·中国药品综合评价指南参考大纲(第三版)·

# 第八章 药品超说明书用药评价指南

伍俊妍[1*],朱建红[1],何志超[1],张梅[1],邱凯锋[1],郑志华[2*]
1. 中山大学孙逸仙纪念医院 药学部,广州 510000;2. 广东省药学会,广州 510000

【摘要】基于循证医学的进展、说明书更新不及时、患者特殊治疗需求的原因,临床会出现超说明书用药的情况。如何对药品超说明书用药开展评价,建立评价标准,最大限度地保证药品的尽责使用和合理使用是亟待解决的重要问题。本章介绍了药品超说明书用药现状;拟定了药品超说明书用药评价流程;并采用循证评价的方法,对药品超说明书用药的安全性、有效性、经济性、体内药动学等方面需要评价和重点关注的内容进行了阐述,旨在规范药品超说明用药评价,为临床治疗提供重要的决策依据。

【关键词】药品超说明书用药;循证医学;评价指南
【中图分类号】R95 【文献标识码】A 【文章编号】1672-3384(2024)Z1-0046-06
**Doi**:10.3969/j.issn.1672-3384.2024.Z1.008

## Chapter 8 Guideline for Evaluation of Off-label Uses

WU Junyan[1*], ZHU Jianhong[1], HE Zhichao[1], ZHANG Mei[1], QIU Kaifeng[1], ZHENG Zhihua[2*]
1. *Department of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou* 510000, *China*; 2. *Guangdong Pharmaceutical Association, Guangzhou* 510000, *China*

【**Abstract**】Due to the progress of evidence-based medicine, the lack of timely update of instructions, and the special treatment needs of patients, off-label uses of drugs become inevitable in clinical practice. How to evaluate off-label uses, establish evaluation standards, and ensure the maximum responsible and rational use of drugs is an urgent issue. This chapter introduces the current situation of off-label uses and developed the evaluation process of off-label uses. The safety, effectiveness, economy, and pharmacokinetics of off-label uses, which are needed to be evaluated and focused on, are described by using the method of evidence-based evaluation. The aim is to standardize the evaluation of off-label uses of drugs and provide important decision basis for clinical treatment.

【**Key words**】off-label uses; evidence-based medicine; evaluation guidelines

药品说明书在药品申请注册时经药品监督管理部门审批核准后开始使用。药品上市后药品生产企业应根据药品安全性、有效性的变化,及时对药品说明书内容向药品监督管理部门提出修改申请。同时,药品监督管理部门也可根据药品不良反应监测、药品再评价结果等信息,要求药品生产企业修改药品说明书。

基于人类对疾病认知的不断深入,循证医学证据的不断更新,个别生产企业修改说明书动力不足等原因,药品说明书的更新尚不能完全满足临床患者的用药需求。当患者的治疗需求超出了说明书范围内明确规定的内容时,就会出现临床超说明书用药的医疗现象。同时,由于超说明书用药相当一部分循证证据不充分,发生不良反应的风险也相对说明书内用药更高。因此,如何对药品超说明书用药进行评价,建立评价标准,最大限度地保证药品的尽责使用和合理使

*通信作者:伍俊妍,硕士,主任药师,研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:wujunyan@mail.sysu.edu.cn;郑志华,硕士,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:snownotrace@126.com



中国知网 https://www.cnki.net

用是亟待解决的重要问题。

本章拟定了药品超说明书用药评价流程，并采用循证评价的方法，对药品超说明书用药的安全性、有效性、经济性、体内药动学等方面需要评价和重点关注的内容进行了阐述，旨在规范药品超说明用药评价，为临床治疗提供重要的决策依据。

## 1 药品超说明书用药概述及现状

### 1.1 药品超说明书用药定义

药品超说明书用药，又称药品未注册用法(unlabeled uses，off-label uses，out-of label usage，unlabeled indication，off-label prescribing or outside of labeling)和药品拓展性使用，是指药品的适应证、给药剂量、适用人群或给药途径等用法，未包含在药品监督管理部门所批准的说明书用法范围内[1]。

### 1.2 药品超说明书用药主要类别

药品超说明书用药主要包括：①超适应证用药，指药物治疗的疾病超出药品说明书规定的适应证范围；②超用法用量用药，指用药剂量、频次、疗程等超出药品说明书的用法用量范围；③超适用人群用药，指药品说明书未提及的适用人群，如孕妇、儿童、老年人等特殊人群，或超出年龄、性别范围用药；④超给药途径用药，指给药途径超出药品说明书规定的范围。

