

《赫尔辛基宣言》有关临床使用未经证明的干预措施的难题和解决建议

郭芙蓉¹ 李黎¹ 刘云霞¹ 周吉银²

¹喀什地区第一人民医院伦理办公室,喀什 844000;²陆军军医大学第二附属医院临床医学研究中心,重庆 400037

通信作者:周吉银,Email:Email:zhoujiyin@outlook.com,电话:023-68763468

【摘要】 目的 2013 年版《赫尔辛基宣言》第 37 条首次提出了未经证明的干预措施的适用条件,但 2024 年版《赫尔辛基宣言》在修订过程中,工作组收到了很多关于“同情用药”被滥用的反馈,尤其是新型冠状病毒肺炎疫情期间,原条款被错误地使用。本文聚焦探讨未经证明的干预措施在临床实践中的现状及面临的问题,并提出适合国情的解决建议,为我国未经证明的干预措施的监管提供参考。**方法** 查阅并分析美国、欧盟及中国等发布的关于超说明书用药、药物和医疗器械拓展性临床试验(即同情用药和同情用械)等相关文献及法规政策。**结果** 未经证明的干预措施临床应用涉及伦理、法律和技术的复杂交织,仅依靠专家意见和知情同意难以充分保障患者权益。在中国,超说明书用药和拓展性药物临床试验存在法律监管不足、知情同意保障欠缺、缺乏伦理考量及审批流程不明确等问题。**结论** 亟需进一步完善监管机制和相关法律法规,以确保医学研究与临床应用在保证研究参与者和患者福祉的前提下安全、合理使用未经证明的干预措施。

【关键词】 赫尔辛基宣言; 未经证明的干预措施; 超说明书用药; 同情用药; 同情用械
基金项目:2022 年陆军军医大学人文社会科学基金重点项目(2022XRW02)
【中图分类号】 R19; R-05 **【文献标识码】** A DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20250321-00072

Declaration of Helsinki: the challenges and proposed solutions regarding the clinical use of unproven intervention measures

Guo Furong¹, Li Li¹, Liu Yunxia¹, Zhou Jiyin²
¹Ethics Office of The First People's Hospital of Kashi Prefecture, Kashi 844000, China;²Clinical Research Center, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China
Corresponding author: Zhou Jiyin, Email: zhoujiyin@outlook.com, Tel: 0086-23-68763468

【Abstract】 Objective Article 37 of the 2013 Helsinki Declaration first proposed the applicable conditions for unproven interventions. However, during the revision process of the 2024 Helsinki Declaration, the working group received numerous feedbacks regarding the abuse of "compassionate use", especially during the COVID-19 pandemic, where the original provisions were misused. This article focused on exploring the current situation and problems of unproven interventions in clinical practice and to proposes solutions suitable for the national conditions to provide references for the supervision of unproven interventions in China. **Methods** Relevant literature and regulations and policies on off-label drug use, expanded clinical trials of drugs and medical devices (i. e., compassionate use of drugs and medical devices) in the United States, the European Union, and China were reviewed and analyzed. **Results** The clinical application of unproven interventions involved a complex interweaving of ethics, law, and technology. Relying solely on expert opinions and informed consent was insufficient to fully protect the rights and interests of patients. In China, off-label drug use and expanded clinical trials of drugs had problems such as insufficient legal supervision, inadequate informed consent protection, lack of ethical consideration, and unclear approval procedures. **Conclusions** It is urgent to further improve the supervision mechanism and relevant laws and regulations to ensure the safe and reasonable use of unproven interventions in medical research and clinical practice under the premise of safeguarding the well-being of research participants and patients.

