

**Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit
(BLAC)**

**Empfehlungen
zur Anwendung der
Grundsätze der Guten Laborpraxis auf
eigenständige Prüfstandorte**

März 2001

Impressum

Herausgeber:

Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten des Landes Schleswig-Holstein, Kiel

Bearbeitung:

BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme"

Berichterstattung des BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme" / Redaktion:
Frau K. Lütjen, Landesamt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig-Holstein, Flintbek

Bezugsadresse:

Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten des Landes Schleswig-Holstein, Mercatorstr. 3,
24106 Kiel

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)
GLP-Bundesstelle, Thielallee 88-92, 14195 Berlin

**Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit
(BLAC)**

**Empfehlungen zur Anwendung der
Grundsätze der Guten Laborpraxis auf
eigenständige Prüfstandorte**

Zur Veröffentlichung freigegeben durch die 27. Umweltminister-Amtschefkonferenz (ACK)
am 03./04. Mai 2001

Berichtersteller: BLAC, Vorsitzland Sachsen

Bearbeitung: BLAC-AK "GLP und andere Qualitätssicherungssysteme"

Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf eigenständige Prüfstandorte

Inhaltsübersicht

	Seite
Abschnitt I	
1. Einleitung	5
2. Begriffsbestimmungen	5
Abschnitt II	
1. Organisation und Personal	6
1.1 Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung	6
1.2 Aufgaben der Leitung des Prüfstandortes	6
1.3 Aufgaben des Prüfleiters	7
1.4 Aufgaben des Principal Investigators	7
1.5 Aufgaben des prüfenden Personals	8
2. Qualitätssicherungsprogramm	9
2.1 Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals der Prüfeinrichtung	9
2.2 Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals des Prüfstandortes	10
3. Räumlichkeiten/Einrichtungen	10
4. Geräte, Materialien und Reagenzien	10
5. Prüfsysteme	11
6. Prüf- und Referenzgegenstände	11
7. Standardarbeitsanweisungen (SOPs)	11
8. Prüfungsablauf	12
9. Bericht über die Prüfergebnisse	13
10. Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien	14

Abschnitt I

1. Einleitung

Eigenständige Prüfstandorte, die im Auftrag und nach Maßgabe von Prüfeinrichtungen lediglich bestimmte Prüfungsphasen durchführen, die für die Qualität und Validität der gesamten Prüfung von Bedeutung sind, können auf Antrag der Leitung des Prüfstandortes in das nationale Überwachungsprogramm aufgenommen werden. Hinsichtlich der Überwachung von eigenständigen Prüfstandorten sowie der Einhaltung der GLP-Grundsätze bei der Durchführung von Prüfungsphasen sind einige Erläuterungen im Hinblick auf die Organisation, Verantwortlichkeiten, Durchführung, Nachvollziehbarkeit und Dokumentation von Prüfungen und Phasen von Prüfungen sowie die Aufbewahrung von Aufzeichnungen, Mustern von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben erforderlich. Das folgende Dokument gibt Empfehlungen und Hilfestellungen bei der Anwendung der GLP-Grundsätze in eigenständigen Prüfstandorten und für die Durchführung von Multi-Site-Prüfungen. In der Regel wurde vermieden, Anforderungen aus den GLP-Grundsätzen zu wiederholen.

2. Begriffsbestimmungen

Eigenständiger Prüfstandort

Ein Prüfstandort ist ein Ort, an dem eine oder mehrere Phasen einer Prüfung durchgeführt werden. Prüfstandorte können organisatorisch oder wirtschaftlich in eine Prüfeinrichtung integriert oder von dieser unabhängig sein. Organisatorisch oder wirtschaftlich unabhängige Prüfstandorte (mit eigener Leitung), die als Auftragnehmer Phasen von Prüfungen für eine Prüfeinrichtung durchführen, sind eigenständige Prüfstandorte (im weiteren Text nur noch als Prüfstandort bezeichnet).

Multi-Site-Prüfung

Eine Multi-Site-Prüfung ist eine Prüfung, die aus mehreren Phasen besteht, welche aufgrund geographischer oder organisatorischer Bedingungen oder der Anwendung spezieller Verfahren an mehr als einem Standort durchgeführt werden. Bei einer Multi-Site-Prüfung ist also neben der Prüfeinrichtung, in der der Prüfleiter angesiedelt ist, noch mindestens ein Prüfstandort an der Durchführung der Prüfung beteiligt. Für Multi-Site-Prüfungen liegt nur ein Prüfplan vor, und es wird ein Abschlussbericht erstellt. Die Gesamtverantwortung für Multi-Site-Prüfungen trägt generell der Prüfleiter, der auch den Prüfplan und den Abschlussbericht unterschreibt. Der Principal Investigator trägt die Verantwortung für die nach Maßgabe des Prüfplans übertragene Phase der Prüfung und stellt sicher, dass diese nach den GLP-Grundsätzen durchgeführt wird.

