

32004L0010

20.2.2004

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÉ UNIE

L 50/44

## SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2004/10/ES

ze dne 11. února 2004

**o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek (kodifikované znění)**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na článek 95 této smlouvy,

s ohledem na návrh Komise,

s ohledem na stanovisko Evropského hospodářského a sociálního výboru (1),

v souladu s postupem stanoveným v článku 251 Smlouvy (2),

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Směrnice Rady 87/18/EHS ze dne 18. prosince 1986 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek (3) byla významně změněna. V zájmu jasnosti a přehlednosti je vhodné uvedenou směrnici kodifikovat.
- (2) Ve směrnici Rady 67/548/EHS ze dne 27. června 1967 o sblížení právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek (4) se vyžaduje provádění zkoušek chemických látek, aby bylo možné stanovit jejich potenciální riziko pro člověka a životní prostředí.
- (3) Pokud jsou účinné látky v prostředcích na ochranu rostlin podrobeny zkouškám, mají být tyto zkoušky prováděny v souladu se směrnicí 67/548/EHS.
- (4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků (5) a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (6) stanoví, že neklinické zkoušky farmaceutických výrobků se mají provádět v souladu se zásadami

správné laboratorní praxe (SLP) platnými ve Společenství pro chemické látky, jejichž dodržování požadují též jiné právní předpisy Společenství.

- (5) Metody používané pro tyto zkoušky jsou uvedeny v příloze V směrnice 67/548/EHS.
- (6) Při provádění zkoušek stanovených směrnicí 67/548/EHS je nezbytné dodržovat zásady správné laboratorní praxe, aby byla zajištěna srovnatelnost a vysoká kvalita výsledků.
- (7) S finančními zdroji vynakládanými na zkoušky se nesmí plýtvat opakovaním zkoušek v důsledku rozdílů v laboratorní praxi mezi jednotlivými členskými státy.
- (8) Rada Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) přijala rozhodnutí ze dne 12. května 1981 o vzájemném uznávání údajů při hodnocení chemických výrobků. Vydala doporučení ze dne 26. července 1983 o vzájemném uznávání shody se správnou laboratorní praxí. Zásady SLP byly pozměněny rozhodnutím Rady OECD (C(97) 186 v konečném znění).
- (9) Ochrana zvířat vyžaduje, aby byl omezen počet pokusů prováděných na zvířatech. Vzájemné uznávání výsledků zkoušek získaných při použití standardních a uznávaných metod je základní podmínkou pro omezení počtu pokusů v této oblasti.
- (10) Je nezbytné vypracovat postup umožňující rychlé přizpůsobení zásad SLP.
- (11) Touto směrnicí nejsou dotčeny povinnosti členských států týkající se lhůt pro provedení směrnic uvedených v příloze II části B,

(1) Úř. věst. C 85, 8.4.2003, s. 138.

(2) Stanovisko Evropského parlamentu ze dne 1. července 2003 (dosud nezveřejněné v Úředním věstníku) a rozhodnutí Rady ze dne 20. ledna 2004.

(3) Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29. Směrnice ve znění směrnice Komise 1999/11/ES (Úř. věst. L 77, 23.3.1999, s. 8).

(4) Úř. věst. L 196, 16.8.1967, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná nařízením (ES) č. 807/2003 (Úř. věst. L 122, 16.5.2003, s. 36).

(5) Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1.

(6) Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67. Směrnice ve znění směrnice Komise 2003/63/ES (Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 46).

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

## Článek 1

1. Členské státy přijmou veškerá opatření nezbytná pro zajištění toho, aby laboratoře, které provádějí zkoušky chemických výrobků v souladu se směrnicí 67/548/EHS, dodržovaly zásady správné laboratorní praxe (SLP) stanovené v příloze I této směrnice.

2. Odstavec 1 se vztahuje také na jiné předpisy Společenství, které ukládají používání zásad správné laboratorní praxe při zkoušení chemických výrobků za účelem vyhodnocení jejich bezpečnosti pro člověka nebo pro životní prostředí.

#### Článek 2

Při předkládání výsledků musí laboratoře uvedené v článku 1 potvrdit, že zkoušky byly provedeny ve shodě se zásadami správné laboratorní praxe uvedenými ve zmíněném článku.

#### Článek 3

1. Členské státy přijmou opatření nezbytná pro ověřování shody se zásadami správné laboratorní praxe. Tato opatření zahrnují zejména inspekce a kontroly studií v souladu s doporučeními OECD pro tuto oblast.

2. Členské státy oznámí Komisi název orgánu nebo názvy orgánů odpovědných za ověřování shody se zásadami správné laboratorní praxe podle odstavce 1. Komise o tom uvědomí ostatní členské státy.

#### Článek 4

Přízpůsobení zásad SLP uvedených v článku 1 se přijímají postupem podle článku 29 směrnice 67/548/EHS.

#### Článek 5

1. Pokud předpisy Společenství vyžadují pro zkoušky chemických výrobků použití zásad správné laboratorní praxe po vstupu této směrnice v platnost, nesmějí členské státy zakázat, omezit nebo bránit uvedení chemických výrobků na trh z důvodů týkajících se zásad správné laboratorní praxe, pokud jsou zásady používané dotčenými laboratořemi v souladu se zásadami uvedenými v článku 1.

2. Pokud však členský stát na základě podrobných důkazů prokáže, že chemická látka, přestože byla hodnocena podle požá-

deků této směrnice, představuje na základě použití zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich použití při zkouškách chemických látek nebezpečí pro člověka a pro životní prostředí, může členský stát tuto látku na svém území dočasně zakázat nebo podrobit její uvádění na trh zvláštním podmínkám. Neprodleně o tom uvědomí Komisi a ostatní členské státy a uvede důvody svého rozhodnutí.

Komise do šesti týdnů zahájí konzultace s dotčenými členskými státy, poté vydá stanovisko a neprodleně přijme vhodná opatření.

