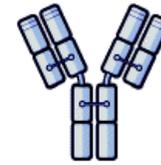


GLP - Basistraining

vivo Science GmbH

Dr.-Ing. Frithjof Wollbold
Director Quality Management



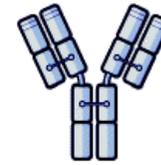
Wieso „Gute Laborpraxis“?

In den frühen 1970´er Jahren fand die FDA* bei der Routine-Überprüfung insb. von Toxikologie-Laboren in mehreren Fällen

- **unzureichende Dokumentationen**
- **sorglosen** Umgang mit Daten und Tieren
- **manipulierte**, nicht nachvollziehbare oder verschwundene Daten
- **kriminelle** Fälschungen

Insgesamt waren 38% aller Studien von 1952 - 1974 praktisch unbrauchbar. Daher wurden seit 1976 von der FDA die Regeln der „Guten Laborpraxis“ erarbeitet.

*Food and Drug Administration = Arzneimittelzulassungsbehörde der USA



GLP-Regelwerke

OECD

Organisation for Economic
Co-operation and Development



FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

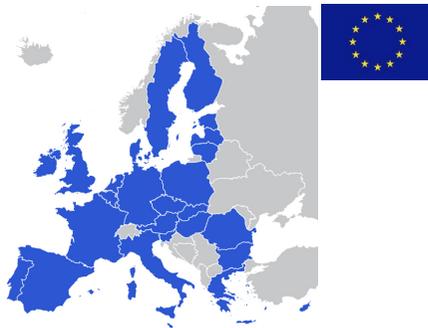


GLP regulation of FDA on
non-clinical laboratory studies
Code of Federal Regulations (21CFR58) [1976]

USA

OECD-Dokumente zur Guten Laborpraxis
(zur Zeit 1-15, fortlaufend seit 1997) [1981]

EU



Deutschland



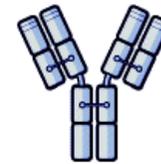
Risiken erkennen – Gesundheit schützen

Ministerium für Arbeit,
Integration und Soziales
des Landes Nordrhein-Westfalen



Directive 2004/10/EC of the European Parliament
and of the Council of 11 February 2004 [1987]

Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen
(Chemikalien-Gesetz) ChemG §19a + Anhang 1
Neufassung durch Bek. v. 2.7.2008 [1990]



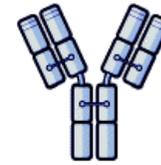
Anwendungsbereich

Definition:

Gute Laborpraxis (GLP) ist ein **Qualitätssicherungssystem**, das sich mit dem organisatorischen Ablauf und den Rahmenbedingungen befasst, unter denen **nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen** geplant, durchgeführt und überwacht werden sowie mit der Aufzeichnung, Archivierung und Berichterstattung der Prüfungen.

ChemG:

[...] Sicherheitsprüfungen von Stoffen oder Gemischen, deren Ergebnisse eine **Bewertung ihrer möglichen Gefahren für Mensch und Umwelt** in einem Zulassungs-, Erlaubnis-, Registrierungs-, Anmelde- oder Mitteilungsverfahren ermöglichen sollen, sind unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis [...] durchzuführen [...].



Ziele

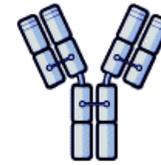
- Festgelegte, **klare Organisationsstrukturen** mit rechtsverwertbaren **Verantwortlichkeiten**
- **Qualität** und Validität **der Prüfsysteme**
- Strukturierte, dokumentierte Planung, Durchführung und Berichterstattung **Plan** → **Protokoll** → **Bericht**
- **Lückenlos** nachvollziehbare Daten und Ergebnisse
- Sichere Aufbewahrung der Daten (**Archivierung**)
- Behördliche / **internationale Anerkennung** der Ergebnisse
- Vermeiden überflüssiger Doppeluntersuchungen (**Tierschutz**)
- **Schutz von Mensch und Umwelt**
- GLP fördert das Vertrauen von Kunden in das Labor und die Prüfergebnisse

...**Nachteile** „not written, not done

erheblicher Aufwand für Dokumentation und Archivierung

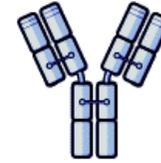
Wer hat Was Wann Womit Warum getan ?

