31989D0569

28.10.1989. SLUŽBENI LIST EUROPSKIH ZAJEDNICA L 315/1

ODLUKA VIJEĆA

od 28. srpnja 1989.

o prihvaćanju od strane Europske ekonomske zajednice odluke/preporuke OECD-a o sukladnosti s načelima dobre laboratorijske prakse

(89/569/EEZ)

VIJEĆE EUROPSKIH ZAJEDNICA,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske ekonomske zajednice, a posebno njegov članak 113.,

uzimajući u obzir prijedlog Komisije,

budući da je Vijeće Organizacije za gospodarsku suradnju i razvoj (OECD) 12. svibnja 1981. donijelo Odluku o uzajamnom prihvaćanju podataka u procjenjivanju kemikalija te će uskoro donijeti odluku/preporuku o sukladnosti s načelima dobre laboratorijske prakse koja predviđa provedbu dobre laboratorijske prakse od strane država članica OECD-a te njezino uzajamno priznavanje među zemljama članicama OECD-a;

budući da će ta odluka/preporuka predstavljati okvir za sklapanje aranžmana između država članica OECD-a o uzajamnom priznavanju sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom;

budući da je glavni cilj bilo kojeg sporazuma o uzajamnom prihvaćanju podataka dobivenih ne-kliničkim ispitivanjem kemikalija u skladu s dobrom laboratorijskom praksom radi procjene njihove sigurnosti prije stavljanja na tržište u suštini omogućavanje skladnog razvoja trgovine između dotičnih stranaka;

budući da će takav sporazum omogućiti izbjegavanje ponavljanja ispitivanja u zemlji odredišta i prepreka međunarodnoj trgovini koje to uzrokuje; budući da će time biti potaknuti izvozi;

budući da isključivo prihvaćanje podataka iz ispitivanja dobivenih u cijeloj Zajednici može omogućiti svim proizvođačima i laboratorijima iz Zajednice jednake uvjete tržišnog natjecanja na tržištima dotičnih trećih zemalja,

budući da funkcioniranje unutarnjeg tržišta zahtijeva i jednaki tretman kemikalija podrijetlom iz trećih zemalja u cijeloj Zajednici, a time i rezultata ispitivanja dobivenih u tim zemljama u vezi s takvim proizvodima s ciljem njihova stavljanja na tržište,

budući da, prilikom donošenja Direktive Vijeća 87/18/EEZ od 18. prosinca 1986. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi s primjenom načela dobre laboratorijske prakse i potvrđivanja njihove primjene za ispitivanja na kemijskim tvarima [1] i Direktive Vijeća 88/320/EEZ od 7. lipnja 1988. o nadzoru i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) [2], Zajednica je već provela postupke za primjenu i provjeru dobre laboratorijske prakse u skladu s predmetnom odlukom/preporukom OECD-a;

budući da je stoga prikladno da Zajednica odobri navedenu odluku/preporuku,

ODLUČILO JE:

Jedini članak

Nacrt odluke/preporuke Vijeća OECD-a o sukladnosti s načelima dobre laboratorijske prakse odobrava se u ime Zajednice.

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

Tekst nacrta odluke/preporuke priložen je ovoj Odluci.

Stoga se primjenjuje postupak usvojen 1. lipnja 1988. kojim se omogućuje sudjelovanje Zajednice u aktima OECD-a.

Sastavljeno u Bruxellesu 28. srpnja 1989. godine.

Za Vijeće
Predsjednik
M. CHARASSE

DODATAK I.

NACRT ODLUKE/PREPORUKE VIJEĆA O SUKLADNOSTI S NAČELIMA DOBRE LABORATORIJSKE PRAKSE

VIJEĆE,

uzimajući u obzir članak 5. točke (a) i (b) Konvencije o Organizaciji za gospodarsku suradnju i razvoj od 14. prosinca 1960.,

uzimajući u obzir preporuku Vijeća od 7. srpnja 1977. kojom se donose smjernice vezane uz postupak i zahtjeve za predviđanje učinaka kemikalija na ljude i okoliš, C(77)97 (završna),

uzimajući u obzir Odluku Vijeća od 12. svibnja 1981. o uzajamnom prihvaćanju podataka prilikom procjene kemikalija, C(81)30 (završna), a posebno preporuku državama članicama da prilikom ispitivanja kemikalija primjenjuju OECD-ova načela dobre laboratorijske prakse navedena u Prilogu 2. toj Odluci,

uzimajući u obzir preporuku Vijeća od 26. srpnja 1983. o uzajamnom priznavanju sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom, C(83)95 (završna),

uzimajući u obzir zaključke trećeg sastanka na visokoj razini skupine za kemikalije (OECD, Pariz, 1988.),

uzimajući u obzir potrebu osiguravanja visoke kvalitete, valjanosti i pouzdanosti ispitnih podataka o kemikalijama dostavljenih regulatornim tijelima radi procjene i drugih uporaba vezanih uz zaštitu zdravlja ljudi i okoliša,

uzimajući u obzir potrebu smanjenja dvostrukog ispitivanja kemikalija, a time i učinkovitijeg korištenja objekata u kojima se izvode ispitivanja i stručne radne snage, kao i smanjenja broja životinja korištenih u ispitivanju,

uzimajući u obzir da će priznavanje postupaka za nadzor sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom omogućiti uzajamno prihvaćanje podataka i time smanjiti dvostruko ispitivanje kemikalija,

uzimajući u obzir da je temelj za priznavanje postupaka nadzora razumijevanje i povjerenje u postupke u zemlji članici u kojoj podaci nastaju,

uzimajući u obzir da bi usklađeni pristupi postupcima za nadzor sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom uvelike olakšali razvoj nužnog povjerenja u postupke druge zemlje,

na prijedlog zajedničkog sastanka upravljačkog odbora posebnog programa za kontrolu kemikalija i skupine za kemikalije, uz podršku odbora za okoliš,

DIO I.

Načela DLP-a i nadzor sukladnosti

1. ODLUČUJE da države članice u kojima se provodi ispitivanje kemikalija radi procjene vezane uz zaštitu zdravlja i okoliša prema načelima dobre laboratorijske prakse koja su u skladu s OECD-ovim načelima dobre laboratorijske prakse kako su navedena u Prilogu 2. Odluke Vijeća C(81)30 (završna) („načela DLP-a”) moraju:

   i. uspostaviti nacionalne postupke za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a, na temelju pregleda laboratorija i revizija ispitivanja;

   ii. imenovati tijelo ili tijela za izvršavanje funkcija potrebnih za postupke za nadzor sukladnosti;

   iii. od odgovorne osobe objekta u kojemu se izvode ispitivanja zahtijevati potvrdu, kada je to primjenjivo, da je ispitivanje provedeno u skladu s načelima DLP-a i svim drugim odredbama nacionalnih propisa ili administrativnih postupaka koji se odnose na dobru laboratorijsku praksu.

2. PREPORUČUJE da, prilikom izrade i provedbe nacionalnih postupaka za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a, države članice primjenjuju „Vodiče za postupke za nadzor sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom” i „Smjernice za izvršavanje laboratorijskih pregleda i revizija ispitivanja” navedene u prilozima I. i II. koji su sastavni dio ove odluke/preporuke.

DIO II.

Priznavanje sukladnosti s DLP-om među državama članicama

1. ODLUČUJE da države članice moraju priznati uvjerenje druge države članice da su ispitni podaci nastali u skladu s načelima DLP-a ako je ta druga država članica sukladna s gore navedenim Dijelom I. i stavkom 2. dijela II. u nastavku.