Pokud má Komise za to, že jsou nezbytné technické úpravy této směrnice, přijme tyto úpravy buď Komise, nebo Rada postupem uvedeným v článku 4. V tomto případě členský stát, který přijal ochranná opatření, je může ponechat v platnosti, dokud uvedené úpravy nevstoupí v platnost.

#### Článek 6

Směrnice 87/18/EHS se zrušuje, aniž jsou dotčeny povinnosti členských států týkající se lhůt pro provedení směrnic uvedených v příloze II části B.

Odkazy na zrušenou směrnici se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou obsaženou v příloze III.

#### Článek 7

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

#### Článek 8

Tato směrnice je určena členskými státem.

Ve Štrasburku dne 11. února 2004.

Za Evropský parlament

předseda

P. COX

Za Radu

předseda

M. MCDOWELL

## PŘÍLOHA I

## ZÁSADY SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE (SLP) OECD

## OBSAH

## ODDÍL I

## ÚVOD

## Předmluva

- 1 **Oblast působnosti**
2. **Definice pojmů**
  - 2.1 Správná laboratorní praxe
  - 2.2 Pojmy týkající se organizace zkušebního zařízení
  - 2.3 Pojmy týkající se neklinických studií bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí
  - 2.4 Pojmy týkající se zkoušených položek

## ODDÍL II

## ZÁSADY SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE

1. **Organizace a pracovníci zkušebního zařízení**
  - 1.1 Povinnosti vedení zkušebního zařízení
  - 1.2 Povinnosti vedoucího studie
  - 1.3 Povinnosti vedoucího dílčího zkoušení
  - 1.4 Povinnosti pracovníků provádějících studii
2. **Program zabezpečování jakosti**
  - 2.1 Obecně
  - 2.2 Povinnosti pracovníků zabezpečování jakosti
3. **Prostory**
  - 3.1 Obecně
  - 3.2 Prostory pro zkušební systémy
  - 3.3 Prostory pro manipulaci se zkoušenými a referenčními položkami
  - 3.4 Archivní prostory
  - 3.5 Odstraňování odpadu
4. **Přístroje, materiál a činidla**
5. **Zkušební systémy**
  - 5.1 Fyzikální/chemické systémy
  - 5.2 Biologické systémy
6. **Zkoušené a referenční položky**
  - 6.1 Příjem, manipulace, odebírání vzorků a skladování
  - 6.2 Charakterizace
7. **Standardní operační postupy**
8. **Provádění studie**
  - 8.1 Plán studie
  - 8.2 Obsah plánu studie
  - 8.3 Provádění studie
9. **Zpráva o výsledcích studie**
  - 9.1 Obecně
  - 9.2 Obsah závěrečné zprávy
10. **Úložení a uchování záznamů a materiálů**

## ODDÍL I

## ÚVOD

## Předmluva

Vláda a průmysl přikládají velký význam jakosti neklinických studií bezpečnosti pro zdraví a životní prostředí, na nichž je založeno hodnocení rizika. V důsledku toho členské státy OECD stanovily kritéria pro provádění těchto studií.

Aby se členské státy OECD vyvarovaly rozdílným způsobům provádění zkušebních metod a správné laboratorní praxe, které by mohly být překážkou mezinárodního obchodu s chemickými látkami, usilovaly o jejich mezinárodní harmonizaci. V letech 1979 a 1980 mezinárodní skupina odborníků zřízená v rámci zvláštního programu pro kontrolu chemických látek vypracovala „Zásady správné laboratorní praxe (SLP) OECD“ s využitím společných řídicích a vědeckých postupů a zkušeností z různých vnitrostátních a mezinárodních zdrojů. Tyto zásady SLP byly přijaty Radou OECD v roce 1981 jako příloha rozhodnutí Rady o vzájemném uznávání údajů při hodnocení chemických látek (C(81) 30 v konečném znění).

V letech 1995 a 1996 byla vytvořena nová skupina odborníků pro revizi a aktualizaci zásad. Stávající dokument je výsledkem shody dosažené touto skupinou. Zrušuje a nahrazuje původní zásady přijaté v roce 1981.

Účelem těchto zásad správné laboratorní praxe je podpořit získávání kvalitních údajů o zkouškách. Srovnatelná jakost údajů o zkouškách je základem pro vzájemné uznávání údajů mezi jednotlivými zeměmi. Pokud se jednotlivé země mohou bezvýhradně spolehnout na údaje o zkouškách získané v jiných zemích, je možné vyhnout opakování zkoušek, a tak ušetřit čas i zdroje. Používání těchto zásad by mělo pomoci zamezit vytváření technických překážek obchodu a dále zlepšit ochranu lidského zdraví a životního prostředí.

## 1. Oblast působnosti

Tyto zásady správné laboratorní praxe se použijí pro neklinické zkoušky bezpečnosti zkoušených položek, které jsou obsaženy ve farmaceutických výrobcích, prostředcích na ochranu rostlin, kosmetických prostředcích, veterinárních léčivých přípravcích, jakož i v potravinářských přídatných látkách, v doplňkových látkách v krmivech a v průmyslových chemických látkách. Těmito zkoušenými položkami jsou často syntetické chemické látky, ale mohou to být také látky přírodního nebo biologického původu a za určitých okolností to mohou být živé organismy. Účelem zkoušení těchto položek je získat údaje o jejich vlastnostech nebo jejich bezpečnosti pro lidské zdraví nebo životní prostředí.

Neklinické studie bezpečnosti pro lidské zdraví a pro životní prostředí, na něž se vztahují zásady správné laboratorní praxe, zahrnují činnost prováděnou v laboratoři, ve sklenicích a v terénu.

Zásady správné laboratorní praxe se používají, pokud není vnitrostátními právními předpisy stanovena výjimka, ve všech neklinických studiích bezpečnosti pro lidské zdraví a pro životní prostředí požadovaných pro účely registrace nebo povolování farmaceutických výrobků, prostředků na ochranu rostlin, potravinářských přídatných látek, doplňkových látek v krmivech, kosmetických prostředků, veterinárních léčivých přípravků a podobných výrobků a pro regulaci průmyslových chemických látek.

