

# 儿科超说明书用药的问题与对策<sup>Δ</sup>

宋乐乐\*,邢 蓉<sup>#</sup>(蚌埠医学院第一附属医院药剂科,安徽 蚌埠 233004)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0262-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.39

**摘要** 目的:了解儿科超说明书用药现状,探讨合理、可行的处理对策,促进儿科临床合理、合法用药。方法:从儿科超说明书用药的国内外现状、存在原因、利与弊等方面分析儿科超说明书用药问题,提出规范儿科超说明书用药的对策。结果:儿科超说明书用药类型主要为说明书未提及儿童用药信息、剂量和适应证超说明书;居前3位的年龄段依次为儿童期、青少年期和婴幼儿期;药品种类主要为呼吸系统用药、抗感染药和中成药。结论:可通过建立和完善相关法律法规,超说明书用药指南和管理规范的制订,增强医药企业的社会责任感,提高医务人员执业水平,说明书的修订制度化、规范化等对策规范儿科超说明书用药,促进临床合理、合法用药。

**关键词** 儿科;超说明书用药;原因;利弊;对策

## Problems and Countermeasures for Pediatric Off-label Drug Use

SONG Lele, XING Rong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the situation of pediatric off-label drug use, explore reasonable and practical countermeasures, and promote rational drug use in the clinic. METHODS: The problems of pediatric off-label drug use were analyzed in respects of domestic and foreign situation, reasons, advantages and disadvantage, etc. Countermeasures were put forward to standardize pediatric off-label drug use. RESULTS: The types of pediatric off-label drug use mainly are pediatric medication information, dosage and indications not mentioned in package inserts. Pediatric off-label drug use mainly occur in childhood, adolescence and infancy stage, and main drug types involved are respiratory system drug, anti-infectious agent and Chinese patent medicine. CONCLUSIONS: The pediatric off-label drug use can be standardized with countermeasures, such as establish and perfect relevant laws and regulations, formulate off-label drug use guidance and management standard, strengthen sense of social responsibility of pharmaceutical enterprises, improve practice level of medical staff, institutionalize and standardize package inserts revise, to promote rational and legal use of drugs in the clinic.

**KEYWORDS** Pediatric; Off-label drug use; Reason; Advantage and disadvantage; Countermeasure

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>。随着2002年美国儿科学会发表超说明书用药声明<sup>[2]</sup>,美国食品与药品管理局(FDA)批准增加儿童适应证或扩展说明书中儿童用药信息(如药动学/药效学数据、安全数据)的药品数量大幅增加,最佳药品儿童法案和儿童研究公平法案的通过使500多个儿童药品说明书得到更新<sup>[3]</sup>。近年来,儿科基础科学和临床试验得到一定发展,但非适应证用药仍是儿童和青少年临床用药中的常见问题。早产儿、足月新生儿、婴儿、2岁以下儿童以及慢性/罕见疾病患儿的非适应证用药问题更为复杂<sup>[4]</sup>。本文拟从国内外现状、存在原因、利弊和对策方面探讨儿科超说明书用药情况,促进儿科临床合理、合法用药。

### 1 儿科超说明书用药国内外现状

由于对患儿进行临床试验的操作可行性低和伦理学等问题,无法对药品的安全性和有效性进行评估,很多药品说明书缺乏患儿的使用信息,超说明书用药现象普遍存在,在住院患儿等特殊人群中发生率较高,并呈增长趋势<sup>[4-5]</sup>。Khdour MR等<sup>[6]</sup>的研究中,387例患儿中超说明书用药率高达49.5%。Pineiro PR等<sup>[7]</sup>的研究显示,<50%的西班牙儿科医师会提前告知患儿家长超说明书用药情况,仅22%的病历对其进行记录。Ballard CD等<sup>[8]</sup>的调查发现,300例住院患儿共涉及药品887种,其中282种(31.8%)药品存在超说明书用药,57.3%的患儿超说明书用药药品≥1种。张伶俐等<sup>[9]</sup>的研究抽取门诊儿科处方2 640张,分析处方用药医嘱8 588条,涉及药品329种,按处方、用药医嘱与药品种类计,超说明书用药率分别为76.59%、40.88%、83.89%;类型包括未提及儿童用药信息(35.57%)、适应证(25.44%)和剂量(25.31%)超说明书等;居前2位的年龄段为新生儿(54.35%)和青少年(49.64%);居前4

