

## 医疗机构临床试验合同管理常见问题及对策研究

曹钰然<sup>1</sup>, 曹国英<sup>1</sup>, 张菁<sup>1</sup>, 吴翠云<sup>2</sup>, 詹慧中<sup>1</sup>, 毛颖<sup>1</sup>

(复旦大学附属华山医院 1 药物临床试验机构, 2 伦理审查委员会, 上海 200040)

**[摘要]** 目的: 加强药物/医疗器械临床试验的合同管理, 保证临床试验的合规性。方法: 对本院 2013 年 8 月—2018 年 8 月期间审核发现问题突出的 130 份临床试验合同进行回顾梳理, 总结归纳临床试验合同及其管理中存在的问题, 提出相应的应对策略。结果: 应规范管理临床试验合同, 保障研究机构/研究者和受试者的合法权益。结论: 加强临床试验合同管理, 有助于促进临床试验工作的健康、持续发展。

**[关键词]** 临床试验; 合同管理; 问题; 对策

**[中图分类号]** R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2019)24-2997-04

## Research on problems and countermeasures of the management of clinical trials' contracts in medical institutions

CAO Yu-ran<sup>1</sup>, CAO Guo-ying<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, WU Cui-yun<sup>2</sup>, ZHAN Hui-zhong<sup>1</sup>, MAO Ying<sup>1</sup>

(1 Office of Drug Clinical Trial Institute, 2 Institutional Review Board, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To strengthen the management of clinical trials' contracts of drugs and medical devices and improve the standardization of clinical trials. **Methods:** Based on analysis of the problems of 130 clinical trials' contracts from Aug 2013 to Aug 2018, corresponding countermeasures were put forward. **Results:** Scientifically managing clinical trials' contracts could protect the rights and interests of research institutions/researchers and subjects. **Conclusion:** Strengthening the management of clinical trials' contracts could promote the healthy and sustainable development of clinical trials.

**[Key words]** clinical trial; contract management; problem; countermeasure

一般药物/医疗器械研发单位(企业、研究所等)不具备实施试验的临床条件和资质, 需要作为发起该临床试验的申办者委托具有资质的研究机构参与药物/医疗器械的临床评价过程。因此, 申办者与研究机构间需要专门针对特定临床试验项目中的特定任务签订委托服务合同, 即临床试验合同。临床试验合同是对临床试验各方主体的责任、权利和义务进行清晰约定的重要文件, 作为法律文书在确保临床试验遵循相关行业法律法规的前提下

顺利开展。

药物/医疗器械临床试验管理是医疗机构管理中重要的组成部分; 药物临床试验机构是对药物/医疗器械临床试验相关活动进行管理的部门。如何科学严谨地管理临床试验合同, 使其保证申办者/合同研究组织(contract research organization, CRO)和医疗机构的职责符合相关法律法规、临床试验方案等的要求, 保障医疗机构/研究者和受试者的合法权益, 是药物临床试验机构面临的一项挑战。本研究通过对本院 2013 年 8 月—2018 年 8 月期间审核发现问题突出的 130 份临床试验合同进行回顾梳理, 总结归纳临床试验合同及其管理中存在的问题, 提出相应的应对策略。

**[作者简介]** 曹钰然, 女, 硕士研究生, 主要从事临床试验管理工作。联系电话: (021)52888041, E-mail: yuran1188@sina.com。

**[通讯作者]** 曹国英, 女, 副主任技师, 主要从事 I 期临床研究和临床试验管理工作。E-mail: sherley\_76@163.com。

## 1 临床试验合同要素

我国《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)<sup>[1]</sup>第7条规定:临床试验开始前,研究者和申办者应就试验方案、试验的监查、稽查和标准操作规程以及试验中的职责分工等达成书面协议。《医疗器械临床试验质量管理规范》第10条<sup>[2]</sup>规定:临床试验前,申办者与临床试验机构和研究者应当就试验设计、试验质量控制、试验中的职责分工、申办者承担的临床试验相关费用以及试验中可能发生的伤害处理原则等达成书面协议。即在临床试验启动前,申办者应与研究机构/研究者对合同的条款协商一致并完成临床试验合同的签署。

