

Unclassified

ENV/JM/MONO(2002)9

Organisation de Coopération et de Développement Economiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

03-Oct-2002

German - Or. English

**ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY**

**OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE
MONITORING
Number 13**

Consensus Document of the Working Group on Good Laboratory Practice

**The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site
Studies**

This is the German translation of this document which has already been distributed in English and in French.

JT00132595

Document complet disponible sur OLIS dans son format d'origine
Complete document available on OLIS in its original format



ENV/JM/MONO(2002)9
Unclassified

German - Or. English

OECD Veröffentlichungen zur Umweltsicherheit und -hygiene

**Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis
und Überwachung ihrer Einhaltung**

Nummer 13

Konsensdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis

**Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf
Organisation und Management von Multi-Site-Prüfungen**

Umweltdirektorat

Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung

Paris 2002

Ebenfalls in der OECD-Schriftenreihe über die Grundsätze der Guten Laborpraxis und die Überwachung ihrer Einhaltung veröffentlicht:

No. 1, OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)

Nr. 1, OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (Neufassung aus 1997)

No. 2, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995)

Nr. 2, Eine deutsche Übersetzung ist nicht vorgesehen

No. 3, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits (1995)

Nr. 3, Eine deutsche Übersetzung ist nicht vorgesehen

No. 4, Quality Assurance and GLP (as revised in 1999)

Nr. 4, Qualitätssicherung und Gute Laborpraxis (1999 überarbeitet)

No. 5, Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (as revised in 1999)

Nr. 5, Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten (1999 überarbeitet)

No. 6, The Application of the GLP Principles to Field Studies (as revised in 1999)

Nr. 6, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen (1999 überarbeitet)

No. 7, The Application of the GLP Principles to Short-term Studies (as revised in 1999)

Nr. 7, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen (1999 überarbeitet)

No. 8, The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (as revised in 1999)

Nr. 8, Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen (1999 überarbeitet)

No. 9, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)

Nr. 9, Eine deutsche Übersetzung ist nicht vorgesehen

No. 10, The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995)

Nr. 10, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Computergestützte Systeme (1995)

No. 11, The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP

Nr. 11, Zur Zeit keine deutsche Übersetzung veröffentlicht

No. 12, Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country (2000)

Nr. 12, Eine deutsche Übersetzung ist nicht vorgesehen

© OECD 2002

*Erlaubnisanträge zur Reproduktion oder Übersetzung dieser Schrift bzw. Teilen davon sind zu richten an:
Head of Publications Service, OECD, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France.*

*Applications for permission to reproduce or translate all or part of this material should be made to:
Head of Publications Service, OECD, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France.*

Über die OECD

Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) ist eine internationale Organisation, in der die Regierungsvertreter von 30 Industrienationen aus Nordamerika, Europa und dem Pazifik sowie Vertreter der Europäischen Kommission zusammentreffen, um ihre Politik zu koordinieren und zu harmonisieren, Themen von gemeinsamem Interesse zu erörtern, und mit dem Ziel zusammenarbeiten, Lösungen für internationale Probleme zu finden. Der überwiegende Teil der Arbeit der OECD wird von mehr als 200 Fachausschüssen und sonstigen Gremien geleistet, die sich aus den Delegierten der Mitgliedsländer zusammensetzen. Beobachter aus mehreren Ländern, die bei der OECD einen Sonderstatus haben, und Vertreter interessierter internationaler Organisationen nehmen an zahlreichen OECD-Workshops und anderen Tagungen teil. Die Ausschüsse und sonstigen Gremien werden vom OECD-Sekretariat in Paris unterstützt, welches sich in Direktorate und Abteilungen untergliedert.

Die Aktivitäten der OECD hinsichtlich der Chemikaliensicherheit unterliegen der Abteilung Umweltsicherheit und -hygiene (EHS). Die EHS veröffentlicht acht unterschiedliche Reihen von kostenlos erhältlichen Dokumenten: **Testing and Assessment; Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; Pesticides; PRTRs; Risk Management; Chemical Accidents; Emmission Scenario** und **Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology**. Weitere Informationen über das Programm Umweltsicherheit und -hygiene und die EHS-Veröffentlichungen sind über die World Wide Web-Site der OECD (siehe nächste Seite) erhältlich.

Die vorliegende Veröffentlichung wurde im Rahmen des Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) erstellt.

Das Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) wurde 1995 von UNEP, ILO, FAO, WHO, UNIDO und OECD (als Teilnehmerorganisationen) gemäß den Empfehlungen der UN-Konferenz über Umwelt und Entwicklung von 1992 eingerichtet, um die Zusammenarbeit zu stärken und die internationale Koordinierung im Bereich der Sicherheit von Chemikalien zu verbessern. UNITAR schloss sich 1997 als siebte Teilnehmerorganisation der IOMC an. Ziel der IOMC ist es, die Koordinierung der von den Teilnehmerorganisationen gemeinsam oder einzeln verfolgten Politik und Aktivitäten zu fördern, um zu einem im Hinblick auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt sachgemäßen Umgang mit Chemikalien beizutragen.

**Diese Veröffentlichung kann kostenlos
on-line abgerufen werden.**

**Der ungekürzte Text sowie zahlreiche weitere Veröffentlichungen
zum Thema Umweltsicherheit und -hygiene sind über die
World Wide Web-Site der OECD
(<http://www.oecd.org/ehs/>) verfügbar**

oder können direkt angefordert werden bei:

**OECD Environment Directorate,
Environment, Health and Safety Division**

**2 rue André-Pascal
75775 Paris Cedex 16
France**

Fax: (33-1) 45 24 16 75

E-mail: ehscont@oecd.org

VORWORT

Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen werden zunehmend an mehr als einem Standort durchgeführt. Beispielsweise nutzen Unternehmen Einrichtungen mit Standorten, die sich auf unterschiedliche Aufgaben spezialisiert haben und in verschiedenen Staaten angesiedelt sein können. Freilandprüfungen von Agrochemikalien sind unter Umständen an verschiedenen Nutzpflanzen oder Bodenarten in verschiedenen Regionen oder Staaten durchzuführen. Auch bei toxikologischen Prüfungen können Prüfungsphasen in verschiedenen Abteilungen der gleichen Organisation oder von anderen Unternehmen durchgeführt werden.