## 2. Definice pojmů

### 2.1 Správná laboratorní praxe

Správnou laboratorní praxí (SLP) se rozumí systém jakosti, který se týká organizačního procesu a podmínek, za kterých se plánují, provádějí, sledují, zaznamenávají, archivují a předkládají neklinické studie bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí.

### 2.2 Pojmy týkající se organizace zkušebního zařízení

1. Zkušebním zařízením se rozumějí osoby, prostory a operační jednotka či jednotky, které jsou nezbytné k provádění neklinických studií bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí. V případě studií prováděných na více místech se za zkušební zařízení považuje místo, kde má sídlo vedoucí studie, a všechna jednotlivá zkušební místa, která lze jednotlivě nebo jako celek považovat za zkušební zařízení.

2. Zkušebním místem se rozumí místo či místa, kde se provádí jednotlivá etapa či etapy studie.
3. Vedením zkušebního zařízení se rozumí osoba či osoby, které mají oprávnění a formální odpovědnost za organizaci a fungování zkušebního zařízení podle těchto zásad správné laboratorní praxe.
4. Vedením zkušebního místa (pokud je jmenováno) se rozumí osoba či osoby, které zajišťují, že se etapa či etapy studie, za které odpovídají, provádějí podle těchto zásad správné laboratorní praxe.
5. Zadavatelem se rozumí osoba, která objednává, podporuje nebo předkládá neklinické studie bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí.
6. Vedoucím studie se rozumí fyzická osoba odpovědná za celkové provedení neklinické studie bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí.
7. Vedoucím dílčího zkoušení se rozumí fyzická osoba, která u studií prováděných na více místech jedná jménem vedoucího studie a má odpovědnost za svěřené etapy studie. Odpovědnost vedoucího studie za celkové provedení studie nelze přenést na vedoucího či vedoucí dílčích zkoušení; tato odpovědnost zahrnuje schválení plánu studie a jeho změn, schválení závěrečné zprávy a zajištění dodržování všech použitelných zásad správné laboratorní praxe.
8. Programem zabezpečování jakosti se rozumí stanovený systém včetně pracovníků, který je nezávislý na provádění studie a je navržen tak, aby pro vedení zkušebního zařízení zajišťoval soulad s těmito zásadami správné laboratorní praxe.
9. Standardními operačními postupy (SOP) se rozumějí dokumentované postupy, které popisují, jak provádět zkoušky nebo činnosti, které obvykle nejsou podrobně specifikovány v plánech studie nebo ve zkušebních pokynech.
10. Hlavním harmonogramem se rozumí souhrn informací, které slouží k hodnocení pracovního zatížení a sledování průběhu studie ve zkušebním zařízení.

### 2.3 Pojmy týkající se neklinické studie bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí

1. Neklinickou studií bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí (dále jen „studie“) se rozumí pokus nebo soubor pokusů, v nichž se zkoušená položka zkoumá v laboratorních podmínkách nebo v životním prostředí za účelem získání údajů o jejích vlastnostech nebo její bezpečnosti, které jsou určeny k předložení příslušným regulativním orgánům.
2. Krátkodobou studií se rozumí studie prováděná v krátkém časovém rozmezí za použití běžně používaných rutinních technik.
3. Plánem studie se rozumí dokument, který vymezuje cíle a experimentální schéma provedení studie, včetně všech změn.
4. Změnou plánu studie se rozumí zamýšlená změna plánu studie po zahájení studie.
5. Odchylkou od plánu studie se rozumí nezamýšlené odchýlení se od tohoto plánu po zahájení studie.
6. Zkušebním systémem se rozumí jakýkoliv biologický, chemický nebo fyzikální systém nebo jejich kombinace, použité ve studii.
7. Primárními údaji se rozumějí všechny původní záznamy a dokumentace zkušebního zařízení, nebo jejich ověřené kopie, které jsou výsledkem původních pozorování a činností v rámci studie. Primární údaje mohou rovněž zahrnovat například fotografie, kopie mikrofilmů nebo mikrofišů, záznamy na elektronických nosičích, diktované zápisy z pozorování, záznamy z automatických přístrojů nebo z jakýchkoliv jiných prostředků pro ukládání údajů, který se považují za bezpečné pro uložení informací na dobu uvedenou v kapitole 10.

8. Vzorkem se rozumí jakýkoli materiál získaný ze zkušebního systému za účelem zkoušení, analýzy nebo uchování.
  9. Datem zahájení experimentální etapy se rozumí den, kdy jsou shromážděny první specifické údaje pro studii.
  10. Datem dokončení experimentální etapy se rozumí poslední den, kdy jsou shromážděny údaje pro studii.
  11. Datem zahájení studie se rozumí den, kdy vedoucí studie podepíše plán studie.
  12. Datem dokončení studie se rozumí den, kdy vedoucí studie podepíše závěrečnou zprávu.
- 2.4 *Pojmy týkající se zkoušených položek*
1. Zkoušenou položkou se rozumí věc, která je předmětem studie.
  2. Referenční položkou (kontrolní položkou) se rozumí jakýkoliv předmět používaný jako základ pro porovnání se zkoušenou položkou.
  3. Šarží se rozumí specifické množství nebo partie zkoušené nebo referenční položky vyrobené během určeného cyklu výroby takovým způsobem, že lze očekávat její jednotné vlastnosti, a jako taková má být označena.
  4. Vehikulem se rozumí jakákoliv látka, s níž je zkoušená nebo referenční položka smíchána nebo v níž je rozpouštěna či dispergována za účelem usnadnění jejího podání/její aplikace na zkušební systém.

