

NL



COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN

Brussel, 26.09.2002  
COM(2002) 529 definitief

2002/0233 (COD)

-

Voorstel voor een

**RICHTLIJN VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**

**inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP)**

**(gecodificeerde versie)**

(door de Commissie ingediend)

## TOELICHTING

1. In de context van het “Europa van de Burgers” acht de Commissie vereenvoudiging en duidelijkheid van het Gemeenschapsrecht van groot belang teneinde dit voor de burgers toegankelijker en begrijpelijker te maken. Zo krijgen de burgers nieuwe mogelijkheden en specifieke rechten waarop zij zich kunnen beroepen.

Dit doel kan echter niet worden bereikt zolang de voorschriften te talrijk zijn en, nadat zij herhaaldelijk ingrijpend zijn gewijzigd, gedeeltelijk in het oorspronkelijke besluit, gedeeltelijk in de latere wijzigingsbesluiten te vinden zijn. Om dan na te gaan welke voorschriften van kracht zijn, vergt zoekwerk en vergelijking van een groot aantal besluiten.

Codificatie van dikwijls gewijzigde voorschriften leidt dan ook tot duidelijkheid en doorzichtigheid van het Gemeenschapsrecht.

2. Bij haar besluit van 1 april 1987 heeft de Commissie haar diensten opgedragen<sup>1</sup> over te gaan tot de codificatie van besluiten uiterlijk nadat zij voor de tiende maal zijn gewijzigd, en zij heeft er daarbij op gewezen dat dit een minimumregel is, omdat terwille van de duidelijkheid en het juiste begrip van de communautaire wetgeving haar diensten zouden moeten trachten de teksten waarvoor zij verantwoordelijkheid dragen, met kortere tussenpozen te codificeren.

3. De conclusies van het voorzitterschap van de Europese Raad van Edinburgh, die in december 1992 plaats had, hebben de absolute noodzaak ervan bevestigd<sup>2</sup> door het belang te onderstrepen van de codificatie die “rechtszekerheid verschaft omtrent de vraag welke wet op een gegeven moment op een bepaald onderwerp van toepassing is”.

Bij deze codificatie moet het normale wetgevingsproces van de Gemeenschap integraal in acht worden genomen.

Aangezien bij de codificatie geen enkele inhoudelijke wijziging in de betrokken wetteksten mag worden aangebracht, zijn het Europees Parlement, de Raad en de Commissie bij het interinstitutioneel akkoord van 20 december 1994 een versnelde werkmethode voor een officiële codificatie van wetteksten overeengekomen.

4. Dit voorstel heeft ten doel<sup>3</sup> de codificatie van Richtlijn 88/320/EEG van de Raad van 7 juni 1988 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP): de nieuwe richtlijn zal de verschillende richtlijnen vervangen waarop de codificatie betrekking heeft<sup>4</sup>; zij raakt niet aan de inhoud van de gecodificeerde teksten en beperkt zich er derhalve toe deze samen te voegen en er slechts de formele wijzigingen in aan te brengen die voor de codificatie zelf vereist zijn.

---

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

<sup>2</sup> Zie Bijlage 3 bij Deel A van deze conclusies.

<sup>3</sup> Uitgevoerd overeenkomstig de Mededeling van de Commissie aan het Europees Parlement en de Raad – Codificatie van het Acquis communautaire, COM(2001) 645 definitief.

<sup>4</sup> Bijlage II, deel A, bij dit voorstel.

5. Het hierbij voorliggende voorstel voor een codificatie is opgesteld uitgaande van een voorafgaande consolidatie van de tekst, in alle officiële talen, van Richtlijn 88/320/EEG en de wijzigingsbesluiten ervan door middel van het gegevensverwerkend systeem van het Bureau voor Officiële Publicaties der Europese Gemeenschappen. Alhoewel de artikelen werden hernoemd, wordt de correlatie tussen de oude en nieuwe nummering getoond in de concordantietabel die in bijlage III bij de gecodificeerde richtlijn is opgenomen.

