

HANDBUCH
ZUR ÜBERWACHUNG DER
EINHALTUNG DER GRUNDSÄTZE
DER GUTEN LABORPRAXIS FÜR
INSPEKTORINNEN
UND
INSPEKTOREN

BLAC-AK „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“

10. Auflage, Juni 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Vorbereitung einer Inspektion bzw. einer Überprüfung von Prüfungen (study audit)	6
1.1	Fragen an die Prüfeinrichtung vor einer Inspektion	6
1.2	Bildung des Inspektionsteams	6
1.3	Anforderung von Unterlagen durch das Inspektionsteam	7
2	Vorinspektion	8
3	Anforderung von Unterlagen zwischen Vor- und Hauptinspektion	8
4	Inspektion einer Prüfeinrichtung (PE) bzw. eines Prüfstandortes (PSt)	9
4.1	Eingangsgespräch zum Ablauf der Inspektion	9
4.2	Besprechung der Unterlagen	9
4.2.1	Organisation	9
4.2.2	Personal	9
4.2.3	Räumlichkeiten/ Einrichtungen	10
4.2.4	Standardarbeitsanweisungen (SOP)	10
4.2.5	Sonstiges	10
4.3	Qualitätssicherung (QS)	11
4.3.1	QS-Programm	11
4.3.2	Tätigkeit der QS	12
4.3.3	QS und Tierhaltung	13
4.3.4	QS und Freiland	13
4.3.5	QS und Datenverarbeitung (DV)	14
4.3.6	QS und instrumentelle Analytik bzw. Erhebung von physikalisch-chemischen Daten	14
4.4	Begehung	15
4.4.1	Vorbemerkung	15
4.4.2	Räumlichkeiten/ Einrichtungen	15
4.4.3	Befragung des Personals	15
4.4.4	Standardarbeitsanweisungen (SOP)	16
4.4.5	Geräte, Materialien, Reagenzien	16
4.4.6	Prüfungen an Tieren	16
4.4.7	Prüfungen an mikrobiellen, zellulären und subzellulären Prüfsystemen	17
4.4.8	Prüfungen im Gewächshaus und im Halbfreiland	18

4.4.9	Prüfungen im Freiland	18
4.4.10	Prüfungen im Bereich der instrumentellen Analytik bzw. Erhebung von physikalisch-chemischen Daten	19
4.4.11	Prüf- und Referenzgegenstände (PRG)	20
4.4.12	Datenverarbeitung	20
4.5	Archivierung	21
4.5.1	Allgemeine Aspekte zur Archivierung	21
4.5.2	Datenarchiv	21
4.5.3	Materialarchiv	21
4.6	Überprüfung von abgeschlossener Prüfungen (study audit)	22
4.6.1	Auswahl der Prüfungen	22
4.6.2	Vorbereitung der Überprüfung von Prüfungen	22
4.6.3	Durchführung der Überprüfung von Prüfungen	22
4.6.4	Evtl. bestimmte Verfahrensweisen in einer vergleichbaren laufenden Prüfung ansehen	23
4.6.5	Besprechung der Ergebnisse der Überprüfung von Prüfungen	23
4.7	Abschlussbesprechung	24
4.7.1	Teilnehmer	24
4.7.2	Mitteilung der festgestellten Mängel	24
4.7.3	Festlegung der Frist zur Abstellung der Mängel	24
4.7.4	Ankündigung einer Nachinspektion bei schwerwiegenden Mängeln	24
4.7.5	Verbindliche Bezeichnung der PE	24
4.7.6	Festlegung der Prüfkategorien	24
4.7.7	Votum des Inspektionsteams	24
5	Inspektionsbericht	25

Anhänge

ANHANG 1: Standardarbeitsanweisungen (SOP)	27
ANHANG 2: Prüfpläne	30
ANHANG 3: Abschlussberichte	32
ANHANG 4: Kurzzeitprüfungen	34
ANHANG 5: Multi-Site-Prüfungen	36
ANHANG 6: Inspektion von Datenverarbeitungs(DV)-Systemen	41
ANHANG 7: Anwendungsbereich der GLP in Deutschland	54
ANHANG 8: Prüfkategorien	58
ANHANG 9: Literaturhinweise	63

Abkürzungen

CV	Beruflicher Werdegang (Curriculum Vitae)
DV	Datenverarbeitung
GLP	Gute Laborpraxis
PE	Prüfeinrichtung (test facility)
PSt	Prüfstandort (test site)
LPE	Leitung der Prüfeinrichtung (Management)
PL	Prüfleiter (Study Director)
PI	Principal Investigator
PRG	Prüf- und Referenzgegenstände
QS	Qualitätssicherung (Quality Assurance)
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)

Hinweis

Das vorliegende Handbuch wurde auf der Grundlage der ChemVwV-GLP in der Fassung vom 15.05.1997 und den Erfahrungen von Inspektoren der AG "Modalitäten von Inspektionen" des BLAK-GLP (seit 1997: BLAC-AK GLP und andere QS-Systeme) erstellt.

Es erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die hier aufgeführten Punkte sind lediglich beispielhaft und im Einzelfall den Besonderheiten der PE anzupassen.

Funktionsbezeichnungen, wie z. B. PL oder Inspektor, werden allein aus Mangel an geschlechtsneutralen Begriffen in der männlichen Form verwendet.

1 Vorbereitung einer Inspektion bzw. einer Überprüfung von Prüfungen (study audit)

1.1 Fragen an die PE vor einer Inspektion

- 1.1.1 Typ, Größe der PE (z. B. Anzahl der Mitarbeiter, Prüfungsumfang, evtl. Auftraggeber).
- 1.1.2 Art der Prüfungen/Prüfkategorien (evtl. Spezifizierung bzw. Einschränkungen von Prüfkategorien), siehe auch Erläuterungen in ANHANG 8 (Prüfkategorien).
- 1.1.3 Erklärung, ob Prüfungen nach § 19a bzw. § 19b ChemG stattfinden (GLP-Pflicht bzw. berechtigtes Interesse).
- 1.1.4 Organisationsstruktur (Veränderungen seit der letzten Inspektion).
 - 1.1.4.1 Klärung der Verantwortlichkeiten innerhalb der PE, z. B. LPE, PL, QS, ggf. PI, Archiv-Verantwortlicher, Verantwortlicher für die Datenverarbeitung, Verantwortlicher für die Vergabe von Nutzerrechten im DV-System.
 - 1.1.4.2 Festgelegte Zuständigkeiten, Vertragsverhältnisse bzw. Verfahrensweisen zwischen Auftraggebern und der PE, zwischen dieser und anderen PE, zwischen der PE und ihren Außenstellen/betriebszugehörigen PSt bzw. zwischen der PE und Externen/ eigenständigen PSt (Unterauftragsnehmer).
siehe auch Erläuterungen in ANHANG 5 (Multi-Site-Prüfungen)
 - 1.1.4.3 Zu den Standorten jeweils abfragen: genaue Bezeichnung, Adresse (evtl. anderes Bundesland, Ausland), mit oder ohne eigene GLP-Bescheinigung. Abgleich der Angaben mit dem Verzeichnis der GLP-Bundesstelle über amtlich inspizierte PE bzw. PSt hinsichtlich gültiger GLP-Bescheinigungen.

1.2 Bildung des Inspektionsteams

- 1.2.1 Mindestens zwei Inspektoren (Leitung festlegen); i.d.R. fachlich ausgerichtet auf die Art der Prüfungen, die in der PE durchgeführt werden.
- 1.2.2 Bei Tierversuchen: i. d. R. Teilnahme eines beamteten Tierarztes oder vorherige Prüfung der Einhaltung der Tierschutzbestimmungen.
- 1.2.3 Ggf. Teilnahme von einem oder mehreren Sachverständigen (Vertraulichkeit muss gewahrt und schriftlich abgesichert sein; Problem bei Beratern).
- 1.2.4 Ggf. um Amtshilfe ersuchen, wenn betriebszugehörige PSt, eigenständige PSt oder PE in anderen Bundesländern an Prüfungen beteiligt sind. Falls PE bzw. PSt im Ausland einbezogen werden sollen, an GLP-Bundesstelle wenden.

1.3 Anforderung von Unterlagen durch das Inspektionsteam

Hinweis der Inspektoren an die PE:

Vertrauliche Unterlagen der PE sind bei Versand an die Inspektoren aus Gründen der Vertraulichkeit auf der äußeren Umhüllung mit **"verschlossen, persönlich"** zu kennzeichnen (auch bei Postversand der Inspektoren untereinander zu beachten).

Hierzu zählen:

- 1.3.1 Liste aller abgeschlossenen, laufenden, abgebrochenen Prüfungen mindestens seit der letzten Inspektion (falls notwendig: GLP/nicht GLP-pflichtige Prüfungen), (siehe auch 3.1).
- 1.3.2 Organigramme (Firmen-/GLP-Struktur; IT-Organisationsstruktur mit Darstellung der An- und Einbindung des IT-Managements in die GLP-Struktur), ggf. betriebszugehörige bzw. eigenständige PSt berücksichtigen.
- 1.3.3 Liste des GLP-Personals (Firmenhierarchie, Zuständigkeiten, Ausbildung); bei Änderungen gegenüber der letzten Inspektion evtl. Personalunterlagen von neuen Mitarbeitern.
- 1.3.4 QS-Programm
- 1.3.5 Verzeichnis aller SOP, evtl. Kopien der wichtigsten SOP (siehe ANHANG 1).
- 1.3.6 Liste der wichtigen Geräte (siehe hierzu auch 1.3.8).
- 1.3.7 Gebäude-/Lagepläne (Markierung von GLP-Bereichen); auch für PSt.
- 1.3.8 Liste aller im Zusammenhang mit GLP-Prüfungen verwendeten computergestützten Systeme sowie Software (siehe ANHANG 6, Teil C).
- 1.3.9 Bei komplexen IT-Systemen: Übersicht über IT-Struktur (Netzwerk-Topologie).

Hinweis:

Die Informationen zu den Punkten 1.3.8 und 1.3.9 müssen nicht unbedingt vorab angefordert werden. Sie sollten jedoch zum Zeitpunkt der Vorinspektion vorliegen, um den Aufwand für die Inspektion von IT-Systemen im Rahmen der Hauptinspektion besser einschätzen zu können.

2 Vorinspektion

Eine Vorinspektion ist zumindest hilfreich und notwendig als technisch-organisatorische Vorbereitung vor erstmaligen Inspektionen.

2.1 Einführungsgespräch

- 2.1.1 Teilnehmer: Inspektoren, LPE, PL, Leitung der QS, evtl. Archiv-Verantwortlicher, ggf. PI.
- 2.1.2 Besprechung der angeforderten Unterlagen, Vertreterregelungen, Zuständigkeiten, Aufgabenspektrum, evtl. Veranlassung von Änderungen.
- 2.1.3 Bestätigung der genauen Bezeichnung der PE; ggf. PSt, Externe (Unterauftragnehmer).
- 2.1.4 Festlegung der Bereiche der PE, die inspiziert werden.

2.2 Kurze orientierende Begehung der Räume

2.3 Abschlussgespräch

- 2.3.1 Sind die Voraussetzungen für eine Inspektion gegeben?
- 2.3.2 Zeitpunkt und Umfang der Inspektion festlegen (Absprache über laufende Prüfungen während der Inspektion, ggf. Entscheidung über Inspektionen betriebszugehöriger PSt bzw. eigenständiger PSt).
- 2.3.3 Festlegung der Prüfkategorien (Art der Prüfungen) für die GLP-Bescheinigung.
- 2.3.4 Festlegung der Gesprächspartner für die Inspektion.
- 2.3.5 Bereitstellung eines Arbeitsraumes und technischer Möglichkeiten zur Fertigung bzw. Vervielfältigung von Dokumenten (PC, Kopierer, Drucker) für die Inspektoren während der Inspektion.
- 2.3.6 Hinweis auf bereits festgestellte Mängel.

3 Anforderung von Unterlagen zwischen Vor- und Hauptinspektion

- 3.1 Master Schedule (vollständige Liste aller laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Prüfungen mit Angaben zu: Prüfungscodierung, Prüfgegenstand, Prüfsystem, Art der Prüfung, PL, Prüfungsbeginn, Prüfungsende bzw. Status der Prüfung, Auftraggeber, Anforderungen bzgl. Multi-Site-Prüfungen siehe ANHANG 5, Nr. 1.9. und 1.10.), ggf. seit der letzten Inspektion, Bestätigung der Vollständigkeit der Liste durch die QS.
- 3.2 Muster eines Prüfplanes, bzw. Prüfplan und Abschlussbericht einer oder mehrerer durchgeführten(r) Prüfung(en) (s. 4.6.1.1. und 4.2.5.3).
- 3.3 Ausgewählte SOP (s. auch 4.2.4).

4 Inspektion einer Prüfeinrichtung (PE) bzw. eines Prüfstandortes (PSt)

Bei Inspektion von PSt sind relevante Punkte sinngemäß zu inspizieren.

Falls keine Vorinspektion durchgeführt wurde, sind die in Abschnitt 2 genannten Punkte während der Inspektion abzuhandeln.

4.1 Eingangsgespräch zum Ablauf der Inspektion

- 4.1.1 Personen, die GLP-Aufgaben wahrnehmen oder wahrgenommen haben, müssen nach Möglichkeit anwesend/erreichbar sein (LPE, PL, QS, ggf. PI und LPSt, Archiv-Verantwortlicher, ggf. Vertreter).
- 4.1.2 Begleitung der Inspektoren durch die PE:
 - QS während der ganzen Inspektion,
 - LPE, ggf. LPSt mindestens während des Eingangsgesprächs und der Abschlussbesprechung,
 - PL, ggf. PI, Archiv-Verantwortlicher im jeweiligen Zuständigkeitsbereich,
 - Personal im jeweiligen Bereich.
- 4.1.3 Fixierung des Zeitplans für den Ablauf der Inspektion (laufende Prüfungen berücksichtigen).
- 4.1.4 Bereitstellung eines Arbeitsraumes für Inspektoren, Organisation eines Schreibdienstes (s. auch 2.3.5).

4.2 Besprechung der Unterlagen

- 4.2.1 Organisation
 - 4.2.1.1 Organigramm unter GLP-Gesichtspunkten (insbesondere Unabhängigkeit der einzelnen GLP-Funktionen, schriftlich ausgewiesene LPE, ggf. LPSt), Verfahren und Dokumentation zu Vertreterregelungen.
 - 4.2.1.2 Anzahl der GLP-/ nicht GLP- Prüfungen.
 - 4.2.1.3 Anzahl der Mitarbeiter (akademische, technische, sonstige), davon Teilzeitbeschäftigte.
 - 4.2.1.4 Master Schedule zum Abschätzen der Arbeitsbelastung des GLP-Personals und des Anwendungsbereiches der PE; Führung und Archivierung des Master Schedule.
- 4.2.2 Personal
 - 4.2.2.1 Qualifikation und Tätigkeitsbereiche des Personals:
 - beruflicher Werdegang,
 - Fortbildung (fachlich, GLP) und
 - Aufgabenbeschreibungen.
 - 4.2.2.2 Sicherheits- und Gesundheitsvorkehrungen; Ausschluss von Mitarbeitern, deren Gesundheitszustand sich nachteilig auf die Prüfung auswirken kann.
 - 4.2.2.3 Namens-/Unterschriften-/Kürzelliste.

- 4.2.3 Räumlichkeiten/Einrichtungen
- 4.2.3.1 Zweckentsprechende Größe, Konstruktion, Funktionalität und Lage anhand aktueller Gebäude-/Lagepläne (inkl. PSt).

- 4.2.4 Standardarbeitsanweisungen (SOP)
- 4.2.4.1 Sind die Prüfbereiche in den zu bescheinigenden Prüfkategorien durch SOP hinreichend abgedeckt?
- 4.2.4.2 SOP über Form, Erstellung, Änderung, Aktualisierung, Indexierung, Autorisierung, Verteilung, Archivierung von SOP.
- 4.2.4.3 SOP zum QS-Programm.
- 4.2.4.4 Alle prüfungsübergreifenden SOP (z. B. Eingang des Prüfgegenstandes, Codierung von Prüfungen, Archivierung usw.), siehe ANHANG 1.

- 4.2.5 Sonstiges
- 4.2.5.1 Tierschutz:
 - Tierschutzbeauftragter,
 - Bescheinigung des amtlichen Tierarztes über die Einhaltung der Tierschutzbestimmungen.

- 4.2.5.2 Auswahl der laufenden Prüfungen, von denen praktische Abschnitte während der Inspektion inspiziert werden (s. auch 2.3.2).
- 4.2.5.3 Auswahl der abgeschlossenen Prüfungen für die Überprüfung von Prüfungen (study audits), sofern bei der Vorinspektion nicht schon festgelegt (siehe. 3.2 und 4.6.1.1).

4.3 Qualitätssicherung (QS)

Da sich spezielle Fragen an die QS häufig erst im Verlauf der Inspektion ergeben, ist es i.d.R. sinnvoll, die Inspektion der QS erst vor der Abschlussbesprechung durchzuführen. Anforderungen an die QS, die sich aus der Durchführung von Multi-Site-Prüfungen ergeben, sind in ANHANG 5, Nr. 2 aufgeführt.

4.3.1 QS-Programm

4.3.1.1 Anzahl und Qualifikation der QS-Mitarbeiter, Berücksichtigung von betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt?

4.3.1.2 Unabhängigkeit der QS von der Prüfungsdurchführung?

4.3.1.3 Vertreterregelung?

4.3.1.4 Arbeitsumfang:

- Anteil der GLP-Tätigkeit im Verhältnis zur Gesamttätigkeit, ggf. zusätzliche Aufgaben erfragen?
- Liegt eine gleichgewichtige Verteilung von Inspektions- zu GLP-Bürotätigkeit vor? (bei Toxikologieprüfungen sollte im Durchschnitt etwa alle 4 Wochen eine Inspektion stattfinden)
- Häufigkeit von prüfungsunabhängigen Inspektionen? (auch betriebszugehörige PSt bzw. eigenständige PSt)
- Zeitraum zwischen der Abgabe des Abschlussberichtes an die QS und Ausfertigung der QS-Erklärung?
- Anzahl der inspizierten Abschlussberichte im letzten Jahr unter Berücksichtigung der Art der Prüfungen?
- Anzahl der noch offenen Inspektionen von Abschlussberichten?
- Zeitraum zwischen der QS-Inspektion und Erstellung des QS-Berichtes an die LPE?

