

## 中国药品说明书外用法研究的现状调查与分析

易湛苗<sup>1</sup>, 李潇潇<sup>1</sup>, 周俊文<sup>1,2</sup>, 闫盈盈<sup>1</sup>, 翟所迪<sup>1\*</sup>

(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

**【摘要】目的:** 调查中国药品说明书外用法的研究现状。**方法:** 计算机检索 PubMed, CNKI, SinoMed, WanFang Data, 检索时限均从建库至2014年4月, 纳入药品说明书外用法的观察性研究论文, 统计论文发表情况, 并进行文献研究内容分析。**结果:** 共纳入39篇文献, 文献发表情况方面, 中国自2008年起发表药品说明书外用法相关研究, 自2011年起发表英文文献, 文献来源地主要集中于北京、四川、广东, 涉及33家单位, 总引用频次为97次, 总下载频次4 679次, 药师发表的论文占79.49%。研究内容方面, 36篇(92.31%)为单一中心研究, 34篇(87.18%)为处方或医嘱的调查分析。药物类别以儿科用药为主(14篇, 35.90%)。37篇(94.87%)均根据CFDA公布的药品说明书作为药品说明书外用法判断依据。**结论:** 中国药品说明书外用法的研发发展迅速, 但在观察主体、研究类型、研究方向和药物类别方面均存在局限性, 尚需建立规范化的药品说明书外用法的判定依据。

**【关键词】** 药品说明书外用法; 现状调查; 文献分析

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)01-0049-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.013

### Survey and analysis of studies on off-label use in China

YI Zhan-miao<sup>1</sup>, LI Xiao-xiao<sup>1</sup>, ZHOU Jun-wen<sup>1,2</sup>, YAN Ying-ying<sup>1</sup>, ZHAI Suo-di<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the current situation of studies on off-label use in China. **Methods:** PubMed, CNKI, SinoMed and WanFang Data were searched through to April 2014 for observational studies on off-label use. Study characteristics and outcomes were extracted and analyzed. **Results:** In total, 39 studies were included. China began to publish studies on off-label use since 2008, and the first English paper was reported in 2011. The authors involving in 33 institutions were mainly from Beijing, Sichuan and Guangdong provinces. The totally frequency of citation added up to 97 while download times were 4 679. The proportion of studies published by pharmacists reached 79.49%. As for the main contents, 36 reports (92.31%) belonged to single-center studies, and 34 (87.18%) reports focused on prescriptions or doctor's advice. Furthermore, there are 14 papers (35.90%) posted pediatric drugs, and 37 papers (94.87%) referred drug directions approved by CFDA as eligibility criteria to determine whether it was off-label use or not. **Conclusion:** Though studies on off-label use have been developing rapidly in China, there are still tremendous limitations in such aspects as researchers, types of studies, study focus and drug classes, as well as standard eligibility criteria for off-label use.

**【Keywords】** off-label use; current situation; bibliometric analysis

美国卫生系统药师协会于1992年针对药品说明书外用法提出申明<sup>[1]</sup>, 指出药品说明书外用法是指药品使用的适应证、剂量、用药人群和给药途径不在药品监管部门批准的说明书范围之内。

药品说明书是保证药品质量、保护患者用药安

全、为使用者提供完整的药品信息的法律文件。然而在临床用药过程中, 医嘱及处方与药品说明书不符的情况普遍存在<sup>[2]</sup>。药品说明书外用法的存在有其合理性, 但是可能会带来更高的药物安全性风险。我国对药品说明书外用法尚未进行立法和颁布指导

[收稿日期] 2014-10-10

[基金项目] 北京药学会临床药学研究项目(2013-02-031)

[作者简介] 易湛苗, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (010) 82265740, E-mail: yizhanmiao@163.com

[通讯作者] \* 翟所迪, 男, 教授, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药学, Tel: (010) 82265740, E-mail: zhaisuodi@163.com

