

超说明书用药医疗损害责任纠纷判决与循证证据的相关性分析[△]

保琦^{1*}, 胡琳¹, 胡华杰¹, 黄涛¹, 傅孟元¹, 海沙尔江·吾守尔^{1,2}, 管晓东^{1,2#}, 史录文^{1,2} (1. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)15-1810-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.04



摘要 目的 探究超说明书用药医疗损害责任纠纷判决结果是否与循证证据有关。方法 在“北大法宝”搜索截至2021年的超说明书用药医疗损害责任纠纷案例,提取文书记录中的客观因素、主观因素及判决结果,根据广东省药学会《超说明书用药目录》和《超说明书用药循证评价规范》判断有无循证证据,采用单因素分析评价判决结果与循证证据的相关性。结果 共纳入案例57例。案例主要发生在我国东部地区(63.2%),涉事医院以三级医院(64.9%)为主,主要鉴定机构为鉴定中心或鉴定所(61.4%),最常见的超说明书用药类型是超剂量用药(45.6%)。判决结果中,23例(40.4%)超说明书用药与医疗损害有因果关系,医方承担次要责任的案例居多(28.1%),实际赔偿金额少于10万元的居多(54.4%)。所纳入案例中有25例(43.9%)有循证证据。单因素分析结果显示,超说明书用药中有循证证据的案例索赔金额显著高于无循证证据的案例($P=0.040$),与案例实际赔偿金额($P=0.741$)、因果关系判定($P=0.256$)、责任类型($P=0.598$)、鉴定机构($P\geq 0.260$)均无显著相关性。结论 超说明书用药医疗损害责任纠纷判决结果与循证证据无显著相关性,说明司法审判与医学科学间可能存在一定分歧。应通过建立完善的超说明书用药管理制度,规范超说明书用药的知情同意程序来规范超说明书用药行为。

关键词 超说明书用药; 医疗损害责任纠纷; 判决结果; 循证证据

Correlation analysis between the judgment of medical damage liability disputes related to off-label drug use and evidence-based evidence

BAO Qi¹, HU Lin¹, HU Huajie¹, HUANG Tao¹, FU Mengyuan¹, Haishaerjiang · Wushouer^{1,2}, GUAN Xiaodong^{1,2}, SHI Luwen^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore whether there is a relationship between the judgment results of medical damage liability disputes related to off-label drug use and evidence-based evidence. **METHODS** By searching for medical damage liability disputes related to off-label drug use up to 2021 on pkulaw.cn, documents were extracted to record objective factors, subjective factors and judgment results; whether there was evidence-based evidence was judged according to *Off-label Drug Use List* and *Evidence-based Evaluation Standards for Off-label Drug Use* of Guangdong Pharmaceutical Association; univariate analysis was adopted to test the relationship between the judgment results and evidence-based evidence. **RESULTS** A total of 57 cases were included. Cases mainly occurred in the eastern China (63.2%) and tertiary hospitals (64.9%), the main appraisal agency was the appraisal center or institute (61.4%), and the most common type of off-label drug use was overdose drug use (45.6%). Among the judgment results, 23 cases (40.4%) of off-label drug use had a causal relationship with medical damage, most of the responsibility of doctors was secondary responsibility (28.1%), and the actual compensation amount of the most cases were less than 100,000 yuan (54.4%). There were 25 cases (43.9%) with evidence-based evidence. Univariate analysis found that for off-label drug use the claim amount of the case with evidence-based evidence was significantly higher than that of the case without evidence-based evidence ($P=0.040$), and there was no significant correlation between evidence-based evidence and the actual compensation amount of the case ($P=0.741$), causality determination ($P=0.256$), liability type ($P=0.598$) or appraisal agency ($P\geq 0.260$). **CONCLUSIONS** There is no significant correlation between the judgment results of medical damage liability disputes related to off-label drug use and evidence-based evidence, indicating that there may be certain differences between judicial trials and medical science. The

[△] 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.72074007)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药事管理。E-mail: 1610307322@pku.edu.cn

通信作者 副教授,博士生导师,博士。研究方向:药品公平可及与合理使用。电话:010-82805019。E-mail: guanxiaodong@pku.edu.cn

off-label drug use should be regulated by establishing a complete off-label drug use management system and standardizing informed consent procedure for off-label drug use.

