

Unclassified

ENV/JM/MONO(1999)22



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**

ENV/JM/MONO(1999)22
Unclassified

**OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring
Number 6 (Revised)**

**Consensus Document
THE APPLICATION OF THE GLP PRINCIPLES TO FIELD STUDIES**

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

JT00132591

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

German - Or. English

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

Nummer 6 (überarbeitet)

GLP-Konsensdokument

Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen

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. 5, Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (as revised in 1999)

Nr. 5, Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten (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 zweiten OECD Consensus Workshop über Gute Laborpraxis vom 21. bis 23. Mai 1991 in Vail, Colorado, diskutierten Experten über die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen. Den Vorsitz bei dieser Arbeitstagung führte Dr. David Dull (Director, EPA Laboratory Data Integrity Program, USA). Die Teilnehmer kamen aus Belgien, Kanada, Dänemark, Finnland, Deutschland, Niederlande, Schweiz, Großbritannien und USA.

Die zu behandelnden Probleme waren auf dem ersten Consensus Workshop über Gute Laborpraxis im Oktober 1990 in Bad Dürkheim, Deutschland, herausgearbeitet worden. Auf dem zweiten Consensus Workshop wurde Einvernehmen darüber erzielt, wie Freilandprüfungen unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden können. Begriffe wie Prüfung, Prüfstandort, Prüfleiter, Aufgaben der Leitung, Qualitätssicherung usw. wurden in diesem spezifischen Zusammenhang interpretiert. Das Konsensdokument gibt Orientierungshilfen für die Interpretation relevanter GLP-Grundsätze im Zusammenhang mit Freilandprüfungen.

Der auf dem zweiten Consensus Workshop erstellte Entwurf eines Konsensdokuments wurde den Mitgliedstaaten zugeleitet und aufgrund ihrer Kommentare überarbeitet. Anschließend wurde das Dokument vom OECD Panel on GLP sowie von der Arbeitsgruppe Chemikalien und dem Management Komitee des Sonderprogramms für die Kontrolle von Chemikalien befürwortet. Der Umweltpolitische Ausschuss empfahl sodann, dieses Dokument unter der Verantwortung des Generalsekretärs herauszugeben.

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.

INHALT

Hintergrundinformation	9
Interpretationen zu Begriffsbestimmungen	10
Interpretationen zu Organisation und Personal der Prüfeinrichtung.....	11
Interpretationen zum Qualitätssicherungsprogramm	14
Interpretationen zu Einrichtungen	14
Interpretationen zu Geräten, Materialien und Reagenzien.....	15
Interpretationen zu Prüfsystemen.....	15
Interpretationen zu Prüf- und Referenzgegenständen.....	16
Interpretationen zu Standardarbeitsanweisungen	17
Interpretationen zum Prüfungsablauf	17
Interpretationen zum Bericht über Prüfergebnisse	18
Interpretationen zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien	18

GLP-KONSENSDOKUMENT

DIE ANWENDUNG DER GLP-GRUNDSÄTZE AUF FREILANDPRÜFUNGEN

Hintergrundinformation

Die 1981 von der OECD eingeführten und 1997 überarbeiteten Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) stellen empfohlene Regeln für die Durchführung vieler verschiedener Arten von Prüfungen dar, die zulassungs- und anderen bewertungsrelevanten Zwecken dienen. Im Bericht der Expertengruppe, die die GLP-Grundsätze erarbeitet hat¹, ist für die folgenden Arten von Prüfungen die Anwendung der GLP-Grundsätze ausdrücklich genannt:

- Bestimmung physikalisch-chemischer Eigenschaften;
- toxikologische Prüfungen zur Beurteilung der Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit (Kurz- und Langzeitprüfungen);
- ökotoxikologische Prüfungen zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Umwelt (Kurz- und Langzeitprüfungen);
- ökologische Prüfungen zur Beurteilung des Verbleibs chemischer Substanzen in der Umwelt (Transport, biologischer Abbau, Bioakkumulation).

Prüfungen zur Bestimmung der Identität und der Menge von Rückständen von Pflanzenschutzmitteln, deren Metaboliten und verwandten Verbindungen sind, wenn sie der Ermittlung von ernährungsspezifischen Belastungen und der Festlegung von Rückstandstoleranzen dienen, ebenfalls unter dem Begriff „ökologische Prüfungen“ subsumiert. Der Anwendungsbereich der GLP-Grundsätze ist für ein breites Spektrum kommerziell hergestellter chemischer Erzeugnisse, einschließlich Pflanzenschutzmittel, Arzneimittel, Kosmetika, Tierarzneimittel sowie Lebensmittelzusatzstoffe, Futtermittelzusatzstoffe und industrielle Chemikalien, vorgesehen.

