

**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)****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses <sup>(1)</sup>,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags <sup>(2)</sup>,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Richtlinie 88/320/EWG des Rates vom 7. Juni 1988 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) <sup>(3)</sup> wurde mehrfach wesentlich geändert. Aus Gründen der Klarheit und Übersichtlichkeit empfiehlt es sich daher, sie zu kodifizieren.
- (2) Die Anwendung genormter organisatorischer Verfahren und Bedingungen, unter denen Laboruntersuchungen für die nichtklinische Prüfung von Chemikalien zum Schutz des Menschen, der Tiere und der Umwelt geplant, durchgeführt, aufgezeichnet und mitgeteilt werden — so genannte Gute Laborpraxis (GLP) —, trägt dazu bei, den Mitgliedstaaten Gewissheit hinsichtlich der Qualität der gewonnenen Prüfdaten zu verschaffen.
- (3) Der Rat der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) hat in Anhang 2 seiner Entscheidung vom 12. Mai 1981 betreffend die gegenseitige Anerkennung von Daten in der Bewertung von Chemikalien Grundsätze der Guten Laborpraxis verabschiedet, die in der Gemeinschaft angenommen sind; die 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 <sup>(4)</sup> enthält hierzu nähere Bestimmungen.

- (4) Es ist wünschenswert, dass bei der Durchführung der Prüfungen von Chemikalien Mittel für Fachkräfte und Prüfeinrichtungen nicht dadurch verschwendet werden, dass infolge von Unterschieden der Laborpraxis in den einzelnen Mitgliedstaaten Versuche wiederholt werden müssen. Dies gilt insbesondere für den Tierschutz, der es erfordert, dass die Zahl der Tierversuche entsprechend der Richtlinie 86/609/EWG des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere <sup>(5)</sup> eingeschränkt wird. Die gegenseitige Anerkennung der anhand genormter und anerkannter Verfahren erzielten Prüfergebnisse ist wesentliche Voraussetzung für eine Verringerung der Zahl der auf diesem Gebiet durchgeführten Versuche.

- (5) Damit die in einem Mitgliedstaat von Prüfeinrichtungen gewonnenen Daten auch von den anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, muss ein harmonisiertes System der Überprüfung von Untersuchungen und der Inspektion von Prüfeinrichtungen vorgesehen werden, mit dem sichergestellt wird, dass die Prüfeinrichtungen nach GLP-Grundsätzen arbeiten.
- (6) Die Mitgliedstaaten sollten Stellen benennen, die für die Überwachung der GLP zuständig sind.
- (7) Ein Ausschuss, dessen Mitglieder von den Mitgliedstaaten ernannt werden, sollte der Kommission bei der technischen Durchführung dieser Richtlinie Beistand leisten und bei ihren Bemühungen mitwirken, den freien Warenverkehr durch die gegenseitige Anerkennung der Verfahren zur Kontrolle der Übereinstimmung mit GLP durch die Mitgliedstaaten zu fördern. Der durch die Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe <sup>(6)</sup> eingesetzte Ausschuss sollte für diese Aufgabe in Anspruch genommen werden.
- (8) Dieser Ausschuss kann die Kommission nicht nur bei der Durchführung dieser Richtlinie unterstützen, sondern auch einen Beitrag zum Informations- und Erfahrungsaustausch in diesem Bereich leisten.

<sup>(1)</sup> ABl. C 85 vom 8.4.2003, S. 137.

<sup>(2)</sup> Stellungnahme des Europäischen Parlaments vom 1. Juli 2003 (noch nicht im Amtsblatt veröffentlicht) und Beschluss des Rates vom 20. Januar 2004.

<sup>(3)</sup> ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35. Zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 284 vom 31.10.2003, S. 1).

<sup>(4)</sup> Siehe Seite 44 dieses Amtsblatts.

<sup>(5)</sup> ABl. L 358 vom 18.12.1986, S. 1.

<sup>(6)</sup> ABl. 196 vom 16.8.1967, S. 1. Zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 807/2003 (ABl. L 122 vom 16.5.2003, S. 36).

