

Arbeitsübersetzung (maßgeblich ist der englische Text vom 04. November 2022)

Nicht klassifiziert

**UMWELTDIREKTORAT
AUSSCHUSS FÜR CHEMIKALIEN UND BIOTECHNOLOGIE**

Annulliert und ersetzt das Dokument vom 18. Juli 2022

**OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE
AND COMPLIANCE MONITORING**

**OECD-SCHRIFTENREIHE ÜBER DIE GRUNDSÄTZE DER GUTEN
LABORPRAXIS UND DIE ÜBERWACHUNG IHRER EINHALTUNG**

Nummer 23

**Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice
Beratungsdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis**

Qualitätssicherung und GLP

Das vorliegende Dokument und alle darin enthaltenen Karten werden unbeschadet des Status oder der Souveränität eines Territoriums sowie ungeachtet geltender internationaler Staats- und Ländergrenzen und ungeachtet der Namen von Territorien, Städten bzw. Gebieten verwendet.

Die Übersetzung wurde nicht von der OECD erstellt und ist keine offizielle OECD Übersetzung. Die OECD ist nicht haftbar für den Inhalt oder Fehler in der Übersetzung.

Ursprünglich von der OECD in englischer Sprache veröffentlicht unter dem Titel: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on Quality Assurance and GLP, OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 23 © OECD 2022, [https://one.oecd.org/document/env/cbc/mono\(2022\)20/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/cbc/mono(2022)20/en/pdf).

Diese Übersetzung wurde nicht von der OECD erstellt und darf nicht als offizielle OECD-Übersetzung betrachtet werden. Die Qualität der Übersetzung und ihre Übereinstimmung mit dem Originaltext liegen in der alleinigen Verantwortung des Autors oder der Autoren der Übersetzung. Im Falle einer Abweichung zwischen dem Original und der Übersetzung gilt nur der Text des Originals als gültig.

© 2023 Deutsches Bundesinstitut für Risikobewertung für diese Übersetzung

OECD Environment, Health and Safety Publications
OECD-Veröffentlichungen zur Umweltsicherheit und –hygiene

**Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and
Compliance Monitoring**
**Schriftenreihe über die Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) und
die Überwachung ihrer Einhaltung**

Nr. 23

**Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory
Practice**

Beratungsdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis

Qualitätssicherung und GLP

EBENFALLS IN DER OECD-SCHRIFTENREIHE ÜBER DIE GRUNDSÄTZE DER GUTEN LABORPRAXIS UND DIE ÜBERWACHUNG IHRER EINHALTUNG VERÖFFENTLICHT

- *No. 1, OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997)*
Nr. 1, OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (Neufassung aus 1997)
- *No. 2, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995)*
Nr. 2, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
- *No. 3, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits (1995)*
Nr. 3, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
- *No. 4, Quality Assurance and GLP (as revised in 1999)*
Nr. 4, Qualitätssicherung und GLP (Neufassung aus 1999)
- *No. 5, Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (as revised in 1999)*
Nr. 5, Einhaltung der GLP-Grundsätze durch Lieferanten (Neufassung aus 1999)
- *No. 6, The Application of the GLP Principles to Field Studies (as revised in 1999)*
Nr. 6, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen (Neufassung aus 1999)
- *No. 7, The Application of the GLP Principles to Short-term Studies (as revised in 1999)*
Nr. 7, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen (Neufassung aus 1999)
- *No. 8, The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (as revised in 1999)*
Nr. 8, Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen (Neufassung aus 1999)
- *No. 9, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)*
Nr. 9, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
- *No. 10, The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995)*
Nr. 10, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Computergestützte Systeme (1995)
- *No. 11, The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the principles of GLP (1998)*
Nr. 11, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
- *No. 12, Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country (2000)*

- Nr. 12, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht*
- *No. 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies (2002)*
Nr. 13, Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze der GLP auf Organisation und Management von Multi-Site-Prüfungen (2002)
 - *No. 14, The Application of the Principles of GLP to in vitro studies (2004)*
Nr. 14, Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf in vitro Prüfungen (2004)
 - *No. 15, Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP (2007)*
Nr. 15, Einrichtung und Betrieb von Archiven in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (2007)
 - *No. 16, Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (2014)*
Nr. 16, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
 - *No. 17, The Application of GLP Principles to Computerised Systems (2016)*
Nr. 17, Anwendung von Grundsätzen der Guten Laborpraxis auf computergestützte Systeme (2016)
 - *No. 18, OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016)*
Nr. 18, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
 - *No. 19, The Management, Characterisation and Use of Test Items (2018)*
Nr. 19, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
 - *No. 20, Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non- Clinical Safety Studies (2019)*
Nr. 20, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
 - *No. 21, OECD Position Paper Regarding Possible Influence of Sponsor on Conclusions of GLP Studies (2020)*
Nr. 21, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht
 - *No. 22, GLP Data Integrity*
Nr. 22, Zur Zeit noch keine deutsche Übersetzung veröffentlicht

Über die OECD

Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) ist eine internationale Organisation, in der die Regierungsvertreter von 38 Industrieländern aus Nord- und Südamerika, Europa und der Region Asien und Pazifik sowie Vertretern der Europäischen Kommission zusammenkommen, um ihre Politik zu koordinieren und zu harmonisieren, Themen von gemeinsamen Interesse zu erörtern, und mit dem Ziel zusammenarbeiten, Lösungen für internationale Probleme zu finden. Der überwiegende Teil der Arbeit der OECD wird von mehr als 200 Fachausschüssen und sonstigen Gremien geleistet, die sich aus den Delegierten der Mitgliedsländer zusammensetzen. Beobachter aus mehreren Ländern, die bei der OECD einen Sonderstatus haben, und Vertreter interessierter internationaler Organisationen nehmen an zahlreichen OECD-Workshops und anderen Tagungen teil. Die Ausschüsse und sonstigen Gremien werden vom OECD-Sekretariat in Paris unterstützt, welches sich in Direktorate und Abteilungen untergliedert.

Die Abteilung Umweltsicherheit und –hygiene (EHS) veröffentlicht 11 unterschiedliche Reihen von kostenlos erhältlichen Dokumenten: **Testing and Assessment; Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; Pesticides; Risk Management; Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology; Safety of Novel Foods and Feeds; Chemical Accidents; Pollutant Release and Transfer Registers; Emission Scenario Documents** sowie **Safety of Manufactured Nanomaterials**. Weitere Informationen über das Programm Umweltsicherheit und –hygiene und die EHS-Veröffentlichungen sind auf der World Wide Web-Site der OECD (www.oecd.org/chemicalsafety/) verfügbar.

Die vorliegende Veröffentlichung wurde im Rahmen des Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) erstellt. Inhaltlich spiegelt die Veröffentlichung nicht unbedingt die Ansichten oder erklärten Strategien einzelner Teilnehmerorganisationen des IOMC wider.

Das Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) wurde 1995 gemäß den Empfehlungen der UN-Konferenz über Umwelt und Entwicklung aus dem Jahr 1992 eingerichtet, um die Zusammenarbeit zu stärken und die internationale Koordinierung im Bereich der Sicherheit von Chemikalien zu verbessern. Die Teilnehmerorganisationen sind FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, Weltbank und OECD. Ziel der IOMC ist es, die Koordinierung der von den Teilnehmerorganisationen gemeinsam oder einzeln verfolgten Politik und Aktivitäten zu fördern, um zu einem im Hinblick auf die menschliche Gesundheit und Umwelt sachgemäßen Umgang mit Chemikalien beizutragen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 9 |
| 2. Anwendungsbereich | 9 |
| 3. Begriffsbestimmungen im Zusammenhang mit der Guten Laborpraxis | 10 |
| 4. Unabhängigkeit der Qualitätssicherung | 11 |
| 5. Zusammenarbeit der Qualitätssicherung mit anderen Funktionsträgern innerhalb der Prüfeinrichtung | 11 |
| 5.1. Zusammenarbeit zwischen Qualitätssicherung und der Leitung der Prüfeinrichtung | 12 |
| 5.2. Zusammenarbeit zwischen Qualitätssicherung und Prüfleitung | 12 |
| 5.3. Zusammenarbeit zwischen Qualitätssicherung und dem prüfenden Personal | 13 |
| 6. Qualifikation des Personals der Qualitätssicherung | 13 |
| 7. Qualitätssicherungsprogramm (QSP) | 13 |
| 7.1. Allgemein | 13 |
| 7.2. Risikobasiertes Qualitätssicherungsprogramm | 14 |
| 7.3. Überprüfung des Prüfplans | 17 |
| 7.4. Prüfungsbezogene Inspektionen | 17 |
| 7.5. Einrichtungs- und verfahrensbezogene Inspektionen | 21 |
| 7.6. Überprüfung des Qualitätssicherungsprogramms durch die Leitung der Prüfeinrichtung | 23 |
| 7.7. Erforderliches Material für die Durchführung der Inspektionen | 24 |
| 7.8. Inspektionsberichte der Qualitätssicherung | 24 |
| 7.9. Erklärung der Qualitätssicherung | 26 |
| 8. Qualitätssicherung bei Multi-Site-Prüfungen | 27 |
| 8.1. Federführende Qualitätssicherung | 28 |
| 8.2. Qualitätssicherung an Prüfstandorten | 28 |
| 8.3. Aufteilung von Qualitätssicherungsaufgaben | 29 |
| 8.4. Erklärung der Qualitätssicherung im Kontext von Multi-Site-Prüfungen | 29 |
| 9. Standardarbeitsanweisungen zur Qualitätssicherung | 30 |
| 10. Dokumentation der Qualitätssicherung und Archivierung | 31 |
| 11. Weitere Aufgaben des Personals der Qualitätssicherung in der Prüfeinrichtung | 32 |
| 11.1. Beteiligung der Qualitätssicherung bei der Entwicklung von SOPs | 32 |
| 11.2. Beteiligung der Qualitätssicherung an Methodvalidierungen | 32 |
| 11.3. Beteiligung der Qualitätssicherung an der Validierung, dem Betrieb und der Wartung von computergestützten Systemen | 32 |
| 11.4. Beteiligung der Qualitätssicherung bei Abweichungen | 33 |
| 11.5. Qualitätssicherung bei der Qualitätskontrolle | 33 |
| 11.6. Beteiligung der Qualitätssicherung bei Archiven | 34 |
| 11.7. Beteiligung der Qualitätssicherung bei der Auswahl von Unterauftragnehmern, Lieferanten oder Dienstleistern | 34 |
| 11.8. Beteiligung der Qualitätssicherung an Schulungen | 34 |
| 12. Verschiedene Qualitätsstandards, Auslagerung und Bewertung durch Dritte | 34 |
| 12.1. Qualitätssicherung verantwortlich für verschiedene Qualitätsstandards | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 12.2. Auslagerung der Qualitätssicherung oder externe QS | 35 |
| 12.3. Qualitätssicherung und Bewertung durch Dritte..... | 36 |
| Referenzen..... | 37 |

ABBILDUNGEN

Abbildung 1. Lebenszyklus eines risikobasierten Qualitätssicherungsprogramms 18

1. Einleitung

Ein Qualitätssicherungsprogramm (QSP) ist ein Eckpfeiler der OECD-Grundsätze für die Gute Laborpraxis (GLP) innerhalb einer Prüfeinrichtung. Die Qualitätssicherung (QS) stellt einen internen Mechanismus für die kontinuierliche Überwachung dar, welcher der Leitung der Prüfeinrichtung (LPE) die Einhaltung der GLP-Grundsätze innerhalb der Prüfeinrichtung und im Rahmen der dort durchgeführten Prüfungen versichert.

Dieses Dokument verdeutlicht die Anforderungen, die in den GLP-Grundsätzen Abschnitt II, Kapitel 1.1.2.f, 1.2.2.b, 2, 8.1.1, 9.2.4, 10.1.b des OECD-Dokuments Nr. 1 OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (OECD, 1997^[1]) festgelegt sind.

Dieses Dokument ist eine Überarbeitung des OECD-Konsensdokuments Nr. 4 Qualitätssicherung und GLP (OECD, 1999^[2]). Es umfasst einen risikobasierten Ansatz zum Betreiben von GLP-QS-Programmen auf Grundlage der Dokumente *Good Laboratory Practice (GLP) facilities: risk-based quality assurance* (Gute Laborpraxis (GLP)-Prüfeinrichtungen: Risikobasierte Qualitätssicherung; Britische Arzneimittel- und Medizinprodukte-Regulierungsbehörde“ (MHRA, 2015^[3])) und *Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk-based Quality Assurance programme* (Leitlinien für GLP-Prüfeinrichtungen zur Umsetzung und Pflege eines risikobasierten Qualitätssicherungsprogramms; Europäische Kommission, 2017^[4]). Es berücksichtigt zudem alle relevanten Fragen und Antworten, die von der OECD veröffentlicht wurden, Diskussionen aus den Sitzungen der GLP-Arbeitsgruppe der OECD und die Dokumente der GLP-Schriftenreihe, die nach dem Dokument Nr. 4 herausgegeben wurden, darunter:

- Nr. 7, Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen (OECD, 1999^[5])
- Nr. 8, Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen (OECD, 1999^[6])
- Nr. 13, Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf Organisation und Management von Multi-Site-Prüfungen (OECD, 2002^[7])
- Nr. 14, Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf *in vitro* Prüfungen (OECD, 2004^[8])
- Nr. 15, Einrichtung und Betrieb von Archiven in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der GLP (OECD, 2007^[9])
- Nr. 17, Anwendung von Grundsätzen der Guten Laborpraxis auf computergestützte Systeme (OECD, 2016^[10])
- No. 20, Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies (OECD, 2019^[11])
- Nr. 22, GLP Data Integrity (OECD, 2021^[12])

2. Anwendungsbereich

Dieses Dokument gilt für die QS von GLP-Prüfeinrichtungen und Prüfstandorten. Entsprechend gelten die Begriffe „Prüfeinrichtung“, „Prüfleiter/Prüfleitung“ und

„Prüfung“ auch für „Prüfstandort“, „Örtlicher Versuchsleiter/Versuchsleitung“ und „Phasen von Prüfungen“.

