中图分类号：R95　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)13－0011－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.13.003

研究者发起的超药品说明书用药研究问题分析及解决对策

朱　蕾[1]，代旭东[1]，牛娟娟[2△]

（1. 山东省青岛市市立医院，山东 青岛　266071；2. 山东省青岛市公共卫生临床中心，山东 青岛　266113）

摘要：目的　构建医疗机构超药品说明书用药（OLDU）研究的管理体系，规范OLDU。**方法**　分析由OLDU研究者发起的临床研究（IIT）在法律法规可操作性、风险防控、知情同意落实、项目立项审核等方面存在的问题，并提出有针对性的解决对策。**结果**　OLDU的IIT还存在法律法规可操作性不强，临床研究者缺乏科研能力和法律意识，知情同意告知落实不到位，风险防控机制不健全，项目审查、立项、管理制度不完善等问题；建议提升研究者的科研能力和法律意识，坚持充分的知情同意，加强风险防控管理，建立项目立项流程并实行分层审查，且医疗机构承担主体责任，以有效规避伦理风险，规范OLDU的IIT。**结论**　强化研究者对OLDU的IIT伦理意识和学科的专家论证，保障受试者的合法权益，并联合药事管理与药物治疗学委员会、医务处、临床研究中心共同参与审查、管理，完善医院内部管理流程及监管制度，可推进并规范医疗机构OLDU的IIT管理。

关键词：超药品说明书用药；研究者发起的临床研究；知情同意；风险防控；伦理审查

Problems and Countermeasures in Investigator－Initiated Trials of Off－Label Drug Use

ZHU Lei[1], DAI Xudong[1], NIU Juanjuan[2]

(1. Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China 266071; 2. Qingdao Public Health Clinical Center, Qingdao, Shandong, China 266113)

Abstract: Objective　To establish a research management system for off－label drug use (OLDU) trials in medical institutions, and to standardize OLDU. **Methods**　The problems existing in the investigator－initiated trials (IIT) of OLDU in terms of regulatory operability, risk prevention and control, and implementation of informed consent were analyzed, and targeted countermeasures were put forward. **Results**　The IIT of OLDU had problems such as weak operability of laws and regulations, lack of scientific research capabilities and legal awareness among clinical researchers, inadequate implementation of informed consent, incomplete risk prevention and control mechanisms, and inadequate project review, approval, and management systems. It is recommended to enhance the investigators' research capabilities and legal awareness, adhere to sufficient informed consent, strengthen risk prevention and control management, establish a project approval process and implement hierarchical review. Meanwhile, medical institutions should take the main responsibility to effectively avoid ethical risks and standardize the IIT of OLDU. **Conclusion**　Strengthening investigators' awareness of IIT ethics and expert argumentation on OLDU, protecting the legitimate rights and interests of subjects, and jointly participating in review and management with the Pharmaceutical Management and Therapeutics Committee, Medical Affairs Department, and Clinical Research Center, and improving the internal management process and regulatory system of hospitals can promote and standardize the management of IIT of OLDU in medical institutions.

Key words: off－label drug use; investigator－initiated trials; informed consent; risk prevention and control; ethical review

通常临床用药应严格遵循药品说明书的使用方法，但在实际应用中发现，某些严重疾病的治疗或成人药物需用于治疗儿童患者时，临床医师常需根据临床经验/临床共识超药品说明书用药（OLDU）[1]，以缓解病情。但相应药物的适应证并未获得国家药品监督管理部门的批准，或虽在国外获批但未在国内获批，这使得临床医师面临OLDU风险。据统计，OLDU在肿瘤科、精神科、感染科等普遍存在，部分发达国家虽已立法规范OLDU，但全球的用药普遍存在OLDU情况[2－4]。由于药品说明书更新滞后于临床实践和科研进展，新的用法需经临床研究验证。OLDU研究通常是由研究者发起的临床研究（IIT），即由临床医师发起[5－6]，不以药品/医疗器械注册为目的，聚焦疾病诊断、治疗优化及新适应证探索的临床研究。相对于企业的研究，IIT常会产生药物安全性、有效性、医疗责任、医学伦理、项目管理等问题，风险较高，给医疗机构的审查、管理、监管工作带来了严峻挑战。本研究中通过分析OLDU的IIT在风险防控、知情同意落实、监管、立法等方面存在的问题，提出管理对策和建议，为规范OLDU的IIT提供参考。现报道如下。

