

## · 国外药事 ·

# 德国和日本药品上市许可持有人制度下的药品损害事件风险管理研究

邹宜諝<sup>1</sup>, 陈云<sup>1</sup>, 柳鹏程<sup>2</sup>, 周斌<sup>1\*</sup>, 邵蓉<sup>2</sup> (1. 中国医药工业研究总院, 上海 201203; 2. 中国药科大学, 南京 211198)

**摘要** 目的: 研究德国和日本两国药品上市许可持有人制度下的药品损害事件风险管理, 为构建并完善我国的药品损害事件风险管理体系提供建议和参考。方法: 通过文献分析法, 对比研究德国和日本药品上市许可持有人制度下药品损害事件的法律适用、临床试验损害的补偿机制及上市后药品不良反应的救济机制制度。结果与结论: 德国的药品损害事件适用于药品损害责任和侵权责任, 临床试验和上市后药品损害的风险管理措施均为保险手段; 日本的药品损害事件适用于侵权责任和产品责任, 临床试验和上市后药品损害的风险管理措施为保险加救济手段。德国的风险管理措施相对平衡地照顾到了企业的承担能力和受害人的合法权益, 值得我国参考和学习。

**关键词:** 药品安全; 管理制度; 药品上市许可持有人; 药品损害事件; 风险管理; 国外药事

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0362-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.012

## Study on Risk Management of Drug Damage Events under the System of Marketing Authorization Holder in Germany and Japan

Zou Yixuan<sup>1</sup>, Chen Yun<sup>1</sup>, Liu Pengcheng<sup>2</sup>, Zhou Bin<sup>1\*</sup>, Shao Rong<sup>2</sup> (1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract Objective:** To study the risk management of drug damage events under the system of marketing authorization holder in Germany and Japan and to provide suggestions and references for establishing and improving the risk management of drug damage events in China. **Methods:** The application of legal liability, the compensation mechanism of clinical trial damages and the relief mechanism system of adverse drug reactions after marketing concerned with drug damage events under the system of marketing authorization holder in Germany and Japan were compared by means of literature analysis. **Results and Conclusion:** The drug damage events in Germany applied to the medicinal product liability and tort liability. The risk management measures for clinical trials and post-marketing drug damage were insurance measures. The drug damage events in Japan applied to tort liability and product liability and the risk manage measures were insurance plus relief measures. The practices in Germany might be more suitable for China in balancing interests between victims and enterprises.

**Keywords:** drug safety; management system; marketing authorization holder; drug damage event; risk management; foreign pharmaceutical affairs

自2016年5月26日起,我国在10个省市范围内开始了药品上市许可持有人制度的试点改革。作为发达国家普遍实行的一项重要的药品管理制度,药品上市许可持有人制度明确了药品上市许可持有人作为药品全生命周期内各个环节风险责任承担者的地位,对推进我国医药技术的创新与产业发展转型方面具有重大意义。由于药品上市许可持有人的职责重大,需要与之相对应的风险承担能力,所以了解药品上市许可持有人在药品损害事件中需要面临的法律风险,并建立与之适应的风险管理措施就显得十分重要。

在已经实施药品上市许可持有人制度的国家中,德国与日本分别为欧洲和亚洲最早实行该制度的国家,且两国同为大陆法系,在平衡保护受害者和企业风险承担能力有较为丰富的经验,值得我国借鉴和学习。因此,本文拟从药品上市许可持有人的角度,从3个问题出发(①药品上市许可持有人在药品损害事件中需要面临的法律风险;②药品上市许可持有人作为药物临床试验申办者,或者委托第三方作为药物临床试验申办者时需要面临的受试者损害补偿问题;③药品上市许可持有人在上市后药品损害事件中需要面临的患者救济),介绍德国和日本的相关领域实践经验,并为构建我国的药品损害事件风险防控措施提供参考和建议。

## 1 德国药品上市许可持有人的药害事件风险管理措施

20世纪50-60年代的“反应停事件”影响巨大,但事故的责任却难以理清。为此,1976年,德国于《药品伤害法》中提出了缺陷药品生产者的严格责任。1978年,德国又在新版《药品法》中提出了药品损害责任,即在严格责任的基础上,要求制药企业通过购买保险或提供金融担保来保障其赔偿能力。2001年欧盟《2001/83/EC》颁布,德国作为欧盟成员国开始实施药品上市许可持有人制度,药品上市许可持有人开始承担药品全生命周期内的风险责任,构成了今天的德国药品损害责任制度。