除上述几类主要的超药品说明书用药类型以外，所有不按说明书的内容范围使用药品均属于超药品说明书用药行为[2]。

### 1.3 各国政府药品超说明书用药相关立法与政策

**1.3.1 我国药品超说明书用药的立法、评价及管理情况** 《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订)[3]第七十二条规定："医疗机构应当坚持安全有效、经济合理的用药原则，遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核"，首次提出合理用药的界定标准除了药品说明书以外，还有药品临床应用指导原则和临床诊疗指南。新修改《中华人民共和国医师法》[4]自2022年3月1日起正式实施，其中，第二十九条提出："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。医疗机构应当建立管理制度，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核，严格规范医师用药行为"。该法首次将治疗不可替代和患者知情情况下，基于循证医学的药品超说明书用药纳入法律条文。

**1.3.2 国外药品超说明书用药的立法、评价及管理情况** 目前，全球范围内，仅有中国、法国、美国、意大利、德国、荷兰、新西兰、日本及印度9个国家针对药品超说明书用药制定了相关立法。除印度明确禁止药品超说明书用药之外，其余8个国家均允许在合理范围内进行药品超说明书用药的实践[5]。超说明书用药应建立于循证医学证据基础上，可参考国际权威证据分级系统如GRADE(Grading of Recommendation Assessment，Development and Evaluations)分级，国际权威数据库如NCCN Drugs & Biologics Compendium(国立综合癌症网络药物与生物制剂汇编)、Micromedex® DrugDex数据库、Clinical Pharmacology及Lexi-Drugs等，其中NCCN Drugs & Biologics Compendium、Micromedex® DrugDex数据库、Lexi-Drugs均对药品超说明书用药证据进行了分级[6-7]。此外，尚可参考*American Medical Association: Drug Evaluations*(《美国医学协会：药物评价》)、*US Pharmacopoeia: Drug Information*《美国药典药物信息》及*American Hospital Formulary Service: Drug Information*(《美国医院处方集服务：药品信息》)等权威资料。

## 2 药品超说明书用药评价要点

超药品说明书用药涉及药品综合评价的多个方面，由于只有在无合适的药物以供选择的特殊情况下才可进行超药品说明书用药，超药品说明书用药方案往往具有"不可被替代"的特点，因此，对于超药品说明书的用药评价，侧重于药品安全性和有效性评价2个方面。特殊情况下，还可能需要对药物经济性、体内药学特性、药品顺应性等其他方面进行评价。以下将对超说明书用药的评价要点进行详述，包括药品评价通则外需要关注的要点，具体内容见图1。

### 2.1 药品超说明书用药评价流程[8]

药品超说明书用药评价流程包括药品超说明书



中国知网 https://www.cnki.net

药品名称(通用名)： 剂型：
超说明书用药内容：
国内对应的说明书内容：
超说明书用药类别：
□超适应证 □超用法用量 □超适用人群 □超给药途径 □其他_____
超说明书用药循证审核情况汇总
□原研国药品说明书批准 □Micromedex收录 □指南 □医学文献

原研国药品说明书审核结论：

| 通用名 | 药品剂型 | 规格 | 批准国家 | 批准内容 | 生产企业 | 修订日期 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |

指南审核结果：

| 指南名称 | 证据级别/推荐等级 | 内容摘要 | 出处(参考文献) |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |

医学文献循证审核结果：

| 医学文献类别 | 题目 | 内容摘要 | 出处(参考文献) |
|---|---|---|---|
| 系统评价/meta分析 | | | |
| 随机对照试验 | | | |
| 非随机对照试验 | | | |
| 队列研究 | | | |
| 病例对照研究 | | | |
| 病例系列/个案报道 | | | |
| 医学书籍 | | | |
| 黑框警告 | | | |
| 药物警戒 | | | |
| 其他：_____ | | | |

1. 安全性评价小结：
2. 有效性评价小结：
3. 其他方面的评价意见(根据具体需要选择开展)：药品经济性评价、药品质量评价、体内药学特性评价、药品顺应性评价、药品信息服务评价、药品综合评价文献与数据的获取与使用

