

合同编号:

2	0	1	9	—	0	1	3	—	(YW)
---	---	---	---	---	---	---	---	---	------

临床试验合同

【与 CRO 版本合同】

项目名称 香橘乳癖宁胶囊治疗乳腺增生病（肝郁痰凝证）有效性和安全性的随机、
双盲、安慰剂平行对照、多中心 II 期临床研究

CFDA 批件号: 2016L03756 注册分类: 中药第 6 类 注册国家: 中国

试验类别: ☐ 国际多中心 (代码 _____) ☒ 国内多中心 ☐ 单中心

试验分期: ☐ I 期 ☒ II 期 ☐ III 期 ☐ IV 期 ☐ 上市后

☐ 补充试验 ☐ 中保 ☐ 研究者发起临床试验

参与性质: ☒ 组长单位 ☐ 参加单位

CRO: 北京海金格医药科技股份有限公司

地 址: 北京市丰台区丰台北路 18 号恒泰中心写字楼 C 座 23 层

法 人: 齐学兵 项目负责人: 崔慧慧 邮政编码: 100071

联系电话: 13834131253 传真: 010-83691160-8001 E-mail: huihui.cui@highthinkmed.com

临床试验机构: 上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构

地址: 上海市浦东新区张衡路 528 号 机构联系人: 元唯安 邮政编码: 201203

电话: 021-20256051 传真: 021-20256052 邮箱: sgyygcp@163.com

主要研究者: 万华 专业组: 中医乳腺科

联系电话: 13611666166 传真: 021-20256052 E-mail: drwanhua163.com

委托方(甲方): CRO: 北京海金格医药科技股份有限公司

受托方(乙方): 上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构

委托方将依据名为“香橘乳癖宁胶囊治疗乳腺增生病(肝郁痰凝证)有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心II期临床研究”的方案【方案版本号: 2.2】开展一项临床试验, 从而对申办方 天士力医药集团股份有限公司 研制的 香橘乳癖宁胶囊 试验药物/药品进行临床试验, 并且受托方在阅读了研究方案、临床研究者手册以及与试验用药物有关的足够信息以评价其参与该研究的兴趣后, 研究机构和研究者同意参与研究, 并保证有足够的权限、能力和经验进行临床试验, 并拥有必备的基础设施和技术手段保证试验的顺利进行, 依据《中华人民共和国合同法》的规定, 合同双方在平等互利、充分表达各自意愿的基础上, 就以下各条所涉及的相关技术和法律问题, 经协商一致达成如下协议, 由签约双方共同恪守。自双方签订合同之日起即生效, 任何一方不得单独终止合同。

凡是在乙方机构及相关专业组开展的临床试验, 均应按照本模板进行合同签署, 如果甲方提出必须按照甲方的模板签署协议, 甲方应提供说明保证在全国各中心均使用甲方的合同模板, 并且甲方应逐条核对本模板的内容, 将本合同内容(包括且不限于)在甲方合同模板中体现出来。

一、双方合作的主体、合作方式、目的和内容:

- 1、本合同签署的主体是甲方: 北京海金格医药科技股份有限公司 和乙方: 上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构。以下合同内容中不得出现任何其他公司或单位的责任和义务或者其他内容, 若甲方或乙方认为需要涉及其他公司或单位的内容, 该公司或单位也需要签署该协议。
- 2、根据国家食品药品监督管理总局第(2016L03756)号批件, 甲方委托乙方对甲方研制的 香橘乳癖宁胶囊 药物(注册分类: 中药第6类)进行 II 期试验, 以评价其有效性和安全性。
- 3、负责项目的专业组为: 中医乳腺科, 主要研究者为: 万华。
- 4、该试验总设计例数为 180 例, 甲方计划委托乙方完成 30 例受试者入组观察。
- 5、临床试验组长单位为 上海中医药大学附属曙光医院, 数据管理和统计分析由 北京博之音科技有限公司 负责。

