31989D0569

28.10.1989 URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI L 315/1

SKLEP SVETA
z dne 28. julija 1989
o sprejetju odločbe/priporočila OECD o skladnosti z načeli dobre laboratorijske prakse s strani Evropske gospodarske skupnosti

(89/569/EGS)

SVET EVROPSKIH SKUPNOSTI JE

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske gospodarske skupnosti in zlasti člena 113 Pogodbe,

ob upoštevanju predloga Komisije,

ker je Svet Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) dne 12. maja 1981 sprejel Odločbo o vzajemnem sprejemanju podatkov pri presoji kemikalij, in ker bo v kratkem času sprejel odločbo/priporočilo o Skladnosti z načeli dobre laboratorijske prakse, ki predpisuje, da države članice OECD izvajajo dobro laboratorijsko prakso in za njeno vzajemno priznavanje med državami članicami OECD;

ker bo ta odločba/priporočilo predstavljala okvir za sklenitev dogovorov med državami članicami OECD o vzajemnem priznavanju skladnosti z dobro laboratorijsko prakso;

ker je glavni cilj vsakega dogovora o vzajemnem sprejemanju podatkov, pridobljenih pri nekliničnem preskušanju kemikalij v skladu z dobro laboratorijsko prakso, da se oceni njihova varnost preden se daje v promet, predvsem omogočanje usklajenega razvoja trgovine s kemikalijami med zainteresiranimi strankami;

ker bo vsak tak dogovor omogočil, da se namembna država izogne ponavljanju preskušanj, ter izogibanje oviram v mednarodni trgovini, ki jih to povzroča; ker bo to pomagalo spodbujati izvoz;

ker bo samo sprejemanje podatkov preskusov, pridobljenih na celotnem območju Skupnosti, omogočilo vsem proizvajalcem in laboratorijem v Skupnosti enakovredne pogoje konkurence na trgih zainteresiranih tretjih držav;

ker delovanje notranjega trga na celotnem območju Skupnosti zahteva tudi enotno obravnavanje kemikalij, ki izvirajo iz tretjih držav, s tem tudi enotno obravnavanje rezultatov preskusov na teh izdelkih, pridobljenih v teh državah z namenom dajanja na trg;

ker Skupnost s sprejetjem Direktive Sveta 87/18/EGS z dne 18. decembra 1986 o usklajevanju zakonov in drugih predpisov o uporabo načel dobre laboratorijske prakse ter preverjanju njihove uporabe pri preskusih na kemičnih snoveh [1] ter Direktive Sveta 88/320/EGS z dne 7. junija 1988 o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) [2], že izvaja postopke za uporabo in preverjanje dobre laboratorijske prakse v skladu z zadevno odločbo/priporočilom OECD;

ker je primerno, da Skupnost odobri omenjeno odločbo/priporočilo,

SPREJEL NASLEDNJI SKLEP:

Edini člen

Skupnost odobri osnutek odločbe/priporočila Sveta OECD o skladnosti z načeli dobre laboratorijske prakse.

---

[1] UL L 15, 17.1.1987, str. 29.
[2] UL L 145, 11.6.1988, str. 35.

Besedilo osnutka odločbe/priporočila je priloženo temu sklepu.

Uporabi se postopek, sprejet 1. junija 1988, ki Skupnosti dovoljuje, da sodeluje pri aktih OECD.

V Bruslju, 28. julija 1989

Za Svet

Predsednik

M. CHARASSE

APPENDICE 1

PROJET DE DECISION-RECOMMANDATION DU CONSEIL SUR LA MISE EN CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

LE CONSEIL,

vu les articles 5 a) et 5 b) de la convention relative a l'Organisation de coopération et de développement économiques en date du 14 décembre 1960,

vu la recommandation du conseil, en date du 7 juillet 1977, fixant les lignes directrices pour la procédure et les éléments nécessaires a l'évaluation des effets potentiels des produits chimiques sur l'homme et dans l'environnement C(77)97(final),

vu la décision du conseil, en date du 12 mai 1981, relative a l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques C(81)30 (final) et, en particulier, la recommandation invitant les pays membres, lors d'essais de produits chimiques, a appliquer les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire, présentés dans l'annexe 2 a cette décision,

vu la recommandation du conseil, du 26 juillet 1983, relative a la reconnaissance mutuelle de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, C(83)95 (final),

vu les conclusions de la troisième réunion a haut niveau du groupe des produits chimiques (OCDE, Paris, 1988),

considérant la nécessité d'assurer que les données d'essais sur des produits chimiques, fournies aux autorités responsables a des fins d'évaluation et pour d'autres utilisations liées a la protection de la santé humaine et de l'environnement, sont de haute qualité, valides et fiables;

considérant la nécessité de réduire autant que possible la répétition des essais de produits chimiques et donc d'utiliser de façon plus efficace le nombre limité de laboratoires et de spécialistes et de diminuer le nombre d'animaux utilisés dans le essais;

considérant que la reconnaissance des systèmes de vérification de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire facilitera l'acceptation mutuelle des données et, de ce fait, limitera la répétition d'essais de produits chimiques;

considérant que la reconnaissance des systèmes de vérification de la mise en conformité repose sur la compréhension des systèmes établis dans le pays membre ou les données sont obtenues et sur la confiance a leur accorder;

considérant que des approches harmonisées de la vérification de la mise en conformité faciliteraient considérablement l'établissement de la confiance nécessaire que les systèmes établis dans d'autres pays doivent inspirer;

sur la proposition de la réunion conjointe du comité de gestion du programme spécial sur le contrôle des produits chimiques et du groupe des produits chimiques, approuvée par le comité de l'environnement,

PARTIE I

Principes de BPL et vérification de la mise en conformité

1. DECIDE: Les pays membres dans lesquels, à des fins d'évaluation liée à la protection de la santé et de l'environnement, des essais de produits chimiques sont réalisés, conformément à des principes de bonnes pratiques de laboratoire compatibles avec les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire tels qu'ils sont présentés dans l'annexe 2 de la décision du conseil C(81)30 (final) („Principes de BPL"),

   i) instituent au niveau national des systèmes de vérification de la mise en conformité aux principes de BPL, fondés sur des inspections de laboratoire et sur des vérifications d'études:

   ii) désignent une ou plusieurs autorités pour remplir les fonctions requises par les systèmes de vérification de la mise en conformité

   et

   iii) déclaration établissant qu'un essai a été effectué conformément aux principes de BPL et à toutes autres dispositions contenues dans les réglementations ou les procédures administratives nationales relatives aux bonnes pratiques de laboratoire.

2. RECOMMANDE que les pays membres, en instituant et en mettant en œuvre des systèmes de vérification de la mise en conformité aux principes de BPL, se conforment aux „Guides pour les systèmes de vérification de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire" et aux „Directives pour la conduite d'inspections de laboratoire et de vérifications d'études", figurant respectivement aux annexes I et II qui font partie intégrante de la présente décision-recommandation.

PARTIE II

Reconnaissance, entre pays membres, de la mise en conformité aux BPL

1. DECIDE: Les pays membres reconnaissent l'assurance donnée par un autre pays membre que les données d'essais ont été obtenues conformément aux principes de BPL, si cet autre pays membre se conforme à la partie I ci-dessus et à la partie II paragraphe 2 ci-dessous.

2. DECIDE: Les pays membres, à des fins de reconnaissance de l'assurance dont il est question au paragraphe 1 ci-dessus:

   i) désignent une ou plusieurs autorité(s) chargée(s) d'assurer la liaison sur le plan international et de remplir d'autres fonctions liées à la reconnaissance, telles que celles mentionnées dans la présente partie et dans les annexes à la présente décision-recommandation;

   ii) échangent avec d'autres pays membres des informations utiles relatives à leurs systèmes de vérification de la mise en conformité, conformément aux orientations figurant à l'annexe III, qui fait partie intégrante de la présente décision-recommandation

   et

   iii) mettent en place des procédures permettant, si des justifications existent, que des informations concernant la mise en conformité aux BPL d'un laboratoire situé sur leur territoire (y compris des informations concernant un essai particulier) puissent être obtenues par un autre pays membre.

3. DECIDE: La recommandation du conseil relative à la reconnaissance mutuelle de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire C(83)95 (final) est abrogée.

PARTIE III

Activités futures de l'OCDE

1. CHARGE le comité de l'environnement et le comité de gestion du programme spécial sur le contrôle des produits chimiques de s'assurer que les „Guides pour les systèmes de vérification de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire" et les „Directives pour la conduite d'inspections de laboratoire et de vérifications d'études" figurant aux annexes I et II sont mis à jour et complétés, le cas échéant, à la lumière de l'évolution des connaissances et de l'expérience des pays membres, ainsi que des travaux pertinents menés dans d'autres organisations internationales.

2. CHARGE le comité de l'environnement et le comité de gestion du programme spécial sur le contrôle des produits chimiques de mener un programme de travail destiné à faciliter la mise en œuvre de la présente décision-recommandation, et de s'assurer que les questions techniques et administratives associées à l'application des principes de BPL et à la mise en œuvre de systèmes de vérification de la mise en conformité à ces bonnes pratiques de laboratoire, font l'objet d'un échange continu d'informations et d'expériences.

3. CHARGE le comité de l'environnement et le comité de gestion du programme spécial sur le contrôle des produits chimiques d'examiner les actions entreprises par les pays membres en application de la présente décision recommandation.

ANNEXE I

GUIDES POUR LES SYSTEMES DE VÉRIFICATION DE LA MISE EN CONFORMITÉ AUX BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

Afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données d'essai obtenues en vue de leur soumission aux autorités responsables des pays membres de l'OCDE, il est essentiel d'harmoniser dans une certaine mesure les systèmes adoptés afin de vérifier la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, leur équivalence, leur qualité et leur rigueur. Ce document a pour objet de fournir aux pays membres de l'OCDE des conseils pratiques et détaillés sur la structure, les dispositifs et les systèmes qu'ils doivent adopter pour élaborer les programmes nationaux de vérification de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, de manière à ce que leurs programmes soient acceptables à l'échelon international.

Il est entendu que les pays membres adopteront des principes de BPL et établiront des systèmes de vérification de la mise en conformité, conformément aux pratiques légales et administratives en vigueur dans leur pays et aux priorités fixées pour certaines questions telles que les catégories de produits chimiques et les types d'essais entrant dans le domaine d'application, initial et ultérieur de ces mesures. Etant donné que les pays membres peuvent établir plus d'une autorité chargée de contrôler la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire en raison du cadre juridique qu'ils ont instaure en vue du contrôle des produits chimiques, il se peut que plus d'un programme de mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire soit établi. Les conseils formulés dans les paragraphes suivants valent, le cas échéant, pour chacune de ces autorités et chaque programme de mise en conformité.

