

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2004/10/EF

af 11. februar 2004

om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (kodificeret udgave)

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissionen,

under henvisning til udtalelse fra Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg ⁽¹⁾,

efter proceduren i traktatens artikel 251 ⁽²⁾, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Rådets direktiv 87/18/EØF af 18. december 1986 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer ⁽³⁾, er blevet ændret væsentligt. Dette direktiv bør derfor kodificeres, således at dets bestemmelser kan fremtræde klart og rationelt.
- (2) I Rådets direktiv 67/548/EØF af 27. juni 1967 om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer ⁽⁴⁾ påbydes gennemførelsen af forsøg med kemiske stoffer for at muliggøre vurderingen af deres potentielle risici for mennesker og miljø.
- (3) Forsøg med aktive bestanddele af pesticider bør gennemføres i henhold til direktiv 67/548/EØF.
- (4) I Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler ⁽⁵⁾ og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽⁶⁾, bestemmes det, at ikke-kliniske forsøg med lægemidler gennemføres efter de principper for god laboratoriepraksis (GLP), som gælder i Fællesskabet for kemiske stoffer, og som også ifølge anden fællesskabslovgivning skal overholdes.
- (5) De metoder, der skal anvendes ved gennemførelsen af disse forsøg, er specificeret i bilag V til direktiv 67/548/EØF.

- (6) Det er nødvendigt at anvende principperne for GLP i forbindelse med gennemførelsen af de forsøg, der er fastsat ved direktiv 67/548/EØF, for at resultaterne af disse forsøg kan blive af høj kvalitet og indbyrdes sammenlignelige.
- (7) De midler, der er afsat til gennemførelse af forsøg, bør ikke spildes ved gentagelse af forsøg som følge af uoverensstemmelser mellem laboratoriepraksis i de forskellige medlemsstater.
- (8) Rådet for Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) har den 12. maj 1981 truffet en beslutning om gensidig godkendelse af data med henblik på vurdering af kemiske produkter; det har den 26. juli 1983 vedtaget en henstilling om anerkendelse af overholdelsen af GLP. Principperne for GLP er blevet ændret ved OECD-rådets beslutning C(97) 186 (endelig).
- (9) For at beskytte dyrene er det nødvendigt at begrænse antallet af dyreforsøg. Den gensidige anerkendelse af resultater, der er opnået på grundlag af ensartede og anerkendte metoder, er en væsentlig betingelse for at nedsætte antallet af sådanne forsøg.
- (10) Det er nødvendigt at indføre en fremgangsmåde, som muliggør en hurtig tilpasning af principperne for GLP.
- (11) Dette direktiv bør ikke berøre medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til gennemførelsesfrister vedrørende direktiverne nævnt i bilag II, del B —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

1. Medlemsstaterne træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at laboratorier, der gennemfører forsøg med kemiske produkter i overensstemmelse med direktiv 67/548/EØF, overholder de principper for god laboratoriepraksis (GLP), der er anført i bilag I til dette direktiv.

⁽¹⁾ EUT C 85 af 8.4.2003, s. 138.

⁽²⁾ Europa-Parlamentets udtalelse af 1.7.2003 (endnu ikke offentliggjort i EUT) og Rådets afgørelse af 20.1.2004.

⁽³⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29. Senest ændret ved Kommissionens direktiv 1999/11/EF (EFT L 77 af 23.3.1999, s. 8).

⁽⁴⁾ EFT 196 af 16.8.1967, s. 1. Senest ændret ved forordning (EF) nr. 807/2003 (EUT L 122 af 16.5.2003, s. 36).

⁽⁵⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1.

⁽⁶⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67. Ændret ved Kommissionens direktiv 2003/63/EF (EUT L 159 af 27.6.2003, s. 46).

2. Når der i andre fællesskabsbestemmelser foreskrives anvendelse af principperne for GLP ved forsøg med kemiske produkter for at vurdere sikkerheden for mennesker og/eller miljø, finder stk. 1 ligeledes anvendelse.

Artikel 2

Ved fremlæggelsen af forsøgsresultaterne skal de i artikel 1 omhandlede laboratorier attestere, at de pågældende forsøg er gennemført i overensstemmelse med de principper for GLP, der er omhandlet i nævnte artikel.

Artikel 3

1. Medlemsstaterne træffer de foranstaltninger, der er nødvendige for at kontrollere, at principperne for GLP overholdes. Disse foranstaltninger omfatter især inspektioner og kontrolafprøvninger i overensstemmelse med de henstillinger, som OECD har vedtaget herom.

2. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen navnet (navnene) på den (de) myndighed(er), der har til opgave at foretage den kontrol med gennemførelsen af principperne for GLP, der er omhandlet i stk. 1. Kommissionen underretter de øvrige medlemsstater herom.

Artikel 4

De i artikel 1 omhandlede principper for GLP tilpasses efter proceduren i artikel 29 i direktiv 67/548/EØF.

Artikel 5

1. Når fællesskabsbestemmelser efter dette direktivs ikrafttræden kræver, at principperne for GLP anvendes ved forsøg med kemiske produkter, kan medlemsstaterne ikke med henvisning til principperne for GLP forbyde, begrænse eller hindre markedsføringen af kemiske produkter, såfremt de af laboratorierne anvendte principper er i overensstemmelse med de i artikel 1 omhandlede principper.

2. Såfremt en medlemsstat med en udførlig begrundelse fastslår, at et kemisk stof som følge af anvendelsen af principperne for GLP og af kontrollen med deres anvendelse ved forsøg med

kemiske stoffer frembyder fare for mennesker eller miljø, skønt det er undersøgt i overensstemmelse med dette direktiv, kan denne stat midlertidigt forbyde eller fastsætte særlige betingelser for markedsføring af det pågældende stof på sit område. Den underretter straks Kommissionen og de øvrige medlemsstater herom med angivelse af årsagerne til denne beslutning.

Kommissionen rådfører sig inden for en frist på seks uger med de medlemsstater, sagen vedrører, hvorefter den omgående afgiver sin udtalelse og træffer passende foranstaltninger.