总结：
超说明书用药循证评价综合推荐意见(GRADE评价)：
证据质量：□高 □中 □低 □极低
推荐： □强推荐 □弱推荐

| 评价人 | | 复核人 | |
|---|---|---|---|
| 评价时间 | | 复核时间 | |

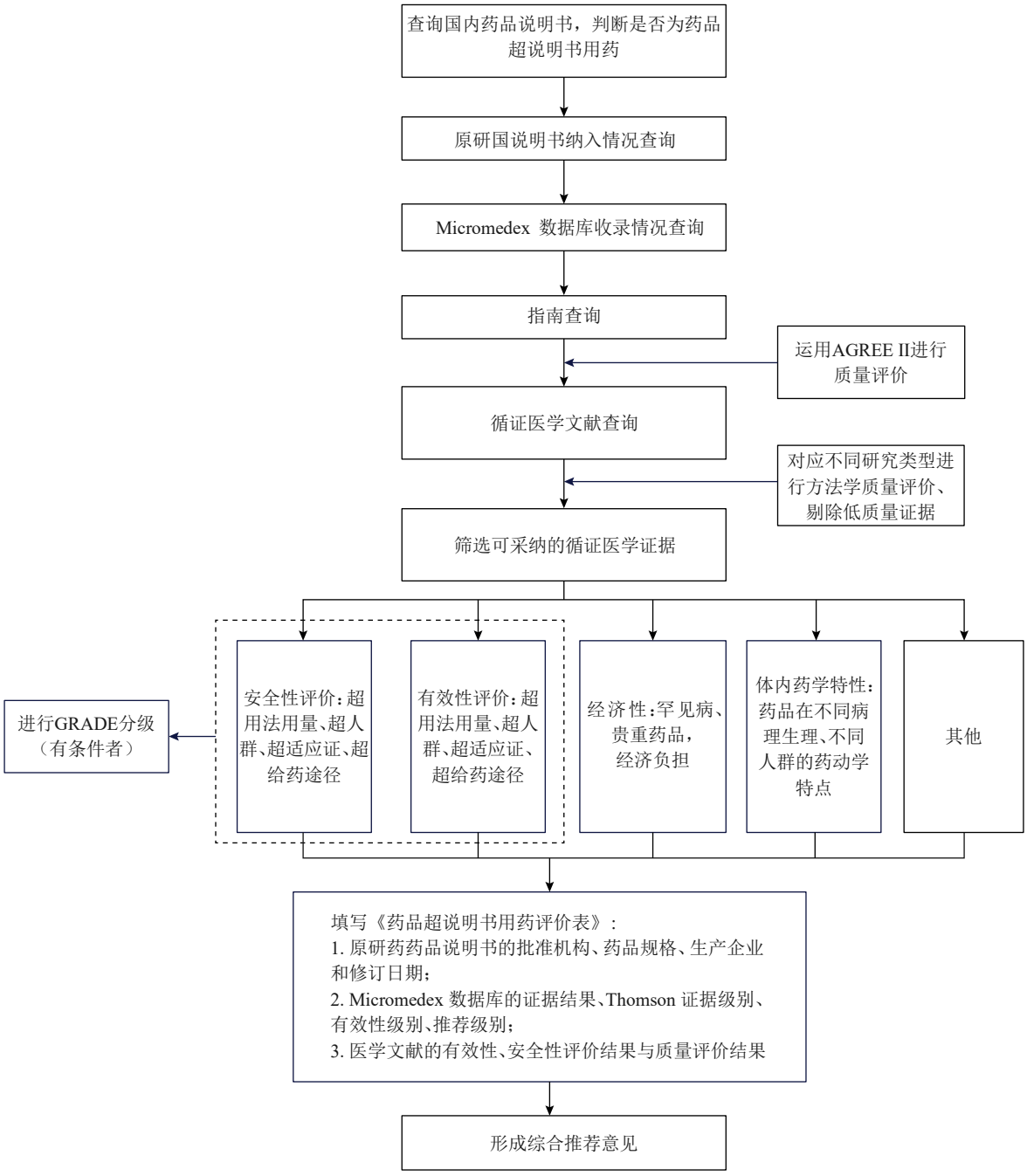
**图1 药品超说明书用药评价表**

用药的判断、药品原研国说明书的查证、循证数据库的查证、循证医学文献和资料的查询，以及评价维度的确定，见图2。

**2.1.1 药品超说明书用药的判断** 查询国内相关详



中国知网 https://www.cnki.net




注：AGREE Ⅱ表示临床指南研究与评价系统Ⅱ；GRADE表示证据推荐分级的评估、制订与评价

**图2** 药品超说明书用药评价流程

细的药品说明书，判断是否涉及药品超说明书使用，并明确药品超说明书使用的类别，主要包括超适应证用药、超适用人群用药、超用法用量用药及超给药途径用药等。

**2.1.2 药品原研国说明书的查证** 查询国外相关药物的原研药品说明书中有无批准涵盖国内超说明书用药的相关内容，国外说明书有收载的，属于高级别证据。国外原研国说明书主要来自药品研发能力比较强的国家，可主要查询FDA、EMA、日本药品与医疗器械管理局及全球各国药品监督管理部门批准的药品说明书。原研国的药品说明书可通过该国药品监督管理部门的官方网站进行查询，网址主要有（美国



中国知网 https://www.cnki.net

FDA官网:http://www.fda.gov;欧洲EMA官网:http://www.ema.europa.eu/ema;日本药品与医疗器械管理局官网:https://www.pmda.go.jp/)等。

**2.1.3 循证数据库的查证** 若原研药品说明书未批准相关内容,可查询Micromedex数据库,Micromedex有收录的药品用法,会对有效性等级、推荐等级、证据等级进行分级。Micromedex数据库的分级标准采用Thomson分级。

**2.1.4 循证医学文献和资料的查询** 检索临床指南/专家共识、系统评价、非随机对照试验、队列研究、病例对照研究、个案报道、医学书籍、药物警戒等类型的循证医学文献,对文献进行方法学质量评价,筛选可采纳的循证医学证据。