DEFINITIONS

Les définitions des termes données dans les „Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire" (annexe 2á la decision-recommandation du conseil C(81)30(final)sont applicables à ce document. S'y ajoutent les définitions suivantes:

Principes de BPL: principes de bonnes pratiques compatibles avec les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire.

Vérification de la mise en conformité aux BLP: inspection périodique de laboratoires et/ou vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de BPL.

Programme national de mise en conformité aux BLP: dispositif particulier établi par un pays membre pour vérifier la mise en conformité au BPL effectuée par des laboratoires situes sur son territoire, au moyen d'inspections et de vérifications d'études.

Autorité nationale de vérification en matière de BLP: organisme crée dans un pays membre pour contrôler la mise en conformité aux BPL par les laboratoires situes sur son territoire et remplir d'autres fonctions du mème ordre relatives aux BPL, qui pourront être définies au niveau national. Il est entendu que plusieurs organismes de ce type peuvent être crées dans un pays membre.

Inspection de laboratoire: examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans le laboratoire, afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de BPL. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalises du laboratoire sont examinés, le personnel technique d'encadrement est interviewé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par le laboratoire sont évaluées, et il en est rendu compte dans un rapport.

Vérification d'étude: comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport provisoire ou final, en vue de déterminer si les données brutes on été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport, et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité.

Inspectiez: personne qui réalise l'inspection du laboratoire pour le compte de l'autorité (nationale) de vérification en matièrè de BPL.

Degré de conformité aux BLP: degré d'adhésion aux principes de BPL d'un laboratoire, qui est évalué par l'autorité(nationale) de vérification en matièrè de BPL.

Autorité réglementaire: organisme national ayant juridiquement compétence pour les questions touchant au contrôle des produits chimiques.

COMPOSANIES DES SYSTEMES VÉRIFICATION DE LA MISE EN CONFORMITÉ

Administration

Un programme (national) de mise en conformité aux BPL dont relever des compétences d'un organisme constitue dans les règles, ayant une identité juridique, pourvu d'un personnel adéquat et fonctionnant dans un cadre administrant bien précis.

Les pays membres doivent:

— s'assurer que l'autorité (nationale) de vérification en matièré de BPL est directement responsable des activités menées par une „équipe" appropriée d'inspecteurs, ayant les compétences techniques et scientifiques nécessaires, ou est responsable en dernier ressort de activités de ladite „équipe",

— publier les documents concernant l'adoption des principes de BPL sur leur territoire,

— publier des documents fournissant des informations détaillées sur le programme (national) de mise en conformité aux BPL y compris des informations sur le cadre juridique ou administratif de ce programme et des référencés aux lois promulguées, textes normatifs (règlements, codes d'usage, par exemple), manuels d'inspection, notes d'orientation, été,

— conserver des archives sur les inspections de laboratoires (et leur degré de conformité aux BPL), et les vérifications d'études.

Pour favoriser le rapprochement et les contacts au niveau international, les pays membres sont invités à communiquer a l'OCDE et aux autres pays membres (par exemple par la biais du mécanisme complémentaire d'échange d'informations sur la nature et la disponibilité da la documentation portant sur les BPL, qui a été établie ainsi que l'adresse et le numéro de téléphone de l'autorité (nationale) de vérification en matièré de BPL.

Confidentialité

Les autorités (nationales) de vérification en matièré de BPL ont accès à des informations ayant une valeur commerciale et, éventuellement, peuvent mème avoir besoin de retirer d'un laboratoire des documents sensibles sur le plan commercial, ou de sày référer de façon détaillée dans leurs rapports.

Les pays membres doivent:

— prendre des dispositions appropriées pour empêcher toute divulgation, non seulement par les inspecteurs mais aussi par toute autre personne ayant accès à des informations confidentielles du fait d'activités de vérification de la mise en conformité aux BPL.

— s'assurer que, excepte le cas ou toutes les informations sensibles sur le plan commercial et confidentiel on été retirées les rapports d'inspections des laboratoires et de vérifications d'études ne sont mis à la disposition que des autorités réglementaires et, le cas échéant, des laboratoires inspectés ou concernés par les vérifications d'études et on des commettants des études.

Les noms des laboratoires soumis à des inspections dans le cadre d'un programme (national) de mise en conformité aux BPL, leur degré de conformité aux principes relatifs aux BPL et les dates des inspections doivent être mis à la disposition des autorités (nationales) de vérification en matièré de BPL d'autres pays membres sur demande.

Personnel et formation

Les autorités nationales de vérification en matièré de BPL doivent:

— s'assurer que il y a un nombre suffisant d'inspecteurs.

Le nombre d'inspecteurs requis dépend:

a) du nombre de laboratoires inclus dans le programme (national) de mise en conformité aux BPL;

b) de la périodicité a laquelle le degré de conformité des laboratoires doit être évalue;

c) du nombre et de la complexité des études entreprises par ces laboratoires;

d) du nombre d'inspections ou de vérifications particulières, expressément demandées par les autorités réglementaires.

— s'assurer que les inspecteurs possèdent des qualifications suffisantes et une formation adéquate.

Les inspecteurs doivent avoir des qualifications et une expérience pratique dans l'ensemble des disciplines intéressant les essais de produits chimiques. I es autorités (nationales) de vérification en matièré de BPL doivent;

a) faire en sorte que des dispositions soient prises pour donner une formation appropriée aux inspecteurs, compte tenu des qualifications et de l'expérience de channe;

b) encourager les consultations compris les activités confrontés de formation, le cas échéant, avec le personnel des autorités (nationales) de vérification en matière de BPL des autres pays membres en vue de favoriser l'harmonisation au niveau international, de l'interprétation et de l'application des principes relatifs aux BPL et de la vérification de la mise en conformité avec ces principes.

— s'assurer qui le personnel d'inspection si a pas un intérêt financier on autre dans les laboratoires inspectes, les études vérifies ou dans les entreprises participant ou financement de ces études.

— fournir aux inspecteurs un novent approprie d'identification par exemple, une carte d'identite

Les inspecteurs peuvent:

— faire partie du personnel de l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL.

— faire partie du personnel permanent d'un organisme distinct de l'autorité (nationale)de vérification en matière de BPL.

— être employés sous contrat, ou sous une autre forme, par l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL pour réaliser des inspections de laboratoire ou des vérification d'études.

Dans ces deux derniers cas, l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL doit avoir en dernier ressort la responsabilité de déterminer le degré de mise en conformité aux BPL, des laboratoires et la qualité et l'acceptabilité d'une vérification d'étude, et de prendre toute mesure pouvant s'avérer nécessaire, compte tenu de résultats des inspections de laboratoire ou des vérifications d'études.

Programmes de mise en conformité aux BPL.

La vérification de la mise en conformité aux BPL vise et établir si les laboratoires ont appliqué, pour la conduite de leurs études, les principes de bonnes pratiques de laboratoire et s'ils sont en mesure de garantir une qualité suffisante pour les données obtenues. Comme cela est indiqué ci-dessus, les pays membres doivent publier des informations détaillées sur leurs programmes (nationaux) de mise en conformité aux BPL. Ces informations doivent entre autres:

— définir la portée et l'ampleur du programme.

Un programme (national) de mise en conformité aux BPL peut porter seulement sur une gamme restreinte de produits chimiques, par exemple les produits chimiques industriels, les pesticides, les produits pharmaceutiques, été.. ou peut inclure tous les produits chimiques. La portée du contrôle de la mise en conformité doit être précisée en ce qui concerne tant les catégories de produits chimiques que les types d'essais en faisant l'objet, qui peuvent être notamment, chimiques, toxicologiques et/ou ecotoxicologiques,

— donner une indication sur le mécanisme par lequel les laboratoires sont inscrits au programme de mise en conformité aux BPL.

L'application des principes de BPL aux données concernant l'innocuité des produits pour la santé et l'environnement, qui ont été obtenues a des fins réglementaires, peut être obligatoire. Il convient de mettre en place une procédure en vertu de laquelle les laboratoires pourront faire vérifier par l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL compétente, l'eut mise en conformité aux BPL.

— contenir des informations sur les catégories d'inspection de laboratoire et de vérifications d'études.

Un programme (national) de mise en conformité aux BPL doit comprendre:

i) des inspection régulières de laboratoires – autrement dit le contrôle périodique des laboratoires, en principe tous les deux ans. Ces inspections comprennent a la fois une inspection générale du laboratoire et la vérification limitée d'une étude en cours ou déjà achevée;

ii) des inspections de laboratoires et vérifications d'études spéciales faites a la demande d'une autorité réglementaire–par exemple les inspections et vérifications déclenchées par une demande formulée a la suite de la soumission des données a une autorité réglementaire,

— définir les pouvoirs des inspecteurs quant a leur accès aux laboratoires et aux données détenues par ceux–ci.

Si les inspecteurs ne veulent pas le plus souvent pénétrer dans les laboratoires contre le gré de la direction du laboratoire, il pend se produire que l'accès au laboratoire et aux données soit essentiel pour protéger la santé publique ou l'environnement. I es prouvions, dont dispose l'autorité (nationale) de vérifications matière de BPl, doivent être définis pour de telles circonstances.

— décrire les procédures d'inspection et de vérification d'études pour contrôler la mise en conformité aux BPL.

La documentation doit indiquer les méthodes qui seront employées pour examiner a la fois la structure administrative et les conditions dans lesquelles les études de laboratoire sont préparées, réalisées, contrôlées et enregistrées. I es directives applicables a ces procédures figurent dans l'annexe II a la présente decision-recommandation,

— décrire les mesures susceptibles d'être prises dans le cadre du suicides inspections de laboratoire et vérifications d'études.

Suivi des inspection de laboratoires et des vérification d'études

Lorsqu'une inspection de laboratoire ou vérification d'étude achevée, l'inspecteur doit établir un rapport écrit sur ses conclusions.

L es pays membres doivent prendre des mesures lorsque des essais pat rapport aux principes de BPL sont constates pendant ou après une inspection ou une vérification d'étude. Ces mesures doivent être décrites dans des documents émanant de l'autorité (nationale)de vérification en matière de BPL.

Si une inspection de laboratoire ou une vérification d'étude ne revéle que des écarts mineurs par rapport aux principes de BPL le laboratoire est tenu de rectifier de tels écans mineurs.

L'inspecteur peut avoir besoin, à un moment opportun, de retourner sur les lieux pour verifer que des rectifications ont été apportées.

Si aucun ecart n'est constate, on seulement un écart mineur, les autorités (nationales) de vérification en matiére de BPL peuvent:

— publier une declaration indiquant que le laboratoire a été inspecte et que son fonctionnement a été estimé conforme aux principes de BPL. La date de l'inspection doit y figurer, et le cas échéant, les catégories d'essais inspectes dans le laboratoire à ce moment la devront étre inclus: ces declarations peuvent étre utilisées pour fournir des informations aux autorités (nationales) de vérification en matiére de BPL dans d'autres pays membres

et/ou

— communiquer à l'autorité reglementaire qui a demande la vérification d'étude un rapport detaillé sur les conclusions.

