

药物临床试验合同管理疑难问题对策研究

苑丽敏¹, 库晓峰² (1. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050; 2. 北京回龙观医院, 北京 102202)

摘要 **目的:** 分析药物临床试验合同管理中需解决的主要问题, 并提出相应的对策建议, 防范药物临床试验可能出现的风险。**方法:** 查阅相关文献资料 and 法律法规, 结合我国药物临床试验及药物临床试验机构合同管理现状, 对药物临床试验合同进行分析研究。**结果:** 合同主体、合同形式、合同涵盖内容包括受试者损害赔偿、试验费用、违约及终止、法律适用与管辖等, 这些均是临床试验合同中的主要问题, 是药物临床试验管理的重要环节。**结论:** 建议建立合理的合同审核机制, 加强审核队伍建设, 关注易出现问题的条款或争议条款, 科学、规范地管理临床试验合同。

关键词: 药物临床试验; 受试者损害赔偿; 合同; 疑难问题; 对策

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2023)06-0652-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.06.003

Countermeasure Study on Knotty Problems in Contract Management of Drug Clinical Trials

Yuan Limin¹, Ku Xiaofeng² (1. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 102202, China)

Abstract **Objective:** To analyze the main problems to be solved in the management of drug clinical trial contracts and put forward corresponding countermeasures and suggestions in order to prevent the possible risks of drug clinical trials. **Methods:** The relevant literature, laws, regulations and rules were consulted, and the clinical drug trial contracts were analyzed and studied in combination with the status quo of clinical drug trials and the contract management of clinical drug trial institutions in our country. **Results:** The contract subject, contract form and contents covered by the contract include subjects' compensation for damages, trial costs, breach of contract and termination, application of law and jurisdiction, etc., which are the main issues in clinical trial contracts and the important links of drug clinical trial management. **Conclusion:** Clinical trial contracts can be managed in a scientific and standardized way only by establishing a reasonable review mechanism, strengthening the construction of review team and paying attention to the clauses prone to problems or controversial clauses.

Keywords: clinical trials of drugs; subject damages compensation; contract; problem; countermeasure

临床试验,是指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验,意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄情况,以确定药物疗效与安全性的系统性试验^[1]。药物临床试验是试验性医疗行为^[1],相比日常医疗行为,发生不良事件的可能性更高、风险更大,并且临床试验参与方众多,临床试验通常由申办者、合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)、临床试验机构、受试者、研究者和伦理委员会等多方参与。作为申办方的药企、研发机构通常不具备开展药物临床试验的资质和条件,需委托具有资质的药物临床试验医疗机构开展药物临床试验研究。2016–2020年期间,首都医科大学附属北京天坛医院(以下简称本院)临床试验呈现不断上升的态势,共开展了115例临床试验项目,包括以

注册上市为目的的临床试验以及研究者发起的临床研究。本研究对本院药物临床试验合同实务中存在的问题进行分析研究,提出相应的对策建议。

1 我国药物临床试验现状

目前,中国已成为全球第二大医疗市场,拥有数量庞大的中等收入群体,人均可支配收入不断增长,估计未来该群体还会持续增长。近年来,中国研发创新的投资活动发展迅速,自2016年以来,在我国启动的I~IV期临床试验的总数总体呈上升趋势,2016年为1785项、2017年为2464项、2018年为3226项、2019年为3346项、2020年为3641项,如图1所示。2016–2020年,我国占全球临床试验数量的份额逐年增长^[2],2016年为13%、2017年为18%、2018年为23%、2019年为24%、2020年为26%,如图2所示。