...und hat er/sie es auch dokumentiert....?



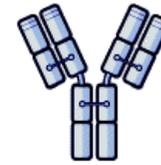
Richtlinien zur Guten Laborpraxis

- **Nr. 1 OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis** (Neufassung aus 1997)
- Nr. 2 Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995, keine deutsche Übersetzung veröffentlicht)
- Nr. 3 Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit (1995, keine deutsche Übersetzung veröffentlicht)
- **Nr. 4 Qualitätssicherung und Gute Laborpraxis** (1999)
- Nr. 5 Einhaltung der GLP-Grundsätze durch **Lieferanten** (1999)
- Nr. 6 Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Freilandprüfungen (1999)
- Nr. 7 Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf Kurzzeit-Prüfungen (1999)
- **Nr. 8 Die Rolle und Verantwortlichkeiten des Prüfleiters bei GLP-Prüfungen** (1999)
- Nr. 9 Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995, keine deutsche Übersetzung veröffentlicht)
- Nr. 10 Die Anwendung der GLP-Grundsätze auf **Computergestützte Systeme** (1995)
- **Nr. 11 The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP** (1998, keine deutsche Übersetzung veröffentlicht)
- Nr. 12 Requesting and Carrying out Inspections and Study Audits in another Country (2002, keine deutsche Übersetzung veröffentlicht)
- Nr. 13 Die Anwendung der OECD GLP-Grundsätze auf Organisation und Management von **Multi-Site-Prüfungen** (2002)
- Nr. 14 The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies (2004, keine deutsche Übersetzung veröffentlicht)
- **Nr. 15 Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP** (2007, keine deutsche Übersetzung veröff.)



Nr. 1 OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis

- **Organisation und Personal** der Prüfeinrichtung
- **Qualitätssicherungsprogramm**
- Räumlichkeiten / **Einrichtungen**
- **Geräte**, Materialien und Reagenzien
- **Prüfsysteme**
- **Prüf- und Referenzgegenstände**
- Standardarbeitsanweisungen **SOPs**
- **Prüfungsablauf**
- **Rohdaten**
- **Bericht** über die Prüfergebnisse
- **Archivierung** und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien



Anwendungsgebiete

ChemG § 19a Gute Laborpraxis (GLP)

„**Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen** von Stoffen oder Zubereitungen, deren Ergebnisse eine **Bewertung ihrer möglichen Gefahren für Mensch und Umwelt** in einem Zulassungs-, Erlaubnis-, Registrierungs-, Anmelde- oder Mitteilungsverfahren ermöglichen sollen, sind unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis [...] durchzuführen [...].“

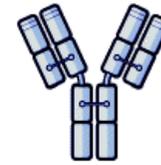


Bundesinstitut für Risikobewertung

Die GLP-Bundesstelle

Die GLP-Bundesstelle im BfR ist [...] zuständig für die Koordinierung und Harmonisierung GLP-relevanter Fragen im nationalen und internationalen Bereich sowie in der Überwachung bestimmter GLP-Prüfeinrichtungen im In- und Ausland.





Organisation und Personal einer Prüfeinrichtung

Auftraggeber

Prüfeinrichtung

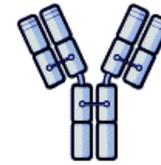
Qualitätssicherung

Leitung der Prüfeinrichtung

Archiv

Studienleiter

prüfendes
Personal



Prüfeinrichtung

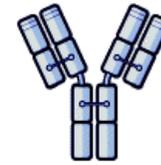
Test Facility

Eine Prüfeinrichtung umfaßt die Personen, Räumlichkeiten und Arbeitseinheit(en), die zur Durchführung von [...] Sicherheitsprüfungen notwendig sind, insb.

- Standort, an dem der **Prüfleiter** angesiedelt ist
- Standort, an dem die (Lead-) **QA** angesiedelt ist
- i.d.R. Standort des **GLP-Archivs**

Ein Prüfstandort ist ein (ggf. anderer) Ort, an dem lediglich eine oder mehrere Phase(n) einer Prüfung i.d.R. durch einen **Principal Investigator** (PI) durchgeführt werden.