Quand de graves ecarts constates, les mesures que peuvent prendre les autorités de vérification en matiére de BPL dependent des circonstances particuliéres à chaque cas et des dispositions légales ou administratives en vertu desquelles le contróle da la mise en conformité aux BPL a éte institué dans chaque pays. Sans qu'elles ne se limitent à cela, les mesures susceptibles d'étre prises consistent notamment à:

— publier una déclaration fournissant des détails sur les défaillances ou anomalies constatées et susceptibles d'alterer la validite des etudes conduites dans le laboratoitre,

— suspendre les inspection ou vérification d'études d'un laboratoire et, par exemple, lorsque cela es possible sur le plan administratif, exclure le laboratoire du programme (national) de mise en conformité aux BPL ou de toue liste ou de tou registre existants de laboratoires soumis aux inspections en matiére de BPL,

— exiger qu'une déclaration indiquant de façon détaillée les écarts soit jointe aux rapports d'études spécifiques,

— introduire une action devant les tribunaux, dès lors que la situation le justifie et que les procédures légales ou administratives le permettent.

Si de graves écarts sont relevés qui peuvent avoir affecté certaines études, l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL doit envisager la nécessité de transmettre ses conclusions aux autorités réglementaires compétentes ou aux autorités (nationales) de vérification en matière de BPL d'autres pays membres.

Procédures d'appel

Les problèmes ou divergences de vues surgissant entre les inspecteurs et la direction des laboratoires sont normalement résolus pendant l'inspection ou la vérification d'étude. Toutefois, il n'est pas toujours possible de parvenir à un accord. Il faut faire en sorte qu'il existe une procédure donnant la possibilité au laboratoire d'exposer son point de vue concernant les conclusions d'une inspection de laboratoire ou d'une vérification d'étude en vue de contrôler la

ANNEXE II

DIRECTIVES POUR LA CONDUITE D'INSPECTIONS DE LABORATOIRES ET DE VERIFICATIONS D'ETUDES

INTRODUCTION

L'objet de la présente annexe est d'énoncer des directives mutuellement acceptables par les pays membres de l'OCDE, pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérifications d'études. Elle traite principalement des inspections de laboratoires, auxquelles se consacrent en grande partie les inspecteurs chargés de vérifier la mise en conformité aux BPL. Les inspections de laboratoires comportent le plus souvent une vérification d'étude à caractère limité, ou „examen". Ces vérifications d'études devront aussi être menées de temps à autre ù la demande, par exemple, d'une autorité réglementaire. On trouvera à la fin de cette annexe des indications d'ordre général sur la conduite de vérifications d'études détaillées.

Les inspections de laboratoires visent à déterminer le degré de conformité des installations d'essais et des études de laboratoire auxprincipes de BPL et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour que les autorités nationales réglementaires puissent procéder à une évaluation et prendre des décisions. Les inspections donnent lieu à l'établissement de rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essais aux principes de BPL. Les laboratoires doivent être inspectés de façon régulière sur une base routinère afin que l'on puisse constituer et tenir à jour un dossier sur la mise en conformité aux BPL d'un laboratoire.

DEFINITIONS

Les définitions de termes dans les „Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire" [annexe I à la décision du conseil C(81)30 (final)] et dans l'annexe I à cette décision-recommandation s'appliquent à la présente annexe.

INSPECTIONS DE LABORATOIRES

Des inspections visant à vérifier la mise en conformité aux principes de BPL peuvent ètre effectuées dans tout laboratoire ou sont obtenues, à des fins de réglementation, des données sur l'innocuité des produits pour la santé et l'environnement. Les inspecteurs peuvent ètre tenus de vérifier les données relatives aux propriétés physiques, chimiques, toxicologiques ou écotoxicologiques d'une substance ou d'une préparation. Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide de spécialistes de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, le jugement des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la mise en conformité aux principes de BPL est essentiel. Il n'en reste pas moins que les inspecteurs doivent s'efforcer d'adopter une démarche uniforme pour évaluer si, dans le cas d'un laboratoire précisou d'une étude particulière, un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de BPL.

Dans les sections suivantes, des directives sont données sur les divers aspects de l'installation d'essais, y compris à son personnel et aux procédures qui sont susceptibles d'ètre examinées par les inspecteurs de laboratoires. Dans chacune des sections, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection de laboratoire sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne se veulent pas exhaustives et ne doivent pas ètre considérées comme telles.

Les inspecteurs ne doivent pas se préoccuper de la nécessité ou des objectifs de l'étude, ni de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement. Ces questions sont du ressort des autorités réglementaires auxquelles les données sont soumises à des fins de réglementation.

Les inspections de laboratoires et les vérifications d'études perturbent inévitablement les activités normales des laboratoires. Les inspecteurs doivent donc effectuer leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi, et dans la mesure du possible, tenir compte des souhaits de la direction du laboratoire quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties del'installation.

Lors des inspections de laboratoires et vérifications d'études, les inspecteurs ont accès à des données confidentielles ayant une valeur commerciale. Il est indispensable qu'ils veillent à ce que ces informations ne soient vues que par le personnel autorisé. Leurs obligations à cet égard auront été définies dans leur progamme (national) de vérification de la mise en conformité aux BPL.

PROCEDURES D'INSPECTION

Pré-inspection

Objet: faire connaitre à l'inspecteur le laboratoire soumis à inspection, notamment sa structure administrative, l'agencement de ses locaux et l'éventail des études qui y sont effectuées.

Avant d'effectuer une inspection de laboratoire ou une vérification d'étude, les inspecteurs doivent se familiariser avec l'installation qu'ils vont visiter. Ils doivent passer en revue toutes les informations existantes sur le laboratoire. Ces informations peuvent comprendre des rapports d'inspection antérieurs, un plan des locaux, des organi grammes, des rapports d'étude, des protocoles d'essai, ainsi qu'un *curriculum vitae* (CV) du personnel d'encadrement. Ces documents apporteront des renseignements sur:

— la nature, les dimensions et l'agencement du laboratoire,

— l'éventail des études susceptibles d'être rencontrées au cours de l'inspection

et

— la structure administrative du laboratoire.

Les inspecteurs doivent noter en particulier les carences éventuelles des inspections de laboratoire précédentes. Lorsqu'aucune inspection de laboratoire n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de pré-inspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

Les laboratoires doivent être informés de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée de la visite d'inspection. Les laboratoires peuvent ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas ou des documents ou dossiers particuliers doivent être examinés, il peut être utile d'en informer le laboratoire à l'avance afin que celui-ci puisse les communiquer immédiatement à l'inspecteur au cours de sa visite.

Réunion préliminaire

Objet: informer la direction et le personnel du laboratoire des raisons de l'inspection de laboratoire ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu et identifier les secteurs de laboratoire, les études choisies pour vérification, les documents et les membres du personnel susceptibles d'être concernés.

Les détails administratifs et pratiques d'une inspection de laboratoire ou d'une vérification d'étude doivent être examinés avec la direction du laboratoire au début de la visite. A la réunion préliminaire, les inspecteurs doivent:

— présenter dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite,

— indiquer la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection du laboratoire, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'étude, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction,

— demander des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel du laboratoire,

— demander des informations sur la conduite parallèle d'études soumises aux BPL et d'autres études auxquelles ceux-ci ne s'appliquent pas,

— procéder à une première détermination des parties du laboratoire concernées par l'inspection,

— décrire les documents et spécimens qui seront nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude(s).

Avant de mener plus loin une inspection de laboratoire, il est souhaitable que l'inspecteur prenne contact avec le service dulaboratoire chargé de l'assurance qualité (AQ).

En règle générale, les inspecteurs trouvent utile d'être accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance qualité lors dela visite d'une installation.

Les inspecteurs peuvent éventuellement demander qu'une pièce leur soit réservée pour examiner les documents et pour d'autres activités.

Organisation et personnel

Objet: déterminer si le laboratoire dispose d'un personnel qualifié, de ressources en personnel et de services de soutien suffisants pour la diversité et le nombre des études entreprises; vérifier que la structure administrative est appropriée et que la direction a mis en place pour son personnel une politique de formation et de surveillance sanitaire, adaptée aux études entreprises dans le laboratoire.

La direction doit être invitée à fournir certains documents, par exemple:

— un plan des locaux,

— les organigrammes de la gestion de l'installation et de son organisation au plan scientifique,

— les CV du personnel d'encadrement impliqué dans la (les) catégorie(s) d'études choisies pour vérification,

— la (les) liste(s) des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et d'achèvement, les systèmes d'essai, la voie d'administration et le nom du directeur d'étude,

— la politique suivie en matière de formation du personnel et de surveillance sanitaire, si celle-ci a été établie,

— des dossiers sur la formation du personnel, dans la mesure de leur disponibilité,

— un index des modes opératoires normalisés du laboratoire,

— les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées,

— les listes des directeurs d'études impliqués dans les études vérifiées.

L'inspecteur doit vérifier, en particulier:

— les listes des études en cours et terminées pour évaluer le volume des travaux entrepris par le laboratoire,

— l'identité et les qualifications des directeurs d'étude, du responsable du service assurance qualité, ainsi que celles d'autres membres du personnel d'encadrement,

— l'existence de modes opératoires normalisés pour tous les domaines d'essai pertinents.

Programme d'assurance qualité (AQ)

Objet: déterminer si la direction du laboratoire dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de BPL.

Le responsable du service assurance qualité (AQ) doit être invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévues pour l'inspection et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les observations effectuées lors de la vérification de la qualité.

Les inspecteurs doivent vérifier:

— les qualifications du responsable AQ et de tout le personnel du service placé sous sa direction,

— l'indépendance du service AQ par rapport au personnel participant aux études,

— la façon dont le service AQ programme et effectue les inspections, et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude, ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'inspection et de vérification de la qualité,

— les dispositions prévues pour assurer la vérification sur la base d'échantillons dans le cas ou la durée des études est si brève qu'il est impossible de vérifier chacune d'entre elles,

— l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité lors de la réalisation pratique de l'étude,

— les procédures d'assurance qualité applicables à la vérification du rapport final, afin de veiller à ce que celui-ci soit conforme aux données brutes,

— la notification à la direction, par le service AQ, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude,

— les mesures prises par le service AQ lorsque des écarts sont constatés,

— le rôle de l'AQ (le cas échéant) dans le cas ou des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des laboratoires sous-traitants,

— la contribution (le cas échéant) du service AQ à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

Installations

Objet: déterminer si les dimensions, la construction, l'agencement et la localisation du laboratoire lui permettent de répondre aux exigences des études entreprises.