Abschluss-/Teilbericht

Der Abschlussbericht beinhaltet die Ziele, die Darstellung, die Auswertung und die Schlussfolgerungen der Prüfung mit allen Daten, die an den beteiligten Standorten entsprechend dem Umfang des Prüfplans erhoben wurden. Der Prüfleiter hat den Abschlussbericht datiert zu unterschreiben und dokumentiert damit die Verantwortung für die Integrität und Zuverlässigkeit aller Daten.

Ein Teilbericht ist ein vom Principal Investigator erstellter und unterschriebener Bericht über die ihm übertragene Phase der Prüfung einschließlich einer Erklärung, dass diese Phase unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurde. Dieser Bericht wird in den Abschlussbericht integriert.

Abschnitt II

1. Organisation und Personal

1.1 Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung

Die Leitung der Prüfeinrichtung hat - ggf. in Absprache mit dem Auftraggeber – festzulegen, ob eine Prüfung in Form einer Multi-Site-Prüfung, also unter Hinzuziehung von Prüfstandorten, durchgeführt werden soll. Die Entscheidung sollte im Einvernehmen mit dem Prüfleiter und der Qualitätssicherung getroffen werden.

Bei der Einbindung von Prüfstandorten in Multi-Site-Prüfungen sind die Verantwortlichkeiten gemäß der GLP-Grundsätze vertraglich festzuschreiben, insbesondere hinsichtlich der Kommunikationswege, der Sicherstellung eines Qualitätssicherungsprogramms, des Vorhandenseins einer ausreichenden Zahl qualifizierter Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und einer geeigneten Ausstattung sowie der Festlegung der Aufgaben, Verantwortlichkeiten, Archivierungsmodalitäten und Maßnahmen bei unvorhergesehenen Ereignissen.

Im Master Schedule der Prüfeinrichtung ist jeder an einer Prüfung beteiligte Prüfstandort mit Nennung des entsprechenden Principal Investigators sowie die jeweilige Prüfungsphase (evtl. codiert) aufzuführen. Es sind zumindest der Beginn und das Ende der experimentellen Phase der Gesamtprüfung anzugeben.

1.2 Aufgaben der Leitung des Prüfstandortes

Über die Aufgaben nach Abschnitt II Nr. 1.1 Pkt. (3) der GLP-Grundsätze hinaus sollte die Leitung des Prüfstandortes:

- sicherstellen, dass in Absprache mit den Verantwortlichen der Prüfeinrichtung vor Beginn einer Prüfung bzw. der entsprechenden Phase einer Prüfung ein Principal Investigator benannt wird, der über eine entsprechende Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie praktische Erfahrung verfügt, um die ihm übertragenen Phasen der Prüfung leiten bzw. überwachen zu können. Das Ersetzen eines Principal Investigators muss nach festgelegten Verfahren und in Absprache mit den Verantwortlichen der Prüfeinrichtung erfolgen. Das Verfahren ist schriftlich festzuhalten und sollte im Einvernehmen mit dem Prüfleiter erfolgen, so dass dieser notwendige Maßnahmen ergreifen kann, um die Sicherstellung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis zu gewährleisten sowie eine entsprechende Ergänzung zum Prüfplan zu erstellen;
- sicherstellen, dass ein Master Schedule geführt wird. Im Master Schedule ist jede Phase einer Prüfung, die an dem jeweiligen Prüfstandort durchgeführt wird, mit Angabe der Codierung der Prüfung und, wenn vorhanden, der individuellen Codierung der Prüfungsphase, des Principal Investigators, des verantwortlichen Prüfleiters und der Prüfeinrichtung aufzuführen. Beginn und Ende der entsprechenden experimentellen Phase der Prüfung sind anzugeben;
- sicherstellen, dass die von der Prüfeinrichtung gelieferten Prüf- und Referenzgegenstände in geeigneter Weise authentifiziert sind.

1.3 Aufgaben des Prüfleiters

Der Prüfleiter trägt die Gesamtverantwortung für die Durchführung der Prüfung. Bei der Durchführung von Multi-Site-Prüfungen sollte der Prüfleiter neben den erforderlichen wissenschaftlichen Kenntnissen über gute Fähigkeiten in den Bereichen des Management und der Kommunikation verfügen.

