

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2004/10/EG

av den 11 februari 2004

om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen (kodifierad version)

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR
ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ⁽¹⁾, och

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget ⁽²⁾, och

av följande skäl:

- (1) Rådets direktiv 87/18/EEG av den 18 december 1986, om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen ⁽³⁾ har ändrats på väsentliga punkter. Av tydlighetsskäl och effektivitetsskäl bör därför nämnda direktiv kodifieras.
- (2) I rådets direktiv 67/548/EEG av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen ⁽⁴⁾, ställs krav på provning av kemiska ämnen för bestämning av deras potentiella risk för människan och miljön.
- (3) När de aktiva ämnena i bekämpningsmedel utsätts för provning bör detta ske i enlighet med direktiv 67/548/EEG.
- (4) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel ⁽⁵⁾, och Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽⁶⁾ fastställer att icke-klinisk provning av farmaceutiska produkter skall utföras i enlighet med de principer för god laboratoriesed (good laboratory practice, GLP) som gäller i gemenskapen för kemiska ämnen, vilket också krävs enligt annan gemenskapslagstiftning.

- (5) De metoder som skall användas vid dessa provningar fastställs i bilaga V till direktiv 67/548/EEG.
- (6) Det är nödvändigt att uppfylla principerna för GLP vid genomförandet av de provningar som anges i direktiv 67/548/EEG, för att säkerställa att resultaten är jämförbara och av hög kvalitet.
- (7) De resurser som har avdelats för provningarna bör inte förbrukas genom att prov måste upprepas på grund av skillnader i laboratoriesed i de olika medlemsstaterna.
- (8) Rådet för Organisationen för ekonomisk samverkan och utveckling (OECD) har den 12 maj 1981 fattat ett beslut om ömsesidigt godkännande av data för utvärdering av kemiska produkter. OECD-rådet har den 26 juli 1983 utfärdats en rekommendation om ömsesidigt erkännande av överensstämmelse med GLP. Principerna för GLP har ändrats genom OECD-rådets beslut (C(97) 186 (Final)).
- (9) För att skydda djuren är det nödvändigt att antalet djurförsök begränsas. Ömsesidigt erkännande av de provningsresultat som erhålls genom standardiserade och erkända metoder är ett väsentligt villkor för att minska antalet försök på detta område.
- (10) Det är nödvändigt att införa ett förfarande som medger snabb anpassning av principerna för GLP.
- (11) Detta direktiv bör inte påverka medlemsstaternas skyldigheter vad gäller de tidsfrister för genomförande som anges i bilaga II del B.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

1. Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att laboratorier som utför provningar på kemiska produkter i enlighet med direktiv 67/548/EEG iakttar principerna för god laboratoriesed (good laboratory practice, GLP) enligt bilaga I till det här direktivet.

⁽¹⁾ EUT C 85, 8.4.2003, s. 138.

⁽²⁾ Europaparlamentets yttrande av den 1 juli 2003 (ännu ej offentliggjort i EUT) och rådets beslut av den 20 januari 2004.

⁽³⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 29. Direktivet ändrat genom kommissionens direktiv 1999/11/EG (EGT L 77, 23.3.1999, s. 8).

⁽⁴⁾ EGT 196, 16.8.1967, s. 1. Direktivet senast ändrat genom förordning (EG) nr 807/2003 (EUT L 122, 16.5.2003, s. 36).

⁽⁵⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 1.

⁽⁶⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67. Direktivet ändrat genom kommissionens direktiv 2003/63/EG (EUT L 159, 27.6.2003, s. 46).

2. Punkt 1 skall även gälla i de fall andra gemenskapsbestämmelser föreskriver tillämpning av principerna för GLP vid provning av kemiska produkter för utvärdering av säkerheten för människan och/eller miljön.

Artikel 2

Vid framläggning av laboratorieresultat skall de laboratorier, som avses i artikel 1, intyga att provningarna har utförts enligt principerna för GLP som avses i den artikeln.

Artikel 3

1. Medlemsstaterna skall anta de åtgärder som är nödvändiga för kontroll av efterlevnaden av principerna för GLP. Dessa åtgärder skall särskilt omfatta inspektioner och kontrollprovningar i enlighet med OECD:s rekommendationer på detta område.

2. Medlemsstaterna skall anmäla till kommissionen namnet(-en) på den(de) myndighet(-er) som har ansvaret för kontrollen av efterlevnaden av principerna för GLP, vilken behandlas i punkt 1. Kommissionen skall informera övriga medlemsstater om detta.

Artikel 4

Varje anpassning av de principer för GLP som avses i artikel 1 skall antas i enlighet med förfarandet i artikel 29 i direktiv 67/548/EEG.

Artikel 5

1. När gemenskapsbestämmelser efter detta direktivs ikraftträdande kräver att principerna för GLP tillämpas vid provning av kemiska produkter, får medlemsstaterna inte med hänvisning till principerna för GLP förbjuda, begränsa eller hindra att kemiska produkter släpps ut på marknaden, om de av laboratorierna använda principerna är i överensstämmelse med de som behandlas i artikel 1.

2. Om en medlemsstat med utförligt underlag kan fastställa att tillämpningen av principerna för GLP och kontrollen av deras tillämpning vid provning av kemiska produkter visar, trots att ett kemiskt ämne har undersökts i enlighet med kraven

i detta direktiv, att det innebär en fara för människan och miljön, får medlemsstaten tillfälligt förbjuda eller fastställa särskilda villkor för marknadsföringen av detta ämne inom sitt territorium. Medlemsstaten skall genast underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om detta och ange skälen för sitt beslut.

