

**DA**



KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER

Bruxelles, den 26.09.2002  
KOM(2002) 529 endelig

2002/0233 (COD)

-

Forslag til

**EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV**  
**om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)**  
**(kodificeret version)**

(forelagt af Kommissionen)

## BEGRUNDELSE

1. I forbindelse med "Borgernes Europa" understreger Kommissionen, at den lægger stor vægt på at forenkle fællesskabsretten og gøre den klarere for borgerne ved således at tilbyde dem nye muligheder og indrømme dem specifikke rettigheder, som de kan påberåbe sig.

Men dette mål kan ikke nås, så længe der stadig er et alt for stort antal bestemmelser, som - efter at være blevet ændret flere gange og ofte i væsentlig grad - findes spredt dels i den oprindelige retsakt, dels i de senere ændringsakter. Det bliver således nødvendigt at undersøge og sammenligne en lang række retsakter, før man kan fastslå, hvad der er gældende ret.

Som følge heraf må fællesskabsretlige forskrifter, som ofte ændres, kodificeres, hvis de skal være klare og gennemskuelige.

2. Med sin afgørelse af 1. april 1987<sup>1</sup> har Kommissionen pålagt sine tjenestegrene at foretage en kodifikation senest efter den tiende ændring af dem, men understregede, at der er tale om en minimumsregel, fordi tjenestegrene af hensyn til at gøre fællesskabslovgivningen klar og letforståelig burde bestræbe sig for med kortere mellemrum at kodificere de tekster, de har ansvaret for.
3. I formandskabets konklusioner fra Det Europæiske Råd i Edinburgh i december 1992 blev disse krav bekræftet<sup>2</sup>, samtidig med at kodifikationens betydning understregedes, fordi den giver retlig sikkerhed med hensyn til, hvilken lov der gælder på et bestemt tidspunkt vedrørende et bestemt spørgsmål.

Kodifikationen skal foretages under fuldstændig overholdelse af Fællesskabets normale lovgivningsprocedure.

Eftersom der ved kodifikation ikke kan foretages nogen substantielle ændringer af de pågældende retsakter, har Europa-Parlamentet, Rådet og Kommissionen gennem en interinstitutionel aftale af 20. december 1994 fastsat en fremskyndet arbejdsmetode med det formål hurtigt at kunne vedtage de kodificerede retsakter.

4. Nærværende forslag<sup>3</sup> tager sigte på kodifikation af Rådets direktiv 88/320/EØF af 7. juni 1988 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP). Det nye direktiv træder i stedet for de forskellige direktiver, som kodifikationen<sup>4</sup> angår; forslaget er blot en sammenskrivning, og de eneste formelle ændringer er dem, der kræves af selve kodifikationen.

---

<sup>1</sup> KOM(1987) 868 PV.

<sup>2</sup> Jf. bilag III til del A af disse konklusioner.

<sup>3</sup> Udført i medfør af meddelelsen fra Kommissionen til Europa-Parlamentet og Rådet – Kodificering af gældende fællesskabsret, KOM(2001) 645 endelig.

<sup>4</sup> Bilag II, del A, i nærværende forslag.

5. Kodificeringsforslaget er udarbejdet på grundlag af en forudgående konsolidering af teksten til direktiv 88/320/EØF på alle de officielle sprog samt ændringsretsakterne hertil, udarbejdet ved hjælp af Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationers edb-system. Hvor artiklernes nummerering er blevet ændret, fremgår sammenhængen mellem den gamle og den nye nummerering af en tabel, der indgår som bilag III til det kodificerede direktiv.

---

↓ 88/320/EØF

Forslag til

**EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV  
om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)**

**(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR -

---

↓ 88/320/EØF (tilpasset)

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,  
under henvisning til forslag fra Kommissionen,  
under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg<sup>1</sup>,  
efter proceduren i traktatens artikel 251<sup>2</sup>, og  
ud fra følgende betragtninger:

---

↓

- (1) Rådets direktiv 88/320/EEC af 7 juni 1988, om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)<sup>3</sup>, har ved flere lejligheder været underkastet omfattende ændringer<sup>4</sup>. Direktivet bør derfor kodificeres, således at dets bestemmelser kan fremtræde klart og rationelt.

---

↓ 88/320/EØF betragtning (1)

- (2) Anvendelsen af standardiserede organisationsmæssige fremgangsmåder og betingelser, hvorunder laboratorieundersøgelser planlægges, gennemføres, registreres og

---

<sup>1</sup> EFT L

<sup>2</sup> EFT L

<sup>3</sup> EFT L 145 af 11.6.1988, s. 35. Direktivet er senest ændret ved kommissionens direktiv 1999/12/EF (EFT L 77 af 23.3.1999, s. 22).

<sup>4</sup> Jf. bilag II, del A.

rapporteres i forbindelse med ikke-kliniske undersøgelser af kemiske stoffer med henblik på beskyttelse af mennesker, dyr og miljø, såkaldt "god laboratoriepraksis" (GLP), bidrager til at forsikre medlemsstaterne om kvaliteten af de opnåede forsøgsresultater.

---

↓ 88/320/EØF betragtning (2)  
(tilpasset)

- (3) Rådet for Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) har i bilag 2 til sin beslutning af 12. maj 1981 om gensidig godkendelse af data med henblik på vurdering af kemiske stoffer vedtaget principper for god laboratoriepraksis, som er accepteret inden for Fællesskabet, og som er specificeret i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv [...] om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer<sup>5</sup>.
- 

↓ 88/320/EØF betragtning (3)

- (4) Ved undersøgelse af kemiske stoffer er det ønskeligt, at ressourcer med hensyn til specialiseret arbejdskraft og laboratorier ikke spildes som følge af behovet for at gentage afprøvningsforsøg på grund af forskelle i laboratoriepraksis i de forskellige medlemsstater. Dette gælder navnlig for dyrebeskyttelse, hvilket kræver, at antallet af dyreforsøg begrænses i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål<sup>6</sup>. Gensidig anerkendelse af forsøgsresultater opnået under anvendelse af ensartede og anerkendte metoder er en væsentlig betingelse for at kunne nedbringe antallet af forsøg på dette område.
- 

↓ 88/320/EØF betragtning (4)

- (5) For at sikre, at de undersøgelsesdata, laboratorier frembringer i én medlemsstat, også anerkendes i andre medlemsstater, er det nødvendigt at indføre et harmoniseret system til revision af undersøgelser og kontrol med laboratorier med henblik på at sikre, at disse arbejder under GLP-betingelser.
- 

↓ 88/320/EØF betragtning (5)  
(tilpasset)

- (6) Medlemsstaterne bør udpege de myndigheder, der skal udøve kontrollen med overensstemmelsen med GLP.

---

<sup>5</sup> EFT L

<sup>6</sup> EFT L 358 af 18.12.1986, s. 1.

---

↓ 88/320/EØF betragtning (6)  
(tilpasset)

- (7) Et udvalg, hvis medlemmer vil blive udpeget af medlemsstaterne, bør bistå Kommissionen med den tekniske gennemførelse af dette direktiv og deltage i dens bestræbelser for at tilskynde til frie varebevægelser gennem medlemsstaternes gensidige anerkendelse af procedurer til kontrol med overholdelsen af GLP. Det udvalg, der blev nedsat ved Rådets direktiv 67/548/EØF af 27. juni 1967 om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer<sup>7</sup>, bør kunne anvendes hertil.

---

↓ 88/320/EØF betragtning (7)

- (8) Dette udvalg kan ikke blot bistå Kommissionen med gennemførelsen af dette direktiv, men også bidrage til udveksling af oplysninger og erfaringer på dette område.