Die meiste Erfahrung bei der Überwachung der Einhaltung der GLP haben die nationalen Überwachungsbehörden in den OECD-Mitgliedstaaten auf dem Gebiet der (nicht-klinischen) Toxizitätsprüfungen gesammelt. Dieses begründet sich dadurch, dass diesen Prüfungen seit jeher vom Standpunkt der menschlichen Gesundheit größte Bedeutung zukommt und dass vor allem durch toxikologische Prüfungen Probleme in Laboratorien frühzeitig aufgedeckt wurden. Viele Verfahren der OECD-Mitgliedstaaten zur Überwachung der Einhaltung der GLP wurden auf Grundlage der bei Inspektionen von toxikologischen Laboratorien gewonnenen Erfahrungen entwickelt. Überwachungsverfahren für Laboratorien, die ökotoxikologische Prüfungen durchführen, sind ebenfalls verhältnismäßig gut entwickelt.

Der Bereich der Freilandprüfungen mit Pflanzenschutz- und Tierarzneimitteln, wie z. B. Rückstands-, Metabolismus- sowie ökologische Prüfungen, stellt für GLP-Überwachungsbehörden und Prüfeinrichtungen eine echte Herausforderung dar. Bei diesen Prüfungen unterscheiden sich Prüfpläne, Bedingungen, Methoden, Techniken und Befunde deutlich sowohl von denen herkömmlicher Toxizitätsprüfungen als auch von denen der meisten ökotoxikologischen Prüfungen im Labor.

¹ *Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals*, OECD 1982 (vergriffen)

Im Folgenden werden Besonderheiten bei Freilandprüfungen aufgezeigt und sinnvolle Orientierungshilfen und Interpretationen hinsichtlich der überarbeiteten GLP-Grundsätze gegeben. Viele der im ursprünglichen Konsensdokument enthaltenen Hinweise und Formulierungen wurden in die überarbeiteten GLP-Grundsätze übernommen. Im Folgenden werden lediglich noch diejenigen Problempunkte behandelt, die einer weiteren Interpretation bedürfen.

Interpretationen zu Begriffsbestimmungen

Unter dem Begriff „nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung“ aus der Definition zu "Gute Laborpraxis" sind auch Freilandprüfungen zu verstehen. Eine Freilandprüfung umfasst experimentelle Tätigkeiten, die außerhalb des gewöhnlichen Laborbetriebes durchgeführt werden, wie z. B. auf Freilandflächen, in Teichen oder Gewächshäusern, oft in Kombination oder mit sich anschließenden Laboruntersuchungen.

Freilandprüfungen umfassen u.a. Folgendes:

- Rückstandsbestimmungen;
- Photolytischer Abbau;
- Metabolismus in Pflanzen;
- Metabolismus im Boden;
- Rückstände in nachbaubaren Kulturen;
- Abbau im Boden;
- Wirkung auf Mesokosmen;
- Bioakkummulation;
- Wirkung auf Nutzorganismen.

Der Begriff „Prüfeinrichtung“ im Zusammenhang mit Freilandprüfungen kann mehrere „Prüfstandorte“ an einem oder mehreren geographischen Orten umfassen, wo Phasen oder Teile einer Gesamtprüfung durchgeführt werden. Diese Prüfstandorte können u. a. Folgendes sein:

- Forschungslaboratorien, in denen Prüf- und Referenzgegenstände charakterisiert werden, einschließlich der Bestimmung von Identität, Reinheit/Gehalt, Haltbarkeit sowie weitere relevante Bestimmungen;
- Landwirtschaftlich genutzte Flächen oder andere Standorte im Freiland sowie überdachte Standorte (z. B. Gewächshäuser), an denen Prüf- oder Referenzgegenstände dem Prüfsystem appliziert werden;
- Einrichtungen, in denen Erntegüter behandelt oder weiterverarbeitet werden, wie z. B. die Verarbeitung von Tomaten zu Saft, Mark, Paste oder Soße;
- Laboratorien, in denen Proben (einschließlich Proben aus der Verarbeitung) auf chemische oder biologische Rückstände oder anderweitig untersucht werden.