【Key words】 Declaration of Helsinki; Unproven interventions; Off-label use; Compassionate use; Compassionate use of medical devices
Fund program:2022 Army Medical University Humanities and Social Science Foundation Key Project(2022XRW02)
DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20250321-00072

伦理审查承载着生命攸关的医学实践行为的价值判断。如何在探索疾病、治病救人的快车道上“安全行驶”是医学伦理学家苦苦追求探索的规范准则。2024 年 10 月 19 日,对医学研究具有里程碑意义的

重要文件——《赫尔辛基宣言》以下简称“《宣言》”)的最新修订版在第 75 届世界医学学会全体大会上正式获得通过。《宣言》的更新不仅是全球医学研究伦理准则的一次全面升级,也是对研究参与者权益和福祉的又一次有力保障。《宣言》的根本目的在于尊重和保護患者的基本权益,为全球医务工作者及医学研究提供明确的伦理指导。

《宣言》第 37 条明确:未经证明的干预措施的使用是以恢复个体患者健康或减轻患者痛苦为目的而尝试采取的治疗方式,它是一种以患者诊疗为目的诊疗手段,是在诊疗活动中对于没有更好的治疗措施或仪器设备的情况下,为满足患者病痛需求而采用目前尚缺乏科学数据证实安全有效的诊疗措施和医药设备等;包括了一些前端医学技术和异种器官移植等。新型冠状病毒肺炎疫情期问未经证明的干预措施被广泛用于新型冠状病毒的治疗。例如:我国将已上市的治疗抗艾滋病病毒的洛匹那韦/利托那韦;美国使用未上市适用于治疗埃博拉病毒的瑞德西韦;波兰等国使用治疗帕金森的已上市药品金刚烷胺等^[1]。这些安全性、有效性有待验证的干预措施造成的风险可能不只是对患者本身,还可能对患者之外的其他人造成影响,甚至整个人类群体。因此,这种行为的可行性、风险与获益的权衡仅靠医学专家从技术角度评判,显然是医学专家难以承担的重任。这种风险的预估与评判,已超出科学和技术的范畴,进入伦理道德与法律的领域。

结合《宣言》,本文要探讨的未经证明的干预措施,主要是国内开展的超说明书用药、使用未上市的药物或医疗器械的拓展性临床试验(即俗称“同情用药”或“同情用械”)。未经证明的干预措施是指缺少充足的科学证据证明或支持其安全性和有效性的医疗干预措施。超说明书用药也称未注册用法(Off-label uses, unlabeled uses, out of label usage or outside of labeling),其内容包括超适应证、超剂量、超疗程、超适应人群及改变说明书中规定的用药途径与用药间隔时间等。拓展性临床试验是在开展临床试验的机构内,给予患有严重疾病或威胁生命的患者在临床试验外使用尚处于试验阶段未上市的药物或医疗器械。

1 临床使用未经证明的干预措施的现状

1.1 国内现状

在中国,超说明书用药的监管趋于软性法律,例如《中华人民共和国医师法》(2022 年),对医师超说明书用药给予合法性确认,使得医师在治疗用药上

的自主权得到了加强。由此更容易适应临床需要,提供必要的灵活性以满足特定患者的需求。虽然此类做法给特殊疾病、生命垂危患者带来一线生机,可能为罕见疾病患者获得更多的治疗机会。近年来,因超说明书用药引发的医疗事故损害赔偿案件时有发生,法院判决医方赔偿的情况越来越多^[2]。在已判决的涉及超说明书用药的诉讼案件中,42.86%存在医方告知不完整,履行保护患者知情权不充分的问题;28.57%经医疗损害鉴定存在用药过错;3.85%告知存在不足,且超说明书用药未经医院相关部门备案;7.69%医方不但未充分告知,且病历中未记载超说明书用药原因^[3]。在超说明书用药的实践中,医师普遍存在对超说明书用药及其风险的认知不足、常凭借个人经验用药、医疗卫生机构对超说明书用药的监管力度不够、超说明书用药前患者及其家属的知情权保障不到位等问题。这些问题不仅增加了医患纠纷的风险,也对患者的合法权益和医疗卫生机构的规范管理带来了挑战^[4]。

2017 年,中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》首次提出支持拓展性临床试验,这是我国从制度层面正式确立了同情用药的合法性。2017 年 12 月,我国食品药品监管总局办公厅发布《拓展性同情使用临床试验用药管理办法(征求意见稿)》(以下简称“《管理办法(征求意见稿)》”)。2019 年 8 月,我国修订的《药品管理法》第二十三条规定:“对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药物,经医学观察可能获益,并且符合伦理原则的,经审查、知情同意后可以在开展临床试验的机构内用于其他病情相同的患者”,这是我国在法律层面上对同情用药的规定^[5]。2020 年,国家药监局、卫健委发布《医疗器械拓展性临床试验管理规定(试行)》,规范了医疗器械拓展性临床试验(即同情用械)的适用条件、基本要求、申请与审批等。这一系列政策的施行,有力地推动了我国同情用药和同情用械的发生和发展。随着我国药品审评审批制度改革持续深化,从患者治疗角度同情用药或用械对有严重疾病或病症、生命垂危、生无可望患者提供更多治疗机会;同时促进药品和医疗器械研发企业对于新产品创新研发的动力^[6]。

