

药品监管法律制度系列研究

Compilation of FDA GCP and GLP Warning Letters

美国FDA药物 临床试验与非临床研究 警告信汇编

(2008~2017)

国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心
上海药品审评核查中心 组织编译

中国医药科技出版社

药品监管法律制度系列研究

Compilation of FDA GCP and GLP Warning Letters

美国 FDA 药物 临床试验与非临床研究 警告信汇编 (2008~2017)

国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心
上海药品审评核查中心 组织编译

中国医药科技出版社

内 容 提 要

药物非临床研究和临床试验研究数据和结果是批准药品上市最重要的依据,其研究过程的合规性和数据可靠性是各国药品监管部门监管检查的重点。本书共收集了 2008 ~ 2017 年美国食品药品监督管理局(FDA)发布的药物非临床研究和临床试验警告信 152 封,包括给伦理委员会、给申办者、给合同研究组织、给申办-研究者、给研究者的药物 GCP 警告信和药物 GLP 警告信。警告信的主要内容包括现场检查的基本情况、主要不符合项及相应的法规依据、缺陷的具体描述、被检查对象对问题的反馈情况、总体结论,以及有关权利和责任等。

本书系国内首次翻译出版国外药品监管部门的警告信,为相关专业和监管人员研究借鉴美国药物临床试验和非临床研究的现状和常见问题,以及了解 FDA 现场检查的重点提供了极大便利,对提升我国药物临床试验和非临床研究的质量水平具有重要参考意义。

本书是药物非临床研究与药物临床试验合规性检查不可多得的参考书,可供各级药品监管部门、检查机构、临床试验机构及药品注册申请单位相关人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

美国 FDA 药物临床试验与非临床研究警告信汇编. 2008~2017 / 国家食品药品监督管理局总局食品药品审核查验中心, 上海药品审评核查中心组织编译. — 北京: 中国医药科技出版社, 2018.2

(药品监管法律制度系列研究)

ISBN 978-7-5067-9947-8

I. ①美… II. ①国… ②上… III. ①临床药学—药效试验—研究—美国 IV. ①R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 015065 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 锋尚设计

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 880 × 1230mm 1/16

印张 68 1/2

字数 1987 千字

版次 2018 年 2 月第 1 版

印次 2018 年 2 月第 1 次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-9947-8

定价 238.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编 丁建华

副主编 董江萍 李见明 王方敏

执行主编 董江萍 王方敏 田少雷

编委会委员（以姓氏笔画为序）

丁建华 王方敏 田少雷 刘海涛 李 刚 李见明 李庆红
陈 伟 高敏洁 董江萍 蒋燕敏

参加编译人员（以姓氏笔画为序）

王 冲 王 煜 王方敏 王丽娜 王佳彦 王晓鹏 王菁菁
井瑞显 邓婧婷 冯祎恺 朱 娟 朱 嘉 朱 馨 朱为为
刘 昱 刘长丽 刘艳萍 刘海涛 安 静 李 刚 李 励
李小芬 李庆红 何明霞 邹任贤 张凤琴 张兰晶 张景辰
张蓉晖 陆 麒 陈 伟 陈 彦 陈一飞 陈凤菊 欧阳慧鑫
周坛树 孟 巍 赵 华 赵 真 胡 娟 胡 斌 胡玉熙
侯 静 侯尤娜 俞佳宁 施颂华 费映红 姚佩颖 徐 瑛
徐晓刚 高 敏 高敏洁 唐文燕 康 新 蒋燕敏 温 冰
鲍海峰 蔡 意

审校人员（以姓氏笔画为序）

王 煜 王方敏 王丽娜 王佳彦 王晓鹏 王菁菁 井瑞显
田少雷 白晓欣 冯祎恺 吕正韬 朱 敏 朱 馨 朱为为
刘长丽 刘艳萍 刘海涛 安 静 杨建红 李 刚 李 励
李小芬 李庆红 何明霞 沈家春 张凤琴 张兰晶 张蓉晖
陆 玮 陈 伟 陈 彦 陈一飞 陈凤菊 罗嵇宁 欧阳慧鑫
郑敏雅 孟 巍 赵 真 赵 华 赵 琰 胡 娟 侯尤娜
施颂华 费映红 姚佩颖 徐 玮 徐 瑛 徐非姍 徐晓刚
高敏洁 黄志华 董 梅 董鹤莉 温 冰 鲍海峰 蔡 意

药物非临床研究和临床试验是药品研发过程中的关键环节，是研发者在资源和时间上投入最大的部分，其研究数据和结果是评价药物安全性、有效性的重要依据。2015年7月22日，国家食品药品监督管理总局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》，启动了药物临床试验数据检查工作。从检查结果来看，近年来在我国开展的药物临床研究中存在不少问题，包括一定数量的数据不可靠及弄虚作假行为，较严重地影响了药物临床试验的质量，甚至直接影响到对上市药品安全性、有效性的客观评价。有鉴于此，国家食品药品监督管理总局正在加大药物临床试验现场检查监管力度，并将监管重点从对研究机构的资格认定检查向对临床试验项目的过程检查转变，以通过建立更为行之有效的监管机制，促进我国药物非临床研究和临床试验的健康发展，以进一步落实党中央“四个最严”的要求。

