

Das letzte halbe Jahr war geprägt von erheblichen Aktivitäten auf dem Gebiet der Guten Laborpraxis (GLP) - weniger auf nationaler als vielmehr auf internationaler Ebene. In diesem Zusammenhang ist vor allem die Revision der GLP-Grundsätze der OECD zu nennen, über die in diesem INFO berichtet wird.

BLAK-GLP

Die letzte Sitzung des Bund-Länder-Arbeitskreises Gute Laborpraxis (BLAK-GLP) fand vor nun schon fast 18 Monaten statt. Diese Sitzungen waren jeweils willkommene Gelegenheiten für die Länder, die Bewertungsbehörden und auf Einladung auch für die Industrie, ihre Sorgen und Probleme bei der Umsetzung der GLP vorzutragen, zu diskutieren und - wenn möglich - gemeinsam Lösungen in Beschlußform zu finden. Ergebnisse von BLAK-Unterarbeitsgruppen (UAG) wurden dort diskutiert, verabschiedet und als nationale Konsensdokumente veröffentlicht. Aus unterschiedlichen Gründen besteht offenbar kaum Aussicht, eine weitere BLAK-Sitzung in absehbarer Zeit einzuberufen. Eine Initialzündung ist gefragt !

Getagt hat im April d.J. die BLAK-UAG „Modalitäten von Inspektionen“, an der zumindest Vertreter aus 7 Bundesländern und die GLP-Bundesstelle (GLP-BSt) teilnahmen. Während dieser Sitzung in Düsseldorf (MURL) wurden verschiedene Änderungen für das „Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren“ diskutiert und beschlossen. Vorschläge lagen vom VCI (vorläufiger Kommentar zum Handbuch), von verschiedenen Ländern sowie von der BLAK-UAG „GLP und Datenverarbeitung“ vor. Hinsichtlich des VCI-Kommentars (abgedruckt im GLP-INFO Nr. 3, S. 6) wurde den Vorschlägen im allgemeinen zugestimmt. Änderungen sollen aufgrund der vom VCI in die-

sem Kommentar angekündigten detaillierten Bewertung des Handbuches auf der nächsten Sitzung vorgenommen werden. Die meisten Änderungen ergaben sich in den Bereichen, in denen die Datenverarbeitung aufgrund des OECD-Consensus Documents „Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf computergestützte Systeme“ besondere Berücksichtigung finden sollte. Eine Überarbeitung des Handbuches wird vom Vertreter NRWs vorgenommen.

Des weiteren hat die UAG beschlossen, das BMU zu bitten, bei der Neuformulierung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zu GLP (ChemVwV-GLP) die Umsetzung des OECD-Beschlusses hinsichtlich des Wegfalles von Regelinspektionen im 2-Jahresrhythmus zu berücksichtigen und der in der EU bereits gängigen Praxis anzupassen. Die Umsetzung dieses Beschlusses war eine der letzten Amtshandlungen der sehr aktiven Vorsitzenden der UAG Frau Dr. H. Nover. Frau Dr. Nover, die einen Posten bei der EU in Brüssel angenommen hat, wurde auf der Sitzung verabschiedet, wobei ihr Engagement für die Sache GLP (immer unter Berücksichtigung der menschlichen und sozialen Aspekte) noch einmal gewürdigt wurde. Viel Glück !

Die BLAK-UAG „GLP und Datenverarbeitung“ hat auf ihrer letzten Sitzung im Juni d.J. zusammen mit Vertretern des VCI die endgültige Version der deutschen Übersetzung des OECD Consensus Documents Nr. 10 „Die

Anwendung der GLP-Grundsätze auf computergestützte Systeme“ inklusive interpretierendem Kommentar abgestimmt. Des Weiteren wurden die letzten Änderungen im Handbuch der VCI-Arbeitsgruppe GLP/EDV „Vorschläge zur Anwendung der GLP-Grundsätze bei Einsatz von computergestützten Systemen bei einer GLP-Prüfung“ in allseitigem Einvernehmen vorgenommen. Beide Papiere sollen im Herbst veröffentlicht werden (Konsens-Dokument im Bundesanzeiger; VCI-Papier in der Fachzeitschrift "Die Pharmazeutische Industrie").

Da die UAG „GLP und Datenverarbeitung“ ursprünglich aus der UAG „GLP und Archivierung“ hervorgegangen war und deren Aufgaben mit übernehmen sollte, wurden auf der

o.g. Sitzung auch einige Änderungen am nationalen „Konsens-Dokument zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien“ diskutiert und formuliert.