Såfremt Kommissionen finder tekniske tilpasninger af dette direktiv påkrævede, vedtages disse af Kommissionen eller Rådet efter proceduren i artikel 4. I så fald kan den medlemsstat, som har vedtaget beskyttelsesforanstaltninger, opretholde disse, indtil tilpasningerne træder i kraft.

Artikel 6

Direktiv 87/18/EØF ophæves, dog uden at medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til de i bilag II, del B, anførte gennemførelsesfrister berøres heraf.

Henvisninger til det ophævede direktiv betragtes som henvisninger til nærværende direktiv og skal læses i overensstemmelse med sammenligningstabellen i bilag III.

Artikel 7

Nærværende direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 8

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Strasbourg, den 11. februar 2004.

På Europa-Parlamentets vegne

P. COX

Formand

På Rådets vegne

M. McDOWELL

Formand

BILAG I

OECD-PRINCIPPERNE FOR GOD LABORATORIEPRAKSIS (GLP)

INDHOLDSFORTEGNELSE

DEL I

INDLEDNING

Forord

1. **Anvendelsesområde**
2. **Definitioner af fagudtryk**
 - 2.1. God laboratoriepraksis
 - 2.2. Fagudtryk vedrørende forsøgslaboratoriernes organisation
 - 2.3. Fagudtryk vedrørende ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser
 - 2.4. Fagudtryk vedrørende teststoffet

DEL II

PRINCIPPER FOR GOD LABORATORIEPRAKSIS

1. **Forsøgslaboratoriernes organisation og medarbejdere**
 - 1.1. Forsøgslaboratorieledelsens ansvarsområde
 - 1.2. Forsøgslederens ansvarsområde
 - 1.3. Delforsøgslederens ansvarsområde
 - 1.4. Forsøgsmedarbejdernes ansvarsområde
2. **Kvalitetssikringsprogram**
 - 2.1. Generelle betragtninger
 - 2.2. Kvalitetssikringsmedarbejdernes ansvarsområde
3. **Faciliteter**
 - 3.1. Generelle betragtninger
 - 3.2. Laboratoriernes faciliteter
 - 3.3. Faciliteter til håndtering af test- og referencestoffer
 - 3.4. Arkivfaciliteter
 - 3.5. Bortskaffelse af affald
4. **Apparatur, materialer og reagenser**
5. **Testsystemer**
 - 5.1. Fysiske/kemiske
 - 5.2. Biologiske
6. **Test- og referencestoffer**
 - 6.1. Modtagelse, håndtering, prøveudtagning og opbevaring
 - 6.2. Karakterisering
7. **Standardforskrifter**
8. **Forsøgets gennemførelse**
 - 8.1. Forsøgsplan
 - 8.2. Forsøgsplanens indhold
 - 8.3. Forsøgets gennemførelse
9. **Rapportering af forsøgsresultater**
 - 9.1. Generelle betragtninger
 - 9.2. Den endelige rapportens indhold
10. **Arkivering og opbevaring af optegnelser og materialer**

DEL I

INDLEDNING

Forord

Det offentlige og industrien er optaget af kvaliteten af ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser, der ligger til grund for risikovurderinger. Derfor har OECD-medlemsstaterne opstillet fælles kriterier for gennemførelsen af sådanne undersøgelser.

For at undgå, at forskellige gennemførelsesordninger hindrer den internationale handel med kemikalier, har OECD-medlemslandene gennemført en international harmonisering af forsøgsmetoder og god laboratoriepraksis. Under særprogrammet om kontrol med kemikalier blev der oprettet en international ekspertgruppe, som i 1979-1980 udarbejdede »OECD-principperne for god laboratoriepraksis« (GLP) på grundlag af generel ledelsesmæssig og videnskabelig praksis samt erfaringer fra forskellige nationale og internationale kilder. I 1981 vedtog OECD-Rådet disse GLP-principper som et bilag til OECD-Rådets beslutning om gensidig anerkendelse af data for evaluering af kemikalier (C(81) 30 (endelig)).

Der blev i 1995 og 1996 dannet en ny ekspertgruppe, som fik til opgave at revidere og ajourføre principperne. Nærværende dokument er resultatet af gruppens arbejde. Det ophæver og erstatter de oprindelige principper, der blev vedtaget i 1981.

Formålet med principperne om god laboratoriepraksis er at forbedre kvaliteten af forsøgsdata. Forsøgsdata af sammenlignelig kvalitet udgør grundlaget for den gensidige anerkendelse af data mellem landene. Hvis de enkelte lande kan have tillid til forsøgsdata fra andre lande, kan der spares tid og ressourcer ved at undgå gentagelser af forsøg. Disse principper skal modvirke oprettelsen af tekniske handelshindringer og forbedre beskyttelsen af folkesundheden og miljøet.

1. Anvendelsesområde

Principperne om god laboratoriepraksis skal anvendes inden for ikke-kliniske sikkerhedsundersøgelser af teststoffer indeholdt i lægemidler, pesticider, kosmetiske produkter, veterinærlægemidler, tilsætningsstoffer til levnedsmidler og foder samt industrikemikalier. Ofte er disse teststoffer syntetiske kemikalier, men de kan også være af naturlig eller biologisk oprindelse og i nogle tilfælde være levende organismer. Disse teststoffer afprøves for at skaffe data om deres egenskaber og/eller om, hvorvidt de kan true folkesundheden og/eller miljøet.

Principperne for god laboratoriepraksis omfatter ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser, som udføres i laboratorier, væksthuse og som feltforsøg.

Medmindre der i den nationale lovgivning udtrykkeligt er vedtaget undtagelsesbestemmelser herfor, gælder principperne for god laboratoriepraksis for alle ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser, der udføres i henhold til bestemmelser med henblik på registrering af eller licensudstedelse for lægemidler, pesticider, tilsætningsstoffer til levnedsmidler og foder, kosmetiske produkter, veterinærlægemidler og tilsvarende produkter samt til regulering af industrikemikalier.