Im Rahmen des zweiten OECD Consensus Workshop über Gute Laborpraxis, der vom 21. bis 23. Mai 1991 in Vail, Colorado, stattfand, diskutierten Experten und erzielten Konsens bezüglich der Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen. Anschließend wurde 1992 das OECD Konsensdokument zur "Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen" veröffentlicht und 1999 überarbeitet [ENV/JM/MONO(99)23]. In diesem Dokument wurde unter anderem das Konzept eines "Principal Investigator" eingeführt, auf den die Verantwortung für eine bestimmte Phase einer Freilandprüfung delegiert werden kann, wenn der Prüfstandort sich nicht in der Nähe des Prüfleiters befindet. Obwohl das Konzept eines Principal Investigator zunächst im Hinblick auf die Durchführung von Freilandprüfungen mit Versuchen an mehreren verschiedenen Standorten entwickelt worden war, ist dieses Konzept gleichermaßen bei jeder anderen Art von Multi-Site-Prüfungen anwendbar.

Die Neufassung der OECD GLP-Grundsätze, die 1997 veröffentlicht wurde, geht auf die Funktion des Principal Investigator bei der Durchführung von Multi-Site-Prüfungen aller Art ein.

Eine Prüfung kann aus einer Vielzahl von Gründen eine "Multi-Site"-Prüfung sein. Ein einzelner Standort, der eine Prüfung durchführt, verfügt möglicherweise nicht über die Fachkenntnisse oder Ressourcen, um eine bestimmte erforderliche Aufgabe wahrzunehmen, so dass diese Arbeiten an einem anderen Standort durchgeführt werden. Ein Auftraggeber, der eine Prüfung an eine Auftragsforschungseinrichtung vergeben hat, kann z. B. fordern, dass bestimmte Prüfungstätigkeiten, wie etwa die Analytik biologischer Materialien, an ein bestimmtes Labor untervergeben werden oder dass Proben zur Analyse an sein Labor zurückgehen.

Dieses Dokument dient als Anleitung für Belange, die sich im Zusammenhang mit der Planung, Durchführung, Überwachung, Aufzeichnung, Berichterstattung und Archivierung von Multi-Site-Prüfungen ergeben. Es wurde im Juni 2001 auf dem vierten OECD Consensus Workshop in Horley, Großbritannien, erarbeitet. Im Dezember 2001 wurde es zunächst von der GLP Arbeitsgruppe und anschließend im Februar 2002 vom Joint Meeting des Chemikalienausschusses und der Arbeitsgruppe Chemikalien, Pflanzenschutzmittel und Biotechnologie gebilligt. Freigegeben wurde es vom Generalsekretär.

Dieser Leitfaden ergänzt bereits gegebene Anleitungen in anderen Dokumenten der *OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung*.

INHALT

EINFÜHRUNG 9

MANAGEMENT UND KONTROLLE VON MULTI-SITE-PRÜFUNGEN 9

QUALITÄTSSICHERUNG 13

MASTER SCHEDULES 14

PRÜFPLAN 14

PRÜFUNGSABLAUF..... 15

BERICHT ÜBER DIE PRÜFERGEBNISSE 16

STANDARDARBEITSANWEISUNGEN (STANDARD OPERATING PROCEDURES, SOPS) 17

ARCHIVIERUNG UND AUFBEWAHRUNG VON AUFZEICHNUNGEN UND MATERIALIEN 18

EINFÜHRUNG

Die Planung, Durchführung, Überwachung, Aufzeichnung, Berichterstattung und Archivierung einer Multi-Site-Prüfung ist mit einer Reihe möglicher Probleme verbunden, die angesprochen werden sollten, um die Einhaltung der GLP-Grundsätze bei der Durchführung einer Multi-Site-Prüfung sicherzustellen. Aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Prüftätigkeiten an unterschiedlichen Standorten durchgeführt werden, sind die Planung, Kommunikation und Kontrolle der Prüfung von entscheidender Bedeutung.

Auch wenn eine Multi-Site-Prüfung sich aus Tätigkeiten zusammensetzt, die an mehr als einem Standort (dies schließt die Prüfeinrichtung und alle Prüfstandorte ein) durchgeführt werden, handelt es sich dennoch um eine einzige Prüfung, die in Übereinstimmung mit den OECD GLP-Grundsätzen durchzuführen ist. Das bedeutet, dass es einen einzigen Prüfplan, einen einzigen Prüfleiter und am Ende einen einzigen Abschlussbericht gibt. Es ist deshalb von wesentlicher Bedeutung, dass das Personal und die Leitung der beteiligten Standorte bereits bei der Planung der Prüfung wissen, dass die Arbeit, die sie durchführen werden, Teil einer Prüfung unter der Verantwortung eines bestimmten Prüflleiters ist und nicht als eine eigenständige Prüfung durchgeführt wird.

Es ist unbedingt erforderlich, dass die von den verschiedenen Standorten durchzuführenden Arbeiten bereits in einem frühen Stadium der Planung eindeutig festgelegt werden, so dass die notwendigen Kontrollmaßnahmen vom betroffenen Personenkreis noch vor Genehmigung des Prüfplans vereinbart werden können.