---

↓

- (9) De nødvendige foranstaltninger til gennemførelse af dette direktiv bør vedtages i overensstemmelse med Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der tillægges Kommissionen<sup>8</sup>.
- (10) Nærværende direktiv bør ikke berøre medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til fristerne for gennemførelse af de i bilag II, del B anførte direktiver -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

---

↓ 88/320/EØF, art. 1 (tilpasset)

#### *Artikel 1*

1. Dette direktiv finder anvendelse på inspektion og verifikation af de organisationsmæssige fremgangsmåder og betingelser, hvorunder laboratorieundersøgelser planlægges, gennemføres, registreres og rapporteres i forbindelse med ikke-kliniske undersøgelser af kemiske stoffer (f.eks. kosmetik, kemiske industriprodukter, lægemidler, tilsætningsstoffer til levnedsmidler og foder, pesticider) som krævet i lovgivningen med henblik på at vurdere disse stoffers virkninger for mennesker, dyr og miljø.
2. Ved "god laboratoriepraksis" (GLP) forstås i forbindelse med dette direktiv laboratoriepraksis udført i overensstemmelse med principperne fastsat i direktiv [...].

---

<sup>7</sup> EFT 196 af 16.8.1967, s. 1. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 2001/59/EF (EFT L 225 af 21.8.2001, s. 1).

<sup>8</sup> EFT L 184 af 17.7.1999, s. 23.

3. Dette direktiv vedrører ikke fortolkning og evaluering af undersøgelsesresultaterne.
- 

↓ 88/320/EØF, art. 2

#### *Artikel 2*

1. Medlemsstaterne kontrollerer efter fremgangsmåden i artikel 3, at ethvert laboratorium på deres område, som erklærer at anvende GLP ved undersøgelser af kemiske stoffer, overholder GLP.
  2. Når bestemmelserne i stk. 1 er overholdt, og resultaterne af inspektionen og verifikationen er tilfredsstillende, kan den pågældende medlemsstat, ved anvendelse af formuleringen "Attestation for overensstemmelse med GLP i henhold til direktiv [...] af (...) (dato)", stille sig som garant for laboratoriets erklæring om, at laboratoriet selv og de forsøg, som det udfører, er i overensstemmelse med GLP.
- 

↓ 88/320/EØF, art. 3

#### *Artikel 3*

1. Medlemsstaterne udpeger de myndigheder, som er ansvarlige for inspektionen af laboratorier på deres område og for revision af de undersøgelser, som udføres af laboratorierne, med henblik på at bedømme, om GLP overholdes.
  2. De i stk. 1 omhandlede myndigheder inspicerer laboratoriet og kontrollerer, om undersøgelserne er i overensstemmelse med de i bilaget fastsatte bestemmelser.
- 

↓ 88/320/EØF, art. 4 (tilpasset)

#### *Artikel 4*

1. Hvert år udarbejder medlemsstaterne en rapport om gennemførelsen af GLP på deres område.

Denne rapport skal indeholde en liste over inspicerede laboratorier, angivelse af datoen for inspektionen og et kort resumé af konklusionerne af inspektionerne.

2. Rapporten indsendes hvert år senest den 31. marts til Kommissionen. Kommissionen meddeler disse rapporter til det i artikel 7, stk. 1, omhandlede udvalg. Udvalget kan anmode om flere oplysninger end dem, der er nævnt i stk. 1.
3. Medlemsstaterne påser, at erhvervsfølsomme data og andre fortrolige oplysninger, som de via kontrollen med overholdelse af GLP får adgang til, kun gøres tilgængelige for Kommissionen, de af medlemsstaterne udpegede kompetente myndigheder og den organisation, der finansierer et laboratorium eller en undersøgelse, og som er direkte berørt af en bestemt inspektion eller revision.



4. Navnene på laboratorier, som er inspiceret af en udpeget myndighed, disse laboratoriers eventuelle overensstemmelse med GLP, og de datoer, hvor laboratorieinspektion eller revision af undersøgelser har fundet sted, skal ikke betragtes som fortrolige oplysninger.

---

↓ 88/320/EØF

#### *Artikel 5*

1. Med forbehold af artikel 6 er resultaterne af laboratorieinspektion og revision af undersøgelser vedrørende overholdelse af GLP, som er udført af en medlemsstat, bindende for de øvrige medlemsstater.
2. Når en medlemsstat finder, at et laboratorium, som er beliggende på dets område, og som erklærer at overholde GLP, faktisk afviger fra GLP i en sådan grad, at der kan rejses tvivl om dets undersøgelses uafhængighed eller pålidelighed, underretter den omgående Kommissionen herom. Kommissionen underretter de øvrige medlemsstater.

---

↓ 88/320/EØF, art. 6 (tilpasset)

#### *Artikel 6*

1. Har en medlemsstat tilstrækkelig grund til at antage, at et laboratorium, som er beliggende i en anden medlemsstat, og som erklærer at overholde GLP, ikke har gennemført en undersøgelse i overensstemmelse med GLP, kan den forlange yderligere oplysninger fra denne medlemsstat, og den kan navnlig kræve, at der gennemføres en revision af undersøgelsen, eventuelt ledsaget af en ny inspektion.
- Hvis de pågældende medlemsstater ikke kan nå til en forståelse, underretter de omgående de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom og giver en begrundelse for deres afgørelse.
2. Kommissionen undersøger snarest muligt de grunde, som medlemsstaterne har givet i det i artikel 7, stk. 1, omhandlede udvalg. Den træffer derefter passende foranstaltninger efter den i artikel 7, stk. 2, fastsatte fremgangsmåde. Den kan i denne forbindelse anmode eksperter fra de udpegede myndigheder i medlemsstaterne om at afgive en udtalelse.
  3. Hvis Kommissionen finder, at ændringer af dette direktiv er nødvendige for at løse de i stk. 1 nævnte problemer, indleder den den i artikel 7, stk. 2, fastsatte fremgangsmåde med henblik på vedtagelse af disse ændringer.



#### *Artikel 7*

1. Kommissionen bistås af det udvalg, der blev nedsat ved artikel 29 i direktiv 67/548/EØF, i det følgende benævnt "udvalget", og som er sammensat af repræsentanter for medlemsstaterne med Kommissionens repræsentant som formand.
2. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5 og 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.
3. Perioden i artikel 5, stk. 6, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til tre måneder.
4. Udvalget vedtager selv sin forretningsorden.

---

↓ 88/320/EØF, art. 7 (tilpasset)

#### *Artikel 8*

1. Det i artikel 7, stk. 1, omhandlede udvalg kan undersøge ethvert spørgsmål vedrørende gennemførelsen af dette direktiv, som forelægges udvalget af dets formand enten på dennes eget initiativ eller efter anmodning fra en medlemsstats repræsentant, og som navnlig omhandler:
  - samarbejde mellem udpegede myndigheder i medlemsstaterne om tekniske og administrative spørgsmål, der opstår i forbindelse med gennemførelsen af GLP
  - udveksling af information om uddannelsen af inspektører.
2. De ændringer, som er nødvendige for at tilpasse den i artikel 2, stk. 2, omhandlede formulering og bilag I til dette direktiv til den tekniske udvikling, vedtages efter fremgangsmåden i artikel 7, stk. 2.



#### *Artikel 9*

Direktiv 88/320/EØF, som ændret ved de i bilag II, del A, anførte direktiver, ophæves, dog uden at medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til de i bilag II, del B, anførte gennemførelsesfrister berøres heraf.

Henvisninger til det ophævede direktiv gælder som henvisninger til nærværende direktiv og læses efter sammenligningstabellen i bilag III.



*Artikel 10*

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende*.