2. Definitioner af fagudtryk

2.1. God laboratoriepraksis

God laboratoriepraksis (GLP): Et kvalitetsstyringssystem, der omhandler de organisatoriske forhold og betingelserne for, hvorledes laboratorieforsøg, der vedrører ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser, planlægges, udføres, kontrolleres, registreres, opbevares og rapporteres.

2.2. Fagudtryk vedrørende forsøgslaboratoriets organisation

1. »Forsøgslaboratorium«: De personer, lokaler og driftsenheder, der er nødvendige til gennemførelse af forsøg, der vedrører ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser. For forsøg opdelt på flere steder omfatter »forsøgslaboratorium« det sted, hvor forsøgslederen er placeret, og alle individuelle forsøgssteder, som hver for sig eller samlet kan betragtes som forsøgslaboratorier.

2. »Forsøgssted«: Den lokalitet, hvor en eller flere af forsøgets faser gennemføres.
3. »Forsøgslaboratorieledelsen«: Den eller de personer, der har kompetencen og det formelle ansvar for forsøgslaboratoriets organisation og funktion i henhold til principperne for god laboratoriepraksis.
4. »Forsøgsstedsledelsen« (hvis en sådan er udpeget): Den eller de personer, der skal sikre, at en eller flere af forsøgets faser, som de har ansvaret for, udføres i henhold til principperne for god laboratoriepraksis.
5. »Sponsor«: En enhed, der bestiller, støtter og/eller forelægger en ikke-klinisk sundheds- og miljømæssig sikkerhedsundersøgelse.
6. »Forsøgsleder«: Den person, der har ansvaret for den samlede gennemførelse af et forsøg, der vedrører en ikke-klinisk sundheds- og miljømæssig sikkerhedsundersøgelse.
7. »Delforsøgsleder«: En person, der for forsøg opdelt på flere steder handler på forsøgslederens vegne, og som har et klart defineret ansvar for uddelegerede faser af forsøget. Forsøgslederens ansvar for forsøgets gennemførelse kan ikke uddelegeres til en eller flere delforsøgsledere. Dette omfatter godkendelse af forsøgsplanen og tillæg hertil, godkendelse af den endelige rapport og sikringen af, at alle relevante dele af principper for god laboratoriepraksis er fulgt.
8. »Kvalitetssikringsprogrammet«: Et afgrænset system inklusive dets medarbejdere, der er uafhængigt af forsøgets gennemførelse. Systemet har til formål at sikre over for ledelsen af forsøgslaboratoriet, at principperne for god laboratoriepraksis er overholdt.
9. »Standardforskrifter«: Dokumenterede procedurer til beskrivelse af, hvorledes man udfører forsøg eller aktiviteter, som normalt ikke specificeres i forsøgsplaner eller -vejledninger.
10. »Oversigtsplan« (master schedule): En sammenfatning af oplysninger, der anvendes til at bedømme arbejdsbyrden og til at spore forsøg, der er udført i et forsøgslaboratorium.

2.3. Fagudtryk vedrørende ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser

1. »Forsøg, der vedrører ikke-kliniske sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser«, i det følgende benævnt »forsøg«: Et forsøg eller et sæt af forsøg, hvor et teststof undersøges under laboratoriemæssige forhold eller i det naturlige miljø med henblik på at skaffe data om dets egenskaber og/eller sikkerhedsmæssige aspekter, og hvor forsøgsresultaterne er beregnet til forelæggelse for de relevante kompetente myndigheder.
2. »Korttidforsøg«: En undersøgelse af kort varighed, hvor der i stor udstrækning anvendes rutinemæssige teknikker.
3. »Forsøgsplan«: En plan over forsøgets formål og udformning, og den omfatter alle tillæg.
4. »Tillæg til forsøgsplan«: En tilsigtet ændring af forsøgsplanen efter datoen for forsøgets igangsættelse.
5. »Afvigelse fra forsøgsplan«: En utilsigtet ændring af forsøgsplanen efter datoen for forsøgets igangsættelse.
6. »Testsystem«: Ethvert biologisk, kemisk eller fysisk system eller kombinationer heraf, der anvendes i et forsøg.
7. »Rådata«: Alle originale laboratorie-optegnelser og -dokumentation eller bekræftede kopier heraf, som er resultat af undersøgelsens oprindelige observationer og aktiviteter. Rådata kan f.eks. bestå af fotografier, mikrofilm- og mikrofichekopier, computerlæsbare medier, dikterede observationer, registrerede data fra automatiske instrumenter eller ethvert andet datalagringsmedie, der er anerkendt som en sikker dataopbevaringsform for et tidsrum som angivet i del 10 nedenfor.

8. »Prøve«: Ethvert materiale, der udtages fra et testsystem til undersøgelse, analyse eller opbevaring.
9. »Dato for det eksperimentelle arbejdes igangsættelse«: Den dato, hvor de første undersøgelsesspecifikke data indsamles.
10. »Dato for det eksperimentelle arbejdes afslutning«: Den dato, hvor de sidste undersøgelsesspecifikke data indsamles.
11. »Dato for forsøgets igangsættelse«: Den dato, hvor forsøgslederen underskriver forsøgsplanen.
12. »Dato for forsøgets afslutning«: Den dato, hvor forsøgslederen underskriver den endelige rapport.

2.4. Fagudtryk vedrørende teststoffet

1. »Teststof«: Det emne eller stof, der undersøges.
2. »Referencestof« (»kontrolstof«): Ethvert emne eller stof, der anvendes som grundlag for sammenligning med et teststof.
3. »Batch«: En bestemt mængde eller parti af et teststof eller referencestof, der fremstilles under en klart defineret fremstillingsproces på en sådan måde, at det må forventes og betegnes som værende homogent.
4. »Vehikel« (carrier): Ethvert middel, der bruges som bærer med henblik på at blande, fordele eller opløse teststoffet eller referencestoffet, så indgivelsen/anvendelsen af stoffet i testsystemet lettes.