Der Prüfleiter muss in die Auswahl des(r) Prüfstandorte(s) einbezogen werden und sich von der Qualität des Standortes überzeugen und sicherstellen, dass die Einhaltung der GLP-Grundsätze gewährleistet werden kann.

Der Prüfleiter ist zuständig für die Erstellung und Genehmigung des Prüfplans. Alle Prüfstandorte und Phasen von Prüfungen, die an den Prüfstandorten von einem Principal Investigator durchgeführt werden, sind im Prüfplan aufzuführen und zu beschreiben. Alle Änderungen des Prüfplans, auch solche, die an einem Prüfstandort notwendig werden, sind vom Prüfleiter zu genehmigen und in einem Amendment zum Prüfplan festzuschreiben. Verfahren über die unverzügliche Mitteilung von Abweichungen vom Prüfplan und von SOPs durch den Principal Investigator sind festzulegen.

Der Prüfleiter hat sicherzustellen, dass das an der Prüfung beteiligte Personal (in der Prüfeinrichtung und an den beteiligten Prüfstandorten) ausnahmslos über die Anforderungen, die an die Prüfung gestellt werden, informiert ist und Kopien des Prüfplans zur Verfügung hat.

Kommunikationswege zwischen Prüfeinrichtung und Prüfstandort sind festzulegen, zu installieren und zu dokumentieren. Der Kontakt sollte zwischen Prüfleiter und Principal Investigator direkt erfolgen, es sei denn aufgrund sprachlicher Barrieren ist ein Dolmetscher erforderlich. Der Prüfleiter sollte jederzeit für den Principal Investigator erreichbar sein, um so die Koordination einzelner Arbeitsschritte sowie den Transport von Prüfgegenständen und Proben und die Übermittlung von Rohdaten zu gewährleisten. Alle Meldungen, Mitteilungen und Datenübertragungen sind zu dokumentieren.

Der Prüfleiter hat sich auch mit dem Qualitätssicherungspersonal an den beteiligten Prüfstandorten so effektiv wie erforderlich zu verständigen und diesem jeweils rechtzeitig eine Kopie des Prüfplans sowie etwaiger Änderungen zur Verfügung zu stellen. Er hat sich mit dem Principal Investigator in Verbindung zu setzen, sofern dies aufgrund der Berichte des Qualitätssicherungspersonals am Prüfstandort erforderlich wird.

Der Prüfleiter hat sicherzustellen, dass ein Abschlussbericht erstellt wird, der alle Prüfstandorte und die an diesen Prüfstandorten durch einen Principal Investigator durchgeführten Phasen von Prüfungen und deren Ergebnisse sowie – sofern notwendig – alle Aufbewahrungsorte prüfungsbezogener Rohdaten, Unterlagen, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben einschließt. Er hat die Verantwortung für die Zuverlässigkeit aller Daten zu übernehmen und zu bestätigen, inwieweit die GLP-Grundsätze auch an den beteiligten Prüfstandorten eingehalten wurden.

1.4 Aufgaben des Principal Investigator

Der Principal Investigator sollte bezüglich der an ihn zu übertragenden Phase der Prüfung an der Erstellung des Prüfplans beteiligt werden und in geeigneter Weise durch Unterschrift seinen Teil der Prüfungsdurchführung akzeptieren.

Er stellt sicher, dass die an ihn übertragene Phase einer Prüfung unter Einhaltung der anzuwendenden GLP-Grundsätze durchgeführt wird. Er arbeitet auf Weisung des Prüfleiters und unterstützt diesen bei der Durchführung und Beaufsichtigung der Prüfung.

Die Verantwortung des Principal Investigators schließt mindestens die folgenden Aufgaben ein. Der Principal Investigator hat zumindest:

- sicherzustellen, dass die Verfahren der an ihn übertragenen Phase der Prüfung, wie im Prüfplan beschrieben, befolgt werden;
- gemäß der getroffenen Vereinbarungen den Prüfleiter über den Fortgang der betreffenden Phase der Prüfung zu unterrichten;
- dem Prüfleiter Abweichungen vom Prüfplan unverzüglich schriftlich mitzuteilen und mögliche Auswirkungen auf die Qualität und Zuverlässigkeit der Prüfungsphase gemeinsam mit dem Prüfleiter zu bewerten und zu dokumentieren, damit der Prüfleiter ggf. Korrekturmaßnahmen bzw. notwendige Prüfplanänderungen veranlassen kann;
- sicherzustellen, dass das Prüfpersonal ausreichend eingewiesen ist. Diese Einweisung ist zu dokumentieren;
- sicherzustellen, dass das für den Prüfstandort verantwortliche Qualitätssicherungspersonal Kopien des Prüfplans (im Auftrag des PL) besitzt. Er hat das Qualitätssicherungspersonal jeweils rechtzeitig über den Verlauf der Prüfung, über Termine, Änderungen und Abweichungen zu informieren und sich so effektiv wie erforderlich mit ihm zu verständigen;
- etwaige Abweichungen von Standardarbeitsanweisungen bei der Durchführung der Prüfungsphase zu bestätigen und zu dokumentieren. Hierüber ist der Prüfleiter unverzüglich zu informieren;
- sicherzustellen, dass alle gewonnenen Rohdaten lückenlos festgehalten und aufgezeichnet werden;
- sicherzustellen, dass die im Verlauf einer Phase einer Prüfung eingesetzten computergestützten Systeme validiert sind;
- dem Prüfleiter gemäß Vereinbarung einen Teilbericht über die ihm übertragene Phase der Prüfung oder eine Zusammenfassung aller während der Durchführung der Prüfungsphase erhobenen Rohdaten zur Verfügung zu stellen und mit seiner Unterschrift die Verantwortung für die Zuverlässigkeit der Daten zu übernehmen. Er hat weiterhin anzugeben, inwieweit die Prüfungsphase unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurde;
- sicherzustellen, dass nach Abschluss der Prüfungsphase alle Daten und Unterlagen, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben vereinbarungsgemäß dem Prüfleiter übermittelt oder am Prüfstandort archiviert werden. Erfolgt die Archivierung am Prüfstandort, ist der Prüfleiter über Umfang und Zeitpunkt der Archivierung schriftlich zu informieren.

1.5 Aufgaben des prüfenden Personals

Die vom prüfenden Personal, das nur zeitweise für bestimmte Aufgabenbereiche in einer Prüfeinrichtung oder an einem Prüfstandort beschäftigt wird, durchzuführenden Tätigkeiten sind detailliert zu beschreiben und zu dokumentieren. Sind ggf. eine Anleitung und Einarbeitung für diese Aufgaben erforderlich, so sind diese ebenfalls zu dokumentieren. Gleichmaßen sollte eine Einweisung in die für die entsprechenden Aufgabenbereiche relevanten GLP-Grundsätze erfolgen.

Besteht die Notwendigkeit, dass das prüfende Personal SOPs anderer Prüfstandorte oder der Prüfeinrichtung zu befolgen hat, sind Verfahren zur Schulung des Personals und zur Dokumentation derselben festzuschreiben.

2. Qualitätssicherungsprogramm

Um zu gewährleisten, dass Multi-Site-Prüfungen in Übereinstimmung mit den GLP-Grundsätzen durchgeführt werden, müssen sowohl Prüfeinrichtungen als auch Prüfstandorte über eigene dokumentierte Qualitätssicherungsprogramme verfügen. In den Qualitätssicherungsprogrammen sind die generellen Leitlinien, die bei der Durchführung einer Multi-Site-Prüfung zu beachten sind, wie z.B. die Erstellung eines gemeinsamen Inspektionsplanes, der Aufbau zweckmäßiger Kommunikationswege und deren Dokumentation oder die Verfahren der Berichterstattung, festzulegen. Da an der Durchführung von Multi-Site-Prüfungen mindestens die Leitung der Prüfeinrichtung und eine Leitung eines Prüfstandortes sowie ggf. mehr als eine Qualitätssicherungseinheit beteiligt sind, sollten die beteiligten Qualitätssicherungseinheiten vor Beginn einer Prüfung gemeinsam ein effizientes Überwachungsverfahren für die jeweilige Prüfung entwickeln und dokumentieren.

