

Unclassified

ENV/JM/MONO(1999)23

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 7 (Revised)**

**Consensus Document
THE APPLICATION OF THE GLP PRINCIPLES TO SHORT TERM STUDIES**

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

JT00132592

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

ENV/JM/MONO(1999)23
Unclassified

German - Or. English

Überarbeitetes Konsensdokument

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

Nummer 7 (überarbeitet)

GLP-Konsensdokument

Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-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 (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. 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. 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 dritten OECD Consensus Workshop über Gute Laborpraxis vom 5. bis 8. Oktober 1992 in Interlaken, Schweiz, diskutierte eine Expertengruppe die Interpretation der GLP-Grundsätze bei ihrer Anwendung auf Kurzzeit-Prüfungen. Den Vorsitz führte Francisca E. Liem (United States Environmental Protection Agency); als Berichterstatter fungierte Dr. Hans-Wilhelm Hembeck (GLP-Bundesstelle, Deutschland). Die Teilnehmer der Arbeitsgruppe kamen sowohl aus den nationalen GLP-Überwachungsbehörden als auch aus Prüfeinrichtungen der folgenden Länder: Australien, Österreich, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Großbritannien und Vereinigte Staaten von Amerika. Es wurden zwei Unterarbeitsgruppen gebildet, die von Frau Liem (Biologische Kurzzeit-Prüfungen), bzw. von Dr. Hembeck (Physikalisch-chemische Prüfungen) geleitet wurden. Die jeweiligen Berichterstatter waren David Long (Frankreich) und Stephen Harston (Deutschland). Das von der Arbeitsgruppe erstellte Dokument zitiert die einschlägigen Abschnitte der GLP-Grundsätze der OECD und gibt in einer Reihe von Anmerkungen Interpretationshinweise in Bezug auf Kurzzeit-Prüfungen.

Der von der Arbeitsgruppe erstellte Entwurf des Dokumentes wurde den Mitgliedstaaten zur Stellungnahme zugeleitet. Der Text wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Kommentare überarbeitet, danach durch den OECD Panel on GLP auf seiner 5. Sitzung in März 1993 überprüft, leicht abgeändert und anschließend der Gemeinsamen Besprechungsrunde der Arbeitsgruppe Chemikalien und des Management-Komitees des Sonderprogramms für die Kontrolle von Chemikalien vorgelegt. Auf deren 20. Sitzung wurde das Dokument mit geringfügigen redaktionellen Änderungen angenommen und seine Herausgabe unter der Verantwortung des Generalsekretärs empfohlen.

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.

**Hinweis der OECD-Arbeitsgruppe GLP zum überarbeiteten Konsensdokument zur
Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen
(gebilligt vom Joint Meeting des Chemikalien-Ausschusses und der
Arbeitsgruppe Chemikalien, im August 1999)**

Bei den GLP-Grundsätzen handelt es sich um allgemeine Leitlinien, die ursprünglich erstellt wurden, um die Art und Weise festzulegen, wie chronische Toxizitätsprüfungen geplant, durchgeführt und berichtet werden sollten. Die Ausweitung des Anwendungsgebietes der GLP auf weitere Prüfungsarten, die sich deutlich von den Prüfungen zur chronischen Toxizität unterscheiden, machte es notwendig, die Anwendung der GLP-Grundsätze für diese bestimmten Bereiche zu interpretieren.

Einer der Bereiche, bei denen die Anwendung der GLP-Grundsätze weitergehende Interpretationen erforderlich machen, ist der der sogenannten "Kurzzeit-Prüfungen". Die Neufassung der OECD-Grundsätze sowie dieses überarbeitete Konsensdokument liefern zusätzliche Anleitung für diesen Bereich. Da der Begriff "Kurzzeit-Prüfungen" eine solche Vielfalt an Prüfungsarten umfasst, hat es sich als unmöglich erwiesen, eine sinnvolle, alles umfassende und klare, dabei aber auch exakte Definition zu erreichen. Innerhalb der OECD konnte weder hinsichtlich einer präzisen Definition noch hinsichtlich einer umfassenden Liste von Kurzzeit-Prüfungen Konsens erzielt werden.