---

↓ 88/320/EØF, art. 10

*Artikel 11*

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den

*På Europa-Parlamentets vegne*  
*Formand*

*På Rådets vegne*  
*Formand*

## **BILAG I**

Bestemmelserne for inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis beskrevet i del A og B er de bestemmelser, der er indeholdt i henholdsvis bilag I (Retningslinier for kontrolprocedurer for god laboratoriepraksis) og II (Retningslinier for inspektion af forsøgslaboratorier og revision af undersøgelser) til OECD-Rådets beslutning/henstilling om overholdelse af principperne for god laboratoriepraksis [K(89) 87 endelig] af 2. oktober 1989, som revideret af OECD-Rådets beslutning "Revidering af bilagene til OECD-Rådets beslutning/henstilling om overholdelse af principperne for god laboratoriepraksis" af 9. marts 1995 [K(95) 8 endelig].

### **DEL A**

#### **REVIDEREDE RETNINGSLINIER FOR KONTROLPROCEDURER FOR GOD LABORATORIEPRAKSIS**

For at fremme den gensidige anerkendelse af prøvningsdata, der er indsamlet til forelæggelse for de kompetente myndigheder i OECD-medlemslandene, er det væsentligt, dels at procedurerne til kontrol med GLP-principperne harmoniseres, dels at kvaliteten og stregheden af regler kan sammenlignes. Denne del af dette bilag har til formål at give detaljerede praktiske retningslinier til medlemsstaterne vedrørende de strukturer, værktøjer og procedurer, de bør vedtage i forbindelse med oprettelsen af programmer til kontrol med GLP, således at programmerne kan anerkendes på internationalt plan.

Det erkendes, at medlemsstaterne må vedtage GLP-principperne og indføre kontrolprocedurer i henhold til deres nationale, lovfæstede og administrative praksis og i henhold til deres prioritering af f.eks. omfanget af indledende og senere inddragning af kemikaliekategorier og prøvningstyper. Eftersom medlemsstaterne måske som følge af de lovgivningsmæssige rammer for kontrol med kemikalier vil oprette mere end én kontrolmyndighed, kan der være behov for indførelse af mere end ét program. Retningslinierne i de følgende afsnit vedrører således alt efter omstændighederne en eller flere myndigheder og et eller flere programmer.

#### **Definitioner af fagudtryk**

De definitioner af fagudtryk, der er givet i OECD-principperne for god laboratoriepraksis i artikel 1 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv [87/18/EØF]<sup>1</sup>, gælder også for denne del af dette bilag. Derudover gælder følgende definitioner:

- *GLP-principper*: Principper for god laboratoriepraksis eller lignende principper, som stemmer overens med OECD-principper for god laboratoriepraksis som beskrevet i artikel 1 i direktiv [87/18/EØF].
- *GLP-kontrol*: Periodisk inspektion af forsøgslaboratorier og/eller revision af forsøg med henblik på at kontrollere, om GLP-principperne overholdes.

---

<sup>1</sup> [EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29].

- *GLP-kontrolprogrammer (nationale)*: Den særlige ordning, som en medlemsstat har indført ved hjælp af inspektion og revision af forsøg til at kontrollere, om forsøgslaboratorierne i dets område overholder GLP-principperne.
- *(National) GLP-kontrolmyndighed*: Et forvaltningsorgan i en medlemsstat, der er ansvarlig for tilsyn med overholdelse af GLP i forsøgslaboratorier i dets område, og for udførelsen af andre opgaver vedrørende GLP, som er fastlagt på nationalt plan. Der kan oprettes mere end én sådan myndighed i hver medlemsstat.
- *Inspektion af forsøgslaboratorier*: Undersøgelse på stedet af forsøgslaboratoriets procedurer og praksis med henblik på at vurdere graden af overholdelse af GLP-principperne. Under inspektionerne undersøges forsøgslaboratoriets ledelsesstrukturer og driftsmetoder, nøglepersoner blandt personalet interviewes, og kvaliteten og integriteten af de fundne data vurderes og rapporteres.
- *Revision af forsøg*: Sammenligning af rådata og tilknyttede optegnelser med delrapporten eller den endelige rapport for at fastslå, om rådata er nedskrevet nøjagtigt i rapporten, om prøvningen er gennemført i overensstemmelse med forsøgsplanen og standardforskrifter, for at fremskaffe yderligere oplysninger, der ikke er angivet i rapporten, og fastslå, om der ved tilvejebringelsen af data blev anvendt metoder, som kan mindske validiteten af data.
- *Inspektør*: En person, som gennemfører inspektionen af forsøgslaboratorier og revision af undersøgelser på vegne af den nationale GLP-myndighed.
- *GLP-status for overholdelse*: Graden af et forsøgslaboratoriums overholdelse af GLP-principperne, således som den er vurderet af den nationale GLP-myndighed.
- *Kompetent myndighed*: Et nationalt organ med retsligt ansvar for kontrollen med typen af kemikalier.

## **Elementer i GLP-kontrolprocedurer**

### *Administration*

Ansvar for gennemførelsen af et (nationalt) GLP-kontrolprogram skal ligge hos et korrekt oprettet og retsligt identificerbart forvaltningsorgan, der råder over passende personale, og som arbejder inden for rammerne af fastlagte administrative grænser.

Medlemsstaterne skal:

- sikre, at GLP-myndigheden er direkte ansvarlig for et passende "hold" af inspektører, der har den nødvendige tekniske og videnskabelige kunnen, eller er endeligt ansvarlige for et sådant "hold"
- udsende dokumenter vedrørende vedtagelsen af GLP-principper i deres område
- udsende dokumenter med nøjagtige oplysninger om GLP-programmet, herunder oplysninger om de juridiske eller administrative rammer for programmets gennemførelse, og henvisninger til offentliggjorte love, normgivende dokumenter (regler, kutyper), inspektionsmanualer, retningslinjer, inspektionshyppighed og/eller kriterier for inspektionstidsplaner osv.

- føre bog over de inspicerede forsøgslaboratorier (og deres grad af overholdelse af GLP-principperne) og af de reviderede forsøg til både nationale og internationale formål.

### *Fortrolighed*

GLP-myndigheder har adgang til kommercielt værdifulde oplysninger og kan undertiden have behov for at fjerne kommercielt følsomme dokumenter fra et forsøgslaboratorium og henvise til dem i detaljer i deres rapporter.

Medlemsstaterne skal:

- gennemføre foranstaltninger til sikring af fortrolighed, ikke kun i forbindelse med inspektører, men også alle andre personer, der får adgang til fortroligt materiale i forbindelse med aktiviteter vedrørende GLP-kontrol
- sikre, at i de tilfælde, hvor ikke alt kommercielt følsomt og fortroligt materiale er fjernet, skal rapporter over forsøgslaboratorieinspektioner og forsøgsrevisioner kun stilles til rådighed for kompetente myndigheder og eventuelt de forsøgslaboratorier, der er inspiceret eller beskæftiget med revision af forsøg, og/eller til forsøgssponsorer.

### *Personale og uddannelse*

GLP-kontrolmyndighederne skal:

- sikre, at der findes et tilstrækkeligt stort antal inspektører.

Behovet for inspektører afhænger af:

- a) antallet af forsøgslaboratorier, der er omfattet af det nationale GLP-kontrolprogram
  - b) hyppigheden af undersøgelser af, hvorvidt forsøgslaboratorierne overholder GLP-principperne
  - c) antallet og kompleksiteten af forsøg, der gennemføres af disse forsøgslaboratorier
  - d) antallet af særlige inspektioner eller revisioner, som de kompetente myndigheder kræver.
- sikre, at inspektørerne besidder de nødvendige kvalifikationer og træning.

Inspektørerne skal være i besiddelse af kvalifikationer og praktisk erfaring inden for de videnskabelige discipliner, der er relevante for prøvning af kemikalier. GLP-kontrolmyndighederne skal:

- a) sikre, at det tilrettelægges en passende træning for inspektører under hensyntagen til deres individuelle kvalifikationer og erfaring
- b) fremme samråd (herunder eventuelle fælles uddannelsesaktiviteter) med personalet i de nationale GLP-kontrolmyndigheder i andre OECD-medlemslande med henblik på at fremme international harmonisering af

fortolkningen og anvendelsen af GLP-principper og af overholdelsen af sådanne principper.

