

II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS DIREKTIV

af 18. december 1989

om tilpasning til den tekniske udvikling af bilaget til Rådets direktiv 88/320/EØF om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)

(90/18/EØF)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til Traktaten om Oprettelse af Det Europæiske Økonomiske Fællesskab, under henvisning til Rådets direktiv 88/320/EØF af 9. juni 1988 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) ⁽¹⁾, særlig artikel 7, stk. 2, og ud fra følgende betragtning:

For at fremme en ensartet fortolkning i hele Fællesskabet er det nødvendigt at tilpasse bilaget til direktiv 88/320/EØF ved at erstatte henvisningen til OECD's retningslinjer med den fulde ordlyd af de pågældende dokumenter —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Bilaget til direktiv 88/320/EØF erstattes af bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 1. juli 1990 og sammen med direktiv 88/320/EØF. De underretter straks Kommissionen herom.
2. Medlemsstaterne skal sørge for, at teksten til nationale lovbestemmelser, som de vedtager i forbindelse med dette direktiv, meddeles til Kommissionen.

Artikel 3

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 18. december 1989.

På Kommissionens vegne

Martin BANGEMANN

Næstformand

⁽¹⁾ EFT nr. L 145 af 11. 6. 1988, s. 35.

*BILAG**»BILAG*

Bestemmelserne for inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis beskrevet i bilag A og B er de bestemmelser, der er indeholdt i henholdsvis bilag 1 (Retningslinier for kontrolprocedurer for god laboratoriepraksis) og 2 (Retningslinier for inspektion af laboratorier og revision af undersøgelser) i forslaget til Rådets beslutning/anbefaling om overholdelse af god laboratoriepraksis (OECD/ENV/CHEM/CM/88/15 - 1. rev).

BILAG A

RETNINGSLINIER FOR KONTROLPROCEDURER FOR GOD LABORATORIEPRAKSIS (GLP)

For at fremme den gensidige anerkendelse af prøvningsdata, der er indsamlet til forelæggelse for de regeludstedende myndigheder i OECD-landene, er det væsentligt, dels at procedurerne til kontrol med GLP-principperne harmoniseres, dels at kvaliteten og stregheden af regler kan sammenlignes. Dette bilag har til formål at give detaljerede praktiske retningslinier til OECD-landene vedrørende de strukturer, værktøjer og procedurer, de bør vedtage i forbindelse med oprettelsen af programmer til kontrol med GLP, således at programmerne kan anerkendes på internationalt plan.

Det erkendtes, at medlemsstaterne må vedtage GLP-principperne og indføre kontrolprocedurer i henhold til deres nationale, lovfæstede og administrative praksis og i henhold til deres prioritering af f.eks. omfanget af indledende og senere inddragning af kemikaliekategorier og prøvningstyper. Eftersom medlemslandene måske som følge af de lovgivningsmæssige rammer for kontrol med kemikalier vil oprette mere end én kontrolmyndighed, kan der være behov for indførelse af mere end ét program. Retningslinierne i de følgende afsnit vedrører således alt efter omstændighederne en eller flere myndigheder og et eller flere programmer.

DEFINITIONER AF FAGUDTRYK

De definitioner af fagudtryk, der er givet i OECD-principperne for god laboratoriepraksis (artikel 1 i Rådets direktiv 87/18/EØF⁽¹⁾), gælder også for dette dokument. Derudover gælder følgende definitioner:

GLP-principper: Principper for god laboratoriepraksis eller lignende principper, som stemmer overens med OECD-principper om god laboratoriepraksis som beskrevet i artikel 1 i direktiv 87/18/EØF.

GLP-kontrol: Periodisk inspektion af laboratorier og/eller revision af forsøg med henblik på at kontrollere, om GLP-principperne overholdes.

(Nationale) GLP-kontrolprogrammer: Den særlige ordning, som et medlemsland har indført ved hjælp af inspektion og revision af forsøg til at kontrollere, om laboratorierne i dets område overholder GLP-principperne.

(National) GLP-kontrolmyndighed: Et forvaltningsorgan i et medlemsland, der er ansvarlig for tilsyn med overholdelse af GLP i laboratorier i dets område, og for udførelsen af andre opgaver vedrørende GLP, som er fastlagt på nationalt plan. Der kan oprettes mere end én sådan myndighed i hvert medlemsland.

Laboratorieinspektion: Undersøgelse på stedet af forsøgslaboratoriets procedurer og praksis med henblik på at vurdere graden af overholdelse af GLP-principperne. Under inspektionerne undersøges laboratoriets ledelsesstruktur og driftsmetoder, nøglepersoner blandt personalet interviewes, og kvaliteten og integriteten af de fundne data vurderes og rapporteres.

Revision af forsøg: Sammenligning af rådata og tilknyttede optegnelser med delrapporten eller den endelige rapport for at fastslå, om rådata er nedskrevet nøjagtigt i rapporten, om prøvningen er gennemført i overensstemmelse med forsøgsplanen og standardforskrifter, for at fremskaffe yderligere oplysninger, der ikke er angivet i rapporten, og fastslå, om der ved tilvejebringelsen af data blev anvendt metoder, som kan mindske validiteten af data.

Inspektør: En person, som gennemfører inspektionen af laboratorier på vegne af den nationale GLP-myndighed.

GLP-status for overholdelse: Graden af et laboratoriums overholdelse af GLP-principperne, således som den er vurderet af den nationale GLP-myndighed.

Regeludstedende myndighed: Et nationalt organ med retsligt ansvar for kontrollen med kemikalier.

⁽¹⁾ EFT nr. L 15 af 17. 1. 1987, s. 29.

