

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**11. Auflage Januar 2018**

## **Präambel**

Mit der Novellierung des Chemikaliengesetzes im Jahr 1990 wurde die Gute Laborpraxis in deutsches Recht überführt. Das erste Handbuch erschien 1997 und sollte eine Anleitung zur Durchführung von GLP-Inspektionen sein. Dazu wurden verschiedene GLP-Dokumente erfasst, die zur Präzisierung von Fragestellungen erstellt worden waren. Es stellte einen Überblick über die gesetzlichen Regelwerke verbunden mit dem Erfahrungsschatz von Inspektorinnen und Inspektoren aus der Praxis dar. Seit dieser Zeit erfolgten etliche Änderungen und Neuregelungen im gesetzlichen Bereich. Gleichzeitig kam von Seiten der Inspektorinnen und Inspektoren eine Vielzahl von Anregungen und Hinweise, so dass es nach 20 Jahren an der Zeit war, eine umfassende Überarbeitung vorzunehmen. Diese bestand im Wesentlichen aus der Aktualisierung der rechtlichen Grundlagen, der Überarbeitung der Anhänge und einer Neugliederung. Nach wie vor soll das Handbuch die Inspektorinnen und Inspektoren bei der Vorbereitung und Durchführung von GLP-Inspektionen unterstützen.

## **Hinweis**

Das vorliegende Handbuch einschließlich seiner Anlagen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und besitzt keinen rechtsverbindlichen Charakter. Rechtlich verbindlich ist nur der Wortlaut der jeweiligen Rechtsvorschriften.

BLAC-AS GLP, AG „GLP-Handbuch“

Die AG bedankt sich herzlich bei allen Kolleginnen und Kollegen, die die Grundlagen für das Handbuch gelegt haben, und bei denen, die für die Überarbeitung wertvolle Beiträge geleistet haben.

## Inhalt

Präambel .....	2
I. GLP-Regelwerk (national und international) .....	6
II. Durchführung von GLP-Inspektionen .....	8
1. Vorbereitung einer Inspektion.....	8
1.1. Fragen an die Prüfeinrichtung/den Prüfstandort vor einer Inspektion .....	8
1.2. Bildung des Inspektionsteams.....	8
1.3. Anforderung von Unterlagen und organisatorische Absprachen .....	9
1.4. Vorinspektion .....	10
1.4.1. Einführungsbesprechung.....	10
1.4.2. Orientierende Begehung der Räume .....	10
1.4.3. Abschlussbesprechung .....	10
1.4.4. Anforderung von Unterlagen vor der Hauptinspektion .....	10
2. Inspektion einer Prüfeinrichtung bzw. eines Prüfstandortes.....	11
2.1. Organisation und Personal .....	12
2.1.1. Organisation .....	12
2.1.2. Personal.....	12
2.2. Qualitätssicherung.....	13
2.2.1. Qualitätssicherungs-Programm.....	13
2.2.2. Einrichtungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung.....	13
2.2.3. Allgemeine prüfungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung .....	14
2.2.4. Qualitätssicherung und Tierhaltung.....	14
2.2.5. Qualitätssicherung und Freiland .....	15
2.2.6. Qualitätssicherung und Datenverarbeitung.....	15
2.2.7. Qualitätssicherung und instrumentelle Analytik / physikalisch-chemische Prüfungen	16
2.3. Räumlichkeiten / Einrichtungen .....	16
2.4. Geräte, Reagenzien und Materialien .....	17
2.5. Prüfsysteme.....	17
2.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme .....	17
2.5.2. Mikrobielle, zelluläre und subzelluläre Prüfsysteme .....	18
2.5.3. Prüfungen an Tieren.....	18
2.5.4. Prüfungen an Pflanzen .....	19
2.6. Prüf- und Referenzgegenstände.....	21

2.7.	Standardarbeitsanweisungen.....	21
2.8.	Prüfungsablauf .....	22
2.8.1.	Prüfplan .....	22
2.8.2.	Überprüfung laufender Prüfungen (Study Audit).....	24
2.8.3.	Überprüfung von abgeschlossenen Prüfungen (Study Audit).....	25
2.8.4.	Vorbereitung der Überprüfung von Prüfungen .....	25
2.8.5.	Besprechung der Ergebnisse der Überprüfung von Prüfungen .....	26
2.9.	Bericht über die Prüfergebnisse.....	27
2.10.	Archivierung von Aufzeichnungen und Materialien.....	29
2.10.1.	Allgemeine Aspekte zur Archivierung.....	29
2.10.2.	Datenarchiv .....	29
2.10.3.	Materialarchiv .....	29
2.11.	Elektronische Datenverarbeitungssysteme.....	30
2.12.	Multi-Site-Prüfungen.....	30
2.13.	Abschlussbesprechung .....	30
2.14.	Mitteilungspflichten aus der Inspektion .....	30
3.	Inspektionsbericht .....	31
4.	Publikationen und grundlegende Dokumente zur GLP .....	33
4.1.	OECD.....	33
4.2.	Europäische Union .....	35
4.3.	Bundesrepublik Deutschland.....	36
4.4.	Andere Dokumente .....	37
5.	Begriffsbestimmungen.....	38
III.	Anhänge .....	44

Anmerkung zur Nummerierung:

Um das Zitieren von einzelnen Passagen des Handbuchs zu erleichtern, sind die Kapitel nummeriert.

Auch der Text ist in nummerierte Abschnitte unterteilt.

Die ersten drei Nummerierungsebenen sind den Überschriften vorbehalten, die vierte

Nummerierungsebene dem Text. Dies ist konsequent durchgehalten, auch wenn dadurch in manchen Kapiteln nicht alle Nummerierungsebenen genutzt werden.

**Abkürzungen**

AB	Abschlussbericht
AV	Archivverantwortliche/r
DV	Datenverarbeitung
GLP	Gute Laborpraxis
IC	In Compliance (den GLP-Grundsätzen entsprechend)
LPE	Leitung der Prüfeinrichtung (Management)
LPSt	Leitung des Prüfstandorts
MS	Master Schedule
MSP	Multi-Site-Prüfung
NIC	Not in Compliance (nicht den GLP-Grundsätzen entsprechend)
PE	Prüfeinrichtung (Test Facility)
PP	Prüfplan
PSt	Prüfstandort (Test Site)
PL	Prüfleiter/in (Study Director)
PI	Principal Investigator (örtliche/r Versuchsleiter/in)
PRG	Prüf- und Referenzgegenstände
QS	Qualitätssicherung (Quality Assurance)
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)

## I. GLP-REGELWERK (NATIONAL UND INTERNATIONAL)

Das internationale Regelwerk der Guten Laborpraxis (GLP) basiert auf den OECD-Ratsentscheidungen von 1981 und 1989, die mit ihren Anhängen (Grundsätze der Guten Laborpraxis, Leitfaden für die Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der GLP, Leitlinien für die Durchführung von Inspektionen einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung von Prüfungen) mit den Richtlinien 2004/10/EG (87/18/EWG) und 2004/9/EG (88/320/EWG) in europäisches Recht übernommen wurden. Die Umsetzung in deutsches Recht erfolgte durch das Chemikaliengesetz 2013 (1990) und die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis 2011 (1990).

Ausführliche international abgestimmte Erläuterungen und Interpretationen zur GLP sind in der OECD Series on GLP zusammengefasst, die u. a. auf der Internetseite der OECD veröffentlicht sind. Hierzu gehören neben den für OECD-Mitgliedstaaten völkerrechtlich verbindlichen OECD-Ratsentscheidungen (OECD-GLP-Dokumente 1, 2, 3) eine Anzahl weiterer Dokumente, die wenn auch nicht per se rechtlich verpflichtend, so doch durch unterschiedliche Einbindung verschiedener Adressaten und einstimmiger Beschlussfassung auf OECD-Ebene von großer Aussagekraft sind.

### **OECD Series on GLP**

#### GLP-Grundsätze (1)

- OECD Ratsentscheidung

#### Compliance Monitoring (2,3)

- OECD Ratsentscheidung  
sowie Dokument (9) Freigabe durch das OECD Joint Meeting

#### Konsensdokumente (4,5,6,7,8,10,13)

- Erarbeitet in einem einwöchigen Workshop mit Konsensfindung zwischen GLP-Überwachungsbehörden, Bewertungsbehörden und Industrie.  
Freigabe über das OECD Joint Meeting

#### Advisory Dokumente (11,12,14,15,16,17)

- Erarbeitet in der OECD GLP Working Group mit Einbeziehung von Interessenverbänden der Industrie sowie seit Dokument 17 auch öffentliche Kommentierungsmöglichkeit über die OECD Internetseite. Verantwortung für die finale Version liegt bei der OECD GLP Working Group.  
Freigabe über das OECD Joint Meeting

#### Position Papers (18, sowie Accreditation (1994) und Outsourcing inspection functions (2006))

- Position Papers sind keine detaillierten fachlichen Interpretationen, sondern Stellungnahmen, Positionen bzw. Entscheidungen der OECD GLP Working Group zu

einem Sachverhalt. Keine Einbindung weiterer Adressaten (z.B. Industrie).

Freigabe über das OECD Joint Meeting

Frequently Asked Questions (FAQs) (seit 2014 kontinuierlich ergänzt)

- Fachliche Stellungnahmen der OECD GLP Working Group zu einzelnen fachlichen Interpretationsfragen der Industrie, die kein umfassendes Advisory Dokument rechtfertigen. Keine Beteiligung der Industrie an der Antwort.  
Freigabe über das OECD Joint Meeting

## II. DURCHFÜHRUNG VON GLP-INSPEKTIONEN

Gemäß Verwaltungsvorschrift ist die GLP-Inspektion eine vor Ort durchgeführte Besichtigung der Prüfeinrichtung (PE). Die Befragung von Beschäftigten und die Einsichtnahme in die Dokumentation sind die wichtigsten Tätigkeiten. Die nachfolgenden Ausführungen sollen die Durchführung des Verfahrens unterstützen und einzelne Punkte näher erörtern.

### 1. Vorbereitung einer Inspektion

#### 1.1. Fragen an die Prüfeinrichtung/den Prüfstandort vor einer Inspektion

- 1.1.1.1. Typ, Größe der PE (z. B. Anzahl der Beschäftigten, Prüfungsumfang, evtl. Auftraggeber)
- 1.1.1.2. Art der Prüfungen/Prüfkategorien (evtl. Spezifizierung bzw. Einschränkungen von Prüfkategorien), siehe auch Erläuterungen in Anhang 7 (Prüfkategorien)
- 1.1.1.3. Erklärung, ob Prüfungen nach § 19a bzw. § 19b ChemG stattfinden (GLP-Pflicht bzw. berechtigtes Interesse)
- 1.1.1.4. Organisationsstruktur (Veränderungen seit der letzten Inspektion):
  - Klärung der Verantwortlichkeiten innerhalb der PE, z. B. Leitung der Prüfeinrichtung (LPE), Prüfleiter/Prüfleiterinnen (PL), Qualitätssicherung (QS), Archivverantwortliche (AV)
  - Verantwortliche für die Datenverarbeitung (DV), Verantwortliche für die Vergabe von Nutzerrechten im DV-System
  - Festgelegte Zuständigkeiten, Vertragsverhältnisse bzw. Verfahrensweisen zwischen der PE und den abhängigen und unabhängigen PSt siehe auch Erläuterungen in Anhang 4
  - Zu den Prüfstandorten (PSt) jeweils abfragen: genaue Bezeichnung, Adresse (evtl. anderes Bundesland, Ausland), mit oder ohne eigene GLP-Bescheinigung. Abgleich der Angaben mit den Verzeichnissen der GLP-Bundesstelle über amtlich inspizierte PE bzw. PSt

#### 1.2. Bildung des Inspektionsteams

- 1.2.1.1. Mindestens zwei Inspektorinnen/Inspektoren (Leitung festlegen); i. d. R. fachlich ausgerichtet auf die Art der Prüfungen, die in der PE durchgeführt werden
- 1.2.1.2. Bei Tierversuchen: i. d. R. Teilnahme einer Tierärztin/eines Tierarztes bzw. einer Inspektorin/eines Inspektors mit Ausbildung als Veterinär/in oder vorherige Prüfung der Einhaltung der Tierschutzbestimmungen durch die zuständige Behörde
- 1.2.1.3. Ggf. Teilnahme von Sachverständigen (Vertraulichkeit muss gewahrt und schriftlich abgesichert sein)
- 1.2.1.4. Ggf. um Amtshilfe ersuchen, wenn abhängige PSt, eigenständige PSt oder PE in anderen Bundesländern an Prüfungen beteiligt sind. Falls PE bzw. PSt im Ausland einbezogen werden sollen, ist die GLP-Bundesstelle zu beteiligen.

### **1.3. Anforderung von Unterlagen und organisatorische Absprachen**

Der Versand von Unterlagen elektronisch oder auf dem Postweg muss in Übereinstimmung mit Maßnahmen zur Wahrung der Vertraulichkeit erfolgen.

Zur Vorbereitung der Inspektion sollen insbesondere angefordert werden:

- 1.3.1.1. Master Schedule (MS): vollständige Liste aller laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Prüfungen mit Angaben zu: Prüfungscodierung, Prüfgegenstand, Prüfsystem, Art der Prüfung, PL, Prüfungsbeginn, Prüfungsende bzw. Status der Prüfung, Auftraggeber, Anforderungen bzgl. Multi-Site-Prüfungen (MSP) (siehe Anhang 4) mindestens seit der letzten Inspektion (falls notwendig: GLP/nicht GLP-pflichtige Prüfungen)
- 1.3.1.2. Organigramme (Firmen-/GLP-Struktur; IT-Organisationsstruktur mit Darstellung der An- und Einbindung des IT-Managements in die GLP-Struktur), ggf. abhängige bzw. eigenständige PSt berücksichtigen, Liste des GLP-Personals
- 1.3.1.3. Standardarbeitsanweisungen (SOP) aus dem Bereich QS
- 1.3.1.4. Verzeichnis aller SOP, evtl. Kopien der wichtigsten SOP (siehe Anhang 1).
- 1.3.1.5. Liste der wichtigen Geräte (Geräte, einschließlich validierter computergestützter Systeme, die zur Gewinnung, Erfassung und Wiedergabe von Daten und zur Kontrolle der für die Prüfung bedeutsamen Umweltbedingungen verwendet werden) - siehe hierzu auch 1.3.1.7
- 1.3.1.6. Gebäude-/Lagepläne (Markierung von GLP-Bereichen); ggf. auch für abhängige PSt
- 1.3.1.7. Liste aller im Zusammenhang mit GLP-Prüfungen verwendeten computergestützten Systeme sowie Software (siehe Anhang 3)
- 1.3.1.8. Übersicht über IT-Struktur

Die Dokumente werden zusammen mit bereits vorliegenden Informationen, wie z. B. früheren Inspektionsberichten, Dokumentation zu Mängelbeseitigungen, Änderungsmitteilungen etc. überprüft, um sich mit der PE vertraut zu machen.

Die Informationen zu den Punkten 1.3.1.7 und 1.3.1.8 müssen nicht unbedingt vorab angefordert werden. Sie sollten jedoch zum Zeitpunkt der Vorinspektion vorliegen, um den Aufwand für die Inspektion von IT-Systemen im Rahmen der Hauptinspektion besser einschätzen zu können.

## **1.4. Vorinspektion**

Eine Vorinspektion in der PE ist vor erstmaligen Inspektionen als technisch-organisatorische Vorbereitung notwendig. Sie kann auch nach wesentlichen Änderungen in der PE hilfreich sein. Falls nicht alle unter 1.3 aufgeführten Dokumente vorab vorliegen, können diese bei der Vorinspektion in der PE eingesehen werden. Dies kann z. B. Informationen zu den Punkten 1.3.1.7 und 1.3.1.8 zutreffen, um den Aufwand für die Inspektion von IT-Systemen im Rahmen der Hauptinspektion besser einschätzen zu können.

### **1.4.1. Einführungsbesprechung**

- 1.4.1.1. Teilnehmer: Inspektionsteam, LPE, PL, Leitung der QS, AV, ggf. PI/LPSt
- 1.4.1.2. Besprechung der angeforderten Unterlagen, Zuständigkeiten, Vertretungsregelungen, Aufgabenspektrum
- 1.4.1.3. Festlegung der genauen Bezeichnung der PE/PSt
- 1.4.1.4. Beteiligung von Externen an der Durchführung von Prüfungen
- 1.4.1.5. Festlegung der Bereiche der PE, die inspiziert werden sollen

### **1.4.2. Orientierende Begehung der Räume**

### **1.4.3. Abschlussbesprechung**

Wenn die Voraussetzungen für eine Hauptinspektion gegeben sind, wird abgeklärt:

- 1.4.3.1. Zeitpunkt und Umfang der Inspektion (Absprache über laufende Prüfungen während der Inspektion, ggf. Entscheidung über Inspektionen abhängiger PSt bzw. eigenständiger PSt)
- 1.4.3.2. Prüfkategorien (Art der Prüfungen) für die GLP-Bescheinigung
- 1.4.3.3. Gesprächspartner für die Inspektion
- 1.4.3.4. Bereitstellung eines separaten Arbeitsraumes und technischer Möglichkeiten zur Fertigung bzw. Vervielfältigung von Dokumenten (PC, Kopierer, Drucker) für das Inspektionsteam während der Inspektion

Bereits bei der Vorinspektion festgestellte Mängel sollten der PE mitgeteilt werden.

### **1.4.4. Anforderung von Unterlagen vor der Hauptinspektion**

- 1.4.4.1. MS (ggf. aktualisiert, s. 1.3.1.1)
- 1.4.4.2. Muster eines Prüfplanes (PP), bzw. PP und Abschlussbericht (AB) einer oder mehrerer durchgeführter Prüfungen (s. 2.8.2)
- 1.4.4.3. Ausgewählte SOP (s. Anhang 1)

## 2. Inspektion einer Prüfeinrichtung bzw. eines Prüfstandortes

Bei Inspektionen von PSt sind relevante Punkte entsprechend zu inspizieren.

Der Ablauf der Inspektion hängt stark von den Gegebenheiten in der PE ab und kann, falls bei der Inspektion bestimmte Schwerpunkte gesetzt werden sollen, variieren. Vor der Vereinbarung des Inspektionstermins ist mit der PE abzuklären, dass

- die Personen, die GLP-Aufgaben wahrnehmen oder wahrgenommen haben, nach Möglichkeit während der Inspektion anwesend/erreichbar sind (LPE, PL, QS, ggf. PI und LPSt, AV, ggf. Vertretung.
- das Inspektionsteam während der Inspektion in der PE begleitet werden durch:
  - die QS während der ganzen Inspektion
  - LPE, ggf. LPSt mindestens während der Einführungsbesprechung und der Abschlussbesprechung
  - PL, ggf. PI, AV im jeweiligen Zuständigkeitsbereich
  - Personal im jeweiligen Bereich.
- nach Möglichkeit laufende Prüfungen aus den beantragten Prüfkategorien stattfinden.

In der Regel ist folgender allgemeiner Ablauf einer Inspektion gängige Praxis.

- Einführungsbesprechung  
Falls keine Vorinspektion vor Ort durchgeführt wurde, sind die in Abschnitt 1.4 genannten Punkte während der Inspektion abzuhandeln.
  - Fixierung des Zeitplans für den Ablauf der Inspektion (laufende Prüfungen berücksichtigen)
  - Bereitstellung eines Arbeitsraumes für das Inspektionsteam
  - ggf. Auswahl der laufenden Prüfungen, von denen praktische Abschnitte während der Inspektion inspiziert werden
  - Auswahl der abgeschlossenen Prüfungen für die Überprüfung von Prüfungen (study audits), sofern bei der Vorinspektion nicht schon festgelegt (siehe 2.8.3).
- Besprechung der Unterlagen der PE
- Begehung der Räumlichkeiten und Befragung des Personals  
In der Regel führt das Inspektionsteam die Begehung gemeinsam durch (mindestens Zweiergruppen).  
Befragung des GLP-Personals z. B. zu:
  - aktuellem SOP-Verständnis
  - Verfügbarkeit des PP vor Ort beim prüfenden Personal

- Ablauf der Prüfung gemäß PP
- Rohdatenerhebung:
  - unmittelbare Aufzeichnung von ursprünglichen und abgeleiteten Daten mit datierter Abzeichnung
  - Regelung bei Änderungen, Korrekturen (die ursprünglichen Aufzeichnungen müssen erkennbar und die Änderungen mit Datum, Begründung und Unterschrift versehen sein)
  - bei Rohdatenerhebung durch DV-Systeme: Akzeptanzkriterien, Berechtigung zur Rohdatenänderung, Erfassung der Änderung über Audit Trail
  - Authentifizierung von Rohdatenkopien
- Überprüfung der Funktion eines Audit Trails durch beispielhafte Änderung eines Rohdatums und Kontrolle der Aufzeichnung und Nachvollziehbarkeit, z. B. anhand einer Beispieldatei
- Überprüfung von Prüfungen (s. Kap. 2.8)
- Abschlussbesprechung (s. 2.13)

## **2.1. Organisation und Personal**

### **2.1.1. Organisation**

- 2.1.1.1. Darstellung der Organisationsstruktur unter GLP-Gesichtspunkten (insbesondere Unabhängigkeit der einzelnen GLP-Funktionen, schriftlich ausgewiesene LPE, ggf. LPSt), z. B. Organigramm, Verfahren und Dokumentation zu Vertretungsregelungen
- 2.1.1.2. Anzahl der GLP-/ nicht GLP- Prüfungen
- 2.1.1.3. Anzahl der Beschäftigten (PL, sonstige akademische, technische, sonstige), davon Teilzeitbeschäftigte
- 2.1.1.4. MS zum Abschätzen der Arbeitsbelastung des GLP-Personals und des Anwendungsbereiches der PE; Führung und Archivierung des MS

### **2.1.2. Personal**

- 2.1.2.1. Qualifikation und Tätigkeitsbereiche des Personals:
  - beruflicher Werdegang
  - Fortbildung (fachlich, GLP)
  - Aufgabenbeschreibungen
  - ggf. Sprachkenntnisse
- 2.1.2.2. Sicherheits- und Gesundheitsvorkehrungen; Ausschluss von Beschäftigten, deren Gesundheitszustand sich nachteilig auf die Prüfung auswirken kann (z. B. auf biol. Prüfsysteme)
- 2.1.2.3. Namens-/Unterschriften-/Kürzelliste

## 2.2. Qualitätssicherung

Da sich spezielle Fragen an die QS häufig erst im Verlauf der Inspektion ergeben, ist es i.d.R. sinnvoll, die Inspektion der QS erst vor der Abschlussbesprechung durchzuführen.

Anforderungen an die QS, die sich aus der Durchführung von MSP ergeben, sind in Anhang 4 aufgeführt. Die Tätigkeit der QS gliedert sich in prüfungs-, einrichtungs- und verfahrensbezogene Tätigkeiten.

### 2.2.1. Qualitätssicherungs-Programm

- 2.2.1.1. Anzahl und Qualifikation der Beschäftigten in der QS, Berücksichtigung von abhängigen PSt bzw. eigenständigen PSt
- 2.2.1.2. Unabhängigkeit der QS von der Prüfungsdurchführung
- 2.2.1.3. Vertretungsregelung
- 2.2.1.4. Arbeitsumfang:
  - Anteil der GLP-Tätigkeit im Verhältnis zur Gesamttätigkeit, ggf. zusätzliche Aufgaben
  - gleichgewichtige Verteilung von Inspektions- zu GLP- Bürotätigkeit
  - Festlegung von kritischen Phasen
  - Häufigkeit von prüfungsunabhängigen Inspektionen (auch abhängige PSt bzw. eigenständige PSt)
  - Zeitraum zwischen der Abgabe des AB an die QS und Ausfertigung der QS-Erklärung
  - Anzahl der inspizierten AB im letzten Jahr unter Berücksichtigung der Art der Prüfungen
  - Anzahl der noch offenen Inspektionen von AB
  - Zeitraum zwischen der QS-Inspektion und Erstellung des QS-Berichtes an die LPE
- 2.2.1.5. Motivation/Akzeptanz der QS (Unterstützung der QS durch die LPE und die PL)
- 2.2.1.6. Vorliegen aller aktuellen SOP (sowie SOP-Liste mit Versionsnummern) bei der QS
- 2.2.1.7. Art der Beteiligung der QS bei der Abfassung, Überarbeitung und Aktualisierung von SOP

### 2.2.2. Einrichtungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung

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

- 2.2.2.2. Planung und Durchführung von prüfungs-, verfahrens- und PE-bezogenen Inspektionen:
- Dokumentation der QS-Tätigkeit z. B. für kritische Phasen wie z. B. Eingang und Registrierung von Prüfgegenständen, Ziehen von Rückstellmustern, Lagerung (weiteres siehe auch 2.6)
  - Stichproben bei Kurzzeitprüfungen (s. Anhang 2)
  - Inspektionen von abhängigen PSt bzw. eigenständigen PSt
  - Inspektionen von Lieferanten
  - Berichterstattung der QS an PL und LPE; Konsequenzen bei gefundenen Abweichungen (Die Inspektoren haben nach § 21 ChemG das Recht, in Inspektionsberichte der QS einzusehen. Sie sollten jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen von diesem Recht Gebrauch machen (s. OECD GLP-Konsensdokument Nr. 4, Abschnitt „QS-Inspektionsberichte“).)
  - Überprüfung der durchgeführten Maßnahmen nach Beanstandungen aus der letzten QS-Inspektion
- 2.2.2.3. Überprüfung von SOP:
- SOP-Verwaltung (Erstellung, Indexierung, Änderung, Aktualisierung, Verteilung)
  - Form und Inhalt neu erstellter SOP
  - historische Ablage aller SOP (Archivierung)
- 2.2.2.4. Dokumentation jeder Tätigkeit der QS
- 2.2.3. Allgemeine prüfungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung**
- 2.2.3.1. Überprüfung von PP:
- Überprüfung auf GLP-Konformität von Form und Inhalt der PP vor Inkraftsetzung; Dokumentation
  - Vorliegen der genehmigten PP vor Beginn des praktischen Teils der Prüfung
  - rechtzeitige Mitteilung von Prüfplanänderungen und anderen GLP-relevanten Veränderungen an die QS, Dokumentation der Mitteilung
- 2.2.3.2. Überprüfung von AB:
- Form und Inhalt der Abschlussberichte
  - Übereinstimmung mit den Rohdaten
  - Vollständigkeit der Unterlagen
  - korrekte und umfassende Wiedergabe der Ergebnisse (QS-Erklärung, siehe 2.9)
- 2.2.4. Qualitätssicherung und Tierhaltung**
- 2.2.4.1. Überprüfung der Tierhaltung (Quarantäne, Akklimatisierung und tierärztliche Eingangsuntersuchung), Futterlager sowie der Einhaltung der Sicherheits- und Gesundheitsvorkehrungen durch die QS
- 2.2.4.2. Kontakt zu Tierschutzbeauftragten

- 2.2.4.3. Kritische Phasen sind z. B.:
- Randomisierung / Tierkennzeichnung
  - Gewichtsbestimmung
  - Futtermittelverzehr
  - Herstellung von Applikationsformen
  - Applikation
  - Versuchstierbeobachtung
  - Blutentnahme
  - Probenaufbereitung
  - Analyse
  - Tötung und Organentnahme

### **2.2.5. Qualitätssicherung und Freiland**

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

- 2.2.5.1. Inspektionen der QS im Freiland bei kritischen Phasen wie:
- Lagerung von Prüfgegenständen für den Zeitraum der Verwendung
  - Herstellung von Applikationsformen
  - Applikation des Prüfgegenstandes
  - Probenentnahme
  - Probenaufbereitung
  - Probenlagerung
  - Probentransport
- 2.2.5.2. Präzisierung der Termine
- 2.2.5.3. Definierte Kommunikationswege zwischen LPE, PL, QS und ggf. PI; Einhaltung und Dokumentation (siehe auch Anhang 4)

### **2.2.6. Qualitätssicherung und Datenverarbeitung**

- 2.2.6.1. Überprüfung der Organisation von DV-Systemen durch die QS:
- Organigramm und Netzwerktopologie des DV-Systems
  - Validierungskonzept
  - Physikalische und logische Zugangsbeschränkungen zum DV-System
  - DV-Systemkapazität
  - DV-Systemänderungen
- 2.2.6.2. direkter Lesezugriff (read only) der QS auf alle Rohdaten, Nachvollziehbarkeit aller Eingaben und korrigierten Eingaben für die QS, z. B. anhand eines Audit Trails
- 2.2.6.3. Kontrolle aller Vorgänge der manuellen oder nicht validierten Online-Dateneingabe, -verarbeitung und -ausgabe der DV-Anlage in ausreichenden Stichproben durch die QS

- 2.2.6.4. Überprüfung, soweit erforderlich, der Validierung und Revalidierung des DV-Systems durch die QS
- 2.2.6.5. Überprüfung der Evaluation von alten DV-Geräten auf GLP-Konformität durch die QS
- 2.2.6.6. genügende DV-Grundkenntnisse der QS zur Beurteilung der Validierung des DV-Systems, ggf. Hinzuziehen von externen Sachverständigen
- 2.2.7. Qualitätssicherung und instrumentelle Analytik / physikalisch-chemische Prüfungen**
- 2.2.7.1. Unterrichtung der QS bei kurzen kritischen Phasen über den genauen Zeitpunkt (Uhrzeit) der Durchführung bzw. Änderung von Terminen
- 2.2.7.2. Kritische Phasen sind z. B.:
  - Ansatz von Lösungen
  - Entnahme von Proben
  - Bestückung und Start von Apparaturen (z. B. Dampfdruckbestimmung)

Zur Verfahrensweise bei Kurzzeitprüfungen siehe Anhang 2

### **2.3. Räumlichkeiten / Einrichtungen**

- 2.3.1.1. Zweckentsprechende Größe, Konstruktion, Funktionalität und Lage anhand aktueller Gebäude-/Lagepläne (inkl. PSt)
- 2.3.1.2. Überprüfung der Funktion der Räume auf Übereinstimmung mit den Bezeichnungen in den Gebäudeplänen
- 2.3.1.3. Überprüfung der Eignung der Räume hinsichtlich der Größe, Ausstattung, Funktionalität, Ordnung, Sauberkeit etc.
- 2.3.1.4. Separate Räume oder Raumbereiche für:
  - Lagerung von Prüf- und Referenzgegenständen für den Zeitraum der Verwendung
  - Herstellung der Applikationsformen
  - Sammlung, Lagerung und Beseitigung von Abfällen, Prüfsystemen
  - Reinigung von Materialien (Waschanlagen)
  - einzelne Applikationsbereiche (Arbeitsabläufe)
  - einzelne biologische Prüfsysteme
  - reine/unreine Bereiche
  - Archivräume (getrennt für Nassmaterial), ggf. externes Auftragsarchiv
  - Netzwerkserver, Großrechner, Knotenrechner
  - Lager für Versorgungsgüter und Ausrüstungsgegenstände
  - Arbeitsbereiche für Arbeiten mit radioaktiven oder sterilen Materialien
- 2.3.1.5. Ausreichende Trennung der GLP-Prüfungen von anderen Prüfungen  
Wenn keine räumliche Trennung möglich ist, muss eine geeignete organisatorische Trennung festgelegt sein
- 2.3.1.6. Überprüfung der Raum-/Umweltbedingungen:
  - Temperatur

- Lichtverhältnisse
- Luftwechsel
- rel. Luftfeuchte

und deren Überwachung gemäß SOP, Regelungen für unvorhersehbare Ereignisse, Alarmvorrichtungen (Regelungen für Feiertage und Wochenenden)

- 2.3.1.7. Verhalten bei unvorhersehbaren Ereignissen, z. B. Stromausfall (ist ein Notstromaggregat vorhanden, werden Funktionstests durchgeführt und dokumentiert?)