“他山之石，可以攻玉”。美国食品药品监督管理局（FDA）多年来实施的“生物研究监查项目”（Bioresearchn Monitoring Program, BIM0），基于风险和问题，对药物非临床研究（GLP）和临床试验（GCP）进行监督检查，为我国药物临床试验的监管提供了参考典范。该项目美国FDA已实施20多年，其目的：一是保护美国FDA监管的以药品注册为目的开展的临床试验和非临床研究中受试者及试验动物的权利和安全；二是核实用于支持药物上市申请的临床试验和非临床研究数据的准确性和可靠性；三是保证美国FDA监管的GCP和GLP研究的实施符合法规要求。该项目通过常规检查和有因检查的方式对提交美国FDA的新药或仿制药非临床研究及临床试验相关单位（包括伦理委员会、申办企业、研究者及生物样本检测实验室等）进行现场检查，以发现并评估试验过程的合规性和试验数据及结果的可靠性方面存在的问题，并根据问题的严重程度对相关方给予相应的处罚措施（包括警告信、限制或取消资格、拒绝接受数据、暂缓或终止临床研究、禁令等），甚至移送追究刑事责任。其中，发出警告信是最常见的一种行政处罚措施。在美国FDA给相关方的警告信中会详尽列出检查对象信息、检查发现的问题、违反的相关法规条款，以及对企业整改的要求等内容。由于警告信不仅寄送被检查的相关方，而且还在美国FDA网站的数据库中全文公布，供社会各界查询，因此对违规的被检查单位或相关人员构成了很大的威慑及警示作用。同时，这些警告信也成为各国监管机构、研究机构和企业了解美国FDA检查重点和发现问题的很好信息资源。

国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心与上海药品审评核查

中心合作，对2008年以来美国FDA网站上公布的在BIMO现场检查中发现问题的药物非临床研究和临床试验警告信进行了收集、翻译、整理和分析，以通过系统研究美国FDA药物非临床研究和临床试验警告信案例，分析美国FDA在现场检查中发现的主要问题和缺陷情况，了解美国FDA相关检查的重点和模式，为探索我国基于风险的现场检查模式提供可借鉴的经验。展现在各位读者面前的本汇编就是该课题的主要成果之一。

该汇编收集了美国FDA官方自2008年1月至2017年12月期间由其药品评价与研究中心（CDER）和生物制品评价与研究中心（CBER）发布的药物GCP和GLP警告信共152封中译文和英文原文。为了方便读者参阅，该汇编将全部警告信分成药物GCP警告信，给伦理委员会、给申办者、给合同研究组织、给申办-研究者、给研究者以及药物GLP警告信六部分。各部分按照警告信的发布日期从近到远排列。正文后附专业术语及缩略语英汉对照表。在编译时，对原文中存在的部分姓名表示方式不一致、因保密需要使用的代码、用语不统一、序号不连贯等情况，基本按原文保留；对个别明显的拼写错误给予了更正。为了节省篇幅，中译文中每封警告信正文前后的通讯信息及格式化内容均予省略，需要的读者可参见原文。

该汇编可供我国各级药品监管机构、审评检查机构、药品研发企业及临床研究机构相关人员参考，是药物非临床研究与药物临床试验合规性检查不可多得的参考书。

参加本汇编翻译、审校工作的同志有上海药品审评核查中心、国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心人员，以及部分来自业界的专业人士。这些同志在完成紧张的本职工作的同时，为本书的翻译和出版倾注了大量心血，同时也得到了所在单位和部门领导的大力支持，在此一并表示诚挚的感谢！