3. Begriffsbestimmungen im Zusammenhang mit der Guten Laborpraxis

Qualitätssicherungsprogramm (QSP): ein definiertes System, einschließlich Personal, das von der Leitung und Durchführung von Prüfungen unabhängig ist und darauf ausgelegt ist, die Einhaltung der GLP-Grundsätze für die LPE zu gewährleisten. Ein QSP umfasst eine Reihe von geplanten Überprüfungsmaßnahmen einschließlich Inspektionen, die durchgeführt werden, um die Einhaltung der GLP-Grundsätze bei Prüfungen und in der Prüfeinrichtung zu überprüfen. Das QSP wird von den zuständigen QS-Mitarbeitern eigenständig und unabhängig durchgeführt.

Qualitätssicherung (QS): Personal, das für die Umsetzung und Pflege des QSP verantwortlich ist.

Anmerkung: Zu den Aufgaben der QS im Rahmen der GLP gehören unter anderem nicht das Dokumentationsmanagement des Qualitätssicherungssystems, das Management von Instrumenten zur Verbesserung der organisatorischen Abläufe (obwohl einige Prüfeinrichtungen diese Funktionen der QS übertragen mögen), die Genehmigung von Abweichungen oder die Genehmigung der Angemessenheit der Ressourcen. Es wird anerkannt, dass andere Qualitätsstandards (z. B. ISO 9000-Reihe, die Gute Herstellungspraxis, ISO 17025) den Begriff "Qualitätssicherung" in einem anderen Zusammenhang verwenden.

Verifizierung: Vergleich, der bestätigt, dass keine Anzeichen für Abweichungen zwischen einem definierten Standard (z. B. GLP-Grundsätze, Prüfpläne oder Standardarbeitsanweisungen (SOPs)) und der Art und Weise, wie eine Durchführung tatsächlich stattgefunden hat, vorliegen.

Inspektion oder Audit: organisierte Verifizierung von Einrichtungen, Tätigkeiten und Dokumentationen, deren Ergebnisse umgehend berichtet werden.

Anmerkung: Bei einigen GLP-Überwachungsbehörden wird der Begriff "Audit" für die internen QS-Inspektionstätigkeiten anstelle von "Inspektion" verwendet, und "Inspektion" beschränkt sich auf die Verifizierung durch die GLP-Überwachungsbehörde. Im übrigen Teil dieses Dokuments wird nur der Begriff "Inspektion" verwendet, wie er zuvor in den GLP-Grundsätzen verwendet wurde.

Prüfungsbezogene Inspektionen: Inspektionen von Tätigkeiten, die in direktem Zusammenhang mit der Durchführung einer bzw. mehreren bestimmten Prüfung(en) stehen.

Einrichtungsbezogene Inspektionen: eine Reihe geplanter Inspektionen der Einrichtungen (Anlagen, unterstützende Dienste, computergestützte Systeme, Schulungen, Umgebungsüberwachung, Wartung, Kalibrierung usw.) und der in der Prüfeinrichtung entsprechend durchgeführten Tätigkeiten.

Verfahrensbezogene Inspektionen: Inspektionen, die unabhängig von bestimmten Prüfungen durchgeführt werden. Sie werden durchgeführt, um sich wiederholende Verfahren oder Prozesse nach einem genehmigten Ablauf zu überwachen. Diese Inspektionen finden statt, wenn ein Verfahren sehr häufig in einer Prüfeinrichtung durchgeführt wird und es daher als ineffizient oder unpraktisch erachtet wird, prüfungsbezogene Inspektionen durchzuführen. Es wird hierbei eingeräumt, dass die Durchführung verfahrensbezogener Inspektionen von sehr häufig vorkommenden Phasen

dazu führen kann, dass einige Prüfungen während ihrer experimentellen Phase im Einzelfall nicht inspiziert werden.

Anmerkung: Einige Überwachungsbehörden verlangen, dass ein Teil der experimentellen Arbeiten jeder Prüfung einzeln inspiziert werden muss. Die Durchführung verfahrensbezogenen Inspektionen anstelle von prüfungsbezogenen Inspektionen wird in einigen nationalen Überwachungsprogrammen als nicht zulässig angesehen.

Kritische Phasen: einzelne, definierte Verfahren oder Tätigkeiten, von deren korrekter Durchführung die Qualität, Validität und Zuverlässigkeit der Prüfung oder generell die Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen entscheidend abhängt.

Anmerkung: Prüfungen können mehr als eine kritische Phase enthalten.

4. Unabhängigkeit der Qualitätssicherung

Um die Unabhängigkeit des Personals der QS zu gewährleisten, muss die QS unmittelbar der LPE unterstellt sein und darf keinerlei Rolle bei den Prüfungen übernehmen, die Gegenstand von QS-Inspektionen sind (d. h. Prüflitung, prüfendes Personal oder LPE).

Übernimmt das QS-Personal neben dem QSP weitere Aufgaben (z. B. Verwaltung von SOPs, Kalibrierung und Wartung oder andere Tätigkeiten, die nicht mit der Leitung und Durchführung der Prüfungen verbunden sind), sind diese Tätigkeiten von einer entsprechend geschulten, unabhängigen Person zu inspizieren, die von der LPE benannt wurde und die nicht an diesen Tätigkeiten beteiligt ist. Diese Person muss der LPE direkt unterstellt sein und soll direkt an die LPE berichten.

In kleinen Prüfeinrichtungen oder in Prüfeinrichtungen, in denen nur selten GLP-Tätigkeiten stattfinden, muss die LPE mindestens eine Person, auch in Teilzeit, mit der Verantwortung für die Koordination der QS-Funktion beauftragen. Es ist akzeptabel, dass Personen, die an der Durchführung von Prüfungen beteiligt sind, die QS-Funktion für GLP-Prüfungen in anderen Abteilungen wahrnehmen, wenn keine Verbindung zu ihren eigenen Prüfungen innerhalb der Prüfeinrichtung besteht und es eine klare Berichtslinie direkt zur LPE gibt. Die Prüfungen, an denen solches Personal beteiligt ist, müssen von anderen unabhängigen Mitarbeitern der QS inspiziert werden. Die LPE muss stets sicherstellen, dass die Unabhängigkeit dieser Personen jederzeit gewährleistet ist und nachgewiesen wird.

Die Durchführung unabhängiger Inspektionen schließt jede auf- oder absteigende hierarchische Verbindung zwischen dem Inspizierenden und dem Inspizierten aus.

5. Zusammenarbeit der Qualitätssicherung mit anderen Funktionsträgern innerhalb der Prüfeinrichtung

Aufgrund der Art ihrer Aufgabe und Zusammenarbeit mit allen GLP-Funktionen innerhalb der Prüfeinrichtung sind Mitarbeiter der QS häufig in die umfassenderen Abläufe der Organisation eingebunden.

5.1. Zusammenarbeit zwischen Qualitätssicherung und der Leitung der Prüfeinrichtung

Die LPE muss sicherstellen, dass es ein QSP mit benanntem Personal gibt, welches in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen durchgeführt wird.

Eine wesentliche Aufgabe der LPE ist die Ernennung und wirksame Organisation einer angemessenen Anzahl von entsprechend qualifiziertem und erfahrenem Personal in der gesamten Prüfeinrichtung, einschließlich derjenigen, die speziell für die Durchführung von QS-Funktionen benötigt werden. Daher muss die LPE bei der Bewertung des Arbeitsaufwands, der mit der Umsetzung und Aufrechterhaltung des QSP verbunden ist, sicherstellen, dass der QS angemessene und ausreichende Ressourcen zugewiesen werden.

Die mit der QS beauftragten Personen müssen Zugang zu den verschiedenen Managementebenen der Prüfeinrichtung haben.

Die Übertragung von Aufgaben an die QS-Einheit, die in den GLP-Grundsätzen anderen Funktionen zugewiesen sind, darf die Unabhängigkeit der QS-Tätigkeit nicht beeinträchtigen und darf nicht dazu führen, dass Mitarbeiter der QS, außer im Rahmen einer Überwachungsfunktion, in die Leitung und Durchführung der Prüfung eingebunden werden (siehe Abschnitt 4 Unabhängigkeit der Qualitätssicherung).

Jedes einrichtungsbezogene, verfahrensbezogene und/oder prüfungsbezogene Inspektionsergebnis muss der LPE unverzüglich in Form eines dokumentierten Berichts schriftlich übermittelt werden.

Es wird empfohlen, der LPE regelmäßig (z. B. jährlich) eine Zusammenfassung der geplanten QS-Aktivitäten und Ergebnisse zur Freigabe vorzulegen.

Da die LPE für die Sicherstellung angemessener Ressourcen für die Prüfungen verantwortlich ist, darf sie keinerlei QS-Funktion übernehmen.

5.2. Zusammenarbeit zwischen Qualitätssicherung und Prüfleitung

Die GLP-Grundsätze verlangen, dass die Prüfleitung sicherstellt, dass das Personal der QS zeitnah eine Kopie des Prüfplans und etwaiger Änderungen erhält und dass die Prüfleitung während der Durchführung der Prüfung mit dem Personal der QS effektiv kommuniziert.

Die Planung von Prüfungen (z. B. unter Verwendung der aktuellen Version des Master Schedule) muss der QS zur Verfügung stehen, um Inspektionen zu planen und sicherzustellen, dass angemessene Inspektionen durchgeführt werden. Die Ermittlung der kritischen Phasen der Prüfungen liegt in der Verantwortung der QS. Dennoch wird empfohlen, die Identifizierung der kritischen Phasen mit der Prüfleitung zu besprechen.

Die aktive Einbindung des QS-Personals ist in allen Phasen der Prüfung erforderlich.

Werden bei der Durchführung von Inspektionen durch QS-Mitarbeiter Abweichungen von den GLP-Grundsätzen, Prüfplänen oder SOPs festgestellt, so wird erwartet, dass das QS-Personal die Beobachtungen dokumentiert und diese unverzüglich und direkt an die Prüfleitung weiterleitet.

Die Prüfleitung muss alle Inspektionsberichte über die ihrer Verantwortung unterstehenden Prüfungen erhalten. Die Prüfleitung muss unverzüglich auf die Inspektionsberichte reagieren und ggf. Korrekturen vornehmen.

5.3. Zusammenarbeit zwischen Qualitätssicherung und dem prüfenden Personal

QS-Mitarbeiter sind Fachexperten für GLP-Konformität und können bei Bedarf vom prüfenden Personal konsultiert werden.

6. Qualifikation des Personals der Qualitätssicherung

Das QS-Personal muss ein umfassendes Verständnis der GLP-Grundsätze haben.

Die Mitarbeiter der QS müssen über die Qualifikationen, die Ausbildung und die Erfahrung verfügen, die zur Erfüllung ihrer Verantwortlichkeiten erforderlich sind.

Personen, die mit QS-Funktionen betraut werden, müssen in der Lage sein, die grundlegenden Konzepte der zu überwachenden Tätigkeiten zu verstehen. Sie müssen mit den Prüfverfahren, den einschlägigen Prüfplänen, Qualitätsstandards und den in der Prüfeinrichtung betriebenen Systemen vertraut sein. Sollten spezielle Kenntnisse oder eine zweite Meinung notwendig sein, wird empfohlen, dass das QS-Personal um fachliche Unterstützung bittet.

Es ist wichtig, dass das QS-Personal in den Methoden und Instrumenten zur Durchführung gründlicher Inspektionen geschult ist. Kommunikationsfähigkeiten für Befragungen, Konfliktbewältigung und soziale Kompetenzen sind wichtig. Kenntnisse in Risikobewertungsinstrumenten können nützlich sein, wenn das QSP risikobasiert ist (siehe Abschnitt 7.2 risikobasiertes Qualitätssicherungsprogramm).

Die LPE muss sicherstellen, dass es ein dokumentiertes Schulungsprogramm gibt, welches alle Aspekte der QS-Aktivitäten umfasst. Die Schulungen müssen, soweit möglich, auch die praktische Erfahrung unter der Aufsicht von geschultem Personal umfassen. Die Teilnahme an internen und externen Seminaren und Kursen kann ebenfalls relevant sein.

Die Schulung des QS-Personals muss dokumentiert werden. Diese Aufzeichnungen müssen aktuell gehalten und archiviert werden.