## **2.4. Geräte, Reagenzien und Materialien**

- 2.4.1.1. Geräte, die zur Gewinnung, Erfassung und Wiedergabe von Daten und zur Kontrolle der für die Prüfung bedeutsamen Umweltbedingungen verwendet werden, sind zweckmäßig unterzubringen und müssen eine geeignete Konstruktion und ausreichende Leistungsfähigkeit aufweisen
- 2.4.1.2. Überprüfung der Aufzeichnungen zu Wartung, Reparatur und Freigabe, Kalibrierung und Justierung von Geräten (Geräte-/Logbücher), Verfahren bei Überschreitung der Toleranzgrenzen
- 2.4.1.3. Überprüfung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse von Prüf- und Referenzgegenständen (mindestens Verfalldatum, besondere Lagerungshinweise, evtl. Öffnungsdatum und Haltbarkeitsfrist) und von Reagenzien (Herkunft, Identität, Konzentration, Angaben über die Stabilität, Herstellungs- und Verfalldatum, besondere Lagerungshinweise, ggf. Gefahrenpiktogramme)
- 2.4.1.4. Entsorgung von Materialien und Reagenzien
- 2.4.1.5. Geräte-SOP:
- verantwortliche Person
  - Anweisung zur Bedienung, Wartung, Kalibrierung und Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Gerätes (z. B. Art und Häufigkeit, Toleranzen sowie Verfahren bei Überschreitung von Toleranzgrenzen, zu dokumentierende Ergebnisse, Kennzeichnung bei Funktionsstörungen, Information der jeweiligen PL/Vorgesetzten bei Unklarheiten)
  - Verweise auf die Bedienungsanleitung sind möglich, in diesem Fall ist diese zu archivieren.

## **2.5. Prüfsysteme**

### **2.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme**

- 2.5.1.1. Überprüfung von z. B.:
- Eingang, Kennzeichnung und Lagerung von Proben
  - Herstellung, Kennzeichnung und Lagerung von Lösungen
- 2.5.1.2. Eindeutige und dauerhafte Kennzeichnung von Geräten und Gerätemodulen.
- 2.5.1.3. Eindeutige Zuordnung von:
- Logbüchern zu Geräten und Gerätemodulen

- Rohdaten zu Geräten (bei modular aufgebauten Systemen zu den jeweiligen Teilen)
  - Ausdrucken (z. B. Chromatogramme) zu den jeweiligen Proben bzw. Prüf- und Referenzlösungen
- 2.5.1.4. Lückenlose Dokumentation der Berechnungen von den Rohdaten bis zu den Ergebnissen im AB
- 2.5.1.5. Zuordnung prüfungsübergreifender Rohdaten (beispielsweise ein Standard für mehrere Prüfungen) zu den einzelnen Prüfungen (z. B. durch authentifizierte Kopien)
- 2.5.1.6. Verfahren zur organisatorischen bzw. räumlichen Trennung von GLP- und nicht GLP-Prüfungen

## **2.5.2. Mikrobielle, zelluläre und subzelluläre Prüfsysteme**

- 2.5.2.1. Falls erforderlich, liegen vor:
- Behördliche Erlaubnis zum Umgang mit pathogenen Mikroorganismen gemäß Infektionsschutzgesetz
  - Behördliche Genehmigung zum Umgang mit pathogenen Mikroorganismen gemäß Tierseuchenerregerverordnung
  - Behördliche Genehmigung oder Anzeige bzw. Anmeldung von gentechnischen Arbeiten gemäß Gentechnikgesetz
- 2.5.2.2. Beschäftigte werden ggf. über den Umgang mit gefährlichen biologischen Prüfsystemen hinreichend geschult
- 2.5.2.3. Für diese Prüfsysteme existieren Vorschriften über:
- Unterbringung und Anzucht (z. B. Klimakammern, Herstellung Nährmedium, Kultivierung)
  - Hygienemaßnahmen, sonstige Schutzmaßnahmen, Untersuchung des Gesundheitszustandes der Beschäftigten
  - Verhinderung von Kontamination (Sterilität)
- 2.5.2.4. Charakterisierung des Prüfsystems (Herkunft, Spezies, Stamm)
- 2.5.2.5. Entsorgung der biologischen Prüfsysteme (Sammlung, Lagerung, Dekontaminierungs- und Transportverfahren)
- 2.5.2.6. Dokumentierte Festlegung von Prüfgegenstand und Prüfsystem

## **2.5.3. Prüfungen an Tieren**

- 2.5.3.1. Tierschutz:
- Tierschutzbeauftragte
  - Bescheinigung des amtlichen Tierarztes über die Einhaltung der Tierschutzbestimmungen
  - Anzeige-/Genehmigungspflicht ist beachtet
- 2.5.3.2. Qualifikation des Tierpflegepersonals
- 2.5.3.3. Dokumentation der Herkunft der Tiere

- 2.5.3.4. Quarantäne für neu eingetroffene Tiere; Eingangsuntersuchungen sowie laufende Dokumentation des Gesundheitsstatus (bei Erkrankungen evtl. Zurückweisung mit Begründung)
- 2.5.3.5. Randomisierung/Zuordnung von Tieren
- 2.5.3.6. Umgang mit überzähligen Tieren
- 2.5.3.7. Unverwechselbare Kennzeichnung von Tieren und Käfigen/Behältern
- 2.5.3.8. Gesundheitsüberwachung der Tiere, ggf. Verabreichung von Arzneimitteln
- 2.5.3.9. Qualität und Reinheit der Futtermittel (Lieferschein, Zertifikat über Zusammensetzung und Verunreinigungen)
- 2.5.3.10. Überprüfung der Futter- und Wasserqualität, Verfahren bei Mängelfeststellung
- 2.5.3.11. Lagerbedingungen von Futtermitteln (z. B. Schädlingsbekämpfung)
- 2.5.3.12. Qualität und Reinheit von Einstreu, Substrat usw.
- 2.5.3.13. Dokumentation sämtlicher Schritte der Prüfung für jedes Tier (z. B. Applikation, Probenahme, Sektion)
- 2.5.3.14. Der Pathologie steht ein geeignetes Verfahren zur Aufzeichnung von Daten zur Verfügung
- 2.5.3.15. Entsorgung von Tierkörpern
- 2.5.3.16. Allgemeine Sauberkeit
- 2.5.3.17. Reinigung von Käfigen/Behältern, Futtergefäßen und sonstigem Zubehör
- 2.5.3.18. Trennung von reinen und unreinen Bereichen (Käfigwaschanlagen, Tierräume)
- 2.5.3.19. Verhalten bei unvorhersehbaren Ereignissen
- 2.5.3.20. Dokumentation bei Versand von Materialien (Schnitte, Blöcke usw.) an abhängige PSt bzw. eigenständige PSt oder andere PE

#### **2.5.4. Prüfungen an Pflanzen**

Prüfungen im Gewächshaus und im Halbfreiland:

- 2.5.4.1. Prüfsystem:
  - Art, Sorte, Stamm
  - Herkunft
  - Anzahl
  - Gesundheitszustand (evtl. Quarantänemaßnahmen)
  - Art und Häufigkeit der Gesundheitskontrolle
- 2.5.4.2. Substrat:
  - Herkunft
  - Zusammensetzung
  - Nährstoffgehalt
  - Homogenität
  - keine störenden Fremdstoffe
- 2.5.4.3. Pflege des Prüfsystems:
  - Anzucht-, Vermehrungs- und Haltungsbedingungen (bei Pflanzen: Aussaat, Stecklinge, Veredelung, evtl. Schnitt, Vereinzeln)
  - Ernährung (bei Pflanzen: Wasser- und Nährstoffversorgung)

- Maßnahmen zum Schutz des Prüfsystems vor Befall mit Schadorganismen
- 2.5.4.4. Nur im Gewächshaus:  
Sauberkeit, Klimatisierung, Registrierung von Temperatur und Feuchtigkeit, Beleuchtung (Stärke, Dauer), Schattierung (Dauer), Belüftung (mechanischer Schutz gegen Eindringen von Fremd- und Schadorganismen), ausreichende Größe zur getrennten Haltung der Prüfsysteme (bei Pflanzen: Art der Standflächen und der Bewässerung, evtl. Maßnahmen gegen Wasserhärte; bei Tieren: Art und Größe der Behälter/Gehäuse)
- 2.5.4.5. Prüfgegenstand: Art und Zeitpunkt der Applikation
- 2.5.4.6. Entsorgung des Prüfsystems und des Substrats
- 2.5.4.7. Sicherheitsmaßnahmen für das Personal existieren, deren Kenntnis ist gewährleistet und sie werden befolgt (z. B. Gesundheitsschutz), ggf. bestehen Überwachungssysteme

#### Prüfungen im Freiland:

- 2.5.4.8. Beschreibung des Prüfsystems (Standort, Historie der Parzelle, Parzellengröße, Lage zur Windrichtung, Nachbarflächen, Kennzeichnung, Wiederauffindbarkeit, Kartierung; bei Pflanzen: Art, Sorte, Herkunft des Saatguts oder der Pflanzen, Gesundheitszustand, Pflegemaßnahmen wie Schnitt, Bodenbearbeitung, Düngung, Bewässerung, Pflanzenschutz; bei Böden: Bodenart, org. Substanzen, pH-Wert, Bearbeitung)
- 2.5.4.9. Applikation des Prüfgegenstandes (Berechnung der Dosierung; Informationen zu Haltbarkeit und Verhalten bei bestimmten pH-Werten des Wassers; Art der Ausbringung, z. B. Gießen, Sprühen, Streuen, Stäuben; Geräteart, Düsentyp, Gestänge; Erproben der Applikation; Häufigkeit und Zeitpunkte, ggf. Präzisierung von Terminen aufgrund phänomenologischer Angaben; Erfassen von Temperatur und Windgeschwindigkeit während der Applikation; Beseitigung von Flüssigkeitsresten; Maßnahmen zur Verhinderung von Kontaminationen, u. a. durch Abdrift)
- 2.5.4.10. Kennzeichnung, Wartung und Reinigung der Geräte (z. B. Waagen, Pipetten, Applikationsgeräte einschließlich Düsen, Kühlgeräte, Geräte zur Erfassung von Wetterdaten)
- 2.5.4.11. Proben für Rückstandsbestimmungen (Art und Termin der Probenentnahme, Kennzeichnung und Aufbewahrung der Proben, Kontrolle der Lagerungsbedingungen, geeigneter Transport zum analytischen Labor, Kühlkette einhalten)
- 2.5.4.12. Verhinderung von Kontaminationen (ausreichende Trennung des Prüfgegenstandes von Proben bei Lagerung und beim Umgang; Maßnahmen bei Geräten, Arbeitstischen, Behältnissen, Räumlichkeiten)
- 2.5.4.13. Vorliegen von SOP, PP und Formblättern in der Außenstelle, Aufzeichnungen der Kommunikation (Telefonate, Fax), Zwischenlager von Rohdaten in der Außenstelle

- 2.5.4.14. Sauberkeit (Geräte, Behälter, Räumlichkeiten)
- 2.5.4.15. Entsorgung von Resten des Prüfgegenstandes und des Prüfsystems, Dokumentation
- 2.5.4.16. Kommunikation zwischen LPE, PL, PI, ggf. LPSt und QS; Verfahren zur Information der QS über kritische Phasen wie z. B. Applikation des Prüfgegenstandes, Probenentnahme, -aufbereitung, -lagerung und -transport (Präzisierung der Termine im PP) (siehe auch Anhang 4)

## **2.6. Prüf- und Referenzgegenstände**

- 2.6.1.1. Verfahren zur Übergabe des Prüfgegenstandes vom Auftraggeber an die PE (z. B. sichere Handhabung, Umweltbedingungen wie Temperatur und rel. Luftfeuchtigkeit, Lagerbedingungen)
- 2.6.1.2. Authentizität des Prüfgegenstandes bei Eingang in die PE:  
Verfahren zur Verifizierung der Identität (OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis Kap. 6.2 Nr. 2 und 3: Für jede Prüfung müssen Identität, einschließlich Chargennummer, Reinheit, Zusammensetzung, Konzentration oder sonstige Eigenschaften zur Charakterisierung jeder Charge der Prüf- oder Referenzgegenstände bekannt sein. Bei der Lieferung des Prüfgegenstandes durch einen Auftraggeber ist in Zusammenarbeit zwischen Auftraggeber und PE ein Verfahren festzulegen, auf welche Weise die Identität des Prüfgegenstandes, der in der Prüfung eingesetzt wird, eindeutig bestätigt wird.)  
In Ausnahmefällen Rücksendung eines Musters an den Hersteller zur Bestätigung bzw. andere nachvollziehbare Rückverfolgbarkeit über die Art der Identitätsfeststellung; andernfalls ist ein deutlicher Hinweis im PP und AB erforderlich
- 2.6.1.3. Mikrobiologische Prüfungen: Festlegung PG/Prüfsystem
- 2.6.1.4. Kennzeichnung als Prüf- oder Referenzgegenstand, eindeutige Codierung
- 2.6.1.5. Verteilung des Prüfgegenstandes in der PE; Dokumentation
- 2.6.1.6. Buchführung über die erhaltene Menge, Verbrauch und Entsorgung des Prüfgegenstandes (evtl. Rückgabe an den Hersteller)
- 2.6.1.7. Archivierung von Rückstellmustern von Prüf- und Referenzgegenständen (PRG)
- 2.6.1.8. Zubereitung der Applikationsform der PRG:
  - Sauberkeit der Geräte
  - Vermeidung von Kontamination
- 2.6.1.9. Kennzeichnung, Homogenität, Stabilität und Lagerung der Applikationsform

## **2.7. Standardarbeitsanweisungen**

- 2.7.1.1. Abdeckung der Prüfbereiche in den zu bescheinigenden Prüfkategorien durch SOP
- 2.7.1.2. SOP über Form, Erstellung, Änderung, Aktualisierung, Indexierung, Autorisierung, Verteilung, Archivierung von SOP
- 2.7.1.3. SOP zum QS-Programm

- 2.7.1.4. Alle prüfungsübergreifenden SOP (z. B. Eingang des Prüfgegenstandes, Codierung von Prüfungen, Archivierung usw.), siehe Anhang 1
- 2.7.1.5. Prüfungen der SOP vor Ort:
- Verfügbarkeit
  - letzte Version
  - Lesbarkeit
  - Genehmigung
  - Vollständigkeit
  - Klärung der Zuständigkeiten für die Verteilung und den Austausch von ungültigen gegen gültige SOP
  - Keine unautorisierten Kurzfassungen
  - Keine unautorisierten Veränderungen (siehe auch Anhang 1)

## 2.8. Prüfungsablauf

Vergleiche hierzu auch Anhang 4 - Anforderungen an Multi-Site-Prüfungen.

### 2.8.1. Prüfplan

Der Prüfplan (PP) muss (soweit aufgrund der Art der Prüfung zutreffend) die im Folgenden aufgeführten Angaben enthalten. Die Anforderungen an standardisierte PP bei Kurzzeitprüfungen sind in Anhang 2 beschrieben.

- Bezeichnung der Prüfung, Code
- Beschreibender Titel
- Erklärung über Art und Zweck
- Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch
  - Handelsname
  - Code
  - Name (IUPAC, CAS-Nr. usw.)
  - Summenformel
  - Strukturformel
  - Charge
- Referenzgegenstand (chemischer Name) Name und Anschrift des Auftraggebers
- Name(n) und Anschrift(en) der PE(en), der betriebszugehörigen bzw. eigenständigen PSt
- Name und Anschrift der/des PL, ggf. der Stellvertretung
- Datierete Unterschriften zum PP
  - PL

- LPE (nur bei standardisierten PP für Kurzzeitprüfungen erforderlich)
- QS (dokumentierte Verifizierung)
- o Termine (geplante Zeitpunkte für Beginn und Ende der experimentellen Phase)
- o Prüfmethoden
  - Einzelbeschreibung
  - OECD-Prüfrichtlinien o.ä.
  - spezielle SOP
  - allgemeine SOP
- o Einzelangaben (soweit zutreffend)
  - Begründung der Wahl des Prüfsystems
  - Charakterisierung des Prüfsystems
  - Applikationsmethode (Begründung)
  - Dosierungen
  - ausführliche Angaben über die Prüfanordnung
  - Freiland: Gewinnung von Klimadaten
  - ggf. Aussage zur Einbindung von DV-erstellten Dokumenten in den PP (z. B. Verweis auf entsprechenden Anhang zum PP)
- o Vollständige Liste der aufzubewahrenden Aufzeichnungen
- o Änderungen, Abweichungen und Korrekturen
  - Begründung und datierte Unterschrift der/des PL
  - zeitnahe dokumentierte Kenntnisnahme der QS
  - ggf. Unterrichtung der LPE und/oder des Auftraggebers
  - Aufbewahrung von Änderungen mit dem PP
  - Aufbewahrung von Abweichungen mit den Rohdaten

Festlegungen für Freiland-Prüfsysteme:

- o Prüffläche
  - Standort
  - Bodenart, pH-Wert, org. Substanzen
  - Anordnung, Größe und Zahl der Wiederholungen von Prüf- und Vergleichsparzellen
  - Größe und Beschaffenheit von Trennstreifen, -flächen
  - Markierung und Kartierung zwecks Wiederauffindbarkeit

- Historie (z. B. Vorfrucht, Düngemaßnahmen, Pflanzenschutz) mindestens der beiden vorausgegangenen Vegetationsperioden
- Erfassung von Umweltbedingungen wie Temperatur, Niederschläge, Sonnenscheindauer, besondere Ereignisse, bei Gewächshäusern: Hell-/Dunkelperiode usw.
- o Prüfsystem
  - Pflanzenart, Sorte, Alter, Standweite
  - Bodenparameter
  - erlaubte Pflegemaßnahmen (Vermeiden von Interferenzen mit dem Prüfgegenstand)
  - bei Saatgut: Klon, Herkunft, Vorbehandlung
- o Prüfverfahren
  - Beschreibung der Anwendungsart und des Gerätes (Raum- oder Flächenbehandlung, Auslegergröße, Düsenart, Druck, Vortrieb, Toleranzen, Beseitigung von Spritzflüssigkeitsresten)
  - Applikations- und Probenentnahmetermine
  - Probenentnahmeverfahren, ggf. -geräte, für Boden- und Pflanzenproben
  - Kennzeichnung, Aufbereitung, Transport und Lagerung der Proben
  - Verfahren zum Versand an Auftraggeber, Analyselabor oder Verarbeitungsbetrieb
  - ggf. Archivierung von Proben

### **2.8.2. Überprüfung laufender Prüfungen (Study Audit)**

Ein wichtiger Teil der Vor-Ort-Besichtigung ist die Inspektion einer laufenden Prüfung. Dabei kann beobachtet werden, wie das Personal mit der Durchführung der Prüfung vertraut ist, ob schriftliche PP vorliegen und die Durchführung der Prüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmen bzw. die Vorgaben in den SOP umgesetzt werden.

2.8.2.1. Das Inspektionsteam sollte sich u. a. vergewissern, dass

- der PP vom/von der PL unterzeichnet wurde
- Änderungen zum PP vom/von der PL datiert unterzeichnet sind
- gegebenenfalls das Datum angegeben wurde, an dem der Auftraggeber dem PP zustimmte
- Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen mit dem PP und relevanten SOP 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

### **2.8.3. Überprüfung von abgeschlossenen Prüfungen (Study Audit)**

- 2.8.3.1. Möglichst kurzfristige Auswahl vor oder zu Beginn der Inspektion (s. 1.4.4.2)
- 2.8.3.2. Prüfungen sollen relevant für die beantragten Prüfkategorien und nach Möglichkeit für die Vorlage bei einer Bewertungsbehörde vorgesehen sein.
- 2.8.3.3. Nach Möglichkeit sollten auch abgebrochene Prüfungen überprüft werden.
- 2.8.3.4. Prüfungen sollen nach GLP durchgeführt, abgeschlossen, archiviert und i. d. R. nicht älter als die vorhergehende Inspektion sein.

### **2.8.4. Vorbereitung der Überprüfung von Prüfungen**

- 2.8.4.1. Anfertigung von Kopien von PP und ggf. AB für Notizen, Vergleiche etc., ggf. auch Übersetzungen.
- 2.8.4.2. Ggf. Rücksprache mit der/dem PL der jeweiligen Prüfung und/oder der QS.
- 2.8.4.3. Überprüfung auf Vollständigkeit der Unterlagen (evtl. Inhaltsverzeichnis, Paginierung), Ordnungskriterien und einheitliche Codierung
- 2.8.4.4. Überprüfung der datierten Unterschriften im Original
- 2.8.4.5. Überprüfung des PP
- 2.8.4.6. Überprüfung der Rohdaten (ggf. stichprobenartig) auf:
  - Nachvollziehbarkeit
  - Vollständigkeit (Laborjournale, Lieferscheine, Klimakontrolldaten, Geräteloggbücher, Substanzdatenblätter, etc.)
  - korrekte Änderungen
  - datierte Abzeichnungen
- 2.8.4.7. Im Falle abgeschlossener Prüfungen: Überprüfung des AB (siehe 2.9)  
Wurden Teile der Prüfung nicht nach GLP durchgeführt, so ist dies im statement of compliance zu vermerken
- 2.8.4.8. Überprüfung auf Kongruenz von PP, Rohdaten und ggf. AB (systematische Vorgehensweise vom PP über die Rohdaten ggf. zum AB oder umgekehrt), z. B.:
  - Vergleich der Termine von Beginn und Ende der experimentellen Phase einer Prüfung sowie anderer relevanter Daten zwischen PP, Rohdaten und ggf. AB
  - Vergleich der Daten der Prüfung mit dem MS

- Im Falle abgeschlossener Prüfungen: Überprüfung, ob alle Forderungen des PP einschließlich der erwähnten SOP (Einsichtnahme) im AB erfüllt wurden. (Änderungen inklusive Datum beachten), Überprüfung des Zeitpunktes der Meldung an die QS
- bei Tierversuchen stichprobenartige Überprüfung oder Kontrolle einzelner Tiere anhand der Nachvollziehbarkeit der Rohdaten durch die gesamte Prüfung (evtl. Einbeziehung eines Tieres, das während der Prüfung starb)
- Überprüfung der Funktion und Angemessenheit der physikalischen und chemischen Prüfsysteme zum Zeitpunkt der Prüfungsdurchführung (z.B. Validierung, Wartung, Kalibrierung, Anwendungsbereich)
- Im Falle abgeschlossener Prüfungen: stichprobenartiger Check einzelner Rohdaten gegen den AB, auch hinsichtlich der korrekten Darstellung der Ergebnisse

#### 2.8.4.9. Ggf. ergänzende Überprüfung von:

- Personalunterlagen
- Dokumentation der QS (Abgleich der QS-Inspektionen mit der QS-Erklärung (Termine, Prüfphasen und Berichte an die LPE))
- Räumlichkeiten, Archive
- Tierhaltung
- Rückstellmuster von PRG, Proben
- die zum Zeitpunkt der Prüfung gültigen SOP
- prüfungsübergreifende Rohdaten
- Schnittstellen zwischen PE und abhängige PSt bzw. eigenständigen PSt, und Verfahrensweise bei abgebrochenen Prüfungen

#### 2.8.4.10. Falls die Überprüfung von Prüfungen nicht im Rahmen einer Erst- oder Wiederholungsinspektion gem. ChemVwV-GLP erfolgt, sondern auf Grund von Anfragen der Bewertungsbehörden, sind folgende Punkte zu beachten:

- Abklärung der von der Bewertungsbehörde angefragten Punkte anhand dokumentierter Abläufe
- Feststellung der Personalstärke für die ausgewählte Prüfung und Einsicht in Personalunterlagen
- Überprüfung einzelner Geräte
- Einsicht in Aufzeichnungen über den Prüfgegenstand (evtl. Archivbegehung, Mengenvergleich) systematische Prüfung der Rohdaten im Hinblick auf die Anfrage
- evtl. kurze Laborbegehung mit Befragung des relevanten Personenkreises

#### 2.8.4.11. Evtl. bestimmte Verfahrensweisen in einer vergleichbaren laufenden Prüfung ansehen

### 2.8.5. **Besprechung der Ergebnisse der Überprüfung von Prüfungen**

#### 2.8.5.1. **Absprache innerhalb des Inspektorenteams**

- 2.8.5.2. Besprechung mit PL, QS, LPE und ggf. weiteren Personen, z. B. PI
- 2.8.5.3. Forderung eines Nachtrags zum AB bei relevanten Mängeln
- 2.8.5.4. Bei schwerwiegenden Mängeln Einstufung der Prüfung als nicht GLP-gerecht mit umgehender Meldung an die GLP-Bundesstelle (s. 2.14)

## 2.9. Bericht über die Prüfergebnisse

Der Bericht über die Prüfergebnisse (Abschlussbericht, AB) muss bestimmte Angaben enthalten. Für Kurzzeitprüfungen sind dabei bestimmte Vereinfachungen möglich (Standardabschlussbericht, s. Anhang 2).

- Bezeichnung der Prüfung, Code
- Beschreibender Titel
- Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch
  - Handelsname
  - Code
  - Name (IUPAC, CAS-Nr., usw.)
  - Summenformel
  - Strukturformel
  - Charakterisierung
  - Charge
  - Reinheit
  - Stabilität
  - Homogenität
  - Hinweis ob, wie bzw. warum keine Authentifizierung erfolgte.
- Referenzgegenstand (chemischer Name)
- Name(n) und Anschrift(en) der PE(en), betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt
- Name von PL und ggf. Stellvertretung
- Namen ggf. von PI bzw. leitenden Wissenschaftlern aus kooperierenden Fachrichtungen  
Datierte GLP-Erklärung der/des PL (ggf. Nennung nicht nach GLP durchgeführter Phasen)  
Datierte Unterschriften von PL und ggf. von PI bzw. leitenden Wissenschaftlern
- Datierte Erklärung der QS
  - Termine von Inspektionen
  - Art der Inspektionen
  - Inspizierte Phasen von Prüfungen
  - Termine von Berichten an PL und LPE

- Termine (Zeitpunkte für Beginn und Ende der experimentellen Phase)
- Beschreibung der verwendeten Materialien
- Prüfmethoden
  - Einzelbeschreibung
  - OECD-Prüfrichtlinien o. ä.
  - spezielle SOP
- Darstellung der Ergebnisse
  - Zusammenfassung
  - alle im PP geforderten Informationen und Daten
  - Berechnungen und statistische Methoden
  - Bewertung und Diskussion
  - Schlussfolgerungen
- Angabe des Aufbewahrungsortes aller
  - Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen
  - Proben
  - Rohdaten (in welcher Form)
  - des PP, inkl. Änderungen/Ergänzungen
  - des AB
- Dokumentation
  - Ordnungskriterien
  - einheitliche Codierung
  - Vollständigkeit der Rohdaten (Inhaltsverzeichnis)
  - einwandfreie Erhebung der Rohdaten (Datierung, Abzeichnung, begründete, datierte und abgezeichnete Korrekturen)
  - einwandfreie Darstellung der Ergebnisse (Vermeiden von Fehlern aufgrund der Verwendung von Textverarbeitung bzw. Textbausteinen, von Übertragungs- und Rechenfehlern)
  - Paginierung oder vergleichbare Kontrollmöglichkeiten
- Nachtrag von Korrekturen und Ergänzungen
  - Begründung und datierte Unterschrift von PL und ggf. beteiligten leitenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern
  - datierte Unterschrift der QS

## **2.10. Archivierung von Aufzeichnungen und Materialien**

Vergleiche hierzu auch Konsensdokument der Bund-/Länderarbeitsgruppe Gute Laborpraxis zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien.

### **2.10.1. Allgemeine Aspekte zur Archivierung**

- 2.10.1.1. Bauliche Gegebenheiten, z. B. Schutz vor Feuer (feuerhemmende Ausführung), Wasser, Diebstahl und sonstigen nachteiligen Einwirkungen
- 2.10.1.2. Zugangsregelung, Archiv-Verantwortlichkeit, Vertretung der AV
- 2.10.1.3. Bestandsverzeichnis sowie Ordnungs- und Indexierungssystem für archivierte Unterlagen und Materialien (auch von abgebrochenen Prüfungen), schnelle Wiederauffindbarkeit
- 2.10.1.4. QS-Inspektion des Daten- und Materialarchivs
- 2.10.1.5. Verfahren bei der Anfertigung mehrerer Originale von AB

### **2.10.2. Datenarchiv**

- 2.10.2.1. Überprüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit, z. B. PP, Rohdaten, AB, sonstige Unterlagen; Hinweis auf Fundstellen prüfungsübergreifender Daten wie Waagen-, Klimakontrolldaten, Gerätekalibrierung, evtl. autorisierte Kopien
- 2.10.2.2. Paginierung bzw. adäquate Verfahrensweise zur schnellen Wiederauffindbarkeit sowie zum Schutz gegen Verlust und Austausch der zu einer Prüfung gehörenden Rohdaten, ggf. unter Einbeziehung von PP, AB und sonstiger Daten
- 2.10.2.3. Inhaltsverzeichnis der archivierten Unterlagen jeder Prüfung
- 2.10.2.4. Regelung für Entnahme und Rückgabe von archivierten Unterlagen (i.d.R. Kopien anfertigen)
- 2.10.2.5. Sicherung der Lesbarkeit bei Aufbewahrung von Daten auf magnetischen Datenträgern
- 2.10.2.6. Verfahren zur Mikroverfilmung von Daten, Überprüfung
- 2.10.2.7. Sichere Zwischenlagerung von Daten bei abhängigen PSt bzw. eigenständigen PSt sowie deren Übermittlung an PL bzw. Archiv (auch Auftragsarchiv)
- 2.10.2.8. Archivierung von QS-Unterlagen
- 2.10.2.9. Chronologische Sammlung aller SOP
- 2.10.2.10. Archivierung prüfungsübergreifender Daten (z. B. Logbücher, Aufzeichnungen über Klimakontrollen u. a.)
- 2.10.2.11. Archivierung von Gebäude- und Stockwerksgrundrissen
- 2.10.2.12. Archivierung von Organigrammen, Personalunterlagen, MS

### **2.10.3. Materialarchiv**

- 2.10.3.1. Archiv für Rückstellmuster von PRG, Kennzeichnung, Aufbewahrungsdauer
- 2.10.3.2. Archiv für Proben, Temperaturkontrolle bei gekühlter Aufbewahrung
- 2.10.3.3. Archiv für Nassasservate, spezielle Anforderungen z. B. für Formaldehyd-Präparate
- 2.10.3.4. Archiv für Paraffinblöcke, Schnitte, Ausstriche

- 2.10.3.5. Zwischenlagerung von Proben bei abhängigen bzw. eigenständigen PSt; Kühlung, Erhaltung der Kühlkette bei Transport
- 2.10.3.6. Anzeige bei der QS vor der Auslagerung zum Ende der Aufbewahrungsfrist

## **2.11. Elektronische Datenverarbeitungssysteme**

Siehe Anhang 3 – Inspektion von Datenverarbeitungssystemen

## **2.12. Multi-Site-Prüfungen**

Siehe Anhang 4 – Multi-Site-Prüfungen

## **2.13. Abschlussbesprechung**

- 2.13.1.1. Teilnehmer: Inspektionsteam, LPE, PL, Leitung der QS, evtl. AV, ggf. PI und LPSt
- 2.13.1.2. Zusammenfassung des Inspektionsergebnisses inkl. Mitteilung der festgestellten Mängel, i.d.R. in schriftlicher Form (Kurzbericht)
- 2.13.1.3. Festlegung der Frist zur Abstellung der Mängel
- 2.13.1.4. Ankündigung einer Nachinspektion bei schwerwiegenden Mängeln
- 2.13.1.5. Verbindliche Bezeichnung der PE
- 2.13.1.6. Festlegung der Prüfkategorien und deren spezielle Ausgestaltung (siehe auch 1.1.1.2, Anhang 5 und Anhang 6)
- 2.13.1.7. evtl. vorläufiges Votum des Inspektionsteams

Eine schriftliche Zusammenfassung des Inspektionsergebnisses und der festgestellten Mängel erfolgt entweder im Rahmen der Abschlussbesprechung oder zeitnah im Nachgang der Inspektion. Ggf. ist eine Bestätigung der Kenntnisaufnahme, z. B. durch Gegenzeichnung durch den LPE, sinnvoll.