↓ 88/320/EEG

Voorstel voor een

**RICHTLIJN VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**

**inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP)**

**(Voor de EER relevante tekst)**

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

---

↓ 88/320/EEG (aangepast)

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, en met name op artikel 95,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité<sup>1</sup>,

Volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag<sup>2</sup>,

Overwegende hetgeen volgt:

---

↓

- (1) Richtlijn 88/320/EEG van de Raad van 7 juni 1988 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP)<sup>3</sup> is herhaaldelijk en ingrijpend gewijzigd<sup>4</sup>. Ter wille van de duidelijkheid en een rationele ordening van de tekst dient tot codificatie van deze richtlijn te worden overgegaan.

---

<sup>1</sup> PB C ... van ..., blz. ...

<sup>2</sup> PB C ... van ..., blz. ...

<sup>3</sup> PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/12/EG van de Commissie (PB L 77 van 23.3.1999, blz. 22).

<sup>4</sup> Zie bijlage II, deel A.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (1)

- (2) De gestandaardiseerde organisatorische methoden waarmee en de omstandigheden waaronder laboratoriumonderzoek inzake het niet-klinisch testen van chemische producten ten behoeve van de bescherming van mens, dier en milieu wordt opgezet, uitgevoerd, vastgelegd en gerapporteerd, hierna te noemen “goede laboratoriumpraktijken” (GLP), houden voor de lidstaten een zekere garantie in dat de aldus verkregen testgegevens van goede kwaliteit zijn.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (2)  
(aangepast)

- (3) De Raad van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) heeft in bijlage 2 van zijn Besluit van 12 mei 1981 inzake de wederzijdse aanvaarding van gegevens betreffende de evaluatie van chemicaliën, zijn goedkeuring gehecht aan GLP-beginselen, welke in de Gemeenschap zijn aangenomen en nader uitgewerkt bij Richtlijn [...] van het Europees Parlement en de Raad van [...] betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen<sup>5</sup>.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (3)

- (4) Het is bij het testen van chemische producten wenselijk de capaciteit van gespecialiseerd personeel en testlaboratoria niet wegens duplicatie van tests als gevolg van verschillende laboratoriumpraktijken in de lidstaten te verspillen. Dit geldt met name voor de bescherming van dieren, hetgeen beperking vereist van het aantal dierproeven overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt<sup>6</sup>. Wederzijdse erkenning van de resultaten van tests waarbij erkende standaardmethodes gebruikt zijn, is een essentiële voorwaarde voor het verminderen van het aantal experimenten op dit gebied.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (4)

- (5) Willen de testgegevens van laboratoria in een lidstaat evenwel ook door andere lidstaten worden erkend, moet worden voorzien in een geharmoniseerd systeem voor controle op het onderzoek en inspectie van de laboratoria, teneinde te verzekeren dat zij volgens de GLP werken.

---

<sup>5</sup> PB L ... van ..., blz. ...

<sup>6</sup> PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (5)  
(aangepast)

- (6) De lidstaten dienen de instanties voor de uitvoering van de controle op de naleving van de GLP aan te wijzen.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (6)  
(aangepast)

- (7) Een comité, waarvan de leden door de lidstaten worden benoemd, dient de Commissie bij de technische toepassing van deze richtlijn bij te staan en dient deel te nemen aan haar inspanningen ter bevordering van het vrije verkeer van goederen door de wederzijdse erkenning, door de lidstaten, van de procedures voor de controle op het naleven van de GLP. Het bij Richtlijn 67/548/EEG van de Raad van 27 juni 1967 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen<sup>7</sup> opgerichte Comité dient hiertoe te worden ingeschakeld.

---

↓ 88/320/EEG, overweging (7)

- (8) Dit Comité kan niet alleen de Commissie bij de toepassing van deze richtlijn bijstaan, maar ook tot de uitwisseling van informatie en ervaring op dit gebied bijdragen.

---

↓

- (9) De voor de uitvoering van deze richtlijn vereiste maatregelen dienen te worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden<sup>8</sup>.
- (10) Deze richtlijn dient geen afbreuk te doen aan de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, vermelde termijnen voor omzetting van de richtlijnen betreft,

---

<sup>7</sup> PB 196 van 16.8.1967, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2001/59/EG van de Commissie (PB L 225 van 21.8.2001, blz. 1).