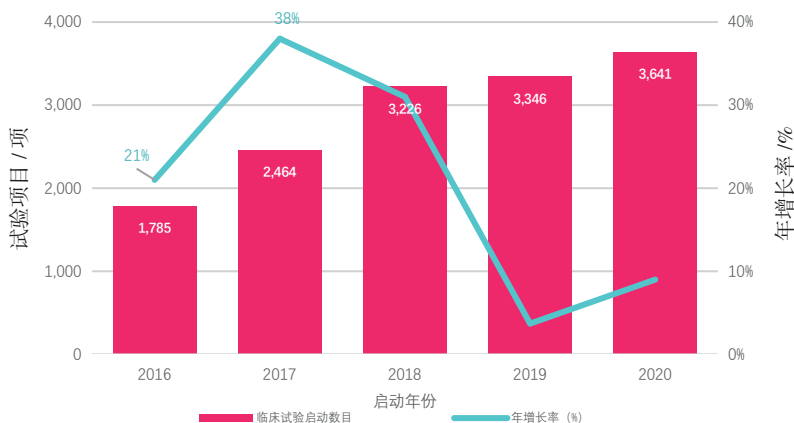


图1 2016-2020年在我国启动的I~IV临床试验

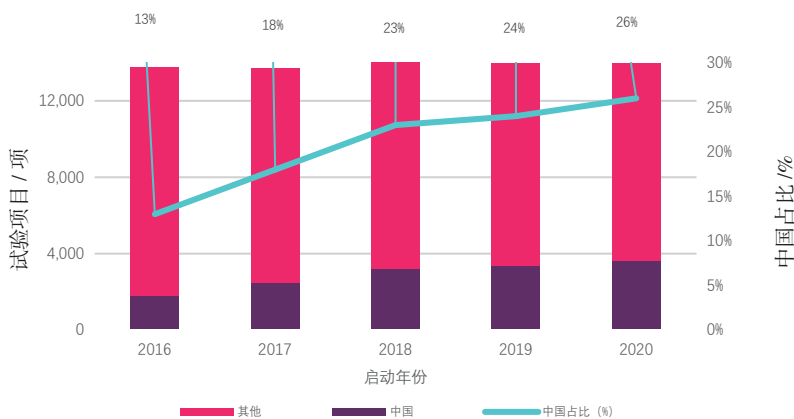


图2 2016-2020年我国I~IV临床试验全球份额

2 药物临床试验合同现状

2.1 临床试验合同

临床试验合同, 又称临床试验协议, 是申办方、研究机构、主要研究者 (Principal Investigator, PI)、CRO 约定各方职责、权益, 明确临床试验经费, 保障临床试验顺利开展并有效防范风险的重要法律文书^[3]。合同作为药物临床试验过程中的重要法律文书, 在确保临床试验顺利开展, 明晰申办者、CRO 及医疗机构各方责权利, 保障受试者和研究机构的合法权益等方面具有重要作用。合同在确保临床试验遵循相关法律法规、规章、指南等方面具有重要作用。如何科学、规范及合理地管理临床试验合同, 是临床试验机构管理中的一项重要工作。

药物临床试验技术服务合同是申办方与研究机构间专门针对特定药物临床试验项目中特定任务所签订的委托服务协议。药物临床试验合同是申办方、研究机构、PI、CRO 约定各方职责、权益, 明确临床试验经费的重要文件, 属于技术服务合同, 应遵循《中华人民共和国合同法》并受其保护^[4]。

专家共识将药物临床试验合同界定为技术服务合同, 但也有学者认为是委托合同, 即在临床试验中, 申办者 (有时是 CRO) 与研究/研究机构之间的法律关系本质上为委托合同的关系^[5]。无论是技术服务合同还是委托合同, 都是合同双方设立、变更及终止民事法律关系的协议, 只是典型合同与非典型合同、有名合同与无名合同的区别而已, 但都应适用《民法典》及其他法律法规关于合同的规定。为药物临床试验而订立的合同, 其订立、履行不仅要遵循《民法典》的规定, 也要遵循《药品管理法》《药品管理法实施条例》等法律法规及《药物临床试验质量管理规范》等规范性文件的要求。