编译者

2018年1月

第一部分 药物GCP警告信——给伦理委员会 1

第1封 给Oeyama-Moto癌症研究基金会伦理委员会的警告信 (2016年4月7日).....3

第2封 给Pikeville医疗中心有限公司伦理委员会的警告信 (2016年3月1日).....9

第3封 给Jamaica医院医疗中心伦理委员会的警告信 (2016年2月24日).....18

第4封 给Monmouth医疗中心伦理委员会的警告信 (2015年11月10日).....23

第5封 给St. Vincent医院和健康护理中心的警告信 (2013年11月27日).....30

第6封 给BRI伦理委员会的警告信 (2013年9月23日).....34

第7封 给Agnesian健康护理中心伦理委员会的警告信 (2013年3月25日).....46

第8封 给Singing River健康系统伦理委员会的警告信 (2013年2月1日).....54

第9封 给Salem医院伦理委员会的警告信 (2012年11月29日).....62

第10封 给Texas应用生物医学服务中心的警告信 (2012年9月24日).....68

第11封 给South Bend纪念医院伦理委员会的警告信 (2012年9月21日).....75

第12封 给改善人类功能国际中心伦理委员会的警告信 (2012年7月3日).....83

第13封 给Advocate健康护理中心的警告信 (2012年6月1日).....89

第14封 给Our Lady of Bellefonte医院的警告信 (2012年6月1日).....94

第15封 给美国生物医学研究所 (生物医学伦理委员会) 的警告信 (2012年3月29日).....102

第16封 给Northeast-Northwest基督教医院的警告信 (2012年3月27日).....110

第17封 给海湾地区医疗中心伦理委员会的警告信 (2011年12月20日).....117

第18封 给Covenant健康护理中心的警告信 (2011年9月7日).....125

第19封 给Essex伦理委员会有限公司的警告信 (2011年7月26日).....136

第20封 给海湾地区医疗中心伦理委员会的警告信 (2010年9月9日).....145

第21封 给Ephraim McDowell 地区医疗中心伦理委员会的警告信 (2010年4月26日).....149

第22封 给Brookwood医疗中心的警告信 (2010年4月22日).....155

第23封 给Teneo伦理委员会的警告信 (2009年11月10日).....159

第24封 给MI Hope股份有限公司 (复杂传染病中心) 伦理委员会的警告信
(2009年10月19日).....166

第25封 给Burzynski研究所伦理委员会的警告信 (2009年10月5日).....172

第26封 给Christus Schumpert健康系统的警告信 (2009年7月30日).....183

第27封 给Coast伦理委员会的警告信 (2009年4月14日).....188

第28封 给Provena St. Joseph’s医疗中心伦理委员会的警告信 (2009年3月12日).....194

第29封 给Brooklyn Kings County健康科学中心的警告信 (2009年2月11日).....199

第30封 给华盛顿医院伦理委员会的警告信 (2009年2月5日).....203

第31封 给de San Juan市立医院的警告信 (2008年8月15日).....211

第32封	给Coast伦理委员会的警告信（2008年3月11日）.....	217
第33封	给West Jefferson医疗中心伦理委员会的警告信（2008年2月25日）.....	222
第二部分 药物GCP警告信——给申办者.....		229
第34封	给Targeted Medical 制药有限公司（Physician Therapeutics）的警告信 （2017年3月29日）.....	231
第35封	给Oeyama-Moto医疗集团基金会有限责任公司的警告信（2016年3月29日）.....	236
第36封	给AB Science的警告信（2015年6月16日）.....	240
第37封	给美国CXL有限责任公司的警告信（2015年4月1日）.....	250
第38封	给Rogerio Lobo医学博士的警告信（2014年4月18日）.....	254
第39封	给AMKS TIME RELEASE LAB有限责任公司的警告信（2014年4月10日）.....	261
第40封	给Burzynski研究所的警告信（2013年12月3日）.....	267
第41封	给辉瑞有限公司的警告信（2010年4月9日）.....	278
第三部分 药物GCP警告信——给合同研究组织.....		287
第42封	给Semler Research Center Private有限公司的警告信（2016年4月20日）.....	289
第43封	给TCA细胞治疗有限责任公司的警告信（2011年8月15日）.....	295
第44封	给Cetero研究公司的警告信（2011年7月26日）.....	309
第45封	给ICON临床研究有限公司的警告信（2009年11月27日）.....	321
第46封	给Johnson & Johnson药物研发有限公司的警告信（2009年8月10日）.....	336
第47封	给Travanti Pharma有限公司的警告信（2008年6月30日）.....	353
第48封	给Replidyne股份有限公司的警告信（2008年1月18日）.....	358
第四部分 药物GCP警告信——给申办-研究者.....		363
第49封	给Kang Zhang医学博士的警告信（2017年1月5日）.....	365
第50封	给Lin, Henry医学博士的警告信（2010年3月8日）.....	371
第51封	给Cayman化学公司的警告信（2010年1月19日）.....	377
第52封	给Brewer, George J.医学博士的警告信（2009年1月14日）.....	383
第53封	给Hsueh, Wila A.医学博士的警告信（2008年5月30日）.....	389
第54封	给Mostel, Edward医学博士的警告信（2008年5月16日）.....	397
第五部分 药物GCP警告信——给研究者.....		401
第55封	给Sohail M. Khan医学博士的警告信（2017年10月10日）.....	403
第56封	给Laveeza (nmi) Bhatti医学博士的警告信（2017年8月4日）.....	407
第57封	给Adolfo Kaplan的警告信（2017年4月20日）.....	415
第58封	给Merrill D. Benson医学博士的警告信（2017年3月20日）.....	420
第59封	给John Gabriel医学博士的警告信（2016年6月28日）.....	426