7. Qualitätssicherungsprogramm (QSP)¹

7.1. Allgemein

Die Prüfeinrichtungen müssen über ein dokumentiertes QSP verfügen, um zu gewährleisten, dass die durchgeführten Prüfungen unter Einhaltung der GLP-Grundsätze stattfinden. Das QSP umfasst die Überprüfung von Prüfplänen, um sicherzustellen, dass diese alle für die GLP-Konformität erforderlichen Informationen enthalten, sowie die Durchführung von Inspektionen durch das QS-Personal nach den in den SOPs beschriebenen Verfahren. Die GLP-Grundsätze legen drei Arten von Inspektionen fest: prüfungsbezogene Inspektionen, einrichtungsbezogene Inspektionen und verfahrensbezogene Inspektionen.

¹ Abschnitte dieses Textes, insbesondere die Abschnitte 7.2 und 7.5.1 sowie die Abschnitte 7.4.1 und 7.5.2, orientieren sich weitgehend an den folgenden Dokumenten: Good laboratory practice (GLP) facilities: Risk-based quality assurance (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2015) und Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk-based Quality Assurance programme (European Commission, 2017).

Das QSP ist zu implementieren, um die Überprüfung der Anwendung aller GLP-Anforderungen zu gewährleisten.

Die QS muss über SOPs für die Planung, Terminierung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von Inspektionen verfügen. Die QS muss Zugang zum Master Schedule und zu allen anderen relevanten Informationen über geplante Prüfungen haben. Der Master Schedule wird auch für die Planung von QS-Aktivitäten und die Bewertung des Arbeitsaufwands der QS innerhalb der Prüfeinrichtung verwendet.

7.2. Risikobasiertes Qualitätssicherungsprogramm

Die Anwendung eines risikobasierten Ansatzes kann einen erheblichen Mehrwert für ein QSP darstellen. Die Festlegung des Umfangs und der Häufigkeit der QS-Inspektionen muss begründet und angemessen dokumentiert werden.

Obwohl QS-Inspektionsprogramme oft ein breites Spektrum von Tätigkeiten abdecken, wird das mit jeder Tätigkeit verbundene Risiko möglicherweise nicht berücksichtigt und/oder es spiegelt sich nicht in der Häufigkeit und dem Umfang der Inspektionen wider. Die Einführung eines risikobasierten Inspektionsprogramms kann es dem Personal der QS ermöglichen, die Art und den Zeitpunkt der durchzuführenden Inspektion zu bestimmen und ihre Ressourcen dem Risiko entsprechend, das eine Tätigkeit für die GLP-Konformität bei Prüfungen, Einrichtungen und Systemen darstellt, gezielter und proaktiver einzusetzen.

7.2.1. Risiko

Das Risiko kann definiert werden als eine Kombination aus der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fragen und Problemen (in einer Prüfeinrichtung, bei der Einhaltung der GLP-Grundsätze oder bei einer Prüfung), der Fähigkeit, diese zu erkennen, und den Auswirkungen, die diese auf die Integrität und Qualität der Daten und auf die allgemeine GLP-Konformität in der Prüfeinrichtung, bei den Prüfungen oder Systemen haben können.

Wenn das QSP auf einem risikobasierten Ansatz beruht, sind Risiken zu identifizieren, die die GLP-Konformität beeinträchtigen können. Dies erfordert Kenntnisse über die Art der durchgeführten Tätigkeiten, die Verfahren, Systeme und Arbeitsweisen, die bereits vorhanden sind. Eine Risikobewertung kann durchgeführt werden, um festzustellen, welche Probleme auftauchen könnten und welche Auswirkungen diese Probleme auf die Einhaltung der GLP-Grundsätze haben könnten. Sobald etwaige Risiken identifiziert wurden, ist ein QSP zu konzipieren und umzusetzen, das einen akzeptablen Kontrollzustand gewährleistet, wobei die Informationen aus der Risikobewertung dazu dienen, die Häufigkeit und den Umfang der QS-Inspektionen für jede Tätigkeit festzulegen und zu rechtfertigen. Jedes risikobasierte Konzept ist ein dynamisches System und muss so konzipiert sein, dass alle Änderungen in der Prüfeinrichtung oder an den Verfahren berücksichtigt werden, die eine Aktualisierung der Risikobewertungen und der nachfolgenden Inspektionskonzepte erforderlich machen könnten. Der Prozess und die Ergebnisse der Risikobewertung müssen dokumentiert und bewertet werden.

7.2.2. Risikomanagement

Die LPE ist dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass eine Risikobewertung durchgeführt wird und selbige freizugeben.

Bei der Durchführung einer Risikobewertung ist Folgendes zu berücksichtigen (diese Liste ist nicht abschließend):

- Welche Risiken bestehen für die GLP-Konformität?
- Welche Tätigkeiten werden in der Prüfeinrichtung durchgeführt?
- Welches Problem oder welche Schwierigkeit kann bei den einzelnen Tätigkeiten auftreten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Problem oder die Schwierigkeit auftritt? (Wahrscheinlichkeit)
- Wäre das Problem oder die Schwierigkeit nachweisbar? (Feststellbarkeit)
- Welche Auswirkungen hätte dies für die Einhaltung der GLP-Grundsätze bei Prüfungen und/oder in der Prüfeinrichtung? (Auswirkung)

Zur Ermittlung der Risiken kann die Historie der Prüfeinrichtung bei entsprechender Analyse nützliche Informationen liefern (keine abschließende Auflistung):

- Abweichungen und andere Beanstandungen, die bei früheren QS-Inspektionen festgestellt wurden;
- Alle anderen Abweichungen;
- Informationen über bei Qualitätskontrollmaßnahmen festgestellte Schwachstellen im Zusammenhang mit einer bestimmten Tätigkeit;
- Ursachenanalysen zu diesen Ereignissen, Pläne für Korrektur- und Präventivmaßnahmen, falls umgesetzt.

Sobald die Risiken für die Einhaltung der GLP-Grundsätze ermittelt wurden, hat die LPE sicherzustellen, dass Kontrollmechanismen vorhanden sind, die das Eintreten dieser Risiken verhindern und sie aufdecken, falls sie doch eintreten sollten. Solche Kontrollmechanismen können das Risiko einer Beeinträchtigung der GLP-Konformität verringern und eine geringere Häufigkeit oder einen anderen Umfang der QS-Überwachung begründen. Das verringerte Risiko wird im Folgenden als "Restrisiko" bezeichnet.

Wird beispielsweise ein manuelles Verfahren angewandt, um die Probenröhrchen vor der Analyse zu identifizieren, erhöht die Einführung einer zweiten Qualitätskontrolle durch einen anderen Mitarbeiter des prüfenden Personals die Feststellbarkeit von Fehlern. Im selben Beispiel wird die Verwendung eines automatischen, validierten Lesegeräts für Strichcodes das Auftreten von Fehlern verringern und das Risiko reduzieren, dass die Ergebnisse den falschen Proben zugeordnet werden, sodass der Aufwand für QS-Kontrollen für diesen Prozessschritt reduziert werden könnte.

Die Risikobewertung liefert der Prüfeinrichtung Informationen über die Bereiche mit dem höchsten Restrisiko, die wiederum wahrscheinlich am häufigsten einer QS-Inspektion unterzogen werden. Bereiche, die als weniger risikobehaftet gelten, müssen weiterhin inspiziert werden, allerdings kann die Häufigkeit oder Tiefe der Inspektionen reduziert werden.

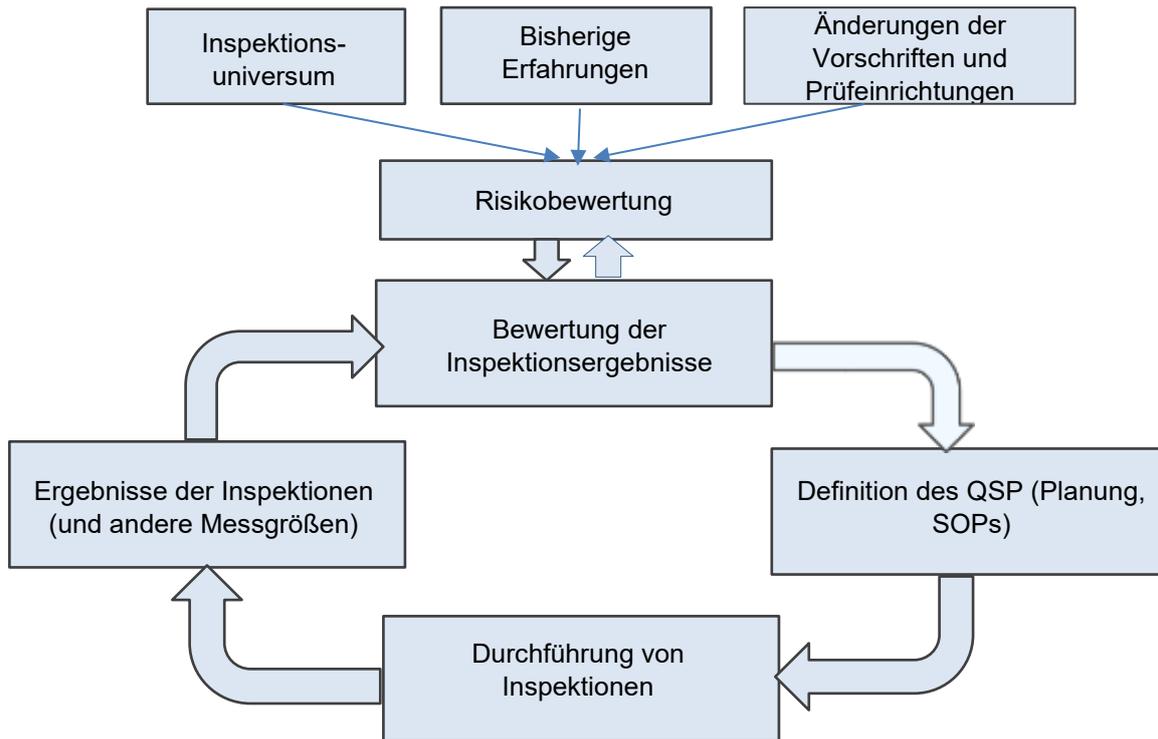
Das Risikomanagement ist ein fortlaufender Prozess, und es wird erwartet, dass die LPE die Umsetzung eines Mechanismus zur regelmäßigen Überprüfung der Risiken sicherstellt, der auch die Bewertung der Wirksamkeit des QSP umfassen kann. Die regelmäßige Überprüfung soll ein risikobasiertes QSP stärken und verbessern. Bei der Bewertung können wesentliche Änderungen innerhalb der Prüfeinrichtung berücksichtigt werden, wie z. B. ein erhöhter Arbeitsaufwand, die Einführung neuer Technologien oder Verfahren und der Wechsel von Schlüsselpersonal. Auch neue Vorschriften und Leitfäden können das QSP beeinflussen. Die Schlussfolgerungen aus dem regelmäßigen Überprüfungsprozess können

genutzt werden, um das risikobasierte QS-Überwachungsprogramm zu aktualisieren und zu stärken.

Bei einigen größeren Prüfeinrichtungen könnte es sinnvoll sein, die Risiken auf Abteilungs- oder Bereichsebene zu betrachten, da dies eine unterschiedliche Vorgehensweise auf lokaler betrieblicher Ebene ermöglichen würde.

7.2.3. Lebenszyklus der Risikobewertung

Abbildung 1. Lebenszyklus eines risikobasierten Qualitätssicherungsprogramms



Das obige Diagramm veranschaulicht den zyklischen Charakter des Risikomanagementprozesses. Informationen aus verschiedenen Quellen fließen wie folgt in die ursprüngliche Risikobewertung ein:

- Es ist der Bereich der Inspektionen festzulegen, d. h. die Bereiche, Systeme und Tätigkeiten, die für die Durchführung oder Unterstützung von GLP-Prüfungen verwendet werden;
- Erfahrungswissen (d. h. Informationen aus früheren Inspektionen und anderen Quellen wie z. B. Indikatoren und Messgrößen), Ergebnisse behördlicher Inspektionen (d. h. von der GLP-Überwachungsbehörde festgestellte Mängel), wesentliche Änderungen innerhalb der Prüfeinrichtung und in den regulatorischen Grundlagen können ebenfalls berücksichtigt werden;
- Das Ergebnis dieser Risikobewertung ist ein QSP, das sich stärker auf Bereiche mit höherem Risiko konzentriert;
- Durchgeführte Inspektionen führen im Laufe der Zeit zu einer Vielzahl von Erkenntnissen. Diese Ergebnisse müssen zusammen mit anderen

Informationsquellen wie Messgrößen, Informationen aus externen Quellen usw. in der Phase der Risikobewertung in den Risikobewertungszyklus zurückgeführt werden. Dies kann zu Änderungen des Inspektionsprogramms auf der Grundlage des aktualisierten Risikoprofils führen.

Ein risikobasierter Ansatz muss einen Mehrwert für ein GLP-QSP darstellen, indem die Ressourcen gezielt in Bereichen eingesetzt werden, die das größte Potenzial für Abweichungen aufweisen. Dieser muss auch die Erkennung und Vermeidung von Verstößen verbessern, indem der Ansatz sicherstellt, dass Verfahren zur Risikobewertung und zur Berücksichtigung der Auswirkungen von Fehlern auf Prüfungen, Systeme oder die Prüfeinrichtung als Ganzes vorhanden sind.

7.3. Überprüfung des Prüfplans

Ziel der Überprüfung ist es, sicherzustellen, dass alle für die Einhaltung der GLP-Grundsätze erforderlichen Informationen im Prüfplan enthalten sind, und die Klarheit und Konsistenz des Dokuments zu bewerten. Die Überprüfung des Prüfplans ist in einer Standardarbeitsanweisung festzulegen, und die Ergebnisse sind zu dokumentieren, z. B. durch einen Inspektionsbericht oder andere geeignete Dokumentationen oder Aufzeichnungen.