意见, 因此, 对药品说明书外用法进行研究, 将有助于促进相应管理制度的建立、降低医疗风险、保障患者用药安全。

随着国内医疗机构对药品说明书外用法的逐渐重视, 目前针对药品说明书外用法进行的研究逐渐增加, 但是文献的发表情况和研究内容尚无明确数据。因此, 本研究旨在了解目前中国药品说明书外用法的现状, 为今后进一步的研究提供参考。

## 1 资料与方法

计算机检索 PubMed, CNKI, SinoMed, WanFang Data, 检索时间均为建库至2014年4月, 同时追溯纳入文献的参考文献。中文检索词包括说明书外、标示外、未注册、超说明书, 英文检索词包括 off-label, unlabeled use, out-of-label use, outside of labeling use。纳入药品说明书外用法的观察性研究, 排除普通综述、系统综述、学位论文和重复发表的文献, 研究主题非药品说明书外用法的研究。

使用 Micro Office Excel 制作资料提取表, 以 1% 文献进行预实验, 修订资料提取表并制定填表说明。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程

初检出 385 篇 (中文文献 239 篇、英文文献 146 篇), 筛选后最终共纳入文献 39 篇<sup>[3-41]</sup>, 含中文 34 篇<sup>[3-36]</sup>, 英文 5 篇<sup>[37-41]</sup> (图 1)。

### 2.2 文献发表情况

**2.2.1 年份** 2008 年起, 开始检索到药品说明书外用法的相关研究发表。2011 年以后, 中文文献量增加近 1 倍, 并且开始有 SCI 收录的英文论文发表<sup>[37]</sup>。2008—2013 年药品说明书外用法文献发表趋势见图 2。



图 2 2008—2013 年药品说明书外用法文献发表趋势

**2.2.2 地域** 通讯作者所在地遍及 7 个省、4 个直辖市, 发文量最高的 3 个地区分别为北京市 (10 篇)<sup>[5-6, 9, 18, 21-22, 34, 37, 39, 41]</sup>、四川省 (9 篇)<sup>[4, 8, 11, 14-15, 26, 29, 35, 40]</sup>、广东省 (6 篇)<sup>[7, 16, 23, 27, 31, 36]</sup>, 3 地所发表的文献占总文献量的 58.14%。

**2.2.3 期刊** 发表的文献分布于 22 种中文期刊和 5 种英文期刊。5 篇英文论文发表的期刊中, 有 3 种英文期刊被 SCI 收录<sup>[37-39]</sup>, 影响因子最高达 1.69<sup>[40]</sup>。

**2.2.4 作者单位及职务** 以通讯作者所在单位计算, 共有 33 家医院或研究机构发表了药品说明书外用法的相关研究, 其中药师发表的论文占 79.49% (31 篇)<sup>[3-8, 11-14, 16-20, 23-24, 26-37, 39-40]</sup>。5 篇英文文献的作者中, 3 篇<sup>[37, 39-40]</sup> 文献作者的职务为药师。

**2.2.5 引用频次和下载频次** 截至 2014 年 5 月, 共 17 篇文献<sup>[3-9, 11-14, 24, 26, 29, 37, 39-40]</sup> 查到了引用频次, 总引用频次为 97 次, 总年均引用频次 23.47 次/年。全部中文文献有至少 1 次的下载记录, 总下载频次 4 679 次, 总年均下载频次 1 558.83 次/年。

### 2.3 文献研究内容分析

**2.3.1 研究类型** 纳入的文献中, 单一中心研究 36 篇<sup>[3-16, 18-20, 23-41]</sup> (92.31%), 多中心研究 3 篇<sup>[17, 21-22]</sup> (7.69%)。发表的论文中, 处方或医嘱的调查分析 34 篇<sup>[3-18, 20, 23-37, 39-40]</sup> (87.18%), 某种药物不同超说明书剂量对机体影响的研究 2 篇<sup>[21-22]</sup> (5.13%), 病例报告 2 篇<sup>[38, 41]</sup>, 药品稳定性研究 1 篇<sup>[19]</sup> (2.94%)。

