

中文翻译版

临床研究规范与准则

技术转让、方案制订 与项目资助

主编 John I. Gallin
Frederick P. Ognibene
主译 时占祥 王 睿

Technology Transfer, Protocol Development, and Funding

PRINCIPLES AND PRACTICE
OF CLINICAL RESEARCH

第3版



科学出版社

中文翻译版

临床研究规范与准则

Principles and Practice of Clinical Research

技术转让、方案制订与项目资助

Technology Transfer, Protocol Development, and Funding

第3版

主 编 John I. Gallin

Frederick P. Ognibene

主 译 时占祥 王 睿

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书概述了关于技术转让、专利与专利许可、临床研究方案制定与撰写、临床试验项目预算评估,以及如何获得科研基金资助(资助来源为三类:NIH、企业和慈善机构)的内容,并详细阐述了临床试验中样本管理和如何联合企业共同开展合作研究项目等规范与准则。对于读者从法律法规层面上理解保护技术和转让成果,提出科学问题并开展研究等实际工作,给予了很好的诠释和帮助。

本书可供临床试验机构研究人员、临床医生、制药企业和临床研究中心监管人员、质量管理人员,以及科研项目成果申报和国际专利合作协调人员等参考使用,还可供医学院、药学院和公共卫生学院研究生、高级研修人员和知识产权监管人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

技术转让、方案制订与项目资助:第3版/(美)加林(Gallin, J. I.)等主编;时占祥,王睿译.—北京:科学出版社,2013.7

(临床研究规范与准则)

书名原文:Principles and Practice of Clinical Research

ISBN 978-7-03-038022-7

I. 技… II. ①加… ②时… ③王… III. ①临床医学-试验-技术转让-研究 ②临床医学-试验-方案制订-研究 ③临床医学-试验-项目融资-研究 IV. R4-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第136044号

责任编辑:杨小玲/责任校对:陈玉凤

责任印制:肖兴/封面设计:范璧合

Principles and Practice of Clinical Research, 3e

John I. Gallin, Frederick P. Ognibene

ISBN: 9780123821676

Copyright © 2012 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation edition published by the Publisher and Co Publisher Copyright © 2013 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Published in China by China Science Publishing & Media Ltd. under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong, Macau and Taiwan.

Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 授予中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)在中国大陆地区(不包括香港、澳门及台湾地区)出版与发行。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

本书封底贴有Elsevier防伪标签,无标签者不得销售。

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013年7月第一版 开本:787×1092 1/16

2013年7月第一次印刷 印张:13 1/2

字数:308 000

定价:80.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《临床研究规范与准则——技术转让、方案制订 与项目资助》翻译人员

主 译 时占祥(全球医生组织,Global MD)

王 睿(中国人民解放军总医院)

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

邱秀珍(中国人民解放军总医院)

李 悦(中国人民解放军总医院)

刘 斌(中国人民解放军总医院)

唐铭婧(中国人民解放军总医院)

汶 柯(中国人民解放军总医院)

张 鑫(中国人民解放军总医院)

译者序

由美国国立卫生研究院临床研究中心(National Institutes of Health Clinical Center, NIHCC)编写的第3版 *Principles and Practice of Clinical Research* (《临床研究规范与准则》)在国内众多临床研究专家和中青年医师的合作下,翻译出版了。这项工作对我国借鉴国际临床研究经验、指导临床研究实践具有特殊的意义,将在与国际临床研究管理接轨的进程中起到导航作用。

NIHCC 作为美国乃至全球最大的以临床研究为主的研究型医院,在以人体为核心对象探索人类疾病发生、药物研发和首创临床诊疗方案等众多临床研究前沿领域中堪称代表国际最高水平。NIH 所撰写的临床研究规范和准则,不仅指导和规范了 NIH 自身所开展的临床研究实践,也已成为该领域科研人员和绝大多数医学研究机构所遵循的临床研究实践指南。