4.3.1.5 Motivation/Akzeptanz der QS (Unterstützung der QS durch die LPE und die PL)?

4.3.1.6 Vorliegen aller aktuellen SOP (sowie SOP-Liste mit Versionsnummern) bei der QS?

4.3.1.7 Art der Beteiligung der QS bei der Abfassung, Überarbeitung und Aktualisierung von SOP?

4.3.2 Tätigkeit der QS

4.3.2.1 Überprüfung der Organisation und des Personals:

- Gebäudepläne, Lage, Aufbau und Eignung der Räumlichkeiten,
- Trennung von Arbeitsabläufen, Prüfsystemen, reinen/unreinen Bereichen, GLP-/ Nicht-GLP-Bereichen,
- Sicherheitsvorkehrungen, Gesundheitsschutzmaßnahmen,
- Organigramme, Aufgabenbeschreibungen, Namens-/Kürzelliste, Dokumentation über Aus- und Fortbildung,
- personelle Kapazität.

4.3.2.2 Überprüfung von Prüfplänen:

- Überprüfung auf GLP-Konformität von Form und Inhalt der Prüfpläne vor Inkraftsetzung; Dokumentation.
- Liegen die genehmigten Prüfpläne vor Beginn des praktischen Teils der Prüfung vor?
- Werden Prüfplanänderungen und andere GLP-relevante Veränderungen der QS jeweils rechtzeitig mitgeteilt und wird dieses dokumentiert?

4.3.2.3 Planung und Durchführung von prüfungs-, verfahrens- und PE-bezogenen Inspektionen:

- Verwendung von Checklisten, z. B. für kritische Phasen wie Eingang und Registrierung von Prüfgegenständen, Ziehen von Rückstellmustern, Lagerung (weiteres siehe auch 4.3.3, 4.3.4 und 4.3.6),
- Stichproben bei Kurzzeitprüfungen (s. ANHANG 4),
- Inspektionen von betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt,
- Inspektionen von Lieferanten,
- Berichterstattung der QS an PL und LPE; Konsequenzen bei gefundenen Abweichungen,
(Die Inspektoren haben nach § 21 ChemG das Recht, in Inspektionsberichten der QS einzusehen. Sie sollten jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen von diesem Recht Gebrauch machen.) und
- Überprüfung der durchgeführten Maßnahmen nach Beanstandungen aus der letzten QS-Inspektion

4.3.2.4 Überprüfung von Abschlussberichten:

- Form und Inhalt der Abschlussberichte, Übereinstimmung mit den Rohdaten, Vollständigkeit der Unterlagen; korrekte und umfassende Wiedergabe der Ergebnisse (QS-Erklärung, siehe ANHANG 5 Nr. 6.7).

4.3.2.5 Überprüfung von SOP:

- SOP-Verwaltung (Erstellung, Indexierung, Änderung, Aktualisierung, Verteilung),
- Form und Inhalt neu erstellter SOP,
- historische Ablage aller SOP (Archivierung).

4.3.2.6 Dokumentation jeder Tätigkeit der QS

4.3.3 QS und Tierhaltung

4.3.3.1 Wie werden Tierhaltung (Quarantäne, Akklimatisierung und tierärztliche Einganguntersuchung), Futterlager sowie die Einhaltung der Sicherheitsprogramme überprüft?

4.3.3.2 Besteht Kontakt zum Tierschutzbeauftragten?

4.3.3.3 Kritische Phasen:

- Randomisierung,
- Gewichtsbestimmung,
- Futterverzehr,
- Herstellung von Applikationsformen,
- Applikation,
- Versuchstierbeobachtung,
- Blutentnahme,
- Probenaufbereitung,
- Analyse und
- Tötung und Organentnahme.

4.3.4 QS und Freiland

Aufgrund der Vielzahl der Standorte/Außenstellen können sich hier besondere Probleme ergeben; evtl. zusätzliches QS-Personal vor Ort.

4.3.4.1 Inspektionen der QS im Freiland bei kritischen Phasen wie:

- Lagerung von Prüfgegenständen für den Zeitraum der Verwendung,
- Herstellung von Applikationsformen,
- Applikation des Prüfgegenstandes,
- Probenentnahme,
- Probenaufbereitung,
- Probenlagerung sowie
- Probentransport.

4.3.4.2 Präzisierung der Termine.

4.3.4.3 Definierte Kommunikationswege zwischen LPE, PL, QS und ggf. PI; Einhaltung und Dokumentation (siehe auch ANHANG 5)

- 4.3.5 QS und Datenverarbeitung (DV)
- 4.3.5.1 Überprüfung der Organisation von DV-Systemen durch die QS:
- Organigramm und Netzwerktopologie des DV-Systems,
 - Validierungskonzept,
 - Sicherheitsvorkehrungen,
 - Zugangsberechtigungen zum DV-System,
 - DV-Systemkapazität und
 - DV-Systemänderungen.
- 4.3.5.2 Hat die QS direkten Lesezugriff (read only) auf alle Rohdaten und kann sie alle Eingaben und korrigierten Eingaben, z. B. anhand eines Audit Trails nachvollziehen?
- 4.3.5.3 Kontrolliert die QS alle Vorgänge der manuellen oder nicht validierten online Dateneingabe, -verarbeitung und -ausgabe der DV-Anlage in ausreichenden Stichproben?
- 4.3.5.4 Überprüft die QS, soweit erforderlich, die Validierung und Revalidierung des DV-Systems?
- 4.3.5.5 Überprüft die QS die Evaluation von alten DV-Geräten auf GLP-Konformität?
- 4.3.5.6 Besitzt die QS genügende DV-Grundkenntnisse zur Beurteilung der Validierung des DV-Systems? Bedient sich die QS eines externen Sachverständigen?
- 4.3.6 QS und instrumentelle Analytik bzw. Erhebung von physikalisch-chemischen Daten
- 4.3.6.1 Unterrichtung der QS bei kurzen kritischen Phasen über den genauen Zeitpunkt (Uhrzeit) der Durchführung bzw. Änderung von Terminen.
- Kritische Phasen sind z. B.:
- Ansatz von Lösungen,
 - Entnahme von Proben sowie
 - Bestückung und Start von Apparaturen (z. B. Dampfdruckbestimmung).
- 4.3.6.2 Zur Verfahrensweise bei Kurzzeitprüfungen siehe ANHANG 4

4.4 Begehung

- 4.4.1 Vorbemerkung
In der Regel erfolgt die Durchführung der Begehung von allen Inspektoren gemeinsam (mindestens Zweiergruppen).
- 4.4.2 Räumlichkeiten/ Einrichtungen
- 4.4.2.1 Überprüfung der Funktion der Räume auf Übereinstimmung mit den Bezeichnungen in den Gebäudeplänen.
- 4.4.2.2 Überprüfung der Eignung der Räume hinsichtlich der Größe, Ausstattung, Funktionalität, Ordnung, Sauberkeit etc.
- 4.4.2.3 Separate Räume oder Raumbereiche für:
- Netzwerkserver, Großrechner, Knotenrechner,
 - Lager für Versorgungsgüter und Ausrüstungsgegenstände,
 - Arbeitsbereiche für Arbeiten mit radioaktiven oder sterilen Materialien,
 - Lagerung von Prüf- und Referenzgegenständen für den Zeitraum der Verwendung,
 - Herstellung der Applikationsformen,
 - Sammlung, Lagerung und Beseitigung von Abfällen, Prüfsystemen,
 - Reinigung von Materialien (Waschanlagen),
 - einzelne Applikationsbereiche (Arbeitsabläufe),
 - einzelne biologische Prüfsysteme,
 - reine/unreine Bereiche und
 - Archivräume (getrennt für Nassmaterial), ggf. externes Auftragsarchiv.
- 4.4.2.4 Ausreichende Trennung der GLP-Prüfungen von anderen Prüfungen?
Wenn keine räumliche Trennung möglich ist, muss im nicht-GLP-Bereich GLP-konform gearbeitet werden; d. h.: bis auf die Erstellung von Prüfplänen und Abschlussberichten werden alle GLP-Regelungen eingehalten.
- 4.4.2.5 Überprüfung der Raum-/Umweltbedingungen:
- Temperatur,
 - Lichtverhältnisse,
 - Luftwechsel,
 - rel. Luftfeuchte,
- und deren Überwachung gemäß SOP, Regelungen für unvorhersehbare Ereignisse, Alarmvorrichtungen (Regelungen für Feiertage und Wochenenden).
- 4.4.3 Befragung des Personals
- 4.4.3.1 Zu "aktuellen" SOP (Verständnis).
- 4.4.3.2 Zum Ablauf der Prüfung gemäß Prüfplan.

- 4.4.3.3 Zur Rohdatenerhebung:
- unmittelbare Aufzeichnung von ursprünglichen und abgeleiteten Daten mit datierter Abzeichnung.
 - Regelung bei Änderungen, Korrekturen (die ursprünglichen Aufzeichnungen müssen erkennbar und die Änderungen mit Datum, Begründung und Unterschrift versehen sein),
 - bei Rohdatenerhebung durch DV-Systeme: Akzeptanzkriterien, Berechtigung zur Rohdatenänderung, Erfassung der Änderung über Audit Trail,
 - Authentifizierung von Rohdatenkopien.
- 4.4.3.4 Zum Verhalten bei unvorhersehbaren Ereignissen, z. B. Stromausfall (ist ein Notstromaggregat vorhanden, werden Funktionstests durchgeführt und dokumentiert)?
- 4.4.3.5 Überprüfung der Funktion eines Audit Trails durch beispielhafte Änderung eines Rohdatums und Kontrolle der Aufzeichnung und Nachvollziehbarkeit, z. B. anhand einer Beispieldatei.
- 4.4.4 Standardarbeitsanweisungen (SOP)
- Prüfungen der SOP vor Ort:
- Verfügbarkeit,
 - letzte Version,
 - Lesbarkeit,
 - Genehmigung,
 - Vollständigkeit,
 - Klärung der Zuständigkeiten für die Verteilung und den Austausch von ungültigen gegen gültige SOP,
 - Keine unautorisierten Kurzfassungen und
 - Keine unautorisierten Veränderungen.
- siehe auch ANHANG 1
- 4.4.5 Geräte, Materialien, Reagenzien
- 4.4.5.1 Überprüfung der Aufzeichnungen zu Wartung, Reparatur und Freigabe, Kalibrierung und Justierung von Geräten (Geräte-/Logbücher), Verfahren bei Überschreitung der Toleranzgrenzen.
- 4.4.5.2 Überprüfung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse von Prüf- und Referenzgegenständen (mindestens Verfalldatum, besondere Lagerungshinweise, evtl. Öffnungsdatum und Haltbarkeitsfrist) und von Reagenzien (Herkunft, Identität, Konzentration, Angaben über die Stabilität, Herstellungs- und Verfalldatum, besondere Lagerungshinweise, ggf. Gefahrensymbole nach der GefStoffV).
- 4.4.5.3 Entsorgung von Materialien und Reagenzien.
- 4.4.6 Prüfungen an Tieren
- 4.4.6.1 Qualifikation des Tierpflegepersonals.
- 4.4.6.2 Dokumentation der Herkunft der Tiere.
- 4.4.6.3 Quarantäne für neu eingetroffene Tiere; Eingangsuntersuchungen sowie laufende Dokumentation des Gesundheitsstatus (bei Erkrankungen evtl. Zurückweisung mit Begründung).

- 4.4.6.4 Randomisierung/Zuordnung von Tieren.
- 4.4.6.5 Umgang mit überzähligen Tieren.
- 4.4.6.6 Unverwechselbare Kennzeichnung von Tieren und Käfigen/Behältern.
- 4.4.6.7 Gesundheitsüberwachung der Tiere, ggf. Verabreichung von Arzneimitteln.
- 4.4.6.8 Qualität und Reinheit der Futtermittel (Lieferschein, Zertifikat über Zusammensetzung und Verunreinigungen).
- 4.4.6.9 Überprüfung der Futter- und Wasserqualität, Verfahren bei Mängelfeststellung.
- 4.4.6.10 Lagerbedingungen von Futtermitteln.
- 4.4.6.11 Qualität und Reinheit von Einstreu, Substrat usw.
- 4.4.6.12 Dokumentation sämtlicher Schritte der Prüfung für jedes Tier (z. B. Applikation, Probenahme, Sektion).
- 4.4.6.13 Steht den Pathologen ein geeignetes Verfahren zur Aufzeichnung von Daten zur Verfügung?
- 4.4.6.14 Entsorgung von Tierkörpern.
- 4.4.6.15 Allgemeine Sauberkeit.
- 4.4.6.16 Reinigung von Käfigen/Behältern, Futtergefäßen und sonstigem Zubehör,
- 4.4.6.17 Trennung von reinen und unreinen Bereichen (Käfigwaschanlagen, Tierräume).
- 4.4.6.18 Verhalten bei unvorhersehbaren Ereignissen.
- 4.4.6.19 Dokumentation bei Versand von Materialien (Schnitte, Blöcke usw.) an betriebszugehörige PSt bzw. eigenständige PSt oder andere PE.
- 4.4.7 Prüfungen an mikrobiellen, zellulären und subzellulären Prüfsystemen
 - 4.4.7.1 Verfügt die PE ggf. über die behördlichen Genehmigungen zum Umgang mit pathogenen Mikroorganismen (Infektionsschutzgesetz)?
 - 4.4.7.2 Werden Mitarbeiter ggf. über den Umgang mit gefährlichen biologischen Prüfsystemen hinreichend geschult, durch wen?
 - 4.4.7.3 Bestehen für diese Prüfsysteme Vorschriften über:
 - Unterbringung und Anzucht (z. B. Klimakammern, Herstellung Nährmedium, Kultivierung),
 - Hygienemaßnahmen, sonstige Schutzmaßnahmen, Untersuchung des Gesundheitszustandes der Mitarbeiter,
 - Verhinderung von Kontamination (Sterilität),und werden diese eingehalten?
 - 4.4.7.4 Charakterisierung des Prüfsystems (Herkunft, Spezies, Stamm).
 - 4.4.7.5 Entsorgung der biologischen Prüfsysteme (Sammlung, Lagerung, Dekontaminierungs- und Transportverfahren).

4.4.8 Prüfungen im Gewächshaus und im Halbfreiland

4.4.8.1 Prüfsystem:

- Art, Sorte, Stamm,
- Herkunft,
- Anzahl,
- Gesundheitszustand (evtl. Quarantänemaßnahmen) sowie
- Art und Häufigkeit der Gesundheitskontrolle.

4.4.8.2 Substrat:

- Herkunft,
- Zusammensetzung,
- Nährstoffgehalt,
- Homogenität und
- Freisein von störenden Fremdstoffen.

4.4.8.3 Pflege des Prüfsystems:

- Anzucht-, Vermehrungs- und Haltungsbedingungen (bei Pflanzen: Aussaat, Stecklinge, Veredelung, evtl. Schnitt, Vereinzeln),
- Ernährung (bei Pflanzen: Wasser- und Nährstoffversorgung),
- Maßnahmen zum Schutz des Prüfsystems vor Befall mit Schadorganismen.

4.4.8.4 Nur im Gewächshaus:

Sauberkeit, Klimatisierung, Registrierung von Temperatur und Feuchtigkeit, Beleuchtung (Stärke, Dauer), Schattierung (Dauer), Belüftung (mechanischer Schutz gegen Eindringen von Fremd- und Schadorganismen), ausreichende Größe zur getrennten Haltung der Prüfsysteme (bei Pflanzen: Art der Standflächen und der Bewässerung, evtl. Maßnahmen gegen Wasserhärte; bei Tieren: Art und Größe der Behälter/Gehäuse)

4.4.8.5 Prüfgegenstand: Art und Zeitpunkt der Applikation.

4.4.8.6 Entsorgung des Prüfsystems und des Substrats.

4.4.8.7 Welche Sicherheitsmaßnahmen sind für das Personal vorgesehen, ist deren Kenntnis gewährleistet und werden sie befolgt (z. B. Gesundheitsschutz)? Welche Überwachungssysteme bestehen?

4.4.9 Prüfungen im Freiland

4.4.9.1 Beschreibung des Prüfsystems (Standort, Historie der Parzelle, Parzellengröße, Lage zur Windrichtung, Nachbarflächen, Kennzeichnung, Wiederauffindbarkeit, Kartierung; bei Pflanzen: Art, Sorte, Herkunft des Saatguts oder der Pflanzen, Gesundheitszustand, Pflegemaßnahmen wie Schnitt, Bodenbearbeitung, Düngung, Bewässerung, Pflanzenschutz; bei Böden: Bodenart, org. Substanzen, pH-Wert, Bearbeitung).

4.4.9.2 Applikation des Prüfgegenstandes (Berechnung der Dosierung; Informationen zu Haltbarkeit und Verhalten bei bestimmten pH-Werten des Wassers; Art der Ausbringung, z. B. Gießen, Sprühen, Streuen, Stäuben; Geräteart, Düsentyp, Gestänge; Erproben der Applikation; Häufigkeit und Zeitpunkte, ggf. Präzisierung von Terminen aufgrund phänomenologischer Angaben; Erfassen von Temperatur und Windgeschwindigkeit während der Applikation; Beseitigung von Flüssigkeitsresten; Maßnahmen zur Verhinderung von Kontaminationen, u. a. durch Abdrift).

