

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch**

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

**11. Auflage Januar 2018**

## **Präambel**

Mit der Novellierung des Chemikaliengesetzes im Jahr 1990 wurde die Gute Laborpraxis in deutsches Recht überführt. Das erste Handbuch erschien 1997 und sollte eine Anleitung zur Durchführung von GLP-Inspektionen sein. Dazu wurden verschiedene GLP-Dokumente erfasst, die zur Präzisierung von Fragestellungen erstellt worden waren. Es stellte einen Überblick über die gesetzlichen Regelwerke verbunden mit dem Erfahrungsschatz von Inspektorinnen und Inspektoren aus der Praxis dar. Seit dieser Zeit erfolgten etliche Änderungen und Neuregelungen im gesetzlichen Bereich. Gleichzeitig kam von Seiten der Inspektorinnen und Inspektoren eine Vielzahl von Anregungen und Hinweise, so dass es nach 20 Jahren an der Zeit war, eine umfassende Überarbeitung vorzunehmen. Diese bestand im Wesentlichen aus der Aktualisierung der rechtlichen Grundlagen, der Überarbeitung der Anhänge und einer Neugliederung. Nach wie vor soll das Handbuch die Inspektorinnen und Inspektoren bei der Vorbereitung und Durchführung von GLP-Inspektionen unterstützen.

## **Hinweis**

Das vorliegende Handbuch einschließlich seiner Anlagen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und besitzt keinen rechtsverbindlichen Charakter. Rechtlich verbindlich ist nur der Wortlaut der jeweiligen Rechtsvorschriften.

BLAC-AS GLP, AG „GLP-Handbuch“

Die AG bedankt sich herzlich bei allen Kolleginnen und Kollegen, die die Grundlagen für das Handbuch gelegt haben, und bei denen, die für die Überarbeitung wertvolle Beiträge geleistet haben.

## Inhalt

Präambel .....	2
I. GLP-Regelwerk (national und international) .....	6
II. Durchführung von GLP-Inspektionen .....	8
1. Vorbereitung einer Inspektion.....	8
1.1. Fragen an die Prüfeinrichtung/den Prüfstandort vor einer Inspektion .....	8
1.2. Bildung des Inspektionsteams.....	8
1.3. Anforderung von Unterlagen und organisatorische Absprachen .....	9
1.4. Vorinspektion .....	10
1.4.1. Einführungsbesprechung.....	10
1.4.2. Orientierende Begehung der Räume .....	10
1.4.3. Abschlussbesprechung .....	10
1.4.4. Anforderung von Unterlagen vor der Hauptinspektion .....	10
2. Inspektion einer Prüfeinrichtung bzw. eines Prüfstandortes.....	11
2.1. Organisation und Personal .....	12
2.1.1. Organisation .....	12
2.1.2. Personal.....	12
2.2. Qualitätssicherung.....	13
2.2.1. Qualitätssicherungs-Programm.....	13
2.2.2. Einrichtungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung.....	13
2.2.3. Allgemeine prüfungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung .....	14
2.2.4. Qualitätssicherung und Tierhaltung.....	14
2.2.5. Qualitätssicherung und Freiland .....	15
2.2.6. Qualitätssicherung und Datenverarbeitung.....	15
2.2.7. Qualitätssicherung und instrumentelle Analytik / physikalisch-chemische Prüfungen	16
2.3. Räumlichkeiten / Einrichtungen .....	16
2.4. Geräte, Reagenzien und Materialien .....	17
2.5. Prüfsysteme.....	17
2.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme .....	17
2.5.2. Mikrobielle, zelluläre und subzelluläre Prüfsysteme .....	18
2.5.3. Prüfungen an Tieren.....	18
2.5.4. Prüfungen an Pflanzen .....	19
2.6. Prüf- und Referenzgegenstände.....	21

2.7.	Standardarbeitsanweisungen.....	21
2.8.	Prüfungsablauf .....	22
2.8.1.	Prüfplan .....	22
2.8.2.	Überprüfung laufender Prüfungen (Study Audit).....	24
2.8.3.	Überprüfung von abgeschlossenen Prüfungen (Study Audit).....	25
2.8.4.	Vorbereitung der Überprüfung von Prüfungen .....	25
2.8.5.	Besprechung der Ergebnisse der Überprüfung von Prüfungen .....	26
2.9.	Bericht über die Prüfergebnisse.....	27
2.10.	Archivierung von Aufzeichnungen und Materialien.....	29
2.10.1.	Allgemeine Aspekte zur Archivierung.....	29
2.10.2.	Datenarchiv .....	29
2.10.3.	Materialarchiv .....	29
2.11.	Elektronische Datenverarbeitungssysteme.....	30
2.12.	Multi-Site-Prüfungen.....	30
2.13.	Abschlussbesprechung .....	30
2.14.	Mitteilungspflichten aus der Inspektion .....	30
3.	Inspektionsbericht .....	31
4.	Publikationen und grundlegende Dokumente zur GLP .....	33
4.1.	OECD.....	33
4.2.	Europäische Union .....	35
4.3.	Bundesrepublik Deutschland.....	36
4.4.	Andere Dokumente .....	37
5.	Begriffsbestimmungen.....	38
III.	Anhänge .....	44

Anmerkung zur Nummerierung:

Um das Zitieren von einzelnen Passagen des Handbuchs zu erleichtern, sind die Kapitel nummeriert.

Auch der Text ist in nummerierte Abschnitte unterteilt.

Die ersten drei Nummerierungsebenen sind den Überschriften vorbehalten, die vierte

Nummerierungsebene dem Text. Dies ist konsequent durchgehalten, auch wenn dadurch in manchen Kapiteln nicht alle Nummerierungsebenen genutzt werden.

**Abkürzungen**

AB	Abschlussbericht
AV	Archivverantwortliche/r
DV	Datenverarbeitung
GLP	Gute Laborpraxis
IC	In Compliance (den GLP-Grundsätzen entsprechend)
LPE	Leitung der Prüfeinrichtung (Management)
LPSt	Leitung des Prüfstandorts
MS	Master Schedule
MSP	Multi-Site-Prüfung
NIC	Not in Compliance (nicht den GLP-Grundsätzen entsprechend)
PE	Prüfeinrichtung (Test Facility)
PP	Prüfplan
PSt	Prüfstandort (Test Site)
PL	Prüfleiter/in (Study Director)
PI	Principal Investigator (örtliche/r Versuchsleiter/in)
PRG	Prüf- und Referenzgegenstände
QS	Qualitätssicherung (Quality Assurance)
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)

## I. GLP-REGELWERK (NATIONAL UND INTERNATIONAL)

Das internationale Regelwerk der Guten Laborpraxis (GLP) basiert auf den OECD-Ratsentscheidungen von 1981 und 1989, die mit ihren Anhängen (Grundsätze der Guten Laborpraxis, Leitfaden für die Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der GLP, Leitlinien für die Durchführung von Inspektionen einer Prüfeinrichtung und die Überprüfung von Prüfungen) mit den Richtlinien 2004/10/EG (87/18/EWG) und 2004/9/EG (88/320/EWG) in europäisches Recht übernommen wurden. Die Umsetzung in deutsches Recht erfolgte durch das Chemikaliengesetz 2013 (1990) und die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis 2011 (1990).

Ausführliche international abgestimmte Erläuterungen und Interpretationen zur GLP sind in der OECD Series on GLP zusammengefasst, die u. a. auf der Internetseite der OECD veröffentlicht sind. Hierzu gehören neben den für OECD-Mitgliedstaaten völkerrechtlich verbindlichen OECD-Ratsentscheidungen (OECD-GLP-Dokumente 1, 2, 3) eine Anzahl weiterer Dokumente, die wenn auch nicht per se rechtlich verpflichtend, so doch durch unterschiedliche Einbindung verschiedener Adressaten und einstimmiger Beschlussfassung auf OECD-Ebene von großer Aussagekraft sind.

### OECD Series on GLP

#### GLP-Grundsätze (1)

- OECD Ratsentscheidung

#### Compliance Monitoring (2,3)

- OECD Ratsentscheidung  
sowie Dokument (9) Freigabe durch das OECD Joint Meeting

#### Konsensdokumente (4,5,6,7,8,10,13)

- Erarbeitet in einem einwöchigen Workshop mit Konsensfindung zwischen GLP-Überwachungsbehörden, Bewertungsbehörden und Industrie.  
Freigabe über das OECD Joint Meeting

#### Advisory Dokumente (11,12,14,15,16,17)

- Erarbeitet in der OECD GLP Working Group mit Einbeziehung von Interessenverbänden der Industrie sowie seit Dokument 17 auch öffentliche Kommentierungsmöglichkeit über die OECD Internetseite. Verantwortung für die finale Version liegt bei der OECD GLP Working Group.  
Freigabe über das OECD Joint Meeting

#### Position Papers (18, sowie Accreditation (1994) und Outsourcing inspection functions (2006))

- Position Papers sind keine detaillierten fachlichen Interpretationen, sondern Stellungnahmen, Positionen bzw. Entscheidungen der OECD GLP Working Group zu

einem Sachverhalt. Keine Einbindung weiterer Adressaten (z.B. Industrie).

Freigabe über das OECD Joint Meeting

Frequently Asked Questions (FAQs) (seit 2014 kontinuierlich ergänzt)

- Fachliche Stellungnahmen der OECD GLP Working Group zu einzelnen fachlichen Interpretationsfragen der Industrie, die kein umfassendes Advisory Dokument rechtfertigen. Keine Beteiligung der Industrie an der Antwort.  
Freigabe über das OECD Joint Meeting

## II. DURCHFÜHRUNG VON GLP-INSPEKTIONEN

Gemäß Verwaltungsvorschrift ist die GLP-Inspektion eine vor Ort durchgeführte Besichtigung der Prüfeinrichtung (PE). Die Befragung von Beschäftigten und die Einsichtnahme in die Dokumentation sind die wichtigsten Tätigkeiten. Die nachfolgenden Ausführungen sollen die Durchführung des Verfahrens unterstützen und einzelne Punkte näher erörtern.