该书历经近 20 年的不断修订,增补了临床研究前沿进展,融入了交叉科学技术成果,依然保持着其最初的总体思想理念和目标。正如原著作者所言:“希望通过给临床研究者提供更多、更翔实的内容,让世界各地的临床研究人员逐步遵循临床研究的统一化规范和准则,并以最高质量来完成临床试验研究工作。”

以第2版的三大部分为基础,第3版《临床研究规范与准则》新增加了第四部分“临床研究基础建设”(为了便于携带、翻阅,中文翻译版将原著的四大部分设计为4个分册,分别为:《伦理与法规》、《生物统计学与流行病学》、《技术转让、方案制订与项目资助》和《临床研究基础建设》)。这一至关重要的增补内容正好为我国建设国家级临床研究中心和设计以医院为管理框架的“临床和转化医学中心”提供了最佳参考模式和顶层设计理念。

《伦理与法规》包括 17 章内容,其中增加了“临床研究受试者保护机制的认证”和“临床试验和结果注册及其重要性”等新内容,回顾了临床研究伦理体系与实践的启蒙、不断发展和完善的关键路径。对比机构伦理委员会(IRB)的组成、功能和职责,不难看出随着临床医学研究领域的日臻成熟,医学研究伦理的规范与准则很难再采用单一的 IRB 审评机制来保障受试者安全和科学研究的整体观。因此,阐述建立全面的、整合的临床研究受试者保护机制(HRPP)成为了该部分的亮点。

《伦理与法规》还追溯了独立伦理委员会机构的由来,让我们对机构或医院内

部 IRB 的管理和职能获得了重新认知,特别是那些区域性的、以疾病为中心的多中心、跨区域临床研究合作,甚至是国际多中心临床试验。在探讨临床研究伦理审查过程中,如何遵从当地的政策法规和准则、如何避免研究机构和研究人员的利益冲突直接或间接影响等也是耐人寻味的。

该部分引人注目的内容还包括了研究人员与媒体交流的规范准则、患者眼中的临床研究实践等。这些既朴实又关键的伦理规范和准则,对于读者理解医学研究实践,特别是伴随着现代通讯和网络媒体传播方式的发展,如何熟练科学地回答媒体报道、与生活中普通人群交流关于临床研究的奥秘等是至关重要的。这也是临床研究人員易于忽视的内容。

《生物统计学与流行病学》包括 12 章内容。纵观该部分内容的扩展和重组,增添了包括“数据管理及其核心重要性”、“临床研究试验注册和方法”、“以人口群体为基础的数据集合、数据存储、信息检索和管理”,以及“以患者为中心的临床研究中使用样本和管理规范”等。对于生物统计学和流行病学的基础科学实践,如观察性临床试验设计、随机化问题、假设检验,以及生物统计学中模棱两可的问题都恰如其分地结合实际案例给予了全面论述。针对现代临床诊疗技术和方案的特点,在临床研究方法学章节中,还有值得读者关注的与功能健康相关生活质量的研究与评估、以人口为基础的健康发展的研究,以及临床研究实践与未来医学科学的发展。

《技术转让、方案制订与项目资助》含 9 章内容,包括临床应用中研究成果转化的关键环节——技术转让、方案制订和研究项目获得资助等。这也是 NIH 倡导和力促发展转化科学前沿领域的重点内容。例如,在专利与专利许可章节中,读者将会领略到美国在科技发展历程中一系列关于保护知识产权、发明专利的法规政策制定的背景,与此同时,也能看到在法规与政策交相辉映发展中的纠结和论述。在临床研究实践中,面临着既具体又现实的问题,如临床试验数据管理、患者疾病样本管理的规范与准则。该部分还探讨了以追求商业利润为目的的企业主导的临床试验和与学院派开展探索创新知识的临床研究的区别,以及关于知识产权和技术保密制度的规范和准则。

在欧美发达国家,特别是美国,社会慈善机构和医学基金会对开展临床研究活动的支持,包括培养新一代医学研究力量,给予了极为特殊的支持。这对我国在经济发展的现阶段如何引导和鼓励社会慈善机构参与并支持医学研究提供了有意义的借鉴。