二、双方承担的责任:(根据具体项目可增加相应条款)

(一) 甲方:

根据《药物临床试验质量管理规范》对申办方、监查员的职责限定, 甲方应在合同中明确如下职责:

- 1、甲方应提供申办方委托该公司承担临床试验相关业务的《委托函》, 明确说明甲方受申办方委托承担的责任与义务范畴, 以及甲方不承担的责任与义务范畴。

- 2、向乙方和乙方研究者提供临床试验批件并保证该批件的合法有效，并为甲方提供的所有资料的逻辑性、合规性、合法性负责。
- 3、根据国家相关法律法规以及乙方的要求，免费向乙方提供研究用文件夹，包括（但不限于）：
①临床试验批件、②申办方和 CRO 资质证明、③委托关系及责任证明、④临床试验方案（最新版本及修订版本）、⑤药检报告、⑥受试者知情同意书、⑦研究病历及病例报告表（CRF）、⑧研究者手册等与试验相关的资料。
- 4、负责与乙方一起对主要研究者及其研究团队进行资格审核，以选择合格的研究者。
- 5、无偿提供合格的试验用药 香橘乳癖宁胶囊，批号 20190501、生产单位 天士力医药集团股份有限公司；对照药 香橘乳癖宁胶囊模拟剂，批号 20190601、生产单位 天士力医药集团股份有限公司，保证药物的质量，附质量检验报告书，并对试验用药物进行适当的包装与标签，使之符合临床试验的设计需要。给药途径为 口服、疗程 5 个或者 6 个月经周期。
- 6、甲方负责对乙方的研究人员进行本临床研究有关的培训。
- 7、甲方为临床试验质量保证责任方，应建立对临床试验的质量控制和质量保证系统（详见第五条）。
- 8、甲方必须委托第三方对本临床试验进行至少 两次 稽查，并由第三方出具书面稽查报告，两次稽查的时间点为：入组病例数达到甲方计划委托乙方完成病例数的 10% 及 100%。
- 9、甲方应及时向乙方主要研究者（PI）告知试验中存在问题，以便乙方采取相关措施改进/保护受试者。
- 10、本试验一旦发生不良事件或严重不良事件，若需要甲方协调，甲方监查员或者负责人必须在 48 小时之内到达乙方，负责协助处理严重不良事件后果并采取必要的措施，以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政管理部门报告，同时向涉及同一药物的临床试验的其他研究单位通报不良事件（详见第八条）。
- 11、甲方负责为乙方医疗机构及乙方研究者提供法律上与经济上的担保。对发生与试验相关的损害（包括受试者损害、乙方医疗机构和研究者的损害），以及发生与试验相关的纠纷，甲方负责承担全部责任，包括治疗费用及相应的经济补偿（详见第八条）。
- 12、向乙方伦理委员会和临床试验机构递交最终的临床试验分中心小结及总结报告。
- 13、甲方决定中止/终止临床试验前，须书面通知乙方、乙方研究者和伦理委员会并书面给出理由，相关资料按照乙方的要求进行归档。
- 14、甲方应严格保护受试者隐私和信息，未经受试者书面同意，受试者的个人信息/标本等不能擅自用于商业宣传和商业开发及探索性研究。
- 15、提供并按时支付临床研究费用。
- 16、临床试验终止后 5 年（以总结报告日期为准），甲方应出具书面通知，并明确告知乙方试验资料的保存方式，不予告知的即视为甲方对试验资料的自动放弃。

