



Eine Information der GLP-Bundesstelle
im Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Thielallee 88-92 · D-14195 Berlin · Telefon +49 (30) 84 12-39 33 · Fax +49 (30) 84 12-39 70 · Postfach 33 00 13 · D-14191 Berlin

GLP-INFO

Nummer 9
Februar 2000

Mit der neunten Ausgabe des GLP-INFO begrüßen wir Sie im Jahre 2000!! Wir hoffen, dass Ihr Computer die Jahresklippe ohne größere Probleme umschiffen hat. Dies ist die Voraussetzung, die GLP-BSt in neuem Outfit im Internet zu finden. Ab April 2000 wird die GLP-BSt auf der Website des BgVV (www.bfr.bund.de) einen eigenen Platz erhalten mit Links zu mehreren Hundert Seiten von aktuellen Gesetzestexten (national und international), Verordnungen, Konsens-Dokumenten, Interpretationen etc.. Auch die GLP-INFOs werden hierüber zu lesen und herunterzuladen sein. Die GLP-BSt ist ab April auch über eine einheitliche e-mail-Adresse zu erreichen: glp-bundesstelle@bgvv.de. Das BgVV hat eine neue Telefon-Vorwahl wegen Wechsel des Providers erhalten. Statt 030 für Berlin sollten Sie ab sofort 0188 wählen (auch von Berlin aus).

BLAC-AK GLP

Der BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme" hat im letzten Jahr zweimal getagt. Auf der Sitzung in Münster am 25. März 1999 wurden u.a. die Auswirkungen der revidierten GLP-Grundsätze auf die deutsche Überwachungspraxis diskutiert. Dabei kristallisierte sich vor allem ein in naher Zukunft zu lösender Problempunkt heraus: "Die Integration von eigenständigen Prüfstandorten (Test Sites) in das nationale Inspektionsverfahren im Zusammenhang mit der Überwachung von Multi-Site Prüfungen (Prüfungen, die in Phasen an verschiedenen Standorten durchgeführt werden)". Dieses bereitet, wie in vorherigen GLP-INFOs mehrfach dargelegt, bei der derzeitigen Gesetzeslage in Deutschland einige Schwierigkeiten. Hier erwarten die Länder entsprechende Gesetzeskorrekturen durch den Bund. Recht kompliziert gestaltet sich die Überwachung, wie die Erfahrung lehrt, wenn Prüf-

standorte, die außerhalb unseres Hoheitsgebietes liegen, Daten für in Deutschland gelegene Prüfeinrichtungen produzieren. Die GLP-BSt wurde daher von Länderseite gebeten, bei der OECD einen Vorstoß zu machen, die Überwachung von Multi-Site Prüfungen unter Beteiligung verschiedener nationaler Überwachungsbehörden einheitlich zu regeln (siehe hierzu unter "OECD").

Ein weiterer Schwerpunkt der Sitzung war die Umsetzung des "GLP-Leitfadens zur Harmonisierung des GLP-Überwachungsverfahrens in der Bundesrepublik Deutschland" durch die Länder.

Zu Punkt 3 des Leitfadens "Länderübergreifende Inspektionsteams" wurde hervorgehoben, dass bereits über 40 Inspektionen in länderübergreifender Zusammenarbeit durchgeführt wurden. Die GLP-BSt wird eine Liste der für länderübergreifende Inspektio-

nen zur Verfügung stehenden Inspektorinnen/Inspektoren zusammenstellen, sobald alle Länder eine Meldung abgegeben haben.

Hinsichtlich Punkt 4.4 des Leitfadens "Inspektionsfristen und wesentliche Änderungen in Prüfeinrichtungen" wurde dargelegt und im Protokoll fixiert: "Inspektionsfristen sind von der Behörde zu überwachen. Dabei hat die Behörde der Prüfeinrichtung lediglich mitzuteilen, wann der nächste Antrag auf Inspektion zu stellen ist. Die Einhaltung des Termins liegt ausschließlich in der Verantwortung der Prüfeinrichtung, so dass seitens der Behörde nicht die Verpflichtung besteht, die Prüfeinrichtung bei Ablauf der Frist nochmals an die Antragstellung zu erinnern. Wesentliche Änderungen in Prüfeinrichtungen sind der zuständigen Behörde mitzuteilen. Die Einhaltung dieser Verpflichtung wird üblicherweise rückwirkend während einer Inspektion überprüft. Bei wesentlichen Abweichungen kann die Inspektionsfrist nach Ermessen der Behörde gekürzt werden."