### 1. Vorbereitung einer Inspektion

#### 1.1. Fragen an die Prüfeinrichtung/den Prüfstandort vor einer Inspektion

- 1.1.1.1. Typ, Größe der PE (z. B. Anzahl der Beschäftigten, Prüfungsumfang, evtl. Auftraggeber)
- 1.1.1.2. Art der Prüfungen/Prüfkategorien (evtl. Spezifizierung bzw. Einschränkungen von Prüfkategorien), siehe auch Erläuterungen in Anhang 7 (Prüfkategorien)
- 1.1.1.3. Erklärung, ob Prüfungen nach § 19a bzw. § 19b ChemG stattfinden (GLP-Pflicht bzw. berechtigtes Interesse)
- 1.1.1.4. Organisationsstruktur (Veränderungen seit der letzten Inspektion):
  - Klärung der Verantwortlichkeiten innerhalb der PE, z. B. Leitung der Prüfeinrichtung (LPE), Prüfleiter/Prüfleiterinnen (PL), Qualitätssicherung (QS), Archivverantwortliche (AV)
  - Verantwortliche für die Datenverarbeitung (DV), Verantwortliche für die Vergabe von Nutzerrechten im DV-System
  - Festgelegte Zuständigkeiten, Vertragsverhältnisse bzw. Verfahrensweisen zwischen der PE und den abhängigen und unabhängigen PSt siehe auch Erläuterungen in Anhang 4
  - Zu den Prüfstandorten (PSt) jeweils abfragen: genaue Bezeichnung, Adresse (evtl. anderes Bundesland, Ausland), mit oder ohne eigene GLP-Bescheinigung. Abgleich der Angaben mit den Verzeichnissen der GLP-Bundesstelle über amtlich inspizierte PE bzw. PSt

#### 1.2. Bildung des Inspektionsteams

- 1.2.1.1. Mindestens zwei Inspektorinnen/Inspektoren (Leitung festlegen); i. d. R. fachlich ausgerichtet auf die Art der Prüfungen, die in der PE durchgeführt werden
- 1.2.1.2. Bei Tierversuchen: i. d. R. Teilnahme einer Tierärztin/eines Tierarztes bzw. einer Inspektorin/eines Inspektors mit Ausbildung als Veterinär/in oder vorherige Prüfung der Einhaltung der Tierschutzbestimmungen durch die zuständige Behörde
- 1.2.1.3. Ggf. Teilnahme von Sachverständigen (Vertraulichkeit muss gewahrt und schriftlich abgesichert sein)
- 1.2.1.4. Ggf. um Amtshilfe ersuchen, wenn abhängige PSt, eigenständige PSt oder PE in anderen Bundesländern an Prüfungen beteiligt sind. Falls PE bzw. PSt im Ausland einbezogen werden sollen, ist die GLP-Bundesstelle zu beteiligen.

### **1.3. Anforderung von Unterlagen und organisatorische Absprachen**

Der Versand von Unterlagen elektronisch oder auf dem Postweg muss in Übereinstimmung mit Maßnahmen zur Wahrung der Vertraulichkeit erfolgen.

Zur Vorbereitung der Inspektion sollen insbesondere angefordert werden:

- 1.3.1.1. Master Schedule (MS): vollständige Liste aller laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Prüfungen mit Angaben zu: Prüfungscodierung, Prüfgegenstand, Prüfsystem, Art der Prüfung, PL, Prüfungsbeginn, Prüfungsende bzw. Status der Prüfung, Auftraggeber, Anforderungen bzgl. Multi-Site-Prüfungen (MSP) (siehe Anhang 4) mindestens seit der letzten Inspektion (falls notwendig: GLP/nicht GLP-pflichtige Prüfungen)
- 1.3.1.2. Organigramme (Firmen-/GLP-Struktur; IT-Organisationsstruktur mit Darstellung der An- und Einbindung des IT-Managements in die GLP-Struktur), ggf. abhängige bzw. eigenständige PSt berücksichtigen, Liste des GLP-Personals
- 1.3.1.3. Standardarbeitsanweisungen (SOP) aus dem Bereich QS
- 1.3.1.4. Verzeichnis aller SOP, evtl. Kopien der wichtigsten SOP (siehe Anhang 1).
- 1.3.1.5. Liste der wichtigen Geräte (Geräte, einschließlich validierter computergestützter Systeme, die zur Gewinnung, Erfassung und Wiedergabe von Daten und zur Kontrolle der für die Prüfung bedeutsamen Umweltbedingungen verwendet werden) - siehe hierzu auch 1.3.1.7
- 1.3.1.6. Gebäude-/Lagepläne (Markierung von GLP-Bereichen); ggf. auch für abhängige PSt
- 1.3.1.7. Liste aller im Zusammenhang mit GLP-Prüfungen verwendeten computergestützten Systeme sowie Software (siehe Anhang 3)
- 1.3.1.8. Übersicht über IT-Struktur

Die Dokumente werden zusammen mit bereits vorliegenden Informationen, wie z. B. früheren Inspektionsberichten, Dokumentation zu Mängelbeseitigungen, Änderungsmitteilungen etc. überprüft, um sich mit der PE vertraut zu machen.

Die Informationen zu den Punkten 1.3.1.7 und 1.3.1.8 müssen nicht unbedingt vorab angefordert werden. Sie sollten jedoch zum Zeitpunkt der Vorinspektion vorliegen, um den Aufwand für die Inspektion von IT-Systemen im Rahmen der Hauptinspektion besser einschätzen zu können.

## **1.4. Vorinspektion**

Eine Vorinspektion in der PE ist vor erstmaligen Inspektionen als technisch-organisatorische Vorbereitung notwendig. Sie kann auch nach wesentlichen Änderungen in der PE hilfreich sein. Falls nicht alle unter 1.3 aufgeführten Dokumente vorab vorliegen, können diese bei der Vorinspektion in der PE eingesehen werden. Dies kann z. B. Informationen zu den Punkten 1.3.1.7 und 1.3.1.8 zutreffen, um den Aufwand für die Inspektion von IT-Systemen im Rahmen der Hauptinspektion besser einschätzen zu können.

### **1.4.1. Einführungsbesprechung**

- 1.4.1.1. Teilnehmer: Inspektionsteam, LPE, PL, Leitung der QS, AV, ggf. PI/LPSt
- 1.4.1.2. Besprechung der angeforderten Unterlagen, Zuständigkeiten, Vertretungsregelungen, Aufgabenspektrum
- 1.4.1.3. Festlegung der genauen Bezeichnung der PE/PSt
- 1.4.1.4. Beteiligung von Externen an der Durchführung von Prüfungen
- 1.4.1.5. Festlegung der Bereiche der PE, die inspiziert werden sollen

### **1.4.2. Orientierende Begehung der Räume**

### **1.4.3. Abschlussbesprechung**

Wenn die Voraussetzungen für eine Hauptinspektion gegeben sind, wird abgeklärt:

- 1.4.3.1. Zeitpunkt und Umfang der Inspektion (Absprache über laufende Prüfungen während der Inspektion, ggf. Entscheidung über Inspektionen abhängiger PSt bzw. eigenständiger PSt)
- 1.4.3.2. Prüfkategorien (Art der Prüfungen) für die GLP-Bescheinigung
- 1.4.3.3. Gesprächspartner für die Inspektion
- 1.4.3.4. Bereitstellung eines separaten Arbeitsraumes und technischer Möglichkeiten zur Fertigung bzw. Vervielfältigung von Dokumenten (PC, Kopierer, Drucker) für das Inspektionsteam während der Inspektion

Bereits bei der Vorinspektion festgestellte Mängel sollten der PE mitgeteilt werden.

### **1.4.4. Anforderung von Unterlagen vor der Hauptinspektion**

- 1.4.4.1. MS (ggf. aktualisiert, s. 1.3.1.1)
- 1.4.4.2. Muster eines Prüfplanes (PP), bzw. PP und Abschlussbericht (AB) einer oder mehrerer durchgeführter Prüfungen (s. 2.8.2)
- 1.4.4.3. Ausgewählte SOP (s. Anhang 1)

## 2. Inspektion einer Prüfeinrichtung bzw. eines Prüfstandortes

Bei Inspektionen von PSt sind relevante Punkte entsprechend zu inspizieren.

Der Ablauf der Inspektion hängt stark von den Gegebenheiten in der PE ab und kann, falls bei der Inspektion bestimmte Schwerpunkte gesetzt werden sollen, variieren. Vor der Vereinbarung des Inspektionstermins ist mit der PE abzuklären, dass

- die Personen, die GLP-Aufgaben wahrnehmen oder wahrgenommen haben, nach Möglichkeit während der Inspektion anwesend/erreichbar sind (LPE, PL, QS, ggf. PI und LPSt, AV, ggf. Vertretung.
- das Inspektionsteam während der Inspektion in der PE begleitet werden durch:
  - die QS während der ganzen Inspektion
  - LPE, ggf. LPSt mindestens während der Einführungsbesprechung und der Abschlussbesprechung
  - PL, ggf. PI, AV im jeweiligen Zuständigkeitsbereich
  - Personal im jeweiligen Bereich.
- nach Möglichkeit laufende Prüfungen aus den beantragten Prüfkategorien stattfinden.

In der Regel ist folgender allgemeiner Ablauf einer Inspektion gängige Praxis.

- Einführungsbesprechung  
Falls keine Vorinspektion vor Ort durchgeführt wurde, sind die in Abschnitt 1.4 genannten Punkte während der Inspektion abzuhandeln.
  - Fixierung des Zeitplans für den Ablauf der Inspektion (laufende Prüfungen berücksichtigen)
  - Bereitstellung eines Arbeitsraumes für das Inspektionsteam
  - ggf. Auswahl der laufenden Prüfungen, von denen praktische Abschnitte während der Inspektion inspiziert werden
  - Auswahl der abgeschlossenen Prüfungen für die Überprüfung von Prüfungen (study audits), sofern bei der Vorinspektion nicht schon festgelegt (siehe 2.8.3).
- Besprechung der Unterlagen der PE
- Begehung der Räumlichkeiten und Befragung des Personals  
In der Regel führt das Inspektionsteam die Begehung gemeinsam durch (mindestens Zweiergruppen).  
Befragung des GLP-Personals z. B. zu:
  - aktuellem SOP-Verständnis
  - Verfügbarkeit des PP vor Ort beim prüfenden Personal

- Ablauf der Prüfung gemäß PP
- Rohdatenerhebung:
  - unmittelbare Aufzeichnung von ursprünglichen und abgeleiteten Daten mit datierter Abzeichnung
  - Regelung bei Änderungen, Korrekturen (die ursprünglichen Aufzeichnungen müssen erkennbar und die Änderungen mit Datum, Begründung und Unterschrift versehen sein)
  - bei Rohdatenerhebung durch DV-Systeme: Akzeptanzkriterien, Berechtigung zur Rohdatenänderung, Erfassung der Änderung über Audit Trail
  - Authentifizierung von Rohdatenkopien
- Überprüfung der Funktion eines Audit Trails durch beispielhafte Änderung eines Rohdatums und Kontrolle der Aufzeichnung und Nachvollziehbarkeit, z. B. anhand einer Beispieldatei
- Überprüfung von Prüfungen (s. Kap. 2.8)
- Abschlussbesprechung (s. 2.13)

## **2.1. Organisation und Personal**

### **2.1.1. Organisation**

- 2.1.1.1. Darstellung der Organisationsstruktur unter GLP-Gesichtspunkten (insbesondere Unabhängigkeit der einzelnen GLP-Funktionen, schriftlich ausgewiesene LPE, ggf. LPSt), z. B. Organigramm, Verfahren und Dokumentation zu Vertretungsregelungen
- 2.1.1.2. Anzahl der GLP-/ nicht GLP- Prüfungen
- 2.1.1.3. Anzahl der Beschäftigten (PL, sonstige akademische, technische, sonstige), davon Teilzeitbeschäftigte
- 2.1.1.4. MS zum Abschätzen der Arbeitsbelastung des GLP-Personals und des Anwendungsbereiches der PE; Führung und Archivierung des MS

### **2.1.2. Personal**

- 2.1.2.1. Qualifikation und Tätigkeitsbereiche des Personals:
  - beruflicher Werdegang
  - Fortbildung (fachlich, GLP)
  - Aufgabenbeschreibungen
  - ggf. Sprachkenntnisse
- 2.1.2.2. Sicherheits- und Gesundheitsvorkehrungen; Ausschluss von Beschäftigten, deren Gesundheitszustand sich nachteilig auf die Prüfung auswirken kann (z. B. auf biol. Prüfsysteme)
- 2.1.2.3. Namens-/Unterschriften-/Kürzelliste

## 2.2. Qualitätssicherung

Da sich spezielle Fragen an die QS häufig erst im Verlauf der Inspektion ergeben, ist es i.d.R. sinnvoll, die Inspektion der QS erst vor der Abschlussbesprechung durchzuführen.