Principal Investigator bezeichnet diejenige Person, die, im Falle einer Multi-Site-Prüfung, im Auftrag des Prüflleiters bestimmte Verantwortlichkeiten für die ihr übertragenen Phasen von Prüfungen übernimmt. Der Principal Investigator stellt sicher, daß die an ihn übertragenen Phasen der Prüfung unter Einhaltung der anzuwendenden Grundsätze der Guten Laborpraxis durchgeführt werden. Die Verantwortung des Prüflleiters für die Gesamtleitung der Prüfung kann nicht an den Principal Investigator übertragen werden.



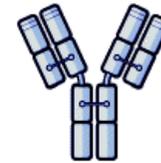
Leitung der Prüfeinrichtung

- trägt die **Verantwortung** für die organisatorischen Rahmenbedingungen und für die Einhaltung der GLP-Grundsätze
- ist nicht in GLP-Prüfungen involviert

Test Facility Management TFM

TFM regelt und stellt sicher:

- Bereitstellung von **Personal, Räumlichkeiten, Ausrüstung und Material**
- Qualifikation und **Schulung** des Personals
- Einhaltung der organisatorischen **Abläufe**
- Benennung von **verantwortlichen Personen** (z.B. Prüfleiter, QA, Archivverantwortliche/r, deren Stellvertreter)
- Etablierung des **Qualitätssicherungs**-Programmes
- geeigneter Einsatz von **Prüfsubstanzen** und **Prüfsystemen**
- Führen des **Master Schedules**



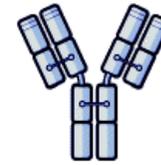
Studienleiter (Prüfleiter)

Study Director SD

- trägt die „ultimative“ Verantwortung für die Gesamtleitung der Prüfung und den Prüfbericht

SD ist verantwortlich für:

- Erstellung und Genehmigung des Prüfplanes
- Einbindung der QA in die Prüfung
- Einhaltung des Prüfplanes und der SOPs
- Dokumentation und Genehmigung von (geplanten) Änderungen mit Begründung [CHANGE]
- Dokumentation und Bewertung von (ungeplanten) Abweichungen [DEVIATION]
- Lückenlose Erfassung und Freigabe der Rohdaten
- Einsatz der verwendeten Prüfsysteme (qualifiziert/validiert?)
- Erstellung und Genehmigung des Prüfberichtes mit „Compliance Statement“
- Überführung sämtlicher Dokumente und Rückstellmuster ins Archiv



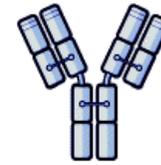
Prüfendes Personal

Technical Officer TcO

- Das an einer Prüfung beteiligte Personal muß **fundierte Kenntnisse** über diejenigen Abschnitte **der GLP** besitzen, die seine Beteiligung an der Prüfung berühren.

Für TcO gilt daher:

- muss direkten Zugriff auf den **Prüfplan** und die zugehörigen **SOPs** bzw. **LABs** & **PAPs** haben
- muss jegliche **Abweichungen** unmittelbar dokumentieren und an den SD berichten
- ist verantwortlich für die unverzügliche und genaue Erfassung von **Rohdaten** sowie deren Qualität
- hat **Gesundheitsvorkehrungen einzuhalten**, um eine Gefährdung für sich selbst auf ein Mindestmaß zu beschränken
- hat ihm bekannte gesundheitliche oder **medizinische Probleme**, bei denen eine Beeinträchtigung der Prüfung möglich erscheint, unmittelbar dem SD oder TFM mitzuteilen



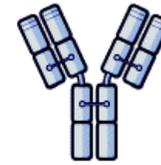
Qualitätssicherung s.a.(Qualitätssicherungsprogramm)

- unmittelbare Verantwortung gegenüber der Leitung (TFM)
- berät in allen GLP-Fragen
- ist vertraut mit den Prüfverfahren
- ist nicht in GLP-Prüfungen involviert

Quality Assurance QA

QA ist verantwortlich insb. für die **GLP-Konformität** („compliance“):

- **Qualifikation** des Personals, **Validierung** von Prüfsystemen, Master Schedule
- **SOPs** und **Prüfpläne**
- Interne **Inspektionen**:
 - ▶ prüfungsbezogen, z.B. „in-life“ (kritische Phasen einer Prüfung)
 - ▶ einrichtungsbezogen, z.B. Schulungen, Geräte
 - ▶ verfahrensbezogen, z.B. ATM-SOPs
- Bewertung und Bericht über „**Findings**“ an SD und TFM
- Überprüfung der korrigierenden und präventiven Maßnahmen [**CAPA**]
- Überprüfung der **Prüfberichte** inkl. **Rohdaten** und **gerechneten** Daten (mit allen **Änderungen** und **Abweichungen**); „QA statement“