### 1.1 德国的药品损害责任

德国适用于药品损害的法律责任主要为药品损害责任和侵权责任。

药品损害责任出自德国《药品法》,即当患者遵照医嘱或指示,合理使用了已核准上市的药品,发生了超出当前医疗认知水平的损害,且企

业无法证明损害与药品研发、生产中的失误无关时所产生的责任。在设计之初,药品损害责任提出了过失责任、无过失责任和救济基金的三阶结构,后为平衡保护制药企业和受害者的合法权益,最终形成了无过失责任、强制保险和不承认科技抗辩的三阶结构。无过失责任,即损害事实发生后,企业即使没有过失也要担责,并且实行举证倒置和推定原则,即举证责任在企业一方,只要损害与缺陷之间的关系可推定即成立,构成要件为药品存在缺陷的事实、损害发生的事实以及缺陷和损害之间的关系三点;强制保险,即企业必须购买商业保险并设定了赔偿的上限额度(下文详述);不承认科技抗辩,即不允许企业以造成损害的药品曾经政府审批、符合欧洲药典规定或科技水平无法认知为由免除相应的责任。

侵权责任出自德国《民法典》,即因故意或过失侵害他人生命、健康、身体、财产、自由,或违反以保护他人为目的的法律时所需要承担的责任。德国的侵权责任实行过失责任原则,其构成要件包括加害人的故意或过失、受害的事实及过失与受害之间的联系。侵权责任适用于所有的民事案件,但由于其并非为药品损害专门设计,在构成要件方面强调加害人的主观过失和违法性,导致在处理药害事件时存在天然的不足。在20世纪50-60年代的“反应停事件”中,制药企业履行了说明的义务,受害者也按照说明书正确使用了药品,导致侵权责任难以适用。随后,德国设计了药品损害责任。

### 1.2 德国的临床试验损害补偿机制

药品上市许可持有人作为药品全生命周期中各个环节的风险责任的承担者,无论是以申办者的身份自行申办药物临床试验,还是以合约形式委托第三方的申办者申办药物临床试验,均需要承担临床试验阶段的责任。

德国要求药物临床试验的申办者必须为受试者准备与之风险相适应的临床试验保险,且该保险在对受试者死亡或终身残疾的补偿时至少有50万欧元以上的资金,补偿金发放后责任自动消灭。同时,作为强制保险,临床试验保险单次索赔的最低保险金额必须高于25万欧元,每年的索赔最低保险总额必须高于100万欧元。

### 1.3 德国的不良反应救济机制

德国的不良反应救济机制为保险模式。德国

要求药品上市许可持有人必须自行为其产品购买商业保险或提供金融担保,并且德国政府没有为企业提供该类保险的义务。若保险中包含再保险合同,则该保险公司必须在欧盟或欧盟经济区内,并符合2009/138/EC的规定。

当药害事件发生时,受害人可要求获得赔偿金。赔偿金包括受害人的治愈成本、因受害人死亡或工作能力暂停而减少的金钱损失,或在受害期间应得的增加而减少的收入、受害人的丧葬费用及其他合理的经济补偿。若受害人存在法律范围内的被扶养人,且因受害人受害而无法维持生活,则企业也应承担相应义务。此外,考虑到企业的承担能力,德国还规定了赔偿金的上限:当受害人仅1名时,每起事件最高赔付额为每年3.6万欧元或总计60万欧元;当死亡或受伤的受害人为多人时,每起事件的最高赔付额为每年7.2亿欧元或总计120亿欧元。当多名受害人的应赔偿金额超过了最高限额时,按比例赔付每名受害人。一旦赔偿金额被支付完成,所有损害责任将自动消灭。损害请求时限为受害人认知损害且知晓赔偿义务人起3年内,损害发生30年后自动消灭。

## 2 日本药品上市许可持有人的药害责任制度

日本自2005年开始实行药品上市许可持有人制度,为亚洲最早。目前日本尚没有专门针对药品损害的法律,药品损害的法律主要适用于《民法》和《产品责任法》中的侵权责任与产品责任。在临床试验阶段,日本药品上市许可持有人作为临床试验的申办者有义务为受试者购买临床试验保险或提供金融担保,并有制度化的补偿责任,但主要依靠行业协会发布的指导文件自律。此外,日本的不良反应救济制度由于救济认定、发放均由日本政府进行,且资金来源也是由政府拨款和企业缴费两部分组成,因此除补偿受害者以外,在药害事件无法确认具体责任及责任人时还具有为制药企业兜底的作用。