Anforderungen an die QS, die sich aus der Durchführung von MSP ergeben, sind in Anhang 4 aufgeführt. Die Tätigkeit der QS gliedert sich in prüfungs-, einrichtungs- und verfahrensbezogene Tätigkeiten.

### 2.2.1. Qualitätssicherungs-Programm

- 2.2.1.1. Anzahl und Qualifikation der Beschäftigten in der QS, Berücksichtigung von abhängigen PSt bzw. eigenständigen PSt
- 2.2.1.2. Unabhängigkeit der QS von der Prüfungsdurchführung
- 2.2.1.3. Vertretungsregelung
- 2.2.1.4. Arbeitsumfang:
  - Anteil der GLP-Tätigkeit im Verhältnis zur Gesamttätigkeit, ggf. zusätzliche Aufgaben
  - gleichgewichtige Verteilung von Inspektions- zu GLP- Bürotätigkeit
  - Festlegung von kritischen Phasen
  - Häufigkeit von prüfungsunabhängigen Inspektionen (auch abhängige PSt bzw. eigenständige PSt)
  - Zeitraum zwischen der Abgabe des AB an die QS und Ausfertigung der QS-Erklärung
  - Anzahl der inspizierten AB im letzten Jahr unter Berücksichtigung der Art der Prüfungen
  - Anzahl der noch offenen Inspektionen von AB
  - Zeitraum zwischen der QS-Inspektion und Erstellung des QS-Berichtes an die LPE
- 2.2.1.5. Motivation/Akzeptanz der QS (Unterstützung der QS durch die LPE und die PL)
- 2.2.1.6. Vorliegen aller aktuellen SOP (sowie SOP-Liste mit Versionsnummern) bei der QS
- 2.2.1.7. Art der Beteiligung der QS bei der Abfassung, Überarbeitung und Aktualisierung von SOP

### 2.2.2. Einrichtungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung

- 2.2.2.1. Überprüfung der Organisation und des Personals:
  - Gebäudepläne, Lage, Aufbau und Eignung der Räumlichkeiten
  - Trennung von Arbeitsabläufen, Prüfsystemen, reinen/unreinen Bereichen, GLP-/ Nicht-GLP-Bereichen
  - Sicherheitsvorkehrungen, Gesundheitsschutzmaßnahmen
  - Organigramme, Aufgabenbeschreibungen, Namens-/Kürzelliste, Dokumentation über Aus- und Fortbildung
  - personelle Kapazität

- 2.2.2.2. Planung und Durchführung von prüfungs-, verfahrens- und PE-bezogenen Inspektionen:
- Dokumentation der QS-Tätigkeit z. B. für kritische Phasen wie z. B. Eingang und Registrierung von Prüfgegenständen, Ziehen von Rückstellmustern, Lagerung (weiteres siehe auch 2.6)
  - Stichproben bei Kurzzeitprüfungen (s. Anhang 2)
  - Inspektionen von abhängigen PSt bzw. eigenständigen PSt
  - Inspektionen von Lieferanten
  - Berichterstattung der QS an PL und LPE; Konsequenzen bei gefundenen Abweichungen (Die Inspektoren haben nach § 21 ChemG das Recht, in Inspektionsberichte der QS einzusehen. Sie sollten jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen von diesem Recht Gebrauch machen (s. OECD GLP-Konsensdokument Nr. 4, Abschnitt „QS-Inspektionsberichte“).)
  - Überprüfung der durchgeführten Maßnahmen nach Beanstandungen aus der letzten QS-Inspektion
- 2.2.2.3. Überprüfung von SOP:
- SOP-Verwaltung (Erstellung, Indexierung, Änderung, Aktualisierung, Verteilung)
  - Form und Inhalt neu erstellter SOP
  - historische Ablage aller SOP (Archivierung)
- 2.2.2.4. Dokumentation jeder Tätigkeit der QS
- 2.2.3. Allgemeine prüfungsbezogene Tätigkeit der Qualitätssicherung**
- 2.2.3.1. Überprüfung von PP:
- Überprüfung auf GLP-Konformität von Form und Inhalt der PP vor Inkraftsetzung; Dokumentation
  - Vorliegen der genehmigten PP vor Beginn des praktischen Teils der Prüfung
  - rechtzeitige Mitteilung von Prüfplanänderungen und anderen GLP-relevanten Veränderungen an die QS, Dokumentation der Mitteilung
- 2.2.3.2. Überprüfung von AB:
- Form und Inhalt der Abschlussberichte
  - Übereinstimmung mit den Rohdaten
  - Vollständigkeit der Unterlagen
  - korrekte und umfassende Wiedergabe der Ergebnisse (QS-Erklärung, siehe 2.9)
- 2.2.4. Qualitätssicherung und Tierhaltung**
- 2.2.4.1. Überprüfung der Tierhaltung (Quarantäne, Akklimatisierung und tierärztliche Eingangsuntersuchung), Futterlager sowie der Einhaltung der Sicherheits- und Gesundheitsvorkehrungen durch die QS
- 2.2.4.2. Kontakt zu Tierschutzbeauftragten

- 2.2.4.3. Kritische Phasen sind z. B.:
- Randomisierung / Tierkennzeichnung
  - Gewichtsbestimmung
  - Futtermittelverzehr
  - Herstellung von Applikationsformen
  - Applikation
  - Versuchstierbeobachtung
  - Blutentnahme
  - Probenaufbereitung
  - Analyse
  - Tötung und Organentnahme

## 2.2.5. Qualitätssicherung und Freiland

Aufgrund der Vielzahl der PSt/Außenstellen können sich hier besondere Probleme ergeben; evtl. zusätzliches QS-Personal vor Ort.

- 2.2.5.1. Inspektionen der QS im Freiland bei kritischen Phasen wie:
- Lagerung von Prüfgegenständen für den Zeitraum der Verwendung
  - Herstellung von Applikationsformen
  - Applikation des Prüfgegenstandes
  - Probenentnahme
  - Probenaufbereitung
  - Probenlagerung
  - Probentransport
- 2.2.5.2. Präzisierung der Termine
- 2.2.5.3. Definierte Kommunikationswege zwischen LPE, PL, QS und ggf. PI; Einhaltung und Dokumentation (siehe auch Anhang 4)

## 2.2.6. Qualitätssicherung und Datenverarbeitung

- 2.2.6.1. Überprüfung der Organisation von DV-Systemen durch die QS:
- Organigramm und Netzwerktopologie des DV-Systems
  - Validierungskonzept
  - Physikalische und logische Zugangsbeschränkungen zum DV-System
  - DV-Systemkapazität
  - DV-Systemänderungen
- 2.2.6.2. direkter Lesezugriff (read only) der QS auf alle Rohdaten, Nachvollziehbarkeit aller Eingaben und korrigierten Eingaben für die QS, z. B. anhand eines Audit Trails
- 2.2.6.3. Kontrolle aller Vorgänge der manuellen oder nicht validierten Online-Dateneingabe, -verarbeitung und -ausgabe der DV-Anlage in ausreichenden Stichproben durch die QS

- 2.2.6.4. Überprüfung, soweit erforderlich, der Validierung und Revalidierung des DV-Systems durch die QS
- 2.2.6.5. Überprüfung der Evaluation von alten DV-Geräten auf GLP-Konformität durch die QS
- 2.2.6.6. genügende DV-Grundkenntnisse der QS zur Beurteilung der Validierung des DV-Systems, ggf. Hinzuziehen von externen Sachverständigen
- 2.2.7. Qualitätssicherung und instrumentelle Analytik / physikalisch-chemische Prüfungen**
- 2.2.7.1. Unterrichtung der QS bei kurzen kritischen Phasen über den genauen Zeitpunkt (Uhrzeit) der Durchführung bzw. Änderung von Terminen
- 2.2.7.2. Kritische Phasen sind z. B.:
  - Ansatz von Lösungen
  - Entnahme von Proben
  - Bestückung und Start von Apparaturen (z. B. Dampfdruckbestimmung)

Zur Verfahrensweise bei Kurzzeitprüfungen siehe Anhang 2

### **2.3. Räumlichkeiten / Einrichtungen**

- 2.3.1.1. Zweckentsprechende Größe, Konstruktion, Funktionalität und Lage anhand aktueller Gebäude-/Lagepläne (inkl. PSt)
- 2.3.1.2. Überprüfung der Funktion der Räume auf Übereinstimmung mit den Bezeichnungen in den Gebäudeplänen
- 2.3.1.3. Überprüfung der Eignung der Räume hinsichtlich der Größe, Ausstattung, Funktionalität, Ordnung, Sauberkeit etc.
- 2.3.1.4. Separate Räume oder Raumbereiche für:
  - Lagerung von Prüf- und Referenzgegenständen für den Zeitraum der Verwendung
  - Herstellung der Applikationsformen
  - Sammlung, Lagerung und Beseitigung von Abfällen, Prüfsystemen
  - Reinigung von Materialien (Waschanlagen)
  - einzelne Applikationsbereiche (Arbeitsabläufe)
  - einzelne biologische Prüfsysteme
  - reine/unreine Bereiche
  - Archivräume (getrennt für Nassmaterial), ggf. externes Auftragsarchiv
  - Netzwerkserver, Großrechner, Knotenrechner
  - Lager für Versorgungsgüter und Ausrüstungsgegenstände
  - Arbeitsbereiche für Arbeiten mit radioaktiven oder sterilen Materialien
- 2.3.1.5. Ausreichende Trennung der GLP-Prüfungen von anderen Prüfungen  
Wenn keine räumliche Trennung möglich ist, muss eine geeignete organisatorische Trennung festgelegt sein
- 2.3.1.6. Überprüfung der Raum-/Umweltbedingungen:
  - Temperatur

- Lichtverhältnisse
- Luftwechsel
- rel. Luftfeuchte

und deren Überwachung gemäß SOP, Regelungen für unvorhersehbare Ereignisse, Alarmvorrichtungen (Regelungen für Feiertage und Wochenenden)

- 2.3.1.7. Verhalten bei unvorhersehbaren Ereignissen, z. B. Stromausfall (ist ein Notstromaggregat vorhanden, werden Funktionstests durchgeführt und dokumentiert?)