- 4.4.9.3 Kennzeichnung, Wartung und Reinigung der Geräte (z. B. Waagen, Pipetten, Applikationsgeräte einschließlich Düsen, Kühlgeräte, Geräte zur Erfassung von Wetterdaten).
- 4.4.9.4 Proben für Rückstandsbestimmungen (Art und Termin der Probenentnahme, Kennzeichnung und Aufbewahrung der Proben, Kontrolle der Lagerungsbedingungen, geeigneter Transport zum analytischen Labor, Kühlkette einhalten).
- 4.4.9.5 Verhinderung von Kontaminationen (ausreichende Trennung des Prüfgegenstandes von Proben bei Lagerung und beim Umgang; Maßnahmen bei Geräten, Arbeitstischen, Behältnissen, Räumlichkeiten).
- 4.4.9.6 Vorliegen von SOP, Prüfplan und Formblättern in der Außenstelle, Aufzeichnungen der Kommunikation (Telefonate, Fax), Zwischenlager von Rohdaten in der Außenstelle.
- 4.4.9.7 Sauberkeit (Geräte, Behälter, Räumlichkeiten).
- 4.4.9.8 Entsorgung von Resten des Prüfgegenstandes und des Prüfsystems, Dokumentation.
- 4.4.9.9 Kommunikation zwischen LPE, PL, PI, ggf. LPSt und QS; Verfahren zur Information der QS über kritische Phasen wie z. B. Applikation des Prüfgegenstandes, Probenentnahme, -aufbereitung, -lagerung und -transport (Präzisierung der Termine im Prüfplan) (siehe auch ANHANG 5).
- 4.4.10 Prüfungen im Bereich der instrumentellen Analytik bzw. Erhebung von physikalisch-chemischen Daten
- 4.4.10.1 Verfahren, insbesondere zur zeitlichen Trennung von GLP- und nicht GLP-Prüfungen.
- 4.4.10.2 Methodenentwicklung während der Prüfung erfordert eine rechtzeitige Ergänzung/Änderung zum Prüfplan.
- 4.4.10.3 Eindeutige und dauerhafte Kennzeichnung von Geräten und Gerätemodulen.
- 4.4.10.4 Eindeutige Zuordnung von:
- Logbüchern zu Geräten und Gerätemodulen,
 - Rohdaten zu Geräten (bei modular aufgebauten Systemen zu den jeweiligen Teilen) und
 - Ausdrucken (z. B. Chromatogramme) zu den jeweiligen Proben bzw. Prüf- und Referenzlösungen,
- 4.4.10.5 Lückenlose Dokumentation der Berechnungen von den Rohdaten bis zu den Ergebnissen im Abschlussbericht.
- 4.4.10.6 Zuordnung prüfungsübergreifender Rohdaten (beispielsweise ein Standard für mehrere Prüfungen) zu den einzelnen Prüfungen (z. B. durch authentifizierte Kopien).

4.4.10.7 Geräte-SOP:

- verantwortliche Person,
- Anweisung zur routinemäßigen Bedienung, Wartung, Kalibrierung und Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Gerätes (z. B. Art und Häufigkeit, Toleranzen sowie Verfahren bei Überschreitung von Toleranzgrenzen, zu dokumentierende Ergebnisse, Kennzeichnung bei Funktionsstörungen, Information des PL/Vorgesetzten bei Unklarheiten),
- Bei nicht routinemäßigen Arbeitsschritten sind Verweise auf die Bedienungsanleitung möglich. Eine Archivierung ist nicht notwendig.
- Werden die Bedienungsanleitung oder Teile daraus formal zur SOP erklärt, so sind sie Bestandteil aller authentifizierten Fassungen und als SOP zu archivieren.

4.4.10.8 Überprüfung von:

- Eingang, Kennzeichnung und Lagerung von Prüfgegenständen, Reagenzien und Proben sowie
- Herstellung, Kennzeichnung und Lagerung von Lösungen.

4.4.11 Prüf- und Referenzgegenstände (PRG)

4.4.11.1 SOP zur Übergabe des Prüfgegenstandes vom Auftraggeber an die PE (z. B. Handhabung, Umweltbedingungen wie Temperatur und rel. Luftfeuchtigkeit, Lagerbedingungen, ggf. Einstufung gemäß GefStoffV).

4.4.11.2 Authentizität des Prüfgegenstandes bei Eingang in die PE:
Verfahren zur Verifizierung der Identität, z. B. durch Prüfung von mindestens zwei spezifischen Charakteristika aus dem Analysenzertifikat, in Ausnahmefällen Rücksendung eines Musters an den Hersteller zur Bestätigung bzw. andere nachvollziehbare Rückverfolgbarkeit über die Art der Identitätsfeststellung; andernfalls ist ein deutlicher Hinweis im Prüfplan und Abschlussbericht erforderlich.

4.4.11.3 Kennzeichnung als Prüf- oder Referenzgegenstand, eindeutige Codierung.

4.4.11.4 Verteilung des Prüfgegenstandes in der PE; Dokumentation.

4.4.11.5 Buchführung über die erhaltene Menge, Verbrauch und Entsorgung des Prüfgegenstandes (evtl. Rückgabe an den Hersteller).

4.4.11.6 Archivierung von Rückstellmustern von PRG.

4.4.11.7 Zubereitung der Applikationsform der PRG:

- Sauberkeit der Geräte und
- Vermeidung von Kontamination.

4.4.11.8 Kennzeichnung, Homogenität, Stabilität und Lagerung der Applikationsform.

4.4.12 Datenverarbeitung

Ausführliche Erläuterungen siehe ANHANG 6 sowie auch 4.3.5.

4.5 Archivierung

Vergleiche hierzu auch Konsenspapier des Arbeitskreises zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien.

Beachtung ggf. eigenständiges Auftragsarchiv: PSt.

- 4.5.1 Allgemeine Aspekte zur Archivierung
 - 4.5.1.1 Bauliche Gegebenheiten, z. B. Schutz vor Feuer (Feuer hemmende Ausführung), Wasser, Diebstahl und sonstigen nachteiligen Einwirkungen.
 - 4.5.1.2 Zugangsregelung, Archiv-Verantwortlichkeit, Vertretung des Archiv-Verantwortlichen.
 - 4.5.1.3 Bestandsverzeichnis sowie Ordnungs- und Indexierungssystem für archivierte Unterlagen und Materialien (auch von abgebrochenen Prüfungen), schnelle wieder Auffindbarkeit.
 - 4.5.1.4 QS-Inspektion des Daten- und Materialarchivs.
 - 4.5.1.5 Verfahren bei der Anfertigung mehrerer Originale von Abschlussberichten.
- 4.5.2 Datenarchiv
 - 4.5.2.1 Überprüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit, z. B. Prüfplan, Rohdaten, Abschlussbericht, sonstige Unterlagen; Hinweis auf Fundstellen prüfungsübergreifender Daten wie Waagen-, Klimakontrolldaten, Gerätekalibrierung, evtl. autorisierte Kopien.
 - 4.5.2.2 Paginierung bzw. adäquate Verfahrensweise zur schnellen wieder Auffindbarkeit sowie zum Schutz gegen Verlust und Austausch der zu einer Prüfung gehörenden Rohdaten, ggf. unter Einbeziehung von Prüfplan, Abschlussbericht und sonstiger Daten.
 - 4.5.2.3 Inhaltsverzeichnis der archivierten Unterlagen jeder Prüfung.
 - 4.5.2.4 Regelung für Entnahme und Rückgabe von archivierten Unterlagen (i.d.R. Kopien anfertigen).
 - 4.5.2.5 Sicherung der Lesbarkeit bei Aufbewahrung von Daten auf magnetischen Datenträgern.
 - 4.5.2.6 Verfahren zur Mikroverfilmung von Daten, Überprüfung.
 - 4.5.2.7 Sichere Zwischenlagerung von Daten bei betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt sowie deren Übermittlung an PL bzw. Archiv (auch Auftragsarchiv).
 - 4.5.2.8 Archivierung von QS-Unterlagen.
 - 4.5.2.9 Chronologische Sammlung aller SOP.
 - 4.5.2.10 Archivierung prüfungsübergreifender Daten (z. B. Logbücher, Aufzeichnungen über Klimakontrollen u. a.).
 - 4.5.2.11 Archivierung von Gebäude- und Stockwerksgrundrissen.
 - 4.5.2.12 Archivierung von Organigrammen, Personalunterlagen, Master Schedule.
- 4.5.3 Materialarchiv
 - 4.5.3.1 Archiv für Rückstellmuster von PRG, Kennzeichnung, Aufbewahrungsdauer.

- 4.5.3.2 Archiv für Proben, Temperaturkontrolle bei gekühlter Aufbewahrung.
- 4.5.3.3 Archiv für Nassasservate, spezielle Anforderungen z. B. für Formaldehyd-Präparate.
- 4.5.3.4 Archiv für Paraffinblöcke, Schnitte, Ausstriche.
- 4.5.3.5 Zwischenlagerung von Proben bei betriebszugehörigen bzw. eigenständigen PST; Kühlung, Erhaltung der Kühlkette bei Transport.
- 4.5.3.6 Anzeige bei der QS vor der Auslagerung zum Ende der Aufbewahrungsfrist.

4.6 Überprüfung abgeschlossener Prüfungen (study audit)

Vergleiche hierzu auch ANHANG 5: Anforderungen an Multi-Site-Prüfungen.

- 4.6.1 Auswahl der Prüfungen
 - 4.6.1.1 Möglichst kurzfristige Auswahl vor oder zu Beginn der Inspektion (s. 3.2 und 4.2.5.3).
 - 4.6.1.2 Prüfungen sollen relevant für die beantragten Prüfkategorien und nach Möglichkeit für die Vorlage bei einer Bewertungsbehörde vorgesehen sein.
 - 4.6.1.3 Prüfungen sollen nach GLP durchgeführt, abgeschlossen, archiviert und i.d.R. nicht älter als die vorhergehende Inspektion sein.

- 4.6.2 Vorbereitung der Überprüfung von Prüfungen
 - 4.6.2.1 Anfertigung von Kopien von Prüfplänen und Abschlussberichten für Notizen, Vergleiche etc., ggf. auch Übersetzungen.
 - 4.6.2.2 Ggf. Rücksprache mit dem PL der jeweiligen Prüfung und/oder der QS.

- 4.6.3 Durchführung der Überprüfung von Prüfungen
 - 4.6.3.1 Überprüfung auf Vollständigkeit der Unterlagen (evtl. Inhaltsverzeichnis, Paginierung), Ordnungskriterien und einheitliche Codierung.
 - 4.6.3.2 Überprüfung der datierten Unterschriften im Original.
 - 4.6.3.3 Überprüfung des Prüfplans (siehe ANHANG 2).
 - 4.6.3.4 Überprüfung der Rohdaten (ggf. stichprobenartig) auf:
 - Nachvollziehbarkeit,
 - Vollständigkeit (Laborjournale, Lieferscheine, Klimakontrolldaten, Geräte-logbücher, Substanzdatenblätter, etc.),
 - korrekte Änderungen UND
 - datierte Abzeichnungen.
 - 4.6.3.5 Überprüfung des Abschlussberichtes (siehe ANHANG 3)
Wurden Teile der Prüfung nicht nach GLP durchgeführt, so ist dies in der Erklärung des PL zu vermerken.

- 4.6.3.6 Überprüfung auf Kongruenz von Prüfplan, Rohdaten und Abschlussbericht (systematische Vorgehensweise vom Prüfplan über die Rohdaten zum Abschlussbericht oder umgekehrt), z. B.:
- Vergleich der Termine von Beginn und Ende des praktischen Teils einer Prüfung sowie anderer relevanter Daten zwischen Prüfplan, Rohdaten und Abschlussbericht,
 - Überprüfung, ob alle Forderungen des Prüfplans einschließlich der erwähnten SOP (Einsichtnahme) im Abschlussbericht erfüllt wurden. (Änderungen inklusive Datum beachten), Überprüfung des Zeitpunktes der Meldung an die QS,
 - bei Tierversuchen stichprobenartige Überprüfung oder Kontrolle einzelner Tiere anhand der Nachvollziehbarkeit der Rohdaten durch die gesamte Prüfung (evtl. Einbeziehung eines Tieres, das während der Prüfung starb),
 - stichprobenartiger Check einzelner Rohdaten gegen den Abschlussbericht, auch hinsichtlich der korrekten Darstellung der Ergebnisse.
- 4.6.3.7 Ggf. ergänzende Überprüfung von:
- Personalunterlagen,
 - Dokumentation der QS (Ableich der QS-Inspektionen mit der QS-Erklärung (Termine, Prüfphasen und Berichte an die LPE)),
 - Räumlichkeiten, Archive,
 - Tierhaltung,
 - Rückstellmuster von PRG, Proben,
 - die zur Zeit der Prüfung gültigen SOP,
 - prüfungsübergreifende Rohdaten,
 - Schnittstellen zwischen PE und betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt, und Verfahrensweise bei abgebrochenen Prüfungen.
- 4.6.3.8 Falls die Überprüfung von Prüfungen nicht im Rahmen einer Erst- oder Wiederholungsinspektion gem. ChemVwV-GLP erfolgt, sondern auf Grund von Anfragen der Bewertungsbehörden, sind folgende Punkte zu beachten:
- Feststellung der Personalstärke für die ausgewählte Prüfung und Einsicht in Personalunterlagen,
 - Überprüfung einzelner Geräte,
 - Einsicht in Aufzeichnungen über den Prüfgegenstand (evtl. Archivbegehung, Mengenvergleich) systematische Prüfung der Rohdaten im Hinblick auf die Anfrage sowie
 - evtl. kurze Laborbegehung mit Befragung des relevanten Personenkreises.
- 4.6.4 Evtl. bestimmte Verfahrensweisen in einer vergleichbaren laufenden Prüfung ansehen.
- 4.6.5 Besprechung der Ergebnisse der Überprüfung von Prüfungen.
- 4.6.5.1 Absprache innerhalb des Inspektorenteams.
- 4.6.5.2 Besprechung mit PL, QS, LPE und ggf. weiteren Personen, z. B. PI.
- 4.6.5.3 Forderung eines Nachtrags zum Abschlussbericht bei relevanten Mängeln.
- 4.6.5.4 Bei schwerwiegenden Mängeln Einstufung der Prüfung als nicht GLP-gerecht mit umgehender Meldung an die GLP-Bundesstelle.

4.7 Abschlussbesprechung

- 4.7.1 Teilnehmer: Inspektoren, LPE, PL, Leitung der QS, evtl. Archiv-Verantwortlicher, ggf. PI und LPSt.
- 4.7.2 Mitteilung der festgestellten Mängel, i.d.R. in schriftlicher Form (Kurzbericht).
- 4.7.3 Festlegung der Frist zur Abstellung der Mängel.
- 4.7.4 Ankündigung einer Nachinspektion bei schwerwiegenden Mängeln.
- 4.7.5 Verbindliche Bezeichnung der PE.
- 4.7.6 Festlegung der Prüfkategorien und deren spezielle Ausgestaltung (siehe auch 2.3.3 und ANHÄNGE 7 und 8).
- 4.7.7 evtl. vorläufiges Votum des Inspektionsteams.

5 Inspektionsbericht

Im Folgenden werden die Mindestanforderungen bei der Erstellung von Inspektionsberichten aufgeführt. Grundlage sind die inhaltlichen Anforderungen des Anhang 1 ChemG (Grundsätze der Guten Laborpraxis) in Verbindung mit den Vorgaben des OECD Advisory Documents No. 9 (Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports).

Zusammenfassung

- Name der PE/des PSt und Zeitpunkt der Inspektion
- Art der Inspektion (erstmalige oder erneute Inspektion, Überprüfung von Prüfungen)
- Anwendungsbereich (Prüfkategorie)/Darlegung ggf. berechtigtes Interesse
- Bewertung der Stellungnahme der PE zur Beseitigung von Mängeln
- Votum der Inspektoren
- Festlegung des Zeitintervalls zur nächsten Inspektion

Einführung

- Zweck und allgemeine Beschreibung der Inspektion
- Teilnehmer: Inspektoren/Vertreter PE
- Beschreibung der PE
- Anwendungsbereich (Prüfkategorien)
- Angaben zur Zusammenarbeit mit Externen
- Angaben zu anderen QS-Systemen in der Einrichtung
- vorausgegangene Inspektionen, Status der PE
- Darlegung Veränderungen seit letzter Inspektion

Inspektionsinhalt und Feststellungen

Der Inspektionsbericht muss in der Gliederung erkennbare Aussagen zu allen Grundsätzen der GLP treffen:

- Organisation und Personal
- QS
- Einrichtungen (Räumlichkeiten, Ausstattung)
- Geräte, Materialien, Reagenzien
- Prüfsysteme
- Prüf- und Referenzgegenstände
- Standardarbeitsanweisungen
- Durchführung von Prüfungen
- Berichterstattung zu Prüfungen
- Archivierung - Aufbewahrung

In Ergänzung dazu sind, soweit zutreffend, die Grundsätze übergreifende Sachverhalte zu beschreiben die insbesondere im Zusammenhang mit dem Einsatz computerunterstützter Systeme und elektronischen Datenverarbeitung sowie bei der Durchführung von Prüfungen an mehr als einem Standort (multi site) stehen.

Es ist detailliert darzulegen, welche grundsätzlichen Aspekte sowie welche Prüfungen (eindeutig benannt) Gegenstand der Inspektion waren.

Die Beobachtungen, Feststellungen und insbesondere Abweichungen von den Grundsätzen der GLP sind ausreichend informativ zu beschreiben und hinsichtlich ihrer Relevanz für das Inspektionsergebnis zu bewerten.

Optional, jedoch sehr hilfreich für die Vorbereitung einer nachfolgenden Inspektion, ist es, im Inspektionsbericht die Maßnahmen zu beschreiben, die die PE zur Mängelbeseitigung getroffen hat.