## ODDÍL II

### ZÁSADY SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE

#### 1. Organizace a pracovníci zkušebního zařízení

##### 1.1 Povinnosti vedení zkušebního zařízení

1. Vedení každého zkušebního zařízení zajišťuje ve svém zařízení dodržování těchto zásad správné laboratorní praxe.
2. Vedení zkušebního zařízení přinejmenším:
  - a) zajišťuje, aby byl k dispozici dokument, kterým je ve zkušebním zařízení určena osoba (osoby), která nese (které nesou) odpovědnost za jeho vedení podle těchto zásad správné laboratorní praxe;
  - b) zajišťuje, aby byl k dispozici dostatečný počet kvalifikovaných pracovníků, vhodné prostory, vybavení a materiály pro včasné a řádné provedení studie;
  - c) zajišťuje, aby se vedly záznamy o kvalifikaci, školení, zkušenostech a popisu práce každého odborného a technického pracovníka;
  - d) zajišťuje, aby pracovníci plně porozuměli činnostem, které mají vykonávat, a v případě potřeby zabezpečí školení v těchto činnostech;
  - e) zajišťuje, aby byly stanoveny a dodržovány vhodné a technicky platné standardní operační postupy a schvaluje všechny nové nebo revidované standardní operační postupy;
  - f) zajišťuje, aby existoval program zabezpečování jakosti s pověřenými pracovníky, a zajišťuje, aby odpovědnost za zabezpečování jakosti byla vykonávána v souladu s těmito zásadami správné laboratorní praxe;
  - g) zajišťuje, aby pro každou studii byla před jejím zahájením jmenována vedením osoba s odpovídající kvalifikací, školením a zkušenostmi jako vedoucí studie. Výměna vedoucího studie se provádí v souladu se stanovenými postupy a musí být zdokumentována;
  - h) zajišťuje, aby v případě studie prováděné na více místech byl případně jmenován vedoucí dílčího zkoušení, který má odpovídající kvalifikaci, školení a zkušenosti, aby byl schopen řídit přidělenou etapu či etapy studie. Výměna vedoucího dílčího zkoušení se provádí v souladu se stanovenými postupy a musí být zdokumentována;

- i) zajišťuje zdokumentované schválení plánu studie vedoucím studie;
  - j) zajišťuje, aby vedoucí studie zpřístupnil schválený plán studie pracovníkům zabezpečování jakosti;
  - k) zajišťuje uchování všech starších verzí standardních operačních postupů;
  - l) zajišťuje, aby byla určena osoba odpovědná za vedení archivu či archivů;
  - m) zajišťuje dodržování hlavního harmonogramu;
  - n) zajišťuje, aby dodávky do zkušebního zařízení splňovaly požadavky pro jejich použití ve studii;
  - o) zajišťuje, aby v případě studie prováděné na více místech existovalo jednoznačné komunikační spojení mezi vedoucím studie, vedoucím či vedoucími dílčích zkoušení, pracovníky programu či programů zabezpečování jakosti a pracovníky podílejícími se na studii;
  - p) zajišťuje vhodnou charakterizaci zkoušených a referenčních položek;
  - q) stanoví postupy, které zajistí, aby počítačové systémy vyhovovaly zamýšlenému účelu a aby byly validovány, používány a udržovány v souladu s těmito zásadami správné laboratorní praxe.
3. Jestliže se jedna nebo více etap studie provádějí ve zkušebním místě, přísluší výše vymezené povinnosti, s výjimkou bodu 1.1.2 písm. g), i), j) a o), vedení zkušebního místa (pokud bylo jmenováno).

#### 1.2 Povinnosti vedoucího studie

1. Vedoucí studie je jedinou osobou řídící studii a má odpovědnost za celkové provedení studie a za její závěrečnou zprávu.
2. Tyto povinnosti zahrnují následující činnosti, avšak neomezují se pouze na ně. Vedoucí studie:
  - a) schvaluje plán studie a každou jeho změnu podpisem s uvedením data;
  - b) zajišťuje, aby pracovníci zabezpečování jakosti měli včas k dispozici kopie plánu studie a všech případných změn, a účinně s nimi komunikuje, jak to vyžaduje provádění studie;
  - c) zajišťuje, aby pracovníci provádějící studii měli k dispozici plány studie s jejich změnami a standardní operační postupy;
  - d) zajišťuje, aby plán studie a závěrečná zpráva studie prováděné na více místech určovaly a vymezovaly úlohu všech vedoucích dílčích zkoušení, všech zkušebních zařízení a zkušebních míst zapojených do provádění studie;
  - e) zajišťuje, aby byly dodržovány postupy uvedené v plánu studie a hodnotí a dokumentuje dopad odchylek od plánu studie na jakost a integritu studie a v případě potřeby přijímá vhodná nápravná opatření; potvrzuje odchylky od standardních operačních postupů během provádění studie;
  - f) zajišťuje, aby všechny získané primární údaje byly plně zdokumentovány a zaznamenány;
  - g) zajišťuje, aby počítačové systémy použité ve studii byly validovány;
  - h) podepisuje a opatřuje datem závěrečnou zprávu, čímž přebírá odpovědnost za platnost údajů a uvádí míru shody studie s těmito zásadami správné laboratorní praxe;
  - i) zajišťuje, aby po dokončení studie (včetně ukončení) byl archivován plán studie, závěrečné zprávy, primární údaje a podpůrný materiál.

### 1.3 Povinnosti vedoucího dílčí studie

Vedoucí dílčího zkoušení zajišťuje, aby svěřené etapy studie byly prováděny v souladu s použitelnými zásadami správné laboratorní praxe.

### 1.4 Povinnosti pracovníků provádějících studii

1. Všichni pracovníci zapojení do provádění studie musí být seznámeni s těmi částmi zásad správné laboratorní praxe, které jsou použitelné pro jejich účast na studii.
2. Pracovníci provádějící studii musí mít přístup k plánu studie a příslušným standardním operačním postupům, které jsou použitelné pro jejich účast na studii. Jsou povinni dodržovat pokyny uvedené v těchto dokumentech. Každá odchylka od těchto pokynů musí být zdokumentována a oznámena přímo vedoucímu studii nebo případně vedoucímu dílčího zkoušení.
3. Všichni pracovníci provádějící studii jsou odpovědní za okamžité a přesné zaznamenání primárních údajů v souladu s těmito zásadami správné laboratorní praxe a jsou odpovědní za jakost těchto údajů.
4. Pracovníci provádějící studii dodržují zdravotní opatření, aby minimalizovali riziko pro své zdraví a zajistili integritu studie. Oznámí příslušné osobě své případné zdravotní potíže, které jim jsou známy, aby mohli být vyřazeni z činností, které mohou ovlivnit studii.