## **2.14. Mitteilungspflichten aus der Inspektion**

Wenn bei der Inspektion festgestellt wurde, dass einzelne Prüfungen nicht in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen (NIC) durchgeführt wurden, die Integrität der ermittelten Daten nicht gegeben ist bzw. einzuschätzen ist, dass die PE / der PSt insgesamt nicht gemäß den GLP-Regeln arbeitet, muss dieses so zeitnah wie möglich nach Abschluss der Inspektion an die GLP-Bundesstelle berichtet werden. Für diese Berichterstattung ist das Excel-Formular "OECD Template for non\_compliance.xls" zu verwenden.

### 3. Inspektionsbericht

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

Eine Arbeitsgruppe aus mehreren Bundesländern hat auf diesen Grundlagen einen Musterentwurf eines GLP-Inspektionsberichts erarbeitet und vorgestellt. Dieser harmonisierte Inspektionsbericht wurde bei der 38. Sitzung der BLAC angenommen. Seitens der BLAC wird den Ländern die Verwendung des GLP-Inspektionsberichtes als Muster empfohlen. Der Berichtsentwurf ist als Formular ausgeführt und an länderspezifische Gegebenheiten anpassbar. Das Muster ist auf den internen Seiten der BLAC eingestellt, unter:

BLAC/BLAC-Intern/Ausschuss GLP/Vollzugshilfen GLP

Inhalt des Inspektionsberichts:

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
  - 2.1. Identifizierung der Prüfeinrichtung (PE)
  - 2.2. Art der GLP-Überwachungsmaßnahme
  - 2.3. Charakterisierung der Prüfeinrichtung
  - 2.4. Inspektionsteam und Inspektionsdatum
3. Inspektion und Feststellungen
  - 3.1. Organisation und Personal der PE
  - 3.2. Qualitätssicherungsprogramm
  - 3.3. Räumlichkeiten und Einrichtungen
  - 3.4. Geräte, Reagenzien und Materialien
  - 3.5. Prüfsysteme
    - 3.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme
    - 3.5.2. Mikrobielle, zelluläre und subzelluläre Prüfsysteme
    - 3.5.3. Prüfungen an Tieren
    - 3.5.4. Prüfungen an Pflanzen
  - 3.6. Prüf- und Referenzgegenstände (PRG)

- 3.7. Standardarbeitsanweisungen (SOP)
- 3.8. Prüfungsablauf
  - 3.8.1. Überprüfung von Prüfungen (Study Audit)
- 3.9. Bericht über Prüfergebnisse
- 3.10. Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien
- 3.11. Elektronische Datenverarbeitungssysteme (EDV-Systeme)
- 3.12. Multi-site-Verfahren
- 4. Abschlussbesprechung
- 5. Ergebnis
- 6. Anlagen

## 4. Publikationen und grundlegende Dokumente zur GLP

### 4.1. OECD

Die OECD-Dokumente sind verfügbar auf der OECD-GLP-Internetseite und der Internetseite der GLP-Bundesstelle.

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 1:** OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis.

*(Neufassung 1997)*

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 2** (revised): Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice. (1995)

*(deutsche Übersetzung als Anhang 1 der EU Richtlinie 2004/9/EG Abschnitt A)*

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 3** (revised): Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits. (1995)

*(deutsche Übersetzung als Anhang 1 der EU Richtlinie 2004/9/EG Abschnitt A)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 4:** QS und Gute Laborpraxis.

*(1999 überarbeitet)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 5:** Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten.

*(1999 überarbeitet)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 6:** Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen.

*(1999 überarbeitet)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 7:** Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen.

*(1999 überarbeitet)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 8:** Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen.

*(1999 überarbeitet)*

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 9:** Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports.

*(keine deutsche Übersetzung vorgesehen)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung Ihrer Einhaltung, GLP-Konsensdokument

**Nummer 10:** Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Computergestützte Systeme.

*(2016 ersetzt durch Nummer 17)*

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 11:** Advisory Document of the Panel on GLP,

The Roles and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP. (1998)

*(keine deutsche Übersetzung vorgesehen)*

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 12:** Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country. (2000)

*(keine deutsche Übersetzung vorgesehen)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung. Konsensdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis,

**Nummer 13:** Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf Organisation und Management von Multi-Site-Prüfungen. (2002)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung. Beratungsdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis

**Nummer 14:** Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf in vitro Prüfungen (2004)

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung,

**Nummer 15:** Einrichtung und Betrieb von Archiven in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis. (2007)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 16:** Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Guidance on the GLP - Requirements for Peer Review of Histopathology. (2014)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 17:** Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Application of GLP Principles to Computerised Systems. (2016)

*(ersetzt das Konsensdokument Nr. 10)*

***Position Papers:***

**Number 18:** OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016)

The Use of Laboratory Accreditation with reference to GLP Compliance Monitoring (1994)

'Outsourcing' of Inspection Functions by GLP Compliance Monitoring Authorities (2006)

**Frequently Asked Questions on Technical issues (FAQs):**

**OECD GLP Website (kontinuierlich seit 2014)**

**4.2. Europäische Union**

Die Dokumente sind verfügbar auf der EU-GLP-Internetseite und der Internetseite der GLP-Bundesstelle.

Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der

Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen (kodifizierte Fassung)

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

Good Laboratory Practices – EU Product-specific legal acts (EU-GLP-Internetseite, kontinuierlich)

Guidance on cross-contamination of control samples with test item in animal studies (EU-GLP-Internetseite, 2004)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/13222>

Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk-based quality assurance programme (EU-GLP-Internetseite, 2017)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/22262>

Guidance on GLP compliance monitoring of international multi-site studies (EU-GLP-Internetseite, 2017)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/20821>

Questions & Answers (EU-GLP-Internetseite, 2017)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/22261>

### **4.3. Bundesrepublik Deutschland**

Neufassung des Chemikaliengesetzes (ChemG) vom 28. August 2013; Bundesgesetzblatt Teil I, S. 3498 – 3991, in der jeweils gültigen Fassung

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

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

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis vom 02. September 2011, Gemeinsames Ministerialblatt vom 14. Dezember 2011, 62. Jahrgang, Nr. 48, S. 967 - 968

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

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

#### **4.4. Andere Dokumente**

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

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

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

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

## 5. Begriffsbestimmungen

### Quellen:

[1] *OECD Nr. 1 - Grundsätze, 1998.*

[2] *OECD Nr. 6 - Freilandprüfungen, 1999.*

[3] *OECD Nr. 14 - In-Vitro-Prüfungen, 2004.*

[4] *OECD Nr. 13 - Multi-Site-Prüfungen, 2002.*

[5] *Konsensdokument zur Archivierung, 1998.*

[6] *OECD Nr. 4 - Qualitätssicherung und QS, 1999.*

[7] *OECD Nr. 15 - Archive, 2007.*

[8] *OECD Nr. 17 - Computerised Systems, 2016.*

### Grundbegriffe – Organisation

**Auftraggeber** (sponsor) ist eine natürliche oder juristische Person, die eine nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung in Auftrag gibt, unterstützt oder einreicht. [1]

**Gute Laborpraxis** (Good Laboratory Practice) ist ein Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung der Prüfungen. [1]

**Leitung der Prüfeinrichtung** (test facility management) bezeichnet diejenige Person (Personengruppe), die die Zuständigkeit und formale Verantwortung für die Organisation und das Funktionieren der Prüfeinrichtung gemäß diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis besitzt. [1]

**Leitung eines Prüfstandortes** (test site management) – sofern benannt – bezeichnet diejenige Person (Personengruppe), die sicherzustellen hat, dass diejenigen Phasen der Prüfung, für die sie die Verantwortung übernommen hat, nach diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt werden. [1]

**Master Schedule** (master schedule) ist eine Zusammenstellung von Informationen, die der Abschätzung der Arbeitsbelastung und der Verfolgung des Ablaufs von Prüfungen in einer Prüfeinrichtung dient. [1]

**Principal Investigator** (Principal Investigator) bezeichnet diejenige Person, die, im Falle einer Multi-Site-Prüfung, im Auftrag des Prüfleiters bestimmte Verantwortlichkeiten für die ihr übertragenen Phasen von Prüfungen übernimmt. [1]

**Prüfeinrichtung** (test facility) umfasst die Personen, Räumlichkeiten und Arbeitseinheit(en), die zur Durchführung von nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen notwendig sind. Bei Prüfungen, die in Phasen an mehr als einem Standort durchgeführt werden, sogenannte Multi-Site-Prüfungen, umfasst der Begriff Prüfeinrichtung sowohl den Standort, an dem der Prüfleiter angesiedelt ist, als auch alle anderen individuellen Prüfstandorte. Die Prüfstandorte können sowohl in ihrer Gesamtheit als auch jeweils einzeln als Prüfeinrichtung definiert werden. [1]

**Prüfleiter/Prüfleiterin** (Study Director) ist diejenige Person, die für die Gesamtleitung der nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfung verantwortlich ist. [1]

**Prüfstandort** (test site) ist der Ort, an dem eine oder mehrere Phase(n) einer Prüfung durchgeführt werden. [1]

**Standardarbeitsanweisungen** (Standard Operating Procedures) sind dokumentierte Verfahrensanweisungen über die Durchführung derjenigen Untersuchungen oder Tätigkeiten, die in der Regel in Prüfplänen oder Prüfrichtlinien nicht in entsprechender Ausführlichkeit beschrieben sind. [1]

## **Grundbegriffe – Prüfung**

**Abschluss einer Prüfung** ist der Tag, an dem der Prüfleiter den Abschlussbericht unterschreibt. [1]

**Beginn der experimentellen Phase** ist der Tag, an dem die ersten prüfungsspezifischen Rohdaten erhoben werden. [1]

**Beginn einer Prüfung** ist der Tag, an dem der Prüfleiter den Prüfplan unterschreibt. [1]

**Ende der experimentellen Phase** ist der letzte Tag, an dem noch prüfungsspezifische Rohdaten erhoben werden. [1]

**Freilandprüfung** umfasst experimentelle Tätigkeiten, die außerhalb des gewöhnlichen Laborbetriebes durchgeführt werden, wie z. B. auf Freilandflächen, in Teichen oder Gewächshäusern, oft in Kombination oder mit sich anschließenden Laboruntersuchungen. [2]

**In vitro Prüfungen** sind Prüfungen, die nicht an vollständigen mehrzelligen Organismen durchgeführt werden, sondern die als Prüfsysteme Mikroorganismen, Isolate aus Organismen oder entsprechende Simulationen davon benutzen. Sie sind oftmals Kurzzeitprüfungen. [3]

**Kritische Phasen:** Einzelne definierte Prozeduren oder Tätigkeiten innerhalb einer Prüfung, von deren korrekter Ausführung die Qualität, Aussagekraft und Verlässlichkeit der Prüfung entscheidend abhängig ist. [3]

**Kurzzeitprüfung** ist eine Prüfung von kurzer Dauer, die nach weithin gebräuchlichen Routinemethoden durchgeführt wird. [1]

**Multi-Site-Prüfung** ist eine Prüfung, bei der Phasen an mehr als einem Standort durchgeführt werden. Eine Durchführung als Multi-Site-Prüfung wird notwendig, wenn bei einer Prüfung der Bedarf besteht, Standorte zu beteiligen, die geografisch voneinander entfernt liegen, organisatorisch voneinander unabhängig oder anderweitig getrennt sind. [4]

**Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung** (Prüfung, study) ist eine Untersuchung oder eine Reihe von Untersuchungen, die mit einem Prüfgegenstand unter Labor- oder Umweltbedingungen durchgeführt wird, um Daten über seine Eigenschaften und/oder über seine Unbedenklichkeit zu gewinnen, mit der Absicht diese den zuständigen Bewertungsbehörden einzureichen. [1]

**Phase** ist eine bestimmte Aufgabe oder eine Reihe von Aufgaben im Rahmen der Durchführung einer Prüfung. [4]

**Proben** (specimen) sind Materialien, die zur Untersuchung, Auswertung oder Aufbewahrung aus dem Prüfsystem entnommen werden. [1]

**Prüfplan** (study plan) ist ein Dokument, das die Ziele und experimentelle Gesamtplanung zur Durchführung der Prüfung beschreibt; es schließt sämtliche Prüfplanänderungen ein. [1]

**Prüfplanabweichung** (study plan deviation) ist ein unbeabsichtigtes Abweichen vom Prüfplan nach Beginn der Prüfung. [1]

**Prüfplanänderung** (study plan amendment) ist eine geplante Veränderung des Prüfplans nach Beginn der Prüfung in Form einer Ergänzung. [1]

**Prüfsystem** (test system) ist jedes biologische, chemische oder physikalische System - oder eine Kombination daraus -, das bei einer Prüfung verwendet wird. [1] Im Zusammenhang mit Freilandprüfungen sind auch komplexe ökologische Systeme eingeschlossen. [2]

**Rohdaten** (raw data) sind alle ursprünglichen Aufzeichnungen und Unterlagen der Prüfeinrichtung oder deren überprüfte Kopien, die als Ergebnis der ursprünglichen Beobachtungen oder Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen. Zu den Rohdaten zählen beispielsweise Fotografien, Mikrofilm- oder Mikrofichekopien, computerlesbare Medien, diktierte Beobachtungen, aufgezeichnete Daten von automatisierten Geräten oder irgendwelche anderen Daten auf Speichermedien, die anerkanntermaßen geeignet sind, Informationen über einen festgelegten Zeitraum sicher zu speichern. [1]

## Grundbegriffe – Prüfgegenstand

**Charge** (batch) ist eine bestimmte Menge oder Partie eines Prüf- oder Referenzgegenstandes, die in einem bestimmten Herstellungsgang derart gefertigt wurde, dass einheitliche Eigenschaften zu erwarten sind; sie wird als solche gekennzeichnet. [1]

**Prüfgegenstand** (test item) ist ein Objekt, das der Prüfung unterliegt. [1]

**Referenzgegenstand** (Vergleichsgegenstand, reference (control) item) ist ein Objekt, das zum Vergleich mit dem Prüfgegenstand verwendet wird. [1] Im Zusammenhang mit Freilandprüfungen können das auch analytische Standards sein. [2] Bei in vitro Prüfungen kann der Referenzgegenstand als deckungsgleich mit den Begriffen „positive, negative und/oder Trägerstoff-Kontrollen“ angesehen werden. [3]

**Rückstellmuster (sample)** Das Muster (Rückstellmuster) dient der nachträglichen Identitätsprüfung einer Prüfsubstanz. Menge und Aufbewahrungsbedingungen der Muster sind nach dieser Zweckbestimmung festzulegen. [5]

**Trägerstoff** (vehicle) ist ein Stoff, mit dem der Prüf- oder Referenzgegenstand gemischt, dispergiert oder aufgelöst wird, um die Anwendung am Prüfsystem zu erleichtern. [1]

## Grundbegriffe – Qualitätssicherung

**Einrichtungsbezogene Inspektionen** (facility-based inspections) stützen sich nicht auf bestimmte Prüfungen, sondern beinhalten die allgemeinen Einrichtungen und Tätigkeiten in einem Labor (Technische Anlagen, Hilfsdienste, Computersysteme, Schulung, Umweltüberwachung, Wartung, Kalibrierung, usw.). [6]

**Prüfungsbezogene Inspektionen** (study-based inspections) werden nach dem zeitlichen Ablauf einer vorgegebenen Prüfung durchgeführt, gewöhnlich nach vorheriger Identifikation der kritischen Phasen einer Prüfung. [6]

**Qualitätssicherungsprogramm** ist ein definiertes System, dessen Personal von der Prüfungsdurchführung unabhängig ist, und das der Leitung der Prüfeinrichtung Gewissheit gibt, dass die Grundsätze der Guten Laborpraxis eingehalten werden. [1]

**Verfahrensbezogene Inspektionen** (process-based inspections) werden unabhängig von bestimmten Prüfungen durchgeführt. Sie dienen zur Überwachung von sich wiederholenden Verfahren und Prozessen und werden gewöhnlich stichprobenartig durchgeführt. [6]

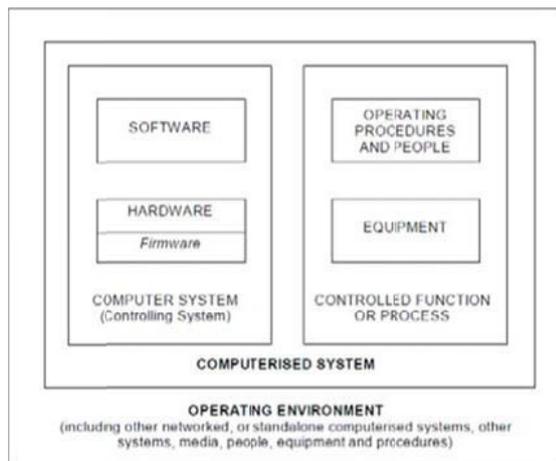
## Grundbegriffe – Archiv und computergestützte Systeme

**Archiv** ist eine bestimmte Räumlichkeit oder ein Bereich (z. B. Schrank, Raum, Gebäude oder computergestütztes System) zur sicheren Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien. [7]

**Archivpersonal** sind Personen die unter der Aufsicht des/der Archivverantwortlichen für Routinetätigkeiten und Verfahren bei der Archivierung verantwortlich sind. [7]

**Archivverantwortliche/Archivverantwortlicher** ist eine von der Leitung der Prüfeinrichtung oder des Prüfstandortes bestimmte Person, die für die Führung des Archivs verantwortlich ist, z.B. für Tätigkeiten und Verfahren bei der Archivierung. [7]

**Computerised System** is a function (process or operation) integrated with a computer system and performed by trained personnel. The function is controlled by the computer system. The controlling computer system is comprised of hardware and software. The controlled function is comprised of equipment to be controlled and operating procedures performed by personnel." PIC/S PI 11-3 "Good Practices for Computerised Systems in Regulated GxP Environments" [8]



**Elektronische Archive:** Einrichtungen und Systeme, die für den Erhalt elektronischer Aufzeichnungen zur Verfügung stehen. [7]

**Elektronische Aufzeichnungen:** Alle ursprünglichen Aufzeichnungen und Unterlagen einschließlich direkt in einen Computer eingegebene Daten, die als Ergebnis der ursprünglichen Beobachtungen und Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen und zur Rekonstruktion und zur Bewertung der Berichterstattung dieser Prüfung notwendig sind. [7]

**Life cycle** is an approach to computerised system development that begins with identification of the user's requirements, continues through design, integration, qualification, user validation, control and maintenance, and ends when use of the system is retired. [8]

**Metadaten:** Informationen, die Merkmale anderer Daten beschreiben. Meistens sind dies Informationen, die die Struktur, die Datenbestandteile, das Wirkungsgefüge und andere Charakteristika von elektronischen Aufzeichnungen beschreiben. [7]

**Migration:** Übertragung elektronischer Aufzeichnungen von einem Format, Datenträger oder computergestützten System auf ein anderes. [7]

**Qualification** is the action of proving that any equipment including software operates correctly and is fit for its purpose. [8]

**Systemeigner:** Die Leitung oder ein von ihr Beauftragter der am meisten betroffenen Abteilung oder hauptsächlichen Nutzer des Systems. [7]

**Validation** is the action of proving that a process leads to the expected results. Validation of a computerised system requires ensuring and demonstrating the fitness for its purpose. [8]

### **III. ANHÄNGE**

Die Anhänge sind in separaten Dokumenten aufgeführt:

Anhang 1 Standardarbeitsanweisungen

Anhang 2 Kurzzeitprüfungen

Anhang 3 Inspektion von Datenverarbeitungs(DV)-Systemen

Anhang 4 Multi-Site-Prüfungen

Anhang 5 Anwendungsbereiche der GLP

Anhang 6 Prüfkategorien

Anhang 7 Prüfmethoden

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

**Handbuch**

**Anhang 1: Standardarbeitsanweisungen**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: Januar 2018**

## **Anhang 1: Standardarbeitsanweisungen (SOP)**

### **1. Anforderungen**

Die PE muss über schriftliche SOP verfügen, die von der LPE genehmigt sind. Die SOP müssen grundsätzlich in deutscher Sprache vorliegen. In Ausnahmefällen können fremdsprachige SOP akzeptiert werden, wenn die PE nachweisen kann, dass alle Beschäftigten, die mit den SOP arbeiten müssen, die Sprache hinreichend gut beherrschen. Die Überwachungsbehörde und das Inspektionsteam haben gemäß Verwaltungsverfahrensgesetz § 23 jederzeit das Recht zu verlangen, dass ihnen die für das Überwachungsverfahren notwendigen Dokumente auf Deutsch vorgelegt werden.

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

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

#### **1.1. Formale Anforderungen**

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

#### **1.2. Weitere Anforderungen**

Angaben von Fundstellen bzw. Bedienungsanleitungen der Gerätehersteller.

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

Verfahren zur Überprüfung und Aktualisierung müssen vorliegen. Eine historische Ablage aller SOP muss erfolgen. Eine Auflistung aller GLP-relevanten SOP ist hilfreich.

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

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

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

## **2. Abzudeckende Bereiche**

Mindestens folgende Bereiche müssen durch SOP abgedeckt sein, wobei jeweils mehrere der aufgeführten Punkte in einer Anweisung zusammengefasst sein können:

- a) Prüf- und Referenzgegenstände (PRG)
  - Eingang
  - Identifizierung/Authentifizierung
  - Reinheit (Zusammensetzung, Wirkstoffgehalt)
  - Kennzeichnung
  - Handhabung
  - Entnahme
  - Aufbereitung
  - Gebrauch
  - Stabilität
  - Homogenität und Stabilität von Mischungen (Trägerstoffe)
  - Rückstellmuster
  - Lagerung
  - Entsorgung
- b) Geräte, Materialien und Reagenzien
  - Kennzeichnung von Reagenzien
  - Kennzeichnung von Geräten

- Bedienung
- Wartung (Logbücher)
- Reinigung (Logbücher)
- Kalibrierung ggf. mit Angabe der zulässigen Toleranzen
- Validierung, Betrieb, Wartung, Sicherheit, kontrollierte Systemänderungen (change control) und Datensicherung (back up) bei computergestützten Systemen
- Verfalldaten
- Zubereitungen von Reagenzien
- Zubereitung der Applikationsform
- Kontrolle von Umweltbedingungen
- c) Führen von Aufzeichnungen, Berichterstattung, Aufbewahrung und Wiederauffindung
  - Codieren von Prüfungen
  - Datenerhebung
  - Erstellen von Berichten
  - Indexierungssysteme
  - Umgang mit Daten
  - Validierung von DV-Systemen
  - Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Berichten
  - Zugangsregelungen
  - Registrierung von Entnahme und Rückgabe
  - Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (Erstellung, Änderung, Aktualisierung, Autorisierung, Verteilung, Archivierung)
  - Erstellung von Prüfplänen
  - Historische Entwicklung der Standardarbeitsanweisungen
- d) Prüfsysteme
  - Vorbereitung von Räumen
  - Vorbereitung und Überprüfung von Raumumweltbedingungen
  - Eingang
  - Quarantäne
  - Umsetzung (Weitergabe)

- Unterbringung bzw. Lagerung
  - Handhabung
  - Charakterisierung
  - Identifizierung
  - dauerhafte und unverwechselbare Kennzeichnung
  - Versorgung (Ernährung, Pflege, medizinische Versorgung)
  - Lagerung von Futter, Einstreu etc.
  - Prüfung der Futter- und Wasserqualität, Vorgehen bei Mängelfeststellung
  - Reinigung von Käfigen, Futtergefäßen und sonstigem Zubehör
  - Trennung von reinen und unreinen Bereichen (Käfigwaschanlagen, Tierbereiche)
  - Vorbereitung der Prüfsysteme
  - Randomisierung
  - Applikation
  - Beobachtung der Prüfsysteme
  - Untersuchung der Prüfsysteme
  - Umgang mit überzähligen Tieren, Pflanzen und dgl.
  - Umgang mit moribunden oder toten Prüfsystem-Individuen
  - Entsorgung von Prüfsystemen
  - Sammlung bzw. Entnahme von Proben
  - Bezeichnung bzw. Kennzeichnung von Proben
  - Handhabung von Proben (Sektion, Histopathologie)
  - Anlage und Standortwahl von Prüfsystemen auf Prüfflächen
- e) QS-Verfahren
- Überprüfungen (Audits)
  - Inspektionen
  - Prüfung von Prüfplänen und Abschlussberichten
  - Berichterstattung
  - QS-Erklärung
  - Beteiligung an der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen
- f) Methoden-Standardarbeitsanweisungen (Analysen, Prüfungen)

- g) Computergestützte Systeme
  - Betrieb des DV-Systems
  - Verantwortlichkeiten des Personals
  - Sicherheitsmaßnahmen
  - Definition der Rohdaten
  - Verfahren zur Festlegung von Gerätespezifikationen
  - Verfahren zur Programmänderung
  - Verfahren zur Validierung
  - Verfahren zur Dokumentation
  - regelmäßige Überprüfung der korrekten Funktion
  - Wartungsverfahren
  - Softwareentwicklung
  - Akzeptanztests und deren Dokumentation
  - Back-up-Verfahren
  - Archivierung von Daten
  - Lesbarmachung elektronisch aufgezeichneter Daten
- h) Versand von Materialien und Unterlagen an abhängige bzw. eigenständige PSt oder andere PE

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch Anhang 2: Kurzzeitprüfungen**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: November 2017**

## Anhang 2: Kurzzeitprüfungen

Für Kurzzeitprüfungen, die gemäß den OECD-GLP-Richtlinien durchgeführt werden, wird ein vereinfachtes Verfahren ermöglicht. Dies wird beschrieben im GLP-Konsensdokument Nummer 7, Anwendung der GLP-Grundsätze bei Kurzzeitprüfungen.

### 1. Definition Kurzzeitprüfung

OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis / ChemG Anh. I:

Eine Kurzzeitprüfung ist eine Prüfung von kurzer Dauer, die nach **weithin gebräuchlichen Routinemethoden** durchgeführt wird.

Beschreibung im OECD-Konsensdokument Nr. 7:

Es existiert weder eine präzise Definition noch eine umfassende Liste von Kurzzeitprüfungen. Der Begriff „kurz“ kann für biologische Prüfungen anders interpretiert werden als für physikalisch-chemische. Daher erfolgt die Einstufung vor allem aufgrund von Parametern wie:

- Dauer von kritischen Phasen
- Häufigkeit der Durchführung und damit Routine des Personals
- Komplexität des Prüfsystems

Daraus folgt, dass ein und dieselbe Prüfung nicht unbedingt in jeder PE als Kurzzeitprüfung gelten kann. Es müssen ggf. Einzelfallentscheidungen getroffen werden, die **von der PE zu dokumentieren** sind. Auch eine sehr einfache Prüfung wie z. B. eine Schmelzpunktbestimmung ist ggf. keine Kurzzeitprüfung, wenn sie in einer PE nur sehr selten durchgeführt wird.

### 2. Anforderungen

#### 2.1. Qualitätssicherung

Die QS muss nicht für jede Kurzzeitprüfung eine Inspektion einer kritischen Phase durchführen. Stattdessen können **verfahrensbezogene Inspektionen** durchgeführt werden.

Das verfahrensbezogene Inspektionsprogramm muss **jede einzelne Prüfungsart** einschließen, die von der PE als Kurzzeitprüfung definiert wurde und die nicht prüfungsbezogen inspiziert wird (OECD 7, II.2.2.1.). Die Frequenz ist in einer SOP festzulegen und richtet sich nach Anzahl, Häufigkeit und Komplexität der Prüfungen in jeder Prüfungsart.

In der QS-Erklärung jeder Prüfung muss angegeben werden, **welche Art** von Inspektion (prüfungs- oder verfahrensbezogene) **wann** durchgeführt wurde.

**Jeder einzelne Abschlussbericht** muss von der QS geprüft werden. Aus der QS-Erklärung muss dies eindeutig hervorgehen.

## 2.2. Standard-Prüfplan und –Abschlussbericht

Es können ein Standard-Prüfplan (PP) und-Abschlussbericht (AB) erstellt werden, die jeweils die sich wiederholenden Informationen enthalten.

Wesentlich dabei ist, dass **das Standard-Dokument zusammen mit der jeweiligen prüfungsspezifischen Ergänzung alle geforderten Inhalte** für PP bzw. AB enthält. Wenn eine Prüfungsart z. B. immer für den gleichen Auftraggeber durchgeführt wird, könnte dessen Adresse in den Standard-PP aufgenommen werden.

### Unterschriftenregelung:

Standard-PP: LPE, alle in Frage kommenden PL, QS

Prüfungsspezifische Ergänzung zum PP: aktuelle/aktueller PL, Kenntnisnahme QS

Standard-AB: LPE, alle in Frage kommenden PL

Prüfungsspezifische Ergänzung zum AB: aktueller PL, QS-Erklärung

Abweichungen vom Standard-PP sind wie Prüfplanänderungen zu handhaben.

Abweichungen vom Standard-AB sind wie Korrekturen des AB zu handhaben (Nachtrag mit deutlicher Begründung und datierter Unterschrift des PL).