Abschlussbesprechung

- Besprechung der Beobachtungen und Bewertung der Feststellungen
- Beurteilung der PE
- Protokoll mit Nennung der festgestellten Mängel; von beiden Parteien unterzeichnet
- Festlegung des Zeitraums zur Beseitigung der Mängel

Anlagen

Als Anlagen sollen die Dokumente beigefügt werden, die einen wesentlichen Bezug oder Erläuterungen zum Inspektionsbericht darstellen; insbesondere:

- Protokoll zur Abschlussbesprechung
- Stellungnahme der PE zur Beseitigung der Mängel
- Organigramme
- Verzeichnis von PSt/externen Partnern
- Verzeichnis der Prüfungen
- Raumpläne
- Verzeichnis SOP
- ggf. ausgewählte SOP

Unterschriften

Der Inspektionsbericht ist von allen Inspektoren datiert zu unterschreiben.

ANHANG 1: Standardarbeitsanweisungen (SOP)

1. Anforderungen

Die PE muss über schriftliche SOP in deutscher Sprache verfügen, die von der Leitung der PE genehmigt sind.

SOP müssen vor Ort vorhanden sein. Es muss sichergestellt sein, dass es sich jeweils **nur** um die aktuelle Fassung handelt. Überholte Fassungen müssen entweder entfernt (eingesammelt) oder als ungültig gekennzeichnet werden.

Fachbücher etc. und Bedienungsanleitungen für Geräte können ergänzend verwendet werden. Wenn sie einen Bestandteil der Standardarbeitsanweisung darstellen, sind sie mit dieser zu archivieren. Dies ist nicht erforderlich, wenn in der Standardarbeitsanweisung nur darauf verwiesen wird und im Übrigen die wesentlichen Informationen des Handbuches bereits enthalten sind.

Formale Anforderungen:

- Kennzeichnung durch beschreibenden Titel und Namen
- Name der PE
- Codierung, Angabe der Version auf jeder Seite
- Gesamtseitenzahl einschließlich der Anlagen
- Geltungsbereich
- Verteiler
- Autor und Datum der Erstellung
- Genehmigung und Datum des Inkrafttretens (Unterschrift der Leitung der PE)
- dokumentierte Kenntnisnahme durch die QS

Weitere Anforderungen:

Angaben von Fundstellen bzw. Bedienungsanleitungen der Gerätehersteller.

Ergänzungen und Änderungen müssen genehmigt und datiert sein. (Gewährleistung der Änderungen auf allen autorisierten Exemplaren)

Verfahren zur Überprüfung und Aktualisierung müssen vorliegen.

Eine historische Ablage aller SOP muss erfolgen.

Standardarbeitsanweisungen für die Überprüfung von Geräten, Einrichtungen und dgl. müssen Anweisungen für den Fall enthalten, dass die vorgegebenen Toleranzen oder Bedingungen nicht erfüllt sind.

Auf dem Sektor "Organisation und Personal" bedürfen die im Folgenden aufgeführten Punkte einer adäquaten schriftlichen Regelung, jedoch nicht unbedingt in Form von Standardarbeitsanweisungen:

- Organigramm
- Aufgabenbeschreibungen
- Lebensläufe
- Aus- und Fortbildung
- Namensliste, Kürzel
- Verteiler für Standardarbeitsanweisungen

2. Mindestens folgende Bereiche müssen durch SOP abgedeckt sein, wobei jeweils mehrere der aufgeführten Punkte in einer Anweisung zusammengefasst sein können:
- a) Prüf- und Referenzgegenstände (PRG)
 - Eingang
 - Identifizierung/Authentifizierung
 - Reinheit (Zusammensetzung, Wirkstoffgehalt)
 - Kennzeichnung
 - Handhabung
 - Entnahme
 - Aufbereitung
 - Gebrauch
 - Stabilität
 - Homogenität und Stabilität von Mischungen (Trägerstoffe)
 - Rückstellmuster
 - Lagerung
 - Entsorgung
 - b) Geräte, Materialien und Reagenzien
 - Kennzeichnung von Reagenzien
 - Kennzeichnung von Geräten
 - Bedienung
 - Wartung (Logbücher)
 - Reinigung (Logbücher)
 - Kalibrierung ggf. mit Angabe der zulässigen Toleranzen
 - Validierung, Betrieb, Wartung, Sicherheit, kontrollierte Systemänderungen (change control) und Datensicherung (back up) bei computergestützten Systemen
 - Verfalldaten
 - Zubereitungen von Reagenzien
 - Zubereitung der Applikationsform
 - Kontrolle von Umweltbedingungen
 - c) Führen von Aufzeichnungen, Berichterstattung, Aufbewahrung und Wiederauffindung
 - Codieren von Prüfungen
 - Datenerhebung
 - Erstellen von Berichten
 - Indexierungssysteme
 - Umgang mit Daten
 - Validierung von DV-Systemen
 - Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Berichten
 - Zugangsregelungen
 - Registrierung von Entnahme und Rückgabe
 - Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (Erstellung, Änderung, Aktualisierung, Autorisierung, Verteilung, Archivierung)
 - Erstellung von Prüfplänen
 - Historische Entwicklung der Standardarbeitsanweisungen
 - d) Prüfsysteme
 - Vorbereitung von Räumen
 - Vorbereitung und Überprüfung von Raumumweltbedingungen
 - Eingang
 - Quarantäne
 - Umsetzung (Weitergabe)
 - Unterbringung bzw. Lagerung
 - Handhabung

Charakterisierung
Identifizierung
dauerhafte und unverwechselbare Kennzeichnung
Versorgung (Ernährung, Pflege, medizinische Versorgung)
Lagerung von Futter, Einstreu etc.
Prüfung der Futter- und Wasserqualität, Vorgehen bei Mängelfeststellung
Reinigung von Käfigen, Futtergefäßen und sonstigem Zubehör
Trennung von reinen und unreinen Bereichen (Käfigwaschanlagen, Tierbereiche)
Vorbereitung der Prüfsysteme
Randomisierung
Applikation
Beobachtung der Prüfsysteme
Untersuchung der Prüfsysteme
Umgang mit überzähligen Tieren, Pflanzen und dgl.
Umgang mit moribunden oder toten Prüfsystem-Individuen
Entsorgung von Prüfsystemen
Sammlung bzw. Entnahme von Proben
Bezeichnung bzw. Kennzeichnung von Proben
Handhabung von Proben (Sektion, Histopathologie)
Anlage und Standortwahl von Prüfsystemen auf Prüfflächen

e) Q-Verfahren

Überprüfungen (Audits)
Inspektionen
Prüfung von Prüfplänen und Abschlussberichten
Berichterstattung
QSS-Erklärung
Beteiligung an der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen

f) Methoden-Standardarbeitsanweisungen (Analysen, Prüfungen)

g) Computergestützte Systeme

- Betrieb des DV-Systems
- Verantwortlichkeiten des Personals
- Sicherheitsmaßnahmen
- Definition der Rohdaten
- Verfahren zur Festlegung von Gerätespezifikationen
- Verfahren zur Programmänderung
- Verfahren zur Validierung
- Verfahren zur Dokumentation
- regelmäßige Überprüfung der korrekten Funktion
- Wartungsverfahren
- Softwareentwicklung
- Akzeptanztests und deren Dokumentation
- Back-up-Verfahren
- Archivierung von Daten
- Lesbarmachung elektronisch aufgezeichneter Daten

h) Versand von Materialien und Unterlagen an betriebszugehörige bzw. eigenständige PSt oder andere PE

ANHANG 2: Prüfpläne

Bezeichnung der Prüfung, Code

Beschreibender Titel

Erklärung über Art und Zweck

Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch

- Handelsname
- Code
- Name (IUPAC, CAS-Nr., usw.)
- Summenformel
- Strukturformel
- Charge

Referenzgegenstand (chemischer Name)

Name und Anschrift des Auftraggebers

Name(n) und Anschrift(en) der PE(en), der betriebszugehörigen bzw. eigenständigen PST

Name und Anschrift des PL, ggf. des Stellvertreters

Datierte Unterschriften zum Prüfplan

- PL
- Leitung der PE (nur bei standardisierten Prüfplänen für Kurzzeitprüfungen erforderlich)
- QS (dokumentierte Verifizierung)

Termine (geplante Zeitpunkte für Beginn und Ende der experimentellen Phase)

Prüfmethoden

- Einzelbeschreibung
- OECD-Prüfrichtlinien o.ä.
- spezielle SOP
- allgemeine SOP

Einzelangaben (soweit zutreffend)

- Begründung der Wahl des Prüfsystems
- Charakterisierung des Prüfsystems
- Applikationsmethode (Begründung)
- Dosierungen
- ausführliche Angaben über die Prüfanordnung
- Freiland: Gewinnung von Klimadaten
- ggf. Aussage zur Einbindung von DV-erstellten Dokumenten in den Prüfplan (z. B. Verweis auf entsprechenden Anhang zum Prüfplan)

Vollständige Liste der aufzubewahrenden Aufzeichnungen

Änderungen, Abweichungen und Korrekturen

- Begründung und datierte Unterschrift des PLs
- zeitnahe dokumentierte Kenntnisnahme der QS
- ggf. Unterrichtung der Leitung der PE und/oder des Auftraggebers
- Aufbewahrung von Änderungen mit dem Prüfplan
- Aufbewahrung von Abweichungen mit den Rohdaten

Festlegungen für Freiland-Prüfsysteme:

Prüffläche

- Standort
- Bodenart, pH-Wert, org. Substanzen
- Anordnung, Größe und Zahl der Wiederholungen von Prüf- und Vergleichspartzellen
- Größe und Beschaffenheit von Trennstreifen, -flächen
- Markierung und Kartierung zwecks Wiederauffindbarkeit
- Historie (z. B. Vorfrucht, Düngemaßnahmen, Pflanzenschutz) mindestens der beiden vorausgegangenen Vegetationsperioden
- Erfassung von Umweltbedingungen wie Temperatur, Niederschläge, Sonnenscheindauer, besondere Ereignisse, bei Gewächshäusern: Hell-/Dunkelperiode usw.

Prüfsystem

- Pflanzenart, Sorte, Alter, Standweite
- Bodenparameter
- erlaubte Pflegemaßnahmen (Vermeiden von Interferenzen mit dem Prüfgegenstand)
- bei Saatgut: Klon, Herkunft, Vorbehandlung

Prüfverfahren

- Beschreibung der Anwendungsart und des Gerätes (Raum- oder Flächenbehandlung, Auslegergröße, Düsenart, Druck, Vortrieb, Toleranzen, Beseitigung von Spritzflüssigkeitsresten)
- Applikations- und Probenentnahmetermine
- Probenentnahmeverfahren, ggf. -geräte, für Boden- und Pflanzenproben
- Kennzeichnung, Aufbereitung, Transport und Lagerung der Proben
- Verfahren zum Versand an Auftraggeber, Analyselabor oder Verarbeitungsbetrieb
- ggf. Archivierung von Proben

ANHANG 3: Abschlussberichte

Bezeichnung der Prüfung, Code

Beschreibender Titel

Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch

- Handelsname
- Code
- Name (IUPAC, CAS-Nr., usw.)
- Summenformel
- Strukturformel
- Charakterisierung
- Charge
- Reinheit
- Stabilität
- Homogenität

sowie Hinweis ob, wie bzw. warum keine Authentifizierung erfolgte.

Referenzgegenstand (chemischer Name)

Name(n) und Anschrift(en) der PE(en), betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt

Name des PL, ggf. des Stellvertreters

Namen ggf. von PI bzw. leitenden Wissenschaftlern aus kooperierenden Fachrichtungen

Datierte GLP-Erklärung des PL (ggf. Nennung nicht nach GLP durchgeführter Phasen)

Datierte Unterschriften des PL, ggf. von PI bzw. leitenden Wissenschaftlern

Datierte Erklärung der QS

- Termine von Inspektionen
- Art der Inspektionen
- Inspizierte Phasen von Prüfungen
- Termine von Berichten an den PL und an die Leitung der PE

Termine (Zeitpunkte für Beginn und Ende der experimentellen Phase)

Beschreibung der verwendeten Materialien

Prüfmethoden

- Einzelbeschreibung
- OECD-Prüfrichtlinien o. ä.
- spezielle Standardarbeitsanweisungen

Darstellung der Ergebnisse

- Zusammenfassung
- alle im Prüfplan geforderten Informationen und Daten
- Berechnungen und statistische Methoden
- Bewertung und Diskussion
- Schlussfolgerungen

Angabe des Aufbewahrungsortes aller

- Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen
- Proben
- Rohdaten (in welcher Form)
- des Prüfplans, inkl. Änderungen/Ergänzungen
- des Abschlussberichts

Dokumentation

- Ordnungskriterien
- einheitliche Codierung
- Vollständigkeit der Rohdaten (Inhaltsverzeichnis)
- einwandfreie Erhebung der Rohdaten (Datierung, Abzeichnung, begründete, datierte und abgezeichnete Korrekturen)
- einwandfreie Darstellung der Ergebnisse (Vermeiden von Fehlern aufgrund der Verwendung von Textverarbeitung bzw. Textbausteinen, von Übertragungs- und Rechenfehlern)
- Paginierung oder vergleichbare Kontrollmöglichkeiten

Nachtrag von Korrekturen und Ergänzungen

- Begründung und datierte Unterschrift des PL und ggf. der beteiligten leitenden Mitarbeiter
- datierte Unterschrift der QS

ANHANG 4: Kurzzeitprüfungen

In der OECD wird für Kurzzeitprüfungen, die gemäß den GLP-Richtlinien durchgeführt werden müssen, ein vereinfachtes Verfahren ermöglicht:

GLP-Konsensdokument Nummer 7, Anwendung der GLP-Grundsätze bei Kurzzeitprüfungen.

Kurzzeitprüfungen sind:

a) biologische Kurzzeitstudien, die u. a. toxikologische Untersuchungen über akute Wirkungen, Mutagenitätsprüfungen und ökotoxikologische Untersuchungen zur Evaluierung kurzfristiger Umwelteffekte umfassen.

b) physikalisch-chemische Studien, die sich auf Untersuchungen, Tests oder Messungen erstrecken, die über kurze Zeit laufen (gewöhnlich nicht länger als eine Arbeitswoche). Sie werden mit weithin gebräuchlichen Verfahren (z. B. den OECD Test Guidelines) durchgeführt und liefern Ergebnisse, die leicht reproduzierbar sind und häufig in einfachen Zahlenangaben oder Formulierungen ausgedrückt werden (z. B. Schmelzpunkt, Dampfdruck, Verteilungskoeffizient).

Die Bewertungsbehörden bzw. die Anmeldestellen der Mitgliedstaaten legen fest, welche Tests meldepflichtig und gemäß den GLP-Grundsätzen durchzuführen sind.

Im Folgenden werden Besonderheiten bei der Anwendung der GLP-Richtlinien auf Kurzzeitprüfungen dargestellt.

Prüfplan

1. Standardisierter Prüfplan

- 1.1 Version des standardisierten Prüfplans
- 1.2 Name und Anschrift der PE
- 1.3 Bezeichnung der PE
- 1.4 Erklärung über Art und Zweck der Prüfung
- 1.5 Name(n) und Anschrift(en) der(des) PL(s)
- 1.6 Prüfmethode(n)
- 1.7 Begründung für die Wahl des Prüfsystems soweit zutreffend:
 - Charakterisierung des Prüfsystems
 - Applikationsmethode und Begründung für deren Wahl
 - Dosierungen und/oder Häufigkeit und Dauer der Applikation
- 1.8 Liste der aufzubewahrenden Unterlagen
- 1.9 datierte Unterschriften von: Leitung der PE, allen in Frage kommenden PLn, QS

Werden Änderungen des standardisierten Prüfplans für den Einzelfall vorgenommen, ist nach Anhang 1 zu § 19a Abs.1 ChemG, Abschnitt II, Nr. 8.1; 8.2 zu verfahren.

2. Anhang zum standardisierten Prüfplan

- 2.1 Verweis auf die Version des standardisierten Prüfplans
- 2.2 Name und Anschrift des Auftraggebers
- 2.3 Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch Code oder Name
- 2.3 Zu verwendende Referenzsubstanz
- 2.4 Termine
- 2.5 Datierte Unterschrift des aktuellen PLs (und soweit zutreffend des Auftraggebers)
- 2.6 Kenntnisnahme durch die QS

QS

1. Einmalige Überprüfung des standardisierten Prüfplans
2. Rechtzeitige Kenntnisnahme aller Anhänge des standardisierten Prüfplans
3. Stichprobenartige Überprüfung einzelner laufender Prüfungen
4. Programm zur Durchführung verfahrensbezogener Inspektionen
5. Überprüfung des Abschlussberichtes jeder Prüfung
6. QSs-Erklärung mit Datum und Gegenstand der stichprobenartig durchgeführten Inspektionen einzelner Prüfungen
oder
Bezugnahme auf Datum und Gegenstand verfahrensbezogener Inspektionen

Abschlussbericht1. Standardisierter Abschlussbericht

- 1.1 Version des standardisierten Abschlussberichtes
- 1.2 Name und Anschrift der PE
- 1.3 Beschreibender Titel
- 1.3 Name(n) der(des) PL(s)
- 1.4 Name(n) von ggf. PI bzw. sonstigen leitenden Wissenschaftlern, die Berichte zum Abschlussbericht beitragen
- 1.5 Beschreibung der verwendeten Methoden und Materialien
- 1.6 Verweis auf OECD oder sonstige Prüfrichtlinien
- 1.7 Aufbewahrungsort aller Muster, Proben, Rohdaten, des Prüfplans und des Abschlussberichtes
- 1.8 Datierte Unterschriften der Leitung der PE und des PLs (Bestätigung der Einhaltung der GLP-Grundsätze)

Werden Änderungen des standardisierten Abschlussberichtes für den Einzelfall vorgenommen, ist nach Anhang 1 zu § 19a Abs.1, Abschnitt II, Nr. 9.1; 9.2 zu verfahren.