Die Neufassung der OECD GLP-Grundsätze definiert Kurzzeit-Prüfungen daher lediglich als "Prüfungen von kurzer Dauer, die nach weithin gebräuchlichen Routinemethoden durchgeführt werden" - eine Definition die weiterhin den Ausdruck "von kurzer Dauer" für Interpretationen offen lässt. Aufgrund der Vielfalt der betroffenen Prüfungen war es nicht möglich, den Begriff "kurz" mit einer definierten Dauer einer Prüfung zu belegen, welche Kurzzeit-Prüfungen präzise und umfassend definieren würde. Dies kommt vor allem daher, dass, was im Zusammenhang mit biologischen Prüfungen als "kurz" erachtet wird, möglicherweise nicht als "kurz" bei physikalisch chemischen Prüfungen betrachtet wird. Daher ist es sinnvoll, biologische Prüfungen hinsichtlich der Anwendung der Vorschriften für Kurzzeit-Prüfungen unterschiedlich zu physikalisch-chemischen Prüfungen zu behandeln.

Aus den oben genannten Gründen fand es die OECD-Arbeitsgruppe GLP sinnvoller, vor allem jene Charakteristika hinsichtlich der Durchführung einer Prüfung zu betrachten, die zur Einstufung als "Kurzzeit-Prüfung" geeignet sein könnten. Diese schließen die Dauer von kritischen Phasen ein, die Häufigkeit, mit der Prüfungen durchgeführt werden, die Komplexität des Prüfsystems sowie die Routine des eingesetzten Personals, die bei steigender Anzahl von Prüfungsdurchführungen wächst. Wie oben diskutiert, muss bei der Abgrenzung, welche Prüfung als "Kurzzeit-Prüfung" betrachtet werden soll, der gesunde Menschenverstand eingesetzt werden.

INHALT

Hintergrundinformation	10
ANMERKUNGEN ZU DEN GLP-GRUNDSÄTZEN	11
II.1. ORGANISATION UND PERSONAL DER PRÜFEINRICHTUNG	11
II.2. QUALITÄTSSICHERUNGSPROGRAMM.....	11
II.3. RÄUMLICHKEITEN / EINRICHTUNGEN.....	13
II.4. GERÄTE, MATERIALIEN UND REAGENZIEN	13
II.5. PRÜFSYSTEME.....	13
II.6. PRÜF- UND REFERENZGEGENSTÄNDE.....	15
II.7. STANDARDARBEITSANWEISUNGEN	16
II.8. PRÜFUNGSABLAUF	16
II.9. BERICHT ÜBER DIE PRÜFERGEBNISSE.....	18

GLP-KONSENSDOKUMENT

DIE ANWENDUNG DER GLP-GRUNDSÄTZE AUF KURZZEIT-PRÜFUNGEN

Hintergrundinformation

Die GLP-Grundsätze der OECD sind allgemein gehalten und nicht spezifisch auf die Belange einer bestimmten Prüfung oder Prüfungsart ausgelegt. Die ersten Erfahrungen mit der Überwachung ihrer Einhaltung wurden in den OECD-Mitgliedstaaten vorwiegend bei toxikologischen Langzeit-Prüfungen gewonnen. Obwohl die GLP-Grundsätze der OECD auch für Kurzzeit-Prüfungen gelten, werfen sie hinsichtlich der dabei anzuwendenden besonderen Verfahrensweisen und Techniken für die Leitung der Prüfeinrichtung und die Überwachungsbehörden spezielle Probleme auf.

Die überarbeiteten GLP-Grundsätze definieren eine Kurzzeit-Prüfung als "eine Prüfung von kurzer Dauer, die nach weithin gebräuchlichen Routinemethoden durchgeführt wird" (I, 2.3.2). Biologische Kurzzeit-Prüfungen umfassen akute Toxizitätsprüfungen, Mutagenitätsprüfungen sowie akute ökotoxikologische Prüfungen.

Physikalisch-chemische Prüfungen sind Prüfungen, Untersuchungen oder Messungen von kurzer Dauer (gewöhnlich nicht länger als eine Arbeitswoche), die nach weithin gebräuchlichen Methoden durchgeführt werden (z.B. OECD Prüfrichtlinien) und zu leicht wiederholbaren Ergebnissen führen, oft nur als einfache Zahlenwerte oder Formulierungen anfallend.

Zu den typischen physikalisch-chemischen Prüfungen zählen unter anderem Prüfungen zur chemischen Charakterisierung, Schmelzpunkt, Dampfdruck, Verteilungskoeffizient, Explosionsgefahr sowie andere ähnliche Prüfungen, für die Prüfrichtlinien vorliegen. Die zuständigen Bewertungsbehörden/Anmeldestellen in den Mitgliedstaaten werden festlegen, welche dieser Prüfungen vorzulegen sind und welche unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchzuführen sind.