临床试验有别于常规医疗, 风险难以预测, 临床试验往往缺乏医疗专业建议, 试验计划的结果才是最终依据, 临床试验通常无法提供与受试者相当的利益, 受试者与研究者之间存在利益冲突^[6]。由此可见, 药物临床试验不同于一般的医疗行为, 因药物临床试验所致受试者的损害不同于一般的医疗损害, 其诉讼案可以是医疗损害责任纠纷或生命权、健康权和身体权纠纷, 也可以是医疗服务合同纠纷。但药物临床试验合同不同于一般的服务合

同, 其高技术特征性和探索性更为明显, 不确定性相对更高。药物临床试验是一种试验性医疗行为, 相比常规医疗行为发生不良事件的可能性更高、风险性也更大。重视临床试验合同的审议, 使合同处于可控状态, 可避免试验中存在的潜在风险^[7]。做好临床试验合同的管理, 明确、清晰界定申办者、CRO、临床试验机构的权利义务, 保障受试者和临床试验机构的权益, 是药物临床试验合同管理的重要内容。

2.2 药物临床试验合同中的主要问题与对策

《药物临床试验质量管理规范》第四十条规定“申办者与研究者和临床试验机构签订的合同, 应当明确试验各方的责任、权利和利益, 以及各方应当避免的、可能的利益冲突。合同试验经费应当合理, 符合市场规律。”药物临床试验机构签订合同时遇到的问题主要集中在以下几方面。

2.2.1 合同主体

合同主体一方是申办者, 另一方是研究者和临床试验机构。《药物临床试验质量管理规范》第十一条 (七) 规定“申办者, 指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。”药物临床试验是确定药物疗效与安全性的系统试验, 申办者主要是药品生产企业、科研机构, 目前有相当部分申办者是国外药品生产企业。申办者大多有专门负责药物临床试验的内设机构, 如医学研究部或医疗事务部, 申办者作为合同的主体和临床试验机构签订合同; 申办者没有相应的内设机构, 则多与 CRO 合作, 委托 CRO 进行临床试验项目的操作。《药物临床试验质量管理规范》第十一条 (八) 规定“合同研究组织 (CRO) 是指通过签订合同授权, 执行申办者或者研究者在临床试验中的某些职责和任务的单位。”由此可见, CRO 是药物临床试验合同的外包服务机构, 承担申办方的责任, 属于申办方的延伸, CRO 也可能成为合同的主体履行或代为履行申办者的责任。

2.2.1.1 国外生产企业或公司作为合同主体

申办者是国外公司, 若该国外公司在我国境内没有分公司, 并由该公司作为申办者签署合同, 一旦出现不良反应, 发生受试者损害, 申办者不在我国境内且在国内没有分支机构, 对受试者补偿和赔偿约定由申办者承担, 但由于诉讼管辖和法律适用等因素, 受试者会基于诉讼便利选择与申

办者承担连带责任的临床试验机构即医疗机构作为被告^[8]。一旦发生受试者损害,申办者不在我国且在国内没有代理机构,医疗机构需承担全部责任^[9]。在此情形下,为避免和防范此类风险,建议一是由国内的第三方公司出具保证函或担保函承担补偿或赔偿责任;二是CRO公司承诺由其承担受试者补偿或赔偿责任;三是由CRO公司作为合同主体,代表申办方签署合同,承担申办方的权利义务,同时申办方承诺承担保证责任。

2.2.1.2 CRO作为合同主体

相当一部分的临床试验是申办者委托CRO组织实施的,申办者不签署合同,而是委托CRO与临床试验机构签订合同。目前,我国国内开展药物临床研究外包服务的各类机构已超500家^[10]。在此情形下,合同对作为申办方的药品生产企业、研发机构起不到任何约束作用,CRO承担风险的能力有限,作为临床试验机构的医疗机构要承担很大的风险。加之目前我国对CRO准入并没有相应的国家标准、行业标准或明确要求,CRO对资金的投入和办公场地要求较低。