ELEMENTER I GLP-KONTROLPROCEDURER

Administration

Ansvar for gennemførelsen af et (nationalt) GLP-kontrolprogram skal ligge hos et korrekt oprettet og retsligt identificerbart forvaltningsorgan, der råder over passende personale, og som arbejder inden for rammerne af fastlagte administrative grænser.

Medlemsstaterne skal :

- sikre, at GLP-myndigheden er direkte ansvarlig for et passende »hold« af inspektører, der har den nødvendige tekniske og videnskabelige kunnen, eller er endeligt ansvarlige for et sådant »hold«
- udsende dokumenter vedrørende vedtagelsen af GLP-principper i deres område
- udsende dokumenter med nøjagtige oplysninger om GLP-programmet, herunder oplysninger om de juridiske eller administrative rammer for programmets gennemførelse, og henvisninger til offentliggjorte love, normgivende dokumenter (regler, kutymmer), inspektionsmanualer, retningslinier osv.
- føre bog over de inspicerede laboratorier (og deres grad af overholdelse af GLP-principperne) og af de reviderede forsøg.

Med henblik på at fremme den internationale forståelse og internationalt samarbejde opfordres medlemslande til (f.eks. gennem OECD's procedure for informationsudveksling), at oplyse OECD og de andre medlemslande om arten og tilgængeligheden af dokumentation vedrørende GLP, som foreligger, samt adresser og telefonnumre på de (nationale) GLP-kontrolmyndigheder.

Fortrolighed

GLP-myndigheder har adgang til kommercielt værdifulde oplysninger og kan undertiden have behov for at fjerne kommercielt følsomme dokumenter fra et laboratorium og henvise til dem i detaljer i deres rapporter.

Medlemslandene skal :

- gennemføre foranstaltninger til sikring af fortrolighed, ikke kun i forbindelse med inspektører, men også alle andre personer, der får adgang til fortroligt materiale i forbindelse med aktiviteter vedrørende GLP-kontrol
- sikre, at i de tilfælde, hvor ikke alt kommercielt følsomt og fortroligt materiale er fjernet, skal rapporter over laboratorieinspektioner og forsøgsrevisioner kun stilles til rådighed for regulerende myndigheder og eventuelt de laboratorier, der er inspiceret eller beskæftiget med revision af forsøg, og/eller til forsøgssponsorer.

Navnet på laboratorier, der er underlagt inspektion inden for rammerne af et (nationalt) GLP-kontrolprogram, graden af laboratoriernes overholdelse af GLP-principperne og dato for inspektionernes gennemførelse skal efter anmodning oplyses til GLP-kontrolmyndigheder i andre medlemslande.

Personale og uddannelse

GLP-kontrolmyndighederne skal :

- sikre, at der findes et tilstrækkeligt stort antal inspektører

Behovet for inspektører afhænger af :

- a) antallet af laboratorier, der er omfattet af det nationale GLP-kontrolprogram
- b) hyppigheden af undersøgelser af, hvorvidt laboratorierne overholder GLP-principperne
- c) antallet og kompleksiteten af forsøg, der gennemføres af disse laboratorier
- d) antallet af særlige inspektioner eller revisioner, som de regulerende myndigheder kræver.

- sikre, at inspektørerne besidder de nødvendige kvalifikationer og træning

Inspektørerne skal være i besiddelse af kvalifikationer og praktisk erfaring inden for de videnskabelige discipliner, der er relevante for prøvning af kemikalier. GLP-kontrolmyndighederne skal :

- a) sikre, at der tilrettelægges en passende uddannelse for inspektører under hensyntagen til deres individuelle kvalifikationer og erfaring
 - b) fremme samråd (herunder eventuelle fælles uddannelsesaktiviteter) med personalet i de nationale GLP-kontrolmyndigheder i andre medlemslande med henblik på at fremme international harmonisering af fortolkningen og anvendelsen af GLP-principper og af overholdelsen af sådanne principper.
- sikre, at inspektionspersonalet ikke har økonomiske eller andre interesser i de laboratorier, der tilses, i de reviderede forsøg eller i de firmaer, der sponsorer sådanne undersøgelser
 - forsyne inspektørerne med identifikationspapirer (f.eks. identitetskort)

Inspektørerne kan :

- være fast ansat i den nationale GLP-myndighed
- være fast ansat i et organ, der er adskilt fra den nationale GLP-kontrolmyndighed, eller
- være kontraktansat eller på anden måde ansat af den nationale GLP-kontrolmyndighed, der skal udføre inspektionerne eller revidere forsøg.

I de to sidste tilfælde skal den (nationale) GLP-kontrolmyndighed have det endelige ansvar for bestemmelsen af den grad, hvormed laboratorierne overholder GLP-principperne og af kvaliteten/anerkendelsen af en revision af et forsøg samt for gennemførelsen af andre foranstaltninger, som resultaterne af inspektionerne eller revisionerne kan give anledning til.

GLP-kontrolprogrammer (nationale)

Formålet med GLP-kontrolprogrammer er at fastslå, om laboratorierne har anvendt GLP-principperne ved udførelsen af forsøg og er i stand til at sikre, at resultaterne er af tilstrækkelig god kvalitet. Som nævnt ovenfor skal medlemslandene udsende detaljerede oplysninger om deres GLP-kontrolprogram. Oplysningerne skal bl.a. vedrøre :

- *definition af programmets anvendelsesområde og omfang*

Et nationalt GLP-kontrolprogram kan omfatte en begrænset mængde kemikalier, f.eks. industrikemikalier, bekæmpelsesmidler, farmaceutiske produkter osv., eller kan omfatte samtlige kemikalier. Omfanget af kontrolprogrammet skal defineres, både for så vidt angår kemikaliegrupper og typer af prøvninger, der skal gennemføres, f.eks. fysiske, kemiske, toksikologiske og/eller økotoxikologiske.