《临床研究基础建设》为全新内容,共 12 章,归纳总结了 NIH 关于临床研究

基础建设的理念与实践。该部分作为首次提出,不仅顺应了现代临床研究交叉学科和转化科学的发展现状,还指出了如何综合、有效地利用研究性医疗资源。该部分还重点关注现代医药创新研发中的新技术,如影像学技术应用、可研究性资源管理、血库和标本库的应用与管理,以及日趋成熟的基因组学在临床研究中的应用。

该部分中,NIH 也首次提出了将临床研究专业化发展,以及将临床研究护理专业作为临床研究中心必不可少的基础建设要素的观点。更值得关注的还有开展国际临床合作中所面临的问题与挑战,以及联合研究未知疾病的前沿动向。撰写和探讨这些内容的规范和准则,并不意味着其已至臻完善或是最佳实践,我们相信读者在这些新建立的临床研究规范和准则内容的实践中,会提出更务实的补充和内容更新。

总之,NIH 建立了系统性的临床研究规范和准则,在科学方法学与实践应用上都具有客观的指导意义,正确理解并在自身的临床研究实践中给予最佳诠释才是我们学习的最终目的。相信我国临床研究领域同仁在参照国际经典规范和准则的同时,也将不断创新和完善在我国的具体科研环境中的临床研究实践准则,最终使我们的临床研究和成果具有国际公信力,进而惠及患者和改善医疗服务。

诚然,作为翻译 NIH 临床研究规范和准则的组织者,我们深知由于知识、阅历和经验有限,远未能深刻、准确无误地理解原版内容。在此,我们诚挚地感谢所有参与此工作并做出贡献的专家、学者和临床医学研究领域的后起之秀们。我们衷心地希望读者对我们的翻译工作提出宝贵意见,鞭策和激励我们更好地致力于发展我国临床研究事业,造福于社会。

时占祥

全球医生组织

Global MD Organization (Global MD)

中文版序

非常高兴第3版《临床研究规范与准则》(*Principles and Practice of Clinical Research*)被翻译成中文。再版更新的总体思想和目标是希望通过提供给临床研究者更多、更翔实的内容,让世界各地的所有临床研究人员逐步遵循临床研究的统一化规范和准则,并以最高质量要求来完成临床试验研究工作。为了实现这一愿景,在一定程度上,我们很高兴这本书能起到它应有的作用。

在第2版《临床研究规范与准则》基础上,第3版新增加了17章内容。与此同时,对“生物统计与流行病学”这部分进行了扩展和重组。在新章节中,包括了“数据管理及其核心重要性”、“临床研究试验注册和方法”、“以人口群体为基础的数据集合、数据存储、信息检索和管理”,以及“以患者为中心的临床研究中使用样本和管理规范”等内容。

最后,我们衷心希望中国临床研究合作伙伴能对这版新的、重组的《临床研究规范与准则》提出更多见解,并希望在未来几年,中美两国的临床研究人员能通过交流形成更多的、新的合作伙伴关系。

John I. Gallin, M. D.

美国国立卫生研究院临床研究中心院长

Frederick P. Ognibene, M. D.

美国国立卫生研究院临床研究中心副院长

PREFACE TO CHINESE TRANSLATION OF THE 3rd EDITION OF *PRINCIPLES AND PRACTICE OF CLINICAL RESEARCH*

We are delighted to have the 3rd Edition of *Principles and Practice of Clinical Research* translated into Chinese. Our overarching vision and goal is to provide content that will allow investigators throughout the world to uniformly conduct and perform the highest quality clinical research. To the extent that our textbook contributes to achieving that vision we are delighted.

The 3rd edition of *Principles and Practice of Clinical Research* contains 17 new chapters, plus expanded content and a reorganization of the "Biostatistics and Epidemiology" section of the textbook. The new chapters include content on the critical importance of data management with chapters about clinical trials registries, population-based data sets, data storage and retrieval and managing the ever growing numbers of samples and specimens utilized in patient based research.

We welcome our Chinese readers to this new and reorganized content and hope for many new partnerships between Chinese and American investigators in the coming years.

John I. Gallin, M. D.

Frederick P. Ognibene, M. D.