国外研究者认为,如果CRO代表其自身行事,协议不得包含赞助商的直接义务。这是一项不可接受的协议,会给第三方带来负担。例如,双方不能在法律上约束自己同意非协议方的第三方必须对某些违反合同义务的行为承担责任。在这种情况下,除了与试验现场达成协议外,还必须获得赞助商的担保函,即所谓的赔偿函(Letter of Indemnity)^[11]。本文认为CRO作为合同主体要明确说明其承担的责任与义务范畴,并提供申办方的委托函及申办方的担保函或保证函。此外,要特别注意考察CRO承担补偿或赔偿责任的能力,通过企业信用网等查询其注册资本、实缴资本和注册地址等信息。

2.2.2 合同形式

《药物临床试验质量管理规范》第七条规定“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。”即在临床试验开始前,申办者应与研究者/研究机构签署临床试验合同。如申办方是外国企业、公司或国际多中心项目,合同多是由其提供模板合同,多是固定格式和中英文双语,当中英文版本不一致时,规定适用英

文版,甚至不允许修改。

2020年修订后的《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)第四十条规定“药物临床试验合同的内容应当包括:临床试验的实施过程中遵守本规范及相关的临床试验的法律法规;执行经过申办者和研究者协商确定的、伦理委员会同意的试验方案;遵守数据记录和报告程序;同意监查、稽查和检查;临床试验相关必备文件的保存及其期限;发表文章、知识产权等的约定。”GCP只是原则性地规定了合同应该涵盖的内容,但具体条款还需申办方与试验机构协商确定。

2.3 合同内容

实务中,临床试验合同的初始协议或模板一般是由申办方或CRO提供,合同条款亦是更有利于申办方及CRO,对其责任义务约定多不完整,对试验机构的责任义务约定相对较多且未必合理,由此产生了诸多问题。本研究对本院2016–2020年期间的115份临床试验合同进行分析研究,发现容易出现的问题主要集中在受试者损害赔偿、临床试验费用、合同主体、各方的权利义务、违约与终止条款、保密、法律适用与管辖方面。

2.3.1 受试者损害赔偿

2013年《赫尔辛基宣言》^[12]第十五条规定“应当确保因参加研究而受伤害的受试者能得到适当的补偿和治疗。”2020年修订后的《药物临床试验质量管理规范》第三十九条规定“申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用,以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。”“申办者提供给受试者补偿的方式方法,应当符合相关的法律法规。”

基于伦理原则、法律规定,申办者应对临床试验过程中发生的受试者损害承担补偿或赔偿责任,应在合同中明确补偿或赔偿责任的承担者及责任范围。在实务中,通常存在以下几方面的问题:

(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;(3) 合同中虽然列出申办者会对受害者进行赔偿,但增加了一些免赔的限制条款。例如,医疗机构、PI或者研究中心人员未遵守协议、研究方案申办者有关研究所作出任何书面指示的,PI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要警惕的事件等,申办者均不负责赔偿,使得赔偿范围缩小^[13]。对此,建议一是在合同约定由申办者/CRO承担赔偿责任或由申办者/CRO购买保险,由保险公司承担赔偿责任;二是考察保险公司能否提供以受试者为被保险人的临床试验保险,包括申办人所购险种、赔偿金额及理赔程序等,必要时可将相应的保险合同作为临床试验合同的附件;三是对于超出保险金额或保险范围的部分、保险不予赔偿部分约定由申办者/CRO承担;四是约定申办者或者CRO协助研究机构处理受试者损害的具体工作;五是对合同中申办者/CRO免赔的限制性条款,审慎约定。

2.3.2 临床试验费用

《药物临床试验数据核查要点》^[14]中规定“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)。”合同关于试验费用约定常见问题:(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,会尽量压缩时间经费。由于检查化验费、住院费和交通补助费等费用针对性较强,能够客观地分配给受试者^[15];(2)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^[13]。有研究者认为,医疗机构在审核合同预算时,应结合试验方案,根据具体试验工作内容,评估各项成本,细致分项,计算费用^[16]。本文认为,药物临床试验合同经费应列明具体明细,各项费用的确定应合理、合规,费用支付方式也应符合医院财务规定。开展药物临床试验较多的医院,应制定临床试验经费管理制度,同时尝试制定试验经费模板,对经费实行规范化、模块化管理。