2. ODLUČUJE da, radi priznavanja uvjerenja u gornjem stavku 1., države članice moraju:

i. imenovati tijelo ili tijela za međunarodnu povezanost i za izvršavanje drugih funkcija relevantnih za priznavanje kako je navedeno u ovome dijelu i u prilozima ovoj odluci/preporuci,

ii. razmijeniti s drugim državama članicama relevantne informacije vezane uz njihove postupke za nadzor sukladnosti, u skladu sa smjernicama navedenima u Prilogu III. koji je sastavni dio ove odluke/preporuke i

iii. provesti postupke kojima, kad postoji dobar razlog, druge države mogu zatražiti informacije o sukladnosti s DLP-om objekta u kojemu se provodi ispitivanje (uključujući informacije usredotočene na određeno ispitivanje) a koji je u njihovoj nadležnosti.

3. ODLUČUJE da će se Preporuka Vijeća o uzajamnom priznavanju sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom C(83)95 (završna) staviti izvan snage.

DIO III.

Buduće aktivnosti OECD-a

1. NALAŽE odboru za okoliš i upravljačkom odboru posebnog programa za kontrolu kemikalija da osiguraju, prema potrebi, ažuriranost i proširenost „vodiča za postupke za nadzor sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom" i „smjernica za provedbu laboratorijskih pregleda i revizija ispitivanja" navedenih u prilozima I. i II., u svjetlu razvoja i iskustva država članica i relevantnog rada u drugim međunarodnim organizacijama.

2. NALAŽE odboru za okoliš i upravljačkom odboru posebnog programa za kontrolu kemikalija da primjenjuju program rada planiran za omogućavanje provedbe ove odluke/preporuke, i da osiguraju kontinuiranu razmjenu informacija o tehničkim i administrativnim pitanjima vezanima uz primjenu načela DLP-a i provedbu postupaka za nadzor sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom.

3. NALAŽE odboru za okoliš i Upravljačkom odboru posebnog programa za kontrolu kemikalija da revidira radnje koje poduzimaju države članice u okviru ove odluke/preporuke.

PRILOG I.

VODIČI ZA POSTUPKE ZA NADZOR SUKLADNOSTI S NAČELIMA DOBRE LABORATORIJSKE PRAKSE

Za lakše uzajamno prihvaćanje ispitnih podataka dobivenih za podnošenje regulatornim tijelima država članica OECD-a nužno je usklađivanje donesenih postupaka za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a, kao i mogućnost usporedbe njihove kakvoće i strogosti. Cilj je ovog Priloga državama članicama OECD-a pružiti podrobne praktične upute o strukturi, mehanizmima i postupcima koje trebaju usvojiti pri uspostavljanju nacionalnih programa za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a, tako da su ti programi međunarodno prihvatljivi.

Prihvaća se da će države članice usvojiti načela DLP-a i uspostaviti postupke za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a u skladu s nacionalnim pravnim i upravnim postupcima i u skladu s prednostima koje države članice daju, na primjer, području primjene početnog i daljnjeg opsega kategorija kemikalija i vrsta ispitivanja. Budući da zbog zakonskog okvira za kontrolu kemikalija države članice mogu uspostaviti više od jednog tijela za nadzor dobre laboratorijske prakse, moguće je uspostaviti i više od jednog programa za nadzor sukladnosti s dobrom laboratorijskom praksom. Upute navedene u sljedećim stavcima se, prema potrebi, odnose na svako od ovih tijela i programa za nadzor sukladnosti.

DEFINICIJE POJMOVA

Definicije pojmova u „OECD-ovim načelima dobre laboratorijske prakse" (Prilog 2. Odluci Vijeća C(81)30 (završna) primjenjuju se na ovaj dokument. Osim toga, primjenjuju se i sljedeće definicije:

Načela DLP-a: načela dobre laboratorijske prakse koja su u skladu s načelima dobre laboratorijske prakse OECD-a, kako je navedeno u Prilogu 2. Odluci Vijeća C(81)30 (završna).

Nadzor sukladnosti s načelima DLP-a: povremeni pregled laboratorija i/ili revizija ispitivanja u svrhu provjere poštivanja načela DLP-a.

(Nacionalni) program sukladnosti s načelima DLP-a: poseban program koji je država članica uspostavila za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a laboratorija unutar svojeg državnog područja, i to kroz preglede i revizije ispitivanja.

(Nacionalno) tijelo za nadzor DLP-a: upravljačko tijelo uspostavljeno u državi članici odgovorno za nadzor sukladnosti s načelima dobre laboratorijske prakse laboratorija na njezinom državnom području i za izvršavanje ostalih funkcija vezanih uz dobru laboratorijsku praksu, kako je utvrđeno na nacionalnoj razini. Podrazumijeva se da je u državi članici moguće uspostaviti više od jednog takvog tijela.

Pregled laboratorija: pregled postupaka i prakse laboratorija koji se vrši na licu mjesta i koji ocjenjuje stupanj sukladnosti s načelima DLP-a. Za vrijeme pregleda ispituju se upravljačke strukture i operativni postupci laboratorija, vrše se razgovori sa glavnim tehničkim osobljem, te se ocjenjuje i podnosi izvješće o kakvoći i cjelovitosti podataka koji su dobiveni u laboratoriju.

Revizija ispitivanja: uspoređivanje izvornih podataka i srodnih zapisa s privremenim ili završnim izvješćem da bi se utvrdilo jesu li izvorni podaci kvalitetno izneseni, je li ispitivanje izvedeno sukladno planu ispitivanja i standardnim operativnim postupcima radi dobivanja više podataka koji se ne nalaze u izvješću, te da se ustanovi jesu li u razvoju podataka korišteni postupci koji bi umanjili njihovu vjerodostojnost.

Inspektor: osoba koja obavlja pregled laboratorija i reviziju ispitivanja u ime (nacionalnog) tijela za nadzor DLP-a.

Status sukladnosti s DLP-om: stupanj u kojem se laboratorij pridržava načela DLP-a, prema ocjeni (nacionalnog) tijela za nadzor DLP-a.

Regulatorno tijelo: nacionalno tijelo koje ima zakonsku odgovornost za aspekte kontrole kemikalija.

SASTAVNICE POSTUPAKA NADZORA SUKLADNOSTI S NAČELIMA DOBRE LABORATORIJSKE PRAKSE

Upravljanje

Za (nacionalni) program za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a trebalo bi biti odgovorno pravno prepoznatljivo upravljačko tijelo primjerenog sastava i odgovarajućeg osoblja, koje djeluje u definiranom upravnom okviru.

Države članice trebaju:

— osigurati da je (nacionalno) tijelo za nadzor DLP-a neposredno odgovorno za odgovarajuću „skupinu" inspektora koji posjeduju potrebno tehničko/znanstveno znanje ili konačno odgovorno za takvu „skupinu",

— objaviti dokumente koji se odnose na donošenje načela DLP-a na njihovom državnom području,

— objaviti dokumente s detaljima o (nacionalnom) programu za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a, uključujući podatke o pravnom ili upravnom okviru unutar kojeg djeluje program i pozivanjima na objavljene akte, normativne dokumente (npr. uredbe, pravila postupanja), priručnike za nadzor, smjernice itd.,

— čuvati zapise o pregledanim laboratorijima (i o statusima njihove sukladnosti) i revidiranim ispitivanjima.

