

# BUNDESGESETZBLATT

## FÜR DIE REPUBLIK ÖSTERREICH

---

Jahrgang 2000

Ausgegeben am 14. Juli 2000

Teil II

---

211. Verordnung: Chemikalien-GLP-Inspektionsverordnung – GLP-V  
[CELEX-Nr.: 387L0018, 388L0320, 390L0018, 399L0011, 399L0012]

---

### 211. Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft über die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) und die Kontrolle ihrer Einhaltung (Chemikalien-GLP-Inspektionsverordnung – GLP-V)

Auf Grund der §§ 21 Abs. 6, 51 und 52 des Chemikaliengesetzes 1996 – ChemG 1996, BGBl. I Nr. 53/1997, wird vom Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft verordnet:

#### Anwendungsbereich

§ 1. Diese Verordnung legt die „Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP – Good Laboratory Practice)“ fest, die auf Prüfungen gemäß § 2 Abs. 2 und auf derartige Prüfeinrichtungen anzuwenden sind, sowie die näheren Vorschriften betreffend die Überwachung (Kontrolle) ihrer Einhaltung.

#### Grundsätze der Guten Laborpraxis

§ 2. (1) Die Gute Laborpraxis (GLP) ist das in **Anhang A** festgelegte Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen, unter denen Prüfungen gemäß Abs. 2 geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung solcher Prüfungen befasst.

(2) Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen von Stoffen und Zubereitungen zur Erlangung von Daten über ihre Eigenschaften oder ihre Unbedenklichkeit sind unter Einhaltung der im Anhang A festgelegten Grundsätze der Guten Laborpraxis durchzuführen.

(3) Als den Anforderungen dieser Verordnung entsprechende Prüfergebnisse gelten nur jene Ergebnisse von Prüfungen gemäß Abs. 2, die von Prüfeinrichtungen im Sinne des Anhangs A unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis erzielt wurden, und denen eine schriftliche Erklärung der Prüfeinrichtung beiliegt, dass die Prüfung gemäß diesen Grundsätzen durchgeführt wurde.

(4) Prüfungen gemäß Abs. 2 an Wirbeltieren dürfen nur von Prüfeinrichtungen durchgeführt werden, die die Voraussetzungen des Anhangs A erfüllen und eine Genehmigung nach dem Tierversuchsgesetz 1988, BGBl. Nr. 501/1989 in der Fassung BGBl. I Nr. 169/1999, besitzen.

(5) Die Prüfeinrichtung umfasst die Personen, Räumlichkeiten und Arbeitseinheit(en), die zur Durchführung von Prüfungen gemäß Abs. 2 notwendig sind. Bei Prüfungen, die in Phasen an mehr als einem Standort durchgeführt werden, so genannten Multi-Site-Prüfungen, umfasst der Begriff Prüfeinrichtung sowohl den Standort, an dem der Prüfleiter angesiedelt ist, als auch alle anderen individuellen Prüfstandorte, wobei diese sowohl einzeln als auch gemeinsam als Prüfeinrichtung gelten können.

(6) In Prüfeinrichtungen sind die im Anhang A angeführten Grundsätze der Guten Laborpraxis einzuhalten.

§ 3. (1) Der Leiter einer Prüfeinrichtung ist für die Einhaltung der im Anhang A festgelegten Grundsätze der Guten Laborpraxis verantwortlich.

(2) Die Prüfeinrichtung hat die Aufnahme ihrer Tätigkeit unter Angabe der Art der Prüfungen und Gutachten sowie der Person des Leiters einer Prüfeinrichtung sowie jeden Wechsel in der Person des Leiters einer Prüfeinrichtung dem Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft unverzüglich schriftlich oder elektronisch zu melden; dies gilt auch für die Mitteilung, dass die Prüfeinrichtung nicht mehr Prüfungen im Sinne des § 2 Abs. 2 durchführt.

(3) Sofern eine Prüfeinrichtung eine externe Stelle mit der Durchführung von Teilen von Prüfungen beauftragt, so hat der Leiter der Prüfeinrichtung sicherzustellen, dass diese beauftragte externe Stelle die Grundsätze der Guten Laborpraxis einhält und die Art der Prüftätigkeit dem Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft meldet. Sofern ein österreichisches Labor von einer ausländischen Prüfeinrichtung als externe Stelle mit der Durchführung von Teilen von Prüfungen beauftragt wird, hat der für das österreichische Labor Verantwortliche dem Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft die Art der Prüftätigkeit zu melden.

### **Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis**

#### **1. Inspektion von Prüfeinrichtungen und Überprüfung von Prüfungen**

**§ 4.** (1) Die Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis hat die regelmäßige Inspektion von Prüfeinrichtungen oder die Überprüfung von Prüfungen zur Feststellung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis zu umfassen.

(2) Der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft ist für die Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis zuständig und hat sich bei dieser Überwachung fachlich befähigter Personen als Organe („Inspektoren“) und gegebenenfalls beigezogener Sachverständiger zu bedienen. Auf Verlangen haben sich die Inspektoren mit ihrem Ausweis zu legitimieren. Sofern ein Sachverständiger für die Überwachung beigezogen wird, hat der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft diesem eine Bestätigung für die von ihm durchzuführende Tätigkeit im Rahmen der Überwachung beizugeben; auf Verlangen ist diese dem Leiter der Prüfeinrichtung vorzulegen.

(3) Die Inspektoren müssen ein abgeschlossenes Studium, insbesondere eine der in § 50 Z 1 ChemG 1996 angeführten Studienrichtungen, oder eine gleichwertige Ausbildung absolviert haben, die für die Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis erforderlich ist. Darüber hinaus müssen sie über einschlägige praktische Erfahrungen verfügen und sich regelmäßig weiterbilden.

(4) Die Inspektoren und die beigezogenen Sachverständigen dürfen keine finanziellen oder sonstigen Interessen an den inspezierten Prüfeinrichtungen, den überprüften Prüfungen oder den Unternehmen haben, die diese Prüfungen in Auftrag gegeben haben.

**§ 5.** (1) Mit der Meldung über die Aufnahme der Tätigkeit einer Prüfeinrichtung (§ 3 Abs. 2) ist die Prüfeinrichtung in das nationale GLP-Überwachungsprogramm aufzunehmen.

(2) Spätestens drei Monate nach der Meldung über die Aufnahme der Tätigkeit einer Prüfeinrichtung ist eine Inspektion der Prüfeinrichtung vorzunehmen.

(3) Die Inspektion einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung einer Prüfung ist von den Inspektoren und den beigezogenen Sachverständigen gemäß den im **Anhang B** festgelegten Anforderungen durchzuführen und mit einem schriftlichen Bericht („Inspektionsbericht“) abzuschließen. Dieser Inspektionsbericht hat neben der Anführung allfällig festgestellter Mängel auch insbesondere Angaben zu enthalten, aus welchen Prüfkategorien welche speziellen Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt werden (§ 6 Abs. 2). Dieser Bericht ist zehn Jahre lang aufzubewahren und dem Leiter der Prüfeinrichtung nachweislich zur Kenntnis zu bringen.

(4) Routinemäßige Folgeinspektionen einer Prüfeinrichtung sind nach Möglichkeit in einem Abstand von zwei Jahren durchzuführen. Darüber hinaus können zusätzliche Inspektionen einer Prüfeinrichtung oder Überprüfungen von Prüfungen bei Bedarf durchgeführt werden, insbesondere auf Ersuchen einer Behörde (zB Landeshauptmann, Anmeldebehörde gemäß § 5 Abs. 1 ChemG 1996), beispielsweise auf Grund von Rückfragen, die sich aus der Vorlage von Daten bei einer Behörde ergeben. Der Behörde, die um eine Inspektion einer Prüfeinrichtung oder Überprüfung einer Prüfung ersucht hat, ist ein eingehender Bericht über die Ergebnisse der Inspektion der Prüfeinrichtung oder Überprüfung der Prüfungen zu übermitteln.

#### **2. Bescheinigung über die Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis („GLP-Bescheinigung“)**

**§ 6.** (1) Wird die Erfüllung der Anforderungen der Guten Laborpraxis im Rahmen einer Inspektion der Prüfeinrichtung oder Überprüfung einer Prüfung gemäß § 4 Abs. 1 festgestellt, hat der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft diese Prüfeinrichtung und die Art der von ihr durchgeführten Prüfungen in das Verzeichnis gemäß Abs. 3 aufzunehmen. Auf Antrag der Prüfeinrichtung hat der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft den Anspruch der Prüfeinrichtung, dass sie selbst und die von ihr durchgeführten Prüfungen den Grundsätzen

der Guten Laborpraxis entspricht, für den Zeitpunkt der Inspektion zu bestätigen [„GLP-Bescheinigung vom ... (Datum)“]. Die Verwendung einer solchen „GLP-Bescheinigung“ ist zur Information über die GLP-Konformität einer Prüfeinrichtung zulässig.

(2) In der „GLP-Bescheinigung“ sind die Prüfungen zu bezeichnen, die von der inspizierten Prüfeinrichtung durchgeführt werden. Sie können in Kategorien zusammengefasst werden, insbesondere in

1. Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen,
2. Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften oder
3. Prüfungen zur Bestimmung der ökotoxikologischen Eigenschaften.

(3) Der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft hat ein Verzeichnis von Prüfeinrichtungen zu führen, in das jene Prüfeinrichtungen, einschließlich des Datums ihrer Inspektion, aufzunehmen sind, bei denen die Voraussetzungen für die GLP-Konformität nachweislich erfüllt waren. Dieses Verzeichnis hat jedenfalls auch die Art der Prüfungen, die die inspizierte Prüfeinrichtung durchführt, zu enthalten; teilt eine Prüfeinrichtung mit, dass sie nicht mehr Prüfungen im Sinne des § 2 Abs. 2 vornimmt, so ist dies im Verzeichnis zu vermerken.