L'inspecteur doit vérifier:

— que l'agencement de l'installation permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les substances d'essai, les animaux, les régimes alimentaires, les spécimens pathologiques, etc. d'une étude ne puissent être confondus avec ceux d'une autre,

— qu'il existe des procédures de contrôle et de surveillance des conditions d'environnement et qu'elles opèrent convenablement dans les zones les plus importantes, comme l'animalerie et les autres salles réservées aux systèmes d'essai biologiques, les aires de stockage des substances d'essai et les secteurs de laboratoires,

— que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les parasites, en cas de besoin.

Soin, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques

Objet: déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux oud'autres systèmes d'essai biologiques, le laboratoire dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soin, leur logement et leur confinement, de manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Un laboratoire peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques oud'autres systèmes cellulaires ou infracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logementet au confinement que l'inspecteur doit vérifier. En se fiant à sonjugement, l'inspecteur vérifie selon les systèmes d'essai:

— que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai biologiques utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer,

— que des dispositions sont prévues pour mettre en quarantaine les animaux et les végétaux introduits dans l'installation, et qu'elles fonctionnent de manière satisfaisante,

— que des dispositions sont prévues pour isoler les animaux (ou les autres éléments d'un système d'essai, le cas échéant) dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont malades ou porteurs de maladies,

— qu'un contrôle et des registres appropriés sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai soient prévus,

— que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système d'essai biologique est adéquate, bien entretenu et efficace,

— que les cages, râteliers, réservoirs et autres récipients, ainsi que les autres équipements accessoires sont maintenus dans un état de propreté suffisant,

— que les analyses visant à vérifier les conditions d'environnement et les systèmes de soutien sont effectuées de la façon requise,

— qu'il existe des dispositifs pour l'enlèvement et l'évacuation des déchets animaux et des résidus des systèmes d'essai et que ces dispositifs sont utilisés de façon à réduire au minimum l'infestation par les parasites, les odeurs, les risques de maladies et la contamination de l'environnement,

— que des aires de stockage sont prévues pour les aliments pour animaux ou des produits équivalents, pour tous les systèmes d'essai; que ces aires ne sont pas utilisées pour stocker d'autres matériaux tels que substances d'essai, produits chimiques de lutte contre les parasites ou désinfectants, et qu'elles sont séparées des zones abritant les animaux ou les autres systèmes d'essai biologiques,

— que les aliments et les litières stockés doivent ètre à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

Objet: déterminer si le laboratoire dispose d'appareils en bon étatde marche, convenablement situés, en quantité suffisante et de capacité adéquate pour répondre aux exigences des essais qui y sont effectués et s'assurer que les matériaux, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés utilisés et stockés.

L'inspecteur doit vérifier:

— que les appareils sont propres et en bon état de marche,

— que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la normalisation et l'étalonnage des appareils,

— que les matériaux et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés à la bonne température et que les dates d'expiration sont respectées. Les étiquettes des réactifs devraient en indiquer l'origine, la nature et la concentration et/ou d'autres informations pertinentes,

— que identification des spécimens précise bien le système d'essai, l'étude effectuée, la nature et la date de prélèvement du spécimen,

— que les appareils et les matériaux utilisés n'interfèrent pas avec le système d'essai.

Systèmes d'essai

Objet: déterminer s'il existe des procédures appropriées pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par lesétudes entreprises dans le laboratoire, par exemple des systèmes chimiques, physiques, cellulaires, microbiologiques, végétaux ou animaux.

Systèmes d'essai physiques et chimiques

L'inspecteur doit vérifier:

— que la stabilité des substances d'essai et de référence a été déterminé conformément aux prescriptions éventuelles du plan d'étude, et que les substances de référence visées dans les plans d'essai ont été utilisées,

— qu'il existe des modes opératoires normalisés pour toutes les activités du laboratoire et que leurs dispositions sont respectées,

— que dans les systèmes automatisés, les données obtenues sous forme de graphiques, de courbes d'enregistrement ou de sorties d'imprimante ont été classées comme données brutes et archivées.

Systèmes d'essai biologiques

Prenant en compte les points pertinents ci-dessus relatifs au soin,au logement et au confinement des systèmes d'essai biologiques,l'inspecteur doit vérifier:

— que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans les plans d'étude,

— que les systèmes d'essai sont identifiés de façon adéquate,

— que les animaux sont identifiés correctement, et si cela est nécessaire et approprié, de manière univoque tout au long de l'étude,

— que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires,

— qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mèmes espèces animales (ou les mèmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des substances différentes,

— que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps,

— que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan d'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/obscurité,

— que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai,

— qu'il existe des registres sur l'examen, la quarantaine, la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai animaux et végétaux ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai biologique,

— que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai ù l'issue des essais.

Substances d'essai et de référence

Objet: déterminer si le laboratoire dispose de procédures destinées(i) à s'assurer que la nature, la puissance, la quantité et la composition des substances d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions et (ii) à réceptionner et à stocker correctement les substances d'essai et de référence.

L'inspecteur doit vérifier:

— qu'il existe des modes opératoires normalisés pour enregistrer la réception, ainsi que pour la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des substances d'essai et de référence,

— que les récipients des substances d'essai et de référence sont correctement étiquetés,

— que les conditions de stockage sont à mème de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des substances d'essai et de référence,

— lorsqu'il y a lieu, que des procédures (modes opératoires normalisés) sont prévues pour déterminer l'identité, la pureté, la composition et la stabilité des substances d'essai et de référence et pour en prévenir la contamination,

— lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus sur la composition, les caractéristiques, la concentration et la stabilité des substances d'essai et de référence,

— lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des procédures (modes opératoires normalisés) pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des substances d'essai et de référence,

— lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des substances d'essai ou de référence sont étiquetés et que des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu,

— si la durée de l'essai est supérieure à quatre semaines, que des échantillons de chaque lot des substances d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée,

— que des procédures sont prévues pour le mélange des substances de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination réciproque.

Modes opératoires normalisés

Objet: déterminer si le laboratoire dispose de modes opératoires normalisés écrits pour tous les aspects importants de ses activités,compte tenu du fait qu'il s'agit là d'un des principaux moyens pour la direction de contrôler les activités du laboratoire. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par le laboratoire.

L'inspecteur doit vérifier:

— que chaque secteur de laboratoire a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés,

— qu'il y a des procédures pour la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés,

— que tout amendement ou changement dans les modes opératoires normalisés a été agréé et daté,

— que des dossiers chronologiques des modes opératoires normalisés sont tenus à jour,

— que des modes opératoires normalisés sont disponibles pour les activités suivantes, et éventuellement pour d'autres activités:

i) réception, identification, étiquetage, manutention, échantillonnage,utilisation et stockage dessubstances d'essai et de référence;

ii) entretien, nettoyage, étalonnage des appareils de mesure et des équipements de régulation des conditions ambiantes;

iii) préparation des réactifs et dosage des préparations;

iv) tenue de registres, établissement de rapports, stockage etconsultation des registres et rapports;

v) préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant le système d'essai;

vi) réception, transfert, localisation, caractérisation, identificationet entretien des systèmes d'essai;

vii) manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin del'étude;

viii) élimination des systèmes d'essai;

ix) utilisation d'agents de lutte contre les parasites et d'agents nettoyants;

x) opérations liées au programme d'assurance qualité.

Réalisation de l'étude

Objet: vérifier qu'il existe des plans d'étude écrits et que les plans et le déroulement des études sont en accord avec les principesde BPL.

L'inspecteur doit vérifier:

— que le plan d'étude a été signé par le directeur d'étude,

— que toutes les modifications apportées au plan d'étude ont été signées et datées,

— lorsqu'il y a lieu, que la date d'agrément du plan d'étude par le commettant a été enregistrée,

— que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés,

— que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés,

— que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison de la modification et sont signées et datées,

— que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriées,

— que le logiciel utilisé dans le cadre de l'étude est fiable, exact et peut ètre validé,

— que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués,

— que les résultats présentés dans les rapports (provisoires ou finals) de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

Compte rendu des résultats de l'étude

Objet: vérifier que les rapports finals sont établis en accord avecles principes de BPL.

Lorsqu'un rapport final est disponible, l'inspecteur doit vérifier:

— qu'il est signé et daté par le directeur d'étude et par les principaux chercheurs,

— que le directeur d'étude a signé une déclaration par laquelle il prend la responsabilité de la validité de l'étude et confirme que l'étude a été conduite conformément aux principes de BPL,

— qu'une déclaration sur l'assurance qualité figure dans le rapport, qu'elle est signée et datée,

— que les amendements éventuels ont été apportés par le personnel compétent,

— que le rapport donne la liste des emplacements dans les „archives" de tous les échantillons, spécimens et données brutes.

Stockage et conservation des documents

Objet: déterminer si le laboratoire a établi des registres et desrapports adéquats et si des dispositions appropriées ont été prises pour assurer le stockage et la conservation en toute sécurité desdocuments et des matériels.

L'inspecteur doit vérifier:

— les salles „d'archives" servant au stockage des plans d'étude, des données brutes, des rapports finaux, des échantillons et des spécimens,

— la procédure de consultation du matériel archivé,

— les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres ou figure le nom des personnes ayant accès aux données brutes, diapositives, etc.,

— qu'un inventaire des matériels retirés des archives ou, à l'inverse, rentrés est tenu,

— que les documents et les matériaux sont conservés pendant le temps nécessaire ou approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, des conditions ambiantes nocives, etc.

VERIFICATIONS D'ETUDES

En général, les inspections de laboratoire comportent, entre autres,des vérifications d'études (limitées); celles-ci peuvent consister en de brefs examens d'études en cours ou complétés. Quand des vérifications d'études particulières sont requises par les autorités réglementaires, la conduite et le compte rendu des études doivent ètre soumis à un examen détaillé. En raison de la grande diversité des études qui peuvent ètre ainsi vérifiées, il ne convient de donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification devront toujours exercer leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectueront. Leur but doit ètre de reconstruire l'étude à partir du plan d'étude,en utilisant les modes opératoires normalisés, les données brutes et autres documents archivés.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts pour mener efficacement une vérification d'étude - parexemple lorsqu'ils doivent examiner au microscope des coupes de tissus.

Lorsqu'il effectue une vérification d'étude, l'inspecteur doit:

— obtenir le nom, la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur d'étude et les principaux chercheurs,

— s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises,

— déterminer les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examiner les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements,

— examiner les registres relatifs à la stabilité des substances d'essai, aux analyses de ces substances et des préparations, aux analyses d'aliments,

— essayer de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien, les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan d'étude,

— se procurer des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment:

  i) le plan de l'étude;

  ii) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque ou l'étude a été faite;

  iii) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc. et

  iv) le rapport final.

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs et d'autres mammifères) sont utilisés, l'inspecteur doit examiner ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux depuisleur arrivée au laboratoire jusqu'à leur autopsie. Il doit accorder une attention particulière aux dossiers concernant:

— le poids corporel des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérées, la préparation et l'administration des doses, etc.,

— les observations cliniques et les résultats d'autopsie,

— les examens biologiques,

— la pathologie.