Archiv s.a.(Archivverantwortliche/r)

Archivist ARC

- es besteht **strikte Begrenzung des Zutritts** nur für den ARC , dessen Stellvertreter sowie von diesen beaufsichtigten Personen
- der ARC **indiziert alle Aufzeichnungen** und dokumentiert alle Entnahmen und Rückgaben

Archiviert wird (mindestens):

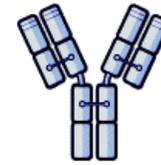
[PAPIERARCHIV]

- Prüfplan, Rohdaten, ges. **Studienordner** mit Prüfbericht
- Aufzeichnungen über alle **QA-Inspektionen** sowie der Master Schedule
- Aufzeichnungen über die **Aus-, Fort- und Weiterbildung** sowie praktische Erfahrung des Personals, ferner die **Aufgabenbeschreibungen**
- Aufzeichnungen über die **Wartung** und Kalibrierung der Geräte, **Validierung**unterlagen für computergestützte Systeme, Aufzeichnungen zur Kontrolle von **Umweltbedingungen**
- Chronologische Ablage aller Versionen von **Standardarbeitsanweisungen**

[MATERIALARCHIV]

- **Rückstellmuster** von Prüf- und Referenzgegenständen, Proben z.B. aus Histologie
- Archivierung der **Elektronischen Rohdaten**, z.B. Monitoring durch Luft-System

[<< zurück](#)



Auftraggeber

- ist eine **natürliche oder juristische Person**, die eine GLP-Prüfung in Auftrag gibt, unterstützt oder einreicht
- sollte mit den GLP-Regularien für die beauftragte Prüfung vertraut sein

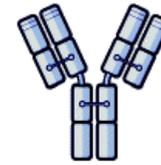
Sponsor

Sponsor ist verpflichtet:

...the sponsor owns the data....

- sich zu versichern, dass die beauftragte Prüfung tatsächlich unter GLP durchgeführt wird
- alle **erforderlichen Daten zum Prüfgegenstand** bereitzustellen (z.B. Sicherheit, Haltbarkeit, Charge, etc.) [TISF]
- alle erforderlichen Informationen **für den Prüfplan und -bericht** bereitzustellen (Name, Ansprechpartner, Tel. etc.) ,er sollte den Prüfplan und -bericht mit genehmigen
- für die GLP-**Archivierung** zu sorgen
- dass die erhaltenen Daten und Berichte bei der Weiterleitung an Behörden **unverfälscht** sind

Anmerkung: „Study Monitor“ (i.A. des Sponsors) ist (noch) kein GLP-Begriff

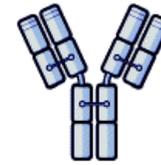


Typischer Prüfungsablauf GLP [GMP]

- Angebot
- Auftragsbestätigung und Rahmenvertrag
- **Entwurf des Prüfplans** (study plan draft) [Assay Protocol for Clients] → Räumlichkeiten
- **Finaler Prüfplan** (final study plan) [Approval of Assay] → Geräte, Materialien, Reagenzien
- Probenbegleitschein (Test Item Submission Form) → Prüfsysteme
- Probenversand und - eingang (receipt of shipment) → Prüf- und Referenzgegenstände
- Vorbereiten des Studienordners, LAB, PAP (study folder, lab work sheet, lab records)
- Prüfungsdurchführung (study) [testing] → Termine
- Changes, Deviations, Out of Specification
- 4-Augen-Check der Rohdaten, (doublecheck)
- **Vorbereiten des Prüfberichts** (study report draft) → Rohdaten
- QA-Inspektion
- **Finaler Prüfbericht** (final study report) [Certificate of Analysis]
- Archivierung

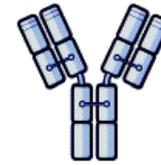
[<< zurück zur Orga](#)

[>> beenden](#)