(4) Die Ergebnisse der von einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaft hinsichtlich der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis durchgeführten Inspektionen von Prüfeinrichtungen und Überprüfungen von Prüfungen sind für den Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft verbindlich. Besteht jedoch hinreichender Grund zu der Annahme, dass eine angeblich die Grundsätze der Guten Laborpraxis einhaltende Prüfeinrichtung in einem anderen Mitgliedstaat diese Grundsätze bei der Durchführung einer Prüfung nicht beachtet hat, ist das Verfahren der Artikel 6 bis 8 der Richtlinie 88/320/EWG des Rates vom 9. Juni 1988 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP), ABl. EG Nr. L 145 vom 11. Juni 1988, in der Fassung der Richtlinie 1999/12/EG der Kommission vom 8. März 1999 zur zweiten Anpassung des Anhangs der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP), ABl. EG Nr. L 77 vom 23. März 1999, anzuwenden.

**§ 7.** (1) Wurden bei einer Inspektion einer Prüfeinrichtung oder Überprüfung von Prüfungen (§ 4 Abs. 1) Abweichungen von den Grundsätzen der Guten Laborpraxis festgestellt, so sind diese in der Abschlussbesprechung mit dem Leiter der Prüfeinrichtung zu erörtern und in Form einer schriftlichen Aufzeichnung der Prüfeinrichtung nachweislich zur Kenntnis zu bringen.

(2) In allen anderen als den in Abs. 3 genannten Fällen ist die schriftliche Zusicherung des Leiters der Prüfeinrichtung einzuholen, dass die festgestellten Mängel innerhalb einer angemessenen Frist behoben werden; gegebenenfalls kann eine weitere Inspektion der Prüfeinrichtung oder Überprüfung der Prüfung erforderlich sein.

(3) Liegen jedoch solche Abweichungen vor, dass die Validität der Prüfung oder anderer in der Prüfeinrichtung durchgeführten Prüfungen beeinträchtigt werden könnte, so hat der Inspektor dem Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft Bericht zu erstatten; der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft hat unter Angabe der festgestellten Mängel eine angemessene Frist für deren Behebung anzuordnen.

(4) Wurden Abweichungen im Sinne des Abs. 3 nicht innerhalb der festgelegten Frist behoben, so hat der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft mit Bescheid festzustellen, dass

1. die GLP-Konformität der Prüfeinrichtung nicht besteht und
2. falls auch eine „GLP-Bescheinigung“ ausgestellt wurde, dass die durch diese dokumentierten Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind und ihre Verwendung zur Information über die GLP-Konformität der Prüfeinrichtung nicht mehr zulässig ist, oder
3. bestimmte von dieser Prüfeinrichtung durchgeführte Prüfungen nicht als Prüfnachweise im Sinne des § 2 Abs. 3 gelten.

(5) Mit der bescheidmäßigen Feststellung gemäß Abs. 4 Z 1 und Z 2 ist die Prüfeinrichtung aus dem Verzeichnis (§ 6 Abs. 3) zu streichen.

#### **Vertraulichkeit von Informationen – Datenverkehr**

**§ 8.** (1) Sofern aus einer Überwachung gewonnene Informationen als Daten im Sinne des § 55 Abs. 1 ChemG 1996 zu qualifizieren sind, sind sie als vertraulich zu behandeln; solche Daten dürfen nur der Kommission der Europäischen Gemeinschaft und den von den Mitgliedstaaten für die Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis benannten nationalen Behörden und den für die

Kontrolle jeweils nach den nationalen Vorschriften zuständigen Behörden sowie jenen natürlichen oder juristischen Personen (Auftraggeber), die eine Prüfeinrichtung oder Prüfung finanzieren und unmittelbar von einer bestimmten Inspektion der Prüfeinrichtung oder einer bestimmten Überprüfung der Prüfung betroffen sind, mitgeteilt werden. Nicht als vertraulich gelten die Namen der inspizierten Prüfeinrichtungen, die Art der durchgeführten Prüfungen, die Tatsache der Einhaltung oder Nichteinhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und die Zeitpunkte, zu denen die Inspektionen der Prüfeinrichtungen oder die Überprüfungen von Prüfungen durchgeführt wurden.

(2) Inspektoren und die beigezogenen Sachverständigen, denen Geschäfts- oder Betriebsgeheimnisse im Sinne des § 55 Abs. 1 ChemG 1996 ausschließlich aus ihrer Überwachungstätigkeit bekannt geworden sind, sind zur Wahrung der Vertraulichkeit dieser Daten verpflichtet (§ 56 ChemG 1996).

#### **Aufbewahrungsfrist**

**§ 9.** Die Aufbewahrungsfrist von Materialien und Unterlagen gemäß Anhang A Punkt 10.1 beträgt zehn Jahre und beginnt mit dem Tag der Unterzeichnung des Abschlussberichtes durch den Prüfleiter (Anhang A Punkt 9).

#### **Prüfeinrichtungen von Behörden**

**§ 10.** Die §§ 1 bis 9 sind auch auf Prüfeinrichtungen von Behörden anzuwenden.

#### **Berichterstattung an die Kommission der Europäischen Gemeinschaft**

**§ 11.** (1) Der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft hat jährlich einen Bericht über die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis in Österreich zu erstellen. Dieser Bericht hat eine Liste der inspizierten Prüfeinrichtungen, eine Angabe der Zeitpunkte, zu denen Inspektionen durchgeführt wurden und eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Inspektionen zu enthalten. Dieser Bericht ist jährlich bis zum 31. März für das vergangene Kalenderjahr der Kommission der Europäischen Gemeinschaft zu übermitteln.

(2) Ergibt die Beurteilung einer österreichischen Prüfeinrichtung durch den Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft, dass diese zu Unrecht beansprucht, die Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) einzuhalten, sodass die Korrektheit oder Zuverlässigkeit der durchgeführten Prüfungen in Frage gestellt werden könnte, so hat der Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft die Kommission der Europäischen Gemeinschaft hierüber unverzüglich unter Angabe der von dieser Prüfeinrichtung durchgeführten Prüfungen zu informieren.

#### **Inkrafttreten und Übergangsbestimmungen**

**§ 12.** (1) Mit Inkrafttreten dieser Verordnung tritt die Verordnung des Bundesministers für Umwelt, Jugend und Familie vom 12. Dezember 1988 über Anforderungen an Prüfeinrichtungen für Chemikalien, BGBl. Nr. 41/1989, ausser Kraft.

(2) Prüfungen, die noch vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung begonnen wurden, dürfen weitergeführt und beendet werden, wenn diese entsprechend den Anforderungen der Richtlinie 87/18/EWG vom 18. Dezember 1986 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen, ABl. EG Nr. L 15 vom 17. Jänner 1987, durchgeführt werden.

(3) Diese Verordnung ist auf Prüfungen, die vor dem 5. April 1989 begonnen wurden, nicht anzuwenden.

**Molterer**

## **OECD-GRUNDSÄTZE DER GUTEN LABORPRAXIS (GLP)**

### **Inhaltsübersicht**

#### **Abschnitt I**

#### **EINLEITUNG**

##### **Vorwort**

1. Anwendungsbereich
2. Begriffsbestimmungen
  - 2.1 Gute Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP)
  - 2.2 Begriffe betreffend die Organisation einer Prüfeinrichtung
  - 2.3 Begriffe betreffend die nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen
  - 2.4 Begriffe betreffend den Prüfgegenstand

#### **Abschnitt II**

### **GRUNDSÄTZE DER GUTEN LABORPRAXIS**

1. Organisation und Personal der Prüfeinrichtung
  - 1.1 Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung
  - 1.2 Aufgaben des Prüfleiters
  - 1.3 Aufgaben des Principal Investigators
  - 1.4 Aufgaben des prüfenden Personals
2. Qualitätssicherungsprogramm
  - 2.1 Allgemeines
  - 2.2 Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals
3. Räumlichkeiten/Einrichtungen
  - 3.1 Allgemeines
  - 3.2 Räumlichkeiten/Einrichtungen für Prüfsysteme
  - 3.3 Räumlichkeiten/Einrichtungen für den Umgang mit Prüf- und Referenzgegenständen
  - 3.4 Räumlichkeiten/Einrichtungen für Archive
  - 3.5 Abfallbeseitigung
4. Geräte, Materialien und Reagenzien
5. Prüfsysteme
  - 5.1 Physikalische und chemische Prüfsysteme
  - 5.2 Biologische Prüfsysteme
6. Prüf- und Referenzgegenstände
  - 6.1 Eingang, Handhabung, Entnahme und Lagerung
  - 6.2 Charakterisierung
7. Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs)
8. Prüfungsablauf
  - 8.1 Prüfplan
  - 8.2 Inhalt des Prüfplans
  - 8.3 Durchführung der Prüfung
9. Bericht über die Prüfergebnisse
  - 9.1 Allgemeines
  - 9.2 Inhalt des Abschlussberichts
10. Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien

#### **Abschnitt I**

#### **EINLEITUNG**

##### **Vorwort**

Behörden und Industrie sind um die Qualität von nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen, als Basis für eine Risikobewertung/Gefahrenabschätzung bemüht. Infolgedessen haben die OECD-Mitgliedstaaten Kriterien für die Durchführung dieser Prüfungen aufgestellt. Um unter-

schiedliche Verfahrensweisen bei der Umsetzung zu vermeiden, die den internationalen Handel mit Chemikalien behindern könnten, haben die OECD-Mitgliedstaaten die Gelegenheit zur internationalen Angleichung der Prüfmethoden und der „Grundsätze der Guten Laborpraxis“ wahrgenommen. In den Jahren 1979 und 1980 erarbeitete eine internationale Expertengruppe, die nach dem „OECD-Sonderprogramm für die Kontrolle von Chemikalien“ (OECD Special Programme on the Control of Chemicals) eingesetzt worden war, die „OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)“, wobei sie sich national und international gebräuchliche organisatorische und wissenschaftliche Verfahrensweisen und Erfahrungen zunutze machte. Diese GLP-Grundsätze wurden vom OECD-Rat im Jahre 1981 als Anhang zur Ratsentscheidung betreffend die gegenseitige Anerkennung von Daten in der Bewertung von Chemikalien C(81)30(Final) angenommen. 1995 und 1996 wurde erneut eine Expertengruppe gebildet, um die GLP-Grundsätze zu überarbeiten und an den Stand der Technik anzupassen. Das vorliegende Dokument ist das von der ganzen Gruppe getragene Ergebnis. Es ersetzt die GLP-Grundsätze von 1981. Zweck der Grundsätze der Guten Laborpraxis ist es, die Qualität von Prüfdaten zu fördern. Die vergleichbare Qualität von Prüfdaten bildet die Grundlage für die gegenseitige Anerkennung der Daten unter den Ländern. Wenn einzelne Länder den in anderen Ländern gewonnenen Prüfdaten vertrauen können, lassen sich Doppelprüfungen vermeiden und dadurch Zeit und Ressourcen einsparen. Die Anwendung dieser Grundsätze sollte technische Handelshemmnisse vermeiden helfen und den Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt weiter verbessern.