- *opstilling af retningslinier for, hvornår laboratorier er omfattet af GLP-kontrolprogrammer*

Anvendelse af GLP-principperne på helbreds- og miljømæssige data, som er indsamlet i henhold til fastlagte regler, kan være obligatoriske. En mekanisme skal tilvejebringes, hvorved laboratorier kan få deres overholdelse af GLP-principperne kontrolleret af den ansvarlige (nationale) GLP-kontrolmyndighed.

- *tilvejebringelse af oplysninger om kategorier af laboratorieinspektioner/revisioner af forsøg*

Et nationalt GLP-kontrolprogram skal omfatte :

- a) rutinemæssige laboratorieinspektioner — dvs. regelmæssigt tilsyn med laboratorier, principielt hvert andet år. Sådanne tilsyn omfatter både generel inspektion af laboratoriet og en (begrænset) revision af et igangværende eller afsluttet forsøg
- b) særlige laboratorieinspektioner/revisioner af forsøg efter anmodning fra den regulerende myndighed — dvs. inspektioner/revisioner, der er foranlediget af et spørgsmål i forbindelse med data, som er forelagt for den regulerende myndighed.

- *definition af inspektørernes beføjelser ved besøg på laboratorier og adgang til data, som laboratorierne ligger inde med*

Selv om inspektører ikke normalt vil ønske at besøge laboratorier mod laboratorieledelsens vilje, kan der være tilfælde, hvor det af hensyn til beskyttelsen af sundheden og miljøet er vigtigt at kunne aflægge besøg i et laboratorium. Den nationale GLP-myndigheds beføjelser i sådanne tilfælde skal defineres.

- *beskrivelse af procedurer for inspektion og revision med henblik på at bestemme, om GLP-principperne overholdes*

Det skal anføres, hvilke procedurer der vil blive brugt ved inspektion, dels af de organisationsmæssige forhold, dels af betingelserne for planlægning, udførelse, kontrol og rapportering af forsøg. Retningslinier for sådanne procedurer gives i bilag B til dette direktiv.

- *beskrivelse af foranstaltninger, der kan træffes til opfølgning af inspektion og revision af forsøg.*

Opfølgning af laboratorieinspektioner og revisioner af forsøg

Efter afslutningen af laboratorieinspektion eller revision af forsøg skal inspektøren udarbejde en skriftlig rapport over resultaterne.

Hvis der under eller efter laboratorieinspektion eller revision findes afvigelser fra GLP-principperne, skal medlemslandene træffe passende foranstaltninger, som skal beskrives i materiale udsendt af den (nationale) GLP-kontrolmyndighed.

Hvis der i forbindelse med laboratorieinspektion eller revision af forsøg kun findes mindre afvigelser fra GLP-principperne, skal laboratoriet anmodes om at korrigere disse mindre afvigelser. Inspektøren skal eventuelt på passende tidspunkt atter besøge laboratoriet for at kontrollere, om korrektionerne er gennemført.

Hvis ingen eller kun mindre afvigelser findes, kan den nationale GLP-kontrolmyndighed:

- udsende en meddelelse om, at det efter inspektion er fundet, at laboratoriet arbejder i overensstemmelse med GLP-principperne. Der skal i denne forbindelse også oplyses, hvornår inspektionen fandt sted, og eventuelt hvilke grupper af prøvninger der var genstand for inspektionen i laboratoriet på det pågældende tidspunkt. Sådanne meddelelser kan bruges ved oplysning til de nationale GLP-kontrolmyndigheder i andre medlemslande
- og/eller
- forsyne den regeludstedende myndighed, der anmodede om, at der blev gennemført en revision af et forsøg, med en detaljeret rapport over resultaterne.

I tilfælde af alvorlige afvigelser vil de foranstaltninger, den nationale GLP-kontrolmyndighed skal træffe, afhænge af de særlige forhold i hvert enkelt tilfælde og af de retslige eller administrative bestemmelser, hvorunder GLP-kontrollen gennemføres i de enkelte lande. Foranstaltninger kan f.eks. omfatte:

- udsendelse af en meddelelse, hvori der gives detaljerede oplysninger om de fejl eller mangler, der er fundet, og som kan påvirke validiteten af forsøg, der gennemføres i laboratoriet
- midlertidig standsning af inspektion eller revision af forsøg på et laboratorium, og, hvis det er administrativt muligt, udelukkelse fra deltagelse i GLP-kontrolprogrammet eller fjernelse fra gældende lister eller registre over laboratorier, der er underkastet GLP-inspektioner
- krav om, at bestemte forsøg skal ledsages af detaljerede oplysninger om afvigelserne
- anlæggelse af retssag i de tilfælde, hvor det er berettiget, og der er retsligt/administrativt grundlag herfor.

Hvis der konstateres alvorlige afvigelser, der kan have haft indflydelse på bestemte forsøg, skal GLP-kontrolmyndigheden overveje, om der er behov for at informere den kompetente regulerende myndighed eller GLP-kontrolmyndighederne i andre medlemslande om resultaterne af inspektionen.

Appelprocedure

Problemer eller meningsforskelle mellem inspektører og laboratoriets ledelse kan normalt løses i forbindelse med en inspektion eller revision. Det kan imidlertid ske, at der ikke kan opnås enighed, og der skal derfor fastlægges en procedure, hvorunder laboratoriet kan gøre indsigelser mod resultaterne af inspektionen eller revisionen, og/eller mod de foranstaltninger, myndighederne agter at træffe i den forbindelse.