DEL II

PRINCIPPER FOR GOD LABORATORIEPRAKSIS

1. Forsøgslaboratoriets organisation og medarbejdere

1.1. Forsøgslaboratorieledelsens ansvarsområde

1. Ledelsen af hvert forsøgslaboratorium skal sikre, at disse principper for god laboratoriepraksis efterleves i forsøgslaboratoriet.
2. Som et minimum skal ledelsen:
 - a) sikre, at der findes en oversigt over den eller de forsøgslaboratiemedarbejder(e), der bestrider de ledelsesmæssige opgaver, som er defineret i principperne for god laboratoriepraksis
 - b) sikre, at der findes tilstrækkeligt mange kvalificerede medarbejdere, hensigtsmæssige faciliteter, udstyr og materialer til at kunne gennemføre undersøgelsen rettidigt og korrekt
 - c) sikre, at der føres optegnelser over kvalifikationer, træning, erfaring og stillingsbeskrivelse for alt videnskabeligt og teknisk personale
 - d) sikre, at medarbejderne har en klar forståelse af de opgaver, de skal udføre, og om nødvendigt sørge for at uddanne personalet til at løse disse opgaver
 - e) sikre, at der er indført hensigtsmæssige og teknisk anvendelige standardforskrifter, som bliver fulgt, og godkende alle originale og reviderede standardforskrifter
 - f) sikre, at der findes et kvalitetssikringsprogram med tilknyttede medarbejdere, og at kvalitetssikringen udføres i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis
 - g) sikre, at der for hvert forsøg er udpeget en person som forsøgsleder med hensigtsmæssige kvalifikationer, træning og erfaring, inden forsøget igangsættes. En forsøgsleder kan erstattes i henhold til de etablerede procedurer, og udskiftningen skal dokumenteres
 - h) sikre, at der for forsøg opdelt på flere steder hvis nødvendigt udpeges en kvalificeret delforsøgsleder med hensigtsmæssig træning og erfaring til at lede uddelegerede faser af forsøget. En delforsøgsleder kan erstattes i henhold til de etablerede procedurer, og udskiftningen skal dokumenteres

- i) sikre, at forsøgslederen skriftligt godkender forsøgsplanen
 - j) sikre, at forsøgslederen har stillet den godkendte forsøgsplan til rådighed for kvalitetssikringsmedarbejderne
 - k) sikre, at alle historiske standardforskrifter arkiveres
 - l) sikre, at der er udpeget en person, som har ansvaret for arkivet
 - m) sikre, at oversigtsplanen (master schedule) ajourføres
 - n) sikre, at leverancer til forsøgslaboratorier opfylder krav, der er rimelige i forhold til deres anvendelse i en undersøgelse
 - o) sikre, at der for forsøg opdelt på flere steder findes entydige kommunikationslinjer mellem forsøgslederen, en eller flere delforsøgsledere, kvalitetssikringsprogrammet/-programmerne og forsøgsmedarbejderne
 - p) sikre, at test- og referencestoffer er hensigtsmæssigt karakteriseret
 - q) indføre procedurer til sikring af, at computersystemer egner sig til det formål, de er beregnet til, og at de valideres, anvendes og vedligeholdes i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis.
3. Når en eller flere faser af et forsøg er udført på et forsøgssted, har forsøgsstedets ledelse (hvis en sådan er udpeget) ansvaret for ovennævnte opgaver med følgende undtagelser: 1.1.2, litra g), i), j) og o).

1.2. Forsøgslederens ansvarsområde

1. Forsøgslederen er eneansvarlig for styringen af forsøget, og har det overordnede ansvar for forsøgets gennemførelse og for den endelige rapport.
2. Ansvarsområdet omfatter, men er ikke begrænset til, følgende funktioner. Forsøgslederen skal:
 - a) godkende forsøgsplanen og alle tillæg hertil med dato og underskrift
 - b) sikre, at kvalitetssikringsmedarbejderne har en kopi af forsøgsplanen og alle tillæg i rette tid og kommunikere effektivt med kvalitetssikringsmedarbejderne som krævet under udførelsen af forsøget
 - c) sikre, at forsøgsplaner med tilhørende tillæg og standardforskrifter er tilgængelige for forsøgsmedarbejderne
 - d) sikre, at forsøgsplanen og den endelige rapport for et forsøg opdelt på flere steder identificerer eventuelle delforsøgsledere og definerer deres rolle og angiver de forsøgssteder, der har deltaget i forsøgets gennemførelse
 - e) sikre, at de i forsøgsplanen opstillede procedurer følges, og vurdere og dokumentere konsekvenserne for forsøgets kvalitet og integritet af eventuelle afvigelser fra forsøgsplanen, og om nødvendigt foretage hensigtsmæssige korrigerende tiltag; bekræfte afvigelser fra standardforskrifterne under forsøgets gennemførelse
 - f) sikre, at alle frembragte rådata fuldt ud dokumenteres og registreres
 - g) sikre, at computersystemer, der anvendes i forsøget, er blevet valideret
 - h) datere og underskrive den endelige rapport for at tilkendegive, at forsøgslederen står inde for datas gyldighed og for at angive, i hvilket omfang forsøget efterlever principperne for god laboratoriepraksis
 - i) sikre, at forsøgsplanen, den endelige rapport, rådata og støttemateriale arkiveres, når forsøget er gennemført (og afsluttet).

1.3. Delforsøgsleders ansvarsområde

Delforsøgsleder skal sikre, at forsøgets uddelegerede faser udføres i overensstemmelse med relevante dele af principperne for god laboratoriepraksis.

1.4. Forsøgsmedarbejdernes ansvarsområde

1. Alle medarbejdere, som bidrager til gennemførelsen af forsøget, skal have kendskab til de dele af principperne for god laboratoriepraksis, som er relevante for deres bidrag til forsøget.
2. Forsøgsmedarbejderne skal have adgang til forsøgsplanen og standardforskrifter, der er relevante for deres bidrag til forsøget. De har ansvaret for at efterleve instruktionerne i disse dokumenter. Eventuelle afvigelser fra disse instruktioner skal dokumenteres og videregives direkte til forsøgslederen og/eller en eller flere delforsøgsledere, hvor det er relevant.
3. Forsøgsmedarbejderne har ansvaret for at registrere rådata hurtigt og præcist og i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis, og de er ansvarlige for kvaliteten af de data, de registrerer.
4. Forsøgsmedarbejderne skal træffe forebyggende sundhedsforanstaltninger for at udsætte sig for mindst mulig risiko og sikre forsøgets integritet. De skal til rette person give meddelelse om deres sundhedsmæssige tilstand, hvis den har relevans for forsøget, så de kan udelukkes fra opgaver, der kan påvirke forsøget.