## 2. Program zabezpečování jakosti

### 2.1 Obecně

1. Zkušební zařízení musí mít zdokumentovaný program zabezpečování jakosti zaručující, že prováděné studie jsou v souladu s těmito zásadami správné laboratorní praxe.
2. Program zabezpečování jakosti vykonává osoba nebo osoby jmenované vedením, které jsou mu přímo odpovědné a které jsou obeznámeny se zkušebními postupy.
3. Tato osoba nebo osoby se nesmějí účastnit provádění studie, u které zabezpečují jakost.

### 2.2 Povinnosti pracovníků zabezpečování jakosti

Povinnosti pracovníků zabezpečování jakosti zahrnují následující činnosti, avšak neomezují se pouze na ně. Tito pracovníci:

- a) uchovávají kopie všech schválených plánů studie a standardních operačních postupů používaných ve zkušebním zařízení a mají přístup k platné verzi hlavního harmonogramu;
- b) ověřují, zda plán studie obsahuje informace požadované pro shodu s těmito zásadami správné laboratorní praxe. Toto ověření musí být zdokumentováno;
- c) provádějí inspekce s cílem zjistit, zda jsou všechny studie prováděny v souladu s těmito zásadami správné laboratorní praxe. Inspekce mají rovněž zjistit, zda byly plány studie a standardní operační postupy zpřístupněny pracovníkům provádějícím studii a zda jsou dodržovány.

Existují tři typy inspekcí specifikované standardními operačními postupy programu zabezpečování jakosti:

- inspekce studií,
- inspekce zařízení,
- inspekce procesů.

Záznamy o těchto inspekcích se uchovávají;

- d) kontrolují závěrečné zprávy, aby potvrdili, že metody, postupy a pozorování jsou přesně a úplně popsány a že zaznamenané výsledky přesně a plně odrážejí primární údaje studie;



- e) neprodleně předkládají výsledky inspekci v písemné podobě vedení zkušebního zařízení a vedoucímu studii, případně vedoucímu či vedoucím dílčích zkoušení a vedení zkušebního místa;
- f) připravují a podepisují prohlášení přikládané k závěrečné zprávě, které specifikuje typy inspekci a jejich data, včetně etapy či etap šetřených studií, a data, kdy byly výsledky inspekce oznámeny vedení a vedoucímu studii, případně vedoucímu či vedoucím dílčích zkoušení. Toto prohlášení rovněž slouží jako potvrzení, že závěrečná zpráva vychází z primárních údajů.

### 3. Prostory

#### 3.1 Obecně

1. Zkušební zařízení musí mít vhodnou velikost, konstrukci a umístění, aby splňovalo požadavky studie a aby umožňovalo minimalizaci rušivých vlivů, které by mohly narušit platnost studie.
2. Uspořádání zkušebního zařízení musí zajišťovat odpovídající stupeň oddělení různých činností tak, aby bylo zabezpečeno řádné provedení každé studie.

#### 3.2 Prostory pro zkušební systémy

1. Zkušební zařízení musí mít dostatečný počet místností nebo sekcí, aby se zajistila izolace zkušebních systémů a izolace jednotlivých projektů, které používají látky nebo organismy, o nichž je známo nebo u nichž je podezření, že jsou biologicky nebezpečné.
2. Pro diagnostiku, léčbu a kontrolu onemocnění musí být k dispozici vhodné místnosti nebo sekce, aby se zajistilo, že nedojde k nepřijatelnému zhoršení stavu zkušebních systémů.
3. Pro zásoby a vybavení musí být k dispozici skladovací místnosti nebo sekce. Skladovací místnosti nebo sekce musí být oddělené od místností a sekcí, kde se nacházejí zkušební systémy, a poskytovat dostatečnou ochranu před napadením škůdci, kontaminací nebo zhoršením stavu.

#### 3.3 Prostory pro manipulaci se zkoušenými a referenčními položkami

1. Aby se zabránilo kontaminaci nebo záměnám, musí být k dispozici oddělené místnosti nebo sekce pro příjem a skladování zkoušených a referenčních položek a pro míšení zkoušených položek s vehikulem.
2. Skladovací místnosti nebo sekce pro zkoušené položky musí být oddělené od místností nebo sekcí, kde se nacházejí zkušební systémy. Musí být vhodné pro uchování identity, koncentrace, čistoty a stability a musí zajišťovat bezpečné skladování nebezpečných látek.

#### 3.4 Archivní prostory

Archivní prostory musí zajišťovat bezpečné uchování a vyhledávání plánů studií, primárních údajů, závěrečných zpráv, vzorků zkoušených položek a vzorků zkušebních systémů. Uspořádání archivu a podmínky v něm musí chránit jeho obsah před předčasným znehodnocením.

#### 3.5 Odstraňování odpadu

Manipulace s odpadem a jeho odstraňování se provádí tak, aby nedošlo k ohrožení integrity studií. Součástí toho je zajištění vhodných prostor pro shromažďování, skladování a odstraňování a postupů pro dekontaminaci a přepravu.

### 4. Přístroje, materiál a činidla

1. Přístroje, včetně validovaných počítačových systémů, používané pro získávání, ukládání a vyhledávání údajů a pro kontrolu faktorů prostředí, které mají vztah ke studii, musí být vhodně umístěny a vhodně navrženy a musí mít odpovídající výkon.