2. Anhang zum standardisierten Abschlussbericht

- 2.1 Verweis auf die Version des standardisierten Abschlussberichtes
- 2.2 Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch Code oder Name
- 2.3 Bezeichnung des Referenzgegenstandes durch den chemischen Namen
- 2.4 Charakterisierung des Prüfgegenstandes einschließlich der Reinheit, Stabilität und Homogenität
- 2.5 Termine
- 2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse
- 2.7 Alle im Prüfplan geforderten Informationen und Daten
- 2.8 Darlegung der Ergebnisse einschließlich Berechnung und angewandter statistischer Methoden
- 2.9 Bewertung und Diskussion der Ergebnisse und ggf. Schlussfolgerungen
- 2.10 Datierte Unterschrift des aktuellen PL
- 2.11 Erklärung QS

Archivierung

Chronologische Aufbewahrung der Originale der standardisierten Prüfpläne und standardisierten Abschlussberichte.

ANHANG 5: Multi-Site-Prüfungen

Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen können aus einer Vielzahl von Gründen als Multi-Site Prüfungen durchgeführt werden. Bei einer Multi-Site Prüfung werden Phasen dieser Prüfung aufgrund geographischer oder organisatorischer Bedingungen oder aufgrund der Anwendung spezieller Verfahren an mehr als einem Standort durchgeführt. Im OECD Konsensdokument Nr. 13 über Multi-Site-Prüfungen wird die Phase einer Prüfung als "... eine bestimmte Aufgabe oder eine Reihe von Aufgaben im Rahmen der Durchführung einer Prüfung" definiert. Unter dem Begriff "Aufgaben" sind sämtliche Einzelschritte einer GLP-Prüfung zu verstehen. Dazu zählen u. a.:

- Feldteil einer Freilandprüfung
- Histopathologische Befundung
- Analytik im Rahmen von toxikologischen bzw. ökotoxikologischen Prüfungen
- Externe QS und
- Archivierung.

Aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Prüftätigkeiten an unterschiedlichen Standorten durchgeführt werden, sind die Planung, die eindeutige Zuordnung von Verantwortlichkeiten, eine wirkungsvolle Kommunikation und eine nachvollziehbare Kontrolle der Prüfung von entscheidender Bedeutung.

Auch wenn eine Multi-Site-Prüfung sich aus einer Reihe von Untersuchungen und Tätigkeiten zusammensetzt, die an mehr als einem Standort durchgeführt werden, handelt es sich dennoch um eine einzige Prüfung. Das bedeutet, dass ein einziger Prüfplan vorhanden ist, ein einziger PL die Verantwortung für die Gesamtprüfung übernimmt und ein einziger Abschlussbericht erstellt wird. Mit der Definition zu Multi-Site Prüfungen im Konsensdokument wird jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch weiterhin komplexe Prüfungen (Untersuchungen) in einzelne eigenständige GLP-Prüfungen gesplittet werden können.

In der Regel ist der PL am Standort der Leitung der PE angesiedelt. Ist dies nicht der Fall, werden die Inspektoren bei der Auditierung einer Prüfung im Rahmen einer Inspektion der PE weiterhin darauf bestehen, dass der PL befragt werden kann. Der PL wird auch bei Multi-Site Prüfungen seine Fähigkeit unter Beweis stellen müssen, alle Phasen einer Prüfung verantwortlich zu beaufsichtigen.

Jede Phase einer Multi-Site Prüfung muss in der Regel unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden und durch eine Inspektionskommission überprüfbar sein. Ein beteiligter PSt verfügt daher entweder über eine eigene GLP-Bescheinigung oder wird als Außenstelle der PE tätig. Falls Phasen einer Prüfung an einem PSt nicht unter GLP-Bedingungen durchgeführt wurden, ist dieses in einer Erklärung des PL zu berichten.

Im Folgenden werden Fragen formuliert, die bei der Inspektion von Multi-Site-Prüfungen von Bedeutung sein können:

1 Organisation und Personal

- 1.1 Wurden im Rahmen der Prüfungsplanung zwischen der auftraggebenden PE und dem auftragnehmenden PSt schriftliche Vereinbarungen u. a. hinsichtlich der Festlegung von Verantwortlichkeiten, der Art und des Umfangs erforderlicher Informationen, einzuhaltender Kommunikationswege, der Sicherstellung angemessener Maßnahmen der QS, der Gestaltung des Abschlussberichtes, der Archivierungsmodalitäten und der einzuleitenden Maßnahmen bei unvorhergesehenen Ereignissen getroffen?
- 1.2 Wann wurde der PL von der LPE benannt? Wo ist der PL angesiedelt? Wurden Regelungen getroffen, dass der PL vor Ort befragt werden kann?
- 1.3 Wurden bei der Auswahl des PSt und der Vergabe von Prüfungsphasen der PL und die QS beteiligt? Hat sich der PL davon überzeugt, dass der PSt die GLP-Grundsätze einhalten kann?
- 1.4 Wurden geeignete Kommunikationswege im Voraus festgelegt, eingerichtet und getestet?
- 1.5. Fand die Kommunikation zwischen den Beteiligten direkt statt und wurde diese dokumentiert?
- 1.6. Wurde vor Beginn der Prüfung bzw. falls notwendig vor einer entsprechenden Prüfungsphase ein oder mehrere PI benannt? Wie hat der PL die Aufsicht über Prüfungsphasen sichergestellt, sofern kein PI benannt wurde?
- 1.7. Wurde ein Verfahren für das Ersetzen eines PI festgelegt?
- 1.8. Wurden allen beteiligten Personen die Erfordernisse der Prüfung bekannt gemacht? Liegen für alle Personen (auch für befristet Beschäftigte, sofern diese prüfungsrelevante Tätigkeiten durchführen) Qualifikationsnachweise und Aufgabenbeschreibungen vor?
- 1.9. Enthält das Master Schedule der PE Angaben über beteiligte PSt, PI, Prüfungsphasen ggf. mit entsprechender Codierung, den Beginn und das Ende der Gesamtprüfung?
- 1.10. Enthält das Master Schedule eines PStes Angaben über die PE, den PL, den PI, die Prüfungsphase ggf. mit Codierung der Prüfung, den Beginn und das Ende der entsprechenden Prüfungsphase?

2 QS

- 2.1. Wurde eine federführende QS benannt?
- 2.2. Wo ist die federführende QS angesiedelt?
- 2.3. Wurde zwischen der federführenden QS und ggf. den an den PSten tätigen QS ein gemeinsamer Inspektionsplan vor Beginn der Prüfung erstellt?
- 2.4. Wurde das beteiligte QS-Personal benannt?
- 2.5. Wurden die Verantwortlichkeiten und der Umfang der Überwachungsaufgaben der beteiligten QS festgelegt?
- 2.6. Welche SOP werden für das Überwachungsprogramm zugrunde gelegt?
- 2.7. Liegen den an den PSt beteiligten QS Kopien der Prüfpläne und ggf. der Prüfplanänderungen vor?
- 2.8. Wie erfolgt die Berichterstattung durch die an den PSt verantwortlichen QS?
- 2.9. Wurden die Inspektionsergebnisse am PSt unverzüglich dem PI, der LPSt, dem PL, der LPE und der federführenden QS berichtet?

3 Prüfplan

- 3.1. Wurde der Prüfplan durch den PI genehmigt?
- 3.2. Wurde der PI an der Erstellung des Prüfplans beteiligt? Wird dies durch Unterschrift im Prüfplan dokumentiert?
- 3.3. Wurde eine dokumentierte Vereinbarung dahingehend getroffen, dass der PI die ihm übertragene Prüfungsphase in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und den GLP-Grundsätzen durchführt?
- 3.4. Enthält der Prüfplan Angaben über alle beteiligten PSt (Name und Anschrift), die dort durchgeführten Prüfungsphasen inklusive der Terminvorgaben sowie Name und Anschrift einschließlich Telefonnummern etc. der entsprechenden PI?
- 3.5. Werden alle beteiligten QS-Einheiten benannt?
- 3.6. Wurde im Prüfplan, sofern an einem PSt kein PI ernannt wurde, das Personal aufgeführt mit dem sich der PL an diesem Standort unmittelbar verständigt?
- 3.7. Werden die Prüfungsphasen, für die ein PI die Verantwortung trägt, ausführlich im Prüfplan oder in einer Änderung zum Prüfplan dargelegt?
- 3.8. Werden im Prüfplan die für die Durchführung der entsprechenden Prüfungsphasen relevanten SOP bzw. die anzuwendenden Verfahren benannt?
- 3.9. Wurden Änderungen zum Prüfplan ausschließlich durch den PL begründet und genehmigt?
- 3.10. Enthält der Prüfplan Angaben darüber, wie die an den PSt erzeugten Daten dem PL zur Aufnahme in den Abschlussbericht übermittelt werden?
- 3.11. Enthält der Prüfplan Angaben über alle Orte der Archivierung?
- 3.12. Hat die federführende QS den Prüfplan überprüft?
- 3.13. Wurden die Teile der Prüfpläne die sich auf die Tätigkeiten an den PSten beziehen durch die jeweils verantwortliche QS überprüft?

- 3.14. In welcher Sprache liegt der Prüfplan im Original vor? Enthält der Prüfplan Angaben über erforderliche Übersetzungen? Liegen die Übersetzungen dem originalen Prüfplan bei?
- 3.15. Wie wurde die Richtigkeit und Vollständigkeit eines übersetzten Prüfplans sichergestellt?

4 SOP

- 4.1. Hat das Personal an den PSt Zugriff auf alle anzuwendenden SOP?
- 4.2. Hat die LPE standortfremden SOP zugestimmt?
- 4.3. Wurde sichergestellt, dass an den PSt nur die aktuellen Fassungen standortfremder SOP vorliegen? Erfolgt ein Austausch neuer Versionen?
- 4.4. Wie wurde die Richtigkeit und Vollständigkeit bei notwendigen Übersetzungen sichergestellt?

5 Prüfungsablauf

- 5.1. Sind ggf. interne Codierungen der Prüfungsphasen an den PSt auf die ursprüngliche Codierung der Prüfung rückführbar?
- 5.2. Informieren die PI den PL schriftlich über den Fortgang der betreffenden Phasen der Prüfung?
- 5.3. Wurden dokumentierte Verfahren für den Transfer von Daten und Materialien etabliert, die deren Integrität gewährleisten? Erfolgt eine lückenlose Dokumentation? Wurden entsprechende Zuständigkeiten festgeschrieben?
- 5.4. Wurden Regelungen über Lagerung, Rückgabe und Entsorgung überschüssiger Prüf- und Referenzgegenstände getroffen?
- 5.5. Wurden Abweichungen vom Prüfplan oder von SOP zeitnah an den PL gemeldet? Wurden diese am PSt dokumentiert und durch den PI bestätigt? Hat der PL die Kenntnisnahme bestätigt und erforderliche Maßnahmen durchgeführt?
- 5.6. Hat der PI nach Abschluss der Prüfungsphase u. a. alle Rohdaten, Proben etc. an den PL weitergeleitet oder diese gemäß Prüfplan archiviert? Wurde der PL über die Archivierung in Kenntnis gesetzt?
- 5.7. Wurden am PSt Proben entsorgt? Liegt eine schriftliche Zustimmung durch den PL vor?
- 5.8. Kennt das Personal an den PSt alle anzuwendenden Verfahren? Wurde mit standortfremden SOP gearbeitet? Wurden entsprechende Schulungsmaßnahmen durchgeführt? Wurden diese dokumentiert?

6 Abschlussbericht

- 6.1. Enthält der Abschlussbericht Angaben über alle beteiligten PSt, die PI und die an sie delegierten Prüfungsphasen und deren Ergebnisse sowie alle Aufgaben im Rahmen der Gesamtprüfung?
- 6.2. Wurden Teilberichte durch PI erstellt? Wurden diese in den Gesamtbericht integriert, hat der entsprechende PI den Teilbericht datiert unterschrieben und erklärt inwieweit die Phase der Prüfung unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurde? Wurde der Teilbericht des PI durch die am PSt verantwortliche QS überprüft?
- 6.3. Wurden im Abschlussbericht alle Prüfungsphasen und alle Beiträge der PI berücksichtigt? Enthalten die Beiträge der PI schriftliche Zusicherungen, dass die GLP-Grundsätze eingehalten wurden?
- 6.4. Hat der PL den Abschlussbericht datiert unterschrieben und die Verantwortung für die Zuverlässigkeit aller Daten übernommen, indem er erklärt hat, inwieweit die Gesamtprüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmt?
- 6.5. Enthält der Abschlussbericht Angaben über alle Aufbewahrungsorte prüfungsbezogener Rohdaten, Unterlagen, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben?
- 6.6. Wurde der Abschlussbericht durch die federführende QS inspiziert?
- 6.7. Liegt dem Abschlussbericht eine unterzeichnete Erklärung der federführenden QS bei? Enthält diese Angaben über die durchgeführten Inspektionen an allen PSt oder wird auf Erklärungen der an den PSt verantwortlichen QS verwiesen?
- 6.8. Wurden Korrekturen und Ergänzungen eines Abschlussberichtes in Form von Nachträgen durch den PL vorgenommen? Erfolgte eine Abstimmung zwischen PL und PI sofern es sich um einen Nachtrag zu einer delegierten Phase einer Prüfung handelt?

ANHANG 6: Inspektion von Datenverarbeitungs(DV)-Systemen

Rechtliche Grundlage der Anforderungen dieses Anhangs ist das

- OECD-Konsensdokument Nr. 10 „Die Anwendung der GLP- Grundsätze auf computergestützte Systeme“ und das
- Konsens-Dokument der Bund-Länder-Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis zum Thema „Gute Laborpraxis (GLP) und Datenverarbeitung“.

Teil A:

Teil A dieses Anhangs enthält eine Systematik zur Einteilung von DV-Systemen. Gegenstand der Inspektion können alle Prüfungs- oder PE-bezogenen Verfahren sein, bei denen elektronische DV-Systeme eingesetzt werden. Abhängig vom Umfang der eingesetzten DV-Systeme sind daher von den nachfolgend beschriebenen Anforderungen häufig nur einige zutreffend.

Insbesondere bei Erstinspektionen ermöglicht eine bereits im Vorfeld der Inspektion angeforderte Auflistung aller im Zusammenhang mit GLP-Prüfungen verwendeten computergestützten Systeme nach den hier aufgeführten Kategorien eine Abschätzung des zur Inspektion erforderlichen Aufwands.

Beispielhaft werden folgende Kategorien für die elektronische DV aufgeführt (andere Einteilungen sind möglich):

Kategorie 1: Computergesteuerte Messsysteme und Auswerteprogramme

(stand alone Systeme, Mikrocontroller, Server Systeme)
Steuerung von automatisierten (Analyse-)Geräten
Datenaufnahme aus automatisierten (Analyse-)Geräten
Bearbeitung von automatisiert erhaltenen Daten

Kategorie 2: Einzelprogramme zur Auswertung von Daten, Hilfsprogramme

(stand alone Systeme, Server Systeme)
Berechnung von Daten (Regressionen, Formeln usw.)
Statistik, Fehlerberechnungen (Mittelwerte, Streuungen usw.)
Textbearbeitung (Berichterstellung usw.)
Dokumentenverwaltung (SOP-Systeme, Methoden usw.)
Datenverwaltung (Archivdaten, Personaldaten usw.)
Simulationssoftware (z. B. für Toxikokinetik)

Kategorie 3: LIM-Systeme (überwiegende oder vollständige elektronische Abbildung von Prüfungen), elektronische Archivierung

Fremdentwicklung
modifizierte Fremdentwicklung
Eigenentwicklung

Häufig wird für die Systeme einer bestimmten Kategorie auch eine Validierungsstrategie in der PE vorgesehen. Möglich sind aber auch verschiedene Validierungsstrategien für die jeweiligen Anwendungszwecke.

Teil B:

Teil B legt die Verantwortlichkeiten der einzelnen Funktionen beim Einsatz von DV-Systemen in der PE fest.