### **1. Anwendungsbereich**

Diese Grundsätze der Guten Laborpraxis finden Anwendung auf die nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen gemäß § 2 Abs. 2 von Prüfgegenständen. Häufig sind diese Prüfgegenstände synthetische chemische Produkte; sie können aber auch natürlichen bzw. biologischen Ursprungs sein; unter Umständen kann es sich um lebende Organismen handeln. Zweck der Prüfung dieser Prüfgegenstände ist es, Daten über deren Eigenschaften oder deren Unbedenklichkeit für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt zu gewinnen. Zu den nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen, die durch die Grundsätze der Guten Laborpraxis abgedeckt werden, zählen sowohl Laborprüfungen als auch Prüfungen in Gewächshäusern oder im Freiland.

### **2. Begriffsbestimmungen**

#### **2.1 Gute Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP)**

Gute Laborpraxis (GLP) 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.

#### **2.2 Begriffe betreffend die Organisation einer Prüfeinrichtung (Prüfstelle)**

1. Prüfeinrichtung (Prüfstelle) 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, so genannten Multi-Site-Prüfungen, umfasst der Begriff Prüfeinrichtung sowohl den Standort, an dem der Prüfleiter angesiedelt ist, als auch alle anderen individuellen Prüfstandorte, wobei diese sowohl einzeln als auch gemeinsam als Prüfeinrichtung gelten können.
2. Prüfstandort ist der Ort, an dem eine oder mehrere Phase(n) einer Prüfung durchgeführt werden.
3. Leitung der Prüfeinrichtung 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.
4. Leitung eines Prüfstandortes (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.
5. Auftraggeber ist eine natürliche oder juristische Person, die eine nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung in Auftrag gibt, unterstützt oder einreicht.
6. Prüfleiter ist diejenige Person, die für die Gesamtleitung der nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfung verantwortlich ist.
7. Principal Investigator bezeichnet diejenige Person, die, im Falle einer Multi-Site-Prüfung, im Auftrag des Prüfliters bestimmte Verantwortlichkeiten für die ihr übertragenen Phasen von Prüfungen übernimmt. Die Verantwortung des Prüfliters für die Gesamtleitung der Prüfung kann nicht an den Principal Investigator übertragen werden; dies schließt die Genehmigung des Prüfplans sowie seiner Änderungen, die Genehmigung des Abschlussberichtes sowie die Verantwortung für die Einhaltung aller anwendbaren Grundsätze der Guten Laborpraxis ein.

8. 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.
  9. Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs) sind dokumentierte Verfahrensanweisungen über die Durchführung derjenigen Untersuchungen oder Tätigkeiten, die in der Regel in Prüfplänen oder Prüfrichtlinien nicht in entsprechender Ausführlichkeit beschrieben sind.
  10. Master Schedule ist eine Zusammenstellung von Informationen, die der Abschätzung der Arbeitsbelastung und der Verfolgung des Ablaufs von Prüfungen in einer Prüfeinrichtung dient.
- 2.3 Begriffe betreffend die nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen
1. Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung, nachstehend mit „Prüfung“ bezeichnet, ist eine Untersuchung oder eine Reihe von Untersuchungen, die mit einem Prüfgegenstand unter Labor- oder Umweltbedingungen durchgeführt wird, um Daten über seine Eigenschaften oder über seine Unbedenklichkeit zu gewinnen.
  2. Kurzzeitprüfung ist eine Prüfung von kurzer Dauer, die nach weithin gebräuchlichen Routinemethoden durchgeführt wird.
  3. Prüfplan ist ein Dokument, das die Ziele und experimentelle Gesamtplanung zur Durchführung der Prüfung beschreibt; es schließt sämtliche Prüfplanänderungen ein.
  4. Prüfplanänderung ist eine geplante Veränderung des Prüfplans nach Beginn der Prüfung in Form einer Ergänzung.
  5. Prüfplanabweichung ist ein unbeabsichtigtes Abweichen vom Prüfplan nach Beginn der Prüfung.
  6. Prüfsystem ist jedes biologische, chemische oder physikalische System – oder eine Kombination daraus –, das bei einer Prüfung verwendet wird.
  7. Rohdaten 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, wie im Abschnitt 10 beschrieben, festgelegten Zeitraum sicher zu speichern.
  8. Proben sind Materialien, die zur Untersuchung, Auswertung oder Aufbewahrung aus dem Prüfsystem entnommen werden.
  9. Beginn der experimentellen Phase ist der Tag, an dem die ersten prüfungsspezifischen Rohdaten erhoben werden.
  10. Ende der experimentellen Phase ist der letzte Tag, an dem noch prüfungsspezifische Rohdaten erhoben werden.
  11. Beginn einer Prüfung ist der Tag, an dem der Prüfleiter den Prüfplan unterschreibt.
  12. Abschluss einer Prüfung ist der Tag, an dem der Prüfleiter den Abschlussbericht unterschreibt.
- 2.4 Begriffe betreffend den Prüfgegenstand
1. Prüfgegenstand ist ein Objekt, das der Prüfung unterliegt.
  2. Referenzgegenstand (Vergleichsgegenstand) ist ein Objekt, das zum Vergleich mit dem Prüfgegenstand verwendet wird.
  3. Charge 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.
  4. Trägerstoff ist ein Stoff, mit dem der Prüf- oder Referenzgegenstand gemischt, dispergiert oder aufgelöst wird, um die Anwendung am Prüfsystem zu erleichtern.

## **Abschnitt II**

### **GRUNDSÄTZE DER GUTEN LABORPRAXIS (GLP)**

#### **1. Organisation und Personal der Prüfeinrichtung**

##### **1.1 Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung**

1. Die Leitung einer jeden Prüfeinrichtung hat sicherzustellen, dass diese Grundsätze der Guten Laborpraxis in ihrer Prüfeinrichtung eingehalten werden.

## 2. Die Leitung hat zumindest:

- a) sicherzustellen, dass eine Erklärung mit Angabe derjenigen Person (Personengruppe) vorliegt, welche die Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung im Sinne dieser Grundsätze der Guten Laborpraxis wahrnimmt;
- b) sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl qualifizierten Personals, geeignete Räumlichkeiten, Ausrüstung und Materialien vorhanden sind, um die rechtzeitige und korrekte Durchführung der Prüfung zu gewährleisten;
- c) sicherzustellen, dass Aufzeichnungen über Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktische Erfahrung und die Aufgabenbeschreibung für alle wissenschaftlichen und technischen Mitarbeiter geführt werden;
- d) sicherzustellen, dass die Mitarbeiter mit den Aufgaben, die sie ausführen sollen, vertraut sind und, falls erforderlich, eine Einführung in diese Aufgaben vorgesehen ist;
- e) sicherzustellen, dass angemessene und dem Stand der Technik entsprechende Standardarbeitsanweisungen erstellt und befolgt werden, und hat sämtliche ursprünglichen Standardarbeitsanweisungen sowie deren überarbeitete Versionen zu genehmigen;
- f) sicherzustellen, dass ein Qualitätssicherungsprogramm und das für dessen Umsetzung erforderliche Personal vorhanden ist, sowie sicherzustellen, dass die Wahrnehmung der Qualitätssicherungsaufgaben in Übereinstimmung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis erfolgt;
- g) sicherzustellen, dass vor Beginn einer jeden Prüfung ein Prüfleiter mit entsprechender Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktischer Erfahrung von der Leitung benannt wird. Das Ersetzen eines Prüflleiters muss nach festgelegten Verfahren erfolgen und ist schriftlich festzuhalten;
- h) sicherzustellen, dass im Falle von Multi-Site-Prüfungen gegebenenfalls ein Principal Investigator benannt wird, der über eine entsprechende Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktische Erfahrung verfügt, um die ihm übertragenen Phasen der Prüfung leiten bzw. überwachen zu können. Das Ersetzen eines Principal Investigators muss nach festgelegten Verfahren erfolgen und ist schriftlich festzuhalten;
- i) sicherzustellen, dass jeder Prüfplan vom Prüfleiter schriftlich genehmigt wird;
- j) sicherzustellen, dass der Prüfleiter den genehmigten Prüfplan rechtzeitig dem Qualitätssicherungspersonal zuleitet;
- k) sicherzustellen, dass eine chronologische Ablage aller Standardarbeitsanweisungen geführt wird;
- l) sicherzustellen, dass eine verantwortliche Person für die Führung des(r) Archivs(e) bestimmt wird;
- m) sicherzustellen, dass ein Master Schedule geführt wird;
- n) sicherzustellen, dass alle Versorgungsgüter in der Prüfeinrichtung den Anforderungen hinsichtlich ihrer Verwendung in der Prüfung genügen;
- o) sicherzustellen, dass bei Multi-Site-Prüfungen klar definierte Kommunikationswege zwischen Prüfleiter, Principal Investigator, Qualitätssicherungspersonal und prüfendem Personal existieren;
- p) sicherzustellen, dass Prüf- und Referenzgegenstände in geeigneter Weise charakterisiert sind;
- q) Verfahren einzuführen, die sicherstellen, dass computergestützte Systeme für ihre vorgesehene Anwendung geeignet sind und in Übereinstimmung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis validiert, betrieben und gewartet werden.

## 3. Werden bestimmte Phasen einer Prüfung an einem Prüfstandort durchgeführt, hat die Leitung dieses Prüfstandortes (sofern benannt) alle oben genannten Aufgaben mit Ausnahme der Aufgaben 1.1.2 g, i, j und o zu übernehmen.