1.2 国际现状

在欧盟国家,根据医师选择超说明书用药的自由度,有 3 种不同的监管方法。第一种方法被称为“监

管沉默”,即不通过专门立法来规范超说明书用药,大多数监管都是通过职业道德规范或建议之类的软性法律文书完成。例如在芬兰,超说明书用药一般被视为可能治疗方案的一部分,处方医师的选择将根据具体情况而定。第二种方法是在法律中规定特定条件,允许经授权的执业医师开具超说明书用药处方。在法国的相关制度中,如果没有其他可选择授权使用的药品,且超说明书用药有望改善或稳定患者的状况,医师可自由开具超说明书用药。第三种方法是医师在开超说明书用药处方之前,需得到监管机构的授权。例如在比利时,授权机构是当地药品管理局;在德国,授权机构是患者的医疗保险机构等。然而超说明书用药存在未经证实的风险,据报道仅有 30% 的超说明书用药有充分的数据支持^[7]。

美国是世界上最早建立同情用药制度的国家。早在 20 世纪 70 年代,美国食品药品监督管理局就允许在对包括心血管、病毒性、肿瘤性的严重的、威胁生命的疾病进行治疗时使用研究型新药(Investigational New Drug, IND)。1987 年,美国食品药品监督管理局正式确立了 IND 机制,对适用标准及提交申请的条件等做出了明确规定。2001 年,欧洲药品管理局首次提出在满足特定条件下可为个体患者提供未经上市许可的医疗产品。2004 年,欧洲议会和理事会法规首次引入“同情用药”制度^[8-9]。在之后的发展历程中,加拿大和澳大利亚陆续出台了同情用药法规。同情用药在美国及欧盟等被广泛应用于临床,包括 HIV/AIDS、其他感染性疾病、肿瘤、罕见病及心血管疾病等。

我国对未经证明的干预措施(例如超说明书用药、同情用药或用械等)的监管起步相对较晚,目前仍处于积极借鉴国际经验的阶段。这类干预措施在安全性和有效性证据尚不充分的情况下应用于患者诊疗,因此必须高度重视对患者及研究参与者权益的保护。在既要满足患者或研究参与者诊治需求、又要保障其安全的前提下,我国尚未建立相应的系统化监管制度。在此背景下,可考虑从以下两方面推进制度构建:一方面,参考国际成熟实践,明确申请流程与监管模式。应当根据干预措施的类型、相关法规以及使用情境(例如紧急或非紧急状态)进行细致区分,并依据风险水平实施分级管理——即风险越高,监管要求越严格^[10]。例如,2017 年 8 月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)通过的再授权法案(FDA Reauthori-

zation Act of 2017, FDARA)宣布简化伦理审查委员会对同情用药的审查流程,允许主任委员、指定委员或组长单位伦理审查和批准单个请求^[11]。另一方面,应当明确申请主体并合理划分权责。例如,在同情用药方面,美国与加拿大规定申请主体为患者的主治医师^[12],法国则要求为处方医生;美国 2014 年《尝试权法案》更对患者准入标准、药物符合条件、临床结果应用、报告义务、责任豁免等方面作出了全面规定^[6]。借鉴国际制度经验并完善相关理论体系,将有助于在实践过程中加快构建既符合我国国情、又能有效平衡诊疗创新与患者或研究参与者安全的监管框架。

