

Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland

Handbuch

Anhang 5: Anwendungsbereiche der GLP

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

Stand: Januar 2018

Anhang 5: Anwendungsbereiche der GLP

1. GLP-Anforderungen in EU-Rechtsnormen

Dieser Abschnitt ist angelehnt an das Dokument „EU legislation with Good Laboratory Practice (GLP) provisions“ der Europäischen Kommission von März 2016 (herunterzuladen auf der Internetseite der Europäischen Kommission).

Ergänzungen und Aktualisierungen, die sich seit der Veröffentlichung dieses Dokuments bis Juli 2017 ergeben haben, sind *kursiv* gesetzt.

1.1. Chemikalien

1.1.1. Richtlinie (EG) Nr. 2004/10 (GLP)

Richtlinie (EG) Nr. 2004/10 vom 11. Februar 2004 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen (kodifizierte Fassung)

1.1.2. Verordnung (EG) Nr.1907/2006 (REACH)

Verordnung (EG) Nr.1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission

- Durchführung von **toxikologischen und ökotoxikologischen** Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Artikel 13 Absatz 4)

Anmerkung: Die REACH-Verordnung lässt zwar neben GLP auch andere internationale Standards, die von der Kommission oder von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als gleichwertig anerkannt sind, zu. Derartige Standards sind derzeit aber nicht verfügbar (siehe auch Q&A der ECHA, ID number 0117).

1.1.3. Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)

Verordnung (EG) Nr.1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

- Durchführung von **toxikologischen und ökotoxikologischen** Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durch Bezug auf Artikel 13 Absatz 4 REACH-Verordnung (CLP-VO Artikel 8 Absatz 4)

- Zur Prüfung in Bezug auf **physikalische Gefahren** (CLP-VO Artikel 8 Absatz 5) können laut „ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria (November 2013)“ neben der GLP auch die Regularien der EN ISO/IEC 17025 (Kompetenzfeststellung für Prüf- und Kalibrierlaboratorien) oder andere international anerkannte Standards angewandt werden.

1.2. Biozide und Pflanzenschutzmittel

1.2.1. Verordnung (EU) Nr. 528/2012 (Biozidprodukte)

Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten

- Durchführung von **toxikologischen und ökotoxikologischen** Prüfungen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (Verordnung (EU) Nr. 528/2012, Anhang II Nr. 6 mit Verweis auf Richtlinie 2004/10/EG)

Anmerkung: Die Biozid-Verordnung lässt zwar neben GLP auch andere internationale Standards, die von der Kommission oder von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als gleichwertig anerkannt sind, zu. Derartige Standards sind derzeit aber nicht verfügbar (siehe auch Q&A der ECHA, ID number 0989).

- Für Prüfungen zu **physikalisch-chemischen** Eigenschaften werden nur anerkannte internationale Standards gefordert (Verordnung (EU) Nr. 528/2012, Anhang II Nr. 6)

1.2.2. Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 (Pflanzenschutzmittel)

Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates in Verbindung mit der Verordnung (EU) Nr. 283/2013 und Verordnung (EU) Nr. 284/2013

- **Versuchs- und Studienberichte** sind in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen zu erstellen.

Verordnung (EU) Nr. 283/2013 der Kommission vom 1. März 2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

- **Versuche und Analysen**, die der Gewinnung von Daten über Eigenschaften oder die Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt dienen, (Verordnung (EU) Nr. 283/2013 Anhang Einleitung Nr. 3.1) sind nach den GLP-Grundsätzen durchzuführen. Abweichende Regelungen sind im Anhang Einleitung Nr. 3.2 der Verordnung z. B. für Versuche und Analysen zur Gewinnung von Daten über Kleinkulturen aufgeführt.

Verordnung (EU) Nr. 284/2013 der Kommission vom 1. März 2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

- **Versuche und Analysen**, die der Gewinnung von Daten über Eigenschaften oder die Unbedenklichkeit für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt dienen, (Verordnung (EU) Nr. 284/2013 Anhang Einleitung Nr. 3.1) sind nach den GLP-Grundsätzen durchzuführen. Abweichende Regelungen sind im Anhang Einleitung Nr. 3.2 bis 3.4 der Verordnung aufgeführt.