BILAG B**RETNINGSLINIER FOR INSPEKTION AF LABORATORIER OG REVISION AF UNDER-SØGELSER****INDLEDNING**

Formålet med dette bilag er at opstille retningslinier for gennemførelsen af laboratorieinspektioner og revision af forsøg, således at de kan anerkendes gensidigt af OECD's medlemslande. Det omhandler hovedsageligt laboratorieinspektioner, som optager en stor del af GLP-inspektørernes tid. Laboratorieinspektioner indbefatter normalt en begrænset revision af forsøg, som en del af inspektionen, men revisionen af forsøg skal undertiden tillige gennemføres efter anmodning f. eks. fra en regeludstedende myndighed. Generelle retningslinier for gennemførelsen af revision af forsøg gives i slutningen af dette bilag.

Laboratorieinspektioner gennemføres med henblik på at bestemme, i hvilket omfang forsøgslaboratorierne og deres forsøg er i overensstemmelse med GLP-principperne, og at bestemme datas troværdighed, således at det sikres, at de fundne data er af tilstrækkelig god kvalitet til, at den nationale regeludstedende myndighed kan anvende dem i forbindelse med vurdering og beslutningstagning. På grundlag af inspektionen skal der udarbejdes en rapport, der beskriver forsøgslaboratoriets overholdelse af GLP-principperne. Laboratorieinspektioner skal gennemføres regelmæssigt og rutinemæssigt, således at forsøgslaboratoriets grad af overholdelse af GLP-reglerne til stadighed er kendt.

DEFINITIONER AF FAGUDTRYK

De definitioner af fagudtryk, der er givet i OECD-principperne for god laboratoriepraksis (artikel 1 i direktiv 87/18/EØF) og i bilag A til nærværende direktiv, gælder også for dette dokument.

INSPEKTION AF LABORATORIER

Inspektioner til kontrol med overholdelsen af GLP-principper kan finde sted i alle forsøgslaboratorier, der tilvejebringer data vedrørende sundheds- eller miljømæssig sikkerhed i henhold til gældende regler. Inspektørerne kan anmodes om at revidere data om fysiske, kemiske, toksikologiske eller økotoksikologiske egenskaber af stoffer eller præparater. Inspektørerne kan undertiden have behov for bistand fra særlige eksperter.

Som følge dels af laboratoriernes forskelligartethed (både i henseende til fysisk indretning og ledelsesstruktur), dels af de mange forskellige typer af forsøg vil det betyde, at inspektørerne kommer ud for at måtte bruge deres egen bedømmelse ved vurdering af graden og omfanget af overholdelsen af GLP-principper. Inspektørerne bør dog tilstræbe, at der anlægges en konsekvent holdning ved vurdering af, hvorvidt en passende overholdelse af hvert af principperne er til stede i relation til et givet laboratorium eller et givet forsøg.

I det følgende afsnit fastlægges retningslinier for de forskellige dele af forsøgslaboratoriet, dets personale, og de procedurer, som sandsynligvis vil indgå i inspektørernes undersøgelse. For hver del, der beskrives, angives inspektionens formål, og der gives ved hjælp af eksempler en fortegnelse over de særlige punkter, der kan indgå i en inspektion. Listerne er ikke og skal ikke betragtes som udtømmende.

Inspektørerne skal ikke beskæftige sig med behovet eller målsætningerne for et forsøg eller med fortolkningen af forsøgsresultaterne med hensyn til sundheds- eller miljørisici. Ansvar for sådanne vurderinger ligger hos de myndigheder, som modtager oplysningerne i henhold til gældende regler.

Inspektioner og revision af forsøg kan ikke undgå at gribe forstyrrende ind i laboratoriets normale arbejdsgang. Inspektørerne skal derfor udføre deres arbejde efter en nøje fastlagt plan, og så vidt det er praktisk muligt respektere laboratorieleddelsens ønsker med hensyn til den tidsmæssige tilrettelæggelse af besøg i bestemte afdelinger i laboratoriet.

Under inspektioner og revision af forsøg vil inspektørerne få adgang til fortrolige og kommercielt værdifulde oplysninger. Det er vigtigt, at de sørger for, at sådanne oplysninger kun kommer i hænderne på dertil bemyndiget personale. Ansvar for, at dette sker, skal fastlægges inden for rammerne af de nationale GLP-kontrolprocedurer.

INSPEKTIONSPROCEDURER

Indledende inspektion

Formål : at bibringe inspektøren kendskab til det laboratorium, der skal inspiceres, dvs. dets ledelsesstruktur, bygningernes fysiske indretning og arten af forsøg.

Forud for gennemførelsen af inspektioner eller revision af forsøg skal inspektøren sætte sig ind i forholdene på det laboratorium, der skal besøges. Alle foreliggende oplysninger om forsøgslaboratoriet skal gennemgås, herunder inspektionsrapporter, forsøgslaboratoriets indretning, organisationsdiagrammer, forsøgsrapporter, forsøgsplaner og nøglepersoners curriculum vitae. Her kan der findes oplysninger om :

- laboratoriets art, størrelse og indretning
- arten af forsøg, der er sandsynlige at ville indgå i inspektionen
- laboratoriets ledelsesstruktur.

Inspektørerne bør navnlig mærke sig eventuelle mangler, der er konstateret under tidligere inspektioner. Hvis der ikke tidligere har været gennemført inspektioner, kan der foretages en indledende inspektion med det formål at indsamle relevante oplysninger.

Laboratorierne skal informeres om dato og tidspunkt for inspektørens besøg, formålet med besøget og det tidsrum, inspektøren agter at opholde sig på området. Herved kan laboratoriet sørge for, at det nødvendige personale og den nødvendige dokumentation er til rådighed. Hvis det er bestemte dokumenter eller optegnelser, der skal undersøges, kan dette med fordel oplyses på forhånd til laboratoriet, således at materialet er umiddelbart tilgængeligt.

