

**RICHTLINIE 1999/12/EG DER KOMMISSION****vom 8. März 1999****zur zweiten Anpassung des Anhangs der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP)****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 88/320/EWG des Rates vom 9. Juni 1988 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) <sup>(1)</sup>, geändert durch die Richtlinie 90/18/EWG der Kommission <sup>(2)</sup>, insbesondere auf Artikel 7 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Der OECD-Rat hat am 9. März 1995 den Beschluß „Änderung der Anhänge zur Beschluß-Empfehlung des Rates über die Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis“ angenommen, der den Wortlaut des Anhangs der Richtlinie 88/320/EWG berührt.

Es ist notwendig, den Anhang der Richtlinie 88/320/EWG zum zweiten Mal anzupassen, um den Beschluß des OECD-Rates vom 9. März 1995 zu berücksichtigen und dessen einheitliche Auslegung durch die Veröffentlichung des vollständigen Wortlauts der Anhänge über die Inspektion und Überwachung der Guten Laborpraxis zu erleichtern.

Die in dieser Richtlinie festgelegten Maßnahmen entsprechen dem Standpunkt des Ausschusses zur Anpassung der Richtlinien über die Beseitigung der technischen Handelshemmnisse für gefährliche Stoffe und Zubereitungen an den technischen Fortschritt —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

*Artikel 1*

Der Anhang der Richtlinie 88/320/EWG wird durch den beiliegenden Anhang ersetzt.

*Artikel 2*

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen und veröffentlichen bis zum 30. September 1999 die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie nachzukommen, und setzen die Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.

(2) Wenn die Mitgliedstaaten diese Vorschriften erlassen, nehmen sie in diesen Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme.

*Artikel 3*

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 8. März 1999

*Für die Kommission*

Martin BANGEMANN

*Mitglied der Kommission*

<sup>(1)</sup> ABl. L 145 vom 11. 6. 1988, S. 35.

<sup>(2)</sup> ABl. L 11 vom 13. 1. 1990, S. 37.

## ANHANG

Die Bestimmungen für die Inspektion und Überwachung der GLP, die in den Abschnitten A und B aufgeführt sind, sind dieselben wie in den Anhängen I (Leitfaden für die Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der Guten Laborpraxis) und II (Leitlinien für die Durchführung von Inspektionen einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung von Prüfungen) des Beschlusses und der Empfehlung des OECD-Rates zur Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis [C(98) 87 (Final)] vom 2. Oktober 1989, wie neugefaßt mit dem Beschluß des OECD-Rates, „zur Änderung der Anhänge hinsichtlich Beschluß und Empfehlung des Rates zur Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis“ vom 9. März 1995 [(95) 8 (Final)].

## ABSCHNITT A

## ÜBERARBEITETER LEITFADEN FÜR DIE VERFAHREN ZUR ÜBERWACHUNG DER EINHALTUNG DER GUTEN LABORPRAXIS

Zur Erleichterung der gegenseitigen Anerkennung von Prüfdaten, die zur Vorlage bei den Bewertungsbehörden der OECD-Mitgliedstaaten bestimmt sind, ist eine Harmonisierung der Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze von ebenso wesentlicher Bedeutung wie ihre Vergleichbarkeit in bezug auf Qualität und Genauigkeit. Zweck dieses Abschnitts des Anhangs ist es, für die Mitgliedstaaten detaillierte praktische Leitlinien über Strukturen, Mechanismen und Verfahren vorzusehen, die bei der Erstellung von nationalen Programmen zur Überwachung der Einhaltung der GLP übernommen werden sollten, damit diese Programme international akzeptiert werden.

Es wird anerkannt, daß die Mitgliedstaaten die GLP-Grundsätze übernehmen und Verfahren zur Überwachung ihrer Einhaltung nach den jeweiligen nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften und in Übereinstimmung mit den Prioritäten festlegen, die sie beispielsweise für die anfängliche und spätere Erfassung der Kategorien von Chemikalien und der Art der Prüfungen setzen. Falls die Mitgliedstaaten im Rahmen ihrer Rechtsvorschriften für die Kontrolle von Chemikalien gegebenenfalls mehr als eine Überwachungsbehörde einrichten, können auch mehrere Programme zur Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis erstellt werden. Die im folgenden wiedergegebenen Leitlinien beziehen sich, gemäß der jeweiligen Anwendbarkeit, auf jede dieser Behörden und jedes Überwachungsprogramm.

## Begriffsbestimmungen

Die Begriffsbestimmungen in den „OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis“ die in Artikel 1 der Richtlinie 87/18/EWG des Rates<sup>(1)</sup> angenommen wurden, sind auf diesen Abschnitt des Anhangs anwendbar. Darüber hinaus gelten die folgenden Definitionen:

- *GLP-Grundsätze*: die Grundsätze der Guten Laborpraxis, die mit den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis übereinstimmen, wie in Artikel 1 der Richtlinie 87/18/EWG angenommen;
- *Überwachung der Einhaltung der GLP*: die regelmäßige Inspektion von Prüfeinrichtungen oder die Überprüfung von Prüfungen zur Feststellung der Einhaltung der GLP-Grundsätze;
- *(nationales) GLP-Überwachungsprogramm*: der individuelle Plan, der von einem Mitgliedstaat festgelegt wird, zur Überwachung der Einhaltung der Guten Laborpraxis in Prüfeinrichtungen auf seinem Hoheitsgebiet mittels Inspektionen und Überprüfungen von Prüfungen;
- *(nationale) GLP-Überwachungsbehörde*: eine Behörde in einem Mitgliedstaat, die für die Überwachung der Einhaltung der Guten Laborpraxis in den Prüfeinrichtungen auf dem Hoheitsgebiet dieses Staates verantwortlich ist sowie zur Erfüllung anderer Aufgaben im Zusammenhang mit der Guten Laborpraxis, wie es national festgelegt werden kann. In einem Mitgliedstaat können mehrere solcher Behörden eingerichtet werden;
- *Inspektion einer Prüfeinrichtung*: eine an Ort und Stelle durchgeführte Untersuchung der Verfahren und Arbeitsweisen der Prüfeinrichtung zur Beurteilung, inwieweit die GLP-Grundsätze eingehalten werden. Während der Inspektionen werden Organisationsstrukturen und Arbeitsabläufe in der Prüfeinrichtung untersucht, verantwortliches technisches Personal befragt, sowie die Qualität und Integrität der in der Einrichtung gewonnenen Daten beurteilt und in einem Bericht zusammengefaßt;
- *Überprüfung von Prüfungen*: ein Vergleich der Rohdaten und der dazu gehörenden Aufzeichnungen mit dem Zwischen- oder Abschlußbericht, um festzustellen, ob die Rohdaten exakt wiedergegeben sind, ob die Prüfungen in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und den Standardarbeitsanweisungen durchgeführt wurden, um zusätzliche nicht im Bericht enthaltene Informationen zu gewinnen, und um festzustellen, ob bei der Gewinnung der Daten Praktiken angewandt wurden, die ihre Validität beeinträchtigen können;
- *Inspektor*: eine Person, die Inspektionen von Prüfeinrichtungen und Überprüfungen von Prüfungen im Auftrag der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde vornimmt;

(<sup>1</sup>) ABl. L 15 vom 17. 1. 1987, S. 29.