17、甲方需帮助乙方选择第三方 SMO 公司的合格的 CRC 参与临床研究或由乙方自行选取 CRC，产生的 CRC 费用由甲方承担，协议另行签署。

（二）乙方：

- 1、负责与甲方一起对主要研究者及其研究团队进行资格审核，以选择合格的研究者。
- 2、负责合同的管理以及甲方提供的经费的管理，协调甲方提出的临床试验相关的要求。
- 3、负责对临床试验的档案资料进行保管，保管期限至临床试验结束后 5 年。逾期未收到甲方书面通知的，乙方有权销毁。
- 4、主要研究者负责与甲方准备临床试验项目资料并审核，研究者必须熟悉甲方提供的临床试验方案等资料，并根据自身的资质、设施、条件等情况综合评估是否承担该试验，保证满足《药物临床试验质量管理规范》中规定的研究者职责。
- 5、主要研究者负责组建临床试验的团队，并做好分工和授权，负责组织、协调、督促参加试验的研究者及其他人员，严格按照伦理委员会批准的研究方案、《药物临床试验质量管理规范》及其他相关法律法规进行临床研究，按时完成临床试验。
- 6、主要研究者负责接受由甲方委派的临床监查员的监查，对于甲方监查员及机构质量保证人员在检查过程中发现的问题及时整改完善，并根据要求反馈整改结果，以保证临床试验质量。
- 7、主要研究者负责保证提供的研究结果和数据的准确、真实、可靠，保证所有的临床试验数据均有原始记录并可以溯源，保存好所有的原始记录，保证将数据等原始记录真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和病例报告表，并为此负责。
- 8、主要研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到及时、适当的治疗。研究者有义务采取必要的措施以保障受试者的安全，并记录在案。
- 9、在临床试验过程中如发生严重不良事件，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施并立即通知甲方，24 小时内报告药品监督管理部门和卫生主管部门、申办者和伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。
- 10、在收到甲方的数据管理部门对病例报告表的询问表后，应及时提供反馈信息，一般情况下不应超过一周。
- 11、研究者应与甲方商定临床试验的费用，并在合同中写明。研究者在临床试验过程中，不得向受试者收取试验用药、相关检查等（如果由申办方提供药物和费用）所需的费用。
- 12、临床研究结束后负责整理临床试验所有相关资料，向甲方提供真实准确的 CRF 表及其他书面资料。协助甲方解答主管部门或数据统计部门对本临床研究提出的各项疑问。
- 13、研究者中止一项临床试验必须通知受试者、甲方、伦理委员会、药物临床试验机构和药品监督管理部门，并阐明理由。

三、经费承担及支付方式、支付时间：

(一) 付款条件

1. 甲方支付乙方临床试验总费用共计人民币 伍拾贰万零贰佰壹拾贰元整 (520212 元), 增值税费 (税点为 6%) 共计人民币 叁万壹仟贰佰壹拾贰元柒角贰分整 (31212.72 元)。包括: ①临床观察费: 240000 元 (8000 元× 30 例); ②指标检测费: 50850 元 (1695 元× 30 例); ③药品管理费: 12000 元; ④方案设计费: 3000 元; ⑤方案培训费: 3000 元; ⑥项目总结费: 2000 元; ⑦受试者交通补贴费: 72000 元 (2400 元× 30 例); ⑧项目管理费: 86702 元; ⑨牵头费: 50000 元; ⑩受试者挂号费: 660 (22 元× 30 例)。本试验结束后, 按实际发生费用结算 (包括筛选失败和导入失败病例检测费用), 观察费的计算方式根据临床观察时间 (从进入治疗期开始到试验结束), 病例观察时间过半即全额支付, 若不足一半, 即按 50% 的观察费支付。
- 2、本协议项下所有甲方对乙方 (研究机构) 的付款, 均应付至如下研究机构的银行账户:

银行名称:	工行上海市新天地支行
账 号:	1001201609014415075
账户名称:	上海中医药大学附属曙光医院

乙方收到费用后及时提供与费用金额相等的正式收据。

(二) 付款计划

- 1、甲方在合同签订后, 临床试验启动会召开之前支付合同总金额 80% 的费用, 即人民币 肆拾壹万陆仟壹佰柒拾元整 (大写) (¥ 416170 元整), 增值税费 (税点为 6%) 共计人民币 贰万肆仟玖佰柒拾元贰角整 (24970.2 元)。
- 2、甲方在临床试验结束后, EDC 锁库之前, 按实际发生例数付清。
- 3、筛选失败的病历、脱落病历、剔除病历的费用按照实际发生的费用支付。
- 4、若临床试验期间, 因方案修改导致研究经费发生变动, 由双方重新协商解决。
- 5、如若试验结束后乙方须返回甲方相关费用, 则根据实际发生结算, 项目管理费将不返回。

