



EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION

Bryssel den 26.09.2002
KOM(2002) 529 slutlig

2002/0233 (COD)

-

Förslag till

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV
om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP)

(kodifierad version)

(framlagt av kommissionen)

MOTIVERING

1. Inom "Medborgarnas Europa" fäster kommissionen stor vikt vid att gemenskapsrättens förenklas och förtydligas för att den skall bli mer tillgänglig och begriplig för medborgarna och därmed ge dem nya möjligheter och tillfällen att utöva de särskilda rättigheter som de kan åberopa.

Ett hinder för att uppnå detta mål är dock att ett stort antal bestämmelser som har ändrats flera gånger och ofta på ett genomgripande sätt finns spridda i såväl den ursprungliga rättsakten som i senare ändringsrättsakter. För att kunna fastställa vilka bestämmelser som gäller fordras därför att ett stort antal rättsakter kontrolleras och jämförs.

Gemenskapsrättens klarhet och överskådlighet är därför beroende av att ofta ändrade bestämmelser kodifieras.

2. Genom sitt beslut av den 1 april 1987¹ uppdrog kommissionen åt sina avdelningar att företa en kodifiering av rättsakter senast efter det att de ändrats för tionde gången, samtidigt som den underströk att detta var en minimiregel, eftersom avdelningarna i syfte att uppnå en klar och begriplig gemenskapslagstiftning bör sträva efter att så snart som möjligt kodifiera de texter som de har ansvar för.
3. I ordförandeskapets slutsatser från Europeiska rådet i Edinburg i december 1992 bekräftades dessa prioriteringar², samtidigt som vikten av kodifiering underströks eftersom den garanterar rättssäkerhet i fråga om vilken lagstiftning som är tillämplig vid en viss tidpunkt i en viss fråga.

Kodifieringen skall fullt ut respektera gemenskapens normala lagstiftningsförfarande.

Eftersom rättsakterna inte får ändras i sak i samband med kodifiering enades Europaparlamentet, rådet och kommissionen genom ett interinstitutionellt avtal av den 20 december 1994 om en påskyndad arbetsmetod i syfte att snabbt kunna anta kodifierade rättsakter.

4. Detta förslag till kodifiering³ av rådets direktiv 88/320/EEG av den 7 juni 1988 om tillsyn och kontroll avseende god laboratorised (GLP) syftar till att genomföra en sådan kodifiering. Det nya direktivet ersätter de olika direktiv som omfattas av kodifieringen⁴. Förslaget följer de kodifierade texterna vad beträffar innehållet i sak och begränsar sig därmed till att föra samman texterna, vilket innebär att de ändringar som krävs till följd av kodifieringen endast är av formell karaktär.

¹ KOM(1987) 868 PV.

² Se bilaga III, del A av dessa slutsatser.

³ Utfört i enlighet med Meddelande från kommissionen till Europaparlamentet och rådet - Kodifiering av gemenskapens regelverk, KOM (2001) 645 slutlig.

⁴ Se bilaga II, del A i detta förslag.

5. Detta förslag till kodifiering har utarbetats på grundval av en föberedande konsolidering på alla officiella språk av direktiv 88/320/EEG, och de rättsakter som ändrar detta av Byrån för Europeiska gemenskapernas officiella publikationer med hjälp av ett informationssystem. I den mån som artiklorna har numrerats om visas sambandet mellan det gamla och det nya numret i den tabell som finns i bilaga III till det kodifierade direktivet.

↓ 88/320/EEC

Förslag till

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV
om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP)
(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT
DETTA DIREKTIV

↓ 88/320/EEC (anpassad)

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

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande¹,

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget², och

av följande skäl:

↓

- (1) Rådets direktiv 88/320/EEG av den 7 juni 1988 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP)³ har ändrats flera gånger på ett genomgripande sätt⁴. För att skapa klarhet och överskådlighet bör det direktivet kodifieras.
-

↓ 88/320/EEC Skäl (1)

- (2) Användningen av standardiserade organisationsprocesser och villkor, varunder laboratorieundersökningarna planeras, genomförs, registreras och rapporteras för icke-klinisk provning av kemikalier med hänsyn till skyddet av människan, djuren och

¹ EGT C

² EGT C

³ EGT L 145, 11.6.1998, s. 35. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/12/EG (EGT L 77, 23.3.1999, s. 22).

⁴ Se bilaga II, del A.

miljön, nedan kallat «god laboratoriesed» (good laboratory practice, GLP), bidrar till att försäkra medlemsstaterna om kvalitén på erhållna provningsresultat.

↓ 88/320/EEC Skäl (2)
(anpassad)

- (3) Rådet för Organisationen för ekonomisk samverkan och utveckling (OECD) har i bilaga 2 till sitt beslut av den 12 maj 1981 om ömsesidigt erkännande av data vid värdering av kemikalier antagit principer för god laboratoriesed, vilka har accepterats inom gemenskapen och som har specificerats i Europaparlamentets och rådets direktiv [...] om harmonisering av lagar och andra författningar avseende användningen av principer för god laboratoriesed och kontroll av deras användning vid provning av kemiska ämnen⁵.
-

↓ 88/320/EEG Skäl (3)

- (4) Vid undersökning av kemiska ämnen är det önskvärt att resurser i form av specialiserad arbetskraft och laboratorier inte förbrukas genom att prov behöver upprepas på grund av olika laboratoriesed i olika medlemsstater. Detta gäller i synnerhet djurskydd, vilket kräver att antalet djurförsök begränsas i enlighet med rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skyddet av djur som används för experimentella och andra vetenskapliga syften⁶. Ömsesidigt erkännande av erhållna provningsresultat uppnådda under användning av standardiserade och erkända metoder är ett väsentligt villkor för att minska antalet försök på detta område.
-

↓ 88/320/EEC Skäl (4)

- (5) För att säkerställa att de provningsdata som erhålls vid laboratorier i en medlemsstat även erkänns av andra medlemsstater, är det nödvändigt att införa ett harmoniserat system för övervakning av undersökningar och inspektion av laboratorier för att säkerställa att dessa arbetar under GLP-villkor.
-

↓ 88/320/EEC Skäl (5)
(anpassad)

- (6) Medlemsstaterna bör utse de myndigheter som skall svara för kontroll av överensstämmelsen med god laboratoriesed.

⁵ EGT L

⁶ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

↓ 88/320/EEG Skäl (6)
(anpassad)

- (7) En kommitté, vars medlemmar utses av medlemsstaterna, skulle bistå kommissionen i den tekniska tillämpningen av detta direktiv och samverka i dess strävanden att stimulera den fria rörelsen av varor genom medlemsstaternas ömsesidiga erkännande av förfaranden för kontroll av efterlevnaden av god laboratoriesed. Den kommitté som inrättades genom rådets direktiv 67/548/EEG av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar avseende klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen⁷, bör användas i detta syfte.

↓ 88/320/EEC Skäl (7)
(anpassad)

- (8) Denna kommitté kan bistå kommissionen inte bara vid tillämpningen av detta direktiv, utan även genom att bidra till utbyte av upplysningar och erfarenhet på detta område.