- *Stand der Einhaltung der GLP*: der Grad der Einhaltung der GLP-Grundsätze in einer Prüfeinrichtung gemäß der Beurteilung der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde;
- *Bewertungsbehörde*: eine nationale Behörde mit rechtlicher Zuständigkeit für Aspekte der Regulierung von Chemikalien.

### Elemente der Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der Guten Laborpraxis

#### Verwaltung

Das (nationale) GLP-Überwachungsprogramm liegt in der Verantwortung eines ordnungsgemäß eingerichteten, rechtlich identifizierbaren Verwaltungsorgans, das in angemessener Weise mit Personal ausgestattet ist und in einem festgelegten Verwaltungsrahmen tätig wird.

Die Mitgliedstaaten müssen

- sicherstellen, daß die (nationale) GLP-Überwachungsbehörde direkt oder in letzter Instanz für ein angemessenes „Team“ von Inspektoren mit der erforderlichen technischen/wissenschaftlichen Fachkenntnis verantwortlich ist;
- Dokumente bezüglich der Annahme der GLP-Grundsätze auf ihrem Hoheitsgebiet veröffentlichen;
- Dokumente mit den Einzelheiten über das (nationale) GLP-Überwachungsprogramm veröffentlichen, einschließlich Informationen über den rechtlichen oder verwaltungstechnischen Rahmen des Programms sowie Hinweisen auf bereits veröffentlichte Rechtsakte, Unterlagen normativer Art (z. B. Verordnungen, Verhaltenskodizes), Inspektionshandbücher, Leitlinien, Periodizität von Inspektionen oder Kriterien für Inspektionszeitpläne usw.;
- Aufzeichnungen führen über inspizierte Prüfeinrichtungen (und ihren Stand der Einhaltung der GLP) sowie über Prüfungen, die für nationale oder internationale Zwecke überprüft wurden.

#### Vertraulichkeit

Die (nationalen) GLP-Überwachungsbehörden werden Zugang zu kommerziell wertvollen Informationen haben und müssen gelegentlich auch vertrauliche geschäftliche Unterlagen aus einer Prüfeinrichtung an sich nehmen oder in ihren Berichten im einzelnen auf sie eingehen.

Die Mitgliedstaaten müssen

- Vorkehrungen für die Wahrung der Vertraulichkeit treffen, nicht nur von seiten der Inspektoren, sondern auch von seiten aller anderen Personen, die aufgrund der Maßnahmen zur Überwachung der Einhaltung der GLP Zugang zu vertraulichen Informationen haben;
- sicherstellen, daß, falls nicht alle geschäftlich wertvollen und vertraulichen Informationen ausgespart bleiben, die Berichte über die Inspektionen von Prüfeinrichtungen und die Überprüfung von Prüfungen nur den Bewertungsbehörden und gegebenenfalls den inspizierten oder von Überprüfung von Prüfungen betroffenen Prüfeinrichtungen und/oder den Auftraggebern der Prüfungen zugänglich gemacht werden.

#### Personal und Ausbildung

Die (nationalen) GLP-Überwachungsbehörden müssen

- sicherstellen, daß eine angemessene Anzahl von Inspektoren zur Verfügung steht.  
Die Anzahl der erforderlichen Inspektoren ist abhängig von
  - a) der Anzahl von Prüfeinrichtungen, die in das (nationale) GLP-Überwachungsprogramm einbezogen sind;
  - b) der Häufigkeit, mit welcher der Stand der Einhaltung der GLP in den Prüfeinrichtungen zu beurteilen ist;
  - c) Anzahl und Umfang der Prüfungen, die von diesen Prüfeinrichtungen vorgenommen werden;
  - d) der Anzahl von zusätzlichen Inspektionen oder Überprüfungen, die von den Bewertungsbehörden angefordert werden;
- sicherstellen, daß die Inspektoren angemessen qualifiziert und ausgebildet sind.  
Die Inspektoren sollten über Qualifikationen und praktische Erfahrung in den wissenschaftlichen Fachbereichen verfügen, die für die Prüfung von Chemikalien in Frage kommen. Die (nationalen) GLP-Überwachungsbehörden haben
  - a) sicherzustellen, daß Vorkehrungen für eine geeignete Ausbildung der GLP-Inspektoren unter Berücksichtigung ihrer individuellen Qualifikationen und Erfahrung getroffen werden;
  - b) Konsultationen, einschließlich gemeinsamer Ausbildungsaktivitäten, falls erforderlich, mit den Mitarbeitern der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörden in anderen OECD-Mitgliedstaaten anzuregen, um eine internationale Harmonisierung bei der Auslegung und Anwendung der GLP-Grundsätze sowie bei der Überwachung der Einhaltung dieser Grundsätze zu fördern;
- sicherstellen, daß die Inspektoren, einschließlich der unter Vertrag genommenen Sachverständigen, keine finanziellen oder sonstigen Interessen an den inspizierten Prüfeinrichtungen, den überprüften Prüfungen oder den Unternehmen haben, die diese Prüfungen in Auftrag gegeben haben;

- die Inspektoren mit einem geeigneten Ausweis versehen (z. B. einer Kennkarte).

Inspektoren können

- dem ständigen Personal der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde angehören;
- dem ständigen Personal einer anderen staatlichen Einrichtung als der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde angehören oder
- auf Vertragsbasis oder in anderer Form von der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde angestellt sein, um Inspektionen von Prüfeinrichtungen oder Überprüfungen von Prüfungen durchzuführen.

In den beiden letztgenannten Fällen ist die (nationale) GLP-Überwachungsbehörde in letzter Instanz für die Feststellung des Standes der Einhaltung der GLP in den Prüfeinrichtungen, für die Qualität/Annehmbarkeit der Überprüfung einer Prüfung und die Ergreifung jeglicher Maßnahmen, die aufgrund der Ergebnisse von Inspektionen von Prüfeinrichtungen oder der Überprüfung von Prüfungen notwendig sein können, verantwortlich.

#### *(Nationales) GLP-Überwachungsprogramm*

Die Überwachung der Einhaltung der GLP dient dazu festzustellen, ob die Prüfeinrichtungen die GLP-Grundsätze für die Durchführung von Prüfungen erfüllt haben und ob sie gewährleisten können, daß die aus den Prüfungen gewonnenen Daten von angemessener Qualität sind. Wie oben angegeben, müssen die Mitgliedsstaaten die Einzelheiten ihrer (nationalen) GLP-Überwachungsprogramme veröffentlichen. Diese Informationen müssen unter anderem

- den Rahmen und Umfang des Programms festlegen.

Ein (nationales) GLP-Überwachungsprogramm kann entweder nur eine begrenzte Reihe von Chemikalien abdecken, z. B. Industriechemikalien, Pflanzenschutzmittel, Arzneimittel usw., oder alle Chemikalien umfassen. Der Rahmen der Überwachung der Einhaltung muß sowohl in bezug auf die Kategorien von Chemikalien als auch in bezug auf die Arten der Prüfungen, festgelegt werden, z. B. physikalische, chemische, toxikologische und/oder ökotoxikologische Prüfungen;

- einen Hinweis auf das Verfahren enthalten, gemäß dem Prüfeinrichtungen in das Programm einbezogen werden.

Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Daten zur Gesundheits- und Umweltverträglichkeit, die zu Zwecken einer behördlichen Bewertung gewonnen wurden, kann verbindlich sein. Es muß ein Verfahren zur Verfügung stehen, durch das Prüfeinrichtungen die Einhaltung der GLP-Grundsätze durch die zuständige (nationale) GLP-Überwachungsbehörde überprüfen lassen können;

- Angaben enthalten zu den Kategorien der Inspektionen von Prüfeinrichtungen/Überprüfungen von Prüfungen.

Ein (nationales) GLP-Überwachungsprogramm muß umfassen:

- a) Bestimmungen für die Inspektionen von Prüfeinrichtungen. Diese Inspektionen umfassen sowohl eine allgemeine Inspektion der Prüfeinrichtungen als auch die Überprüfung einer oder mehrerer laufender oder abgeschlossener Prüfungen;
- b) Bestimmungen für zusätzliche Inspektionen von Prüfeinrichtungen/Überprüfungen von Prüfungen auf Anfrage einer Bewertungsbehörde — z. B. aufgrund von Rückfragen, die sich aus der Vorlage von Daten bei einer Bewertungsbehörde ergeben;

- die Befugnisse der Inspektoren für den Zutritt zu Prüfeinrichtungen und ihren Zugang zu den in den Prüfeinrichtungen vorhandenen Unterlagen (einschließlich der Proben, Standardarbeitsanweisungen, anderer Unterlagen usw.) regeln.

Obwohl die Inspektoren sich normalerweise nicht gegen den Willen der Leitung der Prüfeinrichtung Zutritt zu den Prüfeinrichtungen verschaffen wollen, können jedoch Umstände eintreten, unter denen der Zutritt zur Prüfeinrichtung und der Zugang zu Daten von wesentlicher Bedeutung für den Schutz der öffentlichen Gesundheit und der Umwelt sind. Die Befugnisse der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde sind für solche Fälle festzulegen;

- die Verfahren zur Inspektion von Prüfeinrichtungen und der Überprüfung von Prüfungen zum Zweck der Überwachung der Einhaltung der GLP beschreiben.

In der Dokumentation sind die Verfahren anzugeben, die dazu verwendet werden, sowohl die organisatorischen Verfahren als auch die Bedingungen zu prüfen, unter denen Prüfungen geplant, durchgeführt, überwacht und aufgezeichnet werden. Leitlinien für solche Verfahren sind im Abschnitt B dieses Anhangs enthalten;

- Maßnahmen beschreiben, die als Folge von Inspektionen von Prüfeinrichtungen und Überprüfungen von Prüfungen ergriffen werden können.

#### *Folgendermaßen nach der Inspektion von Prüfeinrichtungen und der Überprüfung von Prüfungen*

Wenn die Inspektion einer Prüfeinrichtung oder die Überprüfung einer Prüfung abgeschlossen ist, muß der Inspektor einen schriftlichen Bericht über die Ergebnisse abfassen.

Die Mitgliedstaaten haben geeignete Maßnahmen zu ergreifen, wenn bei oder nach der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung Abweichungen von den GLP-Grundsätzen festgestellt werden. Geeignete Maßnahmen sind in Dokumenten der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde zu beschreiben.

Ergeben sich bei der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung nur geringfügige Abweichungen von den GLP-Grundsätzen, ist die Prüfeinrichtung aufzufordern, diese geringfügigen Abweichungen zu korrigieren. Es kann erforderlich sein, daß der Inspektor zu angemessener Zeit in die Prüfeinrichtung zurückkehrt, um nachzuprüfen, ob die Korrekturen vorgenommen worden sind.

Wo keine oder nur geringfügige Abweichungen festgestellt wurden, kann die (nationale) GLP-Überwachungsbehörde

- eine Bescheinigung ausstellen, aus der hervorgeht, daß die Prüfeinrichtung inspiziert und dabei die Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen festgestellt wurde. Das Datum der Inspektion und gegebenenfalls die Kategorien der in der Prüfeinrichtung zu dieser Zeit überprüften Prüfungen sind dabei mit anzugeben. Solche Bescheinigungen können verwendet werden, um die (nationalen) GLP-Überwachungsbehörden in anderen OECD-Mitgliedstaaten zu informieren;
- oder
- der Bewertungsbehörde, die die Überprüfung einer Prüfung angefordert hat, einen eingehenden Bericht über die Ergebnisse vorlegen.

Werden erhebliche Abweichungen festgestellt, sind die von der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde ergriffenen Maßnahmen in jedem Einzelfall abhängig von den besonderen Umständen sowie von den Rechts- oder Verwaltungsvorschriften, nach denen die Überwachung der Einhaltung der GLP in den jeweiligen Staaten festgelegt worden ist. Insbesondere können folgende, nicht abschließend aufgeführte Maßnahmen ergriffen werden:

- Abgabe einer Erklärung mit Einzelheiten über die festgestellten Unzulänglichkeiten oder Mängel, die die Validität der in der Prüfeinrichtung durchgeführten Prüfungen beeinträchtigen könnten;
- Abgabe einer Empfehlung an eine Bewertungsbehörde, eine Prüfung zurückzuweisen;
- keine weiteren Inspektionen in der Prüfeinrichtung oder Überprüfungen von Prüfungen aus einer Prüfeinrichtung und — zum Beispiel, wo verwaltungstechnisch möglich — Streichung der Prüfeinrichtung aus dem (nationalen) GLP-Überwachungsprogramm oder aus etwaigen existierenden Listen oder Verzeichnissen GLP-inspizierter Prüfeinrichtungen;
- Auferlegen der Bedingung, daß bestimmten Abschlußberichten eine Erklärung über die Einzelheiten der Abweichungen beizufügen ist;
- Ergreifung gerichtlicher/verwaltungsrechtlicher Maßnahmen, wo es die Umstände erfordern und wo rechtliche Verfahren es erlauben.

#### *Rechtsbehelfsverfahren*

Schwierigkeiten oder Meinungsverschiedenheiten zwischen Inspektoren und der Leitung der Prüfeinrichtung werden normalerweise im Laufe der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung beigelegt. Es kann jedoch sein, daß nicht immer eine Übereinstimmung erzielt werden kann. Es ist daher ein Verfahren vorzusehen, daß einer Prüfeinrichtung erlaubt, eine eigene Darstellung bezüglich der Ergebnisse der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung zum Zwecke der Überwachung der Einhaltung der GLP oder auch bezüglich der von der GLP-Überwachungsbehörde vorgeschlagenen Folgemaßnahmen abzugeben.

## ABSCHNITT B

### ÜBERARBEITETE LEITLINIEN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG VON INSPEKTIONEN EINER PRÜFEINRICHTUNG UND DIE ÜBERPRÜFUNG VON PRÜFUNGEN

#### **Einleitung**

Zweck dieses Abschnitts des Anhangs ist es, Leitlinien für die Durchführung von Inspektionen einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung von Prüfungen bereitzustellen, die von OECD-Mitgliedsstaaten gegenseitig anerkannt werden können. Er befaßt sich im wesentlichen mit Inspektionen von Prüfeinrichtungen, da diese Tätigkeit die Zeit von GLP-Inspektoren in erster Linie beansprucht. Die Inspektion einer Prüfeinrichtung schließt normalerweise eine Überprüfung von laufenden oder abgeschlossenen Prüfungen als Teil der Inspektion ein, aber Überprüfungen von Prüfungen sind auch von Zeit zu Zeit auf Anfrage, zum Beispiel einer Bewertungsbehörde, durchzuführen. Allgemeine Leitlinien für die Durchführung von Überprüfungen von Prüfungen sind am Ende dieses Anhangs enthalten.