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院  
昆明贝克诺顿制药有限公司

Δ 基金项目:蚌埠医学院科研课题(No.Byky1338);蚌埠市指导性科技计划项目(No.蚌科[2012]58号)

\* 药师,硕士。研究方向:儿科临床药学。电话:0552-3086240。  
E-mail:sl113965269838@163.com

# 通信作者:主任药师,教授,硕士生导师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0552-3086235。E-mail:xingrong9796@163.com

位的用药种类为呼吸系统用药(48.12%)、中成药(48.12%)、消化和代谢系统用药(33.36%)、全身用抗感染药(16.27%)。郭春彦等<sup>[9]</sup>的研究抽取门诊患儿处方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、非处方药药品数计,超说明书用药率分别为53.0%、29.6%、65.0%、67.0%、79.8%;居前3位的年龄段为幼儿期(29.8%)、学龄前期(29.5%)和婴儿期(29.2%);类型包括无患儿用法用量(61%)、给药剂量(11%)和给药频次(13%)超说明书等。李英等<sup>[10]</sup>的研究抽取处方755张,分析用药记录1 044条,超说明书用药率为38.15%,类型包括给药频次(26.9%)和给药剂量(28.4%)超说明书等;各年龄段发生率相似;药品种类包括抗微生物药(43.58%)、解热镇痛药(9.55%)、维生素类药(8.06%)等。

以上数据显示,儿科超说明书用药类型以说明书未提及儿童用药信息最常见,其次为剂量和适应证<sup>[5,8-10]</sup>;居前3位的年龄段依次为儿童期、青少年期和婴幼儿期<sup>[5-6,9-10]</sup>;药品种类主要为呼吸系统用药、抗感染药和中成药<sup>[5,9-10]</sup>。

## 2 儿科超说明书用药存在原因

### 2.1 药品说明书不完善

目前,药品说明书中有儿童用药信息的不足50%<sup>[11]</sup>,且存在大量不规范用语,如“遵医嘱”“儿童酌减”等模糊概念。原国家食品药品监督管理局(SFDA)2010年前的注册药品信息中仅2.27%提及儿童用药<sup>[12]</sup>。药品市场中的儿科药品品种、规格和剂型严重缺乏,我国市售药品90%以上无儿童剂型。我国的药品管理法及实施条例、药品临床试验质量管理规范等均未对儿童临床试验的开展提出指导与要求,且儿童临床试验费用高,审批程序烦琐、开发利润低,基于伦理学等方面的考虑,儿童临床试验一直受到严格限制,缺乏患儿用药的安全性和有效性数据<sup>[12]</sup>。药品说明书适应证更新滞后也是造成儿科超说明书用药的原因。如,我国的盐酸氨溴索注射剂说明书中无雾化吸入的给药途径,但相关临床研究<sup>[13-14]</sup>已证实其安全性和有效性;洪建国等<sup>[15]</sup>也对盐酸氨溴索注射剂专用于雾化吸入进行了介绍。

### 2.2 医师执业行为不规范

医师作为临床用药的主体,其不规范的执业行为是导致儿科超说明书用药的关键因素,影响着其用药行为的规范与合理性<sup>[9]</sup>。如,部分制药企业在临床试验尚不能证实药品安全、有效盲目对其进行扩大化的宣传,医师受经济利益驱使,将药品宣传广告等同于说明书而超说明书用药;又如,医师为了开展临床研究,无视超说明书用药的潜在风险,忽略了“试验性治疗”与“常规治疗”的区别,使医疗决策和治疗行为存在盲目性和随意性。

### 2.3 儿科用药监管不严

同时,儿科用药缺乏严密监管促使了儿科超说明书用药现象的存在,导致儿童用药的安全性、合理性无法得到保障<sup>[9]</sup>。目前,我国尚未制订儿童用药相关的管理制度,《药品管理法》及相关法规、规章中未专门拟订儿童药品管理规定;对儿科药品的研发缺乏激励机制的立法完善,儿科临床试验的管理和药品不良反应的监测网均缺乏规范和建设。