Zahlreiche Probleme im Zusammenhang mit der Durchführung von Multi-Site-Prüfungen können durch die eindeutige Zuordnung von Verantwortlichkeiten und eine wirkungsvolle Kommunikation zwischen allen an der Prüfung Beteiligten verhindert werden. Zu diesen gehören der Auftraggeber, der Prüfleiter und die Leitung, der Principal Investigator sowie die Qualitätssicherung und das prüfende Personal an jedem Standort.

Alle Beteiligten sollten sich bewusst sein, dass bei der Durchführung einer Multi-Site-Prüfung in mehr als einem Staat zusätzliche Probleme aufgrund unterschiedlicher nationaler Kulturen, Sprachen und Überwachungsprogramme zur Einhaltung der GLP-Grundsätze auftreten können. In diesen Fällen kann es erforderlich sein, den Rat der nationalen GLP-Überwachungsbehörde des Staates, in dem sich der Standort befindet, einzuholen.

Die in diesem Dokument enthaltenen Hinweise sollten bei der Planung, Durchführung, Überwachung, Aufzeichnung, Berichterstattung und Archivierung von allen Prüfungen, die an mehr als einem Standort durchgeführt werden, beachtet werden. Die Hinweise gelten für alle Arten von nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen.

MANAGEMENT UND KONTROLLE VON MULTI-SITE-PRÜFUNGEN

Eine Multi-Site-Prüfung ist eine Prüfung, bei der Phasen an mehr als einem Standort durchgeführt werden. Eine Durchführung als Multi-Site-Prüfung wird notwendig, wenn bei einer Prüfung der Bedarf besteht, Standorte zu beteiligen, die geografisch voneinander entfernt liegen, organisatorisch voneinander unabhängig oder anderweitig getrennt sind. Dies kann unter anderem zutreffen, wenn eine Abteilung einer Organisation als Prüfstandort fungiert, während eine andere Abteilung der gleichen Organisation als Prüfeinrichtung agiert.

Eine Phase ist eine bestimmte Aufgabe oder eine Reihe von Aufgaben im Rahmen der Durchführung einer Prüfung.

Die Entscheidung, eine Multi-Site-Prüfung durchzuführen, sollte vom Auftraggeber in Abstimmung mit der Leitung der Prüfeinrichtung, die vom Auftraggeber vor Beginn der Prüfung ausgewählt wird, sorgfältig erwogen werden. Die Nutzung mehrerer Prüfstandorte erhöht die Komplexität der Prüfungsplanung und der Leitungsaufgaben, was zu zusätzlichen Risiken in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Prüfung führt. Es ist deshalb wichtig, alle möglichen Aspekte, die die Zuverlässigkeit der Prüfung im Zusammenhang mit einer Multi-Site-Konfiguration gefährden könnten, zu evaluieren, um die Verantwortlichkeiten eindeutig festlegen und die Risiken minimieren zu können. Besondere Beachtung sollte der fachlichen/wissenschaftlichen Erfahrung, dem Stand der Einhaltung der GLP-Grundsätze, den Ressourcen sowie der wirtschaftlichen Situation aller einzusetzenden Prüfstandorte zukommen.

Kommunikation

Für die erfolgreiche Durchführung einer Multi-Site-Prüfung ist es unbedingt erforderlich, dass alle Beteiligten sich ihrer Verantwortlichkeiten bewusst sind. Um diesen Verantwortlichkeiten nachzukommen und sich mit allen Eventualitäten auseinander zu setzen, die möglicherweise im Verlauf einer Prüfung auftreten, sind der Informationsfluss und eine wirkungsvolle Kommunikation zwischen dem Auftraggeber, der Leitung am jeweiligen Standort, dem Prüfleiter, jedem Principal Investigator, der Qualitätssicherung und dem prüfenden Personal von herausragender Bedeutung.

Die Kommunikationswege in Bezug auf prüfungsbezogene Informationen zwischen diesen Beteiligten sollten im Voraus festgelegt und entsprechend dokumentiert werden.

Der Prüfleiter ist über den Fortgang der Prüfung an allen Standorten zu unterrichten.

Management einer Prüfung

Der Auftraggeber vergibt eine Prüfung an eine Prüfeinrichtung. Die Leitung der Prüfeinrichtung benennt einen Prüfleiter, der nicht unbedingt an dem Standort ansässig sein muss, an dem der überwiegende Teil der experimentellen Arbeit durchgeführt wird. Die Entscheidung, Prüfungsphasen an anderen Standorten durchzuführen, wird in der Regel von der Leitung der Prüfeinrichtung in Abstimmung mit dem Prüfleiter und, falls notwendig, mit dem Auftraggeber getroffen.

Kann der Prüfleiter seine Aufgaben an einem Prüfstandort wegen geografischer oder organisatorischer Trennung nicht wahrnehmen, ist es erforderlich, einen/mehrere Principal Investigator am/an den Prüfstandort(en) zu benennen. Die Wahrnehmung der Aufgaben kann z.B. aufgrund von Reisezeiten, Zeitzonen oder Verzögerungen aufgrund von Sprachproblemen nicht möglich sein. Eine geografische Trennung kann mit der Entfernung oder der Notwendigkeit einer gleichzeitigen Beobachtung an mehr als einem Standort zusammenhängen.

Die Leitung der Prüfeinrichtung sollte eine gute Zusammenarbeit mit der Leitung des Prüfstandortes fördern, um so die Zuverlässigkeit der Prüfung sicherzustellen. Die Präferenzen der verschiedenen beteiligten Gruppen oder kommerzielle Verträge und Vereinbarungen zur Vertraulichkeit sollten den für die Gewährleistung einer ordnungsgemäßen Durchführung der Prüfung erforderlichen Informationsaustausch nicht behindern.