同时,还可以查询各不良反应数据库,如FAERs(FDA Adverse Event Reporting System)数据库及临床试验登记网站,如中国临床试验注册中心 https://www.chictr.org.cn/index.aspx、美国临床试验注册中心https://clinicaltrials.gov/公开的资料。

**2.1.5 评价维度** 根据上述医学文献查询和筛选结果,分别对安全性、有效性、经济性、体内药学特性等各维度进行评价。对于安全性、有效性的循证评价可采用"GRADE分级""Micromedex""牛津分级"等国际通用的分级标准。

**2.2 药品超说明书用药评价维度**

**2.2.1 安全性评价** 安全性评价包括超用法用量用药、超适用人群用药、超适应证用药、超给药途径用药等。

**超用法用量用药** ①临床研究数据:查询药品上市前临床研究数据,特别是Ⅰ期临床研究数据,超说明书的用法用量是否做过临床试验,是否超过该药品的最大耐受剂量或剂量限制毒性,收集药品与剂量相关的安全数据。查询药品上市后使用该超剂量的临床研究,收集该药品超剂量用法的安全性数据,查询对象包括但不限于药物Ⅳ期临床研究、研究者发起的临床研究、群体药动学研究、血药浓度监测等。②药品不良事件报告:重点关注药物在使用不同剂量时,药品不良事件的类别、发生率、严重性级别是否有区别,重点评价药品超剂量使用与不良事件间是否存在量效关系,是否需要权衡用药的获益与风险。

**超适用人群用药** 结合所超人群的生理特点、药品的药理作用机制、药动学进行综合评价。①临床研究数据:药品上市前、后临床研究中该人群的安全性数据;②不良事件报告:该药在不同人群暴露的药品不良事件的类别、发生率、严重性级别是否有区别。

**超适应证用药** 结合所超适应证在特殊病理条件下的生理特点、药物的药理作用机制、药动学进行综合评价。①临床研究数据:药品上市前、后临床研究中该适应证特殊病理条件的安全性数据;②不良事件报告:该药在该适应证下使用的药品不良事件的类别、发生率、严重性级别是否有区别。

**超给药途径用药** 重点关注药品超给药途径用药后,药品稳定性和药物的体内药动学是否有理论和实验数据支持,以及改变给药途径的不良反应报道。

**2.2.2 有效性评价** 药品超说明书用药的有效性评价无论属于哪种超说明书用药类型,证据强度均遵循从高到低原则,依次为原研国说明书、临床指南、系统评价、RCT、非随机对照试验、个案报道和专家意见。评价过程中要注意超药品说明书用药在指南中的定位,是否有替代方案。对于无有效治疗药物的疾病,在无高质量证据的情况下,允许纳入证据级别不高的证据。