Diese Aussage bedeutet, dass die Überwachungsbehörde den bei der Übersendung der GLP-Bescheinigung festgesetzten Zeitraum bis zur Antragstellung für die nächste Inspektion (maximal vier Jahre) verkürzen

OECD

Schwerpunkt der OECD-Aktivitäten auf dem Gebiet GLP ist zur Zeit das „Pilot Project on Examination of National GLP Compliance Monitoring Programmes through Mutual Joint Visits (MJV)“. Eine MJV Task Force, vom GLP-Panel der OECD eingesetzt, tagte erstmalig am 7. April 1999 in Paris, um die ersten drei fertiggestellten MJV-Reports zu sichten und einen Bericht für den GLP-Panel, der am 8. und 9. April 1999 zusammenkam, zu erstellen. Aufgrund der geringen Zahl an eingegangenen MJV-Berichten kam man in der MJV Task Force überein, noch keine abschließende Bewertung zu den drei evaluierten nationalen Überwachungssystemen abzugeben. Statt dessen wurden Empfehlungen fixiert, die künftige MJV-Teams bei

kann, wenn sich in der Prüfeinrichtung wesentliche Veränderungen ergeben haben (z.B. Wechsel der Leitung oder der Qualitätssicherung).

Auf der Sitzung des BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme", am 26. Oktober 1999 bei der GLP-BSt in Berlin, wurde über einen Durchbruch in der Zusammenarbeit zwischen Bewertungs- und Überwachungsbehörden berichtet. Die jahrelangen Bemühungen der Länder und der GLP-BSt, von den Bewertern Auskunft über tatsächlich eingereichte Prüfungen zu erhalten, um die Effektivität von Study Audits zu erhöhen, scheinen von Erfolg gekrönt. Als erste Bewertungsbehörden haben sich das UBA und auch die BAuA bereit erklärt, den Landesbehörden entsprechende Informationen zu übermitteln. Auch die anderen Bewertungsbehörden (BBA, BfArM und BgVV) sollen vom BLAC noch einmal entsprechend aufgefordert werden.

Da der Vorsitz für den BLAC turnusgemäß von Niedersachsen auf Nordrhein-Westfalen übergegangen ist, wurde auch für diesen AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme" des BLAC ein Wechsel des Vorsitzes vorgeschlagen und einstimmig bestätigt.

ihren Besuchen und beim Abfassen von Berichten beachten sollten.

Des Weiteren wurden bei der Durchsicht der drei MJV-Berichte Problempunkte herausgestellt, die einer generellen Klärung bedürfen und daher auf einer zukünftigen Sitzung des GLP-Panel diskutiert werden sollten. U.a. wurden folgende Themen erwähnt:

Notwendigkeit für eine Überarbeitung der Prüfkategorien, die in Zertifikaten und den jährlichen nationalen Listen der überwachten Prüfeinrichtungen erscheinen;
Leitfaden zur Überwachung einer Qualitätssicherung, einschließlich der Feststellung der Unabhängigkeit der Qualitätssicherung in kleinen Prüfeinrichtungen;

Überprüfung der von der Prüfeinrichtung vorgenommenen Korrekturmaßnahmen aufgrund von Mängelfeststellungen bei einer Inspektion;

Anzahl der Inspektoren im Verhältnis zur Zahl der zu überwachenden Prüfeinrichtungen.

Als weiterer Schwerpunkt wurde auf der Panel-Sitzung ein von Deutschland eingebrachtes Problem besprochen: "Überwachung von Test Sites (Prüfstandorten) bei Multi-Site Prüfungen über Grenzen hinweg". Nach ausführlicher Darlegung des Problems durch die deutsche Delegation wurde eine Steering Group unter deutscher Leitung beschlossen, die am 2. und 3. September 1999 in der GLP-BSt in Berlin tagte.