临床试验合同的条款一般包括(但不限于)以下内容<sup>[3]</sup>:① 合同签署方的基本信息,主要涉及申办者、合同研究组织(如有)和研究机构。② 合作内容:涉及研究项目名称和实施的具体要求,如约定完成的有效病例数、筛选失败病例、脱落病例的处理、试验实施的质量情况以及研究过程中双方应履行的职责等。③ 临床试验费用:包括预算组成、付费方式、付费日程等。④ 临床试验责任保险、有关试验所致受试者和研究者损害赔偿的约定。⑤ 研究期间双方应遵循的相关法律法规,包括但不限于我国GCP、药品注册管理办法、药物临床试验伦理审查工作指导原则和涉及人的生物医学研究伦理审查办法、人用药品注册技术要求国际协调会-药物临床试验质量管理规范(Guideline for Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonisation, ICH-GCP)、赫尔辛基宣言以及反腐败反贿赂法律等。⑥ 违约责任,即明确定义申办方或研究机构哪些情况属于违约,需承担何种责任;以及争议的解决方法,即如履约中出现争议的情况如何解决,如需仲裁,仲裁地的选取原则等。⑦ 保密责任、文章发表和知识产权归属。⑧ 合同履行期限、终止的相关约定以及部分条款在研究完成后依然有效的界定和说明。⑨ 其他。

## 2 临床试验合同审核问题归纳

本院2013年8月—2018年8月期间审核发现问题突出的130份临床试验合同中,包含药物和医疗器械临床试验合同各99份和31份。问题主要出现在以下6个部分(按问题出现频次从大到小排列):受试者和研究者损害赔偿、临床试验费用、合同签署方、各方应履行的职责、终止条款及保密、知识产权归属条款(见表1)。

表1 2013年8月—2018年8月期间临床试验合同按问题类别进行分类的情况

问题类别	问题出现的频次	问题频次占合同数百分比/%
受试者和研究者损害赔偿	64	49.2
临床试验费用	62	47.7
合同签署方	43	33.1
各方应履行的职责	16	12.3
终止	13	10.0
保密、知识产权归属	9	6.9

**2.1 受试者和研究者损害赔偿** 《药物临床试验质量管理规范》第43条规定:申办者应对参加临床试验的受试者提供保险,对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保,但由医疗事故所致者除外。《医疗器械临床试验质量管理规范》第48条规定:申办者应当为发生与临床试验相关的伤害或者死亡的受试者承担治疗费用以及相应的经济补偿,但在诊疗活动中由医疗机构及其医务人员过错造成的损害除外。2013版《赫尔辛基宣言》<sup>[4]</sup>第15条规定:因参加研究而受伤害的受试者必须保证获得适当的补偿和治疗(Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured)。

上述3个临床试验和伦理相关的法规均明确规定临床试验受试者损害遵循无过错赔偿原则,但是在临床试验合同中,申办者为了规避风险,往往会增加许多限制条款,从而导致受试者和研究机构/研究者的权益不能得到充分保障。一般赔偿部分问题如下:① 合同中未列明对受试者损害赔偿和研究者担保条款。② 合同中只列明申办者会提供保险,由保险负责赔偿,但是保险只对保险范围内的事件负责赔偿。如果保险不足以偿付,仍然应当由申办者自行赔偿。③ 合同中虽然列出了申办者会对受试者损害进行赔偿,但增加了一些免赔的限制条款,例如,医疗机构、主要研究者或研究中心人员未遵守协议、研究方案、申办者有关研究所作任何书面指示的,或由主要研究者或研究机构未及时向申办者/CRO报告在研究过程中发生的任何重大或需警惕的事件引起或与之有关者等,申办者均不负责赔偿,使得赔偿范围缩小。④ 申办者为国外公司,在国内

无分公司或办事处,而 CRO 明确不负责受试者赔偿和研究者担保,这种情况下应该由申办者委托国内的代理机构来承担赔偿责任,否则一旦出现纠纷,受试者会基于诉讼便利选择与申办方承担连带责任的医疗机构作为被告<sup>[5]</sup>,那么研究机构就要替申办者承担赔偿责任。⑤ 合同中规定研究机构和研究者负责赔偿申办者/CRO,例如,因研究机构和/或主要研究者疏忽或故意不当行为,或违反协议导致申办者/CRO 遭受任何损失、损伤、损害、费用或支出(包括但不限于合理的律师费)者,机构和主要研究者应赔偿申办者/CRO 并使其免责,遇到这种情况机构可以据理力争不接受该部分条款。

