

Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland

Handbuch Anhang 4: Multi-Site-Prüfungen

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“
BLAC-AS GLP**

Stand: Januar 2018

Anhang 4: Multi-Site-Prüfungen

Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen können aus einer Vielzahl von Gründen als Multi-Site-Prüfungen (MSP) durchgeführt werden. Bei einer MSP werden Phasen dieser Prüfung aufgrund geographischer oder organisatorischer Bedingungen oder aufgrund der Anwendung spezieller Verfahren an mehr als einem Prüfstandort durchgeführt. Im OECD Konsensdokument Nr. 13 über MSP wird die Phase einer Prüfung als "... eine bestimmte Aufgabe oder eine Reihe von Aufgaben im Rahmen der Durchführung einer Prüfung" definiert. Unter dem Begriff "Aufgaben" sind sämtliche Einzelschritte einer GLP-Prüfung zu verstehen. Dazu zählen u. a.:

- Feldteil einer Freilandprüfung
- Histopathologische Befundung
- Analytik im Rahmen von toxikologischen bzw. ökotoxikologischen Prüfungen
- Archivierung

Aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Prüftätigkeiten an unterschiedlichen Prüfstandorten durchgeführt werden, sind die Planung, die eindeutige Zuordnung von Verantwortlichkeiten, eine wirkungsvolle Kommunikation und eine nachvollziehbare Kontrolle der Prüfung von entscheidender Bedeutung.

Auch wenn eine MSP sich aus einer Reihe von Untersuchungen und Tätigkeiten zusammensetzt, die an mehr als einem Prüfstandort durchgeführt werden, handelt es sich dennoch um eine einzige Prüfung. Das bedeutet, dass ein einziger Prüfplan (PP) vorhanden ist, ein/e einzige/r PL die Verantwortung für die Gesamtprüfung übernimmt und ein einziger Abschlussbericht (AB) erstellt wird. Mit der Definition zu MSP im Konsensdokument wird jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch weiterhin komplexe Prüfungen (Untersuchungen) in einzelne eigenständige GLP-Prüfungen gesplittet werden können.

In der Regel ist der/die PL am Standort der LPE angesiedelt. Ist dies nicht der Fall, sollte das Inspektionsteam bei der Auditierung einer Prüfung im Rahmen einer Inspektion der PE dennoch darauf bestehen, dass der/die PL befragt werden kann. Es sollte überprüft werden, ob der/die PL die Fähigkeiten hat, alle Phasen einer Prüfung verantwortlich zu beaufsichtigen und ob die Voraussetzungen dafür in der PE gegeben sind.

Jede Phase einer Multi-Site-Prüfung muss in der Regel unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden und durch eine Inspektionskommission überprüfbar sein. Ein beteiligter PSt verfügt daher entweder über eine eigene GLP-Bescheinigung oder wird als abhängiger PSt der PE tätig. Falls Phasen einer Prüfung an einem PSt nicht unter GLP-Bedingungen durchgeführt wurden, ist dieses im statement of compliance zu berichten.

Im Folgenden werden Fragen formuliert, die bei der Inspektion von Multi-Site-Prüfungen von Bedeutung sein können:

1. Organisation und Personal

- 1.1.1.1. Wurden im Rahmen der Prüfungsplanung zwischen der auftraggebenden PE und dem auftragnehmenden PSt schriftliche Vereinbarungen u. a. hinsichtlich der Festlegung von Verantwortlichkeiten, der Art und des Umfangs erforderlicher Informationen, einzuhaltender Kommunikationswege, der Sicherstellung angemessener Maßnahmen der QS, der Gestaltung des Abschlussberichtes, der Archivierungsmodalitäten und der einzuleitenden Maßnahmen bei unvorhergesehenen Ereignissen getroffen?
- 1.1.1.2. Wann wurde der/die PL von der LPE benannt? Wo ist der/die PL angesiedelt?
- 1.1.1.3. Wurden bei der Auswahl des PSt und der Vergabe von Prüfungsphasen PL und QS beteiligt? Hat sich der/die PL davon überzeugt, dass der PSt die GLP-Grundsätze einhalten kann?
- 1.1.1.4. Wurden geeignete Kommunikationswege im Voraus festgelegt, eingerichtet und getestet?
- 1.1.1.5. Fand die Kommunikation zwischen den Beteiligten direkt statt und wurde diese dokumentiert?
- 1.1.1.6. Wurde vor Beginn der Prüfung bzw. falls notwendig vor einer entsprechenden Prüfungsphase ein oder mehrere PI benannt? Wie hat der/die PL die Aufsicht über Prüfungsphasen sichergestellt, sofern kein/keine PI benannt wurde?
- 1.1.1.7. Wurde ein Verfahren für das Ersetzen einer/eines PI festgelegt?
- 1.1.1.8. Wurden allen beteiligten Personen die Erfordernisse der Prüfung bekannt gemacht?
- 1.1.1.9. Liegen für alle Personen (auch für befristet Beschäftigte, sofern diese prüfungsrelevante Tätigkeiten durchführen) Qualifikationsnachweise und Aufgabenbeschreibungen vor?
- 1.1.1.10. Enthält das Master Schedule der PE Angaben über beteiligte PSt, PI, Prüfungsphasen ggf. mit entsprechender Codierung, den Beginn und das Ende der Gesamtprüfung?
- 1.1.1.11. Enthält das Master Schedule eines PStes Angaben über PE, PL, PI, Prüfungsphase ggf. mit Codierung der Prüfung, Beginn und Ende der entsprechenden Prüfungsphase?