四、计划与进度:

在合同正式签定, 获得上海中医药大学附属曙光医院医学伦理委员会审查批准报告, 各种试验相关文件、试验用药物、研究经费、所有临床研究所需物资等到位后, 乙方开始在上海中医药大学附属曙光医院 乳腺 专业内进行临床试验。计划在 18 个月内完成 30 例受试者的筛选、入组、临床观察, 提供符合 GCP 要求的 CRF、分中心小结表等法规要求的相关内容。若因试验用药、方案等原始资料修改、经费等原因造成延误, 责任由甲方自负。

五、研究监查、质量控制与保证:

- 1、甲方负责任命具有资质的监查员, 并为乙方所接受, 依照监查员的工作任务监查临床研究实施过程和所有试验资料, 并就监查中发现的问题与研究者协商解决, 及时整改。监查员必须按照

《药物临床试验质量管理规范》要求履行其职责，每次访视后需向甲乙双方提交书面报告，监查频度为 1-2 次/月。

- 2、甲方监查员负责对试验的质量进行监查，确保所有试验资料符合上报要求，并及时向乙方告知可能影响受试者健康或安全的严重或持续违背方案事件。
- 3、甲方监查员务必将乙方需要的全部资料电子版发到乙方机构质量保证部邮箱：sgxmgl@126.com。
- 4、监查员有权核对与该项研究有关的所有受试者的原始资料。根据有关法规监查员应保护受试者的隐私。甲方从乙方调阅和拿走任何试验资料均需有资料调阅和交接记录。
- 5、监查员务必从试验开始时保持和上海中医药大学附属曙光医院机构质量保证部质控员联系，在第1例受试者入组时，监查员要通知乙方机构办的质量保证人员，联系电话：**021-20256052**。
- 6、凡是试验时间超过一年的，甲方必须每年向伦理委员会提供年度报告。
- 7、甲方应当在试验结束后及时提供小结报告，如不提供视为自动放弃本试验项目。试验结束后甲方应尽快上报，如果自试验结束后一年内没有上报，视为自动放弃本试验项目，一切后果将由甲方承担。
- 8、如果甲方或监查员发现乙方未严格执行试验方案或未严格执行 GCP，甲方或监查员应及时通知研究者进行整改。监查员的监查记录对试验数据和质量的认同即代表试验申办方最终确认接受试验数据。基于对这些数据的接受，试验申办方将不得再对日后发现的试验数据差异或其他质量问题要求试验场所承担责任。
- 9、甲方派出的监查员以及其他任何人员和甲方委托的 CRC 等与甲方有关的一切人员在监查、随访、数据审核等一切活动中不得参与原始数据的篡改、修改、修饰等，如有违反，甲方将承担所有的相关法律责任。

六、合同结束对技术内容的验收标准及方式：

在试验结束时，甲方按国家食品药品监督管理局颁布的药品临床研究相关法规中对新药临床试验的要求，以及临床研究方案，对乙方提供的临床研究病例报告表及临床研究小结表等进行验收，甲方应保证所有的研究经费已全部到乙方账户。

七、知识产权、成果归属与分享、研究资料保存：

- 1、乙方、主要研究者、乙方职员在临床研究期间获得的所有病例报告表和其他资料均属于甲方所有，乙方不得将这些数据用于任何商业目的，包括提出专利申请或将数据用于支持任何未决的或将来的专利申请。
- 2、甲方在申报本临床试验研究成果时，若引用临床研究资料，乙方应作为协作单位。甲方在获得国家食品药品监督管理局的新药生产批件后，应给乙方一份扫描件。
- 3、乙方在学术会议或刊物上交流临床研究结果时应征得甲方同意。