<sup>8</sup> PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

↓ 88/320/EEG, art. 1 (aangepast)

*Artikel 1*

1. Deze richtlijn heeft betrekking op de inspectie en de verificatie van de organisatorische methoden waarmee en de omstandigheden waaronder laboratoriumonderzoek wordt opgezet, uitgevoerd, vastgelegd en gerapporteerd voor het niet-klinisch testen, met het oog op de regelgeving, van chemische producten (bijvoorbeeld cosmetica, industriële chemicaliën, geneesmiddelen, levensmiddelenadditieven, diervoederadditieven, pesticiden), teneinde de effecten ervan op mens, dier en milieu na te gaan.
  2. Voor de toepassing van deze richtlijn wordt onder “goede laboratoriumpraktijken” (GLP) verstaan: laboratoriumpraktijken verricht in overeenstemming met de in Richtlijn [...] omschreven beginselen.
  3. Deze richtlijn heeft geen betrekking op de interpretatie en evaluatie van testresultaten.
- 

↓ 88/320/EEG

*Artikel 2*

1. De lidstaten zien er, volgens de procedure van artikel 3, op toe dat elk op hun grondgebied gelegen testlaboratorium dat verklaart bij het uitvoeren van tests op chemische producten de GLP toe te passen, deze GLP ook naleeft.
2. Als aan lid 1 is voldaan en de inspectie en de verificatie bevredigende resultaten opleveren, kan de betrokken lidstaat met gebruikmaking van de formule “Vaststelling van naleving van de GLP volgens Richtlijn [...] op (datum)”, een bevestiging geven van de verklaring van een testlaboratorium dat het laboratorium zelf alsmede de erdoor verrichte testen met de GLP overeenstemmen.

*Artikel 3*

1. De lidstaten wijzen de instanties aan die worden belast met de inspectie van de laboratoria op hun grondgebied en met de controle van door laboratoria uitgevoerd onderzoek, om na te gaan of de GLP worden nageleefd.
2. De in lid 1 bedoelde instanties inspecteren het laboratorium en controleren het onderzoek volgens de bepalingen in de bijlage.



*Artikel 4*

1. De lidstaten stellen jaarlijks een verslag op over de toepassing van de GLP op hun grondgebied.

Dit verslag bevat een lijst van geïnspecteerde laboratoria, de inspectiedatum en een korte samenvatting van de bevindingen van de inspecties.

2. De verslagen worden ieder jaar uiterlijk op 31 maart aan de Commissie toegezonden. De Commissie legt deze verslagen voor aan het in artikel 7, lid 1, bedoelde comité. Het comité kan om meer informatie dan de in lid 1 genoemde gegevens verzoeken.
3. De lidstaten zien erop toe dat commercieel gevoelige informatie en andere vertrouwelijke gegevens waartoe zij uit hoofde van de controle op de naleving van de GLP toegang hebben, alleen worden verstrekt aan de Commissie, aan reglementair aangewezen nationale instanties en aan het organisme dat een laboratorium of onderzoek financiert en waarvoor een specifieke inspectie of onderzoekcontrole van direct belang is.
4. De namen van de door een aangewezen instantie geïnspecteerde laboratoria, de houding van deze laboratoria ten opzichte van de GLP, en de data waarop de laboratoria zijn geïnspecteerd of controle op onderzoek heeft plaatsgevonden, dienen niet als vertrouwelijke gegevens te worden beschouwd.

*Artikel 5*

1. Onverminderd artikel 6 zijn de resultaten van de door een lidstaat uitgevoerde inspecties van laboratoria en controles op het onderzoek in verband met de naleving van de GLP bindend voor de andere lidstaten.
2. Wanneer een lidstaat van oordeel is dat een op zijn grondgebied gevestigd laboratorium dat verklaart de GLP na te leven, deze GLP in feite niet naleeft, waardoor de betrouwbaarheid of de echtheid van het door dit laboratorium uitgevoerde onderzoek kan worden ondermijnd, stelt hij de Commissie hiervan onverwijld in kennis. De Commissie deelt dit aan de andere lidstaten mee.

