

Seit der letzten Ausgabe des GLP-INFO ist einige Zeit vergangen. Leider geht es der GLP-BSt nicht anders als Ihnen. Es fehlt einfach die Zeit, weil bestimmte Aufgaben prioritär behandelt werden müssen. Da sich im Bereich GLP doch einiges getan hat, möchten wir Sie nun nicht weiter im Dunkeln stehen lassen.

BLAC-AK GLP

Wie bereits in der 6. Ausgabe des GLP-INFO berichtet, wurde von der GLP-BSt auf einer Sitzung des BLAC-Arbeitskreises "GLP und weitere Qualitätssicherungssysteme" im Juni 1997 dargelegt, daß im Rahmen der EU-Mutual Joint Visits in Deutschland einige Problempunkte bei der GLP-Überwachung aufgefallen sind. Von der EU-Arbeitsgruppe GLP wurde eine möglicherweise nicht ausreichende Qualifikation deutscher GLP-Inspektoren wegen fehlender Praxis und Erfahrung in der Durchführung von Inspektionen (115 Inspektoren für ca. 170 Prüfeinrichtungen entspricht etwa 0,75 Inspektionen pro Inspektor pro Jahr) vorgetragen und Maßnahmen zur Verbesserung der Harmonisierung der Überwachung in den Bundesländern angemahnt.

Dieser von der GLP-BSt erstattete Bericht hat eine Menge Aktivitäten ausgelöst und führte dazu, daß sich im September 1997 der Bund/Länder-Ausschuß Chemikaliensicherheit (BLAC) mit dem Thema beschäftigte. Es wurde Bedarf gesehen, sich der aufgezeigten Probleme anzunehmen, um negativen Reaktionen anderer Staaten vorzubeugen und internationale Abkommen nicht zu gefährden. Infolge dieser BLAC-Sitzung wurde das Thema der Harmonisierung, Koordination und Strafung der GLP-Überwachung in etlichen weiteren Sitzungen von kleineren Arbeitskreisen des BLAC-AK GLP sowie des BLAC selbst kontrovers diskutiert.

Die Meinungen der Ländervertreter zeigten, aus welchen Gründen auch immer, eine sehr große Bandbreite zur Lösung der Probleme auf. Insgesamt werden Maßnahmen zur Strafung und Harmonisierung der GLP-Überwachungsverfahren in den Bundesländern für notwendig erachtet. Nur ganz wenige Länder sahen - möglicherweise in Verkenning der Tatsache, daß GLP nicht an der Landesgrenze endet, sondern ein internationales Geschäft ist - überhaupt keinen Handlungsbedarf. Einen Konsens erzielte man bisher noch nicht, womit in unserem föderalen System (GLP-Überwachung ist Sache der Länder) so schnell auch nicht zu rechnen war.

Diskutiert wurden u.a. folgende Harmonisierungsmodelle:

- a) Gastinspektionen über Ländergrenzen hinweg
- b) Regionale Länderverbunde mit gemeinsamen Inspektorenpools
- c) Zentralisierung bei einer Zentralstelle der Länder, die bisher in die GLP-Überwachung nicht involviert war
- d) Koordinierungsstelle bei der GLP-BSt mit zentralem Inspektorenpool für alle Bundesländer

Alle Modelle haben ein Für und Wider und je nach Interessenlage wird zur Zeit über Vor- und Nachteile diskutiert, ohne daß sich bisher eine Lösung abzeichnet.

Die allermeisten Länder haben positiverweise erkannt, daß ein "Vorrätighalten" von etlichen GLP-Inspektoren für den Eventualfall ohne bzw. nicht genügende Inspektionspraxis nicht sachdienlich ist. Diese Länder haben bereits die Anzahl ihrer "aktiven" GLP-Inspektoren reduziert oder sind dabei, es zu tun (derzeit sind nur noch 80 Inspektoren gemeldet). Man ist zunehmend bereit, Inspektoren bei Bedarf in Amtshilfe an andere bzw. von anderen Bundesländer(n) "auszuleihen". Wenn alle Länder ähnlich verfahren würden, wäre die Forderung der EU nach ausreichend erfahrenen GLP-Inspektoren vom Tisch.