↓

- (9) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter⁸.
- (10) Detta direktiv bör inte påverka medlemsstaternas skyldigheter vad gäller tidsfristerna för genomförande av de direktiv som anges i bilaga II del B.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

↓ 88/320/EEG, art.1 (anpassad)

Artikel 1

1. Detta direktiv skall gälla för inspektion och kontroll av organisationsprocesser och de villkor varunder laboratorieundersökningar planeras, genomförs, registreras och rapporteras för icke-klinisk provning, utförd i enlighet med gällande bestämmelser och andra författningar (t.ex. kosmetika, kemiska industriprodukter, medicinska produkter, tillsatser till livsmedel, tillsatser till foder, bekämpningsmedel) för att värdera effekterna av sådana produkter på människan, djuren och miljön.
2. Med god laboratoriesed (good laboratory practice, GLP) avses i detta direktiv laboratoriesed som överensstämmer med principerna i direktiv [...].
3. Detta direktiv avser inte tolkning och värdering av provningsresultat.

⁷ EGT 196, 16.8.1967, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2001/59/EG (EGT L 225, 21.8.2001, s. 1).

⁸ EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

Artikel 2

1. Medlemsstaterna skall med förfarandet i artikel 3 kontrollera att varje laboratorium inom det egna territoriet som uppger att man tillämpar god laboratoriesed vid undersökning av kemiska ämnen, verkligen uppfyller god laboratoriesed.
2. När bestämmelserna i punkt 1 är uppfyllda, och resultaten av inspektionen och kontrollen är tillfredsställande, kan ifrågavarande medlemsstat genom användning av formuleringen «Attest av överensstämmelse med god laboratoriesed i enlighet med direktiv [...] den ... (datum)» ställa sig som garant för laboratoriets förklaring att såväl laboratoriet som de provningar det utför är i överensstämmelse med god laboratoriesed.

Artikel 3

1. Medlemsstaterna skall utse de myndigheter som svarar för inspektionen av laboratorier inom deras territorium och för granskning av de undersökningar, som utförs av laboratorier, i avsikt att bedöma överensstämmelsen med god laboratoriesed.
2. De myndigheter som åsyftas i punkt 1 skall inspektera laboratoriet och kontrollera att undersökningarna är i överensstämmelse med de i bilagan fastställda bestämmelserna.

Artikel 4

1. Medlemsstaterna skall varje år upprätta en rapport avseende genomförandet av god laboratoriesed inom deras territorium.

Denna rapport skall innehålla en lista över inspekterade laboratorier, datum för inspektionen och en kortfattad sammanfattning av resultatet av inspektionerna.

2. Rapporterna skall senast den 31 mars varje år insändas till kommissionen. Kommissionen skall översända dem till kommittén som avses i artikel 7.1. Kommittén kan begära upplysningar utöver de som nämns i punkt 1.
3. Medlemsstaterna skall försäkra att kommersiellt känsliga och andra konfidentiella upplysningar som de genom kontrollen av GLP-överensstämmelsen får tillgång till, endast sprids till kommissionen, de av medlemsstaterna utsedda myndigheterna och den organisation som finansierar ett laboratorium eller en undersökning, och som är direkt berörd av en bestämd inspektion eller granskning.

4. Namnen på laboratorier som inspekteras av en utsedd myndighet, dessa laboratoriers eventuella överensstämmelse med GLP och de datum då laboratorieinspektioner eller granskning av undersökningar har utförts, skall inte betraktas som konfidentiella upplysningar.

↓ 88/320/EEG, art.5 (anpassad)

Artikel 5

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 6 skall resultaten av laboratorieinspektionerna och granskningen av undersökningarna om överensstämmelse med GLP, som har utförts av en medlemsstat, vara bindande för övriga medlemsstater.
2. När en medlemsstat finner att ett laboratorium inom dess territorium hävdar överensstämmelse med GLP men i praktiken avviker från GLP i sådan utsträckning att man kan ifrågasätta undersökningarnas självständighet eller pålitlighet, skall medlemsstaten genast underrätta kommissionen om detta. Kommissionen skall underrätta övriga medlemsstater.

↓ 88/320/EEG, art.6 (anpassad)

Artikel 6

1. När en medlemsstat har tillräckliga skäl att anta att ett laboratorium i en annan medlemsstat, som hävdar överensstämmelse med GLP, inte har genomfört en undersökning i överensstämmelse med GLP, kan den begära ytterligare upplysningar från denna medlemsstat och särskilt begära en granskning av undersökningen, eventuellt i kombination med en ny inspektion.

Om de aktuella medlemsstaterna inte kan nå en överenskommelse, skall de genast underrätta övriga medlemsstater och kommissionen om detta och ange skälet till sina beslut.

2. Kommissionen skall så snart som möjligt undersöka de skäl som medlemsstaterna har framfört inom den kommitté som avses i artikel 7.1; den skall sedan vidta nödvändiga åtgärder i enlighet med det förfarandet som avses i artikel 7.2. Den kan i detta sammanhang inhämta yttranden från experter i utsedda myndigheter i medlemsstaterna.
3. Om kommissionen finner att ändringar av detta direktiv är nödvändiga för att lösa de i punkt 1 nämnda problemen, skall den inleda det i artikel 7.2 fastställda förfarandet i syfte att anta dessa ändringar.



Artikel 7

1. Kommissionen skall biträdas av den kommitté, som inrättats genom artikel 29 i direktiv 67/548/EEG, nedan kallad kommittén, som skall bestå av företrädare för medlemsstaterna och ha en företrädare för kommissionen som ordförande.
2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i rådets beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.
3. Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.
4. Kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

↓ 88/320/EEG, art.7 (anpassad)

Artikel 8

1. Den kommitté som avses i artikel 7.1, kan undersöka varje fråga avseende genomförandet av detta direktiv som föreläggs kommittén av dess ordförande antingen på eget initiativ eller på begäran från en medlemsstats representant, och som behandlar
 - samarbete mellan utsedda myndigheter i medlemsstaterna om tekniska och administrativa frågor som uppstår i samband med genomförandet av GLP, och
 - utbyte av upplysningar om utbildning av inspektörer.
2. De ändringar, som är nödvändiga för anpassning av den formulering som avses i artikel 2.2 och bilaga I till detta direktiv med hänsyn till den tekniska utvecklingen, skall antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 7.2.



Artikel 9

Direktiv 88/320/EEG i dess lydelse enligt direktiven i bilaga II del A skall upphöra att gälla, utan att det påverkar medlemsstaternas skyldigheter vad gäller de tidsfrister för genomförande som anges i bilaga II del B.

Hänvisningar till det upphävda direktivet skall anses som hänvisningar till detta direktiv och skall läsas enligt jämförelsetabellen i bilaga III.



Artikel 10

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

↓ 88/320/EEG, art.10

Artikel 11

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den

På Europaparlamentets vägnar
Ordförande

På rådets vägnar
Ordförande

BILAGA I

De bestämmelser för tillsyn och kontroll av tillämpningen av god laboratoriesed som ingår i del A och del B till detta direktiv är de samma som de i bilaga I (riktlinjer för övervakning av att kraven på god laboratoriesed uppfylls) respektive bilaga II (riktlinjer för inspektioner av testanläggningar och granskningar av försök) till OECD-rådets beslut-rekommendation om iakttagande av principerna för god laboratoriesed [C(89)87(Final)] av den 2 oktober 1989, reviderad genom OECD-rådets beslut om «ändring av bilagorna till OECD-rådets beslutrekommendation om iakttagande av principerna för god laboratoriesed» [C(95)8(Final)] av den 9 mars 1995.