- (9) Die zur Durchführung dieser Richtlinie erforderlichen Maßnahmen sollten gemäß dem Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse<sup>(1)</sup> erlassen werden.
- (10) Diese Richtlinie sollte die Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der in Anhang II Teil B aufgeführten Richtlinien und deren Umsetzungsfristen unberührt lassen —

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

#### Artikel 1

- (1) Diese Richtlinie findet Anwendung auf die Inspektion und Überprüfung des organisatorischen Ablaufs und der Bedingungen, unter denen Laboruntersuchungen zur nichtklinischen Prüfung aller Chemikalien (z. B. kosmetische Mittel, Industriechemikalien, Arzneimittel, Lebensmittelzusatzstoffe, Futtermittelzusatzstoffe, Pestizide) im Hinblick auf entsprechende Vorschriften geplant, durchgeführt, aufgezeichnet und mitgeteilt werden, um die Auswirkungen dieser Chemikalien auf Mensch, Tier und Umwelt zu bewerten.
- (2) Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet „Gute Laborpraxis (GLP)“ Laborpraxis, die gemäß den Grundsätzen der Richtlinie 2004/10/EG durchgeführt wird.
- (3) Diese Richtlinie betrifft nicht die Auslegung und Bewertung von Prüfergebnissen.

#### Artikel 2

- (1) Nach dem Verfahren des Artikels 3 prüfen die Mitgliedstaaten die Einhaltung der GLP durch alle in ihrem Hoheitsgebiet gelegenen Prüfeinrichtungen, die den Anspruch erheben, bei Prüfung von Chemikalien die GLP zu befolgen.
- (2) Sind die Voraussetzungen des Absatzes 1 erfüllt und die Ergebnisse der Inspektion und der Überprüfung zufrieden stellend, so kann der betreffende Mitgliedstaat die Erklärung einer Prüfeinrichtung, dass sie selbst sowie die von ihr durchgeführten Prüfungen den GLP-Grundsätzen entsprechen, mit den Worten „GLP-Bescheinigung vom ... (Datum) gemäß der Richtlinie 2004/9/EG“ bestätigen.

#### Artikel 3

- (1) Die Mitgliedstaaten benennen die Stellen, die für die Inspektion der Prüfeinrichtungen in ihrem Hoheitsgebiet und für die Überprüfung der Untersuchungen zuständig sind, um die Einhaltung der GLP zu gewährleisten.
- (2) Die in Absatz 1 genannten Stellen führen die Inspektionen der Prüfeinrichtungen und die Überprüfungen der Untersuchungen nach den in Anhang I genannten Bestimmungen durch.

<sup>(1)</sup> ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

#### Artikel 4

- (1) Die Mitgliedstaaten erstellen jährlich einen Bericht über die Anwendung der GLP in ihrem Hoheitsgebiet.

Dieser Bericht enthält ein Verzeichnis der inspizierten Prüfeinrichtungen, eine Angabe der Zeitpunkte, zu denen Inspektionen durchgeführt wurden, und eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der Inspektionen.

- (2) Die Berichte werden der Kommission jährlich bis zum 31. März übermittelt. Die Kommission leitet sie dem in Artikel 7 Absatz 1 genannten Ausschuss zu. Der Ausschuss kann zusätzliche Auskünfte zu den in Absatz 1 des vorliegenden Artikels erwähnten Angaben verlangen.

- (3) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die für den Handelsbereich empfindlichen und die sonstigen vertraulichen Informationen, von denen sie bei der Überprüfung der Einhaltung der GLP Kenntnis erlangen, nur der Kommission, den einzelstaatlichen Aufsichtsbehörden und benannten Stellen sowie der Einrichtung mitgeteilt werden, die eine Prüfeinrichtung oder eine Untersuchung finanziert und unmittelbar von einer bestimmten Inspektion oder einer bestimmten Überprüfung der Untersuchungen betroffen ist.

- (4) Die Namen der von einer benannten Stelle inspizierten Prüfeinrichtungen, die Tatsache der Einhaltung oder Nichteinhaltung der GLP und die Zeitpunkte, zu denen die Inspektionen der Prüfeinrichtungen oder die Überprüfungen von Untersuchungen durchgeführt wurden, sind nicht als vertraulich anzusehen.

#### Artikel 5

- (1) Unbeschadet des Artikels 6 sind die Ergebnisse der von einem Mitgliedstaat hinsichtlich der Einhaltung der GLP durchgeführten Inspektionen von Prüfeinrichtungen und Überprüfungen von Untersuchungen für die anderen Mitgliedstaaten verbindlich.

