

Seit Erscheinen der Erstausgabe unseres GLP-INFO ist nun schon wieder geraume Zeit vergangen. Es hat sich auch auf dem Gebiet der "Guten Laborpraxis" einiges getan, was wir Ihnen hiermit näher bringen möchten.

Die sehr vielen überaus positiven Reaktionen auf unseren ersten Versuch haben uns ermutigt, in der bewährten Weise weiterzumachen. Wir möchten Sie hiermit noch einmal auffordern, mit konstruktiver Kritik nicht zu sparen und uns Vorschläge, insbesondere zur Gestaltung oder zur Themenwahl zu übermitteln. Des weiteren sind wir gerne bereit, Beiträge von Ihnen, die Sie im Kreise der GLP-Gemeinde diskutieren möchten, im GLP-INFO abzdrukken.

BLAK-GLP

Der Bund/Länder-Arbeitskreis Gute Laborpraxis (BLAK-GLP) tagte am 21. und 22. Februar 1995 zum achten Male in Bonn. Am zweiten Tag waren auch die relevanten Industrieverbände eingeladen, ihre Probleme vorzutragen und zu diskutieren. Hier nun die wichtigsten Ergebnisse des "GLP-Gipfels" :

- 1) Die in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (ChemVwV-GLP) zu GLP erhobene Forderung "Bei Inspektionen soll ein beamteter Tierarzt beteiligt werden" wurde in den vergangenen Jahren von einzelnen Ländern recht großzügig gehandhabt. Nach intensiver Diskussion und Ausführungen des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Forsten (BML), als das für den Tierschutz zuständige Ministerium, bekräftigt der BLAK-GLP: "Im Interesse einer möglichst einheitlichen Beurteilung sollte der zuständige beamtete Tierarzt bei Kontrollen von Versuchstierhaltungen ohne Ausnahme hinzugezogen werden."
- 2) In einer größeren Prüfeinrichtung wurde diskutiert, ob pauschale Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für bestimmte Gerätearten (z.B. Waagen, GC- und HPLC-Geräte) ausreichen. Diese SOPs beziehen sich dann nicht mehr auf konkrete Geräte und beschreiben auch nicht die Handhabung eines solchen Gerätes. Neben einer Erläuterung der prinzipiellen Funktionsweise wird auf entsprechende Abschnitte im jeweiligen Handbuch verwiesen. Nach Ansicht des BLAK-GLP entspricht diese konkret geschilderte Verfahrensweise in der Regel nicht den Anforderungen. Eine Akzeptanz in Einzelfällen müßte jeweils geprüft werden.
- 3) Im Zusammenhang mit SOPs wurde festgestellt, daß - im Sinne der Definition - SOPs auch für einfache Geräte (z.B. Schüttelmaschinen) erforderlich seien.
- 4) Da die Angabe eines Verfalldatums bei radioaktiv markierten Substanzen z.T. erhebliche Schwierigkeiten bereitet, ist es zulässig, die Verwendbarkeit kurz vor der Prüfung zu ermitteln. In diesen Fällen ist auf den Behältern jedoch anzugeben: Verbindung nicht haltbar.
- 5) In der GLP-Erklärung der Prüfeinrichtung im Abschlußbericht ist ein allgemeiner impliziter Verweis auf jeweilige nationale Gesetze und Vorschriften, also ohne konkrete Nennung des ChemG, zulässig.