第60封	给Jose Giron的警告信 (2016年5月19日).....	434
第61封	给Benedict S. Liao医学博士的警告信 (2016年3月29日).....	441
第62封	给Cheta Nand医学博士的警告信 (2016年3月10日).....	447
第63封	给Alexander Neumeister的警告信 (2016年2月19日).....	455
第64封	给Gregory J. Tracey医学博士的警告信 (2015年12月16日).....	464
第65封	给Thomas S. Tooma医学博士的警告信 (2015年11月2日).....	468
第66封	给Michlin, Bernard A.医学博士的警告信 (2015年7月13日).....	473
第67封	给Gross, Howard M.医学博士的警告信 (2015年6月29日).....	478
第68封	给Binh Bui-Nguyen医学博士的警告信 (2015年5月4日).....	486
第69封	给Taber, Louise A.医学博士的警告信 (2014年10月9日).....	494
第70封	给Aqua, Keith A.医学博士的警告信 (2014年9月2日).....	500
第71封	给Wise, John M.医学博士的警告信 (2014年8月12日).....	504
第72封	给Alzohalli, Opada医学博士的警告信 (2014年7月17日).....	508
第73封	给Weiner, Gilbert R.的警告信 (2014年7月14日).....	518
第74封	给Fandino, Ana J.的警告信 (2014年4月30日).....	525
第75封	给Sewell, Michele医学博士的警告信 (2014年4月30日).....	533
第76封	给Birhiray, Ruemu的警告信 (2014年4月28日).....	547
第77封	给Zimmermann, Ralf C.的警告信 (2014年2月21日).....	554
第78封	给Burzynski, Stanislaw R.医学博士的警告信 (2013年12月3日).....	563
第79封	给Velmahos, George C.医学博士的警告信 (2013年11月29日).....	576
第80封	给Agnes E. Ubani的警告信 (2013年11月21日).....	582
第81封	给Samudrala, Sreedhar的警告信 (2013年11月19日).....	588
第82封	给Sirakoff, Dimitri的警告信 (2013年9月12日).....	592
第83封	给Nassim, Omid医学博士的警告信 (2013年9月3日).....	600
第84封	给Janet K. Tillisch医学博士的警告信 (2013年6月20日).....	605
第85封	给Doft, Bernard H.医学博士的警告信 (2013年6月12日).....	611
第86封	给Frazer, Henry A.博士的警告信 (2013年6月5日).....	616
第87封	给Joseph-Vempilly, Jose医学博士的警告信 (2013年5月14日).....	621
第88封	给Boyce, Steven W.医学博士的警告信 (2012年9月28日).....	626
第89封	给Sanderlin, Damien医学博士的警告信 (2012年7月27日).....	633
第90封	给Houser, Elizabeth E.医学博士的警告信 (2012年5月25日).....	637
第91封	给Tuller, Betty博士的警告信 (2011年11月21日).....	643
第92封	给Diaz, Leslie医学博士的警告信 (2011年11月4日).....	648
第93封	给Teasley, Laura A.医学博士的警告信 (2011年10月14日).....	654
第94封	给Caton, John Jr.医学博士的警告信 (2011年8月26日).....	659
第95封	给Cohen, Yale医学博士的警告信 (2011年8月12日).....	664
第96封	给Linda D. Bosserman医学博士的警告信 (2011年7月19日).....	671
第97封	给Michelson, Joseph B.医学博士的警告信 (2011年7月6日).....	678
第98封	给Horowitz, Jeffrey医学博士的警告信 (2011年3月21日).....	682

