

ERSTAUSGABE

Die Erstausgabe eines INFO-Blattes über Neuigkeiten, aber auch Altbewährtes aus dem Bereich der Guten Laborpraxis (GLP) liegt vor Ihnen.

Der Bund/Länder-Arbeitskreis Gute Laborpraxis (BLAK-GLP) hat auf seiner 7. Sitzung die GLP-Bundesstelle (GLP-BSt) im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (bgvv) gebeten, wesentliche Beschlüsse, Entscheidungen, Interpretationen und Empfehlungen, die sich im Laufe eines Jahres in Sitzungen des BLAK-GLP und seiner Unterarbeitsgruppen ergeben, in einem INFO zusammenzufassen. Damit sollen die Länder und insbesondere die GLP-Inspektoren, die Bewertungsbehörden sowie die Industrieverbände und damit möglichst viele Prüfeinrichtungen über die Arbeit im BLAK-GLP informiert werden.

Dieses INFO soll auch dazu dienen, Termine für GLP-Veranstaltungen, Inkrafttreten von Gesetzes- bzw. Verordnungstexten etc. weiterzugeben. Des weiteren können wir uns vorstellen, daß dieses INFO einmal ein Forum für Bewertungsbehörden, Inspektoren und Prüfeinrichtungen - also für Bund, Länder und die Industrie - werden könnte, auf dem strittige Interpretationen kontrovers diskutiert werden. Doch das ist noch Zukunftsmusik.

Zunächst wollen wir Sie in den ersten Ausgaben möglichst umfassend über bereits vorliegende Texte, Entscheidungen usw. unterrichten.

Unser Wille zur Information ist da. Wir können aber nur so aktuell sein wie die Informationen, die uns (möglichst zeitnah) erreichen.

Deshalb die ganz große Bitte an alle Leser: Schicken/faxen Sie uns alles Wissenswerte zu, damit wir das INFO abwechslungsreich gestalten können!

Über Ideen zur Verbesserung in Sache und Form freuen wir uns jederzeit.

BLAK-GLP

Der Bund/Länder-Arbeitskreis Gute Laborpraxis, kurz BLAK-GLP genannt, wurde vom Bundesministerium für Umwelt, Raumordnung und Reaktorsicherheit (BMU) initiiert, um Interpretations-, Abstimmungs- und Umsetzungsprobleme, die sich aus der erstmaligen gesetzlichen Fixierung der Guten Laborpraxis in der Neufassung des Chemi-

kaliengesetzes (August 1990) ergeben, einvernehmlich zu lösen.

Hierzu werden regelmäßig neben den betroffenen Bundesministerien (BMU, BMG, BML, BMWi, BMA) die zuständigen Ministerien der Bundesländer sowie die jeweiligen Bewertungsbehörden für Chemi-

kalien, Pflanzenschutzmittel und Arzneimittel und die GLP-BSt an einen Tisch gebeten. Bei Bedarf sind die entsprechenden Industrieverbände aufgefordert, ihre Probleme vorzustellen.

Um einzelne Themenkomplexe aufzuarbeiten, wurden bzw. werden vom BLAK-GLP jeweils Unterarbeitsgruppen (UAG) eingerichtet, die entscheidungsreife Vorlagen/Papiere (z.T. in Zusammenarbeit mit der Industrie) erstellen sollen.

Bisher traten folgende UAGs in Aktion:

- 1) Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien
- 2) Anwendungsbereiche der GLP
- 3) Modalitäten von Inspektionen
- 4) Auslegungsfragen
- 5) Freilandprüfungen
- 6) GLP und Datenverarbeitung
- 7) Inspektionsberichte
- 8) Intensivierung von study audits

sowie zwei vom BMU initiierte UAGs:

GLP/GMP
GLP/Akkreditierung

Zu 1)

Die UAG "Archivierung", zusammengesetzt aus Vertretern des BLAK, der Industrie und Inspektoren, hat ein Papier zur Interpretation der GLP-Grundsätze hinsichtlich der Archivierung und Aufbewahrung von Unterlagen, Mustern und Proben erstellt. Dieses wurde vom BLAK-GLP verabschiedet und im Bundesanzeiger veröffentlicht (siehe Anlage 3: Verzeichnis von GLP-Fundstellen).