Kommissionen skall inom sex veckor kontakta berörda medlemsstater och sedan avge sitt yttrande och utan dröjsmål vidta lämpliga åtgärder.

Om kommissionen finner att tekniska anpassningar av detta direktiv är nödvändiga, skall dessa antas antingen av kommissionen eller av rådet i enlighet med det förfarande som fastställts i artikel 4. I detta fall får medlemsstaten som vidtog skyddsåtgärderna bibehålla dessa tills anpassningarna träder i kraft.

Artikel 6

Direktiv 87/18/EEG skall upphöra att gälla, utan att det påverkar medlemsstaternas skyldigheter vad gäller de tidsfrister för direktivens genomförande som anges i bilaga II del B.

Hänvisningar till det upphävda direktivet skall anses som hänvisningar till det här direktivet och skall läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga III.

Artikel 7

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 8

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Strasbourg den 11 februari 2004.

På Europaparlamentets vägnar

P. COX

Ordförande

På rådets vägnar

M. McDOWELL

Ordförande

BILAGA I

OECD:s PRINCIPER FÖR GOD LABORATORIESED (GLP)

INNEHÅLL

AVSNITT I

INLEDNING

Förord

1. **Omfattning**
2. **Definition av termer**
 - 2.1 God labororiesed
 - 2.2 Termer avseende testanläggningens organisation
 - 2.3 Termer avseende icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsök
 - 2.4 Termer avseende testartikel

AVSNITT II

PRINCIPER FÖR GOD LABORATORIESED

1. **Testanläggningens organisation och personal**
 - 1.1 Testanläggningsledningens ansvarsområde
 - 1.2 Försöksledarens ansvarsområde
 - 1.3 Delförsöksledares ansvarsområde
 - 1.4 Försökspersonalens ansvarsområde
2. **Kvalitetssäkringsprogram**
 - 2.1 Allmänt
 - 2.2 Kvalitetssäkringsfunktionens ansvarsområde
3. **Utrymmen**
 - 3.1 Allmänt
 - 3.2 Utrymmen för testsystem
 - 3.3 Utrymmen för hantering av test- och referensartiklar
 - 3.4 Arkiv
 - 3.5 Avfallshantering
4. **Apparatur, material och reagens**
5. **Testsystem**
 - 5.1 Fysikaliska och kemiska system
 - 5.2 Biologiska system
6. **Test- och referensartiklar**
 - 6.1 Mottagning, hantering, provtagning och förvaring
 - 6.2 Karakterisering
7. **Standardrutiner**
8. **Försökets genomförande**
 - 8.1 Försöksplan
 - 8.2 Försöksplanens innehåll
 - 8.3 Försökets genomförande
9. **Rapportering av försöksresultat**
 - 9.1 Allmänt
 - 9.2 Slutrapportens innehåll
10. **Förvaring och bevarande av dokumentation och material**

AVSNITT I

INLEDNING

Förord

Kvaliteten på icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsök, på vilka riskbedömningar grundas, är en angelägenhet för både stat och näringsliv. OECD-länderna har därför fastställt kriterier för hur sådana försök skall utföras.

För att undvika att förekomst av olika system, vilket skulle kunna hämma den internationella handeln med kemiska produkter, har OECD-länderna strävat efter en internationell harmonisering av testmetoder och god laboratoriesed. 1979 och 1980 utarbetade en internationell expertgrupp, som tillsatts inom ramen för det speciella programmet för kemikaliekontroll, "OECD:s principer för god laboratoriesed" (GLP), som bygger på vedertagen praxis och erfarenheter inom näringsliv och forskning inhämtade från olika inhemska och internationella källor. OECD-rådet antog GLP-principerna 1981 i form av en bilaga till dess beslut om ömsesidigt erkännande av data vid bedömning av kemikalier (C(81) 30 (Final)).

1995 och 1996 tillsattes en ny expertgrupp för att revidera och uppdatera principerna. Det föreliggande dokumentet utgör resultatet av gruppens arbete. Det upphäver och ersätter de tidigare principerna som antogs 1981.

Syftet med principerna för god laboratoriesed är att bidra till att framtagna försöksdata håller god kvalitet. En likvärdig kvalitet på försöksdata utgör grunden för ländernas ömsesidiga erkännande av data. Om enskilda länder kan lita på de försöksdata som tagits fram i andra länder, kan man undvika dubblering av försök och därmed spara både tid och resurser. Genom att tillämpa principerna bidrar man till att undvika uppkomst av tekniska handelshinder och till att bättre skydda folkhälsan och miljön.

1. Omfattning

Principerna för god laboratoriesed skall tillämpas på icke-klinisk hälso- och miljö säkerhetsförsök som förekommer i läkemedel, bekämpningsmedel, kosmetika, veterinära läkemedel samt i livsmedelstillsatser, fodertillsatser och industrikemikalier. Testartiklarna är ofta syntetiska kemikalier men kan även vara av naturligt eller biologiskt ursprung, och i vissa fall vara levande organismer. Syftet med försöken är att få fram uppgifter om deras egenskaper och/eller deras säkerhet avseende folkhälsan och/eller miljön.

I icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsök, vilka omfattas av principerna för god laboratoriesed, ingår bland annat det arbete som utförs i laboratorier, i växthus och i fält.

Såvida inga undantag är föreskrivna i den nationella lagstiftningen, skall principerna för god laboratoriesed tillämpas på samtliga icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsök vilka enligt lag krävs för registrering eller godkännande av läkemedel, bekämpningsmedel, livsmedels- och fodertillsatser, kosmetika, veterinära läkemedel och liknande produkter, samt för myndighetsreglering på industrikemikalieområdet.