Leitung der PE

Allgemein liegt die Gesamtverantwortung für den Einsatz computergestützter Systeme bei der Leitung der PE. Die Wahrnehmung dieser Verantwortung ist durch Unterschriften oder andere Verfahren zu dokumentieren. Dies bedeutet im Einzelnen:

1. Trägt die Leitung der PE die organisatorische Gesamtverantwortung für den Einsatz von DV-Systemen in der PE?
2. Sind allgemeine Leitlinien und Verfahren für den Umgang mit DV-Systemen in der PE durch die Leitung festgelegt?
3. Ist Personal, bei dem die jeweilige Verantwortung für die Entwicklung, Validierung, den Betrieb und die Wartung computergestützter Systeme liegt (ggf. IT-Personal, Systemadministrator etc.) durch die Leitung benannt?
4. Sind Anforderungen für die interne Entwicklung von Software festgelegt? Bei interner Entwicklung von Software ist eine Verfahrensanweisung (SOP) zu erstellen, die insbesondere die Anforderungen, Qualitätskriterien, den Ablauf der Entwicklung und den Einsatz in der PE regelt. Die Software muß validierungsfähig (vgl. Ziffer 7) sein. Wurde qualifiziertes Personal mit der Entwicklung beauftragt? Liegen Nachweise bzw. Dokumentation der Qualifikation des beauftragten Personals vor?
5. Sind Anforderungen für die Verwendung extern entwickelter Software festgelegt? Sind Leitlinien und Verfahren zur Bewertung des Herstellers und der Qualität des Produktes erstellt? (ISO-Zertifizierung des Lieferanten, Qualitätssysteme bei Softwareentwicklung vorhanden, werden Audits beim Lieferanten durchgeführt?)
6. Hat die Leitung folgende Validierungsanforderungen gewährleistet:
 - Kategorisierung der verwendeten computerisierten Systeme,
 - Festlegung des Umfangs der Validierungsanforderungen an unterschiedliche computergestützte Systeme in Form von Leitlinien oder SOP,
 - obligatorischer Akzeptanztest aller Anwendungen in der PE am Ort der Anwendung,
 - Benennung der für die Durchführung der Validierung verantwortlichen Personen und Beschreibung deren Aufgaben,
 - Nachweis der ausreichenden Qualifikation der mit den Validierungsaufgaben beauftragten Personen und
 - Veranlassung und Dokumentation von Aus- und Fortbildungsmaßnahmen.
7. Hat die Leitung folgende Maßnahmen (in Form von SOP oder Leitlinien) für den Betrieb von DV-Systemen vor der Inbetriebnahme etabliert:
 - Zugangskontrollen zum Schutz vor Verfälschung, unbefugter Änderung oder Verlust von Daten,
 - Verfahren zur Verhinderung nicht dokumentierter Änderung von Daten,
 - Verfahren zur Verhinderung von Datenverlust bei Systemausfall,
 - Festlegung der Verantwortlichkeiten zur Vergabe und Änderung von Zugangsberechtigungen und zur Verwaltung und Überwachung der Zugangskontrollen (verantwortliche Person soll nicht an GLP-Prüfungen beteiligt sein; in kleinen PE sind zu mindest Verfahren zu etablieren, die eine Trennung von IT-Verantwortlichkeit und

- der Funktion des PL für die betreffende Prüfung sicherstellen),
 - persönliche Identifizierung beim Zugang zu DV-Systemen,
 - ausreichende Schulung des Personals bezüglich Bedienung, Sicherheitsanforderungen und Kenntnis von „Ausweichplänen“,
 - Festlegung der Kommunikationswege und deren Dokumentation, speziell bei elektronischer Rohdatenerfassung , z. B. e-mails,
 - Rohdatendefinition für alle computergestützten Systeme,
 - Definition der Änderungen, die eine Revalidierung erforderlich machen oder Etablierung eines entsprechenden Bewertungsverfahrens (z. B. Versionsänderungen, patches, Änderungen peripherer Geräte),
 - Bewertung von Auswirkungen sonstiger installierter Programme und Hardware-Bausteinen,
 - Definition der Änderungen, die ein formales Change-Control Verfahren (formal fest gelegtes Verfahren zur kontrollierten Systemänderung) erforderlich machen oder Etablierung eines entsprechenden Bewertungsverfahrens,
 - Festlegung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten bei Change-Control Verfahren
 - Bereitstellung aller erforderlichen Einrichtungen und Ausrüstungen für die Aufbewahrung und Archivierung elektronisch gespeicherter Rohdaten, Dokumente und unterstützender Aufzeichnungen.
8. Hat die Leitung folgende Maßnahmen zur Wartung von DV-Systemen gewährleistet:
- Festlegung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten und
 - Sicherstellung einer angemessenen Dokumentation von Störungen und Wartungsarbeiten.

PL und Prüfpersonal

PL und Prüfpersonal tragen nur untergeordnete Verantwortung im Bereich Einsatz von DV-Systemen:

1. Ist sichergestellt, dass PL und Prüfpersonal nur validierte Computersysteme im Rahmen von GLP Prüfungen einsetzen können?

QS

1. Sind die Verantwortlichkeiten und Teilnahmeverfahren der QS im Zusammenhang mit dem GLP-gerechten IT-Einsatz in Leitlinien und SOP definiert?
2. Die QS führt nicht selbst Validierungen durch. Sofern die QS Anwender ist (Master Schedule, Audit Trail bei Prüfungen usw.) führt sie den Akzeptanztest aus.
3. Wird die QS an der Erstellung von SOP und an der Erarbeitung von Validierungsplänen beteiligt?
4. Ist eine adäquate Ausbildung des QS-Personals zur Überwachung der Einhaltung der GLP Grundsätze beim Einsatz computergestützter Systeme vorhanden? (ggf. Benennung spezialisierter Auditoren oder Hinzuziehung externer Spezialisten)
5. Hat die QS Lesezugriff auf alle GLP-relevanten elektronisch bearbeiteten oder gespeicherten Daten?
6. Ist die Möglichkeit zur Überprüfung aller für GLP-Prüfungen relevanten DV-Vorgänge und Maßnahmen vorhanden?

DV-Personal

Zum DV-Personal gehören der Leiter DV, Systemadministratoren, Programmadministratoren, technisches Personal etc.

1. Sind die Verantwortlichkeiten und Berechtigungen von DV-Personal im Zusammenhang mit dem GLP-gerechten DV-Einsatz in Leitlinien und Anweisungen der Leitung definiert?
2. Ist die Arbeit des DV-Personals durch die Leitung überprüfbar?
3. Eine Personalunion von DV-Personal und PL (ggf. auch Prüfpersonal) soll möglichst vermieden werden. Alternativ sind mindestens Verfahren festzulegen, die sicherstellen, dass die Interessenkollision beider Funktionen ausgeschlossen wird.

Teil C:

Teil C dieses Anhangs enthält die umfassende Darstellung einer Inspektion computergestützter Systeme.

Insbesondere bei PE, in denen nur die Kategorie 1 und/oder 2 zutrifft, sind zahlreiche der nachfolgend aufgeführten Punkte nicht zutreffend.

Eine explizite Zuordnung der einzeln aufgeführten Punkte zu den jeweilig im Rahmen von Prüfungen eingesetzten DV-Systemen ist im Rahmen der Darstellung in diesem Handbuch wenig sinnvoll und soll daher aufgrund der tatsächlichen Verhältnisse vor Ort durch die zuständige GLP-Inspektionskommission vorgenommen werden.

Bei der Inspektion ist weiterhin zu berücksichtigen, ob die eingesetzte DV durch einen Fremdlieferanten bezogen worden ist oder modifizierte bzw. eigenentwickelte Systeme zum Einsatz kommen.

Die Struktur der Inspektion des Bereiches DV erfolgt soweit möglich in Anlehnung an die Struktur der Konsens-Dokumente des BLAC und der OECD. Über die Erläuterungen der Konsens-Dokumente hinausgehende Beschreibungen werden bei den jeweiligen Punkten gegeben.

Zur Vorbereitung auf die Inspektion sollten durch die PE folgende Unterlagen vorgelegt bzw. Informationen übermittelt werden:

- Welche Kategorie (entsprechend Teil A) liegt vor?
- Was ist neu?
- Was wurde außer Betrieb genommen?
- Was hat sich gegenüber der letzten Inspektion verändert?
- Welche Bereiche sind betroffen?

1. Aus- und Fortbildung aller Nutzer von DV- Systemen

- 1.1. In den Personalunterlagen sind Nachweise über Aufgabenbezogene Aus- und Fortbildung der betroffenen Mitarbeiter zum Umgang mit DV-Systemen zu führen. Die regelmäßige Fortbildung im DV-Bereich ist zu gewährleisten.

2. Einrichtung und Ausrüstung

- 2.1. Sind die Standorte der DV-Systeme für den störungsfreien Betrieb geeignet und ggf. Abgleich der tatsächlichen Umgebungsbedingungen am Standort mit den Anforderungen aus den Herstellerangaben?
- 2.2. Sind die besonderen Anforderungen an den Server-Raum erfüllt?
- 2.3. Ist eine doppelt ausgelegte oder unterbrechungsfreie Stromversorgung vorhanden oder sind alternative Sicherungssysteme zur Absicherung gegen Datenverlust bei Stromausfällen vorhanden?
- 2.4. Sind geeignete Einrichtungen für die sichere Aufbewahrung von Speichermedien vorhanden (Zwischenspeicherung vor Archivierung)? Werden die Herstellerangaben für die Lagerungsbedingungen beachtet oder sind eigene Kriterien erstellt? Werden die Speicherroutinen regelmäßig oder Anlass bezogen überprüft?
- 2.5. Bestehen Schutzmaßnahmen vor Verlust oder Verfälschung von Daten bei der Kommunikation zwischen Computern oder zwischen Computer und peripheren Komponenten?
- 2.6. Ist eine Firewall (insbesondere bei offenen Systemen) installiert und wird sie regelmäßig aktualisiert?
- 2.7. Ist ein Antiviren-Programm installiert? Werden aktuelle Virensignaturen unverzüglich aufgespielt?
- 2.8. Ist die Deaktivierung der Firewall und des automatischen Virus-Scans bei Zugriff durch den Nutzer ausgeschlossen?
- 2.9. Sind spezielle Anforderungen an externe Kommunikation festgelegt? (geschlossene Dateien, Verifizierung von Änderungen)

3. Wartung und Wiederherstellung der Funktion nach Systemausfällen

- 3.1. Sind dokumentierte Verfahren (SOP) für vorbeugende Wartungsarbeiten vorhanden?
- 3.2. Sind dokumentierte Verfahren (SOP) zur Behebung von Störungen vorhanden?
- 3.3. Werden Aufzeichnungen über Probleme und Störungen, sowie durchgeführte Korrekturmaßnahmen geführt und aufbewahrt?
- 3.4. Sind dokumentierte Verfahren (Ausweichpläne) für den Fall eines teilweisen oder totalen Ausfalls von computergestützten Systemen (z. B. Hardware-Redundanz, Rückgriff auf Papierformulare) beschrieben?
- 3.5. Sind Originale oder Sicherungskopien von allen eingesetzten Programmen und sonstiger Software vorhanden und neu einspielbar?

4. Daten/ Rohdaten

- 4.1. Sind festgelegte (z. B. in SOP) verfahrensbezogene Rohdatendefinition für jedes bei GLP- Prüfungen verwendete computergestützte System (elektronisch gespeicherte Rohdaten oder Papiausdruck) vorhanden?
- 4.2. Sind festgelegte Kriterien (z. B. in SOP) für inhaltliche und formale Akzeptanz von Rohdaten vorhanden?
- 4.3. Ist eine Messung anhand der akzeptierten Rohdaten, ggf. unter Hinzuziehung von Metadaten, vollständig nachvollziehbar? Sind Zwischenergebnisse und/oder Zwischenschritte abgespeichert bzw. können diese auf Anforderung sichtbar gemacht werden?
- 4.4. Ist ein alternatives Datenerfassungsverfahren im Falle eines Systemausfalls (z. B. manuelle Aufzeichnung mit späterer Eingabe, Aufbewahrung der Papieraufzeichnungen als Rohdaten) festgelegt?
- 4.5. Bei Verwendung von DV-Systemen zur Rohdatenerfassung und –verarbeitung, Abschlussberichterstattung:
Erzeugung und Aufbewahrung eines vollständigen Audit Trails?
- 4.6. Ist die Möglichkeit der Überprüfung des Audit Trails auch nach Abschluss der Prüfung durch die GLP Inspektionskommission möglich?
- 4.7. Ist eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten zu der Person, die die Daten erhoben hat möglich (z. B. über personenbezogene Rechte, Kombination aus Benutzerkennung und Passwort)?
- 4.8. Ist eine vollständige Rückverfolgbarkeit von Änderungen (Datum, Uhrzeit, Person, die die Änderung vorgenommen hat, Gründe für Änderung) gegeben?
- 4.9. Sind die ursprünglichen Daten nach Änderung weiterhin unverändert vorhanden?
Sind alle geänderten Daten auch nach mehrfacher Änderung noch sichtbar?

5. Sicherheit

Sicherheit bedeutet das Vorhandensein dokumentierter Verfahren zum Schutz vor unbefugtem Zugriff, unbefugter Änderung von Daten, undokumentierte Änderung von Daten, schädlichen Programmen (Viren, Würmer etc.), Datenverlust bei Systemausfall. Allgemein wird zwischen physischen und logischen Sicherungen unterschieden:

Physische Sicherheitsvorkehrungen:

- 5.1. Ist eine Beschränkung des Zugangs zu Gebäuden oder Räumen mit dort fest installierten DV-Systemen auf befugtes Personal durch die üblichen physischen Sicherheitsmaßnahmen (Türschlüssel, Türschlösser mit Zahlencodes, Werksausweis etc.) gegeben?
- 5.2. Sind für den Einsatz mobiler DV-Systeme (z. B. Laptops) zusätzliche physische Sicherheitsvorkehrungen vorhanden (z. B. security cards)?

Logische Sicherheitsvorkehrungen:

- 5.3. Sind Zugangskontrolle zum Betriebssystem und zur Anwendungssoftware durch Eingabe von Benutzerkennung und Passwort gegeben?
- 5.4. Ist ein geeignetes Verfahren für die Auswahl und Handhabung von Passwörtern (minimale Länge, ggf. Verwendung von Sonderzeichen, Gültigkeitsdauer, Verfahren bei Verlust des Passworts oder Ausscheiden des Mitarbeiters) vorhanden?

- 5.5. Erfolgt automatisches Sperren der Eingabemöglichkeit nach einer vorgegebenen Dauer der Nichtbenutzung und Wiederzugang nur durch Eingabe von Benutzerkennung und Passwort?
Sind sichere und durch den Nutzer nicht deaktivierbare Bildschirmschoner mit kurzer Voreinstellung der Aktivierungszeit vorhanden?
- 5.6. Wie ist die ausschließliche Verwendung von genehmigten Programmversionen und validierter Software bei GLP Prüfungen gewährleistet?
- 5.7. Erfolgt eine Überwachung und ggf. Blockierung der Übernahme von Daten oder Software aus externen Quellen (z. B. durch Voreinstellungen im Betriebssystem oder spezielle Sicherheitssoftware)?

Datenintegrität/Datensicherung

- 5.8. Ist eine Sicherung der Datenintegrität durch Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen, routinemäßige Systemzugangskontrolle und durch Dateiüberprüfungsroutinen (z. B. Quersummencheck) vorhanden?
- 5.9. Sind dokumentierte Verfahren zur Datensicherung durch regelmäßige Kopien erforderlich und werden diese automatisch erstellt und sicher aufbewahrt?
- 5.10. Gibt es dokumentierte Verfahren zur Wiederherstellung von Daten im Falle einer Fehlfunktion (z. B. Plattendefekt)?

6, Dokumentation

Im Folgenden werden die zu führenden Unterlagen für den Einsatz von DV-Systemen im Rahmen von GLP Prüfungen beispielhaft aufgelistet. Es wird unterschieden zwischen Beschreibungen (z. B. in Form von Leitlinien und Unterlagen) und Handlungsanweisungen in Form von SOP.

Diese betreffen die Bereiche Planung, Anforderungen, Beschaffung, Konzeption, Validierung, Akzeptanztest, Installation, Betrieb, Überprüfungsroutinen, Überwachung, Wartung, Personalausstattung, Außerbetriebnahme.

Unterlagen:

- 6.1. Anwendungssoftware:
Name, Zweck, Version, Werkzeuge, wesentliche Funktionen der Anwendung, Programmiersprachen, Editierungen, Datentypen, Filestrukturen, verwendete Komponenten, Algorithmen.
- 6.2. Datenbanksoftware:
Name, Zweck, Version, wesentliche Funktionen der Anwendung, Programmiersprachen, Datenbankdesign, Datenbankwerkzeuge, Editierungen, Struktur, Datentypen, Algorithmen.
- 6.3. Betriebssystem-Software: Name, Version, Patches, Tools.
- 6.4. Schnittstellen:
Systemkonfiguration, Kommunikationsverbindungen (Programm-Module, Peripherie), Datenfluss, Fehler- und Alarmmeldungen.
- 6.5. Hardware: Beschreibung (bei Netzwerken auch Topologie).

SOP

- 6.6. Planung und Einrichtung von DV-Systemen.
- 6.7. Validierungsverfahren.
- 6.8. Verfahren zur retrospektiven Validierung bei Altsystemen.
- 6.9. Durchführung und Dokumentation von Akzeptanztests.
- 6.10. Kontrollierte Änderung von Programmen inklusive ggf. erforderlicher Tests vor der erneuten Inbetriebnahme (Change Control).
- 6.11. Betrieb von DV-Systemen.
- 6.12. Durchführung regelmäßiger oder Anlass bezogener Systemtests bzw. Komponententests.
- 6.13. Genehmigung, Durchführung von Änderungen an Programmen und Daten.
- 6.14. Verantwortlichkeiten des jeweiligen Personals.
- 6.15. Sicherheitsmaßnahmen gegen unbefugten Zugang und nicht genehmigte Programmänderungen.
- 6.16. Verfahren zur Wartung und Instandhaltung.
- 6.17. Notfallpläne zur Fortsetzung der GLP-Prüfung bei Systemausfällen.
- 6.18. Datensicherungsverfahren.
- 6.19. Archivierungsverfahren bei elektronischen Rohdaten, Datenmigration und Validierung des Transfers auf andere Datenformate, Langzeitstabilität der Daten von 15 Jahren.
- 6.20. Überwachungs- und Inspektionsverfahren.

7. Archivierung

Bei elektronischer Archivierung von Daten gelten zusätzlich zu den nachfolgend genannten Anforderungen die gleichen Anforderungen wie bei der Archivierung von Papierdokumenten. Dies betrifft insbesondere die physikalischen Anforderungen an Feuer-, Wasser- und Einbruchdiebstahlsicherheit, Archivverantwortung, Zugangssicherheit und Zugangskontrolle. Auch bei elektronischer Archivierung ist ein indexiertes System mit unmittelbarer wieder Auffindbarkeit der archivierten Daten zu installieren.

- 7.1. Die Lesbarkeit aller archivierten Dateiformate über den gesetzlich vorgegebenen Zeitraum ist zu gewährleisten. Werden keine plattformunabhängigen Dateiformate (html, pdf, tiff, ascii) abgelegt, sind ggf. die erforderlichen Systeme zusätzlich zu archivieren.
- 7.2. Sicherung der Langzeitintegrität: Ggf. Einhaltung spezieller Lagerungsbedingungen für bestimmte Speichermedien.
- 7.3. Etabliertes Verfahren bei System- oder Programmwechsel, z. B. Datenübertragung (Migration) nur mit validierten Verfahren, Papierausdruck oder Archivierung außer Betrieb genommener Altsysteme.
- 7.4. Keine Vernichtung elektronisch archivierter Daten ohne Zustimmung der Leitung (z. B. auch Zustimmung zur Datenmigration).
- 7.5. Werden alle Unterlagen zur Entwicklung, Validierung, Betrieb, Wartung und Überwachung von DV-Systemen, die bei GLP-Prüfungen eingesetzt werden, über den gesetzlich vorgeschriebenen Zeitraum aufbewahrt?