### 2.4 医药学发展需求

医药学的不断发展对药品提出了新的要求,开发新的药品或者老药新用,如阿司匹林除了缓解疼痛和炎症外,已被开发出新的用途:抗血小板、降低心血管疾病患者血栓栓塞风险等<sup>[16]</sup>。药品的新作用一般是医师临床超说明书用药过程中扩大了药品适应证的范围后发现的,对医药学的发展起到了一定的推动作用。药品说明书并不代表医疗水平的前沿,超说明书用药也不等同于不合理用药。

## 3 儿科超说明书用药利与弊

在没有替代疗法或对患儿的利益大于可能出现的危险时,超说明书用药在临床治疗中起到积极的作用,对目前不完善的药品审批制度起到补充作用,对药物治疗学起到推动的作用。但是,儿科超说明书用药也存在诸多问题。如, $\beta_2$ 受体激动药沙丁胺醇片说明书中无儿童用法,丙卡特罗片说明书中规定用于 $\geq 6$ 岁患儿,而在《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》、《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》中均有提及这类药物用于 $\leq 6$ 岁患儿<sup>[5]</sup>。医疗机构和医务人员也存在儿科超说明书用药的执业风险。朱晓红等<sup>[17]</sup>的调查发现,574份有效问卷中有12.11%的医师因超说明书用药导致发生药品不良反应,65.59%的医师认为超说明书用药发生不良反应属于药品不良反应事件;医师认为超说明书用药处方危害包括医疗纠纷增加(90%)、药品不良反应风险增加(89%)、药品费用纠纷增加(45%)等。

## 4 规范儿科超说明书用药对策

### 4.1 建立和完善相关法律法规

目前,仅美国、日本、德国、意大利、荷兰、新西兰和印度有超说明书用药的立法,除了印度禁止,其余国家均允许且有相关的规范<sup>[18]</sup>。2000年12月,日本厚生省医药安全局颁布了《儿童药品临床试验指南》,并通过延长药品复审年限以鼓励制药企业从事儿童药品临床试验<sup>[19]</sup>。我国尚未制订超说明书用药的相关法律和法规,广东省药学会于2010年3月印发了《药品未注册用法专家共识》,首次定义了“药品未注册用法”,并对超说明书用药应具备的5个条件作出了规定。国家卫生行政部门和药品监督管理部门应在充分调研的基础上,逐步建立和完善超说明书用药的相关法律法规,规范用药行为,限制企业不规范超药品说明书用药的宣传,并激励企业收集药品的循证医学证据、完善药品说明书信息等,使超说明书用药合法化。

### 4.2 超说明书用药指南的制订

朱晓红等<sup>[17]</sup>的调查发现,针对大量存在的超说明书用药问题,90%的医师认为行政主管部门应加快制订指南。目前,医药学发展较快,但部分诊疗技术规范更新慢,中华医学会各专业分会制定的指南、专家共识等具有时效性和有限性。学术团体应以循证医学证据为基础,参考国内外临床研究。从安全性、有效性及推荐级别等方面制订出科学、合理的用药指导原则<sup>[9]</sup>。

### 4.3 超说明书用药管理规范的制订

欧盟于2007年1月发布《儿童用药管理规定》,要求所有新药申请应包括儿童试验计划(PIP);自2009年1月26日开始,申请药品的新适应证也要求包括PIP。欧盟还通过设立儿科委员会对儿科研究进行专项管理<sup>[9]</sup>。我国医疗机构应当建立超说明书用药管理制度,规范并干预流程,明确医学伦理委



员会以及医院药事管理与药物治疗学委员会对医师用药行为的督查作用。首先,以循证医学证据为基础,医院应出台相关规定,使临床医务人员严格落实知情同意书,明确责任与风险。其次,医师应当执行《处方管理办法》和医院药事管理与药物治疗学委员会制定的相关规定,医疗机构应当完善机构审方制度,加强对医师处方行为的督查。此外,药剂科应开展超说明书用药专项点评工作,不断完善超说明书用药行为,规范医师诊疗行为。

为使超说明书用药更加安全、合理、规范,我院药事管理与药物治疗学委员会制定了关于超说明书用药的规定,由科室提供可靠的技术支持依据,经我院药事管理与药物治疗学委员会和医学伦理委员会审查、备案,并编入本院处方集,作为临床药师审核、调配处方的依据。