2 临床使用未经证明的干预措施的问题分析

2.1 未经证明的干预措施的适用条件不明确

2013 年版《宣言》提出对患者无有效治疗措施时,可使用尚未被证明有效的干预措施。一些医师误解了其适用条件,将 2013 年版《宣言》作为不合理使用未经证明的干预措施的责任辩护,甚至助长了一些与使用 IND 即同情使用有关的不当行为^[10]。2024 年版《宣言》对此进行了澄清,任何人都不得滥用第 37 条来规避《宣言》对患者的保护。《宣言》强调未经证明的干预措施的适用条件是:以诊疗为目的、征求专家建议、不能入组临床试验、强调获得知情同意。《药品管理法》第二十三条明确同情用药适用范围包括:用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病、药物经医学观察可能使患者获益、必须符合伦理要求,患者或其家属需充分知情并签署知情同意书、仅限于开展临床试验的机构内。《宣言》和《药品管理法》虽列出了适用条件:疾病严重性、潜在获益性、伦理原则性及适用范围,但均未明确未经证明的干预措施具体的适用条件,缺乏具体实施细则。《管理办法(征求意见稿)》对同情用药的目标人群、适用情形、申请人和申请程序等做出了较为详细的规定,但目前该办法尚未正式颁布实施或试行。

2.2 未经证明的干预措施的监管制度不完善,无明确的审评机制

超说明书用药,特别是不具备有力科学证据的超说明书用药,是药品不良反应的一个危险因素。医疗卫生机构内缺乏监管机制,无监督部门的审核意味着药品的安全剂量范围、禁忌证及安全性数据等重要资料不足,这些都增加了药品不良反应发生的可能性^[13]。同情用药在我国是特殊类型的临床试验,属于药物临床试验管理范畴,其监管既不受制

于医疗技术临床应用也不归属于临床研究。《药品管理法》第二十三条虽确立了同情用药制度,但仅做出了原则性规定,并未对同情用药制度执行层面的细则要求进行明确,可操作性不强。与美国和欧盟的制度相比,我国的监管制度不够完善,无法保障同情用药制度合法合规顺利施行。而 2020 年的《医疗器械拓展性临床试验管理规定(试行)》,明确了医疗器械拓展性临床试验的申请流程、申请条件和过程监管等,虽没有明确责任归属、费用支付等,但相较于同情用药,制度上更加规范^[14]。因此,同情用药的监管机制是否可参考《医疗器械拓展性临床试验管理规定》(试行)仍有待明确。

2.3 未经证明的干预措施的适用缺少伦理考量

2.3.1 缺乏伦理监管 《中华人民共和国医师法》为医师超说明书用药提供了法律支持,要求医疗卫生机构应建立管理制度。但并未明确医疗卫生机构如何审核医师的超说明书用药行为。特别是在临床实践中,超说明书用药是否应当同涉及人体的生物医学研究一样,将伦理审查前置,并作为强制性监管审核程序。尽管有药学专家指出超说明书用药审批应当设有伦理审查环节,但各地方药学会意见不一。中华医学会、中国药学会等全国性医药协会所发布的专家共识中,也从未对超说明书用药提出伦理审查的强制性要求。总之,从我国现有的法规而言,并不要求超说明书用药进行实质性伦理审查^[13]。

2.3.2 缺乏安全性和有效性的验证 未经证明的干预措施的使用缺乏充分的经过临床实践或临床研究验证其安全性、有效性的数据支持,具有一定的探索性。无确凿科学证据的治疗手段既可能对患者疾病带来一线生机,也可能增加患者接受无效甚至不安全治疗的风险^[15]。例如:超说明书用药缺乏一定的疗效证据,属于具有相当不确定性的“灰色地带”。因此,相较于经过临床试验审批上市,已明确药品适应证、适用人群、给药剂量及方法的说明书用药,超说明书用药在一定程度上缺乏科学性验证,缺乏风险获益比的伦理考量。

2.3.3 缺乏充分、有效的知情同意 在已判决的涉及超说明书用药的诉讼案件中,超过 90% 的医疗损害鉴定结论述及医方侵害了患者知情同意权、未履行特殊治疗的告知义务和应尽的注意义务,或这些方面履行不足^[2]。处于临床试验阶段的药物存在未知毒性、安全性及有效性不明确等问题,知情同意很难做到充分告知;医师可能因同情患者而倾向推荐