## **2.4. Geräte, Reagenzien und Materialien**

- 2.4.1.1. Geräte, die zur Gewinnung, Erfassung und Wiedergabe von Daten und zur Kontrolle der für die Prüfung bedeutsamen Umweltbedingungen verwendet werden, sind zweckmäßig unterzubringen und müssen eine geeignete Konstruktion und ausreichende Leistungsfähigkeit aufweisen
- 2.4.1.2. Überprüfung der Aufzeichnungen zu Wartung, Reparatur und Freigabe, Kalibrierung und Justierung von Geräten (Geräte-/Logbücher), Verfahren bei Überschreitung der Toleranzgrenzen
- 2.4.1.3. Überprüfung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse von Prüf- und Referenzgegenständen (mindestens Verfalldatum, besondere Lagerungshinweise, evtl. Öffnungsdatum und Haltbarkeitsfrist) und von Reagenzien (Herkunft, Identität, Konzentration, Angaben über die Stabilität, Herstellungs- und Verfalldatum, besondere Lagerungshinweise, ggf. Gefahrenpiktogramme)
- 2.4.1.4. Entsorgung von Materialien und Reagenzien
- 2.4.1.5. Geräte-SOP:
- verantwortliche Person
  - Anweisung zur Bedienung, Wartung, Kalibrierung und Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Gerätes (z. B. Art und Häufigkeit, Toleranzen sowie Verfahren bei Überschreitung von Toleranzgrenzen, zu dokumentierende Ergebnisse, Kennzeichnung bei Funktionsstörungen, Information der jeweiligen PL/Vorgesetzten bei Unklarheiten)
  - Verweise auf die Bedienungsanleitung sind möglich, in diesem Fall ist diese zu archivieren.

## **2.5. Prüfsysteme**

### **2.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme**

- 2.5.1.1. Überprüfung von z. B.:
- Eingang, Kennzeichnung und Lagerung von Proben
  - Herstellung, Kennzeichnung und Lagerung von Lösungen
- 2.5.1.2. Eindeutige und dauerhafte Kennzeichnung von Geräten und Gerätemodulen.
- 2.5.1.3. Eindeutige Zuordnung von:
- Logbüchern zu Geräten und Gerätemodulen

- Rohdaten zu Geräten (bei modular aufgebauten Systemen zu den jeweiligen Teilen)
  - Ausdrucken (z. B. Chromatogramme) zu den jeweiligen Proben bzw. Prüf- und Referenzlösungen
- 2.5.1.4. Lückenlose Dokumentation der Berechnungen von den Rohdaten bis zu den Ergebnissen im AB
- 2.5.1.5. Zuordnung prüfungsübergreifender Rohdaten (beispielsweise ein Standard für mehrere Prüfungen) zu den einzelnen Prüfungen (z. B. durch authentifizierte Kopien)
- 2.5.1.6. Verfahren zur organisatorischen bzw. räumlichen Trennung von GLP- und nicht GLP-Prüfungen

## **2.5.2. Mikrobielle, zelluläre und subzelluläre Prüfsysteme**

- 2.5.2.1. Falls erforderlich, liegen vor:
- Behördliche Erlaubnis zum Umgang mit pathogenen Mikroorganismen gemäß Infektionsschutzgesetz
  - Behördliche Genehmigung zum Umgang mit pathogenen Mikroorganismen gemäß Tierseuchenerregerverordnung
  - Behördliche Genehmigung oder Anzeige bzw. Anmeldung von gentechnischen Arbeiten gemäß Gentechnikgesetz
- 2.5.2.2. Beschäftigte werden ggf. über den Umgang mit gefährlichen biologischen Prüfsystemen hinreichend geschult
- 2.5.2.3. Für diese Prüfsysteme existieren Vorschriften über:
- Unterbringung und Anzucht (z. B. Klimakammern, Herstellung Nährmedium, Kultivierung)
  - Hygienemaßnahmen, sonstige Schutzmaßnahmen, Untersuchung des Gesundheitszustandes der Beschäftigten
  - Verhinderung von Kontamination (Sterilität)
- 2.5.2.4. Charakterisierung des Prüfsystems (Herkunft, Spezies, Stamm)
- 2.5.2.5. Entsorgung der biologischen Prüfsysteme (Sammlung, Lagerung, Dekontaminierungs- und Transportverfahren)
- 2.5.2.6. Dokumentierte Festlegung von Prüfgegenstand und Prüfsystem

## **2.5.3. Prüfungen an Tieren**

- 2.5.3.1. Tierschutz:
- Tierschutzbeauftragte
  - Bescheinigung des amtlichen Tierarztes über die Einhaltung der Tierschutzbestimmungen
  - Anzeige-/Genehmigungspflicht ist beachtet
- 2.5.3.2. Qualifikation des Tierpflegepersonals
- 2.5.3.3. Dokumentation der Herkunft der Tiere

- 2.5.3.4. Quarantäne für neu eingetroffene Tiere; Eingangsuntersuchungen sowie laufende Dokumentation des Gesundheitsstatus (bei Erkrankungen evtl. Zurückweisung mit Begründung)
- 2.5.3.5. Randomisierung/Zuordnung von Tieren
- 2.5.3.6. Umgang mit überzähligen Tieren
- 2.5.3.7. Unverwechselbare Kennzeichnung von Tieren und Käfigen/Behältern
- 2.5.3.8. Gesundheitsüberwachung der Tiere, ggf. Verabreichung von Arzneimitteln
- 2.5.3.9. Qualität und Reinheit der Futtermittel (Lieferschein, Zertifikat über Zusammensetzung und Verunreinigungen)
- 2.5.3.10. Überprüfung der Futter- und Wasserqualität, Verfahren bei Mängelfeststellung
- 2.5.3.11. Lagerbedingungen von Futtermitteln (z. B. Schädlingsbekämpfung)
- 2.5.3.12. Qualität und Reinheit von Einstreu, Substrat usw.
- 2.5.3.13. Dokumentation sämtlicher Schritte der Prüfung für jedes Tier (z. B. Applikation, Probenahme, Sektion)
- 2.5.3.14. Der Pathologie steht ein geeignetes Verfahren zur Aufzeichnung von Daten zur Verfügung
- 2.5.3.15. Entsorgung von Tierkörpern
- 2.5.3.16. Allgemeine Sauberkeit
- 2.5.3.17. Reinigung von Käfigen/Behältern, Futtergefäßen und sonstigem Zubehör
- 2.5.3.18. Trennung von reinen und unreinen Bereichen (Käfigwaschanlagen, Tierräume)
- 2.5.3.19. Verhalten bei unvorhersehbaren Ereignissen
- 2.5.3.20. Dokumentation bei Versand von Materialien (Schnitte, Blöcke usw.) an abhängige PSt bzw. eigenständige PSt oder andere PE

#### **2.5.4. Prüfungen an Pflanzen**

Prüfungen im Gewächshaus und im Halbfreiland:

- 2.5.4.1. Prüfsystem:
  - Art, Sorte, Stamm
  - Herkunft
  - Anzahl
  - Gesundheitszustand (evtl. Quarantänemaßnahmen)
  - Art und Häufigkeit der Gesundheitskontrolle
- 2.5.4.2. Substrat:
  - Herkunft
  - Zusammensetzung
  - Nährstoffgehalt
  - Homogenität
  - keine störenden Fremdstoffe
- 2.5.4.3. Pflege des Prüfsystems:
  - Anzucht-, Vermehrungs- und Haltungsbedingungen (bei Pflanzen: Aussaat, Stecklinge, Veredelung, evtl. Schnitt, Vereinzeln)
  - Ernährung (bei Pflanzen: Wasser- und Nährstoffversorgung)

- Maßnahmen zum Schutz des Prüfsystems vor Befall mit Schadorganismen
- 2.5.4.4. Nur im Gewächshaus:  
Sauberkeit, Klimatisierung, Registrierung von Temperatur und Feuchtigkeit, Beleuchtung (Stärke, Dauer), Schattierung (Dauer), Belüftung (mechanischer Schutz gegen Eindringen von Fremd- und Schadorganismen), ausreichende Größe zur getrennten Haltung der Prüfsysteme (bei Pflanzen: Art der Standflächen und der Bewässerung, evtl. Maßnahmen gegen Wasserhärte; bei Tieren: Art und Größe der Behälter/Gehäuse)
- 2.5.4.5. Prüfgegenstand: Art und Zeitpunkt der Applikation
- 2.5.4.6. Entsorgung des Prüfsystems und des Substrats
- 2.5.4.7. Sicherheitsmaßnahmen für das Personal existieren, deren Kenntnis ist gewährleistet und sie werden befolgt (z. B. Gesundheitsschutz), ggf. bestehen Überwachungssysteme

#### Prüfungen im Freiland:

- 2.5.4.8. Beschreibung des Prüfsystems (Standort, Historie der Parzelle, Parzellengröße, Lage zur Windrichtung, Nachbarflächen, Kennzeichnung, Wiederauffindbarkeit, Kartierung; bei Pflanzen: Art, Sorte, Herkunft des Saatguts oder der Pflanzen, Gesundheitszustand, Pflegemaßnahmen wie Schnitt, Bodenbearbeitung, Düngung, Bewässerung, Pflanzenschutz; bei Böden: Bodenart, org. Substanzen, pH-Wert, Bearbeitung)
- 2.5.4.9. Applikation des Prüfgegenstandes (Berechnung der Dosierung; Informationen zu Haltbarkeit und Verhalten bei bestimmten pH-Werten des Wassers; Art der Ausbringung, z. B. Gießen, Sprühen, Streuen, Stäuben; Geräteart, Düsentyp, Gestänge; Erproben der Applikation; Häufigkeit und Zeitpunkte, ggf. Präzisierung von Terminen aufgrund phänomenologischer Angaben; Erfassen von Temperatur und Windgeschwindigkeit während der Applikation; Beseitigung von Flüssigkeitsresten; Maßnahmen zur Verhinderung von Kontaminationen, u. a. durch Abdrift)
- 2.5.4.10. Kennzeichnung, Wartung und Reinigung der Geräte (z. B. Waagen, Pipetten, Applikationsgeräte einschließlich Düsen, Kühlgeräte, Geräte zur Erfassung von Wetterdaten)
- 2.5.4.11. Proben für Rückstandsbestimmungen (Art und Termin der Probenentnahme, Kennzeichnung und Aufbewahrung der Proben, Kontrolle der Lagerungsbedingungen, geeigneter Transport zum analytischen Labor, Kühlkette einhalten)
- 2.5.4.12. Verhinderung von Kontaminationen (ausreichende Trennung des Prüfgegenstandes von Proben bei Lagerung und beim Umgang; Maßnahmen bei Geräten, Arbeitstischen, Behältnissen, Räumlichkeiten)
- 2.5.4.13. Vorliegen von SOP, PP und Formblättern in der Außenstelle, Aufzeichnungen der Kommunikation (Telefonate, Fax), Zwischenlager von Rohdaten in der Außenstelle