**2.3.2 研究方向** 纳入的文献中, 21 篇文献<sup>[3, 5-6, 9, 12, 17-18, 20, 24, 26, 28-30, 32-37, 40]</sup> (53.85%) 对门诊处方进行调查, 12 篇文献<sup>[3-4, 6, 8-9, 13-15, 28, 33-34, 40]</sup> 研究针对某类人群进行研究, 10 篇文献<sup>[15, 19, 21-23, 30-31, 38-39, 41]</sup> (25.64%) 针对某种 (类) 药物进行分析, 7 篇文献<sup>[7, 10-11, 16, 27, 37, 40]</sup> (17.95%) 对住院医嘱进行调查, 1 篇 (2.56%) 文献为药品说明书外用法产生原因 / 法律问题 / 管

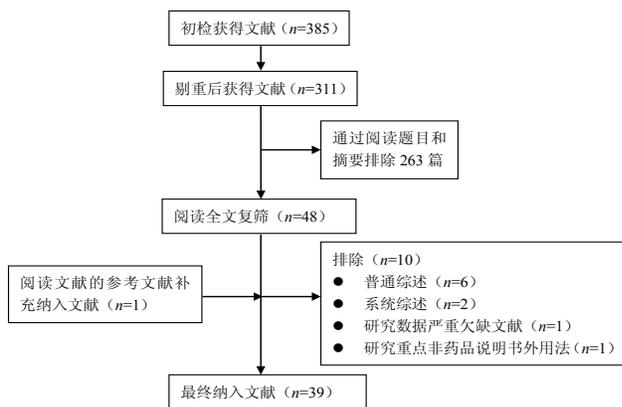


图 1 中国药品说明书外用法研究的文献检索流程及结果

理措施 / 应对策略的研究<sup>[25]</sup>。

**2.3.3 药物类别** 共有 26 篇文献 (66.67%)<sup>[3-4,6-11,13-15,19,21-23,27,29-31,33-34,37-41]</sup> 涉及具体药物类别, 其中 14 篇文献 (35.90%) 针对儿科用药<sup>[3-4,6-9,11,13-15,28,33-34,40]</sup>, 4 篇文献针对抗肿瘤药<sup>[23,31,39,41]</sup>, 2 篇文献针对中药注射剂<sup>[21-22]</sup>。

**2.3.4 药品说明书外用法的依据** 39 篇文献中, 除 1 篇英文病例报告外<sup>[38]</sup> (2.56%), 其余均对药品说明书外用法依据进行说明。37 篇文献<sup>[3-37,39-40]</sup> (94.87%) 均根据国家食品药品监督管理局 (CFDA) 公布的药品说明书作为药品说明书外用法判断依据, 其中有 11 篇文献<sup>[5,9,13,18,26-27,30-33,40]</sup> 还以美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的适应证、美国国家综合癌症网络 (NCCN) 临床实践指南、中国国家处方集、临床用药须知、新编药物学或相关循证医学文献等作为补充判断依据。1 篇抗肿瘤药的英文文献<sup>[41]</sup> (2.56%) 仅以 FDA 批准的适应证为判断依据。

### 3 讨论

研究发现, 自 2008 年起, 关于药品说明书外用法的文献逐年增加, 下载频次也逐年递增, 但目前相关的研究仍存在不少问题。

#### 3.1 研究观察主体多为药师

以药师发表的论文为主, 说明药师发挥了审核处方和医嘱的作用, 在药品说明书外用法的管理和技术支持方面发挥了很大的力量。另一方面, 也说明了目前医师对药品说明书外用法的关注程度低于药师。需积极增进医师与药师的沟通与交流, 以达到临床前沿与科学管理的完美结合。