Das komplexe Thema des GLP-gerechten Funktionierens von sogenannten „Auftrags-Archiven“ wurde angesprochen. Zunächst soll Material gesammelt werden und in einer kleinen Gruppe Vorschläge hinsichtlich des rechtlichen und des GLP-relevanten Status einer solchen Einrichtung, über die Anforderungen an Auftragsarchive sowie die Überwachungspraxis diskutiert und der UAG schriftlich vorgelegt werden. In diesem Zusammenhang sind alle Leser aufgefordert, der GLP-BSt konstruktive Vorschläge zur Behandlung dieses Themas zukommen zu lassen.

OECD

Revision der GLP-Grundsätze

Am zweiten Expertentreffen zur Revision der GLP-Grundsätze der OECD vom 24.-26. Juni in Paris nahmen etwa 80 Vertreter aus Industrie, Überwachungs- und Bewertungsbehörden der 26 OECD-Mitgliedstaaten teil. Die deutsche Delegation umfaßte sieben Vertreter aus den o.g. Bereichen und der GLP-BSt. Auf dieser Sitzung, unter deutscher Leitung, sollten vor allem diejenigen Punkte diskutiert werden, die in Lübeck beim ersten Expertentreffen als Probleme erkannt, aber nicht gelöst werden konnten. Die Teilnehmer wurden in drei Arbeitsgruppen aufgeteilt und hatten dem Plenum jeweils nach einem halben Tag Revisionsdiskussion einen Textvorschlag zur allgemeinen Diskussion vorzulegen. Eine Rotation der Mitglieder der Arbeitsgruppen untereinander erfolgte nicht. Dies führte dazu, daß ein in den einzelnen Arbeitsgruppen mühsam und nach langen Diskussionen erreichter Konsens vom Plenum wieder umgestoßen und zur erneuten Diskussion mit diversen Vorgaben in die Gruppen zurückverwiesen wurde. Letztendlich wurde Übereinstimmung erzielt, daß

etliche Definitionen neu erstellt und einige verändert werden sollten.

Die Definition für „test facility“ (Prüfeinrichtung) wurde im Hinblick auf Prüfungen, die in Teilen unter Umständen weltweit an verschiedenen Standorten durchgeführt werden, erheblich ausgedehnt und so flexibel gestaltet, daß unterschiedliche nationale Konzepte und Interpretationen weitgehend Berücksichtigung finden. Neu definiert und z.T. neu in die Grundsätze eingeführt wurden in diesem Zusammenhang die Begriffe: „test site“ (Prüfungsstandort), „test facility management“ (Leitung der Prüfeinrichtung), „test site management“ (Leitung des Standortes von Teilprüfungen) und „principal investigator“ (lokaler Versuchsleiter). Weitere Begriffe, wie z.B. „starting date“, „completion date“, „study plan amendment“ und „study plan deviation“, wurden ebenfalls im Abschnitt Definitionen neu aufgenommen. Einige Aufgaben der Qualitätssicherung wurden genauer definiert bzw. deren Statement etwas erweitert. An verschiedenen Stellen der Grundsätze wurden Veränderungen vorge-

nommen, um dem Consensus Document No. 10 über „computerised systems“ gerecht zu werden.

Unter Berücksichtigung dieser Änderungsvorschläge wird die OECD versuchen, den Experten bis Anfang Oktober einen neuen Gesamttext vorzustellen. Unter Leitung der GLP-BSt wird die deutsche Delegation eine gemeinsame schriftliche Stellungnahme erarbeiten. Je nach Art und Umfang der bei der OECD eingehenden Kommentare wird entschieden, ob dann noch eine dritte Expertenrunde notwendig ist, um den Mitgliedstaaten eine neue Version der GLP-Grundsätze zur Kommentierung und offiziellen Stellungnahme übersenden zu können. Eine Endfassung könnte bestenfalls im Juni 1997 vom „OECD Joint Meeting“ verabschiedet und Ende 1997 veröffentlicht werden.

Am 27. Juni d.J. fand im Anschluß an das Expertentreffen die 8. Sitzung des GLP-Panel der OECD statt. Ein Tagesordnungspunkt beschäftigte sich mit dem Thema: „Auf welche Art und Weise ist in allen Mitgliedstaaten eine möglichst einheitliche Umsetzung aller GLP-Richtlinien zu erreichen und wie kann diese Implementierung verifiziert werden, um eine gegenseitige Anerkennung von Prüfergebnissen weltweit zu gewährleisten?“ Nach längerer Diskussion wurde beschlossen, daß eine kleine Gruppe von Mitgliedstaaten, die bereits über bilaterale Abkommen verfügen, bis zur nächsten Sitzung ein Arbeitspapier vorbereiten soll, wie mehr Transparenz über den „GLP-Status“ zwischen den Mitgliedstaaten zu ermöglichen sei. Die von der EU durchgeführten "Mutual Joint Visits" (MJV) könnten hier als gute Vorlage dienen.