- sikre, at inspektionspersonalet og herunder kontraktansatte eksperter ikke har økonomiske eller andre interesser i de forsøgslaboratorier, der tilses, i de reviderede forsøg eller i de firmaer, der sponsorerer sådanne undersøgelser.
- forsyne inspektørerne med identifikationspapirer (f.eks. identitetskort).

Inspektørerne kan:

- være fast ansat i den nationale GLP-myndighed
- være fast ansat i et organ, der er adskilt fra den nationale GLP-kontrolmyndighed, eller
- være kontraktansat eller på anden måde ansat af den nationale GLP-kontrolmyndighed, der skal udføre inspektionerne eller revidere forsøg.

I de to sidste tilfælde skal den (nationale) GLP-kontrolmyndighed have det endelige ansvar for bestemmelsen af den grad, hvormed forsøgslaboratorierne overholder GLP-principperne og af kvaliteten/ankendelsen af en revision af et forsøg samt for gennemførelsen af andre foranstaltninger, som resultaterne af inspektionerne eller revisionerne kan give anledning til.

#### *GLP-kontrolprogrammer (nationale)*

Formålet med GLP-kontrolprogrammer er at fastslå, om forsøgslaboratorierne har anvendt GLP-principperne ved udførelsen af forsøg og er i stand til at sikre, at resultaterne er af tilstrækkelig god kvalitet. Som nævnt ovenfor skal medlemsstaterne udsende detaljerede oplysninger om deres GLP-kontrolprogram. Oplysningerne skal bl.a. vedrøre:

- definition af programmets anvendelsesområde og omfang.

Et nationalt GLP-kontrolprogram kan omfatte en begrænset mængde kemikalier, f.eks. industrikemikalier, pesticider, lægemidler osv., eller kan omfatte samtlige kemikalier. Omfanget af kontrolprogrammet skal defineres, både for så vidt angår kemikaliegrupper og typer af prøvninger, der skal gennemføres, f.eks. fysiske, kemiske, toksikologiske og/eller økotoksikologiske.

- opstilling af retningslinier for, hvornår forsøgslaboratorier er omfattet af GLP-kontrolprogrammer.

Anvendelse af GLP-principperne på sundheds- og miljømæssige sikkerhedsundersøgelser, som er indsamlet til forelæggelse for de kompetente myndigheder, kan være obligatoriske. En mekanisme skal tilvejebringes, hvorved forsøgslaboratorier kan få deres overholdelse af GLP-principperne kontrolleret af den ansvarlige (nationale) GLP-kontrolmyndighed.

- tilvejebringelse af oplysninger om kategorier af forsøgslaboratorieinspektioner/-revisioner af forsøg.

Et nationalt GLP-kontrolprogram skal omfatte:

- a) bestemmelser for forsøgslaboratorieinspektioner. Sådanne tilsyn omfatter både generel inspektion af forsøgslaboratoriet og en revision af et eller flere igangværende eller afsluttede forsøg
  - b) bestemmelser for særlige forsøgslaboratorieinspektioner/revisioner af forsøg efter anmodning fra den kompetente myndighed - dvs. inspektioner/revisioner, der er foranlediget af et spørgsmål i forbindelse med data, som er forelagt for den kompetente myndighed.
- definition af inspektørernes beføjelser ved besøg på laboratorier og adgang til data, som forsøgslaboratorierne ligger inde med (herunder prøveemner, standardforskrifter, anden dokumentation osv.).

Selv om inspektører ikke normalt vil ønske at besøge forsøgslaboratorier mod laboratorieledelsens vilje, kan der være tilfælde, hvor det af hensyn til beskyttelsen af sundheden og miljøet er vigtigt at kunne aflægge besøg i et forsøgslaboratorium. Den nationale GLP-myndigheds beføjelser i sådanne tilfælde skal defineres.

- beskrivelse af procedurer for forsøgslaboratorieinspektion og revision med henblik på at bestemme, om GLP-principperne overholdes.

Der skal anføres, hvilke procedurer der vil blive brugt ved inspektion, dels af de organisationsmæssige forhold, dels af betingelserne for planlægning, udførelse, kontrol og rapportering af forsøg. Retningslinjer for sådanne procedurer gives i del B af dette bilag.

- beskrivelse af foranstaltninger, der kan træffes til opfølgning af forsøgslaboratorieinspektioner og revision af forsøg.

#### *Opfølgning af forsøgslaboratorieinspektioner og revision af forsøg*

Efter afslutningen af en forsøgslaboratorieinspektion eller revision af forsøg skal inspektøren udarbejde en skriftlig rapport over resultaterne.

Hvis der under eller efter en forsøgslaboratorieinspektion eller revision findes afvigelser fra GLP-principperne, skal medlemsstaterne træffe passende foranstaltninger, som skal beskrives i materiale udsendt af den (nationale) GLP-kontrolmyndighed.

Hvis der i forbindelse med en forsøgslaboratorieinspektion eller revision af forsøg kun findes mindre afvigelser fra GLP-principperne, skal forsøgslaboratoriet anmodes om at korrigere disse mindre afvigelser. Inspektøren vil eventuelt på passende tidspunkt atter besøge laboratoriet for at kontrollere, om korrektionerne er gennemført.

Hvis ingen eller kun mindre afvigelser findes, kan den nationale GLP-kontrolmyndighed:

- udsende en meddelelse om, at det efter inspektion er fundet, at laboratoriet arbejder i overensstemmelse med GLP-principperne. Der skal i denne forbindelse også oplyses, hvornår inspektionerne fandt sted, og eventuelt hvilke forsøgstyper der var genstand for inspektionen i forsøgslaboratoriet på det pågældende tidspunkt. Sådanne meddelelser kan bruges ved oplysning til de nationale GLP-kontrolmyndigheder i andre OECD-lande

og/eller



- forsyne den kompetente myndighed, der anmodede om, at der blev gennemført en revision af et forsøg, med en detaljeret rapport over resultaterne.

I tilfælde af alvorlige afvigelser vil de foranstaltninger, den nationale GLP-kontrolmyndighed skal træffe, afhænge af de særlige forhold i hvert enkelt tilfælde og af de retslige eller administrative bestemmelser, hvorunder GLP-kontrollen gennemføres i de enkelte lande. Foranstaltninger kan f.eks. omfatte:

- udsendelse af en meddelelse, hvori der gives detaljerede oplysninger om de fejl eller mangler, der er fundet, og som kan påvirke validiteten af forsøg, der gennemføres i forsøgslaboratoriet
- udsendelse af en henstilling til den kompetente myndighed om at afvise et forsøg
- midlertidig standsning af forsøgslaboratorieinspektioner eller revisioner af forsøg på et forsøgslaboratorium, og, hvis det er administrativt muligt, udelukkelse fra deltagelse i GLP-kontrolprogrammet eller fjernelse fra gældende lister eller registre over forsøgslaboratorier, der er underkastet GLP-inspektioner
- krav om, at bestemte forsøg skal ledsages af detaljerede oplysninger om afvigelserne
- anlæggelse af retssag i de tilfælde, hvor det er berettiget, og der er retsligt/administrativt grundlag herfor.

#### *Appelprocedure*

Problemer eller meningsforskelle mellem inspektører og forsøgslaboratoriets ledelse kan normalt løses i forbindelse med en forsøgslaboratorieinspektion eller revision. Det er imidlertid ikke altid muligt at nå til enighed. Der skal derfor fastlægges en procedure, hvorunder forsøgslaboratoriet kan gøre indsigelser mod resultaterne af forsøgslaboratorieinspektionen eller revisionen, og/eller mod de foranstaltninger, myndighederne agter at træffe i den forbindelse.