Auf dieser Sitzung wurde durch Umfrage zunächst einmal festgestellt, dass andere Staaten eine Unterscheidung zwischen Test Facility (Prüfeinrichtung) und Test Site (Prüfstandort), so, wie wir sie in Deutschland interpretieren, nicht vornehmen. Eine Einbeziehung von Prüfstandorten in das jeweilige Überwachungsprogramm aufgrund der revidierten GLP-Grundsätze stellt daher für die meisten Staaten kein Problem dar.

Übereinkunft herrschte bei allen Teilnehmern, dass eine Überwachung sämtlicher GLP-Aktivitäten - sei es in Prüfeinrichtungen oder in Prüfstandorten - bei Bedarf auch über Staatsgrenzen hinweg gewährleistet sein muss. Es wurde ein Verfahren mit sieben Unterpunkten ausgearbeitet, welches nach Verabschiedung durch den GLP-Panel als sogenanntes Advisory Document der OECD den Überwachungsbehörden eine Anleitung geben soll, wie bei Bedarf einer Inspektion von ausländischen Einrichtungen zu verfahren ist.

Seit der letzten Ausgabe des GLP-INFO tagte die MJV Task Force ein zweites Mal. Am 2. und 3. Dezember 1999 wurden in Den Haag neun Berichte über MJVs in den folgenden Überwachungsbehörden diskutiert und kommentiert: Denmark Medicines Agency, Norway, Japanese Ministry of Health and Welfare, Japanese Ministry of Labour, Czech Centre for Assessment of Laboratories, Slovak National Accreditation Service, United

States FDA, French Group Interministeriel des Produits Chimiques und Italy.

Da diese erste Runde der MJVs lediglich als Pilotprojekt angelegt ist, wurde von einer formalen Bewertung der einzelnen Überwachungsbehörden abgesehen. Die betreffenden Staaten sollen vielmehr aus den Berichten und Vorschlägen der Beobachter lernen, ihre eigenen Schlüsse ziehen und so schnell es geht Korrekturen vornehmen. Lediglich bei den besuchten Behörden in der Slowakei und Tschechien wurde vorgeschlagen, ein reguläres MJV zu einem späteren Zeitpunkt zu wiederholen, da offensichtlich die Voraussetzungen in den sehr jungen Überwachungsbehörden noch nicht gegeben waren.

Eine Bewertung des gesamten Pilotprojektes soll 2001 erfolgen, wenn alle Berichte fertig sind.

Am Tag vor der 12. Sitzung des GLP-Panel am 26. und 27. Januar d.J. in Paris traf sich die „Steering Group on Multi Site Studies“ ein zweites Mal. Unter Leitung der deutschen Delegation wurden diverse Fragen, die im Zusammenhang mit der Durchführung und Überwachung von Multi-Site Prüfungen aufgekomen waren, diskutiert und z.T. beantwortet. Diskutiert wurde auch die Art und Weise, wie diese Antworten verbreitet werden könnten, um sowohl Überwachungsbehörden wie Industrie auf denselben Wissensstand zu führen. Auch die Möglichkeiten der generellen Einbindung der Industrie in dieses Thema wurden erwogen. Ob in naher Zukunft eventuell ein Workshop zu diesem Thema veranstaltet werden soll, der in ein weiteres Consensus Document münden würde, soll im Herbst entschieden werden. In jedem Falle wurde vorgeschlagen, demnächst auf OECD-Ebene eine Website unter der Überschrift „Questions and Answers“ zu installieren. Hier sollen dann Fragen aus Industrie und Überwachungsbehörden der einzelnen Mitgliedstaaten mit den Antworten des GLP-Panel öffentlich gemacht werden. Diese Vorgehensweise wurde auf der Sitzung des GLP-Panel bestätigt

Nach längerer Diskussion und leichten Änderungen wurden auf der Panel Sitzung die von

der Steering Group on Multi Site Studies erarbeiteten „Recommendations for Requesting and Carrying out Inspections and Study Audits in Another Member Country“ vom GLP-Panel verabschiedet und dem Joint Meeting zur Genehmigung als Advisory Document zugeleitet.