ANMERKUNGEN ZU DEN GLP-GRUNDSÄTZEN

Die folgenden Abschnitte der überarbeiteten OECD GLP-Grundsätze bedürfen einer Interpretation hinsichtlich ihrer Anwendung auf Kurzzeit-Prüfungen. Abschnitte, die keine Interpretation erfordern, werden hier nicht aufgeführt. Die Anmerkungen dienen als zusätzliche Leitlinien und Interpretationshilfen.

II.1. ORGANISATION UND PERSONAL DER PRÜFEINRICHTUNG

II.1.1. Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung

II.1.1.2.g) (Die Leitung der Prüfeinrichtung hat zumindest)...sicherzustellen, dass vor Beginn einer jeden Prüfung ein Prüfleiter mit entsprechender Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktischer Erfahrung von der Leitung benannt wird.

[ANMERKUNG]: Die Benennung des Prüflleiters ist eine Schlüsselentscheidung, um sicherzustellen, dass die Prüfung ordnungsgemäß geplant, durchgeführt und berichtet wird. Die erforderliche Qualifikation des Prüflleiters kann dabei mehr auf Erfahrung als auf höherer Ausbildung basieren.

II.2. QUALITÄTSSICHERUNGSPROGRAMM

II.2.1. Allgemeines

II.2.1.1. Die Prüfeinrichtung muss über ein dokumentiertes Qualitätssicherungsprogramm verfügen, um zu gewährleisten, dass die Prüfungen in Übereinstimmung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt werden.

[ANMERKUNG 1]: Bei allen in diesem Dokument enthaltenen Verweisen auf das "Qualitätssicherungsprogramm" ist dieser Begriff jeweils im Sinne der OECD GLP-Grundsätze und des OECD Konsensdokumentes Qualitätssicherung und GLP¹ zu interpretieren. Gerade in Bezug auf physikalisch-chemische Prüfungen ist festzustellen, dass der Begriff "Qualitätssicherung" in anderen veröffentlichten Normen (z. B. ISO 9000 Serie) anders definiert wird.

[ANMERKUNG 2]: Die Dokumentation des Qualitätssicherungsprogramms sollte Angaben über die Durchführung von "prüfungsbezogenen", "einrichtungsbezogenen" und "verfahrensbezogenen" Inspektionen, gemäß den Definitionen im OECD Konsensdokument Nr. 4 "Qualitätssicherung und GLP", enthalten. Diese Definitionen werden nachstehend wiederholt:

"Prüfungsbezogene Inspektionen: Diese werden nach dem zeitlichen Ablauf einer vorgegebenen Prüfung durchgeführt, gewöhnlich nach vorheriger Identifizierung der kritischen Phasen einer Prüfung.

¹ OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance No.4, Quality Assurance and GLP, Paris, 1992 (as revised in 1999).

Einrichtungsbezogene Inspektionen: Diese stützen sich nicht auf bestimmte Prüfungen, sondern beinhalten die allgemeinen Einrichtungen und Tätigkeiten in einem Labor (Technische Anlagen, Hilfsdienste, Computersysteme, Schulung, Umweltüberwachung, Wartung, Kalibrierung, usw.).

Verfahrensbezogene Inspektionen: Auch diese werden unabhängig von bestimmten Prüfungen durchgeführt. Sie dienen zur Überwachung von sich wiederholenden Verfahren oder Prozessen und werden gewöhnlich stichprobenartig durchgeführt. Diese Inspektionen finden statt, wenn ein Verfahren in einem Labor sehr häufig durchgeführt wird und wenn deshalb prüfungsbezogene Inspektionen für unrationell oder nicht praktikabel gehalten werden. Es wird hierbei eingeräumt, dass die Durchführung verfahrensbezogener Inspektionen von sehr häufig vorkommenden Phasen dazu führen kann, dass einige Prüfungen während ihres experimentellen Teils nicht individuell inspiziert werden."