Auf einer der letzten Sitzungen des BLAC-AK GLP wurde beschlossen, daß zur Harmonisierung der GLP-Überwachungspraxis in den Ländern ein "Leitfaden" (evtl. eine "SOP") erarbeitet werden soll. Eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Hamburg hat in dieser Hinsicht viel Arbeit geleistet und ein Dokument erarbeitet, das auf der nächsten BLAC-Sitzung vorgestellt werden soll. Wenn sich die Ländervertreter auf ein gemeinsames Vorgehen im Rahmen dieses Leitfadens eini-

gen könnten, wäre ein großer Schritt in die richtige Richtung getan. Ein Zeichen wäre schon gesetzt, wenn die überwiegende Zahl der Länder dem Leitfaden folgen würden.

Ein Kristallisationskeim zur länderübergreifenden Zusammenarbeit hat sich bereits gebildet. Vertreter der Länder Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt und Schleswig-Holstein haben sich mehrere Male in Hamburg getroffen und sich für eine länderübergreifende Zusammenarbeit mit gemeinsamem Inspektorenpool ausgesprochen. Dieser noch recht kleine, aber aktive Verbund steht weiteren Interessenten offen.

Bleibt zu hoffen, daß bald alle Länder aktiv an der Harmonisierung der GLP-Überwachung mitwirken, damit international erst gar nicht der Eindruck eines uneinheitlichen Systems aufkommt. Ansonsten könnten ausländische Partnerstaaten auf die Idee verfallen, das eine oder andere Bundesland speziell unter die Lupe zu nehmen (evtl. vorzugsweise die wenig GLP-erfahrenen).

OECD

Auf der Sitzung des Rates der OECD wurden am 26. November 1997 drei wichtige Entscheidungen getroffen:

- 1) Das Advisory Document "The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the OECD Principles of Good Laboratory Practice" des GLP-Panel wurde ohne Diskussion angenommen und zur Publikation freigegeben (Januar 1998).
- 2) Die "Revised OECD Principles of Good Laboratory Practice" haben die letzte Hürde genommen und wurden ohne Änderungen in der vom GLP-Panel vorgelegten Form vom Rat angenommen und verabschiedet. Wann und in welcher Form diese

revidierten GLP-Grundsätze in deutsches Recht übernommen werden, ist derzeit noch nicht abzusehen. Die EU ist zunächst gefordert, diese Regelungen zu übernehmen und in allen Amtssprachen zu veröffentlichen. Eine mit Österreich und der Schweiz abgestimmte deutsche Übersetzung wird der EU-Kommission in naher Zukunft übergeben werden. Da GLP ein internationales Instrumentarium ist und multinational aktive Prüfeinrichtungen sich nach dem internationalen Standard ausrichten müssen, sind die GLP-Inspektoren in Deutschland bereit, eine vorzeitige Umstellung auf die revidierten GLP-Grundsätze in den Prüfeinrichtungen wohlwollend zu akzeptieren.

3) Vom Rat wurde eine Entscheidung angenommen, die vom Joint Meeting eingebracht worden war, daß auch Nicht-OECD-Staaten bei entsprechender Umsetzung aller OECD-Entscheidungen/Papiere die Tür zur gegenseitigen Anerkennung von Prüfergebnissen offen stehen soll.

Auf der Sitzung des „OECD-Panel on GLP“ am 27. und 28. Januar 1998 wurde das end-

gültige Mutual Joint Visit (MJV)-Programm der OECD verabschiedet. Diese multilateralen Verifizierungsbesuche zur Überprüfung der nationalen GLP-Überwachungssysteme werden 1998 starten und sollen in drei Jahren beendet sein. Über die Ergebnisse wird zu gegebener Zeit berichtet. Zum Abschluß der Sitzung des GLP-Panel wurde ein neues Präsidium gewählt. Chairman wurde Stan Woolen (U.S.-FDA) und Vice-Chairman wurde Dr. H.-W. Hembeck (Deutschland).