Rollen und Verantwortlichkeiten

Auftraggeber

Die Entscheidung, eine Multi-Site-Prüfung durchzuführen, sollte vom Auftraggeber in Abstimmung mit der Leitung der Prüfeinrichtung vor Beginn der Prüfung sorgfältig erwogen werden. Der Auftraggeber sollte angeben, ob die Einhaltung der OECD GLP-Grundsätze und entsprechender nationaler gesetzlicher Bestimmungen erforderlich ist. Der Auftraggeber sollte sich darüber im Klaren sein, dass eine Multi-Site-Prüfung unbedingt zu einem einzigen Abschlussbericht führen muss.

Der Auftraggeber sollte sich bewusst sein, dass, wenn sein Standort als Prüfstandort tätig wird, an dem eine Phase (Phasen) einer Multi-Site-Prüfung durchgeführt wird, die entsprechenden Aktivitäten und beteiligten Mitarbeiter der Kontrolle durch den Prüfleiter unterliegen. Abhängig von der jeweiligen Situation kann dies Besichtigungen durch die Leitung der Prüfeinrichtung, den Prüfleiter sowie Inspektionen durch die federführende Qualitätssicherung beinhalten. Der Prüfleiter hat anzugeben, inwieweit die Prüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmt, wobei dies auch die vom Auftraggeber durchgeführten Arbeiten umfasst.

Leitung der Prüfeinrichtung

Die Leitung der Prüfeinrichtung hat die Auswahl der Prüfstandorte zu genehmigen. Die dabei zu beachtenden Aspekte sind u. a. die Praktikabilität der Kommunikation, die Angemessenheit von Qualitätssicherungsmaßnahmen und die Verfügbarkeit einer geeigneten Ausstattung sowie eines angemessenen Sachverstands. Die Leitung der Prüfeinrichtung hat eine federführende Qualitätssicherung zu bestimmen, welche die Gesamtverantwortung für die Qualitätssicherung der gesamten Prüfung erhält. Die Leitung der Prüfeinrichtung hat alle Qualitätssicherungseinheiten an den Prüfstandorten zu unterrichten, wo diese federführende Qualitätssicherung angesiedelt ist. Falls es erforderlich wird, einen Prüfstandort zu nutzen, der nicht unter einem nationalen GLP-Überwachungsprogramm steht, ist die Begründung für die Auswahl dieses Prüfstandortes zu dokumentieren. Die Leitung der Prüfeinrichtung sollte die Leitung des Prüfstandortes unterrichten, dass dieser Standort Gegenstand von Inspektionen durch die GLP-Überwachungsbehörde des Landes sein kann, in dem sich der Prüfstandort befindet. Falls es dort keine nationale GLP-Überwachungsbehörde gibt, kann der Prüfstandort Gegenstand von Inspektionen durch die nationale GLP-Überwachungsbehörde des Landes werden, in dem die Prüfung vorgelegt worden ist.

Leitung des Prüfstandortes

Die Leitung des Prüfstandortes ist verantwortlich für die Bereitstellung der geeigneten Standortressourcen und die Auswahl eines geeigneten/geeigneter Principal Investigator. Falls es erforderlich wird, einen Principal Investigator zu ersetzen, benennt die Leitung des Prüfstandortes einen Ersatz für den Principal Investigator in Abstimmung mit dem Prüfleiter und der Leitung der Prüfeinrichtung sowie, falls erforderlich, mit dem Auftraggeber. Einzelheiten sollten dem Prüfleiter rechtzeitig zugehen, damit eine Änderung des Prüfplans vorgenommen werden kann. Der neu benannte Principal Investigator hat den Stand der Einhaltung der GLP-Grundsätze der bis zum Zeitpunkt seiner Einsetzung durchgeführten Arbeiten zu bewerten.

Prüfleiter

Der Prüfleiter hat sicherzustellen, dass die ausgewählten Prüfstandorte geeignet sind. Dies kann Besuche der Prüfstandorte und Treffen mit deren Personal bedeuten.

Vertritt der Prüfleiter die Auffassung, dass er die Arbeiten, die an einem der Prüfstandorte durchzuführen sind, selber angemessen kontrollieren kann, ohne dass die Benennung eines Principal Investigator erforderlich wird, sollte er die Leitung der Prüfeinrichtung von dieser Möglichkeit in Kenntnis setzen. Die Leitung der Prüfeinrichtung hat sicherzustellen, dass auch an diesem Standort eine angemessene Überwachung durch die Qualitätssicherung vorgesehen ist. Dies kann durch die eigene Qualitätssicherung am Prüfstandort oder durch die federführende Qualitätssicherung erfolgen.

Der Prüfleiter ist verantwortlich für die Genehmigung des Prüfplans; dies schließt die Einbindung der Beiträge der Principal Investigator mit ein. Der Prüfleiter hat Prüfplanänderungen zu genehmigen und herauszugeben sowie Abweichungen vom Prüfplan zu bestätigen, wobei alle an den Standorten durchgeführten Arbeiten einzuschließen sind. Der Prüfleiter hat die Verantwortung sicherzustellen, dass allen Mitarbeitern die Erfordernisse der Prüfung bekannt sind und dass der Prüfplan sowie Änderungen allen betroffenen Personen zur Verfügung stehen.