### 2.1 日本的药品损害责任

侵权责任即因过失或故意导致他人合法权益受损时产生的赔偿责任,它不仅适用于行为本身,也适用于制造、加工的动产、不动产、服务等所有商品。日本侵权责任遵从过失责任原则,其构成要件为损害的事实、加害者的过失以及事实与过失之间的因果关系三点,其索赔权在知晓具体赔偿义务

人起3年内,或自侵权行为发生起20年内有效。

产品责任即因产品缺陷导致他人生命、身体、财产受损时所产生的法律责任。“产品”的范围包括所有制造或加工的动产,“产品缺陷”包括设计、制造、警告和标识缺陷3种,但因科学技术无法发现的产品缺陷,以及按产品设计方的设计要求、按设计方要求而使用了有缺陷原料所导致的产品缺陷可以免责,即承认科技抗辩。产品责任适用于无过失原则,其构成要件包括损害事实、生产者缺陷及两者间的因果关系三点,其索赔权在知晓具体赔偿义务人起3年内,或产品自生产者交予他人起10年内有效,涉及长期累积导致的损害或潜伏期时以损害发生时算起。

### 2.2 日本的临床试验损害补偿机制

日本要求药品上市许可持有人作为临床试验的申办者,必须要为受试者准备临床试验保险或金融担保,但对保险的具体保额、期限等没有做出详细的规定。此外,为保护受试者的权益,日本还制度化了临床试验中申办者对受试者的补偿责任。2015年《以人类为对象的医学类研究伦理指导原则》中规定,凡以人类为受试者的医学研究中,受试者出现超过轻微程度损害,且研究人员有超过常规程度的诊疗行为的,申办者对受试者必须承担相应的补偿责任。在补偿的标准方面,日本没有官方的指导文件,企业普遍遵循由第三方行业协会制定的补偿标准。

### 2.3 日本的不良反应救济机制

日本的不良反应救济机制为基金模式,由日本厚生劳动省下属的药品医疗器械综合机构负责运营。当受害者遵照处方或医嘱使用药品出现预期外的不良反应导致的药害事件时,且具体的法律责任及责任承担人不明确时,受害者可向政府申请基金。救济基金的来源包括政府拨款和企业缴费两部分,是否发放及发放的标准则由厚生劳动省决定。在基金来源中,政府拨款部分主要用于补贴基金的运营事务,而企业缴费部分则用于基金的发放;企业缴费部分分为一般筹款和附加筹款两部分,前者按该企业上一年的销售额比例缴纳,后者按该企业上一年的赔付金额比例缴纳。企业缴费部分的计算公式:

一般筹款公式: 缴纳金额=各类型产品的销售数量×单价×倾斜系数×筹款金率

其中：倾斜系数，根据药品不同种类的副作用风险而进行修正，分为①医疗用药品（新药）2.0、②医疗用药品（注射剂类）1.0、③医疗用药品（其他）0.6、④一般用药品0.1；筹款金率，随基金运营状况变化，2004年至今一直为0.3/1000。

附加筹款：由上一年中赔付过不良反应救济金的企业缴纳，缴纳方式为上年度赔付过的药品现价1/4，但以前一年度销售额的1/100为上限。

### 3 德国和日本药品损害责任制度对我国的启示

#### 3.1 积极推进相关法律的制定,完善制度建设

任何重要制度的建立和推行都需要法律的支持。由于药品上市许可持有人职责重大，对风险承担能力的要求也高，故而尽快完善与药品上市许可持有人配套的相关制度、保证药品上市许可持有人能具有相应的赔偿能力就显得刻不容缓。因此，建议以药品上市许可持有人为责任主体、以药品全生命周期为主线设计制度，涵盖药品上市许可持有人在临床试验、产品生产、上市使用各阶段的相应补偿及救济机制，细化具体的实施措施，完善我国在上述领域的不足。

#### 3.2 构建我国临床试验损害补偿机制的建议

临床试验具有一定的风险性，因此德国和日本都要求临床试验必须配备保险，其中德国考虑到企业的承担能力还专门制定了赔偿金的限额，而日本则主要依靠行业协会自律。我国GCP中虽然也提出申办者应为受试者准备保险，各省市的试点方案中也重申了这一立场，但并没有要求临床试验必须配备保险。根据调查显示，我国临床试验保险的覆盖率不足三成，为试验配备保险的也多为境外申办者，保险产品的设计也不够成熟。因此，鉴于我国临床试验保险的整体情况，建议先要求强制购买保险并设定保险的限额，让临床试验保险尽快普及。