Inspektionen von Prüfeinrichtungen werden durchgeführt, um den Grad der Übereinstimmung der Prüfeinrichtungen und der Prüfungen mit den GLP-Grundsätzen und die Integrität der Daten festzustellen, um so sicherzustellen, daß daraus hervorgegangene Daten von angemessener Qualität für die Bewertungen und Entscheidungen der nationalen Bewertungsbehörden sind. Die Inspektionen werden mit Berichten abgeschlossen, die beschreiben, inwieweit sich eine Prüfeinrichtung an die GLP-Grundsätze hält. Inspektionen von Prüfeinrichtungen sind regelmäßig und routinemäßig durchzuführen, um Aufzeichnungen über den Stand der Einhaltung der GLP-Grundsätze in einer Prüfeinrichtung zu erstellen und fortzuschreiben.

Weitere Informationen zu vielen Punkten dieses Abschnitts des Anhangs können den OECD-Konsensdokumenten zur GLP entnommen werden (z. B. bezüglich der Rolle und der Verantwortlichkeiten des Prüfleiters).

### **Begriffsbestimmungen**

Die Begriffsbestimmungen in den nach Artikel 1 der Richtlinie 87/18/EWG angenommenen „OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis“ und die in Abschnitt A des Anhangs zu dieser Richtlinie aufgeführten Begriffsbestimmungen sind auf diesen Abschnitt des Anhangs anwendbar.

### **Inspektionen von Prüfeinrichtungen**

Inspektionen zur Einhaltung der GLP-Grundsätze können in jeder Prüfeinrichtung stattfinden, in der Daten zum Schutz der Gesundheit oder Umwelt zu behördlichen Bewertungszwecken gewonnen werden. Die Inspektoren können aufgefordert werden, Daten bezüglich der physikalischen, chemischen, toxikologischen oder ökotoxikologischen Eigenschaften einer Substanz oder einer Zubereitung zu prüfen. Gegebenenfalls können die Inspektoren auf die Unterstützung durch Fachleute besonderer Fachrichtungen angewiesen sein.

Die breite Vielfalt der Einrichtungen (sowohl in ihrer Auslegung als auch in ihrer Organisationsstruktur) und die Vielfalt der Prüfungen, mit denen die Inspektoren zu tun haben, bedeuten, daß die Inspektoren ihr eigenes Urteilsvermögen verwenden müssen, um den Grad und das Ausmaß der Einhaltung der GLP-Grundsätze zu beurteilen. Gleichwohl haben sich die Inspektoren bei der Bewertung, ob eine bestimmte Prüfeinrichtung oder eine bestimmte Prüfung eine angemessene Übereinstimmung mit jedem GLP-Grundsatz aufweist, um ein in sich geschlossenes Konzept zu bemühen.

Die folgenden Abschnitte enthalten Leitlinien zu verschiedenen Aspekten der Prüfeinrichtung, einschließlich ihres Personals und ihrer Verfahren, die von den Inspektoren überprüft werden können. In jedem Abschnitt steht eine allgemeine Anweisung sowie eine Liste mit Erläuterungen zu besonderen Punkten, deren Berücksichtigung bei einer Inspektion sinnvoll sein kann. Die Listen enthalten keine erschöpfende Aufzählung und sollten auch nicht in diesem Sinne verstanden werden.

Die Inspektoren haben sich nicht mit der wissenschaftlichen Eignung einer Prüfung oder mit der Auslegung der Ergebnisse von Prüfungen in bezug auf die Gefahren für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt zu befassen. Diese Gesichtspunkte fallen in den Zuständigkeitsbereich der Behörden, denen die Daten zu Bewertungszwecken vorgelegt werden.

Die Inspektionen von Prüfeinrichtungen und die Überprüfungen von Prüfungen stören unvermeidlicherweise den normalen Arbeitsablauf in einer Prüfeinrichtung. Die Inspektoren sollten daher ihre Arbeit sorgfältig geplant durchführen und, soweit möglich, die Wünsche der Leitung der Prüfeinrichtung in bezug auf die Zeitplanung bei Besuchen in bestimmten Abteilungen der Einrichtung berücksichtigen.

Die Inspektoren haben durch ihre Inspektionen von Prüfeinrichtungen und die Überprüfung von Prüfungen Zugang zu vertraulichen Informationen von kommerziellem Wert. Es ist von entscheidender Bedeutung, daß sie sicherstellen, daß solche Informationen nur befugtem Personal zugänglich gemacht werden. Ihre Verantwortlichkeiten in dieser Hinsicht werden innerhalb des jeweiligen (nationalen) GLP-Überwachungsprogramms festgelegt.

### **Inspektionsverfahren**

#### *Vorinspektion*

*Zweck:* den Inspektor mit der zu prüfenden Einrichtung in bezug auf Organisationsstruktur, räumliche Anordnung der Gebäude sowie Art und Umfang der Prüfungen vertraut zu machen.

Vor der Durchführung einer Inspektion einer Prüfeinrichtung oder einer Überprüfung von Prüfungen, haben sich die Inspektoren mit der Einrichtung, die sie besuchen werden, vertraut zu machen. Dabei sollten alle bereits vorliegenden Informationen über eine Einrichtung geprüft werden, zum Beispiel frühere Inspektionsberichte, die räumliche Anordnung der Prüfeinrichtung, Organisationspläne, Berichte über Prüfungen, Prüfpläne und Unterlagen über den beruflichen Werdegang (Lebensläufe) des Personals. Solche Dokumente geben Auskunft über

- Art, Größe und räumliche Anordnung der Einrichtung;
- welche und wie viele Prüfungen voraussichtlich von der Inspektion betroffen sein werden;
- Organisationsstruktur der Einrichtung.

Die Inspektoren haben insbesondere auf bei früheren Inspektionen festgestellte Mängel zu achten. Wenn bisher noch keine Inspektion der Prüfeinrichtung durchgeführt worden ist, kann eine Vorinspektion wichtige Informationen vermitteln.

Die Prüfeinrichtungen können über Datum und Uhrzeit der Ankunft der Inspektoren, das Ziel ihres Besuchs sowie die Zeit informiert werden, die sie voraussichtlich in den Räumlichkeiten verbringen werden. Damit kann die Prüfeinrichtung sicherstellen, daß das zuständige Personal und die entsprechende Dokumentation zur Verfügung stehen. Falls besondere Dokumente oder Aufzeichnungen geprüft werden sollen, kann es nützlich sein, diese der Prüfeinrichtung vor dem Besuch anzugeben, so daß sie während der Inspektion unmittelbar verfügbar sind.

#### *Einführungsbesprechung*

*Zweck:* Leitung und Mitarbeiter der Einrichtung über den Grund der bevorstehenden Inspektion der Prüfeinrichtung oder der Überprüfung von Prüfungen zu unterrichten und die betroffenen Bereiche der Prüfeinrichtung, die für die Überprüfung ausgewählten Prüfungen, die Unterlagen und das voraussichtlich einbezogene Personal festzulegen.