## 2.3. Geräte, Prüfsysteme, PRG

Es müssen Regelungen dafür getroffen werden, dass Tätigkeiten, die nicht für jede einzelne Kurzzeitprüfung durchgeführt werden (Kalibrierungen, Charakterisierung von PRG, Charakterisierung von mikrobiologischen Prüfsystemen...), regelmäßig und GLP-konform durchgeführt und dokumentiert werden.

## 3. Zusammenfassung der wichtigsten Punkte

- Zur Definition „Kurzzeitprüfung“ muss ggf. eine Einzelfallentscheidung aufgrund der Häufigkeit und Komplexität getroffen und dokumentiert werden. Die Dauer darf als Indikator nicht überbewertet werden.
- Die QS muss jede Prüfungsart entweder prüfungs- oder verfahrensbezogen inspizieren. Dies muss in einer SOP geregelt sein. Die QS muss jeden AB überprüfen und in der QS-Erklärung genaue Angaben zur Inspektion machen.
- Die Erleichterungen für QS und PP/AB können, müssen aber nicht alle gleichzeitig in Anspruch genommen werden. Die Regelungen bezüglich QS-Inspektionen und PP/AB müssen jedoch für jede Prüfungsart eindeutig festgelegt sein.
- Standard-PP bzw. Standard-AB und die jeweiligen prüfungsspezifischen Ergänzungen müssen zusammengenommen alle geforderten Inhalte haben.
- Prüfungsübergreifende Tätigkeiten müssen GLP-konform geregelt und dokumentiert sein.

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

**Handbuch**

**Anhang 3:**

**Inspektion von computergestützten Systemen (CS)**

**Teil 1:**

**Erläuterungen zum OECD-Papier**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: 15.Juni 2019**

### **Anhang 3: Inspektion von computergestützten Systemen (CS)**

Mit der Veröffentlichung des Advisory Dokuments Nr. 17 „Anwendung von Grundsätzen der Guten Laborpraxis auf computergestützte Systeme“ am 22. April 2016 wurde das alte OECD-Konsensdokument Nr. 10 aus 1995 vollständig ersetzt. Dieses Dokument stellt inhaltlich eine Anpassung an die Entwicklungen im Bereich der IT der letzten 20 Jahre dar. Die Erweiterungen betreffen vor allem die Bereiche Risikobetrachtung/-management, Qualifizierung und Validierung sowie Change Management (Veränderungskontrolle).

Deshalb ist der hier vorliegende Anhang auch grundsätzlich neu erstellt worden und orientiert sich am OECD-Dokument Nr. 17. Gleichzeitig wurde aber auch versucht, die Erfahrungen aus den Inspektionen der letzten Jahre einfließen zu lassen. Dies führte dazu, dass ein Wichtung der Inhalte erfolgte, manche Abschnitte des OECD-Papiers wurden intensiver dargestellt, andere nur kurz abgehandelt. Der Anhang wurde bewusst in Erläuterungen zum OECD-Papier und den Fragenkatalog untergliedert.

## 0. Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung englisch	Bedeutung deutsch
ALCOA	Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate	zuschreibbar, lesbar, zeitnah, original, korrekt (Anforderungen an Daten- integrität aus GAMP)
ALCOA +	Complete, Consistent, Enduring, Available ( <i>zusätzlich zu ALCOA</i> )	vollständig, konsistent, dauerhaft und verfügbar ( <i>zusätzlich zu ALCOA</i> )
COTS	Commercial of the Shelf System	kommerzielle Standardsysteme
CS	Computerised System	Computergestütztes System
DQ	Design Qualification	Designqualifizierung
eIDAS- (Verordnung)	electronic IDentification, Authentication and trust Services	elektronische Identifizierung und Vertrauensdienste für elektronische Transaktionen im Binnenmarkt
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice	Gute Automatisierte Herstellungspraxis
GAMP 5	Bedeutung: 'A Risk Based Approach to Compliant GxP Computerised Systems'	Bedeutung: 'Leitfaden für die computergestützte Validierung' aus GAMP-Bereich
GC/MS	Gas Chromatography / Mass Spectrometry	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IQ	Installation Qualification	Installationsqualifizierung
IT	Information Technology	Informationstechnik
LIMS	Labor Information and Management System	LaborInformations- und Management- System
LPE	Test facility management	Leitung der Prüfeinrichtung
OQ	Operational Qualification	Funktionsqualifizierung
PC	Personal Computer	Personal Computer
PDF	Portable Document Format	(trans)portables Dokumentenformat
PE	Test facility	Prüfeinrichtung
PL	Study director	Prüfleiter
PP	Study personnel	Prüfendes Personal
PQ	Performance Qualifizierung	(Verfahrens-) Leistungsqualifizierung
QS	Quality Assurance	Qualitätssicherung
SOP	Standard Operating Procedure	Standardarbeitsanweisungen
URS	User Requirement Specification	Benutzeranforderungsspezifikation
TCP/IP	Transmission Control Protocol / Internet Protocol	Bedeutung: Wichtigstes Standardprotokoll für Intranet- und Internet-Datenübertragung

## 1. Anwendungsbereich und Begriffsbestimmung

(siehe auch Glossar – OECD Nr. 17)

Die Leitlinien sollen für alle Arten von computergestützten Systemen (CS) gelten, unabhängig von der Aufbauweise und Zusammensetzung der Hardware und der Komplexität/Funktionalität der Software.

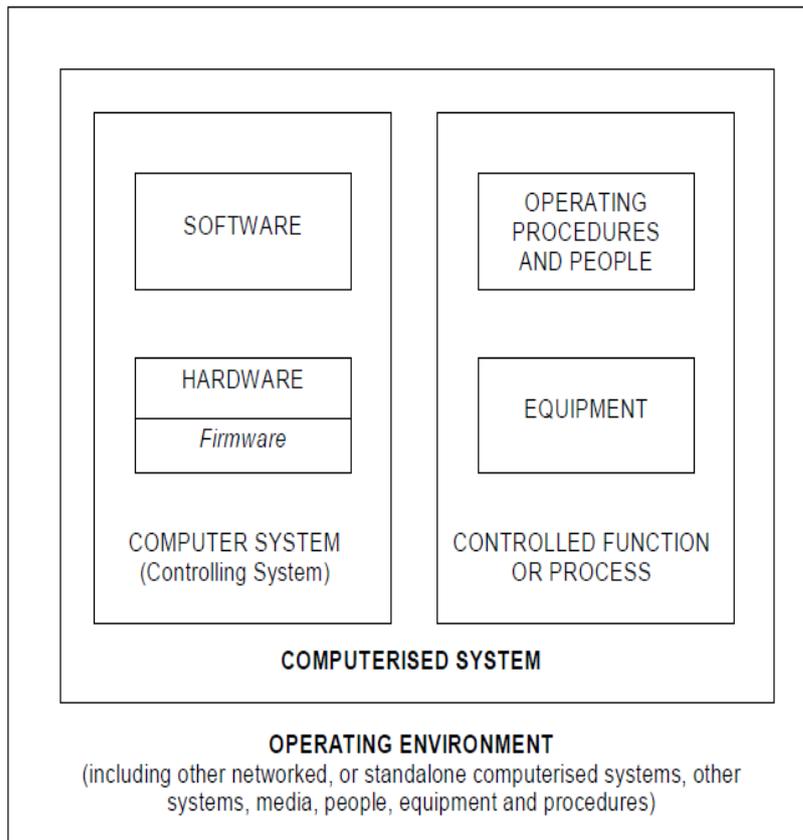


Abb. 1 Computergestützte Systeme (CS) – schematische Darstellung

Quelle: Glossar advisory document bzw. PIC/S PI 11-3 "Good Practice for Computerised Systems in Regulated GxP Environments"

### 1.1. Computergestützte Systeme

Der Anwendungsbereich der OECD Nr. 17 erstreckt sich von der Waage bis hin zu komplexen Datenmanagementsystemen.

- **einfache Geräte:**  
Waagen, Titrierautomaten, einfache Aufzeichnungsgeräte für Temperatur, Luftfeuchte usw.
- **Komplexe Systeme/Geräte:**  
alle Arten von physikalisch-chemischen Messsystemen mit Steuer- und Auswertesoftware (Chromatographen, Spektrometer usw.)

- **Labordatenmanagementsysteme**

Labor Informations- und Managementsysteme (LIMS) , Datenerhebungs- und -erfassungssysteme, Dokumentenmanagement, elektronische Archivierungssysteme, komplexe Raummonitoringsysteme (z. B. Raumluftechnische Anlagen).

### 1.1.1. Validierung

Validierung *oder* Validation steht in der Informatik allgemein für die Nachweisführung, dass ein System die Praxisanforderungen während seines Lebenszyklus erfüllt. Die Validierung erstreckt sich auf

- alle verwendeten CS, die zum Gewinnen, Messen, Berechnen, Bewerten, Transferieren und Archivieren von Daten eingesetzt werden und
- GLP-relevante Daten, wie beispielsweise Rohdatensätzen, Umweltbedingungen, Personal- und Schulungsprotokolle, Instandhaltungsprotokolle.

Vor jeder Validierung ist ein Validierungsplan bis zur endgültigen Nutzung zu erstellen. Der Abschluss der Validierung ist in einem Bericht festzuhalten. Die Validierungsumgebung muss äquivalent zur Laborumgebung sein. Die Validierung sollte immer prospektiv erfolgen, also bei bzw. vor Beschaffung von CS. Prinzipiell ist **keine** retrospektive Validierung möglich, es sei denn, dass sich das CS, die Anwendung des CS oder die GLP-Relevanz des CS geändert haben. Der gesamte Prozess der Validierung ist Teil des Lebenszyklus (Life Cycle – fortlaufende Validierung) eines CS und sollte risikobasiert erfolgen. In dem nachfolgenden Lebenszyklus-schema sind die wesentlichen Begriffe der risikobasierten Validierung eines CS aufgeführt.

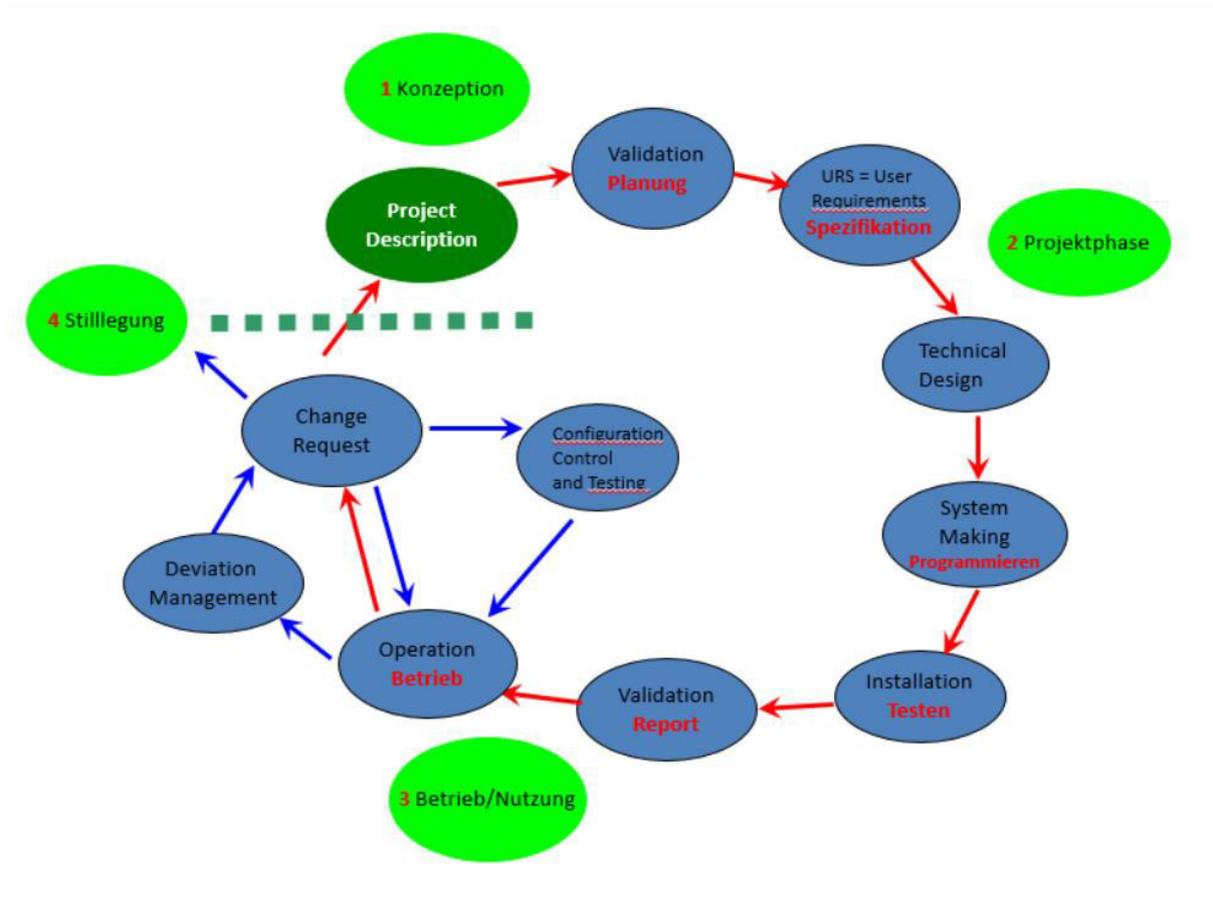


Abb. 2 Schematische Darstellung des Lebenszyklus eines CS mit den einzelnen Phasen

### 1.1.2. Qualifizierung

Die Qualifizierung von CS ist der Nachweis dafür, dass es für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet ist. Prinzipiell geht man von folgenden Arten der Qualifizierung aus:

- DQ Designqualifizierung                      Geräteevaluation und -auswahl
- IQ Installationsqualifizierung            Geräteinstallation
- OQ Funktionsqualifizierung               Gerätfunktionsprüfung
- PQ Verfahrensqualifizierung              Einsatztauglichkeitsprüfung

Bei kommerziellen Standardsystemen (Commercial of the Shelf Systems - COTS), wie Standard-PCs und –Software aber auch einfache Geräte (geringe Komplexität) wie elektronische Pipetten, Waagen, Photometer, Kühlgeräte usw. kann eine formale Qualifizierung anstatt einer Validierung zulässig sein. Diese Systeme müssen aber anhand klarer Spezifikationen konsequent kalibriert bzw. gewartet werden.

Prinzipiell sind für den gesamten Lebenszyklus eines CS kritische Prozessparameter sowie Maßnahmen zur Prozessüberwachung festzulegen. Dabei ist von einem risikobasierten Ansatz auszugehen.

### 1.1.3. Lebenszyklus

Der Lebenszyklus eines CS besteht in der Regel aus vier Phasen:

- Konzeption/Kauf
- Projektphase (Entwicklung und Freigabe)
- Betrieb/Nutzung und
- Stilllegung.

Für jede dieser Aktivitäten muss eine Risikobeurteilung erstellt werden, die abhängig von der Komplexität des Systems (Waage – einfach, LIMS-Einbindung – komplex) ist. Der Lebenszyklus und die dazugehörigen Verfahren sind in der Abb. 2 dargestellt.

## 1.2. Risikomanagement

Das Risikomanagement ist auf den gesamten Lebenszyklus eines CS anzuwenden. Es besteht aus den Teilen Risikoerfassung, Risikobeurteilung, Risikominimierung und Risikokontrolle. Das Ziel ist immer die Sicherung der Datenintegrität und Qualität der Prüfungsergebnisse.

Ein wichtiger Bestandteil dieses Prozesses ist die Risikoabschätzung. Sie dient dazu, den Validierungsaufwand (Optimierung der Validierung) in Abhängigkeit von der Komplexität des Systems (von Waage bis LIMS) abzuschätzen. Auf jeden Fall sind die Validierungsergebnisse zu bewerten.

Die Anwendungen des Risikomanagements/Validierungsanforderungen erstrecken sich auch auf *non-GLP-Prüfungen* in der Prüfeinrichtung. Dabei ist der Einfluss der non-GLP-Systeme auf die GLP-Prüfungen abzuschätzen und eine klare Unterscheidung zwischen GLP- und non-GLP-Daten vorzunehmen.

## 1.3. Personal, Rollen und Verantwortlichkeiten

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

Das eingesetzte Personal (IT- und sonstige GLP-Mitarbeiter) muss angemessen qualifiziert sein und über entsprechende Erfahrungen verfügen. Dieses ist entsprechend zu dokumentieren. Sämtliche Aufgaben im Zusammenhang mit CS sind für alle beteiligten Personen im GLP-System (LPE, PL, QS, PP, IT-Personal) festzulegen und zu beschreiben.

Weiterhin sind klare Verantwortungen und Zugriffsberechtigungen für alle Beteiligten zu definieren. Eine Personalunion von IT-Personal und PL (ggf. auch Prüfpersonal) mit Zugang zum Serverraum ist zu vermeiden. Alternativ sind Verfahren festzulegen, die sicherstellen, dass Interessenkollisionen beider Funktionen ausgeschlossen sind.

Das Personal ist ausreichend intern oder auch extern zu schulen. Aus den Schulungsunterlagen muss ersichtlich sein, dass das Personal seiner GLP-Funktion/-Verantwortung gerecht wird und mit den Aufgaben und Abläufen (Validierung, Durchführung und Wartung) in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen vertraut ist.

Der Nachweis der GLP-Schulungsanforderungen muss auch bei Beteiligung externer Dienstleister vorgelegt werden.

### 1.3.1. Leitung der Prüfeinrichtung (LPE)

Die LPE besitzt die generelle Verantwortung für das implementierte GLP-System. Demzufolge hat sie auch die Gesamtverantwortung für den Einsatz von CS. Dazu gehören:

- dass die CS den Anforderungen der GLP-Grundsätze entsprechen,
- die Festlegung von Kriterien, wann die Validierungs- und/oder Qualifizierungsansätze anzuwenden sind,
- dass die CS für den beabsichtigten Einsatz geeignet sind, alle Forderungen der Validierung erfüllt sind und regelmäßig gewartet werden,
- dass definierte Funktion und Verantwortung für die Entwicklung, Validierung, Betrieb/Nutzung und Wartung eines CS beschrieben sind,
- dass die Schnittstellen in der Validierung zwischen der PE und den Lieferanten beschrieben sind,
- dass Kenntnis über die Struktur und Austauschwege der GLP-relevanten Daten incl. einer Risikobetrachtung besteht, bei der die Kritikalität der elektronischen Aufzeichnungen für die Qualität der Prüfergebnisse beurteilt wird,
- dass eine Rohdatendefinition für jedes CS existiert,
- dass der physikalische und logische Zugang zu elektronischen Systemen und Daten im Betrieb und bei der elektronischen Archivierung GLP-konform geregelt ist und die Datenintegrität, -sicherheit und Lesbarkeit für den GLP-relevanten Zeitraum gewährleistet ist,
- dass bei Verwendung von elektronischen Unterschriften eine Richtlinie vorhanden ist, die festlegt, welche Dokumente eine handschriftliche oder eine elektronische Unterschrift benötigen und wie die ordnungsgemäße Verwendung und Wartung der elektronischen Unterschriftsfunktionen des computergestützten Systems gewährleistet wird.

Die LPE besitzt die Möglichkeit, die Verantwortung für die CS auf geschultes Personal zu delegieren. Die Organisationsverantwortung der LPE (Ressourcenbereitstellung, Überwachung etc.) bleibt immer erhalten. So hat sie z.B. darauf zu achten, dass keine Verantwortungskonflikte, wie z. B. Systemeinstellung von Prüfpersonal zum Audit Trail, auftreten können.

### 1.3.2. Prüfleiter (PL)

Der PL besitzt prinzipiell die Verantwortung für die Durchführung der Prüfung und GLP-Konformität. Demzufolge ist er auch verantwortlich für die Gewinnung von elektronischen Daten.

Sämtliche Daten müssen **zuschreibbar, lesbar, zeitnah, original, korrekt, vollständig, konsistent, dauerhaft und verfügbar** sein (Siehe 3.2, Tabelle 1).

Vor Beginn einer Prüfung hat der PL den Validierungsstatus des CS zu verifizieren.

### **1.3.3. Qualitätssicherung (QS)**

Die QS muss alle GLP-relevanten CS, die in der PE bzw. in den Prüfstandorten eingesetzt werden (Inventarliste, siehe 1.5) kennen. Sie muss in der Lage sein, die valide Verwendung von CS zu prüfen. Die Überprüfung der Einhaltung der Standards in allen Lebenszyklen eines CS ist Teil des QS-Programms bzw. soll in die Inspektionstätigkeit der QS einfließen. Diese Überprüfung kann auch an externe Fachleute oder spezialisierte Auditoren (z. B. Systemadministrator, Systemeigner, externe Fachleute) delegiert werden.

Die QS muss ausreichend geschult sein und über direkte Lesezugriffe verfügen, um, falls nötig, spezielle Computerprozesse (Überprüfung des Audit Trails, Methode zur Datenanalyse, Überprüfung der Rohdaten) zu überprüfen.

### **1.4. Einrichtungen**

Die Standorte für die Computerhardware, hier vor allem Serverräume = elektronische Archive usw. sind so zu wählen, dass die Umgebungsbedingungen (z.B. Temperatur, Luftfeuchte, Staub, elektromagnetische Störungen usw.) so eingehalten werden, dass keine technischen Schäden an den Systemen auftreten können. Des Weiteren ist eine Notfallstromversorgung (doppelt ausgelegte oder unterbrechungsfreie Stromversorgung) zur Vermeidung von Systemausfällen vorzuhalten. Diese Anforderung bezieht sich nicht auf Einzelplatzrechner.

### **1.5. Inventar**

Eine aktuelle Aufstellung (Inventarliste) GLP-relevanter CS und ihrer Funktionen ist vorzuhalten und zu pflegen (unabhängig von ihrer Komplexität, aber bezogen auf die Kritikalität der Generierung der Prüfergebnisse). Die Inventarliste sollte das CS (Modell, Hersteller, Version usw.), den Validierungs-/Qualifizierungsstatus und den Systemeigner (verantwortliche Person) beinhalten.

### **1.6. Lieferant**

Als Lieferanten kommen IT-Anbieter, Verkäufer, interne IT-Abteilung, Provider inklusive Hosting Service usw. in Frage. Die Aufgaben können sehr vielfältig sein, z. B. Lieferung, Installation, Integrierung, Validierung, Modifizierung und Wartung eines Systems aber auch Datenverarbeitung oder Archivierung. Die genaue Beschreibung der Aufgabe/Verantwortung des Lieferanten und klare Definition über den Datenbesitz (z. B. Hosting Service) muss beschrieben sein. Die PE muss die QS-Systeme der Lieferanten (GLP nicht erforderlich) kennen.

### **1.7. Handelsübliche Standardprodukte (Commercial-of-the-shelf products - COTS)**

Darunter fallen z.B. sogenannte Standard-PC-Anwendungen, die ohne oder mit begrenzter Modifikation oder auf Kundenwunsch erstellt werden. Falls die Applikation nicht komplex ist,

reicht die Funktionsprüfung entsprechend den festgelegten Anforderungen aus, wobei die eingesetzte Software risikobasiert zu validieren ist. In der Regel handelt es sich um solche Anwendungen wie z. B. *Tabellenkalkulationsprogramme*, wo vordefinierte Formulare, selbstgeschriebene Gleichungen oder Makros als in-house entwickelte Applikationen zu betrachten sind. Der eingesetzte Computer und das Tabellenkalkulationsprogramm (z.B. MS-Excel) mit den eigenentwickelten Excel-Arbeitsblättern (worksheets)) sollten als Einheit betrachtet und in geeigneter Form als CS qualifiziert werden.

### **1.8. Änderungs- und Konfigurationskontrolle (Change control)**

Jede Änderung an einem computergestützten System ist in einer kontrollierten Weise sowie in Übereinstimmung mit den schriftlichen Verfahrensweisen für die Änderungskontrollprozeduren durchzuführen. Dieses Verfahren gilt sowohl für die Hardware als auch die Software.

Diese Änderungskontrollen betreffen alle Phasen des Lebenszyklus (Validierung, Betrieb, Stilllegung). Auch in der Änderungskontrolle sind die Aufgaben und Verantwortungen der beteiligten Akteure zu definieren. Das Verfahren der Änderungskontrolle ist klar strukturiert und besteht im Wesentlichen aus Überprüfung, Genehmigung, Austestung und Risikobetrachtung. Zur Risikobeurteilung können die Regeln der Softwarekategorisierung entsprechend GAMP5 angewandt werden. Prinzipiell läuft das Änderungsverfahren immer nach dem gleichen Schema ab. Dabei ist die Vorgehensweise chronologisch:

1. Zunächst wird die Änderung (festgestellt oder beabsichtigt) dokumentiert.
2. Die mögliche Auswirkung der Änderung wird analysiert und bewertet.
3. Die Implementierung der Änderung im Prozess wird geplant.
4. Die Änderungen werden erarbeitet.
5. Anschließend erfolgt die Austestung.
6. Nach erfolgreicher Austestung werden die Änderungen implementiert.
7. Es erfolgt die endgültige Freigabe und der Abschluss des Change Verfahrens.

### **1.9. Anforderungen an die Dokumentation**

Für jedes computergestützte System muss eine Dokumentation vorhanden sein. Der Umfang der Dokumentation hängt von der Komplexität und Validierungsstrategie des computergestützten Systems ab und ist Bestandteil des Qualitätssicherungsprogramms. Die Dokumentation sollte sich auf drei Bereiche konzentrieren:

- Allgemeine Regelungen zu CS
- Validierung von CS
- Betrieb/Stilllegung (Operation) von CS.

In der nächsten Abbildung findet sich eine Zusammenstellung der grundlegenden Elemente, die in der Dokumentation zum CS berücksichtigt werden sollten, auf die drei genannten Bereiche.



Abbildung 3: Übersicht der wichtigsten Dokumentationen eines CS (Vortrag Dr. Bauer, Dr. Schütz BfR Berlin 2019)

Das OECD-Dokument Nr. 17 enthält eine Übersicht der wichtigsten Angaben zur Beschreibung eines CS, wie z. B. Namen und Version der Software, Hardware, Betriebssystem, auszuführende Funktionen usw.. Die aufgeführten Punkte sowie die Dokumentation zum Betrieb und Einsatz eines CS und die Regelung der Verantwortlichkeiten werden ausführlich im Fragenkatalog erfasst.

Für die zu erstellenden Dokumente gelten die gleichen Archivierungsfristen, wie für die damit gewonnenen Daten.

## 2. Projektphase

### 2.1. Validierung/Qualifizierung

Die CS sind so zu konzipieren, dass sie nachweislich für ihren Einsatz in einer GLP-Umgebung geeignet sind. Der Validierungsaufwand kann auf der Grundlage einer dokumentierten Risikobeurteilung an die Art des Systems angepasst werden. Die Validierungsergebnisse können auf die Benutzeranforderungsspezifikation (User Requirement Specification – URS, siehe 2.4), einem Validierungsplan, die Durchführung von Benutzerakzeptanztests und einem Validierungsbericht reduziert werden, wenn dies durch eine Risikobewertung nachgewiesen werden kann.

Letztendlich muss der Nachweis vorliegen, dass das System auf Einhaltung der Abnahmekriterien geprüft worden ist, bevor der Routinebetrieb startet.

Sowohl die Entwicklung eines computergestützten Systems als auch der Validierungsprozess sind durch Qualitätsmanagementsysteme zu regeln. Vorzugsweise sollten anerkannte Qualitätsmanagementsysteme zum Einsatz kommen. Erfolgt die Entwicklung durch einen externen Anbieter, so erfolgt die Überprüfung des Qualitätsmanagementsystems risikobasierend im Rahmen der Lieferantenqualifizierung (siehe auch 2.6).

**Retrospektive Evaluierung** ist nach dem vorliegenden Lebenszyklusmodell nicht mehr anwendbar. Auch Altsysteme müssen genauso behandelt werden wie Neusysteme. In Ausnahmefällen kann auf alte historische Dokumentationen über das CS zurückgegriffen werden. Zusätzlich müssen Anforderungen definiert werden, wie der Validierungsstatus der GLP-Anforderungen (siehe nachfolgende Abschnitte) erfüllt werden kann

### 2.2. Änderungskontrolle während der Validierungsphase

Mit dem Beginn des Validierungsprozesses muss ein Änderungskontroll- und Abweichungsmanagement-Prozess vorhanden sein, der klar von der Änderungskontrolle während des Systembetriebs unterschieden wird. Die Validierungsdokumentation muss Protokolle zur Änderungskontrolle (wenn zutreffend) und Berichte zu allen im Verlauf des Validierungsprozesses beobachteten Abweichungen enthalten.

### 2.3. Systembeschreibung

Wie schon in Kapitel 1.9 aufgeführt, gehört eine Systembeschreibung zur Dokumentation von CS. Dazu zählen die physischen und logischen Anordnungen von CS (z.B. Serverstruktur, Netzaufbau), zu Datenflüssen und Schnittstellen mit anderen Systemen oder Prozessen, Hardware- und Softwarevorgaben sowie vorgehaltene Sicherheitsmaßnahmen.

### 2.4. Benutzeranforderungsspezifikationen

Die Benutzeranforderungsspezifikation (User Requirement Specification – URS) beschreibt die Funktion und die Anwendung des Systems unabhängig von deren Komplexität. Sie umfasst

den gesamten Prozess aus Sicht des Nutzers und muss alle GLP-Funktionen/-Anwendungen enthalten, inklusive aller kritischen Funktionen. Dabei müssen abhängig von der Komplexität des Systems alle Spezifikationsunterlagen nachvollziehbar sein. Sollten nicht alle Funktionen des CS genutzt werden, sollten nur die „GLP-Funktionen“ beschrieben und getestet werden. Die Validierung muss aber auch die non-GLP-Funktionen beinhalten. Alle „anderen“ außerhalb der Anwendungen vorhandenen Funktionen sollten beschrieben sein, müssen aber nicht getestet werden.

## **2.5. Qualitätsmanagementsystem und unterstützende Verfahren**

Siehe 2.1

## **2.6. Kundenspezifische Systeme, Lieferantenqualifizierung**

Systeme, die für spezielle Anwendungszwecke im Auftrag der Prüfeinrichtung entwickelt werden, bergen aufgrund fehlender Erfahrungen mit der Software das höchste intrinsische Risiko. Da auch der Entwickler Teile der Validierung übernehmen kann, sind Rollen und Verantwortlichkeiten zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer schriftlich zu vereinbaren. Natürlich greift auch hier der risikobasierte Ansatz. Bei einfacheren Aufträgen (z.B. Software für Standardberechnungen) kann eine formularbasierte Lieferantenqualifizierung ausreichen. Werden komplexe Systeme in Auftrag gegeben, ist ein vollständiges Lieferantenaudit erforderlich. Der Auftragnehmer kann z.B. beim Entwurf des Validierungskonzepts und bei der Erstellung der Testpläne unterstützen, sowie bei der Durchführung von Risikoanalysen mitarbeiten und auch Validierungsaufgaben wie IQ, OQ übernehmen. Deshalb muss für die Validierung von komplexen kundenspezifischen Systemen mit ausgelagerten Aktivitäten eine Standardarbeitsanweisung vorhanden sein, die die Beurteilung und Berichterstattung von Qualitäts- und Leistungsmaßnahmen für alle Lebenszyklusstufen sicherstellt.