八、保险及受试者权益保护和赔偿：

- 1、如果研究对象以参与研究时遭受人身伤害或引发病症为由，而对乙方、研究负责人、任何合作研究者以及他们的受托人、职员、代理人和雇员（以下称“乙方受保护人”）提出的任何索赔、诉讼或做出的任何判决（以下称“索赔”）。甲方同意承担赔偿责任、为其辩护，并使其免于承担任何法律责任、索赔、损害赔偿、损失或费用（包括律师费和诉讼费）。
- 2、甲方应确认其已经按照法律规定就其责任投保了一份临床试验责任险，但购买保险并不能取代甲方在承担试验相关损害，及发生与试验相关纠纷时，应及时、有效履行职责的义务。如果甲方为受试者买的保险不能满足受试者补偿或赔偿，则应由甲方负责保险之外的继续或后续补偿或赔偿。如果该研究甲方未投保临床试验责任险，则发生的一切法律责任、纠纷、损害赔偿、索赔以及相关费用（例如律师费、诉讼费等）由甲方全部承担。
- 3、甲方负责为乙方医疗机构及乙方研究者提供法律上与经济上的担保。对发生与试验相关的损害（包括受试者损害、乙方医疗机构和研究者的损害）和纠纷，甲方负责承担全部责任，包括治疗费用及相应的经济补偿。
- 4、甲方应与研究者迅速对试验所发生的不良事件和严重不良事件，采取必要的措施，包括但不限于：
 - （1）在研究者或鉴定委员会对不良事件与试验关系判定前，垫付受试者相关的治疗费用，以保证受试者的安全和权益，待责任认定后，由责任方负责费用的支出。
 - （2）如果出现与试验相关的不良事件或严重不良事件，研究者应及时处理并随访到不良事件或严重不良事件消失、正常或转归，甲方应支付受试者因不良事件或严重不良事件产生的治疗费、化验检查费，并给予受试者误工费、损失费以及受试者要求的合理的经济补偿。如果出现诉讼，甲方根据诉讼结果承担经济 and 法律责任。
- 5、一旦发生受试者或研究者损害的赔偿或诉讼，乙方应立即通知甲方，甲方必须立即委托专人（律师或其他）全权处理索赔或赔偿或诉讼事宜，研究机构或研究者允许并同意给予甲方相关的合理协助。
- 6、若因本试验方案或其他资料设计本身有缺陷或规范而导致受试者损害也全部由甲方承担。
- 7、如果在受试者或研究者伤害需要赔偿或诉讼的过程中出现法律或其他部门认定存在“无过错责任”时，该无过错责任的赔偿由甲方承担。
- 8、如因乙方主要研究者和其他的试验参与者等相关人员在临床试验中出现医疗事故，或未遵从临床试验方案、或违背现行 CFDA 的法律法规，导致的受试者损害或其他损害，经法律部门、仲裁部门认定需要乙方承担的责任由乙方研究者自行承担。

九、生物样本的管理

- 1、生物样本的采集和储存只限于临床试验方案中规定的样本，且只允许根据方案的要求进行检测，不允许任何一方对生物样本另行处理与另行检测，或用于其它相关研究，或以此试验为契机建

立样本库，否则一切责任由违约方负责。

- 2、生物样本只允许在各临床试验机构实验室、该试验组长单位实验室或卫生部认可的其他实验室（需提供该实验室的资质和卫生部认可的室间质控证明）进行生物样本的检测。凡是涉及国际合作的临床试验项目的标本，需要到科技部人类遗传办办理审批后方可开始启动。
- 3、如果生物样本需要运输到国外进行检测时，必须首先得到卫计委、海关等相关主管部门的批准，并将相关批准文件加盖单位红章后递交我院药物临床试验机构和伦理委员会备案，并经机构和伦理委员会批准后方可。