2. Kvalitetssikringsprogram

2.1. Generelle betragtninger

1. Forsøgslaboratoriet skal have et dokumenteret kvalitetssikringsprogram, der sikrer, at udførte forsøg er i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis.
2. Kvalitetssikringsprogrammet udføres af en eller flere personer, der er udpeget af og direkte ansvarlige over for ledelsen, og som har kendskab til forsøgsprocedurerne.
3. Denne person eller disse personer må ikke deltage i udførelsen af det forsøg, de sikrer kvaliteten af.

2.2. Kvalitetssikringsmedarbejdernes ansvarsområde

Kvalitetssikringsmedarbejdernes ansvarsområde omfatter, men er ikke begrænset til, at:

- a) opbevare kopier af alle godkendte forsøgsplaner og standardforskrifter, der anvendes i forsøgslaboratoriet, og have adgang til en ajourført kopi af oversigtsplanen (master schedule)
- b) kontrollere, at forsøgsplanen indeholder oplysninger, der er nødvendige for at være i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis. Denne kontrol skal dokumenteres
- c) gennemføre inspektioner for at fastslå, om alle forsøg udføres i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis. Inspektionerne skal også fastslå, om forsøgsplaner og standardforskrifter er tilgængelige for forsøgsmedarbejderne, og om de følges.

Der kan foretages tre typer af inspektioner som angivet i standardforskrifterne for kvalitetssikringsprogrammet:

- forsøgsbaserede inspektioner
- facilitetsbaserede inspektioner
- procesbaserede inspektioner.

Optegnelser over sådanne inspektioner skal opbevares

- d) inspicere den endelige rapport for at bekræfte, at metoder, procedurer og observationer er beskrevet præcist og fyldestgørende, og at de rapporterede resultater præcist og fyldestgørende afspejler forsøgenes rådata

- e) øjeblikkeligt og skriftligt rapportere resultatet af inspektionen til ledelsen, forsøgslederen, og eventuelt til en eller flere delforsøgsledere og den pågældende ledelse
- f) udarbejde og underskrive en erklæring, der skal vedlægges den endelige rapport, og som angiver typen af og datoen for de udførte inspektioner samt faserne af det inspicerede forsøg og datoerne for, hvornår resultaterne af inspektionerne blev forelagt ledelsen, forsøgslederen og eventuelt en eller flere delforsøgsledere. Denne erklæring skal også bekræfte, at den endelige rapport afspejler rådata.

3. **Faciliteter**

3.1. *Generelle betragtninger*

- 1. Forsøgslaboratoriet skal være af en passende størrelse, udformning og placering, så kravene til forsøget opfyldes, og forstyrrende elementer, som kunne indvirke på forsøgets validitet, minimeres.
- 2. Forsøgslaboratoriet skal være udformet med en passende adskillelse af de forskellige aktiviteter, så en korrekt gennemførelse af hvert forsøg sikres.

3.2. *Faciliteter for testsystemer*

- 1. Forsøgslaboratoriet skal have et tilstrækkeligt antal lokaler eller områder til at kunne isolere forsøgssystemer og individuelle projekter, herunder stoffer eller organismer, der vides at være eller mistænkes for at være biologisk skadelige.
- 2. Der skal være passende lokaler eller områder til rådighed til diagnose, behandling og kontrol af sygdomme, så det sikres, at der ikke forekommer nogen uacceptabel forringelse af testsystemerne.
- 3. Der skal være lokaler eller områder til opbevaring af forsyninger og udstyr. Lokaler eller områder til opbevaring skal være adskilt fra lokaler og områder, hvor testsystemerne befinder sig, og de skal yde tilstrækkelig beskyttelse mod skadedyrsangreb, kontaminering og/eller forringelse.

3.3. *Faciliteter til håndtering af test- og referencestoffer*

- 1. For at forebygge kontaminering eller sammenblanding skal lokaler eller områder til modtagelse og opbevaring af test- og referencestoffer være adskilt fra lokaler og områder, hvor teststoffer blandes med et vehikel.
- 2. Lokaler eller områder til opbevaring af teststoffer skal være adskilt fra de lokaler eller områder, der rummer testsystemerne. Opbevaringsforholdene skal være således, at identifikation, koncentration, renhed og stabilitet bevares, og farlige stoffer skal opbevares forsvarligt.

3.4. *Arkivfaciliteter*

Der skal være arkivfaciliteter til sikker arkivering og genfindning af forsøgsplaner, rådata, endelige rapporter, prøver af teststoffer og øvrige prøver. Udformningen af arkiverne og opbevaringsforholdene skal beskytte indholdet mod en utilsigtet forringelse.

3.5. *Bortskaffelse af affald*

Håndtering og bortskaffelse af affald skal udføres på en sådan måde, at forsøgenes integritet ikke bringes i fare. Dette omfatter hensigtsmæssige indsamlings-, opbevarings- og bortskaffelsesfaciliteter samt dekontaminerings- og transportprocedurer.

4. **Apparatur, materialer og reagenser**

- 1. Apparater, bl.a. validerede computersystemer, der anvendes til at frembringe, lagre og genfinde data samt til kontrol af miljøforhold, som er af betydning for forsøget, skal placeres hensigtsmæssigt, være passende udformet og have en tilstrækkelig kapacitet.