Radi održavanja međunarodnog razumijevanja i povezanosti, države članice bi trebale obavijestiti OECD i druge države članice (npr. putem OECD-ovog postupka razmjene komplementarnih informacija) o naravi i dostupnosti sastavljene dokumentacije o DLP-u, zajedno s adresama i brojevima telefona (nacionalnih) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

Povjerljivost podataka

(Nacionalna) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a imaju pristup podacima od komercijalne vrijednosti, te povremeno trebaju ukloniti poslovno osjetljive dokumente iz laboratorija ili se na njih detaljnije pozvati u svojim izvješćima.

Države članice trebaju:

— predvidjeti čuvanje povjerljivosti, ne samo inspektora već i drugih osoba koje dobiju pristup povjerljivim podacima kao rezultat djelovanja u svrhu nadzora sukladnosti s DLP-om,

— osigurati da izvješća o pregledu laboratorija i revizijama ispitivanja budu dostupni samo regulatornim tijelima i, kada je to primjereno, laboratorijima koji su pregledani ili na koje se odnose revizije ispitivanja, i/ili naručiteljima ispitivanja, osim ako su iz njih uklonjeni svi komercijalno osjetljivi i povjerljivi podaci.

Nazivi laboratorija koji podliježu pregledima u okviru (nacionalnog) programa sukladnosti s načelima DLP-a, stupnjevi njihove sukladnosti s nacionalnim načelima DLP-a i datum(i) provedbe ispitivanja trebali bi biti dostupni (nacionalnim) tijelima za nadzor DLP-a u drugim državama članicama na zahtjev.

Osoblje i osposobljavanje

(Nacionalna) tijela za nadzor DLP-a trebaju:

— osigurati raspoloživost dovoljnog broja inspektora

Broj potrebnih inspektora ovisi o:

i. broju laboratorija uključenih u (nacionalne) programe za nadzor sukladnosti s DLP-om;

ii. učestalosti ocjenjivanja statusa sukladnosti laboratorija s načelima DLP-a;

iii. broju i složenosti ispitivanja koje su obavili ti laboratoriji;

iv. broju posebnih pregleda i revizija koje je zatražilo regulatorno tijelo,

— osigurati da su inspektori primjereno kvalificirani i osposobljeni

Inspektori trebaju biti kvalificirani i imati praktično iskustvo u znanstvenim područjima koja su važna za ispitivanje kemikalija. (Nacionalna) tijela za nadzor DLP-a trebaju:

i. osigurati primjereno osposobljavanje inspektora uzimajući u obzir njihove pojedinačne kvalifikacije i iskustvo;

ii. poticati konzultacije, uključujući zajedničke aktivnosti obuke kada je to potrebno, s osobljem (nacionalnih) tijela za nadzor DLP-a u ostalim državama članicama OECD-a radi boljeg međunarodnog usklađivanja tumačenja i primjene načela DLP-a i nadzora sukladnosti s tim načelima,

— osigurati da osoblje inspektorata nema financijski ili drugi interes u pregledanim laboratorijima ili revidiranim ispitivanjima, ili u poduzećima koja su takva ispitivanja naručila,

— inspektorima osigurati primjereno identifikacijsko sredstvo (npr. osobnu iskaznicu).

Inspektori mogu biti:

— stalno osoblje (nacionalnog) tijela za nadzor DLP-a,

— stalno osoblje tijela odvojenog od (nacionalnog) tijela za nadzor DLP-a, ili

— zaposleni pri (nacionalom) tijelu za nadzor DLP-a na ugovor, ili na neki drugi način, za izvođenje pregleda laboratorija ili reviziju ispitivanja.

U posljednja dva primjera, (nacionalno) tijelo za nadzor DLP-a treba snositi krajnju odgovornost za utvrđivanje statusa sukladnosti laboratorija s načelima DLP-a i za kakvoću/prihvatljivost revizije ispitivanja, te za poduzimanje svih eventualno potrebnih mjera koje se temelje na rezultatima pregleda laboratorija ili revizija ispitivanja.

(Nacionalni) programi za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a

Svrha nadzora sukladnosti s načelima DLP-a je utvrditi jesu li laboratoriji proveli načela DLP-a za izvođenje ispitivanja i jesu li sposobni osigurati odgovarajuću kakvoću dobivenih podataka. Kako je prethodno navedeno, države članice trebaju objaviti pojedinosti svojih (nacionalnih) programa za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a. Takvi podaci, između ostalog, trebaju:

— definirati područje primjene i opseg programa

(nacionalni) program za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a može uključivati samo ograničeni raspon kemikalija, na primjer, industrijske kemikalije, pesticide, farmaceutske proizvode itd. ili može uključivati sve kemikalije. Potrebno je definirati opseg nadzora sukladnosti, kako u odnosu na kategorije kemikalija tako i na vrste ispitivanja kojima su podvrgnute, na primjer, fizikalne, kemijske, toksikološke i/ili ekotoksikološke,

— navesti mehanizam s kojime laboratoriji ulaze u program

Primjena načela DLP-a može biti obvezna za podatke o zdravstvenoj i ekološkoj sigurnosti, koji se koriste u regulatorne svrhe. Odgovarajućim (nacionalnim) tijelima za nadzor sukladnosti s DLP-om mora na raspolaganju biti mehanizam pomoću kojeg mogu vršiti nadzor sukladnosti laboratorija s načelima DLP-a,

— osigurati podatke o kategorijama pregleda laboratorija/revizija ispitivanja

(Nacionalni) program za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a treba uključivati:

i. rutinske preglede laboratorija, tj. redovan nadzor laboratorija, u načelu, u dvogodišnjim ciklusima. Ovi pregledi uključuju i opći pregled laboratorija i (ograničenu) reviziju tekućeg ili završenog ispitivanja;

ii. posebne preglede laboratorija/revizije ispitivanja, na zahtjev regulatornog tijela, na primjer, potaknute upitom koji proizlazi iz podataka dostavljenih regulatornom tijelu,

— definirati ovlaštenja inspektora za ulazak u laboratorije i njihov pristup podacima čuvanih u laboratorijima

Iako inspektori obično neće htjeti ući u laboratorij bez pristanka odgovorne osobe laboratorija, ipak mogu nastati posebne okolnosti u kojima su ulazak u laboratorij i pristup podacima nužni za zaštitu javnog zdravlja ili okoliša. U takvim je slučajevima potrebno definirati ovlasti (nacionalnog) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

— opisati postupke pregleda laboratorija i revizije ispitivanja radi provjere sukladnosti s načelima DLP-a

Dokumentacija treba naznačiti postupke koji će se koristiti za pregled organizacijskih postupaka i uvjete u kojima se laboratorijska ispitivanja planiraju, izvode, nadziru i bilježe. Smjernice za takve postupke navedene su u Prilogu II. ove odluke/preporuke,

— opisati mjere koje je moguće poduzeti nastavno na pregled laboratorija i revizije ispitivanja.

Mjere koje slijede nakon pregleda laboratorija i revizija ispitivanja

Inspektor po završetku pregleda laboratorija i revizije ispitivanja treba pripremiti pisano izvješće o nalazima.