Der Prüfleiter hat geeignete Kommunikationssysteme zwischen sich und jedem einzelnen Principal Investigator einzurichten, zu testen und zu pflegen. So ist es beispielsweise sinnvoll, Telefonnummern und E-Mail-Adressen durch Testübermittlungen zu überprüfen und die Signalstärke in Freilandstationen auf dem Land zu berücksichtigen. Auch unterschiedliche Zeitzonen sind ggf. zu berücksichtigen. Der Prüfleiter sollte mit jedem Principal Investigator unmittelbar kommunizieren und - sofern vermeidbar - nicht über einen zwischengeschalteten Kontakt (z.B. Notwendigkeit von Dolmetschern).

Während der Durchführung der Prüfung sollte der Prüfleiter für den Principal Investigator jederzeit erreichbar sein. Der Prüfleiter sollte die Koordination und die zeitliche Planung der einzelnen Schritte und den Austausch von Mustern, Proben oder Daten zwischen den Standorten unterstützen und hierfür das Verständnis für einen lückenlosen Ablauf bei jedem Principal Investigator sicherstellen.

Der Prüfleiter sollte sich ggf. bezüglich der Inspektionsergebnisse der Qualitätssicherung an den Prüfstandorten mit jedem Principal Investigator in Verbindung setzen. Die gesamte Kommunikation zwischen dem Prüfleiter und dem Principal Investigator oder der Qualitätssicherung des Prüfstandortes über diese Ergebnisse ist zu dokumentieren.

Der Prüfleiter hat sicherzustellen, dass der Abschlussbericht unter Berücksichtigung aller Beiträge des Principal Investigator erstellt wird. Der Prüfleiter hat sicherzustellen, dass der Abschlussbericht der federführenden Qualitätssicherung zur Inspektion vorgelegt wird. Der Prüfleiter hat den Abschlussbericht datiert zu unterschreiben, um damit die Verantwortung für die Zuverlässigkeit der Daten zu übernehmen und anzugeben, inwieweit die Prüfung mit den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis übereinstimmt. Dies kann sich zum Teil auf schriftliche Zusicherungen des Principal Investigator gründen.

An Standorten, an denen kein Principal Investigator benannt worden ist, hat sich der Prüfleiter unmittelbar mit dem Personal, das die Arbeiten an diesen Standorten durchführt, zu verständigen. Dieses Personal ist im Prüfplan aufzuführen.

Principal Investigator

Der Principal Investigator führt die an ihn übertragene Phase einer Prüfung im Auftrag des Prüflleiters durch und ist für die Sicherstellung der Einhaltung der GLP-Grundsätze für diese Phase verantwortlich. Eine absolut kooperative, offene Zusammenarbeit zwischen dem Principal Investigator und dem Prüfleiter ist von entscheidender Bedeutung.

Es muss eine dokumentierte Vereinbarung dahingehend vorliegen, dass der Principal Investigator die ihm übertragene Phase in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und den GLP-Grundsätzen durchführt. Die Unterzeichnung des Prüfplans durch den Principal Investigator würde eine geeignete Dokumentation darstellen.

Abweichungen vom Prüfplan oder den Standardarbeitsanweisungen (SOPs) in Bezug auf die Prüfung sind am Prüfstandort zu dokumentieren, vom Principal Investigator zu bestätigen und dem Prüfleiter zeitnah zur Kenntnis zu geben sowie von diesem zu bestätigen.

Der Principal Investigator hat dem Prüfleiter Beiträge zur Verfügung zu stellen, die die Erstellung des Abschlussberichts ermöglichen. Diese Beiträge haben eine schriftliche Zusicherung des Principal Investigator zu enthalten, dass bei den Arbeiten, für die er verantwortlich zeichnet, die GLP-Grundsätze eingehalten worden sind.

Der Principal Investigator hat sicherzustellen, dass alle Daten und Proben, für die er verantwortlich ist, an den Prüfleiter weitergeleitet oder, wie im Prüfplan beschrieben, archiviert werden. Werden diese nicht an den Prüfleiter weitergeleitet, hat der Principal Investigator dem Prüfleiter mitzuteilen, wann und wo sie archiviert worden sind. Im Verlauf der Prüfung darf der Principal Investigator keine Proben ohne die vorherige schriftliche Zustimmung des Prüflleiters entsorgen.

Prüfendes Personal

Die GLP-Grundsätze fordern, dass das an einer Prüfung beteiligte fachliche und technische Personal über eine Aufgabenbeschreibung und einen Nachweis über Ausbildung, Qualifikation und Erfahrung verfügen muss, um seine Befähigung zu belegen, die ihm übertragenen Aufgaben durchzuführen. Wenn das prüfende Personal genehmigte SOPs eines anderen Prüfstandortes zu befolgen hat, sollte jede zusätzlich erforderliche Schulung dokumentiert werden.

Es kann Standorte geben, an denen Mitarbeiter nur befristet für bestimmte Aspekte der Prüfungsdurchführung beschäftigt werden. Wenn diese Personen Rohdaten erzeugt oder eingegeben haben oder andere prüfungsrelevante Tätigkeiten durchgeführt haben, sind Aufzeichnungen über ihre Qualifikation, Ausbildung und Erfahrung aufzubewahren. Soweit diese Personen Routinetätigkeiten, wie etwa die Pflege der Tiere, unter Beaufsichtigung höher qualifizierter Mitarbeiter ausführen, brauchen keine entsprechenden Personalakten aufbewahrt werden.

QUALITÄTSSICHERUNG

Die Qualitätssicherung von Multi-Site-Prüfungen muss sorgfältig geplant und organisiert werden, um sicherzustellen, dass die Einhaltung der GLP-Grundsätze bei der Prüfung umfassend gewährleistet wird. Da mehr als ein Standort beteiligt ist, können Probleme durch die Beteiligung verschiedener Managementeinheiten sowie durch mehrere zugrunde liegende Qualitätssicherungsprogramme auftreten.