- 2.5.4.14. Sauberkeit (Geräte, Behälter, Räumlichkeiten)
- 2.5.4.15. Entsorgung von Resten des Prüfgegenstandes und des Prüfsystems, Dokumentation
- 2.5.4.16. Kommunikation zwischen LPE, PL, PI, ggf. LPSt und QS; Verfahren zur Information der QS über kritische Phasen wie z. B. Applikation des Prüfgegenstandes, Probenentnahme, -aufbereitung, -lagerung und -transport (Präzisierung der Termine im PP) (siehe auch Anhang 4)

## **2.6. Prüf- und Referenzgegenstände**

- 2.6.1.1. Verfahren zur Übergabe des Prüfgegenstandes vom Auftraggeber an die PE (z. B. sichere Handhabung, Umweltbedingungen wie Temperatur und rel. Luftfeuchtigkeit, Lagerbedingungen)
- 2.6.1.2. Authentizität des Prüfgegenstandes bei Eingang in die PE:  
Verfahren zur Verifizierung der Identität (OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis Kap. 6.2 Nr. 2 und 3: Für jede Prüfung müssen Identität, einschließlich Chargennummer, Reinheit, Zusammensetzung, Konzentration oder sonstige Eigenschaften zur Charakterisierung jeder Charge der Prüf- oder Referenzgegenstände bekannt sein. Bei der Lieferung des Prüfgegenstandes durch einen Auftraggeber ist in Zusammenarbeit zwischen Auftraggeber und PE ein Verfahren festzulegen, auf welche Weise die Identität des Prüfgegenstandes, der in der Prüfung eingesetzt wird, eindeutig bestätigt wird.)  
In Ausnahmefällen Rücksendung eines Musters an den Hersteller zur Bestätigung bzw. andere nachvollziehbare Rückverfolgbarkeit über die Art der Identitätsfeststellung; andernfalls ist ein deutlicher Hinweis im PP und AB erforderlich
- 2.6.1.3. Mikrobiologische Prüfungen: Festlegung PG/Prüfsystem
- 2.6.1.4. Kennzeichnung als Prüf- oder Referenzgegenstand, eindeutige Codierung
- 2.6.1.5. Verteilung des Prüfgegenstandes in der PE; Dokumentation
- 2.6.1.6. Buchführung über die erhaltene Menge, Verbrauch und Entsorgung des Prüfgegenstandes (evtl. Rückgabe an den Hersteller)
- 2.6.1.7. Archivierung von Rückstellmustern von Prüf- und Referenzgegenständen (PRG)
- 2.6.1.8. Zubereitung der Applikationsform der PRG:
  - Sauberkeit der Geräte
  - Vermeidung von Kontamination
- 2.6.1.9. Kennzeichnung, Homogenität, Stabilität und Lagerung der Applikationsform

## **2.7. Standardarbeitsanweisungen**

- 2.7.1.1. Abdeckung der Prüfbereiche in den zu bescheinigenden Prüfkategorien durch SOP
- 2.7.1.2. SOP über Form, Erstellung, Änderung, Aktualisierung, Indexierung, Autorisierung, Verteilung, Archivierung von SOP
- 2.7.1.3. SOP zum QS-Programm

- 2.7.1.4. Alle prüfungsübergreifenden SOP (z. B. Eingang des Prüfgegenstandes, Codierung von Prüfungen, Archivierung usw.), siehe Anhang 1
- 2.7.1.5. Prüfungen der SOP vor Ort:
- Verfügbarkeit
  - letzte Version
  - Lesbarkeit
  - Genehmigung
  - Vollständigkeit
  - Klärung der Zuständigkeiten für die Verteilung und den Austausch von ungültigen gegen gültige SOP
  - Keine unautorisierten Kurzfassungen
  - Keine unautorisierten Veränderungen (siehe auch Anhang 1)

## **2.8. Prüfungsablauf**

Vergleiche hierzu auch Anhang 4 - Anforderungen an Multi-Site-Prüfungen.

### **2.8.1. Prüfplan**

Der Prüfplan (PP) muss (soweit aufgrund der Art der Prüfung zutreffend) die im Folgenden aufgeführten Angaben enthalten. Die Anforderungen an standardisierte PP bei Kurzzeitprüfungen sind in Anhang 2 beschrieben.

- Bezeichnung der Prüfung, Code
- Beschreibender Titel
- Erklärung über Art und Zweck
- Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch
  - Handelsname
  - Code
  - Name (IUPAC, CAS-Nr. usw.)
  - Summenformel
  - Strukturformel
  - Charge
- Referenzgegenstand (chemischer Name) Name und Anschrift des Auftraggebers
- Name(n) und Anschrift(en) der PE(en), der betriebszugehörigen bzw. eigenständigen PSt
- Name und Anschrift der/des PL, ggf. der Stellvertretung
- Datierete Unterschriften zum PP
  - PL

- LPE (nur bei standardisierten PP für Kurzzeitprüfungen erforderlich)
- QS (dokumentierte Verifizierung)
- o Termine (geplante Zeitpunkte für Beginn und Ende der experimentellen Phase)
- o Prüfmethoden
  - Einzelbeschreibung
  - OECD-Prüfrichtlinien o.ä.
  - spezielle SOP
  - allgemeine SOP
- o Einzelangaben (soweit zutreffend)
  - Begründung der Wahl des Prüfsystems
  - Charakterisierung des Prüfsystems
  - Applikationsmethode (Begründung)
  - Dosierungen
  - ausführliche Angaben über die Prüfanordnung
  - Freiland: Gewinnung von Klimadaten
  - ggf. Aussage zur Einbindung von DV-erstellten Dokumenten in den PP (z. B. Verweis auf entsprechenden Anhang zum PP)
- o Vollständige Liste der aufzubewahrenden Aufzeichnungen
- o Änderungen, Abweichungen und Korrekturen
  - Begründung und datierte Unterschrift der/des PL
  - zeitnahe dokumentierte Kenntnisnahme der QS
  - ggf. Unterrichtung der LPE und/oder des Auftraggebers
  - Aufbewahrung von Änderungen mit dem PP
  - Aufbewahrung von Abweichungen mit den Rohdaten

Festlegungen für Freiland-Prüfsysteme:

- o Prüffläche
  - Standort
  - Bodenart, pH-Wert, org. Substanzen
  - Anordnung, Größe und Zahl der Wiederholungen von Prüf- und Vergleichsparzellen
  - Größe und Beschaffenheit von Trennstreifen, -flächen
  - Markierung und Kartierung zwecks Wiederauffindbarkeit

- Historie (z. B. Vorfrucht, Düngemaßnahmen, Pflanzenschutz) mindestens der beiden vorausgegangenen Vegetationsperioden
- Erfassung von Umweltbedingungen wie Temperatur, Niederschläge, Sonnenscheindauer, besondere Ereignisse, bei Gewächshäusern: Hell-/Dunkelperiode usw.
- o Prüfsystem
  - Pflanzenart, Sorte, Alter, Standweite
  - Bodenparameter
  - erlaubte Pflegemaßnahmen (Vermeiden von Interferenzen mit dem Prüfgegenstand)
  - bei Saatgut: Klon, Herkunft, Vorbehandlung
- o Prüfverfahren
  - Beschreibung der Anwendungsart und des Gerätes (Raum- oder Flächenbehandlung, Auslegergröße, Düsenart, Druck, Vortrieb, Toleranzen, Beseitigung von Spritzflüssigkeitsresten)
  - Applikations- und Probenentnahmetermine
  - Probenentnahmeverfahren, ggf. -geräte, für Boden- und Pflanzenproben
  - Kennzeichnung, Aufbereitung, Transport und Lagerung der Proben
  - Verfahren zum Versand an Auftraggeber, Analyselabor oder Verarbeitungsbetrieb
  - ggf. Archivierung von Proben

### **2.8.2. Überprüfung laufender Prüfungen (Study Audit)**

Ein wichtiger Teil der Vor-Ort-Besichtigung ist die Inspektion einer laufenden Prüfung. Dabei kann beobachtet werden, wie das Personal mit der Durchführung der Prüfung vertraut ist, ob schriftliche PP vorliegen und die Durchführung der Prüfung mit den GLP-Grundsätzen übereinstimmen bzw. die Vorgaben in den SOP umgesetzt werden.

2.8.2.1. Das Inspektionsteam sollte sich u. a. vergewissern, dass

- der PP vom/von der PL unterzeichnet wurde
- Änderungen zum PP vom/von der PL datiert unterzeichnet sind
- gegebenenfalls das Datum angegeben wurde, an dem der Auftraggeber dem PP zustimmte
- Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen mit dem PP und relevanten SOP übereinstimmen

- die Ergebnisse dieser Messungen, Beobachtungen und Untersuchungen direkt, sofort, sorgfältig und leserlich aufgezeichnet, datiert unterzeichnet (oder abgezeichnet) wurden
- etwaige Änderungen der Rohdaten, einschließlich der in computergestützten Systemen gespeicherten, frühere Eintragungen nicht unkenntlich machen, der Grund für die Änderungen angegeben und sowohl die für die Änderung verantwortliche Person sowie das Datum, an dem dies vorgenommen wurde, ersichtlich sind

### **2.8.3. Überprüfung von abgeschlossenen Prüfungen (Study Audit)**

- 2.8.3.1. Möglichst kurzfristige Auswahl vor oder zu Beginn der Inspektion (s. 1.4.4.2)
- 2.8.3.2. Prüfungen sollen relevant für die beantragten Prüfkategorien und nach Möglichkeit für die Vorlage bei einer Bewertungsbehörde vorgesehen sein.
- 2.8.3.3. Nach Möglichkeit sollten auch abgebrochene Prüfungen überprüft werden.
- 2.8.3.4. Prüfungen sollen nach GLP durchgeführt, abgeschlossen, archiviert und i. d. R. nicht älter als die vorhergehende Inspektion sein.