- 6) Die unterschiedliche Verfahrensweise in den einzelnen Bundesländern bei der Erstellung des Inspektionsberichtes kann bei länderübergreifenden Inspektionen zu Zeitverzögerungen führen. Damit den Prüfeinrichtungen hierdurch kein Nachteil entsteht, sollten sich die Länder bei Inspektionen in Amtshilfe auf dem "kleinen Dienstweg" telefonisch abstimmen.
- 7) Inspektionen in Amtshilfe, die sich ergeben können, wenn sich Teileinheiten von Prüfeinrichtungen in anderen Bundesländern als der Hauptsitz befinden, sind im Sinne von § 4 Verwaltungsverfahrensgesetz durchzuführen. Grundsätzlich ist für die federführende Behörde des einen Bundeslandes Amtshilfe durch die zu beteiligten Behörden des anderen Bundeslandes zu gewährleisten. Das Inspektionsteam des federführenden Landes soll in geeigneter Weise in die Inspektion von Dependancen einbezogen werden, insbesondere auch hinsichtlich der Organisationsstrukturen im Hauptsitz und in den Dependancen.
- 8) Der Bitte der Industrieverbände, ihnen das "Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren" zur Stellungnahme zur Verfügung zu stellen, wird entsprochen.
- 9) Hinsichtlich der Folgeinspektionen gilt, entsprechend der zur Zeit gültigen Verwaltungsvorschrift, zunächst weiterhin der 2-Jahresrhythmus. Ländervertreter und Industrieverbände sollten die Möglichkeit nutzen, sich für eine Verlängerung des Regelintervalls in der anstehenden Neufassung der Verwaltungsvorschrift in Anlehnung an die OECD-Ratsbeschlüsse einzusetzen.
- 10) Die von den Industrieverbänden beklagte Intensität mancher Folgeinspektionen könnte eingeschränkt werden, wenn die Prüfeinrichtungen der zuständigen Behörde regelmäßig über relevante Veränderungen, insbesondere hinsichtlich Personal, Organisationsstruktur und Prüfkategorien berichten würden. Die Verbände wollen sich hierfür verwenden.
- 11) Die immer wieder auftauchende Frage nach der zeitlichen Gültigkeit einer GLP-Bescheinigung soll hier noch einmal beantwortet werden: Eine GLP-Bescheinigung ohne aufgedruckte zeitliche Begrenzung wird bis zum Widerruf von den zuständigen Bewertungsbehörden anerkannt.
- 12) Auf Wunsch der Industrieverbände wird vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) noch einmal deutlich gemacht, daß von deutscher GLP-Überwachungsseite eine Ausweitung der GLP-Pflicht bei Arzneimitteln auf pharmakologische Prüfungen nicht angestrebt wird.
- 13) Die Industrieverbände sagen zu, auf ihre Mitgliedsfirmen einzuwirken, daß die Auftraggeber von Prüfungen den von ihnen beauftragten Prüfeinrichtungen Analysenzertifikate für die Prüfsubstanzen von hinreichender Qualität zur Verfügung stellen.
- 14) Aus gegebenem Anlaß sagen die Industrieverbände auf Bitte des BLAK-GLP zu, nach Möglichkeiten zu suchen, bestimmte Archivbestände aus in Konkurs gegangenen Prüfeinrichtungen in ihre Obhut zu nehmen. Hierbei handelt es sich z.B. um sensible, nicht prüfungsbezogene Personaldaten.
- 15) Auch von der Industrieseite wird der Vorschlag des BLAK-GLP begrüßt und aktiv unterstützt, einen GLP-Informationstag bei der GDCh durchzuführen.

Auf früheren Sitzungen des BLAK-GLP erzielte Ergebnisse:

- 1) Aufgrund der internationalen Verflechtungen und Aufträge möchten einzelne Prüfeinrichtungen, um zusätzlichen Aufwand zu vermeiden, möglichst viele Unterlagen nur in englischer Sprache erstellen und bereit halten. Konflikte ergeben sich insofern, als deutschen Inspektoren nach § 23 Verwaltungsverfahrensgesetz Unterlagen zur Überprüfung in der Amtssprache (Deutsch) vorzulegen sind. Im BLAK-GLP hat man sich auf folgenden Kompromiß geeinigt, dem auch die Vertreter der Industrieverbände zugestimmt haben:

Auf Verlangen des Inspektors hat eine Prüfeinrichtung die Übersetzung eines Abschlußberichtes (bzw. von Teilen daraus, die der Inspektor bestimmt hat) in deutscher Sprache zu liefern. Der Inspektor hat dazu ausdrücklich das Recht. Die Übersetzung muß auf Verlangen nicht nur mündlich (vor Ort, durch einen Dolmetscher), sondern auch schriftlich erfolgen. Eventuelle Verzögerungen, die sich während der Inspektion durch die Übersetzung ergeben, hat die Prüfeinrichtung in Kauf zu nehmen.