Die organisatorischen und praktischen Einzelheiten der Inspektion der Prüfeinrichtung oder Überprüfung von Prüfungen sollten mit der Leitung der Einrichtung zu Beginn des Besuchs erörtert werden. Bei der Einführungsbesprechung sollten die Inspektoren

- Zweck und Rahmen des Besuchs darlegen;
- die für die Inspektion der Prüfeinrichtung benötigten Unterlagen angeben, wie zum Beispiel Listen laufender und abgeschlossener Prüfungen, Prüfpläne, Standardarbeitsanweisungen, Prüfberichte. Der Zugang zu und, falls erforderlich, das Kopieren von relevanten Unterlagen sollte zu diesem Zeitpunkt einvernehmlich geregelt werden;
- die Organisations- und Personalstruktur der Prüfeinrichtung abklären oder dazu zusätzliche Informationen einholen;
- Informationen einholen, ob in Bereichen der Prüfeinrichtung, in denen GLP-Prüfungen durchgeführt werden, auch solche Prüfungen durchgeführt werden, die den GLP-Grundsätzen nicht unterliegen;
- die Bereiche der Einrichtung vorläufig festlegen, die im Laufe der Inspektion erfaßt werden;
- die Unterlagen und Proben angeben, welche für die Überprüfung der ausgewählten laufenden oder abgeschlossenen Prüfung(en) benötigt werden;
- darauf hinweisen, daß zum Ende der Inspektion eine Abschlußbesprechung stattfinden wird.

Bevor die Inspektion einer Prüfeinrichtung weitergeführt wird, sollte(n) der/die Inspektor(en) Kontakt zur Qualitätssicherung (QS) der Einrichtung herstellen.

Im allgemeinen wird es hilfreich sein, wenn die Inspektoren bei der Inspektion einer Prüfeinrichtung von einem Mitarbeiter der QS-Abteilung begleitet werden.

Die Inspektoren können verlangen, daß zur Überprüfung von Dokumenten und für andere Aktivitäten ein Raum bereitgestellt wird.

#### *Organisation und Personal*

*Zweck:* festzustellen, ob die Prüfeinrichtung über ausreichend qualifiziertes Personal, Mitarbeiter und Hilfsdienste für Art und Anzahl der durchgeführten Prüfungen verfügt, ob die organisatorische Struktur darauf abgestimmt ist und ob die Leitung der Prüfeinrichtung geeignete Verfahren für Fortbildung und gesundheitliche Überwachung des Personals eingeführt hat, entsprechend den in der Einrichtung durchgeführten Prüfungen.

Die Inspektoren sollten sich von der Leitung der Prüfeinrichtung unter anderem folgende Unterlagen vorlegen lassen:

- die Stockwerkgrundrisse;
- Organigramme zur Betriebsstruktur der Prüfeinrichtung sowie zur Organisation der wissenschaftlichen Bereiche;
- beruflicher Werdegang der Personen, die mit den zur Überprüfung ausgewählten Prüfungen befaßt sind;
- Liste(n) laufender und abgeschlossener Prüfungen mit Angaben über die Art der Prüfung, Daten über Beginn und Abschluß der Prüfung, des Prüfsystems, der Applikationsmethode der Prüfsubstanz und zum Namen des Prüfleiters;
- Vorschriften zur Gesundheitsüberwachung des Personals;
- Arbeitsplatzbeschreibungen und Ausbildungsprogramme des Personals sowie Aufzeichnungen darüber;
- ein Verzeichnis der Standardarbeitsanweisungen der Einrichtung;
- spezielle Standardarbeitsanweisungen für die Prüfungen oder Verfahren, die Gegenstand von Inspektionen oder Überprüfungen sind;
- Liste(n) der für die überprüfte(n) Prüfung(en) verantwortlichen Prüfleiter und die betreffenden Auftraggeber.

Der Inspektor sollte insbesondere überprüfen:

- die Listen über laufende und abgeschlossene Prüfungen, um den Stand der von der Prüfeinrichtung durchgeführten Arbeiten zu ermitteln;
- die Identität und die Qualifikationen der Prüfleiter, des Leiters der Qualitätssicherung und anderer Mitarbeiter;
- das Vorhandensein von Standardarbeitsanweisungen für alle relevanten Prüfbereiche.

#### *Qualitätssicherungsprogramm*

*Zweck:* festzustellen, ob die Verfahren, mit denen der Leitung der Prüfeinrichtung die Übereinstimmung der Prüfungen mit den GLP-Grundsätzen nachgewiesen wird, angemessen sind.

Der Leiter der Qualitätssicherung (QS) sollte aufgefordert werden, die Systeme und Methoden der QS-Inspektionen und Überwachung der Prüfungen sowie das System der Aufzeichnung von Feststellungen, die während der Überwachung durch die QS gemacht werden, zu demonstrieren. Die Inspektoren sollten sich vergewissern,

- welche Qualifikationen der Leiter der QS sowie das gesamte Personal dieser Abteilung besitzen;
- daß die QS unabhängig von dem an der Prüfung beteiligten Personal ist;

- wie die QS Inspektionen plant und durchführt, wie sie festgestellte kritische Phasen in einer Prüfung überwacht und welche Mittel für Inspektionen und Überwachung von Seiten der QS zur Verfügung stehen;
- daß Vorkehrungen getroffen sind für eine stichprobenartige Überwachung, wenn die Prüfungen so kurz sind, daß die Überwachung jeder einzelnen Prüfung undurchführbar ist;
- welchen Umfang und welche Intensität die QS-Überwachung in den praktischen Phasen von Prüfungen aufweist;
- welchen Umfang und welche Intensität die QS-Überwachung der Routinearbeitsabläufe in einer Prüfeinrichtung hat;
- welche QS-Verfahren zur Überprüfung des Abschlußberichtes eingesetzt werden, um dessen Übereinstimmung mit den Rohdaten sicherzustellen;
- daß die Leitung der Prüfeinrichtung von der QS Berichte über Schwierigkeiten erhält, die die Qualität oder Integrität einer Prüfung beeinträchtigen können;
- welche Maßnahmen die QS ergreift, wenn Abweichungen festgestellt werden;
- welche Funktion die QS gegebenenfalls hat, wenn Prüfungen ganz oder teilweise bei Unterauftragnehmern durchgeführt werden;
- welche Rolle die QS gegebenenfalls bei der Überprüfung, Überarbeitung und Aktualisierung von Standardarbeitsanweisungen spielt.

#### *Einrichtungen*

*Zweck:* festzustellen, ob die Prüfeinrichtung, gleich ob es sich um geschlossene Räumlichkeiten oder um einen Freilandstandort handelt, in Größe, Raumaufteilung und Standort den Anforderungen der durchzuführenden Prüfungen entspricht.

Der Inspektor sollte sich vergewissern, daß

- die Raumaufteilung eine angemessene Trennung ermöglicht, so daß beispielsweise zu einer Prüfung gehörende Prüfsubstanzen, Tiere, Futtermittel oder Proben aus der Pathologie nicht mit denen einer anderen Prüfung durcheinandergebracht werden können;
- Umweltkontroll- und Überwachungsverfahren bestehen und in kritischen Bereichen ordnungsgemäß funktionieren, z. B. in Räumen für Tiere oder andere biologische Prüfsysteme, Bereichen für die Lagerung von Prüfsubstanzen, Laborbereichen;
- die allgemeinen betriebstechnischen Maßnahmen für die unterschiedlichen Einrichtungen angemessen sind und daß es gegebenenfalls Maßnahmen zur Schädlingsbekämpfung gibt.