1　问题分析

1.1　法律法规可操作性不强

OLDU的IIT风险较高，我国针对该问题尚缺乏健全的法律法规监管体系[7]。2010年，广东省药学会发布

第一作者：朱蕾，女，大学本科，助理研究员，主要从事科研管理、卫生管理、伦理审查工作，（电子信箱）judith820216@163.com。
△**通信作者：**牛娟娟，女，大学本科，助理研究员，研究方向为卫生管理医疗保障制度，（电子信箱）1120726692@qq.com。

《药品未注册用法专家共识》，首次系统性地规范了OLDU标准[8]。2022年3月起实施的《中华人民共和国医师法》中首次赋予了OLDU的合法性，并首次以立法的形式对临床医师的OLDU给予了合法性确认，虽加强了临床医师在治疗用药上的自主权，但并未明确医疗机构内部应如何审核临床医师的OLDU[9]。2024年6月，广东省药学会发布了《超药品说明书用药目录（2024年版新增用法）》[10]；2025年4月，山东省药学会也发布了《山东省超药品说明书用药专家共识（2024～2025年版）》[11]；2024年9月，国家卫生健康委员会、国家中医药管理局和国家疾病预防控制局联合发布了《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》（国卫科教发〔2024〕32号，以下简称《管理办法》）[12]，该办法规范了IIT，虽明确给出了OLDU的严格条件、组织管理、立项管理等，但并未统一标准与规则，业内专家也未达成共识。同时《药品管理法》《处方管理办法》等既未明确规定OLDU的法律地位，也未赋予IIT可操作性的指导和规范，而相关专家共识和行业规范则可认为是学术讨论范畴，仅有指导性。

1.2 临床研究者缺乏科研能力与法律意识

我国在培养医务人员时偏重临床实践，科研培训不足[13]。在审查IIT申报材料时常发现存在立项依据不足、研究方案设计不合理、纳入与排除标准不合理、循证依据不充分、知情同意书内容不完整等问题。另外，制药企业不愿投入大量时间和经费在临床研究数据和烦琐的审批过程中，会采用一些不恰当的手段向临床医师资助OLDU的IIT，或以“买几赠几”的方式诱惑临床医师用药，并给临床医师带来一定的经济效益，易导致临床医师违背职业道德，忽略最初的研究目的，影响研究结果的真实性。

1.3 知情同意告知落实不到位

受试者与研究者信息不对称：临床医师通常具有很高的专业学识，而受试者的文化教育背景参差不齐，即使能通过网络等途径搜寻疾病与治疗的相关信息，也难以弥补巨大的信息差。在OLDU过程中，临床医师如未充分告知受试者用药的优缺点、潜在风险及替代治疗方案，或使用过多专业术语，导致受试者难以理解，极易引起不必要的误解甚至是医疗纠纷。

临床医师与研究者角色冲突：在OLDU过程中，临床医师应告知受试者用药的原因和风险，必要时提供充分的科学依据。考虑受试者情况，说明费用和临床试验责任保险，获得受试者同意。而非因研究者身份一味扩大药物疗效，忽略不良反应及药品说明书适应证误导或利诱受试者参与研究，以达到研究者想要的目的和结果。

1.4 风险防控机制不健全

现有法律法规等文件均未明确指出IIT的风险防控细则，国内医院对OLDU的IIT项目风险管理多是参照国家药品监督管理局（NMPA）2020年版《药物临床试验质量管理规范》[14]要求制订的，无统一标准。IIT实施过程中面临着研究方案风险、系统风险、团队人员和执行性风险、经费不足等诸多风险因素，多数医疗机构对OLDU的IIT风险防控也仅限于伦理审查，忽略了研究过程中的风险防控。

1.5 项目审查、立项、管理制度不完善

国内多数医院对OLDU的IIT项目审查仅依托伦理委员会，项目的立项及管理缺少责任主管部门。而伦理审查标准也多是参考药物或医疗器械的临床试验规范或凭借委员的审查经验而定，并未针对OLDU的IIT审查要点制订评审表。对于OLDU的药物浓度、剂量、给药方式、项目主要负责人资质、用药资质、药品管理等均非伦理委员会专家所擅长的，制订出的审查意见势必会有偏颇，需医院相关管理部门介入，进行联合审查与管理。