Države članice trebaju djelovati kada se otkriju odstupanja od načela DLP-a u tijeku ili nakon pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja. Primjerene mjere je potrebno opisati u dokumentima (nacionalnih) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

Ako pregled laboratorija ili revizija ispitivanja otkriju samo manja odstupanja od načela DLP-a, od laboratorija se treba tražiti ispravak tih manjih odstupanja. Moguće je da će se inspektor u određenom trenutku trebati vratiti u laboratorij da bi potvrdio uvođenje ispravaka.

U slučajevima kada se ne otkriju odstupanja ili se otkriju manja odstupanja, (nacionalno) tijelo za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a može:

— izdati izjavu da je laboratorij pregledan i da radi u skladu s načelima DLP-a. U izjavi se navodi datum pregleda i, prema potrebi, kategorije ispitivanja koja su tada pregledana u laboratoriju. Takve izjave se mogu koristiti za pružanje informacija (nacionalnim) tijelima za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a u drugim državama članicama,

i/ili

— regulatornom tijelu koje je zatražilo reviziju ispitivanja dostaviti detaljno izvješće o nalazima.

Kada se otkriju ozbiljna odstupanja, mjere koje poduzimaju (nacionalna) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a ovise o konkretnim okolnostima svakog pojedinog slučaja i pravnim ili upravnim odredbama prema kojima je nadzor sukladnosti s načelima DLP-a uspostavljen u njihovim državama. Moguće djelovanje može uključivati, između ostalog, sljedeće:

— izdavanje izjave u kojoj se detaljno navode utvrđeni nedostaci ili mane koje mogu utjecati na valjanost provedenih ispitivanja u laboratoriju,

— obustavljanje pregleda ili revizija ispitivanja laboratorija, na primjer, i kada je to administrativno moguće, uklanjanje laboratorija iz (nacionalnog) programa za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a ili iz bilo kojeg postojećeg popisa ili registra laboratorija koji podliježu pregledima DLP-a,

— zahtjev da se određenom izvješću o ispitivanju priloži izjava koja detaljno opisuje odstupanja,

— djelovanje kroz sudove, kad okolnosti to opravdavaju i kad to dopuštaju pravni/upravni postupci.

U slučaju utvrđivanja ozbiljnih odstupanja koja su mogla utjecati na određena ispitivanja, (nacionalno) tijelo za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a treba razmotriti nužnost obavješćivanja relevantnih regulatornih tijela ili (nacionalnih) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a u drugim državama članicama o svojim nalazima.

Žalbeni postupci

Poteškoće ili razlike u mišljenjima između inspektora i odgovorne osobe laboratorija obično se rješavaju tijekom pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja. Međutim, možda neće uvijek biti moguće postići dogovor. Treba osigurati postupak kojime laboratorij može uložiti prigovor na rezultat pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja koji se odnosi na nadzor sukladnosti s načelima DLP-a, i/ili vezano uz djelovanje koje tijelo za nadzor sukladnosti s DLP-om predlaže po tom pitanju.

PRILOG II.

SMJERNICE ZA IZVRŠAVANJE PREGLEDA LABORATORIJA I REVIZIJA ISPITIVANJA

UVOD

Svrha je ovog Priloga pružiti smjernice za izvršavanje pregleda laboratorija i revizija ispitivanja koje su uzajamno prihvatljive za države članice OECD-a. U ovom se Prilogu uglavnom obrađuju pregledi laboratorija koji inspektorima DLP-a oduzimaju veći dio vremena. Pregled laboratorija obično uključuje ograničenu reviziju ili „pregled" ispitivanja kao dio pregleda, ali s vremena na vrijeme također je potrebno provesti revizije ispitivanja na zahtjev, na primjer, regulatornog tijela. Opće upute za izvršavanje revizija ispitivanja nalaze se na kraju ovog Priloga.

Pregledi laboratorija provode se zbog utvrđivanja stupnja sukladnosti laboratorija i laboratorijskih ispitivanja s načelima DLP-a i utvrđivanja cjelovitosti podataka kako bi se osiguralo da su dobiveni podaci odgovarajuće kakvoće za ocjenjivanje i donošenje odluka od strane nacionalnih tijela. Rezultat pregleda su izvješća koja opisuju stupanj sukladnosti laboratorija s načelima DLP-a. Preglede laboratorija treba obavljati redovito i rutinski kako bi se uspostavili i održavali zapisi o statusu sukladnosti laboratorija s načelima DLP-a.

DEFINICIJE POJMOVA

Definicije pojmova u „OECD-ovim načelima dobre laboratorijske prakse" [Prilog 2. Odluci Vijeća C(81)30 (završna)] i u Prilogu I. ovoj odluci/preporuci primjenjuju se na ovaj Prilog.

PREGLEDI LABORATORIJA

Pregledi sukladnosti s načelima DLP-a mogu se obaviti u bilo kojem laboratoriju u kojem se u regulatorne svrhe dobivaju podaci koji se odnose na sigurnost zdravlja i okoliša. Od inspektora se može zatražiti da obave reviziju podataka o fizikalnim, kemijskim, toksikološkim ili ekotoksikološkim svojstvima tvari ili pripravka. U određenim slučajevima inspektorima može biti potrebna pomoć stručnjaka iz određenih područja.

Velika raznolikost laboratorija (i u fizičkom rasporedu i u strukturi uprave) i različite vrste ispitivanja s kojima se susreću inspektori znači da inspektori trebaju koristiti vlastitu prosudbu kako bi ocijenili stupanj i opseg sukladnosti s načelima DLP-a. Unatoč tome, inspektori trebaju težiti dosljednom pristupu u ocjenjivanju je li u slučaju konkretnog laboratorija ili ispitivanja dosegnut odgovarajući stupanj sukladnosti sa svakim od načela DLP-a.

U sljedećim odjeljcima dane su smjernice o raznim aspektima laboratorija za koje je vjerojatno da će ih inspektori pregledati, uključujući osoblje i postupke. Svaki odjeljak sadrži izjavu namjere, kao i ogledni popis pojedinih predmeta koje treba uzeti u obzir prilikom pregleda laboratorija. Ovi popisi nisu sveobuhvatni i ne treba ih se smatrati takvima.

Inspektori ne trebaju brinuti o nužnosti ili ciljevima ispitivanja, ili o tumačenju nalaza ispitivanja u odnosu na rizike za ljudsko zdravlje ili okoliš. Za te su aspekte odgovorna regulatorna tijela kojima se ti podaci podnose u regulatorne svrhe.

Pregled laboratorija i revizija ispitivanja neizbježno ometaju normalan rad u laboratoriju. Stoga je rad inspektora potrebno pažljivo isplanirati i koliko je moguće, poštovati želje odgovorne osobe laboratorija vezane uz vrijeme obilaženja određenih dijelova laboratorija.

Inspektori za vrijeme izvršavanja pregleda laboratorija imaju pristup povjerljivim podacima od komercijalne vrijednosti. Oni moraju osigurati da tim podacima ima pristup isključivo ovlašteno osoblje. Njihova nadležnost u ovom smislu uspostavlja se unutar njihovog (nacionalnog) programa za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

POSTUPCI PREGLEDA

Prethodni pregled

Svrha: upoznati inspektora s laboratorijem koji treba pregledati u smislu upravljačke strukture, prostornog rasporeda zgrada i opsega ispitivanja.

Prije izvršavanja pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja inspektori se trebaju upoznati s laboratorijem kojeg će obići. Pregledavaju se svi postojeći podaci u laboratoriju. To može obuhvaćati izvješća o prethodnim pregledima, raspored prostorija, organizacijske sheme, izvješća o ispitivanjima, planove ispitivanja i životopise (*curriculum vitae*) ključnog osoblja. Ti dokumenti sadrže podatke o:

— vrsti, veličini i rasporedu prostorija,

— opsegu ispitivanja s kojima će se susretati za vrijeme pregleda,

— upravljačkoj strukturi laboratorija.