Prüfpläne müssen in deutscher Sprache vorliegen. Wenn aufgrund eines englischsprachigen Auftraggebers neben dem deutschen Prüfplan auch ein englischer Prüfplan existiert, müssen beide Prüfpläne archiviert werden. Dies gilt insbeson-

dere dann, wenn der englischsprachige Auftraggeber nur die englische Fassung des Prüfplanes unterschrieben hat. SOPs müssen auf Deutsch vorliegen. Bedienungsanweisungen für Geräte müssen verständlich sein, d.h. das Personal der Prüfeinrichtung muß die Bedienungsanweisungen lesen und verstehen können.

- 2) Im Anhang I Abschnitt II 6.2.2 ChemG wird dargelegt, daß die Identität der Prüf- und Referenzsubstanzen bekannt sein muß. Die Authentizität von Prüf- und Referenzsubstanzen soll mittels geeigneter Tests verifiziert werden. Auf welches Verfahren jeweils zurückgegriffen wird, liegt in der Verantwortung des Prüfleiters und soll an den Möglichkeiten der Prüfeinrichtung ausgerichtet sein.
- 3) Die Anfrage: "Kann bei Reagenzien das Herstellungsdatum durch ein Freigabedatum ersetzt werden ?" wurde bejaht.
- 4) Hinsichtlich der Frage eines möglichen Ersatzbegriffes für das Verfalldatum wurde folgende Erläuterung gegeben: Der im Gesetz verankerte Begriff "Verfalldatum" sollte nicht ersetzt werden, kann aber durch Erläuterungen, wie z.B. "mindestens verwendbar bis" oder ähnliches ergänzt werden.

Organisationsstruktur in GLP-Prüfeinrichtungen

Ein Kernstück der GLP-Grundsätze stellt die klare Verteilung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten auf Labormanagement, Qualitätssicherung und Prüfleiter sowie die sichere und ordnungsgemäße Archivierung von Unterlagen dar. Die personelle Trennung dieser Funktionen ist in GLP-Prüfeinrichtungen die Regel und ergibt sich aus den Anforderungen in den GLP-Grundsätzen. Probleme können jedoch bei sehr kleinen Prüfeinrichtungen, Auftrags- und Universitätslaboratorien entstehen, die häufig nicht über genügend Personal

verfügen. Aus diesem Grund wird, auch im internationalen Rahmen, über die Möglichkeit nachgedacht, in Ausnahmefällen die Personalunion einzelner Funktionen zu akzeptieren. Vom BLAK-GLP wurde 1991 eine Unterarbeitsgruppe installiert, in der die Anforderungen der GLP-Grundsätze an die Organisationsstruktur von Prüfeinrichtungen sowie weitere Auslegungsfragen erörtert wurden.

Wie im ersten GLP-INFO angekündigt, nun die Interpretationen dieser Unterarbeitsgruppe

„Auslegungsfragen“ zu Personal und Organisationsstruktur. Den folgenden Ergebnissen der Unterarbeitsgruppe wurde durch den BLAK-GLP zugestimmt:

◆ Personalunion von *Leitung der Prüfeinrichtung / Prüfleiter*

Nach Anhang 1 Abschnitt II 1.1 und 1.2 ChemG sind die Aufgabenbereiche eindeutig getrennt geregelt. Eine gleichzeitige Wahrnehmung beider Zuständigkeiten, auch eine wechselseitige Zuordnung, ist nicht zulässig, da dadurch die unterschiedlichen Verantwortlichkeiten nicht mehr konsequent durchgeführt und nachvollzogen werden können. Einzelbestimmungen z.B. in Anhang 1 Abschnitt II 1.1 (2) (1) und 8.2 (3) ChemG stützen diese Auffassung.

◆ Personalunion von *Leitung der Prüfeinrichtung / Qualitätssicherung (QS)*

Personelle Überschneidungen sind wegen der unterschiedlichen Aufgaben und Verantwortlichkeiten unzulässig. Der Personenkreis, der das QS-Programm durchführt, ist als unabhängiger Bereich zu betrachten. Einzelregelungen z.B. in Anhang 1 Abschnitt II 2.1 (2) und (4) ChemG verdeutlichen die Abgrenzung zur Leitung der Prüfeinrichtung.

◆ Personalunion von *Prüfleiter / Qualitätssicherung*

Aufgabenüberschneidungen sind unzulässig; auf Anhang 1 Abschnitt II 2.1 (3) wird verwiesen.