2 问题解决对策

2.1 提升研究者的科研能力和法律意识

研究者发起的OLDU是非制药企业申办的研究，未得到一致、广泛认可，亦不像企业申办的研究项目有强有力的监管部门，风险较高。提升研究者的法律意识是从源头把关的重要一步。笔者所在医院由医学伦理委员会牵头定期组织研究者进行线上或线下伦理及法律知识培训与考核，也联合人力资源部门将伦理培训纳入新职工培训教育必修课。开展OLDU的IIT申报者必须参加《药物临床试验质量管理规范》培训，并通过测试取得证书，以确保研究顺利开展，并降低风险。

2.2 坚持充分的知情同意

在OLDU的规范层面，从保护受试者角度而言，需取得其充分的知情同意。《中华人民共和国民法典》第一千二百一十九条规定了临床医师的告知义务和患者的知情同意权，并根据情境将知情同意权分为一般知情同意和特殊知情同意。前者主要规范一般诊疗活动中的告知义务，即向受试者说明病情和医疗措施；后者主要规范实施手术、特殊检查、特殊治疗等，OLDU的知情同意则属后者。在受试者签署OLDU知情同意书前，研究者应向受试者详细介绍其目前的身体状况、OLDU的理由、临床实践经验，以及药品原适应证、药物使用现状、安全性信息等。临床医师需告诉受试者治疗可能引起的副作用和并发症，并明确责任者，如让受试者自己承担风险，要提前说明[15]，让受试者充分考虑后确定是否同意使用。用通俗易懂的语言解释OLDU的治疗方案，并让受试者签署知情同意书，临床医师要在病历中

详细记录OLDU的原因和受试者的病情变化。对此，我国司法实践也是非常认同的。临床医师作为研究者，有责任观察受试者的用药疗效。一旦出现不良事件应立即报告医学伦理委员会，伦理委员会应依据《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》制订的标准操作规程进行审查。

2.3 加强风险防控管理

《中华人民共和国民法典》明确指出，OLDU造成医疗事故的责任主体为医疗机构[15]。故需慎重考虑涉及研究对象的受益和风险，允许临床医师有一定的自由裁量权，但也不能肆意放任，防止OLDU的滥用。将“风险”的理念引入IIT全过程，建立基于风险防控的全过程质量管理。但因缺乏统一的质控标准，在保证质量的前提下，医学伦理委员会既不能越位，也不能缺位，需其他相关行政管理部门联动，尽可能降低研究风险，最大限度地保护受试者。在审查时要进行OLDU的IIT材料审查，包括但不限于立项申请书、申请者及受试者资质、前期研究基础、知情同意书、项目经费来源证明，相关法律法规规定应具备的资质证明等。由于此类IIT经费有限，对于医疗机构的赔偿，需做出明确说明，这也是对受试者负责任的表现。一旦出现风险，不仅受试者权益能得到保障，研究也能顺利进行。

2.4 医疗机构需承担主体责任

由于OLDU的IIT项目自身具有灵活多样性的特点，依据《管理办法》，笔者所在单位制订了《超说明书用药IIT立项流程》，规定在临床开展前期由临床研究中心进行初审，确定是否符合法律法规，初审合格后，联合研究者所在科室、医务处、学术委员会及药事管理与药物治疗学委员会多个部门联动审查监管，确保IIT安全可行。笔者所在医院的审查、立项、管理流程见图1。

项目立项实行分层审查：申请人填写OLDU的IIT申请表，由临床科室主任作为第一责任人对研究者资质进行审核，判断是否具备开展研究的能力及OLDU在本专业领域内是否有足够的循证依据支撑。临床科室初审后，提交临床研究中心，再由临床研究中心根据《管理办法》要求进行合法性、合规性初审。通过后提交医务处开展研究基本条件审查，审核内容包括但不限于项目参与人员的专业能力和职称，针对该项目的分工及职责是否能满足开展研究的需要，是否有风险预案或/和不良反应的处理流程，对可能造成的不良后果、并发症的相应防范措施，在确保医疗安全可靠后提交学术委员会进行科学性审查。相较于医学伦理委员会对受试者的保护，学术委员会则重点关注项目的科学性和社会价值，避免重复、无效研究。学术委员会成员由院内学科带头人及院外专家组成，涉及临床医学、