试验药物,将“有利原则”演变成伤害。知情是由主治医师站在治疗的角度去告知还是研究者站在研究的角度去告知;以及申办者利用同情用药作为市场推广的手段等;这一系列问题都显示出同情用药的开展审核、监管体系不够健全,缺乏伦理考量。

2.4 未经证明的干预措施对患者保护体系不够完善

《宣言》第 37 条允许医师根据自己的判断使用未经证明的干预措施,经过专家建议和知情同意。然而,未经证明的干预措施未经可靠的临床研究验证,也缺乏足够的数据来证实其安全性和有效性。在面临生命危险、无药可救的情况下,未经证明的干预措施的风险一般会被患者低估,例如对于同情用药,试验药物存在未知毒性的风险,这可能会对患者造成伤害,甚至加速其死亡^[8]。然而,在这种情境下,患者及其家属往往处于一种脆弱状态,也会忽视试验药物的潜在风险,将其视为非真实存在的抽象概念,因而主观地低估或忽略其客观危害。对于知情同意,由于医学知识的专业性和复杂性,医师对未经证明的干预措施的风险知之较少,知情告知的信息是不够全面和准确的。对于医疗卫生机构,针对未经证明的干预措施的临床使用未建立监管体系,未发挥监管职能,存在滥用的风险;在这种对患者未建立充分保护体系的情况下,开展未经证明的干预措施的诊疗,是有悖于《宣言》保护患者的宗旨。

2.5 借“诊疗之名”行“干预之实”

未经证明的干预措施的性质问题,特别是被视为临床诊疗还是临床研究的问题非常重要,因为临床研究与临床诊疗的开展需满足不同的若干要求,包括伦理审查。临床研究活动需以通过伦理审查为前提,而《宣言》所提出的未经证明的干预措施需严格遵守科学、伦理的准则,以期实现保护患者的权益和安全的目的。实践证明在保障患者生命健康权和尊重患者自我选择权的情况下,使用未经证明的干预措施是合理的、也是很有必要的。使用情形是针对患者个体的特殊情况给予特殊的治疗方式,而不是临床研究,不需要提请伦理委员会审查同意,这符合诊疗行为规范。反之,如果首要目的是通过“创新疗法”获取研究数据或丰富医师的个人诊疗经验,而绕过伦理审查,用《宣言》来辩护临床研究则不符合《宣言》的要求。不能假借临床治疗干预的名头实为临床研究,将研究风险转变为诊疗风险。例如,在某些情境下,同情用药可能存在被滥用的风险。医师

可能在个人利益驱动下,在选择治疗方案时倾向于使用同情用药中的试验药物;同时,申办者也可能出于商业目的,通过扩大使用试验药物以加速收集安全性数据。这些行为可能导致同情用药偏离其初衷,引发潜在的安全性和伦理问题^[16]。

3 解决的建议

3.1 建立适宜我国医疗卫生机构未经证明的干预措施的管理制度

未经证明的干预措施的提出是为保护和促进公众健康理念的集中体现,是从保护危重患者利益出发的灵活制度设计。但未经证明的干预措施缺乏科学证据支持的本质使其在使用过程中存在一定风险,同时也涉及伦理问题。制度的建立是规范医师诊疗行为的重要准则,有助于约束违规操作、降低诊疗风险,保障医疗质量和患者安全。同时,明确的制度框架也是医学人文关怀的体现,能够进一步加强对患者生命权和健康权等基本权益的保护,促进医患信任,推动医疗实践向更加科学、规范和人本的方向发展。目前,我国尚未出台未经证明的干预措施在临床应用方面的法律法规和管理制度。例如对超说明书用药,《医师法》并未明确提出其适用原则、管理审批及应用监管等规范管理体系,也未明确要求应用之前是否有必要伦理审查。因此,应对未经证明的干预措施的临床应用制定明确的管理制度,形成规范的管理体系。