„Prüfleiter“ und „Principal Investigator“: Bei Freilandprüfungen, die u.U. Arbeiten an mehr als einem Prüfstandort umfassen, können einige Aufgaben des Prüfleiters delegiert werden. An jedem dieser Prüfstandorte, an dem der Prüfleiter die Arbeiten nicht unmittelbar selbst beaufsichtigen kann, können sie von einem Mitarbeiter, dem sogenannten Principal Investigator (örtlicher Versuchsleiter) überwacht

werden. Dieser Principal Investigator ist im Auftrag des Prüflleiters verantwortlich für die Durchführung genau definierter Phasen einer Prüfung. Die Aufgaben des Principal Investigators werden im Abschnitt II.1. der überarbeiteten GLP-Grundsätze sowie im Abschnitt "Aufgaben des Principal Investigators" (später in diesem Dokument) beschrieben.

Eine „nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung“ als Freilandprüfung, durchgeführt an einem oder mehreren Prüfstandorten, kann sowohl den Freilandteil als auch die Laborphase, definiert in einem einzigen Prüfplan, umfassen.

Der Begriff „Prüfsystem“ kann auch komplexe ökologische Systeme einschließen.

Der „Prüfgegenstand“ kann u.a. sein: eine chemische Substanz oder ein Gemisch, eine radioaktiv markierte Verbindung, Material biologischen Ursprungs oder ein Abfallprodukt aus der Verarbeitung. Im Zusammenhang mit Rückstandsbestimmungen im Freiland oder Umweltuntersuchungen ist der Prüfgegenstand im allgemeinen ein aktiver Wirkstoff oder ein Gemisch (Formulierung), bestehend aus aktivem/n Wirkstoff/en und einem oder mehreren inerten Hilfsstoffen, wie z.B. Emulgatoren. Andere Freilandprüfungen zur Untersuchung des Metabolismus in Pflanzen oder im Boden dienen der Klärung des Verbleibs des Prüfgegenstandes, wobei radioaktiv markierte Substanzen verwendet werden. Der Prüfgegenstand kann von analytischer oder technischer Qualität sein und am Prüfstandort unmittelbar vor der Applikation formuliert werden.

„Referenzgegenstände“ können im Zusammenhang mit Freilandprüfungen auch analytische Standards sein. Sie sollten für die Art der durchzuführenden Prüfung ausreichend charakterisiert sein, was im Prüfplan anzusprechen ist.

Bei Freilandprüfungen ist der „Trägerstoff“ im allgemeinen das Verdünnungsmittel, welches ggf. zur Verdünnung des Prüfgegenstandes (normalerweise eine Formulierung eines Pflanzenschutzmittels) eingesetzt wird. Der Begriff umfasst auch jedes zusätzliche Lösungsmittel, Detergentien oder sonstige Chemikalien, die die Löslichkeit oder Anwendungseigenschaften verbessern sollen.

Interpretationen zu Organisation und Personal der Prüfeinrichtung

Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung

Aus der Sicht der GLP-Grundsätze ist der Begriff „Leitung“ auf verschiedenen Verantwortungsebenen unterschiedlich belegt und kann mit verschiedenen Personen an mehreren Standorten besetzt sein. Die Leitungsebene, der der Prüflleiter berichtspflichtig ist, trägt letztlich die endgültige Verantwortung für die Einhaltung der GLP-Grundsätze für die Gesamteinrichtung. Bei Freilandprüfungen können auch mehrere Prüfstandort-Leitungen eingerichtet sein, die in erster Linie verantwortlich sind für das Personal, die Einrichtungen, Geräte und Materialien an den jeweiligen Prüfstandorten und die dem Prüflleiter schriftlich bestätigen, dass diese Anforderungen für die betreffende Phase jeder Prüfung erfüllt werden können. Darüber hinaus muss die Leitung des Prüfstandortes dem Prüflleiter zusichern, dass die GLP-Grundsätze befolgt werden.

Die Leitung des Prüfstandortes muss dem Prüflleiter und "seiner" Leitung (Gesamt-Leitung) bestätigen, dass am Prüfstandort ein entsprechend ausgebildeter Mitarbeiter (Principal Investigator) vorhanden ist, der die jeweilige Phase einer Prüfung sachgerecht in Übereinstimmung mit dem Prüfplan, den entsprechenden Standardarbeitsanweisungen, den spezifischen technischen Anforderungen sowie den

GLP-Grundsätzen durchführen kann. Zwischen Gesamt-Leitung und Prüfstandort-Leitung muss ein Verfahren über die Umsetzung des Qualitätssicherungsprogramms fest vereinbart sein.

Liegen mehrere Verantwortungsebenen bei der Leitung sowie dem Prüf- und Qualitätssicherungspersonal vor, ist es für die sachgerechte Wahrnehmung der GLP-Verantwortlichkeiten durch den Prüfleiter von entscheidender Bedeutung, dass Weisungsbefugnisse und Kommunikationswege sowie Zuständigkeitsregelungen eindeutig festgelegt sind. Diese Regelungen sollten schriftlich fixiert werden. Es liegt in der Verantwortung der Gesamt-Leitung sicherzustellen, dass klar definierte Kommunikationswege existieren.