#### 3.2 研究类型及研究方向单一

目前大部分研究集中在对处方或医嘱的调查研究, 研究方向单一; 且多采用单一中心的研究方法, 极易造成数据偏移。因此需要探索其他方向的药品说明书外用法研究, 如循证证据评价、特殊人群用药安全性、配伍稳定性等研究。同时, 需积极推进药品上市后再评价工作, 通过设计严密的大规模研究为药品说明书外用法提供技术支持。

#### 3.3 药物类别以儿科用药为主

由于临床研究纳入人群的缺乏, 说明书中常缺少儿童用药信息, 且儿童药物的剂型存在特殊性, 因此, 儿科药品说明书外用法较成人更加普遍。然而我国尚无对儿童用药说明书外用法的系统评价,

反映出高质量证据的缺失, 对此尚需开展头对头的高质量研究。同时, 针对其他科室用药, 如神经内科、肿瘤科、心血管内科等用药的研究也较少, 这些科室药物治疗方案更新快、疾病复杂, 药品说明书外用法也较为普遍, 可以成为今后的研究方向之一。

#### 3.4 规范化的药品说明书外用法的判定依据尚未建立

由于新药审批滞后于临床实践, 药品说明书往往自身存在缺陷, 因此仅以 CFDA 批准的药品说明书判定药品说明书外用法似乎不完全合理。国外的一些研究对于药品说明书外用法的判定依据也会参考 Clinical Pharmacology、DRUGDEX<sup>®</sup> System 和 NCCN Drugs & Biologics Compendium 的相关资料。在我国, 临床指南和相关循证医学文献的法律效力低于药品说明书, 需尽快完善药品说明书外用法依据的规范化进程, 并在政策指导下进行推广, 在最大化患者权益的同时, 避免了可能的法律风险。

### 4 结论

中国药品说明书外用法的研究发展迅速, 但在观察主体、研究类型、研究方向和药物类别方面均存在局限性, 尚需建立规范化的药品说明书外用法的判定依据。

建议积极增进医师与药师的沟通与交流, 探索除处方或医嘱调查以外的其他方向的药品说明书外用法研究, 扩展研究药物类别, 并建立规范化的判定依据。

#### 【参考文献】

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. Am J Health Syst Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] 易湛苗, 刘芳, 翟所迪. 药品标示外使用的循证医学评价方法探讨 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(12): 1464-1467.
- [3] 薛丽萍, 汪琪. 儿科超药品说明书用药的调查分析 [J]. 中国药房, 2008, 19(4): 315-316.
- [4] 曾华. 儿科药品说明书之外的用法用药调查与分析 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(9): 1289-1291.
- [5] 孔旭东, 李丹, 翟所迪. 我院门诊标示外用药调查与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(4): 330-332.
- [6] 王海滢, 刘芳. 北京大学第三医院儿科门诊超说明书用药调查与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(2): 184-186.
- [7] 曾雪花, 周炳丰. 住院儿科药品说明书之外用药的调查分析 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(6): 113-114.
- [8] 张伶俐, 李幼平, 黄亮, 等. 四川大学华西第二医院儿科门诊