Inspektori trebaju posebno obratiti pažnju na eventualne nedostatke iz prijašnjih pregleda laboratorija. Kada ne postoje prethodni pregledi laboratorija, moguće je obaviti posjet prije pregleda, kako bi se dobili potrebni podaci.

Laboratorije je potrebno obavijestiti o datumu dolaska inspektora, te cilju i predviđenom trajanju njihovih posjeta. To omogućuje laboratoriju da osigura nazočnost potrebnog osoblja i dostupnost odgovarajuće dokumentacije. Kada je potrebno ispitati određenu dokumentaciju ili zapise, preporučljivo je prije posjeta unaprijed obavijestiti laboratorij tako da su dokumentacija ili zapisi na raspolaganju za vrijeme pregleda.

Početni sastanak

Svrha: obavijestiti odgovornu osobu i osoblje laboratorija o razlogu pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja, te odrediti koja će područja laboratorija, ispitivanja za reviziju, dokumenti i osoblje vjerojatno biti uključeni.

Administrativne i praktične pojedinosti pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja potrebno je dogovoriti s odgovornom osobom laboratorija na početku obilaska. Na početku sastanka inspektori trebaju:

— navesti razlog i opseg obilaska,

— opisati dokumentaciju koja će biti potrebna za pregled laboratorija, kao što su popisi tekućih i završenih ispitivanja, planovi ispitivanja, standardni operativni postupci, izvješća o ispitivanju itd. Istodobno je potrebno dogovoriti pristup dokumentima i, prema potrebi, fotokopiranje relevantnih dokumenata,

— pojasniti ili zatražiti podatke o upravljačkoj strukturi (organizaciji) i osoblju laboratorija,

— zatražiti informacije o provedbi ispitivanja koja podliježu načelima DLP-a usporedno s drugima na koja se ta načela ne odnose,

— donijeti početnu odluku o dijelovima laboratorija koji će se pregledati,

— opisati dokumente i uzorke koji su potrebni za tekuće/-a ili završeno/-a ispitivanje/-e odabrano/-a za reviziju.

Prije daljnjeg pregleda laboratorija, inspektorima se preporučuje da uspostave kontakt s ustrojbenom jedinicom za osiguranje kvalitete (UJOK).

Opće je pravilo da inspektorima u pregledavanju laboratorija može biti korisna pratnja člana UJOK-a.

Inspektori mogu zatražiti poseban prostor namijenjen pregledavanju dokumenata i drugim aktivnostima.

Organizacija i osoblje

Svrha: ustanoviti ima li laboratorij dovoljno kvalificiranog osoblja, ljudskih resursa i suradnika u pratećim službama u odnosu na raznolikost i količinu ispitivanja koje obavlja; je li organizacijska struktura primjerena; je li odgovorna osoba uvela primjerenu politiku obuke osoblja i nadzora njihova zdravstvenog stanja s obzirom na ispitivanja koje se provode u laboratoriju.

Odgovorna osoba na uvid treba dati određene dokumente, na primjer:

— tlocrte,

— organizacijske sheme upravljačke i strukovne organizacije laboratorija,

— životopise osoblja uključenog u vrstu/-e ispitivanja odabranih za reviziju,

— popis(e) tekućih i završenih ispitivanja s podacima o vrsti ispitivanja, datumima početka/završetka ispitivanja, sustavu ispitivanja, načinu primjene ispitivane tvari, te ime voditelja ispitivanja,

— politike obuke osoblja i nadzora zdravlja, ako su takve politike uspostavljene,

— zapise o obuci osoblja, ako su dostupni,

— kazalo standardnih operativnih postupaka (SOP-ova) laboratorija,

— posebne SOP-ove u vezi s ispitivanjem ili postupcima koji se pregledavaju ili nad kojima se vrši revizija,

— popis(e) voditelja ispitivanja nad kojem/-ima se obavlja revizija.

Inspektor posebno treba provjeriti:

— popise tekućih i završenih ispitivanja da bi utvrdio opseg rada koji obavlja laboratorij,

— identitet i kvalifikacije voditelja ispitivanja, šefa jedinice za osiguravanje kvalitete i ostalog ključnog osoblja,

— postojanje SOP-ova za sva relevantna područja ispitivanja.

Program osiguravanja kvalitete

Svrha: utvrditi jesu li mehanizmi koji se koriste za uvjeravanje odgovorne osobe da se ispitivanja provode u skladu s načelima DLP-a primjereni.

Potrebno je od voditelja ustrojbene jedinice za osiguranje kvalitete (UJOK-a) tražiti da pokaže sustave i metode UJOK-a za pregled i nadzor ispitivanja i sustav za zapisivanje opažanja za vrijeme nadzora UJOK-a.

Inspektori trebaju provjeriti:

— kvalifikacije voditelja UJOK-a i svog osoblja UJOK-a,

— djeluje li UJOK neovisno od osoblja uključenog u ispitivanje,

— način na koji UJOK raspoređuje i obavlja preglede, nadzire utvrđene kritične faze u ispitivanju i koji su izvori dostupni za pregled UJOK-a i aktivnosti nadzora,

— da postoje dogovori o nadzoru na temelju uzorka u slučajevima kada ispitivanja traju toliko kratko da je neizvediv nadzor svakog ispitivanja,

— opseg i intenzitet nadzora UJOK-a za vrijeme praktičnih faza ispitivanja,

— postupke UJOK-a za provjeravanje završnog izvješća za osiguranje sukladnosti izvješća s izvornim podacima,

— prima li odgovorna osoba izvješća UJOK-a o poteškoćama koje bi mogli utjecati na kvalitetu ili cjelovitost ispitivanja,

— mjere koje UJOK poduzima kada se utvrde odstupanja,

— ulogu UJOK-a, ako ona postoji, u ispitivanjima ili dijelovima ispitivanja koja se obavljaju u ugovornim laboratorijima,

— ulogu UJOK-a, ako ona postoji, u pregledu, reviziji i ažuriranju SOP-ova.

Oprema

Svrha: utvrditi je li laboratorij odgovarajuće veličine, konstrukcije, projektne osnove i na primjerenoj lokaciji da udovolji zahtjevu ispitivanja koje se provodi.

Inspektor treba provjeriti:

— omogućuje li projektna osnova odgovarajući stupanj razdvajanja da se, na primjer, ispitivane tvari, životinje, hrana, patološki uzorci itd. iz jednog ispitivanja ne mogu pomiješati s onima iz drugog ispitivanja,

— postoje li postupci za kontrolu i nadzor zaštite okoliša, te djeluju li na odgovarajući način u kritičnim područjima, na primjer, u prostorima za životinje i ostale biološke sustave za ispitivanje, skladištima ispitivanih tvari, prostorima laboratorija,

— je li održavanje u različitim prostorima primjereno i, ako je potrebno, postoje li postupci za kontrolu nametnika.

Briga, smještaj i zadržavanje bioloških sustava za ispitivanje

Svrha: utvrditi posjeduje li laboratorij, ako u svojim ispitivanjima koristi životinje ili druge biološke sustave za ispitivanje, odgovarajuće pomoćne prostore i uvjete za brigu o njima, njihov smještaj i zadržavanje kako bi spriječili pojavu stresa i drugih poteškoća koje mogu utjecati na sustav za ispitivanje, a time i na kvalitetu podataka.