◆ Personalunion von *Leitung der Prüfeinrichtung / Archivverantwortlicher*

Die Wahrnehmung der Aufgaben eines Archivverantwortlichen durch die Leitung der Prüfeinrichtung wird als zulässig angesehen.

◆ Personalunion von *Qualitätssicherung / Archivverantwortlicher*

In begründeten Ausnahmefällen (Kleinstprüfeinrichtungen) kann ein Vertreter der Qualitätssicherung Archivverantwortlicher sein.

Die Personalunion von *Prüfleiter / Archivverantwortlicher* ist vom BLAK-GLP bereits im

Konsensdokument zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien (Banz. Nr. 143 vom 2.8.1994, S. 7925-27) als nicht zulässig bezeichnet worden (Anmerkung der Redaktion).

Für die Mindestpersonenzahl von GLP-Prüfeinrichtungen ergibt sich somit folgendes Bild:

In der Regel sollte eine GLP-Prüfeinrichtung zumindest aus acht Personen, nämlich den vier Funktionsträgern sowie deren Stellvertretern bestehen. In sehr kleinen Prüfeinrichtungen, die lediglich Kurzzeitprüfungen durchführen und geeignete Regelungen bei Abwesenheit eines Funktionsträgers getroffen haben, sind Stellvertreter nicht unbedingt erforderlich. Werden die Aufgaben des Archivverantwortlichen durch die Leitung der Prüfeinrichtung wahrgenommen, sind in diesem Fall drei Personen ausreichend für eine GLP-gerechte Organisationsstruktur. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, die Aufgaben der Qualitätssicherung auf Externe zu übertragen. An die externe Qualitätssicherung werden dabei die gleichen Anforderungen gestellt (z.B. kurzfristige Verfügbarkeit) und bei GLP-Inspektionen überprüft, wie bei einer in der Prüfeinrichtung selbst angesiedelten Qualitätssicherung. Im Extremfall ist somit eine GLP-gerechte Organisationsstruktur mit zwei Mitarbeitern der Prüfeinrichtung

- Leitung der Prüfeinrichtung (mit Archivverantwortung)
- Prüfleiter

sowie einer externen Qualitätssicherung möglich.

In der OECD werden diese Fragen weiterhin diskutiert, so daß im Zuge der Harmonisierung in nächster Zeit Änderungen nicht auszuschließen sind.

OECD

Vom 14. bis 16. März 1995 fand in Paris die 7. Sitzung des GLP-Panel der OECD statt. Die wohl wichtigste Entscheidung war der endgültige Beschluß, die GLP-Grundsätze aufgrund der praktischen Erfahrungen der letzten 15 Jahre grundlegend zu überarbeiten. Es wurde eine kleine Arbeitsgruppe unter deutscher Beteiligung mit der Vorbereitung dieser sehr komplexen Thematik betraut. Anregungen und begründete Vorschläge für etwaige Änderungen in den GLP-Grundsätzen nimmt die GLP-BSt gerne entgegen.

Mit einigen Änderungen wurde vom GLP-Panel ein von einer Unterarbeitsgruppe erstelltes "Draft Consensus Document on the Application of the GLP-Principles to Computerised Systems" gebilligt. Sobald dieses Konsensdokument vom Joint meeting der

OECD abgesegnet ist, wird von der nationalen UAG "GLP und Datenverarbeitung" (siehe GLP-INFO 1) eine deutsche Übersetzung inklusive Kommentierung erarbeitet und nach Billigung durch den BLAK-GLP veröffentlicht.

Der von einer weiteren Arbeitsgruppe erstellte "Guidance for Preparation of GLP Inspection Reports" (siehe Anlage 1) wurde als sinnvolle Anleitung für Inspektoren in den Überwachungsbehörden zur Erstellung von Inspektionsberichten angesehen. Die in diesem Papier aufgeführten Punkte sollten in Inspektionsberichten angesprochen werden, da sie bei einem internationalen Informationsaustausch zwischen Behörden aufgrund von bilateralen bzw. multilateralen Abkommen vorliegen sollten.

EU

Die Grundsätze der GLP und deren staatliche Überwachung wurden mit drei Richtlinien (87/18/EWG; 88/320/EWG; 90/18/EWG) verbindlich in der Europäischen Gemeinschaft eingeführt. Die Überwachung der Einhaltung der GLP erfolgt durch die Mitgliedstaaten für alle in ihrem Hoheitsgebiet gelegenen und nach GLP arbeitenden Prüfeinrichtungen.