- 处方超药品说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(10): 1120-1124.
- [9] 池里群, 张雪峰. 儿科药品说明书之外用法的用药调查[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(7): 351-353.
- [10] 刘利军, 章萍, 张凤奎. 再生障碍性贫血治疗中超适应证用药调查分析及管理建议[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(9): 857-859.
- [11] 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.
- [12] 田祥, 耿志辉, 王辉, 等. 某地级市医院药品未注册用法用药的调查[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(23): 1909-1910.
- [13] 范小阳, 刘金岩, 姑丽米热, 等. 新疆自治区人民医院儿科处方药品说明书之外用药的调查分析[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(4): 36-38.
- [14] 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.
- [15] 蔡浅云, 罗蓉, 吴惧, 等. 四川地区新型抗癫痫药物超说明书规定用药分析: 一项对儿童患者的多中心调查研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(5): 536-541.
- [16] 袁少筠, 孙玉, 赖莎, 等. 住院患者处方超说明书用药分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(12): 1100-1101.
- [17] 杨训, 王颖, 贾振祥, 等. 保定市各级医院药品未注册用法调查研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(12): 1010-1012.
- [18] 任晓蕾, 李贞贞, 张海英, 等. 我院门诊急诊超适应证处方调查与分析[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(12): 1431-1435.
- [19] 杜望春, 王萌萌, 沈杰. 马来酸桂哌齐特注射液在输液中超说明书配伍的稳定性考察[J]. 中南药学, 2013, 11(9): 661-663.
- [20] 谭漫. 某院 2011-2012 年门诊患者超说明书用药分析[J]. 中国药房, 2013, 24(38): 3574-3577.
- [21] 姜俊杰, 唐浩, 谢雁鸣, 等. 基于医院信息系统的参麦注射液不同使用剂量对肾功能作用分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3060-3067.
- [22] 王志飞, 霍剑, 姜俊杰, 等. 疏血通注射液不同剂量对肝功能影响的真实世界研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3068-3075.
- [23] 万正兰, 林米花. 抗肿瘤药超说明书使用调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(12): 1003-1004.
- [24] 韩吉, 梁宇, 姜明燕. 我院超说明书用药情况分析与管理[J]. 中国药房, 2013, 24(14): 1318-1320.
- [25] 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): 1056-1058.
- [26] 赵继芳, 贾铮. 药品未注册用法的门诊处方分析[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(4): 182-186.
- [27] 刘颂华, 黎刚, 严鹏科. 静脉药物配置中心超药品说明书用药的调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(8): 31-32.
- [28] 鱼洋, 蒲文, 如克叶木. 麦麦提. 门诊儿科处方超说明书用药情况调查分析[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(18): 2757-2759.
- [29] 刘辽, 蒋丹, 贾萍, 等. 门急诊“超说明书”用药处方点评分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 178-181.
- [30] 杨丽萍, 牟萍, 徐蜀远. 我院门诊五官科处方超说明书用药情况分析[J]. 中国药业, 2013, 22(20): 90-91.
- [31] 刘韬, 陈富钦, 黄雪玲, 等. 贝伐珠单抗超说明书适应证用药情况调研[J]. 今日药学, 2013, 23(10): 667-671, 674.
- [32] 高健. 超说明书用药的调查分析[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(8): 765-767.
- [33] 吴惠珍, 张翠改, 李刚. 儿科门诊处方超说明书用药调查与分析[J]. 河北医药, 2014, 36(1): 133-135.
- [34] 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.
- [35] 孙嘉婧, 郑咏池, 任强, 等. 我院门诊超说明书用药情况分析与管理优化[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 56-57.
- [36] 徐梦丹, 周碧霞, 党丽娟, 等. 医院门诊处方超说明书用药的调查分析[J]. 中国医药导报, 2014, 11(1): 100-104.
- [37] Yi Z M, Zhai S D, Huang S, et al. Off-label prescriptions for adult neurological patients: a pilot survey in China[J]. Int J Clin Pharm, 2012, 34(1): 81-87.
- [38] Tu G W, Ju M J, Xu M, et al. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(11): 736-742.
- [39] Wang W, Zhu M, Guo D, et al. Off-label and off-NCCN guidelines uses of antineoplastic drugs in China[J]. Iran J Public Health, 2013, 42(5): 472-479.
- [40] Zhang L, Li Y, Liu Y, et al. Pediatric off-label drug use in China: risk factors and management strategies[J]. J Evid Based Med, 2013, 6(1): 4-18.
- [41] Luo Y, Shi Y, Xing P, et al. Sorafenib in metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A pilot study[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(1): 87-92.