

Unclassified

ENV/JM/MONO(1999)21

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 GLP and Compliance Monitoring
Number 5 (Revised)**

**Consensus Document
COMPLIANCE OF LABORATORY SUPPLIERS WITH GLP PRINCIPLES**

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

JT00132589

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



ENV/JM/MONO(1999)21
Unclassified

German - Or. English

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

Nummer 5 (überarbeitet)

GLP-Konsensdokument
Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten

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 (1995)

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

Nr. 3, Eine deutsche Übersetzung ist nicht vorgesehen (1995)

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

Nr. 4, Qualitätssicherung und Gute Laborpraxis (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 (1995)

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 (1998)

Nr. 11, Zur Zeit keine deutsche Übersetzung veröffentlicht (1998)

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

Nr. 12, Eine deutsche Übersetzung ist nicht vorgesehen (2000)

No. 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies (2002)

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

© 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

Im Rahmen des OECD Consensus Workshop über Gute Laborpraxis vom 16. bis 18. Oktober 1990 in Bad Dürkheim, Deutschland, kam eine Arbeitsgruppe zusammen, um das Thema "Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten" zu diskutieren und dabei Konsens zu erzielen. Den Vorsitz dieser Arbeitsgruppe führte Dr. David Moore (Leiter der britischen GLP-Überwachungsbehörde). Die Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe repräsentierten GLP-Überwachungsbehörden sowie Prüfeinrichtungen aus Österreich, Finnland, Frankreich, Deutschland, Japan, Schweden und Großbritannien.

Die Arbeitsgruppe verfasste den Wortlaut dieses Dokuments und gab Empfehlungen bezüglich der Rolle von Lieferanten im Hinblick auf die GLP-Grundsätze einschließlich der Rolle der Akkreditierung als ergänzendes Werkzeug bei der Einhaltung von GLP. Sie erzielte Konsens und lieferte Leitlinien zu Problempunkten bezüglich verschiedener spezieller Versorgungsgüter. Diese Problempunkte sind im folgenden Dokument dargelegt.

Der Entwurf des Konsensdokuments, welches die Arbeitsgruppe entwickelt hatte, wurde in den Mitgliedstaaten in Umlauf gebracht und anschließend unter Berücksichtigung der eingegangenen Kommentare überarbeitet. Anschließend wurde er nacheinander vom OECD GLP-Panel sowie von der Arbeitsgruppe Chemikalien und Management-Komitee des Sonderprogramms für die Kontrolle von Chemikalien gebilligt. Der Umweltpolitische Ausschuss empfahl sodann, dieses Dokument unter der Verantwortung des Generalsekretärs freizugeben.

Im Zuge der Neufassung der OECD Grundsätze der Guten Laborpraxis im Jahre 1997 wurde dieses Konsensdokument von der GLP-Arbeitsgruppe überprüft und überarbeitet, um es den Änderungen in den Grundsätzen anzupassen. Es wurde dann zunächst im April 1999 von der GLP-Arbeitsgruppe und anschließend vom Joint Meeting des Chemikalien-Ausschusses und der Arbeitsgruppe Chemikalien, Pflanzenschutzmittel und Biotechnologie im August 1999 gebilligt. Auch dieses Dokument wurde unter der Verantwortung des Generalsekretärs freigegeben.

GLP Konsensdokument

EINHALTUNG DER GLP-GRUNDSÄTZE DURCH LIEFERANTEN

Hintergrundinformation

Die Aufgaben der Leitung von Prüfeinrichtungen werden in den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis¹ unter der Überschrift "Organisation und Personal der Prüfeinrichtung" (Abschnitt II, 1.) definiert. Die Leitung der Prüfeinrichtung hat sicherzustellen, dass die GLP-Grundsätze in ihrer Prüfeinrichtung eingehalten werden und dass eine ausreichende Anzahl qualifizierten Personals, geeignete Räumlichkeiten, Ausrüstung und Materialien vorhanden sind, um die zügige und korrekte Durchführung der Prüfung zu gewährleisten. Sie hat ebenfalls sicherzustellen, dass alle Versorgungsgüter in der Prüfeinrichtung den Anforderungen hinsichtlich ihrer Verwendung in der Prüfung genügen. Es besteht aufgrund dieser Anforderungen zwar keine Notwendigkeit, auch Lieferanten von Materialien, die in Prüfungen zur Vorlage bei Bewertungsbehörden gebraucht werden, ins nationale GLP-Überwachungsverfahren aufzunehmen; sie spielen jedoch definitiv eine Rolle im Rahmen der Verantwortlichkeiten der Leitung der Prüfeinrichtung.