EU

Wenig zu berichten gibt es zur Zeit von EU-Aktivitäten. Im Dezember 1997 wurde allen Mitgliedstaaten der Final Draft Report über die europaweit durchgeführten Mutual Joint Visits in den Jahren 1995/96 zugesandt. Dieser Report soll auf der nächsten Sitzung der EU-Arbeitsgruppe GLP verabschiedet wer-

den. Eine für April 1998 avisierte Sitzung wurde verschoben, da die Zuständigkeit für GLP innerhalb der Kommission wechselte. Sie ist jetzt bei der Generaldirektion GDIII/C4 angesiedelt und die zuständigen Personen müssen sich erst in das Thema GLP einarbeiten

Die GLP-Bundesstelle informiert

Bundesweite Arbeitstagung

Am 23. und 24. März 1998 fand die zweite "Bundesweite Arbeitstagung zum GLP-Überwachungsverfahren in Deutschland" bei der GLP-Bundesstelle in Berlin statt. Die mehr als 90 Teilnehmer waren zumeist GLP-Inspektoren aus den Bundesländern, aber auch Inspektoren aus unseren Nachbarstaaten Österreich und Schweiz; auch Vertreter aus den Bewertungsbehörden und der Industrie belebten das Bild.

Nach fachbezogenen einleitenden Grußworten des Direktors des BgVV, der Vertreterin des BMU sowie der für die GLP-BSt zuständigen Fachbereichsleiterin im BgVV wurden in 23 Vorträgen und Statements alle Teilnehmer über die Entwicklungen im Bereich GLP informiert. Themen waren u.a. die revidierten

GLP-Grundsätze, EU-MJVs, Statistik der Inspektionen, Computergestützte Systeme, Probleme aus Sicht der Prüfeinrichtungen, Inspektionspraxis in den USA, "wichtige Änderungen" in Prüfeinrichtungen, andere QS-Systeme, länder- bzw. staatenübergreifende GLP-Inspektionen, GLP im Zulassungs- und Bewertungsverfahren, Study Audits sowie Beteiligung externer Sachverständiger. Es wurde viel diskutiert und man bedauerte, daß nicht noch ein dritter Tag für diesen fruchtvollen Meinungsaustausch zur Verfügung stand.

Allgemeines

Bei GLP-Inspektionen in Deutschland, in deren Verlauf auch routinemäßig Study Audits durchgeführt werden, wurden von den GLP-

Inspektoren drei Prüfungen als nicht GLP-konform eingestuft. Die GLP-BSt hat hierüber die entsprechende deutsche Bewertungsbehörde und die zuständigen Stellen in den EU- und OECD-Mitgliedstaaten informiert.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pflanzenschutzmitteln wurden bei zwei Versuchsberichten einer italienischen Prüfeinrichtung Unstimmigkeiten festgestellt. Auf Anregung der Biologischen Bundesanstalt wurden daraufhin Study Audits dieser Prüfungen durch GLP-Inspektoren der italienischen Überwachungsbehörde durchgeführt. Im Ergebnis wurden bei einer Prüfung gravierende Mängel festgestellt. Die Prüfung wurde als nicht GLP-gerecht beurteilt und dem Auftraggeber die Verwendung der Prüfung bei europäischen Zulassungsbehörden untersagt.

Das Konsensdokument "Aufbewahrung und Archivierung" wurde überarbeitet. Die Bekanntmachung vom 05.05.1998 findet sich im Bundesanzeiger Nr. 98, S. 7439-7440.

Nach langem Anlauf ist nun endlich die EU-Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten am 16.02.1998 in Kraft getreten (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 123, 41. Jahrgang, vom 24.04.1998). Relevante im Rahmen dieser Richtlinie geforderte Prüfungen sind danach unter Einhaltung von GLP durchzuführen.

Im Oktober 1997 erschien die dritte Auflage des Fachbuches „Textsammlung und Einführung in GLP“ von Schlottmann/Kayser, eine Zusammenstellung aller Gesetzestexte, Beschlüsse, Richtlinien, Verträge und Empfehlungen zum Thema GLP, beim Behr's Verlag in einer Loseblatt-Sammlung.

Tagungsbericht FDA-Fortbildung

Im Rahmen dieses GLP-INFO Nr. 7 kommt nun ein erfahrener deutscher GLP-Inspektor (Dr. M. Heuermann, NRW) zu Wort und gibt einen interessanten Tagungsbericht über seine Teilnahme an einer GLP-Fortbildungsveranstaltung der US-FDA.