2.3.3 违约及合同终止

合同中欠缺申办者/CRO延期支付临床试验费的违约责任,如延期支付需要支付一定数额或比例的违约金,按逾期日交纳滞纳金等。通常也会约定合同一方基于合理的理由可终止临床试验,立即停止受试者入组,但对合同终止时已经入组的受试者后续的处理方式多没有明确的约定,这不利于保护

受试者,尤其是已经服用试验药物的受试者。

2.3.4 保密约定

保密约定不合理。主要是境外生产企业、研发机构作为申办者拟定的临床试验合同中,多将保密义务约定为试验机构的单方义务,要求试验机构对申办者及其关联方提供的文件、信息、数据、技术、材料和发明等负有保密义务,往往没有约定申办者及其关联方对试验机构和研究者的相关信息,也要承担同等程度的保密责任。

2.3.5 法律适用与管辖

申办方为境外企业或研发机构,其提供的协议多为英文版本,中文版本系翻译而来,可能会有不一致。这种情况往往约定中英文版本不一致时,要适用英文版本,同时要求遵守申办方所在地法律法规的条款。此时,要注意申办方所在国的法律规定与我国法律规定是否一致。药物临床试验在我国进行,建议约定“当中英文合同出现语言歧义时,优先适用中文合同或以中文合同为准;在法律适用上约定适用中华人民共和国法律。”

在合同发生争议时,如协商未果,选择争议解决方式包括诉讼或仲裁,根据我国《民事诉讼法》第一百二十七条第(二)项“依照法律规定,双方当事人达成书面仲裁协议申请仲裁、不得向人民法院起诉的,告知原告向仲裁机构申请仲裁。”当事人只能依照仲裁协议向约定的仲裁机构提起仲裁。如未约定仲裁则可以通过诉讼方式解决争议,这就涉及合同争议的管辖地,根据我国《民事诉讼法》第三十五条规定“合同或者其他财产权益纠纷的当事人可以书面协议选择被告住所地、合同履行地、合同签订地、原告住所地、标的物所在地等与争议有实际联系的地点的人民法院管辖,但不得违反本法对级别管辖和专属管辖的规定。”通过何种方式即诉讼还是仲裁解决争议,诉讼的管辖法院的选定可由双方协商确定。对于药物临床试验合同,其在医疗机构实际履行,建议约定由临床试验所在地仲裁机构或人民法院管辖,既有利于争议解决也利于减少试验机构的诉讼成本,利于受试者。

3 临床试验合同管理对策

医疗机构作为药物临床试验合同的主要参与者,不应被动地服务于申办者/CRO,在临床试验合同签订时,对合同主体、合同内容尤其是双方的权利义务条款、受试者补偿或赔偿条款、违约及中

止、争议解决管辖等内容应进行审核,保证本机构、研究者和受试者的合法权益,避免在试验过程中可能出现的潜在风险及相关责任。

3.1 建立合理的审核机制

临床试验机构作为医院的内设机构,药物临床试验的法律后果是由医院承担,药物临床试验管理也是医院管理的一部分。鉴于此,要明确医院内各个部门的责任,包括PI、临床试验机构办公室、财务部门和审计部门,各部门各司其职,做好合同管理,对合同涉及本部门的内容进行专业审核,以防范相关风险。医疗机构应制定合理的合同管理流程,规范合同洽谈、起草、审核、审批和签署流程,做好临床试验风险评估^[15]。建议医院根据实际情况制定《药物临床试验合同流程审核表》,明确合同流程,由各部门审核会签后再签合同,而不是仅由医院领导或主管领导审批后即可签署合同。

3.2 加强审核队伍建设

药物临床试验合同本质是涉及人体试验的科研合同,涉及医学研究、参与各方权责利、经费使用以及可能出现的损害赔偿等事项,不仅需要医学专家,更需要熟悉医药领域法律的专业律师、财务人员。有研究者认为,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^[17]。本文认为,一方面医院应聘请专业的法律顾问审核合同,而不是仅由医院内部职能部门进行审核,以防范和避免合同中的不利约定及其他风险;另一方面,应加强对研究者、管理人员的培训,主要是临床试验合同审核要点、相关法律法规、受试者补偿或赔偿、临床试验经费管理和知识产权等方面的内容,提升医院相关从业人员的管理水平和防范风险的能力。

