

# **Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland**

## **Handbuch Anhang 6: Prüfkategorien**

**Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit  
Ausschuss „GLP und andere Qualitätssicherungs-Systeme“  
BLAC-AS GLP**

**Stand: November 2017**

## Anhang 6: Prüfkategorien

Prüf- kategorie	Anwendungsbereich	
1	Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen	Physical-chemical testing
2	Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften	Toxicity studies
3	Prüfungen zur Bestimmung der erbgutverändernden Eigenschaften (in vitro und in vivo)	Mutagenicity studies
4	Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen	Environmental toxicity studies on aquatic and terrestrial organisms
5	Prüfungen zum Verhalten im Boden, im Wasser und in der Luft; Prüfungen zur Bioakkumulation und zur Metabolisierung	Studies on behaviour in water, soil and air; bioaccumulation
6	Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen	Residue studies
7	Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme	Studies on effects on mesocosms and natural ecosystems
8	Analytische Prüfungen an biologischen Materialien	Analytical and clinical chemistry testing
9	sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)	other studies (specify)

Mit Inkrafttreten der Neufassung der "Allgemeinen Verwaltungsvorschrift GLP (ChemVwV-GLP)" vom Mai 1997 ist in Deutschland die Aufteilung der durchgeführten GLP-Prüfungen in neun Prüfkategorien eingeführt worden.

Die Ausgestaltung des Begriffs Prüfung ist in den GLP-Grundsätzen sehr offen gehalten, so dass ein Spielraum für die nationalen Behörden und die Industrie bei der praktischen Umsetzung besteht. So kann eine Freilandprüfung, die an mehreren Orten stattfindet, als eine Gesamtprüfung durchgeführt werden, oder es kann eine Aufspaltung in mehrere abgeschlossene Einzelprüfungen erfolgen. Für jede komplette Prüfung muss ein Prüfleiter/eine Prüfleiterin benannt sein sowie ein Prüfplan, und ein Abschlussbericht

vorliegen. Vorgaben für die Definition einer Prüfung werden z. T. von den zuständigen Bewertungsbehörden gemacht, letztendlich definiert aber die Prüfeinrichtung selbst, was sie als Prüfung im Sinne der GLP-Grundsätze betrachtet.

Zweck der Prüfkategorien ist es, den Informationsaustausch zwischen den OECD-Mitgliedstaaten zu verbessern, und Bewertungsbehörden sowie potentielle Auftraggeber über die bei den staatlichen GLP-Inspektionen berücksichtigten Bereiche zu informieren. Prüfungen, die nicht eindeutig in die angegebenen Prüfkategorien einzuordnen sind, werden von den Bewertungsbehörden nicht aus formalen Gründen zurückgewiesen. Sollten bei den Bewertungsbehörden ernste Bedenken bestehen, ob die vorgelegten Prüfungen durch die in der GLP-Bescheinigung / Liste aufgeführten Prüfkategorien abgedeckt sind, kann dies im Einzelfall über die Inspektionsberichte bzw. Nachfrage bei den zuständigen Überwachungsbehörden geklärt werden.

Alle Teilbereiche einer Untersuchung, wie z. B. bei toxikologischen Prüfungen die Tieraufzucht, Tierhaltung, Analytik etc. sind in der entsprechenden Prüfkategorie enthalten. Falls eine Prüfeinrichtung neben der vollständigen Durchführung von Prüfungen auch Teilbereiche von Prüfungen derselben Prüfkategorie, z. B. im Auftrag anderer Prüfeinrichtungen vornimmt, sind diese ebenfalls abgedeckt, auch wenn in diesem Fall nicht die gesamte Prüfung durchgeführt wird. So ist z. B. die Analytik in den Prüfkategorien 2 - 7 enthalten und in diesen Fällen muss die Kategorie 8 nicht noch zusätzlich vergeben werden.

Eine Besonderheit besteht bei spezialisierten Analytiklaboratorien, die häufig Teile/Phasen von GLP-Prüfungen für verschiedene Auftraggeber durchführen. Erfolgt dies in Form eines Unterauftrages, müssen die Analytiklaboratorien bei einer GLP-Inspektion der Auftraggeber jedes Mal miteinbezogen werden. Hier kann eine eigene GLP-Bescheinigung der einzelnen Analytiklaboratorien praktikabler und sinnvoller sein. Aus diesem Grund wurde von der OECD die Prüfkategorie 8 eingeführt, obwohl es sich bei der Analytik selten um komplette, sondern eher um Teilbereiche GLP-pflichtiger Prüfungen handelt. Eine eigene GLP-Bescheinigung setzt dabei die vollständige Implementierung der GLP-Grundsätze voraus.