#### *Pflege, Haltung, und Unterbringung von Tieren und anderen biologischen Prüfsystemen*

*Zweck:* festzustellen, ob die Prüfeinrichtung bei Prüfungen an Tieren oder anderen biologischen Prüfsystemen über ausreichende Hilfseinrichtungen und Voraussetzungen für ihre Haltung, Pflege und Unterbringung verfügt, um Streß und andere Probleme zu vermeiden, die das Prüfsystem und damit auch die Qualität der Daten beeinflussen könnten.

Eine Prüfeinrichtung kann Prüfungen durchführen, die eine Vielfalt von Tier- oder Pflanzenarten sowie mikrobielle Systeme oder andere zelluläre oder subzelluläre Systeme erfordern. Die Art der eingesetzten Prüfsysteme ist entscheidend für die vom Inspektor zu überwachenden Gesichtspunkte zur Pflege, Haltung oder Unterbringung. Mit seinem Urteilsvermögen sollte der Inspektor, bezogen auf die Prüfsysteme, feststellen, ob

- geeignete Einrichtungen für die verwendeten Prüfsysteme und für die Testerfordernisse vorhanden sind;
- Vorkehrungen getroffen sind, Tiere und Pflanzen, die in die Einrichtung gebracht wurden, in Quarantäne zu nehmen, und ob diese Vorkehrungen genügen;
- Vorkehrungen getroffen sind, um Tiere (oder gegebenenfalls Teile von anderen Prüfsystemen) zu isolieren, wenn von ihnen bekannt oder zu vermuten ist, daß sie krank oder Krankheitsträger sind;
- eine angemessene und auf das Prüfsystem abgestimmte Überwachung und Aufzeichnung über gesundheitliche, verhaltensmäßige oder sonstige Beurteilungspunkte stattfindet;
- die Ausrüstung für die Aufrechterhaltung der für jedes Prüfsystem erforderlichen Umweltbedingungen ausreichend, gut gewartet und effizient ist;
- Tierkäfige, Gestelle, Wasserbecken und andere Behälter sowie Zusatzausrüstungen hinreichend sauber gehalten werden;
- Analysen zur Überprüfung von Umweltbedingungen und Hilfssystemen vorschriftsmäßig durchgeführt werden;
- Einrichtungen zur Beseitigung und Entsorgung von tierischen und sonstigen Abfällen aus den Prüfsystemen vorhanden sind und so betrieben werden, daß Schädlingsbefall, Gerüche, Krankheitsgefahren und Umweltverschmutzung so gering wie möglich gehalten werden;



- Lagerflächen für Tierfutter oder entsprechende Stoffe für alle Prüfsysteme vorgesehen sind; daß diese Lagerflächen nicht für die Lagerung anderer Stoffe, wie zum Beispiel Prüfsubstanzen, Schädlingsbekämpfungsmittel, benutzt werden und daß sie von Bereichen getrennt sind, in denen Tiere gehalten werden oder andere biologische Prüfsysteme untergebracht sind;
- gelagerte Futtermittel und Einstreu vor Schäden durch ungünstige Umwelteinflüsse, Schädlingsbefall oder Verschmutzung geschützt sind.

#### *Geräte, Materialien, Reagenzien und Proben*

*Zweck:* zu überprüfen, ob die Prüfeinrichtung über betriebsbereite Geräte an geeigneten Standorten, in ausreichender Menge und von angemessener Kapazität verfügt, um den Erfordernissen der in der Einrichtung durchgeführten Prüfungen gerecht zu werden, und ob die Materialien, Reagenzien und Proben ordnungsgemäß gekennzeichnet, benutzt und gelagert werden.

Der Inspektor sollte überprüfen, ob

- Die Geräte sauber und in einwandfreiem Zustand sind;
- Aufzeichnungen über Bedienung, Wartung, Überprüfung, Kalibrierung und Validierung von Meßinstrumenten und Geräten (einschließlich computergestützten Systemen) geführt werden;
- Materialien und chemische Reagenzien ordnungsgemäß gekennzeichnet sind, bei geeigneten Temperaturen gelagert und die Verfallsdaten beachtet werden. Die Beschriftungen der Reagenzien sollten ihre Herkunft, Identität und Konzentrationen sowie andere sachdienliche Informationen angeben;
- Proben nach Prüfsystem, Prüfung, Beschaffenheit und Zeitpunkt der Probennahme klar gekennzeichnet sind;
- die benutzten Geräte und Materialien die Prüfsysteme nicht in wahrnehmbarem Ausmaß beeinträchtigen.

#### *Prüfsysteme*

*Zweck:* festzustellen, ob geeignete Verfahren für die Handhabung und die Kontrolle der verschiedenen Prüfsysteme vorhanden sind, die für die in der Einrichtung durchgeführten Prüfungen benötigt werden, z. B. chemische und physikalische Systeme, zelluläre und mikrobielle Systeme, Pflanzen oder Tiere.

#### *Physikalische und chemische Prüfsysteme*

Der Inspektor sollte sich vergewissern, daß

- soweit in den Prüfplänen vorgesehen — die Haltbarkeit der Prüf- und Referenzsubstanzen bestimmt und die in den Prüfplänen spezifizierten Referenzsubstanzen verwendet wurden;
- bei automatisch arbeitenden Systemen die in Form graphischer Darstellungen, Geräteaufzeichnungen oder Computerausdrucken gewonnenen Daten als Rohdaten behandelt und archiviert werden.

#### *Biologische Prüfsysteme*

Unter Berücksichtigung der relevanten obengenannten Kriterien hinsichtlich Pflege, Haltung und Unterbringung von biologischen Prüfsystemen sollte der Inspektor überprüfen, ob

- die Prüfsysteme mit den im Prüfplan spezifizierten Angaben übereinstimmen;
- die Prüfsysteme während des Verlaufs der Prüfung ausreichend und, sofern erforderlich und angebracht, unverwechselbar gekennzeichnet sind, und daß über den Erhalt von Prüfsystemen Aufzeichnungen existieren, die vollständig die Anzahl erhaltener, eingesetzter, ersetzter oder entfernter Prüfsysteme dokumentieren;
- Käfige oder Behälter für Prüfsysteme ordnungsgemäß mit allen erforderlichen Angaben gekennzeichnet sind;
- die Prüfungen, die an den gleichen Tierarten (oder den gleichen biologischen Prüfsystemen), aber mit verschiedenen Substanzen durchgeführt werden, ausreichend getrennt sind;
- für eine ausreichende Trennung der Tierarten (und anderer biologischer Prüfsysteme) in räumlicher oder zeitlicher Hinsicht gesorgt ist;
- die Umweltbedingungen des biologischen Prüfsystems so beschaffen sind, wie es der Prüfplan oder die Standardarbeitsanweisungen zum Beispiel für Temperaturen oder Hell-Dunkel-Zyklen spezifizieren;
- die Aufzeichnungen über Erhalt, Handhabung, Haltung oder Unterbringung, Pflege und Beurteilung des Gesundheitszustands für die Prüfsysteme geeignet sind;

- schriftliche Aufzeichnungen über die Eingangsuntersuchung, Quarantäne, Morbidität, Sterblichkeit, Verhaltensweise, Diagnose und Behandlung von Tieren und pflanzlichen Prüfsystemen oder über ähnliche, dem jeweiligen biologischen Prüfsystem angemessene Kriterien geführt werden;
- Bestimmungen über die angemessene Entsorgung der Prüfsysteme bei Beendigung der Prüfungen vorliegen.