KEYWORDS off-label drug use; medical damage liability disputes; judgment results; evidence-based evidence

超说明书用药是指药品使用不在国家药品主管部门批准的药品说明书上的用法^[1],包括剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同^[2]。由于药品说明书更新可能滞后^[3],部分超说明书用药行为存在一定合理性^[4],这也一定程度上满足了患者治疗需求并促进了临床医学发展^[5]。超说明书用药在我国医疗机构普遍存在^[6],但其会增大患者用药风险、导致不良反应发生并引发医疗纠纷^[7],其合理性常成为医疗纠纷中的主要争议点^[8]。2021年《医师法》首次对超说明书用药明确规定: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^[9]。而是否具有循证证据是超说明书用药引发的医疗损害责任纠纷判决的关键。本文通过对超说明书用药引发的医疗损害责任纠纷进行实证研究,探究判决结果与超说明书用药是否存在明确循证证据的相关性,以期完善医疗机构超说明书用药管理制度提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准如下:研究数据来源于“北大法宝”司法案例库(<https://www.pkulaw.com/case/>),案由为“民事纠纷”,检索时间截至2021年12月31日,检索关键词为“超说明书”。案例库分为应用案例、法宝推荐、普通案例,其中应用案例指援引指导性案例,法宝推荐指由“北大法宝”司法案例库经过专业筛选推送的案例,普通案例指除以上参照之外各级法院审结发布的案例。

本研究的排除标准包括:(1)用药与超说明书无关案例;(2)医疗器械案例;(3)有二审结果的案例对应的一审案例;(4)法院不予受理的民事裁定案例;(5)和解的民事裁定案例。

1.2 案例信息提取说明

根据文书内容提取案例客观因素、主观因素和判决结果。客观因素包括案例时间、地区、审判程度、医院级别等基本信息,主观因素包括鉴定方式和患方索赔金额,判决结果包括超说明书用药与医疗损害因果关系、医方责任等级和总赔偿金额。本研究涉及分类变量情况及分类依据见表1。

1.3 超说明书用药循证证据

参考广东省药学会《超说明书用药目录》的收录标准^[11]和《超说明书用药循证评价规范》^[12],在案例审结日期前满足下列条件之一的超说明书用药,被认为具有循证证据:(1)该用法被美国、欧盟、日本的药品说明书收录(美国FDA官网www.fda.gov;欧盟EMA官网<http://www.ema.europa.eu/ema>;日本PDMA官网<http://www.pmda.go.jp>);(2)该用法被《中国药典临床用药须知

表1 超说明书用药医疗损害责任纠纷信息提取变量情况及分类依据

| 指标性质 | 指标 | 分类 | 分类依据 |
|------|-----------------|--|---|
| 客观因素 | 时间 | 分为2014-2017年和2018-2021年2组 | 审结年份 |
| | 地区 | 分为东部、中部和西部3组 | 审理法院所在地 |
| | 审判程序 | 分为一审、二审2组 | 文书记录信息 |
| | 医院级别 | 分为一级、二级、三级3组 | 全国医疗机构查询网(网址 http://www.gov.cn/fuwu/bmfw/wjwyl-jgcx/index.html)查询涉案医方医疗机构等级 |
| 主观因素 | 药物类型(分类编号) | 中药分为中成药与中药注射剂,化学药分为系统用抗菌药物、抗肿瘤药、抗血栓形成药等31个类别 | 根据药品解剖学治疗学化学分类(anatomical therapeutic chemical, ATC) ^[10] 进行标准化和信息化 |
| | 超说明书用药类型 | 分为超剂量用药、超适应症用药、违反用药禁忌、超给药途径用药和超适用人群用药5组 | 超说明书用药定义 ^[9] |
| | 患者是否死亡 | 分为是和否2组 | 文书记录信息 |
| | 患者是否成年 | 分为是和否2组 | 文书记录信息 |
| | 患方索赔金额 | 鉴定方式 | 分为未鉴定、医学会、鉴定中心/鉴定所、双重鉴定4组 |
| 判决结果 | 超说明书用药-医疗损害因果关系 | 分为无和有2组 | 鉴定结果和判决结果 |
| | 责任程度 | 分为无责任(责任比例0)、轻微责任(责任比例1%~19%)、次要责任(责任比例20%~44%)、同等责任(责任比例45%~55%)、主要责任(责任比例56%~99%)和完全责任(责任比例100%)6组 | 《医疗事故技术鉴定暂行办法》(网址 http://www.gov.cn/banshi/2005-08/02/content_19194_3.htm) |
| | 实际赔偿金额 | | 文书记录信息 |