### **2.8.4. Vorbereitung der Überprüfung von Prüfungen**

- 2.8.4.1. Anfertigung von Kopien von PP und ggf. AB für Notizen, Vergleiche etc., ggf. auch Übersetzungen.
- 2.8.4.2. Ggf. Rücksprache mit der/dem PL der jeweiligen Prüfung und/oder der QS.
- 2.8.4.3. Überprüfung auf Vollständigkeit der Unterlagen (evtl. Inhaltsverzeichnis, Paginierung), Ordnungskriterien und einheitliche Codierung
- 2.8.4.4. Überprüfung der datierten Unterschriften im Original
- 2.8.4.5. Überprüfung des PP
- 2.8.4.6. Überprüfung der Rohdaten (ggf. stichprobenartig) auf:
  - Nachvollziehbarkeit
  - Vollständigkeit (Laborjournale, Lieferscheine, Klimakontrolldaten, Geräteloggbücher, Substanzdatenblätter, etc.)
  - korrekte Änderungen
  - datierte Abzeichnungen
- 2.8.4.7. Im Falle abgeschlossener Prüfungen: Überprüfung des AB (siehe 2.9)  
Wurden Teile der Prüfung nicht nach GLP durchgeführt, so ist dies im statement of compliance zu vermerken
- 2.8.4.8. Überprüfung auf Kongruenz von PP, Rohdaten und ggf. AB (systematische Vorgehensweise vom PP über die Rohdaten ggf. zum AB oder umgekehrt), z. B.:
  - Vergleich der Termine von Beginn und Ende der experimentellen Phase einer Prüfung sowie anderer relevanter Daten zwischen PP, Rohdaten und ggf. AB
  - Vergleich der Daten der Prüfung mit dem MS

- Im Falle abgeschlossener Prüfungen: Überprüfung, ob alle Forderungen des PP einschließlich der erwähnten SOP (Einsichtnahme) im AB erfüllt wurden. (Änderungen inklusive Datum beachten), Überprüfung des Zeitpunktes der Meldung an die QS
- bei Tierversuchen stichprobenartige Überprüfung oder Kontrolle einzelner Tiere anhand der Nachvollziehbarkeit der Rohdaten durch die gesamte Prüfung (evtl. Einbeziehung eines Tieres, das während der Prüfung starb)
- Überprüfung der Funktion und Angemessenheit der physikalischen und chemischen Prüfsysteme zum Zeitpunkt der Prüfungsdurchführung (z.B. Validierung, Wartung, Kalibrierung, Anwendungsbereich)
- Im Falle abgeschlossener Prüfungen: stichprobenartiger Check einzelner Rohdaten gegen den AB, auch hinsichtlich der korrekten Darstellung der Ergebnisse

#### 2.8.4.9. Ggf. ergänzende Überprüfung von:

- Personalunterlagen
- Dokumentation der QS (Abgleich der QS-Inspektionen mit der QS-Erklärung (Termine, Prüfphasen und Berichte an die LPE))
- Räumlichkeiten, Archive
- Tierhaltung
- Rückstellmuster von PRG, Proben
- die zum Zeitpunkt der Prüfung gültigen SOP
- prüfungsübergreifende Rohdaten
- Schnittstellen zwischen PE und abhängige PSt bzw. eigenständigen PSt, und Verfahrensweise bei abgebrochenen Prüfungen

#### 2.8.4.10. Falls die Überprüfung von Prüfungen nicht im Rahmen einer Erst- oder Wiederholungsinspektion gem. ChemVwV-GLP erfolgt, sondern auf Grund von Anfragen der Bewertungsbehörden, sind folgende Punkte zu beachten:

- Abklärung der von der Bewertungsbehörde angefragten Punkte anhand dokumentierter Abläufe
- Feststellung der Personalstärke für die ausgewählte Prüfung und Einsicht in Personalunterlagen
- Überprüfung einzelner Geräte
- Einsicht in Aufzeichnungen über den Prüfgegenstand (evtl. Archivbegehung, Mengenvergleich) systematische Prüfung der Rohdaten im Hinblick auf die Anfrage
- evtl. kurze Laborbegehung mit Befragung des relevanten Personenkreises

#### 2.8.4.11. Evtl. bestimmte Verfahrensweisen in einer vergleichbaren laufenden Prüfung ansehen

### 2.8.5. **Besprechung der Ergebnisse der Überprüfung von Prüfungen**

#### 2.8.5.1. Absprache innerhalb des Inspektorenteams

- 2.8.5.2. Besprechung mit PL, QS, LPE und ggf. weiteren Personen, z. B. PI
- 2.8.5.3. Forderung eines Nachtrags zum AB bei relevanten Mängeln
- 2.8.5.4. Bei schwerwiegenden Mängeln Einstufung der Prüfung als nicht GLP-gerecht mit umgehender Meldung an die GLP-Bundesstelle (s. 2.14)

## 2.9. Bericht über die Prüfergebnisse

Der Bericht über die Prüfergebnisse (Abschlussbericht, AB) muss bestimmte Angaben enthalten. Für Kurzzeitprüfungen sind dabei bestimmte Vereinfachungen möglich (Standardabschlussbericht, s. Anhang 2).

- Bezeichnung der Prüfung, Code
- Beschreibender Titel
- Bezeichnung des Prüfgegenstandes durch
  - Handelsname
  - Code
  - Name (IUPAC, CAS-Nr., usw.)
  - Summenformel
  - Strukturformel
  - Charakterisierung
  - Charge
  - Reinheit
  - Stabilität
  - Homogenität
  - Hinweis ob, wie bzw. warum keine Authentifizierung erfolgte.
- Referenzgegenstand (chemischer Name)
- Name(n) und Anschrift(en) der PE(en), betriebszugehörigen PSt bzw. eigenständigen PSt
- Name von PL und ggf. Stellvertretung
- Namen ggf. von PI bzw. leitenden Wissenschaftlern aus kooperierenden Fachrichtungen  
Datierete GLP-Erklärung der/des PL (ggf. Nennung nicht nach GLP durchgeführter Phasen)  
Datierete Unterschriften von PL und ggf. von PI bzw. leitenden Wissenschaftlern
- Datierete Erklärung der QS
  - Termine von Inspektionen
  - Art der Inspektionen
  - Inspizierte Phasen von Prüfungen
  - Termine von Berichten an PL und LPE

- Termine (Zeitpunkte für Beginn und Ende der experimentellen Phase)
- Beschreibung der verwendeten Materialien
- Prüfmethoden
  - Einzelbeschreibung
  - OECD-Prüfrichtlinien o. ä.
  - spezielle SOP
- Darstellung der Ergebnisse
  - Zusammenfassung
  - alle im PP geforderten Informationen und Daten
  - Berechnungen und statistische Methoden
  - Bewertung und Diskussion
  - Schlussfolgerungen
- Angabe des Aufbewahrungsortes aller
  - Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen
  - Proben
  - Rohdaten (in welcher Form)
  - des PP, inkl. Änderungen/Ergänzungen
  - des AB
- Dokumentation
  - Ordnungskriterien
  - einheitliche Codierung
  - Vollständigkeit der Rohdaten (Inhaltsverzeichnis)
  - einwandfreie Erhebung der Rohdaten (Datierung, Abzeichnung, begründete, datierte und abgezeichnete Korrekturen)
  - einwandfreie Darstellung der Ergebnisse (Vermeiden von Fehlern aufgrund der Verwendung von Textverarbeitung bzw. Textbausteinen, von Übertragungs- und Rechenfehlern)
  - Paginierung oder vergleichbare Kontrollmöglichkeiten
- Nachtrag von Korrekturen und Ergänzungen
  - Begründung und datierte Unterschrift von PL und ggf. beteiligten leitenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern
  - datierte Unterschrift der QS

## **2.10. Archivierung von Aufzeichnungen und Materialien**

Vergleiche hierzu auch Konsensdokument der Bund-/Länderarbeitsgruppe Gute Laborpraxis zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien.

### **2.10.1. Allgemeine Aspekte zur Archivierung**

- 2.10.1.1. Bauliche Gegebenheiten, z. B. Schutz vor Feuer (feuerhemmende Ausführung), Wasser, Diebstahl und sonstigen nachteiligen Einwirkungen
- 2.10.1.2. Zugangsregelung, Archiv-Verantwortlichkeit, Vertretung der AV
- 2.10.1.3. Bestandsverzeichnis sowie Ordnungs- und Indexierungssystem für archivierte Unterlagen und Materialien (auch von abgebrochenen Prüfungen), schnelle Wiederauffindbarkeit
- 2.10.1.4. QS-Inspektion des Daten- und Materialarchivs
- 2.10.1.5. Verfahren bei der Anfertigung mehrerer Originale von AB

### **2.10.2. Datenarchiv**

- 2.10.2.1. Überprüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit, z. B. PP, Rohdaten, AB, sonstige Unterlagen; Hinweis auf Fundstellen prüfungsübergreifender Daten wie Waagen-, Klimakontrolldaten, Gerätekalibrierung, evtl. autorisierte Kopien
- 2.10.2.2. Paginierung bzw. adäquate Verfahrensweise zur schnellen Wiederauffindbarkeit sowie zum Schutz gegen Verlust und Austausch der zu einer Prüfung gehörenden Rohdaten, ggf. unter Einbeziehung von PP, AB und sonstiger Daten
- 2.10.2.3. Inhaltsverzeichnis der archivierten Unterlagen jeder Prüfung
- 2.10.2.4. Regelung für Entnahme und Rückgabe von archivierten Unterlagen (i.d.R. Kopien anfertigen)
- 2.10.2.5. Sicherung der Lesbarkeit bei Aufbewahrung von Daten auf magnetischen Datenträgern
- 2.10.2.6. Verfahren zur Mikroverfilmung von Daten, Überprüfung
- 2.10.2.7. Sichere Zwischenlagerung von Daten bei abhängigen PSt bzw. eigenständigen PSt sowie deren Übermittlung an PL bzw. Archiv (auch Auftragsarchiv)
- 2.10.2.8. Archivierung von QS-Unterlagen
- 2.10.2.9. Chronologische Sammlung aller SOP
- 2.10.2.10. Archivierung prüfungsübergreifender Daten (z. B. Logbücher, Aufzeichnungen über Klimakontrollen u. a.)
- 2.10.2.11. Archivierung von Gebäude- und Stockwerksgrundrissen
- 2.10.2.12. Archivierung von Organigrammen, Personalunterlagen, MS

### **2.10.3. Materialarchiv**

- 2.10.3.1. Archiv für Rückstellmuster von PRG, Kennzeichnung, Aufbewahrungsdauer
- 2.10.3.2. Archiv für Proben, Temperaturkontrolle bei gekühlter Aufbewahrung
- 2.10.3.3. Archiv für Nassasservate, spezielle Anforderungen z. B. für Formaldehyd-Präparate
- 2.10.3.4. Archiv für Paraffinblöcke, Schnitte, Ausstriche

- 2.10.3.5. Zwischenlagerung von Proben bei abhängigen bzw. eigenständigen PSt; Kühlung, Erhaltung der Kühlkette bei Transport
- 2.10.3.6. Anzeige bei der QS vor der Auslagerung zum Ende der Aufbewahrungsfrist

## **2.11. Elektronische Datenverarbeitungssysteme**

Siehe Anhang 3 – Inspektion von Datenverarbeitungssystemen

## **2.12. Multi-Site-Prüfungen**

Siehe Anhang 4 – Multi-Site-Prüfungen

## **2.13. Abschlussbesprechung**

- 2.13.1.1. Teilnehmer: Inspektionsteam, LPE, PL, Leitung der QS, evtl. AV, ggf. PI und LPSt
- 2.13.1.2. Zusammenfassung des Inspektionsergebnisses inkl. Mitteilung der festgestellten Mängel, i.d.R. in schriftlicher Form (Kurzbericht)
- 2.13.1.3. Festlegung der Frist zur Abstellung der Mängel
- 2.13.1.4. Ankündigung einer Nachinspektion bei schwerwiegenden Mängeln
- 2.13.1.5. Verbindliche Bezeichnung der PE
- 2.13.1.6. Festlegung der Prüfkategorien und deren spezielle Ausgestaltung (siehe auch 1.1.1.2, Anhang 5 und Anhang 6)
- 2.13.1.7. evtl. vorläufiges Votum des Inspektionsteams

Eine schriftliche Zusammenfassung des Inspektionsergebnisses und der festgestellten Mängel erfolgt entweder im Rahmen der Abschlussbesprechung oder zeitnah im Nachgang der Inspektion. Ggf. ist eine Bestätigung der Kenntnisaufnahme, z. B. durch Gegenzeichnung durch den LPE, sinnvoll.