Laboratorij može provoditi ispitivanja koja zahtijevaju različite životinjske ili biljne vrste, kao i mikrobiološke ili ostale stanične ili podstanične sustave. Vrsta korištenih sustava za ispitivanje će utvrditi aspekte koji se odnose na brigu, smještaj i zadržavanje, koje će nadzirati inspektor. S obzirom na vrstu sustava za ispitivanje, inspektor treba prosuditi i provjeriti:

— postoje li prostori primjereni za sustave za ispitivanje i za potrebe ispitivanja,

— postoji i djeluje li uspješno režim karantene za životinje i biljke koje dolaze u laboratorij,

— postoji li mogućnost izolacije životinja (ili drugih elemenata sustava za ispitivanje, ako je potrebno) za koje se zna ili sumnja da su zaražene ili da prenose zarazu,

— postoji li odgovarajući nadzor i čuvanje zapisa o zdravstvenom stanju, ponašanju ili ostalim aspektima ovisno o sustavu za ispitivanje,

— je li oprema za održavanje ekoloških uvjeta koje svaki sustav za ispitivanje zahtijeva odgovarajuća, dobro održavana i učinkovita,

— jesu li životinjski kavezi, akvariji i ostale posude i dodatna oprema, dovoljno čisti,

— provode li se analize ekoloških uvjeta i pomoćnih sustava u skladu sa zahtjevima,

— postoje li prostori za odstranjivanje i odlaganje životinjskog otpada i otpadaka iz sustava za ispitivanje i koriste li se tako da smanje onečišćenje štetnim organizmima, neprijatne mirise, opasnost od bolesti i onečišćenje okoliša,

— jesu li osigurani prostori za pohranu hrane za životinje ili slične materijale za sve sustave za ispitivanje; da se ti prostori ne koriste za pohranu drugih materijala, kao što su tvari za ispitivanje, kemikalije za deratizaciju ili sredstva za dezinfekciju i da su odvojeni od prostora u kojima su smještene životinje ili se čuvaju drugi biološki sustavi za ispitivanje,

— jesu li hrana i ležajevi za životinje zaštićeni od propadanja zbog nepovoljnih ekoloških uvjeta, štetnih organizama ili onečišćenja.

Oprema, materijali, reagensi i uzorci

Svrha: utvrditi posjeduje li laboratorij dostatnu količinu primjereno postavljene i funkcionalne opreme odgovarajućeg kapaciteta da zadovolji uvjete ispitivanja koja se provode u laboratoriju, te jesu li materijali, reagensi i uzorci primjereno označeni, rabljeni i pohranjeni.

Inspektor treba provjeriti:

— je li oprema čista i u uporabnom stanju,

— čuvaju li se zapisi o radu opreme, održavanju, normizaciji i kalibraciji,

— jesu li materijali i kemijski reagensi primjereno označeni, pohranjeni na odgovarajućim temperaturama i poštuje li se rok valjanosti. Oznake reagensa trebaju sadržavati njihov izvor, ime i koncentraciju i/ili druge potrebne podatke,

— jesu li uzorci dobro označeni prema sustavu za ispitivanje, ispitivanju, prirodi i datumu uzimanja,

— koristi li se oprema i materijali tako da ne ometaju sustave za ispitivanje.

Sustavi za ispitivanje

Svrha: ustanoviti postoje li odgovarajući postupci za rukovanje s različitim sustavima za ispitivanje koje zahtijevaju ispitivanja koje se izvode u laboratoriju i njihovu kontrolu, na primjer kemijski i fizikalni sustavi, stanični i mikrobni sustavi, biljke ili životinje.

Fizikalni i kemijski sustavi

Inspektor treba provjeriti:

— gdje to zahtijeva plan ispitivanja, je li određena stabilnost tvari za ispitivanje ili za usporedbu, te koriste li se tvari za usporedbu navedene u planu ispitivanja,

— postoje li SOP-ovi koji obuhvaćaju laboratorijske aktivnosti i poštuju li se njihove odredbe,

— dokumentiraju i pohranjuju li se, u automatiziranim sustavima, podaci koji se dobiju u obliku grafova, ispisa iz pisaćeg stalka ili ispisa iz računala kao izvorni podaci.

Biološki sustavi za ispitivanje

Uzimajući u obzir relevantne, gore navedene aspekte koji se odnose na brigu, smještaj i zadržavanje bioloških sustava za ispitivanje, inspektor treba provjeriti:

— jesu li sustavi za ispitivanje onakvi kako je navedeno u planu ispitivanja,

— jesu li sustavi za ispitivanje primjereno identificirani,

— jesu li životinje primjereno i, ako je potrebno i prikladno, na jedinstven način identificirane tijekom ispitivanja,

— jesu li smještaji ili posude u kojima se nalaze sustavi za ispitivanje uredno označeni svim potrebnim podacima,

— jesu li ispitivanja koje se provode na istim životinjskim vrstama (ili na istim biološkim sustavima za ispitivanje), ali s drugim tvarima, primjereno razdvojena,

— jesu li životinjske vrste (i drugi biološki sustavi za ispitivanje) primjereno odvojeni, bilo prostorno ili vremenski,

— je li okoliš za biološke sustave za ispitivanje onakav kako je navedeno u planu ispitivanja ili SOP-ovima za aspekte kao što su temperatura ili ciklusi svjetla/sjene,

— je li bilježenje prijema, rukovanja, smještaja ili zadržavanja, njege i procjene zdravlja primjereno sustavu za ispitivanje,

— čuvaju li se pisana izvješća o pregledima, karanteni, pobolijevanju, smrtnosti, ponašanju, dijagnozi i liječenju životinjskih i biljnih sustava za ispitivanje ili drugih sličnih aspekata na način primjeren svakom sustavu za ispitivanje,

— predviđa li se odgovarajuće odlaganje sustava za ispitivanje na kraju ispitivanja.

Tvari za ispitivanje i za usporedbu

Svrha: utvrditi posjeduje li laboratorij postupke namijenjene i. osiguravanju sukladnosti identiteta, djelovanja, količine i sastava tvari za ispitivanje i usporedbu s njihovim specifikacijama i ii. pravilnom primanju i čuvanju tvari za ispitivanje i usporedbu.

Inspektor treba provjeriti:

— postoje li SOP-ovi za bilježenje prijema, rukovanje, uzorkovanje, uporabu i pohranu tvari za ispitivanje i usporedbu,

— jesu li posude u kojima se čuvaju tvari za ispitivanje i usporedbu primjereno označene,

— jesu li uvjeti čuvanja primjereni za očuvanje koncentracije, čistoće i stabilnosti tvari za ispitivanje i usporedbu,

— postoje li pisani zapisi o utvrđivanju identiteta, čistoće, sastava, stabilnosti i o sprečavanju kontaminacije tvari za ispitivanje i usporedbu, gdje je to primjenjivo,

— čuvaju li se zapisi o sastavu, karakterizaciji, koncentraciji i stabilnost tvari za ispitivanje i usporedbu, gdje je to primjenjivo,

— postoje li postupci za utvrđivanje homogenosti i stabilnosti smjesa koje sadrže tvari za ispitivanje i za usporedbu, gdje je to primjenjivo,

— jesu li posude u kojima se čuvaju smjese (ili razrijeđene) tvari za ispitivanje i usporedbu označene i čuvaju li se zapisi o homogenosti i stabilnosti njihovih sadržaja, gdje je to primjenjivo,

— jesu li, kada ispitivanje traje duže od četiri tjedna, uzorci iz svake serije tvari za ispitivanje i usporedbu bili uzeti za potrebe analize i čuvani određeno vrijeme,

— jesu li postupci za miješanje tvari planirani tako da spriječe pogreške u identifikaciji ili međusobnu kontaminaciju.