Hinsichtlich der vorliegenden MJV-Berichte wurden die oben dargelegten Vorschläge der MJV Task Force angenommen. Die anwesenden Vertreter der besuchten Mitgliedstaaten mussten noch einige Detailfragen beantworten und sich einige gut gemeinte Ratschläge anhören. Bis auf die Slowakei und Tschechien werden die besuchten Überwachungsbehörden einen etwa gleich lautenden Brief vom GLP-Panel erhalten, der besagt, dass im Großen und Ganzen die OECD-Regularien zu GLP umgesetzt wurden, dass aber die in den MJV-Berichten gemachten Beobachtungen und die diversen Kommentare zum nationalen Verfahren Anlass sein sollten, Verbesserungen vorzunehmen. Eine endgültige Bewertung im Sinne eines multilateralen Abkommens müsste dann nach einer ersten regulären MJV-Runde erfolgen.

Der Bericht über das MJV in Deutschland (Juni/Juli 1998) ist übrigens jetzt fertiggestellt und wird auf der nächsten Sitzung der MJV Task Force beraten.

Ein weiteres Thema des GLP-Panel war der derzeitige Status in Staaten, die bisher keine funktionierende bzw. anerkannte GLP-Überwachung vorzeigen konnten. Zum ersten Mal war ein Vertreter Luxemburgs auf einer GLP-Panel Sitzung anwesend und gab bekannt, dass Luxemburg ab sofort eine ei-

gene GLP-Überwachungsbehörde besitzt. Bisher gab es lediglich eine Vereinbarung mit der belgischen Überwachungsbehörde. Zukünftig können somit Prüfeinrichtungen, die sich in Luxemburg ansiedeln wollen, mit einheimischen GLP-Inspektoren rechnen.

Südafrika wird der Status eines Beobachters eingeräumt.

Israel wurde aufgefordert, ebenfalls einen diesbezüglichen Antrag zu stellen.

Brasilien will nach einer gewissen Zeit des Ruhens die Implementierung von GLP-Regularien mit Macht vorantreiben.

Im Rahmen der Revision der GLP-Grundsätze war auch eine Anpassung der OECD Consensus Documents an die neue Terminologie notwendig. So wurden die Consensus Documents No 4-8 - zum großen Teil lediglich technisch - überarbeitet. Das Consensus Document No 7 (Short Term Studies) wurde um einen etwa einseitigen Hinweis ergänzt, um den Anwendungsbereich für "Short Term Studies" etwas transparenter zu machen, da eine präzise Definition bislang aufgrund sehr unterschiedlicher Vorstellungen innerhalb der OECD Staaten (Überwachung wie auch Industrie) nicht zustande kam.

Das Consensus Document No 6 wurde komplett neu gestaltet, da sich aufgrund der Neufassung der GLP-Grundsätze erhebliche Redundanzen bei den neuen Passagen der Grundsätze und den Hinweisen (Notes) im Consensus Document ergaben. Vom ursprünglichen Dokument blieben quasi nur noch die Hinweise übrig.

Mit der Überarbeitung der deutschen Übersetzungen wird demnächst begonnen.

EU

Die bereits 1997 von der OECD veröffentlichte Neufassung der GLP-Grundsätze ist am 8. März 1999 mit der Richtlinie 1999/11/EG der Kommission in EG Recht übernommen worden. Damit ist die Anpas-

sung der Grundsätze der Guten Laborpraxis gemäß Richtlinie 87/18/EWG erfolgt. Die Anpassungsrichtlinie 1999/11/EG ist im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (ABL. L 77 vom 23. März 1999, S. 8-21) ver-

öffentlich. Bei der Umsetzung in deutsches Recht sind neben der Übernahme der neuen GLP-Grundsätze in Anhang 1 des Chemikaliengesetzes auch weitere rechtliche Anpassungen notwendig. Dies ergibt sich aus der Erweiterung der Definition von Prüfeinrichtungen sowie der Einführung des Begriffs von Prüfstandorten in die Neufassung der GLP-Grundsätze.