EU

Mutual Joint Visit

Die erste Runde des Mutual Joint Visit (MJV) Programmes der Europäischen Union ist bis auf die noch ausstehenden Besuche in Griechenland (7/96) und Spanien (9/96) sowie im auf eigenen Wunsch auch teilnehmenden Nicht EU-Mitgliedstaat Norwegen (10/96) abgeschlossen.

Deutschland wurde im Februar 96 durch ein Team von vier GLP-Inspektorinnen aus Dänemark, Frankreich und Spanien besucht. Gastgeber und sehr guter Organisator dieses MJV in Deutschland war die GLP-Überwachungsbehörde in Nordrhein-Westfalen. Die EU-Beobachterinnen ließen sich die gesetzliche Grundlage des deutschen GLP-Systems und die Organisation und Dokumentation der GLP-Überwachung in Nordrhein-Westfalen erläutern. Zentraler Bestandteil des Besuches war die Beobachtung einer regulären GLP-Inspektion in einer toxikologischen Prüf-einrichtung. Die GLP-Inspektion

wurde mit Einverständnis der Prüfeinrichtung überwiegend in Englisch durchgeführt. Bei der Erläuterung des deutschen GLP-Systems und bei der Abschlußbesprechung arrangierte NRW zusätzlich eine spanische Übersetzung. Der Besuch fand in sehr angenehmer Atmosphäre statt, und wurde von allen Teilnehmern als nützlich und informativ angesehen.

Die Analyse aller MJV Berichte erfolgt in einer von der EU GLP-Plenargruppe eingesetzten ad hoc Arbeitsgruppe, die mit einem Vertreter aus B, F, NL, S, UK, D und der EU-Kommission besetzt ist. In der ersten Sitzung dieser ad hoc Arbeitsgruppe im Mai 96 wurden sieben MJV Berichte ausgewertet, die große Unterschiede in der Umsetzung der GLP-Richtlinien 87/18, 88/320 und 90/18 in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten ergaben. Es wurden zum Teil gravierende Abweichungen zu den Anforderungen der OECD GLP Guidance Dokumente Nr.2 und 3 festgestellt. Neben Mängeln bei der Durchführung von GLP-Inspektionen waren z.B. auch die Do-

kumentation der Überwachungstätigkeit, die Erfahrung und Fortbildung der Inspektoren, die Archivierung der Inspektionsunterlagen und die Zusammenarbeit der GLP-Überwachungsbehörden mit den Bewertungsbehörden häufige Kritikpunkte in den MJV Berichten. Die Ergebnisse der ersten

sieben MJVs sowie die daraus entwickelten Empfehlungen der ad hoc Arbeitsgruppe werden im September in der EU GLP-Plenargruppe diskutiert. Eine abschließende Bewertung aller MJVs sowie die Abstimmung des weiteren Vorgehens ist für Ende 1996 geplant.

Die GLP-Bundesstelle informiert

Änderung des Anhang I ChemG sowie der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift GLP

Eine Änderung des Anhang I des Chemikaliengesetzes (1994) „Grundsätze der Guten Laborpraxis“ sowie der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zu GLP „ChemVwV-GLP“ ist nach Ressortbesprechungen mit den relevanten Bundesministerien auf den Weg gebracht worden. Der eingeschlagene Weg ist beschwerlich und lautet „Notifizierung bei der EU“. Da die EU voraussichtlich noch recht lange braucht, um die bereits 1994 von der OECD verabschiedeten Änderungen in den Annexen I und II der GLP-Grundsätze der OECD zu übernehmen, will das BMU durch Vorwegübernahme der OECD-Beschlüsse (durch Notifizierung) die EU zeitlich unter Druck setzen.

Als wichtigste Änderungen in den zukünftigen nationalen GLP-Grundsätzen sind die Erweiterung des Begriffes „Prüfsubstanz“ auch auf Stoffe biologischer Herkunft und die Verkürzung der allgemeinen Archivierungsdauer von 30 auf 12 Jahre zu nennen. Ob in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift GLP endlich der 2-Jahresrhythmus für Regelin-spektionen gestrichen wird (wie von allen OECD-Staaten, also auch von Deutschland, vor zwei Jahren beschlossen), steht noch in den Sternen. Hier überläßt der Bund den Ländern und der Industrie die Möglichkeit, initiativ zu werden.