2. Definition av termer

2.1 God laboratoriesed

God laboratoriesed (GLP) är ett kvalitetssystem som rör den organisatoriska process och de förhållanden som råder när icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsök planeras, utförs, övervakas, registreras, arkiveras och rapporteras.

2.2 Termer avseende testanläggningens organisation

1. Med testanläggning avses de personer, lokaler och operativa avdelningar (en eller flera) som krävs för att utföra det icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsöket. För försök som utförs på flera platser utgör testanläggningen den plats där försöksledaren är stationerad samt alla enskilda testplatser som var för sig eller tillsammans kan anses utgöra en testanläggning.

2. Med testplats avses de platser (en eller flera) där en eller flera faser av försöket utförs.
3. Med testanläggningens ledning avses de personer (en eller flera) som har bestämmanderätt över och formellt ansvar för organisationen och driften av testanläggningen enligt principerna för god laboratoriesed.
4. Med testplatsens ledning (om sådan är utsedd) avses de personer (en eller flera) som ansvarar för att de faser (en eller flera) av försöket, för vilka dessa personer ansvarar, genomförs enligt principerna för god laboratoriesed.
5. Med uppdragsgivare (sponsor) avses en organisation som beställer och/eller stödjer ett icke-klinisk hälso- och miljö säkerhetsförsök och/eller lämnar in resultaten till en registreringsmyndighet.
6. Försöksledaren är den person som har det övergripande ansvaret för genomförandet av det icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsöket.
7. Delförsöksledare är den person som, när ett försök utförs på flera platser, representerar försöksledaren och har specifikt ansvar för delegerade delar av försöket. Försöksledarens övergripande ansvar för hela försökets genomförande kan inte delegeras till delförsöksledare. I detta övergripande ansvar ingår godkännande av försöksplanen med eventuella ändringar, godkännande av slutrapporten, samt att säkerställa att samtliga tillämpbara delar av principerna för god laboratoriesed följs.
8. Kvalitetssäkringsprogram är ett fastställt system, där personal ingår, vilket är oberoende av försökets genomförande och uppbyggt så att testanläggningens ledning kan vara försäkrad om att principerna för god laboratoriesed följs.
9. Standardrutiner är dokumenterade förfaranden som beskriver hur man skall utföra tester eller aktiviteter som normalt inte är specificerade i detalj i försöksplanen eller i riktlinjerna för testning.
10. Översiktsplan (Master Schedule) är en sammanställning av uppgifter till hjälp för bedömning av arbetsbelastningen och för att åstadkomma spårbarhet i fråga om försöken vid en testanläggning.

2.3 Termer avseende icke-kliniska hälso- och miljö säkerhetsförsök

1. Icke-kliniskt hälso- och miljö säkerhetsförsök, i fortsättningen endast kallad "försök", innebär ett experiment eller en rad experiment där en testartikel undersöks under laboratorieförhållanden eller i miljön (fältförsök) för att få fram data om dess egenskaper och/eller säkerhet för inlämning till berörda registreringsmyndigheter.
2. Kortvarigt försök innebär försök med kort varaktighet och med användning av allmänt vedertagna rutinmetoder.
3. Med försöksplan avses ett dokument där försökets syfte och uppläggnings av experimenten fastställs. Eventuella ändringar skall införas i planen.
4. Ändringar i försöksplanen innebär en avsiktlig ändring i försöksplanen efter försöket påbörjats.
5. Med avvikelser från försöksplanen avses en oavsiktlig avvikelse från försöksplanen efter försöket påbörjats.
6. Testsystem är ett biologiskt, kemiskt eller fysikaliskt system eller en kombination av dessa system som används i ett försök.
7. Primärdata omfattar samtliga vid testanläggningen utförda originalanteckningar och den originaldokumentation, eller bestyrkta kopior av dessa, vilka utgör resultaten av de ursprungliga iakttagelserna eller aktiviteterna under ett försök. Primärdata kan även omfatta till exempel fotografier, kopior på mikrofilm eller microfiche, datamedier, diktafonintalade iakttagelser, dataregistreringar från automatiserade instrument, eller varje annat datalagringsmedium som har godkänts för säker förvaring av information under en tidsperiod som anges i avsnitt 10 nedan.

8. Med prov avses varje material som tagits från ett testsystem för undersökning, analys eller bevarande.
9. Experimentellt startdatum är det datum då de första uppgifterna samlas in speciellt för försöket.
10. Experimentellt slutdatum är det sista datum då uppgifter för försöket samlas in.
11. Försökets startdatum är det datum då försöksledaren undertecknar försöksplanen.
12. Försökets slutdatum är det datum då försöksledaren undertecknar slutrapporten.

2.4 *Termer avseende testartikel*

1. En testartikel är en substans som är föremål för ett försök.
2. Referensartikel är en artikel som används som grund till jämförelse med testartikeln.
3. En sats (batch) är en specifik kvantitet eller en specifik mängd av en test- eller referensartikel som framställts under en fastställd produktionscykel på så sätt att man kan förvänta sig att satsen genomgående har lika beskaffenhet och skall betecknas som sådan.
4. En vehikel är ett medium som fungerar som bärare och som används till att blanda, dispergera eller lösa upp en test- eller referensartikel för att underlätta administreringen eller applicerandet i testsystemet.