DEL A

REVIDERADE RIKTLINJER FÖR ÖVERVAKNINGEN AV ATT KRAVEN PÅ GOD LABORATORIESED (GLP) UPPFYLLS

För att underlätta ömsesidigt erkännande av testdata avsedda att inlämnas till registreringsmyndigheter i OECD:s medlemsländer är det väsentligt att harmonisera såväl de förfaranden som används vid övervakningen av att kraven på god laboratoriesed uppfylls som deras likvärdighet i fråga om kvalitet och stränghet. Syftet med denna del av denna bilaga är att förse medlemsstater med detaljerade praktiska riktlinjer för den organisation, de system och de förfaranden som de skall tillämpa vid inrättande av nationella program för övervakning av att kraven på god laboratoriesed uppfylls, så att dessa program kan accepteras internationellt.

Det är vedertaget att medlemsstaterna skall tillämpa GLP-principerna och inrätta tillsynsförfaranden i enlighet med nationell lagstiftnings- och förvaltningspraxis samt i enlighet med hur de prioriterar t.ex. omfattningen av inledande och efterföljande bevakning i fråga om kemiska ämneskategorier och typer av försök. Eftersom medlemsstaterna, beroende på sina regelverk för kemikaliekontroll, kan inrätta fler än en tillsynsmyndighet för att övervaka att kraven på god laboratoriesed uppfylls, kan de även inrätta fler än ett program inom samma område. Den vägledning som ges i de följande avsnitten gäller alla sådana myndigheter och program.

Definitioner av termer

De definitioner av termer i «OECD:s principer för god laboratoriesed» som antagits i artikel 1 i Europaparlamentets och rådets direktiv [87/18/EEG]¹ gäller även denna del av denna bilaga. Därutöver gäller även följande definitioner

- *GLP principer*: principer för god laboratoriesed som överensstämmer med de principer för god laboratoriesed som lagts fast av OECD och som antagits i artikel 1 i direktiv [87/18/EEG].

¹ [EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.]

- *Övervakning av att kraven på GLP uppfylls:* Regelbunden inspektion av testanläggningar och/eller granskning av försök i syfte att kontrollera att GLP-principerna följs.
- *(Nationellt) program för övervakning av att kraven på god laboratoriesed uppfylls:* Det särskilda program som en medlemsstat har inrättat för att, genom inspektioner av testanläggningar och granskningar av försök, övervaka att kraven på god laboratoriesed uppfylls.
- *(Nationell) GLP-myndighet:* En förvaltningsmyndighet i en medlemsstat med ansvar för att övervaka att kraven på god laboratoriesed uppfylls vid testanläggningar inom statens territorium och för att utöva andra nationellt beslutade funktioner som hänför sig till god laboratoriesed. Fler än en sådan myndighet får upprättas i varje enskild medlemsstat.
- *Testanläggningsinspektion:* Undersökning på plats av de förfaranden och rutiner som tillämpas på testanläggningen. Syftet är att bedöma i vilken omfattning GLP-principerna tillämpas. Vid inspektionen skall testanläggningens organisation och arbetsrutiner undersökas, tekniska nyckelpersoner utfrågas samt kvaliteten och integriteten hos de data som produceras vid anläggningen bedömas och rapporteras.
- *Granskning av försök:* Förfarande där primärdata (obearbetade data) och tillhörande underlag jämförs med interim- eller slutrapporter för att fastställa huruvida primärdata har redovisats korrekt, fastställa huruvida testningen har utförts i enlighet med försöksplanen och standardrutiner, få fram ytterligare uppgifter som inte lämnas i rapporten samt att fastställa huruvida det vid framtagningen av data använts metoder som kan inverka menligt på deras giltighet.
- *Inspektör:* En person som utför inspektionerna av testanläggningar och granskningar av försök på (den nationella) GLP-myndighetens vägnar.
- *GLP-tillämpningsgrad:* Den utsträckning i vilken en testanläggning, enligt (den nationella) GLP-myndighetens bedömning, tillämpar GLP-principerna.
- *Registreringsmyndighet:* En nationell myndighet med rättsligt ansvar för kontroll av kemikalier.

De olika avsnitt som ingår i övervakningen av att kraven på god laboratoriesed uppfylls

Förvaltning

Ansvar för ett (nationellt) program för övervakning av att kraven på GLP uppfylls skall åläggas en vederbörligen inrättad förvaltningsmyndighet, som har klar rättslig ställning, som är utrustad med tillräckliga personalresurser och som arbetar inom en fastlagd förvaltningsorganisatorisk ram.

Medlemsstaterna skall

- sörja för att (den nationella) GLP-myndigheten antingen är direkt ansvarig för en lämplig grupp av inspektörer, som har det tekniska och vetenskapliga kunnande som krävs, eller bär det yttersta ansvaret för en sådan grupp,

- offentliggöra handlingar som rör tillämpningen av GLP-principerna inom sina respektive territorier,
- offentliggöra handlingar med närmare uppgifter om (det nationella) programmet för övervakning av att kraven på GLP uppfylls, inklusive uppgifter om inom vilken rättslig och förvaltningsmässig ram programmet verkar och hänvisningar till offentliggjorda akter, normgivande dokument (t.ex. bestämmelser och riktlinjer för praxis), inspektionsmanualer, skriftliga vägledningar, uppgift om frekvensen för inspektionerna och/eller kriterier för inspektionsplaner etc.,
- för både nationella och internationella ändamål föra protokoll över inspekterade testanläggningar (och deras GLP-tillämpningsgrad) och över granskade försök.

Sekretess

(Nationella) GLP-myndigheter skall ha tillgång till kommersiellt värdefull information och får, i vissa fall, även bortföra kommersiellt känsliga handlingar från en testanläggning och använda sig av dem i sina rapporter.

Medlemsstaterna skall

- tillse att sekretessen upprätthålls av såväl inspektörer som andra personer som har tillgång till konfidentiell information till följd av sitt arbete med att övervaka att kraven på GLP uppfylls,
- sörja för att rapporter, såvida inte all kommersiellt känslig och konfidentiell information har lyfts ut från dem, från inspektioner av testanläggningar och granskningar av försök görs tillgängliga endast för registreringsmyndigheter och, när så är lämpligt, för de testanläggningar som kontrollerats eller som berörs av granskningar av försök och/eller för uppdragsgivarna till försöken.

Personal och utbildning

(Nationella) GLP-myndigheter skall tillse följande:

- Att det finns tillräckligt antal inspektörer.

Hur många inspektörer som behövs beror på

- a) antalet testanläggningar som omfattas av (det nationella) programmet för övervakning av att kravet på god laboratoriesed uppfylls,
 - b) hur ofta testanläggningarnas GLP-tillämpningsgrad skall bedömas,
 - c) hur många och hur komplicerade försök som utförs av dessa testanläggningar,
 - d) hur många särskilda inspektioner eller granskningar som registreringsmyndigheterna kräver.
- Att inspektörerna har tillräckliga kvalifikationer och tillräcklig utbildning.