Fortbildungsveranstaltung bei der FDA, Department of Health and Human Services National training course for FDA investigators in Good Laboratory Practices

18. - 22. August 1997
Jefferson
Arkansas, USA

Zu dem GLP-Trainingskurs waren neben 42 amerikanischen Inspektorinnen und Inspektoren auch Inspektoren aus Staaten geladen, mit denen die USA auf dem Gebiet der Überwachung der Guten Labor Praxis ein Memorandum of Understanding (MOU) unterzeichnet haben. Von den sechs eingeladenen MOU-Partnern (Canada, Deutschland, Frankreich, Japan, Schweden und Schweiz) sind die Staaten Canada mit Herrn R. Ferland, Deutschland mit Herrn Dr. M. Heuermann, Frankreich mit Frau D. Abdon, Schweden mit

Herrn Dr. R. Hede und Schweiz mit Herrn Dr. H. Hartmann der Einladung gefolgt.

Im Vorfeld des Trainingskurses wurde innerhalb der FDA die Teilnahme der MOU-Partner vor dem Hintergrund der für diese dadurch möglichen Einsichtnahme in die amerikanische GLP-Überwachung kontrovers diskutiert. Letztlich wurden MOU-Partner eingeladen, von deren Überwachungssystem sich die USA ein Bild verschaffen wollten, bzw. bei denen Fortbildungsbedarf gesehen

wurde. Der ebenfalls eingeladene MOU-Partner Japan hat auf die Einladung nicht reagiert.

Der Kursus wurde in den Gebäuden des National Center for Toxicological Research (NCTR) durchgeführt. Das NCTR ist eine staatliche PE, die der amerikanischen GLP-Überwachung unterliegt und als GLP-konform angesehen wurde. Neben einer reinen Wissensvermittlung auf dem Gebiet „GLP-Regularien“ in Form von Vorlesungen gab es Gelegenheit zur Vertiefung und Anwendung des vermittelten Lehrstoffes. Dazu wurden in kleinen Gruppen die Räume und Funktionseinheiten der GLP-Prüfeinrichtung NCTR inspiziert. Die Inspektionspraxis konnte so unter Anleitung der Veranstalter an im NCTR laufenden oder dort abgeschlossenen Prüfungen demonstriert, geübt und vertieft werden. Zum Training des Study Audit wurden Prüfungsunterlagen an die in Gruppen eingeteilten Kursteilnehmer ausgegeben. Die Ergebnisse der Gruppenarbeit wurden von einem Gruppensprecher dem Plenum vorgelesen und gemeinsam diskutiert. Der Trainingskurs wurde mit einer schriftlichen Prüfung, deren Bestehen die Voraussetzung für die Bescheinigung der erfolgreichen Kursteilnahme war, abgeschlossen.

Die amerikanischen Teilnehmer wurden aus fünf der Regionen, in die die USA unter FDA-GLP-Überwachungsgesichtspunkten eingeteilt ist, entsandt. Je nach Größe und GLP-Einrichtungsichte wurden aus den Überwachungsregionen Nordost, Zentrum, Südost, Südwest und Pazifik unterschiedlich viele „Field Investigators“ zur Teilnahme zugelassen. Neben den GLP-Inspektionen werden von den amerikanischen GLP-Inspektoren auch GMP- und GCP-Inspektionen im Auftrag der „Division of Scientific Investigations“ (DSI) durchgeführt. Eine wie bei deutschen Inspektoren aus NRW übliche Laborleitertätigkeit in einem „GLP-analogen“ Laborbereich ist bei amerikanischen Inspektoren nicht üblich. Die Labortätigkeit der deutschen

GLP-Inspektoren wurde von allen Gesprächsteilnehmern positiv beurteilt.