**资料来源** 检索范围涵盖专业的大型医学文献数据库如Cochrane协作网、Embase、PubMed等,以及高质量的循证指南网如美国国立临床诊疗指南数据库、加拿大医学会临床实践指南、英国国家卫生与临床优化研究所和苏格兰校际指南网、中国循证医学网等。在查询过程中,可采用中国知网、中国生物医学文献数据库以及万方数据知识服务平台等中文数据库作为查询工具。医学文献的质量,按相关质量评价工具进行评估后,筛选可采纳的循证医学证据进行相关评价。

**质量控制** 对于不同的循证等级,需要使用对应的质量评价工具进行质量评价。另外,建议具备条件的单位采用GRADE分级评价方法评价审核结果。GRADE系统是一套于2004年正式推出的证据评级系统,由2000年成立的GRADE工作组所创立[9]。



中国知网 https://www.cnki.net

GRADE系统使用易于理解的方式评价证据质量和推荐等级，目前已被WHO、Cochrane协作网等100多个国际组织或协会采纳使用。

**2.2.3 药品超说明书用药其他方面评价关注点** 经济性评价：主要关注罕见病、贵重药品，在患者可能无法承担经济费用，但疾病救治需要的情况下，需要进行经济性评价。

体内药学特性：在超适用人群、超适应证使用时应重点关注药品在不同病理生理、不同人群的药动学特点。一般情况下，强不推荐药品超给药途径使用。在危及生命、临床不可替代的情况下使用时，考虑不同剂型的药品药剂学特点完全不同，需关注改变途径后药品的稳定性、吸收程度、对机体的刺激性等，如静脉注射改静脉滴注，需要有药品配置后可稳定放置的时间、扩大溶媒量后对药动学数据和药效的影响等数据资料；注射剂改口服要考虑生物利用度和对胃肠道的刺激性等，需要根据超给药途径内容具体分析，严格评价。

**附：**本章框架图见附图8。

## 【参考文献】


[1] 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.

[2] 伍俊妍，郑志华. 超药品说明书用药处方评价[M]. 北京：人民卫生出版社，2021.

[3] 中华人民共和国中央人民政府.中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2019-08-26)[2023-09-01]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.

[4] 中华人民共和国中央人民政府.中华人民共和国医师法[EB/OL].(2021-08-20)[2024-08-05]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/2021 08/t20210820_313104.html.

[5] 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.

[6] 刘容吉，左玮，甄健存，等.《超说明书用药标准》制订与解析[J].医药导报，2024，43(7)：1065-1069.

[7] Atkins D，Best D，Briss PA，et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. Bri Med J，2004，328(7454)：1490-1494.

[8] 广东省药学会.超说明书用药循证评价规范团体标准[EB/OL].(2021-08-26)[2023-09-01]. http://sinopharmacy.com.cn/notification/2310.html.

[9] 陈昊，曾宪涛，谷万杰，等.更新版Guideline Development Tool(GRADE pro GDT)在干预性临床实践指南制定中的应用[J].中国循证医学杂志，2018，18(10)：1135-1142.