II.2.2. *Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals*

II.2.2.1. Das Qualitätssicherungspersonal hat zumindest:

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

[ANMERKUNG]: Bedingt durch die Häufigkeit und routinemäßige Durchführung einiger standardisierter Kurzzeit-Prüfungen wird im OECD Konsensdokument über "Qualitätssicherung und GLP" eingeräumt, dass nicht jede Prüfung während der experimentellen Phase von der Qualitätssicherung (QS) überprüft werden muss. In diesen Fällen soll ein verfahrensbezogenes Inspektionsprogramm jede einzelne Prüfungsart einschließen. Die Frequenz derartiger Inspektionen ist unter Berücksichtigung der Anzahl, der Häufigkeit und der Komplexität der in der Prüfeinrichtung durchgeführten Prüfungen in genehmigten Standardarbeitsanweisungen der Qualitätssicherung festzulegen. Die Häufigkeit der Inspektionen ist in den entsprechenden QS-Standardarbeitsanweisungen festzulegen, und in SOPs ist sicherzustellen, dass alle diese Verfahren regelmäßig überprüft werden.

- (f) eine dem Abschlussbericht beizufügende Erklärung abzufassen und zu unterzeichnen, aus der Art und Zeitpunkt der Inspektionen, die inspizierten Phasen der Prüfung sowie die Zeitpunkte, an denen der Leitung und dem Prüfleiter sowie gegebenenfalls einem Principal Investigator Inspektionsergebnisse berichtet wurden, hervorgehen. Weiterhin dient diese Erklärung als Bestätigung, dass der Abschlussbericht die Rohdaten widerspiegelt.

[ANMERKUNG]: Wenn keine individuellen prüfungsbezogenen Inspektionen durchgeführt wurden, muss die QS-Erklärung detailliert angeben, welche Arten von Inspektionen (z. B. verfahrensbezogene) durchgeführt wurden und zu welchem Zeitpunkt. Aus der QS-Erklärung muss hervorgehen, dass der Abschlußbericht überprüft wurde.

II.3. RÄUMLICHKEITEN / EINRICHTUNGEN

III.3.1. Allgemeines

III.3.1.1. Die Prüfeinrichtung hat eine zweckentsprechende Größe, Konstruktion und Lage aufzuweisen, um den Anforderungen der Prüfung zu entsprechen und um Störungen, die die Zuverlässigkeit der Prüfung beeinträchtigen könnten, auf ein Mindestmaß zu beschränken.

III.3.1.2. Die Prüfeinrichtung muss so angelegt sein, dass die einzelnen Arbeitsabläufe ausreichend voneinander getrennt werden können, um die ordnungsgemäße Durchführung jeder einzelnen Prüfung zu gewährleisten.

[ANMERKUNG]: Ein Problem, vor allem bei biologischen in-vitro Prüfungen, stellt die Möglichkeit einer Kontamination des Prüfsystems dar. Die Laboratorien müssen Einrichtungen und Verfahren bereitstellen, durch die solche möglichen Kontaminationen nachweislich verhindert oder kontrolliert werden.

II.4. GERÄTE, MATERIALIEN UND REAGENZIEN

II.4.2. Die bei einer Prüfung verwendeten Geräte sind in regelmäßigen Zeitabständen gemäß den Standardarbeitsanweisungen zu überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren. Aufzeichnungen darüber sind aufzubewahren. Kalibrierungen müssen, wo notwendig, auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können.

[ANMERKUNG]: Die Kalibrierung sollte gegebenenfalls die Rückverfolgbarkeit von Messungen auf durch die zuständigen nationalen Behörden bereitgehaltene grundlegende physikalische Größen erlauben. Die Geräte sollten regelmäßig auf ihre Messgenauigkeit überprüft werden. Kalibriertsubstanzen sollten wie Referenzgegenstände gehandhabt werden, müssen aber nicht aufbewahrt werden.

II.5. PRÜFSYSTEME

II.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme

[ANMERKUNG]: Es bestehen zwar gewisse Überschneidungen zwischen den Anforderungen an "Physikalische und chemische Prüfsysteme" im Abschnitt II.5.1.1. der überarbeiteten OECD GLP-Grundsätze und denjenigen an "Geräte" in Abschnitt II.4.1.. Diese Überschneidungen dürften keinerlei praktische Bedeutung für diese Art von Prüfungen haben. Geräte, die in physikalisch-chemischen Prüfsystemen Verwendung finden, sind gemäß Abschnitt II.4.2. der GLP-Grundsätze in regelmäßigen Zeitabständen nach entsprechenden Standardarbeitsanweisungen zu überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren.