(2015年版)》以及《临床诊疗指南(2020年版)》(中华医学会著,人民卫生出版社)收录;(3)查询以循证为基础的药典知识库系统Micromedex[®],结果为有效、推荐等级II b、证据等级B级或以上;(4)对于Micromedex[®]未收录的超说明书用药,依据Micromedex[®]的Thomson循证等级的分级定义,通过PubMed、Cochrane和Embase数据库检索相关文献判定为有效、推荐等级II b、证据等级B级或以上^[2]。

1.4 统计学方法

对案例中提取的客观因素、主观因素和判决结果进行描述性分析,采用 χ^2 检验分析超说明书用药-医疗损害因果关系与循证证据的关系、循证证据与主观因素中鉴定方式的关系;采用非参数检验分析医方责任比例及总赔偿金额与循证证据的关系、循证证据与主观因素中的索赔金额的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。本研究使用Excel 2019软件建立数据库,使用Stata 14.0软件对案例特征进行描述性分析和单因素分析。

2 结果

2.1 超说明书用药引发医疗损害责任纠纷案例的基本特征

本研究按照检索方案共获取98例案例,经过剔除,最终纳入57例案例,检索流程见图1。

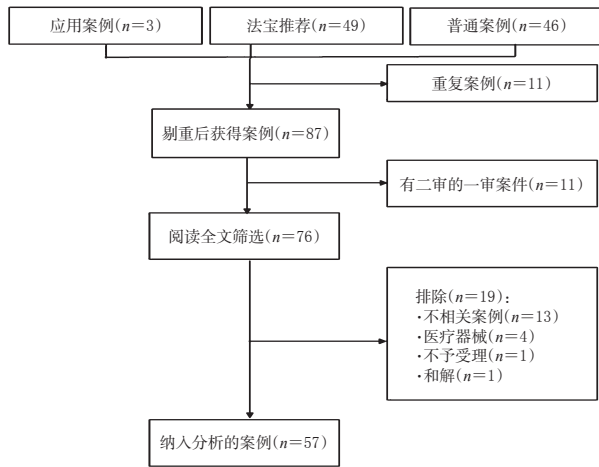


图1 案例筛选流程及结果

描述性统计结果显示:(1)案例主要发生在我国东部地区(63.2%)、三级医院(64.9%),且上诉二审较多(61.4%)。(2)案例共涉及80种药品,其中包括化学药71种、中成药9种。化学药中数量最多的种类为抗血栓形成药(B01)和系统用抗菌药物(J01),均为7种;中成药中有8种为中药注射剂。(3)研究涉及的超说明书用药分类,主要为超剂量用药(45.6%)和超适应证用药(40.4%)。(4)案例的主观因素中,鉴定机构主要为鉴定中心或鉴定所(61.4%),委托医学会鉴定的相对少(24.6%);案例的患方索赔金额主要在25万~<50万元(36.8%)。(5)案例的判定结果中,超说明书用药被判定为与医疗损害无因果关系34例(59.7%),有因果关系23例(40.4%);医方承担次要责任居多(28.1%);多数案例的实际赔偿金额少于10万元(54.4%)。(6)案例中有32例(56.1%)无循证证据,25例(43.9%)有循证证据。案例的主要基本情况见表2。

2.2 超说明书用药引发医疗损害责任纠纷案例的循证证据与判决结果的相关性

单因素分析结果显示,超说明书用药无循证证据的案例中,超说明书用药被判决为与医疗损害有因果关系的比例高于有循证证据的案例,但差异无统计学意义($P=0.256$);超说明书用药无循证证据的案例医方平均责任比例高于有循证证据的案例,但差异无统计学意义($P=0.598$);超说明书用药无循证证据案例的例均赔偿金额为14.9万元,与有循证证据案例赔偿金额(19.8万元)的差异无统计学意义($P=0.741$),详见表3。

2.3 超说明书用药引发医疗损害责任纠纷案例的循证证据与主观因素的相关性

单因素分析结果显示,鉴定机构的选择差异无统计学意义($P=0.260, 0.931, 0.847$)。而超说明书用药无循证证据的案例例均索赔金额为47.9万元,有循证证据的案例例均索赔金额为71.6万元,有循证证据的案例例均索赔金额显著高于无循证证据的案例($P=0.040$),详见表4。