Damit die in einem Mitgliedstaat von Prüfeinrichtungen gewonnenen Daten auch von den anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden können, ist die einheitliche Umsetzung der GLP-Vorschriften und ein intensiver Informations- und Erfahrungsaustausch unter den EU-Mitgliedstaaten von wesentlicher Bedeutung.

Zu diesem Zweck tiff sich regelmäßig eine GLP-Arbeitsgruppe in Brüssel, die sich aus Vertretern aller EU-Mitgliedstaaten zusammensetzt. Die Mitgliedstaaten erstellen jährlich einen Bericht über die Anwendung der GLP in ihrem Hoheitsgebiet, der auch die im Berichtszeitraum nach GLP inspizierten Prüfeinrichtungen enthält.

Da die Erfahrungen der Vergangenheit zeigen, daß in Bezug auf die praktische Umsetzung der GLP-Richtlinien in den einzelnen Staaten noch große Unterschiede bestehen, hat die EU-Kommission die Einführung von gegenseitigen Besuchen (Mutual Joint Visits, MJV) von Inspektoren mit Beobachterstatus initiiert. An diesem Programm nehmen bis auf Luxemburg (keine GLP-Prüfeinrichtungen) und Spanien (bisher keine GLP-Implementierung) alle EU-Mitgliedstaaten teil. Gerade bei den 1995 neu hinzugekommenen Mitgliedern der EU (Österreich, Finnland und Schweden) ist der Informationsaustausch wichtig. Ein bei jedem Besuch wechselndes Team, bestehend aus drei Inspektoren verschiedener Mitgliedstaaten, informiert sich dabei vor Ort über die GLP-Implementierung und nimmt als Beobachter an einer von der nationalen Überwachungsbehörde durchgeführten Inspektion teil. Gründe der EU-Kommission für diese Initiative sind:

- ⇒ die Harmonisierung der GLP-Überwachungsverfahren innerhalb der EU auf hohem Niveau;
- ⇒ die Unterstützung von Staaten mit unvollständiger GLP-Implementierung und Forcierung der praktischen Anwendung der GLP-Richtlinien;
- ⇒ die Verbesserung der Verhandlungsposition der EU-Kommission hinsichtlich des Abschlusses eines „Memorandum of Un-

derstanding“ mit Drittländern, insbesondere den USA.

Der erste Besuch findet im Juni 1995 mit deutscher Beteiligung in Portugal statt. Innerhalb von zwei Jahren soll jeder Mitgliedstaat einmal besucht werden.

Die GLP-Bundesstelle informiert

Aus gegebenem Anlaß weist die GLP-BSt darauf hin, daß Akkreditierungsurkunden, auch wenn darin die Fähigkeit zur Durchführung GLP-pflichtiger Prüfungen bescheinigt wird, in keinem Fall eine GLP-Bescheinigung ersetzen können.

Wie im letzten GLP-INFO angekündigt, wurden unter maßgeblicher Beteiligung der GLP-BSt neue deutsche Übersetzungen der OECD-Konsensdokumente Nr. 6, 7 und 8

(Umweltmonographien Nr. 50, 73 und 74) erarbeitet, dem BLAK-GLP vorgelegt und danach vom BMU an die OECD zur offiziellen Veröffentlichung weitergeleitet.

Der Wortlaut des GLP-Konsensdokumentes Nr. 7 (Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen) wurde bereits in der Zeitschrift "Die pharmazeutische Industrie" 57, 1, 17-21 (1995) abgedruckt. Die beiden anderen Dokumente erscheinen dort in Kürze.

Ein wenig Statistik

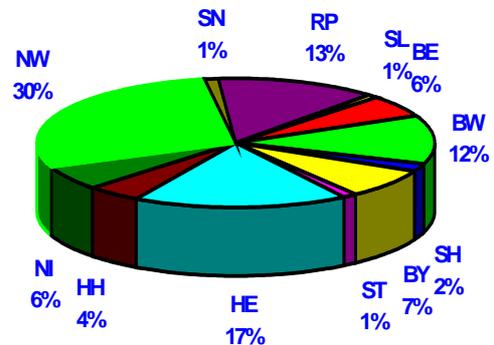
Aus den kontinuierlich eingehenden Mitteilungen der GLP-Länderbehörden hat die GLP-BSt die folgenden Übersichten zusammengestellt. Sie geben Auskunft über einige Aspekte der Überwachungsaktivitäten bis zum Ende des Jahres 1994.