Standardni operativni postupci

Svrha: utvrditi posjeduje li laboratorij pisane SOP-ove za sve važne aspekte svojih radnji, uzimajući u obzir da je korištenje pisanih SOP-ova jedna od najvažnijih tehnika upravljanja kontrolom rada laboratorija. Oni se neposredno odnose na rutinske elemente ispitivanja koja se provode u laboratoriju.

Inspektor treba provjeriti:

— ima li svaki laboratorij na raspolaganju relevantne ovjerene kopije SOP-ova,

— postoje li postupci za pregled i ažuriranje SOP-ova,

— jesu li sve izmjene ili promjene SOP-ova odobrene i datirane,

— čuva li se kronološka datoteka SOP-ova,

— jesu li SOP-ovi dostupni za, između ostalog, sljedeće aktivnosti:

i. prijem, identifikaciju, označivanje, rukovanje, uzorkovanje, uporabu i pohranu tvari za ispitivanje i usporedbu;

ii. održavanje, čišćenje i kalibriranje opreme za mjerenje i opreme za kontrolu zaštite okoliša;

iii. pripremu reagensa i formulacija za doziranje;

iv. vođenje zapisa, izvješćivanje, pohranu i dostupnost zapisa i izvješća;

v. pripremu i kontrolu područja okoliša koja sadrže sustave za ispitivanje;

vi. prijem, prijenos, smještaj, karakterizaciju, identifikaciju i brigu za sustave za ispitivanje;

vii. rukovanje sustavima za ispitivanje prije, za vrijeme i po završetku ispitivanja;

viii. odlaganje sustava za ispitivanje;

ix. korištenje sredstava za kontrolu nametnika i sredstava za čišćenje;

x. djelovanje programa za osiguranje kvalitete.

Izvedba ispitivanja

Svrha: provjeriti postoje li pisani planovi ispitivanja i jesu li planovi i postupak ispitivanja u skladu s načelima DLP-a.

Inspektor treba provjeriti:

— je li plan ispitivanja potpisao njezin voditelj,

— jesu li potpisane i datirane eventualne izmjene plana ispitivanja,

— je li zapisan datum kad je naručitelj odobrio plan ispitivanja (gdje je to primjenjivo),

— jesu li rezultati mjerenja, opažanja i pregleda u skladu s planom ispitivanja i relevantnim SOP-ovima,

— jesu li rezultati mjerenja, opažanja i pregleda zabilježeni izravno, odmah, točno i čitko, te jesu li potpisani (ili parafirani) i datirani,

— nisu li bilo kakve promjene u izvornim podacima, uključujući podatke pohranjene u računalima, izbrisale prethodne unose, uključujući razlog za takve promjene, i jesu li one potpisane i datirane,

— jesu li označeni računalno dobiveni pohranjeni podaci i jesu li postupci za njihovu zaštitu protiv neovlaštenih izmjena ili gubitka primjereni,

— jesu li računalni sustavi korišteni u ispitivanju pouzdani, točni i mogu li se provjeriti,

— jesu li svi nepredviđeni događaji zabilježeni u izvornim podacima istraženi i ocijenjeni,

— jesu li rezultati izneseni u izvješćima ispitivanja (privremenim ili završnim) dosljedni, potpuni i odražavaju li točno izvorne podatke.

Izvješćivanje o rezultatima ispitivanja

Svrha: utvrditi jesu li završna izvješća pripremljena u skladu s načelima DLP-a.

Ako je dostupno završno izvješće, inspektor bi trebao provjeriti:

— je li ga potpisao i datirao voditelj ispitivanja i drugi glavni stručnjaci,

— je li voditelj ispitivanja potpisao izjavu kojom ukazuje na prihvaćanje odgovornosti za valjanost ispitivanja i potvrđuje da je ispitivanje provedeno u skladu s načelima DLP-a,

— je li u izvješću uključena potpisana i datirana izjava o osiguranju kvalitete,

— je li sve izmjene, ako ih je bilo, izvršilo odgovorno osoblje,

— navodi li lokacije arhiva za sve uzorke i izvorne podatke.

Pohranjivanje i čuvanje zapisa

Svrha: utvrditi je li laboratorij izradio odgovarajuće zapise i izvješća i jesu li utvrđene odredbe za sigurno pohranjivanje i čuvanje zapisa i materijala.

Inspektor treba provjeriti:

— arhivski prostor za pohranu plana ispitivanja, izvornih podataka, završnih izvješća, uzoraka i uzoraka za ispitivanje,

— postupke za pristup arhiviranim materijalima,

— postupke kojima je pristup arhivima dopušten samo ovlaštenom osoblju i kojime se osigurava čuvanje zapisa o osoblju koje ima pristup izvornim podacima, dijapozitivima itd.,

— vodi li se popis materijala koji su izneseni iz arhiva i vraćeni u arhiv,

— čuvaju li se zapisi i materijali za traženo i odgovarajuće razdoblje i jesu li zaštićeni od gubitka ili oštećenja vatrom, štetnim okolišnim uvjetima itd.

REVIZIJE ISPITIVANJA

Pregledi laboratorija uglavnom će uključivati, između ostalog (ograničeno), revizije ispitivanja. To mogu biti kratki pregledi tekućih ili završenih ispitivanja. Kad regulatorna tijela zahtijevaju posebne revizije ispitivanja, postupak i izvješćivanje o ispitivanju trebalo bi podvrgnuti temeljitom pregledu. Zbog velike raznolikosti ispitivanja na kojima je moguće obaviti reviziju, primjereno je navesti samo opće upute, a inspektori i svi ostali koji sudjeluju u revizijama ispitivanja trebat će sami prosuditi o prirodi i opsegu njihovih pregleda. Cilj treba biti rekonstrukcija ispitivanja na temelju plana ispitivanja uz primjenu odgovarajućih SOP-ova, izvornih podataka i drugih arhivskih materijala.

U nekim slučajevima inspektorima će za učinkovitu reviziju ispitivanja trebati pomoći drugi stručnjaci, kada je primjerice potrebno pregledati dijelove tkiva pod mikroskopom.

U provođenju revizije ispitivanja inspektor treba:

— dobiti podatke o imenima, opisima zanimanja i sažecima obuke i iskustva odabranog osoblja koje sudjeluje u ispitivanju kao što su voditelj ispitivanja i glavni stručnjaci,

— provjeriti postoji li dovoljan broj osoblja koje je obučeno u relevantnim područjima za izvedena ispitivanja,

— označiti pojedine dijelove opreme ili posebne opreme koja se koristi u ispitivanju i pregledati zapise o kalibriranju, održavanju i servisiranju opreme,

— pregledati zapise o stabilnosti tvari za ispitivanje, analizama tvari za ispitivanje, analizama hrane za životinje itd.,

— pokušati utvrditi, kroz razgovore ako je moguće, radne zadatke odabranih osoba koje sudjeluju u ispitivanju kako bi se utvrdilo jesu li te osobe imale vremena za izvršavanje zadataka navedenih u planu ili izvješću o ispitivanju,

— dobiti preslike sve dokumentacije koja se odnosi na kontrolu postupaka ili čini sastavni dio ispitivanja, uključujući:

  i. plan ispitivanja;

  ii. SOP-ove korištene u vrijeme obavljanja ispitivanja;

  iii. dnevnike, laboratorijske zapisnike, datoteke, radne listove, ispise podataka koji se čuvaju u računalu itd.;

  iv. završno izvješće.