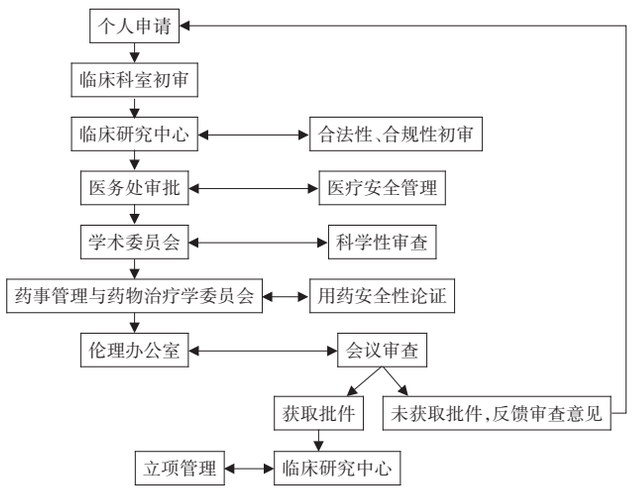


图1 超药品说明书用药IIT立项流程

Fig. 1 Approval flowchart for IIT of OLDU

基础医学、方法学、影像学等各领域的专家。经学术委员会审核通过获取批件后，提交药事管理与药物治疗学委员会对药物的剂量、用法、不良反应、循证依据等进行安全性论证。获批后提交伦理办公室，伦理办公室择期进行会议审查。依据《管理办法》第十三条制订OLDU的IIT伦理评审表（表1），组织医学伦理委员会专家对《管理办法》进行培训。

主管责任部门实时监管项目全过程：医疗卫生机构应成立相应的主管责任部门实施项目管理。笔者所

表1 超药品说明书用药IIT伦理评审表（更新部分）

Tab. 1 Review form for IIT of OLDU (updated parts)

审查依据	审查要素
开展超药品说明书用药的干预性研究，应满足国家卫生健康委员会发布的《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》第十三条要求	·药品是否为上市后 □是，□否 ·药品超出产品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书开展干预性研究，已提交学术委员会和药事管理与药物治疗学委员会分别进行科学性论证和用药安全性论证并取得批准证明 □是，□否 ·三级甲等医院牵头开展 □是，□否 ·严重危害人的生命健康，目前无确切有效干预措施 □是，□否，□不适用 ·严重影响生存质量，目前无确切有效干预措施 □是，□否，□不适用 ·有确切有效的干预措施但不可获取或研究性干预措施，具有显著的卫生经济学效益 □是，□否，□不适用 ·有体外实验手段、动物模型的，相关实验研究结果 □是，□否，□不适用 ·有充分证据证明其安全性、耐受性良好，或有明确的风险获益评估证据，且有良好的风险控制措施 □是，□否 ·药物的浓度、剂量、给药方法、适合人群是否发生改变 □是，□否

在医疗机构已成立临床研究中心为IIT的主管部门，管理内容包括项目启动、质量控制、变更事项管理、项目暂停或终止管理、数据管理、经费管理、风险管理等。主管部门可根据受试者的安全和研究质量将风险分为极低、低、中、高、极高5个等级，并采取相应的监管措施[16-18]。

3 临床实践

2021年10月至2023年10月未制订OLDU的IIT立项流程前，笔者所在医院共受理OLDU的IIT初审项目37项。其中，8项因缺少足够的科学依据、参考文献及专家共识，未通过初审；4项因药品无法顺利进院未能开展；9项定期递交跟踪审查、方案修正等伦理审查材料；16项在开展后均未向医学伦理委员会提交过任何审查或备案材料，无从获悉项目开展的具体情况。随着OLDU的IIT项目日益增多，笔者所在医院规范了管理流程，制订了《超说明书用药IIT立项流程》。2023年11月至2024年10月，伦理办公室共受理OLDU的IIT初审项目42项，方案修正9项，跟踪审查11项，严重不良事件报告2项，结题审查8项，受试者投诉0项。临床研究中心联合医学伦理委员会、医务科、药学部实地访查12次，较未制订IIT立项流程前取得了整体监管满意的效果。OLDU的IIT立项流程的应用，大大减少了重复、无科学性和社会价值的临床研究项目的数量，规范了项目的开展流程，保障了项目质量，同时也最大限度地保护了临床研究者和受试者。

