学; E-mail: wangxu0409@126.com

1 超说明书用药的现状

我国现阶段对于超说明书用药的研究大多集中在医疗领域。郭春彦等^[1]随机抽取北京市某医院 2012 年儿科门诊处方 10 716 张, 分析临床医嘱 23 909 条, 涉及相关药品共 451 种, 发现婴幼儿期以及学龄前期的超说明书用药发生率较高, 这提示我国亟待出台相关政策、法规规范超说明书用药的行为, 进一步保障儿童的安全用药。谢洪梅等^[2]随机抽取某医院门诊 2015 年 1 月儿科处方 900 张, 超说明书用药的发生率达到 28.00%, 其中有 11 种药物为超说明书用药。超说明书用药类型最多的表现为超年龄用药(45.24%)和超适应证用药(43.65%)。吴惠珍等^[3]随机抽取河北省某医院 2013 年儿科住院病历 60 份, 共 588 条临床医嘱, 其中超说明书用药医嘱达到 302 条, 占 51.4%。其中超适应人群用药所占比例最大, 为 75.2%, 其次为超给药剂量用药以及超适应证用药。张伶俐等^[4]通过检索 0~18 岁儿科门诊超说明书用药研究, 以 Combieg

工具系统评价研究质量,一共纳入 20 个横断面进行研究,共计 1 933 760 例患儿,5 262 573 条临床医嘱,结果显示:基层医院超说明书用药发生率为 19.5%,三级医院超说明书用药发生率为 26.0%;各研究显示婴幼儿以及青少年的超说明书用药发生率最高;半数以上研究显示呼吸系统用药、全身抗感染用药、感觉器官用药以及皮肤用药是超说明书用药发生率前 4 位;关于“无儿童用药信息”的研究提示超说明书用药发生率最高。

由此可见,我国超说明书用药的情况普遍存在。

2 超说明书用药国内外法律、法规

2.1 国外法律规定的情况

1983 年,英国通过的《医疗法案》明确规定了医学总会管理医疗从业人员的医疗指南以及行为准则^[5]。该医学总会定时更新《优良处方和医药器械管理准则》(Good Practice in Prescribing and Managing Medicines and Devices),该准则^[6]对药品未注册用法用药和超说明书用药的行为进行了明确说明,主要包括三个方面:(1)临床实践中,没有治疗某种疾病的儿童剂型药品,但其成人剂型在治疗儿童时有效,或者是其他药物在改变剂型、增加或者减少剂量时有效。临床上,超说明书用药的行为在妇产科、儿科尤为严重,英国在一定程度上承认了其在临床应用中的合法性。(2)某种药物已经获得批准上市,但是患者基于某种原因不能获得该类药品,如药品短缺,基于患者的基本医疗需求,在无法获得常规治疗的情况下赋予了医师超说明书用药的权限。(3)作为某种已经被批准的医疗研究项目的一部分,英国药物和保健产品监管署(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)^[7]明确规定获得超说明书用药处方权的资质要求,其中包括临床医师和牙科医师均可开具超说明书用药的处方,另外还规定了药师、护士以及放射科医师在特定情形下经所在的医疗机构批准可以获得超说明书用药处方权。

意大利有关法律^[8]规定了药物性试验的条件,要求该疾病在当前情况下无药物可以治疗,同时满足有相关证据可以证明该疾病严重影响患者的生活质量,并且存在严重的不良预后,可以超说明书用药。日本厚生劳动省发布的相关文件^[9]显示,在修改药品说明书时,根据已有的医学研究基础或者在国外已经被证实的药品说明书处方,可以酌情免除临床试验。

张伶俐等^[10]通过分析 104 篇文献得出以下结论。(1)目前,美国、德国、意大利、荷兰、新西兰、印度以及日本已对药品超说明书进行立法,其中印度明确禁止超说明书用药,其他六国均允许不同程度的合理性超

说明书用药;只有英国和爱尔兰两个国家明确规定医师具有超说明书用药处方权。(2)主要的超说明书用药责任由医务人员承担。(3)各国对于超说明书用药的建议:超说明书用药需要相关信息与证据支持;充分尊重患者的知情同意;需要经过医学伦理委员会或者药事管理委员会的批准;记录超说明书用药的原因以及疗效;对超说明书用药进行监测。

国外相关领域对于超说明书用药的问题,大多持肯定态度,但为了保障患者利益,合理进行超说明书用药,部分国家制定了相关的法律法规,尤其明确超说明书用药需要有相应的证据支持,以及生物医学伦理和患者的知情同意作为补充。