U ispitivanjima u kojima se koriste životinje (npr. glodavci ili drugi sisavci), inspektori određeni postotak pojedinih životinja trebaju pratiti od njihova dolaska u laboratorij do obdukcije. Posebnu pažnju trebaju obratiti na zapise koji se odnose na:

— tjelesnu masu životinje, unos hrane/vode, formuliranje doze i put primjene itd.,

— klinička opažanja i nalaze obdukcije,

— kliničku kemiju,

— patologiju.

DOVRŠENJE PREGLEDA ILI REVIZIJE ISPITIVANJA

Po završetku pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja, inspektor treba biti spreman raspraviti svoje nalaze s predstavnicima laboratorija i pripremiti pisano izvješće, npr. izvješće o pregledu.

Pregled velikog laboratorija vjerojatno će pokazati određeni broj manjih odstupanja od načela DLP-a, ali oni obično nisu dovoljno ozbiljni da bi utjecali na valjanost ispitivanja izvedenih u tom laboratoriju. U takvom se slučaju očekuje da inspektor u svom izvješću navede da laboratorij djeluje u skladu s načelima DLP-a, prema kriterijima koja su ustanovila (nacionalna) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a. Međutim, inspektor mora laboratoriju predočiti podatke o utvrđenim nedostacima ili nepravilnostima i od odgovorne osobe tražiti potvrdu da će se poduzeti radnje da se odstupanja uklone. Moguće je da će inspektor nakon određenog vremenskog razdoblja trebati ponovno posjetiti laboratorij da bi potvrdio da su poduzete odgovarajuće radnje.

Ako se za vrijeme pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja utvrdi ozbiljno odstupanje od načela DLP-a koje je po mišljenju inspektora utjecalo na valjanost tog ispitivanja, ili drugih ispitivanja provedenih u tom laboratoriju, inspektor o tome treba odmah obavijestiti (nacionalno) tijelo za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a. Mjere koje će poduzeti to tijelo ovise o prirodi i razmjeru nesukladnosti i pravnim i/ili upravnim odredbama u okviru programa za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

Kada je revizija ispitivanja provedena na zahtjev regulatornog tijela, potrebno je pripremiti potpuno izvješće o nalazima koje se šalje putem relevantnog (nacionalnog) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a predmetnom regulatornom tijelu.

PRILOG III.

SMJERNICE ZA RAZMJENU PODATAKA VEZANIH UZ NACIONALNE POSTUPKE ZA NADZOR SUKLADNOSTI

U dijelu II., stavku 2. Akta Vijeća sadržana je odluka o razmjeni među državama članicama podataka vezanih uz njihove postupke za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a. U ovom su prilogu navedene smjernice o vrstama podataka koje je potrebno razmijeniti. Dok su podaci vezani uz sve aspekte obuhvaćene „smjernicama za postupke za nadzor sukladnosti s načelima dobre laboratorijske prakse" (Prilog I.) relevantni za razumijevanje postupaka država članica za nadzor sukladnosti, određene vrste podataka od naročite su važnosti. Ti podaci uključuju:

— načela DLP-a usvojena na nacionalnoj razini,

— opseg nacionalnog programa za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a u smislu vrsta kemikalija i obuhvaćenih ispitivanja,

— identitet, pravni status i organizacijsku strukturu (nacionalnog/-ih) tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a,

— postupke koji se prate tijekom pregleda laboratorija i revizija ispitivanja, te učestalost rutinskih pregleda,

— broj inspektora i njihove kvalifikacije,

— radnje koje može/-gu poduzeti (nacionalno/-a) tijelo/-a za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a u slučaju nesukladnosti, uključujući mogućnost obavješćivanja drugih država članica, kada je to potrebno, o rezultatima pregleda laboratorija i revizija ispitivanja,

— dogovore o zaštiti povjerljivosti podataka,

— postupke za pokretanje, provedbu i izvještavanje o pregledima laboratorija i revizijama ispitivanja na zahtjev drugih država članica,

— postupke za dobivanje informacija o laboratorijima koje je pregledalo (nacionalno) tijelo za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a druge države članice, uključujući status sukladnosti takvih laboratorija,

i

— prirodu potvrda laboratorija da su ispitivanja provedena sukladno načelima DLP-a.

Druge države članice možda neće trenutačno pružiti priznanje nacionalnih postupaka za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a. Države članice bi trebale biti spremne za rješavanje istinskih poteškoća na kooperativan način. Moguće je da država članica ne može prosuditi prihvatljivost postupaka za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a druge države isključivo na temelju razmjene pisanih podataka. U tim slučajevima države članice mogu zatražiti potrebno uvjerenje putem savjetovanja i razgovora s relevantnim (nacionalnim) tijelima za nadzor sukladnost i načelima DLP-a. U tom kontekstu OECD pruža forum za raspravu i rješavanje poteškoća vezanih uz međunarodno usklađivanje i prihvaćanje postupaka za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

Radi omogućavanja međunarodne povezanosti i nastavka razmjene podataka, očite su prednosti koje donosi osnivanje jedinstvenog tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a koje obuhvaća sve aktivnosti dobre laboratorijske prakse unutar države članice. Ako postoji više od jednog tijela, država članica bi trebala osigurati njihovo suglasno djelovanje, korištenje usporedivih postupaka i sličnih programa sukladnosti s načelima DLP-a. Tijelo ili tijela odgovorno/-a za međunarodne kontakte trebaju identificirati države članice.

Doći će do situacija kad će nacionalno regulatorno tijelo države članice trebati zatražiti informacije o statusu sukladnosti s načelima DLP-a laboratorija smještenog u drugoj državi članici. U rijetkim slučajevima i ako postoji dobar razlog, regulatorno tijelo druge države članice može zatražiti reviziju određenog ispitivanja. Potrebno je uspostaviti dogovore koji omogućavaju ispunjavanje tih zahtjeva i povratno izvještavanje o rezultatima regulatornog tijela koje je podnijelo zahtjev.

Potrebno je uspostaviti službeni međunarodni kontakt za razmjenu podataka među tijelima za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a. Međutim, to ne treba shvatiti kao sredstvo koje će onemogućiti neslužbene kontakte između regulatornih tijela i tijela za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a u drugoj državi članici, do mjere do koje predmetna država članica prihvaća te kontakte.

Nacionalna tijela bi trebala imati na umu da će tijela iz druge države članice možda htjeti biti prisutna kod pregleda laboratorija ili revizije ispitivanja koju su izričito zatražili; ili će možda htjeti da predstavnik/-ci iz države članice koja je zatražila poseban pregled laboratorija ili reviziju ispitivanja bude/-u prisutan/-ni na tom pregledu ili reviziji. U tim bi slučajevima države članice trebale omogućiti inspektorima iz druge države članice sudjelovanje u pregledima laboratorija i revizijama ispitivanja koje provodi njihovo tijelo za nadzor sukladnosti s načelima DLP-a.

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.