Ebenfalls am 8. März 1999 wurde die Richtlinie 1999/12/EG der Kommission zur zweiten Anpassung des Anhangs der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) verabschiedet und am 23. März 1999 veröffentlicht (ABL. L 77 vom 23. März 1999, S. 22-33). Die nationale Umsetzung dieser Bestimmungen ist in Deutschland bereits mit der "Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP)" erfolgt.

Die Richtlinien 1999/11/EG und 1999/12/EG sind auch über das Internetangebot der EU oder des BgVV (ab April) erhältlich.

Nach kontroversen Diskussionen in der GLP-Arbeitsgruppe der EU und mehrfachen Überarbeitungen wurde im Juli 1999 die endgültige Fassung des Abschlussberichtes zu dem "Mutual Joint Visit Programme" der EU angenommen. Der Bericht beschreibt den Stand der GLP-Überwachung in den EU-Mitgliedstaaten und Norwegen zum Zeitpunkt

der Besuche (Juni 95 - Oktober 96). Weiterhin enthält der Bericht Empfehlungen und Schlussfolgerungen sowie die von den einzelnen Mitgliedstaaten hieraufhin eingeleiteten Maßnahmen. Der Abschlussbericht ist ein EU-internes Papier, das nicht für die Verhandlungen der EU mit Drittländern zum Abschluss von bilateralen Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung der GLP bestimmt ist. Das MJV-Programm hat wesentlich zur Verbesserung und Harmonisierung der GLP-Überwachung in den Europäischen Gemeinschaften beigetragen. Eine Fortführung des EU MJV-Programmes ist jedoch nicht geplant, da derzeit die OECD, auf der Grundlage der bei der EU gemachten Erfahrungen, ein MJV Programm in den OECD-Mitgliedstaaten durchführt.

Das "Abkommen zwischen der Europäischen Gemeinschaft und dem Staat Israel über die gegenseitige Anerkennung der OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) und der Programme ihrer Einhaltung" ist nach langjährigen Verhandlungen abgeschlossen worden und im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (ABL. L 263 vom 09.10.1999) veröffentlicht. Wie bereits im GLP-INFO Nr. 8 dargestellt, enthält das Abkommen eine Übergangsregelung von höchstens zwei Jahren, in der Israel ein nationales GLP-Überwachungssystem einrichtet. Die von europäischen Behörden ausgestellten GLP-Bescheinigungen für Prüfeinrichtungen werden in Israel nun anerkannt.

Die GLP-Bundesstelle informiert

Allgemeines

Nach dem derzeitigen Stand werden die revidierten GLP-Grundsätze noch in diesem Jahr in deutsches Recht überführt werden.

Eine Änderung der §§19a-19d ChemG wird vom BMU derzeit nicht angestrebt. In einer Rechtsverordnung gemäß §19d Abs.2 ChemG sollen die Anhänge 1 (Grundsätze der Guten Laborpraxis) und 2 (GLP-Bescheinigung) aktualisiert werden. Der Anhang 1 wird durch den Text der Richtlinie

1999/11/EG ersetzt, ergänzt durch eine Archivierungsfrist von, wie bisher schon, 15 Jahren. Die Anlage 2 wird modifiziert, so dass die Bescheinigung auch für Prüfstandorte genutzt werden kann. Um den Ländern eine GLP-Überwachung der eigenständigen, also von Prüfeinrichtungen firmenorganisatorisch unabhängigen, Prüfstandorten zu ermöglichen, wird eine umfassende amtlich Begründung deutlich machen, dass eigenständige Prüfstandorte gemäß Prüfeinrichtungen zu handeln sind und dass der Begriff Prüfungen

im Gesetzestext auch Phasen von Prüfungen einschließt.