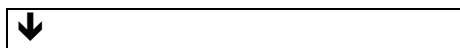
*Artikel 6*

1. Wanneer een lidstaat voldoende redenen heeft om te veronderstellen dat een laboratorium in een andere lidstaat dat verklaart de GLP na te leven, een test niet

overeenkomstig de GLP heeft uitgevoerd, kan hij nadere inlichtingen vragen aan die lidstaat en met name verzoeken om een nadere controle op het onderzoek, eventueel samen met een nieuwe inspectie.

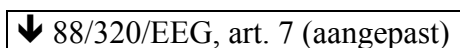
Indien de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming kunnen komen, stellen zij de andere lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis onder vermelding van de redenen voor hun beslissing.

2. De Commissie stelt in het kader van het in artikel 7, lid 1, bedoelde comité zo spoedig mogelijk een onderzoek in naar de door de lidstaten vermelde redenen; zij treft vervolgens passende maatregelen volgens de in artikel 7, lid 2, bedoelde procedure. Hierbij kan zij deskundigen van de door de lidstaten aangewezen instanties om advies vragen.
3. Indien de Commissie van oordeel is dat deze richtlijn moet worden gewijzigd teneinde voor de in lid 1 genoemde kwesties een oplossing te vinden, stelt zij de in artikel 7, lid 2, bedoelde procedure in om de betrokken wijzigingen aan te nemen.



#### *Artikel 7*

1. De Commissie wordt bijgestaan door het bij artikel 29 van Richtlijn 67/548/EEG ingestelde Comité, hierna “comité” genoemd, bestaande uit vertegenwoordigers van de lidstaten en voorgezeten door de vertegenwoordiger van de Commissie.
2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 5 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van het bepaalde in artikel 8 van dat besluit.
3. De in artikel 5, lid 6, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt vastgesteld op drie maanden.
4. Het comité stelt zijn reglement van orde vast.

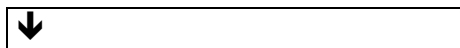


88/320/EEG, art. 7 (aangepast)

#### *Artikel 8*

1. Het in artikel 7, lid 1, bedoelde comité kan alle kwesties betreffende de tenuitvoerlegging van deze richtlijn, die aan het Comité worden voorgelegd door de voorzitter, zowel op diens eigen initiatief als op verzoek van een vertegenwoordiger van een lidstaat, in behandeling nemen; het gaat hier met name om kwesties inzake:
  - de samenwerking tussen door de lidstaten aangewezen instanties met betrekking tot technische en administratieve aspecten in verband met de toepassing van de GLP;

- de uitwisseling van informatie over de opleiding van inspecteurs.
2. De wijzigingen die nodig zijn om de in artikel 2, lid 2, vermelde formule en bijlage I bij deze richtlijn aan te passen aan de technische vooruitgang, worden overeenkomstig de in artikel 7, lid 2, bedoelde procedure vastgesteld.
- 



#### *Artikel 9*

1. Richtlijn 88/320/EEG, zoals gewijzigd bij de in bijlage II, deel A, genoemde richtlijnen, wordt ingetrokken, onverminderd de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, opgenomen termijnen voor omzetting betreft.
2. Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijn gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn en worden gelezen volgens de in bijlage III opgenomen concordantietabel.

#### *Artikel 10*

Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*.

*Artikel 11*

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel,

*Voor het Europees Parlement  
De Voorzitter*

*Voor de Raad  
De Voorzitter*

## **BIJLAGE I**

De bepalingen met betrekking tot de inspectie en de verificatie van goede laboratoriumpraktijken die zijn vervat in de delen A en B zijn die welke respectievelijk zijn opgenomen in de bijlagen I (de leidraad voor procedures voor het toezicht op de naleving van goede laboratoriumpraktijk) en II (de leidraad voor de uitvoering van inspecties in onderzoekinstellingen en study audits) van besluit-aanbeveling van de Raad van de OESO inzake de naleving van de beginselen van goede laboratoriumpraktijk [C(89)87(Final)] van 2 oktober 1989, zoals herzien bij het besluit van de Raad van de OESO “tot wijziging van de bijlagen bij besluit-aanbeveling van de Raad inzake de naleving van de beginselen van goede laboratoriumpraktijk” [C(95)8(Final)] van 9 maart 1995.