- (2) Stellt ein Mitgliedstaat fest, dass eine in seinem Hoheitsgebiet gelegene Prüfeinrichtung zu Unrecht behauptet, die GLP zu befolgen, so dass die Korrektheit oder Zuverlässigkeit der von ihr durchgeführten Untersuchungen infrage gestellt werden könnte, so unterrichtet er hierüber unverzüglich die Kommission. Die Kommission teilt dies den anderen Mitgliedstaaten mit.

#### Artikel 6

- (1) Besteht für einen Mitgliedstaat hinreichender Grund zu der Annahme, dass eine angeblich die GLP einhaltende Prüfeinrichtung in einem anderen Mitgliedstaat die GLP bei der Durchführung einer Prüfung nicht beachtet hat, so kann er von diesem Mitgliedstaat weitere Einzelheiten anfordern und insbesondere darum ersuchen, dass eine Überprüfung der Untersuchung — möglicherweise in Verbindung mit einer neuen Inspektion — stattfindet.

Sollten die betreffenden Mitgliedstaaten zu keiner Einigung gelangen, so teilen sie dies den anderen Mitgliedstaaten und der Kommission unter Angabe der Gründe für ihre Entscheidung unverzüglich mit.

(2) Die Kommission prüft so rasch wie möglich die von den Mitgliedstaaten im in Artikel 7 Absatz 1 genannten Ausschuss vorgetragenen Gründe und trifft sodann die geeigneten Maßnahmen nach dem in Artikel 7 Absatz 2 genannten Verfahren. In diesem Zusammenhang kann sie um Stellungnahme von Sachverständigen der benannten Stellen in den Mitgliedstaaten bitten.

(3) Sind nach Auffassung der Kommission Änderungen dieser Richtlinie erforderlich, um die in Absatz 1 genannten Angelegenheiten zu regeln, so eröffnet sie das in Artikel 7 Absatz 2 genannte Verfahren.

#### Artikel 7

(1) Die Kommission wird von dem gemäß Artikel 29 der Richtlinie 67/548/EWG eingesetzten Ausschuss (im Folgenden „Ausschuss“ genannt) unterstützt.

(2) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

(3) Der Zeitraum nach Artikel 5 Absatz 6 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf höchstens drei Monate festgesetzt.

(4) Der Ausschuss gibt sich eine Geschäftsordnung.

#### Artikel 8

(1) Der Ausschuss kann jede ihm von seinem Vorsitzenden auf dessen Veranlassung oder auf Antrag des Vertreters eines Mitgliedstaats vorgelegte Frage in Bezug auf die Durchführung dieser Richtlinie prüfen, insbesondere Fragen

— der Zusammenarbeit zwischen den von den Mitgliedstaaten benannten Stellen in technischen und Verwaltungsangelegenheiten, die sich bei der Anwendung der GLP ergeben;

— des Austauschs von Informationen über die Ausbildung von Inspektoren.

(2) Änderungen, die zur Anpassung der in Artikel 2 Absatz 2 genannten Bescheinigung und des Anhangs I an den technischen Fortschritt erforderlich sind, werden nach dem in Artikel 7 Absatz 2 genannten Verfahren vorgenommen.

#### Artikel 9

Die Richtlinie 88/320/EWG wird unbeschadet der Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der in Anhang II Teil B genannten Umsetzungsfristen aufgehoben.

Bezugnahmen auf die aufgehobene Richtlinie gelten als Bezugnahmen auf die vorliegende Richtlinie und sind nach Maßgabe der Entsprechungstabelle in Anhang III zu lesen.

#### Artikel 10

Diese Richtlinie tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

#### Artikel 11

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Straßburg am 11. Februar 2004.

*Im Namen des Europäischen  
Parlaments*

*Der Präsident*

P. COX

*Im Namen des Rates*

*Der Präsident*

M. McDOWELL

## ANHANG I

Die Bestimmungen für die Inspektion und Überwachung der GLP, die in den Abschnitten A und B aufgeführt sind, sind dieselben wie in Anhang I (Leitfaden für die Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der Guten Laborpraxis) und Anhang 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 (K(89) 87 (final)) vom 2. Oktober 1989, neu gefasst 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 K(95) 8 (final).