**2.2 临床试验费用** 《药物临床试验数据核查要点》<sup>[6]</sup>中指出:临床试验合同经费必须覆盖临床试验所有开支(含检测、受试者营养/交通补贴、研究者观察费等)。这要求研究机构/研究者必须根据试验方案的具体要求和操作的复杂程度,向申办者收取合理的研究费用。临床试验费用一般包括以下几个部分:① 研究者观察费:指针对研究者在临床试验过程中所进行的随访观察、标本采集和问卷评估等活动而支付的劳务费。② 检查化验费:指针对临床试验方案中规定的检查和化验项目,由申办者向研究机构支付相应的费用。③ 受试者补贴费:通常包括受试者随访期间所产生的交通费、食宿费和采血所给予的营养补偿等。④ 其他费用:如资料保管费、材料费、医院管理费和税费等。

临床试验费用部分通常会出现以下几个问题:① 研究者观察费预算不足:合同签署时研究者往往被动接受申办者提供的预算,而申办者为了降低研发成本,会尽量压缩试验经费,由于检查化验费、住院费、交通补偿等费用针对性强,能够客观公平地分配给受试者<sup>[7]</sup>,压缩的空间较小,这使得研究者劳务费预算较低,难以激发研究者对临床试验工作的积极性。② 试验费用打包:试验费用只提供总费用或每例受试者的费用,并未列出具体的费用明细,不符合医院财务制度中临床试验费用要专款专用的规定。③ 合同中的受试者补贴费用与知情同意书中规定的补贴费用不一致,或知情同意书中规定有补贴费,而合同中并未列明,实际由申办者/CRO 直接支付给受试者。④ 费用计算有误。

**2.3 合同签署方、各方应履行的职责** 申办者作为临床试验的第一责任人,负责发起、申请、组织、监查和稽查一项临床试验,我国 GCP 第 6 章对申办者的

职责作了明确规定。但是有些申办者却并未作为合同方签署合同,全权委托 CRO 签署并仅在合同中简单描述了 CRO 的职责,使得申办者在临床试验中应该承担的职责和应该履行的义务没有事先得到限定。CRO 作为被委托方承担申办者委托的部分职责,也应该作为合同方签署合同并写明其职责。此外,在合同签署时需留意签署各方的资质,例如,甲方 1 作为临床试验申办者,甲方 2 负责支付试验费用,但是甲方 2 在试验立项时并未提及,这种情况下需要提交甲方 2 与甲方 1 的关系说明文件和甲方 2 的营业执照等资质文件进行审核备案。

**2.4 终止、保密、知识产权归属条款** 一般外企的临床试验合同中专门有大篇幅的试验期限和终止条款,会列明申办者、研究机构/研究者、伦理委员会基于合理的理由可以立即终止临床试验。试验一旦终止,研究者应立即停止入组受试者,但是申办者对于已入组的受试者后续如何处理往往并未明确说明,这不利于受试者权益的保护,特别是对于一些已经服用试验药物并且不能立即停药或者已经植入试验用医疗器械的受试者。此外,个别临床试验合同中规定申办者/CRO 可随时无理由中止试验,不符合 GCP 第 41 条中“申办者中止一项临床试验前,须通知研究者、伦理委员会和国家药品监督管理局,并说明理由”的规定。

关于保密条款,合同中一般详细规定和说明研究机构和研究者对申办者或其关联方提供的文件、信息、数据、技术、材料、发明等负有保密义务,但是对于申办者/CRO 所收集、贮存甚至会传输至其他未知国家或地区第三方的研究机构和研究者的基本信息或财务披露信息却未明确规定保密,或即使规定要保密也只是简单地按照当地的数据保护法律进行,若当地没有数据保护法,那么这些个人数据将面临极大的泄露风险。

在知识产权归属方面,药物/医疗器械以注册为目的的临床试验过程中所产生的成果、专利等知识产权归申办者所有毋庸置疑,但是有些临床试验合同中却规定在申办者需要使用机构和研究者原有的背景知识产权时,机构和研究者应授予申办者及其关联方全球性、永久性、不可撤销性、可转许可、已履行缴费义务的非独占许可使用权,即申办者在任何时候需要使用研究机构/研究者所拥有的知识产权时,研究机构/研究者应永久同意其在任何国家或地区使用。个别合同中还会提到,任何协助申办者完善