In der Tabelle ist die Anzahl der durchgeführten Inspektionen in den nach GLP überwachten Prüfeinrichtungen nach Bundesländern geordnet aufgeführt. Die Darstellung erfolgt für die drei letzten Jahre und erfaßt zudem in der letzten Spalte die Gesamtzahl der seit Festbeschreibung der GLP-Pflicht im ChemG erfolgten Inspektionen. Dabei gibt die Zahl vor dem Schrägstrich die Anzahl der durchgeführten Inspektionen insgesamt an, während die Zahl nach dem Strich die Anzahl der darin enthaltenen Folgeinspektionen ist. Aus der Gesamtschau zeigt sich, daß etwas mehr als 40% der Aktivitäten bereits Folgeinspektionen waren.

Land	1992	1993	1994	gesamt 1990-1994
BB	2/-	-	-	2/-
BE	1/-	2/2	3/1	13/3
BW	5/1	8/2	5/3	29/7
BY	6/3	4/3	5/3	22/9
HE	11/6	10/8	10/2	47/16
HH	3/1	1/1	3/3	16/7
NI	5/2	3/1	4/3	19/6
NW	6/-	28/21	7/6	86/27
RP	6/2	7/3	3/1	29/7
SH	1/1	1/1	-	5/2
SL	-	1/-	-	1/-
SN	2/1	1/1	1/1	5/3
ST	1/-	3/1	1/1	5/2
BMWI	-	-	1/1	2/1
gesamt	49/17	69/44	43/25	275/115

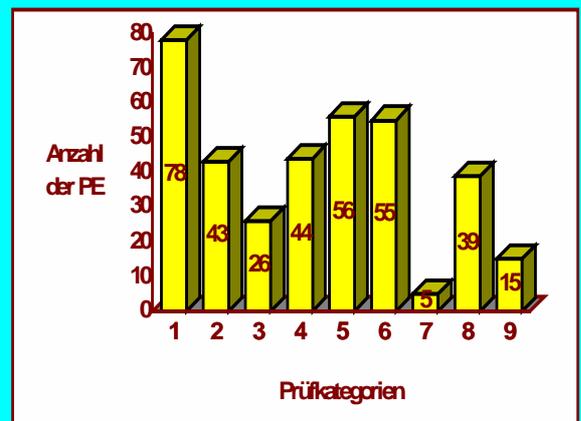
Die "Torte" zeigt, in welchen prozentualen Anteilen die inspizierten Prüfeinrichtungen auf die einzelnen Bundesländer verteilt sind. Aus den Ländern Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen wurden bis dato noch keine nach GLP inspizierten Prüfeinrichtungen mitgeteilt.

Verteilung der GLP-Prüfeinrichtungen in Deutschland



Aus dem Säulendiagramm ist ablesbar, in wievielen Prüfeinrichtungen (PE) jeweils die Durchführung von Prüfungen der Prüfkategorien 1 bis 9 (Erläuterungen siehe GLP-INFO Nr. 1) als GLP-gerecht bescheinigt wurden. Spitzenreiter ist dabei die Prüfkategorie 1 (Prüfungen auf physikalisch-chemische Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen), die 78 Prüfeinrichtungen bescheinigt werden konnte. Am wenigsten häufig wurde bisher die Prüfkategorie 7 (Prüfungen zu Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme) bescheinigt, sicher bedingt durch die Spezifität und Komplexität dieser Untersuchungen, die kaum von kleineren Prüfeinrichtungen durchgeführt werden können.

Anwendungsbereich der GLP-Prüfeinrichtungen



Wir wünschen allen Lesern einen schönen Sommerurlaub.

Ihre GLP-Bundesstelle

PS: Die Rückseite könnte demnächst Ihren Beitrag wiedergeben.

Dieser Ausgabe von GLP-INFO liegen zwei Papiere bei:

Anlage 1: OECD-Leitfaden zur Erstellung von Inspektionsberichten

Anlage 2: Anschriften und Ansprechpartner für GLP in den zuständigen Länderbehörden