2. Přístroje, které se používají ve studii, se pravidelně kontrolují, čistí, udržují a kalibrují podle standardních operačních postupů. Záznamy o těchto činnostech se uchovávají. Kalibrace musí být v případě potřeby odvoditelná z vnitrostátních nebo mezinárodních norem měření.
3. Přístroje a materiály používané ve studii nesmějí nepříznivě ovlivňovat zkušební systémy.
4. Chemické látky, činidla a roztoky se označují štítky, na nichž je uveden název (popřípadě koncentrace), doba použitelnosti a zvláštní pokyny pro skladování. K dispozici musí být rovněž údaje o původu, datu přípravy a stabilitě. Dobu použitelnosti lze prodloužit na základě zdokumentovaného hodnocení nebo analýzy.

## 5. Zkušební systémy

### 5.1 Fyzikální/chemické systémy

1. Přístroje používané pro získání fyzikálních nebo chemických údajů musí být vhodně umístěny, vhodně navrženy a mít odpovídající výkon.
2. Musí být zajištěna integrita fyzikálních/chemických zkušebních systémů.

### 5.2 Biologické systémy

1. Pro skladování, umístění, ošetřování biologických zkušebních systémů a manipulaci s nimi se musí vytvořit a udržovat náležité podmínky, aby byla zajištěna jakost údajů.
2. Nově získané živočišné nebo rostlinné zkušební systémy musí být izolovány, dokud není vyhodnocen jejich zdravotní stav. Jestliže se vyskytne neobvyklá úmrtnost nebo nemocnost, nesmí se tato partie ve studii použít a v případě potřeby se humánně utratí. K datu zahájení experimentální etapy studie musí být zkušební systémy prosty každé nemoci nebo symptomu, které by mohly nepříznivě ovlivnit účel nebo provádění studie. Zkušební systémy, které onemocněly nebo se zranily během studie, se izolují a léčí, pokud je to nutné pro zachování integrity studie. Diagnóza a léčení jakýchkoli onemocnění před zahájením studie nebo během ní se zaznamenává.
3. Záznamy o původu, datu převzetí a stavu zkušebních systémů při převzetí se uchovávají.
4. Biologické zkušební systémy se aklimatizují na zkušební prostředí přiměřenou dobu před prvním podáním/aplikací zkoušené nebo referenční položky.
5. Všechny informace potřebné pro řádnou identifikaci zkušebních systémů se uvádějí na jejich klecích nebo nádobách. Jednotlivé zkušební systémy, které mají být v průběhu studie vyjmuty z klecí nebo nádob, musí být podle možnosti vhodně označeny.
6. Klece nebo nádoby pro zkušební systémy se během používání ve vhodných intervalech čistí a dezinfikují. Žádný materiál, který přichází do styku se zkušebními systémy, nesmí obsahovat kontaminující látky v koncentracích, které by ovlivnily studii. Stelivo pro zvířata se vyměňuje podle správných zásad chovatelské praxe. Používání prostředků proti škůdcům je třeba dokumentovat.
7. Zkušební systémy používané ve studiích prováděných v terénních podmínkách se umístí tak, aby se zabránilo narušení studie rozprašeným postřikem nebo předchozím použitím prostředků na ochranu rostlin.

## 6. Zkoušené a referenční položky

### 6.1 Příjem, manipulace, odebírání vzorků a skladování

1. Uchovávají se záznamy, které obsahují charakterizaci zkoušených a referenčních položek, datum příjmu, dobu použitelnosti, přijatá množství a množství použita ve studiích.

2. Stanoví se postupy pro manipulaci, odebírání vzorků a skladování, aby se co nejlépe zajistila homogenita a stabilita a aby se zabránilo kontaminaci a záměně.
3. Skladovací nádoba nebo nádoby musí být opatřeny identifikačními údaji, dobou použitelnosti a zvláštními pokyny pro skladování.

#### 6.2 Charakterizace

1. Každá zkoušená a referenční položka musí být náležitě identifikována (např. kódem, registračním číslem Chemical Abstract Service (číslo CAS), názvem, biologickými parametry).
2. Pro každou studii musí být přesně známa identita zkoušené nebo referenční položky, zejména číslo šarže, čistota, složení, koncentrace nebo jiné vlastnosti náležitě definující každou šarži.
3. V případech, kdy je zkoušená položka dodána zadavatelem, vypracuje se na základě spolupráce zadavatele a zkušebního zařízení mechanismus pro ověření identity zkoušené položky, která je předmětem studie.
4. Pro všechny studie musí být známa stabilita zkoušených a referenčních položek ve skladovacích a zkušebních podmínkách.
5. Pokud je zkoušená položka podávána nebo aplikována pomocí vehikula, stanoví se homogenita, koncentrace a stabilita zkoušené položky v tomto vehikulu. Pro zkoušené položky používané ve studiích prováděných v terénních podmínkách (např. směsi v nádržích) se tyto veličiny stanoví pomocí samostatných laboratorních pokusů.
6. Pro všechny studie s výjimkou krátkodobých se z každé šarže uchovává vzorek zkoušené položky pro analytické účely.

#### 7. Standardní operační postupy

1. Ve zkušebním zařízení musí být v písemné podobě k dispozici standardní operační postupy schválené vedením zkušebního zařízení, které mají zajistit jakost a integritu údajů získaných tímto zkušebním zařízením. Revidované standardní operační postupy schvaluje vedení zkušebního zařízení.
2. V každé samostatné jednotce nebo oblasti zkušebního zařízení musí být okamžitě k dispozici platné standardní operační postupy odpovídající činnostem, které se v ní provádějí. Jako doplňky těchto standardních operačních postupů se mohou používat publikované učebnice, analytické metody, články a příručky.
3. Odchytky od standardních operačních postupů vztahující se ke studii se dokumentují a jsou potvrzovány vedoucím studie, případně vedoucím či vedoucími dílčího zkoušení.
4. Standardní operační postupy musí být k dispozici pro níže uvedené kategorie činností zkušebního zařízení, avšak nemusí se omezovat pouze na ně. Podrobnosti uvedené pod každým záhlavím je třeba považovat za ilustrativní příklady.