Organisator des straff und gut organisierten Trainingskurses war die Abteilung „Department of Health & Human Services“ der FDA, namentlich vor Ort Herr Dr. James F. McCormack vom „Office of Regulatory Affairs“. Die Kursthemen waren gemischt, das heißt es wurden zunächst die gesetzlichen Grundlagen (CFR's, Code of Federal Regulations von FDA und EPA) von FDA- und EPA-Angehörigen sowie Externen (Consultants) vorgetragen. Die Themenauswahl, die gute Mischung zwischen Inspektionstheorie, Gesetzeslage, Umsetzung in der Praxis, Inspektionstraining und Diskussion waren eine gute Grundlage zur GLP-Basiswissensvermittlung im Bereich der nichtklinischen, toxikologischen Prüfung entsprechend der OECD Kategorien 2 und 3. Im Vortrag der EPA-Vertreterin, Ms. Francisca Liem, zeigten sich deutliche Unterschiede in der Auslegung der GLP zwischen EPA und FDA kontrolliertem Bereich. Die FDA ist unter GLP-Gesichtspunkten nur zuständig für GLP-Prüfungen im Bereich der nichtklinischen Toxikologie (entsprechend OECD-Kategorie 2, 3 und 8). Die übrigen GLP-pflichtigen Bereiche überwacht die EPA. Aufgrund der zahlreichen Unterschiede zwischen EPA- und FDA-GLP-Regularien wird zur Zeit an einer inneramerikanischen Harmonisierung im Rahmen einer MOU zwischen FDA und EPA gearbeitet.

Durch die Teilnahme am OECD-GLP-Inspektorentraining in London (GLP-Inspectors Training Course on the Application of GLP-Principles to Computerised Systems) im Herbst 1996 war es mir möglich, einen Vortragenden vom CDER zu dem Thema „Practical Advice on Auditing Computerised Systems“ vor europäischen Inspektoren und zu dem Thema „Computer Systems“ vor amerikanischen Inspektoren zu hören. Im Gegensatz zu den als fast unerreichbar dargestellten Anforderungen im OECD-Vortrag wurden die Anforderungen an computerisierte Systeme in

letzterem Vortrag durchaus realitätsnah, praxisorientiert und bei GLP-Inspektionen umsetzbar beschrieben.

Mitarbeiter des NCTR stellten die Umsetzung und Implementierung der amerikanischen GLP-Richtlinien vor. Durch gruppenweise Labor- und Einrichtungsbegehungen unter fachkundiger Führung von erfahrenen GLP-Inspektoren konnten sich die Kursteilnehmer ein Bild von der GLP-Realität in der Einrichtung verschaffen. Durch eigene, sowie durch Fragen der anleitenden GLP-Inspektoren, konnte wie bei einer realen GLP-Inspektion das GLP-Gerüst des NCTR hinterfragt und evaluiert werden. Im Verlauf des Inspektionstrainings in den Räumen und Dokumenten des NCTR zeigten sich jedoch auch für die Veranstalter offen sichtbar und angesprochen zum Teil erhebliche Unterschiede in der Umsetzung der GLP-Anforderungen. Es fehlten z.B. Validierungen der Methoden zur Gehaltsbestimmung von Prüfsubstanzen in Applikationsfuttermischungen oder es glichen SOP-Ordner einer teilweise handschriftlichen Loseblattsammlung.

Wenngleich bei einzelnen Details und Begriffen durchaus unterschiedliche Interpretationen unter GLP-Gesichtspunkten möglich sind, erscheint mir die Kontrolle der GLP in Bezug auf einzelne Studien unter Anwendung der CFR-Regularien der FDA ebenso effektiv möglich zu sein, wie ein „Study Audit“ unter GLP-OECD-Richtlinien. Anhand der im Kurs ausgegebenen „forms 483“ aus amerikanischen GLP-Inspektionen läßt sich erkennen, daß die Inspektionstiefe mit deutschen Inspektionen vergleichbar ist. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen den OECD-GLP-Richtlinien und den GLP-CFR's (Code of Federal Regulations) bestehen auf dem Gebiet der Archivierung: Die FDA verlangt für Rohdaten eine Archivierung über einen Zeitraum von 2-6 Jahren nach Einreichen der Studien zur Zulassung, die EPA verlangt eine Archivierung über den gesamten Zeitraum der Vermarktung der Chemikalien.