2. Apparater, der anvendes i et forsøg, skal regelmæssigt inspiceres, rengøres, vedligeholdes og kalibreres i overensstemmelse med standardforskrifterne. Der skal føres optegnelser over disse aktiviteter. Kalibrering skal, hvor det er relevant, kunne spores til nationale eller internationale målestandarder.
3. Apparater og materialer, der anvendes i et forsøg, må ikke utilsigtet påvirke testsystemet.
4. Kemikalier, reagenser og opløsninger skal mærkes med deres identitet (eventuelt med koncentration), udløbsdato og særlige opbevaringsinstruktioner. Oplysninger om leverandør, produktionsdato og stabilitet skal være tilgængelige. Udløbsdatoen kan forlænges på grundlag af dokumenteret vurdering eller analyse.

5. Testsystemer

5.1. Fysiske/kemiske

1. Apparater, der anvendes til at frembringe fysiske/kemiske data, skal placeres hensigtsmæssigt, være passende udformet og have en tilstrækkelig kapacitet.
2. Det fysisk/kemiske forsøgssystems integritet skal sikres.

5.2. Biologiske

1. Der skal etableres hensigtsmæssige forhold for opbevaring, anbringelse, håndtering og pleje af biologiske testsystemer, så kvaliteten af data sikres.
2. Dyre- og plantetestsystemer, der modtages, skal holdes isoleret, til deres sundhedsmæssige tilstand er blevet bedømt. Konstateres der en usædvanlig dødelighed eller sygelighed, må denne leverance ikke benyttes til forsøg, og eventuelt foretages der aflivning på human vis. På datoen for forsøgets eksperimentelle igangsættelse skal testsystemerne være helt fri for sygdomme og andre forhold, der kan påvirke forsøgets formål eller gennemførelse. Testsystemer, der pådrager sig sygdomme eller skader under gennemførelsen af forsøget, skal isoleres, og om nødvendigt behandles for at bevare forsøgets integritet. Enhver diagnose og behandling af eventuelle sygdomme før eller under et forsøg skal registreres.
3. Der skal føres og opbevares optegnelser over testsystemers oprindelse, ankomstdato og tilstand ved ankomsten.
4. Biologiske testsystemer skal akklimatiseres en passende periode, inden den første indgivelse/påføring af test- eller referencestoffet.
5. Bure eller beholdere hørende til testsystemerne skal identificeres korrekt med alle nødvendige oplysninger. Hvis individer i testsystemet tages ud af deres bure eller beholdere under undersøgelsens gennemførelse, skal de om muligt bære en hensigtsmæssig identifikation.
6. Bure og beholdere, der anvendes til testsystemer, skal regelmæssigt rengøres og desinficeres. Alle materialer, der kommer i kontakt med testsystemet, skal være kontamineringsfri på niveauer, som vil kunne påvirke forsøget. Strøelse til dyr skal skiftes i henhold til god dyreholdspraksis. Anvendelsen af skadedyrsbekæmpelsesmidler skal dokumenteres.
7. Testsystemer, der anvendes i feltforsøg, skal placeres således, at afdrift af sprøjtemidler og tidligere anvendelse af pesticider ikke påvirker forsøget.

6. Test- og referencestoffer

6.1. Modtagelse, håndtering, prøveudtagning og opbevaring

1. Der skal opbevares oplysninger om test- og referencestoffers karakterisering, modtagelsesdato, udløbsdato, samt hvilke mængder der er modtaget og anvendt i forsøget.

2. Procedurer til håndtering, prøveudtagning og opbevaring skal fastlægges for at sikre homogeniteten og stabiliteten i videst mulig omfang og for at udelukke kontaminering eller forveksling.
3. Beholdere til opbevaring skal forsynes med identifikationsoplysninger, udløbsdato og særlige opbevaringsinstruktioner.

6.2. Karakterisering

1. Hvert test- og referencestof skal identificeres på passende måde (f.eks. kode, Chemical Abstracts Service Registry Number (CAS-nummer), navn og biologiske parametre).
2. Identiteten, herunder batchnummer, renhed, sammensætning, koncentration og andre karakteristika, der på passende vis kan definere hver batch af test- eller referencestoffet, skal angives for hvert forsøg.
3. Når teststoffet leveres af en sponsor, skal der være retningslinjer udviklet i samarbejde mellem sponsor og forsøgslaboratoriet, hvormed teststoffets identitet kan verificeres.
4. Test- og referencestoffernes stabilitet under opbevarings- og forsøgsbetingelser skal være kendt for alle forsøg.
5. Hvis teststoffet indgives med eller anvendes i et vehikel, skal teststoffets homogenitet, koncentration og stabilitet i vehiklet bestemmes. For teststoffer, der anvendes i feltforsøg (f.eks. tankblandinger), kan disse bestemmes ved separate laboratorieforsøg.
6. Der skal opbevares en prøve af hver batch af teststoffet til analyseformål for alle undersøgelser, med undtagelse af korttidsforsøg.

7. Standardforskrifter

1. Et forsøgslaboratorium skal have skriftlige standardforskrifter, som er godkendt af forsøgslaboratorieledelsen, og som har til formål at sikre kvaliteten og integriteten af de data, der frembringes af dette forsøgslaboratorium. Ændringer af standardforskrifter skal godkendes af forsøgslaboratorieledelsen.
2. Hver enkelt laboratorieenhed skal have standardforskrifter, som er umiddelbart tilgængelige og relevante for de aktiviteter, der finder sted på laboratoriet. Offentliggjorte lærebøger, analytiske metoder, artikler og manualer kan benyttes som supplement til disse standardforskrifter.
3. Afvigelser fra standardforskrifter vedrørende forsøget skal dokumenteres, og de skal bekræftes af forsøgslederen og eventuelle delforsøgsledere, hvor det er relevant.
4. Standardforskrifterne skal forefindes for, men ikke være begrænset til, følgende kategorier af laboratorieaktiviteter. De oplysninger, der angives under hver overskrift, skal betragtes som illustrerende eksempler.

1. Test- og referencestoffer

Modtagelse, identifikation, mærkning, håndtering, prøveudtagning og opbevaring.