十、争议与违约处理方法：

- 1、若甲方未按本合同规定的时间和金额付款或未按规定的时间提供临床研究用药物、器械及相关设备物资，乙方有权终止合同或将合同规定之完成期限相应顺延。
- 2、如果该试验存在侵犯知识产权或专利等其他问题由甲方负全部责任。
- 3、合同在甲乙双方商定定稿后，在合同签署期间，如有任何改动必须经另一方同意，如果任何一方私自改动而未经另一方同意，则由改动方负全部责任。
- 4、甲、乙任何一方未按照本合同有关条款执行时，即视为违约。违约方应赔偿对方的损失。如甲方违约，乙方有权要求甲方支付全部临床试验费用。如乙方违约，甲方有权向乙方追回已向乙方支付的临床试验管理费用，并有权拒付未向乙方支付的费用，因客观原因所致者不属于违约范围。
- 5、双方应信守合同，若有争议，双方协商解决。经协商仍不能达成一致意见的，应选择中华人民共和国境内的仲裁机构或者法律途径解决。

十一、合同变更及其他有关事项：

- 1、任何一方不得更改合同。若确需更改，需征得对方同意。
- 2、如因甲方原因提前终止试验，所付款额按终止时已入选的病例数决定；如果由乙方原因提前终止试验，将剩余临床试验费用返回甲方。
- 3、以上未尽事宜，由甲乙双方本着互助的诚意协商解决，或另订书面补充协议。

十二、合同生效

本合同一式肆份，甲方保留贰份，乙方保留贰份，经签约双方签字盖章后，最后一个签字日期起生效。

注意：甲方在每次汇款时务必在备注中注明“项目名称”，并及时将汇款回执发到机构办公室邮箱 sgyygcp@163.com。

甲方（委托方）：北京海金格医药科技股份有限公司		
单位名称（盖章）	北京海金格医药科技股份有限公司	
法定代表人/委托代理人（签字）（由 委托代理人签字需要附法人授权书）	日期：	
联系部门/联系人	临床部/崔慧慧	电 话：13834131253
通讯地址	北京市丰台区丰台北路 18 号恒泰中心 写字楼 C 座 23 层	邮政编码：100071
乙方（受托方）：上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构		
机构名称（盖章）	上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构	
主要研究者（签字） （主要研究者代表该试验全部研究者 签署合同，并承担相关责任和义务）	日期：	电 话：
机构负责人（签字）	日期：	电 话：

（合同签署方可根据实际情况增加）

附件：临床试验需要的相关检查明细表

项 目	单价	次数	样本量	合计	备 注
方案设计与修改	3000	1	/	3000	1. 启动会由机构质量保证员组织召开。 2. 项目总结由机构质量保证员参与完成。
项目启动培训	3000	1	/	3000	
项目总结	2000	1	/	2000	
观察费	8000	1	30	240000	
药品管理费	/	/	/	12000	
采血补助和交通补贴费	400	6	30	72000	
受试者挂号费	22	1	30	660	
血常规	20	4	30	2400	
尿常规+尿沉渣	30	4	30	3600	
便常规+潜血	13	4	30	1560	
肝功能检查 (ALT、AST、TBil、ALP、GGT)	75	4	30	9000	
肾功能 (Cr、BUN)	30	4	30	3600	
性激素检查 (雌二醇、孕酮、黄体生成素、促卵泡成熟素、泌乳素、睾酮)	208	2	30	12480	
血妊娠	50	2	30	3000	
乳腺B超检查	89	3	30	8010	
乳腺钼靶检查 (双侧)	180	1	30	5400	
心电图	20	3	30	1800	
牵头费	/	/	/	50000	
					检查费小计 50850
小计				433510	
管理费				86702	
合计				520212	以上各项之和
合同总额税费 (增值税专用发票, 6%)				31212.72	
合同总金额(RMB)(元)				551424.72	