2.2 国内法律规定的情况

我国的用药管理有《处方管理办法》《药品管理法》《药品管理法实施条例》等。根据 2007 年 5 月 1 日起开始施行的《处方管理办法》第六条第九款规定,药品在特殊情况下可以超剂量使用,但应注明原因并再次签名。因此,当没有违反诊疗规范时,在特殊情况下,超剂量使用药品的超说明书用药行为只要注明原因并再次签名就是合法行使处方权的行为。《药品管理法》第二十七条规定,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。张良辉等^[11]认为,超说明书用药并未被绝对禁止,但立法者目的在于超说明书用药的行为需要严格审核。医师如果需要进行超说明书用药或者药品的用法未经注册,经过严格的签字手续方可行使处方权,药师才可以进行调配。

《处方管理办法》第十四条规定,医师应当按照诊疗规范和药品说明书中的药品适应证、药理作用、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项等开具处方。该规定明确指出,诊疗规范和药品说明书是作为医师开具处方的依据。药品说明书是通过临床药物试验或者循证证据研究等途径得到药品适应证、药物疗效、用法用量等,可以作为诉讼证据的重要法律性文书。2006 年至今,由中华医学会各医学分会共发行出版了 47 册《临床诊疗指南》,涉及临床各科,其中涉及超说明书用药的论述可以作为医疗诉讼中的依据,但是《临床诊疗指南》之外的超说明书用药尚没有法律依据。

目前,我国的超说明书用药管理规定绝大多数是医院内部的规章制度,或者是由当地临床专家和药学专家共同发布的行业专家共识。如北京市出台的《医疗机构处方专项点评指南》、广东省药学会组织药学专家出台的《药品未注册用法专家共识》《DDP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识》《风湿免疫疾病超药物说明书用法专家共识》,这些管理规定或者专家共

识为临床实践提供了一定的指导意见,但是当医师或者药师依据专家共识进行诊疗引发医疗损害时,专家共识与医院内部的规章制度是否具有法律效力,其法律效力该如何界定,尚待考量。

3 超说明书用药争议

医学界对于超说明书用药褒贬不一。薛原^[12]认为,超说明书用药的行为应该被禁止。超说明书用药的行为是一种新的治疗方法,医师不应该在患者身上进行尝试,而应该为患者提供安全有效的治疗手段。药品新的适应证、用法、剂量,应该是研究人员经过充分循证论证的情况下,经过相关部门审核批准通过才可明确应用于临床。

于培明等^[13]认为,即使药品说明书本身有明显缺陷,但药品说明书是经过国家核准的具有法律效力的文书,发生的损害也是药物的不良反应,药品的厂商以及医师无须承担任何法律责任,从而认为超说明书用药所产生的不利后果与医师无关。

朱安祥等^[14]认为药品说明书存在自身漏洞和不全面性,其内容更新明显滞后,无法满足当前临床应用,导致当前超说明书用药现象普遍存在。另一方面,

超说明书用药的行为可能增加了患者的用药风险以及医师的执业风险,国家应该明确超说明书用药的合法性并规定配套的制度,合理规范超说明书用药原则和责任范围,促进临床合理用药。

唐蕾等^[15]认为,超说明书用药的现象在临床上普遍存在,国内还缺乏统一的认识,更缺乏明确的法律依据,涉及超说明书用药纠纷时,《中华人民共和国药典》、药品说明书、《临床诊疗指南》以及《临床技术操作规范》等均是法律判定的主要参考依据,除此之外的超说明书用药则是医疗过错判定的依据。故我国目前超说明书用药缺乏法律基础,医务人员需谨慎对待超说明书用药的法律风险。

张雯^[16]认为,在临床工作中,超说明书用药在病情需要的情况下是合理的,反之,则触犯了法律道德。刘艺平等^[17]明确提出,超说明书用药的核心问题就是该行为是否违反诊疗规范。

4 医疗损害鉴定面临的困境

邢沫等^[18]提出,可以将超说明书用药分为5种情况,以合理理论、实践依据为主要标准,以患者的知情同意作为补充,对应不同的法律责任(表1)。

表1 超说明书用药的5种情况

情况假设	法律责任
1.存在效力强的理论依据,通过临床检测证明安全的超说明书用药	直接认定为合理用药,视同未超说明书用药的药品管理
2.存在合理理论依据,但未取得临床检测证据	需要特别告知并取得患者知情同意才可认定合规
3.理论证据效力较低,实践证据不足,但在难以替代或紧急的情况下,为了患者利益超说明书用药	应当特别告知并取得患者知情同意,可免除或减轻责任
4.仅有部分效力较低的理论依据,但其依据仍存在合理性	可以根据证据效力酌情减轻责任
5.如不满足上述情况	不得认定其为合理用药,对于此类超说明书用药应当禁止