Aus gegebenem Anlass möchten wir an dieser Stelle noch einmal darlegen, welche Einrichtungen/Laboratorien verpflichtet sind, nach GLP zu arbeiten, bzw. berechtigt sind, GLP-Inspektionen zu beantragen: Prüfeinrichtungen, die Prüfungen gemäß §19a ChemG durchführen, sind verpflichtet nach den GLP-Grundsätzen zu arbeiten und können zur Erlangung einer GLP-Bescheinigung eine GLP-Inspektion bei der zuständigen Landesbehörde beantragen. Da sich der Gesetzgeber bei Abfassung des ChemG Gedanken gemacht hat, dass andere Staaten in der Welt möglicherweise zusätzliche Prüfungen unter GLP-Pflicht fordern könnten, wurde der Passus "Berechtigtes Interesse" in den Gesetzestext mit eingebracht. In der amtlichen Begründung zum §19b ChemG wird verdeutlicht, dass derjenige, der Prüfungen durchführt, die in einem anderen Staat unter die GLP-Pflicht fallen, ein "Berechtigtes Interesse" hat, eine GLP-Inspektion zu beantragen. Der bloße Wunsch eines Kunden zählt nicht als "Berechtigtes Interesse"!

Die 8. Ausgabe des "Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze für Inspektorinnen und Inspektoren" ist erschienen und sowohl an die GLP-Inspektoren als auch an die Industrieverbände verteilt worden. Demnächst ist es auch von unserer Website herunterzuladen.

Erhebung zu Prüfstandorten bei deutschen Prüfeinrichtungen

Seit Inkrafttreten der GLP-Regularien sind in dem Jahrzehnt von 1990 bis 1999 in Deutschland insgesamt 205 Prüfeinrichtungen im Überwachungsverfahren registriert gewesen. Hinzu kommen 17 Prüfeinrichtungen in sogenannten Drittländern, denen eine GLP-Bestätigung gemäß §19b Abs. 3 durch die GLP-Bundesstelle im BgVV ausgestellt werden konnte.

Bisher konnte erst einer deutschen Prüfeinrichtung im Ergebnis der Inspektion keine GLP-Bescheinigung ausgestellt werden

(Status: NIC = not in compliance). Mit dem Vermerk RFP (removed from programme) werden inzwischen 33 Prüfeinrichtungen in unseren Verzeichnissen geführt, da die Einrichtungen geschlossen wurden oder keine GLP-pflichtigen Prüfungen mehr durchführen. Dieses trifft auch für zwei der ausländischen Prüfeinrichtungen zu.

In den letzten Jahren sind im Zusammenhang mit der Durchführung von Prüfungen an mehr als einem Ort (Multi Site Studies) Fragen der Überwachung von Prüfeinrichtungen und Prüfstandorten in das Blickfeld des Interesses getreten.

Dieses war für die GLP-Bundesstelle vor etwa einem Jahr Anlass, eine Erhebung zum Ausmaß der Nutzung von Prüfstandorten durchzuführen. Die Bundesländer waren aufgefordert, die Prüfeinrichtungen in ihrem Zuständigkeitsbereich um Informationen zur Nutzung von Prüfstandorten zu bitten. Zudem wurden in der GLP-Bundesstelle die vorliegenden Inspektionsberichte zielgerichtet auf diesbezügliche Aussagen durchforstet.

Das Ergebnis dieser Erhebung soll im folgenden dargestellt werden. Vorab muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Zahlen nur orientierenden Charakter haben können. Zum einen haben offenbar nicht alle Prüfeinrichtungen Auskunft zu ihren Verhältnissen in Bezug auf Prüfstandorte erteilt, zum anderen waren die Qualität und Ausführlichkeit der Antworten sehr heterogen. Und schließlich konnte auch aus der Durchsicht der Inspektionsberichte kein vollständiges Bild abgeleitet werden, da der GLP-Bundesstelle zu einer Reihe von Inspektionen keine Berichte vorliegen, eine Vielzahl von Berichten sehr kurz und hinsichtlich der Fragestellung wenig aussagekräftig sind oder auch das Vorhandensein von Prüfstandorten, Kontraktverträgen usw. bei den Inspektionen - insbesondere in den ersten Jahren - nicht intensiv erfragt wurden.