## DEL B

### REVIDEREDE RETNINGSLINJER FOR INSPEKTION AF FORSØGSLABORATORIER OG REVISION AF UNDERSØGELSER

#### Indledning

Formålet med denne del af dette bilag er at opstille retningslinjer for gennemførelsen af forsøgslaboratorieinspektioner og revision af forsøg, således at de kan anerkendes gensidigt af OECD-medlemslandene. Det omhandler hovedsageligt forsøgslaboratorieinspektioner, som optager en stor del af GLP-inspektørernes tid. Forsøgslaboratorieinspektioner omfatter normalt en begrænset revision af forsøg, som en del af inspektionen, men revision af forsøg skal undertiden tillige gennemføres efter anmodning f.eks. fra en kompetent myndighed. Generelle retningslinjer for gennemførelsen af revision af forsøg gives i slutningen af dette bilag.

Forsøgslaboratorieinspektioner gennemføres med henblik på at bestemme, i hvilket omfang forsøgslaboratorierne og deres forsøg er i overensstemmelse med GLP-princippet, og at bestemme datas troværdighed, således at det sikres, at de fundne data er af tilstrækkelig god kvalitet til, at den nationale kompetente myndighed kan anvende dem i forbindelse med vurdering og beslutningstagning. På grundlag af inspektionen skal der udarbejdes en rapport, der beskriver forsøgslaboratoriets overholdelse af GLP-princippet. Forsøgslaboratorieinspektioner skal gennemføres regelmæssigt og rutinemæssigt for til stadighed at registrere forsøgslaboratoriets grad af overholdelse af GLP-reglerne.

Der kan findes yderligere oplysninger om mange af punkterne i denne del af dette bilag i OECD's konsensusdokumenter om GLP-princippet (f.eks. om forsøgslederens rolle og ansvarsområde).

#### Definitioner af fagudtryk

De definitioner af fagudtryk, der er givet i OECD-princippet for god laboratoriepraksis (artikel 1 i direktiv [87/18/EØF]) og i del A af dette bilag, gælder også for denne del af dette bilag.

#### Inspektion af forsøgslaboratorier

Inspektioner til kontrol med overholdelsen af GLP-princippet kan finde sted i alle forsøgslaboratorier, der tilvejebringer data vedrørende sundheds- eller miljømæssige sikkerhedsundersøgelser i henhold til gældende regler. Inspektørerne kan anmodes om at revidere data om fysiske, kemiske, toksikologiske eller økotoksikologiske egenskaber af stoffer eller præparater. Inspektørerne kan undertiden have behov for bistand fra særlige eksperter.

Som følge dels af laboratoriernes forskellighed (både i henseende til fysisk indretning og ledelsesstruktur), dels af de mange forskellige typer af forsøg vil det betyde, at inspektørerne skal bruge deres egen bedømmelse ved vurdering af graden og omfanget af overholdelsen af GLP-princippet. Inspektørerne bør dog tilstræbe, at der anlægges en konsekvent holdning ved vurdering af, hvorvidt en passende overholdelse af hvert af princippet er til stede i relation til et givet forsøgslaboratorium eller et givet forsøg.

I det følgende afsnit fastlægges retningslinjer for de forskellige dele af forsøgslaboratoriet, dets personale, og de procedurer, som sandsynligvis vil indgå i inspektørernes undersøgelse.

For hver del, der beskrives, angives inspektionens formål, og der gives ved hjælp af eksempler en fortegnelse over de særlige punkter, der kan indgå i en forsøgs-laboratorieinspektion. Listerne er ikke og skal ikke betragtes som udtømmende.

Inspektørerne skal ikke beskæftige sig med et forsøgs videnskabelige tilrettelæggelse eller med fortolkningen af forsøgsresultaterne med hensyn til sundheds- eller miljørisici. Ansvar for sådanne vurderinger ligger hos de myndigheder, som modtager oplysningerne i henhold til gældende regler.

Forsøgslaboratorieinspektioner og revision af forsøg kan ikke undgå at gribe forstyrrende ind i laboratoriets normale arbejdsgang. Inspektørerne skal derfor udføre deres arbejde efter en nøje fastlagt plan, og så vidt det er praktisk muligt respektere forsøgslaboratorieledelsens ønsker med hensyn til den tidsmæssige tilrettelæggelse af besøg i bestemte afdelinger i forsøgslaboratoriet.

Under forsøgslaboratorieinspektioner og revision af forsøg vil inspektørerne få adgang til fortrolige og kommercielt værdifulde oplysninger. Det er vigtigt, at de sørger for, at sådanne oplysninger kun kommer i hænderne på dertil bemyndiget personale. Ansvar for, at dette sker, skal fastlægges inden for rammerne af de nationale GLP-kontrolprocedurer.

## **Inspektionsprocedurer**

### *Præ-inspektion*

*Formål:* at bibringe inspektøren kendskab til det laboratorium, der skal inspiceres, dvs. dets ledelsesstruktur, bygningernes fysiske indretning og arten af forsøg.

Forud for gennemførelsen af forsøgslaboratorieinspektioner eller revision af forsøg skal inspektøren sætte sig ind i forholdene på det laboratorium, der skal besøges. Alle foreliggende oplysninger om forsøgslaboratoriet skal gennemgås, herunder inspektionsrapporter, forsøgslaboratoriets indretning, organisationsdiagrammer, forsøgsrapporter, forsøgsplaner og nøglepersoners curriculum vitae. Her kan der findes oplysninger om:

- forsøgslaboratoriets art, størrelse og indretning
- arten af forsøg, der er sandsynlige at ville indgå i inspektionen
- forsøgslaboratoriets ledelsesstruktur.

Inspektørerne bør navnlig mærke sig eventuelle mangler, der er konstateret under tidligere inspektioner. Hvis der ikke tidligere har været gennemført inspektioner, kan der foretages en præ-inspektion med det formål at indsamle relevante oplysninger.

Forsøgslaboratorierne skal informeres om dato og tidspunkt for inspektørens besøg, formålet med besøget og det tidsrum, inspektøren agter at opholde sig på området. Herved kan forsøgslaboratoriet sørge for, at det nødvendige personale og den nødvendige dokumentation er til rådighed. Hvis det er bestemte dokumenter eller optegnelser, der skal undersøges, kan dette med fordel oplyses på forhånd til forsøgslaboratoriet, således at materialet er umiddelbart tilgængeligt ved inspektionen.

## *Indledningsmøde*

*Formål:* at oplyse laboratoriets ledelse og medarbejdere om årsagen til, at der skal gennemføres en forsøgslaboratorieinspektion eller en revision af forsøg, og at oplyse, hvilke laboratorieområder, forsøg, dokumenter og personale, der vil blive inddraget i inspektionen eller revisionen.

Ved besøgets begyndelse bør forsøgslaboratorieinspektionens eller revisionens administrative og praktiske detaljer drøftes med laboratoriets ledelse. På indledningsmødet skal inspektørerne:

- gennemgå besøgets formål og omfang
- beskrive, hvilken dokumentation der er behov for under inspektionen, såsom lister over igangværende og afsluttede forsøg, forsøgsplaner, standardforskrifter, rapporter osv. I den forbindelse skal det aftales, hvilke dokumenter der skal være adgang til, og hvis det er nødvendigt, hvordan relevante dokumenter skal kopieres
- præcisere eller anmode om oplysninger vedrørende ledelsesstrukturen (organisationen) og laboratoriets medarbejdere
- anmode om oplysninger vedrørende gennemførelse af forsøg, for hvilke GLP-principperne ikke gælder, i laboratorieområder, hvor der gennemføres forsøg underlagt GLP-principperne
- træffe foreløbig beslutning om, hvilke dele af forsøgslaboratoriet, der skal indgå i inspektionen
- beskrive de dokumenter og prøveemner, der er behov for i forbindelse med igangværende eller afsluttede forsøg, der skal indgå i revisionen
- meddele, at der afholdes et afsluttende møde efter endt inspektion.