3.1.1 明确适用性条件 合理、安全、有效的超说明书用药是基于医师的专业知识、技能和判断力等,以及各级审批部门的监管。医疗卫生机构作为监管部门应制定明确的适用条件。首先明确适用情形:患者病情危重或复杂,现有治疗方式无法满足治疗需求,无合理替代治疗方案;紧急救治或公共卫生需求;患者个体化需求。例如,患者因肝肾功能异常等生理特征、基因差异或合并症需调整剂量或用法。其次具备充分的循证医学证据支持:有效性和安全性有高质量临床研究、权威指南或专家共识支持。最后医疗卫生机构内部审批:需经医院药事管理委员会、主管部门批准并备案。确保患者及其监护人充分知情同意,明确告知潜在风险及获益。同时明确禁止超说明书用药的情形:无明确医学理由,仅因商业利益驱动;缺乏安全性和有效性证据,可能对患者造成重大损害;患者拒绝知情同意或未充分告知风险等。

在实施同情用药和同情用械时,参照《医疗器械拓展性临床试验管理规定(试行)》的相关要求,需满

足以下基本条件:申请者需在国家药监局药品审评中心提交的试验药物或医疗器械临床试验申请中,详细说明同情用药或同情用械已获知的安全性数据及具体程序、步骤及方法(包括数据的收集与使用等),并与临床试验方案保持一致;适用是针对“特殊疾病”^[17]。《药品管理法》第二十三条明确规定,此类药物应适用于“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病”。具体哪些疾病属于这一范畴,需根据生命科学技术的发展进行动态调整,建议制定明确的疾病清单以供参考;同情用械必须在指定的医疗卫生机构实施、实施必须遵循伦理原则。在用医疗器械前,需向研究参与者或其监护人充分说明潜在风险,并获得其知情同意;明确申请者、医疗卫生机构及医疗器械提供方的责任与义务。

3.1.2 明确审批制度,细化申请程序 未经证明的干预措施与较为成熟的诊疗实践相比,具有更大的未知性。医师应避免主观随意性,严格遵循“证据支持+遵循伦理+规范流程”的原则,确保医疗质量与安全。美国“同情用药”紧急申请程序:主治医师或发起人通过快速通信的方法向美国食品药品监督管理局审核部门提出紧急申请,并在美国食品药品监督管理局电话授权后的 15 个工作日内补交材料,包括申请理由、患者疾病描述、用药情况、申办者免费提供药物证明或据法规收取成本费的证明、药理学数据、同情用药风险小于疾病本身风险的证明、伦理委员会审批证明(紧急情况下可先治疗,在 5 个工作日内事后审查)等^[9]。在我国,根据《管理办法(征求意见稿)》国家药品监督管理局药品审评中心在 30 天内完成审评,获得批准后方可实施。这可能使患者在等待结果的过程中失去最佳治疗时机。建议参照美国食品药品监督管理局的分类审批模式,建立适宜我国医疗卫生机构未经证明的干预措施的管理体系。根据申请的具体情形为同情用药审批开设绿色紧急通道。临床试验机构制定针对拓展性临床试验的特点增加相应管理制度和标准操作规程,从而有效控制拓展性临床试验质量和风险等。

3.2 伦理委员会等多部门协同全流程评估

对于同情用药和同情用械,为了更全面地保障研究参与者的权益,伦理委员会应重点审查:研究参与者选择与适应性,包括患者病情评估和适应性判断;风险与获益评估;知情同意包括信息充分性、理解能力评估及决策自主性;医师资质与专业性包括专业背景审查、培训与资格;利益冲突包括经济关联

审查和决策透明性;隐私与保密包括信息保护;建立应急审查机制,鉴于患者病情的紧急性,采用应急审查方式,加快审查流程等。

对于超说明书用药,医疗卫生机构建立药事管理委员会评估、医疗管理部门审核、必要时的伦理委员会监管的多角色、多维度管理体系,全方位保障患者权益。临床药师鉴于对药品的深层次认知,针对患者病情给予专业的评估建议,并在超说明书明用药过程中参与患者疗效评估,收集安全性数据,对保障患者的生命安全有积极促进的作用。