### **DEEL A**

#### **HERZIENE LEIDRAAD VOOR PROCEDURES VOOR HET TOEZICHT OP DE NALEVING VAN GOEDE LABORATORIUMPRAKTIJK**

Om de wederzijdse erkenning van de gegevens die bestemd zijn voor de bevoegde instanties van de lidstaten van de OESO te vergemakkelijken, is het van essentieel belang dat de procedures voor het toezicht op de naleving van GLP worden geharmoniseerd en dat de kwaliteit en doeltreffendheid ervan vergelijkbaar zijn. Dit deel van deze bijlage is bedoeld om de lidstaten gedetailleerde praktische leidraden te verschaffen voor de structuur, mechanismen en werkwijzen die zij zouden moeten navolgen als zij nationale programma's voor toezicht op de naleving van GLP opzetten, om te bewerkstelligen dat deze programma's internationaal kunnen worden aanvaard.

Het staat vast dat de lidstaten GLP-beginselen zullen navolgen en procedures voor het toezicht op de naleving ervan zullen opstellen, gebaseerd op de nationale wettelijke en bestuursrechtelijke gebruiken en gebaseerd op de prioriteiten die ze bijvoorbeeld in eerste instantie en later zullen geven aan te behandelen categorieën chemicaliën en soorten onderzoeken. Aangezien het mogelijk is dat er lidstaten zijn die vanwege hun wettelijk kader voor het toezicht op chemicaliën meer dan één instantie voor GLP-toezicht instellen, is het mogelijk dat er meer dan één programma voor de naleving van GLP wordt opgezet. De in de volgende paragrafen beschreven richtlijnen gelden, voorzover van toepassing, voor elk van deze instanties en programma's voor de naleving.

#### **Terminologie**

De begripsomschrijvingen die worden gegeven in de OESO-beginselen van goede laboratoriumpraktijk, aangenomen in artikel 1 van Richtlijn [87/18/EEG] van de Raad<sup>1</sup>, gelden ook voor dit deel van deze bijlage. Daarnaast zijn de volgende definities van toepassing:

- *GLP-beginselen*: beginselen van goede laboratoriumpraktijk die in overeenstemming zijn met de OESO-beginselen van goede laboratoriumpraktijk zoals aangenomen in artikel 1 van Richtlijn [87/18/EEG].

---

<sup>1</sup> [PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.]

- *Toezicht op de naleving van GLP:* de regelmatige inspectie van onderzoekinstellingen en/of audit van studies, om na te gaan of de GLP-beginselen worden nageleefd.
- *(Nationaal) programma voor de naleving van GLP:* het door een lidstaat opgestelde programma voor toezicht op de naleving van GLP door onderzoekinstellingen op zijn grondgebied door middel van inspecties en study audits.
- *(Nationale) instantie voor GLP-toezicht:* een in een lidstaat gevestigde instantie die belast is met het toezicht op de naleving van GLP door onderzoekinstellingen op zijn grondgebied en met andere taken in verband met GLP, die eventueel op nationaal niveau worden vastgesteld. In een lidstaat kunnen verscheidene van dergelijke instanties gevestigd zijn.
- *Inspectie van een onderzoekinstelling:* een onderzoek ter plaatse van de werkwijzen en praktijken van de onderzoekinstelling om te beoordelen in welke mate de GLP-beginselen worden nageleefd. Bij deze inspecties worden de bestuursstructuren en werkwijzen van de onderzoekinstelling onderzocht, worden gesprekken gevoerd met de voornaamste technische medewerkers en worden de kwaliteit en integriteit van de door de instelling verkregen gegevens beoordeeld, waarna hierover rapport wordt uitgebracht.
- *Study audit:* een vergelijking van de onbewerkte gegevens en bijbehorende aantekeningen met het interim- of eindrapport, om na te gaan of de onbewerkte gegevens nauwgezet in het rapport zijn verwerkt, om na te gaan of de onderzoeken zijn uitgevoerd in overeenstemming met het onderzoekplan en de standaardwerkvoorschriften, om aanvullende informatie te verkrijgen die niet in het rapport is vermeld en om vast te stellen of bij het verkrijgen van de gegevens praktijken zijn toegepast die afbreuk doen aan de geldigheid ervan.
- *Inspecteur:* iemand die de inspecties in onderzoekinstellingen en study audits uitvoert namens de (nationale) instantie voor GLP-toezicht.
- *GLP-status:* de mate waarin een onderzoekinstelling de GLP-beginselen naleeft volgens het oordeel van de (nationale) instantie voor GLP-toezicht.
- *Bevoegde instantie:* een nationale instantie met wettelijke verantwoordelijkheid voor bepaalde aspecten die betrekking hebben op de erkenning van chemische stoffen.