#### 4.4 增强医药企业的社会责任感

在拟订或修订药品说明书时,制药企业应当运用严谨、科学的语言,准确地描述,避免不确定语句的存在;并严格遵守法律法规,除了有足够循证医学证据支持的超说明书用药,其他不得超说明书宣传,误导医师用药。

#### 4.5 提高医务人员执业水平

儿科医务人员应当提高自身执业水平,在证据充分的前提下超说明书用药,并告知患儿家长预后情况及可能发生的药品不良反应,并签署知情同意书。临床药师应了解药医学最新动态,深入临床与医师沟通,全面研究文献资料,不断完善自身知识积累,提高基本素质和专业技能;定期开展儿科超说明书用药专项点评,通过总结经验加强用药判断能力的培养;制订干预流程,在审核、调配时及时发现并干预问题处方。

#### 4.6 说明书的修订制度化、规范化

药品说明书的局限性和滞后性客观存在,我国应尽量完善药品说明书的修订工作。如果新的适应证在国外已获批准或有循证医学证据,且国内应用较多的药品,制药企业应主动向国家食品与药物管理总局(CFDA)提出增加适应证的申请,并提供支持材料。

#### 4.7 其他

患儿家长应加强自身的法律意识,在医师临床诊疗过程中多询问、多看药品说明书,多查询资料。医疗保险部门应发挥监督职能,熟悉药品说明书相关内容,对未签署知情同意书和不合理超说明书用药不予报销。

### 5 结语

由于儿科药品制剂限制、药品说明书更新延迟、用药缺乏监管等原因,超说明书用药在儿科临床实践中存在且具有一定合理性。为促使儿科超说明书用药合理化,既保障患儿利益,又规避医疗行业执业风险,我国应尽快建立和完善相关法律法规;相关学术团体可借鉴国外经验制订相关用药指南;医疗机构可通过制订用药管理规范提高医务人员执业水平;临床药师应利用药学知识协助医师制订患儿用药方案;医药企业应及时、主动更新药品说明书,共同促进医药行业的发展。

### 参考文献

[1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2 006.

[2] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses)[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(1): 181.

[3] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3): 562.

[4] Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(3): 282.

[5] 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.

[6] Khdour MR, Hallak HO, Alayasa KS, et al. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine[J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(4): 650.

[7] Pineiro PR, Ruiz Antoran MB, Avendano SC. Results from the 2012-2013 paediatric national survey on off-label drug use in children in Spain: OL-PED study[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2014, 81(1): 16.

[8] Ballard CD, Peterson GM, Thompson AJ, et al. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(1): 38.

[9] 郭彦春, 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.

[10] 李英, 黄琳, 于芝颖, 等. 北京大学人民医院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(10): 1 218.

[11] Sachs AN, Avant D, Lee CS, et al. Pediatric information in drug product labeling[J]. *JAMA*, 2012, 307(18): 1 914.

[12] 陈倩, 杜光. 儿科药物剂型现状及管理策略[J]. *儿科药学杂志*, 2013, 19(8): 49.

[13] 张丽娟, 林舜玉. 沙丁胺醇联合氨溴索雾化吸入佐治毛细支气管炎疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2008, 14(4): 43.

[14] 王雪梅. 盐酸氨溴索雾化吸入治疗小儿支气管肺炎的临床疗效观察[J]. *当代医学*, 2009, 15(10): 140.

[15] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4): 265.

[16] Neville DY. Aspirin: old drug, new uses and challenges[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2011, 26(3): 426.

[17] 朱晓红, 姜德春, 刘相佟, 等. 儿科医师超说明书用药处方行为与认知现状调查[J]. *儿科药学杂志*, 2013, 19(12): 33.

[18] 王凯, 胡咏梅, 徐勇军. 超说明书用药合理性评价及管理对策[J]. *基层医学论坛*, 2013, 17(8): 1 057.

[19] 黄丽, 陈永法. 儿科超说明书用药行为影响因素研究综述[J]. *现代商贸工业*, 2013, 25(6): 160.

(收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-11-24)

(编辑: 陶婷婷)