Auch wenn nicht das komplette Spektrum einer Prüfkategorie durchgeführt wird, sollte in der Regel die dazugehörige Kategorie insgesamt erteilt werden. Die mögliche zwischenzeitliche Erweiterung des Prüfumfanges innerhalb einer Prüfkategorie sollte dann bei der Folgeinspektion besonders berücksichtigt werden. Lediglich wenn begründete Bedenken bestehen, z. B. wegen eines sehr geringen Prüfumfanges einer Prüfeinrichtung eine komplette Prüfkategorie zu bescheinigen, können unter Prüfkategorie 9 auch engbegrenzte Prüfbereiche der Kategorien 1 - 7 aufgeführt werden.

Im Folgenden werden einige Erläuterungen und Beispiele zu den einzelnen OECD-Prüfkategorien gegeben:

#### **Prüfkategorie 1:**

Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen

In diese Kategorie sind Prüfungen subsumiert, deren Ergebnisse ausschließlich der Bestimmung physikalischer, chemischer und physikalisch-chemischer Parameter dienen. Diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil A: Methoden zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften aufgeführt.

### **Prüfkategorie 2:**

Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften

Voraussetzung für die Einordnung in diese Prüfkategorie ist, dass ein Prüfgegenstand am Tier appliziert wird, und die Ergebnisse der Untersuchungen für die Bewertung toxischer Auswirkungen auf den Menschen herangezogen werden sollen. Alle Bereiche, die zur Prüfungsdurchführung notwendig sind, wie z. B. Aufzucht, Haltung und Pflege der Versuchstiere und die begleitende Analytik sind durch diese Kategorie mit abgedeckt. Diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil B: Methoden zur Bestimmung der Toxizität und sonstiger Auswirkungen aufgeführt.

Beispiele sind Prüfungen zu:

akuter Toxizität (oral, dermal, inhalativ); subakuter Toxizität (28 Tage); subchronischer Toxizität (90 Tage); chronischer Toxizität; Haut- und Augenreizung; Sensibilisierung; verhaltensstörenden Eigenschaften; Karzinogenität; Reproduktionstoxizität; Teratogenität; Embryotoxizität; Toxikokinetik.

### **Prüfkategorie 3:**

Prüfungen zur Bestimmung der erbgutverändernden Eigenschaften (in vitro und in vivo)

Unter diese Prüfkategorie fallen die Untersuchungen zur Gentoxizität, insbesondere die in vitro-Prüfungen zur Mutagenität. Bei den in vivo-Untersuchungen bestehen Überschneidungen mit der Prüfkategorie 2. Auch diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil B: Methoden zur Bestimmung der Toxizität und sonstiger Auswirkungen aufgeführt.

Beispiele sind Prüfungen zu/an:

Rückmutation (*E. coli*, *S. typhimurium*); Genmutation, Mitotischer Rekombination (*Saccharomyces cerevisiae*); Letalmutation (*Drosophila melanogaster*); Säugetierzellen in vitro (DNS-Schädigung und -Reparatur, Schwesterchromatidaustausch, Zell-Transformation); Säugern in vivo (Mikrokerntest, Dominant-Letal-Test, Keimzellzytogenetik, Fellfleckenstest, Translokationstest).

### **Prüfkategorie 4:**

Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen

In diese Kategorie werden alle ökotoxikologischen Prüfungen an Einzelspezies zusammengefasst, die zur Bewertung von Risiken für die Umwelt herangezogen werden. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die Auswirkungen der Substanz auf Organismen.

Aufgrund ihrer stark voneinander abweichenden Struktur wird zwischen aquatischen und terrestrischen Lebensräumen bzw. Ökosystemen unterschieden. Für aquatische Lebensräume ist das Medium Wasser biotop-bestimmend. Der terrestrische Lebensraum wird zumindest von Boden und Luft bestimmt, die zudem auch als Teillebensräume des terrestrischen Bereichs verstanden werden. Der Begriff terrestrische Organismen ist somit weit auszulegen und entspricht nicht dem englischen Begriff "soil organism" im Sinne von Bodenorganismen. Insofern umfasst die Kategorie 4 z. B. auch Nützlinge, Bienen, Insekten und Vögel. Diese Prüfungen sind in der VO 440/2008/EG - Teil C: Methoden zur Bestimmung der Ökotoxizität aufgeführt.