## 1.2 Aufgaben des Prüflleiters

1. Der Prüflleiter ist mit der alleinigen Aufsicht über die Prüfung betraut und trägt die Verantwortung für die Gesamtdurchführung der Prüfung und für den Abschlussbericht.
2. Diese Verantwortung schließt mindestens die folgenden Aufgaben ein. Der Prüflleiter hat:
  - a) den Prüfplan sowie etwaige Änderungen durch datierte Unterschrift zu genehmigen;
  - b) sicherzustellen, dass das Qualitätssicherungspersonal jeweils rechtzeitig über eine Kopie des Prüfplans sowie etwaiger Änderungen verfügt, und er hat sich während der Durchführung der Prüfung so effektiv wie erforderlich mit dem Qualitätssicherungspersonal zu verständigen;
  - c) sicherzustellen, dass dem prüfenden Personal Prüfpläne und etwaige Änderungen sowie Standardarbeitsanweisungen zur Verfügung stehen;

- d) sicherzustellen, dass der Prüfplan und der Abschlussbericht einer Multi-Site-Prüfung namentlich die an der Durchführung der Prüfung beteiligten Principal Investigators und die Prüfeinrichtungen und Prüfstandorte sowie die delegierten Aufgaben beschreiben;
- e) sicherzustellen, dass die im Prüfplan beschriebenen Verfahren befolgt werden; er hat mögliche Auswirkungen etwaiger Prüfplanabweichungen auf die Qualität und Zuverlässigkeit der Prüfung zu bewerten und zu dokumentieren sowie gegebenenfalls Korrekturmaßnahmen zu veranlassen; etwaige Abweichungen von Standardarbeitsanweisungen bei der Durchführung der Prüfung hat er zu bestätigen;
- f) sicherzustellen, dass alle gewonnenen Rohdaten lückenlos festgehalten und aufgezeichnet werden;
- g) sicherzustellen, dass im Verlauf einer Prüfung eingesetzte computergestützte Systeme validiert sind;
- h) den Abschlussbericht datiert zu unterzeichnen, um damit die Verantwortung für die Zuverlässigkeit der Daten zu übernehmen und anzugeben, inwieweit die Prüfung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis übereinstimmt;
- i) sicherzustellen, dass nach Abschluss (auch bei Abbruch) der Prüfung Prüfplan, Abschlussbericht, Rohdaten und weiteres damit zusammenhängendes Material archiviert werden.

### 1.3 Aufgaben des Principal Investigators

Der Principal Investigator stellt sicher, dass die an ihn übertragenen Phasen der Prüfung unter Einhaltung der anzuwendenden Grundsätze der Guten Laborpraxis durchgeführt werden.

### 1.4 Aufgaben des prüfenden Personals

- 1. Das an der Durchführung einer Prüfung beteiligte Personal muss fundierte Kenntnisse über diejenigen Abschnitte der Grundsätze der Guten Laborpraxis besitzen, die seine Beteiligung an der Prüfung betreffen.
- 2. Das prüfende Personal muss direkten Zugriff auf den Prüfplan und auf die seine Beteiligung an der Prüfung betreffenden Standardarbeitsanweisungen besitzen. Die Verantwortlichkeit zur Befolgung der Anweisungen in diesen Dokumenten liegt beim prüfenden Personal. Jegliche Abweichung von den Anweisungen ist zu dokumentieren und sofort dem Prüfleiter und gegebenenfalls dem Principal Investigator zu melden.
- 3. Das prüfende Personal ist verantwortlich für die unverzügliche und genaue Erfassung von Rohdaten in Übereinstimmung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis sowie für die Qualität dieser Daten.
- 4. Das prüfende Personal hat Gesundheitsvorkehrungen einzuhalten, um eine Gefährdung für sich selbst auf ein Mindestmaß zu beschränken und die Zuverlässigkeit der Prüfung zu gewährleisten. Es hat relevante, ihm bekannte gesundheitliche oder medizinische Probleme der zuständigen Person mitzuteilen, um eventuell von Arbeiten ausgeschlossen werden zu können, bei denen eine Beeinträchtigung der Prüfung möglich erscheint.

## 2. Qualitätssicherungsprogramm

### 2.1 Allgemeines

- 1. Die Prüfeinrichtung muss über ein dokumentiertes Qualitätssicherungsprogramm verfügen, um zu gewährleisten, dass die Prüfungen in Übereinstimmung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt werden.
- 2. Das Qualitätssicherungsprogramm ist von einer oder mehreren Personen durchzuführen, die von der Leitung bestimmt werden und die ihr unmittelbar verantwortlich sind. Diese Personen müssen mit den Prüfverfahren vertraut sein.
- 3. Diese Person(en) darf (dürfen) nicht an der Durchführung der Prüfung beteiligt sein, deren Qualität zu sichern ist.

### 2.2 Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals: Das Qualitätssicherungspersonal hat zumindest:

- a) Kopien aller genehmigten Prüfpläne und Standardarbeitsanweisungen, die in der Prüfeinrichtung benutzt werden, bereitzuhalten und Zugriff auf das aktuelle Master Schedule zu besitzen;
- b) zu überprüfen, ob der Prüfplan die nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis erforderlichen Informationen enthält. Diese Überprüfung ist zu dokumentieren;
- c) Inspektionen durchzuführen, um festzustellen, ob alle Prüfungen unter Einhaltung dieser Grundsätze der Guten Laborpraxis durchgeführt werden. Während der Inspektionen soll auch fest-

gestellt werden, ob Prüfpläne und Standardarbeitsanweisungen dem prüfenden Personal direkt zur Verfügung stehen und befolgt werden. Es gibt drei Arten von Inspektionen, die in entsprechenden Standardarbeitsanweisungen zum Qualitätssicherungsprogramm näher zu beschreiben sind:

- prüfungsbezogene Inspektionen,
- einrichtungsbezogene Inspektionen,
- verfahrensbezogene Inspektionen.

Aufzeichnungen über diese Inspektionen sind aufzubewahren;

- d) die Abschlussberichte zu inspizieren, um, soweit zutreffend, bestätigen zu können, dass Methoden, Verfahren und Beobachtungen korrekt und umfassend beschrieben worden sind und dass die berichteten Ergebnisse die Rohdaten der Prüfungen korrekt und umfassend wiedergeben;
- e) sofort der Leitung und dem Prüfleiter sowie, gegebenenfalls, dem Principal Investigator und dessen entsprechender Leitung Inspektionsergebnisse schriftlich zu berichten;
- f) eine dem Abschlussbericht beizufügende Erklärung abzufassen und zu unterzeichnen, aus der Art und Zeitpunkt der Inspektionen, die inspizierten Phasen der Prüfung sowie die Zeitpunkte, an denen der Leitung und dem Prüfleiter sowie gegebenenfalls einem Principal Investigator Inspektionsergebnisse berichtet wurden, hervorgehen. Weiterhin dient diese Erklärung als Bestätigung, dass der Abschlussbericht die Rohdaten widerspiegelt.

### **3. Räumlichkeiten/Einrichtungen**

#### **3.1 Allgemeines**

- 1. Die Prüfeinrichtung hat eine zweckentsprechende Größe, Konstruktion und Lage aufzuweisen, um den Anforderungen der Prüfung zu entsprechen und um Störungen, die die Zuverlässigkeit der Prüfung beeinträchtigen könnten, auf ein Mindestmaß zu beschränken.
- 2. Die Prüfeinrichtung muss so angelegt sein, dass die einzelnen Arbeitsabläufe ausreichend voneinander getrennt werden können, um die ordnungsgemäße Durchführung jeder einzelnen Prüfung zu gewährleisten.

#### **3.2 Räumlichkeiten/Einrichtungen für Prüfsysteme**

- 1. Die Prüfeinrichtung muss über eine ausreichende Zahl von Räumen oder Bereichen verfügen, um die getrennte Unterbringung von Prüfsystemen und einzelnen Prüfungen für Stoffe oder Organismen, deren biologische Gefährlichkeit bekannt ist oder angenommen werden kann, zu erlauben.
- 2. Geeignete Räume oder Bereiche müssen für die Diagnose, Behandlung und Bekämpfung von Krankheiten zur Verfügung stehen, um zu gewährleisten, dass keine unannehmbare Beeinträchtigung der Prüfsysteme auftritt.
- 3. Für Versorgungsgüter und Ausrüstungsgegenstände müssen Lagerräume oder -bereiche vorhanden sein. Diese Lagerräume oder -bereiche müssen von den Unterbringungsräumen oder -bereichen für Prüfsysteme getrennt sein und angemessenen Schutz vor Ungeziefer, Verunreinigungen oder Verderb gewährleisten.

#### **3.3 Räumlichkeiten/Einrichtungen für den Umgang mit Prüf- und Referenzgegenständen**

- 1. Um Verunreinigungen und Verwechslungen zu vermeiden, müssen getrennte Räume oder Bereiche für Eingang und Lagerung der Prüf- und Referenzgegenstände und für das Mischen der Prüfgegenstände mit Trägerstoffen vorhanden sein.
- 2. Die Lagerräume oder -bereiche für die Prüfgegenstände müssen von den Räumen oder Bereichen getrennt sein, in denen die Prüfsysteme untergebracht sind. Sie müssen geeignet sein, Identität, Konzentration, Reinheit und Stabilität der Prüfgegenstände zu wahren und die sichere Lagerung gefährlicher Stoffe zu gewährleisten.

#### **3.4 Räumlichkeiten/Einrichtungen für Archive**

Räumlichkeiten für Archive müssen für eine sichere Aufbewahrung und Wiederauffindung von Prüfplänen, Rohdaten, Abschlussberichten, Rückstellmustern von Prüfgegenständen und Proben zur Verfügung stehen. Ausstattung und Bedingungen in den Archiven sollten einen vorzeitigen Verderb des Archivgutes verhindern.

#### **3.5 Abfallbeseitigung**

Abfälle sind so zu handhaben und zu beseitigen, dass die Prüfungen nicht gefährdet werden. Hierzu gehören Vorkehrungen für zweckmäßige Sammlung, Lagerung, Beseitigung, Dekontaminations- und Transportverfahren.