##### 1. Zkoušené a referenční položky

Příjem, identifikace, označování, manipulace, odebírání vzorků a skladování

##### 2. Přístroje, materiály a činidla

###### a) Přístroje:

používání, údržba, čištění a kalibrace

###### b) Počítačové systémy:

validace, provoz, údržba, bezpečnost, změnové řízení a zálohování

###### c) Materiály, činidla a roztoky:

příprava a označování.

##### 3. Evidence, podávání zpráv, uchovávání, vyhledávání

Kódování studií, sběr údajů, vypracovávání zpráv, systémy indexování, nakládání s údaji včetně používání počítačových systémů.

4. *Zkušební systémy (v případě potřeby)*
  - a) Příprava místností a podmínky prostředí pro zkušební systémy.
  - b) Postupy pro příjem, přenos, řádné umístění, charakterizaci, identifikaci a ošetřování zkušebních systémů.
  - c) Příprava, pozorování a vyšetření zkušebních systému před zahájením studie, v jejím průběhu a při jejím ukončení.
  - d) Manipulace s jedinci ze zkušebních systémů, kteří byli během studie nalezeni umírající nebo uhynulí.
  - e) Sběr a identifikace vzorků a manipulace s nimi včetně pitvy a histopatologie.
  - f) Umístění a rozložení zkušebních systémů na pozemcích zkušebního zařízení.
5. *Postupy zabezpečování jakosti*

Činnost pracovníků zabezpečování jakosti při plánování, rozpisu, provádění, dokumentování inspekci a podávání zpráv o nich.

## 8. **Provádění studie**

### 8.1 *Plán studie*

1. Pro každou studii musí před jejím zahájením existovat plán v písemné podobě. Plán studie schválí svým podpisem vedoucí studie a opatří jej datem a jeho shodu se SLP podle oddílu II bodu 2.20 písm. b) ověří pracovníci zabezpečování jakosti. Plán studie schválí rovněž vedení zkušebního zařízení a zadavatel, pokud to vyžadují vnitrostátní právní předpisy země, v níž se studie provádí.
2. a) Změny plánu studie musí být odůvodněné a schválené vedoucím studie, který je podepíše a opatří datem, a uchovávají se spolu s plánem studie.  
  
b) Odchytky od plánu studie musí být v předepsané době popsány, vysvětleny, potvrzeny a datovány vedoucím studie nebo vedoucím či vedoucími dílčího zkoušení a uchovávají se spolu s primárními údaji studie.
3. Pro krátkodobé studie se může použít obecný plán studie s dodatkem specifickým pro jednotlivé studie.

### 8.2 *Obsah plánu studie*

Plán studie musí obsahovat tyto informace, avšak nemusí se omezovat pouze na ně:

1. **Identifikace studie, zkoušené a referenční položky**
  - a) popisný název;
  - b) prohlášení, které upřesňuje povahu a účel studie;
  - c) identifikace zkoušené položky pomocí kódu nebo názvu (IUPAC, číslo CAS, biologické parametry atd.);
  - d) referenční položka, která se má použít.
2. **Informace o zadavateli a zkušebním zařízení**
  - a) jméno a adresa zadavatele;
  - b) název a adresa všech zúčastněných zkušebních zařízení a zkušebních míst;
  - c) jméno a adresa vedoucího studie;
  - d) jméno a adresa vedoucího či vedoucích dílčího zkoušení a etapy či etap studie svěřených vedoucím studie vedoucímu či vedoucím dílčího zkoušení.

3. **Data**
  - a) datum schválení plánu studie podpisem vedoucího studie. Datum schválení plánu studie podpisem vedení zkušební zařízení a zadavatele, pokud to vyžadují vnitrostátní právní předpisy země, v níž se studie provádí;
  - b) navržená data zahájení a dokončení experimentální etapy.
4. **Zkušební metody**

Odkaz na zkušební pokyny OECD nebo na jiné pokyny či metody, které se mají použít.
5. **Další údaje (v případě potřeby)**
  - a) odůvodnění výběru zkušebního systému;
  - b) charakterizace zkušebního systému, jako je druh, kmen, podkmen, původ, počet, rozmezí tělesných hmotností, pohlaví, věk a jiné příslušné informace;
  - c) způsob podávání a odůvodnění jeho výběru;
  - d) úrovně dávek nebo koncentrací, četnost a trvání podávání/aplikace;
  - e) podrobné informace o pokusném schématu, včetně popisu chronologického postupu studie, všech metod, materiálů a podmínek, druhu a četnosti analýz, měření, pozorování a vyšetření, která se mají provádět, a (případných) statistických metod, které se mají použít.
6. **Záznamy**

Seznam záznamů, které se mají uchovávat.

### 8.3 *Provádění studie*

1. Každé studii se přidělí jednoznačné označení. Všechny položky, které se týkají dané studie, musí nést toto označení. Vzorky zkušebních systémů náležející ke studii se musí označit tak, aby bylo možné prokázat jejich původ. Takové označení musí v případě potřeby umožnit dohledat jak vzorek zkušebního systému, tak studii.
2. Studie se provádí v souladu s plánem studie.
3. Všechny údaje získané v průběhu studie musí být přímo, okamžitě, přesně a čitelně zaznamenány osobou, která provádí zápis údajů. Tyto zápisy musí být podepsány nebo parafovány a opatřeny datem.
4. Každá změna primárních údajů se provádí tak, aby nepřekryla předchozí zápis, uvede se její důvod a osoba, která ji provedla, ji opatří datem a podepíše nebo parafuje.
5. Údaje získané jako přímý počítačový vstup identifikuje současně s jejich vstupem osoba či osoby odpovědné za přímé vkládání údajů. Počítačové systémy musí být navrženy tak, aby umožnily zachování úplných revizních postupů pro sledování veškerých změn údajů, aniž by byly překryty původní údaje. Musí být možné přiřadit všechny změny údajů osobám, které je provedly, například využitím (elektronických) podpisů, které udávají čas a datum podpisu. Musí být uveden důvod změn.