Inspektörerna skall ha kvalifikationer inom och praktisk erfarenhet av vetenskapliga rutiner avseende testning av kemikalier. (Nationella) GLP-myndigheter skall

- a) sörja för att åtgärder vidtas för lämplig utbildning av inspektörer, med beaktande av varje individs kvalifikationer och erfarenheter,
 - b) uppmuntra samråd, inklusive gemensamma utbildningsinsatser när så är nödvändigt, med personal från (nationella) GLP-myndigheter i andra OECD-medlemsländer i syfte att främja internationell harmonisering av tolkningen och tillämpningen av GLP-principerna och av övervakningen av att kraven på GLP uppfylls.
- Att inspektörer, inklusive kontraktsanställda experter, inte har ekonomiska eller andra intressen i de testanläggningar som är föremål för inspektion, i de försök som granskas eller i de företag som är uppdragsgivare till sådana försök.
 - Att inspektörerna förses med en lämplig legitimation (t.ex. ett ID-kort).

Inspektörer får vara

- fast anställda vid (den nationella) GLP-myndigheten,
- fast anställda vid annan myndighet än (den nationella) GLP-myndigheten, eller
- anställda på kontrakt eller på annat sätt av (den nationella) GLP-myndigheten för att utföra testanläggningsinspektioner eller granskningar av försök.

I de två senare fallen skall (den nationella) GLP-myndigheten vara ytterst ansvarig för att fastställa testanläggningarnas GLP-tillämpningsgrad och kvaliteten och godkännandet vid granskning av försök, samt för de åtgärder som eventuellt måste vidtas med ledning av resultaten från eller utförda granskningar av försök.

(Nationella) program för övervakning av att kraven på GLP uppfylls

Syftet med övervakningen av att kraven på GLP uppfylls är att fastställa huruvida testanläggningar tillämpar GLP-principerna vid genomförandet av försök och huruvida de är i stånd att säkerställa att erhållna data har tillräckligt hög kvalitet. Som redan har nämnts ovan skall medlemsstaterna offentliggöra uppgifter om sina (nationella) program för övervakning av att kraven på GLP uppfylls. Uppgifterna skall bland annat innehålla följande punkter:

- Definition av programmets tillämpningsområde och omfattning.

Ett (nationellt) program för övervakning av att kraven på GLP uppfylls kan vara begränsat till ett visst slag av kemikalier, t.ex. industrikemikalier, bekämpningsmedel, läkemedel etc., eller så kan det omfatta samtliga kemikalier. Övervakningens omfattning skall fastställas med hänsyn till såväl kemikaliekategorierna som de typer av testningar de utsätts för, t.ex. fysikaliska, kemiska, toxikologiska och/eller ekotoxikologiska.

- System för hur testanläggningar skall gå tillväga för att omfattas av programmet.

Det kan vara obligatoriskt att tillämpa GLP-principerna i fråga om hälso- och miljöskyddsdata som skall tas fram enligt krav i lagar och bestämmelser. Det skall finnas ett förfarande inrättat enligt vilket testanläggningarna kan begära att den behöriga (nationella) GLP-myndigheten övervakar att de uppfyller kraven på GLP.

- Vilka kategorier av testanläggningsinspektioner/granskningar som utförs.

Ett (nationellt) program för övervakning av att kraven på GLP uppfylls skall innefatta följande:

- a) Anvisningar för testanläggningsinspektioner. I sådana inspektioner skall ingå både en allmän testanläggningsinspektion och granskning av ett eller flera pågående eller avslutade försök.
- b) Anvisningar för riktade testanläggningsinspektioner/granskningar av försök på begäran av en registreringsmyndighet, t.ex. motiverad av en förfrågan i samband med inlämnandet av data till en registreringsmyndighet.

- Definition av inspektörernas befogenheter att få tillträde till testanläggningar och att få tillgång till uppgifter som innehas av testanläggningarna (inklusive prover, standardrutiner, annan dokumentation etc.).

Inspektörerna har normalt ingen önskan att besöka testanläggningar om anläggningens ledning motsätter sig det. Under vissa omständigheter är dock tillträde till testanläggningar och tillgång till data nödvändigt för att skydda människors hälsa eller miljön. (Den nationella) GLP-myndighetens befogenheter i sådana fall skall vara klart fastlagda.

- Beskrivning av förfarandena vid testanläggningsinspektioner och granskningar av försök för att kontrollera att GLP uppfylls.

I denna dokumentation skall anges vilka förfaranden som skall användas för att granska såväl de organisatoriska flöden som de förhållanden som råder vid planeringen, genomförandet, kontrollen och dokumenteringen av försök som utförs vid testanläggningar. Vägledning för sådana förfaranden finns i del B av denna bilaga.

- Redogörelse för åtgärder som kan vidtas med anledning av resultat från testanläggningsinspektioner och granskningar av försök.

Uppföljning föranledda av testanläggningsinspektioner och granskningar av försök

När en testanläggningsinspektion eller granskning av försök har genomförts, skall inspektören sammanställa en skriftlig rapport om de resultat som framkommit.

Om en testanläggningsinspektion eller granskning av försök visar att GLP-principerna inte tillämpas till fullo skall medlemsstaten i fråga vidta åtgärder. De åtgärder som skall vidtas skall anges i dokument från (den nationella) GLP-myndigheten.

Om en testanläggningsinspektion eller granskning av försök endast avslöjar mindre avvikelser från GLP-principerna skall testanläggningen anmodas att rätta till dessa. Vid en lämplig tidpunkt kan inspektören komma att behöva återvända till anläggningen för att kontrollera att avvikelserna har rättats till.

Om inga eller endast mindre avvikelser har konstaterats, får (den nationella) GLP-myndigheten

- utfärda ett intyg att testanläggningen har genomgått inspektion och att det har befunnits verka i överensstämmelse med kraven på GLP. Datum för inspektionen och vid behov uppgift om vilka typer av testningar som har kontrollerats i testanläggningen vid det aktuella tillfället skall också finnas med. Sådana intyg kan också användas för att sprida information till (nationella) GLP-myndigheter i andra OECD-medlemsländer,

och/eller

- lämna en utförlig rapport om resultaten till den registreringsmyndighet som har begärt en granskning av ett försök.

Om allvarliga avvikelser konstateras, är de åtgärder som vidtas av (de nationella) GLP-myndigheterna beroende av de särskilda omständigheterna i varje enskilt fall och av de lagar och föreskrifter enligt vilka övervakningen av att kraven på GLP uppfylls har genomförts inom deras territorium. De åtgärder som får vidtas innefattar, men är inte begränsade till

- utfärdande av ett meddelande med upplysningar om de brister eller fel som påträffats och som kan påverka giltigheten av de försök som genomförs vid testanläggningen,
- utfärdande av en rekommendation till en registreringsmyndighet om att ett försök bör underkännas,
- inställande av testanläggningsinspektioner eller granskningar av försök vid en aktuell testanläggning, samt t.ex. - där det enligt föreskrifterna är möjligt - strykning av testanläggningen från (det nationella) programmet för övervakning av att kraven på GLP uppfylls eller från andra befintliga förteckningar eller register över testanläggningar som omfattas av GLP-inspektioner,
- krav på att ett meddelande som beskriver avvikelserna finns bifogat till specifika försöksrapporter,
- rättsliga åtgärder där omständigheterna så kräver och de rättsliga eller administrativa förfarandena så medger.

Överklagande

Frågor eller meningsskiljaktigheter som uppstår mellan inspektörer och ledningar för testanläggningar löses normalt under loppet av en testanläggningsinspektion eller granskning av försök. Det är dock inte alltid möjligt att nå enighet. Det skall finnas ett förfarande varigenom en testanläggning kan göra en framställan beträffande resultatet av en testanläggningsinspektion eller granskning av försök, som utförs för att kontrollera att kraven på GLP uppfylls. Framställan kan också röra den åtgärd som GLP-myndigheten föreslagit med anledning av resultaten.