Verantwortlichkeiten der federführenden Qualitätssicherung

Die federführende Qualitätssicherung muss mit der Qualitätssicherung am Prüfstandort in Verbindung treten, um sicherzustellen, dass ein angemessener Umfang an Inspektionen durch die Qualitätssicherung während der Prüfung gewährleistet ist.

Besondere Beachtung sollte der Handhabung und Dokumentation der Kommunikation zwischen den Standorten zukommen. Die Verantwortlichkeiten für Qualitätssicherungsaktivitäten an den

verschiedenen Standorten sind festzulegen, bevor die experimentellen Arbeiten an diesen Standorten beginnen.

Die federführende Qualitätssicherung hat sicherzustellen, dass der Prüfplan überprüft und dass der Abschlussbericht auf Einhaltung der GLP-Grundsätze inspiziert wird. Die Inspektionen des Abschlussberichts durch die Qualitätssicherung haben auch eine Überprüfung zu beinhalten, ob die Beiträge der Principal Investigator (einschließlich dem Nachweis der Qualitätssicherung am Prüfstandort) ordnungsgemäß eingearbeitet worden sind. Die federführende Qualitätssicherung hat sicherzustellen, dass eine Qualitätssicherungserklärung bezüglich der in der Prüfeinrichtung durchgeführten Arbeiten erstellt wird, die entweder die Qualitätssicherungserklärungen aller Prüfstandorte mit einschließt oder auf sie verweist.

Verantwortlichkeiten der Qualitätssicherung am Prüfstandort

Die Leitung jedes Prüfstandortes ist in der Regel für die Sicherstellung einer angemessenen Qualitätssicherung für den Teil der Prüfung, der an ihrem Standort durchgeführt wird, verantwortlich. Die Qualitätssicherung an jedem Prüfstandort hat die Teile des Prüfplans zu überprüfen, die sich auf die Tätigkeiten beziehen, die an ihrem Standort durchgeführt werden sollen. Sie muss eine Kopie des genehmigten Prüfplans und der Prüfplanänderungen erhalten.

Die Qualitätssicherung am Prüfstandort hat, sofern keine anders lautenden Anweisungen der federführenden Qualitätssicherung vorliegen, die Inspektionen der prüfungsbezogenen Arbeiten an ihrem Standort auf der Grundlage ihrer eigenen SOPs durchzuführen und alle Inspektionsergebnisse unverzüglich schriftlich an den Principal Investigator, die Leitung des Prüfstandortes, den Prüfleiter, die Leitung der Prüfeinrichtung und die federführende Qualitätssicherung zu berichten.

Die Qualitätssicherung am Prüfstandort hat den Beitrag des Principal Investigator zur Prüfung nach ihren eigenen SOPs zu inspizieren und eine Erklärung bezüglich der Qualitätssicherungsaktivitäten am Prüfstandort abzugeben.

MASTER SCHEDULES

Eine Multi-Site-Prüfung, bei der ein oder mehrere Principal Investigator benannt worden sind, ist im Master Schedule aller betroffenen Standorte aufzuführen. Die Leitung der Prüfeinrichtung und die Leitung des Prüfstandortes sind hierfür verantwortlich.

Die unverwechselbare Identifikation der Prüfung muss im Master Schedule jedes einzelnen Standorts erscheinen, ggf. mit Querverweisen auf die zusätzliche Identifikation am Prüfstandort. Der Prüfleiter ist in allen Master Schedules und der zuständige Principal Investigator im Master Schedule des jeweiligen Standortes aufzuführen.

An allen Standorten sind Anfang und Ende der Prüfungsphase(n), für deren Durchführung sie verantwortlich sind, im jeweiligen Master Schedule aufzuführen.

PRÜFPLAN

Für jede Multi-Site-Prüfung ist ein einziger Prüfplan zu erstellen. Im Prüfplan sind die Namen und Adressen aller beteiligten Standorte eindeutig zu benennen.

Der Prüfplan hat den Namen und die Anschrift eines jeden Principal Investigator und die jeweils übertragene Phase der Prüfung auszuweisen. Es wird empfohlen, ausreichende Informationen (z. B. die Telefonnummer) aufzunehmen, die einen direkten Kontakt durch den Prüfleiter ermöglichen.

Im Prüfplan sollte dargelegt werden, wie an den Standorten erzeugte Daten dem Prüfleiter zur Aufnahme in den Abschlussbericht übermittelt werden.

Soweit bekannt, wäre es nützlich, im Prüfplan den Ort/die Orte zu beschreiben, an denen die Daten, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben, die an den einzelnen Standorten anfallen, aufzubewahren sind.

Es wird empfohlen, dass der Prüfplanentwurf jedem Principal Investigator zur Überprüfung vorgelegt wird, aber auch zur Bestätigung, dass er in der Lage ist, die ihm zugewiesenen Arbeiten durchzuführen und ihm zu ermöglichen, wenn nötig, spezielle fachliche Beiträge zum Prüfplan einfließen zu lassen.

Der Prüfplan wird in der Regel in einer einzigen Sprache verfasst, normalerweise derjenigen des Prüfleiters. Bei multinationalen Prüfungen kann es erforderlich sein, dass der Prüfplan in mehr als einer Sprache verteilt wird; dieses Vorhaben ist im Original des Prüfplans anzugeben; die vorhandenen übersetzten Prüfpläne und die Originalsprache müssen in allen Versionen erkennbar sein. Es muss ein Mechanismus vorgesehen werden, um die Richtigkeit und Vollständigkeit des übersetzten Prüfplans zu verifizieren. Die Verantwortung für die Richtigkeit der Übersetzung kann vom Prüfleiter auf einen Sprachkundigen übertragen werden und ist zu dokumentieren.