## **Onderdelen van procedures voor toezicht op de naleving van GLP**

### *Nationale regelgeving*

Een (nationaal) programma voor de naleving van GLP dient te worden beheerd door een formeel ingestelde instantie met een welomschreven wettelijke status, die kan beschikken over het nodige personeel en werkt binnen een welomschreven regelgevend kader.

De lidstaten dienen:

- ervoor te zorgen dat de (nationale) instantie voor GLP-toezicht rechtstreeks verantwoordelijk is voor een adequaat “team” van inspecteurs met de nodige technische en wetenschappelijke deskundigheid, dan wel dat deze instantie uiteindelijk verantwoordelijk is voor zo’n “team”;
- documenten te publiceren betreffende het vaststellen van GLP-beginselen op hun grondgebied;
- documenten te publiceren met nadere gegevens over het (nationale) programma voor de naleving van GLP, waaronder gegevens over het wettelijke of bestuursrechtelijke kader waarbinnen het programma wordt uitgevoerd en verwijzingen naar gepubliceerde wetten, normatieve documenten (bijvoorbeeld voorschriften of gedragscodes), inspectievoorschriften, leidraden, schema’s voor de periodieke uitvoering van inspecties en/of inspectiecriteria enz.;
- voor zowel nationaal als international gebruik gegevens bij te houden over geïnspecteerde onderzoekinstellingen (en hun GLP-status) en studies waarvoor een audit is uitgevoerd.

#### *Vertrouwelijkheid*

(Nationale) instanties voor GLP-toezicht zullen toegang hebben tot commercieel waardevolle gegevens; in voorkomend geval kan het zelfs nodig zijn dat zij commercieel belangrijke documenten meenemen uit een onderzoekinstelling of dat zij in hun rapporten in detail naar deze documenten verwijzen.

De lidstaten dienen:

- maatregelen te treffen om ervoor te zorgen dat de vertrouwelijkheid in acht wordt genomen, niet alleen door inspecteurs, maar door eenieder die toegang heeft tot vertrouwelijke informatie als gevolg van activiteiten in verband met het toezicht op de naleving van GLP;
- ervoor te zorgen dat, tenzij alle commercieel gevoelige en vertrouwelijke informatie geschrapt is, rapporten van inspecties in onderzoekinstellingen en study audits uitsluitend ter beschikking worden gesteld van de bevoegde instanties en, in voorkomend geval, de geïnspecteerde onderzoekinstellingen, de bij de study audits betrokken onderzoekinstellingen en/of de opdrachtgevers.

#### *Personeel en opleiding*

De (nationale) instanties voor GLP-toezicht dienen:

- ervoor te zorgen dat er een voldoende aantal inspecteurs beschikbaar is.

Het vereiste aantal inspecteurs is afhankelijk van:

- a) het aantal onderzoekinstellingen dat in het (nationaal) programma voor de naleving van GLP geregistreerd is;

- b) de frequentie waarmee de GLP-status van de onderzoekinstellingen moet worden beoordeeld;
  - c) het aantal en de complexiteit van de door de betrokken onderzoekinstellingen verrichte studies;
  - d) het aantal door de bevoegde instanties gevraagde bijzondere inspecties of audits.
- ervoor te zorgen dat de inspecteurs over de nodige kwalificaties en opleiding beschikken.