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

1. Geräte, einschließlich validierter computergestützter Systeme, 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. Die bei einer Prüfung verwendeten Geräte sind in regelmäßigen Zeitabständen gemäß den Standardarbeitsanweisungen zu überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren. Aufzeichnungen darüber sind aufzubewahren. Kalibrierungen müssen, wo notwendig, auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können.
3. Geräte und Materialien, die in einer Prüfung verwendet werden, dürfen die Prüfsysteme nicht beeinträchtigen.
4. Chemikalien, Reagenzien und Lösungen sind so zu beschriften, dass Identität (mit Konzentration, falls nötig), Verfallsdatum sowie besondere Lagerungshinweise ersichtlich sind. Informationen zu Herkunft, Herstellungsdatum und Haltbarkeit müssen zur Verfügung stehen. Das Verfallsdatum kann auf Basis einer dokumentierten Bewertung oder Analyse verlängert werden.

#### **5. Prüfsysteme**

##### **5.1 Physikalische und chemische Prüfsysteme**

1. Geräte, mit denen physikalische oder chemische Daten gewonnen werden, sind zweckmäßig unterzubringen und müssen eine geeignete Konstruktion und ausreichende Leistungsfähigkeit aufweisen.
2. Die Sicherstellung der Funktion von physikalischen und chemischen Prüfsystemen muss gewährleistet sein.

##### **5.2 Biologische Prüfsysteme**

1. Für die Aufbewahrung, Unterbringung, Handhabung und Pflege von biologischen Prüfsystemen sind geeignete Bedingungen zu schaffen, um die Qualität der Daten zu gewährleisten.
2. Neu eingetroffene tierische und pflanzliche Prüfsysteme sind getrennt unterzubringen, bis ihr Gesundheitszustand festgestellt worden ist. Wenn eine ungewöhnliche Sterblichkeit oder Morbidität auftritt, darf diese Lieferung nicht bei Prüfungen benutzt werden und ist gegebenenfalls auf geeignete Weise zu vernichten. Bei Beginn der experimentellen Phase der Prüfung müssen die Prüfsysteme frei sein von allen Krankheiten oder Beeinträchtigungen, die den Zweck oder die Durchführung der Prüfung beeinflussen könnten. Prüfsysteme, die im Verlauf der Prüfung erkranken oder verletzt sind, sind, falls notwendig, zu isolieren und zu behandeln, um die Integrität der Prüfung zu gewährleisten. Über Diagnose und Behandlung etwaiger Krankheiten vor oder im Verlauf einer Prüfung sind Aufzeichnungen zu führen.
3. Über Herkunft, Ankunftsdatum und Zustand bei der Ankunft der Prüfsysteme müssen Aufzeichnungen geführt werden.
4. Biologische Prüfsysteme sind vor der ersten Applikation des Prüf- oder Referenzgegenstandes während eines ausreichenden Zeitraumes an die Umweltbedingungen der Prüfung zu akklimatisieren.
5. Alle zur Identifizierung der Prüfsysteme erforderlichen Angaben sind auf deren Käfigen oder Behältern anzubringen. Prüfsystem-Individuen, die im Verlauf der Prüfung aus ihren Käfigen oder Behältnissen entnommen werden, müssen, wo immer möglich, geeignete Identifizierungsmerkmale tragen.
6. Während des Gebrauchs müssen alle Käfige oder Behälter für Prüfsysteme in angemessenen Abständen gereinigt und keimarm gemacht werden. Materialien, mit denen die Prüfsysteme in Berührung kommen, müssen frei sein von Verunreinigungen in Konzentrationen, die Auswirkungen auf die Prüfung haben könnten. Einstreu für Tiere ist so oft zu wechseln, wie es die gute Tierpflegepraxis erfordert. Die Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln ist zu dokumentieren.
7. Prüfsysteme für Freilandprüfungen sind so anzulegen, dass eine Beeinflussung der Prüfung durch Sprühnebelabdrift oder früher eingesetzte Pflanzenschutzmittel vermieden wird.

## **6. Prüf- und Referenzgegenstände**

### **6.1 Eingang, Handhabung, Entnahme und Lagerung**

1. Aufzeichnungen sind zu führen, aus denen die Charakterisierung der Prüf- und Referenzgegenstände, das Eingangsdatum, das Verfallsdatum, die eingegangenen und die bei den Prüfungen verwendeten Mengen ersichtlich sind.
2. Handhabungs-, Entnahme- und Lagerungsverfahren sind so festzulegen, dass die Homogenität und Stabilität soweit wie möglich gewährleistet und Verunreinigungen oder Verwechslungen ausgeschlossen sind.
3. Auf den Lagerbehältnissen sind Kennzeichnungsangaben, Verfallsdatum und besondere Lagerungshinweise anzubringen.

### **6.2 Charakterisierung**

1. Jeder Prüf- und Referenzgegenstand ist in geeigneter Weise zu kennzeichnen [zB durch Code, Chemical-Abstracts-Register-Nummer (CAS-Nummer), Bezeichnung, biologische Parameter].
2. Für jede Prüfung müssen Identität, einschließlich Chargennummer, Reinheit, Zusammensetzung, Konzentration oder sonstige Eigenschaften zur Charakterisierung jeder Charge der Prüf- oder Referenzgegenstände bekannt sein.
3. Bei der Lieferung des Prüfgegenstandes durch einen Auftraggeber ist in Zusammenarbeit zwischen Auftraggeber und Prüfeinrichtung ein Verfahren festzulegen, auf welche Weise die Identität des Prüfgegenstandes, der in der Prüfung eingesetzt wird, eindeutig bestätigt wird.
4. Die Stabilität der Prüf- und Referenzgegenstände unter Lager- und Prüfbedingungen muss für alle Prüfungen bekannt sein.
5. Falls der Prüfgegenstand in einem Trägerstoff verabreicht wird, sind die Homogenität, Konzentration und Stabilität des Prüfgegenstands in diesem Trägerstoff zu bestimmen. Bei Prüfgegenständen für Freilandprüfungen (zB Spritzflüssigkeiten) können diese Parameter durch getrennte Laboruntersuchungen bestimmt werden.
6. Für eine eventuelle analytische Absicherung ist von jeder Charge eines Prüfgegenstands, der in einer Prüfung, mit Ausnahme von Kurzzeitprüfungen, verwendet wird, ein Rückstellmuster aufzubewahren.

## **7. Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs)**

1. Eine Prüfeinrichtung muss über schriftliche Standardarbeitsanweisungen verfügen, die von ihrer Leitung genehmigt und dafür vorgesehen sind, die Qualität und Zuverlässigkeit der im Verlauf der Prüfung in der Prüfeinrichtung gewonnenen Daten zu gewährleisten. Auch die überarbeiteten Versionen der Standardarbeitsanweisungen sind von der Leitung der Prüfeinrichtung zu genehmigen.
2. Jeder einzelnen Arbeitseinheit und jedem einzelnen Arbeitsbereich der Prüfeinrichtung müssen die für die dort durchgeführten Arbeiten relevanten Standardarbeitsanweisungen in aktueller Version unmittelbar zur Verfügung stehen. Veröffentlichte Fachbücher, analytische Methoden und Fachartikel sowie Bedienungsanleitungen können als Ergänzung zu diesen Standardanweisungen verwendet werden.
3. Prüfungsbedingte Abweichungen von Standardarbeitsanweisungen sind zu dokumentieren und vom Prüfleiter und gegebenenfalls vom Principal Investigator zu bestätigen.
4. Standardarbeitsanweisungen müssen mindestens für folgende Bereiche vorhanden sein, wobei die unter den jeweiligen Überschriften angegebenen Einzelheiten als veranschaulichende Beispiele anzusehen sind:
  1. Prüf- und Referenzgegenstände  
Eingang, Identifizierung, Kennzeichnung, Handhabung, Entnahme und Lagerung.
  2. Geräte, Materialien und Reagenzien
    - a) Geräte  
Bedienung, Wartung, Reinigung, Kalibrierung
    - b) Computergestützte Systeme  
Validierung, Betrieb, Wartung, Sicherheit, kontrollierte Systemänderung (change control) und Datensicherung (back-up)
    - c) Materialien, Reagenzien und Lösungen  
Zubereitung und Kennzeichnung
  3. Führen von Aufzeichnungen, Berichterstattung, Aufbewahrung und Wiederauffindung  
Kodieren der Prüfungen, Datenerhebung, Erstellen von Berichten, Indexierungssysteme, Umgang mit Daten einschließlich Verwendung von computergestützten Systemen.

4. Prüfsysteme (soweit zutreffend)
  - a) Vorbereitung von Räumen und Raumumweltbedingungen für Prüfsysteme;
  - b) Verfahren für Eingang, Umsetzung, ordnungsgemäße Unterbringung, Charakterisierung, Identifizierung und Versorgung der Prüfsysteme;
  - c) Vorbereitung, Beobachtung und Untersuchung der Prüfsysteme vor, während und am Ende der Prüfung;
  - d) Handhabung von Tieren, die im Verlauf der Prüfung moribund oder tot aufgefunden werden;
  - e) Sammlung, Kennzeichnung und Handhabung von Proben einschließlich Sektion und Histopathologie;
  - f) Anlage und Standortwahl von Prüfsystemen auf Prüfflächen.
5. Qualitätssicherungsverfahren  
Tätigkeit des Qualitätssicherungspersonals bei der organisatorischen und terminlichen Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von Inspektionen.

## **8. Prüfungsablauf**

### **8.1 Prüfplan**

1. Vor Beginn jeder Prüfung muss ein schriftlicher Prüfplan vorliegen. Der Prüfplan muss vom Prüfleiter durch datierte Unterschrift genehmigt und vom Qualitätssicherungspersonal auf GLP-Konformität gemäß Abschnitt 2.2 b überprüft werden. Der Prüfplan muss auch von der Leitung der Prüfeinrichtung und dem Auftraggeber genehmigt werden, falls dies durch nationale Vorschriften oder Gesetze in dem Staat, in dem die Prüfung durchgeführt wird, gefordert wird.
2. a) Prüfplanänderungen müssen begründet und durch datierte Unterschrift des Prüfleiters genehmigt werden und sind gemeinsam mit dem Prüfplan aufzubewahren.  
b) Prüfplanabweichungen müssen vom Prüfleiter oder Principal Investigator umgehend beschrieben, erläutert, bestätigt und datiert sowie zusammen mit den Rohdaten aufbewahrt werden.
3. Bei Kurzzeitprüfungen kann ein Standard-Prüfplan mit prüfungsspezifischen Ergänzungen benutzt werden.