## ABSCHNITT A

**ÜBERARBEITETER LEITFADEN FÜR DIE VERFAHREN ZUR ÜBERWACHUNG DER EINHALTUNG DER GLP**

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 vorliegenden 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 GLP 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 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates angenommen wurden, sind auf diesen Abschnitt dieses 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 2004/10/EG festgelegt;
- Überwachung der Einhaltung der GLP: die regelmäßige Inspektion von Prüfeinrichtungen und/oder die Überprüfung von Prüfungen zur Feststellung der Einhaltung der GLP-Grundsätze;
- (nationales) GLP-Überwachungsprogramm: von einem Mitgliedstaat festgelegter individueller Plan zur Überwachung der Einhaltung der GLP 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 GLP in den Prüfeinrichtungen auf dem Hoheitsgebiet dieses Staates verantwortlich ist sowie zur Erfüllung anderer Aufgaben im Zusammenhang mit der GLP, 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;
- 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 vonseiten der Inspektoren, sondern auch vonseiten 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 infrage 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;

- sicherzustellen, 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 zu 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 vorstehend angegeben, müssen die Mitgliedstaaten 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, Pestizide, 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.

#### *Folgemaßnahmen 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;

und/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 ermöglichen.

#### *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, das einer Prüfeinrichtung erlaubt, eine eigene Darstellung bezüglich der Ergebnisse der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung zum Zweck 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 vorliegenden Anhangs ist es, Leitlinien für die Durchführung von Inspektionen einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung von Prüfungen bereitzustellen, die von OECD-Mitgliedstaaten 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 dieses 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 2004/10/EG angenommenen „OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis“ und die in Abschnitt A dieses Anhangs aufgeführten Begriffsbestimmungen sind auch auf diesen Abschnitt 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. Dazu gehören 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 ausgewählter 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 Prüfler, 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 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 vonseiten 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 durcheinander gebracht 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 Urteilvermögen 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, Schädlingsbekämpfung- oder Desinfektionsmittel, 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 computergestützte 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 grafischer Darstellungen, Geräteaufzeichnungen oder Computerausdrucken gewonnenen Daten als Rohdaten behandelt und archiviert werden.

#### *Biologische Prüfsysteme*

Unter Berücksichtigung der relevanten oben genannten 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, computergestützten 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 Schädlingsbekämpfungsmitteln- 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 und 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 und unterzeichnet (oder abgezeichnet) wurden;
- etwaige Änderungen der Rohdaten, einschließlich der in computergestützten Systemen gespeicherten Daten, frühere Eintragungen nicht unkenntlich machen, der Grund für die Änderungen angegeben ist und sowohl die für die Änderung verantwortliche Person als auch das Datum, an dem sie 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 und 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 und unterzeichnet haben, falls Teilberichte, die sich aus der Mitarbeit anderer Berichte ergeben haben, in den Abschlussbericht einbezogen sind;
- eine datierte und unterzeichnete Erklärung der QS dem Abschlussbericht beigefügt 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.

---

## ANHANG II

## PARTIE A

**AUFGEHOBENE RICHTLINIE UND IHRE NACHFOLGENDEN ÄNDERUNGEN**

(Artikel 9)

Richtlinie 88/320/EWG des Rates	(ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35)
Richtlinie 90/18/EWG der Kommission	(ABl. L 11 vom 13.1.1990, S. 37)
Richtlinie 1999/12/EG der Kommission	(ABl. L 77 vom 23.3.1999, S. 22)
Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates — nur Anhang III Nummer 8	(ABl. L 284 vom 31.10.2003, S. 1)

## PARTIE B

**FRISTEN FÜR DIE UMSETZUNG IN NATIONALES RECHT**

(Artikel 9)

Richtlinie	Frist für die Umsetzung
88/320/EWG	1.1.1989
90/18/EWG	1.7.1990
1999/12/EG	30.9.1999

## ANHANG III

**ENTSPRECHUNGSTABELLE**

Richtlinie 88/320/EWG	Vorliegende Richtlinie
Artikel 1-6	Artikel 1-6
Artikel 7	Artikel 8
Artikel 8	Artikel 7
Artikel 9	—
—	Artikel 9
—	Artikel 10
Artikel 10	Artikel 11
Anhang	Anhang I
—	Anhang II
—	Anhang III