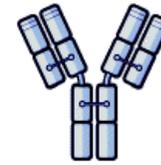
Räumlichkeiten

- **ausreichende Zahl** von Räumen oder Bereichen
- **getrennte Unterbringung von Prüfsystemen** [...], deren biologische Gefährlichkeit bekannt ist
- geeignet um, Identität, Konzentration, Reinheit und Stabilität der Prüfgegenstände zu wahren
- **sichere** Lagerung gefährlicher Stoffe
- Lagerräume mit angemessenem **Schutz vor Ungeziefer**, Verunreinigungen und Verderb
- getrennte Räume oder Bereiche für **Eingang und Lagerung der Prüf- und Referenzgegenstände** und für das Mischen der Prüfgegenstände mit Trägerstoffen vorhanden sein.
- [...] **Archive** für eine sichere Aufbewahrung und Wiederauffindung [...]
- **Abfälle** sind so zu handhaben und zu beseitigen, daß die Prüfungen und das Personal nicht gefährdet werden



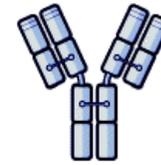
Geräte, Materialien, Reagenzien

- **Geräte**, einschließlich validierter computergestützter Systeme, die zur Gewinnung, Erfassung und Wiedergabe von Daten und zur Kontrolle der für die Prüfung bedeutsamen Umweltbedingungen verwendet werden, sind zweckmäßig unterzubringen und müssen eine **geeignete Konstruktion** und ausreichende **Leistungsfähigkeit** aufweisen. Bei physikalischen und chemischen Prüfsystemen zusätzlich: Sicherstellung der **Funktion**.
[DQ,IQ,OQ,PQ]
- Die [...] Geräte sind in regelmäßigen Zeitabständen gemäß den Standardarbeitsanweisungen zu **überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren**. Aufzeichnungen darüber sind aufzubewahren. Kalibrierungen müssen, wo notwendig, auf nationale oder internationale Meßstandards zurückgeführt werden können.
[Gerätelogbuch]
- Geräte und Materialien, die in einer Prüfung verwendet werden, **dürfen die Prüfsysteme nicht beeinträchtigen**.
[Tiere!!!]
- **Chemikalien, Reagenzien und Lösungen** sind so zu **beschriften**, daß **Identität** (mit Konzentration, falls nötig), **Verfalldatum** sowie besondere **Lagerungshinweise** ersichtlich sind. Informationen zu Herkunft, **Herstellungsdatum** und **Haltbarkeit** müssen zur Verfügung stehen. Das Verfalldatum kann auf Basis einer dokumentierten Bewertung oder Analyse verlängert werden.
[CHE] [LSG]



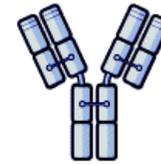
Prüfsysteme

- Biologische Prüfsysteme (i.W. Tiere....)
- Für die **Aufbewahrung, Unterbringung, Handhabung und Pflege** von biologischen Prüfsystemen sind geeignete Bedingungen zu schaffen, um die Qualität der Daten zu gewährleisten.
- Neu eingetroffene [...] Prüfsysteme sind getrennt unterzubringen, bis ihr Gesundheitszustand festgestellt worden ist. [...] Bei Beginn der experimentellen Phase der Prüfung müssen die Prüfsysteme **frei sein von allen Krankheiten oder Beeinträchtigungen**, die den Zweck oder die Durchführung der Prüfung beeinflussen könnten. Prüfsysteme, die im Verlauf der Prüfung erkranken oder verletzt sind, sind, falls notwendig, zu isolieren und zu behandeln [...]. Über Diagnose und Behandlung etwaiger **Krankheiten vor oder im Verlauf einer Prüfung sind Aufzeichnungen zu führen**.
- Über **Herkunft, Ankunftsdatum und Zustand** bei der Ankunft der Prüfsysteme müssen Aufzeichnungen geführt werden.
- Biologische Prüfsysteme sind vor der ersten Applikation [...] zu akklimatisieren.
- Alle zur **Identifizierung** der Prüfsysteme erforderlichen Angaben sind **auf deren Käfigen oder Behältern anzubringen**. Prüfsystem-Individuen, die im Verlauf der Prüfung aus ihren Käfigen oder Behältnissen entnommen werden, müssen, wo immer möglich, geeignete **Identifizierungsmerkmale** tragen.
- Während des Gebrauchs müssen alle Käfige oder Behälter für Prüfsysteme in angemessenen Abständen **gereinigt und keimarm** gemacht werden. Materialien, mit denen die Prüfsysteme in Berührung kommen, müssen **frei sein von Verunreinigungen** in Konzentrationen, die Auswirkungen auf die Prüfung haben könnten. **Einstreu** für Tiere ist so oft zu wechseln, wie es die gute Tierpflegepraxis erfordert. Die Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln ist zu dokumentieren.