### **8.2 Inhalt des Prüfplans**

Der Prüfplan muss mindestens folgende Angaben enthalten:

1. Bezeichnung der Prüfung, der Prüf- und Referenzgegenstände
  - a) beschreibender Titel;
  - b) Erklärung über Art und Zweck der Prüfung;
  - c) Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch Code oder Name (IUPAC, CAS-Nummer, biologische Parameter usw.);
  - d) zu verwendender Referenzgegenstand.
2. Angaben über den Auftraggeber und die Prüfeinrichtung
  - a) Name und Anschrift des Auftraggebers;
  - b) Name und Anschrift der Prüfeinrichtung sowie aller weiteren an der Prüfung beteiligten Prüfeinrichtungen und Prüfstandorte;
  - c) Name und Anschrift des Prüfleiters;
  - d) Name und Anschrift des Principal Investigators und die Bezeichnung der Phase(n) der Prüfung, die vom Prüfleiter unter seine Verantwortlichkeit gestellt wurde(n).
3. Termine
  - a) Das Datum der Genehmigung des Prüfplans durch die Unterschrift des Prüfleiters. Das Datum der Genehmigung des Prüfplans durch die Unterschriften der Leitung der Prüfeinrichtung und des Auftraggebers, falls dies durch nationale Vorschriften oder Gesetze in dem Staat, in dem die Prüfung durchgeführt wird, gefordert wird;
  - b) Voraussichtliche Termine für Beginn und Ende der experimentellen Phase der Prüfung.
4. Prüfmethoden  
Bezugnahme auf die anzuwendenden OECD-Prüfrichtlinien oder sonstige anzuwendende Prüfrichtlinien oder -methoden.
5. Einzelangaben (soweit zutreffend)
  - a) Begründung für die Wahl des Prüfsystems;
  - b) Charakterisierung des Prüfsystems, wie Tierart, Stamm, Unterstamm, Herkunft, Anzahl, Körpergewichtsbereich, Geschlecht, Alter und sonstige sachdienliche Angaben;

- c) Applikationsmethode und Begründung für deren Wahl;
- d) Dosierungen oder Konzentration(en), Häufigkeit und Dauer der Applikation;
- e) Ausführliche Angaben über die experimentelle Gesamtplanung, einschließlich der chronologischen Beschreibung des Prüfablaufs, aller Methoden, Materialien und Bedingungen, sowie Art und Häufigkeit der vorzunehmenden Analysen, Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen und die gegebenenfalls anzuwendenden statistischen Verfahren.

6. Aufzeichnungen

Liste der aufzubewahrenden Aufzeichnungen.

8.3 Durchführung der Prüfung

1. Jede Prüfung muss eine unverwechselbare Bezeichnung erhalten. Alle diese Prüfung betreffenden Unterlagen und Materialien müssen diese Bezeichnung aufweisen. Proben aus der Prüfung sind so zu kennzeichnen, dass ihre Herkunft eindeutig nachvollziehbar ist. Eine derartige Kennzeichnung dient der Rückführbarkeit der Probe auf eine bestimmte Prüfung.
2. Die Prüfung ist gemäß dem Prüfplan durchzuführen.
3. Alle während der Prüfung erhobenen Daten sind durch die erhebende Person unmittelbar, unverzüglich, genau und leserlich aufzuzeichnen. Diese Aufzeichnungen sind datiert zu unterschreiben oder abzuzeichnen.
4. Jede Änderung in den Rohdaten ist so vorzunehmen, dass die ursprüngliche Aufzeichnung ersichtlich bleibt; sie ist mit einer Begründung sowie mit Datum und Unterschrift oder Kürzel der die Änderung vornehmenden Person zu versehen.
5. Daten, die als direkte Computereingabe entstehen, sind zur Zeit der Dateneingabe durch die dafür verantwortliche(n) Person(en) zu kennzeichnen. Computergestützte Systeme müssen so ausgelegt sein, dass jederzeit die Aufzeichnung eines vollständigen audit trails zur Verfügung steht, der sämtliche Datenänderungen anzeigt, ohne die Originaldaten unkenntlich zu machen. Alle Datenänderungen müssen mit der sie ändernden Person verknüpft werden können, zB durch die Verwendung von mit Datum und Uhrzeit versehenen (elektronischen) Unterschriften. Änderungen sind zu begründen.

## 9. Bericht über die Prüfergebnisse

9.1 Allgemeines

1. Für jede Prüfung muss ein Abschlussbericht erstellt werden. Bei Kurzzeitprüfungen kann ein Standard-Abschlussbericht mit prüfungsspezifischen Ergänzungen erstellt werden.
2. Jeder Bericht eines an der Prüfung beteiligten Principal Investigators oder Wissenschaftlers ist von diesem datiert zu unterschreiben.
3. Der Abschlussbericht muss vom Prüfleiter datiert unterschrieben werden, um die Übernahme der Verantwortung für die Zuverlässigkeit der Daten zu dokumentieren. Des Weiteren ist anzugeben, inwieweit die Prüfung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis übereinstimmt.
4. Korrekturen und Ergänzungen eines Abschlussberichts sind in Form von Nachträgen vorzunehmen. In Nachträgen sind die Gründe für die Korrekturen oder Ergänzungen deutlich darzulegen und vom Prüfleiter datiert zu unterzeichnen.
5. Eine Reformatierung des Abschlussberichts zur Erfüllung von Zulassungsbestimmungen einer in der Sache zuständigen Behörde stellt keine Korrektur, Ergänzung oder Änderung des Abschlussberichts im obigen Sinne dar.

9.2 Inhalt des Abschlussberichts

Der Abschlussbericht muss mindestens folgende Angaben enthalten:

1. Bezeichnung der Prüfung, der Prüf- und Referenzgegenstände
  - a) beschreibender Titel;
  - b) Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch Code oder Name (IUPAC, CAS-Nummer, biologische Parameter usw.);
  - c) Bezeichnung des Referenzgegenstandes durch den Namen;
  - d) Charakterisierung des Prüfgegenstandes einschließlich Reinheit, Stabilität und Homogenität.
2. Angaben über den Auftraggeber und die Prüfeinrichtung
  - a) Name und Anschrift des Auftraggebers;
  - b) Name und Anschrift aller beteiligten Prüfeinrichtungen und Prüfstandorte;
  - c) Name und Anschrift des Prüfliters;

- d) Name und Anschrift des Principal Investigators sowie die delegierten Phasen der Prüfung, soweit zutreffend;
  - e) Name und Anschrift von Wissenschaftlern, die Berichte zum Abschlussbericht beigetragen haben.
3. Termine Zeitpunkt für Beginn und Ende der experimentellen Phase der Prüfung.
4. Erklärung  
Qualitätssicherungserklärung, aus der Art und Zeitpunkt der Inspektionen, die inspizierten Phasen der Prüfung sowie Zeitpunkte hervorgehen, an denen der Leitung und dem Prüfleiter sowie gegebenenfalls einem Principal Investigator Inspektionsergebnisse berichtet wurden. Diese Erklärung dient auch als Bestätigung, dass der Abschlussbericht die Rohdaten widerspiegelt.
5. Beschreibung von Materialien und Prüfmethoden
- a) Beschreibung der verwendeten Methoden und Materialien;
  - b) Verweis auf OECD-Prüfrichtlinien oder sonstige Prüfrichtlinien/-methoden.
6. Ergebnisse
- a) Zusammenfassung der Ergebnisse;
  - b) alle im Prüfplan geforderten Informationen und Daten;
  - c) Darlegung der Ergebnisse einschließlich der Berechnungen sowie der Bestimmungen der statistischen Signifikanz;
  - d) Bewertung und Diskussion der Ergebnisse und gegebenenfalls Schlussfolgerungen.
7. Aufbewahrung  
Aufbewahrungsort(e) des Prüfplans, der Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen, Proben, Rohdaten und des Abschlussberichts.

#### **10. Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien**

- 10.1 Folgendes ist über den von den zuständigen Behörden festgelegten Zeitraum in den Archiven aufzubewahren:
- a) Prüfplan, Rohdaten, Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen, Proben und Abschlussbericht jeder Prüfung;
  - b) Aufzeichnungen über alle nach dem Qualitätssicherungsprogramm vorgenommenen Inspektionen sowie das Master Schedule;
  - c) Aufzeichnungen über die Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktische Erfahrung des Personals, ferner die Aufgabenbeschreibungen
  - d) Aufzeichnungen und Berichte über die Wartung und Kalibrierung der Geräte;
  - e) Validierungsunterlagen für computergestützte Systeme;
  - f) chronologische Ablage aller Standardarbeitsanweisungen;
  - g) Aufzeichnungen zur Kontrolle der Umweltbedingungen. Falls für bestimmte prüfungsrelevante Materialien kein Archivierungszeitraum festgelegt wurde, ist deren endgültige Beseitigung zu dokumentieren. Falls Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen aus irgendeinem Grund vor Ablauf des festgelegten Archivierungszeitraums entsorgt werden, ist dies zu begründen und zu dokumentieren. Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen sowie Proben müssen nur solange aufbewahrt werden, wie deren Qualität eine Beurteilung zulässt.
- 10.2 Archiviertes Material ist zu indexieren, um ein ordnungsgemäßes Aufbewahren und Wiederfinden zu erleichtern.
- 10.3 Zu den Archiven dürfen nur von der Leitung dazu befugte Personen Zutritt haben. Über Entnahme und Rückgabe sind Aufzeichnungen zu führen.
- 10.4 Wenn eine Prüfeinrichtung oder ein Vertragsarchiv die Tätigkeit einstellt und keinen Rechtsnachfolger hat, ist das Archiv an die Archive der Auftraggeber der Prüfungen zu überführen.