## 9. **Zpráva o výsledcích studie**

### 9.1 *Obecně*

1. Pro každou studii musí být vypracována závěrečná zpráva. V případě krátkodobých studií se může připravit standardizovaná závěrečná zpráva s dodatkem specifickým pro jednotlivé studie.
2. Zprávy vedoucích dílčích zkoušení nebo vědeckých pracovníků, kteří se podíleli na studii, musí být jimi podepsány a opatřeny datem.

3. Závěrečnou zprávu musí podepsat a opatřit podpisem vedoucí studie, který tím přijímá odpovědnost za platnost údajů. Uvede se míra shody s těmito zásadami správné laboratorní praxe.
4. Opravy a doplnění závěrečné zprávy se musí provádět formou změn. Ve změnách se jasně uvede důvod oprav a doplnění a vedoucí studie je podepíše a opatří datem.
5. Úprava formátu závěrečné zprávy za účelem dosažení souladu s požadavky pro předložení, které předepisují vnitrostátní registrační nebo regulativní orgány, se nepovažuje za opravu, doplnění nebo změnu závěrečné zprávy.

## 9.2 Obsah závěrečné zprávy

Závěrečná zpráva musí obsahovat tyto informace, avšak neomezuje se pouze na ně:

1. Identifikace studie, zkoušené a referenční položky
  - a) popisný název;
  - b) identifikace zkoušené položky pomocí kódu nebo názvu (IUPAC, číslo CAS, biologické parametry atd.);
  - c) identifikace referenční položky pomocí názvu;
  - d) charakterizace zkoušené položky včetně její čistoty, stability a homogenity.
2. Informace o zadavateli a zkušebním zařízení
  - a) jméno a adresa zadavatele;
  - b) název a adresa všech zúčastněných zkušebních zařízení a zkušebních míst;
  - c) jméno a adresa vedoucího studie;
  - d) popřípadě jména a adresy vedoucího či vedoucích dílčích zkoušení a jim svěřená etapa či etapy studie;
  - e) jména a adresy vědeckých pracovníků, jejichž zprávy přispěly k závěrečné zprávě.
3. Data

Data zahájení a dokončení experimentální etapy.
4. Prohlášení

Prohlášení o programu zabezpečování jakosti, v němž se uvedou druhy a data provedených inspekcí, včetně etapy či etap podrobených inspekci, a data, kdy byly výsledky inspekce oznámeny vedení zkušebního zařízení, vedoucímu studie, popřípadě vedoucímu či vedoucím dílčích zkoušení. Toto prohlášení rovněž slouží jako potvrzení, že závěrečná zpráva vychází z primárních údajů.
5. Popis materiálů a zkušebních metod
  - a) popis použitých metod a materiálů;
  - b) odkaz na zkušební pokyny OECD nebo na jiné zkušební pokyny či metody.
6. Výsledky
  - a) souhrn výsledků;
  - b) všechny informace a údaje požadované v plánu studie;
  - c) přehled výsledků včetně výpočtů a stanovení statistické významnosti;
  - d) hodnocení a projednání výsledků a případně závěry.
7. Uložení

Místo či místa, kde je uložen plán studie, vzorky zkoušených a referenčních položek, vzorky zkušebních systémů, primární údaje a závěrečná zpráva.

**10. Uložení a uchování záznamů a materiálů**

10.1 V archivech se po dobu stanovenou příslušnými orgány uchovávají:

- a) plán studie, primární údaje, vzorky zkoušených a referenčních položek, vzorky zkušebních systémů a závěrečná zpráva každé studie;
- b) záznamy všech inspekcí provedených podle programu zabezpečování jakosti a hlavní harmonogramy;
- c) záznamy o kvalifikaci, školení a zkušenostech pracovníků a popisy jejich práce;
- d) záznamy a zprávy o údržbě a kalibraci přístrojů;
- e) dokumentace o validaci počítačových systémů;
- f) všechny verze standardních operačních postupů;
- g) záznamy o monitorování prostředí.

Pokud není pro materiály související se studií stanovena doba uchování, musí být jejich konečná likvidace zdokumentována. Pokud jsou vzorky zkoušených a referenčních položek a vzorky zkušebních systémů z jakýchkoliv důvodů likvidovány před uplynutím požadované doby uchování, musí být tato likvidace odůvodněna a zdokumentována. Vzorky zkoušených a referenčních položek a vzorky zkušebních systémů se uchovávají pouze tak dlouho, dokud jejich jakost umožňuje hodnocení.

10.2 Materiál uchovávaný v archivech musí být označen tak, aby se usnadnilo jeho řádné uložení a vyhledávání.

10.3 Do archivů mají přístup pouze pracovníci určení vedením zkušebního zařízení. Vstup materiálu do archivu a výstup z něj se řádně zaznamenává.

10.4 Pokud zkušební zařízení nebo zařízení smluvně zajišťující archivaci ukončí činnost a nemá řádného nástupce, přeneše se archiv do archivů zadavatele studie či zadavatelů studií.

---

## PŘÍLOHA II

## ČÁST A

**Zrušená směrnice a její změny**

(Článek 6)

Směrnice Rady 87/18/EHS

(Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29)

Směrnice Komise 1999/11/ES

(Úř. věst. L 77, 23.3.1999, s. 8)

## ČÁST B

**Lhůty pro provedení ve vnitrostátním právu**

(Článek 6)

Směrnice	Lhůta pro provedení
87/18/EHS	30. června 1988
1999/11/ES	30. září 1999



## PŘÍLOHA III

## Srovnávací tabulka

Směrnice 87/18/EHS	Tato směrnice
Články 1 až 5	Články 1 až 5
Článek 6	—
—	Článek 6
—	Článek 7
Článek 7	Článek 8
Příloha	Příloha I
—	Příloha II
—	Příloha III