National Institutes of Health Clinical Center,
Bethesda, Maryland

前 言

为回馈读者对本书前两个版本的热情支持和鼓励,我们以第2版为依据,在第3版中再次强调了原有重要内容,并增加了新内容。新版由第2版33章节扩增到50章节,增加了近乎一倍的内容。从2001年开始写作第1版,我们始终如一地衷心希望所撰写和增加的内容能够反映临床研究领域的规范和准则,不断变化、不断拓展,并日臻完善和成熟。NIHCC所举办的临床研究规范和准则的培训课程即以此为教材。该课程迄今已经连续举办了15年,现在每年参加培训学员平均已达到1500多名,他们来自美国国内和国际诸多的医疗科研机构等。除网络远程教学之外,此NIH临床研究规范和准则的课程还先后在中国、尼日利亚和俄罗斯等国家开办过多次培训。

第3版中,关于生物统计学和流行病学的内容得到了进一步扩充和完善,也增加了越来越凸显其重要意义的相关内容。例如,临床试验数据库管理和临床试验项目注册,以及以人口为基础数据的临床研究规范、数据存储和再获取利用等方法规则,越来越多的以患者为中心的样本数据收集和标本库管理等。新版还增加了关于临床研究实践的最高水平标准管理,包括对建立医学研究受试者保护机制的认证、法规科学建设,以及通过整合研究提高和扩展临床研究领域。另外,在新版中,还增加了一个部分,即关于临床研究的基础建设,该部分内容中不仅包括了现代影像学和应用技术、临床药理学概论和制药科技的前沿进展,还有临床研究中最新的分支领域——临床研究护理专业等。

在共同编写第3版的过程中,我们非常遗憾地失去了两位德高望重的专家和合作者:Stephen E. Straus博士和Susan Lowell Butler博士。他们相继去世了。非常幸运的是,他们的家人都非常愿意将他们所编写的内容在第3版中延续使用,作为对两位学者的缅怀。

我们衷心希望读者能从第3版中理解到临床研究领域永无止境的发展。如果将其作为教科书,我们希望它能提供关于临床研究机制的内涵、关注临床试验的安全性和真挚的伦理学理念,以及树立严格的临床研究科学观。对于那些参与临床研究的科研人员来讲,在他们实施临床试验方案,将科学成果从实验室向临床应用转化过程中,应当时刻将受试者的安全保障放在第一位。

作为共同合作者,我们为此书能如此地不断完善而感到骄傲和荣耀,也希望作为读者的你们,真正地评价和理解此书的价值所在。

John I. Gallin, M. D.

美国国立卫生研究院临床研究中心院长

Frederick P. Ognibene, M. D.

美国国立卫生研究院临床研究中心副院长

目 录

第1章 技术发展概述	(1)
1 引言	(1)
2 故事情节:灾难从天而降	(2)
3 首要且最严重的错误:签署协议	(3)
4 保证不得泄密协议:商业秘密观念和保密协议	(6)
5 材料转让协议	(9)
6 合作和研发:产品研发与合作协议	(16)
7 材料的所有权:材料性 CRADA	(22)
8 结语	(23)
第2章 专利与专利许可	(26)
1 引言	(26)
2 第一部分:普通专利	(26)
3 第二部分:专利和技术转让	(72)
4 结语	(91)
5 关于专利的关键术语	(91)
第3章 撰写临床试验方案	(102)
1 引言	(102)
2 临床试验方案种类	(102)
3 撰写临床试验方案	(103)
4 你的临床试验方案出现了什么问题	(104)
5 临床试验方案中应当包括的基本要素	(104)
6 结语	(109)
第4章 试验方案预算评估	(111)
1 引言	(111)
2 需求	(111)
3 试验方案预算形成	(117)
4 结语	(120)
第5章 临床试验的数据管理:特点、代表性、数据保管和检索	(121)
1 引言	(121)
2 作为替代指标的数据	(121)
3 数据类型	(123)
4 数据标准	(124)
5 数据采集、存储和检索	(125)
6 负责任的数据管理	(126)