2.1 Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals der Prüfeinrichtung

Die Qualitätssicherungseinheit der Prüfeinrichtung hat die Inspektionsmaßnahmen zwischen der Prüfeinrichtung und dem/den beteiligten Prüfstandort(en) zu koordinieren und, ggf. in Zusammenarbeit mit dem an den Prüfstandorten verantwortlichen Qualitätssicherungspersonal, einen Gesamtinspektionsplan zu erstellen. Der Inspektionsplan soll – sofern zutreffend – die Durchführung und Terminierung von prüfungsbezogenen, einrichtungsbezogenen und verfahrensbezogenen Inspektionen beschreiben. Die zu inspizierenden kritischen Phasen der Prüfung und das daran beteiligte Qualitätssicherungspersonal sind zu benennen und die Berichterstattung ist festzulegen. Effiziente und dokumentierte Kommunikationswege sind ebenfalls zu gewährleisten. Der Inspektionsplan ist möglichst frühzeitig zu erstellen, so dass alle beteiligten Qualitätssicherungseinheiten vor Beginn der Prüfung ihre Zustimmung erteilen können.

Der vollständige Abschlussbericht einschließlich der korrekten Einbindung von Teilberichten bzw. der korrekten und vollständigen Wiedergabe aller Angaben und Daten der Prüfungsphasen, die an einem oder mehreren Prüfstandorten durchgeführt wurden, ist durch das Qualitätssicherungspersonal der Prüfeinrichtung zu inspizieren. Es hat zu bestätigen, soweit zutreffend, dass Methoden, Verfahren, Beobachtungen und Rohdaten, die sowohl in der Prüfeinrichtung als auch an den beteiligten Prüfstandorten angewandt und erhoben wurden, korrekt und umfassend beschrieben worden sind. Außerdem hat das Qualitätssicherungspersonal zu überprüfen, dass die berichteten Ergebnisse die Rohdaten der gesamten Prüfung, also auch jene der Phasen, die von einem Principal Investigator durchgeführt wurden, korrekt und umfassend wiedergeben.

Dem Abschlussbericht ist eine unterzeichnete Erklärung des Qualitätssicherungspersonals der Prüfeinrichtung beizufügen, aus der Art und Zeitpunkt aller Inspektionen in der Prüfeinrichtung und an den beteiligten Prüfstandorten, die inspizierten Phasen der Prüfung sowie die Zeitpunkte, an denen der Leitung der Prüfeinrichtung sowie der Leitung des/der Prüfstandorte(s) und dem Prüfleiter sowie dem Principal Investigator Inspektionsergebnisse berichtet wurden, hervorgehen. Die Qualitätssicherungs-Erklärung, die die Gesamtprüfung umfasst, kann sich aus der Erklärung der Qualitätssicherungseinheit der Prüfeinrichtung und den Erklärungen der für die Prüfstandorte verantwortlichen Qualitätssicherungseinheiten zusammensetzen.

2.2 Aufgaben des Qualitätssicherungspersonals des Prüfstandortes

Die Inspektionen des Prüfstandortes und der hier durchgeführten Phasen einer Prüfung sowie die Berichterstattung hierüber erfolgen gemäß der im Inspektionsplan festgelegten Verfahren, die in Zusammenarbeit mit der Qualitätssicherungseinheit der Prüfeinrichtung erarbeitet wurden. Sofern keine anderen Absprachen getroffen wurden, erfolgen die Inspektionen gemäß den SOPs des Prüfstandortes.

Die Ergebnisse der Inspektionen sind dem Principal Investigator und der Leitung des Prüfstandortes zu berichten, die ggf. Stellung zu nehmen und Mängel abzustellen haben. Ebenfalls sind dem Prüfleiter und der Leitung der Prüfeinrichtung die Ergebnisse der Inspektionen und die Maßnahmen zu berichten. Die Qualitätssicherungseinheit der Prüfeinrichtung ist zu informieren.

Das Qualitätssicherungspersonal des Prüfstandortes muss die für den Prüfstandort relevanten Abschnitte des Prüfplans zur Kenntnis nehmen sowie eine Kopie des genehmigten Prüfplans erhalten.

Von einem Principal Investigator erstellte Teilberichte oder Zusammenfassungen der Prüfungsergebnisse sind von dem Qualitätssicherungspersonal des Prüfstandortes zu überprüfen. Das Qualitätssicherungspersonal hat zu bestätigen, dass alle Beobachtungen umfassend beschrieben und Rohdaten korrekt erhoben wurden und – sofern zutreffend - die Ergebnisse die Rohdaten der Prüfungsphase korrekt und umfassend wiedergeben. Die Tätigkeiten des Qualitätssicherungspersonal des Prüfstandortes sind in einer Erklärung zu belegen.