#### 3.3 构建我国不良反应救济机制的建议

药品上市许可持有人制度设立的主要目的是鼓励创新，如果赔偿责任过大，则改革的创新红利就有可能受到抑制，因此不良反应救济机制的构建除了要考虑到受害者的权益，也要在企业 and 受害者之间谋求平衡。考虑到我国仍处于社会主义初级阶段，医药产业的发展仍需要国家的大力扶持，建议机制设计时一方面制定国家不良反应受害认定等级标准，另一方面规定企业自行选择购买保险或金融

担保，并预设赔偿金额的上限，在尽可能充分保护患者合法权益的同时兼顾企业的发展需要。

同时，为更好地解决药品上市许可持有人在临床试验损害和药品损害的责任承担能力，除为临床试验损害、药害事件等单独设计相应的补偿或救济机制外，保险公司还应着手设计专门的药品损害保险，可以涵盖临床试验损害、生产运输中的药品责任、上市后的药品损害等责任。考虑到开发新险种的成本较高，从事该方面业务的保险公司数量较少，建议可先以现有的保险产品为基础，针对上市许可持有人在各阶段的需求做出修改，再以组合搭配的形式为药品上市许可持有人解决燃眉之急。

#### 参考文献：

- [1] 孙红闪, 张象麟. 对我国药物临床试验保险实施现状的分析与思考[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(1): 27-31.
- [2] 杨帆. 《侵权责任法》对药品不良反应法律责任的影响[J]. 法治与社会, 2016, (28): 15-16.
- [3] 朱晓峰. 德国侵权法上的继发性损害类型及其启示[J]. 现代法学, 2017, (3): 160-169.
- [4] 芦淑萍, 郭遐. 对药品临床实验受害者的损害赔偿[J]. 中国医院, 2013, (4): 45-47.
- [5] 张清. 药物临床试验中受试者权益保护机制的探讨[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2014, (4): 20-26.
- [6] 沈群红, 张诗情, 崔诗月, 等. 药品不良反应赔偿制度的国际比较与借鉴[J]. 中国卫生政策研究, 2016, (9): 41-46.
- [7] 张枫, 徐晓媛. 日本与我国台湾地区药品不良反应损害救济基金制度的比较及对我国的启示[J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3036-3039.
- [8] 赵玮. 发达国家药品不良反应补偿救济制度对比分析对我国的启示[J]. 药物流行病学杂志, 2013, (7): 367-370.
- [9] 李波. 瑕疵产品生产、销售过程中不法集体决策问题的归因和规则——以德国“皮革喷雾剂案”为例[J]. 中国刑事法杂志, 2014, (1): 29-37.
- [10] 田剑波. 医学临床试验中受试者法律保护的现状与完善[J]. 医学与法学, 2017, (9): 36-40.
- [11] 董晓峰, 范贞. 药物临床试验责任保险保障案例的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, (31): 2474-2476.
- [12] 汶柯, 王瑾, 王睿. 新药临床试验保险应成“必选

- 项”[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(1): 19-21.
- [13] 徐喜荣. 论医疗机构的药品缺陷责任——对《侵权责任法》第五十九条之检讨[J]. 中国卫生法制, 2015, (6): 12-17.
- [14] Federal Ministry of Health. Medicinal Products Law[EB/OL]. (2016-04-04) [2017-09-01]. [http://www.gesetze-im-internet.de/englisch\\_amg/englisch\\_amg.html](http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html).
- [15] European Medicines Agency. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use[EB/OL]. (2004-11-28) [2017-09-01]. [http://www.ema.europa.eu/docs/EN\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004481.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/EN_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf).
- [16] Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. German Civil Code[EB/OL]. (2013-10-01) [2017-09-01]. [https://www.gesetze-im-internet.de/englisch\\_bgb](https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_bgb).
- [17] 日本国政府. 民法[EB/OL]. (2017-06-02) [2017-09-01]. [http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=129AC0000000089&openerCode=1](http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=129AC0000000089&openerCode=1).
- [18] 日本国政府. 製造物責任法[EB/OL]. (1994) [2017-09-01]. [http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=406AC0000000085&openerCode=1](http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=406AC0000000085&openerCode=1).
- [19] 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理方針[EB/OL]. (2014-12-22) [2017-09-01]. [http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf).
- [20] 日本国政府. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法[EB/OL]. (2002-04-14) [2017-09-01]. <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H14/H14H0192.html>.
- [21] Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. Insurance Contract Law[EB/OL]. (2011-12-22) [2017-09-01]. [https://www.gesetze-im-internet.de/englisch\\_vvg/englisch\\_vvg.html](https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_vvg/englisch_vvg.html).

(收稿日期 2017年9月4日 编辑 郑丽娥)