Die Zahl der amerikanischen GLP-Inspektionen ist in den letzten Jahren rückläufig. Der Ablauf und der Anstoß zu einer amerikanischen GLP-Inspektion unterscheiden sich deutlich von dem der deutschen Inspektion. Deutsche Prüfeinrichtungen unterliegen einer regelmäßigen Überwachung und enden, sofern die Voraussetzungen gegeben sind, mit der Erteilung eines für maximal vier Jahre gültigen Zertifikates. Ein gezieltes Study Audit auf Anfrage der Zulassungsbehörde erfolgt in Deutschland äußerst selten. Ein zeitlich befristetes GLP-Zertifikat wie in Deutschland wird in den USA nicht erstellt. In den USA war der Anlaß zu einer GLP-Inspektion in der Vergangenheit häufig, und wird es nach Aussage der Veranstalter in der Zukunft beabsichtigtweise vermehrt sein, eine Anfrage der amerikanischen Bewertungsbehörde zu einer speziellen zulassungsrelevanten Studie. Das heißt, daß erst der begründete Verdacht auf GLP-relevante Abweichungen in einer vorgelegten Studie oder die große Bedeutung der Studie für die Zulassung zu einer GLP-Inspektion führen, die sich dann überwiegend mit dieser einen Studie befassen wird. Sofern amerikanische GLP-Studien bei deutschen Zulassungsbehörden vorgelegt werden, sollte dies berücksichtigt werden und zu einer entsprechenden Anfrage über die GLP-Bundesstelle bei der FDA mit der Bitte um Inspektion der Prüfeinrichtung bzw. der Studie führen.

Ablauf einer GLP-Inspektion

- Toxikologische nichtklinische Prüfungen, eingereicht im Rahmen einer Arzneimittelzulassung (z.B. NDA, New Drug Application) bei der FDA (CDER, Center for Drug Evaluation and Research/ORA, Office of Regulatory Affairs), werden von der Bewertungsbehörde überprüft/bewertet.
- Bei spezifischen Fragen oder Zweifeln an der Validität wird von der Bewertungsbehörde bei der DSI (Division of Scientific Investigations) der Bedarf an einer GLP-Inspektion angemeldet.

- Die DSI veranlaßt eine GLP-Inspektion über die zu den Regionen gehörenden „GLP-Field Inspectors“.
- Der „Field Inspector“ inspiziert die PE bzw. die Studie. Nach Gesprächen mit Inspektoren handelt es sich hierbei in der Regel um study based inspections, gleichzeitig dienen diese Inspektion auch dem regelmäßigen GLP-Überwachungsprogramm.
- Teaminspektionen finden in der Regel nicht statt.
- Der Inspektor hält seine „observations“, reine Beobachtungen, auf dem Formblatt mit der Nr. 483 fest. Ein „form 483“ verbleibt in der PE, eins dient als Grundlage für den „report (narrative)“.
- Der Report enthält keine Beurteilung zur GLP-compliance sondern nur als „recommendation“ Empfehlung an die DSI zu verstehende Wertungen: NAI, VAI oder OAI
 - a) NAI: No Action Indicated; keine Abweichungen von Regularien
 - b) VAI: Voluntary Action Indicated; geringfügige Abweichungen von den Regularien
 - c) OAI: Official Action Indicated; schwerwiegende Abweichungen von den Regularien. Regulatorische Maßnahmen erforderlich
- Der narrative Bericht wird von einem zweiten GLP-Inspektor „reviewer“ gegengelesen und geht dann zur Bewertung ans DSI „headquarter reviewer“.
- Je nach Einschätzung des „headquarter reviewer“ in Zusammenarbeit mit dem Zulasser, der die Inspektion veranlaßt hat, wird im Falle der Beurteilung des Inspektionsreports nach a) und teilweise in Fällen nach b) an die Prüfeinrichtung lediglich ein „Letter of Information“ und in anderen

Fällen nach b) sowie immer im Falle von c) ein „Warning Letter“ versandt.

- Die PE erhält in der Regel eine 30-Tagesfrist zur Stellungnahme und Beantwortung der im „warning letter“ gestellten Fragen.
- Nach erfolgter Stellungnahme durch die PE wird der Bericht und die zur Zulassung eingereichte Studie abschließend als GLP-konform bzw. als not in compliance bewertet.

Da die amerikanischen Haushaltsmittel z.Z. knapp bemessen sind, bereitet die Fort- und Weiterbildung von Mitarbeitern zum einen Probleme finanzieller Art, als auch Probleme vor dem Hintergrund der Arbeitsbe- und -auslastung. So war diese Fortbildung auf dem Gebiete GLP nach mehreren Jahren die erste dieser umfassenden Art für viele der teilnehmenden Inspektoren. Man ist sich dieses Problems vor dem Hintergrund der hohen Fluktuation der GLP-Inspektoren (Standzeit ca. 6 Jahre) bewußt und hofft, in absehbarer Zeit weitere dieser Kurse anbieten zu können.