Es wird empfohlen, den Prüfplan vor Beginn der Prüfung, mindestens jedoch vor dem Beginn der experimentellen Phase, zu überprüfen.

Prüfplanänderungen müssen auf die gleiche Weise überprüft werden wie der Prüfplan.

Der Prüfplan kann auch zur Planung von Inspektionen anhand des vorgeschlagenen Zeitplans der Prüfung verwendet werden, um die Verfügbarkeit von QS-Personal sicherzustellen. Die kritischen Versuchsphasen der zu inspizierenden Prüfung sind vorzugsweise in Zusammenarbeit mit der Prüfleitung zu identifizieren und die entsprechenden Inspektionen zu planen.

Die QS muss mindestens bis zum Abschluss der Prüfung eine Kopie des genehmigten Prüfplans und aller Änderungen aufbewahren. Darüber hinaus hat die QS von allen relevanten SOPs, die zum Zeitpunkt der Prüfung gültig waren, Kopien aufzubewahren oder der Zugriff auf selbige ist sicherzustellen.

Wenn Standard-Prüfpläne für Kurzzeitprüfungen verwendet werden, so kann erwogen werden, solche Prüfpläne regelmäßig auf der Grundlage eines risikobasierten Ansatzes und nicht systematisch für jede Prüfung zu überprüfen. Prüfungsspezifische Ergänzungen zu solchen Plänen (z. B. mit Einzelheiten zum Prüfgegenstand und den Bedingungen für dessen Verabreichung oder Anwendung auf die Prüfsysteme, Angaben zur Prüfleitung und dem/den Auftraggeber(n), Prüfkalender) müssen dann als ergänzendes Dokument ausgestellt werden, das nur die datierte Unterschrift der benannten Prüfleitung erfordert. Diese prüfungsbezogenen Ergänzungen müssen von der QS überprüft werden. Die Kombination aus dem Standard-Prüfplan und der Ergänzung bildet den individuell gültigen Prüfplan.

7.4. Prüfungsbezogene Inspektionen

Inspektionen durch Mitarbeiter der QS müssen während der gesamten Dauer der Prüfung durchgeführt werden, damit jede GLP-Prüfung einem angemessenen Maß an QS-Überwachung unterliegt.

Der Zeitplan solcher Inspektionen hängt von dem zeitlichen Ablauf der Prüfung und den damit verbundenen Risiken ab.

7.4.1. Inspektionen der experimentellen Phasen

Die Auswahl der experimentellen Phasen, die einer Inspektion unterzogen werden sollen, erfolgt durch das QS-Personal. Der Schwerpunkt der Inspektion ist auf Tätigkeiten zu legen, die das größte Risiko für die GLP-Konformität der Prüfung darstellen können. Wissenschaftliche Verfahren, die zur Durchführung von GLP-Prüfungen eingesetzt werden, können komplexer Natur sein. Daher ist es unerlässlich, dass die zu inspizierenden Phasen in Zusammenarbeit mit der Prüfleitung oder einem anderen Wissenschaftler/technischen Experten ermittelt werden, der über ein tiefes Verständnis der verwendeten Methodik verfügt.

Was ein angemessenes Maß an Überwachung durch die QS ausmacht, kann subjektiv sein und variiert von Prüfung zu Prüfung je nach Länge und Komplexität. Der Schwerpunkt muss immer auf der Inspektion der Tätigkeiten liegen, die mit dem höchsten Risiko verbunden sind, während die Inspektion von Tätigkeiten, die als Routinetätigkeiten gelten, einem weniger strengen Regime unterworfen werden kann (siehe Abschnitt 7.5 einrichtungs- und verfahrensbezogene Inspektionen).

Wenn nicht alle experimentellen Phasen in jeder Prüfung inspiziert werden, muss die konsolidierte Planung der inspizierten Phasen so gestaltet sein, dass alle Arten von experimentellen Phasen in einem festgelegten Zeitraum inspiziert werden.

GLP-Prüfungen können vielfältig sein und sich über mehrere Tage, Wochen, Monate oder sogar Jahre erstrecken. Die Entscheidung über die Anzahl der verschiedenen zu inspizierenden Tätigkeiten und die Häufigkeit der Inspektionen im Verlauf der Prüfung erfordert eine sorgfältige Abwägung. Ein Aspekt, der nicht außer Acht gelassen werden darf, ist das Risiko, welches mit jeder Tätigkeit verbunden ist. Dies ist nicht unbedingt offensichtlich; wenn beispielsweise eine Tätigkeit neu in der Prüfeinrichtung ist oder sehr selten durchgeführt wird, selbst wenn sie relativ einfach ist, wäre es in der Regel angebracht, diese prüfungsbezogen zu inspizieren. Wenn eine Prüftätigkeit andererseits komplex ist, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass sie während des gesamten Prüfungszeitraums häufig inspiziert werden sollte. Zweckmäßig ist eine Beurteilung dahingehend, ob die Tätigkeit in der Vergangenheit problematisch war oder ob sie immer mit sehr wenigen Abweichungen durchgeführt wurde. Im letzteren Fall kann es akzeptabel sein, die Tätigkeit im Laufe der Prüfung mit einer sehr geringen Häufigkeit zu inspizieren oder sie in ein verfahrensbezogenes Inspektionsprogramm aufzunehmen.

Der Begriff "kritische Phase" bezeichnet die Tätigkeiten, die als wesentlich für die Aufrechterhaltung der Qualität, Validität und Zuverlässigkeit der Prüfung erachtet werden. Die Identifizierung kritischer Phasen von Prüfungen ist für die Entwicklung eines wirksamen Inspektionsprogramms von grundlegender Bedeutung. Zusätzlich zu den im Prüfplan beschriebenen prüfungsbezogenen Tätigkeiten könnte eine kritische Phase auch übergreifende Verfahren zur Durchführung und Management der Prüfung umfassen, z. B. kann der Aufbau einer Prüfung Gegenstand einer Inspektion sein.

Um kritische Phasen zu identifizieren, sind die folgenden Punkte zusammen zu betrachten:

- Die Phase, die korrekt durchgeführt werden muss, um die Qualität, Validität und Zuverlässigkeit der Prüfung zu gewährleisten, ist bei jeder Prüfung zu inspizieren;

- Unübliche oder neue technische Verfahren: Neuartige oder seltene Tätigkeiten sind bei jeder Prüfung zu inspizieren (und nicht verfahrensbezogen), bis sie zumindest als routinemäßig und wiederholt gelten und Vertrauen in die vorschriftsmäßige Durchführung dieser Tätigkeit gewonnen wurde;
- Ungewöhnlicher Prüfgegenstand (durch seine Art und/oder seinen Zustand).

Besonderes Augenmerk ist darauf zu legen, dass das Personal der QS über spezifische Kenntnisse und eine Ausbildung verfügt, die für die zu inspizierenden kritischen Phasen relevant sind (siehe Abschnitt 6 Qualifikation des Personals der Qualitätssicherung).

Um eine wirksame Beobachtung der und Kommunikation mit den Inspizierten zu gewährleisten, ist die physische Anwesenheit des QS-Personals am Ort der inspizierten Tätigkeit unerlässlich. Der Einsatz anderer Technologien wie Videoanrufe als Alternative zur physischen Anwesenheit kann nur in Ausnahmesituationen in Betracht gezogen werden (z. B. aus Gründen der Geschäftskontinuität oder der Gesundheit und Sicherheit). Der Einsatz von Fernbeobachtungsmethoden ist einer umfassenden Risikobewertung zu unterziehen, um sicherzustellen, dass sie ein ähnliches Maß an Aufsicht bieten wie eine physische Inspektion. Es müssen ausreichend viele Details in den Prüfungs- oder QS-Aufzeichnungen vorhanden sein, um alle Aktivitäten rekonstruieren zu können, so dass die QS nachzuweisen kann, dass jedes bei den Inspektionen angewendete Verfahren angemessen ist.

Die Inspektionen der experimentellen Phase müssen die folgenden Überprüfungen umfassen:

- Der Prüfplan, seine Änderungen und die relevanten SOPs wurden dem prüfenden Personal am Ort der Durchführung der Phase zur Verfügung gestellt;
- Die Anweisungen im Prüfplan, in seinen Änderungen und in SOPs werden vom prüfenden Personal befolgt.

Die Inspektionen der experimentellen Phasen bieten die Möglichkeit, die Art und Weise zu überprüfen, wie die Rohdaten vom prüfenden Personal erfasst werden.

Die in der experimentellen Phase verwendeten Ressourcen können ebenfalls inspiziert werden (z. B. relevante Qualifikation des prüfenden Personals, Kalibrierung und Wartung der Geräte oder Einrichtungen, Wartung der Prüfsysteme usw.).

7.4.2. Inspektionen der Abschlussberichte

Alle Abschlussberichte, für die die Einhaltung der GLP-Grundsätze geltend gemacht wird, sind vom QS-Personal zu inspizieren.

Das Ziel der Inspektion des Abschlussberichts besteht darin, festzustellen, ob:

- die Prüfung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan, seinen Änderungen und SOPs durchgeführt wurde; etwaige Abweichungen von den GLP-Grundsätzen, dem Prüfplan, seinen Änderungen und SOPs als Abweichungen von diesen Anweisungen dokumentiert und der Prüfleitung direkt mitgeteilt und ihre Auswirkungen dokumentiert wurden;
- der Abschlussbericht die Methoden und SOPs der Prüfung genau beschreibt;
- die berichteten Ergebnisse die Rohdaten genau und vollständig wiedergeben;

- der Abschlussbericht alle in den GLP-Grundsätzen geforderten und im Prüfplan und seinen Änderungen geforderten Elemente enthält;
- der Abschlussbericht eindeutig ist;
- die berichteten Ereignisse anhand genauer Aufzeichnungen und Rohdaten überprüft werden können.

Um das Ziel der Inspektion zu erreichen, müssen dem QS-Personal auf Anfrage Rohdaten, andere Prüfungsmaterialien sowie alle Unterlagen über die Prüfungsumgebung und die Ressourcen zur Verfügung stehen.

Es wird empfohlen, die Inspektion des Abschlussberichts durchzuführen, wenn alle Rohdaten erfasst wurden, alle anwendbaren Qualitätskontrollkontrollen abgeschlossen sind (siehe Abschnitt 11.5 Qualitätssicherung bei der Qualitätskontrolle), keine größeren Änderungen mehr beabsichtigt sind und die Anmerkungen des Auftraggebers, falls vorhanden, vom der Prüfleitung bearbeitet wurden. Es müssen Verfahren festgelegt werden, die sicherstellen, dass die QS über alle Ergänzungen oder Änderungen informiert wird, die nach der Inspektion am Abschlussbericht vorgenommen werden (siehe Abschnitt 7.8.3 Antworten auf den Inspektionsbericht).

Werden Teile des Abschlussberichts von Wissenschaftlern der Prüfeinrichtung beigetragen (z. B. histopathologischer Bericht, Bioanalytikbericht), so können sie in der letzten Phase ihrer Fertigstellung oder im Rahmen der Fertigstellung des kombinierten Abschlussberichts geeigneten Inspektionen unterzogen werden.

Änderungen zum Abschlussbericht sind auf die gleiche Weise zu inspizieren wie der Abschlussbericht.

Da es bei Kurzzeitprüfungen zweckmäßig sein kann, einen einzigen Standard-Abschlussbericht zu erstellen, der die Mehrheit der in einem solchen Bericht geforderten allgemeinen Informationen enthält, sollte dieser Standard-Abschlussbericht regelmäßig von der QS überprüft werden. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Inspektionen ist anhand eines risikobasierten Ansatzes festzulegen. Prüfungsbezogene Ergänzungen zu solchen Standard-Abschlussberichten (z. B. mit Angaben zum Prüfgegenstand und den Bedingungen ihrer Handhabung oder Anwendung auf die Prüfsysteme, Angaben zur Prüfleitung und dem/den Auftraggeber(n), Prüfungsergebnissen, GLP-Konformitätserklärung und QS-Erklärung) müssen dann als ergänzendes Dokument ausgestellt werden. Diese prüfungsbezogenen Ergänzungen sind systematisch vom QS-Personal zu inspizieren. Das kombinierte Dokument - der Standard-Abschlussbericht und die prüfungsbezogene Ergänzung - ist der individuelle gültige Abschlussbericht.

QS-Verfahren zur Überprüfung von Rohdaten sind in einer SOP festzulegen. Die Prüfung der Rohdaten kann in verschiedenen Phasen der Prüfung erfolgen; sie kann während der Durchführung der Prüfung begonnen werden, z. B. können die Aufzeichnungen während der experimentellen Phase der Prüfung oder während verfahrensbezogener Inspektionen von der QS überprüft werden. Die finale Endkontrolle der Rohdaten muss in der Entwurfsphase des Abschlussberichtes erfolgen, wenn alle Rohdaten erfasst, alle Qualitätskontrollen der Rohdaten abgeschlossen und keine größeren Änderungen mehr beabsichtigt sind. Die Qualität, Integrität und Vollständigkeit der Rohdaten müssen unter Berücksichtigung folgender Aspekte überprüft werden:

- Alle Rohdaten sind so zu erzeugen, dass sie den Anforderungen der GLP-Grundsätze entsprechen;
- Das Format der Rohdatenaufzeichnung ist aufbewahrungsfähig.