**Anhang B**

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

**Abschnitt A****ÜBERARBEITETER LEITFADEN FÜR DIE VERFAHREN ZUR ÜBERWACHUNG DER EINHALTUNG DER GUTEN LABORPRAxis**

Zur Erleichterung der gegenseitigen Anerkennung von Prüfdaten ist eine Harmonisierung der Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze von ebenso wesentlicher Bedeutung wie ihre Vergleichbarkeit in Bezug auf Qualität und Genauigkeit. Zweck dieses Abschnitts des Anhangs ist es, detaillierte praktische Leitlinien über Strukturen, Mechanismen und Verfahren vorzusehen, die bei der Erstellung von einem nationalen Programm zur Überwachung der Einhaltung der GLP übernommen werden sollen, damit dieses Programm international akzeptiert wird.

**Begriffsbestimmungen**

Ergänzend zu den im Anhang A angeführten Begriffsbestimmungen zu den „OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis“ gelten die in diesem Anhang angeführten Begriffsbestimmungen:

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

**Elemente des Verfahrens zur Überwachung der Einhaltung der Guten Laborpraxis****Umfang des nationalen GLP-Überwachungsprogrammes**

Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen von Stoffen und Zubereitungen zur Erlangung von Daten über ihre Eigenschaften oder ihre Unbedenklichkeit sowie solche Prüfeinrich-

tungen, die diese Prüfungen vornehmen, werden vom GLP-Überwachungsprogramm erfasst. Insbesondere folgende nachstehend genannte Prüfungen:

1. Prüfungen gemäß § 7 ChemG 1996 in Verbindung mit der Chemikalienanmeldeverordnung (Chem-AnmV), BGBI. II Nr. 65/1998,
2. Prüfungen gemäß § 14 ChemG 1996 in Verbindung mit der Chemikalienanmeldeverordnung (Chem-AnmV), BGBI. II Nr. 65/1998, und
3. Prüfungen gemäß der Chemikalienverordnung 1999 (ChemV 1999), BGBI. II Nr. 81/2000.

Die Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis hat durch eine regelmäßige Inspektion einer Prüfeinrichtung oder die Überprüfung der von dieser vorgenommenen Prüfung zur Feststellung der Einhaltung der GLP-Grundsätze zu erfolgen. Diese Inspektion hat sowohl eine allgemeine Inspektion der Prüfeinrichtung als auch die Überprüfung einer oder mehrerer laufender oder abgeschlossener Prüfungen zu umfassen.

Prüfeinrichtungen, die Prüfungen gemäß § 2 Abs. 2 durchführen, sind in das GLP-Überwachungsprogramm aufzunehmen.

## **Abschnitt B**

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

#### **Einleitung**

Zweck dieses Abschnitts des Anhangs ist es, Leitlinien für die Durchführung von Inspektionen einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung von Prüfungen bereitzustellen, die von OECD-Mitgliedstaaten gegenseitig anerkannt werden können. Er befasst sich im Wesentlichen mit Inspektionen von Prüfeinrichtungen, da diese Tätigkeit die Zeit von GLP-Inspektoren in erster Linie beansprucht. Die Inspektion einer Prüfeinrichtung schließt normalerweise eine Überprüfung von laufenden oder abgeschlossenen Prüfungen als Teil der Inspektion ein, aber Überprüfungen von Prüfungen sind auch von Zeit zu Zeit auf Anfrage, zum Beispiel einer Behörde (zB Landeshauptmann, Anmeldebehörde gemäß § 5 Abs. 1 ChemG 1996), durchzuführen. Allgemeine Leitlinien für die Durchführung von Überprüfungen von Prüfungen sind am Ende dieses Anhangs enthalten. Inspektionen von Prüfeinrichtungen werden durchgeführt, um den Grad der Übereinstimmung der Prüfeinrichtungen und der Prüfungen mit den GLP-Grundsätzen und die Integrität der Daten festzustellen, um so sicherzustellen, dass daraus hervorgegangene Daten von angemessener Qualität für die Bewertungen und Entscheidungen der nationalen Behörden sind. Die Inspektionen werden mit Berichten abgeschlossen, die beschreiben, inwieweit sich eine Prüfeinrichtung an die GLP-Grundsätze hält. Inspektionen von Prüfeinrichtungen sind regelmäßig und routinemäßig durchzuführen, um Aufzeichnungen über den Stand der Einhaltung der GLP-Grundsätze in einer Prüfeinrichtung zu erstellen und fortzuschreiben. Weitere Informationen zu vielen Punkten dieses Abschnitts des Anhangs können den OECD-Konsensdokumenten zur GLP entnommen werden (zB bezüglich der Rolle und der Verantwortlichkeiten des Prüfleiters).

#### **Begriffsbestimmungen**

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

#### **Inspektionen von Prüfeinrichtungen**

Inspektionen zur Einhaltung der GLP-Grundsätze können in jeder Prüfeinrichtung stattfinden, in der Daten zum Schutz der Gesundheit oder Umwelt gewonnen werden. Die Inspektoren können aufgefordert werden, Daten bezüglich der physikalischen, chemischen, toxikologischen oder ökotoxikologischen Eigenschaften eines Stoffes oder einer Zubereitung zu prüfen. Gegebenenfalls können die Inspektoren auf die Unterstützung durch Fachleute besonderer Fachrichtungen („Sachverständige“) angewiesen sein. Die breite Vielfalt der Einrichtungen (sowohl in ihrer Auslegung als auch ihrer Organisationsstruktur) und die Vielfalt der Prüfungen, mit denen die Inspektoren zu tun haben, bedeuten, dass die Inspektoren ihr eigenes Urteilsvermögen verwenden müssen, um den Grad und das Ausmaß der Einhaltung der GLP-Grundsätze zu beurteilen. Gleichwohl haben sich die Inspektoren bei der Bewertung, ob eine bestimmte Prüfeinrichtung oder eine bestimmte Prüfung eine angemessene Übereinstimmung mit jedem GLP-Grundsatz aufweist, um ein in sich geschlossenes Konzept zu bemühen. Die folgenden Abschnitte enthalten Leitlinien zu verschiedenen Aspekten der Prüfeinrichtung, einschließlich ihres Personals und ihrer Verfahren, die von den Inspektoren überprüft werden können. In jedem Abschnitt steht eine allgemeine Anweisung sowie eine Liste mit Erläuterungen zu besonderen Punkten, deren Berück-

sichtigung bei einer Inspektion sinnvoll sein kann. Die Listen enthalten keine erschöpfende Aufzählung und sollten auch nicht in diesem Sinne verstanden werden. Die Inspektoren haben sich nicht mit der wissenschaftlichen Eignung einer Prüfung oder mit der Auslegung der Ergebnisse von Prüfungen in Bezug auf die Gefahren für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt zu befassen. Diese Gesichtspunkte fallen in den Zuständigkeitsbereich der Behörden, denen die Daten zu Bewertungszwecken vorgelegt werden. Die Inspektionen von Prüfeinrichtungen und die Überprüfungen von Prüfungen stören unvermeidlicherweise den normalen Arbeitsablauf in einer Prüfeinrichtung. Die Inspektoren sollen daher ihre Arbeit sorgfältig geplant durchführen und – soweit möglich – die Wünsche der Leitung der Prüfeinrichtung in Bezug auf die Zeitplanung bei Besuchen in bestimmten Abteilungen der Einrichtung berücksichtigen. Die Inspektoren haben durch ihre Inspektionen von Prüfeinrichtungen und die Überprüfung von Prüfungen Zugang zu vertraulichen Informationen von kommerziellem Wert. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass sie sicherstellen, dass solche Informationen nur befugtem Personal zugänglich gemacht werden.

### **Inspektionsverfahren**

#### **Vorinspektion**

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

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

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

Die Inspektoren haben insbesondere auf bei früheren Inspektionen festgestellte Mängel zu achten. Wenn bisher noch keine Inspektion der Prüfeinrichtung durchgeführt worden ist, kann eine Vorinspektion wichtige Informationen vermitteln. Die Prüfeinrichtungen können über Datum und Uhrzeit der Ankunft der Inspektoren, das Ziel ihres Besuchs sowie die Zeit informiert werden, die sie voraussichtlich in den Räumlichkeiten verbringen werden. Damit kann die Prüfeinrichtung sicherstellen, dass das zuständige Personal und die entsprechende Dokumentation zur Verfügung stehen. Falls besondere Dokumente oder Aufzeichnungen geprüft werden sollen, kann es nützlich sein, diese der Prüfeinrichtung vor dem Besuch anzugeben, sodass sie während der Inspektion unmittelbar verfügbar sind.

#### **Einführungsbesprechung**

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

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

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

- darauf hinweisen, dass zum Ende der Inspektion eine Abschlussbesprechung stattfinden wird. Bevor die Inspektion einer Prüfeinrichtung weitergeführt wird, sollte(n) der/die Inspektor(en) Kontakt zur Qualitätssicherung (QS) der Einrichtung herstellen. Im Allgemeinen wird es hilfreich sein, wenn die Inspektoren bei der Inspektion einer Prüfeinrichtung von einem Mitarbeiter der QS-Abteilung begleitet werden. Die Inspektoren können verlangen, dass zur Überprüfung von Dokumenten und für andere Aktivitäten ein Raum bereitgestellt wird.

### **Organisation und Personal**

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

Den Inspektoren sind von der Leitung der Prüfeinrichtung unter anderem folgende Unterlagen vorzulegen:

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

Der Inspektor soll insbesondere überprüfen:

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

### **Qualitätssicherungsprogramm**

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

Der Leiter der Qualitätssicherung (QS) ist verpflichtet, die Systeme und Methoden der QS-Inspektionen und Überwachung der Prüfungen sowie das System der Aufzeichnung von Feststellungen, die während der Überwachung durch die QS gemacht werden, zu demonstrieren.

