

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.002

## 药物临床试验合同协定内容要点分析\*

王 辉<sup>1</sup>,王永庆<sup>2</sup>,李天萍<sup>1</sup>,孙明敏<sup>1</sup>,侍培培<sup>1</sup>,柴 怡<sup>1△</sup>

(1. 南京医科大学第一附属医院国家药物临床试验机构,江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院药学部,江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 为药物临床试验合同协定内容的拟订提供参考。方法 梳理南京医科大学第一附属医院国家药物临床试验机构2014年至2018年签署的742份临床试验合同,细分临床试验合同要素,分析合同中普遍存在的问题,提出解决对策及建议。结果与结论 合同存在的问题主要有责任主体不明确、遗传资源约定不完善、探索性研究不合规、经费计算错误。解决对策为,明确受试者赔偿责任、按遗传办要求开展研究、探索性研究需申报伦理并签署合同、公布办事指南、与知情同意书保持一致。建议规范合同审计流程、把控合同审查细节、签署框架合同、建立合理的合同审查制度、实现数据共享。

**关键词:** 药物临床试验;合同审查;合同研究组织;受试者保护;药事管理

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0006-04

### Key Points of the Contract Agreement of Drug Clinical Trial

WANG Hui<sup>1</sup>, WANG Yongqing<sup>2</sup>, LI Tianping<sup>1</sup>, SUN Mingmin<sup>1</sup>, SHI Peipei<sup>1</sup>, CHAI Yi<sup>1</sup>

(1. National Drug Clinical Trial Institution, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the formulation of the contract agreement of drug clinical trial. **Methods** A total of 742 clinical trial contracts signed by the National Drug Clinical Trial Institution of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from 2014 to 2018 were sorted out, and the elements of clinical trial contracts were subdivided. The common problems in the contracts were analyzed, and countermeasures and suggestions were put forward. **Results and Conclusion** The main problems of the contracts are unclear subject of responsibility, imperfect genetic resources agreement, non-compliance of exploratory research, and wrong calculation of funds. To solve the problem, we can clarify the compensation liability of the subjects, carry out research according to the requirements of the genetic office, declare ethics and sign contracts for exploratory research, publish guidelines, and keep consistent with informed consent. It is suggested to standardize the process of contract audit, control the details of contract review, sign framework contract, formulate reasonable contract review system and share data.

**Key words:** drug clinical trial; contract review; contract research organization; subject protection; pharmaceutical administration

新药上市前必须经过临床试验。相对于常规的医疗行为,临床试验的不确定性特点使其存在更大风险。设计再完善、执行再严密的临床试验都有可能对受试者造成预期和非预期损害,损害发生后需要责任方承担受试者赔偿义务。国内外诸多法规和共识对试验相关责任都有规定,临床试验合同就是落实这些规定,有效保障受试者权益的法律文书。合同的签署是为了保护合同当事人的合法权益,维护社会经济秩序。为了使临床试验开展更加有序,保障申办方、合同研究组织(CRO)、研究机构等各方的权益,每项研究开展前都必须签订临床研究合同<sup>[1]</sup>。现就药物临床试验合同要素、存在的问题等方面进行分析,为药物临床试验合同的拟订提供参考。

### 1 临床试验合同要素

#### 1.1 当事人信息和研究题目

合同中要写明当事人的名称、地址,收款方的账户

信息,研究的准确题目,一般以试验方案的题目为准,器械须注明具体型号、规格。

#### 1.2 各方职责

申办者作为临床试验的发起人及主要权益人,对临床试验承担主要责任,合同中应约定申办方负责试验相关损害<sup>[2]</sup>。临床试验监察政策要求,申办方应监管临床试验的全过程<sup>[3]</sup>。美国食品和药物管理局(FDA)为了保障受试者权益和提高临床试验数据质量,在临床试验开始前投入大量精力引导和教育申办者<sup>[4]</sup>,并针对申办者、CRO制订指导手册<sup>[5]</sup>。研究者应把受试者安全放在第一位,熟悉试验方案内容,并严格按方案开展临床研究,保障试验数据的真实性、完整性和及时性。受试者在试验过程中发生严重不良事件(SAE),研究者应及时救治,尽最大努力保障其安全<sup>[6]</sup>。近年来,随着临床试验的不断发展和相关法规的不断完善,又有一些新的规定出现,如2019年7月1日起实施的《中华人民共和国人类遗

\*基金项目:国家自然科学基金(面上项目)[81673515]。

第一作者:王辉,男,硕士研究生,助理研究员,研究方向为临床试验合同管理,(电子信箱)jsphkjwh@163.com。

△通信作者:柴怡,女,博士研究生,副研究员,研究方向为医院临床试验项目管理、质量控制,(电子信箱)littlechaiyi@163.com。

传资源管理条例》，其实施后启动的、包括正在开展的临床研究必须遵守该条例，若违反就涉嫌违规，甚至违法犯罪。以往一些临床试验在实施过程中，尤其是受试者发生SAE相关费用的报销上，部分占用了医保基金；因医疗保险主管部门监督力度的逐渐加大，各临床试验机构和申办者也越来越重视此问题。有试验机构已在合同中约定，受试者因方案规定的门诊随访、住院随访产生的费用，及其他临床试验相关费用由申办者承担，不得使用医保基金。