Es ist möglich, dass an einigen Prüfstandorten bestimmte Teile einer Prüfung direkt oder indirekt von nicht fest angestellten Arbeitskräften durchgeführt werden. Über die Aus- und Weiterbildung sowie die praktischen Erfahrungen dieser Personen sollten Aufzeichnungen geführt werden, wenn sie Rohdaten gewonnen oder erfasst haben bzw. unbeaufsichtigt Tätigkeiten mit Auswirkungen auf den Verlauf der Prüfung durchgeführt haben. Werden solche Arbeitskräfte lediglich mit Routinearbeiten, wie z. B. Auslichten von Pflanzen, Jäten von Unkraut, Düngung, betraut und dabei von höher qualifiziertem Personal beaufsichtigt, brauchen die oben genannten Aufzeichnungen nicht geführt werden.

Aufgaben des Prüflleiters

Die Benennung eines geeigneten Prüflleiters ist eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass die Prüfung entsprechend den GLP-Grundsätzen durchgeführt wird. Die Formulierung „der Prüflleiter trägt die Verantwortung für die Gesamtdurchführung der Prüfung und für den Abschlussbericht“ kann im Zusammenhang mit den meisten Freilandprüfungen weit ausgelegt werden, da der Prüflleiter möglicherweise nicht am Standort aller aktuellen experimentellen Teilarbeiten zugegen sein kann. Der Prüflleiter muss sich deshalb im Hinblick auf die technische Zuverlässigkeit und die Einhaltung der GLP-Grundsätze vor Ort auf den Principal Investigator und das dort tätige technische Personal verlassen können. Die Verantwortlichkeiten dieser Mitarbeiter sollten deshalb schriftlich festgelegt werden.

Zwischen Prüflleiter und allen beteiligten Mitarbeitern müssen effektive Kommunikationswege geschaffen und gepflegt werden, die das Befolgen des Prüfplans und der Standardarbeitsanweisungen sowie die Einhaltung der anderen GLP-Bestimmungen sicherstellen. Ebenso ist die Kommunikation mit dem beteiligten Qualitätssicherungspersonal erforderlich, damit die Qualitätssicherung rechtzeitig über kritische Phasen informiert wird, deren Inspektionsberichte zeitnah weitergeleitet und Korrekturmaßnahmen in sinnvoller Weise durchgeführt werden.

Als Teil seiner Aufgaben hat der Prüflleiter sicherzustellen, dass: 1) am Prüfstandort die benötigten Prüf- und Referenzgegenstände ausreichend charakterisiert zur Verfügung stehen; 2) eine für die Untersuchung von Proben ausreichende Koordinierung zwischen Freilandstandorten oder ggf. Verarbeitungseinrichtungen und den analytischen Laboratorien, in denen die Proben untersucht werden, besteht; und 3) die Rohdaten von allen Prüfstandorten (z.B. Freiland, Verarbeitungseinrichtung, Laboratorium) richtig zusammengetragen und archiviert werden.

Aufgaben des Principal Investigators

Wenn ein Prüflleiter eine bestimmte Phase der Prüfung nicht selbst vor Ort beaufsichtigen kann, wird ein Principal Investigator benannt, der in dieser definierten Phase im Auftrag des Prüflleiters handelt.

Der Principal Investigator wird im Prüfplan bzw. in dessen Änderung namentlich erwähnt, ebenso wie die Phase(n) der Prüfung, für die er verantwortlich ist. Der Principal Investigator muss eine

geeignete Ausbildung und Erfahrung besitzen und soll in der Lage sein, unmittelbar die Aufsicht über die betreffende Phase zu führen.

Der Principal Investigator soll im Auftrag des Prüfleiters sicherstellen, dass die betreffende(n) Phase(n) der Prüfung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen und den GLP-Grundsätzen durchgeführt wird(werden). Diese Aufgabe schließt mindestens folgende Tätigkeiten ein:

- a) Geeignete Zusammenarbeit mit dem Prüfleiter und anderen Wissenschaftlern beim Erstellen des Prüfplanes.
- b) Sicherstellung, dass das prüfende Personal ausreichend eingewiesen ist, dass diese Einweisungen dokumentiert werden und dass Kopien des Prüfplanes sowie der relevanten Standardarbeitsanweisungen dem Personal bei Bedarf frei zugänglich sind.
- c) Sicherstellung, dass alle experimentellen Daten, einschließlich unerwarteter Reaktionen des Prüfsystems, genau erfasst werden.
- d) Sicherstellung, dass alle Abweichungen von Standardarbeitsanweisungen und Prüfplan (unvorhergesehene Umstände oder unabsichtliche Fehler) sofort nach ihrem Auftreten aufgezeichnet werden und dass notwendige Korrekturmaßnahmen sofort getroffen und in den Rohdaten erfasst werden. Sobald wie möglich muss der Prüfleiter über solche Abweichungen informiert werden. Änderungen des Prüfplans (grundlegende Änderungen, Modifikationen, Korrekturen) müssen jedoch vom Prüfleiter schriftlich genehmigt werden.
- e) Sicherstellung, dass alle benötigten Rohdaten und Aufzeichnungen so geführt und gehandhabt werden, dass die Integrität der Daten gewährleistet ist und dass die Daten zeitnah oder wie im Prüfplan festgelegt an den Prüfleiter überführt werden.
- f) Sicherstellung, dass alle Muster und Proben, die während der entsprechenden Prüfungsphase(n) entnommen wurden, bei ihrer Handhabung und Aufbewahrung ausreichend gegen Verwechslung und Beeinträchtigung geschützt und in geeigneter Weise versendet werden.
- g) Erstellung eines unterzeichneten und datierten Teilberichts über die entsprechende(n) Prüfungsphase(n), einschließlich einer Erklärung, dass alle durchgeführten Arbeiten genau beschrieben wurden, alle gewonnenen Ergebnisse enthalten sind und die Arbeiten in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen durchgeführt wurden. Dieser Teilbericht, der dem Prüfleiter zugeleitet wird, soll alle notwendigen Informationen enthalten, die es dem Prüfleiter ermöglichen, einen sachlich fundierten Abschlussbericht über die Gesamtprüfung zu schreiben. Unter Umständen kann der Principal Investigator lediglich die Original-Rohdaten als seinen Bericht vorlegen, versehen mit einer Erklärung über die Einhaltung der GLP-Grundsätze.

Interpretationen zum Qualitätssicherungsprogramm

In der Regel werden bei Freilandprüfungen die Aufgaben der Qualitätssicherung von mehreren Personen wahrgenommen. Diese können in einigen Fällen alle bei einer Einheit (z.B. beim Auftraggeber) beschäftigt sein oder in anderen Fällen auch in verschiedenen Einheiten (z.B. teils beim Auftraggeber, teils bei den Auftragnehmern). Auf jeden Fall muss ein vollständiger, freier Informationsfluss von den verschiedenen Mitarbeitern der Qualitätssicherung zu den verantwortlichen Prüfstandortleitungen, zu den verantwortlichen Principal Investigators, zum Prüfleiter (als Verantwortlichem für die gesamte Prüfung), zur Gesamt-Leitung, welcher der Prüfleiter berichtet, und deren Qualitätssicherung gewährleistet sein. Ebenso muss zur rechtzeitigen Information über kritische Phasen der Prüfung eine gute Kommunikation zwischen Prüfleiter bzw. Principal Investigator mit dem Personal der Qualitätssicherung gewährleistet sein.

Wegen der Komplexität von Freilandprüfungen, bei denen u.U. ähnliche Tätigkeiten an verschiedenen geographischen Orten durchgeführt werden und der genaue Zeitpunkt der Durchführung bestimmter Tätigkeiten vom lokalen Wetter oder anderen Bedingungen abhängig ist, werden flexible Qualitätssicherungsverfahren benötigt (siehe auch „Qualitätssicherung und GLP“, OECD-Schriftenreihe Nummer 4 über die Grundsätze der GLP und Überwachung ihrer Einhaltung, Paris 1999).

Die geographische Verteilung der Prüfstandorte kann bei der Kommunikation mit dem prüfendem Personal, dem Prüfleiter, den Principal Investigators und den Leitungen der Prüfstandorte die Überwindung auch sprachlicher Barrieren durch das Personal der Qualitätssicherung erforderlich machen.

Ungeachtet dessen, wo sich die Prüfstandorte befinden, müssen die schriftlichen Berichte des Qualitätssicherungspersonals sowohl die Gesamt-Leitung als auch den Prüfleiter erreichen. Der tatsächliche Erhalt dieser Berichte muss in den Rohdaten schriftlich dokumentiert sein.

Interpretationen zu Einrichtungen

Allgemeines

Freilandprüfungen werden in der Regel vollständig oder teilweise auf Ackerflächen, in Wäldern, in Mesokosmen oder an anderen Standorten im Freiland durchgeführt. Hier sind die Umweltbedingungen naturgemäß schwieriger (oder eventuell gar nicht) regulativ beeinflussbar als in einem Laboratorium oder Gewächshaus. Auch die Sicherheit und die Überwachung von Verfahren und Einrichtungen sind schwieriger zu gewährleisten als bei Prüfungen im Laboratorium.