7 合作共享成果	(127)
8 结语	(127)
第6章 患者样本和标本的管理	(130)
1 引言	(130)
2 成功的临床研究依靠于完备的计划	(131)
3 利用患者标本预分析临床研究的变化	(131)
4 保持良好记录的重要性	(132)
5 标本示踪	(133)
6 标本收集	(134)
7 标本存储	(135)
8 获取患者的样本及使用	(136)
9 标本剔除、转移和样本存储库关闭	(137)
第7章 如何获得科研资助:NIH 同行评议程序指南	(139)
1 引言	(139)
2 关于 NIH 概述	(139)
3 NIH 基金申请同行评议程序	(144)
4 如何准备好的基金申请书的提示	(152)
5 NIH 对临床研究职业生涯不同阶段的资助	(160)
6 如何与 NIH 同行评议程序同步	(164)
第8章 从制药行业的角度看临床研究	(166)
1 引言	(166)
2 制药行业的发展历史	(166)
3 制药行业的组成	(169)
4 影响行业临床研究的问题	(174)
5 展望制药企业的未来	(183)
6 公私组织合作机会	(184)
第9章 慈善机构对临床研究支持的历史与发展	(186)
1 引言	(186)
2 1950 年之前	(187)
3 1950 年至今	(190)
4 资助者与其他资源的联盟	(198)
5 发展方向	(199)

2 故事情节:灾难从天而降

声名鹊起的医学和药理学博士吉莉恩·尼希尔(Gillian Niher)是一名积极进取的神经学研究者。她擅长治疗外周神经方面的神经损伤。吉莉恩在斯莫尔医学院(Smallville Medical School)任职,而且是NIH终身荣誉教授,在NIH临床研究中心有一个设施齐全的实验室。不幸的是,她对下一步研究方向感到迷茫,尽管她广泛涉猎各类前沿技术,但仍然不能确定自己的研究方向。她的朋友,药理学博士艾伦·普罗非特(Alan Prophet)一次出差来到贝塞斯达(Bethesda)并拜访了她。午餐后,艾伦谈起他在塔特州立大学正在进行的基因治疗研究(该机构是马里兰州的一个私立机构,其生物科学研究经费来自于企业赞助,而非NIH的支持)。

艾伦说,塔特州立大学资助拥有新生物科学产品发明的教授们开设公司。他还提到,一个新发现的神经生长因子的基因序列获得了专利授权(issued patent),他是该专利合作发明人。在塔特州立大学的支持下,艾伦和同事一起创立了诺龙公司来开发这个基因产品。他们也从一群风险投资者那里获得了一些资金支持,这些投资者以资金作为交换而获得了公司的控股权。该公司已经在体外模型中成功地应用了这个基因,最近他们做了损伤大鼠和兔子的毒理和有效性实验,其结果还未公开。艾伦邀请吉莉恩参观诺龙公司,吉莉恩欣然应允。

两周后,她来到了位于塔特州立大学附近的诺龙公司。艾伦告诉她在参观之前,她需要签署一份由律师起草的保守商业秘密的文件,吉莉恩表示同意。接着,艾伦向她展示了一些初步研究结果,不管是生长因子蛋白直接作用于受损神经元部位,还是将携带该基因的质粒应用于细胞外基质中,都证明生长因子在刺激神经元再生方面具有神奇的效果。

吉莉恩对这些结果印象深刻,她想到了一个合作机会:在NIH对诺龙公司的生长因子进行临床试验。吉莉恩向上级科学部主任汇报了这个科研项目,主任对此也很感兴趣,吉莉恩非常高兴。她向艾伦及其合伙人提出这个合作建议,他们同样兴奋不已。艾伦和吉莉恩迅速起草了人体试验方案,该方案顺利地通过了吉莉恩实验室主任和科学部主任的审批,以及风险基金投资的评议。在吉莉恩与诺龙公司签完合同后,诺龙公司为吉莉恩提供了大量药品临床试验质量管理规范的材料(GMP),在NIH使用。实施建立该研究的过程似乎已经驶入通往成功的快车道。