## **2.7. Prüfungen**

Bei computergestützten analytischen Messgeräten mit Auswerteeinheit, wie z. B. Chromatographiesystemen, kann ein sogenannter „Black Box-Test“ unter Verwendung von Kontrollproben als Akzeptanztest herangezogen werden (Weiteres zu Validierung/Qualifizierung von Geräten siehe 1.1).

## **2.8. Datenmigration**

Die Datenmigration beschreibt den Umzug von Daten von einer Plattform auf die andere. Das betrifft Versionsupdates und -upgrades<sup>1</sup>, sowie Umzüge von einer Datenbank in eine neue

---

<sup>1</sup> Update beschreibt kleine Verbesserungen oder Fehlerbehebungen an einer Software. In der Regel ändert sich nur die Versionsnummer.

Upgrade beschreibt umfangreiche Änderungen an einem Softwareprodukt und kann technische Neuerungen beinhalten.

Umgebung. Updates bzw. Upgrades müssen immer kontrolliert und dokumentiert durchgeführt werden. Bei wichtigen/kritischen Updates muss die PE informiert werden. Können die Rohdaten nicht oder nur sehr umständlich in ein neues System integriert werden, ist es erforderlich, die Daten z.B. nach PDF zu exportieren, oder Papierversionen zu erzeugen. Im letzteren Fall ist darauf zu achten, dass alle Daten inklusive Audit Trail gedruckt werden, um die Rekonstruierbarkeit zu gewährleisten.

Eine Datenmigration erfordert immer eine Validierung, bei der sichergestellt wird, dass Meta- und Rohdaten unverändert bleiben. Deshalb ist nach Abschluss der Migration ein Abgleich der Roh- und Metadaten unumgänglich. Eventuelle elektronische Signaturen müssen erhalten bleiben.

Beispiele für Migrationen:

- Ein LIMS wird durch ein anderes Produkt ersetzt,
- Ein LIMS oder die zugehörige Datenbank wird auf eine neue Version upgegradet oder upgedatet,
- Zwei oder mehrere Datenbanken werden zu einer zusammengefasst.

## **2.9. Datenaustausch**

Unter Datenaustausch im Sinne der GLP versteht man die Kommunikation zwischen den CS. Dabei wird grob in zwei Kategorien unterteilt, CS untereinander (Netzwerke) und CS mit peripheren Geräten (z.B. Analysengeräte mit PC). Besonders beim Austausch von elektronischen Daten müssen geeignete Kontrollen der Schnittstellen bezüglich Sicherheit und Systemintegrität durchgeführt werden (z.B. sichere Verschlüsselung bei Nutzung von Funkstrecken zur Kommunikation). In der Regel aber werden Standard-Kommunikationsinfrastrukturen und deren Verfahren (z.B. TCP/IP) verwendet, die als validiert gelten. Zusätzlich spielt auch die Rohdatendefinition eine Rolle. Es muss analysiert und definiert werden, auf welchem Gerät die Rohdaten gespeichert sind (z. B. Speicher Messgerät, Auswerte-PC oder Server).

## **3. Betriebsphase**

### **3.1. Genauigkeitskontrolle**

Einer der Hauptursachen in der Anwendung von CS ist die fehlerhafte Dateneingabe. Hierbei sind Strategien zur Risikominimierung zu beschreiben und einzuführen. Dies kann z. B. durch die Kontrolle durch einen zweiten Mitarbeiter oder ein elektronisches System erfolgen. Letzteres ist bei der Validierung eines CS zu berücksichtigen. Nicht validierte Dateneingabesysteme dürfen nicht eingesetzt werden. Das Kontrollverfahren zur manuellen Dateneingabe ist geeignet zu beschreiben, so dass es plausibel nachvollziehbar ist.

### 3.2. Daten und Datenspeicherung

Zur Abspeicherung von Daten müssen in der PE klare Regelungen festgelegt werden. Diese müssen so ausgelegt sein, dass eine Wiederherstellung nach einem die Systemintegrität gefährdenden Fehler möglich ist. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- gespeicherte Daten müssen sowohl physisch als auch elektronisch gegen Verlust, Beschädigung und/oder Änderung gesichert werden
- gespeicherte Daten müssen auf ihre Wiederherstellbarkeit, Zugänglichkeit, Lesbarkeit und Genauigkeit verifiziert werden
- der Zugriff auf gespeicherte Daten muss während der Aufbewahrungsfrist sichergestellt sein.

Die Datenlesbarkeit muss auch nach erfolgtem System- oder Softwareupdate gewährleistet sein. Wenn nötig, muss Software zum Lesen oder zum Rekonstruieren von Daten im Archiv aufbewahrt werden und die Lesbarkeit der archivierten Rohdaten regelmäßig überprüft werden.

Für jedes computergestützte System müssen die Rohdaten definiert werden, ungeachtet dessen, wie die Rohdaten mit dem System in Verbindung stehen. Dies kann z. B. durch Speicherung auf elektronischen Medien oder aber auch durch Computer- oder Geräteausdrucke erfolgen. Entscheidend ist die Nachvollziehbarkeit der Prüfung anhand der Rohdaten und Metadaten. Hier ist die Kritikalität der elektronischen Aufzeichnungen für die Qualität der Prüfergebnisse hervorzuheben.

Unter **Kritikalität** versteht man, welche Auswirkung der direkte oder indirekte Fehler einer physischen oder logischen Einheit zugemessen wird. Sie ist abhängig vom Umfang und Art der Anwendung des CS. Hohe Kritikalität wäre zum Beispiel der Zugang zu Daten durch unberechtigte Personen. Das Gegenteil wären klare administrative Regelungen.

Für die elektronischen Aufzeichnungen sind potenzielle Risiken zu erfassen und zu beurteilen sowie Maßnahmen zur Minimierung vorzuhalten. Generell muss nachgewiesen werden, wie elektronische Daten gespeichert werden, wie die Aufzeichnungsintegrität geschützt wird und wie die Lesbarkeit der Daten erhalten wird.

Diese Anforderungen gelten sowohl für Papier als auch für computerisierte Systeme. Ein hilfreiches Akronym bezüglich der Datenintegrität ist das **ALCOA +-** Konzept aus dem GAMP-Bereich.

*Tabelle 1. ALCOA +- Konzept:*

ALCOA – Kürzel	Anforderung	Fragen an PE
<b>A - Attributable (zuschreibbar)</b>	Rohdaten sollten immer in unveränderbarer Form vorliegen.	Wenn ein Datensatz geändert wurde, wer hat was, warum und wann gemacht?
<b>L - Legible (lesbar)</b>	Daten müssen dauerhaft in einem beständigen Speichermedium aufgezeichnet und lesbar sein.	Sind die Daten lesbar und dauerhaft aufgezeichnet?

<b>C - Contemporaneous (zeitnah)</b>	Daten sind immer zeitnah, chronologisch oder mit Zeitstempel aufzuzeichnen.	Wurden die Daten zeitnah aufgezeichnet?
<b>O - Original (original)</b>	Rohdaten und Aufzeichnungen entsprechen den tatsächlichen Daten.	Sind es die Originaldaten oder zertifizierte, echte Kopien?
<b>A - Accurate (korrekt)</b>	Die Aufzeichnungen spiegeln genau das wieder, was passiert ist.	Sind die Aufzeichnungen fehlerfrei bzw. wurden nicht verändert oder dokumentiert ergänzt?
<b>+ Complete (vollständig)</b>	Die Aufzeichnungen sind vollständig.	Liegen sämtliche Rohdaten inklusive Auswertungen vor?
<b>+ Consistent (konsistent)</b>	Die Daten sind stimmig und widerspruchsfrei.	Spiegeln die Zeit- und Datumstempel die chronologische Abfolge wieder?
<b>+ Enduring (dauerhaft)</b>	Die Daten sind unverändert über den gesamten Aufbewahrungszeitraum.	Wie erfolgt die Aufzeichnung über den gesamten Archivierungszeitraum?
<b>+ Available (verfügbar)</b>	Die Aufzeichnungen sind lesbar und druckbar.	Sind die Daten jederzeit verfügbar und zugänglich z.B. beim Audit?

Für alle mit CS gewonnenen Daten gelten in GLP-relevanten Zeiträumen weiterhin folgende Anforderungen:

- die physische Zugriffskontrolle auf elektronische Speichermedien (z. B. Maßnahmen zur Kontrolle und Überwachung des Zutritts von Personal zu Serverräumen usw.)
- die logische (elektronische) Zugriffskontrolle auf gespeicherte Aufzeichnungen (z.B. Berechtigungskonzepte für computergestützte Systeme, die die Rollen und Rechte in einem GLP-relevanten computergestützten System definieren)
- den physischen Schutz der Speichermedien vor Verlust oder Zerstörung (z. B. durch Feuer, Feuchtigkeit, schädliche elektrische Fehler oder Anomalien, Diebstahl usw.)
- den Schutz von gespeicherten elektronischen Aufzeichnungen gegen Verlust und Änderung (z.B. Validierung der Backup-Verfahren einschließlich der Verifizierung von Backup-Daten und ihrer ordnungsgemäßen Speicherung, Anwendung von Audit-Trail-Systemen) und
- das Sicherstellen des Zugriffs auf und der Lesbarkeit von elektronischen Aufzeichnungen durch Bereitstellung einer geeigneten physischen sowie Software-Umgebung.

### 3.3. Ausdrücke

Erfolgt ein Ausdruck von Daten zur Darstellung von Rohdaten, müssen alle elektronischen Daten, einschließlich der abgeleiteten Daten sowie der Metadaten (und der Informationen über Datenänderungen, wenn diese Änderungen für den Erhalt des korrekten Inhalts und des korrekten Sinngehalts von Daten notwendig sind) ausgedruckt werden.

Alternativ müssen alle elektronischen Aufzeichnungen auf einem Bildschirm überprüfbar und in einem von Menschen lesbaren Format vorhanden sein und aufbewahrt werden. Dies umfasst alle Informationen über an Aufzeichnungen vorgenommenen Änderungen, wenn diese Änderungen für den korrekten Inhalt und die korrekte Bedeutung relevant sind.

### 3.4. Audit-Trails

Bei vielen (insbesondere bei neueren und komplexeren) computergestützten Systemen ist ein Audit-Trail integriert. Ein Audit-Trail liefert einen dokumentarischen Nachweis über Aktivitäten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt Einfluss auf den Inhalt oder die Bedeutung einer Aufzeichnung hatten. Audit-Trails müssen verfügbar sein und in eine von Menschen lesbare Form umgewandelt werden können. In Abhängigkeit vom System können, um diese Vorgabe zu erfüllen, Log-Dateien in Betracht gezogen werden (oder sie können zusätzlich zu einem Audit-Trail-System herangezogen werden). Sämtliche Änderungen an elektronischen Aufzeichnungen dürfen die ursprünglichen Eintragungen nicht verbergen und müssen mit einem Zeit- und Datumsstempel versehen sein. Sie müssen auf diejenige Person, die die Änderung vorgenommen hat, rückführbar sein. Das Audit-Trail muss als Teil des CS validiert werden.

Audit-Trails müssen für ein computergestütztes System aktiviert und so konfiguriert sein, dass die Rollen und Verantwortlichkeiten des Prüfungspersonals widerspiegelt werden. Die Möglichkeit, Modifikationen an den Einstellungen für den Audit-Trail vorzunehmen, muss auf dazu befugtes Personal beschränkt bleiben. Das gesamte an einer Prüfung beteiligte Personal (z. B. Prüfleiter, Leiter von analytischen Abteilungen, Analytiker usw.) darf keine Berechtigung haben, Änderungen an den Audit-Trail-Einstellungen vorzunehmen.

Das Audit-Trail ist eine kritische Phase, die ins QS-Programm integriert und besonders überwacht werden muss.

Das System muss in der Lage sein, Änderungen, die an vorher eingegebenen Daten vorgenommen wurden, kenntlich zu machen, sowohl auf dem Bildschirm als auch in allen Ausdrucken. Die originalen und modifizierten Eintragungen sind vom System aufzubewahren. Audit-Trails können in einigen Systemen als Änderungsnachweis verwendet werden, ergänzend zur Anzeige der Daten (auf dem Bildschirm oder im Ausdruck). Die Originaldaten müssen gemeinsam mit den modifizierten Daten abgespeichert werden. So müssen erneut integrierte Rohdaten (z.B. Chromatogramme), die für eine Neuberechnung modifiziert worden sind, unveränderbar gekennzeichnet sein.

Auch ohne das Vorhandensein eines integrierten Audit-Trails gelten die Anforderungen an die Nachvollziehbarkeit und Integrität der Daten. Änderungen an Datensätzen müssen sichtbar und nachvollziehbar im Sinne eines Audit-Trails erfolgen (wer hat was, warum und wann gemacht)?

### 3.5. Änderungs- und Konfigurationsmanagement

Auch in der Betriebsphase ist das Change-Verfahren für Hard- und Software in geeigneter Weise zu beschreiben, da diese Änderungen den Validierungsstatus und somit die Datenintegrität beeinflussen können. Entsprechend sind auch die Verantwortlichkeiten zu regeln.

Solche Änderungen können beispielsweise sein:

- Software-Versionsänderungen
- Modulfreischaltungen

- Erweiterungen des Systems
- Änderungen im Netzwerk
- Einsatz von selbstentwickelten Makros
- Aktualisierung von Gerätetreibern oder Virenschutz
- Wechsel der Speichermedien
- neue Ausgabegeräte usw.

Dabei ist immer zu beachten, dass diese Änderungen die GLP-Prüfung (Datenintegrität) beeinflussen können. Dazu sind Bewertungsmethoden zu beschreiben, die für die Festlegung des Umfangs der Nachprüfung (Revalidierung) nötig ist.

Die Konfiguration eines CS muss über den gesamten Lebenszyklus, also von der Projektphase bis zur Stilllegung bekannt sein. Bei CS im analytischen Bereich ist die Konfiguration des CS Bestandteil der Methodvalidierung.

Nach Eingriffen in ein CS (geplant = Wartung, ungeplant = Reparatur) ist der Validierungsstatus zu prüfen und zu dokumentieren.

### **3.6. Regelmäßige Überprüfungen**

Regelmäßige Überprüfungen des CS sollen sicherstellen, dass der valide Zustand weiterbesteht und den GLP-Status der Datengewinnung/ –verarbeitung bestätigen. Der Inhalt und Umfang der Überprüfung hängt von der Komplexität und Kritikalität des Systems ab. Der Aufwand der Überprüfung eines COTS ist in der Regel gering und kann in Abhängigkeit von der Validität des Systems von der Überprüfung ausgenommen werden. Bei zunehmender Komplexität und Kritikalität der Systeme z.B. GC-MS, HPLC ist der Umfang wesentlich größer. Hier muss der volle Funktionsumfang, die Abweichungsaufzeichnungen, Störfälle, die Upgrade-Historie, die Leistung, Zuverlässigkeit und Sicherheit des Systems überprüft werden. Die Häufigkeit und die Intensität einer solchen regelmäßigen Überprüfung müssen risikobasiert erfolgen. Die verantwortlichen Personen sind zu benennen. Die Überprüfung ist zu dokumentieren.

Bei den in analytischen Prüfungen verwendeten komplexen Gerätesystemen sollten Geräteverantwortliche benannt werden. Der Status des Gerätes ist regelmäßig zu überprüfen und zu dokumentieren bzw. am Gerät kenntlich zu machen. Die Festlegung des Umfangs der Überprüfung von komplexeren Systemen, wie Datenbanken, LIMS, Netzwerken usw. ist festzulegen. Ebenso ist die Verantwortlichkeit von hinzugezogenen IT-Fachpersonal festzulegen und zu dokumentieren.

Prinzipiell müssen bei den regelmäßigen Überprüfungen sämtliche gemeldete unerwartete Ereignisse (z.B. Fehlermeldungen, Systemabstürze) erfasst werden, da sie möglicherweise den Validierungsstatus des Systems beeinflusst haben könnten.

### **3.7. Physische, logische Datensicherheit und Datenintegrität**

Die physische IT-Sicherheit bezieht sich auf mittelbare und unmittelbare, physische Einwirkungen auf Computersysteme. Das betrifft den Zugangsschutz zu ganzen

Gebäuden, Räumen oder zu kritischen Systemen und die Abwehr elementarer Bedrohungen. Elementare Bedrohungen sind: Feuer, fehlerhafte Klimatisierung, Wasser, Ausfall oder Störung der Stromversorgung, elektromagnetische Störstrahlung, Diebstahl, Manipulation (Hard- und Software, Informationen) und Integritätsverluste durch Alterung von Datenträgern.

Die logische Sicherheit wird unterteilt in die programmtechnische und organisatorische Sicherheit. Bei der logischen Sicherheit sind die elementaren Bedrohungen unter anderem unbefugtes Eindringen in IT-Systeme, Schadprogramme und Sabotage. Zum Schutz vor Bedrohungen von außen sind Produkte wie Firewalls und Virens Scanner erforderlich.

Zur Wahrung der Integrität ist es entscheidend, dass Daten nur von befugten Personen geändert werden können. Deshalb ist die Verrechtung von Ordnerstrukturen bei der Speicherung GLP-relevanter Rohdaten und die Rollendefinitionen sowie Rollenvergabe bei Fachanwendungen wie LIMS-Systemen von entscheidender Bedeutung. Rechte und Rollen sind so zu vergeben, dass Änderungen nur von berechtigten Personen durchgeführt werden, die diese für die Erfüllung einer konkreten Aufgabe benötigen (Need-to-know-Prinzip). Personal, welches bei der Durchführung von Prüfungen involviert ist, sollte keine Administratorenrechte haben. Das Verfahren zur Rechte- und Rollenvergabe ist zu dokumentieren.

Die genannten Einwirkungen können durch geeignete technische Maßnahmen erkannt bzw. verhindert werden. Dies ist allerdings nicht nur eine Frage der Technik. Wichtige Elemente zur Abwehr von elementaren Bedrohungen und zum Schutz der Datenintegrität und Datensicherheit sind dokumentierte Verfahren, die vom Management der Prüfeinrichtung eingeführt werden müssen. Dazu gehören:

- dokumentierte Sicherheitsverfahren zum Schutz von Daten, Soft- und Hardware (z.B. eine IT-Sicherheitsrichtlinie)
- ein Konzept zur Vergabe von Zugangsberechtigungen zu Computerhardware
- ein Konzept zur Vergabe von Berechtigungen für den logischen Zugriff zu Domains, Computern, Anwendungen und Daten
- Das Personal muss entsprechend geschult sein.

### **3.8. Störfallmanagement (Incident Management)**

Das Störfallmanagement umfasst alle erkannten oder vermuteten Störungen, die eine definierte Kritikalität überschreiten. Nach der allgemeinen Definition sind Störfälle (Incidents) Ereignisse, die nicht zum standardmäßigen Betrieb eines Services gehören und tatsächlich oder potenziell eine Unterbrechung dieses Services oder eine Minderung der vereinbarten Qualität verursachen könnten.

Besteht nur der Verdacht, dass Prüfungen betroffen sein können, sind LPE, Prüfleiter und QS zu informieren. Der Prüfleiter entscheidet, ob der Vorfall Auswirkungen auf Prüfungen hat. Die Störfälle sind zu archivieren und müssen von der GLP-Prüfung zum Computersystem und umgekehrt rückführbar sein. Störungen müssen regelmäßig

ausgewertet werden und tragen zu einer Verbesserung und Weiterentwicklung verschiedener Elemente, wie Änderungs- und Konfigurationsmanagement, der regelmäßigen Überprüfung sowie der Aus- und Fortbildung bei. Klassische Beispiele sind der Ausfall des zentralen Klimadatenerfassungssystems, Störung eines LIMS-Datenbankservers oder auch Virenbefall.

### 3.9. Elektronische Unterschrift

Elektronische Aufzeichnungen können elektronisch durch Anbringen einer elektronischen Unterschrift (Signatur) unterschrieben werden, von denen erwartet wird, dass sie

- die gleichen rechtlichen Konsequenzen haben wie handschriftlich geleistete Unterschriften, zumindest in der Prüfeinrichtung;
- auf Dauer (über den gesamten Archivierungszeitraum) mit ihren (ihrer) entsprechenden Aufzeichnung(en) verknüpft ist (sind);
- Uhrzeit und Datum beinhalten, zu der (dem) sie geleistet wurden („Elektronischer Zeitstempel“);
- die Identifizierung des Unterzeichneten ermöglichen und die Bedeutung der Unterschrift angeben.

Bei der Genehmigung des Prüfplans und der Unterzeichnung des Abschlussberichtes (claim of compliance) durch den Prüfleiter sowie bei der dem Abschlussbericht beizufügenden Erklärung der QS ist die Verwendung von qualifizierten Signaturen, Siegeln und Zeitstempeln gemäß eIDAS-Verordnung (EU) Nr. 910/2014 erforderlich. Für andere elektronische Freigaben (z. B. SOP oder Prüfgegenstände) reichen andere sichere und validierte Verfahren, wie z.B. fortgeschrittene Signatur, Siegel und Zeitstempel aus. Für das übliche Datenhandling ist ein Audit-Trail angemessen.

Die elektronische Unterschriftsfunktion eines computergestützten Systems muss in den Systemanforderungen erwähnt und in den Systemverfahren validiert und beschrieben sein.

Es muss eine Richtlinie zum Thema elektronische Unterschrift vorhanden sein, die den ordnungsgemäßen Betrieb der elektronischen Unterschriftsfunktionen des computergestützten Systems regelt und gewährleistet. Darin wird festgelegt:

- welche Aufzeichnungen eine handschriftliche Unterschrift oder eine elektronische Unterschrift benötigen,
- welche Personen berechtigt sind, elektronische Unterschriften in welcher Rolle prüfungsbezogen zu leisten,
- wie gewährleistet wird, dass die elektronische Unterschrift äquivalent zur handschriftlich geleisteten Unterschrift ist und dass deren Authentizität unumstritten ist, zumindest innerhalb der Grenzen der Prüfeinrichtung oder des Prüfstandortes. Die erneute Passworteingabe ist als Mindestvoraussetzung für eine elektronische Unterschrift anzusehen. Die Betätigung einer Funktionstaste durch eine am System angemeldete Person ist nicht als elektronische Unterschrift anzusehen,
- in welcher Form Metadaten, die mit der elektronisch unterzeichneten Aufzeichnung verbunden sind, eindeutig identifiziert sind (z.B. Methodenparameter und

Systemkonfiguration). Die Signaturfunktion des computergestützten Systems muss die Gleichzeitigkeit der Verknüpfung zwischen der elektronisch unterzeichneten Aufzeichnung und den erläuternden Metadaten gewährleisten (Siegefunktion),

- wie Änderungen an der geleisteten elektronischen Unterschrift oder an der Verknüpfung zu den verbundenen Metadaten verhindert werden,
- wenn elektronisch unterzeichnete Aufzeichnungen oder die unterstützenden Metadaten geändert werden, ist diese Änderung durch die für die Änderung verantwortliche Person zu erläutern, (elektronisch) zu unterzeichnen und mit Datum zu versehen (Audit-Trail).

Es können zur Unterzeichnung von Aufzeichnungen, die von einem elektronischen System stammen, „papierbasierte“ Versionen ausgedruckt und unterschrieben werden. Diese enthalten möglicherweise nicht alle Informationen, die für eine vollständige Rekonstruktion der Aktivitäten benötigt werden. Bestimmte unterstützende Metadaten, die für die ausgedruckte/unterzeichnete Aufzeichnung relevant sind, können elektronisch in einer *Hybridlösung* aufbewahrt werden.

Die Verwendung eines solchen Systems muss vollständig in den Verfahrensanweisungen der Prüfeinrichtung erläutert und mittels einer Risikoabschätzung begründet sein. Die Hybridlösung muss eindeutig beschrieben werden, um alle zusätzlichen elektronischen Aufzeichnungen oder unterstützenden Metadaten zu identifizieren, welche durch die gedruckte oder unterschriebene Version dargestellt werden.

Wird ein kompletter Satz elektronischer Aufzeichnungen und seine gedruckte Entsprechung parallel aufbewahrt, muss festgelegt werden, welches die vorgeschriebene Aufzeichnungsart ist, um das entsprechende Kontrollverfahren zur Anwendung zu bringen (Beispiel: Wenn der vollständige Datensatz eines analytischen Systems ausgedruckt und gleichzeitig elektronisch aufbewahrt wird, muss festgelegt sein, welcher Datensatz der vorgeschriebene ist).

### **3.10. Datenfreigabe**

Wenn ein Verfahren einen der elektronischen Datenfreigabeprozesse beinhaltet, muss die Datenfreigabefunktion Bestandteil der Systemvalidierung sein (z.B. elektronische SOP-Freigabe). Der Freigabeprozess muss in den Verfahrensanweisungen der Prüfeinrichtung beschrieben sein und im System elektronisch ausgeführt werden.

### **3.11. Archivierung**

Die in der Guideline No. 17 definierten Vorgaben zur elektronischen Archivierung ergänzen das OECD Beratungsdokument der Arbeitsgruppe GLP Nummer 15 (Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP). Neben den speziellen Anforderungen zur elektronischen Archivierung müssen auch die Bedingungen für die Archivierung von Papierdokumenten beachtet werden.

Die Hardwareanforderungen für die elektronische Archivierung lassen sich nicht auf spezielle

Hersteller und Produkte beschränken. Mittlerweile gibt es viele Anbieter, die mit einer Compliance zur Langzeitarchivierung werben und auch für das GLP-Umfeld geeignet sind. Die wesentlichen Prüfpunkte sind im Fragekatalog unter 3.11 abgelegt.

Bei der elektronischen Archivierung ist nicht nur die reine Speicherung von Daten relevant. Im Zeitraum der Archivierung können sich Hardwareumgebungen, Datenträger, Datenbanken, Datenbankversionen und Dateiformate ändern und lösen Revalidierungen und Migrationsprozesse aus. Die elektronische Archivierung ist als eigenständiges Verfahren zu validieren.

### **3.12. Disaster Recovery (Wiederherstellen nach Systemausfällen)**

Für den Fall eines Systemausfalls ist eine Risikobeurteilung durchzuführen, die die vorzunehmenden Maßnahmen in Abhängigkeit ihrer Bedeutung (Kritikalität) für die Qualität der Prüfergebnisse und des zeitlichen und personellen Aufwandes festlegt. Diese Notfallpläne müssen entsprechend validiert, dokumentiert und getestet sein. Sie müssen die Datenintegrität in allen Phasen sicherstellen und dürfen die Prüfung nicht verfälschen. Personal, das an der Durchführung von Prüfungen nach den GLP-Grundsätzen beteiligt ist, muss diese Notfallpläne kennen.

Sicherungskopien der gesamten eingesetzten Software müssen (in der für das validierte computergestützte System relevanten Version) aufbewahrt werden, bei einem Dritten hinterlegt oder gemäß Service Level Agreement verfügbar sein. Wenn Wiederherstellungsverfahren Änderungen an Hard- oder Software zur Folge haben, gelten die Validierungsanforderungen dieser Leitlinie.

Wenn ein alternatives Verfahren zur Datenerfassung zur Anwendung kommt, bei dem die manuell aufgezeichneten Daten danach in den Computer eingegeben werden, müssen die Daten deutlich als solche gekennzeichnet werden. Der Dateneingabeprozess muss validiert werden, und es muss eine Aussage getroffen werden, ob die eingegebenen Daten äquivalent den manuell aufgezeichneten Rohdaten sind. Die manuell aufgezeichneten Rohdaten sind als Originalrohdaten zu erhalten und zu archivieren. Der komplette Aufbewahrungszeitraum ist für die manuell aufgezeichneten Rohdaten erforderlich. Alternative Back-up-Verfahren müssen dazu dienen, das Risiko des Datenverlustes zu minimieren und garantieren, dass diese alternativen Aufzeichnungen erhalten bleiben.

## **4. Stilllegungsphase**

Die Systemstilllegung ist als eine Phase des Lebenszyklus des Systems zu betrachten. Sie ist zu planen, muss risikobasiert sein und dokumentiert werden. Für den Fall der Notwendigkeit der Migration oder Archivierung GLP-relevanter Daten sind Risiken für die Daten auszuschließen.

## I. Referenzen

OECD GLP Advisory Dokuments Nr. 17 „Anwendung von Grundsätzen der Guten Laborpraxis auf computergestützte Systeme“ (22. April 2016)

„Good Practices for Computerised Systems in Regulated GxP Environments“ [gültige Fassung vom 25.09.2007] PIC/S PI 11-3

„Computerised Systems used in Nonclinical Safety Assessment: Current Concepts in Validation and Compliance“ [veröffentlicht 2008, DIA, Red Apple II].

„GAMP 5 - A Risk Based Approach to Compliant GxP Computerised Systems“ ISPE Good Automated Manufacturing Practice © ISPE 2007

„Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP“, [ENV/JM/MONO(2007)10], OECD GLP-Advisory Dokument Nr. 15.

Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union. Band 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. Anhang 15 zur EU-Richtlinie Guidelines for Good Manufacturing Practice betreffend „Qualification and Validation“, Oktober 2015.

Die VERORDNUNG (EU) Nr. 910/2014 vom 23. Juli 2014 über elektronische Identifizierung und Vertrauensdienste für elektronische Transaktionen im Binnenmarkt und zur Aufhebung der Richtlinie 1999/93/EG (**eIDAS-Verordnung** (electronic IDentification, Authentication and trust Services).

## II. Glossar

Begriff	Definition
Akzeptanzkriterien	Dokumentierte Kriterien, die erfüllt werden müssen, um eine Testphase erfolgreich abzuschließen oder den Anforderungen für die Auslieferung zu entsprechen.
Akzeptanztest	Formaler Test des gesamten computergestützten Systems in der voraussichtlichen Systemumgebung zur Feststellung, ob alle Akzeptanzkriterien der Prüfeinrichtung erfüllt wurden und ob das System für den Einsatz geeignet ist.
Änderungskontrolle	Laufende Evaluierung und Dokumentation der Systemfunktionen und Änderungen, um zu bestimmen, ob ein Validierungsprozess nach einer Änderung des computergestützten Systems erforderlich ist.
Änderungsmanagement	Änderungsmanagement ist der Prozess der Steuerung des Lebenszyklus von Änderungen.
Anerkannte technische Standards	Standards, die von nationalen oder internationalen Standardisierungsinstitutionen (ISO, IEEE, ANSI etc.) veröffentlicht wurden.
Benutzeranforderungsspezifikation	Benutzeranforderungsspezifikationen legen in Schriftform fest, was der Benutzer vom computergestützten System dahingehend erwartet, was es zu leisten in der Lage ist.
Benutzerkontrolle	Kontrolle der Benutzerzugriffsrechte und sonstigen Rechte.
Berechtigungskonzept	Ein Berechtigungskonzept ist ein formelles Verfahren zur Festlegung und Steuerung von Zugriffsrechten auf ein computergestütztes System und von Rechten in einem computergestützten System.
Betriebssystem	Ein Programm oder eine Sammlung von Programmen, Routinen und Subroutinen, die den Betrieb eines Computers steuern. Ein Betriebssystem kann Dienste wie die Zuteilung der Systemressourcen, der Rechenzeit, die Ein-/Ausgabesteuerung und die Datenverwaltung zur Verfügung stellen.
Black Box Test	Überprüfung des Funktionsumfang einer Software durch Abgleich des sichtbaren Verhaltens (z. B. erhaltene Mess- bzw. Berechnungswerte) gegenüber der Benutzeranforderungsspezifikation. Eine Kenntnis der inneren Funktionsweise (z.B. Quellcode) des Systems wird nicht vorausgesetzt.