第99封 给Zaiac, Martin N.的警告信（2011年3月21日）..... 689

第100封 给Griffin, John医学博士的警告信（2011年3月14日）..... 701

第101封 给Thurmond-Anderle, Margaret E.医学博士的警告信（2011年2月25日）..... 707

第102封 给Simmons, John F.医学博士的警告信（2011年2月18日）..... 710

第103封 给Mancha, Vaughn H. Jr.医学博士的警告信（2011年2月17日）..... 716

第104封 给Ratzan, Judith医学博士的警告信（2011年2月16日）..... 725

第105封 给Lippton, Howard医学博士的警告信（2010年10月20日）..... 733

第106封 给David F. Scott医学博士的警告信（2010年10月20日）..... 737

第107封 给O'Barr, Thomas Jr.医学博士的警告信（2010年9月30日）..... 742

第108封 给Snow, Lamar L.医学博士的警告信（2010年9月29日）..... 747

第109封 给Picus, Joel医学博士的警告信（2010年9月20日）..... 752

第110封 给Nemecek Do Pa, Patrick的警告信（2010年6月28日）..... 758

第111封 给Deitz, Robert医学博士的警告信（2010年4月1日）..... 763

第112封 给Chawla, Sant P.医学博士的警告信（2010年3月17日）..... 769

第113封 给Toledo, Charles H.医学博士的警告信（2010年3月11日）..... 777

第114封 给Summers, Timothy医学博士的警告信（2010年2月24日）..... 784

第115封 给Punjwani, Sohail S.医学博士的警告信（2010年2月4日）..... 790

第116封 给Nasr, Samya医学博士的警告信（2010年1月28日）..... 798

第117封 给Ward, John A.医学博士的警告信（2009年12月3日）..... 808

第118封 给Buettner, Craig M.医学博士的警告信（2009年11月24日）..... 811

第119封 给Gazda, Thomas医学博士的警告信（2009年11月24日）..... 814

第120封 给Dallas Jr, Anthony V.医学博士的警告信（2009年11月9日）..... 823

第121封 给McKay, Charles医学博士的警告信（2009年10月23日）..... 829

第122封 给Kirkwood, John M.医学博士的警告信（2009年9月15日）..... 837

第123封 给Harris, Barbara A.的警告信（2009年7月27日）..... 845

第124封 给Mark F. Gordon医学博士的警告信（2009年6月26日）..... 849

第125封 给Zosa, Noli R. 医学博士的警告信（2009年6月16日）..... 853

第126封 给Linzer, Dov医学博士的警告信（2009年6月12日）..... 857

第127封 给Hijazi, Saad医学博士的警告信（2009年5月19日）..... 872

第128封 给Hernandez, Francisco医学博士的警告信（2009年4月20日）..... 882

第129封 给Branitz, Bruce医学博士的警告信（2009年4月9日）..... 892

第130封 给Bukowski, Ronald M.医学博士的警告信（2009年3月30日）..... 900

第131封 给Paulson, Daniel M.医学博士的警告信（2009年3月11日）..... 907

第132封 给Quinones, Manue J.的警告信（2009年3月3日）..... 913

第133封 给Coté, Charles J.医学博士的警告信（2009年3月2日）..... 916

第134封 给Desai, Virendra M.医学博士的警告信（2009年3月2日）..... 924

第135封 给Wright, Richard A.医学博士的警告信（2009年2月18日）..... 935

第136封 给Chappel, Christopher医学博士的警告信（2009年2月2日）..... 942

第137封 给Stewart, Lynette D.医学博士的警告信（2009年1月21日）..... 957

第138封 给Spirtos, Nick M.医学博士的警告信 (2009年1月3日).....962

第139封 给Richard Holub医学博士的警告信 (2008年10月1日)..... 974

第140封 给Gardiziola, Gregory, D.O.的警告信 (2008年9月3日)..... 980

第141封 给Ponugoti, Nagarjuna R.医学博士的警告信 (2008年6月6日)..... 983

第142封 给Corces, Arturo医学博士的警告信 (2008年5月28日)..... 988

第143封 给Nasim, Golzar医学博士的警告信 (2008年5月1日).....998

第144封 给Brar, Saroj医学博士的警告信 (2008年3月20日)..... 1004

第145封 给Shah, Ashok医学博士的警告信 (2008年3月19日)..... 1011

第146封 给Whittier, Frederick医学博士的警告信 (2008年3月6日)..... 1020

第147封 给Michael S. Miller, D.O.博士的警告信 (2008年2月12日)..... 1028

第六部分 药物GLP警告信..... 1037

第148封 给Colorado HistoPrep公司的警告信 (2014年3月11日)..... 1039

第149封 给SNBL美国有限公司的警告信 (2010年8月9日)..... 1049

第150封 给Continuum健康伙伴有限公司的警告信 (2009年8月17日)..... 1057

第151封 给华盛顿生物技术股份有限公司的警告信 (2009年2月17日)..... 1065

第152封 给BioReliance 公司的警告信 (2009年1月5日)..... 1073

附 录..... 1079

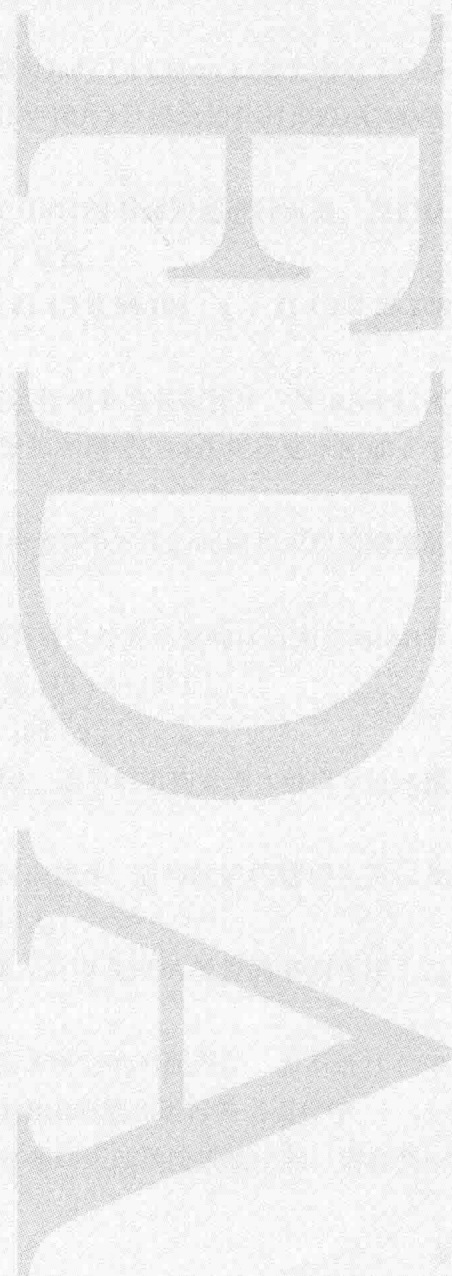
专业术语及缩略语英汉对照表.....1081

第1封 给 Ooyama-Moto 研究所伦理委员会的警告信

第一部分

药物 GCP 警告信

——给伦理委员会



第 1 封 给 Oeyama-Moto 癌症研究基金会 伦理委员会的警告信

2016年4月7日

参考号: 16-HFD-45-03-04

尊敬的Wada博士:

2015年8月11日至9月29日, Uttaniti Limchumroon先生、Greg K. Keshishyan先生和Quynh-Van Tran博士代表美国食品药品监督管理局(以下简称FDA)对贵伦理委员会(IRB)进行了现场检查,这封警告信特告知您现场检查中发现的违规情况。本次现场检查的目的是核实贵伦理委员会受试者的保护程序是否符合美国联邦法规(CFR)第21篇第50和第56部分的要求。这些法规均适用于FDA所监管产品的临床研究。

本次现场检查是FDA的生物研究监查项目的一部分,该项目通过设定的检查方法,对FDA所监管的相关研究的实施情况进行评估,以确认研究数据在科学上是有效和准确的,并帮助确保这些研究中受试者的权益、安全和福利得到了保护。

在现场检查结束时, Limchumroon和Keshishyan先生向伦理委员会委员Judy Fu Chuan Li女士出示了FDA 483表,即现场检查发现的问题,并与她进行了讨论。贵伦理委员会2015年10月8日提交的针对该FDA 483表的书面回复已收悉。

经对现场检查报告、该报告的附件,以及贵伦理委员会于2015年10月8日的书面回复进行审查,我们认为,贵伦理委员会未能遵循监管受试者保护的FDA法规。我们想强调以下几点:

1. IRB未能制定、维护和遵守管理IRB职能和运行的必要书面程序 [21 CFR 56.108 (a)、21 CFR 56.108 (b) 和 21 CFR 56.115 (a)(6)]

为了符合IRB法规要求,每个IRB必须制定、维护并遵守IRB职能与运行相关的书面程序。贵IRB未能遵循这一要求。具体来说, Oeyama-Moto癌症研究基金会IRB未能制定、维护和遵守FDA法规所要求的如下书面程序:

a. IRB关于进行初始审查和跟踪审查的书面程序,向研究者和机构报告IRB发现的问题和采取的措施的书面程序 [21 CFR 56.108 (a)(1) 和 21 CFR 56.115 (a)(6)]。

b. 确定哪些项目需要进行超过每年一次的审查,哪些项目需要从研究者以外的来源确认自先前的IRB审查后材料没有发生变更的书面程序 [21 CFR 56.108 (a)(2) 和 21 CFR 56.115 (a)(6)]。

c. 确保将研究活动中的变动及时向IRB报告的书面程序 [21 CFR 56.108 (a)(3)]。

d. 确保将任何非预期的、给受试者或他人带来风险的问题及时向IRB、适当的机构管理人员以及FDA报告的书面程序 [21 CFR 56.108 (b)(1) 和 21 CFR 56.115 (a)(6)]。

e. 确保将任何严重的或持续不符合法规要求或IRB决定的情况及时向IRB、适当的机构管理人员以及FDA报告的书面程序 [21 CFR 56.108 (b)(2) 和 21 CFR 56.115 (a)(6)]。

f. 确保将任何IRB批件的暂停或终止及时向IRB、适当的机构管理人员以及FDA报告的书面程序 [21 CFR 56.108 (b)(3) 和 21 CFR 56.115 (a)(6)]。

贵IRB的书面回复不能充分地解决这一违规,因为回复引用了实施临床研究的书面程序,而不是21 CFR 56.108 (a)、21 CFR 56.108 (b) 和 21 CFR 56.115 (a)(6) 所要求的监管IRB职能和运行的书面程序。

请提交贵IRB计划采取的解决上述违规的任何纠正或预防措施。与这些纠正或预防措施一起,请提交一

份IRB最终版本的书面程序或任何拟定中的程序草案的复印件，以及新的书面程序实施的计划时间表。此外，请提交对IRB员工和委员进行新的书面程序培训的说明，以及接受培训的人员和委员名单，或者计划培训的项目时间表。

IRB未能制定、维护和遵守必要的书面程序这一情况，引起对IRB确保受试者权益和福利的审查程序的关注。

2. IRB未能准备和保存足够的包括IRB会议记录的IRB活动记录 [21 CFR 56.115 (a) (2)]

IRB必须准备和保存IRB活动的足够记录，包括IRB会议的会议记录，其中应当用充分的细节来显示会议的出席情况，IRB采取的行动，关于这些行动的投票，包括赞成、反对和弃权的委员人数，要求对研究进行修改或不批准研究的依据，对有争议问题的讨论和处理的书面概要。贵IRB未能遵循这个要求，具体而言：

a. 2014年1月18日的会议记录显示，IRB“审查并通过了用于IND (b) (4) 的 (b) (4) 临床试验方案”。但该记录没有包含对这项行动的投票情况，包括赞成、反对与弃权的委员人数。