II.5.2. *Biologische Prüfsysteme*

- II.5.2.1. Für die Aufbewahrung, Unterbringung, Handhabung und Pflege von biologischen Prüfsystemen sind geeignete Bedingungen zu schaffen, um die Qualität der Daten zu gewährleisten.
- II.5.2.2. Neu eingetroffene tierische und pflanzliche Prüfsysteme sind getrennt unterzubringen, bis ihr Gesundheitszustand festgestellt worden ist. Wenn eine ungewöhnliche Sterblichkeit oder Morbidität auftritt, darf diese Lieferung nicht bei Prüfungen benutzt werden und ist gegebenenfalls auf geeignete Weise zu vernichten. Bei Beginn der experimentellen Phase der Prüfung sollen die Prüfsysteme frei sein von allen Krankheiten oder Beeinträchtigungen, die den Zweck oder die Durchführung der Prüfung beeinflussen könnten. Prüfsysteme, die im Verlauf der Prüfung erkranken oder verletzt sind, sind, falls notwendig, zu isolieren und zu behandeln, um die Integrität der Prüfung zu gewährleisten. Über Diagnose und Behandlung etwaiger Krankheiten vor oder im Verlauf einer Prüfung sind Aufzeichnungen zu führen.
- II.5.2.3. Über Herkunft, Ankunftsdatum und Zustand bei der Ankunft der Prüfsysteme müssen Aufzeichnungen geführt werden.
- II.5.2.4. Biologische Prüfsysteme sind vor der ersten Applikation des Prüf- oder Referenzgegenstandes während eines ausreichenden Zeitraumes an die Umweltbedingungen der Prüfung zu akklimatisieren.
- II.5.2.5. Alle zur Identifizierung der Prüfsysteme erforderlichen Angaben sind auf Käfigen oder Behältern anzubringen. Prüfsystem-Individuen, die im Verlauf der Prüfung aus ihren Käfigen oder Behältnissen entnommen werden, müssen, wo immer möglich, geeignete Identifizierungsmerkmale tragen.
- II.5.2.6. Während des Gebrauchs sollen alle Käfige oder Behälter für Prüfsysteme in angemessenen Abständen gereinigt und keimarm gemacht werden. Materialien, mit denen die Prüfsysteme in Berührung kommen, sollen frei sein von Verunreinigungen in Konzentrationen, die Auswirkungen auf die Prüfung haben könnten. Einstreu für Tiere soll so oft gewechselt werden, wie es die gute Tierpflegepraxis erfordert. Die Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln ist zu dokumentieren.

[ANMERKUNG 1]: Informationen über das Prüfsystem: Zur Dokumentation von Wachstum, Lebensfähigkeit und Kontaminationsfreiheit der einzelnen Chargen von in-vitro Prüfsystemen sind Aufzeichnungen zu führen. Es ist wichtig, dass für in-vitro Prüfungen Herkunft, Unterstamm und Haltung des Prüfsystems bekannt sind und aufgezeichnet werden.

[ANMERKUNG 2]: Charakterisierung des Prüfsystems, insbesondere bei in-vitro Prüfungen: Es ist unabdingbar sicherzustellen, dass das im Prüfplan beschriebene Prüfsystem verwendet wird und es frei von Kontaminationen ist. Dies kann z.B. durch die regelmäßige Überprüfung der genetischen Merkmale, des Karyotyps oder die Prüfung auf Mykoplasmen erreicht werden.

[ANMERKUNG 3]: Getrennte Unterbringung von Prüfsystemen: Bei biologischen Kurzzeit-Prüfungen ist eine getrennte Unterbringung tierischer oder pflanzlicher Prüfsysteme nicht immer erforderlich. In Standardarbeitsanweisungen der Prüfeinrichtung sollten das Verfahren zur Feststellung des Gesundheitszustands (z.B. historische Zucht- und Lieferantangaben,

Beobachtungen, serologische Untersuchungen) sowie etwaige nachfolgende Maßnahmen festgelegt werden.

[ANMERKUNG 4]: Überwachung und Verhinderung von Beeinträchtigungen von in-vitro Prüfungen durch Fremdstoffe: Es ist sicherzustellen, dass Wasser, Glasgeräte und andere Laborgeräte frei von Substanzen sind, die die Durchführung der Prüfung beeinträchtigen könnten. Um dieses abzusichern, sind Kontrollgruppen im Prüfplan vorzusehen. Die Durchführung von regelmäßigen Systemüberprüfungen sind als Ergänzung wünschenswert.