中国知网 https://www.cnki.net

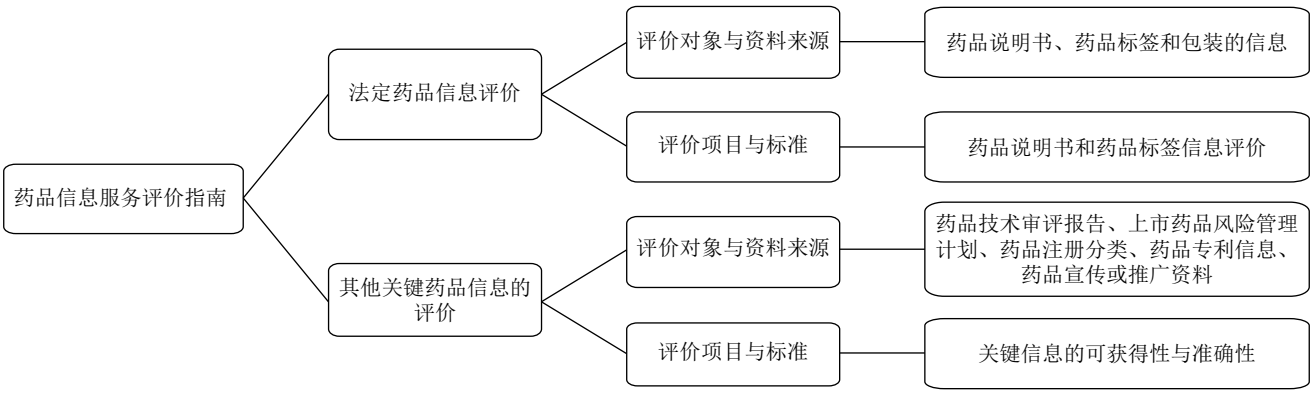
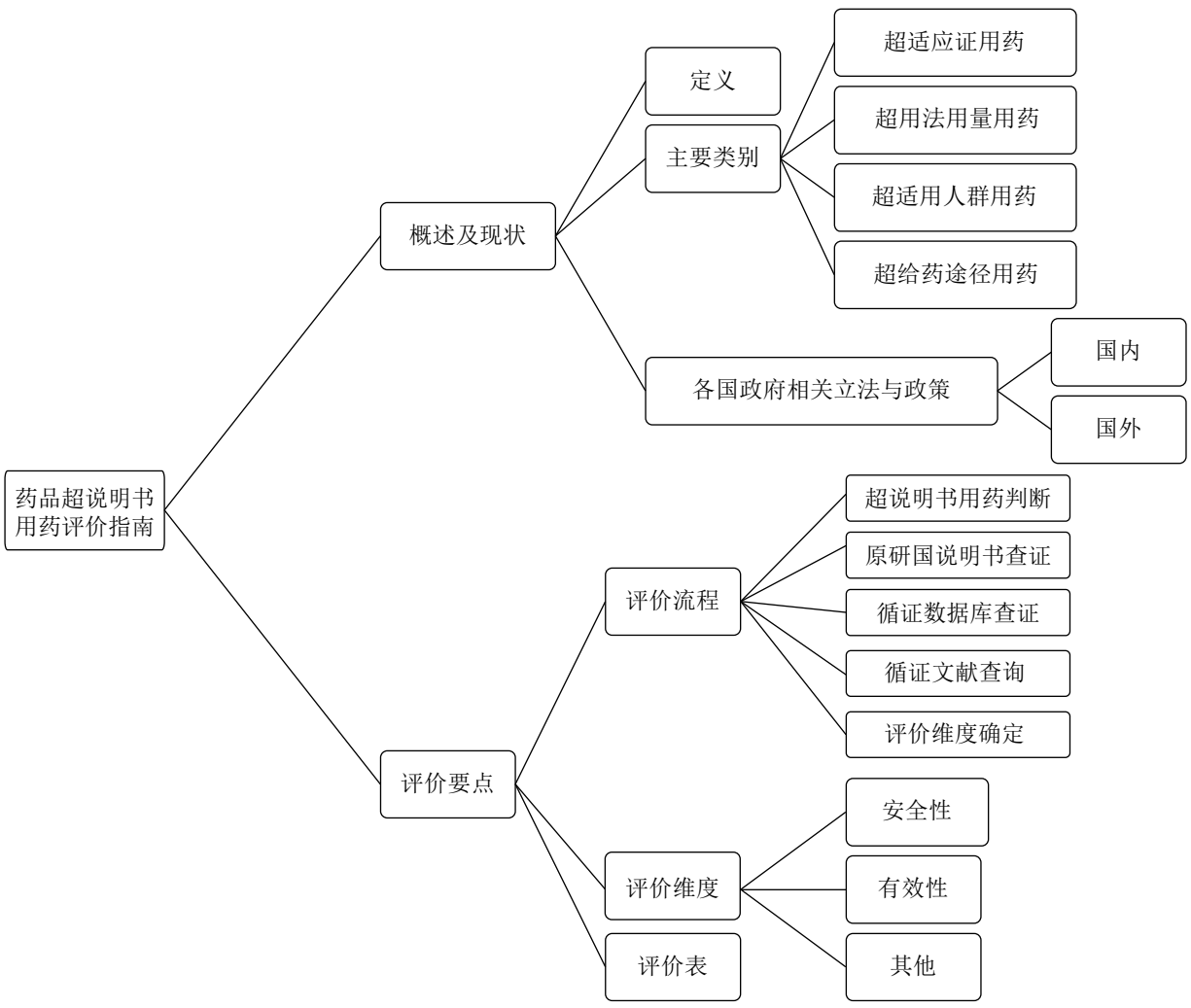



**图7** 第七章 药品信息服务评价指南大纲框架图




**附图8** 第八章 药品超说明书用药评价指南大纲框架图



中国知网 https://www.cnki.net