AVSNITT II

PRINCIPER FÖR GOD LABORATORIESED

1. **Testanläggningens organisation och personal**

1.1 *Testanläggningens lednings ansvarsområde*

1. Det åligger ledningen att se till att principerna för god laboratoriesed följs vid testanläggningen.
2. Som minimikrav skall ledningen se till att
 - a) det finns en redovisning med uppgift om vilka personer vid testanläggningen som utövar ledningsansvar enligt principerna för god laboratoriesed,
 - b) det finns tillräckligt antal kompetent personal, lämpliga lokaler, utrustning och material för att försöket skall kunna genomföras i tid och på riktigt sätt,
 - c) det förs register med uppgifter om varje fackman och tekniker i form av kvalifikationer, utbildning, erfarenhet och arbetsbeskrivning,
 - d) personalen förstår sina arbetsuppgifter väl och att vid behov ordna utbildning för dessa uppgifter,
 - e) tillfredsställande och ändamålsenliga standardrutiner tas fram och följs samt att samtliga ursprungliga och reviderade standardrutiner är godkända,
 - f) det finns ett kvalitetssäkringsprogram med utsedd personal och att åliggandena enligt kvalitetssäkringsprogrammet utövas i enlighet med principerna för god laboratoriesed,
 - g) det för varje försök, innan den påbörjas, till försöksledare utses en person med lämpliga kvalifikationer, utbildning och erfarenhet. Byte av försöksledare skall göras enligt fastställt förfarande och dokumenteras,
 - h) – i det fall försöket sker på flera platser – det vid behov utses delförsöksledare med lämplig utbildning, kompetens och erfarenhet för att leda de delegerade delarna (en eller flera) av försöket. Byte av delförsöksledare skall göras enligt fastställt förfarande och dokumenteras,

- i) försöksledarens godkännande av försöksplanen finns dokumenterat,
 - j) försöksledaren har överlämnat den godkända försöksplanen till kvalitetssäkringsfunktionen,
 - k) det finns en redovisning av samtliga standardrutiner bakåt i tiden (historik),
 - l) en person utnämns som arkivansvarig,
 - m) det förs en översiktsplan (Master Schedule),
 - n) förnödenheter på testanläggningen uppfyller tillräckliga krav för att användas i försöket,
 - o) – i det fall försöket sker på flera platser – det finns klart fastlagda kommunikationsvägar mellan försöksledaren, delförsöksledare (en eller flera), kvalitetssäkringsfunktionerna (ett eller flera) och försökspersonalen,
 - p) test- och referensartiklar är tillfredsställande karakteriserade,
 - q) det inrättas rutiner för att sörja för att datasystemen är ändamålsenliga och för att de är validerade, används och underhålls enligt principerna för god laboratoriesed.
3. Om en eller flera delar av ett försök utförs på en testplats och det har utsetts en ledning för testplatsen skall den ha ansvarsområdena a-q ovan med undantag av g, i, j och o.

1.2 Försöksledarens ansvarsområde

1. Försöksledaren ansvarar ensam för ledningen av försöket och har det övergripande ansvaret för försökets genomförande och för slutrapporten.
2. Ansvaret skall innefatta men är inte begränsat till följande uppgifter. Försöksledaren skall
 - a) godkänna försöksplanen och varje ändring av försöksplanen med daterad underskrift,
 - b) se till att kvalitetssäkringsfunktionen utan dröjsmål får en kopia av försöksplanen och varje ändring, samt vid behov stå i effektiv förbindelse med kvalitetssäkringsfunktionen under genomförandet av försöket,
 - c) se till att försökspersonalen har tillgång till försöksplanerna inklusive ändringar och till standardrutiner,
 - d) – för ett försök som sker på flera platser – se till att rollerna för varje delförsöksledare samt för de testanläggningar och testplatser som ingår i försöket anges och fastställs i försöksplanen och slutrapporten,
 - e) se till att de förfaranden som specificeras i försöksplanen följs, bedöma och dokumentera hur varje avvikelse från försöksplanen påverkar försökets kvalitet och integritet, vid behov vidta lämpliga åtgärder samt bekräfta avvikelser från standardrutiner under försökets genomförande,
 - f) se till att samtliga erhållna primärdata är fullständigt dokumenterade och registrerade,
 - g) se till att de datasystem som används i försöket är validerade,
 - h) underteckna och datera slutrapporten som bevis på att han/hon påtar sig ansvaret för att uppgifterna är korrekta och för att ange i vilken utsträckning som försöket följer principerna för god laboratoriesed,
 - i) se till att försöksplanen, slutrapporten, primärdata och andra underlag arkiveras efter det att försöket har genomförts (och avslutats).

1.3 Delförsöksledarens ansvarsområde

Delförsöksledaren ansvarar för att försökets delegerade delar genomförs enligt principerna för god laboratoriesed i tillämpliga delar.

1.4 Försökspersonalens ansvarsområde

1. All personal som deltar i genomförandet av försöket skall vara väl insatt i de delar av principerna för god laboratoriesed som är tillämpliga på deras arbete med försöket.
2. Försökspersonalen skall ha tillgång till försöksplanen och de standardrutiner som är tillämpliga på deras arbete med försöket. Det åligger dem att följa instruktionerna i dessa dokument. Avvikelse från instruktionerna skall dokumenteras och omedelbart meddelas till försöksledaren och/eller i förekommande fall till delförsöksledare (en eller flera).
3. All försökspersonal är ansvarig för att primärdata registreras korrekt och utan dröjsmål i enlighet med principerna för god laboratoriesed, och är även ansvarig för kvaliteten hos data.
4. Försökspersonalen skall vidta hälsoskyddsåtgärder för att minimera de risker den utsätts för och för att sörja för försökets integritet. Personalen skall informera den därför ansvarige om varje känt hälso- eller sjukdomstillstånd av betydelse i sammanhanget så att de kan undantas från arbetsuppgifter som kan påverka försöket.