2. Apparatur, materialer og reagenser

a) Apparatur:

Anvendelse, vedligeholdelse, rengøring og kalibrering.

b) Computersystemer:

Validering, drift, vedligeholdelse, sikkerhed, change control og backup.

c) Materialer, reagenser og opløsninger:

Fremstilling og mærkning.

3. Registrering, rapportering, arkivering og genfindning

Kodning af forsøg, dataopsamling, rapportudarbejdelse, indekseringssystemer, datahåndtering inklusive anvendelsen af computersystemer.

4. *Testsystem (hvor det er relevant)*
 - a) Klargøring af lokaler og miljømæssige lokaleforhold for testsystemet.
 - b) Procedurer til modtagelse, overførsel, korrekt placering, karakterisering, identifikation og pleje af testsystemet.
 - c) Forberedelse af testsystemet, observationer og undersøgelser før, under og ved afslutningen af forsøget.
 - d) Håndtering af individer i testsystemet, der er døende eller døde under gennemførelsen af forsøget.
 - e) Indsamling, identifikation og håndtering af prøver og herunder obduktion og histopatologi.
 - f) Placering og fordeling af testsystemer i feltforsøg.
5. *Kvalitetssikringsprocedurer*

Kvalitetssikringsmedarbejdernes arbejde med planlægning, tilrettelæggelse, gennemførelse, dokumentation og rapportering af inspektioner.

8. **Forsøgets gennemførelse**

8.1. *Forsøgsplan*

1. Der skal foreligge en skriftlig plan for hvert forsøg, inden forsøget påbegyndes. Forsøgsplanen skal godkendes med dato og underskrift af forsøgslederen, og kvalitetssikringsmedarbejderne skal kontrollere, at forsøgsplanen efterlever god laboratoriepraksis som angivet i punkt 2.2, litra b) ovenfor. Forsøgsplanen skal også godkendes af forsøgslaboratorieledelsen og sponsor, hvis den nationale lovgivning eller lovgivningen i det land, hvor forsøget udføres, stiller krav herom.
2.
 - a) Tillæg til forsøgsplanen skal begrundes og bekræftes med dato og underskrift af forsøgslederen og opbevares sammen med forsøgsplanen.
 - b) Afvigelser fra forsøgsplanen skal beskrives, forklares, bekræftes og dateres rettidigt af forsøgslederen og/eller delforsøgslederen(-ne) og opbevares sammen med forsøgets rådata.
3. For korttidsforsøg kan der anvendes en generel forsøgsplan, som ledsages af et forsøgsspecifikt tillæg.

8.2. *Forsøgsplanens indhold*

Forsøgsplanen skal indeholde, men ikke være begrænset til følgende oplysninger:

1. Identifikation af forsøget samt test- og referencestoffet
 - a) en beskrivende titel
 - b) en redegørelse for forsøgets art og formål
 - c) identifikation af teststoffet ved hjælp af kode eller navn (IUPAC; CAS-nummer, biologiske parametre osv.)
 - d) det referencestof, der skal anvendes.
2. Oplysninger vedrørende sponsor og forsøgslaboratoriet
 - a) sponsors navn og adresse
 - b) navn og adresse for alle implicerede forsøgslaboratorier og forsøgssteder
 - c) forsøgslederens navn og adresse
 - d) navn og adresse for en eller flere delforsøgsledere med angivelse af de af undersøgelsens faser, som forsøgslederen har uddelegeret, og som delforsøgslederen(-ne) har fået overdraget ansvaret for.

3. Datoer

- a) datoen for forsøgslederens skriftlige godkendelse af forsøgsplanen. Datoen for forsøgslaboratorieledelsens og sponsors skriftlige godkendelse af forsøgsplanen, hvis den nationale lovgivning eller lovgivningen i det land, hvor forsøget udføres, stiller krav herom
- b) de foreslåede datoer for forsøgets eksperimentelle igangsættelse og afslutning.

4. Forsøgsmetoder

Der henvises til den anvendte OECD-forsøgsvejledning eller andre anvendte forsøgsvejledninger eller metoder.

5. Andre oplysninger (hvis relevant)

- a) begrundelse for valget af testsystem
- b) karakterisering af testsystemet, f.eks. art, bakteriestamme, understamme, leverandør, antal, kropsvægtintervall, køn, alder og andre relevante oplysninger
- c) doseringsmetode og begrundelse for valg af denne
- d) doseringsniveauer og/eller koncentration(er), frekvens og varighed af administration
- e) udførlige oplysninger om forsøgets udformning og herunder en beskrivelse af forsøgets kronologiske forløb, alle metoder, materialer og betingelser, analysetype og -frekvens, målinger, observationer og undersøgelser, som skal udføres, samt i givet fald statistiske metoder, der skal anvendes.

6. Optegnelser

En liste over alle optegnelser, der skal opbevares.

8.3. Forsøgets gennemførelse

1. Hvert forsøg skal forsynes med en entydig identifikation. Alle elementer i forbindelse med dette forsøg skal være forsynet med denne identifikation. Prøver fra forsøget skal identificeres med henblik på at bekræfte deres oprindelse. Identifikationen skal muliggøre en sporbarhed på en for prøven og forsøget hensigtsmæssig måde.
2. Forsøget skal udføres i overensstemmelse med forsøgsplanen.
3. Alle data, der er frembragt under forsøgets gennemførelse, skal registreres direkte, hurtigt, nøjagtigt og læseligt af den person, som indfører data. Disse optegnelser skal forsynes med underskrift eller initialer samt dato.
4. Enhver ændring i rådata skal udføres på en sådan måde, at den ikke tilslører tidligere optegnelser, den skal begrundes, og personen, der foretager ændringen, skal forsyne den med dato samt underskrift eller initialer.
5. Data, som frembringes ved direkte computerinput, skal identificeres ved indlæsningen af personen med ansvar for den direkte dataindlæsning. Computersystemer skal altid udformes således, at fuldstændigt dataspor bevares, så alle ændringer af data kan ses uden at tilsløre de oprindelige data. Det skal være muligt at føre alle ændringer af data tilbage til de personer, der har foretaget ændringerne, f.eks. ved hjælp af (elektroniske) underskrifter med tidspunkt og dato. Ændringerne skal være begrundede.