此后不久,当吉莉恩查阅艾伦提供的最终动物研究资料时,发现诺龙公司忽略了两个事情。首先,对照组兔子(仅注射空白质粒)没有明显的神经生长,也就是说,注射了空白质粒的兔子,其末端神经的数量并没有变化,但是在肌肉运动和力量方面似乎得到了改善。经过进一步分析,她发现,原先受到损伤的神经末端事实上都已经再生。相比较,所有接受基因注射的兔子,除了原先受损伤神经再生外,还有全新神经的生长,而未接受治疗的兔子根本就没有神经刺激现象。显然,质粒中的某些成分具有生物学活性。其次,她注意到,接受基因注射兔子的神经元生长非常丰富,即使在所有神经元死亡的区域也是如此。

艾伦在获悉这些新发现后自然是兴奋不已,同时,他要求吉莉恩保持沉默,直到诺龙公司申请到专利授权以后才能公布结果。吉莉恩不得已同意了。不过,她悄悄地将携带该基因的质粒和空白质粒交给了斯莫尔医学院的同事约翰·罗格斯博士,请他分析这些质粒的

基因序列。临床试验随后开始,几周后开始收集试验结果。

随后问题出现了,虽然艾伦和吉莉恩积极准备书写论文,以便公布吉莉恩的发现,但诺龙公司要求艾伦和吉莉恩推迟发表论文,理由是专利申请还没准备好。对吉莉恩来说,她有责任尽可能早地发表论文、公布新发现,如此拖延势必造成影响。后来,吉莉恩造访诺龙公司艾伦的办公室时看到了一些文件,表明由诺龙公司申请的专利已经获得授权,但她却未获得该发明的署名权。吉莉恩在盛怒之下迅速地完成并提交了论文。诺龙公司在获悉吉莉恩采取这个行动以后,要求她撤回稿件,归还所有保存的基因,并终止临床研究,但被吉莉恩拒绝了。

糟糕的是,在临床试验中有10名受试者出现了异常症状。接受基因治疗的部位出现过敏反应,引起严重的疼痛。组织学检查表明,与大鼠或兔子神经元生长相比,人体组织的神经元生长更为丰富,并且刺激因子失去了控制。更糟糕的是,约翰利用吉莉恩的质粒样本进行了扩增,获得大量携带基因的质粒,在没有获得机构伦理委员会的安全审查批准和受试者知情同意书,甚至连注射物品的质量都没有保证的情况下,为斯莫尔学院的10名大学生志愿者注射了这些质粒,其中6人出现了神经元过度增生症状。

诺龙公司向法院提出起诉,指控吉莉恩违反协议,非法占用商业秘密,侵害专利权。出现不良反应的患者和学生起诉诺龙公司制造有害物质,但诺龙公司已经要求法庭根据吉莉恩签署的各种合同里同意违约赔款的条款,判决吉莉恩赔付诺龙公司法定赔款,以及其他任何与该产品有关的相当于债务纠纷的赔款。获悉此事件的媒体在国家新闻频道上进行了长篇报道。国会将传票送达吉莉恩的实验室,要求实验室解释NIH为何秘密支持将未经证实的有害基因用于孩子。科学部主任要求她辞职。最后,吉莉恩的律师告诉她,美国政府律师委员会正在对她进行调查,以决定是否指控她,对她进行刑事制裁。

是哪些环节出现了错误?如何避免出现这些问题?我们将对这些错综复杂的原因抽丝剥茧,分析和阐明所有的陷阱,以避免大家重蹈覆辙。

3 首要且最严重的错误:签署协议

3.1 执行合同的一般概况

不管用细小字体打印的合同有多长,多么令人费解,具有完全行为能力的成年人在签署任何合同之前都必须通读所有文字。的确,在许多情况下,要求我们签署的文书非常复杂、难以通读,似乎需要雇用专业的律师。但是,因为雇用专业律师费用昂贵而且费时,有时也因为我们大多数人不清楚出错的风险到底有多大,所以经常不阅读就签了合同,从而忽视了风险的存在,还为自己节省了时间和费用而沾沾自喜。到后来,当需要痛苦地听取律师的意见,利用其才智的时候,我们才会无奈地乞求律师帮助,理顺这些不顺遂之事。