2. Kvalitetssäkringsprogram

2.1 Allmänt

1. Testanläggningen skall ha ett dokumenterat program för kvalitetssäkring för att sörja för att de försök som genomförs överensstämmer med principerna för god laboratoriesed.
2. Kvalitetssäkringsprogrammet skall utövas av personer (en eller flera) som utses av ledningen. De är direkt ansvariga inför ledningen och skall vara väl insatta i testningsförfarandena.
3. Dessa personer (en eller flera) får inte delta i själva genomförandet av försöket som skall kvalitetssäkras.

2.2 Kvalitetssäkringsfunktionens ansvarsområde

Kvalitetssäkringsfunktionens ansvar innefattar men är inte begränsat till följande funktioner. Den skall

- a) förvara kopior på samtliga godkända försöksplaner och standardrutiner som används i testanläggningen och ha tillgång till en uppdaterad kopia av översiktsplanen (Master Schedule),
- b) verifiera att försöksplanen innehåller de uppgifter som krävs enligt principerna för god laboratoriesed. Denna kontroll skall finnas dokumenterad,
- c) utföra inspektioner för att kontrollera att alla försök genomförs enligt principerna för god laboratoriesed. Vid inspektionerna skall även fastställas att försökspersonalen har fått tillgång till försöksplanerna och standardrutinerna och att de följs

Inspektioner kan vara av tre typer vilka skall ha fastlagts i kvalitetssäkringsprogrammets standardrutiner:

- Försöksrelaterade inspektioner.
- Anläggningsinspektioner.
- Processinspektioner.

Protokoll från sådana inspektioner skall bevaras,

- d) granska slutrapporterna för att förvissa sig om att metoder, förfaranden och iakttagelser är korrekt och fullständigt beskrivna samt att rapporterade resultat korrekt och fullständigt återger försökets primärdata,

- e) utan dröjsmål skriftligen rapportera inspektionsresultaten till ledningen och försöksledaren, samt i förekommande fall till delförsöksledare (en eller flera) och respektive ledning,
- f) utarbeta och underteckna ett intyg, som skall ingå i slutrapporten och där det anges vilka typer av inspektioner som utförts samt på vilka datum, inbegripet uppgift om faser (en eller flera) hos det försök som inspekterats, samt uppgift om datum när inspektionsresultaten rapporterats till ledningen och försöksledaren, samt i förekommande fall till delförsöksledare (en eller flera). Intyget kan också tjäna som bekräftelse på att primärdata är korrekt återgivna i slutrapporten.

3. Utrymmen

3.1 Allmänt

1. Testanläggningen skall ha lämplig storlek, byggnadskonstruktion och placering för att uppfylla försökets krav och för att minimera störande moment som kan påverka försökets tillförlitlighet.
2. Testanläggningens utformning skall vara sådan att de olika aktiviteterna åtskiljs i tillräcklig grad för att säkerställa ett korrekt genomförande av varje försök.

3.2 Utrymmen för testsystem

1. Testanläggningen skall ha tillräckligt antal rum eller utrymmen så att man kan isolera testsystem och enskilda projekt, som innefattar substanser eller organismer som man vet eller misstänker är biologiskt farliga.
2. Det skall finnas lämpliga rum eller utrymmen för diagnos, behandling och kontroll av sjukdomar, för att på så sätt sörja för att testsystemen inte försämras på oacceptabelt sätt.
3. Det skall finnas förvaringsrum eller förvaringsutrymmen efter behov för förnödenheter och utrustning. Förvaringsrummen eller förvaringsutrymmena skall vara åtskilda från rum och utrymmen för testsystem och skall skyddas på lämpligt sätt mot skadedjursangrepp, föroreningar och/eller förstöring.

3.3 Utrymmen för hantering av test- och referensartiklar

1. För att undvika föroreningar eller förväxlingar skall det finnas särskilda rum eller utrymmen för mottagning och förvaring av test- och referensartiklar samt för blandning av testartiklar med vehikel.
2. Förvaringsrummen eller förvaringsutrymmena för testartiklar skall vara åtskilda från rum eller utrymmen med testsystem. De skall vara sådana att testartiklarnas identitet, koncentration, renhet och stabilitet bevaras på tillfredsställande sätt samt att säker förvaring av giftiga substanser och smittsamma organismer garanteras.

3.4 Arkiv

Det skall finnas arkiv för säker förvaring av och tillgång till försöksplaner, primärdata, slutrapporter, prover på testartiklar samt övriga prover. Arkivets utformning och förhållanden däri skall vara sådana att innehållet skyddas från för tidig förstöring.

3.5 Avfallshantering

Hantering och slutmhändertagande av avfall skall ske på sådant sätt att försökens integritet inte äventyras. Här ingår bestämmelser om lämpliga utrymmen för insamling, förvaring och slutmhändertagande samt rutiner för sanering och transport.

4. Apparatur, material och reagens

1. Apparatur, inklusive validerade datoriserade system, som används för framtagning, lagring och sökning av data samt för att kontrollera miljöfaktorer som är av betydelse för försöket, skall vara lämpligt placerad och utformad och ha tillräcklig kapacitet.

2. Apparatur som används i ett försök skall regelbundet kontrolleras, rengöras, underhållas och kalibreras i enlighet med standardrutiner. Dessa åtgärder skall dokumenteras. Kalibreringen skall i förekommande fall vara spårbar till nationella eller internationella mätstandarder.
3. Apparatur och material som används i ett försök skall vara sådana att de inte inverkar störande på testsystemen.
4. Kemikalier, reagens och lösningar skall märkas med identitet (i förekommande fall med koncentration), utgångsdatum och särskilda förvaringsinstruktioner. Uppgifter om ursprung, beredningsdatum och stabilitet skall finnas tillgängliga. Utgångsdatumet kan förlängas på basis av dokumenterade bedömningar eller analyser.