DEL B

REVIDERADE RIKTLINJER FÖR UTFÖRANDE AV TESTANLÄGGNINGSINSPEKTIONER OCH GRANSKNINGAR AV FÖRSÖK

Inledning

Syftet med denna del av bilagan är att tillhandahålla riktlinjer för utförandet av testanläggningsinspektioner och granskningar av försök för ömsesidig acceptans av OECD:s medlemsländer. Riktlinjerna berör i huvudsak testanläggningsinspektioner, en verksamhet som upptar en stor del av GLP-inspektörernas tid. En testanläggningsinspektion innefattar vanligen en granskning av försök eller genomgång som en del av inspektionen. Granskningar av försök skall dock även genomföras från tid till annan på begäran av till exempel en registreringsmyndighet. Allmänna riktlinjer för utförande av granskning av försök finns i slutet av denna bilaga.

Testanläggningsinspektioner utförs för att fastställa i vilken omfattning GLP-principerna tillämpas i testanläggningar och i försök, och för att genom bestämning av integriteten hos data försäkra sig om att resultaten har tillräcklig kvalitet för att kunna bedömas eller tjäna som underlag för beslut av nationella registreringsmyndigheter. Testanläggningsinspektioner utmynnar i rapporter som beskriver i vilken omfattning en testanläggning tillämpar GLP-principerna. Inspektionerna skall utföras på en regelbunden och rutinmässig basis så att ett register över testanläggningarnas GLP-tillämpningsgrad kan upprättas och hållas aktuellt.

Många av punkterna i denna del av bilagan klargörs ytterligare i OECD:s consensusdokument om GLP (om t.ex. försöksledarens roll och ansvar).

Definition av termer

De definitioner av termer i «OECD:s principer för god laboratoriesed» som ingår i artikel 1 i direktiv 87/18/EEG och i del A av bilagan till detta direktiv gäller även för denna del av bilagan.

Testanläggningsinspektioner

Inspektioner för att kontrollera att kraven på GLP uppfylls får utföras i varje testanläggning som tar fram hälso- och miljöskyddsdata som krävs enligt lagar och bestämmelser. Inspektörerna kan behöva granska data som berör fysikaliska, kemiska, toxikologiska eller ekotoxikologiska egenskaper hos en substans eller en beredning. I vissa fall kan inspektörerna behöva ta hjälp av sakkunniga inom speciella områden.

Den stora skillnaden mellan olika anläggningar (beträffande såväl fysisk planering som organisation) och de varierande typer av försök som inspektörerna kommer i kontakt med innebär att de är hänvisade till sitt eget omdöme för att fastställa i vilken omfattning GLP-principerna tillämpas. Inspektörerna skall trots detta sträva efter en konsekvent bedömning av huruvida varje enskild GLP-princip tillämpas i tillräcklig omfattning i en viss testanläggning eller i ett visst försök.

I de följande avsnitten ges riktlinjer för de olika aspekter av en testanläggning, inklusive dess personal och förfaranden, som sannolikt kommer att undersökas av inspektörer. För varje avsnitt anges syftet samt en åskådliggörande förteckning över konkreta punkter som kan komma att tas upp under loppet av en inspektion. Dessa förteckningar syftar inte till att vara heltäckande och skall inte heller uppfattas som sådana.

Inspektörerna skall inte ägna sig åt den vetenskapliga uppläggnings av försöken eller åt hur resultaten från försöken skall tolkas med avseende på människors hälsa eller miljön. För dessa frågor ansvarar de registreringsmyndigheter till vilka resultaten skall lämnas in enligt lagar och bestämmelser.

Testanläggningsinspektioner och granskningar av försök stör oundvikligen det normala arbetet i en anläggning. Inspektörernas arbete skall därför vara välplanerat, och de skall så långt som det är praktiskt möjligt respektera önskemålen hos testanläggningens ledning beträffande tidpunkterna för besök vid anläggningens olika enheter.

Då de utför testanläggningsinspektioner och granskningar av försök får inspektörerna tillgång till konfidentiell och kommersiellt värdefull information. De måste därför sörja för att sådan information endast når behörig personal. Deras ansvar i detta avseende skall ha fastställts i (det nationella) programmet för övervakning av att GLP uppfylls.

Inspektionsförfaranden

Förinspektion

Syfte: Att ge inspektören möjlighet att bekanta sig med den anläggning som skall genomgå inspektion, med avseende på organisation, byggnadernas fysiska planering och omfattningen av de försök som utförs i testanläggningen.

Innan en testanläggningsinspektion eller granskning av försök utförs skall inspektörerna göra sig förtrogna med den anläggning som skall besökas. De upplysningar om anläggningen som finns att tillgå skall gås igenom. Det kan t.ex. gälla tidigare inspektionsrapporter, anläggningens utformning, organisationsscheman, försöksrapporter, protokoll och meritförteckningar för personal. Sådana handlingar ger upplysningar om

- anläggningens typ, storlek och utformning,
- omfattningen av de försök som sannolikt kommer att beröras av inspektionen,
- anläggningens organisatoriska uppbyggnad.

Inspektörerna skall särskilt notera eventuella brister som framkommit vid tidigare inspektioner. Om inga inspektioner har utförts tidigare vid testanläggningen kan de uppgifter som är av betydelse erhållas genom ett förberedande besök.

Testanläggningarna kan informeras om datum och tidpunkt för inspektörernas ankomst, syftet med besöket och hur länge de avser att befinna sig vid anläggningen. På så sätt kan testanläggningen se till att lämplig personal och dokumentation finns tillgänglig. Om bestämda dokument eller rapporter skall undersökas, kan det vara lämpligt att meddela testanläggningen om detta före besöket, så att materialet finns omedelbart tillgängligt vid inspektionen.

Inledningsmöte

Syfte: Att informera ledningen och personalen vid anläggningen om skälet till den aktuella testanläggningsinspektionen eller granskningen av försök, samt att ange vilka delar av testanläggningen som är aktuella, vilka försök som valts ut för granskning samt vilka handlingar och vilken personal som sannolikt kommer att beröras.

De administrativa och praktiska arrangemangen kring en testanläggningsinspektion eller granskning av försök skall diskuteras med ledningen vid besökets början. Vid inledningsmötet skall inspektörerna

- översiktligt beskriva syftet med och omfattningen av besöket,
- ange vilka handlingar som kommer att behövas för testanläggningsinspektionen, som t.ex. förteckningar över pågående och genomförda försök, försöksplaner, standardrutiner och försöksrapporter. Vid detta tillfälle skall man även träffa en överenskommelse om tillgång till och, vid behov, kopiering av dokument som är av betydelse,
- klarlägga eller begära upplysningar om anläggningens organisation och personal,
- begära upplysningar om försök som inte omfattas av GLP-principerna men som utförs i sådana delar av testanläggningen där även försök som omfattas av GLP-principerna utförs,
- preliminärt fastställa vilka delar av anläggningen som skall gås igenom vid testanläggningsinspektionen,
- beskriva de dokument och prover som kommer att behövas i fråga om de pågående eller genomförda försök som har valts ut för granskning,
- upplysa om att ett avslutningsmöte kommer att hållas då inspektionen är genomförd.