Die Zuordnung der - wie auch immer in den eingegangenen Informationen benannten - Prüfstandorte war nicht immer ganz einfach und ist vermutlich mit einem gewissen Fehlerpotential behaftet. Es ergab sich folgendes Bild:

1. abhängige Prüfstandorte:

Dieses sind Prüfstandorte, die in der Regel firmenorganisatorisch der Prüfeinrichtung zugehörig sind. Dazu zählen z.B. Außenstellen, Betriebsteile, als Versuchsstützpunkte bezeichnete Einrichtungen sowie Freilandflächen (zumeist unklar, ob ein- oder mehrmals genutzt).

Von den **205** im deutschen Überwachungsprogramm jemals registrierten Prüfeinrichtungen haben **35** (17 %) angegeben, diese Art Prüfstandorte in Deutschland genutzt zu haben bzw. zu nutzen. Insgesamt waren **187** Standorte genannt, von denen **38** (20%) bereits einmal Gegenstand einer GLP-Überwachungsmaßnahme waren. Aus den der GLP-Bundesstelle zur Verfügung stehenden Inspektionsberichten war erkennbar, dass diese Überwachungen zumeist als Teil einer Inspektion der zugehörigen Prüfeinrichtung und häufig auf dem Wege von länderübergreifender Zusammenarbeit stattfinden.

8 (4%) Prüfeinrichtungen gaben an, **81** Prüfstandorte im Ausland zu haben. Bei **19** (23%) von diesen gibt es Informationen zu einer GLP-Überwachung, welche wiederum in vier der Fälle auf Antrag Deutschlands durchgeführt wurde.

2. unabhängige Prüfstandorte (Kontraktpartner):

Als solche wurden Einrichtungen kategorisiert, die eigenständig sind, also nicht zum selben Unternehmen wie die betreffende Prüfeinrichtung gehören. In der Regel ist die Zusammenarbeit über Kontrakt geregelt. An diese Kontraktpartner werden Aufträge für die Durchführung von Teilen / Phasen von Prüfungen vergeben. Unklar ist, ob. u.U. sogar vollständige Prüfungen im Unterauftrag vergeben wurden.

Zu dieser Kategorie zählen auch „angekaufte“ Einzelpersonen / Spezialisten für bestimmte Teilaufgaben, z.B. die Qualitätssicherung, Stellvertretung für Funktionsträger oder Archivierung.

Aus 20% der Prüfeinrichtungen (**40** von 205) gibt es Mitteilungen, dass Kontraktpartner

aus Deutschland in die Durchführung von Prüfungen involviert sind. Genannt wurden **121**, wovon **78** (64%) selbst GLP-Prüfeinrichtungen sind.

Zudem gaben **33** (16%) Prüfeinrichtungen an, **125** Kontraktpartner im Ausland zu haben. Aus den in der GLP-Bundesstelle vorliegenden Daten konnte für **104** (83%) von ihnen eine GLP-Überwachung ermittelt werden. Darunter befinden sich auch **12** Prüfeinrichtungen, denen auf Antrag deutscher Unternehmen eine GLP-Bestätigung nach Inspektion durch die GLP-Bundesstelle erteilt werden konnte.

Aus diesem Umfrageergebnis können unserer Meinung nach folgende interessante **Schlussfolgerungen** gezogen werden:

Offensichtlich sind die Prüfeinrichtungen, wenn sie Teile / Phasen von Prüfungen an unabhängige Kontraktpartner vergeben, bemüht, Unternehmen einzubinden, die selbst nach den Grundsätzen der GLP arbeiten (weit mehr als die Hälfte).

Bisher wurde nur etwa ein Fünftel der abhängigen Prüfstandorte in die Überwachung der betreffenden Prüfeinrichtungen einbezogen.

Bekanntmachung der EMEA

Die EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), die europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel, hat die Auffassung der ICH zu Toxikokinetik-Prüfungen hinsichtlich GLP-Pflicht übernommen und veröffentlicht. Die ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ist ein Arbeitskreis von Experten aus Industrie und Behörden zur Harmonisierung der Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln. Unter der Überschrift: "General Principles to be considered" heißt es: "It should be noted that for those toxicity studies whose performance is subject to Good Laboratory Practice (GLP) the concomitant toxicocinetics must also conform to GLP." Hinsichtlich der

Sicherheitspharmakologie ist nach unserer Kenntnis noch keine endgültige Entscheidung gefallen. Ein Großteil der Prüfeinrichtungen ist aber bereits dazu übergegangen auch diese Art von Prüfungen unter GLP durchzuführen.