[ANMERKUNG 5]: Charakterisierung der Nährmedien: Art, Zusammensetzung und Chargenbezeichnung der einzelnen Medien (z. B. Antibiotika, Sera usw.) sind zu dokumentieren. Standardarbeitsanweisungen sollten die Herstellung und Verwendung dieser Medien festschreiben.

[ANMERKUNG 6]: Verwendung des Prüfsystems: Unter bestimmten Umständen ist in einigen Mitgliedstaaten die wiederholte Verwendung eines Tieres oder die gleichzeitige Prüfung mehrerer Substanzen an einem Tier zulässig. In all diesen Fällen gehört es zur Guten Laborpraxis, die frühere Verwendung des jeweiligen Tieres chronologisch lückenlos zu dokumentieren und im Abschlussbericht der Prüfung aufzuführen. Außerdem ist zu belegen, dass eine solche Vorgehensweise die Beurteilung des/r Prüfgegenstandes(-gegenstände) nicht beeinträchtigt.

II.6. PRÜF- UND REFERENZGEGENSTÄNDE

II.6.2. *Charakterisierung*

- II.6.2.1. Jeder Prüf- und Referenzgegenstand ist in geeigneter Weise zu kennzeichnen (z.B. durch Code, Chemical-Abstracts-Register-Nummer (CAS-Nummer), Bezeichnung, biologische Parameter).
- II.6.2.2. Für jede Prüfung müssen Identität, einschließlich Chargennummer, Reinheit, Zusammensetzung, Konzentration oder sonstige Eigenschaften zur Charakterisierung jeder Charge der Prüf- oder Referenzgegenstände bekannt sein.
- II.6.2.3. Bei der Lieferung des Prüfgegenstandes durch einen Auftraggeber ist in Zusammenarbeit zwischen Auftraggeber und Prüfeinrichtung ein Verfahren festzulegen, auf welche Weise die Identität des Prüfgegenstandes, der in der Prüfung eingesetzt wird, eindeutig bestätigt wird.
- II.6.2.4. Die Stabilität der Prüf- und Referenzgegenstände unter Lager- und Prüfbedingungen muss für alle Prüfungen bekannt sein.
- II.6.2.5. Falls der Prüfgegenstand in einem Trägerstoff verabreicht wird, sind die Homogenität, Konzentration und Stabilität des Prüfgegenstandes in diesem Trägerstoff zu bestimmen. Bei Prüfgegenständen für Freilandprüfungen (z.B. Spritzflüssigkeiten) können diese Parameter durch getrennte Laboruntersuchungen bestimmt werden.
- II.6.2.6. Für eine eventuelle analytische Absicherung ist von jeder Charge eines Prüfgegenstandes, der in einer Prüfung, mit Ausnahme von Kurzzeit-Prüfungen, verwendet wird, ein Rückstellmuster aufzubewahren.

[ANMERKUNG 1]: Es sollten ausreichende Informationen zur Charakterisierung jeder Charge der Prüf- und Referenzgegenstände vorliegen. Um die gegenseitige Anerkennung in allen

Mitgliedstaaten zu fördern, wird dringend empfohlen, diese Angaben, falls sie benötigt werden, unter Einhaltung der GLP-Grundsätze zu ermitteln. Im Frühstadium der Entwicklung eines Prüfgegenstandes können die analytischen Prüfungen zur Charakterisierung auch nach Durchführung der biologischen Prüfung erfolgen. Es sollten jedoch bestimmte Informationen über die chemische Struktur des Prüfgegenstandes vor Beginn der Prüfung vorliegen.

[ANMERKUNG 2]: Um die gegenseitige Anerkennung in allen Mitgliedstaaten zu fördern, wird empfohlen, die Stabilität der Prüf- und Referenzgegenstände unter Lagerbedingungen, falls sie benötigt wird, unter Einhaltung der GLP-Grundsätze zu ermitteln.