表2 超说明书用药引发医疗损害责任纠纷案例基本情况

| 指标 | 分类 | 案例数量/件 | 构成比/% | |
|-----------------|---------------------|---------|-------|------|
| 时间 | 2014-2017年 | 16 | 28.1 | |
| | 2018-2021年 | 41 | 71.9 | |
| 地区 | 东部 | 36 | 63.2 | |
| | 中部 | 13 | 22.8 | |
| | 西部 | 8 | 14.0 | |
| 审判程序 | 一审 | 22 | 38.6 | |
| | 二审 | 35 | 61.4 | |
| 医院级别 | 一级 | 7 | 12.3 | |
| | 二级 | 13 | 22.8 | |
| | 三级 | 37 | 64.9 | |
| 患者是否死亡 | 否 | 13 | 22.8 | |
| | 是 | 44 | 77.2 | |
| 患者是否成年 | 否 | 8 | 14.0 | |
| | 是 | 49 | 86.0 | |
| 药物类型(分类编码) | 系统用抗菌药物(J01) | 7 | 16.7 | |
| | 抗肿瘤药(L01) | 6 | 14.3 | |
| | 抗血栓形成药(B01) | 6 | 14.3 | |
| | 心脏病治疗药(C01) | 5 | 11.9 | |
| | 中药注射剂 | 5 | 11.9 | |
| | 免疫促进药(L03) | 4 | 9.5 | |
| | 治疗与胃酸分泌相关疾病的药物(A02) | 3 | 7.1 | |
| | 免疫抑制剂(L04) | 3 | 7.1 | |
| | 安定药(N05) | 3 | 7.1 | |
| | 超说明书用药类型 | 超剂量用药 | 26 | 45.6 |
| | | 超适应证用药 | 23 | 40.4 |
| | | 违反用药禁忌 | 8 | 14.0 |
| | | 超给药途径用药 | 5 | 8.8 |
| | | 超适用人群用药 | 3 | 5.3 |
| 患方索赔金额 | <25万元 | 12 | 21.1 | |
| | 25万~<50万元 | 21 | 36.8 | |
| | 50万~<100万元 | 13 | 22.8 | |
| | ≥100万元 | 11 | 19.3 | |
| 鉴定方式 | 未鉴定 | 5 | 8.8 | |
| | 医学会 | 14 | 24.6 | |
| | 鉴定中心/鉴定所 | 35 | 61.4 | |
| | 双重鉴定 | 3 | 5.3 | |
| 超说明书用药-医疗损害因果关系 | 无 | 34 | 59.7 | |
| | 有 | 23 | 40.4 | |
| 责任程度 | 主要责任 | 11 | 19.3 | |
| | 同等责任 | 7 | 12.3 | |
| | 次要责任 | 16 | 28.1 | |
| | 轻微责任 | 10 | 17.5 | |
| | 无责任 | 13 | 22.8 | |
| 实际赔偿金额 | <10万元 | 31 | 54.4 | |
| | 10万~<25万元 | 14 | 24.6 | |
| | 25万~<50万元 | 6 | 10.5 | |
| | ≥50万元 | 6 | 10.5 | |
| 超说明书用药循证证据 | 无 | 32 | 56.1 | |
| | 有 | 25 | 43.9 | |

表3 超说明书用药有无循证证据的医疗损害责任纠纷的判决结果

| 超说明书用药循证证据 | 超说明书用药引发医疗损害责任纠纷数/例 | 超说明书与医疗损害有因果关系的案例占比/% | 医方平均责任比例/% | 例均赔偿金额/万元 |
|------------|---------------------|-----------------------|------------|-----------|
| 无循证证据 | 32 | 46.9 | 31.0 | 14.9 |
| 有循证证据 | 25 | 32.0 | 28.0 | 19.8 |
| <i>P</i> | | 0.256 | 0.598 | 0.741 |

表4 超说明书用药有无循证证据的医疗损害责任纠纷的主观因素

| 超说明书用药循证证据 | 无鉴定的医疗损害责任纠纷案例/例 | 医学会鉴定的医疗损害责任纠纷案例/例 | 鉴定所鉴定的医疗损害责任纠纷案例/例 | 医疗损害责任纠纷例均索赔金额/万元 |
|------------|------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 无循证证据 | 4 | 8 | 20 | 47.9 |
| 有循证证据 | 1 | 6 | 15 | 71.6 |
| P | 0.260 | 0.931 | 0.847 | 0.040 |