然而,即使要签署的文书很简单,签署人也通读了,其中仍然会有陷阱。例如,如果事情存在问题,那么会是谁容易陷入圈套呢?按照惯例,签署合同人主要负责履行合同的条款³。这就是说,如果吉莉恩签署了合同,而合同里的承诺她没有保证兑现,那她可能要对违约负责任。协议意旨签字者要遵守承诺,如果签字者不能遵守承诺,即按照法律承诺需要对某事保密却予以公开,这就特别危险了。

合同签署时最大的问题是“代理”,或某机构责令其他人代理。如果签名人声称受另外一个团体(比如公司或者机构)约束来履行承诺,那么该签名人必须从该委托的团体获得授权,目的是该团体受到约束⁴。此外,这种授权必须涵盖特别类型的合约。例如,如果甲方得到乙方的有限授权,甲方能够为乙方购买食品杂货,但并不能使用乙方的金钱去购买投资债券。尽管这些规则表面上看似简单,但在执行中并非如此简单。

虽然私有机构的主人可以约束该实体,但一般雇员并没有权力约束其雇主。那些在公司、企业(如主席或首席执行官)或大学院校(如教务长或者院长)身居要位的雇员,他们拥有正式的书面授权,以约束其雇主遵守他们为了其利益而签署的合约⁵。典型的正式授权表现为特许状、公司法人的协约条款、规章制度、工作条例等。有时,授权时会留存清楚的书面记录,如通过律师行使权力。在政府代理机构,由国会通过的每一个法令相应创立的每个代理,都详细地说明了公办人员可以约束该代理机构,而且低于该水准的实际授权必须以书面形式进行正式委派。在这些情况下,这种明确的权利授予称为“事实性”授权。

有时候,即使不存在事实性授权,也可以从事实详情中合理推断该授权是以代理的形式执行的。公司或者大学院校的常务律师、副院长或者副校长,即使他们在签署合同时并没有出示其文字形式的授权证明,根据这些签名也可以证明合同的内容是真实正当的⁶。然而,也有例外情况,我们不能假设公司里的任何雇员(即便是资深年长者)都获得了公司的立约授权。因为没有任何证据表明吉莉恩(即便是作为该学院主管或者技术发展部管理人的身份)获得了学院的立约授权而代表学院⁷,所以诺龙公司认为她的签名除了代表她本人之外,还可以代表 NIH,这样的假设缺乏法律根据,因而断言这个政府机构违反合同的说法也不成立。

这个结论令吉莉恩不寒而栗。一般而言,如果一位代理者在受其负责人委派的授权范围内行使权力,而后来该负责人违反了合同,那么该代理者是不必负违约责任的⁸。然而,这种免责性却仅限于代理者在授权的范围行使权利的情况。由于吉莉恩的签字并没有获得 NIH 的授权,尽管事实上她是在其执行公务职责范围内签署的协议,但她还是难以获得免责保护。

最后,即使没有获得雇主授权的科学家签署了协议,雇主仍可能面对公司的尴尬局面,下面举两个典型案例来说明这个问题。

根据《科学家》(*The Scientist*)杂志上的一篇文章介绍⁹,大卫·克恩(David Kern)博士是布朗大学的一位医学教授,受到当地一家名为 Microfibers 的化纤公司邀请,对患有罕见间质性肺炎的两例患者进行会诊。他发现这可能与 Microfibers 化纤公司的环境污染有关,而且这种病例还出现在两个特别工厂的职员当中。随后,他发表论文公布了这些调查结果。然而,克恩工作部门的学生在两年前由于其他事情到 Microfibers 化纤公司参观时签署了某些未公开的协议, Microfibers 化纤公司以这些协议为证据,威胁要起诉克恩及其老板。显然,不管是克恩还是其老板,都没有批准过这些协议,双方中的任何一方是否清楚这种协议的存在也不确定。即便如此,克恩的老板还是处于两难的境地,要么面临起诉,要么制裁克恩,他最终选择了后者。