3. Räumlichkeiten/Einrichtungen

Werden - sofern zwischen der auftraggebenden Prüfeinrichtung und dem Prüfstandort hierüber Vereinbarungen getroffen wurden - Unterlagen von Phasen einer Prüfung an einem Prüfstandort archiviert, müssen am Prüfstandort Räumlichkeiten für eine sichere Aufbewahrung zur Verfügung stehen und das Auffinden von Prüfplänen, Rohdaten, Teilberichten und Abschlussberichten (ggf. deren autorisierte Kopien) sowie ggf. für Rückstellmuster der Prüfgegenstände und Proben gewährleistet sein.

4. Geräte, Materialien und Reagenzien

Werden für eine Prüfung oder für eine Phase einer Prüfung Leihgeräte eingesetzt, sind auch für diese Geräte Aufzeichnungen von Überprüfungen, Kalibrierungen und/oder Validierungen, die die Zweckmäßigkeit der Geräte und deren Leistungsfähigkeit dokumentieren, erforderlich. Die Prüfeinrichtung oder der Prüfstandort hat sich von dem Zustand und – soweit möglich – von der einwandfreien Funktionsfähigkeit der Geräte zu überzeugen. Bei Leihgeräten sind für den Bedarfsfall kurze Kommunikationswege z. B. zwischen Hersteller/Eigner und Prüfeinrichtung/Prüfstandort, ggf. auch zum zuständigen Eichamt zu gewährleisten.

Existieren für Leihgeräte, insbesondere wenn sie lediglich für eine Prüfung eingesetzt werden, keine SOPs für Umgang, Handhabung, Bedienung, Kalibrierung und Festlegung von Toleranzgrenzen, sind alle maßgeblichen Vorgaben im Prüfplan so genau wie möglich festzulegen.

Nach einem Transport von Geräten, wie z.B. Waagen, ist ggf. eine erneute Justierung und Kalibrierung vor dem Einsatz des Gerätes erforderlich.

5. Prüfsysteme

Werden Prüfsysteme oder Muster von Prüfsystemen zwischen der Prüfeinrichtung und dem/den an einer Prüfung beteiligten Prüfstandort(en) transportiert, sind entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um Einflüsse zu vermeiden, die den Prüfsystemen schaden oder sie derart beeinträchtigen, dass negative Auswirkungen auf das Ergebnis der Prüfung entstehen können.

6. Prüf- und Referenzgegenstände

Die Identifizierung der Prüfgegenstände liegt, sofern keine anderen Absprachen getroffen wurden, im Verantwortungsbereich der Prüfeinrichtung. Der Principal Investigator sollte aber hierüber informiert sein und entsprechende Unterlagen zur Dokumentation erhalten. Wird einem Prüfstandort die Aufgabe der Identifizierung des Prüfgegenstandes und die Aufbewahrung eines Rückstellmusters übertragen, sind dokumentierte Verfahren festzulegen. Zumindest ist in jedem Fall eine Authentifizierung des Prüfgegenstandes durchzuführen und zu dokumentieren.

7. Standardarbeitsanweisungen (SOPs)

Die Leitung der auftraggebenden Prüfeinrichtung ist verantwortlich für alle SOPs, die in einer Prüfung eingesetzt werden. Aus diesem Grunde sollte die Leitung der Prüfeinrichtung sicherstellen, dass an allen beteiligten Prüfstandorten konsistente Verfahren für gleichartige Arbeitsschritte angewandt werden, die entsprechend in SOPs beschrieben werden.

Es wird empfohlen, dass das Personal eines Prüfstandortes nach den SOPs seines jeweiligen Standortes arbeitet, die vor Beginn der Prüfungsphase von der Leitung der Prüfeinrichtung zu autorisieren sind. Besteht die Notwendigkeit, SOPs der Prüfeinrichtung zu befolgen, ist dies im Prüfplan festzuschreiben. Diese SOPs sind durch die Leitung des Prüfstandortes zu genehmigen. Der Principal Investigator ist im Auftrag des Prüfleiters dafür verantwortlich, dass dem Prüfpersonal am Prüfstandort die anzuwendenden Verfahren bekannt sind und ihm für die Dokumentation die entsprechenden Formblätter zur Verfügung stehen. Auch das für den Prüfstandort verantwortliche Qualitätssicherungspersonal hat sich mit diesen Verfahren vertraut zu machen.

Werden SOPs einer Prüfeinrichtung, die an einem Prüfstandort Anwendung finden, während einer laufenden Prüfung überarbeitet, muss die Leitung der Prüfeinrichtung sicherstellen, dass die aktuellen Versionen der entsprechenden SOPs ebenfalls am Prüfstandort ausgetauscht werden. Der Principal Investigator muss sicherstellen, dass dem Prüfpersonal am Prüfstandort die jeweils aktuellen Versionen zur Verfügung stehen.