Innan inspektören går vidare med testanläggningsinspektionen skall han ta kontakt med testanläggningens kvalitetssäkringsfunktion.

Vid inspektion av en anläggning gäller allmänt att inspektörens arbete underlättas om han/hon åtföljs av någon från kvalitetssäkringsfunktionen.

Inspektören kan, om han så önskar, begära att få disponera ett rum för genomgång av dokument och för annat arbete.

Organisation och personal

Syfte: Att fastställa huruvida testanläggningen har tillräckligt kvalificerad personal, tillräckliga personalresurser och servicefunktioner med hänsyn till de utförda försökens antal och art, samt att fastställa huruvida organisationen har lämplig uppbyggnad och huruvida ledningen har antagit lämpliga riktlinjer för personalens utbildning och hälsokontroll med hänsyn till de försök som utförs vid anläggningen.

Ledningen skall anmodas att förete vissa handlingar, till exempel

- planritningar,
- scheman över anläggningens administrativa och vetenskapliga organisation,
- meritförteckningar för personal som arbetar med de typer av försök som valts ut för granskning,

- förteckningar över pågående eller genomförda försök med uppgift om försökets typ, start- och slutdatum, testsystem, administrationssätt av testartikeln, och namn på ansvarig försöksledare,
- riktlinjer för hälsokontroller av personalen,
- arbetsbeskrivningar samt dokumentation och program för personalutbildning,
- ett register över anläggningens standardrutiner (SOPar),
- särskilda standardrutiner för de försök eller förfaranden som är föremål för inspektion eller granskning,
- förteckningar över försöksledare och uppdragsgivare som är knutna till de försök som skall granskas.

Inspektören skall särskilt kontrollera

- förteckningar över pågående eller genomförda försök för att fastställa hur mycket arbete som testanläggningen utför,
- personuppgifter och kvalifikationer för försöksledare, chefen för kvalitetssäkringsfunktionen och annan nyckelpersonal,
- om det finns standardrutiner för alla testområden av betydelse i sammanhanget.

Kvalitetssäkringsprogram

Syfte: Att fastställa huruvida tillfredsställande rutiner används för att försäkra ledningen om att försöken utförs i enlighet med GLP-principerna.

Chefen för kvalitetssäkringsfunktionen skall anmodas att demonstrera de system och metoder som används för kvalitetssäkringsinspektion och övervakning av försök samt systemet för registrering av iakttagelser vid kvalitetssäkringsövervakning. Inspektörerna skall kontrollera

- kvalifikationerna hos kvalitetschefen och övrig personal vid kvalitetssäkringsfunktionen,
- att kvalitetssäkringsfunktionen arbetar fristående från den personal som utför försöken,
- hur kvalitetssäkringsfunktionen planerar och genomför inspektioner, hur den kontrollerar kända, kritiska faser i ett försök samt vilka resurser som finns tillgängliga för kvalitetssäkringsinspektioner och övervakningsaktiviteter,
- att det, i de fall försöken är så kortvariga att det är praktiskt omöjligt att övervaka varje enskilt försök, finns rutiner för stickprovsvis granskning,
- kvalitetssäkringsövervakningens omfattning och djup under försökets experimentella stadier,
- kvalitetssäkringsövervakningens omfattning och djup av testanläggningens rutinmässiga verksamhet,

- rutiner för kvalitetssäkringsgranskningar av slutrapporten för att säkerställa överensstämmelse med primärdata,
- att kvalitetssäkringsfunktionen rapporterar till ledningen om problem som kan komma att påverka ett försöks kvalitet eller integritet,
- vilka åtgärder kvalitetssäkringsfunktionen vidtar när avvikelser konstateras,
- kvalitetssäkringsfunktionens eventuella roll när försök eller delar av försök läggs ut på entreprenad till andra laboratorier,
- kvalitetssäkringsfunktionens eventuella roll vid granskning, revidering och uppdatering av standardrutiner.

Lokaler

Syfte: Att fastställa huruvida testanläggningen, vare sig den befinner sig inomhus eller utomhus, har en storlek, utformning och placering som är lämplig med hänsyn till de försök som utförs.

Inspektören skall kontrollera att

- utformningen medger tillräckligt god åtskillnad, så att t.ex. testartiklar, djur, födoämnen, patologiska prover etc. från ett försök inte kan förväxlas med dem från ett annat,
- det finns förfaranden för kontroll och övervakning av miljön och att de fungerar tillfredsställande i viktiga områden, t.ex. i djurum och andra utrymmen för biologiska testsystem, förvaringsutrymmen för testartiklar samt laboratorietrymmen,
- den allmänna skötseln av de olika lokalerna är tillfredsställande och att det vid behov finns rutiner för skadedjursbekämpning.

Skötsel, förvaring och inneslutning av biologiska testsystem

Syfte: Att fastställa huruvida testanläggningen, i det fall den sysslar med försök med djur eller andra biologiska testsystem, har lämpliga stödfunktioner och förutsättningar för deras skötsel, förvaring och inneslutning så att man slipper stress och andra problem som skulle kunna påverka testsystemet och därmed kvaliteten på erhållna data.

En testanläggning kan utföra försök som kräver separation av såväl djur- eller växtarter som mikrobiska eller andra system. Typen av testsystem är avgörande för vilka aspekter av skötsel, förvaring och inneslutning som inspektören skall granska. Beroende på respektive testsystem skall inspektören efter eget omdöme kontrollera att

- det finns tillfredsställande lokaler för de testsystem som används och för de aktuella testningsbehoven,
- det finns anordningar för isolering i karantän av djur och växter som förs in i anläggningen och att dessa anordningar fungerar tillfredsställande,
- det finns anordningar för isolering av djur (eller om nödvändigt andra komponenter av ett testsystem) som man vet, eller misstänker, är sjuka eller sjukdomsbärare,

- övervakning och registrering av hälsa, beteende eller andra aspekter är tillfredsställande med hänsyn till testsystemet,
- den utrustning som används för att upprätthålla de miljöförhållanden som krävs för respektive testsystem har tillräcklig kapacitet, är väl underhållen och fungerar effektivt,
- djurburar, ställningar, tankar och andra behållare, liksom tillbehörsutrustning, hålls tillräckligt rena,
- analyser för kontroll av miljöförhållanden och stödsystem utförs i erforderlig omfattning,
- det finns anordningar för bortforsling och slutomhändertagande av djurspillning och sopor från testsystemen, och att dessa sköts på ett sådant sätt att angrepp av skadeinsekter samt odörer, sjukdomsrisker och miljöföroreningar minimeras,
- det finns förvaringsutrymmen för djurfoder eller likvärdigt material för alla testsystem, att dessa utrymmen inte används för förvaring av annat material, som t.ex. testartiklar, kemikalier för skadedjursbekämpning eller desinfektionsmedel, och att de är separerade från utrymmen där djur hyses eller andra biologiska testsystem förvaras,
- foder och bäddmaterial förvaras utan risk för att bli fördärvade på grund av ogynnsamma miljöförhållanden, insektsangrepp eller föroreningar.

Apparatur, material, reagens och prover

Syfte: Att fastställa huruvida testanläggningen har lämpligt utplacerad apparatur i funktionsdugligt skick, i tillräcklig mängd och med tillräcklig kapacitet med hänsyn till de testningar som utförs vid anläggningen, samt att material, reagens och prover märks, används och förvaras på rätt sätt.