Prüf- und Referenzgegenstände

- **Prüfgegenstand** (Prüfsubstanz) ist ein Objekt, das der Prüfung unterliegt. (test item) [TST]
- **Referenzgegenstand** (Referenzsubstanz) ist ein Objekt, das **zum direkten Vergleich (horizontal)** mit dem Prüfgegenstand verwendet wird; beispielsweise ein käuflich erwerblicher, pharmakologischer Standard. (reference item) [REF]
- **Kontrollgegenstand** (Kontrollsubstanz) ist ein Objekt, das **zum Vergleich (vertikal)** mit dem Prüfgegenstand verwendet wird; beispielsweise eine Negativ- oder Positivkontrolle. (control item)
- Trägerstoff ist ein Stoff, mit dem der Prüf- oder Referenzgegenstand gemischt, dispergiert oder aufgelöst wird, um die Anwendung am Prüfsystem zu erleichtern. (vehicle) [CHE]
- **Charge** ist eine bestimmte Menge oder Partie eines Prüf- oder Referenzgegenstandes, die in einem bestimmten Herstellungsgang derart gefertigt wurde, daß einheitliche Eigenschaften zu erwarten sind; sie wird als solche gekennzeichnet. (lot / batch)
- Für eine eventuelle analytische Absicherung ist von jeder Charge eines Prüfgegenstandes, der in einer Prüfung, mit Ausnahme von Kurzzeit-Prüfungen, verwendet wird, ein **Rückstellmuster** aufzubewahren. (retention sample)



Termine (estimated schedule)

- **Prüfungsbeginn** (study initiation date)

- ▶ der Tag, an dem der Studienleiter den Prüfplan unterschreibt.

- **Prüfungsstart** (experimental starting date)

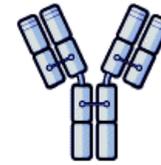
- ▶ der erste Tag, an dem prüfungsspezifische Rohdaten erhoben werden. (EPA: „the first date the test item is applied to the test system“ z.B. Tag der ersten Applikation)

- **Prüfungsende** (experimental completion date)

- ▶ der letzte Tag, an dem prüfungsspezifische Rohdaten erhoben werden. (EPA: „the last date on which data are collected directly from the study“, z.B. Fertigstellung der histologischen Schnitte)

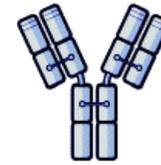
- **Prüfungsabschluss** (study completion date)

- ▶ der Tag, an dem der Studienleiter den Prüfbericht unterschreibt.



Rohdaten (raw data)

- Rohdaten sind alle ursprünglichen Aufzeichnungen und Unterlagen der Prüfeinrichtung oder deren überprüfte Kopien, die als Ergebnis der ursprünglichen Beobachtungen oder Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen.
- Zu den Rohdaten zählen z.B. alle Laborarbeitsblätter (LAB), Prüfablaufprotokolle (PAP) ggf. mit Anlagen (paginieren + Datum/Kürzel), sonstige Laboraufzeichnungen, Protokollbögen, ausgefüllte Formblätter, histologische Schnitte, aber ggf. auch Fotografien, computerlesbare Medien, diktierte Beobachtungen, aufgezeichnete Daten von automatisierten Geräten oder irgendwelche anderen Daten auf Speichermedien, die anerkanntermaßen geeignet sind, Informationen über einen festgelegten Zeitraum sicher zu speichern.
- Jede Änderung in den Rohdaten ist so vorzunehmen, daß die ursprüngliche Aufzeichnung ersichtlich bleibt; sie ist mit einer Begründung sowie mit Datum und Unterschrift oder Kürzel der die Änderung vornehmenden Person zu versehen.



VIVO
SCIENCE



vivo Science GmbH
Fabrikstraße 3
48599 Gronau
Germany

Fon: +49-2562-8170-0

lab@vivoscience.de

www.vivoscience.de