[ANMERKUNG 3]: Es bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den Anforderungen der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Ermittlung der Konzentration, Stabilität und Homogenität des Prüfgegenstandes in einem Trägerstoff. Bei bestimmten biologischen Kurzzeit-Prüfungen ist es zudem nicht immer möglich, derartige Analysen prüfungsbegleitend durchzuführen. Falls bei bestimmten Kurzzeit-Prüfungen die Zeitspanne zwischen Herstellung und Anwendung einer normalerweise haltbaren Substanz nur wenige Minuten beträgt, könnte sich die Stabilitätsbestimmung des Prüfgegenstandes erübrigen. Aus diesen Gründen ist es unerlässlich, dass die analytischen Anforderungen im Prüfplan festgelegt und genehmigt sowie im Abschlussbericht genau wiedergegeben werden.

[ANMERKUNG 4]: Die Daten hinsichtlich der Punkte II.6.2.4 und II.6.2.5 des Abschnittes "Charakterisierung" der Prüf- und Referenzgegenstände in den GLP-Grundsätzen (siehe oben) können bei physikalisch-chemischen Prüfungen, die zur Bestimmung eben dieser Daten durchgeführt werden, nicht vorher bekannt sein.

II.7. STANDARDARBEITSANWEISUNGEN

[ANMERKUNG]: Die in Abschnitt II.7.4.4. der überarbeiteten GLP-Grundsätze (Prüfsysteme) veranschaulichenden Beispiele beziehen sich vorwiegend auf biologische Prüfsysteme und sind möglicherweise bei physikalisch-chemischen Prüfungen nicht relevant. Die Leitung der Prüfeinrichtung hat sicherzustellen, dass geeignete Standardarbeitsanweisungen für die in der Einrichtung durchgeführten Prüfungen vorliegen.

II.8. PRÜFUNGSABLAUF

II.8.1. *Prüfplan*

II.8.1.1. Vor Beginn jeder Prüfung muss ein schriftlicher Prüfplan vorliegen. Der Prüfplan muss vom Prüfleiter durch datierte Unterschrift genehmigt und vom Qualitätssicherungspersonal auf GLP-Konformität gemäß Abschnitt II.2.2.b) überprüft werden. Der Prüfplan sollte auch von der Leitung der Prüfeinrichtung und dem Auftraggeber genehmigt werden, falls dies durch nationale Vorschriften oder Gesetze in dem Staat, in dem die Prüfung durchgeführt wird, gefordert wird.

II.8.1.3. Bei Kurzzeitprüfungen kann ein Standard-Prüfplan mit prüfungsspezifischen Ergänzungen benutzt werden.

[ANMERKUNG]: Falls eine bestimmte Kurzzeit-Prüfung oder eine Reihe solcher Prüfungen in einer Prüfeinrichtung häufig durchgeführt werden, kann es zweckmäßig sein, einen sogenannten

"Standard-Prüfplan" mit der Mehrzahl der geforderten allgemeinen Informationen zu erstellen und im voraus von der Leitung der Prüfeinrichtung, von dem/den zuständigen Prüfleiter(n) und von der QS genehmigen zu lassen.

Prüfungsspezifische Ergänzungen derartiger Pläne (z. B. mit näheren Angaben zum Prüfgegenstand, Termin für den Beginn der experimentellen Phase) sollten dann als ergänzendes Dokument herausgegeben werden, das lediglich die datierte Unterschrift des jeweils zuständigen Prüfleiters benötigt. Der vollständige Prüfplan besteht aus der Kombination von "Standard-Prüfplan" und der prüfungsspezifischen Ergänzung. Es ist wichtig, dass derartige Ergänzungen der Leitung der Prüfeinrichtung sowie dem QS-Personal rechtzeitig zur Verfügung gestellt werden.

II.8.2. *Inhalt des Prüfplans*

[ANMERKUNG]: Der Inhalt des vollständigen Prüfplans (d. h. des "Standard-Prüfplans" inklusive der prüfungsspezifischen Ergänzung) sollte mit in den folgenden Anmerkungen beschriebenen Ausnahmen die Anforderungen der OECD GLP-Grundsätze erfüllen:

Der Prüfplan muss mindestens folgende Angaben enthalten:

II.8.2.1. Bezeichnung der Prüfung, der Prüf- und der Referenzgegenstände

- a) beschreibender Titel;
- b) Erklärung über Art und Zweck der Prüfung;

[ANMERKUNG]: Diese Erklärung kann entfallen, wenn die Informationen durch den beschreibenden Titel gegeben werden;

- c) Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch Code oder Name (IUPAC, CAS-Nummer, biologische Parameter usw.);
- d) zu verwendender Referenzgegenstand.