5. Testsystem

5.1 Fysikaliska och kemiska system

1. Apparatur som används för att få fram fysikaliska och kemiska data skall vara lämpligt placerad och lämpligt utformad och ha tillräcklig kapacitet.
2. De fysikaliska och kemiska testsystemens integritet skall vara säkerställd.

5.2 Biologiska system

1. Lämpliga betingelser skall inrättas och upprätthållas för förvaring, inrymmande, hantering och skötsel av biologiska testsystem.
2. Nyss inkomna djur- och växttestsystem skall isoleras tills deras hälsotillstånd har utretts. Om en oväntad dödlighet eller sjuklighet visar sig, skall det aktuella partiet inte användas i försök, och i förekommande fall skall det förstöras på barmhärtigt sätt. Vid experimentellt startdatum för försöket skall testsystemen vara friska eller fria från tillstånd som kan motverka försökets syfte eller genomförande. Testsystem som insjuknar eller skadas under försökets gång skall isoleras och behandlas om det är nödvändigt för att upprätthålla studiens integritet. Diagnos och behandling av sjukdom före eller under försökets gång skall dokumenteras.
3. Dokumentation om testsystemens ursprung och ankomsttag och om deras tillstånd vid ankomsten skall föras.
4. Biologiska testsystem skall få tillfälle att anpassa sig till testmiljön under lämplig tid före den första administreringen eller appliceringen av test- eller referensartikel.
5. Alla uppgifter som behövs för en korrekt identifiering av testsystemen skall finnas på deras förvaringsutrymme eller behållare. Individuella testsystem som skall flyttas från sitt förvaringsutrymme eller sin behållare under försökets genomförande skall märkas med lämplig identifikation där det är möjligt.
6. Under användning skall förvaringsutrymmen eller behållare för testsystem regelbundet rengöras och saneras. Varje material som kommer i kontakt med testsystem skall vara fritt från föroreningar i sådana mängder som kan påverka försöket. Bäddmaterial skall bytas enligt praxis för god husdjurskötsel. Användning av bekämpningsmedel mot skadedjur skall dokumenteras.
7. Testsystem som används i fältförsök skall vara placerade så att försöket inte påverkas av spridning med vinden och av tidigare använda bekämpningsmedel.

6. Test- och referensartiklar

6.1 Mottagning, hantering, provtagning och förvaring

1. Det skall föras anteckningar innefattande uppgifter om test- och referensartiklarnas karakterisering, ankomstdatum och utgångsdatum samt om de mängder som tagits emot och använts i försök.

2. Det skall fastställas rutiner för hantering, provtagning och förvaring för att garantera acceptabel homogenitet och stabilitet samt för att utesluta förorening eller förväxling.
3. Förvaringsbehållare skall märkas med uppgifter om innehållets identitet, utgångsdatum samt särskilda förvaringsinstruktioner.

6.2 Karakterisering

1. Varje test- och referensartikel skall betecknas på lämpligt sätt (dvs. med kod, CAS-nummer [Chemical Abstracts Service Registry Number], namn och biologiska parametrar).
2. För varje försök skall test- och referensartiklarnas identitet vara kända, inklusive satsnummer (batchnummer), renhet, sammansättning, koncentrationer eller andra lämpliga kännetecken som behövs för att på tillfredsställande sätt definiera varje sats.
3. Om uppdragsgivaren tillhandahåller en testartikel, skall det finnas ett system, utformat i samarbete mellan uppdragsgivare och testanläggning, för att bekräfta identiteten hos den testartikel som försöket avser.
4. Test- och referensartiklarnas stabilitet under förvarings- och experimentella förhållanden skall vara känd i fråga om samtliga försök.
5. Om testartikeln administreras eller appliceras i en vehikel, skall testartikelns homogenitet, koncentration och stabilitet i denna vehikel bestämmas. För testartiklar som används i fältförsök (t.ex. tankblandningar) kan dessa egenskaper fastställas genom separata analyser.
6. Ett prov från varje sats av testartikel skall i analytiskt syfte bevaras i fråga om samtliga försök med undantag av kortvariga försök.

7. Standardrutiner

1. Testanläggningen skall ha skriftliga standardrutiner som godkänts av testanläggningens ledning och som skall garantera kvaliteten och integriteten hos de data som tas fram vid testanläggningen. Revideringar av standardrutiner skall godkännas av testanläggningens ledning.
2. På varje enskild avdelning eller område av testanläggningen skall det finnas omedelbart tillgängliga och aktuella standardrutiner för den verksamhet som pågår där. Publicerade handböcker, analysmetoder, artiklar och manualer får användas som komplement till dessa standardrutiner.
3. Avvikelser från sådana standardrutiner som berör försöket skall dokumenteras och bekräftas av försöksledaren och delförsöksledare (en eller flera) efter vad som är tillämpligt.
4. Standardrutiner skall finnas för, men inte vara begränsat till, följande kategorier av verksamhet vid testanläggningen. Uppgifterna under respektive rubrik skall betraktas som åskådliggörande exempel.

1. Test- och referensartiklar:

Mottagning, fastställande av identitet, märkning, hantering, provtagning och förvaring.

2. Apparatur, material och reagens:

a) Apparatur

Användning, underhåll, rengöring och kalibrering.

b) Datoriserade system

Validering, drift, underhåll, säkerhet, kontroller vid förändringar (change control) och säkerhetskopiering (backup).

c) Material, reagens och lösningar

Beredning och märkning.