Ein Problem, das sich im Zusammenhang mit Freilandprüfungen von Pflanzenschutzmitteln stellt, ist die mögliche Kontamination von für die Prüfung genutzten Flächen durch Abdrift von Pflanzenschutzmitteln von Nachbarflächen. Dies ist insbesondere dann zu befürchten, wenn für die Prüfung genutzte Flächen inmitten von bzw. nahe bei anderen kommerziell bewirtschafteten Flächen liegen. Die Lage von Prüfparzellen sollte so gewählt werden, dass externe Beeinträchtigungen so gering als möglich gehalten werden. Vorzugsweise sollten die Flächen für die Prüfungen in Gebieten liegen, in denen keine Chemikalien angewendet werden bzw. wo die bisherige Anwendung von Pflanzenschutzmitteln, ob für Prüfungen oder normale Nutzung, dokumentiert ist.

Laboratorien, die Rückstandsanalysen von Pflanzenschutzmitteln durchführen, müssen der Vermeidung der Kontamination von Proben und Referenzstandards besondere Beachtung schenken.

Räumlichkeiten für den Eingang bzw. die Lagerung von Proben müssen getrennt sein von Räumlichkeiten für die Lagerung von Pflanzenschutzmittel-Formulierungen und anderen Prüf- oder Referenzgegenständen. Die Räumlichkeiten für die Vorbereitung von Proben und Mustern, die Messungen, die Sprühkalibrierungen, die Vorbereitung von Referenzstandards und für die Spüleinrichtungen sollten in geeigneter Weise untereinander und auch von sonstigen Laborbereichen so separiert werden, dass eine Kontamination vermieden wird.

Räumlichkeiten für den Umgang mit Prüf- und Referenzgegenständen

Um die Haltbarkeitsgrenzen von Prüf- und Referenzgegenständen zu gewährleisten, sollten, falls erforderlich, Räume für deren Lagerung an allen Prüfstandorten hinsichtlich ihrer Umweltbedingungen überwacht werden. Prüf- und Referenzgegenstände dürfen nicht in dieselben Behältnisse gestellt werden, in denen die gesammelten Proben oder andere Materialien von niedriger Konzentration für den Versand zu analytischen Laboratorien bzw. Archiven aufbewahrt werden. Es sollten ausreichende Bereiche für die Lagerung und Entsorgung von Pflanzenschutzmitteln und damit zusammenhängenden Abfällen vorhanden sein, um die Möglichkeit einer Kreuzkontamination von Prüfsystemen, Prüf- oder Referenzgegenständen sowie Proben zu verhindern.

Abfallbeseitigung

Von besonderer Bedeutung bei Freilandprüfungen ist die Lagerung und Entsorgung überschüssiger Verdünnungen von Pflanzenschutzmitteln (oder Tankmischungen). Nur das kleinstmögliche Volumen solcher Verdünnungen sollte hergestellt werden. Es muss sichergestellt werden, dass solche potentiell gefährlichen Abfälle zum einen keine Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und Umwelt haben, und zum anderen durch sie keine Beeinflussung der Prüfsysteme, Proben oder anderer in den Prüfungen verwendeter Materialien oder Geräte erfolgt. Außerdem ist dafür Sorge zu tragen, dass nicht verbrauchte Prüf- und Referenzgegenstände an den Auftraggeber bzw. Lieferanten zurückgegeben oder gesetzeskonform und in verantwortungsbewusster Weise entsorgt werden.

Interpretationen zu Geräten, Materialien und Reagenzien

Bei der Durchführung der Freilandphase einer Prüfung ist die Häufigkeit von Tätigkeiten, wie Inspektion, Reinigung, Wartung und Kalibrierung vom möglichen Transport der Geräte (z.B. wenn Waagen von Ort zu Ort gebracht werden müssen) abhängig zu machen. Verfahrensweisen hierzu sollten in SOPs festgehalten werden.

Bei Geräten, die nur bei einer speziellen Prüfung eingesetzt werden (z.B. Leih- oder Mietgeräte oder Sprühgeräte, die nur für eine spezielle Prüfung zusammengestellt wurden), können keine Aufzeichnungen über eine regelmäßige Überprüfung, Reinigung, Wartung oder Kalibrierung vorliegen. In diesen Fällen sollten entsprechende Informationen in den prüfungsbezogenen Rohdaten festgehalten werden. Falls die angewendeten Verfahren nicht als Standardarbeitsanweisungen abgefasst werden können, müssen sie in den Prüfplänen mit Hinweis auf Handbücher aufgeführt werden.