Als Teilnehmer des MOU-Partners Deutschland bedanke ich mich bei den amerikanischen Organisatoren für die Einladung zur Kursteilnahme sowie für die offenen Diskussionen. Da nicht nur die Kursteilnehmer, sondern auch die Veranstalter sehr interessiert an der Organisation der GLP-Überwachung in Deutschland waren, schlage ich vor, daß, sofern zu einem späteren Zeitpunkt Gelegenheit zu einer erneuten Kursteilnahme gegeben sein sollte, der deutsche Teilnehmer von den Veranstaltern Gelegenheit bekommt, eine Vorstellung des deutschen GLP-Überwachungssystems in Form eines Kurzvortrages zu geben.

GDCh-Fachveranstaltung zur Vergleichbarkeit verschiedener QS-/QM-Systeme im Bereich der physikalisch-chemischen Prüfungen

Die Frage nach der Vergleichbarkeit der Qualitätssicherungssysteme Gute Laborpraxis (GLP) und EN 45 000 ff (zukünftig ISO/DIS 17025) sowie DIN/ISO 9001 war in jüngster Vergangenheit immer wieder Thema von Diskussionen, sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene.

Grund für diese Diskussionen war, daß in vielen analytischen Laboratorien der chemischen Industrie in den vergangenen 10 Jahren zum einen aufgrund von gesetzlichen Forderungen, zum anderen aus Eigeninteresse zur besseren Kontrolle von Entwicklungs- und Herstellprozessen die verschiedenen QS-/QM-Systeme parallel implementiert worden waren.

Dies bedeutete einen hohen Einführungsaufwand im Labor, Flexibilität und enormen Folgebedarf an Zeit und Kosten durch externe Mehrfachüberwachungen (GLP-Inspektoren, Akkreditierer, Zertifizierer) derselben Bereiche. Verständlich daher war der Ruf der Industrie nach einer gewissen Harmonisierung und Entlastung.

Unbestritten war in diesem Zusammenhang für jeden Diskussionspartner, daß lediglich im Bereich der Durchführung von physikalisch-chemischen Prüfungen (Analytik) Vergleichbarkeit der Systeme besteht.

Auf einer Fachveranstaltung der GDCh im Rahmen der "Analytica Conference 98" am 21.04.1998 in München wurden Experten aus den Bereichen GLP, Akkreditierung, Zertifizierung und aus der Industrie eingeladen, um dieses Thema von allen Seiten zu beleuchten und gewisse Leitlinien vorzugeben, inwieweit eine gegenseitige Akzeptanz möglich ist.

Die lebhaften Diskussionen zwischen erfahrenen GLP-Inspektoren, Begutachtern nach EN 45 000 ff sowie DIN/ISO 9 000 ff und betroffenen Industrievertretern bestätigten das Ergebnis einer Arbeitsgruppe "GLP und Akkre-

ditierung" aus dem Jahre 1994 (Teilnehmer: BMU, BMG, BMWi, Länder, VCI, DAP, DACH, GAZ, GLP-BSt), daß die gesetzlich geregelte amtliche Überwachung nach GLP und die Akkreditierung auf freiwilliger Basis nach EN 45 000 ff bzw. Zertifizierung nach DIN/ISO 9 000 ff aufgrund ihrer Aufgabenstellungen und deren Erfüllung, der Zielgruppe sowie der Art der Überwachung so unterschiedlich sind, daß ein Ersetzen des einen Systems durch das andere derzeit nicht möglich ist.

Gemeinsame Begehungen von GLP-Inspektoren und Begutachtern hatten gezeigt, daß Interessenlage, Schwerpunktsetzung und Art der Inspektion/Auditierung bei den QS-/QM-Systemen recht unterschiedlich ausgebildet waren.

Zum Teil wurden lediglich Einführungsbesprechung und Abschlußdiskussion gemeinsam bestritten, da die unterschiedlichen Zielsetzungen von Inspektoren und Auditoren nicht auf einen Nenner gebracht werden konnten. Zuweilen wurden gemeinsame vor Ort-Begehungen im Labor sogar eher als den Ablauf störend empfunden, da sich die zeitlichen und inhaltlichen Vorstellungen zur Überberprüfung von Labortätigkeiten bei Auditoren und GLP-Inspektoren erheblich unterschieden. Auch das Labor hatte Probleme, mit Hilfe des internen Qualitätssicherungspersonals die unterschiedlichen Bedürfnisse zu befriedigen und mußte sich zuweilen aufteilen.