Wie in den GLP-Grundsätzen definiert, trägt die Leitung der Prüfeinrichtung die Gesamtverantwortung für die Qualität und Eignung von Ausrüstung und Materialien. Die Eignung von Ausrüstung und Materialien in GLP-gerechten Prüfeinrichtungen sollte deshalb für jede Bewertungsbehörde, der Prüfungen vorgelegt werden, gewährleistet sein. Das Hauptziel dieses Dokuments ist, sowohl der Leitung einer Prüfeinrichtung als auch den Lieferanten Hinweise zu geben, wie die GLP-Forderungen eingehalten werden können, z.B. durch Einsatz nationaler Akkreditierungssysteme oder durch Einhalten von offiziellen nationalen oder internationalen Standards, bzw. durch Ergreifen anderer Maßnahmen, die für das jeweilige Produkt geeignet sind. Nationale oder internationale Standards, die durch eine Akkreditierungsorganisation festgesetzt sein können, können angewandt werden, wenn sie für die Leitung der Prüfeinrichtung akzeptabel sind. Die Leitungen von Einrichtungen sollten daher, allein oder in Zusammenarbeit untereinander, enge Kontakte mit den Lieferanten und deren Akkreditierungsorganisationen pflegen.

Standards und Akkreditierungssysteme

Prüfeinrichtungen benutzen in Prüfungen, die unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden, verschiedene zugelieferte Materialien. Lieferanten versuchen Produkte herzustellen, welche die Auflagen der Anwender, wie in den GLP-Grundsätzen festgelegt, erfüllen. Viele Lieferanten haben Herstellungsmethoden eingeführt, die offizielle nationale und internationale Standards erfüllen, oder haben sich von einem der verschiedenen nationalen Systeme akkreditieren lassen. Diese Initiativen erfolgten in der Erwartung, dass entsprechende Produkte dadurch für die Bewertungsbehörden, welche die Durchführung der Prüfungen in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen verlangen, akzeptabel sind.

Es wird den Lieferanten empfohlen, den Internationalen Standard ISO 9001, insbesondere Teil 1 - Spezifikation für Planung/Entwicklung, Produktion, Installation und Dienstleistung - zu erfüllen. Dieser

¹ Siehe auch: OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (Neufassung aus 1997), Nummer 1 der Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung.

kann durch den Europäischen Standard EN 45001 unterstützt werden; vor allem § 5.4.7, der sich auf Unterauftragsvergabe bezieht, ist hier hervorzuheben.

In bestimmten Fällen kann eine Akkreditierung für die Lieferanten besonders nützlich sein. Akkreditierungssysteme überwachen die Einhaltung nationaler und internationaler Standards durch ihre Mitglieder häufig; dadurch kann ein Lieferant bzw. die Akkreditierungsurkunde des Herstellers dem Kunden, zusätzlich zu anderen Akkreditierungsaspekten, die zufriedenstellende Einhaltung eines Standards aufzeigen. Es empfiehlt sich deshalb für Lieferanten, soweit möglich oder angebracht, die Mitgliedschaft in nationalen Akkreditierungssystemen anzustreben.

Auch wenn eine Akkreditierung ein nützliches, ergänzendes Werkzeug zur Unterstützung der Einhaltung der GLP-Grundsätze ist, so ist sie weder eine akzeptable Alternative zur Einhaltung von GLP noch wird sie zu einer internationalen Akzeptanz im Zusammenhang mit den Anforderungen zur gegenseitigen Anerkennung von Daten führen, wie sie in den OECD-Ratsbeschlüssen² dargelegt sind.