- 7.6. Sind Sicherungskonzepte zum Schutz vor Datenverlust (z. B. raid-Systeme, Spiegelplatten, Magnetbandkopien) vorhanden?

8. Entwicklung und Validierung von DV-Systemen

Die folgend dargestellte Strategie zur vertieften Inspektion der Entwicklung und Validierung von DV-Systemen enthält alle Elemente der Inspektion eines umfassenden Einsatzes der DV-Systeme in PE. Ob und welche Punkte bei der jeweiligen PE zutreffend sind, kann nur während der Inspektion durch den Inspektor festgestellt werden.

Die Inspektion der Validierung der DV-Systeme ist in Schritte von der Planung bis zur Inbetriebnahme aufgebaut.

Der Überblick über das System kann durch Beobachtung bei der Anwendung, Durchsicht von Manuals oder Review der System-Dokumentation erhalten werden. Zur Klassifizierung des DV-Systems vergleiche Teil A dieses Anhangs.

8.1. Zusammenfassung der Elemente einer Validierungsinspektion:

- 8.1.1. Schriftlicher Validierungsplan.
- 8.1.2. Validierungsnotwendigkeit und Umfang, ggf. Risikoanalyse, Benutzeranforderungen.
- 8.1.3. Festlegung der Testdaten.
- 8.1.4. Anwendungsspezifikationen, Ausführungsspezifikationen.
- 8.1.5. Systemtestprotokolle mit Ergebnissen, Fehlermanagement.
- 8.1.6. Akzeptanztestprotokolle mit Ergebnissen und Akzeptanzerklärung.
- 8.1.7. Validierungsbericht.
- 8.1.8. Freigabe durch die Leitung.
- 8.1.9. Festgelegte Verfahren für Wartung, Genehmigung und Durchführung von Änderungen (Change Control).
- 8.1.10. Dokumentation von durchgeführten Änderungen mit Abschätzung der Folgen, Risikobewertung und ggf. Revalidierung.
- 8.1.11. Festlegung der Anforderungen zur Lieferantenbewertung und Lieferantenüberprüfung.

8.2. Übersicht und allgemeine Fragen:

- 8.2.1. Folgt die Entwicklung des DV-Systems den allgemein akzeptierten Regeln für gute Softwareentwicklung?
Ist die Abfolge bei der Softwareentwicklung logisch nachvollziehbar?
Was fällt an welcher Stelle an obligatorischer Dokumentation an?
- 8.2.2. Waren zum Zeitpunkt der Entwicklung entsprechende Verfahren (SOP, Leitlinien) zur Entwicklung von DV-Systemen in Kraft und formal freigegeben?
Lagen sie dem Entwickler vor?
Wurden sie vom Entwickler beachtet?
- 8.2.3. Sind/waren die Verantwortlichkeiten festgelegt (Verantwortlichkeitsmatrix)?
Ist/war das Personal für die zugewiesenen Verantwortlichkeiten adäquat qualifiziert?
- 8.2.4. Liegt ein Validierungsplan vor?
Sind Umfang (Was soll validiert werden), Hintergrund, Einschränkungen, Ausnahmen, durchzuführende Aktivitäten und abzuliefernde Dokumentation beschrieben?
Ist der Validierungsplan vom Verantwortlichen freigegeben?

- 8.2.5. Liegt ein Validierungsbericht vor?
Ist bestätigt, dass alle erforderlichen Dokumente erstellt wurden? Wurde der Validierungsplan eingehalten? Gibt es Abweichungen vom Validierungsplan? Wenn ja: dokumentiert und begründet? Ist der Bericht durch verantwortliche Personen überprüft und freigegeben?
- 8.2.6. Auswahl einer bestimmten Funktion des Gesamtsystems (z. B. Regressionsrechnung, Integration) nach eigenem Kriterium oder Hinweisen aus der Dokumentation: Wurde diese Funktion im dokumentierten Systementwicklungsprozess korrekt durchgeführt?

8.3. Festlegung der Anforderungen und Validierungsplan

- 8.3.1. Wurden die Anforderungen an das System vor der Entwicklung durch den Benutzer festgelegt?
- 8.3.2. Was soll das System leisten?
- 8.3.3. Liegen die erforderlichen Dokumente zu den spezifizierten Anforderungen vor?
Software und Hardware, Inputs, Outputs, Schnittstellen, Sicherheit, Audit Trail, regulatorische Forderungen?
- 8.3.4. Sind die Anforderungen eindeutig, richtig, vollständig, auf aktuellem Stand, messbar und verständlich festgelegt?

8.4. Lieferantenqualifizierung für extern entwickelte Software

- 8.4.1. Liegen allgemeine Prozeduren (SOP, Direktiven) zur Lieferantenqualifizierung vor?
- 8.4.2. Gibt es einen Qualifizierungsplan?
- 8.4.3. Wurde der Lieferant des computergestützten Systems/der Software nach diesem Qualifizierungsplan qualifiziert?
- 8.4.4. Wurde der Qualifizierungsplan eingehalten?
- 8.4.5. Wurde ein formales Audit beim Lieferanten durchgeführt?
- 8.4.6. Wurden Mängel festgestellt und daraufhin Korrekturmaßnahmen vereinbart?
- 8.4.7. Wurden die Korrekturmaßnahmen überprüft?
- 8.4.8. Gab es periodische Audits auf Einhaltung der internen Vorgaben und projektspezifischer Anforderungen?
- 8.4.9. Wurde nach Beendigung des Entwicklungs-Projektes eine angemessene Dokumentation ausgehändigt?
- 8.4.10. Stellt der Lieferant laufenden Support für das gelieferte Produkt (Software) zur Verfügung? Gibt es ein festgelegtes Verfahren zur Implementierung von Upgrades und Patches?
- 8.4.11. Dokumentation zur System- und Softwareentwicklung nach anerkannten technischen Standards (Zertifizierung nach ISO 9001, ggf. herstellereigener QS-Standard, formale Produktzertifizierung durch renommierte Zertifizierungsstellen).
- 8.4.12. Bei Verweis auf Entwicklungsdokumentation des Herstellers: Formale Einschätzung der Zuverlässigkeit und/oder Überprüfung der Zuverlässigkeit des Herstellers.
- 8.4.13. Lieferantenbewertung (ggf. durch Übersenden und Ausfüllen einer Checkliste, eventuell direktes Audit vor Ort).

- 8.4.14. Bestätigung des Herstellers über die Einhaltung von internen oder anerkannten QM-Standards während der Entwicklung.
- 8.4.15. Gewährleistung der Möglichkeit, die QM-Dokumentation durch die Behörde einzusehen.

8.5. Festlegung der Spezifikationen für das Systemdesign

- 8.5.1. Wurden die folgenden Punkte berücksichtigt?
Überblick über das zu erstellende System (Software und Hardware), Übersicht über Datenfluss, Anbindung und/oder Einbindung an andere Systeme, Festlegung der Standards an Entwicklung und Programmierung?
- 8.5.2. Spiegelt das Systemdesign die Benutzeranforderungen wieder?
- 8.5.3. Fanden Überprüfungen (Reviews) des Systemdesigns statt?

8.6. Implementierung und Programmierung

- 8.6.1. Überprüfung des Programmcodes für eine ausgewählte Funktion, z. B. Audit Trail.
- 8.6.2. Sind die vom Benutzer im Pflichten- und Lastenheft festgelegten Anforderungen berücksichtigt?
- 8.6.3. Ist der Programmcode gut dokumentiert?
- 8.6.4. Wurde der Code überprüft und ist diese Überprüfung dokumentiert?
- 8.6.5. Wurden Fehler und Probleme identifiziert und korrigiert?
- 8.6.6. Wurde das Programm-Modul nach einem vorgegebenen Testplan getestet?
- 8.6.7. Wurden dadurch eventuell erforderliche Änderungen adäquat dokumentiert?

8.7. Retrospektive Evaluierung (nur bei Altsystemen)

- 8.7.1. Sind Aufzeichnungen über den bisherigen Betrieb des DV-Systems vorhanden?
- 8.7.2. Sind Erfahrungsberichte über das DV-Systems angefertigt?
- 8.7.3. Sind die Erfahrungsberichte ausgewertet worden?
- 8.7.4. Gibt es einen Bewertungsbericht des DV-Systems?
- 8.7.5. Sind die erforderlichen Maßnahmen für den künftigen Betrieb festgelegt?

8.8. Unterstützende Maßnahmen, Systemintegration und Systemtest

- 8.8.1. Wurde das Zusammenspiel der einzelnen Programm-Module nach einem vorgegebenen Testplan überprüft?
- 8.8.2. Überprüfung des Akzeptanztests (am Beispiel einer ausgewählten Funktion):
 - Folgte die Testung einem vorgegebenen Testplan?
 - Wurde die Durchführung des Akzeptanztestes dokumentiert?
 - Wurden festgestellte Fehler und Probleme dokumentiert und korrigiert?
 - Wurden dadurch eventuell erforderliche Änderungen (auch an voran gegangenen Entwicklungsschritten) adäquat dokumentiert?

8.9. Akzeptanztest

Bei computergestützten analytischen Messgeräten mit Auswerteeinheit, wie z. B. Chromatographiesystemen, kann ein sogenannter „Black Box-Test“ unter Verwendung von Kontrollproben als Akzeptanztest herangezogen werden

- 8.9.1. Ist der verbindliche Akzeptanztest vor der Freigabe für GLP-Prüfungen durch die PE am Ort der Anwendung nach vordefiniertem Plan (Teil des Validierungsplans) durchgeführt worden?
- 8.9.2. Sind die auszuführenden Arbeiten (zu testenden Funktionen) beschrieben?
- 8.9.3. Sind die Testdaten festgelegt worden und geeignet?
- 8.9.4. Sind die erwarteten Ergebnisse festgelegt worden?
- 8.9.5. Wird die Dokumentation der durchgeführten Akzeptanztests aufbewahrt?
- 8.9.6. Liegt eine Zusammenfassung des Tests und Akzeptanzklärung vor?
- 8.9.7. Erfolgt die planmäßige Wiederholung des Akzeptanztests nach einem dokumentierten Konzept (z. B. bei Änderungen am System, nach Reparaturen oder in regelmäßigen Abständen)?

8.10. Validierungsbericht und Inbetriebnahme

- 8.10.1. Entspricht der Validierungsbericht den Vorgaben des Validierungsplans?
- 8.10.2. Wurden Abweichungen vom Validierungsplan begründet und liegt die Zustimmung des Benutzers und des IT-Verantwortlichen vor?
- 8.10.3. Ist der Validierungsbericht von der verantwortlichen Person unterschrieben?
- 8.10.4. Wurde ein Test auf erfolgreiche Installation mit klaren Akzeptanzkriterien durchgeführt?
- 8.10.5. Sind die folgenden Punkte im Testprogramm berücksichtigt: Typische Operationen, Berechnungen und Messungen, Verhalten des Programms bei Extrembedingungen und Extremwerten, Warnmeldungen, Systemwiederherstellung nach Programmabsturz?
- 8.10.6. Fand eine Überprüfung der Gesamtfunktion des Systems unter den Bedingungen des Praxis-Betriebs statt?

8.11. Verfahren zur kontrollierten Systemänderung (Change Control)

- 8.11.1. Sind die Änderungen, die ein formales Change Control-Verfahren erforderlich machen durch die Leitung der PE oder die Etablierung eines entsprechenden Bewertungsverfahrens definiert?
Solche Änderungen sind beispielsweise:
Software-Versionsänderungen, Modulfreischaltungen, Einsatz von selbstentwickelten Ergänzungen/Erweiterungen des Systems, Einsatz von selbstentwickelten Makros, Einsatz neuer Betriebssystem-Versionen, Einsatz neuer Gerätetreiber/Datenübertragungsprotokolle, Einsatz neuer Speichereinheiten, Erweiterung des Systems (z. B. Einbindung in ein Netzwerk), Einsatz neuer Ausgabegeräte/Treibersoftware.
- 8.11.2. Ist das Change Control-Verfahren vor Nutzung des DV-Systems für GLP-Prüfungen etabliert worden?

- 8.11.3. Liegen die formale Genehmigung und die Dokumentation jeder geplanten Änderung während des Einsatzes des DV-Systems vor?
- 8.11.4. Gibt es eine Bewertungsmethode zur Entscheidung über den erforderlichen Umfang einer erneuten Systemüberprüfung (Revalidierung) nach erfolgten Änderungen?
- 8.11.5. Sind die für die jeweiligen Entscheidungen verantwortlichen Personen benannt?

ANHANG 7: Anwendungsbereich der GLP in Deutschland

Im Chemikaliengesetz wird die Einhaltung der GLP-Grundsätze für nicht klinische experimentelle Prüfungen von Stoffen oder Zubereitungen, deren Ergebnisse die behördliche Bewertung möglicher Gefahren für Mensch und Umwelt ermöglichen sollen, verbindlich vorgeschrieben.

In der ChemVwV-GLP wird der Anwendungsbereich für Chemikalien, Pflanzenschutzmittel, Arzneimittel, Sprengstoffe, Stoffe im Gefahrguttransport und Lebensmittel- und Futtermittelzusatzstoffe konkretisiert.

In der folgenden Liste (Stand März 2007) sind diejenigen Prüfungen aufgeführt, die nach Kenntnis der GLP-Bundesstelle von den zuständigen Bewertungsbehörden als GLP-pflichtige Prüfungen für die Bereiche Chemikalien, Pflanzenschutzmittel und Arzneimittel angesehen werden.

Es ist zu beachten, dass infolge des Inkrafttretens der EU REACH Verordnung eine Überarbeitung der gesetzlichen Vorgaben für **Chemikalien** vorgenommen werden wird. Gemäß REACH Verordnung unterliegen nur noch ökotoxikologische und toxikologische Prüfungen der GLP-Pflicht.

Spezielle Regelungen im Bereich **Pflanzenschutzmittel** siehe auch ANHANG 8:

Bundesanzeiger Nr. 132, 1993, S. 6560

Bundesanzeiger Nr. 169, 1995, S. 10205

sowie

Guideline developed within the Standing Committee On Plant Health with regard to the applicability of Good Laboratory Practice to data requirements according to Annexes II, Part A, and III, Part A, of Council Directive 91/414/EEC; Guidance Document 7109/IV/94, Rev. 6.

Erklärung Zeichen: X : GLP-pflichtig (soweit in Zulassungsverfahren gefordert)
0 : nicht GLP-pflichtig
- : nicht relevant

**GLP-pflichtige Prüfungen im Rahmen der gesetzlichen Regelungen
in Deutschland und der EU
für Chemikalien, Pflanzenschutzmittel, Biozide sowie Arzneimittel**

I) Physikalische, chemische und physikalisch-chemische Prüfungen

	Chemikalien	Pflanzen- schutzmittel	Biozide	Arzneimittel
Art und Gewichtsanteile der Verunreinigungen, Hilfsstoffe und Zersetzungsprodukte	X	X	X	0
Schmelzpunkt	X	X	X	0
Siedepunkt	X	X	X	0
relative Dichte	X	X	X	0
Dampfdruck	X	X	X	0
Oberflächenspannung	X	X	X	0
Wasserlöslichkeit	X	X	X	0
Fettlöslichkeit	X	X	X	0
Verteilungskoeffizient	X	X	X	0
Flammpunkt	X	X	X	0
Entzündlichkeit	X	X	X	0
Explosionsgefahr	X	X	X	0
Selbstentzündlichkeit	X	X	X	0
Brandfördernde Eigenschaften	X	X	X	0
Thermolytisches Verhalten	0	X	X	0
Dissoziationskonstante	0	X	X	0
Adsorption/Desorption: Labor- und Freilandprüfungen	X	X	X	X

**II) Ökologische/ ökotoxikologische Untersuchungen
(einschl. Metabolismus, Umwelt- und Rückstandsverhalten)**

	Chemikalien	Pflanzen- schutzmittel	Biozide	Arzneimittel
Abiotische Abbaubarkeit				
- Hydrolyse	X	X	X	X
- Photolyse	X	X	X	X
Biologische Abbaubarkeit				
- aquatisches System	X	X	X	X
- Boden	X	X	X	X
Rückstandsverhalten	-	X	X	X
Mobilität/ Verbleib im Wasser, Boden und in der Luft (Freilandprüfungen)	X	X	X	X
Metabolismus (Boden, Pflanze)	X	X	X	X
Bioakkumulation				
- aquatisch (Fisch, Auster, Muschel)	X X	X X	X X	X X
- terrestrisch (Regenwurm)				
Toxizität gegenüber				
- Fischen (akut/ verlängert)	X	X	X	X
- Daphnien (akut/ verlängert)	X	X	X	X
- Vögeln	X	X	X	X
Auswirkungen auf				
- Bakterien (aquatisch)	X	X	X	X
- Sedimentorganismen	X	X	X	X
- Bodenorganismen	X	X	X	X
- Bodenmikroflora	X	X	X	X
- höhere Pflanzen (aquatisch, terrestrisch)	X	X	X	X
- Algen	X	X	X	X
- Honigbiene	0	X	X	0
- sonstige Nutzorganismen	0	X	X	0
Versuche zur Annahme von Ködern	0	X	X	0

III) Toxikologische Prüfungen

	Chemikalien	Pflanzen- schutzmittel	Biozide	Arzneimittel
Akute Toxizität (oral, dermal, inhalativ)	X	X	X	X
Haut- und Augenreizung	X	X	X	X
Sensibilisierung	X	X	X	X
Subakute Toxizität (28 Tage)	X	X	X	X
Subchronische Toxizität (90 Tage)	X	X	X	X
Chronische Toxizität meist kombiniert mit:	X	X	X	X
Karzinogenität	X	X	X	X
Mutagenität (<i>in vitro/ in vivo</i>)	X	X	X	X
Teratogenität, Embryotoxizität	X	X	X	X
Reproduktionstoxizität	X	X	X	X
Verhaltensstörende Eigenschaften	X	X	X	X
Neurotoxizität (akut, subchronisch, ggf. verzögerte bei Orga- nophosphaten u. Carbamaten)	X	X	X	-
Toxikokinetik	X	X	X	X
Sicherheitspharmakologie	-	-	-	X
Bioäquivalenz/ Bioverfügbarkeit	-	-	-	X

ANHANG 8: Prüfkategorien

<u>Prüfkategorie</u>	<u>Anwendungsbereich</u>
1	Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen
2	Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften
3	Prüfungen zur Bestimmung der erbgutverändernden Eigenschaften (in vitro und in vivo)
4	Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen
5	Prüfungen zum Verhalten im Boden, im Wasser und in der Luft; Prüfungen zur Bioakkumulation und zur Metabolisierung
6	Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen
7	Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme
8	Analytische Prüfungen an biologischen Materialien
9	sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)

Erläuterung der OECD Prüfkategorien mit Beispielen durch die GLP-Bundesstelle

Auf der 3. Sitzung des OECD GLP Panels am 21. - 22. Januar 1992 in Paris wurde die Harmonisierung des Informationsaustausches zwischen den OECD-Mitgliedstaaten über staatlich GLP-inspizierte PEen beschlossen. Dieser Informationsaustausch erfolgt über Verzeichnisse, die einmal im Jahr von den zuständigen nationalen Behörden an die anderen Mitgliedstaaten versandt werden und folgende Informationen enthalten sollen:

- unverwechselbare Bezeichnung der PE
- Monat und Jahr der Inspektion(en)
- Art der Inspektion (Routineinspektion, Nachinspektion, Überprüfung von Prüfungen)
- GLP-Status
- Prüfkategorien

Angaben zum Tätigkeitsbereich der PEen waren bisher nur in den Verzeichnissen weniger Mitgliedstaaten enthalten. Sie sollen Behörden und Auftraggebern von GLP-pflichtigen Prüfungen einen Überblick zum staatlich GLP-inspizierten Bereich der PEen geben. Anlass für die Einführung von Prüfkategorien war, dass wesentliche Unterschiede bei der Durchführung von kurzen physikalisch-chemischen Untersuchungen zu Langzeit-Toxizitätsversuchen bestehen und dass die Auflistung sämtlicher Einzel-Prüfungen einer PE nicht praktikabel ist. Für die Beschreibung des Tätigkeitsbereiches in den Verzeichnissen der OECD-Mitgliedstaaten wurden neun Prüfkategorien eingeführt.