Durch Analyse einer ausreichenden Anzahl von „Blindproben“ sollte sichergestellt werden, dass sich Materialien und Reagenzien nicht unerwünscht gegenseitig stören.

Interpretationen zu Prüfsystemen

Bei einigen Freilandprüfungen können komplexe Ökosysteme das Prüfsystem bilden, deren Charakterisierung, Identifizierung oder anderweitige Beschreibung naturgemäß schwieriger ist als bei herkömmlichen Prüfsystemen. Trotzdem sollten auch diese komplexen Prüfsysteme im Prüfplan so weit als möglich hinsichtlich Standort und Eigenschaften beschrieben werden. Die genauen Prüfparzellen sollten durch Schilder oder sonstige Markierungen gekennzeichnet werden. Pflanzen, Samen, Böden und sonstige Materialien, die als Prüfsysteme verwendet werden, sollten möglichst vollständig beschrieben und hinsichtlich Herkunft, Beschaffungsdatum, Art, Stamm, Sorte oder sonstige kennzeichnende Eigenschaften dokumentiert werden. Böden sollten, soweit wie notwendig, charakterisiert und beschrieben werden, so dass ihre Eignung für die relevante Freilandprüfung nachvollziehbar wird.

Wie unter „Interpretationen zu Einrichtungen“ beschrieben, sollten Prüfsysteme für Prüfungen von Pflanzenschutzmitteln vor äußeren Einflüssen, insbesondere vor Abtrift von benachbarten Flächen, geschützt sein. Falls zweckdienlich, sollte im Prüfplan die Notwendigkeit der Analyse von Kontrollproben vor der Behandlung erörtert werden. Leerparzellen und Pufferzonen sollten angelegt werden, um, soweit notwendig, mögliche Störfaktoren zu verhindern oder auf ein Mindestmaß einzuschränken.

Interpretationen zu Prüf- und Referenzgegenständen

Eingang, Handhabung, Entnahme und Lagerung

Folgende Angaben müssen am Prüfstandort vorliegen:

- Herkunft, z.B. käufliche Formulierung, spezielle Formulierung usw.;
- Versandart, mit Aufbewahrung der Versandunterlagen;
- Eingangsdatum;
- Zustand der Substanz bei Lieferung;
- Lagerungsort und -bedingungen;
- Vollständige Aufzeichnung über die Gesamtmenge des Prüfgegenstandes, deren Verteilung und die endgültige Entsorgung.

Charakterisierung

Es ist nicht notwendig, sämtliche Unterlagen und Daten zur Charakterisierung an jedem Prüfstandort bereitzuhalten. Es werden jedoch genügend Informationen benötigt, die belegen, dass die Prüf- und Referenzgegenstände ausreichend charakterisiert sind. Das umfasst in der Regel: Name der Substanz (z.B. CAS-Nummer, Code); Chargenbezeichnung; Gehalt an Wirksubstanz; Angaben, wo die Analysen durchgeführt und wo die betreffenden Rohdaten archiviert worden sind; Haltbarkeit im Hinblick auf Lagerungs- und Versandbedingungen (z.B. Verfalldatum, Temperaturbereiche); Sicherheitsvorkehrungen.

Häufig liefern anderweitig durchgeführte Laboruntersuchungen die Daten für die Haltbarkeit von Gemischen der Prüfgegenstände mit Trägerstoffen in bestimmten pH-Wert-, Temperatur- und Wasserhärte-Bereichen. Falls sich daraus Einschränkungen für die Anmischungen ergeben, sollten im Prüfplan geeignete Bereiche für die Applikation festgelegt werden. Die tatsächlichen Werte sollten in den Rohdaten ebenso festgehalten werden wie der Zeitpunkt der Anmischung und das Ende der Applikation.

Vergleichbare Daten zur Homogenität, in denen die Stabilität von Phasengemischen über verschiedene Zeitspannen unter bestimmten Bedingungen aufgezeigt werden, sind ebenfalls häufig vom Hersteller zu erhalten.

Falls Applikationsflüssigkeiten analysiert werden sollen, ist dieses im Prüfplan festzuhalten, zusammen mit der Angabe des Probenahmeverfahrens und der Analysenmethode.

Interpretationen zu Standardarbeitsanweisungen

Besonderes Gewicht sollte bei Freilandprüfungen u.a. auf Lagerung des Prüfgegenstandes, Datenerfassung vor Ort, Kalibrierung von Applikationsgeräten, Applikation des Prüfgegenstandes, Probenahme und Transport gelegt werden.