FIN DE L'INSPECTION OU DE LA VERIFICATION D'ETUDE

Lorsqu'une inspection de laboratoire ou une vérification d'étude estachevée, l'inspecteur doit se tenir prèt à discuter ses conclusionsavec les représentants de l'installation d'essais et établir un rapport écrit, le rapport d'inspection, pour les présenter.

L'inspection de tout grand laboratoire révèle généralement un certain nombre d'écarts mineurs par rapport aux principes de BPL, mais, le plus souvent, ces écarts ne sont pas assez graves pour risquer de compromettre la validité des études réalisées par lelaboratoire. Dans ce cas, l'inspecteur peut légitimement indiquer dans son rapport que le laboratoire opère en conformité avec les principes de BPL en accord avec les critères fixés par l'autorité (nationale) devérification en matière de BPL. Néanmoins, l'inspecteur doit communiquer au laboratoire le détail des insuffisances ou des anomalies décelées et s'assurer auprès de la direction que des mesures seront prises pour y remédier. L'inspecteur devra éventuellement rendre de nouveau visite au laboratoire après un certain temps, afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une vérification d'étude ou une inspection de laboratoire fait apparaitre un grave écart par rapport aux principes de BPL, et sil'inspecteur estime que cet écart peut avoir compromis la validité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation, il doit le notifier à l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL. Les mesures prises par cette autorité dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes ainsi que des dispositions juridiques et/ou administratives figurant dans le programme de mise en conformité aux BPL.

Lorsqu'une vérification d'étude a été réalisée à la demande d'une autorité réglementaire, un compte rendu complet des conclusions doit ètre établi et adressé à l'autorité réglementaire concernée par l'intermédiaire de l'autorité (nationale) compétente de vérification en matière de BPL.

ANNEXE III

ORIENTATIONS POUR L'ECHANGE D'INFORMATIONS CONCERNANT LES SYSTEMES NATIONAUX DE VERIFICATION DE LA MISE EN CONFORMITE

La partie II paragraphe 2 de l'acte du conseil contient une décision aux termes de laquelle les pays membres devront échanger des informations concernant leurs systèmes de vérification de la mise en conformité aux principes de BPL. Cette annexe fournit des orientations sur les types d'information qu'il convient d'échanger. Tandis que des informations concernant tous les aspects traités dans les „Guides pour lessystèmes de vérification de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire" (annexe I) sont utiles pour comprendre les systèmes de vérification de la mise en conformité d'un autre pays, certains types d'information revètent une importance particulière. Ceux-ci concernent:

— les principes de BPL adoptés au plan national,

— la portée du programme national de vérification de la mise en conformité aux principes de BPL en termes de catégories de produits chimiques et de types d'essais entrant dans le domaine d'application,

— l'identité, le statut juridique et la structure administrative de l'autorité (nationale) ou des autorités de vérification en matière de BPL,

— les procédures suivies au cours des inspections de laboratoire et des vérifications d'études ainsi que la périodicité des inspections régulières,

— le nombre et la qualification des inspecteurs,

— les mesures à la disposition de l'autorité (des autorités) (nationale[s]) de vérification en matière de BPL en cas de non-mise en conformité, y compris la possibilité de communiquer aux autres pays membres, lorsqu'il y a lieu, les résultats des inspections de laboratoires et des vérifications,

— les dispositions prises pour protéger la confidentialité des informations,

— les procédures applicables au lancement, au déroulement et à l'établissement des rapports d'inspections de laboratoires et de vérifications d'études, à la demande d'autres pays membres,

— les procédures suivies pour obtenir des informations sur les laboratoires qui ont fait l'objet d'une inspection par une autorité (nationale) de vérification en matière de BPL d'un autre pays membre, notamment sur le degré de conformité de ces laboratoires,

et

— la nature des déclarations des laboratoires établissant que les études ont été réalisées conformément aux principes de BPL.

Il est possible que les autres pays ne reconnaissent pas immédiatement les systèmes nationaux de vérification de la mise en conformité aux principes de BPL. Les pays membres doivent ètredisposés à résoudre les vrais problèmes en faisant preuve d'un espritde coopération. Il se peut qu'un pays membre ne soit pas en mesure d'apprécier l'acceptabilité des systèmes de vérification de la mise en conformité aux BPL d'un autre pays en se fondant uniquement sur l'échange d'informations écrites. Dans ce cas, les pays membres peuvent obtenir l'assurance recherchée en menant des consultations eten procédant à des échanges de vues avec les autorités (nationales) de vérification en matière de BPL concernées. A cet égard, l'OCDE offre un forum permettant de débattre et de résoudre des problèmes liés à l'harmonisation et à l'acceptation internationales des systèmes devérification de la mise en conformité aux BPL.

Pour faciliter les contacts au niveau international et l'échange permanent d'informations, la création d'une seule autorité devérification en matière de BPL, englobant toutes les activités se rapportant aux bonnes pratiques de laboratoire dans un pays membre, présente des avantages évidents. Quand il existe plusieurs autorités, les pays membres doivent s'assurer qu'elles fonctionnent de manière concordante, utilisent des systèmes comparables et ont des programmes de mise en conformité aux BPL analogues. Les pays membres doivent déterminer l'autorité ou les autorités chargées des contacts au niveau international.

Il peut se produire qu'une autorité réglementaire nationale d'un pays membre ait besoin de demander des informations sur le degré de conformité aux BPL d'un laboratoire situé dans un autre pays membre.En de rares occasions et lorsqu'il existe des raisons valables, une vérification d'étude particulière peut ètre demandée par l'autorité réglementaire d'un autre pays membre. Des dispositions doivent ètre prévues pour que ces demandes soient satisfaites et pour que les résultats soient notifiés à l'autorité réglementaire qui en a fait la demande.

Il convient d'établir des contacts formels au niveau international pour l'échange d'informations entre les autorités de vérification en matière de BPL. Il ne faut pas en conclure toutefois que cela empèche tout contact informel entre les autorités réglementaires etl'autorité de vérification en matière de BPL existant dans un autre pays membre, dans la mesure ou les pays membres concernés acceptent de tels contacts.

Les autorités nationales doivent tenir compte du fait que les autorités d'autres pays membres pourraient vouloir assister à une inspection de laboratoire ou une vérification d'étude qu'elles ont expressément demandée, ou peuvent souhaiter que de(s) représentant(s) du pays membre souhaitant une inspection de laboratoire ou une vérification particulière soit (soient) présent(s) à cette inspection ou vérification d'étude. Dans ce cas, les pays membres doivent permettre aux inspecteurs d'un autre pays membre de participer à des inspections et des vérifications d'études réalisées par les autorités de vérification en matière de BPL de leur pays.

APPENDIX I

DRAFT COUNCIL DECISION/RECOMMENDATION ON COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE

THE COUNCIL,

Having regard to Articles 5 (a) and 5 (b) of the convention on the Organization for Economic Cooperation and Development of 14 December 1960;

Having regard to the recommendation of the Council of 7 July 1977 establishing guidelines in respect of procedure and requirements for anticipating the effects of chemicals on man and in the environment, C(77)97 (final);

Having regard to the Decision of the Council of 12 May 1981 concerning the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals, C(81)30 (final) and, in particular, the recommendation that Member States, in the testing of chemicals, apply the OECD principles of good laboratory practice, set forth in Annex 2 of that Decision;

Having regard to the recommendation of the Council of 26 July 1983 concerning the mutual recognition of compliance with good laboratory practice, C(83)95 (final);

Having regard to the conclusions of the third high level meeting of the chemicals group (OECD, Paris, 1988);

Considering the need to ensure that test data on chemicals provided to regulatory authorities for purposes of assessment and other uses related to the protection of human health and the environment are of high quality, valid and reliable;

Considering the need to minimize duplicative testing of chemicals, and thereby to utilize more effectively scare test facilities and specialist manpower, and to reduce the number of animals used in testing;

Considering that recognition of procedures for monitoring compliance with good laboratory practice will facilitate mutual acceptance of data and thereby reduce duplicative testing of chemicals;

Considering that a basis for recognition of compliance monitoring procedures is an understanding of, and confidence in, the procedures in the Member country where the data are generated;

Considering that harmonized approaches to procedures for monitoring compliance with good laboratory practice would greatly facilitate the development of the necessary confidence in other countries' procedures;

On the proposal of the joint meeting of the management committee of the special programme on the control of chemicals and the chemicals group, endorsed by the environment committee,

PART I

GLP principles and compliance monitoring

1. DECIDES that Member countries in which testing of chemicals for purposes of assessment related to the protection of health and the environment is being carried out pursuant to principles of good laboratory practice that are consistent with the OECD principles of good laboratory practice as set out in Annex 2 of the Council Decision C(81)30 (final) („GLP principles") shall:

   (i) establish national procedures for monitoring compliance with GLP principles, based on laboratory inspections and study audits;

   (ii) designate an authority or authorities to discharge the functions required by the procedures for monitoring compliance; and

   (iii) require that the management of test facilities issue a declaration, where applicable, that a study was carried out in accordance with GLP principles and pursuant to any other provisions established by national legislation or administrative procedures dealing with good laboratory practice.

2. RECOMMENDS that, in developing and implementing national procedures for monitoring compliance with GLP principles, Member States apply the „Guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice" and the „Guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits", set out respectively in Annexes I and II which are an integral part of this decision/recommendation.

PART II

Recognition of GLP compliance among Member States

1. DECIDES that Member States shall recognize the assurance by another Member State that test data have been generated in

accordance with GLP principles if such other Member State complies with Part I above and Part II paragraph 2 below.

2. DECIDES that, for purposes of the recognition of the assurance in paragraph 1 above, Member States shall:

   (i) designate an authority or authorities for international liaison and for discharging other functions relevant to the recognition as set out in this Part and in the Annexes to this decision/recommendation;

   (ii) exchange with other Member States relevant information concerning their procedures for monitoring compliance, in accordance with the guidance set out in Annex III which is an integral part of this decision/recommendation; and

   (iii) implement procedures whereby, where good reason exists, information concerning GLP compliance of a test facility (including information focusing on a particular study) within their jurisdiction can be sought by another Member State.

3. DECIDES that the Council Recommendation concerning the mutual recognition of compliance with good laboratory practice, C(83)95 (final), shall be repealed.

PART III

Future OECD activities

1. INSTRUCTS the Environment Committee and the Management Committee of the special programme on the control of chemicals to ensure that the „guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice“ and the „guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits“ set out in Annexes I and II are updates and expanded, as necessary, in light of developments and experience of Member States and relevant work in other international organizations.