#### *Prüf- und Referenzsubstanzen*

*Zweck:* festzustellen, ob die Prüfeinrichtung geeignete Verfahren entwickelt hat, um i) sicherzustellen, daß Identität, Wirksamkeit, Menge und Zusammensetzung der Prüf- und Referenzsubstanzen mit ihren Spezifikationen übereinstimmen, und um ii) Prüf- und Referenzsubstanzen ordnungsgemäß in Empfang zu nehmen und zu lagern.

Der Inspektor sollte überprüfen, ob

- schriftliche Aufzeichnungen über Empfang (einschließlich des Namens der verantwortlichen Person) sowie Handhabung, Probenahme, Gebrauch und Lagerung von Prüf- und Referenzsubstanzen vorhanden sind;
- die Behälter der Prüf- und Referenzsubstanzen ordnungsgemäß gekennzeichnet sind;
- die Lagerbedingungen geeignet sind, Konzentration, Reinheit und Stabilität der Prüf- und Referenzsubstanzen aufrechtzuerhalten;
- schriftliche Aufzeichnungen über die Bestimmung von Identität, Reinheit, Zusammensetzung und Stabilität und gegebenenfalls über Maßnahmen zur Verhütung von Verunreinigungen der Prüf- und Referenzsubstanzen vorhanden sind;
- gegebenenfalls Verfahren zur Feststellung der Homogenität und Stabilität von Mischungen, in denen Prüf- und Referenzsubstanzen enthalten sind, vorliegen;
- gegebenenfalls Behälter mit Mischungen (oder Verdünnungen) der Prüf- und Referenzsubstanzen gekennzeichnet sind und Aufzeichnungen über die Homogenität und Stabilität ihres Inhalts geführt werden;
- wenn die Prüfung länger als vier Wochen dauert — Rückstellmuster aus jeder Charge der Prüf- und Referenzsubstanzen für Analysezwecke entnommen und für eine angemessene Zeit archiviert werden;
- Verfahren zur Mischung von Substanzen so konzipiert sind, daß Fehler bei der Kennzeichnung oder die gegenseitige Verunreinigung vermieden werden.

#### *Standardarbeitsanweisungen*

*Zweck:* festzustellen ob die Prüfeinrichtung über schriftliche Standardarbeitsanweisungen für alle wichtigen Aspekte ihrer Arbeitsabläufe verfügt, da die Verwendung von schriftlichen Standardarbeitsanweisungen zu einer der wichtigsten Methoden der Leitung der Prüfeinrichtung zur Regelung der Arbeitsabläufe des Betriebes zählt. Diese beziehen sich direkt auf die Routineelemente der von der Prüfeinrichtung durchgeführten Prüfungen.

Der Inspektor sollte sich vergewissern, ob

- jeder Bereich der Prüfeinrichtung unmittelbar über die für ihn relevanten, genehmigten Kopien von Standardarbeitsanweisungen verfügt;
- Verfahren zur Überarbeitung und Aktualisierung von Standardarbeitsanweisungen vorhanden sind;
- Ergänzungen oder Änderungen der Standardarbeitsanweisungen genehmigt und datiert sind;
- eine chronologische Sammlung von Standardarbeitsanweisungen geführt wird;
- Standardarbeitsanweisungen für folgende, nicht abschließend aufgezählte Arbeiten vorliegen:
  - i) Erhalt, Bestimmung der Identität, Reinheit, Zusammensetzung und Stabilität; Kennzeichnung, Handhabung, Probenahme, Gebrauch und Lagerung von Prüf- und Referenzsubstanzen;
  - ii) Gebrauch, Wartung, Reinigung, Kalibrierung und Validierung von Meßinstrumenten, computergetriebenen Systemen und Geräten zur Kontrolle der Umweltbedingungen;
  - iii) Zubereitung von Reagenzien und Formulierungen für die Dosierung;
  - iv) Führen von Aufzeichnungen, Berichterstattung, Aufbewahrung und Wiederauffindung von Aufzeichnungen und Berichten;
  - v) Vorbereitung und Umweltkontrolle von Bereichen, die Prüfsysteme enthalten;
  - vi) Erhalt, Weitergabe, Unterbringung, Charakterisierung, Identifizierung und Pflege von Prüfsystemen;
  - vii) Handhabung der Prüfsysteme vor, während und beim Abschluß der Prüfung;
  - viii) Beseitigung der Prüfsysteme;
  - ix) Gebrauch von Schädlingsbekämpfungs- und Reinigungsmitteln;
  - x) Durchführung des Qualitätssicherungsprogramms.

### *Durchführung der Prüfung*

*Zweck:* nachzuprüfen, ob schriftliche Prüfpläne vorliegen und ob Pläne und Durchführung der Prüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmen.

Der Inspektor sollte sich vergewissern, daß

- der Prüfplan vom Prüfleiter unterzeichnet wurde;
- Änderungen zum Prüfplan vom Prüfleiter datiert unterzeichnet sind;
- (gegebenenfalls) das Datum angegeben wurde, an dem der Auftraggeber dem Prüfplan zustimmte;
- Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen mit dem Prüfplan und relevanten Standardarbeitsanweisungen übereinstimmen;
- die Ergebnisse dieser Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen direkt, sofort, sorgfältig und leserlich aufgezeichnet, datiert unterzeichnet (oder abgezeichnet) wurden;
- etwaige Änderungen der Rohdaten, einschließlich der in computergestützten Systemen gespeicherten, frühere Eintragungen nicht unkenntlich machen, der Grund für die Änderungen angegeben und sowohl die für die Änderung verantwortliche Person sowie das Datum, an dem dies vorgenommen wurde, ersichtlich sind;
- durch computergestützte Systeme gewonnene oder gespeicherte Daten gekennzeichnet werden, und daß die Verfahren zur Sicherung dieser Daten gegen unerlaubte Änderungen oder Verlust angemessen sind;
- die im Rahmen der Prüfung eingesetzten computergestützten Systeme zuverlässig und genau sowie validiert worden sind;
- alle in den Rohdaten verzeichneten unvorhergesehenen Ereignisse untersucht und bewertet wurden;
- die Ergebnisse in den Prüfberichten (Zwischen- oder Abschlußberichte) folgerichtig und vollständig und die Rohdaten korrekt wiedergeben sind.

### *Berichterstattung über die Ergebnisse der Prüfung*

*Zweck:* festzustellen, ob die Abschlußberichte in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen erstellt wurden.

Bei der Prüfung eines Abschlußberichts, sollte der Inspektor überprüfen, ob

- der Prüfleiter diesen datiert unterzeichnet hat, womit die Übernahme der Verantwortung für die Validität der Prüfung erklärt wird und bestätigt wird, daß die Prüfung in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen durchgeführt wurde;
- auch andere verantwortliche Wissenschaftler datiert unterzeichnet haben, falls Teilberichte, die sich aus der Mitarbeit anderer Berichte ergeben haben, in den Abschlußbericht einbezogen sind;
- eine datiert unterzeichnete Erklärung der QS dem Abschlußbericht beigelegt ist;
- etwaige Nachträge von dafür verantwortlichen Mitarbeitern gemacht wurden;
- der Archivierungsort aller Rückstellmuster, Proben und Rohdaten angegeben ist.