Computergestütztes System	Ein computergestütztes System ist eine Funktion (ein Prozess oder eine Operation), die in ein Computersystem integriert ist und von ausgebildetem Personal ausgeführt wird. Die Funktion wird vom Computersystem gesteuert. Der Steuerungscomputer besteht aus Hardware und Software. Die zu steuernden Funktionen bestehen aus Geräten, die gesteuert werden und aus Bedienungsabläufen, die von Personal vorgenommen werden.
Daten (abgeleitete Daten)	Abgeleitete Daten sind abhängig von Rohdaten und können aus Rohdaten rekonstruiert werden (z. B. mittels Tabellenkalkulation berechnete Endkonzentrationen, gestützt auf Rohdaten, Ergebnistabellen, wie von einem LIMS zusammengefasst usw.).
Daten (Rohdaten)	Daten (Rohdaten) können als messbares oder beschreibbares Attribut einer physischen Einheit, eines Prozesses oder Ereignisses definiert werden. Die GLP-Grundsätze definieren Rohdaten als die gesamten Laboraufzeichnungen und Dokumentationen, einschließlich der Daten, die direkt über eine automatische Geräteschnittstelle in einen Computer eingegeben wurden, wobei die Daten das Ergebnis von Erstbeobachtungen und Maßnahmen in einer Prüfung sind und diese für die Rekonstruktion und Evaluierung des Berichts zu dieser Prüfung benötigt werden.
Datenerfassung	Unter Datenerfassung versteht man Maßnahmen, die typischerweise erfolgen, um Daten und dazugehörige Metadatenelemente zu planen, zu erfassen und zu verifizieren.
Datenfreigabe	Datenfreigabe bedeutet die Sperrung von Daten nach deren Erfassung, Validierung und beispielsweise Umwandlung, um die Daten für eine Verwendung in Aufzeichnungen einsetzbar zu machen.
Datenmigration	Datenmigration ist die Aktivität, die zum Beispiel den Transport von elektronischen Daten von einem Computersystem zu einem anderen, die Übertragung von Daten zwischen Speichermedien oder schlichtweg die Umwandlung von Daten aus einem Stadium in ein anderes (zum Beispiel die Umwandlung von Daten in ein anderes Format) beinhaltet. Der Begriff „Daten“ bezeichnet sowohl „Rohdaten“ als auch „Metadaten“.
Datensicherung (Backup)	Vorsorgliche Maßnahmen zur Wiederherstellung von Datenfiles oder Software zur Wiederaufnahme/zum Neustart der Datenverarbeitung oder der Benutzung einer Ersatz-Computeranlage nach einer Betriebsstörung oder einem Ausfall des Systems.
Elektronische Aufzeichnung	Alle Kombinationen von textlichen, grafischen, Daten-, Audio-, bildlichen oder sonstigen Informationsdarstellungen in digitaler Form, die mithilfe eines Computersystems erstellt, modifiziert, gepflegt, archiviert, abgerufen oder verteilt werden.
Elektronische Unterschrift	Ein elektronisches Mittel, das an die Stelle einer mit der Hand geleisteten Unterschrift oder an die Stelle von Paraphen treten kann, und zwar zum Zweck der Erteilung von Genehmigungen, Berechtigungen oder zur Verifizierung von speziellen Dateneinträgen.

Gesteuerte Funktion	Eine gesteuerte Funktion ist ein Prozess oder eine Operation, der bzw. die in ein Computersystem integriert ist und von ausgebildetem Personal ausgeführt wird.
Handelsübliches Standardprodukt (COTS)	Software oder Hardware ist ein handelsübliches Standardprodukt (COTS), wenn es der allgemeinen Öffentlichkeit durch einen Anbieter zur Verfügung gestellt wird, wenn es in mehreren und identischen Exemplaren erhältlich ist und wenn es von der Leitung der Prüfeinrichtung ohne Anpassung oder mit einigen kundenspezifischen Anpassungen implementiert wird.
Hybridlösung (System)	Parallele Existenz von Papieraufzeichnungen, elektronischen Aufzeichnungen und Unterschriftskomponenten. Beispiele sind Kombinationen von Papieraufzeichnungen (oder von anderen nichtelektronischen Medien) und elektronischen Aufzeichnungen, von Papieraufzeichnungen und elektronischen Unterschriften mit der Hand geleisteten Unterschriften, verknüpft mit elektronischen Aufzeichnungen.
Konfiguration	Eine Konfiguration ist eine Anordnung von Funktionseinheiten und bezieht sich auf die Auswahl von Hardware, Software und Dokumentation. Sie hat Einfluss auf Funktion und Leistung des Systems.
Konfigurationsmanagement	Das Konfigurationsmanagement umfasst Maßnahmen, die erforderlich sind, damit es möglich ist, ein computergestütztes System zu einem bestimmten Zeitpunkt exakt zu definieren.
Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen	Das Konzept von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen konzentriert sich auf die systematische Untersuchung der Grundursachen festgestellter Probleme bzw. Risiken und versucht, deren erneutes Auftreten bzw. deren Auftreten zu verhindern.
Kundenspezifisches computergestütztes System	Ein individuell konzipiertes computergestütztes System, das so gestaltet ist, dass es für spezielle Geschäftsprozesse geeignet ist.
Lebenszyklusmodell	Ein Lebenszyklusmodell beschreibt die Phasen bzw. Aktivitäten eines bzw. innerhalb eines Projekts, von der Konzeption bis hin zur Stilllegung des Produktes. Er spezifiziert die Beziehungen zwischen Projektphasen, einschließlich Übergangskriterien, Feedbackmechanismen, Meilensteine, Ausgangsbasen, Überprüfungen (Reviews) und abzuliefernde Projektergebnisse.
Metadaten	Metadaten sind Daten über Daten. Metadaten sind Informationen, die für die Identifizierung, Beschreibung und das Wirkungsgefüge von elektronischen Aufzeichnungen genutzt werden. Metadaten verleihen Daten ihren Sinngehalt, liefern Kontext, definieren Strukturen und ermöglichen die Wiederauffindbarkeit über Systeme hinweg sowie die Nutzbarkeit, Authentizität und Auditierbarkeit im Laufe der Zeit.
Periphere Komponenten	Alle angeschlossenen Geräte oder Hilfs- bzw. dezentrale Komponenten, wie Drucker, Modems, Terminals etc.

Prozess	Ein Prozess ist eine Reihe von Maßnahmen, die zur Erzielung eines bestimmten Ergebnisses konzipiert sind. Ein Prozess definiert erforderliche Arbeitsaktivitäten und die Verantwortlichkeiten des Personals, das mit der Arbeit betraut wurde. Geeignete Werkzeuge und Ausrüstungen, Verfahren und Methoden definieren die Aufgaben und die Beziehungen der Aufgaben zueinander.
Quellcode	Das Original eines Computerprogramms in für den Menschen lesbarer Form (Programmiersprache) formuliert, das in eine maschinenlesbare Form übersetzt werden muss, bevor es durch den Computer ausgeführt werden kann.
Risiko	Kombination aus Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Schadens und Schwere dieses Schadens.
Risikoanalyse	Einschätzung des mit den festgestellten Gefährdungen verbundenen Risikos. Es ist der qualitative bzw. quantitative Prozess des Verknüpfens der Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem Schadensausmaß.
Risikobeurteilung	Risikobeurteilung beinhaltet das Feststellen von Gefährdungen und die Analyse und Evaluierung von Risiken, die mit der Gefährdungsexposition in Verbindung stehen. Nach der Risikobeurteilung folgt die Risikokontrolle.
Risikoerfassung	Eine systematische Nutzung von Informationen zur Erfassung von Gefährdungen in Bezug auf die Risikofrage oder Problembeschreibung. Die Informationen können historische Daten, theoretische Analysen, geäußerte Standpunkte und die Bedenken von Beteiligten umfassen.
Risikokontrolle	Prozess, durch den Entscheidungen erreicht und Schutzmaßnahmen umgesetzt werden, mit dem Ziel, Risiken so weit zu reduzieren, dass sie ein bestimmtes Niveau erreichen bzw. mit dem Ziel, Risiken auf einem bestimmten Niveau zu halten.
Risikomanagement	Das Konzept des Qualitäts-Risikomanagements wird als „ein systematischer Prozess“ zur Beurteilung, Steuerung, Kommunikation und Überprüfung von für die Qualität bestehenden Risiken beschrieben.
Risikominimierung	Durchführung von Maßnahmen zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Schadens und Abschwächung der Schwere dieses Schadens.
Sicherheit	Der Schutz der Computerhardware und -software vor unbeabsichtigtem oder beabsichtigtem Zugriff, Benutzung, Änderung, Zerstörung oder Offenlegung. Sicherheitsüberlegungen betreffen auch Personal, Daten, Kommunikation sowie den physischen und logischen Schutz der Computerinstallationen.

Software	Ein Programm, das erworben oder entwickelt, angepasst oder nach den Anforderungen der Prüfeinrichtung speziell angefertigt wurde zum Zweck der Steuerung von Prozessen, Datenerfassung, Datenbearbeitung, Berichterstattung und/oder Archivierung der Daten.
Störfallmanagement (Incident Management) (Abweichungsmanagement)	Das Störfallmanagement beinhaltet Aktivitäten zur Identifizierung, Dokumentation, Evaluierung und (wenn nötig) Untersuchung, um die eigentlichen Ursachen für die Abweichung (den Störfall) zu ermitteln und einem erneuten Auftreten vorzubeugen.
Validierung	Vorgang der Nachweiserbringung, dass ein Prozess zu den erwarteten Ergebnissen führt. Die Validierung eines computergestützten Systems
Validierungsstrategie	Die Validierungsstrategie legt in einem Dokument den Prozess und alle Aktivitäten fest, die sich auf die einzelnen Schritte der Validierung des computergestützten Systems beziehen.
Vorgeschriebene Aufzeichnung	Hierbei handelt es sich um eine Aufzeichnung, die gemäß den GLP-Vorschriften zu pflegen bzw. vorzulegen ist. Eine vorgeschriebene Aufzeichnung kann in verschiedenartigen Formaten vorliegen, z. B. elektronisch, in Papierform oder sowohl als auch.
Zulassung	Vorgang der Nachweiserbringung, dass alle Ausrüstungen, einschließlich der Software, ordnungsgemäß funktionieren und auf ihren Zweck ausgerichtet sind.

Weitere Begriffsbestimmungen finden Sie in den „*OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis*“.

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

**Handbuch  
Anhang 3:  
Inspektion von computergestützten Systemen (CS)**

**Teil 2:  
Fragenkatalog**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: 15.Juni 2019**

Im folgenden Katalog sind die wesentlichen Elemente aus dem Anhang 3 (Teil 1: Erläuterungen zum OECD-Papier) in Frageform formuliert. Allein aufgrund des Umfangs der OECD-Guideline 17 ist die Aufzählung zwar nicht abschließend, die wichtigen Eckpunkte sind jedoch enthalten. Die Reihenfolge der Fragen orientiert sich an dem OECD-Papier, ist aber nicht relevant für die Inspektion. Zur Optimierung des Ablaufs können viele Elemente in den normalen Inspektionsablauf eingebaut werden.

Es gibt nachfolgend einige Dopplungen in den Fragen, die sich daraus ergeben haben, dass der Fragenkatalog sich an die Nummerierung der OECD Nr. 17 hält.

## **1. Anwendungsbereich und Begriffsbestimmung**

### **1.1. Computergestützte Systeme (CS) - Einstiegsfragen**

- 1.1.1.1. In welchem Umfang werden computergestützte Systeme (CS) in der PE angewendet?
- 1.1.1.2. Gibt es eine Inventarliste der CS mit dem Validierungsstatus?
- 1.1.1.3. Gibt es Dokumentationen zum Netzwerk der PE, wie z.B. Netzwerkarchitektur (Elektronische Komponenten, Datenbanken und ihre physikalischen und logischen Verbindungen) sowie zur Netzwerktopologie (Verkabelungsstruktur)?

### **1.2. Risikomanagement**

- 1.2.1.1. Hat die PE ein dokumentiertes Risikomanagementsystem zur Sicherung der Datenintegrität und Qualität der Prüfergebnisse (siehe auch Qualifizierung/ Validierung/ Konfigurationsmanagement, mit Datenhandling-Prozesse usw. (Einzelfragen in 2.1 ff)?

### **1.3. Personal, Rollen und Verantwortlichkeiten**

#### **1.3.0. Allgemein**

- 1.3.0.1. Sind die Verantwortlichkeiten und Berechtigungen von IT-Personal im Zusammenhang mit dem GLP-gerechten -Einsatz in SOPs (intern), Service-Level-Agreements (SLAs, für externe Einheiten) oder Verträge (extern) definiert?
- 1.3.0.2. Sind die Funktionen von IT-Personal und PL (ggf. auch Prüfpersonal) personell getrennt (z. B. Zugang zum Serverraum)?
- 1.3.0.3. Sind klare Verantwortungen und Zugriffsberechtigungen für alle Beteiligten definiert?
- 1.3.0.4. Sind zumindest Verfahren festgelegt, die sicherstellen, dass Interessenkollisionen beider Funktionen ausgeschlossen werden?
- 1.3.0.5. Liegen Nachweise über aufgabenbezogene, regelmäßige Aus- und Fortbildungen der betroffenen Mitarbeiter zum Umgang mit CS vor?

1.3.0.6. Ist das IT-Personal mit den grundsätzlichen Anforderungen der Guten Laborpraxis vertraut?

### 1.3.1. Leitung der Prüfeinrichtung (LPE)

Grundsätzlich liegt die Gesamtverantwortung für den Einsatz computergestützter Systeme bei der Leitung der PE. Die Wahrnehmung dieser Verantwortung ist schriftlich zu dokumentieren. Daraus ergeben sich folgende Fragen im Einzelnen:

- 1.3.1.1. Hat die Leitung der PE die organisatorische Gesamtverantwortung für den Einsatz von IT-Systemen in der PE (IT-Verantwortung als Führungsaufgabe) verinnerlicht?
- 1.3.1.2. Ist genügend Personal, bei dem die jeweilige Verantwortung für die Entwicklung, Validierung, den Betrieb und die Wartung computergestützter Systeme liegt (ggf. IT-Personal, Systemadministrator etc.) durch die Leitung benannt?
- 1.3.1.3. Werden Aus- und Fortbildungsmaßnahmen veranlasst und dokumentiert?
- 1.3.1.4. Hat die Leitung folgende Maßnahmen für den Betrieb von CS vor der Inbetriebnahme etabliert?

Aufzählung relevanter Standardarbeitsanweisungen (SOP) bzw. sonstiger interner Regelungen:

- Anforderungen (z.B. Benutzeranforderungsspezifikation, Validierung, Change-Control) für die interne Entwicklung von Software (z.B. Excel-Datasheets, Statistik-Anwendungen),
- Anforderungen (z.B. Benutzeranforderungsspezifikation, Validierung, Change-Control) für die externe Entwicklung von Software (z.B. Excel-Datasheets, Statistik-Anwendungen),
- Zugangskontrollen zum Schutz vor Verfälschung, unbefugter Änderung oder Verlust von Daten,
- Verfahren zur Verhinderung nicht dokumentierter Änderung von Daten und zum Datenverlust bei Systemausfall und Wartungsarbeiten,
- Festlegung der Verantwortlichkeiten zur Vergabe und Änderung von Zugangsberechtigungen und zur Verwaltung und Überwachung der Zugangskontrollen,
- persönliche Identifizierung beim Zugang zu IT-Systemen,
- ausreichende Schulung des Personals bezüglich Bedienung, Sicherheitsanforderungen und Kenntnis von „Ausweichplänen“,
- Festlegung der Kommunikationswege und deren Dokumentation, speziell bei elektronischer Rohdatenerfassung, z. B. E-mails,
- Rohdatendefinition für alle computergestützten Systeme,
- Definition der Änderungen, die ein formales Change-Control Verfahren (formal festgelegtes Verfahren zur kontrollierten Systemänderung) erforderlich machen oder

Etablierung eines entsprechenden Bewertungsverfahrens,

- Festlegung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten bei Change-Control Verfahren,
- Bereitstellung aller erforderlichen Einrichtungen und Ausrüstungen für die Aufbewahrung und Archivierung elektronisch gespeicherter Rohdaten, Dokumente und unterstützender Aufzeichnungen.

### **1.3.2. Prüfleiter (PL)**

- 1.3.2.1. Verifiziert vor Beginn einer Prüfung den Validierungsstatus des CS (Siehe auch 2.1 ff). (Sämtliche Daten müssen *zuschreibbar, lesbar, zeitnah, original, korrekt, vollständig, konsistent, dauerhaft und verfügbar* sein.)

### **1.3.3. Qualitätssicherung (QS)**

- 1.3.3.1. Ist die QS an der Überprüfung der Einhaltung der Standards zum Betrieb eines CS beteiligt (Lebenszyklus, Validierung, Change-Control) und sind diese Elemente Teil eines QS-Programms?
- 1.3.3.2. Ist eine adäquate Ausbildung des QS-Personals zur Überwachung der Einhaltung der GLP Grundsätze beim Einsatz computergestützter Systeme vorhanden (ggf. Benennung spezialisierter Auditoren oder Hinzuziehung externer Spezialisten)?
- 1.3.3.3. Hat die QS Lesezugriff auf alle GLP-relevanten elektronisch bearbeiteten oder gespeicherten Daten (z.B. Rohdaten, Audit-Trail usw.)?
- 1.3.3.4. Besteht für die QS die Möglichkeit zur Überprüfung aller für GLP-Prüfungen relevanten IT-Vorgänge und Maßnahmen (z.B. elektronische Archivierung, Prüfpläne, Abschlussberichte usw.)?

## **1.4. Einrichtungen**

- 1.4.1.1. Sind die Standorte der IT-Systeme (z.B. Serverräume) für den störungsfreien Betrieb geeignet und ggf. Abgleich der tatsächlichen Umgebungsbedingungen am Standort mit den Anforderungen aus den Herstellerangaben (siehe Anforderungen Archivierungsdokument OECD 15)?
- 1.4.1.2. Ist eine doppelt ausgelegte oder unterbrechungsfreie Stromversorgung (USV) vorhanden oder sind alternative Sicherungssysteme zur Absicherung gegen Datenverlust bei Stromausfällen vorhanden?
- 1.4.1.3. Sind geeignete Einrichtungen für die sichere Aufbewahrung von Rohdaten vorhanden (Zwischenspeicherung vor Archivierung), falls diese nicht unverzüglich nach Durchführung der Prüfung ausgedruckt werden?

## 1.5. Inventar

- 1.5.1.1. Gibt es eine Inventarliste der CS mit dem Validierungsstatus? (siehe 1.1; Diese Liste wird am besten vor der Inspektion zur Vorbereitung angefordert.)

## 1.6. Lieferant (siehe 2.6)

## 1.7. Handelsübliche Standardprodukte (Commercial-of-the-shelf products - COTS)

- 1.7.1.1. Existiert eine Definition, welche Anwendungen als COTS zu betrachten sind?
- 1.7.1.2. Wird bei diesen COTS zumindest eine Funktionsprüfung entsprechend den User-Requirements (URS) ausgeführt, wobei die eingesetzte Software risikobasiert zu validieren ist?

## 1.8. Änderungs- und Konfigurationskontrolle

- 1.8.1.1. Gibt es ein schriftliches Verfahren zur Änderungskontrolle für alle Phasen des Lebenszyklus (Validierung, Betrieb, Stilllegung) mit den Aufgaben und Verantwortungen der beteiligten Akteure?
- 1.8.1.2. Wie erfolgt das Risikomanagement (Risikobeurteilung und –bewertung)? (Zur Risikobeurteilung können die Regeln der Softwarekategorisierung entsprechend dem Standard GAMP5 der ISPE angewandt werden.)

## 1.9. Anforderungen an die Dokumentation

- 1.9.1.1. Sind die wesentlichen Anforderungen zur Dokumentation (gemäß OECD-Dokument Nr. 17) aufgeführt? Dazu gehören u. a.:
- a) der Namen und die Version der Software des computergestützten Systems oder eine Software-Identifikationsnummer sowie eine detaillierte und verständliche Beschreibung des Einsatzzwecks des computergestützten Systems,
  - b) die Hardware, auf der die Software läuft,
  - c) das in Verbindung mit dem computergestützten System zum Einsatz kommende Betriebssystem und sonstige Systemsoftware (z.B. Tools),
  - d) die Programmiersprache(n) des computergestützten Systems und/oder Datenbanktools, die nur bei Bedarf zum Einsatz kommen,
  - e) die wichtigsten vom computergestützten System ausgeführten Funktionen,
  - f) eine Übersicht über die in Verbindung mit dem computergestützten System vorkommenden Datentypen und Datenflüsse,
  - g) Dateistrukturen, Fehler- und Warnmeldungen, die in Verbindung mit der

- Benutzung des computergestützten Systems auftreten,
- h) die Softwarekomponenten des computergestützten Systems, einschließlich Versionsnummern und
  - i) Konfigurations- und Kommunikationsverbindungen zwischen Modulen des computergestützten Systems und zu Geräten sowie anderen Systemen.

Nach dem das CS beschrieben wurde, sind der Einsatz und die Verantwortlichkeiten angemessen zu dokumentieren. Dazu zählen typischerweise Folgendes:

- a) Verfahren für den Betrieb von computergestützten Systemen (Hardware und Software) und die Verantwortlichkeiten des beteiligten Personals,
- b) Verfahren in Bezug auf Sicherheitsmaßnahmen, mit dem Ziel, unbefugte Zugriffe oder unbefugtes Ändern von Daten zu erkennen und zu verhindern,
- c) Änderungskontrollverfahren, die die Prozesse zur Autorisierung, Prüfung und Dokumentation von Änderungen an Ausrüstungen (Hardware und Software) beschreiben,
- d) Verfahren zur regelmäßigen Überprüfung der fehlerfreien Funktion des gesamten Systems bzw. seiner Komponenten sowie Verfahren zur Aufzeichnung dieser Tests,
- e) Verfahren, die die routinemäßig vorbeugende Wartung und Mängelbeseitigung umfassen,
- f) Verfahren zur Softwareentwicklung, für Akzeptanztests und andere relevante Prüfungen sowie die Dokumentation aller Prüfungen,
- g) Verfahren zur Datensicherung und Betriebskontinuität,
- h) Verfahren zur Archivierung und zum „Abruf“ aller elektronischen Daten, Softwareversionen und Dokumentationen über die Computerkonfiguration sowie Nachweis aller durchgeführten Maßnahmen,
- i) Verfahren zur Überwachung und Auditierung von computergestützten Systemen sowie Nachweis aller durchgeführten Aktivitäten und
- j) Verfahren und Genehmigung für die System-Stilllegung.

1.9.1.2. Gelten für die zu genannten Dokumente die gleichen Archivierungsfristen, wie für die damit gewonnenen Daten?

## 2. Projektphase

### 2.1. Validierung/Qualifizierung

Retrospektive Evaluierung ist nach dem vorliegenden Lebenszyklusmodell nicht mehr anwendbar. Auch Altsysteme müssen genauso behandelt werden wie Neusysteme. In Ausnahmefällen kann auf alte historische Dokumentationen über das CS zurückgegriffen

werden. Zusätzlich müssen Anforderungen definiert werden, wie der Validierungsstatus der GLP-Anforderungen (siehe nachfolgende Fragen) erfüllt werden kann.

- 2.1.1.1. Gibt es einen Validierungsplan für CS in der PE? Welche Anforderungen sind darin enthalten (Software und Hardware, Inputs, Outputs, Schnittstellen, Sicherheit, Audit Trail, regulatorische Forderungen)? Sind diese Anforderungen risikobezogen ausgewählt und gewichtet worden?
- 2.1.1.2. Sind die entsprechenden Regelungen und Dokumente (SOPs, siehe 1.3.1) vorhanden?
- 2.1.1.3. Sind/waren die Verantwortlichkeiten festgelegt (Verantwortlichkeitsmatrix)? Ist/war das Personal für die zugewiesenen Verantwortlichkeiten adäquat qualifiziert?
- 2.1.1.4. Sind Anforderungen für die interne Entwicklung von Software (z.B. Excel-Datasheets, Statistik-Anwendungen) beschrieben?
- 2.1.1.5. Entspricht der Validierungsbericht den Vorgaben des Validierungsplans?
- 2.1.1.6. Wurden Abweichungen vom Validierungsplan begründet und liegt die Zustimmung des Benutzers und des IT-Verantwortlichen vor?
- 2.1.1.7. Ist der Validierungsbericht von der verantwortlichen Person unterschrieben?
- 2.1.1.8. Wurde ein Test auf erfolgreiche Installation mit klaren Akzeptanzkriterien durchgeführt?
- 2.1.1.9. Sind die folgenden Punkte im Testprogramm berücksichtigt: Typische Operationen, Berechnungen und Messungen, Verhalten des Programms bei Extrembedingungen und Extremwerten, Warnmeldungen, Systemwiederherstellung nach Programmabsturz?
- 2.1.1.10. Fand eine Überprüfung der Gesamtfunktion des Systems unter den Bedingungen des Praxis-Betriebs statt?
- 2.1.1.11. Wie ist das Verfahren der Änderungskontrolle während der Validierung und des Systembetriebs beschrieben und dokumentiert?

## **2.2. Änderungskontrolle während der Validierungsphase**

Siehe 2.1

## **2.3. Systembeschreibung**

- 2.3.1.1. Existiert eine Systembeschreibung zur Dokumentation von CS (physische und logische Anordnungen von CS (z.B. Serverstruktur, Netzaufbau), zu Datenflüssen und Schnittstellen mit anderen Systemen oder Prozessen, Hardware- und Softwarevorgaben sowie vorgehaltene Sicherheitsmaßnahmen?

## **2.4. Benutzeranforderungsspezifikationen**

- 2.4.1.1. Sind in der Benutzeranforderungsspezifikation (User Requirement Specifications – URS) alle GLP-Funktionen/-Anwendungen enthalten, inklusive aller kritischen Funktionen?
- 2.4.1.2. Spiegelt das Systemdesign die Benutzeranforderungen wieder?
- 2.4.1.3. Fanden Überprüfungen (Reviews) des Systemdesigns statt?

## **2.5. Qualitätsmanagementsystem und unterstützende Verfahren**

Siehe 2.1

## **2.6. Kundenspezifische Systeme, Lieferantenqualifizierung**

- 2.6.1.1. Liegen allgemeine Prozeduren (SOP, Direktiven) zur Lieferantenqualifizierung vor?
- 2.6.1.2. Gibt es einen Qualifizierungsplan?
- 2.6.1.3. Wurde der Lieferant des computergestützten Systems/der Software nach diesem Qualifizierungsplan qualifiziert?
- 2.6.1.4. Wurden Rollen und Verantwortlichkeiten zwischen Lieferanten und Leitung der Prüfeinrichtung schriftlich definiert?
- 2.6.1.5. Wurde der Qualifizierungsplan eingehalten?
- 2.6.1.6. Wurde ein formales Audit beim Lieferanten vor Ort durchgeführt (oder alternativ durch Übersenden und Ausfüllen einer Checkliste)?
- 2.6.1.7. Wurden Mängel festgestellt und daraufhin Korrekturmaßnahmen vereinbart?
- 2.6.1.8. Wurden die Korrekturmaßnahmen überprüft?
- 2.6.1.9. Gab es periodische Audits auf Einhaltung der internen Vorgaben und projektspezifischer Anforderungen?
- 2.6.1.10. Wurde nach Beendigung des Entwicklungs-Projektes eine angemessene Dokumentation ausgehändigt?
- 2.6.1.11. Stellt der Lieferant laufenden Support für das gelieferte Produkt (Software) zur Verfügung? Gibt es ein festgelegtes Verfahren zur Implementierung von Upgrades und Patches?
- 2.6.1.12. Bei Verweis auf Entwicklungsdokumentation des Herstellers: Ist eine formale Einschätzung der Zuverlässigkeit und/oder Überprüfung der Zuverlässigkeit des Herstellers durchgeführt worden?
- 2.6.1.13. Hat der Hersteller bestätigt, dass interne oder anerkannte QM-Standards während der Entwicklung eingehalten wurden?
- 2.6.1.14. Hat die Inspektionskommission die Möglichkeit, QM-Dokumentationen einzusehen?

## **2.7. Prüfungen**

- 2.7.1.1. Existieren Verfahrensanweisungen, die beschreiben, wie Prüfungen (z.B. Installationsprüfungen oder Benutzerakzeptanztests) durchzuführen sind?
- 2.7.1.2. Basieren Intensität und Umfang der Prüfung auf einer Risikobeurteilung?
- 2.7.1.3. Werden auch COTS-Systeme getestet und bewertet?
- 2.7.1.4. (Weitere Fragen zum Thema Prüfungen sind unter 2.1 zu finden)

## **2.8. Datenmigration**

- 2.8.1.1. Wie werden in der Prüfeinrichtung Softwareupdates/-upgrades (Change Control) durchgeführt (kontrolliert, dokumentiert, Information der Nutzer bei wichtigen/kritischen Updates)?
- 2.8.1.2. Ist der Migrationsprozess selbst validiert worden oder war Bestandteil einer Validierung?
- 2.8.1.3. Ist nach Migration ein Abgleich der Daten erfolgt?
- 2.8.1.4. Ist nach Migration die Verbindung zum alten Audit-Trail und zur elektronischen Signatur noch nachvollziehbar und weiterhin lesbar?
- 2.8.1.5. Sind bei Erzeugung von PDF-Dokumenten oder Papierversionen alle Metadaten und Audit-Trails exportiert worden?

## **2.9. Datenaustausch**

- 2.9.1.1. Gibt es eine festgelegte verfahrensbezogene Rohdatendefinition für jedes bei GLP-Prüfungen verwendete computergestützte System (elektronisch gespeicherte Rohdaten oder Papierausdruck)?
- 2.9.1.2. Sind beim Austausch von elektronischen Daten geeignete Kontrollen der Schnittstellen bezüglich Sicherheit und Systemintegrität definiert und überprüft worden (z.B. Überprüfung des Datenformates beim Export sowie sichere Verschlüsselung bei Nutzung von Funkstrecken zur Kommunikation)?