Åbningsmøde

Formål : at oplyse laboratoriets ledelse og medarbejdere om årsagen til, at der skal gennemføres en inspektion eller en revision af forsøg, og at oplyse, hvilke laboratorieområder, forsøg, dokumenter og personale, der vil blive inddraget i inspektionen eller revisionen.

Ved besøgets begyndelse bør inspektionens eller revisionens praktiske detaljer drøftes med laboratoriets ledelse. Herunder skal inspektørerne :

- gennemgå besøgets formål og omfang
- beskrive, hvilken dokumentation der er behov for under inspektionen, så som lister over igangværende og afsluttede forsøg, forsøgsplaner, standardforskrifter, rapporter osv. I den forbindelse skal det aftales, hvilke dokumenter der skal være adgang til, og hvis det er nødvendigt, hvordan relevante dokumenter skal kopieres
- præcisere eller anmode om oplysninger vedrørende ledelsesstrukturen (organisationen) og laboratoriets medarbejdere
- anmode om oplysninger vedrørende gennemførelse af forsøg underlagt GLP-principperne, sideløbende med andre, for hvilke GLP-principperne ikke gælder
- træffe foreløbig beslutning om, hvilke dele af laboratoriet, der skal indgå i inspektionen
- beskrive de dokumenter og prøvemønstre, der er behov for i forbindelse med igangværende eller afsluttede forsøg, der skal indgå i revisionen.

Inden inspektionen gennemføres, bør inspektøren sætte sig i kontakt med laboratoriets afdeling for kvalitetssikring.

I almindelighed vil det være en hjælp for inspektørerne under inspektionen at være ledsaget af en medarbejder fra laboratoriets afdeling for kvalitetssikring.

Inspektørerne kan eventuelt anmode om at måtte få stillet et særligt rum til rådighed til undersøgelse af dokumenter og andre aktiviteter.

Organisation og personale

Formål : at afgøre, om forsøgslaboratoriet råder over tilstrækkeligt kvalificeret personale, medarbejderressourcer og servicefunktioner, til det antal og de forskelligartede forsøg, som gennemføres ; om organisationsstrukturen er passende, og om ledelsen har opstillet en politik for efteruddannelse og sundhedskontrol af medarbejderne, som er passende i forhold til de forsøg, der udføres på laboratoriet.

Ledelsen skal anmodes om at fremlægge materiale, bl. a. :

- grundplaner
- diagrammer over ledelsesforhold og videnskabelig organisation
- curriculum vitae for personer, der arbejder med den type (de typer) af forsøg, der er udvalgt til revision
- lister over igangværende og afsluttede forsøg med oplysning om forsøgstype, dato for påbegyndelse/afslutning, forsøgssystem, administrationsmåde samt navnet på forsøgslederen

- eventuel politik vedrørende medarbejdernes efteruddannelse og sundhedskontrol
- fortegnelse over medarbejdernes efteruddannelse, hvor det findes
- materiale vedrørende laboratoriets standardforskrifter
- særlige standardforskrifter for de forsøg eller procedurer, der skal inspiceres eller revideres
- lister over forsøgsledere for forsøgene, som skal revideres.

Inspektøren skal navnlig kontrollere :

- lister over igangværende og afsluttede forsøg for at fastslå omfanget af arbejdet på laboratoriet
- identifikation af og kvalifikationer hos forsøgslederen, lederen af afdelingen for kvalitetssikring og andet nøglepersonale
- om der foreligger standardforskrifter for alle relevante prøvningsområder.

Kvalitetssikringsprogram

Formål : at fastslå, om de mekanismer, der anvendes til at sikre over for ledelsen, at laboratorieforsøgene gennemføres i overensstemmelse med GLP-principperne, er tilstrækkelige.

Lederen af kvalitetssikringsafdelingen skal anmodes om at fremvise de metoder og systemer, der anvendes ved kvalitetssikringsinspektion og overvågning af forsøg, og de systemer, der anvendes ved registrering af observationer foretaget i forbindelse hermed.

Inspektørerne skal kontrollere :

- kvalifikationer hos lederen af kvalitetssikringsafdelingen og hos samtlige afdelingens ansatte
- kvalitetssikringen gennemføres uafhængigt af det personale, der arbejder med forsøgene
- hvorledes kvalitetssikringsafdelingen planlægger tidspunkt og gennemfører inspektioner, overvåger forsøgenes kritiske faser, og hvilke ressourcer, der er til rådighed for kvalitetssikringsinspektion og -overvågning
- at der, i de tilfælde, hvor forsøgene varer så kort tid, at det ikke er praktisk muligt at overvåge hvert enkelt, er en ordning med stikprøvevis overvågning
- omfanget og graden af kvalitetssikringsovervågning i undersøgelsesernes praktiske faser
- de kvalitetssikringsprocedurer, der anvendes til at sikre, at den endelige rapport er i overensstemmelse med rådata
- at ledelsen får fremlagt rapporter fra kvalitetssikringsafdelingen vedrørende de problemer, der vil kunne påvirke en undersøgelses kvalitet eller integritet
- foranstaltninger, kvalitetssikringsafdelingen gennemfører, når der konstateres afvigelser
- kvalitetssikringens rolle i de tilfælde, hvor forsøg eller dele deraf udføres i kontraktlaboratorier
- den rolle, som kvalitetssikringsafdelingen eventuelt spiller i forbindelse med gennemgang, revision og opdatering af standardforskrifter.

Forsøgslaboratoriet

Formål : at afgøre, om laboratoriets størrelse, udformning, indretning og beliggenhed er egnet til at opfylde de krav, der stilles ved gennemførelse af forsøgene.