PRÜFUNGSABLAUF

In diesem Teil werden die wichtigsten Anforderungen der GLP-Grundsätze und Empfehlungen aus dem *GLP-Konsensdokument zur Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen* wiederholt, um nützliche Hinweise für die Organisation von Multi-Site-Prüfungen zu geben. Diese Dokumente sollten in Bezug auf weitere Einzelheiten eingesehen werden.

Einrichtungen

Es besteht die Möglichkeit, dass an einem Standort im Laufe eines Arbeitstages nicht ständig Mitarbeiter anwesend sind. In einer solchen Situation kann es erforderlich sein, zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen, um die Sicherheit des Prüfgegenstands, der Proben und der Daten zu gewährleisten.

Wenn es erforderlich ist, Daten oder sonstige Materialien zwischen Standorten zu transferieren, müssen Mechanismen etabliert werden, die deren Integrität gewährleisten. Besondere Sorgfalt ist erforderlich, wenn Daten elektronisch übermittelt werden (E-Mail, Internet usw.).

Geräte

Geräte, die in einer Prüfung verwendet werden, müssen für den vorgesehenen Zweck geeignet sein. Dies gilt auch für große mechanische Fahrzeuge oder hoch spezialisierte Geräte, die an bestimmten Standorten eingesetzt werden können.

Es müssen Wartungs- und Kalibrierungsaufzeichnungen für diese Geräte vorhanden sein, um ihre Funktionsfähigkeit zum Zeitpunkt ihres Einsatzes nachzuweisen. Für einige Geräte (z. B. gepachtete oder gemietete Geräte, wie etwa große Tierwaagen und analytische Geräte) gibt es möglicherweise keine

Aufzeichnungen über regelmäßige Inspektion, Reinigung, Wartung und Kalibrierung. In diesen Fällen sollten Informationen in den prüfungsspezifischen Rohdaten geführt werden, um die Funktionsfähigkeit des Geräts nachzuweisen.

Kontrolle und Verantwortlichkeit bei Prüfmaterialien

Es sind Verfahren einzuführen, die eine rechtzeitige Bereitstellung von prüfungsrelevanten Materialien an den Standorten gewährleisten. Die Gewährleistung von Integrität/Stabilität während des Transports ist von herausragender Bedeutung; deshalb ist der Einsatz von zuverlässigen Transportmitteln und eine lückenlose Dokumentation entscheidend. Dafür sind eindeutig festgelegte Verfahren für den Transport und entsprechende Zuständigkeiten eine wesentliche Voraussetzung.

Jede Sendung von prüfungsbezogenen Materialien ist mit einer ausreichenden Dokumentation zu versehen, um entsprechende gesetzliche Anforderungen zu erfüllen, z. B. in Bezug auf Zoll-, Gesundheits- und Sicherheitsbestimmungen. Diese Dokumentation hat außerdem alle relevanten Informationen zu enthalten, um zu gewährleisten, dass das Material bei Ankunft an einem der Standorte entsprechend seinem Verwendungszweck eingesetzt werden kann. Diese Aspekte sollten vor dem Versand geregelt werden.

Werden verschiedene prüfungsbezogene Materialien zwischen den Standorten mit der gleichen Lieferung transportiert, ist es wichtig, dass eine angemessene Trennung und Kennzeichnung erfolgt, um Verwechslungen oder Kontaminationen zu vermeiden. Dies ist besonders relevant, sobald Materialien aus mehr als einer Prüfung zusammen transportiert werden.

Wenn die transportierten Materialien durch Umwelteinwirkungen während des Transports beeinträchtigt werden könnten, sollten Verfahren festgelegt werden, die ihre Integrität gewährleisten. Es kann angemessen sein, dieses zu überwachen, um zu bestätigen, dass die erforderlichen Bedingungen eingehalten wurden.

Die Lagerung, Rückgabe und Entsorgung von überschüssigen Prüf- und Referenzgegenständen an den Standorten ist zu regeln.

BERICHT ÜBER DIE PRÜFERGEBNISSE

Für jede Multi-Site-Prüfung ist ein einziger Abschlussbericht zu erstellen. Der Abschlussbericht hat die Daten aus allen Phasen der Prüfung zu enthalten. Es kann hilfreich sein, dass die Principal Investigator unterzeichnete und datierte Berichte über die an sie delegierten Phasen zur Aufnahme in den Abschlussbericht erstellen. Werden entsprechende Berichte erstellt, haben sie einen Nachweis über geeignete Überwachungsmaßnahmen durch die Qualitätssicherung am Prüfstandort sowie ausreichende Erläuterungen zu enthalten, die den Prüfleiter in die Lage versetzen, einen die gesamte Prüfung abdeckenden Abschlussbericht zu erstellen. Alternativ kann der Principal Investigator lediglich seine Rohdaten an den Prüfleiter übermitteln, der dann sicherzustellen hat, dass die Daten in den Abschlussbericht eingearbeitet werden. Der so erstellte Abschlussbericht hat jeden Principal Investigator und die Phase(n) anzugeben, für die er verantwortlich zeichnet.

Jeder Principal Investigator hat anzugeben, inwieweit die an ihn übertragenen Arbeiten unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurden und hat den Nachweis über Inspektionen durch die Qualitätssicherung am jeweiligen Prüfstandort zu erbringen. Dies kann entweder unmittelbar in den Abschlussbericht einfließen oder die erforderlichen Angaben werden im Abschlussbericht in die Erklärung

des Prüfleiters zur Einhaltung der GLP-Grundsätze und in die Qualitätssicherungserklärung einbezogen. Wenn Einzelheiten auszugsweise präsentiert wurden, ist die Quelle anzugeben und aufzubewahren.