# **3. Betriebsphase**

## **3.1. Genauigkeitskontrolle**

- 3.1.1.1. Sind dem Prüfleiter die Medienwechsel bekannt?
- 3.1.1.2. Wird die Richtigkeit von Datenüberträgen geprüft?
- 3.1.1.3. Sind Strategien zur Risikominimierung beschrieben und implementiert?
- 3.1.1.4. Sind automatisierte Kontrollen bei der Validierung des Systems mitgeprüft worden?

## 3.2. Daten und Datenspeicherung

- 3.2.1.1. Sind die Datenaufzeichnungen vollständig im Sinne des ALCOA-Konzeptes<sup>2</sup>?
- 3.2.1.2. Sind Änderungen an Datensätzen sichtbar und nachvollziehbar im Sinne eines Audit-Trails (wer hat was, warum und wann gemacht)?
- 3.2.1.3. Sind die Daten lesbar und dauerhaft aufgezeichnet?
- 3.2.1.4. Wurden die Daten zeitnah aufgezeichnet?
- 3.2.1.5. Sind es die Originaldaten oder zertifizierte, echte Kopien?
- 3.2.1.6. Sind die Aufzeichnungen fehlerfrei bzw. wurden nicht verändert oder dokumentiert ergänzt?
- 3.2.1.7. Liegen sämtliche Rohdaten inklusive Auswertungen vor?
- 3.2.1.8. Spiegeln die Zeit- und Datumstempel die chronologische Abfolge wieder?
- 3.2.1.9. Wie erfolgt die Aufzeichnung über den gesamten Archivierungszeitraum?
- 3.2.1.10. Sind die Daten jederzeit verfügbar und zugänglich z.B. beim Audit?

## 3.3. Ausdrücke

- 3.3.1.1. Enthält der Ausdruck alle elektronischen Daten, einschließlich der abgeleiteten Daten sowie der Metadaten und ggf. die beim Audit-Trail festgehaltenen Änderungen und erfolgt dieser zeitnah?

## 3.4. Audit-Trails

- 3.4.1.1. Bei Verwendung von IT-Systemen zur Rohdatenerfassung und -Verarbeitung, Abschlussberichterstattung: Erzeugung und Aufbewahrung eines vollständigen Audit Trails?
- 3.4.1.2. Ist die Möglichkeit der Überprüfung des Audit Trails auch nach Abschluss der Prüfung durch die GLP Inspektionskommission möglich?
- 3.4.1.3. Ist eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten zu der Person, die die Daten erhoben hat, möglich (z. B. über personenbezogene Rechte, Kombination aus Benutzerkennung und Passwort)?
- 3.4.1.4. Ist eine vollständige Rückverfolgbarkeit von Änderungen (Datum, Uhrzeit, Person, die die Änderung vorgenommen hat, Gründe für Änderung) gegeben?
- 3.4.1.5. Sind die ursprünglichen Daten nach Änderung weiterhin unverändert vorhanden? Sind alle geänderten Daten auch nach mehrfacher Änderung noch sichtbar?
- 3.4.1.6. Ist gesichert, dass die Möglichkeit, Modifikationen an den Einstellungen für den Audit-Trail vorzunehmen auf dazu befugtes Personal beschränkt bleiben? Das gesamte an einer Prüfung beteiligte Personal (z. B. Prüfleiter, Leiter von

---

<sup>2</sup> ALCOA: **A**tttributable, **L**egible, **C**ontemporaneous, **O**riginal, **A**ccurate (zuschreibbar, lesbar, zeitnah, original, korrekt). Anforderungen an Datenintegrität aus GAMP, ergänzt um weitere Anforderungen als ALCOA+. Siehe auch Anhang 3, Teil 1.

analytischen Abteilungen, Analytiker usw.) darf keine Berechtigung haben, Änderungen an den Audit-Trail-Einstellungen vorzunehmen.

- 3.4.1.7. Wird das Audit-Trail-Verfahren im QS-Programm als kritische Phase integriert und überwacht?

### **3.5. Änderungs- und Konfigurationsmanagement**

- 3.5.1.1. Gibt es ein Änderungs- und Konfigurationsmanagement-Verfahren, welches von der LPE genehmigt wird?
- 3.5.1.2. Z.B. Software-Versionsänderungen, Modulfreischaltungen, Einsatz von selbstentwickelten Ergänzungen/Erweiterungen des Systems, Einsatz von selbstentwickelten Makros, Einsatz neuer Betriebssystem-Versionen, Einsatz neuer Gerätetreiber/ Datenübertragungsprotokolle, Einsatz neuer Speichereinheiten, Erweiterung des Systems (z. B. Einbindung in ein Netzwerk), Einsatz neuer Ausgabegeräte/Treibersoftware.
- 3.5.1.3. Ist das Änderungs- und Konfigurationsmanagement-Verfahren vor Nutzung des IT-Systems für GLP- Prüfungen etabliert worden?
- 3.5.1.4. Liegen die formale Genehmigung und die Dokumentation jeder geplanten Änderung während des Einsatzes des IT-Systems vor?
- 3.5.1.5. Gibt es eine Bewertungsmethode zur Entscheidung über den erforderlichen Umfang einer erneuten Systemüberprüfung (Revalidierung) nach erfolgten Änderungen?
- 3.5.1.6. Sind die für die jeweiligen Entscheidungen verantwortlichen Personen benannt?

### **3.6. Regelmäßige Überprüfung**

- 3.6.1.1. Gibt es regelmäßige Überprüfungen des CS, die sicherstellen, dass der valide Zustand weiterbesteht und den GLP-Status der Datengewinnung/ –verarbeitung bestätigen (angemessen bezüglich der Komplexität und Kritikalität des Systems) und wie wird die Überprüfung (siehe Teil 1, 3.6) dokumentiert?
- 3.6.1.2. Sind die verantwortlichen Personen (z. B. Geräteverantwortliche) benannt?
- 3.6.1.3. Wird bei der Überprüfung von komplexeren Systemen (wie Datenbanken, LIMS, Netzwerken usw.) IT-Fachpersonal einbezogen?
- 3.6.1.4. Werden auch die gemeldeten unerwarteten Ereignisse (z.B. Fehlermeldungen, Systemabstürze) erfasst, die möglicherweise den Validierungsstatus des Systems beeinflusst haben könnten?

### **3.7. Physische, logische Datensicherheit und Datenintegrität**

#### **3.7.1. Allgemeines**

- 3.7.1.1. Sind Regelungen zur IT-Sicherheit etabliert?
- 3.7.1.2. Wurde das Personal auf die Wichtigkeit der Regeln zur IT-Sicherheit aufmerksam gemacht (z.B. durch Schulungen)?

3.7.1.3. Ist das IT-Personal in die GLP Grundsätze und die zutreffenden SOPs eingewiesen?

### **3.7.2. Physische Sicherheitsvorkehrungen**

- 3.7.2.1. Ist eine Beschränkung des Zugangs zu Gebäuden oder Räumen mit dort fest installierten IT-Systemen auf befugtes Personal durch die üblichen physischen Sicherheitsmaßnahmen (Türschlüssel, Türschlösser mit Zahlencodes, Berechtigungskarten, biometrische Systeme, Werksausweis etc.) gegeben?
- 3.7.2.2. Wird die Erstellung, Änderung und Löschung von Zugangsberechtigungen protokolliert?
- 3.7.2.3. Existieren zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen bei Verwendung drahtloser Kommunikationswege (WLAN, Funkstrecken)?
- 3.7.2.4. Ist das WLAN-Passwort ausreichend komplex?
- 3.7.2.5. Werden bei WLAN-Routern regelmäßig die Zugangsprotokolle geprüft?
- 3.7.2.6. Werden Techniken wie z.B. SSL-VPN eingesetzt, wenn von außen auf das Netzwerk der Prüfeinrichtung zugegriffen wird?

### **3.7.3. Logische Sicherheitsvorkehrungen**

- 3.7.3.1. Existieren Zugangskontrollen zu Betriebssystemen und Anwendungen?
- 3.7.3.2. Sind Regeln für Passwortlänge und Komplexität definiert?
- 3.7.3.3. Sind Sicherheitsmaßnahmen wie Bildschirmsperre nach Zeit aktiviert?
- 3.7.3.4. Ist sichergestellt, dass bei Laboranwendungen das Laborpersonal nur auf die Bereiche Zugriff hat, die für die jeweiligen Aufgaben auch relevant sind (need to know Prinzip)?
- 3.7.3.5. Gibt es eine Standardarbeitsanweisung zur geregelten Vergabe von Zugängen zum Betriebssystem (z.B. Active Directory) und Rollenzuweisungen bei GLP-relevanten Laboranwendungen?
- 3.7.3.6. Werden Virens Scanner und Firewalls zur Abwehr von bösartigen Codes eingesetzt?
- 3.7.3.7. Wie ist die ausschließliche Verwendung von genehmigten Programmversionen und validierter Software bei GLP Prüfungen gewährleistet?
- 3.7.3.8. Erfolgt eine Überwachung und ggf. Blockierung der Übernahme von Daten oder Software aus externen Quellen (z. B. durch Voreinstellungen im Betriebssystem oder spezielle Sicherheitssoftware)?
- 3.7.3.9. Datenintegrität / Datensicherung
- 3.7.3.10. Ist eine Sicherung der Datenintegrität durch Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen, routinemäßige Systemzugangskontrollen und durch Dateiüberprüfungsroutinen (z. B. Quersummencheck) vorhanden?
- 3.7.3.11. Sind dokumentierte Verfahren zur Datensicherung durch regelmäßige Kopien erforderlich und werden diese automatisch erstellt und sicher aufbewahrt?
- 3.7.3.12. Gibt es dokumentierte Verfahren zur Wiederherstellung von Daten im Falle einer Fehlfunktion (z. B. Plattendefekt)?

### 3.8. Störfallmanagement (Incident Management)

- 3.8.1.1. Werden die Aufzeichnungen zum Störfallmanagement regelmäßig ausgewertet?
- 3.8.1.2. Ist die Dokumentation so gestaltet, dass der Störfall von der GLP Studie zum Computersystem und umgekehrt rückführbar ist?
- 3.8.1.3. Ist sichergestellt, dass der Prüfleiter nötige Informationen über einen Störfall erhält, um die Datensicherheit seiner Studie beurteilen zu können?
- 3.8.1.4. Werden die Störfall-Aufzeichnungen zusammen mit der Systemdokumentation archiviert?

### 3.9. Elektronische Unterschrift

- 3.9.1.1. Werden elektronische Unterschriften (Signatures) angewendet?
- 3.9.1.2. Wird bei der elektronischen Genehmigung des Prüfplans und der Unterzeichnung des Abschlussberichtes die Verwendung von *qualifizierten Signaturen, Siegeln und Zeitstempeln* gemäß eIDAS-Verordnung (EU) Nr. 910/2014 sichergestellt (Siehe Teil 1, 3.9)?
- 3.9.1.3. Werden bei anderen elektronischen Freigaben (z. B. SOP oder Prüfgegenstände) andere *sichere und validierte Verfahren*, wie z.B. *fortgeschrittene Signatur, Siegel und Zeitstempel* verwendet? (Für das übliche Datenhandling ist ein Audit-Trail angemessen.)
- 3.9.1.4. Ist die elektronische Unterschriftsfunktion in den Systemanforderungen erwähnt und in den Systemverfahren validiert worden?
- 3.9.1.5. Existiert ein Verfahren zum Thema elektronische Unterschrift, das den ordnungsgemäßen Betrieb der elektronischen Unterschriftsfunktionen des computergestützten Systems regelt und gewährleistet. Dazu gehören Fragen wie:
- 3.9.1.6. Welche Aufzeichnungen benötigen eine handschriftliche Unterschrift oder eine elektronische Unterschrift?
- 3.9.1.7. Welche Personen sind berechtigt, elektronische Unterschriften in welcher Rolle prüfungsbezogen zu leisten?
- 3.9.1.8. Wie wird gewährleistet, dass die elektronische Unterschrift äquivalent zur handschriftlich geleisteten Unterschrift ist und dass deren Authentizität unumstritten ist, zumindest innerhalb der Grenzen der Prüfeinrichtung oder des Prüfstandortes? (Die erneute Passworteingabe ist als Mindestvoraussetzung für eine elektronische Unterschrift anzusehen.)
- 3.9.1.9. In welcher Form werden Metadaten, die mit der elektronisch unterzeichneten Aufzeichnung verbunden sind, eindeutig identifiziert (z.B. Methodenparameter und Systemkonfiguration)? Die Signaturfunktion des computergestützten Systems muss die Gleichzeitigkeit der Verknüpfung zwischen der elektronisch unterzeichneten Aufzeichnung und den erläuternden Metadaten gewährleisten (Siegelfunktion).

- 3.9.1.10. Wie werden Änderungen an der geleisteten elektronischen Unterschrift oder an der Verknüpfung zu den verbundenen Metadaten verhindert?
- 3.9.1.11. Wird sichergestellt, dass Änderungen an elektronisch unterzeichneten Aufzeichnungen (oder die unterstützenden Metadaten) durch die für die Änderung verantwortliche Person erläutert, (elektronisch) unterzeichnet und mit Datum zu versehen wird (Audit-Trail)?
- 3.9.1.12. Ist für den Fall, dass sowohl elektronische Aufzeichnungen und deren gedruckte Entsprechung parallel aufbewahrt werden, festgelegt, welches die vorgeschriebene Aufzeichnungsart ist, um das entsprechende Kontrollverfahren zur Anwendung zu bringen?

### **3.10. Datenfreigabe**

- 3.10.1.1. Sind die Prozesse, bei denen eine Datenfreigabe elektronisch erfolgt (z. B. Freigabe über Standardarbeitsanweisungen (SOP)) Bestandteil der Systemvalidierung und in SOPs beschrieben?

### **3.11. Archivierung**

- 3.11.1.1. Ist die elektronische Archivierung validiert worden?
- 3.11.1.2. Ist im Rahmen der Validierung eine Risikoanalyse erstellt worden, die Hosting-Systeme und Datenformate betrachtet, um Zugänglichkeit, Lesbarkeit und Datenintegrität während der Archivierungsfrist zu beurteilen?
- 3.11.1.3. Ist ein indexiertes Verzeichnis vorhanden, sind Such-Algorithmen etabliert und sind die verantwortlichen Archivare in der Lage, Daten rasch aufzufinden und lesbar zu machen?
- 3.11.1.4. Ist sichergestellt, dass es nur einen Archiv-Verantwortlichen (gemäß OECD-Guideline 15) gibt (keine gleichrangigen Papier- und IT-Archivverantwortlichen)?
- 3.11.1.5. Sind elektronische Rohdaten nach Archivierung so geschützt, dass diese nicht mehr verändert werden können?
- 3.11.1.6. Können elektronische Signaturen über den Archivierungszeitraum verifiziert werden?
- 3.11.1.7. Werden die zusätzlichen physischen Anforderungen an elektronische Archive erfüllt (z.B. Temperatur, Luftfeuchte, Notstromversorgung):  
Lagerungsbedingungen entsprechend der Anforderung der Speichermedien?
- 3.11.1.8. Ist das IT Personal in die GLP Grundsätze und die zutreffenden SOPs eingewiesen?
- 3.11.1.9. Untersteht das IT Personal, welches die Verantwortung für das elektronische Archiv hat, dem Leiter der PE oder liegt ein entsprechender Vertrag vor?
- 3.11.1.10. Ist die QS qualifiziert zur Prüfung der elektronischen Archivierung? (ggf. unter Einbeziehung von externem Sachverstand)

- 3.11.1.11. Wie ist der logische Zugriff auf archivierte Daten geregelt (Lesezugriff von Mitarbeitern, QS)? Wird der Zugriff protokolliert?
- 3.11.1.12. Liegt eine Berechtigungsmatrix vor? Sind Zugriffsrechte, Schreibrechte personenbezogen zugeordnet? Wie wird das System administriert? Welcher Administrator hat weiche Rechte? Ist die Administration von Prüfungen unabhängig?
- 3.11.1.13. Ist die Lesbarkeit aller archivierten Dateiformate über den gesetzlich vorgegebenen Zeitraum von 15 Jahren gesichert? Werden keine plattformunabhängigen Dateiformate (html, pdf, tiff, ascii) verwendet, sind ggf. die erforderlichen Systeme zusätzlich zu archivieren.
- 3.11.1.14. Werden geeignete und qualifizierte Speichermedien verwendet?
- Geeignet sind unter anderem Hardware-WORMs, die sich physikalisch nur einmal beschreiben lassen, systemische WORMs, die den einmaligen Schreibvorgang durch interne Hardware sicherstellen und Software-WORMs, bei denen durch Programmierung Lösch- und Änderungsvorgänge ausgeschlossen sind. Beispiele für:
- Hardware WORMs sind optische Medien.
  - Systemische WORMs sind Magnetbänder oder Festplatten, bei denen die write-once Funktionalität durch Adressierung der Speicherung mit internem Prozessor oder mit CAS Technik (Content Adressed Storage) softwareseitig sichergestellt wird.
  - Software-WORMs sind Festplatten oder Magnetbänder in Netzwerkspeichersystemen, bei denen die Software Änderungs- und Löschvorgänge verhindert.
- 3.11.1.15. Wird die Lesbarkeit der Daten auf den Medien regelmäßig überprüft?
- 3.11.1.16. Archivierungsumfang: Werden alle zur vollständigen Abbildung einer Prüfung erforderliche Daten archiviert? Dies betrifft neben Rohdaten, bearbeiteten und berichteten Daten auch Meta-Daten, audit trails, Autorisierungen und ggf. elektronische Signaturen.
- 3.11.1.17. Gibt es ein etabliertes Verfahren bei System- oder Programmwechsel, z.B. Datenübertragung (Migration)? Diese ist nur mit validierten Verfahren (Detailanforderungen in Ziffer 8, des Anhang 6 dieses Handbuchs) zulässig. Alternativ besteht die Option autorisierte Papierausdrucke zu archivieren.
- 3.11.1.18. Werden alle Unterlagen zur Entwicklung, Validierung, Betrieb, Wartung und Überwachung von IT-Systemen, die bei GLP-Prüfungen eingesetzt werden, über den gesetzlich vorgeschriebenen Zeitraum aufbewahrt?
- 3.11.1.19. Sind elektronische Signaturen über den Archivierungszeitraum verifizierbar?
- 3.11.1.20. Sind in den Prüfberichten sämtliche GLP-relevante elektronische Daten angegeben (inkl. Speicherort)?
- 3.11.1.21. Sind Sicherheitskonzepte zum Schutz vor Datenverlust (z.B. durch Nutzung verschiedener WORM-Medien) vorhanden?

- 3.11.1.22. Liegt bei Vernichtung elektronisch archivierter Daten die Zustimmung der Leitung vor?

### **3.12. Disaster Recovery (Wiederherstellen nach Systemausfällen)**

- 3.12.1.1. Existieren validierte, dokumentierte und getestete Maßnahmepläne für den Fall eines Systemausfalls, die risikobasiert Maßnahmen in Abhängigkeit ihrer Bedeutung (Kritikalität) für die Qualität der Prüfergebnisse und des zeitlichen und personellen Aufwandes festlegen?
- 3.12.1.2. Stellen die Maßnahmepläne die Integrität der Daten und der Prüfung in allen Phasen sicher?
- 3.12.1.3. Kennt das GLP-Personal diese Notfallpläne?
- 3.12.1.4. Sind Sicherheitskopien der eingesetzten Software verfügbar (evtl. bei einem Dritten hinterlegt oder im Rahmen eines Service Level Agreement)?

## **4. Stilllegungsphase**

- 4.1.1.1. Gibt es ein Verfahren zur Stilllegung von CS und ist die Migration bzw. Archivierung der GLP-relevanten Daten gesichert?

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch Anhang 4: Multi-Site-Prüfungen**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: Januar 2018**

## Anhang 4: Multi-Site-Prüfungen

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

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

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

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

In der Regel ist der/die PL am Standort der LPE angesiedelt. Ist dies nicht der Fall, sollte das Inspektionsteam bei der Auditierung einer Prüfung im Rahmen einer Inspektion der PE dennoch darauf bestehen, dass der/die PL befragt werden kann. Es sollte überprüft werden, ob der/die PL die Fähigkeiten hat, alle Phasen einer Prüfung verantwortlich zu beaufsichtigen und ob die Voraussetzungen dafür in der PE gegeben sind.

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

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

## 1. Organisation und Personal

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

## 2. Qualitätssicherung

- 2.1.1.1. Wurde eine federführende QS benannt?
- 2.1.1.2. Wo ist die federführende QS angesiedelt?
- 2.1.1.3. Wurde zwischen der federführenden QS und ggf. den an den PSten tätigen QS ein gemeinsamer Inspektionsplan vor Beginn der Prüfung erstellt?
- 2.1.1.4. Wurde das beteiligte QS-Personal benannt?
- 2.1.1.5. Wurden die Verantwortlichkeiten und der Umfang der Überwachungsaufgaben der beteiligten QS festgelegt?
- 2.1.1.6. Welche SOP werden für das Überwachungsprogramm zugrunde gelegt?

- 2.1.1.7. Liegen den an den PSt beteiligten QS Kopien der Prüfpläne und ggf. der Prüfplanänderungen vor?
- 2.1.1.8. Wie erfolgt die Berichterstattung durch die an den PSt verantwortlichen QS?
- 2.1.1.9. Wurden die Inspektionsergebnisse am PSt unverzüglich an PI, LPSt, PL, LPE und federführende QS berichtet?

### **3. Prüfplan**

- 3.1.1.1. Wurde die Kenntnisnahme des Prüfplans durch den PI dokumentiert?
- 3.1.1.2. Wurde eine dokumentierte Vereinbarung dahingehend getroffen, dass der/die PI die ihm/ihr übertragene Prüfungsphase in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und den GLP-Grundsätzen durchführt?
- 3.1.1.3. Enthält der Prüfplan Angaben über alle beteiligten PSt (Name und Anschrift), die dort durchgeführten Prüfungsphasen inklusive der Terminvorgaben sowie Name und Anschrift einschließlich Telefonnummern etc. der entsprechenden PI?
- 3.1.1.4. Werden alle beteiligten QS-Einheiten benannt?
- 3.1.1.5. Wurde im Prüfplan, sofern an einem PSt kein/keine PI ernannt wurde, das Personal aufgeführt mit dem sich der/die PL an diesem Prüfstandort unmittelbar verständigt?
- 3.1.1.6. Werden die Prüfungsphasen, die an einem PSt durchgeführt werden sollen, ausführlich im Prüfplan oder in einer Änderung zum Prüfplan dargelegt?
- 3.1.1.7. Werden im Prüfplan die für die Durchführung der entsprechenden Prüfungsphasen relevanten SOP bzw. die anzuwendenden Verfahren benannt?
- 3.1.1.8. Wurden Änderungen zum Prüfplan ausschließlich durch den/die PL begründet und genehmigt?
- 3.1.1.9. Enthält der Prüfplan Angaben darüber, wie die an den PSt erzeugten Daten dem/der PL zur Aufnahme in den Abschlussbericht übermittelt werden?
- 3.1.1.10. Enthält der Prüfplan Angaben über alle Orte der Archivierung?
- 3.1.1.11. Hat die federführende QS den Prüfplan überprüft?
- 3.1.1.12. Wurden die Teile der Prüfpläne die sich auf die Tätigkeiten an den PSten beziehen durch die jeweils verantwortliche QS überprüft?
- 3.1.1.13. Bei Zusammenarbeit von PE/PSt mit unterschiedlichen Sprachen: Enthält der originale Prüfplan Angaben über erforderliche Übersetzungen? Liegen die Übersetzungen dem Prüfplan bei?
- 3.1.1.14. Wie wurde die Richtigkeit und Vollständigkeit eines übersetzten Prüfplans sichergestellt?

### **4. Standardarbeitsanweisungen**

- 4.1.1.1. Hat das Personal an den PSt Zugriff auf alle anzuwendenden SOP?
- 4.1.1.2. Falls am PSt nach SOP der PE gearbeitet werden soll: Hat die LPSt der Verwendung der SOP der PE schriftlich zugestimmt?
- 4.1.1.3. Wurde sichergestellt, dass an den PSt nur die aktuellen Fassungen der SOP der PE vorliegen? Erfolgt ein Austausch neuer Versionen?

- 4.1.1.4. Bei Zusammenarbeit von PE/PSt mit unterschiedlichen Sprachen: Wie wurde die Richtigkeit und Vollständigkeit bei notwendigen Übersetzungen sichergestellt?

## **5. Prüfungsablauf**

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

## **6. Abschlussbericht**

- 6.1.1.1. Enthält der Abschlussbericht Angaben über alle beteiligten PSt, die PI und die an sie delegierten Prüfungsphasen und deren Ergebnisse sowie alle Aufgaben im Rahmen der Gesamtprüfung?
- 6.1.1.2. Wurden Teilberichte durch PI erstellt? Wurden diese in den Gesamtbericht integriert, durch die entsprechenden PI unterschrieben und wurde erklärt, inwieweit die Phase der Prüfung unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurde? Wurde der Teilbericht durch die am PSt verantwortliche QS überprüft?
- 6.1.1.3. Wurden im Abschlussbericht alle Prüfungsphasen und alle Beiträge der PI berücksichtigt? Enthalten die Beiträge der PI schriftliche Zusicherungen, dass die GLP-Grundsätze eingehalten wurden?
- 6.1.1.4. Hat der/die PL den Abschlussbericht datiert unterschrieben und die Verantwortung für die Zuverlässigkeit aller Daten übernommen, indem er erklärt hat, inwieweit die Gesamtprüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmt?

- 6.1.1.5. Enthält der Abschlussbericht Angaben über alle Aufbewahrungsorte prüfungsbezogener Rohdaten, Unterlagen, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben?
- 6.1.1.6. Wurde der Abschlussbericht durch die federführende QS inspiziert?
- 6.1.1.7. Liegt dem Abschlussbericht eine unterzeichnete Erklärung der federführenden QS bei?  
Enthält diese Angaben über die durchgeführten Inspektionen an allen PSt oder wird auf Erklärungen der an den PSt verantwortlichen QS verwiesen?
- 6.1.1.8. Wurden Korrekturen und Ergänzungen eines Abschlussberichtes in Form von Nachträgen durch den/die PL vorgenommen? Erfolgte eine Abstimmung zwischen PL und PI, sofern es sich um einen Nachtrag zu einer delegierten Phase einer Prüfung handelt?

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

**Handbuch**

**Anhang 5: Anwendungsbereiche der GLP**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: Januar 2018**

## Anhang 5: Anwendungsbereiche der GLP

### 1. GLP-Anforderungen in EU-Rechtsnormen

Dieser Abschnitt ist angelehnt an das Dokument „EU legislation with Good Laboratory Practice (GLP) provisions“ der Europäischen Kommission von März 2016 (herunterzuladen auf der Internetseite der Europäischen Kommission).

Ergänzungen und Aktualisierungen, die sich seit der Veröffentlichung dieses Dokuments bis Juli 2017 ergeben haben, sind *kursiv* gesetzt.

#### 1.1. Chemikalien

##### 1.1.1. Richtlinie (EG) Nr. 2004/10 (GLP)

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

##### 1.1.2. Verordnung (EG) Nr.1907/2006 (REACH)

Verordnung (EG) Nr.1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission

- Durchführung von **toxikologischen und ökotoxikologischen** Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Artikel 13 Absatz 4)

Anmerkung: Die REACH-Verordnung lässt zwar neben GLP auch andere internationale Standards, die von der Kommission oder von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als gleichwertig anerkannt sind, zu. Derartige Standards sind derzeit aber nicht verfügbar (siehe auch Q&A der ECHA, ID number 0117).

##### 1.1.3. Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)

Verordnung (EG) Nr.1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

- Durchführung von **toxikologischen und ökotoxikologischen** Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durch Bezug auf Artikel 13 Absatz 4 REACH-Verordnung (CLP-VO Artikel 8 Absatz 4)

- Zur Prüfung in Bezug auf **physikalische Gefahren** (CLP-VO Artikel 8 Absatz 5) können laut „ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria (November 2013)“ neben der GLP auch die Regularien der EN ISO/IEC 17025 (Kompetenzfeststellung für Prüf- und Kalibrierlaboratorien) oder andere international anerkannte Standards angewandt werden.

## 1.2. Biozide und Pflanzenschutzmittel

### 1.2.1. Verordnung (EU) Nr. 528/2012 (Biozidprodukte)

Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten

- Durchführung von **toxikologischen und ökotoxikologischen** Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (Verordnung (EU) Nr. 528/2012, Anhang II Nr. 6 mit Verweis auf Richtlinie 2004/10/EG)

Anmerkung: Die Biozid-Verordnung lässt zwar neben GLP auch andere internationale Standards, die von der Kommission oder von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als gleichwertig anerkannt sind, zu. Derartige Standards sind derzeit aber nicht verfügbar (siehe auch Q&A der ECHA, ID number 0989).

- Für Prüfungen zu **physikalisch-chemischen** Eigenschaften werden nur anerkannte internationale Standards gefordert (Verordnung (EU) Nr. 528/2012, Anhang II Nr. 6)

### 1.2.2. Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 (Pflanzenschutzmittel)

Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates in Verbindung mit der Verordnung (EU) Nr. 283/2013 und Verordnung (EU) Nr. 284/2013

- **Versuchs- und Studienberichte** sind in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen zu erstellen.

Verordnung (EU) Nr. 283/2013 der Kommission vom 1. März 2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

- **Versuche und Analysen**, die der Gewinnung von Daten über Eigenschaften oder die Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt dienen, (Verordnung (EU) Nr. 283/2013 Anhang Einleitung Nr. 3.1) sind nach den GLP-Grundsätzen durchzuführen. Abweichende Regelungen sind im Anhang Einleitung Nr. 3.2 der Verordnung z. B. für Versuche und Analysen zur Gewinnung von Daten über Kleinkulturen aufgeführt.

Verordnung (EU) Nr. 284/2013 der Kommission vom 1. März 2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

- **Versuche und Analysen**, die der Gewinnung von Daten über Eigenschaften oder die Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt dienen, (Verordnung (EU) Nr. 284/2013 Anhang Einleitung Nr. 3.1) sind nach den GLP-Grundsätzen durchzuführen. Abweichende Regelungen sind im Anhang Einleitung Nr. 3.2 bis 3.4 der Verordnung aufgeführt.