Inden inspektionen gennemføres, bør inspektøren sætte sig i kontakt med laboratoriets afdeling for kvalitetssikring.

I almindelighed vil det være en hjælp for inspektørerne under inspektionen at være ledsaget af en medarbejder fra laboratoriets afdeling for kvalitetssikring.

Inspektørerne kan eventuelt anmode om at måtte få stillet et særligt rum til rådighed til undersøgelse af dokumenter og andre aktiviteter.

## *Organisation og personale*

*Formål:* at afgøre, om forsøgslaboratoriet råder over tilstrækkeligt kvalificeret personale, medarbejderressourcer og servicefunktioner til det antal og de forskelligartede forsøg, som gennemføres; om organisationsstrukturen er passende, og om ledelsen har opstillet en politik for træning og sundhedskontrol af medarbejderne, som er passende i forhold til de forsøg, der udføres på laboratoriet.

Ledelsen skal anmodes om at fremlægge materiale som f.eks.:

- lokaleplaner

- diagrammer over ledelsesforhold og videnskabelig organisation
- curriculum vitae for nøglepersoner, der arbejder med den type (de typer) af forsøg, der er udvalgt til revision
- lister over igangværende og afsluttede forsøg med oplysning om forsøgstype, dato for påbegyndelse/afslutning, forsøgssystem, teststofferne anvendelsesmåde samt navnet på forsøgslederen
- politik vedrørende overvågning af personalets sundhed
- stillingsbeskrivelser og træningsprogrammer for personalet samt personalekartoteker
- indeks over laboratoriets standardforskrifter
- specifikke standardforskrifter for de forsøg eller procedurer, der skal inspiceres eller revideres
- lister over forsøgsledere og sponsorer for forsøgene, som skal revideres.

Inspektøren skal navnlig kontrollere:

- lister over igangværende og afsluttede forsøg for at fastslå omfanget af arbejdet på forsøgslaboratoriet
- identifikation af og kvalifikationer hos forsøgslederne, lederen af afdelingen for kvalitetssikring og andet personale
- om der foreligger standardforskrifter for alle relevante forsøgstyper.

#### *Kvalitetssikringsprogram*

*Formål:* at fastslå, om de mekanismer, der anvendes til at sikre over for ledelsen, at laboratorieforsøgene gennemføres i overensstemmelse med GLP-principperne, er tilstrækkelige.

Lederen af kvalitetssikringsafdelingen skal anmodes om at fremvise de metoder og systemer, der anvendes ved kvalitetssikringsinspektion og overvågning af forsøg, og de systemer, der anvendes ved registrering af observationer foretaget i forbindelse hermed. Inspektøren skal kontrollere:

- kvalifikationerne hos lederen af kvalitetssikringsafdelingen og hos samtlige afdelingens ansatte
- at kvalitetssikringen gennemføres uafhængigt af det personale, der arbejder med forsøgene
- hvorledes kvalitetssikringsafdelingen planlægger tidspunkt og gennemfører inspektioner, overvåger forsøgenes kritiske faser, og hvilke ressourcer der er til rådighed for kvalitetssikringsinspektion og -overvågning
- at der, i de tilfælde, hvor forsøgene varer så kort tid, at det ikke er praktisk muligt at overvåge hvert enkelt, er en ordning med stikprøvevis overvågning

- omfanget og graden af kvalitetssikringsovervågning i forsøgets praktiske faser
- omfanget og graden af kvalitetssikringsovervågning af forsøgslaboratoriets rutinearbejde
- de kvalitetssikringsprocedurer, der anvendes til at sikre, at den endelige rapport er i overensstemmelse med rådata
- at ledelsen modtager rapporter fra kvalitetssikringsafdelingen vedrørende de problemer, der vil kunne påvirke en undersøgelses kvalitet eller integritet
- de foranstaltninger, kvalitetssikringsafdelingen gennemfører, når der konstateres afvigelser
- kvalitetssikringens rolle i de tilfælde, hvor forsøg eller dele deraf udføres i kontraktlaboratorier
- den rolle, som kvalitetssikringsafdelingen eventuelt spiller i forbindelse med gennemgang, revision og opdatering af standardforskrifter.

#### *Faciliteter*

*Formål:* at afgøre, om forsøgslaboratoriets størrelse, indretning og beliggenhed er egnet til at opfylde de krav, der stilles ved gennemførelse af forsøgene, hvad enten de gennemføres indenfor eller udenfor.

Inspektøren skal kontrollere, at:

- indretningen tillader en passende grad af adskillelse, således at f.eks. teststoffer, dyr, foder, patologiske prøver osv. fra ét forsøg ikke sammenblandes med tilsvarende fra et andet forsøg
- der findes procedurer for miljøkontrol og overvågning, som fungerer tilfredsstillende i risikoområder, f.eks. rum til forsøgsdyr og andre biologiske testsystemer, lokaler hvor teststoffer opbevares, eller hvor laboratoriearbejdet foregår
- den generelle arbejdsgang er passende til de forskellige enheder, og at der, om nødvendigt, findes kontrol med forekomst af skadedyr.

#### *Anbringelse og isolering af biologiske systemer*

*Formål:* at afgøre, om forsøgslaboratoriet arbejder med forsøg, hvori indgår dyr eller andre biologiske testsystemer, råder over passende faciliteter og forhold, hvor de kan plejes, anbringes og isoleres på passende vis, således at man undgår stress og andre problemer, der kan påvirke testsystemet, og dermed resultaternes kvalitet.

Et forsøgslaboratorium kan gennemføre forsøg, der kræver en række forskellige dyre- eller plantearter samt mikrobielle eller andre cellulære eller subcellulære systemer. Arten af testsystemer, der anvendes, er afgørende for, hvilke aspekter vedrørende pleje, anbringelse eller isolering inspektøren ønsker at undersøge. På dette grundlag skal inspektøren alt efter testsystemet kontrollere, at:

- der findes faciliteter, som er egnede for det anvendte testsystem og imødekommer forsøgskravene

- der er mulighed for at sætte dyr og planter, der introduceres i enheden, i karantæne, og at disse foranstaltninger virker tilfredsstillende
- der er foranstaltninger til isolering af dyr (eller eventuelt andre dele i testsystemet), der vides at være ramt af sygdom eller sygdomsbærere, eller mistænkes herfor
- der gennemføres tilstrækkelig overvågning og rapportering af sundhed, adfærd eller lignende, afhængig af testsystemet
- udstyr til opretholdelse af de nødvendige miljømæssige betingelser for hvert testsystem er velegnet, vel vedligeholdt og effektivt
- bure, reoler, beholdere eller lignende til dyr, og dertil hørende udstyr, holdes tilstrækkeligt rent
- der gennemføres den fornødne kontrol med miljøforhold og støttesystemer
- der er anlæg til fjernelse og bortskaffelse af affald fra dyrene og fra testsystemerne, og at de sikrer mindst muligt angreb af skadedyr, mindst mulig lugt, og mindst mulig risiko for sygdom og kontaminering af miljøet
- der er lagerområder til dyrefoder eller tilsvarende materiale for alle testsystemer, at disse områder ikke anvendes til opbevaring af andre materialer, som f.eks. teststoffer, pesticider eller desinficerende midler, og at de holdes adskilt fra områder, hvor der holdes dyr eller opbevares andre biologiske testsystemer
- oplagret foder og strøelse beskyttes mod ødelæggelse som følge af ugunstige miljøforhold, skadedyrsangreb eller kontaminering.

#### *Apparatur, materialer, reagenser og prøveemner*

*Formål:* at fastslå, at der i forsøgslaboratoriet er passende placering af driftsklart udstyr, i tilstrækkelige mængder og med tilstrækkelig kapacitet til de forsøg, der udføres i laboratoriet, og om materialer, reagenser og prøveemner mærkes, anvendes og opbevares korrekt.