3. Dokumentering, rapportering, förvaring och sökning:

Kodning av försök, datainsamling, sammanställning av rapporter, registersystem, datahantering (däribland användning av datoriserade system).

4. *Testsystem (i förekommande fall):*
 - a) Iordningställande av lokal och miljöförhållanden för testsystemet.
 - b) Rutiner för mottagning, överföring, lämplig placering, karakterisering, identifiering och skötsel av testsystemet.
 - c) Förberedelse, observation och genomgångar av testsystemet före och under försökets utförande samt vid dess avslutning.
 - d) Hantering av döende eller döda individer i testsystemet under försökets utförande.
 - e) Insamling, märkning och hantering av prover, inbegripet obduktion och histopatologi.
 - f) Randomisering av testsystem.
5. *Kvalitetssäkringsrutiner:*

Kvalitetssäkringsfunktionens verksamhet för att planera, schemalägga, genomföra, dokumentera och rapportera inspektioner.

8. Försökets genomförande

8.1 Försöksplan

1. För varje försök skall det finnas en skriftlig plan innan försöket påbörjas. Försöksplanen skall godkännas, undertecknas och dateras av försöksledaren, och kvalitetssäkringsfunktionen skall verifiera att den överensstämmer med GLP enligt 2.2 b ovan. Försöksplanen skall även godkännas av testanläggningens ledning och försökets uppdragsgivare om så krävs enligt nationella bestämmelser eller lagar i det land där försöket genomförs.
2.
 - a) Ändringar av försöksplanen skall motiveras och godkännas, undertecknas och dateras av försöksledaren samt förvaras tillsammans med försöksplanen.
 - b) Avvikelser från försöksplanen skall utan dröjsmål beskrivas, förklaras, bekräftas och dateras av försöksledaren och/eller delförsöksledare (en eller flera) och förvaras tillsammans med försökets primärdata.
3. För kortvariga försök får en allmän försöksplan med ett försöksspecifikt tillägg användas.

8.2 Försöksplanens innehåll

Försöksplanen skall innefatta men är inte begränsad till följande uppgifter:

1. Identifikation av försöket, testartikeln och referensartikeln:
 - a) En beskrivande rubrik.
 - b) En kortfattad förklaring av försökets art och syfte.
 - c) Identifikation av testartikeln i form av kod eller namn (IUPAC, CAS-nummer, biologiska parametrar osv.).
 - d) Uppgift om referensartikel.
2. Information om uppdragsgivare och testanläggning:
 - a) Uppdragsgivarens namn och adress.
 - b) Namn och adresser för samtliga deltagande testanläggningar och testplatser.
 - c) Försöksledarens namn och adress.
 - d) Delförsöksledarens (en eller flera) namn och adresser samt de delar av försöket (en eller flera) som försöksledaren delegerat och som åligger delförsöksledare (en eller flera).

3. Datum:

- a) Datum då försöksplanen godkännts genom försöksledarens underskrift. Datum för godkännande av försöksplanen genom testanläggningens lednings och uppdragsgivarens underskrift, om så krävs enligt nationella bestämmelser eller lagar i det land där försöket genomförs.
- b) Datum för planerad start och avslutning av experimentell del av försöket.

4. Testmetoder:

Uppgift om vilken OECD-riktlinje för testning eller annan testningsriktlinje eller testmetod som skall användas.

5. Övriga punkter (i förekommande fall):

- a) Motivering för val av testsystemet.
- b) Beskrivning av testsystemet, t.ex. art, stam, understam, anskaffningskälla, antal, kroppsviktsintervall, kön, ålder och andra uppgifter av betydelse.
- c) Administreringsmetod och skäl till att den valts.
- d) Dosnivåer och/eller doskoncentration(er), doseringsfrekvens och varaktighet av administrering eller applikering.
- e) Utförliga uppgifter om försökets uppläggning, inklusive en beskrivning av tillvägagångssätt i kronologisk ordning, samtliga metoder, material och betingelser, typ och frekvens av analyser, mätningar, iakttagelser och undersökningar som skall utföras, samt statistiska metoder som skall användas (i förekommande fall).

6. Dokumentation:

En förteckning över den dokumentation som skall bevaras.

8.3 Försökets genomförande

1. Varje försök skall ha en egen, unik identitet. Allt som ingår i det aktuella försöket skall märkas med denna identitet. Prover från försöket skall märkas för att styrka deras ursprung. Märkning på detta sätt skall åstadkomma spårbarhet, på ett sätt som är lämpligt för provet och försöket.
2. Försöket skall genomföras enligt försöksplanen.
3. All information som tas fram under genomförandet av försöket skall dokumenteras utan dröjsmål, exakt och läsbart av den person som utför registreringen. Denna dokumentation skall undertecknas eller förses med signatur samt dateras.
4. Varje ändring av primärdata skall utföras på sådant sätt att tidigare registrerade data inte döljs. Skälet till ändringen skall anges, och den skall dateras och undertecknas eller förses med signatur av den person som gjort ändringen.
5. Data som erhålls i form av direkt inmatade elektroniska data skall identifieras vid tidpunkten för datainmatningen av de personer (en eller flera) som ansvarar för direktinmatningen. De datoriserade systemen skall vara utformade så att man alltid kan spåra samtliga ändringar av data utan att tidigare registrerade data skrivs över. Det skall vara möjligt att koppla samtliga ändringar av data till de personer som gjort ändringarna, till exempel med hjälp av tids- och datumregistrerade (elektroniska) signaturer. Skälen till ändringarna skall anges.