Fazit war:

Ein gemeinsames Audit reduziert zwar die zeitliche Belastung des Labors, da die Störung des Arbeitsablaufes nur einmal stattfindet. Allerdings ist kaum eine Reduktion im Umfang der GLP-Inspektion und der Begutachtung zu erwarten, da zu unterschiedliche Ansätze und Zielrichtungen und auch Vorgehensweisen zu beobachten sind.

Positiv wurde festgestellt, daß es bestimmte Module gibt, die sehr ähnlich überwacht werden. Des weiteren wurde vorgetragen, daß das eine oder das andere System bestimmte Module derart intensiv inspiziert, daß diese Module vom jeweilig anderen System nicht unbedingt mehr eingesehen werden müssen.

So konnte von GLP-Seite ausgesagt werden, daß in Prüfeinrichtungen, die lediglich physikalisch-chemische Prüfungen durchführen, bei vorliegender Akkreditierung für den zu inspizierenden Laborbereich bestimmte Module, wie z.B. die Überprüfung von Personalunterlagen (Tätigkeitsbeschreibungen, C.Vs., Aus- und Weiterbildung), von Meßgeräten und Instrumenten (Gerätebücher, Wartung, Kennzeichnung), von Räumlichkeiten (Pläne, Eignung, technische Ausstattung, Umweltbedingungen), von Reagenzien (Kennzeichnung, Lagerung) sowie von Datenverarbeitungssystemen (Validierung bzw. Akzeptanztest der Soft- und Hardware, Datensicherung) mit ruhigem Gewissen lediglich kurz und stichprobenhaft inspiziert werden müßten. Diese Module werden z.B. durch Auditierung nach EN 45 000 ff überproportional abgedeckt. Voraussetzung in diesem Zusammenhang ist, daß tatsächlich dieselben Räumlichkeiten/Einrichtungen von beiden Seiten erfaßt werden. Hierzu ist die Einsichtnahme in den detaillierten Begutachterbericht mit Abgleich der Laborlagepläne unumgänglich. Bei einer GLP-Inspektion könnte man sich in derartigen Fällen mehr auf study audits konzentrieren.

Ähnliche Aussagen in umgekehrter Form konnten auch die anwesenden Akkreditierer und Zertifizierer unterstreichen. Es existieren bereits Vorgaben, daß bestimmte Module während eines Akkreditierungs-Audits vernachlässigbar sind, wenn eine Einrichtung eine gültige GLP-Bescheinigung vorweisen kann. Zu den von GLP aus Sicht eines Akkreditierers überproportional abgedeckten Modulen zählen z.B. Lenkung der Dokumente und Daten, Lenkung der vom Auftraggeber beigestellten Prüfgegenstände, Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit von Prüfgegenständen, Prozeßlenkung, Prüfplan, Lenkung von Qualitätssicherungsaufzeichnungen sowie interne Qualitätsaudits.

Festgestellt wurde weiterhin, daß in dem Jahr, in dem eine GLP-Inspektion stattfindet (nach der ChemVwV-GLP ca. alle 4 Jahre), auf eine vor Ort-Begehung durch Akkreditierer und Zertifizierer verzichtet werden kann. Außerdem sollte angestrebt werden, daß Akkreditierer und Zertifizierer, wenn es sich um denselben Bereich (dieselben Laboratorien) handelt, ihre vor Ort-Begehungen alternierend gestalten sollten, d.h. der eine kommt nach einem Jahr, der andere nach zwei Jahren, der erste wieder nach drei Jahren usw.

Diese oben beschriebenen Verfahrensweisen zur gegenseitigen Anerkennung bestimmter Überwachungsmodule bzw. -praxis auf dem Sektor der Durchführung von physikalisch-chemischen Prüfungen sollten allen auf diesem Gebiet tätigen Organisationen nahegelegt werden, um den Aufwand für Überwacher und Überwachte zu minimieren.

Mit freundlichem Gruß

Ihre GLP-Bundesstelle