Inspektøren skal kontrollere, at :

- indretningen tillader en passende grad af adskillelse, således at f. eks. teststoffer, dyr, foder, patologiske prøver osv. fra ét forsøg ikke sammenblandes med tilsvarende fra et andet forsøg
- der findes procedurer for miljøkontrol og overvågning, som fungerer tilfredsstillende i risikoområder, f. eks. rum til forsøgsdyr og andre biologiske forsøgssystemer, lokaler hvor teststoffer lagres, eller hvor laboratoriearbejdet foregår
- den generelle arbejdsgang er passende til de forskellige enheder, og at der, om nødvendigt, findes kontrol med forekomst af skadedyr.

Anbringelse og isolering af biologiske forsøgssystemer

Formål : at afgøre, om forsøgslaboratoriet arbejder med forsøg, hvori indgår dyr eller andre biologiske forsøgssystemer, råder over passende faciliteter og forhold, hvor de kan plejes, anbringes og isoleres på passende vis, således at man undgår stress og andre problemer, der kan påvirke forsøgssystemet, og dermed resultaternes kvalitet.

Et forsøgslaboratorium kan gennemføre forsøg, der kræver en række forskellige dyre- eller plantearter samt mikrobiologiske eller andre cellulære eller subcellulære systemer. Arten af forsøgssystemer, der anvendes, er afgørende for, hvilke aspekter vedrørende pleje, anbringelse eller isolering, inspektøren ønsker at undersøge. På dette grundlag skal inspektøren alt efter forsøgssystemet kontrollere, at :

- der findes faciliteter, som er egnede for det anvendte forsøgssystem og imødekommer forsøgskravene
- der er mulighed for at sætte dyr og planter, der introduceres i enheden, i karantæne, og at disse anlæg virker tilfredsstillende
- der er foranstaltninger til isolering af dyr (eller eventuelt andre dele i forsøgssystemet), der vides at være ramt af sygdom eller sygdomsbærere, eller mistænkes herfor
- der gennemføres tilstrækkelig overvågning og rapportering af sundhed, adfærd eller lignende, alt efter systemet
- udstyr til opretholdelse af de nødvendige miljømæssige betingelser i hvert system er velegnet, vel vedligeholdt og effektivt
- bure, reoler, beholdere eller lignende til dyr, og dertil hørende udstyr, holdes tilstrækkeligt rent
- der gennemføres den fornødne kontrol med miljøforhold og plejesystem
- der er anlæg til fjernelse og bortskaffelse af affald fra dyrene og fra forsøgssystemerne, og at de sikrer mindst muligt angreb af skadedyr, mindst mulig lugt, og mindst mulig risiko for sygdom og kontaminering af miljøet
- der er lagerområder til dyrefoder eller tilsvarende materiale for alle forsøgssystemer, at disse områder ikke anvendes til oplagring af andre materialer, som f. eks. teststoffer, kemiske pesticider eller desinficerende midler, og at de holdes fra områder, hvor der holdes dyr eller opbevares andre biologiske forsøgssystemer
- oplagret foder og strøelse beskyttes mod ødelæggelse som følge af ugunstige miljøforhold, skadedyrsangreb eller kontaminering.

Apparater, materialer, reagenser og prøveemner

Formål : at fastslå, at der i laboratoriet er passende placering af driftsklart udstyr, tilstrækkelige mængder og med tilstrækkelig kapacitet i laboratoriet, og om materialer, reagenser og prøveemner mærkes, anvendes og oplagres korrekt.

Inspektøren skal kontrollere, at :

- apparaterne er rene og funktionsdygtige
- der er ført bog over apparaternes drift, vedligeholdelse, standardisering og kalibrering
- materialer og kemiske reagenser mærkes og oplagres i overensstemmelse med forskrifterne, ved passende temperaturer, og at udløbsdatoer overholdes. Etiketter på reagenser skal indeholde oplysninger om kilde, identitet og koncentration og/eller andre relevante oplysninger
- enkeltprøver identificeres på passende måde, efter forsøgssystem, forsøg, art og indsamlingsdato
- anvendte apparater og materialer ikke påvirker systemet.

Forsøgssystemer

Formål : at kontrollere, at der er passende procedurer for håndtering af og kontrol med de forskellige forsøgssystemer, der er nødvendige for at gennemføre forsøgene på laboratoriet, f. eks. kemiske og fysiske systemer, celle- og mikrosystemer, planter eller dyr.

Fysiske og kemiske systemer

Inspektøren skal kontrollere, at :

- der, når det er anført i forsøgsplanerne, er indført bestemmelser af stabiliteten af test- og referencestoffer, og at de referencestoffer, der er anført i forsøgsplanerne, er anvendt
- der er standardforskrifter for laboratoriets aktiviteter, og at de overholdes
- der i tilfælde af automatiske systemer sørges for, at data i form af diagrammer, kurver eller computerudskrifter dokumenteres som rådata og arkiveres.

Biologiske forsøgssystemer

Under hensyntagen til forhold omkring pleje, anbringelse og isolering af biologiske forsøgssystemer som ovenfor nævnt skal inspektøren kontrollere, at :

- forsøgssystemerne svarer til beskrivelsen i forsøgsplaner
- forsøgssystemer identificeres på passende måde
- dyr identificeres passende, og om nødvendigt og muligt enkeltvis, gennem hele forsøget

- bure eller beholdere hørende til forsøgssystemet identificeres ordentligt med alle nødvendige oplysninger
- der sørges for passende adskillelse af forsøg, der gennemføres på de samme dyrearter (eller de samme biologiske forsøgssystemer), men med forskellige stoffer
- der sørges for passende adskillelse af dyrearter (og andre biologiske forsøgssystemer), enten i tid eller rum
- miljøet i det biologiske forsøgssystem svarer til specifikationerne i forsøgsplanen eller i standardforskrifterne, for så vidt angår temperatur, eller lys/mørkeperioder
- optegnelser af modtagelse, håndtering, anbringelse eller isolering, pleje og sundhedsvurdering er passende i forhold til forsøgssystemet
- der findes skriftlige registreringer af undersøgelser, karantæner, dødelighed, sygelighed, adfærd, diagnose og behandling af dyre- og planteforsøgssystemer eller af andre tilsvarende parametre, alt efter det biologiske system, der er tale om
- der er sørget for passende bortskaffelse af forsøgssystemer ved prøvningens afslutning.