针对上述2.a.项，我们承认贵IRB对FDA483表的书面回复提到，所有投票的IRB委员，都同意采取的行动。但是，该回复并不充分，因为没有任何为预防将来发生类似违规而采取的措施。

b. 2014年2月8日的会议记录显示，贵IRB批准“随机双臂研究，且以人道主义原因同意将低剂量组患者转至高剂量组继续接受治疗”。2014年4月18日的IRB会议记录显示那次会议上也采取了类似的行动。该记录没有包含对这项行动的投票情况，包括赞成、反对与弃权的委员人数。

c. 2014年5月28日和2014年8月28日的会议记录显示，IRB批准 (b) (4) 临床试验“在报纸上招募患者参与”。该记录没有包含对这项行动的投票情况，包括赞成、反对与弃权的委员人数。

我们确认上述2.b.项2.c.项的问题并未列入给贵IRB的FDA483表，因此，贵IRB对FDA483表的书面回复没有对这些违规进行说明。

请提交一份贵IRB为确保符合FDA法规和IRB书面程序而计划采取的措施的书面说明，因为这些措施与会议记录有关。回复应包含一份对IRB员工和委员进行培训的说明，以及接受培训的IRB人员和委员的名单，或者计划培训的项目时间表，以解决以上2.a.项到2.c.项描述的违规。

由于贵IRB未能在2014年1月18日、2月8日、4月18日、5月28日和8月28日的IRB会议记录投票的计票情况，导致我们无法确定作为 (b) (4) 临床研究的授权研究者医生的两位IRB委员 (b) (4) 和 (b) (4) 医生是否参加到对研究的IRB审查，除非是按照IRB的要求提供信息。

未能准备和保存关于IRB会议的充分记录，引起对贵IRB审查程序充分性的关注。而且，不充分的记录引起对贵IRB召开会议时委员数量是否达到法定人数的关注。

3. IRB未能以书面形式通知研究者和机构批准或不予批准被提议的研究的决定，或为保证IRB批准研究而要求的修改意见 [21 CFR 56.109 (e)]

IRB需要以书面形式通知研究者和机构对于提出的研究的批准或不批准的决定，或为确保IRB批准要求进行的修改。贵IRB未能遵循这一要求，具体而言：

a. IRB于2014年2月8日批准“随机双臂研究”和“人道主义原因同意将低剂量组患者转至高剂量组继续治疗”时，没有以书面形式通知研究者。与此类似，2014年4月18日贵IRB采取同样的行动时，也未以书面形式通知研究者。

b. IRB于2014年12月8日“停止从报纸广告招募患者参与该项临床研究”时，未以书面形式通知研究者。与此类似，2015年1月28日贵IRB采取同样的行动时，也未以书面形式通知研究者。

贵IRB对FDA483表的书面回复中提到，IRB理解为一张小“备忘便条”也可以算是书面通知。然后写到，“请见各每个会议记录的P.S.部分”。然而，现场检查期间提供的会议记录并未包括“P.S.部分”。

贵IRB的书面回复已收悉，但是我们不能对该回复进行知情评价，因为其并没有包括据称是作为IRB对以上3.a.项和3.b.项提到的研究活动的决定的书面通知的“备忘便条”的复印件。请提交IRB回复中引用的以上3.a.项和3.b.项反映的、书面告知研究者IRB决定的“备忘便条”的复印件。

如果贵IRB不能够提供上述要求的“备忘便条”复印件，请提交IRB为解决上述违规情况的发生计划采取的纠正或预防措施。与纠正或预防措施一起，请提交一份贵IRB书面程序的复印件，或任何拟定中的程序草案的复印件，以及实施任何新的书面程序的项目时间表。此外，请提供一份对IRB员工和委员进行新的书面程序培训的说明，以及接受培训的IRB员工和委员的名单，或者计划培训的项目时间表。

未能以书面形式通知研究者和机构批准或不予批准被提议的研究的决定，或为保证IRB批准研究而要求的修改意见，引起我们对贵IRB与研究者和机构沟通的充分性的关注。

本警告信的目的并非是罗列贵IRB在审查和批准试验方案中存在的所有缺陷。确保实际操作和程序完全符合所有适用法规的要求是贵IRB的责任。

自收到这封信的15个工作日内，贵IRB应当书面告知本办公室为预防将来发生类似违规情况而采取的措施。如果不能充分、迅速地解释上述违规问题，可能导致我们在不再通知的情况下采取监管措施。如果您认为已符合FDA法规要求，请陈述理由，并提供所有支持资料，以供我们参考。

附：英文原文

Oeyama-Moto Cancer Research Foundation IRB

WARNING LETTER

APR 7, 2016

CERTIFIED MAIL
RETURN RECEIPT REQUESTED

Ref: 16-HFD-45-03-04

Masao Wada, M.D.
Chair
Oeyama-Moto Cancer Research Foundation IRB
3106 East Garvey Avenue South
West Covina, California 91791-2344

Dear Dr. Wada:

This Warning Letter informs you of objectionable conditions observed during the U.S. Food and Drug Administration (FDA) inspection of your Institutional Review Board (IRB) that was conducted between August 11 and September 29, 2015, by Mr. Uttaniti Limchumroon, Mr. Greg K. Keshishyan, and Quynh-Van Tran, Pharm.D., representing FDA. The purpose of this inspection was to determine whether the IRB procedures for the protection of human subjects complied with Title 21 of the Code of Federal Regulations (CFR), parts 50 and 56. These regulations apply to clinical investigations of products regulated by FDA.