Besteht die Notwendigkeit einer Übersetzung einer SOP, sind dokumentierte Verfahren zu etablieren, die die Richtigkeit und Vollständigkeit der Übersetzungen gewährleisten. Dies kann z.B. durch staatlich geprüfte Dolmetscher sichergestellt werden.

Für Multi-Site-Prüfungen sollten – soweit zutreffend – mindestens für folgende Bereiche SOPs vorhanden sein:

- Verfahren für eine effektive Kommunikation zwischen allen Beteiligten der einzelnen Standorte;
- Verfahren für die Auswahl und die Kontrolle/Überwachung der Prüfstandorte;
- Verfahren für die Benennung und das Ersetzen eines Principal Investigators;

-
- Verfahren für den Transfer von Daten, Rückstellmustern von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben zwischen den Prüfstandorten und der Prüfeinrichtung;
 - Verfahren für den Nachweis der Richtigkeit, die Bestätigung und Genehmigung von Übersetzungen von Prüfplänen, SOPs, Daten sowie von Teil- und Abschlussberichten;
 - Verfahren für die Aufbewahrung, Rückgabe oder Beseitigung von Prüf- und Referenzgegenständen, die an einem Prüfstandort eingesetzt wurden;
 - Verfahren für die Erstellung von Nachträgen zu Teilberichten und Abschlussberichten;
 - Verfahren für die Mitarbeit von externem Personal;
 - Verfahren für die Verwendung externer Geräte.

8. Prüfungsablauf

Prüfplan

Für Multi-Site-Prüfungen existiert nur ein schriftlicher Prüfplan, der vor Beginn der Prüfung vorliegen muss und der vom Prüfleiter durch datierte Unterschrift genehmigt wurde.

Der Entwurf des Prüfplans sollte ggf. dem Principal Investigator und der Qualitätssicherungseinheit des Prüfstandortes zur Kenntnisnahme und Durchsicht hinsichtlich ihres Aufgaben- und Verantwortungsbereiches zur Verfügung gestellt werden. Der Prüfleiter sollte sich vom Principal Investigator und/oder von der Leitung des Prüfstandortes schriftlich bestätigen lassen, dass die an den Prüfstandort übertragene Phase der Prüfung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchgeführt werden kann.

Alle Prüfplanänderungen sind vom Prüfleiter zu begründen und zu genehmigen und denjenigen, die eine Kopie des Prüfplans erhalten haben, auszuhändigen. Hat eine Prüfplanänderung keinen Einfluss auf die Phase einer Prüfung an einem bestimmten Prüfstandort, so hat der Prüfleiter zu entscheiden, ob die Prüfplanänderung dem entsprechenden Principal Investigator mitgeteilt wird.

Alle Prüfplanabweichungen hat der Principal Investigator dem Prüfleiter unverzüglich mitzuteilen.

Das Verfahren der Berichterstellung ist im Prüfplan festzulegen. Sollen Unterlagen, Muster von Prüf- und Referenzgegenständen und/oder Proben an einem Prüfstandort aufbewahrt werden, ist dies im Prüfplan bzw. in einem Amendment anzugeben.

Besteht die Notwendigkeit, den Prüfplan in eine oder mehrere Sprachen zu übersetzen, ist hierauf im Original-Prüfplan hinzuweisen. Die übersetzten Prüfpläne sind dem Original-Prüfplan beizufügen. Es sind dokumentierte Verfahren zu etablieren, die die Richtigkeit und Vollständigkeit der Übersetzungen gewährleisten. Dies kann z.B. durch staatlich geprüfte Dolmetscher sichergestellt werden.

Durchführung der Prüfung

Erhält eine Phase einer Prüfung an einem Prüfstandort eine interne Codierung, muss diese Kennzeichnung auf die ursprüngliche Codierung der Prüfung zurückgeführt werden können.

Während der Durchführung einer Phase einer Prüfung an einem Prüfstandort hat der Principal Investigator den Prüfleiter über den Fortgang zu informieren. Es ist sicherzustellen, dass der Prüfleiter insbesondere über den Verlauf und Abschluss kritischer Phasen unterrichtet wird.