- Im Falle einer großen Menge an Rohdaten kann durch die Risikobewertung ermittelt werden, ob Verfahren zur Festlegung des Mindestprozentsatzes oder der Mindeststichprobengröße oder des Mindestvolumens an Rohdaten, die in einer Prüfung zu inspizieren sind, angewendet werden können. Falls umgesetzt, müssen diese Verfahren Regeln für die Auswahl der Stichproben von Rohdaten (zufällig oder nicht) und Anweisungen für den Fall enthalten, dass Fehler entdeckt werden;
- Änderungen an Rohdaten müssen ordnungsgemäß unterzeichnet, datiert und begründet werden; auf Begründungen von Änderungen muss geachtet werden, insbesondere auf solche, die nicht unmittelbar nach der ursprünglichen Dateneingabe oder -erfassung vorgenommen wurden; bei elektronischen Rohdaten wird erwartet, dass die Überprüfung des Audit Trails beinhaltet ist;
- Der Umfang der Inspektion der Rohdaten kann alle Qualitätskontrolltätigkeiten berücksichtigen, einschließlich aller festgestellten Trends.

Der Umfang der Prüfung von Rohdaten kann auf einem risikobasierten Ansatz beruhen und von der Art und den Eigenschaften der Systeme abhängen, die zur Erfassung, Generierung, Analyse, Übertragung und Speicherung der Prüfungsrohdaten verwendet werden.

Es kann von Vorteil sein, die Prüfung der Rohdaten durch Stempel oder Markierungen mit einem bestimmten QS-Farbstift zu formalisieren, beispielsweise entweder auf den Rohdaten selbst oder auf Rohdaten-Kopien. Solche Praktiken werden nicht empfohlen; werden solche Kennzeichnungen jedoch verwendet, dürfen sie die ursprünglichen Rohdaten weder verdecken noch abändern.

Die QS darf Rohdaten weder korrigieren noch ändern.

7.5. Einrichtungs- und verfahrensbezogene Inspektionen

Einrichtungs- und verfahrensbezogene Inspektionen werden unabhängig von spezifischen Prüfungen durchgeführt. Zweck dieser regelmäßigen Inspektionen ist es, zu überprüfen, ob die für die Prüfungen relevanten Phasen oder Verfahren oder Systeme den GLP-Grundsätzen und den geltenden SOPs entsprechen.

7.5.1. Verfahrensbezogene Inspektionen

Verfahrensbezogene Inspektionen dienen der Überwachung von Aktivitäten, die regelmäßig durchgeführt werden und sich bei jeder Durchführung nicht signifikant unterscheiden. Verfahrensbezogene Inspektionen ermöglichen die QS-Überwachung von Aktivitäten, die für eine Reihe von Prüfungen durchgeführt werden, bei gleichzeitiger Minimierung der aufgewendeten QS-Ressourcen. Verfahrensbezogene Inspektionen müssen sicherstellen, dass das, was beobachtet wird, repräsentativ für das ist, was routinemäßig vorkommt. Die Arten von Tätigkeiten, die in den Anwendungsbereich eines verfahrensbezogenen Inspektionsprogramms fallen können, werden hier nicht im Detail festgelegt. Das QS-Personal muss in Zusammenarbeit mit der Prüfleitung oder anderen Mitarbeitern der Prüfeinrichtung ermitteln, welche Tätigkeiten durch verfahrensbezogene Inspektionen abgedeckt werden könnten. Prozesse, die von dieser Art von Inspektionen abgedeckt werden können, können beispielsweise die Verabreichung von Prüfgegenständen an bestimmte Tierarten auf einem festgelegten Weg, die Entnahme von Proben, die Inokulation von Zelllinien und Verfahren zur Probenvorbereitung umfassen.

Die QS muss entscheiden, wie oft die Aktivität inspiziert wird. Bei der Entscheidung darüber, wie häufig ein Prozess zu inspizieren ist, müssen die Auswirkungen auf die Konformität im Falle eines Scheiterns des Prozesses berücksichtigt werden. Jeder Prozess ist von Fall zu Fall zu bewerten und die Begründung für die Häufigkeit der Inspektionen muss dokumentiert werden.

Zur Festlegung einer angemessenen Inspektionshäufigkeit können mehrere Faktoren herangezogen werden. Dazu gehören die mit der inspizierten Tätigkeit verbundenen Risiken, die bisherige Konformität, die Qualitätskontrollverfahren und die Kritikalität der Tätigkeit für das Ergebnis der Prüfung oder den Betrieb der Prüfeinrichtung (siehe Abschnitt 7.2.2 Risikomanagement).

Damit ein verfahrensbezogenes Inspektionsprogramm effektiv funktionieren kann, müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Die Häufigkeit und Komplexität einer Tätigkeit sind wichtige bestimmende Faktoren, andere Überlegungen können die Anzahl der Anwender, die die Tätigkeit durchführen, und ihre jeweiligen Erfahrungen umfassen. Das Risiko, das mit einem unerfahrenen Anwender verbunden ist, der eine Aufgabe ausführt, kann größer sein als das Risiko, das mit einem erfahrenen Anwender verbunden ist, der dieselbe Aufgabe ausführt. Eine der wichtigsten Herausforderungen für ein verfahrensbezogenes Inspektionsprogramm besteht darin, sicherzustellen, dass das, was beobachtet wird, repräsentativ für das ist, was tatsächlich passiert.

Die Kombination von prüfungs- und verfahrensbezogenen Inspektionsprogrammen ist eine akzeptable Vorgehensweise und ermöglicht der QS, die Ressourcen so zu fokussieren, dass die mit einer Prüfung verbundenen Tätigkeiten mit dem höchsten Risiko mit hoher Häufigkeit inspiziert werden, während Tätigkeiten, die als weniger riskant gelten, periodisch überprüft werden.

Gemeinsamkeiten zwischen Tätigkeiten, die für verschiedene Prüfungen durchgeführt werden, sollten berücksichtigt werden. Wenn beispielsweise die Probenvorbereitung für eine Prüfungsart der Vorbereitung einer Probe für eine andere Prüfungsart sehr ähnlich ist, kann es angebracht sein, eine verfahrensbezogene Inspektion durchzuführen, bei der die Probenvorbereitung bewertet wird, aber nicht zwischen den Prüfungsarten unterschieden wird. Dasselbe kann für viele Routinetätigkeiten gelten, die bei verschiedenen Arten von Prüfungen gleich sind.

7.5.2. Einrichtungsbezogene Inspektionen

Die einrichtungsbezogenen Inspektionen umfassen die allgemeinen Einrichtungen und Tätigkeiten innerhalb einer Prüfeinrichtung.

Die einrichtungsbezogenen Inspektionen werden durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Anlagen für den vorgesehenen Zweck geeignet sind und in einem zufriedenstellenden Zustand gehalten werden. Darüber hinaus können die einrichtungsbezogenen Inspektionen auch allgemeine nicht prüfungsspezifische Tätigkeiten umfassen. So können beispielsweise die Wartung und regelmäßige Kalibrierung von Geräten in die einrichtungsbezogenen Inspektionen einbezogen werden.

Der Umfang der einrichtungsbezogenen Inspektionen kann (soweit relevant) folgendes umfassen und ist nicht beschränkt auf:

- die Leitung der Prüfeinrichtung, die Organisationsstruktur,
- die Schulung und Organisation des Personals,

- die Organisation der Prüfungen und die Aufgaben der Prüfleitung und des prüfenden Personals,
- das allgemeine Verfahren zur Durchführung der Prüfungen, der Lebenszyklus der Rohdaten,
- die Installation/Inbetriebnahme und Wartung geeigneter Einrichtungen,
- die Angemessenheit, Wartung und Kalibrierung der Ausrüstung,
- die Validierung, der Einsatz und die Wartung von computergestützten Systemen,
- das Management der Prüfsysteme,
- die Organisation und Charakterisierung von Prüf- und Referenzgegenständen,
- die Organisation von Reagenzien und anderen Materialien,
- die Verwaltung der SOPs,
- Archivierung,
- Unterauftragnehmer, Dienstleistungsanbieter und Lieferanten, die Auswirkungen auf GLP-Prüfungen haben können (siehe Abschnitt 11.7 Beteiligung der Qualitätssicherung bei der Auswahl von Unterauftragnehmern, Lieferanten oder Dienstleistern).

Die Häufigkeit, Art und der Umfang der einrichtungsbezogenen Inspektionen können durch eine dokumentierte Risikobewertung bestimmt werden; so wäre es beispielsweise angemessen, einer Tätigkeit ein geringes Risiko zuzuordnen, wenn im Laufe einer Reihe von Inspektionszyklen keine Probleme mit der Konformität festgestellt wurden. Umgekehrt müssen Tätigkeiten mit hohem Risiko mit umfangreichen oder gründlicheren Arten einrichtungsbezogener Inspektionen einhergehen (siehe Abschnitt 7.2.2 Risikomanagement).

Bei der Risikobewertung muss berücksichtigt werden, wie unabhängig voneinander verschiedene GLP-Bereiche innerhalb derselben Prüfeinrichtung arbeiten. Wenn in zwei Bereichen unterschiedliche Verfahren zur Bearbeitung derselben Aufgabe angewendet werden oder der Kritikalitätsgrad innerhalb eines bestimmten Bereichs für dieselbe Aufgabe unterschiedlich ist, kann das mit der in einem Bereich ausgeführten Aufgabe verbundene Risiko nicht als Grundlage für die Risikobewertung in einem anderen Bereich verwendet werden.

7.6. Überprüfung des Qualitätssicherungsprogramms durch die Leitung der Prüfeinrichtung

Wie bei allen anderen Tätigkeiten, die unter die GLP-Grundsätze fallen, und da das QSP ein wesentlicher Eckpfeiler des Systems ist, um die Einhaltung der GLP in der Prüfeinrichtung sicherzustellen, muss die Funktionsweise des QSP Gegenstand einer LPE-Überprüfung sein. Daher muss die LPE über Verfahren verfügen, um die Wirksamkeit des QSP zu überprüfen, und dieses kontinuierlich zu kontrollieren. Die LPE muss über ein internes Bewertungsverfahren verfügen und darf sich nicht nur auf Ergebnisse externer Audits oder behördlicher Inspektionen stützen. Dies kann beispielsweise durch den Abgleich der Inspektionstätigkeiten mit dem Inspektionsplan und Trendanalysen von QS-Feststellungen erreicht werden.

Zur Überprüfung des QSP kann eine Inspektion der QS-Aktivitäten durchgeführt werden. Wenn eine regelmäßige Inspektion des QSP beabsichtigt ist, muss dies von einer entsprechend geschulten und von der GLP-QS unabhängigen Person durchgeführt werden.

In jedem Fall muss sowohl das QS-Personal als auch die LPE in der Lage sein, die Methoden für die Durchführung und Überwachung des Inspektionsprogramms zu begründen.

7.7. Erforderliches Material für die Durchführung der Inspektionen

Das folgende Material muss dem Personal der QS auf Anfrage für die Planung und Durchführung der Inspektionen zur Verfügung stehen (keine abschließende Auflistung):

- die aktuelle Version des Master Schedules;
- die Prüfpläne und ihre etwaigen Änderungen;
- alle relevanten anwendbaren SOPs;
- alle erzeugten Prüfungsmaterialien (z. B. Rohdaten, Proben von Prüf- oder Referenzgegenständen, Proben aus Prüfsystemen, Rückstellmuster);
- Zugang zu Rohdaten, einschließlich solcher, die mit computergestützten Systemen generiert wurden;
- Dokumentation über die Prüfungsumgebung und verwendete Ressourcen, Personal und Schulung, Validierungsunterlagen von computergestützten Systemen (einschließlich Tabellenkalkulationen).

7.8. Inspektionsberichte der Qualitätssicherung

7.8.1. Der Inspektionsbericht

Der Inspektionsbericht muss die Inspektionsergebnisse enthalten:

- Einzelheiten zum Umfang der Inspektion;
- verwendete Standards (z. B. GLP-Grundsätze und/oder Prüfplan und seine Änderungen und/oder SOPs), falls Verwechslungen möglich sind;
- Termine der Inspektion;
- bei einer prüfungsbezogenen Inspektion die vollständige Identifizierung der Prüfung;
- Einzelheiten zur Art der inspizierten Bereiche und/oder Tätigkeiten. Die Verwendung von Checklisten mit vom Prüfer auszufüllenden Inspektionenpunkten kann ein nützliches Instrument sein, sollte den Prüfer jedoch nicht daran hindern, den Umfang der Inspektion anzupassen.
- Ergebnisse der Inspektion: Die festgestellten Beanstandungen müssen klar beschrieben werden, damit sie von den geprüften Stellen verstanden werden;
- Name(n), Unterschrift des Prüfenden und Datum der Ausstellung des Inspektionsberichts.

Der Inspektionsbericht muss so detailliert sein, dass die durchgeführten Inspektionen genau dokumentiert sind. Inspektionsberichte sind aufzubewahren.