Prüfsysteme

Die überarbeiteten GLP-Grundsätze fordern (Abschnitt II, 8.2 5.b), die Charakterisierung von Prüfsystemen (Tiere, Pflanzen oder andere Organismen) im Prüfplan anzugeben. Diese Forderung kann unmittelbar durch Informationen vom Lieferanten erfüllt werden. In einigen Ländern, in denen GLP eingeführt ist, gehören Lieferanten einem national gesetzlich geregelten oder einem nicht geregelten Akkreditierungssystem an (z.B. bei der Züchtung von Labortieren), die den Anwendern einen zusätzlichen schriftlichen Nachweis geben können, dass sie ein Prüfsystem von definierter Qualität benutzen.

Tierfutter, Einstreu und Wasser

Obwohl es in den überarbeiteten GLP-Grundsätzen nicht ausdrücklich verlangt wird, sollte die Zusammensetzung des Tierfutters in regelmäßigen Abständen analysiert werden, um mögliche Beeinträchtigungen des Prüfsystems zu vermeiden. Wasser und Einstreu sollten ebenfalls analysiert werden, um sicherzustellen, dass Verunreinigungen nicht in einer Menge enthalten sind, welche die Ergebnisse einer Prüfung beeinflussen könnten. Analysenzertifikate werden routinemäßig von den Lieferanten, einschließlich der Wasserbehörden, zur Verfügung gestellt. Die Lieferanten sollten eine geeignete Dokumentation zum Nachweis der Gewährleistung der Zuverlässigkeit der ausgeführten Analysen vorhalten.

Radioaktiv-markierte Chemikalien

Kommerzieller Druck hat Lieferanten radioaktiv-markierter Chemikalien gezwungen, offizielle GLP-Einhaltung durch Eintritt in nationale GLP-Überwachungsprogramme anzustreben. In vielen Fällen stellen diese Lieferanten markierte Prüfgegenstände her, die vollständig nach GLP-gerechten Verfahren

² Ratsbeschluss zur gegenseitigen Anerkennung von Daten zur Bewertung von Chemikalien (C(81)30(Final)), angenommen am 12. Mai 1981, und Ratsbeschluss - Empfehlung zur Einhaltung der Guten Laborpraxis (C(89)87(Final)), angenommen am 2. Oktober 1989. Fundstelle des Textes beider Ratsbeschlüsse: OCED Grundsätze der Guten Laborpraxis (Neufassung aus 1997), Nummer 1 der Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung.

charakterisiert sein sollen. Eventuell besteht der Bedarf, die Lieferanten radioaktiv-markierter Chemikalien durch entsprechende nationale GLP-Überwachungsprogramme zu erfassen.

Computersysteme, Anwendungssoftware

Jede Software, einschließlich der von externen Lieferanten, sollte in der Regel einem Akzeptanztest unterzogen werden, bevor sie von einer Prüfeinrichtung zum Einsatz freigegeben wird. Aus dieser Forderung kann abgeleitet werden, dass die formale Validierung von Anwendungssoftware durch den Lieferanten im Auftrag des Anwenders akzeptiert wird, vorausgesetzt, der Anwender führt den formalen Akzeptanztest durch.

Der Anwender hat sicherzustellen, dass jede von außerhalb bezogene Software über einen anerkannten Lieferanten beschafft wurde. Viele Lieferanten sind bemüht, die Anforderungen der Anwender durch Einhalten von ISO 9001 zu erfüllen, was als zweckdienlich angesehen wird.

Die überarbeiteten GLP-Grundsätze (Abschnitt II, 1.2 2.g) weisen dem Prüfleiter die Verantwortung zu sicherzustellen, dass Softwareprogramme validiert sind. Die Validierung kann vom Anwender oder vom Lieferanten durchgeführt werden, es muss aber eine vollständige Dokumentation des Vorgangs verfügbar sein, die dann zu archivieren ist. Wenn die Validierung vom Anwender durchgeführt wird, müssen SOPs hierzu vorhanden sein (Abschnitt II, 7.4 2.b).

Der Anwender hat sicherzustellen, dass vor Anwendung eines Softwareprogramms ein Akzeptanztest durchgeführt wurde. Dieser Akzeptanztest ist vollständig zu dokumentieren.

(Siehe auch: OECD Consensus Document Nr. 10, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Computergestützte Systeme, 1995.)