Die Inspektoren sollen sich vergewissern,

- welche Qualifikationen der Leiter der QS sowie das gesamte Personal dieser Abteilung besitzen;
- dass die QS unabhängig von dem an der Prüfung beteiligten Personal ist;
- wie die QS Inspektionen plant und durchführt, wie sie festgestellte kritische Phasen in einer Prüfung überwacht und welche Mittel für Inspektionen und Überwachung von Seiten der QS zur Verfügung stehen;
- dass Vorkehrungen getroffen sind für eine stichprobenartige Überwachung, wenn die Prüfungen so kurz sind, dass die Überwachung jeder einzelnen Prüfung undurchführbar ist;
- welchen Umfang und welche Intensität die QS-Überwachung in den praktischen Phasen von Prüfungen aufweist;
- welchen Umfang und welche Intensität die QS-Überwachung der Routinearbeitsabläufe in einer Prüfeinrichtung hat;
- welche QS-Verfahren zur Überprüfung des Abschlussberichtes eingesetzt werden, um dessen Übereinstimmung mit den Rohdaten sicherzustellen;

- dass die Leitung der Prüfeinrichtung von der QS Berichte über Schwierigkeiten erhält, die die Qualität oder Integrität einer Prüfung beeinträchtigen können;
- welche Maßnahmen die QS ergreift, wenn Abweichungen festgestellt werden;
- welche Funktion die QS gegebenenfalls hat, wenn Prüfungen ganz oder teilweise bei Unterauftragnehmern durchgeführt werden;
- welche Rolle die QS gegebenenfalls bei der Überprüfung, Überarbeitung und Aktualisierung von Standardarbeitsanweisungen spielt.

### **Einrichtungen**

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

Der Inspektor muss sich vergewissern, dass

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

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

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

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

- Vorkehrungen getroffen sind, Tiere und Pflanzen, die in die Einrichtung gebracht wurden, in Quarantäne zu nehmen, und ob diese Vorkehrungen genügen;
- Vorkehrungen getroffen sind, um Tiere (oder gegebenenfalls Teile von anderen Prüfsystemen) zu isolieren, wenn von ihnen bekannt oder zu vermuten ist, dass sie krank oder Krankheitsträger sind;
- eine angemessene und auf das Prüfsystem abgestimmte Überwachung und Aufzeichnung über gesundheitliche, verhaltensmäßige oder sonstige Beurteilungspunkte stattfindet;
- die Ausrüstung für die Aufrechterhaltung der für jedes Prüfsystem erforderlichen Umweltbedingungen ausreichend, gut gewartet und effizient ist;
- Tierkäfige, Gestelle, Wasserbecken und andere Behälter sowie Zusatzausrüstungen hinreichend sauber gehalten werden;
- Analysen zur Überprüfung von Umweltbedingungen und Hilfssystemen vorschriftsmäßig durchgeführt werden;
- Einrichtungen zur Beseitigung und Entsorgung von tierischen und sonstigen Abfällen aus den Prüfsystemen vorhanden sind und so betrieben werden, dass Schädlingsbefall, Gerüche, Krankheitsgefahren und Umweltverschmutzung so gering wie möglich gehalten werden;
- Lagerflächen für Tierfutter oder entsprechende Stoffe für alle Prüfsysteme vorgesehen sind; dass diese Lagerflächen nicht für die Lagerung anderer Stoffe, wie zum Beispiel Prüfsubstanzen, Schädlingsbekämpfungsmittel- oder Desinfektionsmittel, benutzt werden und dass sie von Bereichen getrennt sind, in denen Tiere gehalten werden oder andere biologische Prüfsysteme untergebracht sind;
- gelagerte Futtermittel und Einstreu vor Schäden durch ungünstige Umwelteinflüsse, Schädlingsbefall oder Verschmutzung geschützt sind.

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

Zweck: zu überprüfen, ob die Prüfeinrichtung über betriebsbereite Geräte an geeigneten Standorten, in ausreichender Menge und von angemessener Kapazität verfügt, um den Erfordernissen der in der

Einrichtung durchgeführten Prüfungen gerecht zu werden, und ob die Materialien, Reagenzien und Proben ordnungsgemäß gekennzeichnet, benutzt und gelagert werden.

Der Inspektor muss überprüfen, ob

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

### **Prüfsysteme**

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

### **Physikalische und chemische Prüfsysteme**

Der Inspektor muss sich vergewissern, dass

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

### **Biologische Prüfsysteme**

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

- die Prüfsysteme mit den im Prüfplan spezifizierten Angaben übereinstimmen;
- die Prüfsysteme während des Verlaufs der Prüfung ausreichend und, sofern erforderlich und angebracht, unverwechselbar gekennzeichnet sind, und dass über den Erhalt von Prüfsystemen Aufzeichnungen existieren, die vollständig die Anzahl erhaltener, eingesetzter, ersetzter oder entfernter Prüfsysteme dokumentieren;
- Käfige oder Behälter für Prüfsysteme ordnungsgemäß mit allen erforderlichen Angaben gekennzeichnet sind;
- die Prüfungen, die an den gleichen Tierarten (oder den gleichen biologischen Prüfsystemen), aber mit verschiedenen Substanzen durchgeführt werden, ausreichend getrennt sind;
- für eine ausreichende Trennung der Tierarten (und anderer biologischer Prüfsysteme) in räumlicher oder zeitlicher Hinsicht gesorgt ist;
- die Umweltbedingungen des biologischen Prüfsystems so beschaffen sind, wie es der Prüfplan oder die Standardarbeitsanweisungen zum Beispiel für Temperaturen oder Hell-Dunkel-Zyklen spezifizieren;
- die Aufzeichnungen über Erhalt, Handhabung, Haltung oder Unterbringung, Pflege und Beurteilung des Gesundheitszustands für die Prüfsysteme geeignet sind;
- schriftliche Aufzeichnungen über die Eingangsuntersuchung, Quarantäne, Morbidität, Sterblichkeit, Verhaltensweise, Diagnose und Behandlung von Tieren und pflanzlichen Prüfsystemen oder über ähnliche, dem jeweiligen biologischen Prüfsystem angemessene Kriterien geführt werden;
- Bestimmungen über die geeignete Entsorgung der Prüfsysteme bei Beendigung der Prüfungen vorliegen.

### **Prüf- und Referenzsubstanzen**

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

Der Inspektor muss überprüfen, ob

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

### **Standardarbeitsanweisungen**

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

Der Inspektor muss sich vergewissern, ob

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

### **Durchführung der Prüfung**

Zweck: nachzuprüfen, ob schriftliche Prüfpläne vorliegen und ob Pläne und Durchführung der Prüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmen. Der Inspektor sollte sich vergewissern, dass

- der Prüfplan vom Prüfleiter unterzeichnet wurde;
- Änderungen zum Prüfplan vom Prüfleiter datiert unterzeichnet sind;
- (gegebenenfalls) das Datum angegeben wurde, an dem der Auftraggeber dem Prüfplan zustimmte;
- Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen mit dem Prüfplan und relevanten Standardarbeitsanweisungen übereinstimmen;
- die Ergebnisse dieser Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen direkt, sofort, sorgfältig und leserlich aufgezeichnet, datiert unterzeichnet (oder abgezeichnet) wurden;

- etwaige Änderungen der Rohdaten, einschließlich der in computergestützten Systemen gespeicherten, frühere Eintragungen nicht unkenntlich machen, der Grund für die Änderungen angegeben und sowohl die für die Änderung verantwortliche Person sowie das Datum, an dem dies vorgenommen wurde, ersichtlich sind;
- durch computergestützte Systeme gewonnene oder gespeicherte Daten gekennzeichnet werden, und dass die Verfahren zur Sicherung dieser Daten gegen unerlaubte Änderungen oder Verlust angemessen sind;
- die im Rahmen der Prüfung eingesetzten computergestützten Systeme zuverlässig und genau sowie validiert worden sind;
- alle in den Rohdaten verzeichneten unvorhergesehenen Ereignisse untersucht und bewertet wurden;
- die Ergebnisse in den Prüfberichten (Zwischen- oder Abschlussberichte) folgerichtig und vollständig und die Rohdaten korrekt wiedergeben sind.

### **Berichterstattung über die Ergebnisse der Prüfung**

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

Bei der Prüfung eines Abschlussberichts, muss der Inspektor überprüfen, ob

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

### **Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen**

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

Der Inspektor muss überprüfen:

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

### **Überprüfung von Prüfungen**

Inspektionen von Prüfeinrichtungen schließen gewöhnlich unter anderem auch Überprüfungen von laufenden oder abgeschlossenen Prüfungen ein. Überprüfungen bestimmter Prüfungen werden auch öfter von Behörden angefordert und können unabhängig von Inspektionen der Prüfeinrichtung durchgeführt werden. Auf Grund der großen Vielfalt der Prüfungsarten, die möglicherweise zu überprüfen sind, ist nur eine allgemein gehaltene Anleitung angebracht, und die Inspektoren und andere an den Überprüfungen von Prüfungen beteiligte Personen werden immer die Art und Weise sowie den Umfang ihrer Überprüfung nach eigener Einschätzung festlegen müssen. Ihr Ziel soll darin bestehen, die Prüfung durch Vergleich des Abschlussberichts mit dem Prüfplan und den relevanten Standardarbeitsanweisungen, den Rohdaten und anderen archivierten Materialien zu rekonstruieren. In einigen Fällen können die Inspektoren zur Durchführung einer effektiven Überprüfung von Prüfungen die Unterstützung durch weitere Experten benötigen, zB, wenn eine Überprüfung von Gewebeschnitten unter dem Mikroskop notwendig wird.

Bei der Überprüfung einer Prüfung muss der Inspektor

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

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

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

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

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

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

Der Inspektor hat die Prüfeinrichtung gegebenenfalls nach einer gewissen Zeit nochmals zu inspizieren, um nachzuprüfen, ob die erforderlichen Maßnahmen getroffen worden sind.

Wenn eine wesentliche Abweichung von den GLP-Grundsätzen während der Inspektion einer Prüfeinrichtung oder der Überprüfung einer Prüfung festgestellt wird, die nach Ansicht des Inspektors die Validität dieser Prüfung oder anderer in der Einrichtung durchgeführter Prüfungen beeinträchtigt haben könnte, hat der Inspektor dem Bundesminister für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft hierüber Bericht zu erstatten und in seinem Überprüfungsbericht zu dokumentieren.