2. Qualitätssicherung

- 2.1.1.1. Wurde eine federführende QS benannt?
- 2.1.1.2. Wo ist die federführende QS angesiedelt?
- 2.1.1.3. Wurde zwischen der federführenden QS und ggf. den an den PSten tätigen QS ein gemeinsamer Inspektionsplan vor Beginn der Prüfung erstellt?
- 2.1.1.4. Wurde das beteiligte QS-Personal benannt?
- 2.1.1.5. Wurden die Verantwortlichkeiten und der Umfang der Überwachungsaufgaben der beteiligten QS festgelegt?
- 2.1.1.6. Welche SOP werden für das Überwachungsprogramm zugrunde gelegt?

- 2.1.1.7. Liegen den an den PSt beteiligten QS Kopien der Prüfpläne und ggf. der Prüfplanänderungen vor?
- 2.1.1.8. Wie erfolgt die Berichterstattung durch die an den PSt verantwortlichen QS?
- 2.1.1.9. Wurden die Inspektionsergebnisse am PSt unverzüglich an PI, LPSt, PL, LPE und federführende QS berichtet?

3. Prüfplan

- 3.1.1.1. Wurde die Kenntnisnahme des Prüfplans durch den PI dokumentiert?
- 3.1.1.2. Wurde eine dokumentierte Vereinbarung dahingehend getroffen, dass der/die PI die ihm/ihr übertragene Prüfungsphase in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und den GLP-Grundsätzen durchführt?
- 3.1.1.3. Enthält der Prüfplan Angaben über alle beteiligten PSt (Name und Anschrift), die dort durchgeführten Prüfungsphasen inklusive der Terminvorgaben sowie Name und Anschrift einschließlich Telefonnummern etc. der entsprechenden PI?
- 3.1.1.4. Werden alle beteiligten QS-Einheiten benannt?
- 3.1.1.5. Wurde im Prüfplan, sofern an einem PSt kein/keine PI ernannt wurde, das Personal aufgeführt mit dem sich der/die PL an diesem Prüfstandort unmittelbar verständigt?
- 3.1.1.6. Werden die Prüfungsphasen, die an einem PSt durchgeführt werden sollen, ausführlich im Prüfplan oder in einer Änderung zum Prüfplan dargelegt?
- 3.1.1.7. Werden im Prüfplan die für die Durchführung der entsprechenden Prüfungsphasen relevanten SOP bzw. die anzuwendenden Verfahren benannt?
- 3.1.1.8. Wurden Änderungen zum Prüfplan ausschließlich durch den/die PL begründet und genehmigt?
- 3.1.1.9. Enthält der Prüfplan Angaben darüber, wie die an den PSt erzeugten Daten dem/der PL zur Aufnahme in den Abschlussbericht übermittelt werden?
- 3.1.1.10. Enthält der Prüfplan Angaben über alle Orte der Archivierung?
- 3.1.1.11. Hat die federführende QS den Prüfplan überprüft?
- 3.1.1.12. Wurden die Teile der Prüfpläne die sich auf die Tätigkeiten an den PSten beziehen durch die jeweils verantwortliche QS überprüft?
- 3.1.1.13. Bei Zusammenarbeit von PE/PSt mit unterschiedlichen Sprachen: Enthält der originale Prüfplan Angaben über erforderliche Übersetzungen? Liegen die Übersetzungen dem Prüfplan bei?
- 3.1.1.14. Wie wurde die Richtigkeit und Vollständigkeit eines übersetzten Prüfplans sichergestellt?