### 1.3 合同履行的期限与金额

合同要求规定明确的起止日期与合同总额，但临床试验中存在诸多不确定性，对于以上两点大多无法准确约定。现阶段开展的临床试验常用分层区组随机，每个中心入组的例数不固定，还存在受试者中途脱落、计划外访视等意外情况。鉴于以上情况，临床试验合同的履行期限是预估的，各方对试验的进度不作承诺。将能预估试验总金额的写入合同，不能预估的可按入组病例数或随访次数付费，最终以项目实际发生情况结算。

### 1.4 合同履行与付款

研究机构按合同约定按时、按质、按量地完成临床试验，申办方或CRO按合同付费。申办方或CRO在试验开始前支付预付款，预付款作为临床试验的启动资金，额度以能支持试验前的准备工作和到下次付款前入组病例的费用为宜，后续按试验进度付款，末次付款按实际发生金额在项目结题前支付。

### 1.5 文献发表

合同应明确关于临床试验结果公开和发表的事宜，本着对临床试验科学、负责的态度，研究者应有权在不对申办者专利保护等造成损害的情况下，发表或公开试验阴性结果或阳性结果，但需征得申办者书面同意。

### 1.6 试验经费

临床试验合同必须覆盖临床试验所有开支，含研究成本费、受试者营养/交通费补贴、研究者观察费、管理费、税费及各试验机构要求合规的经费。临床试验所有经费应由研究机构财务统收统支，机构内任何部门和个人都不得直接接受试验经费。

### 1.7 利益冲突

是指个人的利益与其职责间的冲突，即可能影响个人履行职责的经济或其他利益<sup>[7]</sup>。研究机构所有试验参与人员应严格遵守机构的利益冲突管理规定。

### 1.8 发明专利的归属

临床试验过程中的发明专利一般分为2种情况：第一种情况，研究者的发明专利是基于申办方提供的试验资料，或与试验药物、化学类似物、相似作用机制的药物相关，该类发明专利应归申办方所有。第二种情况，研究

者不依赖于第一种情况，是在试验过程中构思、实施或做出的其他可获发明专利的归研究机构或研究者所有，但可约定申办方有获得转让的优先权。

### 1.9 争议解决

合同当事人可参照《合同法》在临床试验合同中约定争议解决的具体方式。

## 2 临床试验合同存在的常见问题

通过对本机构2014年至2018年签署的742份合同进行梳理(见图1和图2)，发现大部分合同定稿平均版次在2~3版，反复沟通的合同主要存在以下问题。

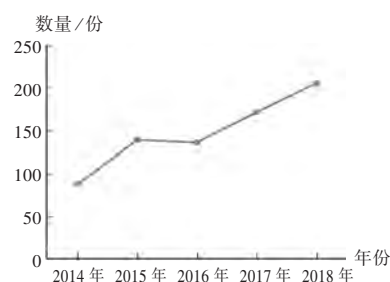


图1 2014年至2018年合同数量

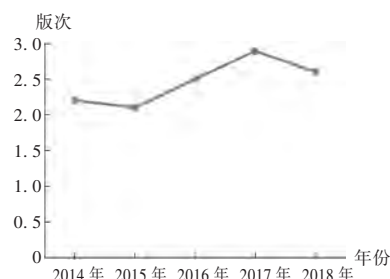


图2 2014年至2018年合同修改平均版次

责任主体不明确：申办者、CRO、研究机构各方权利义务不明确，如在CRO与研究机构签署的合同中描述为申办者承担的责任，但申办者并没有在合同中签字盖章，申办者对CRO的委托书中也未包含此条款，一旦发生相关纠纷，研究机构有可能面临独自承担责任的风险<sup>[8]</sup>。临床试验合同中有时会有一些关键条款描述不够规范，如合同中约定“因此试验药物引起的受试者损害由申办者承担”<sup>[9]</sup>，这样描述不够准确。应约定“因试验药物/器械引起的不良事件或不良事件引起的医疗纠纷由申办者承担相应责任和经济补偿”<sup>[10]</sup>。

遗传资源约定不完善：根据中国人类遗传资源管理办公室规定，临床试验如有外资公司参与，需按规定报遗传办审批，审批通过后才能开展临床试验。临床试验是由多方合作完成，不仅有申办者、CRO、临床研究管理组织(SMO)、研究机构，还有中心检测实验室、试验用药物生产企业等其他参与方，研究机构很难全面了解临床试验是否有外资公司参与。

探索性研究不合规：很多治疗肿瘤疾病的临床试验可能会开展探索性研究，而申办方拟订的合同初稿很少

会主动约定探索性研究条款。如探索性研究的标本采集和使用未能遵守相关规定,就会造成不合规。

经费计算错误:临床试验合同经费一般包含检查费、受试者交通补偿费、研究劳务费、管理费、税费及研究机构规定的其他合规费用。经费计算看似简单,但常会出现错误。如在多中心临床试验中,检查费用收集人员未能准确收集本研究机构的各项检查价格及其他收费标准,导致最终合同经费错误;或是合同预算人员粗心大意而出现计算错误,且未核对。