4 结语

OLDU的IIT既满足了临床医师和受试者对尚无有效治疗手段疾病的诊疗需求，又推动了医学发展[19]。现阶段，我国亟须全面完善OLDU及开展相关研究的风险防控制度，为临床实践中OLDU研究的安全实施提供保障[20]。同时，医疗机构及监管部门应对OLDU的IIT进行科学管理与严格审批，建立并严格落实OLDU临床应用的流程和监管制度，防范研究风险，同时做好风险与利益的平衡[21]。临床医师选择OLDU时，应保证具有明确、高级别循证医学证据，且需充分告知受试者，确保获得其知情同意[22]，力求在OLDU安全和临床医师用药风险防控方面寻找平衡点。

参考文献

[1] 何继武，段　鹏，叶　琳，等. 超说明书用药的医学伦理分析：以眼科为例[J]. 医学与哲学，2021，42(24)：17-20.
[2] 刘荣吉，刘子冉，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.
[3] 杨丽雄，蔡丽秋. 门、急诊超说明书用药的处方分析及对策研究[J]. 海峡药学，2017，29(12)：260-262.
[4] 王　旭. 我院急诊超说明书用药情况调查分析[J]. 天津药学，2019，31(5)：36-39.
[5] 刘　丹，曾圣雅，周吉银. 临床科研超说明书用药问题及对策[J]. 中国医学伦理学，2018，31(11)：1377-1380.
[6] 沈钦勇，黄钰莹，汪　滢，等. 某院风湿免疫疾病超说明书用药调查研究[J]. 中国药业，2024，33(15)：24-27.
[7] 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.
[8] 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.
[9] 全国人民代表大会务常务委员会办公厅. 中华人民共和国医师法[J]. 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报，2021(6)：1161-1171.
[10] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2024年版新增用法)[J]. 今日药学，2024，34(7)：481-493.
[11] 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2024~2025年版)[EB/OL]. (2025-04-09)[2025-06-03]. https://www.sdpa.org.cn/news.shtml?id=1877.
[12] 国家卫生健康委员会，国家中医药管理局，国家疾病预防控制局. 国家卫生健康委 国家中医药局 国家疾控局关于印发医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报，2024(31)：46-51.
[13] 储召群，张语馨，姜梅玲，等. 某医院研究者发起的临床研究现状与发展对策分析[J]. 药物流行病学杂志，2022，31(12)：850-853.
[14] 国家药品监督管理局，国家卫生健康委员会. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[J]. 中华人民共和国国务院公报，2020(19)：65-86.
[15] 甄　红，刘墨池，王旭东，等. 超说明书用药IIT的伦理管理及实践[J]. 医学与哲学，2024，45(6)：19-22.
[16] 吕文文，张维拓，胡婷婷，等. 风险识别在研究者发起的临床研究项目管理中的应用[J]. 中国新药与临床杂志，2019，38(7)：399-403.
[17] 谭小燕，林丽玲，唐文韬，等. 研究者发起的临床研究风险管理模式探讨[J]. 中华医学科研管理杂志，2019，32(6)：474-478.
[18] 吕文文，胡　婷，张维拓，等. 研究者发起的临床研究项目立项阶段风险评估探讨[J]. 中华医院管理杂志，2021，37(11)：927-931.
[19] 张　雷，马文兵，宋鹏飞，等. 抗肿瘤药品超说明书使用面临的伦理问题探析[J]. 中国医学伦理学，2023，36(7)：714-717.
[20] 耿　曦，周泽新.《医师法》施行背景下超说明书用药风险防控制度设计研究[J]. 中国食品药品监管，2024(12)：110-117.
[21] 唐雪莲，吴　爵，李晓彦，等. 药品超说明书应用伦理审查争议及监管路径探析[J]. 医学与哲学，2025，46(4)：30-33.
[22] 林　燕，廖雅慧，郎驿天，等. 构建二级医疗机构超说明书用药管理体系的探索与实践[J]. 中国处方药，2025，23(5)：42-44.

(收稿日期：2025-02-20；修回日期：2025-06-03)