9. Rapportering av försöksresultat

9.1 Allmänt

1. En slutrapport skall sammanställas för varje försök. Vid kortvariga försök räcker det med en standardiserad slutrapport med ett tillägg som är specifikt för försöket.
2. Rapporter från delförsöksledare eller forskare som deltar i försöket skall undertecknas och dateras av dem.

3. Försöksledaren skall underteckna och datera slutrapporten som bekräftelse på att denne tar på sig ansvaret för uppgifternas giltighet. Det skall anges i vilken mån försöket överensstämmer med principerna för god laboratorieled.
4. Rättelser och tillägg till en slutrapport skall göras i form av ändringar. I ändringarna skall tydligt anges skälen till rättelserna eller tilläggen, och de skall undertecknas och dateras av försöksledaren.
5. Att ändra själva uppställningen av slutrapporten så att den överensstämmer med en nationell registreringsmyndighets krav skall inte betraktas som en rättelse, ett tillägg eller en ändring till slutrapporten.

9.2 Slutrapportens innehåll

Slutrapporten skall innefatta men inte vara begränsad till följande information:

1. Uppgifter om försöket, testartikeln och referensartikeln:
 - a) En beskrivande titel.
 - b) Uppgifter om testartikeln i form av kod eller namn (IUPAC, CAS-nummer, biologiska parametrar osv.).
 - c) Referensartikelns namn.
 - d) Karakterisering av testartikeln, inbegripet renhet, stabilitet och homogenitet.
2. Information om uppdragsgivare (sponsor) och testanläggning:
 - a) Uppdragsgivarens namn och adress.
 - b) Namn och adresser för samtliga deltagande testanläggningar och testplatser.
 - c) Försöksledarens namn och adress.
 - d) Delförsöksledares (en eller flera) namn och adresser samt i förekommande fall uppgift om vilka delar av försöket (en eller flera) som delegerats.
 - e) Namn och adresser för de forskare som bidragit med rapporter till slutrapporten.
3. Datum:

Start- och slutdatum för försökets experimentella del.
4. Intyg

Ett intyg från kvalitetssäkringsfunktionen med en förteckning över de olika typer av inspektioner som gjorts, med datum och uppgift om vilka delar av försöket (en eller flera), samt i förekommande fall datum då inspektionsresultat rapporterats till ledningen och till försöksledaren och delförsöksledare (en eller flera). Detta intyg kan även tjäna som bekräftelse på att slutrapporten återger primärdata på ett riktigt sätt.
5. Beskrivning av material och testmetoder:
 - a) Beskrivning av använda metoder och använt material.
 - b) Uppgift om vilken OECD-riktlinje för testning eller annan riktlinje eller metod som använts.
6. Resultat:
 - a) Sammanfattning av resultaten.
 - b) Alla uppgifter och data som krävs enligt försöksplanen.
 - c) Presentation av resultaten, inklusive beräkningar och bestämningar av statistisk signifikans.
 - d) Utvärdering och diskussion av resultaten samt i förekommande fall slutsatser.
7. Förvaring:

De platser (en eller flera) där försöksplanen, prover av test- och referensartiklar, prover, primärdata och slutrapporten skall förvaras.

10. Förvaring och bevarande av dokumentation och material

10.1 Följande skall arkiveras under den tid som berörd myndighet angett:

- a) Försöksplan, primärdata, prover på test- och referensartiklar, övriga prover och slutrapport för varje försök.
- b) Protokoll från samtliga inspektioner som utförts av kvalitetssäkringsfunktionen samt översiktsplan (Master Schedule).
- c) Uppgifter om personalens kvalifikationer, utbildning och erfarenhet samt arbetsbeskrivningar.
- d) Anteckningar och rapporter om underhåll och kalibrering av apparatur.
- e) Valideringsdokumentation rörande datasystem.
- f) Historisk samling av samtliga standardrutiner.
- g) Anteckningar från miljökontroller.

Om fastställd förvaringstid saknas, skall det slutliga omhändertagandet av allt försöksrelaterat material finnas dokumenterat. Om man av någon anledning gör sig av med prover på test- och referensartiklar och övriga prover innan den fastställda förvaringstiden gått ut, skall detta motiveras och dokumenteras. Prover på test- och referensartiklar och övriga prover behöver vara förvaras så länge som dessas kvalitet möjliggör en utvärdering.

- 10.2 Material som förvaras i arkiv skall införas i sökregister (index) för att underlätta systematisk arkivering och sökning.
 - 10.3 Endast personal som getts behörighet av ledningen skall ha tillgång till arkiven. Förflyttningar av material till och från arkiven skall journalföras på lämpligt sätt.
 - 10.4 Om en testanläggning eller en anlitad arkivanläggning läggs ned och inte övertas av någon på lagstadgat sätt, skall arkivet flyttas över till uppdragsgivarens arkiv.
-

BILAGA II

DEL A

Upphävt direktiv och senare ändringar av detta

(Artikel 6)

Rådets direktiv 87/18/EEG

(EGT L 15, 17.1.1987, s. 29)

Kommissionens direktiv 1999/11/EG

(EGT L 77, 23.3.1999, s. 8)

DEL B

Tidsfrister för genomförande i nationell lagstiftning

(Artikel 6)

Direktiv	Tidsfrister för genomförande
87/18/EEG	30 juni 1988
1999/11/EG	30 september 1999

BILAGA III

Jämförelsetabell

Direktiv 87/18/EEG	Detta direktiv
Artiklarna 1–5	Artiklarna 1–5
Artikel 6	—
—	Artikel 6
—	Artikel 7
Artikel 7	Artikel 8
Bilaga	Bilaga I
—	Bilaga II
—	Bilaga III