Test- og referencestoffer

Formål : at fastslå, om laboratoriet råder over procedurer i) til sikring af, at test- og referencestoffers identitet, styrke, mængde og sammensætning svarer til deres specifikationer, og ii) til passende modtagelse og opbevaring af test- og referencestoffer.

Inspektøren skal kontrollere, at :

- der er procedurer (standardforskrifter) for registrering af modtagelsen og for håndtering, prøvetagning, brug og oplagring af test- og referencestoffer
- test- og referencestoffer mærkes på passende vis
- oplagringsforholdene er således, at test- og referencestoffernes koncentration, renhed og stabilitet bevares
- der er procedurer (standardforskrifter) til bestemmelse af identitet, renhed, sammensætning, stabilitet, og til forebyggelse af eventuel kontaminering af test- og referencestoffer
- der opbevares oplysninger om sammensætning, karakterisering, koncentration og stabilitet af test- og referencestoffer i det omfang, det er relevant
- der er procedurer til bestemmelse af ensartethed og stabilitet af blandinger, der indeholder test- og referencestoffer
- beholdere med blandinger (eller fortyndinger) af test- og referencestoffer mærkes, og der opbevares oplysninger om ensartetheden og stabiliteten af indholdet i det omfang, det er relevant
- der, hvis prøvningen varer over fire uger, tages prøver af hver batch af test- og referencestofferne med henblik på analyse, og at de opbevares i en passende periode
- der findes procedurer for opblanding af stoffer, som sikrer, at der ikke sker fejl ved identifikationen eller krydskontaminering.

Standardforskrifter

Formål : at fastslå, om laboratoriet har skriftlige standardforskrifter for alle væsentlige dele af laboratoriets drift, idet anvendelsen af sådanne skriftlige standardforskrifter er et af de vigtigste ledelsesværktøjer ved kontrollen med laboratoriernes arbejde. Forskrifterne vedrører rutinemæssige elementer af prøvninger, der udføres på laboratoriet.

Inspektøren skal kontrollere, at :

- der i hvert af laboratoriets områder findes umiddelbart tilgængelige beskrevne genparter af standardforskrifterne
- der er procedurer for revision og opdatering af standardforskrifterne
- alle ændringer i standardforskrifter er autoriserede og daterede
- der holdes arkiv over alle standardforskrifter, nuværende og tidligere udgaver
- der findes standardforskrifter for følgende og eventuelt andre aktiviteter :
 - i) anvendelse modtagelse, identifikation, mærkning, håndtering, prøvetagning, anvendelse og opbevaring af test- og referencestoffer
 - ii) vedligeholdelse, rengøring og kalibrering af måleudstyr og miljøkontroludstyr
 - iii) fremstilling af reagenser og doseringspræparater
 - iv) registrering, rapportering, arkivering og genfindning af optegnelser og rapporter

- v) klargøring af og miljøkontrol i områder, der indeholder forsøgssystemerne
- vi) modtagelse, overførsel, placering, karakterisering, identifikation og pleje af forsøgssystemer
- vii) håndtering af forsøgssystemer forud for, under og ved afslutningen af forsøget
- viii) bortskaffelse af forsøgssystemer
- ix) anvendelse af midler til skadedyrskontrol og rengøring, og
- x) aktiviteter i forbindelse med kvalitetsprogrammer.

Forsøgets gennemførelse

Formål : at kontrollere, om der findes skriftlige forsøgsplaner, og om planerne og forsøgets gennemførelse er i overensstemmelse med GLP-principperne.

Inspektøren skal kontrollere, om :

- forsøgsplanerne er underskrevet af forsøgslederen
- alle ændringer i forsøgsplanen er underskrevne og daterede
- datoen for aftalen om forsøgsplanen, der er indgået med klienten, er registreret
- målinger, iagttagelser og forsøg er i overensstemmelse med forsøgsplanen og de relevante standardforskrifter
- resultater af sådanne målinger, iagttagelser og forsøg blev nedskrevet direkte, hurtigt, nøjagtigt og læseligt, og blev forsynet med underskrift (initialer) og dato
- alle ændringer i rådata, herunder data lagret i computere, ikke tilslører tidligere optegnelser med forklaring på disse ændringer samt at de blev underskrevet og dateret
- data indsamlet på eller oplagret i computer identificeres, og om der er passende procedurer til at sikre, at der ikke sker uautoriserede ændringer eller tab
- computerprogrammer, der anvendes under forsøget, er pålidelige, nøjagtige og kan valideres
- alle uforudsete hændelser, der er optegnet i rådata, er undersøgt og vurderet
- resultaterne i forsøgsrapporterne (delrapporter eller endelige rapporter) er konsistente og fuldstændige, og afspejler rådata korrekt.

Rapportering af forsøgsresultater

Formål : at fastslå, om de endelige rapporter er udarbejdet i overensstemmelse med GLP-principperne.

Når den endelige rapport foreligger, skal inspektøren kontrollere, at :

- den er underskrevet og dateret af forsøgslederen og af andre hovedmedarbejdere
- forsøgslederen har underskrevet en erklæring om, at han påtager sig ansvaret for validitet, og bekræfter, at forsøget er udført under overholdelse af GLP-principperne
- rapporten indeholder en erklæring om kvalitetssikring, og at den er underskrevet og dateret
- eventuelle ændringer blev foretaget af det ansvarlige personale
- der findes fortegnelser over, hvor alle prøver, prøveemner og rådata er arkiveret.