Mit Inkrafttreten der Neufassung der "Allgemeinen Verwaltungsvorschrift GLP (ChemVwV-GLP)" vom Mai 1997 ist auch in Deutschland die Aufteilung der durchgeführten GLP-Prüfungen in neun Prüfkategorien eingeführt worden.

Die Ausgestaltung des Begriffs Prüfung ist in den GLP-Grundsätzen sehr offen gehalten, so dass ein Spielraum für die nationalen Behörden und die Industrie bei der praktischen Umsetzung besteht. So kann eine Freilandprüfung, die an mehreren Orten stattfindet, als eine Gesamtprüfung durchgeführt werden, oder es kann eine Aufspaltung in mehrere abgeschlossene Einzelprüfungen erfolgen. Generell kann man sagen, dass für jede komplette Prüfung ein Prüfplan, ein PL und ein eigenständiger Abschlussbericht vorliegen muß. Vorgaben für die Definition einer Prüfung werden z. T. von den zuständigen Bewertungsbehörden gemacht, letztendlich definiert aber die PE selbst, was sie als Prüfung im Sinne der GLP-Grundsätze betrachtet.

Zweck der Prüfkategorien ist es, den Informationsaustausch zwischen den OECD-Mitgliedstaaten zu verbessern, und Bewertungsbehörden sowie potentielle Auftraggeber über die bei den staatlichen GLP-Inspektionen berücksichtigten Bereiche zu informieren. Prüfungen, die nicht eindeutig in die angegebenen Prüfkategorien einzuordnen sind, werden von den Bewertungsbehörden nicht aus formalen Gründen zurückgewiesen. Sollten bei den Bewertungsbehörden ernste Bedenken bestehen, ob die vorgelegten Prüfungen durch die in der GLP-Bescheinigung bzw. in der Liste aufgeführten Prüfkategorien abgedeckt sind, kann dies im Einzelfall über die Inspektionsberichte bzw. Nachfrage bei den zuständigen Überwachungsbehörden geklärt werden.

Alle Teilbereiche einer Untersuchung, wie z. B. bei toxikologischen Prüfungen die Tieraufzucht, Tierhaltung, Analytik etc. sind in der entsprechenden Prüfkategorie enthalten. Falls eine PE neben der vollständigen Durchführung von Prüfungen auch Teilbereiche von Prüfungen derselben Prüfkategorie, z. B. im Auftrag anderer PEen vornimmt, sind diese ebenfalls abgedeckt, auch wenn in diesem Fall nicht die gesamte Prüfung durchgeführt wird. So ist z. B. die Analytik in den Prüfkategorien 2 - 7 enthalten und in diesen Fällen muss die Kategorie 8 nicht noch zusätzlich vergeben werden.

Eine Besonderheit besteht bei spezialisierten Analytiklaboratorien, die häufig Teile/Phasen von GLP-Prüfungen für verschiedene Auftraggeber durchführen. Erfolgt dies in Form eines Unterauftrages, müssen die Analytiklaboratorien bei einer GLP-Inspektion der Auftraggeber jedes Mal miteinbezogen werden. Hier kann eine eigene GLP-Bescheinigung der einzelnen Analytiklaboratorien praktikabler und sinnvoller sein. Aus diesem Grund wurde von der OECD die Prüfkategorie 8 eingeführt, obwohl es sich bei der Analytik selten um komplette, sondern eher um Teilbereiche GLP-pflichtiger Prüfungen handelt. Eine eigene GLP-Bescheinigung setzt dabei die vollständige Implementierung der GLP-Grundsätze voraus.

Auch wenn nicht das komplette Spektrum einer Prüfkategorie durchgeführt wird, sollte in der Regel die dazugehörige Kategorie insgesamt erteilt werden. Die mögliche zwischenzeitliche Erweiterung des Prüfumfanges innerhalb einer Prüfkategorie sollte dann bei der Folgeinspektion besonders berücksichtigt werden. Lediglich wenn begründete Bedenken bestehen, z. B. wegen eines sehr geringen Prüfumfanges einer PE eine komplette Prüfkategorie zu bescheinigen, können unter Prüfkategorie 9 auch eng begrenzte Prüfbereiche der Kategorien 1 - 7 aufgeführt werden.

Im Folgenden werden einige Erläuterungen und Beispiele zu den einzelnen OECD-Prüfkategorien gegeben:

Prüfkategorie 1: Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen

In diese Kategorie sind Prüfungen subsumiert, deren Ergebnisse ausschließlich der Bestimmung physikalischer, chemischer und physikalisch-chemischer Parameter dienen.

Beispiele sind Bestimmungen von/der:

Art und Gewichtsanteile der Verunreinigungen, Hilfsstoffe und Zersetzungsprodukte; Schmelzpunkt; Siedepunkt; rel. Dichte; Dampfdruck, Oberflächenspannung; Wasserlöslichkeit; Fettlöslichkeit; Verteilungskoeffizient; Flammpunkt; Entzündlichkeit; Explosionsgefahr; Selbstentzündlichkeit; brandfördernde Eigenschaften; thermolytisches Verhalten; Dissoziationskonstante.

Prüfkategorie 2: Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften

Voraussetzung für die Einordnung in diese Prüfkategorie ist, dass ein Prüfgegenstand am Tier appliziert wird, und die Ergebnisse der Untersuchungen für die Bewertung toxischer Auswirkungen auf den Menschen herangezogen werden sollen. Alle Bereiche, die zur Prüfungsdurchführung notwendig sind, wie z. B. Aufzucht, Haltung und Pflege der Versuchstiere und die begleitende Analytik sind durch diese Kategorie mit abgedeckt.

Beispiele sind Prüfungen zu:

akuter Toxizität (oral, dermal, inhalativ); subakuter Toxizität (28 Tage); subchronischer Toxizität (90 Tage); chronischer Toxizität; Haut- und Augenreizung; Sensibilisierung; verhaltensstörenden Eigenschaften; Karzinogenität; Reproduktionstoxizität; Teratogenität; Embryotoxizität; Toxikokinetik.

Prüfkategorie 3: Prüfungen zur Bestimmung der erbgutverändernden Eigenschaften (in vitro und in vivo)

Unter diese Prüfkategorie fallen die Untersuchungen zur Gentoxizität, insbesondere die in vitro-Prüfungen zur Mutagenität. Bei den in vivo-Untersuchungen bestehen Überschneidungen mit der Prüfkategorie 2.

Beispiele sind Prüfungen zu/an:

Rückmutation (E. coli, S. typhimurium); Genmutation, Mitotischer Rekombination (Saccharomyces cerevisiae); Letalmutation (Drosophila melanogaster); Säugetierzellen in vitro (DNS-Schädigung und -Reparatur, Schwesterchromatidaustausch, Zell-Transformation); Säugern in vivo (Mikrokerntest, Dominant-Letal-Test, Keimzellzytogenetik, Felfleckentest, Translokationstest).

Prüfkategorie 4: Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen

In diese Kategorie werden alle ökotoxikologischen Prüfungen an Einzelspezies zusammengefasst, die zur Bewertung von Risiken für die Umwelt herangezogen werden. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die Auswirkungen der Substanz auf Organismen. Aufgrund ihrer stark voneinander abweichenden Struktur wird zwischen aquatischen und terrest-

rischen Lebensräumen bzw. Ökosystemen unterschieden. Für aquatische Lebensräume ist das Medium Wasser biotop-bestimmend. Der terrestrische Lebensraum wird zumindest von Boden und Luft bestimmt, die zudem auch als Teillebensräume des terrestrischen Bereichs verstanden werden. Der Begriff terrestrische Organismen ist somit weit auszulegen und entspricht nicht dem englischen Begriff "soil organism" im Sinne von Bodenorganismen. Insofern umfasst die Kategorie 4 z. B. auch Nützlinge, Bienen, Insekten und Vögel.

Beispiele sind Prüfungen zur Toxizität/Auswirkungen an:

Fischen (akut, verlängert), Daphnien (akut, verlängert); Vögeln, Bakterien, Bodenorganismen (Bodenfauna); Bodenmikroflora; höheren Pflanzen; Grünalgen; Honigbienen; sonstigen Nutzorganismen. Fütterungsstudien mit Untersuchungen zum Stoffwechsel und zur Kinetik (Metabolismus) von Rückständen im Futter zur Beurteilung der Gesundheitsbeeinträchtigung von landwirtschaftlichen Nutztieren oder Wildtieren sind ebenfalls durch diese Kategorie abgedeckt.

Prüfkategorie 5: Prüfungen zum Verhalten im Boden, im Wasser und in der Luft; Prüfungen zur Bioakkumulation und zur Metabolisierung

Im Vordergrund der Prüfungen steht die Beurteilung des Verhaltens der Substanz, wie Verflüchtigung, Umsetzung, Verbleib, Bindung und Verteilung. Damit wird die Verfügbarkeit einer Substanz in der Umwelt untersucht, die Einfluss auf Art und Dauer möglicher Auswirkungen haben kann und die Grundlage für eine Expositionsanalyse darstellt. Die direkten schädigenden Auswirkungen auf Organismen sind nicht Gegenstand der Prüfungen in dieser Kategorie.

Beispiele sind Prüfungen zum/zur:

Verbleib im Boden, im Wasser und in der Luft, Photolyse, Flüchtigkeit aus Pflanzen und aus dem Boden, photochemisch-oxidativen Abbau, Adsorption/Desorption, Bioakkumulation bei Fischen sowie zu Lysimeterversuchen.

Prüfkategorie 6: Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen

In die Prüfkategorie 6 fallen vornehmlich Rückstandsversuche im Sinne der Richtlinien der Biologischen Bundesanstalt für die Prüfung von Pflanzenschutzmitteln im Zulassungsverfahren. Sofern als fester Bestandteil dieser Versuche auch Untersuchungen auf Rückstände im Wasser und Boden durchgeführt werden müssen, sind sie hier zu subsumieren. Alle Teilbereiche dieser Untersuchungen, wie z. B. Applikation, Probenahme, Probenaufbereitung und Analytik sind abgedeckt.

Prüfkategorie 7: Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme

Bei diesen Prüfungen werden Eintrag, Verbleib und ökologische Auswirkungen von Prüfgegenständen in künstlich angelegten komplexen Ökosystemen oder auch direkt im Freiland untersucht. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pflanzenschutzmitteln können diese Untersuchungen wesentlich sein, wenn der Vergleich von Expositionsanalyse und ökotoxikologischen Ergebnissen an Einzelspezies keine abschließende Risikoanalyse erlauben. Das Prüfungsdesign variiert entsprechend der speziellen Fragestellung. Für den aquatischen Bereich sind die sogenannten "Pond studies", in denen mehrere künstlich angelegte Teiche parallel mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz appliziert werden, die verbreitetste Art von Prüfungen an Mesokosmen. In den USA werden Prüfungen an aquati-

schen und terrestrischen Ökosystemen, entsprechend dem "Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA)" seit 1989 nach GLP durchgeführt.

Prüfkategorie 8: Analytische Prüfungen an biologischen Materialien

Die Kategorie 8 betrifft jene PEen, die ausschließlich die Analytik in den Prüfkategorien 2 - 7 vornehmen.

Prüfkategorie 9: Sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)

Unter diese Kategorie fallen alle Prüfungen, die nicht durch die Kategorien 1 - 8 abgedeckt werden. Dies können z. B. Untersuchungen sein, die in Deutschland nicht unter die GLP-Pflicht (§ 19a ChemG) fallen, aber aufgrund eines "berechtigten Interesses" entsprechend § 19b Abs. 1 ChemG auf Einhaltung der GLP-Richtlinien inspiziert wurden. Weiterhin können unter diese Kategorie auch eng begrenzte Prüfbereiche der Kategorien 1 - 8 subsumiert werden, wenn die Einteilung der entsprechenden Gesamt-Prüfkategorie zu weit reichend erscheint.

PSt erhalten die PK 9, die entsprechend der am PSt durchgeführten Phase spezifiziert wird.

ANHANG 9: Literaturhinweise

Primärquellen:

Bundesrepublik Deutschland:

OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) vom 4. Februar 1983;
Bundesanzeiger (Jg. 35, Nr. 42a)

Bekanntmachung über die Durchführung von Prüfungen nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis als Voraussetzung für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln vom 5. Juli 1993; Bundesanzeiger Nr. 132 vom 20.07.1993, S. 6560ff

Bekanntmachung über die Durchführung von Prüfungen nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis als Voraussetzung für die Aufnahme in Anhang I der EG-RiLi 91/414/EWG und die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln; Bundesanzeiger Nr. 169, Jahrgang 1995, S. 10205

Neufassung des Chemikaliengesetzes (ChemG) vom 20. Juni 2002;
Bundesgesetzblatt Teil I, Jahrgang 2002, S. 2090-2130

GLP-Konsensdokument: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf computergestützte Systeme; Bundesanzeiger Nr. 231, Jahrgang 1996, S. 12749-12753

Neufassung Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP) in der Fassung vom 15. Mai 1997; Gemeinsames Ministerialblatt vom 09. Juni 1997, 48. Jahrgang, Nr. 17, S. 257-264

Bekanntmachung eines Konsens-Dokuments des Bund-Länder-Arbeitskreises Gute Laborpraxis zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien vom 05.05.1998; Bundesanzeiger Nr. 98, S. 7439-7440

Leitfaden zur Harmonisierung des GLP-Überwachungsverfahrens in der Bundesrepublik Deutschland des BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme", UMK- Umlaufbeschlüsse 4/2007 u. 5/2007

Wasch- und Reinigungsmittelgesetz (WRMG) vom 29.04.2007, BGBl. I, S. 600

EU:

Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen (kodifizierte Fassung)

Richtlinie 2004/9/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) (kodifizierte Fassung)

EG Verordnung Nr. 648/2004 vom 31.04.2004 in Verbindung mit WRMG vom 29.04.2007

OECD:

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 1: OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis. (Neufassung 1997)

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,
Number 2 (revised): Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice. (1995) (keine deutsche Übersetzung vorgesehen)

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,
Number 3 (revised): Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits. (1995) (keine deutsche Übersetzung vorgesehen)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 4: QS und Gute Laborpraxis. (1999 überarbeitet)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 5: Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten. (1999 überarbeitet)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 6: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen. (1999 überarbeitet)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 7: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen. (1999 überarbeitet)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 8: Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen. (1999 überarbeitet)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,
Number 9: Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports. (keine deutsche Übersetzung vorgesehen)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,
Nummer 10: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Computergestützte Systeme. (1995)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,
Number 11: Advisory Document of the Panel on GLP,
The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP. (1998) (keine deutsche Übersetzung vorgesehen)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring.
Number 12: Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice,
Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country. (2000) (keine
deutsche Übersetzung vorgesehen)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Ein-
haltung. Konsensdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis,
Nummer 13: Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf Organisation und Management
von Multi-Site Prüfungen. (2002)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring.
Number 14: Advisory Document of the Working Group on GLP,
The Application of the Principles of the GLP to *in vitro* Studies. (2004)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring.
Number 15: Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice,
Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of
GLP. (2007)

sonstige Quellen:

Schlottmann/Kayser (Hrsg.), GLP Gute Laborpraxis, Textsammlung und Einführung, Behr's
Verlag Hamburg, 3. Auflage 1997

G.A. Christ, S.J. Harston, H.W. Hembeck, K.A. Opfer, GLP - Handbuch für Praktiker, 2. Auf-
lage 1998, GIT-Verlag Darmstadt

PIC/S, Draft PIC/S Guidance, Good practices for computerised systems in regulated „GXP“
Environments, PI 011-, 20. August 2003, www.picscheme.org

FDA, Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and
Application, August 2003