Inspektören skall kontrollera att

- apparatur är ren och fungerar tillfredsställande,
- noteringar har förts över mätutrustningens och apparaturens (inklusive datoriserade system) drift, underhåll, kontroll, kalibrering och validering,
- material och kemiska reagens är korrekt märkta och förvaras vid lämpliga temperaturer samt att utgångsdatum beaktas. Av märkningen på reagens skall framgå deras ursprung, identitet och koncentration och/eller annan viktig information,
- prover är väl märkta med beteckning på testsystem, försök och provslag samt med provtagningsdatum,
- den apparatur och de material som används inte i någon märkbar utsträckning påverkar testsystemen.

Testsystem

Syfte: Att fastställa huruvida det finns lämpliga förfaranden för hantering och kontroll av de olika testsystem, t.ex. kemiska och fysikaliska system, cellulära och mikrobiska system, växter eller djur, som krävs för de försök som utförs vid anläggningen.

Fysikaliska och kemiska system

Inspektören skall kontrollera att

- om försöksplanen så kräver - test- och referensartiklarnas stabilitet har fastställts och att den referensartikel som anges i provningsplanen används,
- data, som i automatiserade system framställs i diagramform, som plotterutskrift eller som datautskrift, dokumenteras i form av primärdata och arkiveras.

Biologiska testsystem

Under beaktande av de aspekter på skötsel, förvaring och inneslutning av biologiska testsystem som nämnts ovan och som är av betydelse i sammanhanget skall inspektören kontrollera att

- testsystemen överensstämmer med vad som angetts i försöksplanen,
- testsystemen genom hela försöket är identifierade på tillfredsställande sätt och, om det är nödvändigt och lämpligt, med unika beteckningar, och att det finns register över mottagning av testsystemen där antalet mottagna, använda, ersatta och kasserade testsystem är dokumenterat till fullo,
- utrymmen där djur hyses eller behållare för testsystem är ordentligt märkta med all nödvändig information,
- avskiljningen är tillräcklig mellan försök som utförs på samma djurarter (eller samma biologiska testsystem), men med olika substanser,
- avskiljningen är tillräcklig mellan olika djurarter (och andra biologiska testsystem), antingen i rummet eller i tiden,
- det biologiska testsystemets miljö i fråga om parametrar som t.ex. temperatur och växling mellan ljus och mörker överensstämmer med vad som anges i försöksplanen eller i standardrutiner,
- registreringen av mottagning, hantering, förvaring och inneslutning, skötsel och hälsobedömning är anpassad till testsystemen,
- skriftliga anteckningar förs om undersökning, karantän, sjuklighet, dödlighet, beteende, diagnoser och behandling av djur- och växttestsystem eller andra liknande uppgifter som är av betydelse för respektive biologiskt testsystem,
- det finns bestämmelser för slutomhändertagande av testsystemen efter genomförd testning.

Test- och referensartiklar

Syfte: Att fastställa huruvida testanläggningen har förfaranden som är utformade för att i) sörja för att test- och referensartiklarnas identiteter (beteckningar), potenser, kvantiteter och

sammansättningar överensstämmer med deras respektive specifikationer, och att ii) på lämpligt sätt motta och förvara test- och referensartiklar.

Inspektören skall kontrollera att

- det finns anteckningar om mottagandet (med namn på ansvarig person) och om hanteringen, provtagningen, användningen och förvaringen av test- och referensartiklar,
- behållare för test- och referensartiklar är korrekt märkta,
- test- och referensartiklar förvaras på ett sätt som bevarar deras koncentration, renhet och stabilitet,
- det finns anteckningar rörande bestämning av identitet, renhetsgrad, sammansättning och stabilitet samt anteckningar för att i tillämpliga fall undvika förorening av test- och referensartiklar,
- det i tillämpliga fall finns förfaranden för bestämning av homogenitet och stabilitet hos blandningar innehållande test- och referensartiklar,
- behållare som innehåller blandningar (eller utspädningar) av test- och referensartiklar är märkta och att deras homogenitet och stabilitet i tillämpliga fall finns registrerad,
- när försöket varar längre än fyra veckor, prov för analysändamål har tagits från varje sats av test- och referensartiklarna, och att proven har bevarats under en lämplig tidrymd,
- förfaranden för blandning av substans är utformade så att identifieringsfel och korskontamination förhindras.

Standardrutiner

Syfte: Att fastställa huruvida testanläggningen har skriftliga standardrutiner för alla viktiga inslag i verksamheten vid testanläggningen, med tanke på att användningen av sådana arbetsrutiner är en av de viktigaste ledningsmetoderna för att styra verksamheten vid en anläggning. Standardrutinerna skall anknyta direkt till rutinuppgifterna i de provningar som utförs vid försöksanläggningen.

Inspektören skall kontrollera att

- man inom varje område av testanläggningen har direkt tillgång till tillämpliga, godkända kopior av standardrutiner,
- det finns förfaranden för revidering och uppdatering av standardrutiner,
- eventuella tillägg till eller ändringar av standardrutiner är godkända och daterade,
- arkiv över tidigare standardrutiner förs,
- det finns standardrutiner för, men inte nödvändigtvis begränsat till, följande arbetsmoment:

- i) Mottagning; fastställande av identitet, renhet, sammansättning och stabilitet; märkning; hantering; provtagning; användning; förvaring av test- och referensartiklar.
- ii) Användning, underhåll, rengöring, kalibrering och validering av mätapparatur, datoriserade system och utrustning för miljökontroll.
- iii) Beredning av reagens och dosformuleringar.
- iv) Resultatregistrering, rapportering, förvaring av och sökning i register och rapporter.
- v) Iordningställande och miljökontroll av områden som innehåller testsystem.
- vi) Mottagning, överföring, utplacering, beskrivning, märkning och skötsel av testsystem.
- vii) Hantering av testsystem före, under och efter avslutat försök.
- viii) Slutomhändertagande av testsystem.
- ix) Användning av bekämpnings- och rengöringsmedel.
- x) Bedrivande av kvalitetssäkringsprogram.

Försökets genomförande

Syfte: Att kontrollera att det finns skriftliga försöksplaner och att dessa planer och försökets genomförande överensstämmer med GLP-principerna.

Inspektören skall kontrollera att

- försöksplanen har undertecknats av försöksledaren,
- eventuella ändringar av försöksplanen har undertecknats och daterats av försöksledaren,
- i tillämpliga fall datum har antecknats då försökets uppdragsgivare har godkänt försöksplanen,
- mätningar, iakttagelser och undersökningar har utförts i enlighet med försöksplanen och tillämpliga standardrutiner,
- resultatet av dessa mätningar, iakttagelser och undersökningar har registrerats direkt, utan dröjsmål, korrekt och läsbart och att de har undertecknats (eventuellt med initialsignatur) och daterats,
- eventuella ändringar av primärdata, inklusive sådana som lagras i datorer, inte döljer tidigare registrerade data och är försedda med skälen till ändringen och uppgift om vem som är ansvarig för ändringen och om datum då den gjordes,
- datorframställda eller datorlagrade data har ID-märkts och att rutinerna för skydd mot obehöriga ändringar eller förlust av data är tillräckliga,

- de datoriserade system som används i försöket är tillförlitliga, exakta och har validerats,
- eventuella oförutsedda händelser som har antecknats i primärdata senare har utretts och bedömts,
- resultaten i försöksrapporten (mellan- eller slutrapport) är konsistenta och fullständiga och återger primärdata korrekt.