Zu 2)

Die UAG "Anwendungsbereiche" ist bemüht, den Umfang der GLP-Pflicht nicht ausufern zu lassen und eine sog. Positivliste für GLP-pflichtige Prüfungen zu erstellen. Die hierzu notwendige Abstimmung mit den Bewertungsbehörden sowie die notwendige internationale Harmonisierung macht Fortschritte, bedarf aber noch etwas Zeit und Geduld. Die Biologische Bundesanstalt (BBA) hat ihre Vorstellungen in einer Veröffentlichung bekanntgegeben (siehe Anlage 3: Verzeichnis von GLP-Fundstellen).

Zu 3)

Die UAG "Modalitäten" hat von der BLAK-GLP diverse Aufgaben hinsichtlich der Vorgehensweise bei Inspektionen und den damit in Zusammenhang stehenden Interpretationen der GLP-Grundsätze sowie der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (ChemVwV-GLP) übertragen bekommen. In mehreren Sitzungen, an denen viele "inspektionserfahrene" Inspektoren teilnahmen, wurde ein "Handbuch zur Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis für Inspektorinnen und Inspektoren" erstellt. Das Handbuch wurde über die Länderministerien an die Inspektoren verteilt. Nach einem Jahr zum Sammeln von Erfahrung sollen Verbesserungsvorschläge eingearbeitet und nach Verabschiedung durch den BLAK-GLP auch an die Industrieverbände zur Information weitergegeben werden.

Zu 4)

Die UAG "Auslegungsfragen" beschäftigt sich mit Rechtsauslegungen, die sich aufgrund von allgemein gehaltenen Formulierungen in den GLP-Grundsätzen ergeben. In späteren INFOs soll über diese Interpretationen berichtet werden.

Zu 5)

Die UAG "Freilandprüfungen" wurde eingerichtet, um spezifische Probleme dieser Art von Prüfungen mit den GLP-Grundsätzen in Einklang zu bringen. Ergebnisse dieser UAG sind in das OECD Consensus Document NR.6 "The Application of the GLP Principles to Field Studies" eingeflossen (siehe auch Anlage 3: Verzeichnis von GLP-Fundstellen).

Zu 6)

Die UAG "GLP und Datenverarbeitung" wurde mit dem Ziel gebildet, die noch recht verschwommenen Vorstellungen zu den Anforderungen an ein Datenverarbeitungssystem, das in GLP-Prüfungen eingesetzt werden soll, zusammenzutragen, zu filtern, und zu systematisieren. Es soll ein, auch für Nicht-DV-Experten (Inspektoren) verständlicher Leitfaden erstellt werden. Die erarbeiteten Positionen sollen dann auch in eine entsprechende UAG der OECD eingebracht werden.

Zu 7)

In der UAG "Inspektionsberichte" wurde von GLP-Inspektoren aus NRW und der GLP-BSt ein formalisierter Inspektionsbericht entwickelt. Wesentliche Inhalte dieses Papiers wurden in eine entsprechende Arbeitsgruppe der OECD eingebracht und im Entwurf für den OECD GLP-Panel berücksichtigt.

Zu 8)

Die UAG "Intensivierung von study audits" versucht, unter Einbeziehung von Vertretern der Bewertungsbehörden eine Verfahrensweise zur Anforderung von study audits zu entwickeln.

Zu GLP/GMP

Die UAG "GLP/GMP" wurde auf Wunsch von BMU und BMG mit dem Ziel eingerichtet, die beiden Qualitätssicherungssysteme GLP und GMP zu vergleichen und die Möglichkeit einer gegenseitigen Anerkennung zu erörtern. In Zusammenarbeit mit Vertretern des BPI, der Bewertungsbehörde für Arzneimittel und der beiden Bundesministerien wurde ein Detailvergleich erarbeitet, in dem Begriffe und Forderungen der Systeme sowie die entsprechenden gesetzlichen Regelungen vergleichend gegenübergestellt wurden. Die UAG kommt zu dem Schluß, daß einer gegenseitigen Anerkennung der beiden QS-Systeme GLP und GMP sowie der jeweiligen Behördeninspektionen im Hinblick auf die Erhebung von physikalisch-chemischen Daten für die Zulassung/Registrierung nach dem Arzneimittelgesetz aus fachlicher Sicht nichts im Wege steht. Sobald entsprechende Regelungen in Verwaltungsvorschriften einfließen, könnten Doppelinspektionen von Laborbereichen für physikalisch-chemische Prüfungen entfallen. Notwendige Prüfungen nach GLP oder GMP können dann dort erledigt werden, wo Sachverstand und alle anderen Voraussetzungen vorhanden sind, ohne aufgrund von gesetzlichen Vorgaben neue Einrichtungen schaffen zu müssen.