### **1.3. Lebensmittel/Futtermittel**

#### **1.3.1. Verordnung (EG) Nr. 429/2008 (Futtermittelzusatzstoffe)**

Verordnung (EG) Nr. 429/2008 der Kommission vom 25. April 2008 mit Durchführungsbestimmungen zur Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

- Durchführung und Dokumentation der Untersuchungen mit geeigneten Qualitätsstandards, z. B. der Guten Laborpraxis (Verordnung (EG) Nr. 429/2008 Anhang II)
- Bei Durchführung von In-vivo oder In-vitro-Untersuchungen außerhalb der Gemeinschaft: Nachweis, dass die betreffenden Einrichtungen den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis oder ISO-Normen entsprechen (Verordnung (EG) Nr. 429/2008 Anhang II)

Weitere Ausführungen zu GLP-Erfordernis sind in den Abschnitt 2 und 3 des Anhangs II Verordnung (EG) Nr. 429/2008 zu finden, unter anderem zu toxikologischen Untersuchungen

#### **1.3.2. Verordnung (EU) Nr. 234/2011 (Lebensmittelzusatzstoffe)**

Verordnung (EU) Nr. 234/2011 der Kommission vom 10. März 2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1331/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen

- **toxikologische Versuche** nach Grundsätzen der GLP (Verordnung (EU) Nr. 234/2011 Erwägungsgrund Nr. 7)
- **toxikologische Untersuchungen** sind in Einrichtungen durchzuführen, die den Anforderungen der Richtlinie 2004/10/EG genügen (Verordnung (EU) Nr. 234/2011, Artikel 5 Absatz 7)

### 1.3.3. Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013 (Genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel)

Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013 der Kommission vom 3. April 2013 über Anträge auf Zulassung genetisch veränderter Lebens- und Futtermittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 641/2004 und (EG) Nr. 1981/2006 der Kommission

- **toxikologische Untersuchungen** sind in Einrichtungen durchzuführen,
  - die den Anforderungen der Richtlinie 2004/10/EG entsprechen (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a) oder
  - die den „OECD Principles of Good Laboratory Practice“ (OECD- Grundsätze der Guten Laborpraxis, GLP), sofern sie außerhalb der EU durchgeführt werden, entsprechen (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe b).
- Alle **anderen Untersuchungen** (außer den toxikologischen) müssen
  - den in der Richtlinie 2004/10/EG niedergelegten Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) genügen (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Absatz 2 Buchstabe a) oder
  - von Einrichtungen durchgeführt werden, die gemäß der einschlägigen ISO-Norm akkreditiert sind (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Nr. 2b).

### 1.3.4. Empfehlung der Kommission 97/618/EG vom 29. Juli 1997 (Neuartige Lebensmittel)

Empfehlung der Kommission vom 29. Juli 1997 zu den wissenschaftlichen Aspekten und zur Darbietung der für Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten erforderlichen Informationen sowie zur Erstellung der Berichte über die Erstprüfung gemäß der Verordnung ( EG ) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (97/618/EG)

- Untersuchungen (**Bestimmung des Allergenischen Potentials** – Anhang Teil I Nr. 3.10 der Empfehlung 97/618/EG) sollten den entsprechenden Grundsätzen und ethischen Prinzipien der guten klinischen Praxis und der guten Laborpraxis entsprechen
- **Studien zur Ermittlung von ernährungswissenschaftlichen Informationen** über das neuartige Lebensmittel (Anhang Teil I Nr. 5 Abschnitt XI der Empfehlung 97/618/EG) sind die Grundsätze und ethischen Prinzipien der guten klinischen Praxis und der guten Laborpraxis anzuwenden

## **1.4. Arzneimittel und Medizinprodukte**

### **1.4.1. Richtlinie 2003/63/EG der Kommission (Humanarzneimittel)**

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel in Verbindung mit der Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

- **Präklinische (pharmako-toxikologische)** Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen (Richtlinie 2003/63/EG Anhang I „Einführung und allgemeine Grundlagen“ Absatz 9)
- **Toxikologische Prüfungen** für Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung (Richtlinie 2003/63/EG Anhang Teil III Ziffer 2.2 Module 4)

### **1.4.2. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Klinische Prüfungen)**

Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

- **Nichtklinische Informationen** müssen auf Daten aus Studien beruhen, die unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis durchgeführt wurden (Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Artikel 25 Absatz 3)

### **1.4.3. Richtlinie 2009/9/EG (Tierarzneimittel)**

Richtlinie 2009/9/EG der Kommission vom 10. Februar 2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel

- **Pharmakologische, toxikologische sowie Rückstands- und Unbedenklichkeitsprüfungen** sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchzuführen (Richtlinie 2009/9/EG Anhang I „Einleitung und allgemeine Grundlagen“ Absatz 6)

### **1.4.4. Verordnung (EU) 2017/745 (Medizinprodukte)**

*Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates*

Anmerkung: Die Verordnung ist am 25. Mai 2017 in Kraft getreten. Sie gilt ab dem 26. Mai 2020 (Abweichungen s. Artikel 123 Absatz 3 der VO)

*Nach Anhang II „Technische Dokumentation“ Nr. 6.1 (Vorklinische und klinische Daten) ist zu bestimmten Prüfungen gegebenenfalls die Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen nachzuweisen.*

## 1.5. Kosmetische Mittel

### 1.5.1. Verordnung (EG) Nr. 1223/2009

Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel

- **nichtklinische Sicherheitsstudien** (nach 30.06.1988) müssen nach den Grundsätzen der guten Laborpraxis durchgeführt werden (Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 Artikel 10 Absatz 3)

Anmerkung: Die Verordnung lässt zwar neben GLP auch andere internationale Standards, die von der Kommission oder von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als gleichwertig anerkannt sind, zu. Derartige Standards sind derzeit aber nicht verfügbar.

## 1.6. Detergenzien

### 1.6.1. Verordnung (EG) Nr. 648/2004

Verordnung (EG) Nr. 648/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 über Detergenzien

- **Bestimmung der biologische Abbaubarkeit von Tensiden** nach festgelegten Prüfungen sollten in Labors durchgeführt werden, die der Norm EN/ISO/IEC/17025 oder den Grundsätzen der Guten Laborpraxis entsprechen (Verordnung (EG) Nr. 648/2004, Erwägungsgrund 30, Artikel 7)

## 2. GLP-Pflicht im deutschen Recht

Im Chemikaliengesetz wird die Einhaltung der GLP-Grundsätze für nichtklinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen von Stoffen oder Gemischen, deren Ergebnisse die behördliche Bewertung möglicher Gefahren für Mensch und Umwelt ermöglichen sollen, verbindlich vorgeschrieben.

In der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP)<sup>1</sup> wird in Nummer 2 der Anwendungsbereich für Biozide (1), Chemikalien (2), Pflanzenschutzmittel (3), Arzneimittel (4), Sprengstoffe (5) und Lebensmittel- und Futtermittelzusatzstoffe (6) konkretisiert. Dem Anwendungsbereich des § 19a Absatz 1 ChemG unterliegen insbesondere folgende nichtklinische experimentelle Prüfungen:

1. Prüfungen der zulassungsbedürftigen Biozid-Produkte hinsichtlich der nach § 12 d Absatz 2 Satz 1 ChemG im Zulassungsverfahren beizufügenden Prüfnachweise
2. Prüfungen von Stoffen nach Artikel 13 Absatz 4 der VO (EG) Nr. 1907/2006 hinsichtlich ihrer Ökotoxizität und Toxizität;
3. Prüfungen der zulassungsbedürftigen Pflanzenschutzmittel hinsichtlich der nach Artikel 8 Absatz 2 und Artikel 33 Absatz 3 der VO (EG) Nr. 1107/2009 vorzulegenden Versuchsberichte und Studien;
4. Prüfungen der zulassungspflichtigen Arzneimittel nach § 21 Arzneimittelgesetz hinsichtlich der in § 22 Absatz 2 Nummer 2 des Arzneimittelgesetzes genannten toxikologischen Versuche;
5. Prüfungen von Stoffen auf Explosionsgefährlichkeit nach § 2 in Verbindung mit § 1 Absatz 1 Satz 2 Sprengstoffgesetz in Verbindung mit dem Prüfverfahren nach Anhang Teil A.14 der Verordnung (EG) Nr. 440/2008;
6. Prüfungen von Lebensmittelzusatzstoffen im Falle des Erlasses von Rechtsvorschriften nach § 4 Absatz 3 Nummer 2 und § 7 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches.

Auf die nicht dem Anwendungsbereich des § 19a Absatz 1 ChemG unterliegenden Prüfungen ist diese Verwaltungsvorschrift entsprechend anzuwenden, wenn die Prüfungen aufgrund von Rechtsakten eines Organs der Europäischen Union nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis zu erfolgen haben.

---

<sup>1</sup> Neufassung Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis vom 15. Mai 1997 und Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis vom 16. November 2011

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch Anhang 6: Prüfkategorien**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: November 2017**

## Anhang 6: Prüfkategorien

Prüf- kategorie	Anwendungsbereich	
1	Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen	Physical-chemical testing
2	Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften	Toxicity studies
3	Prüfungen zur Bestimmung der erbgutverändernden Eigenschaften (in vitro und in vivo)	Mutagenicity studies
4	Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen	Environmental toxicity studies on aquatic and terrestrial organisms
5	Prüfungen zum Verhalten im Boden, im Wasser und in der Luft; Prüfungen zur Bioakkumulation und zur Metabolisierung	Studies on behaviour in water, soil and air; bioaccumulation
6	Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen	Residue studies
7	Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme	Studies on effects on mesocosms and natural ecosystems
8	Analytische Prüfungen an biologischen Materialien	Analytical and clinical chemistry testing
9	sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)	other studies (specify)

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

Die Ausgestaltung des Begriffs Prüfung ist in den GLP-Grundsätzen sehr offen gehalten, so dass ein Spielraum für die nationalen Behörden und die Industrie bei der praktischen Umsetzung besteht. So kann eine Freilandprüfung, die an mehreren Orten stattfindet, als eine Gesamtprüfung durchgeführt werden, oder es kann eine Aufspaltung in mehrere abgeschlossene Einzelprüfungen erfolgen. Für jede komplette Prüfung muss ein Prüfleiter/eine Prüfleiterin benannt sein sowie ein Prüfplan, und ein Abschlussbericht

vorliegen. Vorgaben für die Definition einer Prüfung werden z. T. von den zuständigen Bewertungsbehörden gemacht, letztendlich definiert aber die Prüfeinrichtung selbst, was sie als Prüfung im Sinne der GLP-Grundsätze betrachtet.

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

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

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

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

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

**Prüfkategorie 1:**

Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen

In diese Kategorie sind Prüfungen subsumiert, deren Ergebnisse ausschließlich der Bestimmung physikalischer, chemischer und physikalisch-chemischer Parameter dienen. Diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil A: Methoden zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften aufgeführt.

### **Prüfkategorie 2:**

Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften

Voraussetzung für die Einordnung in diese Prüfkategorie ist, dass ein Prüfgegenstand am Tier appliziert wird, und die Ergebnisse der Untersuchungen für die Bewertung toxischer Auswirkungen auf den Menschen herangezogen werden sollen. Alle Bereiche, die zur Prüfungsdurchführung notwendig sind, wie z. B. Aufzucht, Haltung und Pflege der Versuchstiere und die begleitende Analytik sind durch diese Kategorie mit abgedeckt. Diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil B: Methoden zur Bestimmung der Toxizität und sonstiger Auswirkungen aufgeführt.

Beispiele sind Prüfungen zu:

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

### **Prüfkategorie 3:**

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

Unter diese Prüfkategorie fallen die Untersuchungen zur Gentoxizität, insbesondere die in vitro-Prüfungen zur Mutagenität. Bei den in vivo-Untersuchungen bestehen Überschneidungen mit der Prüfkategorie 2. Auch diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil B: Methoden zur Bestimmung der Toxizität und sonstiger Auswirkungen aufgeführt.

Beispiele sind Prüfungen zu/an:

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

### **Prüfkategorie 4:**

Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen

In diese Kategorie werden alle ökotoxikologischen Prüfungen an Einzelspezies zusammengefasst, die zur Bewertung von Risiken für die Umwelt herangezogen werden. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die Auswirkungen der Substanz auf Organismen.

Aufgrund ihrer stark voneinander abweichenden Struktur wird zwischen aquatischen und terrestrischen Lebensräumen bzw. Ökosystemen unterschieden. Für aquatische Lebensräume ist das Medium Wasser biotop-bestimmend. Der terrestrische Lebensraum wird zumindest von Boden und Luft bestimmt, die zudem auch als Teillebensräume des terrestrischen Bereichs verstanden werden. Der Begriff terrestrische Organismen ist somit weit auszulegen und entspricht nicht dem englischen Begriff "soil organism" im Sinne von Bodenorganismen. Insofern umfasst die Kategorie 4 z. B. auch Nützlinge, Bienen, Insekten und Vögel. Diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil C: Methoden zur Bestimmung der Ökotoxizität aufgeführt.

Beispiele sind Prüfungen zur Toxizität/Auswirkungen an:

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

#### **Prüfkategorie 5:**

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

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

Beispiele sind Prüfungen zum/zur:

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

#### **Prüfkategorie 6:**

Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen

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

**Prüfkategorie 7:**

Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme

Bei diesen Prüfungen werden Eintrag, Verbleib und ökologische Auswirkungen von Prüfgegenständen in künstlich angelegten komplexen Ökosystemen oder auch direkt im Freiland untersucht. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pflanzenschutzmitteln können diese Untersuchungen wesentlich sein, wenn der Vergleich von Expositionsanalyse und ökotoxikologischen Ergebnissen an Einzelspezies keine abschließende Risikoanalyse erlauben. Das Prüfungsdesign variiert entsprechend der speziellen Fragestellung. Für den aquatischen Bereich sind die sogenannten "Pond studies", in denen mehrere künstlich angelegte Teiche parallel mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz appliziert werden, die verbreitetste Art von Prüfungen an Mesokosmen. In den USA werden Prüfungen an aquatischen und terrestrischen Ökosystemen, entsprechend dem "Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA)" seit 1989 nach GLP durchgeführt.

**Prüfkategorie 8:**

Analytische Prüfungen an biologischen Materialien

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

**Prüfkategorie 9:**

Sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)

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

Eine aktuelle Übersicht der GLP-Prüfeinrichtungen und der bescheinigten Prüfungsarten in der Prüfkategorie 9 kann dem „Verzeichnis der Prüfeinrichtungen/Prüfstandorte mit GLP-Bescheinigung in Deutschland“ entnommen werden. Dieses wird zweimal im Jahr im Bundesanzeiger veröffentlicht. Die jeweils aktuelle Fassung kann auf der Internetseite des Bundesinstituts für Risikobewertung heruntergeladen werden.

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch Anhang 7: Prüfmethode**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: November 2017**

## Anhang 7: Prüfmethoden

Gemäß Verordnung 440/2008/EG der Kommission vom 30. Mai 2008 zur Festlegung von Prüfmethoden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) – Stand 14. Februar 2017 (EU 2017/735):

### **Teil A: Methoden zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften**

A.1	SCHMELZ-/GEFRIERTEMPERATUR
A.2	SIEDETEMPERATUR
A.3	RELATIVE DICHTE
A.4	DAMPFD RUCK
A.5	OBERFLÄCHENSPANNUNG
A.6	WASSERLÖSLICHKEIT
A.8	VERTEILUNGSKOEFFIZIENT
A.9	FLAMMPUNKT
A.10	ENTZÜNDLICHKEIT (FESTE STOFFE)
A.11	ENTZÜNDLICHKEIT (GASE)
A.12	ENTZÜNDLICHKEIT (BERÜHRUNG MIT WASSER)
A.13	PYROPHORE EIGENSCHAFTEN VON FESTEN UND FLÜSSIGEN STOFFEN
A.14	EXPLOSIONSGEFAHR
A.15	ZÜNDTEMPERATUR (FLÜSSIGKEITEN UND GASE)
A.16	RELATIVE SELBSTENTZÜNDUNGSTEMPERATUR FÜR FESTSTOFFE
A.17	BRANDFÖRDERNDE EIGENSCHAFTEN (FESTSTOFFE)
A.18	ZAHLENGEMITTELTE MOLMASSE UND MOLMASSENVERTEILUNG VON POLYMEREN
A.19	NIEDERMOLEKULARER ANTEIL VON POLYMEREN

A.20	LÖSUNGS-/EXTRAKTIONSVERHALTEN VON POLYMEREN IN WASSER
A.21	BRANDFÖRDERNDE EIGENSCHAFTEN (FLÜSSIGE STOFFE)
A.22	LÄNGENGEWICHTETER MITTLERER GEOMETRISCHER DURCHMESSER VON FASERN
A.23	1-OCTANOL/WASSER-VERTEILUNGSKOEFFIZIENT: METHODE ZUR PRÜFUNG UNTER LANGSAMEM RÜHREN
A.24	VERTEILUNGSKOEFFIZIENT (N-OCTANOL/WASSER), HOCHLEISTUNGS-FLÜSSIGKEITSCROMATOGRAPHIE (HPLC-METHODE)
A.25	DISSOZIATIONSKONSTANTEN IN WASSER (TITRATIONSVERFAHREN — SPEKTROFOTOMETRISCHES VERFAHREN — KONDUKTOMETRISCHES VERFAHREN)

**Teil B: Methoden zur Bestimmung der Toxizität und sonstiger Auswirkungen auf die Gesundheit**

B.1 bis	AKUTE ORALE TOXIZITÄT — FEST-DOSIS-METHODE
B.1 tris	AKUTE ORALE TOXIZITÄT — AKUT-TOXISCHE KLASSEN-METHODE
B.2	AKUTE INHALATIONSTOXIZITÄT
B.3	AKUTE TOXIZITÄT (DERMAL)
B.4	AKUTE TOXIZITÄT: HAUTREIZUNG/-VERÄTZUNG
B.5	AKUTE AUGENREIZUNG/-VERÄTZUNG
B.6	SENSIBILISIERUNG DER HAUT
B.7	28-TAGE-TOXIZITÄTSSTUDIE MIT WIEDERHOLTER ORALER VERABREICHUNG AN NAGETIEREN
B.8	PRÜFUNG AUF SUBAKUTE TOXIZITÄT NACH INHALATION — 28-TAGE-TEST
B.9	TOXIZITÄT NACH 28-TÄGIGER GABE (DERMAL)
B.10	<i>IN-VITRO</i> -TEST AUF CHROMOSOMENABERRATIONEN IN SÄUGETIERZELLEN
B.11	TEST AUF CHROMOSOMENABERRATIONEN IN KNOCHENMARKZELLEN VON SÄUGETIEREN
B.12	ERYTHROZYTEN-MIKROKERNTEST BEI SÄUGERN
B.13/14	MUTAGENITÄT — RÜCKMUTATIONSTEST UNTER VERWENDUNG VON BAKTERIEN
B.17	MUTAGENITÄT — <i>IN VITRO</i> -GENMUTATIONSTEST AN SÄUGETIERZELLEN
B.21	<i>IN-VITRO</i> -ZELLTRANSFORMATIONSTEST
B.22	SÄUGER-IN-VIVO-DOMINANT-LETAL-TEST
B.23	SPERMATOGONIEN-CHROMOSOMENABERRATIONSTEST BEI SÄUGETIEREN
B.25	<i>IN-VIVO</i> -SÄUGER-TRANSLOKATIONSTEST
B.26	PRÜFUNG AUF SUB-CHRONISCHE ORALE TOXIZITÄT — 90-TAGE-TOXIZITÄTSSTUDIE BEI WIEDERHOLTER ORALER VERABREICHUNG AN NAGETIEREN
B.27	PRÜFUNG AUF SUB-CHRONISCHE ORALE TOXIZITÄT — 90-TAGE-TOXIZITÄTSSTUDIE BEI WIEDERHOLTER ORALER VERABREICHUNG AN NICHT-NAGETIEREN
B.28	PRÜFUNG AUF SUB-CHRONISCHE TOXIZITÄT NACH DERMALER APPLIKATION — 90-TAGE-TEST MIT NAGERN
B.29	PRÜFUNG AUF SUB-CHRONISCHE TOXIZITÄT NACH INHALATION — 90-TAGE-TEST MIT NAGERN
B.30	PRÜFUNG AUF CHRONISCHE TOXIZITÄT

B.31	STUDIE ZUR PRÜFUNG AUF PRÄNATALE ENTWICKLUNGSTOXIZITÄT
B.32	PRÜFUNG AUF KANZEROGENITÄT
B.33	KOMBINIERTER STUDIEN ZUR PRÜFUNG AUF CHRONISCHE TOXIZITÄT UND KANZEROGENITÄT
B.34	PRÜFUNG AUF REPRODUKTIONSTOXIZITÄT WÄHREND EINER GENERATION
B.35	ZWEIGENERATIONENSTUDIE ZUR PRÜFUNG AUF REPRODUKTIONSTOXIZITÄT
B.36	TOXIKOKINETIK
B.37	VERZÖGERTE NEUROTOXIZITÄT PHOSPHORORGANISCHER SUBSTANZEN NACH AKUTER EXPOSITION
B.38	VERZÖGERTE NEUROTOXIZITÄT PHOSPHORORGANISCHER SUBSTANZEN BEI WIEDERHOLTER GABE ÜBER 28 TAGE
B.39	<i>IN-VIVO</i> -TEST ZUR UNPLANMÄSSIGEN DNA-SYNTHESE (UDS) IN SÄUGETIERLEBERZELLEN
B.40	<i>IN-VITRO</i> -PRÜFUNG AUF HAUTÄTZENDE WIRKUNG: TER-TEST (TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL RESISTANCE TEST)
B.40 bis	<i>IN-VITRO</i> -PRÜFUNG AUF HAUTÄTZENDE WIRKUNG: TEST MIT MENSCHLICHEM HAUTMODELL
B.41	<i>IN-VITRO</i> -3T3-NRU-FOTOTOXIZITÄTSTEST
B.42	HAUTSENSIBILISIERUNG: LOKALER LYMPHKNOTENTEST
B.43	PRÜFUNG AUF NEUROTOXIZITÄT BEI NAGETIEREN
B.44	HAUTRESORPTION: <i>IN-VIVO</i> -METHODE
B.45	HAUTRESORPTION: <i>IN-VITRO</i> -METHODE
B.46	<i>IN-VITRO</i> -HAUTREIZUNG: TEST AN REKONSTRUIERTEN MODELLEN HUMANER EPIDERMIS
B.47	TRÜBUNGS- UND DURCHLÄSSIGKEITSTEST AN DER RINDERHORNHAUT ZWECKS IDENTIFIZIERUNG VON I) CHEMIKALIEN, DIE SCHWERE AUGENSCHÄDEN VERURSACHEN, UND II) CHEMIKALIEN, DIE KEINE EINSTUFUNG ALS AUGENREIZEND ODER SCHWER AUGENSCHÄDIGEND ERFORDERN
B.48	TEST AM ISOLIERTEN HÜHNERAUGE ZUR IDENTIFIZIERUNG VON I) CHEMIKALIEN, DIE SCHWERE AUGENSCHÄDEN VERURSACHEN, UND II) CHEMIKALIEN, DIE KEINE EINSTUFUNG ALS AUGENREIZEND ODER SCHWER AUGENSCHÄDIGEND ERFORDERN
B.49	<i>IN-VITRO</i> -MIKRONUKLEUSTEST AN SÄUGETIERZELLEN
B.50	HAUTSENSIBILISIERUNG: LOKALER LYMPHKNOTENTEST: DA

B.51	HAUTSENSIBILISIERUNG: LOKALER LYMPHKNOTENTEST: BRDU-ELISA
B.52	AKUTE INHALATIONSTOXIZITÄT — AKUT-TOXISCHE KLASSEN METHODE
B.53	PRÜFUNG AUF ENTWICKLUNGSNEUROTOXIZITÄT
B.54	UTEROTROPHER BIOASSAY MIT NAGERN: EIN KURZZEIT-SCREENING-TEST AUF ÖSTROGENE EIGENSCHAFTEN
B.55	HERSHBERGER-BIOASSAY MIT RATTEN: EIN KURZZEIT- SCREENING-TEST AUF (ANTI-)ANDROGENE EIGENSCHAFTEN
B.56	ERWEITERTE EIN-GENERATIONEN-PRÜFUNG AUF REPRODUKTIONSTOXIZITÄT
B.57	H295R-STEROIDGENESE-ASSAY
B.58	GENMUTATIONS-ASSAYS AN SOMATISCHEN ZELLEN UND KEIMZELLEN TRANSGENER NAGETIERE
B.59	<i>IN-CHEMICO</i> -HAUTSENSIBILISIERUNG: DIREKT-PEPTIDREAKTIVITÄTSTEST (DPRA)

**Teil C: Methoden zur Bestimmung der Ökotoxizität**

C.1	AKUTE TOXIZITÄT FÜR FISCH
C.2	<i>DAPHNIA-SP</i> -TEST AUF AKUTE SCHWIMMUNFÄHIGKEIT
C.3	SÜSSWASSERALGEN UND CYANOBAKTERIEN: WACHSTUMSINHIBITIONSTEST
C.4	BIOLOGISCHE ABBAUBARKEIT — BESTIMMUNG DER „LEICHTEN“ BIOLOGISCHEN ABBAUBARKEIT
TEIL I	ALLGEMEINES
TEIL II	DOC-DIE-AWAY-TEST — ABNAHME VON GELÖSTEM ORGANISCHEM KOHLENSTOFF (DOC) (Methode C.4-A)
TEIL III	MODIFIZIERTER OECD-SCREENING-TEST (Methode C.4-B)
TEIL IV	CO <sub>2</sub> -ENTWICKLUNGSTEST (Methode C.4-C)
TEIL V	MANOMETRISCHER RESPIRATIONSTEST (Methode C.4-D)
TEIL VI	GESCHLOSSENER FLASCHENTEST (Methode C.4-E)
TEIL VII	MITI-TEST (Methode C.4-F)
C.5	ABBAUBARKEIT — BIOCHEMISCHER SAUERSTOFFBEDARF
C.6	ABBAUBARKEIT — CHEMISCHER SAUERSTOFFBEDARF
C.7	ABBAUBARKEIT — ABIOTISCHER ABBAU: HYDROLYSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM pH-WERT
C.8	TOXIZITÄT FÜR REGENWÜRMER
C.9	BIOLOGISCHE ABBAUBARKEIT — ZAHN-WELLENS-TEST
C.10	SIMULATION DER AEROBEN ABWASSERBEHANDLUNG: C.10-A: BELEBTSCHLAMM — C.10-B: BIOFILME
C.11	BELEBTSCHLAMM, PRÜFUNG DER ATMUNGSEHMUNG (KOHLENSTOFF- UND AMMONIUMOXIDATION)
C.12	BIOLOGISCHE ABBAUBARKEIT — MODIFIZIERTER SCAS-TEST
C.13	BIOAKKUMULATIONSPRÜFUNG AM FISCH MIT AQUATISCHER EXPOSITION UND EXPOSITION ÜBER DAS FUTTER
C.14	WACHSTUMSTEST AN JUNGFISCHEN

C.15	FISCHE, KURZFRISTIGE TOXIZITÄTSPRÜFUNG AN EMBRYONEN UND JUNGFISCHEN MIT DOTTERSACK
C.16	HONIGBIENEN — AKUTE ORALE TOXIZITÄTSPRÜFUNG
C.17	HONIGBIENEN — AKUTE KONTAKTTOXIZITÄTSPRÜFUNG
C.18	ADSORPTION/DESORPTION NACH EINER SCHÜTTELMETHODE
C.19	SCHÄTZUNG DES ADSORPTIONSKOEFFIZIENTEN ( $K_{oc}$ ) IM BODEN UND IN KLÄRSCHLAMM MITTELS DER HOCHDRUCK- FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE (HPLC)
C.20	<i>DAPHNIA-MAGNA</i> -REPRODUKTIONSTEST
C.21	BODENMIKROORGANISMEN: STICKSTOFFTRANSFORMATIONSTEST
C.22	BODENMIKROORGANISMEN: KOHLENSTOFFTRANSFORMATIONSTEST
C.23	AEROBE UND ANAEROBE TRANSFORMATION IM BODEN
C.24	AEROBE UND ANAEROBE TRANSFORMATION IN WASSER-SEDIMENT-SYSTEMEN
C.25	AEROBE MINERALISATION IN OBERFLÄCHENWASSER — SIMULATIONSTEST ZUR BIOLOGISCHEN ABBAUBARKEIT
C.26	LEMNA SP. — WACHSTUMSINHIBITIONSTEST
C.27	CHIRONOMIDEN-TOXIZITÄTSTEST IN SEDIMENT-WASSER-SYSTEMEN MIT GESPIKTEM SEDIMENT
C.28	CHIRONOMIDEN-TOXIZITÄTSTEST IN SEDIMENT-WASSER-SYSTEMEN MIT GESPIKTEM WASSER
C.29	LEICHTE BIOLOGISCHE ABBAUBARKEIT — BESTIMMUNG VON CO <sub>2</sub> IN GESCHLOSSENEN FLASCHEN (HEADSPACE-TEST)
C.30	BIOAKKUMULATION IN TERRESTRISCHEN OLIGOCHAETEN
C.31	WACHSTUMSTEST BEI LANDPFLANZEN: UNTERSUCHUNG VON AUFLAUF UND WACHSTUM VON KEIMLINGEN
C.32	ENCHYTRAEEN-REPRODUKTIONSTEST
C.33	REPRODUKTIONSTEST MIT REGENWÜRMERN ( <i>EISENIA FETIDA</i> / <i>EISENIA ANDREI</i> )
C.34	BESTIMMUNG DER HEMMUNG ANAEROBER BAKTERIEN — REDUKTION DER GASPRODUKTION VON ANAEROBEM FAULSCHLAMM
C.35	SEDIMENT-WASSER-TOXIZITÄTSSTUDIE MIT DOTIERTEM SEDIMENT AN <i>LUMBRICULUS</i>

C.36	REPRODUKTIONSTEST MIT RAUBMILBEN ( <i>HYPOASPIS (GEOLAEAPS) ACULEIFER</i> ) IN BODENPROBEN
C.37	21-TAGE FISCH-SCREENING-ASSAY: EIN KURZZEITTEST ZUR BESTIMMUNG DER ÖSTROGENEN UND ANDROGENEN AKTIVITÄT UND DER AROMATASEHEMMUNG
C.38	DER AMPHIBIEN-METAMORPHOSE-ASSAY (AMA)
C.39	COLLEMBOLEN-REPRODUKTIONSTESTS IN BÖDEN
C.40	LEBENSZYKLUS-TOXIZITÄTSTESTS BEI CHIRONOMIDEN IN SEDIMENT-WASSER-SYSTEMEN MIT DOTIERTEM SEDIMENT
C.41	FISH SEXUAL DEVELOPMENT TEST (TEST ZUR GESCHLECHTSENTWICKLUNG BEI FISCHEN)
C.42	BIOLOGISCHE ABBAUBARKEIT IN MEERWASSER
C.43	ANAEROBE BIOLOGISCHE ABBAUBARKEIT ORGANISCHER STOFFE IN FAULSCHLAMM: BESTIMMUNG DURCH MESSUNG DER GASPRODUKTION
C.44	VERSICKERUNG IN BODENSÄULEN
C.45	ABSCHÄTZUNG DER EMISSIONEN VON MIT HOLZSCHUTZMITTELN BEHANDELTEM HOLZ IN DIE UMWELT: LABORMETHODE FÜR UNBESCHICHTETE HOLZPRODUKTE, DIE MIT SÜSSWASSER ODER MIT MEERWASSER IN BERÜHRUNG KOMMEN
C.46	BIOAKKUMULATION IN SEDIMENTBEWOHNENDEN BENTHISCHEN OLIGOCHAETEN
C.47	TOXIZITÄTSPRÜFUNG AN FISCHEN IM FRÜHEN ENTWICKLUNGSSTADIUM