其发明、发现和技术权利所必需的任何和所有行为都应由研究者、机构和研究人员(适当时包括他们的雇员和代理人)进行,即研究机构/研究者需要无条件帮助申办者完善其知识产权。这些霸王条款机构均有权不接受。

此外,个别临床试验合同中还会出现一些小错误,例如,合同中的方案名称与伦理批件的名称不符;合同中列出的法律法规已失效。

### 3 临床试验合同管理中的其他问题

药物临床试验合同管理属于医院经济合同管理的一部分,临床试验合同由机构办公室初审后,需要递交医院财务处、审计室审核,主管院长签字之后医院方可进行签署。由于涉及部门多,审批流程长,实际操作中常常会耗时很长,导致研究者不能及时启动临床试验。

此外,在整个临床试验合同审核过程中无法律人士的参与,主要负责试验合同审核工作的机构办公室工作人员一般为药学/医学/护理学相关专业背景,在与申办者/CRO 的专业法律人士进行沟通时明显处于弱势,不利于研究机构和研究者权益的充分保障。

### 4 加强临床试验合同管理的措施

**4.1 制定切实可行的临床试验合同管理制度** 为提高临床试验合同审核的质量,规避上述合同审核中出现的风险和风险,药物临床试验机构首先应制定切实可行的临床试验合同管理制度,对合同签署的要求、合同审核的要素和合同签署的流程等做明确规定并能付诸施行。

**4.2 加强人才队伍专业化建设** 强化医院员工的经济合同风险意识,是识别与防范经济合同风险的前提<sup>[8]</sup>。针对上述临床试验合同审核出现的问题,药物临床试验机构应加强研究者及合同管理人员临床试验合同签署要点、临床试验相关的法律法规知识、受试者损害赔偿案例、临床试验经费管理要求、知识产权保护等培训,使研究者和合同审核人员既熟悉临床试验相关的法律法规知识,又懂临床试验合同审核、谈判要点,既能识别并规避临床试验合同中的风险,又能对显示不公平的条款据理力争,而不是处于被动接受状态,切实把好临床试验合同审核、审批环节的关口,维护好研究机构/研究者和受试者的合法权益。

**4.3 实现临床试验合同电子化管理** 随着计算机

应用的迅猛发展,对药物临床试验进行信息化管理无疑是规范、高效、准确的一种管理方法。目前许多药物临床试验机构已建立临床试验信息化管理系统(clinical trial management system, CTMS),实现机构办公室与各专业科室、医技科室、药物临床试验机构中心药房和财务的联网,不仅加强了各角色之间的沟通,更加快了信息的传递,使得工作效率大大提高。CTMS 中设立专门的合同管理模块,合同审核由线下的纸质审查改为线上的电子化审查,机构、研究者和申办方可以在线同步看到合同审核、沟通反馈意见,既使得合同审查过程更加透明,同时也提高了合同审查效率。此外,合同由药物临床试验机构、财务科、审计室等审批签署过程也可以在线上操作,省去了传统签署方式中机构办公室人员在各科室之间来回传递纸质合同对人力和物力的浪费,同时各方也可以在 CTMS 上查看合同的签署状态,做到心中有数。

综上所述,为确保临床试验的合规性,保障研究机构/研究者和受试者的合法权益,医疗机构应建立切实可行的临床试验合同管理制度,规范临床试验合同的审核和签署流程,加强研究者、合同审批人员的法律素养和防范风险意识,同时借助信息化的管理手段对临床试验合同进行有效管理,从而促进临床试验工作的健康、持续发展。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. [2003-08-06]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 医疗器械临床试验质量管理规范[EB/OL]. [2016-03-23]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/148101.html>.
- [3] 王岳,刘唐威,杨天伦,等. 药物临床试验技术服务合同专家共识[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,20(4):361-365.
- [4] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects[J]. JAMA, 2013,310(20):2191-2194.
- [5] 母双,范贞. 1 例临床试验受试者损害的赔偿[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(2):181-183.
- [6] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据现场核查要点[EB/OL]. [2015-11-10]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/134440.html>.
- [7] 范华莹,王豪,张华. 药物临床试验合同管理和经费管理中存在的问题及对策[J]. 中华医学科研管理杂志,2018,31(3):232-235.
- [8] 张莹,李晓霓. 试论如何做好医院经济合同管理工作——以某医院经济合同审查工作为例[J]. 中国卫生产业,2016,13(10):29-31.

编辑:罗娟/接受日期:2019-02-23