Zu GLP/Akkreditierung

In der UAG "GLP/Akkreditierung" hatten Vertreter der Bundesministerien BMU, BMG und BMWi, der Länder (NRW), des VCI und der Akkreditierungsstellen DAP, DACH und GAZ die schwierige Aufgabe, die gesetzlich geregelte amtliche Überwachung nach GLP und die Akkreditierung auf freiwilliger Basis nach EN45000 zu vergleichen. Die UAG war sich darüber einig, daß die Unterschiede der beiden Qualitätssicherungssysteme aufgrund der Aufgabenstellung, und deren Erfüllung, der Zielgruppe sowie der Art der Überwachung so erheblich sind, daß ein Ersetzen des einen Systems durch das andere nicht möglich ist. Die ohne Zweifel vorhandenen

Schnittstellen hinsichtlich der Qualitätssicherung bei physikalisch-chemischen Prüfungen sollen jedoch herausgearbeitet und Möglichkeiten für eine gegenseitige Anerkennung einzelner Module, die in beiden Systemen adäquat Berücksichtigung finden, aufgezeigt werden. Als vertrauensbildende Maßnahme wurden zunächst ein Austausch der Überwachungsprogramme sowie gegenseitige Einladungen zu Inspektionen/Begutachtungen vereinbart.

Dieser Ausgabe von **GLP-INFO** liegen zwei Papiere bei, denen der BLAK-GLP bereits zugestimmt hat.

Anlage 1: Ein Papier zur Handhabung von Geräte-SOPs

Anlage 2: Erläuterungen der GLP-BSt zu den OECD-Prüfkategorien

Die GLP-Bundesstelle informiert

Alle, die sich mit der Guten Laborpraxis befassen, wissen sicher, daß seit 1. August 1994 eine Neufassung des Chemikaliengesetzes (ChemG) in Kraft getreten ist. Die Änderungen für den Bereich GLP betreffen lediglich §19b Absatz 2, in dem zum einen die Gleichstellung von EU- und EWR-Staaten festgeschrieben wird, zum anderen eine GLP-Bescheinigung durch die GLP-Bundesstelle in sogenannten "Drittstaaten" nach GLP-Inspektion einer Prüfeinrichtung durch eine GLP-Bestätigung nach "Aktenlage" ersetzt wird.

Der Anhang I zum ChemG, also die "Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)", wurde bisher noch nicht bearbeitet. Es ist beabsichtigt, ihn im Frühjahr 1995 durch eine Rechtsverordnung nach §19d ChemG zu ändern. Hierbei sollen neben sprachlichen Richtigstellungen von fehlerhaften Übertragungen aus dem englischen Originaltext die Definition des Begriffes Prüfsubstanz um "biologisches Material" erweitert und vor allem dem von vielen Seiten geäußerten Wunsch zur Reduzierung der Archivierungsdauer auf 12 Jahre Rechnung getragen werden.

Ebenfalls in Vorbereitung ist eine Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (ChemVwV-GLP). Dabei ist noch offen, ob der von den OECD-Staaten formell beschlossene Wegfall des strengen 2-Jahres-