Beispiele sind Prüfungen zur Toxizität/Auswirkungen an:

Fischen (akut, verlängert), Daphnien (akut, verlängert); Vögeln, Bakterien, Bodenorganismen (Bodenfauna); Bodenmikroflora; höheren Pflanzen; Grünalgen; Honigbienen; sonstigen Nutzorganismen. Fütterungsstudien mit Untersuchungen zum Stoffwechsel und zur Kinetik (Metabolismus) von Rückständen im Futter zur Beurteilung der Gesundheitsbeeinträchtigung von landwirtschaftlichen Nutztieren oder Wildtieren sind ebenfalls durch diese Kategorie abgedeckt.

#### **Prüfkategorie 5:**

Prüfungen zum Verhalten im Boden, im Wasser und in der Luft; Prüfungen zur Bioakkumulation und zur Metabolisierung

Im Vordergrund der Prüfungen steht die Beurteilung des Verhaltens der Substanz, wie Verflüchtigung, Umsetzung, Verbleib, Bindung und Verteilung. Damit wird die Verfügbarkeit einer Substanz in der Umwelt untersucht, die Einfluss auf Art und Dauer möglicher Auswirkungen haben kann und die Grundlage für eine Expositionsanalyse darstellt. Die direkten schädigenden Auswirkungen auf Organismen sind nicht Gegenstand der Prüfungen in dieser Kategorie.

Beispiele sind Prüfungen zum/zur:

Verbleib im Boden, im Wasser und in der Luft, Photolyse, Flüchtigkeit aus Pflanzen und aus dem Boden, photochemisch-oxidativen Abbau, Adsorption/Desorption, Bioakkumulation bei Fischen sowie zu Lysimeterversuchen.

#### **Prüfkategorie 6:**

Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen

In die Prüfkategorie 6 fallen vornehmlich Rückstandsversuche im Sinne der Richtlinien der Biologischen Bundesanstalt für die Prüfung von Pflanzenschutzmitteln im Zulassungsverfahren. Sofern als fester Bestandteil dieser Versuche auch Untersuchungen auf Rückstände im Wasser und Boden durchgeführt werden müssen, sind sie hier zu subsumieren. Alle Teilbereiche dieser Untersuchungen, wie z. B. Applikation, Probenahme, Probenaufbereitung und Analytik sind abgedeckt.

**Prüfkategorie 7:**

Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme

Bei diesen Prüfungen werden Eintrag, Verbleib und ökologische Auswirkungen von Prüfgegenständen in künstlich angelegten komplexen Ökosystemen oder auch direkt im Freiland untersucht. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pflanzenschutzmitteln können diese Untersuchungen wesentlich sein, wenn der Vergleich von Expositionsanalyse und ökotoxikologischen Ergebnissen an Einzelspezies keine abschließende Risikoanalyse erlauben. Das Prüfungsdesign variiert entsprechend der speziellen Fragestellung. Für den aquatischen Bereich sind die sogenannten "Pond studies", in denen mehrere künstlich angelegte Teiche parallel mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz appliziert werden, die verbreitetste Art von Prüfungen an Mesokosmen. In den USA werden Prüfungen an aquatischen und terrestrischen Ökosystemen, entsprechend dem "Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA)" seit 1989 nach GLP durchgeführt.

**Prüfkategorie 8:**

Analytische Prüfungen an biologischen Materialien

Die Kategorie 8 betrifft jene Prüfeinrichtungen, die ausschließlich die Analytik in den Prüfkategorien 2 - 7 vornehmen.

**Prüfkategorie 9:**

Sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)

Unter diese Kategorie fallen alle Prüfungen, die nicht durch die Kategorien 1 - 8 abgedeckt werden. Dies können auch Untersuchungen sein, die in Deutschland nicht unter die GLP-Pflicht (§19a ChemG) fallen, aber aufgrund eines "berechtigten Interesses" entsprechend § 19b Abs. 1 ChemG auf Einhaltung der GLP-Grundsätze inspiziert wurden. Weiterhin können unter diese Kategorie auch engbegrenzte Prüfbereiche der Kategorien 1 - 8 subsumiert werden, wenn die Einteilung der entsprechenden Gesamt-Prüfkategorie zu weitreichend erscheint.

Eine aktuelle Übersicht der GLP-Prüfeinrichtungen und der bescheinigten Prüfungsarten in der Prüfkategorie 9 kann dem „Verzeichnis der Prüfeinrichtungen/Prüfstandorte mit GLP-Bescheinigung in Deutschland“ entnommen werden. Dieses wird einmal im Jahr im Bundesanzeiger veröffentlicht. Die jeweils aktuelle Fassung kann auf der Internetseite des Bundesinstituts für Risikobewertung heruntergeladen werden.