张良辉等^[19]认为,应该建立超说明书用药的分级管理制度,并遵循循证医学,提出了超说明书用药证据等级标准,共分为5个等级,其中以国外说明书的批准用法为最高等级,其他证据(如文献报道)作为最低等级的证据,并在文中提出药品说明书不属于法律文件,在现行法律中找不到其属于法律文件的依据。

张波等^[20]对超说明书用药建议分为8个等级,除了张良辉等^[19]提出的5个等级外,另外添加了医师的自身经验、医学界原有“习惯”以及科学研究。

上述学者认为,应当从循证医学、循证证据的角度考虑超说明书用药的行为,低等级的证据不能够作为超说明书用药的直接证据。但是在医疗损害鉴定过程中,司法鉴定人主要对医疗行为中的3个问题(即医疗过错、损害结果以及医疗过错与损害结果之间的

因果关系)进行判断。我国现阶段临床医学用药过程中,存在明显的违反说明书用药和超说明书用药的行为。部分明显违反说明书用药的行为甚至在临床应用中较为普遍,并有大量文献^[1-4]报道。这种明显违反说明书用药的行为现阶段认为是违反诊疗规范,一旦发生医疗损害的后果,医疗机构或者医师将承担相应责任。但是有依据的超说明书用药行为又该如何进行判定,将影响司法鉴定意见,这也涉及用药合理性评价。

5 结 语

超说明书用药的问题由来已久,根源在于医药企业的更新与临床实践的脱节。但是超说明书用药的问题本质上是患者自主决定权与医师治疗权、患者生命健康权与医疗管理秩序的冲突,在《2030 健康中国规

划纲要》、完善基本卫生法、国务院修订《医疗纠纷预防与处理条例》的大背景下,在逐步健全保障患者安全、保障患者权利体系的大环境下,合理使用药品使医患关系和谐发展成为了大方向。

医疗损害鉴定作为医疗损害赔偿的核心环节,如何评定超说明书用药行为的合理性,判断超说明书用药医师是否存在医疗过错、患者损害结果与医师超说明书用药之间是否存在因果关系等一系列问题将对医疗损害鉴定意见有着重要影响。鉴定实践中,由于超说明书用药的问题屡屡出现医患纠纷,而我国医疗损害鉴定中并无有关超说明书用药医疗行为的标准,本文旨在为解决司法鉴定中的难题提供参考和指引。

参考文献:

- [1] 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(2): 50-55.
- [2] 谢洪梅,钱青,张蓉. 儿科门诊超说明书用药处方调查与分析[J]. 中国药业, 2016, 25(6): 78-80.
- [3] 吴惠珍,董占军. 儿科住院医嘱超说明书用药调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(2): 34-37.
- [4] 张伶俐,李幼平,梁毅,等. 全球门诊儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 305-313.
- [5] Medical Act 1983[EB/OL]. [2017-12-26]. https://www.gmc-uk.org/about/legislation/medical_act.asp.
- [6] General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices (2013)[EB/OL]. (2013-02-25) [2017-12-26]. https://www.gmc-uk.org/Prescribing_guidance.pdf_59055247.pdf.
- [7] Medicines and Healthcare Products Agency. Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities[EB/OL]. (2009-04-01) [2017-12-26]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities>.
- [8] BERNARDI A, PEGORARO R. The ethics of off-label use of drugs: oncology pharmacy in Italy[J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33(2): 95-99.
- [9] ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. Am J Hosp Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [10] 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.
- [11] 张良辉,王丹,张关敏. 超说明书用药分级管理与立法完善[J]. 中国卫生法制, 2016(5): 23-26.
- [12] 薛原. 医生超说明书用药应受罚[J]. 中国社区医师(综合版), 2007, 9(9): 113.
- [13] 于培明,黄泰康. 药品说明书的法律定性必须明确[J]. 中国药业, 2007, 16(4): 14.
- [14] 朱安祥,汪涛. 超说明书用药的风险及其防范[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 126-128.
- [15] 唐蕾,韦炳华,何秋毅,等. 超说明书用药的现状及其法律风险[J]. 中国药房, 2014, 25(45): 4225-4228.
- [16] 张雯. 探讨当今医疗过程中患儿超说明书用药与法律道德的关系[J]. 哈尔滨医药, 2015(2): 85-86.
- [17] 刘艺平,彭洋,徐萍,等. 超说明书用药的利弊思考[J]. 中南药学, 2013, 11(1): 76-77.
- [18] 邢沫,郑秋实,张良辉,等. 超说明书用药法律评价标准探讨[J]. 中国医院管理, 2015, 35(3): 47-48.
- [19] 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: 13-14.

(收稿日期:2017-06-21)

(本文编辑:夏 晴)