7.8.2. Übermittlung des Inspektionsberichts

Die QS muss die Ergebnisse der prüfungsbezogenen Inspektion umgehend schriftlich an die LPE und die Prüfleitung melden. In einigen Fällen ist eine gleichzeitige Übermittlung an alle Empfänger nicht möglich, dennoch sollte jede Verzögerung auf ein Minimum beschränkt, begründet und dokumentiert werden.

Die Ergebnisse der einrichtungsbezogenen Inspektionen müssen an die LPE gemeldet werden. Alle Prüfleitungen innerhalb der Organisation müssen zeitnah über die Ergebnisse jeder einrichtungsbezogenen Inspektion unterrichtet werden, um die potenziellen Auswirkungen auf die Einhaltung der GLP-Grundsätze ihrer Prüfungen zu bewerten.

Verfahrensbezogene Inspektionsergebnisse müssen der LPE und allen relevanten Prüfleitungen mitgeteilt werden. Die Inspektionsberichte sind der LPE und der für die inspizierte Prüfung zuständigen Prüfleitung umgehend zu übermitteln. Die Prüfleitungen, die für Prüfungen verantwortlich sind, die denselben Prozess umfassen wie der, der Gegenstand der Qualitätsprüfung ist, müssen über alle wesentlichen Ergebnisse informiert werden.

Das Datum der tatsächlichen Übermittlung jedes Inspektionsberichts an die Prüfleitung und an die LPE sind zu dokumentieren und diese Aufzeichnungen aufzubewahren.

Falls Erkenntnisse gewonnen werden, die die GLP-Konformität der Prüfungen oder der Prüfeinrichtung gefährden könnten, wird dringend empfohlen, diese Erkenntnisse unverzüglich mitzuteilen, noch bevor ein formeller Inspektionsbericht erstellt wird.

7.8.3. Antworten auf den Inspektionsbericht

Die Prüfleitung hat sicherzustellen, dass die bei einer Prüfung oder verfahrensbezogenen Inspektion festgestellten Mängel behoben werden. Für die einrichtungsbezogenen Inspektionen ist die LPE in der Regel am besten geeignet, um sicherzustellen, dass die Beanstandungen behoben werden. Eine maximale Beantwortungszeit kann in einer SOP festgelegt werden, um eine zeitnahe Reaktion zu gewährleisten.

Bei prüfungsbezogenen Inspektionen (prüfungsbasiert oder relevant prozessbasiert) hat die Prüfleitung folgendes zu gewährleisten:

- Sicherstellen, dass Beanstandungen der QS adressiert werden;
- Entscheidungen über Korrekturmaßnahmen bzgl. der Beanstandungen treffen;
- einen Zeitplan vorschlagen, um sicherzustellen, dass die Beanstandungen innerhalb des Prüfungszeitraumes korrigiert werden;
- Bewertung der Auswirkungen der QS-Beanstandungen auf die Validität der Prüfung(en).

Als Reaktion auf einen Inspektionsbericht könnten Korrektur- und Präventivmaßnahmen vorgeschlagen werden, damit sich Beanstandungen nicht wiederholen.

Falls relevant, muss die LPE die von der Prüfleitung vorgeschlagenen Antworten freigeben, falls die Beteiligung der LPE erforderlich ist (z. B. Implementierung neuer Ressourcen, Änderung der SOPs).

Die Antworten auf die Inspektionsberichte sind an die QS zu übermitteln, damit:

- die QS überprüfen kann, ob alle Beanstandungen der Inspektion berücksichtigt wurden;

- die QS die vorgeschlagenen Lösungen im Hinblick auf die Einhaltung der GLP-Grundsätze bewerten kann.

Für die Inspektion des Abschlussberichts sind Verfahren festzulegen, die gewährleisten, dass die QS über alle während der Inspektionsphase vorgenommenen Ergänzungen oder Änderungen der Prüfungsdaten und Berichte informiert wird. Die QS muss sicherstellen, dass alle bei der QS-Inspektion aufgeworfenen Fragen im Abschlussbericht der Prüfung angemessen behandelt wurden und keine Änderungen am Abschlussbericht vorgenommen wurden, die eine ergänzende Inspektion erforderlich machen würden.

Korrekturen von Feststellungen, die die GLP-Konformität der Prüfung gefährden können, müssen vor der Abgabe der QS-Erklärung im Abschlussbericht der Prüfung vorgenommen werden.

7.9. Erklärung der Qualitätssicherung

Nach den GLP-Grundsätzen muss der finalisierte Abschlussbericht eine unterzeichnete QS-Erklärung enthalten, in der die Arten der Inspektionen und ihre Termine, einschließlich der inspizierten Phase(n) der Prüfung, angegeben sind und die Daten an denen die Inspektionsergebnisse der LPE und der Prüfleitung sowie gegebenenfalls der Örtlichen Versuchsleitung mitgeteilt wurden. Es müssen Verfahren vorhanden sein, mit denen sichergestellt wird, dass diese Erklärung die Akzeptanz der GLP-Konformitätserklärung der Prüfleitung durch die QS widerspiegelt und dass diese Erklärung für den finalisierten Abschlussbericht relevant ist.

Diese Erklärung soll auch als Bestätigung dessen dienen, dass der finalisierte Abschlussbericht die Rohdaten widerspiegelt.

Vor der Unterzeichnung der QS-Erklärung muss die QS sicherstellen, dass alle bei den Inspektionen der QS aufgeworfenen Probleme im Abschlussbericht der Prüfung angemessen behandelt wurden, dass alle vereinbarten Maßnahmen, deren nicht-Umsetzung die GLP-Konformität der Prüfung gefährdet, abgeschlossen wurden und dass keine Änderungen am Abschlussbericht vorgenommen wurden, die eine weitere Inspektion erforderlich machen würden.

Die Sicherstellung des Vorhandenseins der QS-Erklärung im finalisierten Abschlussbericht obliegt der Prüfleitung.

Jede Berichtigung oder Ergänzung eines finalisierten Abschlussberichts (z. B. Änderung des finalisierten Abschlussberichts) muss von der QS geprüft werden. In diesem Fall ist eine überarbeitete oder zusätzliche QS-Erklärung vorzulegen, in der zumindest die Inspektion der Änderung aufgeführt ist.

Das Format der QS-Erklärung hängt von der Art des Abschlussberichts ab. Die QS-Erklärung hat folgendes zu enthalten:

- die vollständige Identifizierung der Prüfung;
- die Arten der Inspektionen und deren Datum;
- die Phase(n) der inspizierten Prüfung;
- die Datumangabe(n) zur Meldung der Inspektionsergebnisse an die Prüfleitung und die LPE;
- eine Erklärung, die bestätigt, dass der finalisierte Abschlussbericht die Rohdaten widerspiegelt;

- Datum und Unterschrift der QS sowie Identität und Funktion des Unterzeichners.

Die QS-Erklärung muss nachweisen, dass für die Prüfung eine angemessene QS-Abdeckung stattgefunden hat, die die Verwendung verfahrensbezogener und periodischer einrichtungsbezogener Inspektionen berücksichtigt.

Die Überprüfung des Prüfplans und eventueller Prüfplanänderungen können in die QS-Erklärung aufgenommen werden.

Es wird empfohlen, die QS-Erklärung nur zu unterzeichnen, wenn die Aussage der Prüfleitung auf Einhaltung der GLP unterstützt werden kann. Es liegt weiterhin in der Verantwortung des Prüfleiters, sicherzustellen, dass alle Fälle der Nichteinhaltung der GLP-Grundsätze im Abschlussbericht aufgeführt werden.

Die QS-Erklärung muss unterzeichnet und datiert sein. Die GLP-Grundsätze beschränken diese Verantwortung nicht auf bestimmte QS-Mitarbeiter, z. B. die Leitung der QS-Abteilung oder den Prüfer des Abschlussberichts. Es wird erwartet, dass die Person, die die Erklärung unterzeichnet, über die entsprechende Schulung verfügt, um zu überprüfen, dass die in der QS-Erklärung beschriebenen Inspektionen korrekt sind und das QSP für die Prüfung widerspiegeln. Einige GLP-Überwachungsbehörden empfehlen, dass die QS-Erklärung von dem QS-Mitarbeiter unterzeichnet wird, der den Abschlussbericht inspiziert hat, um in vollem Umfang zu gewährleisten und die Verantwortung dafür zu übernehmen, dass der abschließende Prüfbericht die Rohdaten genau und vollständig wiedergibt. Die Verfahren zur Erstellung der Erklärung und die Verantwortung für die Unterzeichnung der Erklärung sind in QS-SOPs zu beschreiben.

Wenn die QS-Erklärung elektronisch unterzeichnet und datiert ist, muss die LPE sicherstellen, dass die elektronische Signatur der handschriftlichen Signatur gleichwertig und ihre Echtheit unbestreitbar ist. Um rechtlich als elektronische Signatur zu gelten, sind nationale Vorschriften zu beachten.

Der Zweck der QS-Erklärung ist es, eine angemessene Abdeckung der QS-Tätigkeiten nachzuweisen. Folglich könnte eine unvollständige QS-Erklärung dazu führen, dass die Bewertungsbehörden die Prüfung ablehnen, wenn sie für regulatorische Entscheidungen vorgelegt werden.

8. Qualitätssicherung bei Multi-Site-Prüfungen

Die QS-Aktivitäten im Rahmen von Multi-Site-Prüfungen müssen sorgfältig geplant und organisiert werden, um sicherzustellen, dass die GLP-Konformität der gesamten Prüfung gewährleistet ist. Da es mehr als einen Standort gibt, können Probleme mit mehreren Managementorganisationen und QS-Programmen auftreten.

Bei einer Multi-Site-Prüfung muss die LPE sicherstellen, dass eine klare Zuordnung der Verantwortlichkeiten besteht und alle an der Durchführung der Prüfung beteiligten Parteien effektiv miteinander kommunizieren. Dazu gehören der Auftraggeber, die QS, die Prüfleitung und die Leitung jedes Prüfstandortes, die Örtliche Versuchsleitung, das relevante Personal der Prüfungsphase und die QS des Prüfstandortes. Die Kommunikation zwischen der Prüfleitung und/oder der Örtlichen Versuchsleitung mit dem beteiligten QS-Personal ist entscheidend, um eine angemessene QS-Abdeckung der Prüfungstätigkeiten sicherzustellen.

Die LPE muss das Design der Multi-Site-Prüfung berücksichtigen, um angemessene QS-Vorkehrungen zu gewährleisten. Es wird erwartet, dass die Bestimmungen für eine angemessene QS-Abdeckung einer Multi-Site-Prüfung dokumentiert werden.

8.1. Federführende Qualitätssicherung

Die LPE muss eine federführende QS benennen, die die Gesamtverantwortung für die QS der gesamten Prüfung trägt, und muss alle QS-Einheiten der Prüfstandorte über den Sitz der federführenden QS informieren.

Bei der federführenden QS handelt es sich in der Regel um die QS der Prüfeinrichtung.

Die federführende QS muss, wie die Prüfleitung, über Kenntnisse zum Stand der Einhaltung der GLP jedes Prüfstandortes verfügen.

Die federführende QS muss mit den QS der Prüfstandorte in Verbindung stehen, um eine angemessene QS-Inspektionsabdeckung während der gesamten Prüfung sicherzustellen. Besonderes Augenmerk muss auf den Ablauf und die Kommunikation zwischen den Standorten gelegt werden. Die Verantwortlichkeiten für die QS-Tätigkeiten an den verschiedenen Standorten müssen festgelegt werden, bevor die experimentellen Arbeiten an diesen Standorten beginnen.

Die federführende QS wird sicherstellen, dass der Prüfplan überprüft wird und dass der Abschlussbericht auf die Einhaltung der GLP-Grundsätze inspiziert wird. Die QS-Inspektionen des Abschlussberichts müssen die Überprüfung umfassen, ob die Beiträge der Örtlichen Versuchsleitung (einschließlich des Nachweises der QS am Prüfstandort) ordnungsgemäß berücksichtigt wurden. Die federführende QS stellt sicher, dass eine QS-Erklärung in Bezug auf die von der Prüfeinrichtung durchgeführten Arbeiten erstellt wird, die QS-Erklärungen von allen Prüfstandorten enthält oder darauf verweist.

8.2. Qualitätssicherung an Prüfstandorten

Die LPE muss auch sicherstellen, dass eine angemessene QS-Überwachung für jeden Prüfstandort eingerichtet wird. Die Verantwortung hierfür kann bei der eigenen QS des Prüfstandortes oder bei der federführenden QS liegen.

Alle Leitungen der Prüfstandorte sind dafür verantwortlich, dass für den an ihrem Standort durchgeführten Teil der Prüfung eine angemessene QS gewährleistet ist. Die QS an jedem Prüfstandort muss Abschnitte des Prüfplans inspizieren, die sich auf die an ihrem Standort durchzuführenden Tätigkeiten beziehen. Sie müssen eine Kopie des genehmigten Prüfplans und der Prüfplanänderungen mindestens bis zum Abschluss der Prüfungsphase aufbewahren.

Die QS am Prüfstandort muss die prüfungsbezogenen Tätigkeiten am Prüfstandort gemäß ihrer eigenen QS-SOPs überprüfen, sofern nicht durch die federführende QS etwas Anderes verlangt wird, und alle Inspektionsergebnisse umgehend schriftlich der Örtlichen Versuchsleitung, der Leitung des Prüfstandortes, der Prüfleitung, der LPE und der federführenden QS schriftlich melden.