De inspecteurs dienen te beschikken over kwalificaties en praktische ervaring op het gebied van de uiteenlopende wetenschappelijke disciplines die voor het onderzoeken van chemicaliën van belang zijn. De (nationale) instanties voor GLP-toezicht dienen:

- a) ervoor te zorgen dat er voorzieningen worden getroffen om GLP-inspecteurs de nodige opleidingen te geven, waarbij rekening wordt gehouden met hun individuele kwalificaties en ervaring;
  - b) contacten en, waar nodig, gezamenlijke opleidingsactiviteiten met het personeel van (nationale) instanties voor GLP-toezicht in andere lidstaten van de OESO te stimuleren teneinde de internationale harmonisatie van de interpretatie en toepassing van GLP-beginselen en het toezicht op de naleving van deze beginselen te bevorderen.
- erop toe te zien dat het inspectiepersoneel, met inbegrip van gecontracteerde deskundigen, geen financiële of andere belangen heeft in de geïnspecteerde onderzoekinstellingen, de studies waarop een audit wordt uitgevoerd of de bedrijven die opdracht geven voor dergelijke studies.
- de inspecteurs een passend legitimatiebewijs te verschaffen (bijvoorbeeld een identiteitskaart).

Inspecteurs kunnen:

- deel uitmaken van het personeel in vaste dienst van de (nationale) instantie voor GLP-toezicht;
- deel uitmaken van het personeel in vaste dienst van een instelling die los staat van de (nationale) instantie voor GLP-toezicht;
- op contract of anderszins door de (nationale) instantie voor GLP-toezicht zijn aangenomen om inspecties te verrichten of audits van studies uit te voeren.

In de laatste twee gevallen dient de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor het vaststellen van de GLP-status van de onderzoekinstellingen en van de kwaliteit en aanvaardbaarheid van een study audit te berusten bij de (nationale) instantie voor GLP-toezicht, die in voorkomend geval tevens dient te zorgen voor eventuele maatregelen op grond van de resultaten van de inspecties in onderzoekinstellingen of de study audits.



### *(Nationale) programma's voor de naleving van GLP*

Het toezicht op de naleving van GLP heeft tot doel vast te stellen of de onderzoekinstellingen voor de uitvoering van studies de GLP-beginselen zijn nagekomen en kunnen garanderen dat de verkregen gegevens van voldoende kwaliteit zijn. Zoals hierboven vermeld dienen de lidstaten nadere gegevens over hun (nationaal) programma voor de naleving van GLP bekend te maken. Dit houdt onder meer in dat:

- toepassingsgebied en omvang van het programma worden omschreven.

Een (nationaal) programma voor de naleving van GLP kan alleen betrekking hebben op een beperkte groep van chemische stoffen, bijvoorbeeld industriële chemicaliën, bestrijdingsmiddelen of geneesmiddelen, maar kan ook alle chemische stoffen omvatten. Wat het toepassingsgebied van het toezicht betreft, dienen zowel de groepen van chemische stoffen als de typen van onderzoeken, bijvoorbeeld fysisch, chemisch, toxicologisch en/of ecotoxicologisch, te worden vermeld;

- wordt aangegeven op grond van welke regeling onderzoekinstellingen in het programma voor de naleving van GLP worden opgenomen.

Het naleven van GLP-beginselen die betrekking hebben op gegevens over de veiligheid voor gezondheid en milieu kunnen dwingend worden opgelegd. Onderzoekinstellingen moeten de mogelijkheid hebben een inspectie op naleving van de GLP-beginselen zelf aan te vragen bij de betrokken (nationale) instantie voor GLP-toezicht;

- informatie wordt verstrekt over categorieën inspecties in onderzoekinstellingen en study audits.

In een (nationaal) programma voor de naleving van GLP dienen:

- a) inspecties in onderzoekinstellingen te worden uitgevoerd. Deze inspecties omvatten zowel een algemene inspectie van de onderzoekinstelling als een study audit van een of meer lopende of voltooide studies;
- b) bijzondere inspecties in onderzoekinstellingen of study audits te worden uitgevoerd op verzoek van een bevoegde instantie, bijvoorbeeld inspecties of study audits op grond van vragen in verband met de indiening van gegevens bij een bevoegde instantie;

- wordt aangegeven over welke bevoegdheden inspecteurs beschikken wat betreft hun toegang tot onderzoekinstellingen en tot gegevens waarover onderzoekinstellingen beschikken (zoals specimens, standaardwerkvoorschriften en andere documentatie).