3 讨论

3.1 超说明书用药有无循证证据与判决结果无显著相关性

《医师法》第二十九条规定：“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”^[9]。具备循证证据和知情同意，是超说明书用药合法的必要条件，二者缺一不可。本研究结果显示，57例纠纷案例中25例(43.9%)具有循证证据，仅1例(1.75%)取得患者知情同意但告知不充分。循证医学证据本质上是一种技术性资料，并不产生法律效力^[13]。本研究结果一定程度上说明，超说明书用药虽具有循证证据，但并不能对法律风险形成有效保护。临床药师应充分发挥其职能，提前介入处方审核^[14]；医院要建立规范统一的超说明书用药管理制度，在临床应用和司法判决中形成共识，重点保护患者知情同意权，规范告知患者用药理由、治疗方案、预期效果及可能出现的风险并尊重其意见，根据风险程度、用药目的等因素告知患者并签署知情同意书^[15]。这不仅利于医方提高认识，知晓法律风险，使得有循证证据的超说明书用药得到合法保护；也利于患者维护自身权益，减少不规范的超说明书用药行为和医疗损害责任纠纷。

3.2 超说明书用药循证证据与鉴定机构无显著相关关系，与索赔金额呈负相关

超说明书用药引发医疗损害责任纠纷中认定医院是否承担责任主要依靠鉴定结果^[7]。我国医疗鉴定制度主要是医学会进行的医疗事故技术鉴定和鉴定所进行的医疗过失司法鉴定并行的“双轨制”^[16]。本研究结果显示，借助鉴定中心或鉴定所进行鉴定的案例比医学会多，但不受循证证据有无的影响。借助医学会鉴定的案例中，医方的赔偿比例更低^[7]。由于医学会的鉴定缺乏实质中立性，案例相关方更倾向于选择鉴定所作为鉴定机构^[18]。与此同时，索赔金额受地区经济发展程度、患者损害严重程度等客观因素的影响^[14]。本研究结果显示，有循证证据的超说明书案例索赔金额更高，这也导致这些案例虽然医方责任比例略低，但实际赔偿金额更高。随着《医疗纠纷预防和处理条例》^[19]的发布，管理部门需要进一步推进构建“一元化”医疗损害鉴定制度，并建立规范合理的索赔金额依据，维护司法权威并促进医药卫生事业发展。

3.3 抗菌药物的循证证据和抗癌药物使用的判决结果问题突出

本研究中抗菌药物超说明书使用引发纠纷的原因在于无指征使用和过量使用，一般缺乏循证证据支持。抗菌药物的滥用已导致严重的细菌耐药性^[20]，农村地区滥用抗菌药物问题尤为突出^[21]。社会要进一步加强宣传，明确遵守抗菌药物临床使用指南，规范抗菌药物的使用。抗癌药物主要包括抗肿瘤药(L01)和免疫机能调节药(L03、L04)。由于肿瘤治疗理念不断提升，肿瘤靶向和免疫疗法迅速发展等原因，抗癌药物是临床上超说明书用药的主要类型之一^[22]。本研究中由于案例中癌症患者死亡率较高，虽然多数案例具有循证证据，但医方仍然承担了较高的责任比例和赔偿金额。因此，要改善抗癌药物的超说明书使用现状，一方面要鼓励药品研发商及时更新说明书，因为药品说明书的法律效力最为明确；另一方面也要在临床应用时推进分级管理方案^[23]，加强与患者的沟通，严格落实知情同意，在保障患者权益的同时，规避医方的执业风险。

3.4 局限性

本研究存在一定的局限性：(1)研究选用的“北大法宝”数据库及检索方式所得案例对我国超说明书用药医疗损害责任纠纷的代表性有限；(2)部分案例判决书信息缺失，可提取的客观因素和主观因素有限；(3)部分案例医方具有超说明书用药以外的诊疗过错，影响超说明书用药医疗损害责任纠纷判决结果与循证证据的相关性判断；(4)由于研究纳入样本量有限，采用 χ^2 检验与非参数检验的方法分析超说明书用药医疗损害责任纠纷判决结果与循证证据的相关性，并未有效控制患者受害程度、地区经济水平等因素的影响。

4 结论

超说明书用药医疗损害责任纠纷判决结果与循证证据无显著相关性，但循证证据、索赔金额、药物类型等可能是影响判决结果的相关因素。本研究结果说明司法审判与医学科学间可能存在一定分歧。医院应发挥药师职能，建立完善的超说明书用药管理制度，保证超说明书用药知情同意；国家、司法机构、医学会和鉴定所管理部门要规范医疗损害鉴定制度和索赔金额依据，并重点关注抗菌药物、抗癌药物的使用。

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): 2006-2008.
- [2] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 今日药学, 2014, 24(12): 841-843.
- [3] 杨训, 田祥, 李阳. 我国医师对超说明书用药认知情况的调查分析[J]. 中国药房, 2014, 25(20): 1829-1831.

(下转第1819页)