Die Inspektionsberichte der vom Prüfstandort durchgeführten einrichtungs- und verfahrensbezogenen Inspektionen müssen nicht an die Prüfleitung übermittelt werden, es sei denn, ihre Ergebnisse könnten die GLP-Konformität der Phase der Prüfung beeinträchtigen. Die Prüfleitung und die federführende QS können auch Informationen über

die prüfeinrichtungs- und verfahrensbezogenen Inspektionen einholen, um sicherzustellen, dass am Prüfstandort eine angemessene QS-Abdeckung stattgefunden hat.

Die QS am Prüfstandort muss den Beitrag der Örtlichen Versuchsleitung zum Abschlussbericht gemäß den eigenen QS-SOP des Prüfstandortes inspizieren, sofern die federführende QS nichts Anderes verlangt, und eine Erklärung zu den QS-Tätigkeiten des Prüfstandortes vorlegen.

Die Prüfleitung muss sich bei Bedarf mit der Örtlichen Versuchsleitung über die QS-Ergebnisse des Prüfstandortes in Verbindung setzen. Sämtliche Kommunikation zwischen Prüfleitung und Örtlichen Versuchsleitung und der QS des Prüfstandortes in Bezug auf diese Ergebnisse müssen dokumentiert werden.

8.3. Aufteilung von Qualitätssicherungsaufgaben

Wenn die QS-Aufgaben zwischen der federführenden QS und der Prüfstandort-QS aufgeteilt werden, muss mindestens für die folgenden Bereiche vereinbart werden, wer für die folgenden Aufgaben verantwortlich ist:

- Überprüfung von Abschnitten des Prüfplans und seiner etwaigen Änderungen, in denen die Phase der Prüfung beschrieben wird;
- Inspektion der delegierten experimentellen Phasen;
- Inspektion der Rohdaten der Phase, des Phasenberichts und etwaiger Änderungen der delegierten Phase;
- Prüfung der Textabschnitte mit Bezug auf die delegierte Phase im Abschlussbericht, wenn kein separater Phasenbericht vorgesehen ist.

Die Organisation des QSP muss dokumentiert werden. Der Umfang der erwarteten Detailinformationen muss den spezifischen Gegebenheiten bei der Aufteilung der QS-Aufgaben entsprechen.

Wird ein Phasenbericht vom der Örtlichen Versuchsleitung erstellt und von der QS des Prüfstandortes geprüft, kann die federführende QS bestimmen, ob eine zusätzliche Inspektion des Phasenberichtes (durch die federführende QS) erforderlich ist. Weiterhin legt sie den Umfang der Inspektion fest. Die federführende QS kann erwägen, die Inspektion der wichtigen Teile des Phasenberichts als Teil der Bewertung der GLP-Konformität des Prüfstandortes durch die Prüfeinrichtung zu nutzen.

8.4. Erklärung der Qualitätssicherung im Kontext von Multi-Site-Prüfungen

In der QS-Erklärung des Abschlussberichts einer Multi-Site-Prüfung müssen alle relevanten, in der Prüfeinrichtung und in den Prüfstandorten durchgeführten QS-Inspektionen aufgeführt sein.

Es stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, um die QS-Erklärung(en) in den Abschlussbericht einer Multi-Site-Prüfung aufzunehmen:

- Die Inspektionen am Prüfstandort werden in einer prüfungsphasenspezifischen QS-Erklärung der Prüfstandort-QS in dem Phasenbericht gemeldet, der dem Abschlussbericht beigelegt wird; die QS-Erklärung des Prüfstandortes muss den gleichen Regeln folgen wie die QS-Erklärung einer einzelnen Prüfung; die QS-

Erklärung im Abschlussbericht, der von der federführenden QS erstellt wird, kann sich auf die phasenspezifischen QS-Erklärung(en) beziehen.

- Die Inspektionen am Prüfstandort werden in einer prüfungsphasenspezifischen QS-Erklärung der QS des Prüfstandortes festgehalten, die der federführenden QS zur Verfügung gestellt wird, damit sie im Abschlussbericht der Prüfung in einer allgemeinen QS-Erklärung festgehalten werden kann, die wiederum von der federführenden QS abgegeben wird.

9. Standardarbeitsanweisungen zur Qualitätssicherung

Die Planungs-, Terminierungs-, Ausführungs-, Dokumentations- und Berichterstattungs-tätigkeiten im Rahmen des QSP sind in von der LPE genehmigten SOPs zu beschreiben. In den Standardarbeitsanweisungen kann folgendes angegeben werden:

- eine Definition der verschiedenen Arten von Inspektionen: prüfungsbezogene, verfahrensbezogene und einrichtungsbezogene Inspektionen;
- die Anforderung, dass jede Prüfung zu inspizieren ist und mindestens welche Prüfungsteile für jede Prüfung zu inspizieren sind;
- den Umfang der Inspektionen und erforderlichenfalls eine vollständige Liste dieser Inspektionen;
- für jede Inspektionsart eine detaillierte Beschreibung des/der zu überwachenden Bereiches/Bereiche und die Überprüfungstiefe;
- Regelungen zur Planung und Terminierung der Inspektionen, die folgendes beinhalten müssen:
 - die Verfügbarkeit des aktuellen Master Schedules;
 - die Auswahlkriterien der in einer Prüfung zu inspizierenden experimentellen Phasen;
 - die Definition einer kritischen Phase;
 - die Identifizierung der experimentellen Phasen, die verfahrensbezogenen Inspektionen unterzogen werden könnten;
 - die Häufigkeit der regelmäßigen Inspektionen und die Art und Weise, wie diese Häufigkeit festgelegt wird, sowie gegebenenfalls die Parameter des risikobasierten Ansatzes;
 - die verfügbaren Instrumente, mit denen der Zeitplan eingehalten und die Durchführung des Programms verfolgt werden kann, einschließlich der Bestimmungen, die sicherstellen, dass alle Prozesse regelmäßig kontrolliert werden;
 - die verfügbaren Instrumente zur Bewertung der Arbeitslast der QS;
- die Durchführung der Inspektion: Es sind die verschiedenen Schritte der Inspektion von der Vorbereitung bis zur Ausstellung des Inspektionsberichts zu beschreiben; je nach Umfang können die bei einer Inspektion zu untersuchenden Themen beschrieben werden;
- die Dokumentation und Berichterstattung über die Ergebnisse der Inspektion: Zwischen dem Ende der Inspektion und der Ausstellung des Inspektionsberichts

kann eine Höchstdauer festgelegt werden; ein Muster für einen Inspektionsbericht kann ebenfalls vorgelegt werden;

- das Vorgehen für die Übermittlung der Inspektionsberichte an die LPE und die Prüfleitung, Fristen für die Beantwortung;
- das Verfahren für den Umgang mit Meinungsverschiedenheiten zwischen QS und inspizierten Stellen;
- den Prozess zur Überprüfung der Korrekturmaßnahmen bezogen auf die Inspektionsergebnisse;
- die Regeln für die Ausstellung der in die Abschlussberichte aufzunehmenden QS-Erklärungen;
- Die Art und Weise, wie an die LPE die Leistungsfähigkeit des QSP berichtet wird, um seine Rolle bei der Einhaltung der GLP bei den Prüfungen und in der Prüfeinrichtung sicherzustellen, sowie die Mittel zur Überprüfung des QSP durch die LPE;
- die für das QS-Personal erforderlichen Kompetenzen, Qualifikationen und Schulungen;
- die Archivierung der QS-Dokumentation;
- die Regeln oder die Art der Kommunikation zwischen der QS und den anderen GLP-Funktionen;
- Falls zutreffend, die Organisation der QS in Multi-Site-Prüfungen, wie federführende QS und/oder Prüfstandort-QS.

10. Dokumentation der Qualitätssicherung und Archivierung

Das Material, das die Aktivitäten des QSP dokumentiert, einschließlich Aufzeichnungen aller Inspektionen, muss unter der Verantwortung des Archivars aufbewahrt werden. Es umfasst:

- Dokumentation zur Überprüfung der Prüfpläne und deren Änderungen;
- Inspektionsberichte und sonstige Unterlagen im Zusammenhang mit den Inspektionsergebnissen;
- Zeitpläne, Analysen, Zusammenfassungen und Instrumente der Berichterstattung durch die QS;
- zurückgenommene oder ersetzte QS-SOPs
- Schulungsunterlagen des QS-Personals;
- Validierungsdokumente des computergestützten Systems, welches von der QS verwendet wird (falls zutreffend).

QS-Notizen gelten nicht als Rohdaten. Sie müssen jedoch ggf. aufbewahrt werden, wenn die Detailgenauigkeit der Inspektionsberichte oder andere Informationen eine Rekonstruktion der QS-Tätigkeiten nicht erlauben.

Aus Gründen der Vertraulichkeit können die für eine Prüfung spezifischen QS-Unterlagen getrennt von prüfungsbezogenen Unterlagen archiviert werden, um zu vermeiden, dass sie am Ende des Aufbewahrungszeitraums aus den Archiven der Prüfeinrichtung an den

Auftraggeber übergeben werden, insbesondere, wenn die Prüfeinrichtung und der Auftraggeber nicht derselben Organisation angehören.

Die QS-Erklärungen werden zusammen mit den Abschlussberichten aufbewahrt.

11. Weitere Aufgaben des Personals der Qualitätssicherung in der Prüfeinrichtung

11.1. Beteiligung der Qualitätssicherung bei der Entwicklung von SOPs

Die LPE ist dafür verantwortlich, dass SOPs erstellt, herausgegeben, verteilt und aufbewahrt werden. Ein Teil der damit verbundenen Aufgaben kann Einzelpersonen übertragen werden, einschließlich Mitarbeitern der QS, es sei denn, dies beeinträchtigt die Unabhängigkeit der QS.

QS-Mitarbeiter sind in der Regel nicht an der Erstellung von SOPs beteiligt, abgesehen von QS-SOPs, und es muss darauf hingewiesen werden, dass die Überprüfung der SOPs durch die QS keine spezifische GLP-Anforderung ist. Aufgrund des Wissens des Personals der QS ist es jedoch wünschenswert, dass es die SOPs vor ihrer Verwendung überprüft, um die Einhaltung der GLP-Grundsätze, ihre Klarheit und ihre Konsistenz mit den anderen SOPs zu bewerten.

11.2. Beteiligung der Qualitätssicherung an Methodvalidierungen

Sofern nicht in nationalen Vorschriften festgelegt, besteht keine Verpflichtung zur Durchführung der Methodvalidierung unter Einhaltung der GLP-Grundsätze. Werden in der GLP-Prüfung Parameter einer validierten Methode verwendet (z. B. Schwellenwert, Linearität, Genauigkeit, Präzision, Stabilitäten, Geräteeinstellungen usw.), so müssen die Validierungsdaten genau aufgezeichnet und so gespeichert werden, dass ihre Integrität gewahrt bleibt. Validierungsdaten können für die Rekonstruktion der Prüfung erforderlich sein und müssen daher für einen angemessenen Zeitraum aufbewahrt werden.

Aufgrund dieser Anforderungen wird erwartet, dass Methodvalidierungen in das QSP aufgenommen werden, um die GLP-konforme Datenverarbeitung und Datenintegrität zu gewährleisten.

11.3. Beteiligung der Qualitätssicherung an der Validierung, dem Betrieb und der Wartung von computergestützten Systemen

Die Eignung computergestützter Systeme liegt in der Verantwortung der LPE. Wie jede andere Tätigkeit in einer GLP-Umgebung sollte die QS die GLP-konforme Verwendung von computergestützten Systemen überprüfen. Daher sind die Aufgaben und Verantwortlichkeiten der QS in Bezug auf den Einsatz von computergestützten Systemen zu definieren und zu beschreiben.

Um ein System zu validieren und ein validiertes System zu betreiben, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen allen relevanten Mitarbeitern wie der LPE, den Prüfleitungen, QS-Mitarbeitern, IT-Mitarbeitern und Validierungspersonal erforderlich. Das gesamte betreffende Personal, einschließlich der QS, muss über angemessene Qualifikationen verfügen und mit einem entsprechenden Systemzugriff sowie mit definierten Verantwortlichkeiten ausgestattet sein, um die ihnen zugewiesenen Aufgaben auszuführen.

Das Qualitätssicherungspersonal muss alle GLP-relevanten computergestützten Systeme, die in seiner Prüfeinrichtung eingesetzt werden, kennen. Die Qualitätssicherung muss in der

Lage sein, die valide Verwendung von computergestützten Systemen zu verifizieren. Die für Änderungen der Rohdaten verwendeten Zugriffsrechte sowie die Vollständigkeit und Eignung der Audit Trail-Funktionen und -einstellungen müssen von der QS überprüft werden. Das QSP muss Anweisungen und Anleitungen beinhalten, die sicherstellen, dass eingeführte Standards in allen Lebenszyklusphasen eines Systems eingehalten werden. Aufgaben zur Verifizierung der Standards in den Bereichen Validierung, Betrieb und Wartung von computergestützten Systemen können an Fachleute oder spezialisierte Auditoren (z. B. Systemadministratoren, Systemeigner, externe Fachleute usw.) delegiert werden. Das QS-Personal muss über entsprechende Zugangsberechtigungen verfügen, die es ihm ermöglicht, wenn nötig, spezielle Computerprozesse zu überprüfen (Überprüfung des Audit Trails, Methoden zur Datenanalyse usw.). Während der Inspektion von Prüfungen muss das QS-Personal direkten Lesezugriff auf die Daten haben.