## **2.14. Mitteilungspflichten aus der Inspektion**

Wenn bei der Inspektion festgestellt wurde, dass einzelne Prüfungen nicht in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen (NIC) durchgeführt wurden, die Integrität der ermittelten Daten nicht gegeben ist bzw. einzuschätzen ist, dass die PE / der PSt insgesamt nicht gemäß den GLP-Regeln arbeitet, muss dieses so zeitnah wie möglich nach Abschluss der Inspektion an die GLP-Bundesstelle berichtet werden. Für diese Berichterstattung ist das Excel-Formular "OECD Template for non\_compliance.xls" zu verwenden.

### 3. Inspektionsbericht

Im Folgenden werden die Mindestanforderungen bei der Erstellung von Inspektionsberichten aufgeführt. Grundlage sind die inhaltlichen Anforderungen des Anhangs 1 ChemG (Grundsätze der Guten Laborpraxis) in Verbindung mit den Vorgaben des OECD Advisory Documents No. 9 (Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports).

Eine Arbeitsgruppe aus mehreren Bundesländern hat auf diesen Grundlagen einen Musterentwurf eines GLP-Inspektionsberichts erarbeitet und vorgestellt. Dieser harmonisierte Inspektionsbericht wurde bei der 38. Sitzung der BLAC angenommen. Seitens der BLAC wird den Ländern die Verwendung des GLP-Inspektionsberichtes als Muster empfohlen. Der Berichtsentwurf ist als Formular ausgeführt und an länderspezifische Gegebenheiten anpassbar. Das Muster ist auf den internen Seiten der BLAC eingestellt, unter:

BLAC/BLAC-Intern/Ausschuss GLP/Vollzugshilfen GLP

Inhalt des Inspektionsberichts:

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
  - 2.1. Identifizierung der Prüfeinrichtung (PE)
  - 2.2. Art der GLP-Überwachungsmaßnahme
  - 2.3. Charakterisierung der Prüfeinrichtung
  - 2.4. Inspektionsteam und Inspektionsdatum
3. Inspektion und Feststellungen
  - 3.1. Organisation und Personal der PE
  - 3.2. Qualitätssicherungsprogramm
  - 3.3. Räumlichkeiten und Einrichtungen
  - 3.4. Geräte, Reagenzien und Materialien
  - 3.5. Prüfsysteme
    - 3.5.1. Physikalische und chemische Prüfsysteme
    - 3.5.2. Mikrobielle, zelluläre und subzelluläre Prüfsysteme
    - 3.5.3. Prüfungen an Tieren
    - 3.5.4. Prüfungen an Pflanzen
  - 3.6. Prüf- und Referenzgegenstände (PRG)

- 3.7. Standardarbeitsanweisungen (SOP)
- 3.8. Prüfungsablauf
  - 3.8.1. Überprüfung von Prüfungen (Study Audit)
- 3.9. Bericht über Prüfergebnisse
- 3.10. Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien
- 3.11. Elektronische Datenverarbeitungssysteme (EDV-Systeme)
- 3.12. Multi-site-Verfahren
- 4. Abschlussbesprechung
- 5. Ergebnis
- 6. Anlagen

## 4. Publikationen und grundlegende Dokumente zur GLP

### 4.1. OECD

Die OECD-Dokumente sind verfügbar auf der OECD-GLP-Internetseite und der Internetseite der GLP-Bundesstelle.

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

**Nummer 1:** OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis.

*(Neufassung 1997)*

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 2** (revised): Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice. (1995)

*(deutsche Übersetzung als Anhang 1 der EU Richtlinie 2004/9/EG Abschnitt A)*

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 3** (revised): Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits. (1995)

*(deutsche Übersetzung als Anhang 1 der EU Richtlinie 2004/9/EG Abschnitt A)*

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

**Nummer 4:** QS und Gute Laborpraxis.

*(1999 überarbeitet)*

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

**Nummer 5:** Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten.

*(1999 überarbeitet)*

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

**Nummer 6:** Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen.

*(1999 überarbeitet)*

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

**Nummer 7:** Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen.

*(1999 überarbeitet)*

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

**Nummer 8:** Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen.

*(1999 überarbeitet)*

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 9:** Guidance for GLP-Monitoring Authorities, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports.

*(keine deutsche Übersetzung vorgesehen)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung Ihrer Einhaltung, GLP-Konsensdokument

**Nummer 10:** Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Computergestützte Systeme.

*(2016 ersetzt durch Nummer 17)*

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 11:** Advisory Document of the Panel on GLP,

The Roles and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP. (1998)

*(keine deutsche Übersetzung vorgesehen)*

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 12:** Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country. (2000)

*(keine deutsche Übersetzung vorgesehen)*

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung. Konsensdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis,

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

OECD-Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung. Beratungsdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis

**Nummer 14:** Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf in vitro Prüfungen (2004)

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

**Nummer 15:** Einrichtung und Betrieb von Archiven in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis. (2007)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 16:** Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Guidance on the GLP - Requirements for Peer Review of Histopathology. (2014)

OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,

**Number 17:** Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Application of GLP Principles to Computerised Systems. (2016)

*(ersetzt das Konsensdokument Nr. 10)*

***Position Papers:***

**Number 18:** OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016)

The Use of Laboratory Accreditation with reference to GLP Compliance Monitoring (1994)

'Outsourcing' of Inspection Functions by GLP Compliance Monitoring Authorities (2006)

**Frequently Asked Questions on Technical issues (FAQs):**

**OECD GLP Website (kontinuierlich seit 2014)**

**4.2. Europäische Union**

Die Dokumente sind verfügbar auf der EU-GLP-Internetseite und der Internetseite der GLP-Bundesstelle.

Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates 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)

Richtlinie 2004/9/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Februar 2004 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) (kodifizierte Fassung)

Good Laboratory Practices – EU Product-specific legal acts (EU-GLP-Internetseite, kontinuierlich)

Guidance on cross-contamination of control samples with test item in animal studies (EU-GLP-Internetseite, 2004)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/13222>

Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk-based quality assurance programme (EU-GLP-Internetseite, 2017)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/22262>

Guidance on GLP compliance monitoring of international multi-site studies (EU-GLP-Internetseite, 2017)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/20821>

Questions & Answers (EU-GLP-Internetseite, 2017)

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/22261>

### **4.3. Bundesrepublik Deutschland**

Neufassung des Chemikaliengesetzes (ChemG) vom 28. August 2013; Bundesgesetzblatt Teil I, S. 3498 – 3991, in der jeweils gültigen Fassung

GLP-Konsensdokument: Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf computergestützte Systeme; Bundesanzeiger Nr. 231, Jahrgang 1996, S. 12749-12753

Neufassung Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP) in der Fassung vom 15. Mai 1997; Gemeinsames Ministerialblatt vom 09. Juni 1997, 48. Jahrgang, Nr. 17, S. 257-264

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis vom 02. September 2011, Gemeinsames Ministerialblatt vom 14. Dezember 2011, 62. Jahrgang, Nr. 48, S. 967 - 968

Bekanntmachung eines Konsens-Dokuments der Bund-Länder-Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis zur Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien vom 05.05.1998; Bundesanzeiger Nr. 98, S. 7439-7440

Leitfaden zur Harmonisierung des GLP-Überwachungsverfahrens in der Bundesrepublik Deutschland des BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme", UMK-Umlaufbeschlüsse 4/2007 u. 5/2007

#### **4.4. Andere Dokumente**

Schlottmann/Kayser (Hrsg.), GLP Gute Laborpraxis, Textsammlung und Einführung, Behr's Verlag Hamburg, 3. Auflage 1997

G.A. Christ, S.J. Harston, H.W. Hembeck, K.A. Opfer, GLP - Handbuch für Praktiker, 2. Auflage 1998, GIT-Verlag Darmstadt

PIC/S, Draft PIC/S Guidance, Good practices for computerised systems in regulated „GXP“ Environments, PI 011-, 20. August 2003

FDA, Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application, August 2003

## 5. Begriffsbestimmungen

### Quellen:

[1] *OECD Nr. 1 - Grundsätze, 1998.*

[2] *OECD Nr. 6 - Freilandprüfungen, 1999.*

[3] *OECD Nr. 14 - In-Vitro-Prüfungen, 2004.*

[4] *OECD Nr. 13 - Multi-Site-Prüfungen, 2002.*

[5] *Konsensdokument zur Archivierung, 1998.*

[6] *OECD Nr. 4 - Qualitätssicherung und QS, 1999.*

[7] *OECD Nr. 15 - Archive, 2007.*

[8] *OECD Nr. 17 - Computerised Systems, 2016.*

### Grundbegriffe – Organisation

**Auftraggeber** (sponsor) ist eine natürliche oder juristische Person, die eine nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung in Auftrag gibt, unterstützt oder einreicht. [1]

**Gute Laborpraxis** (Good Laboratory Practice) ist ein Qualitätssicherungssystem, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung der Prüfungen. [1]

**Leitung der Prüfeinrichtung** (test facility management) bezeichnet diejenige Person (Personengruppe), die die Zuständigkeit und formale Verantwortung für die Organisation und das Funktionieren der Prüfeinrichtung gemäß diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis besitzt. [1]

**Leitung eines Prüfstandortes** (test site management) – sofern benannt – bezeichnet diejenige Person (Personengruppe), die sicherzustellen hat, dass diejenigen Phasen der Prüfung, für die sie die Verantwortung übernommen hat, nach diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt werden. [1]

**Master Schedule** (master schedule) ist eine Zusammenstellung von Informationen, die der Abschätzung der Arbeitsbelastung und der Verfolgung des Ablaufs von Prüfungen in einer Prüfeinrichtung dient. [1]

**Principal Investigator** (Principal Investigator) bezeichnet diejenige Person, die, im Falle einer Multi-Site-Prüfung, im Auftrag des Prüfleiters bestimmte Verantwortlichkeiten für die ihr übertragenen Phasen von Prüfungen übernimmt. [1]