### *Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen*

*Zweck:* festzustellen, ob in der Einrichtung angemessene Aufzeichnungen und Berichte erstellt wurden und ob geeignete Vorkehrungen für die sichere Lagerung und Aufbewahrung der Aufzeichnungen und Materialien getroffen worden sind.

Der Inspektor sollte überprüfen:

- daß eine für das Archiv verantwortliche Person bestimmt wurde;
- die Einrichtungen im Archiv zur Aufbewahrung der Prüfpläne, Rohdaten (einschließlich derjenigen von abgebrochenen GLP-Prüfungen), Abschlußberichte, Rückstellmuster und Proben sowie der Aufzeichnungen über die Aus- und Weiterbildung des Personals;
- die Verfahren für das Wiederauffinden archivierter Materialien;
- die Verfahren, nach denen der Zugang zu den Archiven auf befugtes Personal beschränkt ist und Aufzeichnungen vorhanden sind über diejenigen Personen, die Zugang zu Rohdaten, Objektträgern usw. hatten;
- ob eine Bestandsaufnahme über Materialien geführt wird, die aus den Archiven entfernt und wieder zurückgegeben wurden;
- ob Aufzeichnungen und Materialien die erforderliche oder angemessene Zeit aufbewahrt und vor Verlust oder Beschädigung durch Feuer, ungünstige Umwelteinflüsse usw. geschützt sind.

### **Überprüfung von Prüfungen**

Inspektionen von Prüfeinrichtungen schließen gewöhnlich unter anderem auch Überprüfungen von laufenden oder abgeschlossenen Prüfungen ein. Überprüfungen bestimmter Prüfungen werden auch öfter von Bewertungsbehörden angefordert und können unabhängig von Inspektionen der Prüfeinrichtung durchgeführt werden. Aufgrund der großen Vielfalt der Prüfungsarten, die möglicherweise zu überprüfen sind, ist nur eine allgemein gehaltene Anleitung angebracht, und die Inspektoren und andere an den Überprüfungen von Prüfungen beteiligte Personen werden immer die Art und Weise sowie den Umfang ihrer Überprüfung nach eigener Einschätzung festlegen müssen. Ihr Ziel sollte darin bestehen, die Prüfung durch Vergleich des Abschlußberichts mit dem Prüfplan und den relevanten Standardarbeitsanweisungen, den Rohdaten und anderen archivierten Materialien zu rekonstruieren.

In einigen Fällen können die Inspektoren zur Durchführung einer effektiven Überprüfung von Prüfungen die Unterstützung durch weitere Experten benötigen, z. B., wenn eine Überprüfung von Gewebeschnitten unter dem Mikroskop notwendig wird.

Bei der Überprüfung einer Prüfung sollte der Inspektor

- sich Namen, Arbeitsplatzbeschreibungen und Zusammenfassungen über Ausbildung und Erfahrung ausgewählter Personen vorlegen lassen, die mit der (den) Prüfung(en) befaßt sind, z. B. Prüfleiter und verantwortliche Wissenschaftler;
- überprüfen, ob für die durchgeführten Prüfung(en) ausreichendes und in den relevanten Bereichen ausgebildetes Personal zur Verfügung steht;
- in der Prüfung verwendete Geräte oder spezielle Ausrüstungen stichprobenartig auswählen und die Aufzeichnungen über Kalibrierung, Wartung und Service überprüfen;
- die Aufzeichnungen über die Stabilität der Prüfsubstanzen, die Analysen der Prüfsubstanzen und Formulierungen, die Futteranalysen usw. durchsehen;
- versuchen, nach Möglichkeit in Gesprächen, die Arbeitsbelastung ausgewählter an der Prüfung beteiligter Personen zu erfahren, um sicherzustellen, daß diese Personen Zeit genug hatten, um die im Prüfplan oder im Abschlußbericht aufgeführten Aufgaben zu erfüllen;
- sich Kopien der gesamten Unterlagen über Kontrollverfahren oder der Unterlagen, die wesentlicher Bestandteil der Prüfung sind, aushändigen zu lassen, insbesondere:
  - i) den Prüfplan;
  - ii) die zum Zeitpunkt der Durchführung der Prüfung gültigen Standardarbeitsanweisungen;
  - iii) Tagebücher, Laborbücher, Akten, Arbeitsblätter, Ausdrücke von computergespeicherten Daten usw.; falls notwendig, sind Berechnungen zu überprüfen;
  - iv) den Abschlußbericht.

Bei Prüfungen an Tieren (d. h. Nagetiere und andere Säugetiere) sollten die Inspektoren einen bestimmten Prozentsatz einzelner Tiere von ihrer Ankunft in der Prüfeinrichtung bis zur Sektion verfolgen. Sie sollten folgenden Aufzeichnungen besondere Aufmerksamkeit widmen:

- Körpergewicht des Tieres, Futter-/Wasseraufnahme, Zubereitung und Verabreichung der Formulierung usw.;
- klinische Beobachtungen und Sektionsbefunde;
- klinische Chemie;
- Pathologie.

### **Abschluß der Inspektion oder der Überprüfung von Prüfungen**

Wenn die Inspektion einer Prüfeinrichtung oder die Überprüfung von Prüfungen abgeschlossen ist, hat der Inspektor seine Ergebnisse mit Vertretern der Prüfeinrichtung in einer Abschlußbesprechung zu erörtern und dann einen schriftlichen Bericht — den Inspektionsbericht — zu erstellen.

Die Inspektion einer großen Prüfeinrichtung wird wahrscheinlich eine Reihe geringfügiger Abweichungen von den GLP-Grundsätzen ergeben, die aber normalerweise nicht so bedeutend sind, daß sie die Validität der aus dieser Prüfeinrichtung stammenden Prüfungen wesentlich beeinträchtigen. In solchen Fällen ist es sinnvoll, wenn ein Inspektor berichtet, die Prüfeinrichtung arbeite in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen gemäß den von der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde aufgestellten Kriterien. Gleichwohl sind die Einzelheiten der festgestellten Unzulänglichkeiten oder Mängel der Prüfeinrichtung mitzuteilen und die Zusicherung der Leitung einzuholen, daß Maßnahmen zur Beseitigung dieser Unzulänglichkeiten und Mängel getroffen werden.

Der Inspektor wird die Prüfeinrichtung gegebenenfalls nach einer gewissen Zeit nochmals besuchen müssen, um nachzuprüfen, ob die erforderlichen Maßnahmen getroffen worden sind.

Wenn eine wesentliche Abweichung von den GLP-Grundsätzen während der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung festgestellt wird, die nach Ansicht des Inspektors die Validität dieser Prüfung oder anderer in der Einrichtung durchgeführter Prüfungen beeinträchtigt haben könnte, hat der Inspektor der (nationalen) GLP-Überwachungsbehörde hierüber Bericht zu erstatten. Die Maßnahmen, die von dieser Behörde sowie gegebenenfalls der Bewertungsbehörde getroffen werden, werden von Art und Ausmaß der Nichtübereinstimmung und den Rechts- und Verwaltungsvorschriften im Rahmen des GLP-Überwachungsprogrammes abhängen.

Wenn die Überprüfung einer Prüfung auf Ersuchen einer Bewertungsbehörde erfolgt ist, muß ein vollständiger Bericht der Ergebnisse erstellt und ihr über die zuständige (nationale) GLP-Überwachungsbehörde zugeleitet werden.