Bericht über den fünften OECD Trainingskurs für GLP-Inspektoren: Durchführung von Study Audits

Nachfolgend möchten wir Ihnen einen Bericht über den fünften OECD Trainingskurs für GLP-Inspektoren: "Durchführung von Study Audits" abdrucken, den uns ein teilnehmender GLP-Inspektor aus NRW dankenswerterweise überlassen hat.

Durchführung von Study Audits

OECD-Trainingskurs für GLP-Inspektoren vom 12.-16.4.1999, Gardone Riviera, Italien

(Dr. Klaus Furtmann, Landesumweltamt NRW)

Die Überprüfung von Prüfungen war das zentrale Thema des fünften GLP-Trainingskurses der OECD am Gardasee. Neben den Vorträgen und dem Workshop, die Hauptbestandteile der Veranstaltung waren, ist besonders der Kontakt zu den Kollegen aus anderen OECD-Staaten aufschlussreich gewesen. Die persönlichen Kontakte, die geknüpft werden konnten und auch der Einblick, von wem in welchem Land wie inspiziert wird, sind für künftige staatenübergreifende Inspektionen von großer Bedeutung, da auf kollegialer Ebene vieles vorbereitet werden kann, das den „großen Dienstweg“ zu vereinfachen hilft. Am Training nahmen 83 Kolleginnen und Kollegen aus 27 Staaten teil. Aus Deutschland waren vier Teilnehmer/innen dabei (2 aus Länderkommissionen NRW/NL; GLP-Bundesstelle und BfArM). Die 16 Vorträge setzten sich mit unterschiedlichen Aspekten des Study Audits auseinander. Themen waren u.a. Toxizitäts- und Feldstudien, praktische Durchführung von Study Audits, die Sicht von Behörden

und Industrie zur Thematik und eine Auswertung über häufig festgestellte bzw. typische Mängel und daraus resultierende Konsequenzen. In den Workshops, die in 4 Gruppen durchgeführt wurden, wurden vorbereitete echte, aber anonymisierte Studien überprüft. Es handelte sich um eine orale subchronische 4-Wochen Toxstudie an Ratten, eine orale Rattenonkogenizitätsstudie, eine Rattenreproduktions- und -teratologie-Studie und eine Feldstudie. Die Teilnehmer der vier Workshops wurden wiederum in vier Gruppen zu fünf Personen aufgeteilt, die jeweils eine GLP-Kommission „spielten“. Die sehr intensiven Diskussionen zeigten, dass alle Inspektorinn/en grundsätzlich auf gleichem Niveau inspizieren und methodisch ähnlich vorgehen. Im Detailbereich gab es dennoch teilweise erhebliche Differenzen, die Meinungsunterschiede bestanden dabei im wesentlichen zwischen den Kollegen von der US-EPA und den anderen Inspektoren. Die Ergebnisse des Workshops zeigten, dass die Überprüfung von Prüfungen weltweit auf

vergleichbarem Niveau erfolgt und unterschiedliche Auffassungen überwiegend Details betreffen. Neben dem Erkenntnisgewinn auf dieser inhaltlichen Ebene waren aber insbesondere die vielfältigen Kontakte und Gespräche von großer Bedeutung. So war ein häufiger Gesprächsstoff die Diskussion um das praktische Vorgehen bei Inspektionen in den einzelnen OECD-Staaten. In vielen Staaten werden GLP-Aufgaben nur von einer Handvoll Personen wahrgenommen, die

vielfach vollständig an den Trainings teilnehmen. Im Interesse der Harmonisierung wäre es daher wünschenswert, wenn möglichst viele deutsche Inspektoren die Gelegenheit bekommen, an einem derartigen Training teilzunehmen.

Die Unterlagen, Manuskripte der Vorträge und Teilnehmerliste, können interessierten Kolleginnen und Kollegen in Kopie zur Verfügung gestellt werden.

Mit freundlichem Gruß

Ihre GLP-Bundesstelle