Ist ein Transfer von Rohdaten, Mustern von Prüf- und Referenzgegenständen, von Proben und anderen prüfungsbezogenen Materialien erforderlich, müssen Verfahren festgelegt werden, die einen zuverlässigen und schnellen Transport sowie die unveränderte Beschaffenheit des Materials gewährleisten und die die verantwortlichen Personen und ihre Zuständigkeiten benennen. Eine lückenlose Dokumentation des Transports ist sicherzustellen. Eine ausreichende Trennung und Kennzeichnung aller Unterlagen und Materialien ist zu gewährleisten, um Verwechslungen und Kontaminationen auszuschließen. Erfordert der Transport von Materialien die Einhaltung bestimmter Umweltbedingungen, sind Verfahren festzulegen, die die Materialien vor qualitätsverändernden Einwirkungen schützt. Die Bedingungen während des Transports sind durch geeignete Maßnahmen zu überwachen und zu dokumentieren.

9. Bericht über die Prüfergebnisse

Für jede Multi-Site-Prüfung ist ein Abschlussbericht zu erstellen, der die Ergebnisse aller Phasen der Prüfung beinhaltet und vom Prüfleiter datiert unterschrieben wird.

Erstellt der Principal Investigator einen Teilbericht, ist dieser in den Abschlussbericht zu integrieren. Der Teilbericht sollte hinreichende Erläuterungen enthalten, damit der Prüfleiter eine umfassende und aussagekräftige Zusammenfassung über die Gesamtprüfung erstellen kann. Transferiert der Principal Investigator die vollständigen Rohdaten oder deren Zusammenfassung an den Prüfleiter, hat dieser sicherzustellen, dass die Ergebnisse in den Abschlussbericht eingearbeitet werden. Es ist dann darauf zu verweisen, dass die Phase der Prüfung von einem Principal Investigator durchgeführt wurde.

Der Principal Investigator hat zu bestätigen, dass und in welchem Umfang die an ihn übertragene Phase der Prüfung unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt wurde. Die für den Prüfstandort verantwortliche Qualitätssicherungseinheit hat eine Erklärung abzugeben, aus der Art und Zeitpunkt der Inspektionen, die inspizierten Phasen der Prüfung sowie die Zeitpunkte der Berichterstattung hervorgehen. Diese Erklärungen können direkt in den Abschlussbericht aufgenommen werden. Werden Auszüge aus den Erklärungen des Prüfstandortes in die Erklärungen des Prüfleiters und der Qualitätssicherungseinheit der Prüfeinrichtung einbezogen, müssen die ursprünglichen Erklärungen aufbewahrt werden.

Wurden Phasen der Prüfung nicht unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt, sind diese zu benennen und eindeutig zu kennzeichnen.

Korrekturen und Ergänzungen eines Abschlussberichtes können in Form von Nachträgen nur durch den Prüfleiter vorgenommen werden. Wird ein Nachtrag in der Berichterstattung einer Prüfungsphase, die durch einen Principal Investigator durchgeführt wurde, erforderlich, sollte eine Abstimmung zwischen Prüfleiter und Principal Investigator erfolgen.

Der Prüfleiter muss sicherstellen, dass der Abschlussbericht Angaben über alle Aufbewahrungsorte des Prüfplans, der Muster von Prüf- und Referenzgegenständen, Proben, Rohdaten und des Abschlussberichtes enthält. Teilberichte, die ein Principal Investigator erstellt hat, sollten Informationen bezüglich der Archivierung der von dem Prüfstandort stammenden Materialien enthalten.

10. Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien

Es sind Vereinbarungen zwischen der auftraggebenden Prüfeinrichtung und dem(n) an einer Multi-Site-Prüfung beteiligten Prüfstandort(en) zu treffen, in denen die Archivierungsmodalitäten und die Verantwortungsbereiche geregelt werden. Des Weiteren sind Verfahren festzuschreiben, wonach archivierte Unterlagen, Rückstellmuster von Prüf- und Referenzgegenständen und Proben für Überwachungszwecke zwischen Prüfstandort und Prüfeinrichtung transportiert werden können. Werden alle prüfungsbezogenen Unterlagen und Materialien in der Prüfeinrichtung archiviert, sollte die Leitung des Prüfstandortes sicherstellen, dass entsprechende Aufzeichnungen am Prüfstandort einsehbar sind, die die Beteiligung des Prüfstandortes an einer Prüfung bestätigen können.

Besondere Aufmerksamkeit ist auf die Aufbewahrung von Unterlagen, Mustern von Prüf- und Referenzgegenständen und/oder Proben während der Durchführung einer Multi-Site-Prüfung zu richten. Es muss eine sichere Aufbewahrung gewährleistet sein, die die Unversehrtheit und Vollständigkeit der Materialien sicherstellt.