9. Rapportering af forsøgsresultater

9.1. Generelle betragtninger

1. Der skal udarbejdes en endelig rapport for hvert forsøg. I tilfælde af korttidsforsøg kan der udarbejdes en standardiseret rapport, som ledsages af et forsøgsspecifikt tillæg.
2. Delforsøgsledere eller videnskabsfolk, som udarbejder rapporter i forbindelse med forsøget, skal datere og underskrive dem.

3. Den endelige rapport skal dateres og underskrives af forsøgslederen for at tilkendegive, at forsøgslederen påtager sig ansvaret for validitet af data. Det skal angives, hvorvidt principperne for god laboratoriepraksis efterleves.
4. Korrektioner og tilføjelser til den endelige rapport skal foretages i form af tillæg. Tillæggene skal klart begrunde årsagen til korrektionerne eller tilføjelserne, og de skal dateres og underskrives af forsøgslederen.
5. Omformatering af den endelige rapport med henblik på at opfylde en national myndigheds eller en kompetent myndigheds formkrav i forbindelse med forelæggelse udgør ikke en korrektion, tilføjelse eller tillæg til den endelige rapport.

9.2. Den endelige rapport's indhold

Den endelige rapport skal indeholde, men ikke være begrænset til følgende oplysninger:

1. Identifikation af forsøget samt test- og referencestoffet
 - a) en beskrivende titel
 - b) identifikation af teststoffet ved hjælp af kode eller navn (IUPAC; CAS-nummer, biologiske parametre osv.)
 - c) identifikation af referencestoffet ved navn
 - d) karakterisering af teststoffet og herunder renhed, stabilitet og homogenitet.
2. Oplysninger vedrørende sponsor og forsøgslaboratoriet
 - a) sponsors navn og adresse
 - b) navn og adresse for alle implicerede forsøgslaboratorier og forsøgssteder
 - c) forsøgslederens navn og adresse
 - d) i givet fald navn og adresse for en eller flere delforsøgsledere med angivelse af de uddelegerede faser af forsøget
 - e) navn og adresse for videnskabelige eksperter, der har bidraget med delrapporter til den endelige rapport.
3. Datoer

Datoer for forsøgets eksperimentelle igangsættelse og afslutning.
4. QA Statement

En erklæring fra kvalitetssikringsenheden, som angiver typen af og datoen for de udførte inspektioner samt de inspicerede faser og datoerne for, hvornår resultaterne af inspektionerne blev forelagt ledelsen, forsøgslederen og eventuelt en eller flere delforsøgsledere. Denne erklæring skal også bekræfte, at den endelige rapport afspejler rådata.
5. Beskrivelse af materialer og forsøgsmetoder
 - a) beskrivelse af anvendte materialer og forsøgsmetoder
 - b) reference til OECD-forsøgsvejledning eller andre forsøgsvejledninger eller metoder.
6. Resultater
 - a) en sammenfatning af resultater
 - b) alle oplysninger og data, der er stillet krav om i forsøgsplanen
 - c) præsentation af resultater, herunder beregninger og konstateringer af statistisk signifikans
 - d) en evaluering og diskussion af resultaterne og en konklusion, hvor det er relevant.
7. Opbevaring

En eller flere lokaliteter, hvor forsøgsplanen, prøver af test- og referencestoffer, øvrige prøver, rådata og den endelige rapport skal opbevares.

10. Arkivering og opbevaring af optegnelser og materialer

10.1. Følgende skal opbevares i arkiver i en periode, der er fastsat af de kompetente myndigheder:

- a) forsøgsplanen, rådata, prøver af test- og referencestoffer, øvrige prøver og den endelige rapport for hvert forsøg
- b) optegnelser over alle inspektioner udført under kvalitetssikringsprogrammet samt oversigtsplanerne (master schedule)
- c) optegnelser over medarbejdernes kvalifikationer, træning, erfaring og stillingsbeskrivelse
- d) optegnelser og rapporter over vedligeholdelse og kalibrering af apparater
- e) dokumentation af computersystemers validering
- f) arkivet over alle historiske standardforskrifter
- g) optegnelser vedrørende miljøovervågning.

Hvis der ikke er fastsat en opbevaringsperiode, skal det dokumenteres, hvordan der er disponeret over forsøgsmaterialerne. Når prøver af test- og referencestoffer samt øvrige prøver er bortskaffet inden udløbet af den krævede opbevaringsperiode, skal dette uanset årsagen begrundes og dokumenteres. Prøver af test- og referencestoffer samt øvrige prøver skal kun opbevares, så længe præparatet er af en sådan kvalitet, at det kan evalueres.

- 10.2. Materialer, der opbevares i arkiverne, skal indekseres således, at det er muligt at opbevare og genfinde dem på en hensigtsmæssig måde.
 - 10.3. Kun medarbejdere, der er bemyndiget hertil af ledelsen, må have adgang til arkiverne. Flytning af materialer ind og ud af arkiverne skal registreres på en hensigtsmæssig måde.
 - 10.4. Hvis et forsøgslaboratorium eller et kontrakt-arkiv indstiller sin virksomhed og ikke har nogen juridisk efterfølger, skal arkivet overføres til de pågældende sponseres arkiver.
-

BILAG II

DEL A

Det ophævede direktiv som ændret

(jf. artikel 6)

Rådets direktiv 87/18/EØF

(EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29)

Kommissionens direktiv 1999/11/EF

(EFT L 77 af 23.3.1999, s. 8)

DEL B

Gennemførelsesfrister

(jf. artikel 6)

Direktiv	Gennemførelsesfrister
87/18/EØF	30. juni 1988
1999/11/EF	30. september 1999

BILAG III

Sammenligningstabel

Direktiv 87/18/EØF	Dette direktiv
Artikel 1-5	Artikel 1-5
Artikel 6	—
—	Artikel 6
—	Artikel 7
Artikel 7	Artikel 8
Bilag	Bilag I
—	Bilag II
—	Bilag III