Inspektøren skal kontrollere, at:

- apparaterne er rene og funktionsdygtige
- der er ført bog over måleudstyrets og apparaternes drift, vedligeholdelse verifikation, kalibrering og validering (herunder også computersystemer)
- materialer og kemiske reagenser mærkes og opbevares korrekt, ved passende temperaturer, og at udløbsdatoer overholdes. Etiketter på reagenser skal indeholde oplysninger om leverandør, identitet og koncentration og/eller andre relevante oplysninger
- prøver identificeres på passende måde, efter testsystem, forsøg, art og indsamlingsdato
- anvendte apparater og materialer ikke påvirker testsystemet i nævneværdigt omfang.

#### *Testsystemer*

*Formål:* at kontrollere, at der er passende procedurer for håndtering af og kontrol med de forskellige testsystemer, der er nødvendige for at gennemføre forsøgene på laboratoriet, f.eks. kemiske og fysiske systemer, cellulære og mikrobielle systemer, planter eller dyr.

Fysiske og kemiske systemer

Inspektøren skal kontrollere, at:

- der, når det er anført i forsøgsplanerne, er undersøgt stabiliteten af test- og referencestoffer, og at de referencestoffer, der er anført i forsøgsplanerne, er anvendt
- der i tilfælde af automatiske systemer sørges for, at data i form af diagrammer, kurver eller computerudskrifter dokumenteres som rådata og arkiveres.



## Biologiske testsystemer

Under hensyntagen til forhold omkring pleje, anbringelse og isolering af biologiske testsystemer som ovenfor nævnt skal inspektøren kontrollere, at:

- testsystemerne svarer til beskrivelsen i forsøgsplaner
- testsystemerne er identificeret på passende måde og om nødvendigt og muligt entydigt gennem hele forsøget; at der er optegnelser over modtagelsen af testsystemerne og skabt fuld klarhed over antallet af modtagne, anvendte, erstattede eller bortskaffede testsystemer
- bure eller beholdere hørende til testsystemet identificeres korrekt med alle nødvendige oplysninger
- der sørges for passende adskillelse af forsøg, der gennemføres på de samme dyrearter (eller de samme biologiske testsystemer), men med forskellige stoffer
- der sørges for passende adskillelse af dyrearter (og andre biologiske testsystemer), enten i tid eller rum
- miljøet i det biologiske testsystem svarer til specifikationerne i forsøgsplanen eller i standardforskrifterne, for så vidt angår temperatur og lys-mørkeperioder
- optegnelser af modtagelse, håndtering, anbringelse eller isolering, pleje og sundhedsvurdering er passende i forhold til testsystemet
- der findes skriftlige registreringer af undersøgelse, karantæne, dødelighed, sygelighed, adfærd, diagnose og behandling af dyre- og plantetestsystemer eller af andre tilsvarende parametre, alt efter det biologiske system, der er tale om
- der er sørget for passende bortskaffelse af testsystemer ved prøvningens afslutning.

### *Test og referencestoffer*

*Formål:* at fastslå, om forsøgslaboratoriet råder over procedurer i) til sikring af, at test- og referencestoffers identitet, styrke, mængde og sammensætning svarer til deres specifikationer, og ii) til passende modtagelse og opbevaring af test- og referencestoffer.

Inspektøren skal kontrollere, at:

- der findes skriftlige registreringer af modtagelsen (herunder identifikation af den ansvarlige person) og for håndteringen, prøveudtagningen, anvendelsen og opbevaringen af test- og referencestoffer
- test- og referencestoffer mærkes på passende vis
- opbevaringsforholdene er således, at test- og referencestoffernes koncentration, renhed og stabilitet bevares
- der findes skriftlige registreringer vedrørende bestemmelse af identitet, renhed, sammensætning, stabilitet og til forebyggelse af eventuel kontaminering af test- og referencestoffer

- der er procedurer til bestemmelse af homogenitet og stabilitet af blandinger, der indeholder test- og referencestoffer
- beholdere med blandinger (eller fortyndinger) af test- og referencestoffer mærkes, og der opbevares dokumentation om homogeniteten og stabiliteten af indholdet i det omfang, det er relevant
- der, hvis prøvningen varer over fire uger, tages prøver af hver batch af test- og referencestofferne med henblik på analyse, og at de opbevares i en passende periode
- der findes procedurer for opblanding af stoffer, som sikrer, at der ikke sker fejl af identifikation eller krydskontaminering.

### *Standardforskrifter*

*Formål:* at fastslå, om forsøgslaboratoriet har skriftlige standardforskrifter for alle væsentlige dele af dets drift, idet anvendelsen af sådanne skriftlige standardforskrifter er et af de vigtigste ledelsesværktøjer ved kontrollen med forsøgslaboratoriernes arbejde. Forskrifterne vedrører rutinemæssige elementer af forsøg, der udføres på forsøgslaboratoriet.

Inspektøren skal kontrollere, at:

- der i hvert af forsøgslaboratoriets områder findes umiddelbart tilgængelige autoriserede genparter af standardforskrifterne
- der er procedurer for revision og opdatering af standardforskrifterne
- alle ændringer i standardforskrifter er autoriserede og daterede
- der holdes arkiv over alle standardforskrifter, nuværende og tidligere udgaver
- der findes standardforskrifter for følgende og eventuelt andre aktiviteter:
  - i) modtagelse; bestemmelse af identitet, renhed, sammensætning og stabilitet; mærkning, håndtering, prøveudtagning, brug og opbevaring af test- og referencestoffer
  - ii) anvendelse, vedligeholdelse, rengøring, kalibrering og validering af måleudstyr, computerudstyr og miljøkontroludstyr
  - iii) fremstilling af reagenser og doserede præparater
  - iv) registrering, rapportering, arkivering og genfindning af optegnelser og rapporter
  - v) klargøring af og miljøkontrol i områder, der indeholder testsystemerne
  - vi) modtagelse, overførsel, placering, karakterisering, identifikation og pleje af testsystemer
  - vii) håndtering af testsystemer forud for, under og ved afslutningen af forsøget
  - viii) bortskaffelse af testsystemer
  - ix) anvendelse af midler til skadedyrskontrol og rengøring, og

- x) aktiviteter i forbindelse med kvalitetssikringsprogrammer.

### *Forsøgets gennemførelse*

*Formål:* at kontrollere, om der findes skriftlige forsøgsplaner, og om planerne og forsøgets gennemførelse er i overensstemmelse med GLP-principperne.

Inspektøren skal kontrollere, at:

- forsøgsplanen er underskrevet af forsøgslederen
- alle tillæg til forsøgsplanen er underskrevne og daterede af forsøgslederen
- datoen for aftalen om forsøgsplanen, der er indgået med sponsor, er registreret
- målinger, iagttagelser og undersøgelser er i overensstemmelse med forsøgsplanen og de relevante standardforskrifter
- resultater af sådanne målinger, iagttagelser og undersøgelser blev nedskrevet direkte, hurtigt, nøjagtigt og læseligt, og blev forsynet med underskrift (initialer) og dato
- alle ændringer i rådata, herunder data lagret i computere, ikke tilslører tidligere optegnelser, er begrundet, dateret, og at personen med ansvar for ændringen er identificeret
- data indsamlet på eller oplagret i computer identificeres, og om der er passende procedurer til at sikre, at der ikke sker uautoriserede ændringer eller tab
- computersystemerne, der anvendes under forsøget, er pålidelige, nøjagtige og er blevet valideret
- alle uforudsete hændelser, der er optegnet i rådata, er undersøgt og vurderet
- resultaterne i forsøgsrapporterne (delrapporter eller endelige rapporter) er konsistente og fuldstændige, og afspejler rådata korrekt.