2. INSTRUCTS the Environment Committee and the Management Committee of the special programme on the control of chemicals to pursue a programme of work designed to facilitate the implementation of this decision/recommendation, and to ensure continuing exchange of information experience on technical and administrative matters related to the application of GLP principles and the implementation of procedures for monitoring compliance with good laboratory practice.

3. INSTRUCTS the Environment Committee and the Management Committee of the special programme on the control of chemicals to review actions taken by member states in pursuance of this decision/recommendation.

ANNEX I

GUIDES FOR COMPLIANCE MONITORING PROCEDURES FOR GOOD LABORATORY PRACTICE

To facilitate the mutual acceptance of test data generated for submission to regulatory authorities of OECD Member States, harmonization of the procedures adopted to monitor good laboratory practice compliance, as well as comparability of their quality and rigour, are essential. The aim of this Annex is to provide detailed practical guidance to OECD Member States on the structure, mechanisms and procedures they should adopt when establishing national good laboratory practice compliance monitoring programmes so that these programmes may be internationally acceptable.

It is recognized that Member States will adopt GLP principles and establish compliance monitoring procedures according to national legal and administrative practices, and according to priorities they give to, e.g., the scope of initial and subsequent coverage concerning categories of chemicals and types of testing. Since Member States may establish more than one good laboratory practice monitoring authority due to their legal framework for chemicals control, more than one good laboratory practice compliance programme may be established. The guidance set forth in the following paragraphs concerns each of these authorities and compliance programmes, as appropriate.

DEFINITIONS OF TERMS

The definitions of terms in the „OECD principles of good laboratory practice“ (Annex 2 to Council Decision C(81)30 (final)) are applicable to this document. In addition, the following definitions apply:

GLP principles: principles of good laboratory practice, that are consistent with the OECD principles of good laboratory practice as set out in Annex 2 of Council Decision C(81)30 (final).

GLP compliance monitoring: the periodic inspection of laboratories and/or auditing of studies for the purpose of verifying adherence to GLP principles.

(National) GLP compliance programme: the particular scheme established by a Member State to monitor good laboratory practice compliance by laboratories within its territories, by means of inspections and study audits.

(National) GLP monitoring authority: a management body established within a Member State with responsibility for monitoring the good laboratory practice compliance of laboratories within its territories and for discharging other such functions related to good laboratory practice as may be nationally determined. It is understood that more than one such body may be established in a Member State.

Laboratory inspection: an on-site examination of the test facility's procedures and practices to assess the degree of compliance with GLP principles. During inspections, the management structures and operational procedures of the laboratory are examined, key technical personnel are interviewed, and the quality and integrity of data generated by the facility are assessed and reported.

Study audit: a comparison of raw data and associated records with the interim or final report in order to determine whether the raw data have been accurately reported, to determine whether testing was carried out in accordance with the study plan and standard operating procedures, to obtain additional information not provided in the report, and to establish whether practices were employed in the development of data that would impair their validity.

Inspector: a person who performs the laboratory inspections on behalf of the (national) GLP monitoring authority.

GLP compliance status: the level of adherence of a laboratory to the GLP principles as assessed by the (national) GLP monitoring authority.

Regulatory authority: a national body with legal responsibility for aspects of the control of chemicals.

COMPONENTS OF GOOD LABORATORY PRACTICE COMPLIANCE MONITORING PROCEDURES

Administration

A (national) GLP compliance programme should be the responsibility of a properly constituted, legally identifiable management body adequately staffed and working within a defined administrative framework.

Member States should:

— ensure that the (national) GLP monitoring authority is directly responsible for an adequate „team“ of inspectors having the necessary technical/scientific expertise or is ultimately responsible for such a „team“;

— publish documents relating to the adoption of GLP principles within their territories;

— publish documents providing details of the (national) GLP compliance programme, including information on the legal or administrative framework within which the programme operates and references to published acts, normative documents (e.g., regulations, codes of practice), inspection manuals, guidance notes, etc.;

— maintain records of laboratories inspected (and their GLP compliance status) and of studies audited.

To foster international understanding and liaison, Member States should inform the OECD and other Member States (e.g., through the OECD complementary information exchange procedure) of the nature and availability of the documentation on GLP which has been produced, together with the addresses and telephone numbers of the (national) GLP monitoring authorities.

Confidentiality

(National) GLP monitoring authorities will have access to commercially valuable information and, on occasion, may even need to remove commercially sensitive documents from a laboratory or refer to them in detail in their reports.

Member States should:

— make provision for the maintenance of confidentiality, not only by inspectors but also by any other persons who gain access to confidential information as a result of GLP compliance monitoring activities;

— ensure that, unless all commercially sensitive and confidential information has been excised, reports of laboratory inspections and study audits are made available only to regulatory authorities and, where appropriate, to the laboratories inspected or concerned with study audits and/or to study sponsors.

The names of laboratories subject to laboratory inspections within a (national) GLP compliance programme, their levels of compliance with the national GLP principles and the date(s) the inspections were conducted should be made available to (national) GLP monitoring authorities in other Member States upon request.

Personnel and training

(National) GLP monitoring authorities should:

— ensure that an adequate number of inspectors is available

The number of inspectors required will depend upon:

(i) the number of laboratories involved in the (national) GLP compliance programme;

(ii) the frequency with which the GLP compliance status of the laboratories is to be assessed;

(iii) the number and complexity of the studies undertaken by those laboratories;

(iv) the number of special inspections or audits requested by regulatory authorities.

— ensure that inspectors are adequately qualified and trained

Inspectors should have qualifications and practical experience in the range of scientific disciplines relevant to the testing of chemicals. (National) GLP monitoring authorities should:

(i) ensure that arrangements are made for the appropriate training of inspectors, having regard to their individual qualifications and experience;

(ii) encourage consultations, including joint training activities where necessary, with the staff of (national) GLP monitoring authorities in other Member States in order to promote international harmonization in the interpretation and application of GLP principles, and in the monitoring of compliance with such principles.

— ensure that inspectorate personnel have no financial or other interests in the laboratories inspected, the studies audited or the firms sponsoring such studies;

— provide inspectors with a suitable means of identification (e.g., an identity card).

Inspectors may be:

— on the permanent staff of the (national) GLP monitoring authority;

— on the permanent staff of a body separate from the (national) GLP monitoring authority; or

— employed on contract, or by another way, by the (national) GLP monitoring authority to perform laboratory inspections or study audits.

In the latter two cases, the (national) GLP monitoring authority should have ultimate responsibility for determining the GLP compliance status of laboratories and the quality/acceptability of a study audit, and for taking any action based on the results of laboratory inspections or study audits which may be necessary.

(National) GLP compliance programmes

GLP compliance monitoring is intended to ascertain whether laboratories have implemented GLP principles for the conduct of studies and are capable of assuring that the resulting data are of adequate quality. As indicated above, Member States should publish the details of their (national) GLP compliance programmes. Such information should, inter alia:

— define the scope and extent of the programme

a (national) GLP compliance programme may cover only a limited range of chemicals, e.g., industrial chemicals, pesticides, pharmaceuticals, etc., or may include all chemicals. The scope of the monitoring for compliance should be defined, both with respect to the categories of chemicals and to the types of tests subject to it, e.g., physical, chemical, toxicological and/or ecotoxicological.

— provide an indication as to the mechanism whereby laboratories enter the programme

The application of GLP principles to health and environmental safety data generated for regulatory purposes may be mandatory. A mechanism should be available whereby laboratories may have their compliance with GLP principles monitored by the appropriate (national) GLP monitoring authority.

— provide information on categories of laboratory inspections/study audits

A (national) GLP compliance programme should include:

(i) routine laboratory inspections, i.e., the regular monitoring of laboratories, in principle on a two-year cycle. These inspections include both a general laboratory inspection and a (limited) study audit of an on-going or completed study;

(ii) special laboratory inspections/study audits at the request of a regulatory authority, e.g., prompted by a query arising from the submission of data to a regulatory authority.

— define the powers of inspectors for entry into laboratories and their access to data held by laboratories

While inspectors will not normally wish to enter laboratories against the will of the laboratory management, circumstances may arise where laboratory entry and access to data are essential to protect public health or the environment. The powers available to the (national) GLP monitoring authority in such cases should be defined.

— describe the laboratory inspection and study audit procedures for verification of GLP compliance

The documentation should indicate the procedures which will be used to examine both the organizational processes and the conditions under which laboratory studies are planned, performed, monitored and recorded. Guidance for such procedures is available in Annex II to this decision/recommendation.

— describe actions that may be taken as follow-up to laboratory inspections and study audits.

Follow-up to laboratory inspections and study audits

When a laboratory inspection or study audit has been completed, the inspector should prepare a written report of the findings.

Member States should take action where deviations from GLP principles are found during or after a laboratory inspection or study audit. The appropriate actions should be described in documents from the (national) GLP monitoring authority.

If a laboratory inspection or study audit reveals only minor deviations from GLP principles, the laboratory should be required to correct such minor deviations. The inspector may need, at an appropriate time, to return to the facility to verify that corrections have been introduced.

Where no or where only minor deviations have been found, the (national) GLP monitoring authority may:

— issue a statement that the laboratory has been inspected and found to be operating in compliance with GLP principles. The date of inspection and, if appropriate, the categories of tests inspected in the laboratory at that time should be included. Such statements may be used to provide information to (national) GLP monitoring authorities in other Member States;

and/or

— provide the regulatory authority which requested a study audit with a detailed report of the findings.

Where serious deviations are found, the action taken by (national) GLP monitoring authorities will depend upon the particular circumstances of each case and the legal or administrative provisions under which GLP compliance monitoring has been established within their countries. Actions which may be taken include, but are not limited to, the following:

— issuance of a statement, giving details of the inadequacies or faults found which might affect the validity of studies conducted in the laboratory;

— suspension of laboratory inspections or study audits of a laboratory and, for example and where administratively possible, removal of the laboratory from the (national) GLP compliance programme or from any existing list or register of laboratories subject to GLP laboratory inspections;

— the requirement that a statement detailing the deviations be attached to specific study reports;

— action through the courts, where warranted by circumstances and where legal/administrative procedures so permit.

Where serious deviations are found which may have affected specific studies, the (national) GLP monitoring authority should consider the need to inform relevant regulatory authorities or (national) GLP monitoring authorities in other Member States of their findings.

Appeals procedures

Problems, or differences of opinion, between inspectors and laboratory management will normally be resolved during the course of a laboratory inspection or study audit. However, it may not always be possible for agreement to be reached. A procedure should exist whereby a laboratory may make representations relating to the outcome of a laboratory inspection or study audit for GLP compliance monitoring and/or relating to the action the GLP monitoring authority proposes to take thereon.