Referenzgegenstände

Die Leitung der Prüfeinrichtung hat sicherzustellen, dass alle hergestellten Referenzgegenstände die GLP-Anforderungen hinsichtlich Identität, Zusammensetzung, Reinheit und Haltbarkeit für jede Charge erfüllen (Abschnitt II, 6.2 2. und II, 6.2 4. der überarbeiteten GLP-Grundsätze).

Zertifikate des Lieferanten sollten Angaben über Identität, Reinheit und Haltbarkeit (falls nötig unter festgelegten Bedingungen) sowie jegliche anderen Eigenschaften zur Charakterisierung jeder Charge beinhalten. Unter Umständen besteht der Bedarf, dass der Lieferant zusätzliche Informationen, wie z.B. Analysemethoden, zur Verfügung stellt und er sollte vorbereitet sein, den Nachweis über die Einhaltung von nationalen/internationalen Qualitätskontroll-Maßnahmen zu führen, z.B. durch Bezugnahme auf GMP oder ein nationales/internationales Arzneibuch.

Geräte

Die Leitung der Prüfeinrichtung hat sicherzustellen, dass die Geräte angemessen sind und dem vorgesehenen Gebrauch entsprechend funktionieren. Die Leitung der Prüfeinrichtung sollte ebenfalls sicherstellen, dass die Geräte in vorgeschriebenen Abständen überprüft und kalibriert werden. Eine Kalibrierung sollte, falls sachdienlich, auf nationale oder internationale Messstandards rückführbar sein.

Falls vom Anwender Referenzstandards bereitgehalten werden, sollten sie in vorgeschriebenen Intervallen von einer zuständigen Stelle kalibriert werden.

Lieferanten sollten alle notwendigen Informationen zur ordnungsgemäßen Anwendung der Geräte bereitstellen. Für bestimmte Gerätetypen, wie z.B. Waagen oder Referenz-Thermometer, sollten auch Kalibrierzertifikate vorgehalten werden.

Sterilisierte Materialien

Die Leitung hat sicherzustellen, dass Materialien, die frei von Infektionsquellen sein sollten, unter Anwendung geeigneter Kontrollverfahren ordnungsgemäß sterilisiert wurden. Lieferanten sollten einen geeigneten Nachweis erbringen können, z.B. durch Zertifikate oder durch Bezugnahme auf nationale Standards, dass Materialien, die durch Bestrahlung oder andere Maßnahmen oder Mittel sterilisiert wurden, frei von Infektionsquellen und unerwünschten Rückständen der Sterilisierungsmittel sind.

Allgemeine Reagenzien

Der Anwender sollte sicherstellen, dass Reagenzien nur von einem akkreditierten Lieferanten bezogen werden. Der Lieferant sollte seinen Akkreditierungsstatus dokumentarisch nachweisen. Falls kein nationales Akkreditierungssystem existiert, sollte der Anwender auf einem Analysenzertifikat des Lieferanten bestehen, in dem garantiert wird, dass das Reagenz der Beschriftung auf dem Etikett entspricht.

Der Anwender sollte in Absprache mit dem Lieferanten sicherstellen, dass alle Reagenzien so gekennzeichnet sind, dass sie den GLP-Anforderungen entsprechen.

Reinigungs- und Desinfektionsmittel

Der Anwender sollte alle aktiven Bestandteile kennen, um eine geeignete Auswahl für den Gebrauch treffen zu können und die Möglichkeit jeglicher Verunreinigung oder Beeinträchtigung auszuschließen, die die Integrität einer Prüfung beeinflussen könnte.

Produkte, die für eine mikrobiologische Prüfung erforderlich sind

Der Anwender sollte in Absprache mit dem Lieferanten sicherstellen, dass alle derartigen Produkte zumindest mit folgenden Informationen beschriftet sind: Herkunft, Identität, Herstellungs- und Verfalldatum, Lagerungshinweise.

Der Lieferant sollte sicherstellen, dass ein schriftlicher Nachweis für den etwaigen Akkreditierungsstatus vorliegt. Falls kein nationales Akkreditierungssystem existiert, sollte der Lieferant dem Anwender ein Validierungs-Dokument mitliefern als Nachweis dafür, dass das Produkt der Beschriftung auf dem Etikett entspricht.