**Prüfeinrichtung** (test facility) umfasst die Personen, Räumlichkeiten und Arbeitseinheit(en), die zur Durchführung von nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen notwendig sind. Bei Prüfungen, die in Phasen an mehr als einem Standort durchgeführt werden, sogenannte Multi-Site-Prüfungen, umfasst der Begriff Prüfeinrichtung sowohl den Standort, an dem der Prüfleiter angesiedelt ist, als auch alle anderen individuellen Prüfstandorte. Die Prüfstandorte können sowohl in ihrer Gesamtheit als auch jeweils einzeln als Prüfeinrichtung definiert werden. [1]

**Prüfleiter/Prüfleiterin** (Study Director) ist diejenige Person, die für die Gesamtleitung der nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfung verantwortlich ist. [1]

**Prüfstandort** (test site) ist der Ort, an dem eine oder mehrere Phase(n) einer Prüfung durchgeführt werden. [1]

**Standardarbeitsanweisungen** (Standard Operating Procedures) sind dokumentierte Verfahrensanweisungen über die Durchführung derjenigen Untersuchungen oder Tätigkeiten, die in der Regel in Prüfplänen oder Prüfrichtlinien nicht in entsprechender Ausführlichkeit beschrieben sind. [1]

## **Grundbegriffe – Prüfung**

**Abschluss einer Prüfung** ist der Tag, an dem der Prüfleiter den Abschlussbericht unterschreibt. [1]

**Beginn der experimentellen Phase** ist der Tag, an dem die ersten prüfungsspezifischen Rohdaten erhoben werden. [1]

**Beginn einer Prüfung** ist der Tag, an dem der Prüfleiter den Prüfplan unterschreibt. [1]

**Ende der experimentellen Phase** ist der letzte Tag, an dem noch prüfungsspezifische Rohdaten erhoben werden. [1]

**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. [2]

**In vitro Prüfungen** sind Prüfungen, die nicht an vollständigen mehrzelligen Organismen durchgeführt werden, sondern die als Prüfsysteme Mikroorganismen, Isolate aus Organismen oder entsprechende Simulationen davon benutzen. Sie sind oftmals Kurzzeitprüfungen. [3]

**Kritische Phasen:** Einzelne definierte Prozeduren oder Tätigkeiten innerhalb einer Prüfung, von deren korrekter Ausführung die Qualität, Aussagekraft und Verlässlichkeit der Prüfung entscheidend abhängig ist. [3]

**Kurzzeitprüfung** ist eine Prüfung von kurzer Dauer, die nach weithin gebräuchlichen Routinemethoden durchgeführt wird. [1]

**Multi-Site-Prüfung** ist eine Prüfung, bei der Phasen an mehr als einem Standort durchgeführt werden. Eine Durchführung als Multi-Site-Prüfung wird notwendig, wenn bei einer Prüfung der Bedarf besteht, Standorte zu beteiligen, die geografisch voneinander entfernt liegen, organisatorisch voneinander unabhängig oder anderweitig getrennt sind. [4]

**Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfung** (Prüfung, study) ist eine Untersuchung oder eine Reihe von Untersuchungen, die mit einem Prüfgegenstand unter Labor- oder Umweltbedingungen durchgeführt wird, um Daten über seine Eigenschaften und/oder über seine Unbedenklichkeit zu gewinnen, mit der Absicht diese den zuständigen Bewertungsbehörden einzureichen. [1]

**Phase** ist eine bestimmte Aufgabe oder eine Reihe von Aufgaben im Rahmen der Durchführung einer Prüfung. [4]

**Proben** (specimen) sind Materialien, die zur Untersuchung, Auswertung oder Aufbewahrung aus dem Prüfsystem entnommen werden. [1]

**Prüfplan** (study plan) ist ein Dokument, das die Ziele und experimentelle Gesamtplanung zur Durchführung der Prüfung beschreibt; es schließt sämtliche Prüfplanänderungen ein. [1]

**Prüfplanabweichung** (study plan deviation) ist ein unbeabsichtigtes Abweichen vom Prüfplan nach Beginn der Prüfung. [1]

**Prüfplanänderung** (study plan amendment) ist eine geplante Veränderung des Prüfplans nach Beginn der Prüfung in Form einer Ergänzung. [1]

**Prüfsystem** (test system) ist jedes biologische, chemische oder physikalische System - oder eine Kombination daraus -, das bei einer Prüfung verwendet wird. [1] Im Zusammenhang mit Freilandprüfungen sind auch komplexe ökologische Systeme eingeschlossen. [2]

**Rohdaten** (raw data) sind alle ursprünglichen Aufzeichnungen und Unterlagen der Prüfeinrichtung oder deren überprüfte Kopien, die als Ergebnis der ursprünglichen Beobachtungen oder Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen. Zu den Rohdaten zählen beispielsweise Fotografien, Mikrofilm- oder Mikrofichkopien, computerlesbare Medien, diktierte Beobachtungen, aufgezeichnete Daten von automatisierten Geräten oder irgendwelche anderen Daten auf Speichermedien, die anerkanntermaßen geeignet sind, Informationen über einen festgelegten Zeitraum sicher zu speichern. [1]

## Grundbegriffe – Prüfgegenstand

**Charge** (batch) ist eine bestimmte Menge oder Partie eines Prüf- oder Referenzgegenstandes, die in einem bestimmten Herstellungsgang derart gefertigt wurde, dass einheitliche Eigenschaften zu erwarten sind; sie wird als solche gekennzeichnet. [1]

**Prüfgegenstand** (test item) ist ein Objekt, das der Prüfung unterliegt. [1]

**Referenzgegenstand** (Vergleichsgegenstand, reference (control) item) ist ein Objekt, das zum Vergleich mit dem Prüfgegenstand verwendet wird. [1] Im Zusammenhang mit Freilandprüfungen können das auch analytische Standards sein. [2] Bei in vitro Prüfungen kann der Referenzgegenstand als deckungsgleich mit den Begriffen „positive, negative und/oder Trägerstoff-Kontrollen“ angesehen werden. [3]

**Rückstellmuster (sample)** Das Muster (Rückstellmuster) dient der nachträglichen Identitätsprüfung einer Prüfsubstanz. Menge und Aufbewahrungsbedingungen der Muster sind nach dieser Zweckbestimmung festzulegen. [5]

**Trägerstoff** (vehicle) ist ein Stoff, mit dem der Prüf- oder Referenzgegenstand gemischt, dispergiert oder aufgelöst wird, um die Anwendung am Prüfsystem zu erleichtern. [1]

## Grundbegriffe – Qualitätssicherung

**Einrichtungsbezogene Inspektionen** (facility-based inspections) 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.). [6]

**Prüfungsbezogene Inspektionen** (study-based inspections) werden nach dem zeitlichen Ablauf einer vorgegebenen Prüfung durchgeführt, gewöhnlich nach vorheriger Identifikation der kritischen Phasen einer Prüfung. [6]

**Qualitätssicherungsprogramm** ist ein definiertes System, dessen Personal von der Prüfungsdurchführung unabhängig ist, und das der Leitung der Prüfeinrichtung Gewissheit gibt, dass die Grundsätze der Guten Laborpraxis eingehalten werden. [1]

**Verfahrensbezogene Inspektionen** (process-based inspections) werden unabhängig von bestimmten Prüfungen durchgeführt. Sie dienen zur Überwachung von sich wiederholenden Verfahren und Prozessen und werden gewöhnlich stichprobenartig durchgeführt. [6]

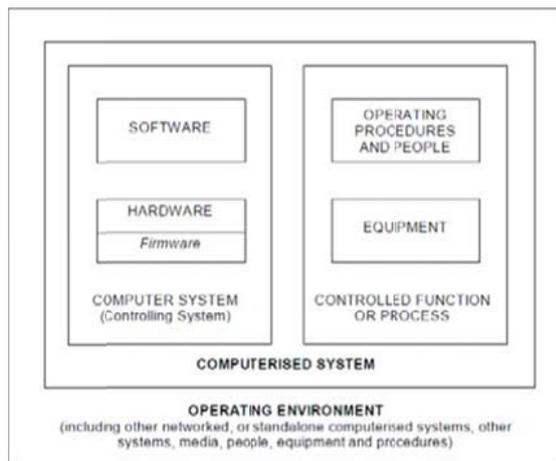
## Grundbegriffe – Archiv und computergestützte Systeme

**Archiv** ist eine bestimmte Räumlichkeit oder ein Bereich (z. B. Schrank, Raum, Gebäude oder computergestütztes System) zur sicheren Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien. [7]

**Archivpersonal** sind Personen die unter der Aufsicht des/der Archivverantwortlichen für Routinetätigkeiten und Verfahren bei der Archivierung verantwortlich sind. [7]

**Archivverantwortliche/Archivverantwortlicher** ist eine von der Leitung der Prüfeinrichtung oder des Prüfstandortes bestimmte Person, die für die Führung des Archivs verantwortlich ist, z.B. für Tätigkeiten und Verfahren bei der Archivierung. [7]

**Computerised System** is a function (process or operation) integrated with a computer system and performed by trained personnel. The function is controlled by the computer system. The controlling computer system is comprised of hardware and software. The controlled function is comprised of equipment to be controlled and operating procedures performed by personnel." PIC/S PI 11-3 "Good Practices for Computerised Systems in Regulated GxP Environments" [8]



**Elektronische Archive:** Einrichtungen und Systeme, die für den Erhalt elektronischer Aufzeichnungen zur Verfügung stehen. [7]

**Elektronische Aufzeichnungen:** Alle ursprünglichen Aufzeichnungen und Unterlagen einschließlich direkt in einen Computer eingegebene Daten, die als Ergebnis der ursprünglichen Beobachtungen und Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen und zur Rekonstruktion und zur Bewertung der Berichterstattung dieser Prüfung notwendig sind. [7]

**Life cycle** is an approach to computerised system development that begins with identification of the user's requirements, continues through design, integration, qualification, user validation, control and maintenance, and ends when use of the system is retired. [8]

**Metadaten:** Informationen, die Merkmale anderer Daten beschreiben. Meistens sind dies Informationen, die die Struktur, die Datenbestandteile, das Wirkungsgefüge und andere Charakteristika von elektronischen Aufzeichnungen beschreiben. [7]

**Migration:** Übertragung elektronischer Aufzeichnungen von einem Format, Datenträger oder computergestützten System auf ein anderes. [7]

**Qualification** is the action of proving that any equipment including software operates correctly and is fit for its purpose. [8]

**Systemeigner:** Die Leitung oder ein von ihr Beauftragter der am meisten betroffenen Abteilung oder hauptsächlichen Nutzer des Systems. [7]

**Validation** is the action of proving that a process leads to the expected results. Validation of a computerised system requires ensuring and demonstrating the fitness for its purpose. [8]

### **III. ANHÄNGE**

Die Anhänge sind in separaten Dokumenten aufgeführt:

Anhang 1 Standardarbeitsanweisungen

Anhang 2 Kurzzeitprüfungen

Anhang 3 Inspektion von Datenverarbeitungs(DV)-Systemen

Anhang 4 Multi-Site-Prüfungen

Anhang 5 Anwendungsbereiche der GLP

Anhang 6 Prüfkategorien

Anhang 7 Prüfmethoden