Die Dokumentation über den Lebenszyklus der computergestützten Systeme, einschließlich der Validierungsunterlagen, wird in der Regel von der QS überprüft.

Wenn die QS computergestützte Systeme für QS-Aktivitäten verwendet werden, müssen die Rollen bei der QS-Inspektion unabhängig besetzt bleiben. Ist in solchen Systemen eine Beteiligung der QS unvermeidlich (z. B. bei der Implementierung von Prozessen und Dokumenten im Zusammenhang mit der QS), muss eine unabhängige Überprüfung durchgeführt werden. Wenn die QS die Rolle eines Systemadministrators solcher computergestützter Systeme durch Übertragung von der LPE übernimmt, muss für die Inspektion dieser Tätigkeit externes, von der QS unabhängiges Personal vorgeschrieben werden.

11.4. Beteiligung der Qualitätssicherung bei Abweichungen

Abweichungen von Prüfplänen, SOPs oder den GLP-Grundsätzen müssen der Prüfleitung zur Folgenabschätzung mitgeteilt werden. Werden bei der Durchführung von QS-Aktivitäten Abweichungen festgestellt, müssen die QS-Mitarbeiter die zuständige Prüfleitung immer direkt informieren.

Maßnahmen nach Abweichungen fallen in die Zuständigkeit der Prüfleitung oder ggf. der LPE. Die vom der Prüfleitung vorgeschlagenen Korrekturmaßnahmen können von der QS auf ihre Einhaltung der GLP-Grundsätze überprüft werden. Die QS darf nicht in die Durchführung von Korrekturmaßnahmen einbezogen werden, um potenzielle Interessenkonflikte zu vermeiden, es sei denn, es handelt sich um Prozesse der QS.

11.5. Qualitätssicherung bei der Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle (QK) umfasst routinemäßige unabhängige Prüf-, Mess- und Testverfahren, um die Genauigkeit der Daten sicherzustellen.

Die meisten Prüfeinrichtungen schließen QK-Aktivitäten in ihre Prozesse und Verfahren ein, um die Genauigkeit der Daten zu bestätigen.

Alle in einer GLP-Prüfeinrichtung generierten Daten können unter der Verantwortung der Prüfleitung routinemäßigen Prüf-, Mess- und Testverfahren unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie vordefinierten Anforderungen entsprechen.

Wenn die Prüfeinrichtung QK-Aktivitäten in ihre Prozesse und Verfahren einbezieht, um die Richtigkeit der Daten zu bestätigen, kann die QS das Inspektionsprogramm anpassen, um dies zu berücksichtigen.

Die QK liegt nicht in der Verantwortung des QS-Personals.

Wie alle anderen prüfungsbezogene Tätigkeiten muss der QK-Prozess von der QS inspiziert werden.

11.6. Beteiligung der Qualitätssicherung bei Archiven

Archive und der Archivar unterliegen der Verantwortung der LPE, die QS kann jedoch bei bestimmten, die Archive betreffenden Sachverhalten beteiligt sein:

- Archiveinrichtungen und -prozesse müssen regelmäßig QS-Inspektionen unterzogen werden (siehe Abschnitt 7.5.2 einrichtungsbezogene Inspektionen);
- Wenn archivierte Aufzeichnungen und Materialien übertragen oder vernichtet werden, kann der Transfer- oder Vernichtungsprozess durch QS-Inspektionen überwacht werden;
- Gegebenenfalls müssen Auftragsarchive regelmäßigen QS-Inspektionen unterzogen werden.

11.7. Beteiligung der Qualitätssicherung bei der Auswahl von Unterauftragnehmern, Lieferanten oder Dienstleistern

Die Eignung der an GLP-Prüfungen beteiligten Unterauftragnehmer, Lieferanten oder Dienstleister muss durch die LPE sichergestellt werden.

Die QS genehmigt keine Subunternehmer. Bei der Auswahl und Bewertung der Subunternehmer können jedoch Mitarbeiter der QS aufgrund ihrer Fachkenntnisse in die Überprüfung der Eignung einbezogen werden (z. B. akzeptable dokumentierte QS-Systeme, die den GLP-Grundsätzen entsprechen oder nicht).

Es müssen Verfahren eingeführt werden, um die Bestimmungen zur Bewertung der Subunternehmer, Lieferanten oder Dienstleister und der Beiträge der QS zu definieren.

11.8. Beteiligung der Qualitätssicherung an Schulungen

Die QS kann Schulungen zu den GLP-Grundsätzen für das Personal der Prüfeinrichtung anbieten. Diese Schulungen könnten regelmäßig auf der Grundlage der Dokumente zu den GLP-Grundsätzen durchgeführt werden und organisatorische Änderungen in der Prüfeinrichtung sowie Erkenntnisse aus den kürzlich durchgeführten Inspektionen umfassen.

12. Verschiedene Qualitätsstandards, Auslagerung und Bewertung durch Dritte

12.1. Qualitätssicherung verantwortlich für verschiedene Qualitätsstandards

Die Prüfeinrichtung darf nicht-regulierte Tätigkeiten (im selben Bereich durchgeführte Prüfung, die nicht zur Vorlage bei den Bewertungsbehörden bestimmt sind) ohne definierten Standard durchführen. Die LPE muss sicherstellen, dass sich nicht-regulatorische Tätigkeiten, die nicht gemäß GLP durchgeführt werden, nicht negativ auf die GLP-Konformität regulatorischer Prüfung auswirken.

Die Anwendung anderer Qualitätsstandards innerhalb einer Prüfeinrichtung (cGMP, GCP, ISO9001, ISO17025 usw.) muss die Anwendung der GLP-Grundsätze innerhalb dieser

Prüfeinrichtung nicht ausschließen. Andere Qualitätsstandards enthalten Anforderungen, die mit den GLP-Grundsätzen vereinbar sind. Unabhängig von anderen QS-Systemen muss die LPE stets die volle Einhaltung der GLP-Grundsätze für die GLP-Aktivitäten sicherstellen.

Die QS kann für die Implementierung und Aufrechterhaltung aller anderen Qualitätssysteme in der Prüfeinrichtung verantwortlich sein. Um jedoch Interessenkonflikte zu vermeiden, muss die Unabhängigkeit der QS stets gewährleistet sein. Zu berücksichtigen sind die QS-Aufgaben im Zusammenhang mit anderen Qualitätssicherungssystemen, die die GLP-Tätigkeiten oder -Verantwortlichkeiten beeinträchtigt könnten. Zum Beispiel:

- Die QS kann für die Freigabe der Angemessenheit der Ressourcen in den Anforderungen einiger anderer Standards zuständig sein, die in der GLP unter der vollen Verantwortung der LPE liegen;
- Das SOP-Management kann der QS in einigen anderen Standards zugewiesen werden, ohne dass eine Inspektion durch einen unabhängigen Prüfer erwartet wird;
- Die Behandlung von Abweichungen oder Nichtkonformitäten kann von der QS in einigen anderen Qualitätsstandards genehmigt werden.

Die Anforderungen der anderen Standards müssen bei der Arbeitsbelastung der QS-Tätigkeiten berücksichtigt werden. Der Master Schedule, auf den die QS Zugriff hat, muss sowohl GLP-Prüfungen, als auch nicht-regulierte Prüfungen und Aktivitäten unter anderen Standards identifizieren, um eine ordnungsgemäße Bewertung der Arbeitsbelastung, der Verfügbarkeit von Einrichtungen und möglicher Interferenzen zu ermöglichen.

Eine Risikobewertung kann von der LPE durchgeführt werden, um die Auswirkungen aller anderen Aktivitäten auf die GLP-Konformität regulierter Prüfungen zu bewerten und die Ressourcen für die QS anzupassen.

12.2. Auslagerung der Qualitätssicherung oder externe QS

Es ist zulässig, dass Personal außerhalb der Prüfeinrichtung QS-Funktionen übernimmt, wenn die zur Einhaltung der GLP-Grundsätze erforderliche Wirksamkeit sichergestellt werden kann. Daher können QS-Tätigkeiten an externe QS-Mitarbeiter übertragen werden, die von der LPE für diese spezifische Aufgabe eingestellt werden. Dies kann aufgrund von Ressourcenproblemen geschehen, die sich auf die QS-Aktivitäten auswirken, oder da die Prüfeinrichtung zu klein ist, um internes Personal zu unterhalten, das ausschließlich der QS zugewiesen ist oder erforderlich sein, um Aktivitäten zu inspizieren, für die die QS nicht unabhängig ist.

Wenn QS-Aktivitäten in der Prüfeinrichtung durchgeführt werden, gelten alle Anforderungen an internes QS-Personal auch für dieses externe QS-Personal (z. B. relevante und angemessene Schulung zur Durchführung der anvertrauten QS-Aktivitäten, Definition der Rolle, Verantwortlichkeiten und Funktionen in der Prüfeinrichtung). Ihre Schulungsunterlagen müssen von der Prüfeinrichtung aufbewahrt werden. Ferner kann eine Erklärung über die Verpflichtung zur Unparteilichkeit, Vertraulichkeit und Interessenkonflikte aufgenommen werden.

Die LPE ist für einen Mechanismus zur Überprüfung der Wirksamkeit der externen QS-Funktion verantwortlich.

Es muss eine detaillierte Service Level Agreement oder eine andere geeignete Dokumentation vorliegen, in der die zu erbringenden Dienste eindeutig angegeben und die Verantwortlichkeiten der beiden Parteien definiert werden (z. B. externe QS und Prüfeinrichtung). Häufigkeit und Art der Besuche vor Ort können festgelegt werden und müssen den QS-SOPs entsprechen. Die LPE ist dafür verantwortlich, einen Notfallplan zu berücksichtigen, der Abwesenheiten des beauftragten Auftragnehmers abdeckt.

Die relevanten, auf die externen Dienste anwendbaren QS-SOPs müssen spezifiziert, von der LPE genehmigt und von der Prüfeinrichtung aufbewahrt werden. Werden die SOPs der Prüfeinrichtung verwendet, muss ein Mechanismus vorhanden sein, der sicherstellt, dass die Auftragnehmer alle überarbeiteten oder neuen SOPs erhalten, die für die von ihnen erbrachten Dienstleistungen gelten. Wenn die QS-SOPs von externen QS-Mitarbeitern erstellt und überprüft werden, müssen diese SOPs von der LPE autorisiert werden und die LPE muss Kopien vorhalten. Dies muss in einer von der LPE genehmigten Service Level Agreement festgelegt werden.

Die Zugehörigkeit der prüfungsspezifischen externen QS muss im Abschlussbericht eindeutig angegeben werden, und zwar in Bezug auf die von der externen QS durchgeführten Tätigkeiten, damit erkennbar ist, ob die Tätigkeit von einer internen oder externen QS abhängt.

12.3. Qualitätssicherung und Bewertung durch Dritte

Die Prüfeinrichtung kann Inspektionen oder Bewertungsverfahren unterliegen, die von einem Dritten angefordert werden. Diese externen Inspektionen könnten beispielsweise von den Auftraggebern oder durch die örtlichen Vorschriften angeordnet werden.

Bei diesen externen Inspektionen oder Bewertungen kann die QS der Hauptansprechpartner der externen Prüfer sein und die Organisation der Inspektionen und die Folgemaßnahmen gewährleisten.

Die Ergebnisse externer Inspektionen zur Überprüfung der GLP-Konformität der Prüfeinrichtung müssen nicht als Teil des internen QSP betrachtet werden, können jedoch die QS und die LPE bei der Bewertung der Konformität des Standorts unterstützen. Ihre Ergebnisse können als Input bei der Durchführung der Risikobewertung zur Definition des internen QSP verwendet werden.

Der Konformitätsstatus jeder Prüfeinrichtung liegt in der Verantwortung der LPE. Inspektionen, die von den GLP-Überwachungsbehörden durchgeführt werden, dürfen nicht als interne Inspektionen betrachtet werden (z.

B. können sie die einrichtungsbezogenen Inspektionen nicht ersetzen), auch wenn sie in der Regel Korrekturen, einen Korrektur- und Präventionsmaßnahmenplan und dessen Umsetzung bewirken.

Referenzen

- OECD (1997), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 1: OECD Principles on Good Laboratory Practice (revised in 1997). [1]
- OECD (1999), OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 4 Consensus Document: Quality Assurance and GLP. [2]
- MHRA (2015), Good laboratory practice (GLP) facilities: risk-based quality assurance (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency., <https://www.gov.uk/government/publications/good-laboratorypractice-glp-facilities-risk-based-quality-assurance>. [3]
- European Commission (2017), Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk-based Quality Assurance programme., <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/22262>. [4]
- OECD (1999), OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 7 (Revised): Consensus Document The Application of the GLP Principles to Short Term Studies. [5]
- OECD (1999), OECD Series on Principles on GLP and Compliance Monitoring Number 8 (Revise): Consensus Document The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies. [6]
- OECD (2002), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 13: Consensus Document: The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies. [7]
- OECD (2004), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 14: Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice: The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies. [8]
- OECD (2007), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 15: Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice : Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP. [9]
- OECD (2016), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 17: Application of GLP Principles to Computerised Systems. [10]
- OECD (2019), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 20: Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies. [11]
- OECD (2021), OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 22 Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity. [12]