### *Rapportering af forsøgsresultater*

*Formål:* at fastslå, om de endelige rapporter er udarbejdet i overensstemmelse med GLP-principperne.

Ved gennemgangen af den endelige rapport skal inspektøren kontrollere, at:

- den er dateret og underskrevet af forsøgslederen med en erklæring om, at han påtager sig ansvaret for validitet, og bekræfter, at forsøget er udført under overholdelse af GLP-principperne
- den er dateret og underskrevet af andre hovedmedarbejdere, hvis den indeholder rapporter fra andre videnskabelige discipliner
- rapporten indeholder en erklæring om kvalitetssikring, og at den er underskrevet og dateret
- eventuelle ændringer blev foretaget af ansvarligt personale

- der findes fortegnelser over, hvor alle teststofprøver, øvrige prøver og rådata er arkiveret.

#### *Arkivering og opbevaring af optegnelser*

*Formål:* at fastslå, om laboratoriet har fremstillet passende optegnelser og rapporter, og om der er truffet passende foranstaltninger til sikker arkivering og opbevaring af optegnelser og materialer

Inspektøren skal kontrollere:

- at der er udpeget en person med ansvar for arkivet
- arkiveringsfaciliteter for opbevaring af forsøgsplaner, rådata (indbefattet data fra afbrudte forsøg) endelige rapporter, teststofprøver og øvrige prøver samt optegnelser over undervisning og træning af personalet
- proceduren for genfindning af arkiveret materiale
- proceduren, hvormed adgangen til arkiverne er begrænset til dertil bemyndiget personale, og at man har en fortegnelse over de medarbejdere, der har adgang til rådata, histologiske snit osv.
- at der findes en liste over materialer, der fjernes fra og tilbageleveres til arkiverne
- at optegnelser og materialer opbevares i det foreskrevne eller hensigtsmæssige tidsrum og beskyttes mod tab eller skade som følge af brand, ugunstige miljøforhold osv.

#### **Revision af undersøgelser**

Forsøgslaboratorieinspektionerne vil bl.a. omfatte revisioner, som gennemgår igangværende eller afsluttede forsøg. Særlige revisioner af forsøg foregår ofte på anmodning af de kompetente myndigheder, og de kan gennemføres uafhængig af forsøgslaboratorieinspektioner. Som følge af de mange forskelligartede forsøgstyper, som kan revideres, kan der kun gives generelle retningslinjer, og inspektører og andre, der deltager i revision af forsøg, må til stadighed bruge skøn vedrørende arten og omfanget af deres undersøgelser. Målet skal være at rekonstruere forsøget ved at sammenligne den endelige rapport med forsøgsplanen, relevante standardforskrifter, rådata og andet arkiveret materiale.

I nogle tilfælde har inspektørerne måske behov for bistand fra andre eksperter for at kunne gennemføre en effektiv revision af et forsøg, f.eks. når der er behov for mikroskopisk undersøgelse af vævssnit.

I forbindelse med revision af forsøg skal inspektøren:

- indhente oplysning om navn, jobbeskrivelse og oversigter over efteruddannelse og erfaring vedrørende udvalgt personale, der deltager i forsøget, som f.eks. forsøgslederen og de vigtigste videnskabelige medarbejdere
- kontrollere, at der er tilstrækkeligt personale uddannet på områder, der er relevante for de forsøg, der gennemføres

- finde frem til bestemte apparater eller særligt udstyr, der blev anvendt til forsøget, og undersøge optegnelser vedrørende kalibrering, vedligeholdelse og service af udstyret
- gennemse optegnelser vedrørende teststoffernes stabilitet, analyser af teststoffer og præparater, analyser af foder osv.
- om muligt ved hjælp af interviews finde ud af, hvilke arbejdsopgaver udvalgte personer, der deltog i forsøget, havde på tidspunktet for forsøgets gennemførelse med henblik på at bestemme, om disse personer havde den fornødne tid til rådighed til udførelse af opgaver specificeret i forsøgsplanen eller rapporten
- erhverve genparten af al dokumentation, som vedrører kontrolprocedurer, eller som udgør en integreret del af forsøget, herunder:
  - i) forsøgsplanen
  - ii) standardforskrifter
  - iii) logbøger, laboratoriets notesbøger, arkiver, arbejdspapirer, udskrifter af computerdata osv., kontrolberegninger, hvor det skønnes nødvendigt
  - iv) den endelige rapport.

For forsøg, hvor der anvendes dyr (gnavere eller andre pattedyr), skal inspektøren følge en vis procentdel af de enkelte dyr, fra de ankommer til forsøgslaboratoriet, til de obduceres. Der skal da lægges særlig vægt på oplysninger om:

- dyrenes legemsvægt, indtag af foder/vand, dosisformulering og -indgivelse
- kliniske iagttagelser og obduktionsresultater
- klinisk kemi
- patologi.

### **Afslutning af inspektion eller revision af forsøg**

Efter afslutningen af en forsøgslaboratorieinspektion eller revision af forsøg skal inspektøren være rede til at drøfte sine resultater med repræsentanter for forsøgslaboratoriet på et affsluttende møde, og han skal udarbejde en skriftlig rapport kaldet inspektionsrapporten.

Ved inspektion af større forsøgslaboratorier vil der sandsynligvis afsløres en række mindre afvigelser fra GLP-principperne, men de vil normalt ikke være alvorlige nok til at nedsætte validiteten af forsøg, der udføres på forsøgslaboratoriet. I sådanne tilfælde er det rimeligt, hvis inspektøren i rapporten anfører, at laboratoriet arbejder i overensstemmelse med GLP-principperne efter de kriterier, der er opstillet af den nationale GLP-kontrolmyndighed. Der skal dog gives detaljerede oplysninger om fundne mangler til forsøgslaboratoriet, og ledelsen skal give tilsagn om, at der vil blive truffet afhjælpende foranstaltninger.

Inspektøren skal eventuelt besøge forsøgslaboratoriet igen efter nogen tid for at kontrollere, at de nødvendige foranstaltninger er truffet.

Hvis det under inspektion eller revision konstateres, at der sker alvorlige afvigelser fra GLP-principperne, som efter inspektørens mening påvirker validiteten af den bestemte

undersøgelse eller generelt af forsøg, der udføres på laboratoriet, skal inspektøren aflægge rapport til den nationale GLP-kontrolmyndighed. Hvilke forholdsregler, denne myndighed og/eller den kompetente myndighed så træffer, afhænger af arten og omfanget af afvigelserne, og af de lovfæstede og/eller administrative bestemmelser, der findes vedrørende GLP-kontrolprogrammet.

Når en revision af forsøg er foretaget på anmodning af en kompetent myndighed, skal der udarbejdes en fyldestgørende skriftlig rapport over resultaterne. Rapporten tilsendes den kompetente myndighed via den nationale GLP-myndighed.



## **BILAG II**

### **Del A**

#### **Ophævet direktiv med efterfølgende ændringer (jf. artikel 9)**

Rådets direktiv 88/320/EØF	(EFT L145 af 11.6.1988, s. 35)
Kommissionens direktiv 90/18/EØF	(EFT L 11 af 13.1.1990, s. 37)
Kommissionens direktive 1999/12/EF	(EFT L77 af 23.3.1999, s. 22)

### **Del B**

#### **Gennemførelsesfrister (artikel 9)**

Direktiv	Seneste gennemførelsesdato
88/320/EØF	1.1.1989
90/18/EØF	1.7.1990
1999/12/EF	30.9.1999

### **BILAG III**

#### **Sammenligningstabel**

Direktiv 88/320/EØF	Nærværende direktiv
Artiklerne 1-6	Artiklerne 1-6
Artikel 7	Artikel 7
_____	Artikel 8
Artikel 9	_____
_____	Artikel 9
_____	Artikel 10
Artikel 10	Artikel 11
Bilag	Bilag I
_____	Bilag II
_____	Bilag III