Rapportering av försöksresultat

Syfte: Att fastställa huruvida slutrapporterna har utarbetats i enlighet med GLP-principerna.

När en slutrapport granskas skall inspektören kontrollera att

- den har undertecknats och daterats av försöksledaren som bekräftelse på att han tar på sig ansvaret för försökets giltighet och för att den genomförts i enlighet med GLP-principerna,
- den har undertecknats och daterats av annan överordnad forskningspersonal i de fall rapporter från samverkande vetenskapsgrenar ingår,
- ett intyg från kvalitetssäkringsfunktionen ingår i rapporten och att detta är undertecknat och daterat,
- eventuella ändringar har utförts av ansvarig personal,
- den innehåller en förteckning över var alla prover och primärdata har arkiverats.

Förvaring och bevarande av protokoll

Syfte: Att fastställa huruvida anläggningen har sammanställt tillfredsställande protokoll och rapporter och huruvida tillräckliga åtgärder har vidtagits för säker förvaring och säkert bevarande av protokoll och underlag.

Inspektören skall kontrollera

- att en person har utsetts att ansvara för arkivet,
- arkivutrymmena för förvaring av försöksplaner, primärdata (inklusive sådana från avbrutna GLP-försök), slutrapporter, prover och dokumentation över personalens utbildning och vidareutbildning,
- rutinerna för sökning av arkivmaterial,
- vilka rutiner som finns för att begränsa arkivtillgången till behörig personal samt att personal som ges tillgång till primärdata, glas etc. registreras,
- att anteckningar förs om material som avlägsnas från och läggs tillbaka i arkiven,
- att protokoll och underlag bevaras under erforderlig eller lämplig tidsperiod samt att de skyddas från förlust eller skada genom brand, ogynnsamma miljöförhållanden etc.

Granskning av försök

I inspektionerna av testanläggningar ingår vanligtvis bl.a. granskningar av pågående eller avslutade försök. Ofta begär registreringsmyndigheterna även särskilda granskningar av försök, och sådana granskningar kan utföras oberoende av testanläggningsinspektioner. Eftersom de typer av försök som kan komma att granskas är av mycket varierande slag, är endast en allmän vägledning på sin plats. Inspektörer och andra som deltar i granskningar av försök måste därför alltid använda sitt eget omdöme för att bestämma granskningarnas art och omfattning. Målet skall vara att rekonstruera försöket genom att jämföra slutrapporten med försöksplanen, tillämpliga standardrutiner, primärdata och andra arkiverade underlag.

I vissa fall kan inspektörerna behöva ta hjälp av andra sakkunniga för att kunna genomföra en effektiv granskning av ett försök, t.ex. när det är nödvändigt att undersöka vävnadsprov under mikroskop.

Vid genomförande av en granskning av försök skall inspektören

- ta reda på namn, arbetsbeskrivningar och sammanställningar av utbildning och yrkeserfarenhet för viss utvald personal bland dem som deltar i försöket, som t.ex. försöksledaren och överordnad forskningspersonal,
- kontrollera att det finns tillräckligt med utbildad personal inom de områden försöket berör,
- ta reda på vilka enskilda apparater eller vilken specialutrustning som används i försöket och gå igenom kalibrerings-, underhålls- och serviceanteckningarna för utrustningen,
- granska anteckningarna om testartiklarnas stabilitet, analyser av testartiklar och sammansättningar, analyser av foder etc.,
- försöka, om möjligt genom intervjuer, fastställa de tilldelade arbetsuppgifterna för viss utvald personal bland dem som deltog i försöket för att avgöra om de haft tid att utföra de uppgifter som är angivna i försöksplanen eller rapporten,
- kopiera all dokumentation avseende kontrollförfaranden och sådan information som utgör väsentliga beståndsdelar av försöket, däribland
 - i) försöksplanen,
 - ii) de standardrutiner som tillämpades då försöket genomfördes,
 - iii) loggböcker, laboratorieliggare, akter, arbetsblad, datautskriften etc., kontrollberäkningar (i förekommande fall),
 - iv) slutrapporten.

I försök, där djur (gnagare och andra däggdjur) används, skall inspektörerna följa en viss procentandel av djuren individuellt från deras ankomst till testanläggningen till obduktion. De skall ägna särskild uppmärksamhet åt anteckningar avseende

- djurens kroppsvikt, intag av föda och vatten, dosformulering, administrering etc.,
- kliniska observationer och obduktionsresultat,
- klinisk kemi,

– patologi.

Avslutning av inspektion eller granskning av försök

När en testanläggningsinspektion eller granskning av försök är avslutad skall inspektören vara beredd att diskutera sina slutsatser med representanter för testanläggningen vid ett avslutningsmöte. Inspektören skall även utarbeta en skriftlig rapport, dvs. inspektionsrapporten.

En inspektion som utförs vid en större testanläggning avslöjar sannolikt ett antal mindre avvikelser från GLP-principerna. Vanligen är dessa dock inte så allvarliga att de påverkar giltigheten av de försök som genomförs vid testanläggningen. I sådana fall är det rimligt att inspektören rapporterar att testanläggningen uppfyller kraven på GLP enligt de kriterier som fastställts av (den nationella) GLP-myndigheten. Upplýsningar om de brister eller fel som upptäckts skall dock delges testanläggningen och försäkran inhämtas från dess högsta ledning om att bristerna och/eller felen kommer att rättas till.

Inspektören kan eventuellt behöva besöka testanläggningen på nytt efter en tid för att kontrollera att nödvändiga åtgärder har vidtagits.

Om en grov avvikelse från GLP-principerna har konstaterats under en testanläggningsinspektion eller granskning av försök, och denna avvikelse enligt inspektörens uppfattning kan ha påverkat giltigheten hos det aktuella försöket eller hos andra försök som har utförts vid anläggningen, skall detta rapporteras till (den nationella) GLP-myndigheten. Den åtgärd som denna myndighet, och/eller i förekommande fall registreringsmyndigheten, skall vidta beror på arten och omfattningen av avvikelserna och de lagbestämmelser och/eller föreskrifter som finns inom ramen för programmet för övervakning av att GLP uppfylls.

Om en granskning av försök har utförts på begäran av en registreringsmyndighet skall en fullständig rapport om erhållna resultat sammanställas och sändas till den berörda myndigheten via den behöriga (nationella) GLP-myndigheten.



BILAGA II

Del A

Upphävt direktiv och senare ändringar av det (artikel 9)

Rådets direktiv 88/320/EEG	(EGT L 145, 11.6.1988, s.35)
Kommissionens direktiv 90/18/EEG	(EGT L 11, 13.1.1990, s.37)
Kommissionens direktiv 1999/12/EG	(EGT L 77, 23.3.1999, s.22)

Del B

Tidsfrister för genomförande i nationell lagstiftning (artikel 9)

Direktiv	Tidsfrist för genomförande
88/320/EEG	1 januari 1989
90/18/EEG	1 juli 1990
1999/12/EG	30 september 1999

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 88/320/EEG	Detta direktiv
Artikel 1 – 6	Artikel 1 – 6
Artikel 7	Artikel 8
Artikel 8	_____
Artikel 9	_____
_____	Artikel 9
_____	Artikel 10
Artikel 10	Artikel 11
Bilaga	Bilaga I
_____	Bilaga II
_____	Bilaga III