3.3 切实做好知情同意,保障患者权益

只要医师把患者的利益放在第一位,并能提供可靠的科学和临床数据支持,同时必须获得患者及其监护人的知情同意,包括告知未经证明的干预治疗方式的风险、获益和替代治疗方案等;即使在安全性、有效性均不确定的情况下,使用未经证明的干预措施就是正确且合理的^[17]。在医疗活动中,患者一般处于对医师的依赖地位,在医师面前呈现一定的脆弱性,而医师则处于绝对的权威地位。医师与患者不对等关系的存在就更需要医师详细且坦诚地告知患者未经证明的干预措施的目的和利弊,包括其不可量化和预估的风险与获益比。为防止患者由于过高地评估治疗效果而同意使用未经证明的干预措施,医师应在告知环节中明确说明未经证明的干预措施的不确定性和风险性,在确保患者已充分了解治疗的风险及获益的基础上,才可确认患者作出的是有效的知情同意。患者必须真正理解医师告知的内容。对于超说明书用药,医师向患者提供充分信息的必要性变得至关重要。医师必须充分、详实告知患者处方中的药品是用于说明书以外用途,还应包括原适应证、使用现状和安全性信息等,以及用药风险、风险如何承担(如果由患者自行承担,需明确告知)。对于同情用药或用械知情同意书内容可参考临床试验知情同意书,但还需告知不符合临床试验入组的情况,使用的是未上市药物或医疗器械。同时,充分的知情同意在一定程度上能减少未经证明的干预措施的滥用^[16]。

3.4 采取有效的风险识别与管理措施

《宣言》第十六至十八条明确在医学研究中,大多数干预措施都涉及风险。必须采取措施确保风险最小化,只有在确认风险得到了全面的评估并能被妥善地管理,医师和其他研究者才可开展临床研究。未经证明的干预措施相较于已有科学数据显示的医疗方式,风险既不可估,更不能有效防范。对于缺乏强有

力科学证据的未经证明的干预措施,考虑到患者病情的复杂性,医师在药品信息更新不及时的情况下,无法有效、及时获知用药风险,这种知识的缺乏影响患者的治疗,同时也可能为患者的治疗带来诸多风险;例如很多超适应证用药后发生本不该发生的不良反应与医师对于药品的适应证知识的缺乏有关^[19]。超说明书用药的风险往往并不涉及他人、社群和整个社会,仅涉及患者本人,相较通常用药而言,患者承担了更大的风险。及时、有效识别超说明书用药的风险可能规避不必要的安全性事件的发生。

对于同情用药或同情用械,使用的是未上市的药物或医疗器械,安全性、有效性均不确定,非预期的安全性问题有待发现,在此过程中,研究参与者面临的风险同样不可预估。如何做好风险识别、风险分析和风险评价。对于未经证明的干预措施风险评估尤为重要,要求参与的各方(包括研究者、申办者、审评专家和伦理委员会等)对此项措施开展可能产生的风险进行全面有效、尽可能地识别,从而做出风险发生概率、程度及范围等方面的分析及风险获益评估等;并在知情同意中充分告知,让研究参与者及其监护人做出基于自主的决定。

3.5 建立未经证明的干预措施开展后的救济途径

在面对新的疾病或无药可治的病情,医师的责任会让他根据具体情况确定一种解决问题的方案,药品超说明书使用会作为一种治疗方法。一般来说,以治疗或预防疾病为目的的超说明书使用在伦理上是允许的。在芬兰,超说明书使用通常被视为可能治疗方案的一部分^[7]。医师在积极救治的同时,医疗卫生机构内部建立超说明书用药的监管体系,制定关于超说明书用药后发生不良反应的赔偿协议,明确各方责任。例如当医师在诊疗过程中,尽职尽责履行救治的法律义务后,医方应当予以免责,患者需自行承担可能发生的损害。既为患者维护生命健康权,也为医师紧急救治排除后顾之忧。

未经证明的干预措施相较于成熟的诊疗技术以及已上市的药品、医疗器械,可能伴随着较大且难以预估的风险,治疗过程中出现的不良事件也难以完全规避。面对这种情况,如何通过有效的救济途径保障患者和研究参与者权益,是医疗卫生机构需重点考虑的问题。以同情用械为例,为保护研究参与者权益可借鉴临床试验中的保险机制。保险的购买主体应明确为申办者,因为同情用械的安全性和有效性尚未得到充分验证,但其使用过程中产生的额

外数据有助于申办者进一步了解试验医疗器械的性能,从而推动医疗器械研发。因此,申办者应为接受同情用械的研究参与者购买保险。一旦发生意外损害,可参照临床试验的赔偿方式,由申办者先行承担费用。这一举措不仅为研究参与者权益提供了更全面的保障,也为同情用械的实践提供了更为可行的救济途径。通过建立保险制度,研究参与者能够在风险发生后获得切实的权益维护^[12]。