ANNEX II

GUIDANCE FOR THE CONDUCT OF LABORATORY INSPECTIONS AND STUDY AUDITS

INTRODUCTION

The purpose of this Annex is to provide guidance for the conduct of Laboratory inspections and study audits which would be mutually acceptable to OECD Member States. Is is principally concerned with laboratory inspections, an activity which occupies much of the time of GLP inspectors. A laboratory inspection will usually include a limited study audit or „review" as a part of the inspection, but study audits will also have to be concerned from time to time at the request, for example, of a regulatory authority. General guidance for the conduct of study audits will be found at the end of this Annex.

Laboratory inspections are conducted to determine the degree of conformity of test facilities and laboratory studies with GLP principles and to determine the integrity of data to assure that resulting data are of adequate quality for assessment and decision-making by national regulatory authorities. They result in reports which describe the degree of adherence of a test facility to the GLP principles. Laboratory inspections should be conducted on a regular, routine basis to establish and maintain a record of the GLP compliance status of a test facility.

DEFINITIONS OF TERMS

The definitions of terms in the „OECD principles of good laboratory practice" [Annex 2 to the Council Decision C(81)30 (Final)] and in Annex I to this decision recommendation are applicable to this Annex.

LABORATORY INSPECTIONS

Inspections for compliance with GLP principles may take place in any test facility generating health or environmental safety data for regulatory purposes. Inspectors may be required to audit data relating to the physical, chemical, toxicological or ecotoxicological properties of a substance or preparation. In some cases, inspectors may need assistance from experts in particular disciplines.

The wide diversity of facilities (in terms both of physical layout and management structure), together with the variety of types of studies encountered by inspectors, means that the inspectors must use their own judgement to assess the degree and extent of compliance with GLP principles. Nevertheless, inspectors should strive for a consistent approach in evaluating whether, in the case of a particular laboratory or study, an adequate level of compliance with each GLP principle has been achieved.

In the following sections, guidance is provided on the various aspects of the testing facility, including its personnel and procedures, which are likely to be examined by inspectors. In each section, there is a statement of purpose, as well as an illustrative list of specific items which could be considered during the course of a laboratory inspection. These lists are not meant to be comprehensive and should not be taken as such.

Inspectors should not concern themselves with the need for, or objectives of, the study or the interpretation of the findings of studies with respect to risks for human health or the environment. These aspects are the responsibility of those regulatory authorities to which the data are submitted for regulatory purposes.

Laboratory inspections and study audits inevitably disturb the normal work in a laboratory. Inspectors should therefore carry out their work in a carefully planned way and, so far as practicable, respect the wishes of the management of the laboratory as to the timing of visits to certain sections of the facility.

Inspectors will, while conducting laboratory inspections and study audits, have access to confidential, commercially valuable information. It is essential that they ensure that such information is seen by authorized personnel only. Their responsibilities in this respect will have been established within their (National) GLP compliance monitoring programme.

INSPECTION PROCEDURES

Pre-inspection

Purpose: to familiarize the inspector with the facility which is about to be inspected in respect of management structure, physical layout of buildings and range of studies.

Prior to conducting a laboratory inspection or study audit, inspectors should familiarize themselves with the facility which is to be visited. Any existing information on the facility should be reviewed. This may include previous inspection reports, the layout of the facility, organization charts, study reports, protocols and curricula vitae (CVs) of key personnel. Such documents would provide information on:

— the type, size and layout of the facility;

— the range of studies likely to be encountered during the inspection;

— the management structure of the facility.

Inspectors should note, in particular, any deficiencies from previous laboratory inspections. Where no previous laboratory inspections have been conducted, a pre-inspection visit can be made to obtain relevant information.

Laboratories should be informed of the date and time of inspectors „arrival, the objective of their visit and the length of time they expect to be on the premises. This will allow the laboratory to ensure that the appropriate personnel and documentation are available. In cases where particular documents or records are to be examined, it may be useful to identify these to the laboratory in advance of the visit so that they will be immediately available during the laboratory inspection."

Starting conference

Purpose: to inform the management and staff of the facility of the reason for the laboratory inspection or study audit that is about to take place, and to identify the laboratory areas, study(ies) selected for audit, documents and personnel likely to be involved.

The administrative and practical details of a laboratory inspection or study audit should be discussed with the management of the facility at the start of the visit. At the starting conference, inspectors should:

— outline the purpose and scope of the visit;

— describe the documentation which will be required for the laboratory inspection, such as lists of on-going and completed studies, study plans, standard operating procedures, study reports, etc. Access to and, if necessary, arrangements for the copying of relevant documents should be agreed upon at this time;

— clarify or request information as to the management structure (organization) and personnel of the facility;

— request information as to the conduct, side-by-side, of studies subject to GLP principles with others for which they are not applied;

— make an initial determination as to the parts of the facility to be covered during the laboratory inspection;

— describe the documents and specimens that will be needed for on-going or completed study(ies) selected for study audit.

Before proceeding further with a laboratory inspection, it is advisable for the inspector to establish contact with the laboratory's quality assurance (QA) unit.

As a general rule, when inspecting a facility, inspectors will find it helpful to be accompanied by a member of the QA unit.

Inspectors may wish to request that a room be set aside for examination of documents and other activities.

Organization and personnel

Purpose: to determine whether: the test facility has sufficient qualified personnel, staff resources and support services for the variety and number of studies undertaken; the organizational structure is appropriate; and management has established a policy regarding training and staff health surveillance appropriate to the studies undertaken in the facility.

The management should be asked to produce certain documents, for example:

— floor plans;

— facility management and scientific organization charts;

— CVs of key personnel involved in the type(s) of studies selected for the Study Audit;

— list(s) of on-going and completed studies with information on the type of study, initiation/completion dates, test system, route of administration and name of study director;

— staff training and health surveillance policies, where such policies have been established;

— staff training records where available;

— an index to the facility's standard operating procedures (SOPs);

— specific SOPs as related to the studies or procedures being inspected or audited;

— list(s) of the study directors associated with the study(ies) being audited.

The inspector should check, in particular:

— lists of on-going and completed studies to ascertain the level of work being undertaken by the laboratory;

— the identity and qualifications of the study directors, the head of the quality assurance unit and other key personnel;

— existence of SOPs for all relevant areas of testing.

Quality assurance programme

Purpose: to determine whether the mechanisms used to assure management that laboratory studies are conducted in accordance with GLP principles are adequate.

The head of the quality assurance (QA) unit should be asked to demonstrate the systems and methods for QA inspection and monitoring of studies, and the system for recording observations made during QA monitoring.

Inspectors should check:

— the qualifications of the head of QA, and of all QA staff;

— that the QA unit functions independently from the staff involved in the studies;

— how the QA unit schedules and conducts inspections, how it monitors identified critical phases in a study, and what resources are available for QA inspections and monitoring activities;

— that where studies are of such short duration that monitoring of each study is impracticable, arrangements exist for monitoring on a sample basis;

— the extent and depth of QA monitoring during the practical phases of the study;

— the QA procedures for checking the final report to ensure its agreement with the raw data;

— that management receives reports from QA concerning problems likely to affect the quality or integrity of a study;

— the actions taken by QA when deviations are found;

— the QA role, if any, if studies or parts of studies are done in contract laboratories;

— the part played, if any, by QA in the review, revision and updating of SOPs.

Facilities

Purpose: to determine whether the test facility is of suitable size, construction, design and location to meet the demands of the studies being undertaken.

The inspector should check that:

— the design enables an adequate degree of separation so that, e.g., test substances, animals, diets, pathological specimens, etc. of one study cannot be confused with those of another;

— environmental control and monitoring procedures exist and function adequately in critical areas, e.g., animal and other biological test systems rooms, test substance storage areas, laboratory areas;

— the general housekeeping is adequate for the various facilities and that there are, if necessary, pest control procedures.

Care, housing and containment of biological test systems

Purpose: to determine whether the test facility, if engaged in studies using animals or other biological test systems, has support facilities and conditions for their care, housing and containment, adequate to prevent stress and other problems which could affect the test system and hence the quality of data.

A test facility may be carrying out studies which require a diversity of animal or plant species as well as microbial or other cellular or sub-cellular systems. The type of test systems being used will determine the aspects relating to care, housing or containment that the inspector will monitor. Using his judgement, the inspector will check, according to the test systems, that:

— there are facilities adequate for the test systems used and for testing needs;

— there are arrangements to quarantine animals and plants being introduced into the facility and that these arrangements are working satisfactorily;

— there are arrangements to isolate animals (or other elements of a test system, if necessary) known to be, or suspected of being, diseased or carriers of disease;

— there is adequate monitoring and record-keeping of health, behaviour or other aspects, as appropriate to the test system;

— the equipment for maintaining the environmental conditions required for each test system is adequate, well maintained, and effective;

— animal cages, racks, tanks and other containers, as well as accessory equipment, are kept sufficiently clean;

— analyses to check environmental conditions and support systems are carried out as required;

— facilities exist for removal and disposal of animal waste and refuse from the test systems and that these are operated so as to minimise vermin infestation, odours, disease hazard and environmental contamination;

— storage areas are provided for animal feed or equivalent materials for all test systems; that these areas are not used for the storage of other materials such as test substances, pest control chemicals or disinfectants, and that they are separate from areas in which animals are housed or other biological test systems are kept;

— stored feed and bedding are protected from deterioration by adverse environmental conditions, infestation or contamination.

Apparatus, materials, reagents and specimens

Purpose: to determine whether the laboratory has suitably located, operational apparatus in sufficient quantity and of adequate capacity to meet the requirements of the test being conducted in the facility and that the materials, reagents and specimens are properly labelled, used and stored.

The inspector should check that:

— apparatus are clean and in good working order;

— records have been kept of apparatus operation, maintenance, standardization and calibration;

— materials and chemical reagents are properly labelled and stored at appropriate temperatures and that expiry dates are not being ignored. Labels for reagents should indicate their source, identity and concentration and/or other pertinent information;

— specimens are well identified by test system, study, nature and date of collection;

— apparatus and materials used do not interfere with the test systems.

Test systems

Purpose: to determine whether adequate procedures exist for the handling and control of the variety of test systems required by the studies undertaken in the facility, e.g., chemical and physical systems, cellular and microbic systems, plants or animals.

Physical and chemical systems

The inspector should check that:

— where required by study plans, the stability of test and reference substance were determined and that the reference substances specified in test plans were used;

— SOPs exist to cover laboratory activities and that their provisions are observed;

— in automated systems, data generated as graphs, recorder traces or computer print-outs are documented as raw data and archived.

Biological test systems

Taking account of the relevant aspects referred to above relating to care, housing or containment of biological test systems, the inspector should check that:

— test systems are as specified in study plans;

— test systems are adequately identified;

— animals are adequately and, if necessary and appropriate, uniquely identified thoughout the study;

— housing or containers of test systems are properly identified with all the necessary information;

— there is an adequate separation of studies being conducted on the same animal species (or the same biological test systems) but with different substances;

— there is an adequate separation of animal species (and other biological test systems) either in space or in time;

— the biological test system environment is as specified in the study plan or in SOPs for aspects such as temperature, or light/dark cycles;

— the recording of the receipt, handling, housing or containment, care and health evaluation is appropriate to the test systems;

— written records are kept of examination, quarantine, morbidity, mortality, behaviour, diagnosis and treatment of animal and plant test systems or other similar aspects as appropriate to each biological test system;

— there are provisions for the appropriate disposal of test systems at the end of tests.