Rhythmus für allgemeine Inspektionen in der neuen Verwaltungsvorschrift umgesetzt wird. Die Entscheidung hierüber wird erst nach intensiver Einbeziehung der Länder fallen. Geändert werden teilweise sinnverzerrende Übersetzungen aus dem englischen Originaltext. Des weiteren ist daran gedacht, die nicht abschließende Aufzählung von GLP-pflichtigen Prüfungen unter Punkt 2 (Programm zur Einhaltung der GLP-Grundsätze) der EG-Richtlinie 91/507/EWG anzupassen, nach der sämtliche Unbedenklichkeitsprüfungen unter Einhaltung der GLP durchzuführen sind. Als Konsequenz aus dem Arbeitspapier der o.g. UAG "GLP/GMP" ist daran gedacht, die Überwachung nach GMP hinsichtlich der Durchführung von physikalisch-chemischen Prüfungen im Arzneimittelbereich derjenigen nach GLP gleichzusetzen. Eine gegenseitige Anerkennung der beiden gesetzlich geregelten Qualitätssicherungssysteme für den o.g. Bereich versetzt die Industrie in die Lage, GLP-pflichtige Prüfungen in GMP-inspizierten Einrichtungen durchzuführen und umgekehrt. Eine wichtige Änderung betrifft die Prüfkategorien, die auf der GLP-Bescheinigung erscheinen sollten. Der von der EU übernommene Beschluß des OECD-Panel-GLP zur Präzisierung der Prüfungen in 9 Prüfkategorien wird Berücksichtigung finden (siehe auch Anlage 2)

Seit Inkrafttreten des Chemikaliengesetzes wurden der GLP-BSt bisher 160 Prüfeinrichtungen gemeldet, in denen 250 Inspektionen durchgeführt wurden.

Bis jetzt mußte keine GLP-Bescheinigung wegen Nichteinhaltung der GLP-Grundsätze widerrufen werden, und es wurde für keine Prüfeinrichtung der Status "NIC = Not in compliance" mitgeteilt.

Angeforderte study audits wurden bisher in vier deutschen Prüfeinrichtungen durchgeführt, wovon lediglich eine auf Nachfrage einer deutschen Bewertungsbehörde erfolgte. Die anderen wurden auf Bitten der US-FDA durchgeführt.

Gegenwärtig sind 115 Inspektoren tätig bei der Durchführung von Inspektionen und study audits. Die überwiegende Zahl der Inspektoren ist nur während eines Teils der Arbeitszeit mit der Wahrnehmung von GLP-Angelegenheiten beschäftigt. Nach einer Umfrage zu Beginn des Jahres 1994 bewegen sich die Angaben zwischen 5 und 90% der Arbeitszeit (Mittel etwa 15% pro Inspektor). In einer Umrechnung ist das die Arbeitszeit von etwa 17 Personen pro Jahr, die ganztags mit der GLP-Überwachung befaßt sind.

Falls bei unseren Überwachungskollegen/-kolleginnen in den neuen Ländern weiterer Bedarf besteht, an GLP-Inspektionen mit erfahrenen Teams in den alten Ländern teilzunehmen, ist die GLP-BSt gerne bereit, vermittelnd tätig zu werden.

Wir wünschen allen Lesern ein gesundes Neues Jahr

Ihre GLP-Bundesstelle

Anlagen

Wir möchten noch einmal alle Länderbehörden darauf aufmerksam machen, daß der von der UAG "Inspektionsberichte" erstellte formalisierte Inspektionsbericht sowohl in Papierform als auch auf Diskette (MS-Word für Windows) für die Länder zum Abruf bereit liegt.

Die von der GLP-BSt durchgeführte bundesweite Arbeitstagung aller Inspektoren und Inspektorinnen der Länder im Januar 1994 war nach dem eingegangenen Feedback ein voller Erfolg. Aus diesem Grunde planen wir für Ende 1995/Anfang 1996 eine Wiederholung und möchten Sie hiermit ermuntern, uns Vorschläge zur Strukturierung der Arbeitstagung (z.B. erfahrene und weniger erfahrene Inspektoren gemeinsam oder getrennt) sowie für Themen (z.B. praktische Durchführung von study audits) zu machen.

In der Anlage 3 zu dieser Erstausgabe finden Sie eine Übersicht über die bisher von der OECD verabschiedeten und dort erhältlichen Consensus-Documents in englischer Fassung. (Adresse: OECD, 2, rue Andre´-Pascal, 75775 Paris, Cedex 16, France)

Da die deutschen Fassungen der OECD erhebliche, z. T. sinnentstellende Übersetzungsfehler aufweisen, hat das BMU interveniert. Unter Mithilfe der GLP-BSt werden neue Übersetzungen gefertigt, die dann dem BLAK-GLP vorgelegt und anschließend vom BMU der OECD zur Veröffentlichung zugesandt werden sollen.