II.8.2.5. *Einzelangaben (soweit zutreffend)*

- a) Begründung für die Wahl des Prüfsystems;
- b) Charakterisierung des Prüfsystems, wie Tierart, Stamm, Unterstamm, Herkunft, Anzahl, Körpergewichtsbereich, Geschlecht, Alter und sonstige sachdienliche Angaben;
- c) Applikationsmethode und Begründung für deren Wahl;
- d) Dosierungen und/oder Konzentration(en), Häufigkeit und Dauer der Applikation;

[ANMERKUNG]: Die Einzelangaben zu Punkt a - d können bei physikalisch-chemischen Prüfungen entfallen

- e) Ausführliche Angaben über die experimentelle Gesamtplanung, einschließlich der chronologischen Beschreibung des Prüfungsablaufs, aller Methoden, Materialien und Bedingungen, sowie Art und Häufigkeit der vorzunehmenden Analysen, Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen und die gegebenenfalls anzuwendenden statistischen Verfahren.

[ANMERKUNG]: Diese Angaben können im Allgemeinen als kurze Zusammenfassung oder als Querverweise auf entsprechende Standardarbeitsanweisungen oder Prüfrichtlinien erfolgen.

II.9. BERICHT ÜBER DIE PRÜFERGEBNISSE

II.9.1. Allgemeines

- II.9.1.1. Für jede Prüfung muss ein Abschlussbericht erstellt werden. Bei Kurzzeitprüfungen kann ein Standard-Abschlussbericht mit prüfungsspezifischen Ergänzungen erstellt werden.

[ANMERKUNG]: Falls Prüfungen mit "Standard-Prüfplänen" durchgeführt werden, kann auch die Verwendung von "Standard-Abschlussberichten" angebracht sein, die die Mehrzahl der geforderten allgemeinen Informationen enthalten und die im voraus von der Leitung der Prüfeinrichtung sowie von dem/den zuständigen Prüfleiter(n) genehmigt werden. Prüfungsspezifische Ergänzungen solcher Berichte (z. B. mit näheren Angaben zum Prüfgegenstand und den gewonnenen Einzelergebnissen) können als ergänzendes Dokument herausgegeben werden, welches nur die datierte Unterschrift des jeweils zuständigen Prüflleiters erfordert. Falls der Prüfplan vor Beginn oder im Verlauf einer Prüfung geändert oder ergänzt wurde, ist die Verwendung eines "Standard-Abschlussberichtes" nur dann zulässig, wenn dieser ebenfalls geändert oder ergänzt wird.

II.9.2. Inhalt des Abschlussberichts

[ANMERKUNG]: Der Inhalt des vollständigen Abschlussberichts (d. h. des "Standard-Abschlussberichts" inklusive der prüfungsspezifischen Ergänzung) sollte mit in den folgenden Anmerkungen beschriebenen Ausnahmen die Anforderungen der OECD GLP-Grundsätze erfüllen:

Der Abschlussbericht muss mindestens folgende Angaben enthalten:

II.9.2.1. Bezeichnung der Prüfung, der Prüf- und Referenzgegenstände

- a) beschreibender Titel;
- b) Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch Code oder Name (IUPAC, CAS-Nummer, biologische Parameter usw.);
- c) Bezeichnung des Referenzgegenstandes durch den chemischen Namen;
- d) Charakterisierung des Prüfgegenstandes einschließlich Reinheit, Stabilität und Homogenität.

[ANMERKUNG]: Dies kann nicht relevant sein, wenn die Prüfung durchgeführt wurde, um eben diese Daten zu gewinnen.

II.9.2.4. *Erklärung*

Qualitätssicherungserklärung, aus der Art und Zeitpunkt der Inspektionen, die inspizierten Phasen der Prüfung sowie Zeitpunkte hervorgehen, an denen der Leitung und dem Prüfleiter sowie gegebenenfalls einem Principal Investigator Inspektionsergebnisse berichtet wurden. Diese Erklärung dient auch als Bestätigung, dass der Abschlussbericht die Rohdaten widerspiegelt.

[ANMERKUNG]: Hier soll gegebenenfalls die Durchführung von verfahrensbezogenen Inspektionen reflektiert werden. Die QS-Erklärung muss eindeutig zu erkennen geben, dass der Abschlussbericht überprüft wurde. [Siehe auch weiter oben die Anmerkung zu "Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals, II.2.2.2.f].