4 小结

未经证明的干预措施是一种探索行为,加之应用人群为急危重症患者或罕见病患者等脆弱人群,相较于常规诊疗有较高的风险。虽然一些干预措施似乎看起来很有希望,但新出现的证据可能无法支持其有效性和安全性,甚至显示可能发生更大的风险。因此,应当谨慎和合理管控未经证明的干预措施的使用,明确未经证明的干预措施的监管体系、明确审批流程,建立干预措施清单,明确适用范畴。在立法过程中,坚持政策引领,始终以问题为导向,借鉴美国、欧盟等成功的监管经验,立足国情,坚持改革创新,将“中国问题”与“国际视野”充分结合,体现“中国特色”已达到《宣言》保护患者和研究参与者的初衷。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭芙蓉:论文撰写;李黎:文献梳理,论文指导;刘云霞:收集文献,查找资料;周吉银:研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] Katarzyna K, Karolina S, Marcin W. Ethical challenges of clinical trials with a repurposed drug in outbreaks[J]. Medicine, Health Care and Philosophy, 2023(26):233-241.

[2] 广东省药学会. 超药品说明书用药中患者知情同意权的保护专家共识知[J]. 今日药学, 2019, 29(6):361-367.

[3] 祁骏升, 计雅纯, 李娟. 超说明书用药相关医疗损害责任纠纷案例分折[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(15):321-325.

[4] 林薇, 茅鸯对, 马俐丽, 等. 146 家医疗卫生机构超说明书用药管理现状调查[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(5):619-626.

[5] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27)[2025-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.

[6] 周菁菁, 谈在祥. 中美同情用药与药物尝试权制度法律比较及其启示[J]. 医学与哲学, 2021, 42(9):61-65.

[7] Miquel Díaz H, Waltter R, Juli M. Paving the Path for Sustainable and Responsible Off-Label Use of Pharmaceutical Products in Europe[J]. European Journal of Health Law, 2024(31):129-152.

[8] 马静, 高京宏, 刘春光. 拓展性同情使用临床试验用药制度的相关问题研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(1):47-51.

[9] 韩桑莹, 姚军. 美国欧盟的“同情用药”制度及其对我国的启示[J]. 医学与法学, 2022, 14(1):72-77.

[10] Daly T, Mastroleo I. Use of unproven interventions in clinical practice in the Declaration of Helsinki 2024: building on welcome changes[J]. Theoretical Medicine and Bioethics, 2025. DOI:10.1007/s11017-025-09725-2.

[11] Folkers KM, Bateman-House A. Improving Expanded Access in the United States: The Role of the Institutional Review Board[J]. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2018, 52(2):285-293. DOI:10.1177/2168479018759661.

[12] 陈颖. 我国同情用药制度的法律困境及其对策[J]. 医学与社会, 2022, 35(4):139-144.

[13] 王萍. 超说明书用药的医学伦理审查必要性探究——以《中华人民共和国医师法》为视角[J]. 医学与哲学, 2024, 45(15):36-41.

[14] 谢泓怡, 刘佳举, 罗刚. 我国“同情用药”法律制度之完善的研究——以《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法(征求意见稿)》为对象[J]. 医学与法学, 2022, 14(1):78-83.

[15] 赵岩. 创新性治疗的安全风险与伦理规范[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(6):708-715.

[16] 欧美贤, 蒲画华, 谢连红, 等. 新冠肺炎中“同情用药”的临床应用及伦理思考[J]. 中国医学伦理学, 2021, 34(9):1203-1207.

[17] 国家药品监督管理局. 医疗器械拓展性临床试验管理规定(试行)[EB/OL]. (2020-03-14)[2025-03-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200320153801192.html>.

[18] Jan B, Hans-Jörg E, Andrzej G. Ethics codes and use of new and innovative drugs[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2019(85):501-507.

[19] Tewodros E, David L. B, Aman V, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population[J]. JAMA Internal Medicine, 2016, 176(1):55-63.

(收稿日期:2025-03-21)