另外一个意图阻止调查研究的案例来自于媒体报道¹⁰。事件发生在加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF)和前博姿(Boots)医药品公司¹¹。1987年,在 UCSF 工作的贝蒂·唐(Betty Dong)教授个人签署了一份博姿研究基金协议书,该基金用于研究辛思罗德(Synthroid,左甲

状腺素钠的商品名,是一种用于治疗甲状腺功能减退的合成化学药品)的药效是否优于同类药品。研究于1990年完成,结果表明同类药物的生物效价与辛思罗德相同。唐教授把有关资料的副本提交给了博姿公司,但直到1995年,博姿公司都没有对此研究结果发表任何公开报告。随后,唐教授将该研究结果提交给了《美国医学协会杂志》(*Journal of the American Medical Association, JAMA*)。博姿公司宣称因该研究存有瑕疵,拒绝授权发表,而且原先的研究协议规定,研究结果公开发表之前必须得到公司的授权许可。尽管事实上,该协议规定违反了UCSF的政策,UCSF的律师还是告诉唐博士:UCSF会尊重协议条款,如果她坚持发表论文,她将得不到UCSF的支持,需要独立对抗博姿公司的起诉威胁。面对这样的威胁,唐博士请求JAMA停止文章的发表。后来由于美国卫生和人类服务部(Department of Health and Human Services)部长Louis Sullivan博士的干预,博姿公司才做出了让步,同意她发表该论文¹²,但是必须允许博姿公司就此研究发表严厉的批评性评论,对研究资料重新解释,这样才能肯定辛思罗德的疗效,为其罩上更为闪耀的光环¹³。

由克恩和唐博士的经历可以看出,公司并不能正常地履行职责。这两个案例作为反面教材说明,知识和经验不足的研究者在签署协议后会面临多么尴尬的局面。

3.2 国家实验室实际授权的范围

在国家实验室的授权背景方面有一些难以理解的事情。对于绝大多数人来说,法律是禁止方。换句话说,你可以做任何你想要做的,除非法律禁止。而政府机构作为一个代理实体,除极少例外情况外,在法律上是授权许可方,是有令方行。政府代理机构(及其授权代表)只能从事在法律上有清楚授权许可的事情。在政府代理机构和非政府团体建立关系时,在主要观点上的分歧常常会引发大量的问题。尤其是公司、非营利性的私立大学院校,不管国内的制度政策能够允许他们做什么,在本质上他们都习惯于精打细算,所以他们无法理解为什么政府代理会讲“不行,我们不能那样做”。

政府行为适用授权许可的法理特征来自于美国宪法,不管是联邦政府还是州政府,宪法都是它们的基本法案,在宪法中详细列出了政府可以执行的事情。基本上,对于政府要做某个特定事情,其文字性的授权必须可以直接追溯到宪法有关规定、立法部门审议通过的法规(有时是由执法部门颁布的法令)、政府代理机构发布的规章,以及各种书面授权委托书表明行政管理系统是该代理机构部门。在每一份授权委托书中,授权执行的条款可以有很多限制。法庭、司法部长或代理机构律师都可以阐明这些授权文书的范围和含义。最后,每个政府代理机构可以制定自身可执行的政策,这些政策一般源于代表团宣布通过的原始法规。因此,即使假定有人获得授权,作为代理者履行政府机关的职能,其实际代理的委托授权范围也会受到各级政府的严格限制。某种情况下,行使代理权的特别部门要采取的行动仍然需要在法律许可范围内,但是已经超越了被授予的委托授权范围。不幸的是,超越已经授予委托授权的范围可能需要在多层面上相当烦琐的论证,也可能陷入众多的政治丑闻中,除非有特别证据才可以证明这种越权行为是正当的。

有时对于政府代理机构,法律上也要求其以有禁止方的方式行事。例如,如果政府代理机构的行为导致该代理机构的债务超过其预算,并且没有经过明确的法定授权可以采取这种行为,那么法律上完全禁止政府代理机构这样做¹⁴。因此,在诺龙公司这个案件里,学生