3.3 重点关注问题条款或争议较大的条款

在合同审核过程中,高度关注容易出现问题的条款,从合同本身、从实际情况出发,依据相关法律法规的规定,对问题条款进行修改。对争议较大的条款,应和申办方进行协商沟通,充分阐明医院的诉求,最大限度维护医院的利益。对显失公平条款、不利于受试者保护以及侵害研究机构或研究者利益的条款应不退不让、主张权利,依据法律法规的规定,合理约定双方的权利义务,切实维护医院、研究者的合法利益。

3.4 制定医院临床试验合同模版

对于药物临床试验较多的医院,建议尝试聘请专家为医院制定临床试验合同模版及医院作为牵头单位与分中心的研究合作协议模板。在签订药物临床试验合同时,尝试使用医院的合同模板,或在合同模板基础上稍作修改。如此,可有效规避合同风险,最大限度地保护医院利益,也可提高工作效率,降低管理成本。

近年来,我国的药物临床试验数量逐年增加,药物临床试验涉及医疗机构、受试者、申办者等各方的权责利,相比于医疗行为发生不良事件的可能性更高。药物临床试验合同是约定药物临床试验参与方权责利的重要法律文书。本文分析了我国药物临床试验合同的现状及主要问题,从维护医院的权利、避免和防范风险的视角,有针对性地提出相应的法律对策和建议,同时也从医院合同管理的视角提出相应的管理建议,以供行业参考。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 2020年第57号 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL]. (2020-04-26) [2023-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [2] 全球医药智库信息平台. Informa Pharma Intelligence《中国临床试验格局》[EB/OL]. (2021-10-26) [2023-03-08]. <https://www.sgpjhg.com/baogao/69417.html>.
- [3] 广东省药学会药物临床试验专业委员会. 药物临床试验合同管理·广东共识(2014年)[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 73-76.
- [4] 王岳, 许重远, 刘唐威, 等. 药物临床试验技术服务合同专家共识(中国药理学会药物临床试验专业委员会)[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(4): 361-365.
- [5] 杨帆, 陶田甜, 王梦媛, 等. 药物临床试验中申办者与其他主体的法律关系研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(12): 1396-1400.
- [6] 卢荣和, 周青青. 药物临床试验保险之研究—受试者保护研究观点[J]. 保险专款, 2016, 32(2): 183-216.
- [7] 周文菁, 李妮娅, 何平. 药物临床试验合同管理的常见问题与对策[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(8): 467-471.
- [8] 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.
- [9] 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 (24): 2474-2476.
- [10] 雷翔, 王晓晖, 李静, 等. 中国临床试验 CRO 的发展与变革[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18 (8): 783-786.
- [11] Christoph G, Christina G, Thomas V, et al. Clinical Trial Agreement—Eliminate Legal Problems When Conducting Clinical Trials in Germany[J]. International Journal of Drug Regulatory Affairs, 2022, 10 (2): 94-101.
- [12] 第64届世界医学大会: 赫尔辛基宣言[EB/OL]. (2013-10) [2023-03-08]. <https://www.hxkq.org/Html/News/Articles/3976.html>.
- [13] 曹钰然, 曹国英, 张菁, 等. 医疗机构临床试验合同管理常见问题及对策研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28 (24): 2997-3000.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 2015年第228号 国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告[EB/OL]. (2015-11-10) [2023-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20151110203701981.html>.
- [15] 范华莹, 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.
- [16] 董音茵. 探讨间接成本分配法在医院全成本核算中的应用[J]. 中国卫生产业, 2015 (17): 50-52.
- [17] 张颖, 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.

(收稿日期 2022年12月20日 编辑 李亚徽)