1.3. Lebensmittel/Futtermittel

1.3.1. Verordnung (EG) Nr. 429/2008 (Futtermittelzusatzstoffe)

Verordnung (EG) Nr. 429/2008 der Kommission vom 25. April 2008 mit Durchführungsbestimmungen zur Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Erstellung und Vorlage von Anträgen sowie der Bewertung und Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen

- Durchführung und Dokumentation der Untersuchungen mit geeigneten Qualitätsstandards, z. B. der Guten Laborpraxis (Verordnung (EG) Nr. 429/2008 Anhang II)
- Bei Durchführung von In-vivo oder In-vitro-Untersuchungen außerhalb der Gemeinschaft: Nachweis, dass die betreffenden Einrichtungen den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis oder ISO-Normen entsprechen (Verordnung (EG) Nr. 429/2008 Anhang II)

Weitere Ausführungen zu GLP-Erfordernis sind in den Abschnitt 2 und 3 des Anhangs II Verordnung (EG) Nr. 429/2008 zu finden, unter anderem zu toxikologischen Untersuchungen

1.3.2. Verordnung (EU) Nr. 234/2011 (Lebensmittelzusatzstoffe)

Verordnung (EU) Nr. 234/2011 der Kommission vom 10. März 2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1331/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen

- **toxikologische Versuche** nach Grundsätzen der GLP (Verordnung (EU) Nr. 234/2011 Erwägungsgrund Nr. 7)
- **toxikologische Untersuchungen** sind in Einrichtungen durchzuführen, die den Anforderungen der Richtlinie 2004/10/EG genügen (Verordnung (EU) Nr. 234/2011, Artikel 5 Absatz 7)

1.3.3. Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013 (Genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel)

Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013 der Kommission vom 3. April 2013 über Anträge auf Zulassung genetisch veränderter Lebens- und Futtermittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 641/2004 und (EG) Nr. 1981/2006 der Kommission

- **toxikologische Untersuchungen** sind in Einrichtungen durchzuführen,
 - die den Anforderungen der Richtlinie 2004/10/EG entsprechen (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a) oder
 - die den „OECD Principles of Good Laboratory Practice“ (OECD- Grundsätze der Guten Laborpraxis, GLP), sofern sie außerhalb der EU durchgeführt werden, entsprechen (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe b).
- Alle **anderen Untersuchungen** (außer den toxikologischen) müssen
 - den in der Richtlinie 2004/10/EG niedergelegten Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) genügen (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Absatz 2 Buchstabe a) oder
 - von Einrichtungen durchgeführt werden, die gemäß der einschlägigen ISO-Norm akkreditiert sind (Durchführungsverordnung (EU) Nr. 503/2013, Artikel 4 Nr. 2b).

1.3.4. Empfehlung der Kommission 97/618/EG vom 29. Juli 1997 (Neuartige Lebensmittel)

Empfehlung der Kommission vom 29. Juli 1997 zu den wissenschaftlichen Aspekten und zur Darbietung der für Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten erforderlichen Informationen sowie zur Erstellung der Berichte über die Erstprüfung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (97/618/EG)

- Untersuchungen (**Bestimmung des Allergen Potentials** – Anhang Teil I Nr. 3.10 der Empfehlung 97/618/EG) sollten den entsprechenden Grundsätzen und ethischen Prinzipien der guten klinischen Praxis und der guten Laborpraxis entsprechen
- **Studien zur Ermittlung von ernährungswissenschaftlichen Informationen** über das neuartige Lebensmittel (Anhang Teil I Nr. 5 Abschnitt XI der Empfehlung 97/618/EG) sind die Grundsätze und ethischen Prinzipien der guten klinischen Praxis und der guten Laborpraxis anzuwenden

1.4. Arzneimittel und Medizinprodukte

1.4.1. Richtlinie 2003/63/EG der Kommission (Humanarzneimittel)

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel in Verbindung mit der Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

- **Präklinische (pharmako-toxikologische)** Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen (Richtlinie 2003/63/EG Anhang I „Einführung und allgemeine Grundlagen“ Absatz 9)
- **Toxikologische Prüfungen** für Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung (Richtlinie 2003/63/EG Anhang Teil III Ziffer 2.2 Module 4)

1.4.2. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Klinische Prüfungen)

Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

- **Nichtklinische Informationen** müssen auf Daten aus Studien beruhen, die unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis durchgeführt wurden (Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Artikel 25 Absatz 3)

1.4.3. Richtlinie 2009/9/EG (Tierarzneimittel)

Richtlinie 2009/9/EG der Kommission vom 10. Februar 2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel

- **Pharmakologische, toxikologische sowie Rückstands- und Unbedenklichkeitsprüfungen** sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchzuführen (Richtlinie 2009/9/EG Anhang I „Einleitung und allgemeine Grundlagen“ Absatz 6)

1.4.4. Verordnung (EU) 2017/745 (Medizinprodukte)

Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates

Anmerkung: Die Verordnung ist am 25. Mai 2017 in Kraft getreten. Sie gilt ab dem 26. Mai 2020 (Abweichungen s. Artikel 123 Absatz 3 der VO)

Nach Anhang II „Technische Dokumentation“ Nr. 6.1 (Vorklinische und klinische Daten) ist zu bestimmten Prüfungen gegebenenfalls die Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen nachzuweisen.

1.5. Kosmetische Mittel

1.5.1. Verordnung (EG) Nr. 1223/2009

Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel

- **nichtklinische Sicherheitsstudien** (nach 30.06.1988) müssen nach den Grundsätzen der guten Laborpraxis durchgeführt werden (Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 Artikel 10 Absatz 3)

Anmerkung: Die Verordnung lässt zwar neben GLP auch andere internationale Standards, die von der Kommission oder von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als gleichwertig anerkannt sind, zu. Derartige Standards sind derzeit aber nicht verfügbar.

1.6. Detergenzien

1.6.1. Verordnung (EG) Nr. 648/2004

Verordnung (EG) Nr. 648/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 über Detergenzien

- **Bestimmung der biologische Abbaubarkeit von Tensiden** nach festgelegten Prüfungen sollten in Labors durchgeführt werden, die der Norm EN/ISO/IEC/17025 oder den Grundsätzen der Guten Laborpraxis entsprechen (Verordnung (EG) Nr. 648/2004, Erwägungsgrund 30, Artikel 7)

2. GLP-Pflicht im deutschen Recht

Im Chemikaliengesetz wird die Einhaltung der GLP-Grundsätze für nichtklinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen von Stoffen oder Gemischen, deren Ergebnisse die behördliche Bewertung möglicher Gefahren für Mensch und Umwelt ermöglichen sollen, verbindlich vorgeschrieben.

In der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP)¹ wird in Nummer 2 der Anwendungsbereich für Biozide (1), Chemikalien (2), Pflanzenschutzmittel (3), Arzneimittel (4), Sprengstoffe (5) und Lebensmittel- und Futtermittelzusatzstoffe (6) konkretisiert. Dem Anwendungsbereich des § 19a Absatz 1 ChemG unterliegen insbesondere folgende nichtklinische experimentelle Prüfungen:

1. Prüfungen der zulassungsbedürftigen Biozid-Produkte hinsichtlich der nach § 12 d Absatz 2 Satz 1 ChemG im Zulassungsverfahren beizufügenden Prüfnachweise
2. Prüfungen von Stoffen nach Artikel 13 Absatz 4 der VO (EG) Nr. 1907/2006 hinsichtlich ihrer Ökotoxizität und Toxizität;
3. Prüfungen der zulassungsbedürftigen Pflanzenschutzmittel hinsichtlich der nach Artikel 8 Absatz 2 und Artikel 33 Absatz 3 der VO (EG) Nr. 1107/2009 vorzulegenden Versuchsberichte und Studien;
4. Prüfungen der zulassungspflichtigen Arzneimittel nach § 21 Arzneimittelgesetz hinsichtlich der in § 22 Absatz 2 Nummer 2 des Arzneimittelgesetzes genannten toxikologischen Versuche;
5. Prüfungen von Stoffen auf Explosionsgefährlichkeit nach § 2 in Verbindung mit § 1 Absatz 1 Satz 2 Sprengstoffgesetz in Verbindung mit dem Prüfverfahren nach Anhang Teil A.14 der Verordnung (EG) Nr. 440/2008;
6. Prüfungen von Lebensmittelzusatzstoffen im Falle des Erlasses von Rechtsvorschriften nach § 4 Absatz 3 Nummer 2 und § 7 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches.

Auf die nicht dem Anwendungsbereich des § 19a Absatz 1 ChemG unterliegenden Prüfungen ist diese Verwaltungsvorschrift entsprechend anzuwenden, wenn die Prüfungen aufgrund von Rechtsakten eines Organs der Europäischen Union nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis zu erfolgen haben.

¹ Neufassung Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis vom 15. Mai 1997 und Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis vom 16. November 2011