Arkivering og opbevaring af optegnelser

Formål : at fastslå, om laboratoriet har fremstillet passende optegnelser og rapporter, og om der er truffet passende foranstaltninger til sikker arkivering og opbevaring af optegnelser og materialer.

Inspektøren skal kontrollere :

- arkiveringsfaciliteter for opbevaring af planer, rådata, endelige rapporter, prøver og prøveemner
- proceduren for genfindning af arkiveret materiale
- proceduren, hvormed adgangen til arkiverne er begrænset til dertil bemyndiget personale, og at man har en fortegnelse over de medarbejdere, der har adgang til rådata, histologiske snit osv.
- at der findes en liste over materialer, der fjernes fra og tilbageleveres til arkiverne
- optegnelser og materialer opbevares i det foreskrevne tidsrum og beskyttes mod tab eller skade som følge af brand, ugunstige miljøforhold osv.

REVISION AF FORSØG

I forbindelse med laboratorieinspektionen skal der bl.a. indbefattes en begrænset revision af forsøg. Den kan have form af korte gennemgange af igangværende eller afsluttede forsøg. Når de regulerende myndigheder anmoder om, at der gennemføres en særlig revision af et forsøg, skal den måde, forsøget er gennemført og afrapporteret på, undersøges i detaljer. Som følge af de mange forskelligartede forsøgstyper, som kan revideres, kan der kun gives generelle retningslinier, og inspektører og andre, der deltager i revision af forsøg, må til stadighed bruge skøn vedrørende arten og omfanget af deres undersøgelser. Målet skal være at rekonstruere forsøget, der er beskrevet i forsøgsplanen, under anvendelse af relevante standardforskrifter, rådata og andet arkiveret materiale.

I nogle tilfælde har inspektørerne måske behov for bistand fra andre eksperter for at kunne gennemføre en effektiv revision af et forsøg, f.eks. når der er behov for mikroskopisk undersøgelse af vævssnit.

I forbindelse med revision af forsøg skal inspektøren :

- indhente oplysning om navn, jobbeskrivelse og oversigter over efteruddannelse og erfaring vedrørende udvalgt personale, der deltager i forsøget, som f.eks. forsøgslederen og de vigtigste medarbejdere
- kontrollere, at der er tilstrækkeligt personale uddannet på områder, der er relevante for de forsøg, der gennemføres
- finde frem til bestemte apparater eller særligt udstyr, der blev anvendt til forsøget, og undersøge optegnelser vedrørende kalibrering, vedligeholdelse og service af udstyret
- gennemse optegnelser vedrørende teststofferne stabilitet, analyser af teststoffer og præparater, analyser af foder osv.
- om muligt ved hjælp af interviews finde ud af, hvilke arbejdsopgaver udvalgte personer, der deltog i forsøget, havde på tidspunktet for forsøgets gennemførelse med henblik på at bestemme, om disse personer havde den fornødne tid til rådighed til udførelse af opgaver specificeret i forsøgsplanen eller rapporten
- erhverve genparten af al dokumentation, som vedrører kontrolprocedurer, eller som udgør en integreret del af forsøget, herunder :
 - i) forsøgsplanen
 - ii) standardforskrifter
 - iii) logbøger, laboratoriets notesbøger, arkiver, arbejdspapirer, udskrifter af computerdata osv., og
 - iv) den endelige rapport.

For forsøg, hvor der anvendes dyr (gnavere eller andre pattedyr), skal inspektøren følge en vis procentdel af de enkelte dyr, fra de ankommer til laboratoriet til de obduces. Der skal da lægges særlig vægt på oplysninger om :

- dyrenes legemsvægt, indtag af foder/vand, dosisformulering og -indgivelse
- kliniske iagttagelser og obduktionsresultater
- klinisk kemi
- patologi.

AFSLUTNING AF INSPEKTION ELLER REVISION AF FORSØG

Efter afslutningen af en laboratorieinspektion eller revision af forsøg skal inspektøren være rede til at drøfte sine resultater med repræsentanter for forsøgslaboratoriet og skal udarbejde en skriftlig rapport, kaldet inspektionsrapporten.

Ved inspektion af større laboratorier vil der sandsynligvis afsløres en række mindre afvigelser fra GLP-principperne, men de vil normalt ikke være alvorlige nok til at nedsætte validiteten af forsøg, der udføres på laboratoriet. I sådanne tilfælde er det rimeligt, hvis inspektøren i rapporten anfører, at laboratoriet arbejder i overensstemmelse med GLP-principperne efter de kriterier, der er opstillet af den nationale GLP-kontrolmyndighed. Der skal dog gives detaljerede oplysninger om fundne mangler til laboratoriet, og ledelsen skal give tilsagn om, at der vil blive truffet afhjælpende foranstaltninger. Inspektøren skal eventuelt besøge laboratoriet igen efter nogen tid for at kontrollere, at de nødvendige foranstaltninger er truffet.

Hvis det under inspektion eller revision konstateres, at der sker alvorlige afvigelser fra GLP-principperne, som efter inspektørens mening påvirker validiteten af den bestemte undersøgelse eller generelt af forsøg, der udføres på laboratoriet, skal inspektøren aflægge rapport til den nationale GLP-kontrolmyndighed. Hvilke forholdsregler, denne myndighed så træffer, afhænger af arten og omfanget af afvigelserne, og af de lovfæstede og/eller administrative bestemmelser, der findes vedrørende GLP-kontrolprogrammet.

Hvis en revision af et forsøg er udført efter anmodning fra en regeludstedende myndighed, skal der udarbejdes en fuldstændig rapport over resultaterne, som gennem den kompetente nationale GLP-kontrolmyndighed skal fremsendes til den pågældende myndighed.