This inspection is a part of FDA's Bioresearch Monitoring Program, which includes inspections designed to evaluate the conduct of FDA-regulated research to ensure that the data are scientifically valid and accurate, and to help ensure that the rights, safety, and welfare of the human subjects of those studies have been protected.

At the conclusion of the inspection, Mr. Limchumroon and Mr. Keshishyan presented and discussed with IRB member Ms. Judy Fu Chuan Li the Form FDA 483, Inspectional Observations. We acknowledge receipt of the IRB's October 8, 2015, written response to the Form FDA 483.

From our review of the FDA Establishment Inspection Report, the documents submitted with that report, and the IRB's October 8, 2015, written response, we conclude that the IRB did not adhere to FDA regulations governing the

protection of human subjects. We wish to emphasize the following:

1. The IRB failed to prepare, maintain, and follow required written procedures governing the functions and operations of the IRB [21 CFR 56.108(a), 21 CFR 56.108(b), and 21 CFR 56.115(a)(6)].

In order to fulfill the requirements of the IRB regulations, each IRB must prepare, maintain, and follow written procedures describing IRB functions and operations that are specified in the regulations. The IRB failed to adhere to this requirement. Specifically, the Oeyama-Moto Cancer Research Foundation IRB failed to prepare, maintain, and follow the written procedures below that are required by FDA regulations:

- a. Written procedures for conducting the IRB's initial and continuing review of research and for reporting the IRB's findings and actions to the investigator and the institution [21 CFR 56.108(a)(1) and 21 CFR 56.115(a)(6)].
- b. Written procedures for determining which projects require review more often than annually, and which projects need verification from sources other than the investigator that no material changes have occurred since the previous IRB review [21 CFR 56.108(a)(2) and 21 CFR 56.115(a)(6)].
- c. Written procedures for ensuring prompt reporting to the IRB of changes in research activity [21 CFR 56.108(a)(3)].
- d. Written procedures for ensuring prompt reporting to the IRB, appropriate institutional officials, and the FDA of any unanticipated problems involving risks to human subjects or others [21 CFR 56.108(b)(1) and 21 CFR 56.115(a)(6)].
- e. Written procedures for ensuring prompt reporting to the IRB, appropriate institutional officials, and the FDA of any instance of serious or continuing noncompliance with these regulations or with the requirements or determinations of the IRB [21 CFR 56.108(b)(2) and 21 CFR 56.115(a)(6)].
- f. Written procedures for ensuring prompt reporting to the IRB, appropriate institutional officials, and the FDA of any suspension or termination of IRB approval [21 CFR 56.108(b)(3) and 21 CFR 56.115(a)(6)].

The IRB's written response does not address this violation adequately because the response refers to written procedures for conducting the clinical investigation, rather than written procedures governing the functions and operations of the IRB, as required by 21 CFR 56.108(a), 21 CFR 56.108(b), and 21 CFR 56.115(a)(6).

Please submit any corrective or preventive actions the IRB plans to take to address the violation described above. With these corrective or preventive actions, please submit a copy of the IRB's finalized written procedures, or any draft procedures in development, and a projected timeline for the implementation of any new written procedures. In addition, please provide a description of any training provided to IRB staff and members on the new written procedures, and a list of staff and members trained, or a projected timeline of planned training.

Failure of the IRB to prepare, maintain, and follow required written procedures raises concerns about the adequacy of the IRB's review processes for ensuring protection of the rights and welfare of human research subjects.

2. The IRB failed to prepare and maintain adequate documentation of IRB activities, including minutes of IRB meetings [21 CFR 56.115(a)(2)].

The IRB is required to prepare and maintain adequate documentation of IRB activities, including the minutes of IRB meetings, which shall be in sufficient detail to show attendance at the meetings; actions taken by the IRB; the vote on these actions, including the number of members voting for, against, and abstaining; the basis for requiring changes in or disapproving research; and a written summary of the discussion of controverted issues and their resolution. The IRB failed to adhere to this requirement. Specifically:

- a. Minutes of the January 18, 2014, IRB meeting indicate that the IRB "reviewed, agreed on the protocol for IND(b)(4), in (b)(4) clinical trial." However, the minutes do not include documentation of a vote on this action, including the number of members voting for, against, and abstaining.

Regarding Item 2.a. above, we acknowledge that the IRB's written response to the Form FDA 483 indicates that all members of the IRB who voted, voted in favor of the action taken. However, the response is inadequate because it does not describe any actions taken to prevent similar violations in the future.

- b. Minutes of the February 8, 2014, IRB meeting indicate that the IRB approved "of double arm study by coin toss, and agreed to transfer low dose group patients to high dose group for continuing treatment due to humanitarian reason." Minutes of the April 18, 2014, IRB meeting indicate that similar actions were taken during that meeting. The minutes do not include documentation of a vote on these actions, including the number of members voting for,