Test and reference substances

Purpose: to determine whether the laboratory has procedures designed (i) to ensure that the identity, potency, quantity and composition of test and reference substances are in accordance with their specifications, and (ii) to properly receive and store test and reference substances.

The inspector should check that:

— there are SOPs for recording the receipt, and for the handling, sampling, usage and storage of test and reference substances;

— test and reference substances containers are properly labelled;

— storage conditions are appropriate to preserve the concentration, purity and stability of the test and reference substances;

— there are SOPs for the determination of identity, purity, composition, stability, and for the prevention of contamination of test and reference substances, where applicable;

— records are kept of the composition, characterization, concentration, and stability of test and reference substances, where applicable;

— there are procedures for the determination of the homogeneity and stability of mixtures containing test and reference substances, where applicable;

— containers holding mixtures (or dilutions) of the test and reference substances are labelled and that records are kept of the homogeneity and stability of their contents, where applicable;

— when the test is longer than four weeks „duration, samples from each batch of test and reference substances have been taken for analytical purposes and that they have been retained for an appropriate time;“

— procedures for mixing substances are designed to prevent errors in identification or cross-contamination.

Standard operating procedures

Purpose: to determine whether the laboratory has written SOPs relating to all the important aspects of the laboratory's operations, considering that one of the most important management techniques for controlling laboratory operations is the use of written SOPs. These relate directly to the routine elements of tests conducted by the laboratory.

The inspector should check that:

— each laboratory area has immediately available relevant, authorized copies of SOPs;

— procedures exist for revision and updating of SOPs;

— any amendments or changes to SOPs have been authorized and dated;

— historical files of SOPs are maintained;

— SOPs are available for, but not necessarily limited to, the following activities:

(i) receipt, identification, labelling, handling, sampling, usage and storage of test and reference substances;

(ii) maintenance, cleaning and calibration of measuring apparatus and environmental control equipment;

(iii) preparation of reagents and dosing formulations;

(iv) record-keeping, reporting, storage and retrieval of records and reports;

(v) preparation and environmental control of areas containing the test systems;

(vi) receipt, transfer, location, characterization, identification and care of test systems;

(vii) handling of the test systems before, during and at the termination of the study;

(viii) disposal of test systems;

(ix) use of pest control and cleaning agents;

(x) quality assurance programme operations.

Performance of the study

Purpose: to verify that written study plans exist and that the plans and the conduct of the study are in accordance with GLP principles.

The inspector should check that:

— the study plan was signed by the study director;

— any amendments to the study plan were signed and dated;

— the date of the agreement to the study plan by the sponsor was recorded (where applicable);

— measurements, observations and examinations were in accordance with the study plan and relevant SOPs;

— the results of these measurements, observations and examinations were recorded directly, promptly, accurately and legibly and were signed (or initialled) and dated;

— any changes in the raw data, including data stored in computers, did not obscure previous entries, included the reason for the change and were signed and dated;

— computer-generated or stored data have been identified and that the procedures to protect them against unauthorised amendments or less are adequate;

— the computer software used within the study is reliable, accurate and can be validated;

— any unforeseen events recorded in the raw data have been investigated and evaluated;

— the results presented in the reports of the study (interim or final) are consistent and complete and that they correctly reflect the raw data.

Reporting of study results

Purpose: to determine whether final reports are prepared in accordance with GLP principles.

When a final report is available, the inspector should check that:

— it is signed and dated by the study director and by other principal scientists;

— the study director has signed a statement indicating acceptance of responsibility for the validity of the study and confirming that the study was conducted in accordance with GLP principles;

— a quality assurance statement is included in the report and that it is signed and dated;

— any amendments were made by the responsible personnel;

— it lists the archive location of all samples, specimens and raw data.

Storage and retention of records

Purpose: to determine whether the facility has generated adequate records and reports and whether adequate provision has been made for the safe storage and retention of records and materials.

The inspector should check that:

— the archive facilities for the storage of study plans, raw data, final reports, samples and specimens;

— the procedures for retrieval of archived materials;

— the procedures whereby access to the archives is limited to authorised personnel and records are kept of personnel given access to raw data, slides, etc.;

— that an inventory is maintained of materials removed from, and returned to, the archives;

— that records and materials are retained for the required or appropriate period of time and are protected from loss or damage by fire, adverse environmental conditions, etc.

STUDY AUDITS

Laboratory inspections will generally include, inter alia (limited), study audits. These may be brief reviews of on-going or completed studies. When specific study audits are requested by regulatory authorities, the conduct and reporting of the study should be subjected to a detailed examination. Because of the wide variation in the types of studies which might be audited, only general guidance is appropriate, and inspectors and others taking part in study audits will always need to exercise judgment as to the nature and extent of their examinations. The objective should be to reconstruct the study from the study plan using relevant SOPs, raw data and other archived material.

In some cases, inspectors may need assistance from other experts in order to conduct an effective study audit, e.g., where there is a need to examine tissue sections under the microscope.

Whe conducting a study audit, the inspector should:

— obtain names, job descriptions and summaries of training and experience for selected personnel engaged in the study(ies) such as the study director and principal scientists;

— check that there is sufficient staff trained in relevant areas for the study(ies) undertaken;

— identify individual items of apparatus or special equipment used in the study and examine the calibration, maintenance and service records for the equipment;

— review the records relating to the stability of the test substances, analyses of test substance and formulations, analyses of feed, etc.;

— attempt to determine, through the interview process if possible, the work assignments of selected individuals participating in the study to ascertain if these individuals had the time to accomplish the tasks specified in the study plan or report;

— obtain copies of all documentation concerning control procedures or forming integral parts of the study, including:

  (i) the study plan;

  (ii) SOPs in use at the time the study was done;

  (iii) log books, laboratory notebooks, files, worksheets, print-outs of computer-stored data, etc.;

  (iv) the final report.

In studies in which animals (i.e., rodents and other mammals) are used, the inspectors should follow a certain percentage of individual animals from their arrival at the laboratory to autopsy. They should pay particular attention to the records relating to:

— animal body weight, food/water intake, dose formulation and administration, etc.;

— clinical observations and autopsy findings;

— clinical chemistry;

— pathology.

COMPLETION OF INSPECTION OR STUDY AUDIT

When a laboratory inspection or study audit has been completed, the inspector should be prepared to discuss his findings with representatives of the test facility and should prepare a written report, i.e., the inspection report.

A laboratory inspection of any large laboratory is likely to reveal a number of minor deviations from GLP principles but, normally, these will not be sufficiently serious to affect the validity of studies emanating from that laboratory. In such cases, it is reasonable for an inspector to report that the laboratory is operating in compliance with GLP principles according to the criteria established by the (national) GLP monitoring authority. Nevertheless, details of the inadequacies or faults detected should be provided to the laboratory and assurances sought from its senior management that action will be taken to remedy them. The inspector may need to revisit the laboratory after a period of time to verify that necessary action has been taken.

If a serious deviation from the GLP principles is identified during a laboratory inspection or study audit which, in the opinion of the inspector, may have affected the validity of that study, or of other studies performed at the facility, the inspector should report back to the (national) GLP monitoring authority. The action taken by that authority will depend upon the nature and extent of the non-compliance and the legal and/or administrative provisions within the GLP compliance programme.

Where a study audit has been conducted at the request of a regulatory authority, a full report of the findings should be prepared and sent via the relevant (national) GLP monitoring authority to the regulatory authority concerned.

ANNEX III

GUIDANCE FOR THE EXCHANGE OF INFORMATION CONCERNING NATIONAL PROCEDURES FOR MONITORING COMPLIANCE

Part II, paragraph 2 of the Council Act contains a Decision that Member States exchange information related to their procedures for monitoring compliance with GLP principles. This Annex provides guidance concerning the types of information which should be exchanged. While information concerning all of the aspects covered in the „guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice“ (Annex I) are relevant to an understanding of other Member States' procedures for GLP compliance monitoring, certain types of information are of particular importance. These include:

— the GLP principles adopted nationally;

— the scope of the national programme for monitoring compliance with GLP principles in terms of the types of chemicals and tests covered;

— the identity, legal status, and organizational structure of the (national) GLP monitoring authority(ies);

— the procedures followed during laboratory inspections and study audits, and the frequency of routine inspections;

— the number and qualifications of inspectors;

— the actions available to the (national) GLP monitoring authority(ies) in cases of non-compliance, including the ability to inform other Member States, when necessary, of the results of laboratory inspections and study audits;

— the arrangements for protecting confidentiality of information;

— the procedures for initiating, conducting and reporting on laboratory inspections and study audits at the request of other Member States;

— the procedures for obtaining information on laboratories which have been inspected by a (national) GLP monitoring authority of another Member State, including such laboratories' compliance status;

and

— the nature of laboratory certifications that studies were carried out following GLP principles.

Recognition of national procedures for monitoring compliance with GLP principles may not be immediately forthcoming from other Member States. Member States should be prepared to meet genuine concerns in a cooperative way. It may be that a Member State is unable to judge the acceptability of the GLP compliance monitoring procedures of another solely on the basis of the exchange of written information. In such cases, Member States may seek the assurance they require through consultation and discussion with relevant (national) GLP monitoring authorities. In this context, OECD provides a forum for the discussion and solving of problems relating to the international harmonization and acceptance of GLP compliance monitoring procedures.

To facilitate international liaison and the continuing exchange of information, the establishment of a single GLP monitoring authority covering all good laboratory practice activities within a Member State has obvious advantages. Where more than one authority exists, a Member State should ensure that they operate in a consistent way, using comparable procedures and having similar GLP compliance programmes. The authority or authorities with responsibilities for international contacts should be identified by Member States.

Situations will arise where a national regulatory authority of a Member State will need to request information on the GLP compliance status of a laboratory located in another Member State. On rare occasions, and where good reason exists, a particular study audit may be requested by a regulatory authority of another Member State. Arrangements should be provided whereby these requests may be fulfilled and the results reported back to the requesting regulatory authority.

Formal international contact should be established for the exchange of information between GLP monitoring authorities. However, this should not be understood to prevent informal contacts between regulatory authorities and the GLP monitoring authority in another Member State, to the extent that such contacts are accepted by the Member State concerned.

National authorities should note that authorities from another Member State, may wish to be present at a laboratory inspection or study audit that they have specifically requested; or they may wish that representative(s) from the Member State secking a special laboratory inspection or study audit present at that inspection or audit. In these cases, Member States should enable inspectors from another Member State to participate in laboratory inspections and study audits carried out by their GLP monitoring authority.