Alle Abweichungen von SOPs sollten dem Prüfleiter und dem Principal Investigator mitgeteilt und in den Rohdaten dokumentiert werden.²

Interpretationen zum Prüfungsablauf

Prüfplan

Prüfpläne für Freilandprüfungen müssen wegen der Unvorhersehbarkeit des Wetters, der Notwendigkeit zur Benutzung von Leih- oder Mietgeräten, besonderer Vorkehrungen für die Konservierung, Lagerung und Versand von Proben sowie anderer nicht vorhersehbarer Umstände mehr Flexibilität aufweisen als solche für herkömmliche Laborprüfungen. Statt für wichtige Phasen, wie Applikation des Prüfgegenstandes, Pflegemaßnahmen oder Probenahme feste Termine im Prüfplan zu nennen, ist es sinnvoller, so genau wie möglich Wachstumsstadien (des jeweiligen Prüfsystems) für diese Tätigkeiten mit ungefährem Zeitrahmen festzulegen.

Der Prüfplan muss auch alle vorgesehenen Methoden zur Durchführung der Probenanalysen beinhalten. Dies erfordert eine genehmigte Prüfplanänderung, falls die Methoden zum Zeitpunkt der Unterschrift auf dem ursprünglichen Prüfplan noch nicht vollständig entwickelt oder validiert waren. Der Prüfplan sollte auch Angaben über sämtliche andere Analysen, wie z.B. Messungen zur Absicherung des Ergebnisses, beinhalten.³

Damit Prüfplanänderungen pünktlich und wirksam genehmigt werden können, müssen besondere Kommunikationsverfahren zwischen dem Personal an den Prüfstandorten und dem Prüfleiter vorgesehen werden, falls beide an verschiedenen Orten arbeiten.

Durchführung der Prüfung

Im Hinblick auf die Bedeutung von Qualitätskontroll-Maßnahmen bei Rückstands- bzw. Umweltanalysen sollten diese in den Standardarbeitsanweisungen bzw. im Prüfplan angegeben werden. Verfahren zur Abschätzung der Reproduzierbarkeit, der Abwesenheit von Störfaktoren und der Bestätigung der Identität des analysierten Stoffes sind im allgemeinen eingeschlossen.

² Dieser Satz wurde bei der Revision der englischen Originalversion irrtümlich gelöscht.

³ Dieser Absatz steht in der englischen Originalversion unter "Interpretationen zu Standardarbeitsanweisungen".

Rohdaten umfassen alle Arbeitsblätter, Aufzeichnungen, Notizen, Anmerkungen oder deren überprüfte Kopien, die als Ergebnis ursprünglicher Beobachtungen oder Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen und für die Rekonstruktion und Auswertung des Abschlussberichtes einer Prüfung notwendig sind. Für den Fall, dass genaue Abschriften dieser Rohdaten angefertigt wurden (z.B. von Tonbandaufnahmen, die wortgetreu niedergeschrieben, datiert und deren Richtigkeit durch Unterschrift bestätigt wurde), können diese genauen Abschriften oder genaue Kopien als Ersatz für Originale als Rohdaten gelten. Rohdaten können Folgendes umfassen: Fotografien, Mikrofilme, Mikrofichekopien, Computerausdrucke, magnetische Medien, einschließlich diktierter Beobachtungen und Datenaufzeichnungen von automatisierten Geräten.

Es wird empfohlen, sämtliche Eintragungen mit dokumentenfester Tinte vorzunehmen. Im Freiland kann unter besonderen Umständen die Verwendung von Bleistift unvermeidlich sein. In diesem Fall sollten dann so bald als möglich beglaubigte Kopien angefertigt werden. Jede Eintragung mit Bleistift oder in verschiedenen Farben sollte in den beglaubigten Kopien entsprechend gekennzeichnet werden. Zusätzlich sollte in den Rohdaten die Verwendung von Bleistift begründet werden.

Interpretationen zum Bericht über Prüfergebnisse

Die Berichte der Principal Investigators können dem Abschlussbericht des Prüfleiters als Anhang beigefügt werden (siehe auch "Aufgaben des Principal Investigators" Punkt g))

Interpretationen zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien

Ein möglicher Problembereich bei abgelegenen Prüfstandorten ist die Zwischenlagerung von Materialien aus laufenden Prüfungen bis zur Abgabe an die Archive am Ende der Prüfung. Räumlichkeiten zur Zwischenlagerung an allen Prüfstandorten sollten so ausgestattet sein, dass sie die Integrität der Prüfmaterialien gewährleisten.