### 3 对策

#### 3.1 明确受试者赔偿责任

国内多中心临床试验投保率逐年增加,但还是低于国际机构<sup>[11]</sup>。因此合同中应根据《药物临床试验质量管理规范》(GCP)第43条明确约定,申办者为临床试验受试者提供保险,应承担发生与试验相关的损害或死亡受试者的治疗费用并作相应经济补偿。由CRO代表申办者与机构签署合同,赔偿责任应由CRO承担,如CRO要求对受试者赔偿免责,需申办者另外出具书面受试者赔偿承诺书。试验机构要求申办者购买保险的同时,申办者也会在合同中要求试验机构购买适当及足够保险,保证受试者因医疗事故所致损伤时能获得赔偿。国内提供临床试验的保险公司有中国人民财产保险股份有限公司、中国平安财产保险股份有限公司、中国太平洋财产保险股份有限公司、安达保险有限公司等。

#### 3.2 按遗传办要求开展研究

合同应规定,如本研究涉及遗传资源申报,则本合同只有在获得中国人类遗传资源管理办公室批准和各方承诺签署后(以较迟者为准)生效。申办者/CRO承诺试验收集的所有样本、信息仅用于本临床研究,各方应在符合国家法律法规与相关规定的范围内及不违背生命伦理的前提下使用样本及信息。

#### 3.3 探索性研究需申报伦理并签署合同

合同中约定的探索性研究内容、范围需得到中国人类遗传资源管理办公室批准,且与本机构伦理委员会批准执行的方案、知情同意书保持一致。双方应对样本及信息使用权限、保密性进行约定,确保在不违背生命伦理的前提下使用样本。

#### 3.4 公布办事指南

各研究机构均有自身的管理制度和流程,若申办者是第一次与该机构合作,常不清楚机构管理要求,就需要机构办将本机构的要求告知申办者。机构办可将本中心的办事流程、要求、分工在医院官网、机构办微信公众号等公共平台上公布,既可方便各方快速办理事务,也避免机构办重复回答问题,提高工作效率。申办者作为临床试验的发起方,负责拟订临床试验合同。试验机构收到申办者递交的合同初稿,一般由机构办公室组织相

关人员商讨并给出修改意见<sup>[12]</sup>。申办者合同拟订人员应充分了解合作机构规定、流程、收费标准,按双方约定计费方式计算合同经费<sup>[13]</sup>。

#### 3.5 与知情同意书保持一致

一些非注册类临床试验中有时在知情同意书中告知受试者会有受试者损害赔偿、免费检查、交通费等权益,但在合同中却无相关条款。遇到这种情况,研究机构应要求申办者在合同中作出与知情同意书一致的承诺。

### 4 建议

#### 4.1 规范合同审计流程

合同常规审查可先通过临床试验管理系统审查电子版,电子版通过后签署纸质版合同。电子版合同审查流程:临床监查员(CRA)→主要研究者(PI)→机构办合同专员→机构办主任。电子版合同定稿后,申办者或CRO签字盖章后交由机构签字盖章,纸质版合同定稿。纸质版合同签署流程:申办方/CRO→PI→机构办主任→审计处出具审计报告→分管院长→审计处加盖合同专用章。除了常规审查流程,系统中设立了“合同审计专员”角色,让审计部门提前介入,避免到纸质版合同签署流程时被退回,缩短合同签署周期。

#### 4.2 把控合同审查细节

根据相关法律法规、医院规章及机构合同审查标准操作规程(SOP)要求,制订本机构的合同审查表单。机构办将本机构常规要求发布到系统中,CRA提交合同前必须逐条核对,尽量减少合同讨论版次。机构办合同专员依据合同审查表单对临床试验合同进行初审;机构办主任依据合同审查表单、参考合同审查专员建议,给出“通过”或“退回重审”的审查结果;审计合同专员在电子版合同审查过程中不作为一个节点,但可随时提出意见供各方参考。机构办着重审查合同与试验方案的一致性、受试者保护条款、试验经费预算合理性,审计处着重审查合同签署方资质、合同合法合规性<sup>[14]</sup>。

#### 4.3 签署框架合同

机构可与长期合作的申办者签署框架合同,框架合同中约定双方责任义务、适用范围和期限,具体项目根据方案任务签署经费合同。根据整理5年合同问题情况来看,双方讨论的焦点一般集中于责任义务条款,尤其是外资公司对于条款的变动需要较长的回复周期,框架合同的签署可大幅缩短临床试验合同签署周期,尽快启动试验。

#### 4.4 建立合理的合同审查制度

随着我国临床试验的蓬勃发展,大型三甲医院临床试验机构承接的项目激增。如果每个项目合同都以会议形式审查,效率太低,甚至有时会使研究错过最佳入组期,但由某一个部门决定临床试验合同又会存在合规问题。最好的方式是常规审查与会议审查相结合,在合规