Allgemeines

Ende letzten Jahres wurde von Kollegen, die sich im weitesten Sinne mit Qualitätssicherung beschäftigen, die "Deutsche Gesellschaft für gute Forschungspraxis" gegründet. Vordringliches Ziel dieser Gesellschaft ist - nach eigener Aussage - die Förderung des Informations- und Meinungsaustausches aller im Bereich der Guten Forschungspraxis (GLP, GCP, GMP u.a.) tätigen Personen aus Industrie, Institutionen und Behörden durch Informationsblätter, Zeitschriften, Bildung von Arbeitsgruppen und durch Seminare. Für weitere Informationen können Sie sich wenden an:

Herrn St. Harston
Leiter Referat GLP, Gebäude K 607
c/o Hoechst AG
65926 Frankfurt am Main

Überwachungsprogramm

Seit der gesetzlichen Verankerung der GLP-Pflicht im ChemG (1990) sind bis Ende 1995 174 Prüfeinrichtungen (PE) im GLP-Überwachungsprogramm für Deutschland registriert. Keiner PE mußte bisher die GLP-Bescheinigung wegen festgestellter Nichteinhaltung der GLP entzogen werden. Für insgesamt 20 PE wurde aus verschiedensten Gründen (z.B. weil die Einrichtungen geschlossen wurden oder weil keine Prüfungen unter GLP-Pflicht mehr durchgeführt werden) mitgeteilt, daß der Status als GLP-Prüfeinrichtung zu einem bestimmten Zeitpunkt beendet sei.

Per 31.12.95 gab es in Deutschland 158 PE mit gültigen GLP-Bescheinigungen (Veröf-

fentlichung im Bundesanzeiger im Druck).

GLP-Inspektionen in Deutschland

(Stand 31.12.1995)

<i>Land / Bund</i>	<i>1993</i>	<i>1994</i>	<i>1995</i>	<i>1990-1995</i>
Baden-Württemberg	9/3	8/3	6/4	39/12
Bayern	4/3	5/3	4/4	26/13
Berlin	2/2	3/1	-	13/3
Brandenburg	-	-	4/2	6/2
Bremen	-	-	-	-
Hamburg	1/1	4/4	3/3	20/14
Hessen	10/8	9/6	10/2	56/22
Mecklenburg-Vorp.	-	-	-	-
Niedersachsen	2/2	5/4	4/3	23/11
Nordrhein-Westfalen	28/17	10/8	9/7	103/40
Rheinland-Pfalz	7/2	3/-	2/1	31/6
Saarland	1/-	-	-	1/-
Sachsen	1/1	1/1	-	5/3
Sachsen-Anhalt	2/1	-	1/1	6/2
Schleswig-Holstein	2/1	1/1	1/1	7/4
Thüringen	-	-	-	-
Bundesministerien	-	1/1	1/-	3/1
Gesamt	69/41	50/32	45/28	339/133

Wie nebenstehender Tabelle zu entnehmen ist, wurden in den o.g. 174 PE bis zum 31.12.95 insgesamt 339 Inspektionen durchgeführt, wobei 133 davon reguläre Wiederholungsinspektionen waren. Dabei wurden einige PE bereits zum zweiten oder gar dritten Mal inspiziert. Es sind jeweils die nach Bundesländern bzw. Bundesministerien geordneten Zahlen für die letzten drei Jahre sowie die Gesamtanzahl seit 1990 dargestellt. Die Zahl vor dem Schrägstrich gibt jeweils die Anzahl der durchgeführten Inspektionen insgesamt an, während die Zahl nach dem Strich die Anzahl der darin enthaltenen Wiederholungsinspektionen darstellt.

Für die Erteilung von GLP-Bestätigungen gemäß § 19b Abs.3 Nr.2 ChemG wurden bis dato 13 GLP-Inspektionen in sogenannten Drittländern durchgeführt. Unter Drittländern sind hier Staaten zu verstehen, die nicht EU-Mitgliedstaaten sind und die mit Deutschland kein bzw. nur ein eingeschränktes Abkommen zur bilateralen Anerkennung der GLP-Überwachung haben.

Es fanden bisher Inspektionen in Indien, Israel, Japan und in Ungarn statt. Die Inspektionen wurden federführend von der GLP-BSt bestritten, wobei an fünf Inspektionen Inspektoren aus den Ländern beteiligt wurden.

Eine GLP-Bestätigung ohne Inspektion wurde für eine PE in Schweden (vor dem Beitritt zur EU) ausgestellt. Dieses erfolgte auf der

Grundlage einer durch die dänische GLP-Überwachungsbehörde durchgeführten Inspektion und von zusätzlich angeforderten und mit der Prüfeinrichtung diskutierten Unterlagen.

Derzeit liegen in der GLP-BSt Anträge auf GLP-Bestätigungen für eine indische, eine japanische, eine tschechische und drei ungarische PE vor.

**Wir möchten auf unsere neue FAX-Nummer aufmerksam machen:
030-8412 3970**

Mit freundlichem Gruß

Ihre GLP-Bundesstelle