4. Standardarbeitsanweisungen

- 4.1.1.1. Hat das Personal an den PSt Zugriff auf alle anzuwendenden SOP?
- 4.1.1.2. Falls am PSt nach SOP der PE gearbeitet werden soll: Hat die LPSt der Verwendung der SOP der PE schriftlich zugestimmt?
- 4.1.1.3. Wurde sichergestellt, dass an den PSt nur die aktuellen Fassungen der SOP der PE vorliegen? Erfolgt ein Austausch neuer Versionen?

- 4.1.1.4. Bei Zusammenarbeit von PE/PSt mit unterschiedlichen Sprachen: Wie wurde die Richtigkeit und Vollständigkeit bei notwendigen Übersetzungen sichergestellt?

5. Prüfungsablauf

- 5.1.1.1. Sind ggf. interne Codierungen der Prüfungsphasen an den PSt auf die ursprüngliche Codierung der Prüfung rückführbar?
- 5.1.1.2. Informieren die PI den/die PL schriftlich über den Fortgang der betreffenden Phasen der Prüfung?
- 5.1.1.3. Wurden dokumentierte Verfahren für den Transfer von Daten und Materialien etabliert, die deren Integrität gewährleisten? Erfolgt eine lückenlose Dokumentation? Wurden entsprechende Zuständigkeiten festgeschrieben?
- 5.1.1.4. Wurden Regelungen über Lagerung, Rückgabe und Entsorgung überschüssiger Prüf- und Referenzgegenstände getroffen?
- 5.1.1.5. Wurden Abweichungen vom Prüfplan oder von SOP zeitnah an den/die PL gemeldet?
- 5.1.1.6. Wurden diese am PSt dokumentiert und durch den/die PI bestätigt? Hat der/die PL die Kenntnisnahme bestätigt und erforderliche Maßnahmen durchgeführt?
- 5.1.1.7. Hat der/die PI nach Abschluss der Prüfungsphase u. a. alle Rohdaten, Proben etc. an den/die PL weitergeleitet oder diese gemäß Prüfplan archiviert? Wurde der/die PL über die Archivierung in Kenntnis gesetzt?
- 5.1.1.8. Wurden am PSt Proben entsorgt? Liegt eine schriftliche Zustimmung durch den/die PL vor?
- 5.1.1.9. Kennt das Personal an den PSt alle aktuell anzuwendenden Verfahren? Wurden entsprechende Schulungsmaßnahmen durchgeführt? Wurden diese dokumentiert?

6. Abschlussbericht

- 6.1.1.1. Enthält der Abschlussbericht Angaben über alle beteiligten PSt, die PI und die an sie delegierten Prüfungsphasen und deren Ergebnisse sowie alle Aufgaben im Rahmen der Gesamtprüfung?
- 6.1.1.2. Wurden Teilberichte durch PI erstellt? Wurden diese in den Gesamtbericht integriert, durch die entsprechenden PI unterschrieben und wurde erklärt, inwieweit die Phase der Prüfung unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurde? Wurde der Teilbericht durch die am PSt verantwortliche QS überprüft?
- 6.1.1.3. Wurden im Abschlussbericht alle Prüfungsphasen und alle Beiträge der PI berücksichtigt? Enthalten die Beiträge der PI schriftliche Zusicherungen, dass die GLP-Grundsätze eingehalten wurden?
- 6.1.1.4. Hat der/die PL den Abschlussbericht datiert unterschrieben und die Verantwortung für die Zuverlässigkeit aller Daten übernommen, indem er erklärt hat, inwieweit die Gesamtprüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmt?

- 6.1.1.5. Enthält der Abschlussbericht Angaben über alle Aufbewahrungsorte prüfungsbezogener Rohdaten, Unterlagen, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben?
- 6.1.1.6. Wurde der Abschlussbericht durch die federführende QS inspiziert?
- 6.1.1.7. Liegt dem Abschlussbericht eine unterzeichnete Erklärung der federführenden QS bei?
Enthält diese Angaben über die durchgeführten Inspektionen an allen PSt oder wird auf Erklärungen der an den PSt verantwortlichen QS verwiesen?
- 6.1.1.8. Wurden Korrekturen und Ergänzungen eines Abschlussberichtes in Form von Nachträgen durch den/die PL vorgenommen? Erfolgte eine Abstimmung zwischen PL und PI, sofern es sich um einen Nachtrag zu einer delegierten Phase einer Prüfung handelt?