Der Prüfleiter muss den Abschlussbericht datiert unterzeichnen, um damit die Verantwortung für die Zuverlässigkeit aller Daten zu übernehmen. In der Erklärung, inwieweit die GLP-Grundsätze eingehalten wurden, ist ausdrücklich auf die OECD GLP-Grundsätze und die einzuhaltenden OECD Richtlinien Bezug zu nehmen. Diese Erklärung zur Einhaltung der GLP-Grundsätze umfasst alle Phasen der Prüfung und sollte mit den Angaben der Principal Investigator übereinstimmen. Alle Standorte, an denen die OECD GLP-Grundsätze nicht eingehalten wurden, sind im Abschlussbericht eindeutig zu benennen.

Der Abschlussbericht hat den/die Aufbewahrungsort(e) des Prüfplans, der Muster von Prüf- und Referenzgegenständen, Proben, Rohdaten und des Abschlussberichts auszuweisen. Die Berichte der Principal Investigator haben Informationen über die Aufbewahrung der Materialien, für die sie verantwortlich waren, zu enthalten.

Änderungen des Abschlussberichts können nur vom Prüfleiter vorgenommen werden. Soweit sich die erforderlichen Änderungen auf eine Phase beziehen, die an einem Prüfstandort durchgeführt wurde, sollte sich der Prüfleiter mit dem Principal Investigator in Verbindung setzen, um entsprechende Berichtigungsmaßnahmen abzustimmen. Diese Berichtigungsmaßnahmen müssen vollständig dokumentiert werden.

Erstellt ein Principal Investigator einen Bericht, sollte dieser entsprechend den Anforderungen, die für den Abschlussbericht gelten, gestaltet werden.

STANDARDARBEITSANWEISUNGEN (STANDARD OPERATING PROCEDURES, SOPs)

Die GLP-Grundsätze fordern, dass angemessene und dem Stand der Technik entsprechende Standardarbeitsanweisungen (SOPs) erstellt und eingehalten werden. Die folgenden Beispiele sind Verfahren, die insbesondere für Multi-Site-Prüfungen gelten:

- Auswahl und Überwachung von Prüfstandorten;
- Benennung und Ersetzen eines Principal Investigator;
- Transfer von Daten, Proben und Mustern zwischen den Standorten;
- Überprüfung oder Genehmigung von Übersetzungen von Prüfplänen oder SOPs;
- Aufbewahrung, Rückgabe oder Entsorgung von Prüf- und Referenzgegenständen, die an entfernten Prüfstandorten verwendet werden

Die GLP-Grundsätze fordern, dass SOPs dem prüfenden Personal für ihre Arbeiten unmittelbar zur Verfügung stehen müssen, unabhängig davon, wo sie diese Arbeiten durchführen.

Es wird empfohlen, dass das Personal die SOPs seines jeweiligen Prüfstandortes befolgt. Wird das Personal aufgefordert, andere Verfahren, die vom Prüfleiter vorgegeben wurden, einzuhalten, wie etwa SOPs, die von der Leitung der Prüfeinrichtung zur Verfügung gestellt werden, sind diese Forderungen im Prüfplan zu beschreiben. Der Principal Investigator hat sicherzustellen, dass das Personal am Prüfstandort die einzuhaltenden Verfahren kennt und Zugriff auf dazugehörige Dokumentation hat.

Soll das Personal an einem Prüfstandort SOPs befolgen, die von der Leitung der Prüfeinrichtung zur Verfügung gestellt werden, muss die Leitung des Prüfstandortes dem schriftlich zustimmen.

Wenn SOPs einer Prüfeinrichtung zur Verwendung an einem Prüfstandort ausgegeben werden, muss die Leitung der Prüfeinrichtung sicherstellen, dass alle nachfolgenden Versionen der SOPs, die im Verlauf der Prüfung erstellt werden, ebenfalls dem Prüfstandort zugestellt und überholte Fassungen ausgetauscht werden. Der Principal Investigator hat sicherstellen, dass das gesamte Personal am Prüfstandort die Neufassung kennt und nur Zugriff auf die aktuelle Fassung hat.

Wenn SOPs einer Prüfeinrichtung von Prüfstandorten zu befolgen sind, kann es erforderlich werden, die SOPs in andere Sprachen zu übersetzen. In dieser Situation ist es besonders wichtig, dass alle Übersetzungen sorgfältig daraufhin überprüft werden, dass die Anweisungen und Bedeutungen in den verschiedenen Sprachfassungen identisch sind. Die Originalsprache ist in den übersetzten SOPs anzugeben.

ARCHIVIERUNG UND AUFBEWAHRUNG VON AUFZEICHNUNGEN UND MATERIALIEN

Während der Durchführung von Multi-Site-Prüfungen sollte der zeitlich begrenzten Zwischenlagerung von Materialien besondere Beachtung geschenkt werden. Entsprechende Aufbewahrungseinrichtungen sollten sicher sein und die Unversehrtheit der Inhalte gewährleisten. Werden Daten außerhalb der Prüfeinrichtung archiviert, muss gewährleistet sein, dass der Standort in der Lage ist, die Daten für Überprüfungszwecke jederzeit zur Verfügung zu stellen.

Aufzeichnungen und Materialien müssen so archiviert werden, dass die GLP-Grundsätze eingehalten werden. Wenn die Aufbewahrungseinrichtungen am Prüfstandort nicht die GLP-Anforderungen erfüllen, sind die Aufzeichnungen und Materialien an ein Archiv zu übergeben, das die GLP-Grundsätze einhält.

Die Leitung des Prüfstandortes hat sicherzustellen, dass vor Ort angemessene Aufzeichnungen zur Verfügung stehen, um die Beteiligung des Prüfstandortes an der Prüfung nachzuweisen.