Hoewel inspecteurs onderzoekinstellingen gewoonlijk niet tegen de wens van de leiding zullen willen betreden, kunnen er zich omstandigheden voordoen, waaronder toegang tot de onderzoekinstellingen en de gegevens van essentieel belang zijn voor de bescherming van de volksgezondheid of het milieu. Voor dergelijke gevallen dienen de bevoegdheden waarover de (nationale) instantie voor GLP-toezicht beschikt, te worden gedefinieerd;

- de procedures voor inspecties in onderzoekinstellingen en study audits met het oog op het toezicht op de naleving van GLP zijn beschreven.

In de documentatie dient te worden aangegeven welke werkwijzen zullen worden gevolgd om zowel de organisatorische aspecten als de omstandigheden waaronder de planning, uitvoering, bewaking en rapportage van de studies plaatsvinden, te onderzoeken. Leidraden voor dergelijke werkwijzen zijn opgenomen in deel B van deze bijlage;

- wordt omschreven welke maatregelen naar aanleiding van inspecties en study audits kunnen worden getroffen.

#### *Verdere afhandeling van inspecties in onderzoekinstellingen en study audits*

Nadat een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit heeft plaatsgevonden, dient de inspecteur een schriftelijk rapport over zijn bevindingen op te stellen.

De lidstaten dienen maatregelen te treffen indien tijdens of na een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit blijkt dat GLP-beginselen niet worden nageleefd. Deze maatregelen dienen te worden beschreven in documenten van de (nationale) instantie voor GLP-toezicht.

Indien bij een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit slechts geringe afwijkingen met betrekking tot de GLP-beginselen worden vastgesteld, dient de onderzoekinstelling te worden verzocht deze kleine afwijkingen te corrigeren. Eventueel kan het nodig zijn dat de inspecteur, op een passend tijdstip, de onderzoekinstelling opnieuw bezoekt om te controleren of de veranderingen zijn doorgevoerd.

Indien geen of slechts kleine afwijkingen zijn gevonden, kunnen de (nationale) instanties voor GLP-toezicht:

- een verklaring opstellen dat de onderzoekinstelling geïnspecteerd is en dat gebleken is dat deze overeenkomstig de GLP-beginselen functioneert. Hierbij worden de datum van inspectie en, indien van toepassing, de typen studies die op dat tijdstip in de onderzoekinstelling werden geverifieerd, vermeld. Dergelijke verklaringen kunnen worden gebruikt ter informatie van (nationale) instanties voor GLP-toezicht in andere lidstaten van de OESO,
- en/of
- de bevoegde instantie, die om een study audit verzocht heeft, een gedetailleerd rapport van de resultaten aanbieden.

Indien ernstige afwijkingen worden gevonden, zullen de maatregelen die de door de (nationale) instanties voor GLP-toezicht getroffen worden afhangen van de specifieke omstandigheden van elke vaststelling en van de wettelijke of bestuursrechtelijke bepalingen op grond waarvan het GLP-toezicht in het betrokken land is opgezet. Voorbeelden van mogelijke maatregelen zijn:

- het verstrekken van een verklaring met details van de gevonden gebreken of tekortkomingen die afbreuk kunnen doen aan de geldigheid van de in de onderzoekinstelling verrichte studies;
- het verstrekken van een aanbeveling aan een bevoegde instantie om een studie af te keuren;

- opschorting van inspecties of study audits in een onderzoekinstelling en, bijvoorbeeld, indien bestuursrechtelijk mogelijk, verwijdering van de onderzoekinstelling uit het (nationale) programma voor de naleving van GLP of uit eventuele bestaande lijsten of registers van onderzoekinstellingen die zijn onderworpen aan GLP-inspecties;
- te eisen dat een verklaring met een gedetailleerde omschrijving van de afwijkingen bij bepaalde rapporten van studies wordt gevoegd;
- gerechtelijke maatregelen, als deze op grond van de omstandigheden verantwoord zijn en op grond van de wettelijk en bestuursrechtelijke procedures mogelijk zijn.

#### *Beroepsprocedures*

Normaliter zullen problemen of meningsverschillen tussen inspecteurs en de leiding van een onderzoekinstelling tijdens de inspectie of een study audit worden opgelost. Het zal echter niet altijd mogelijk zijn overeenstemming te bereiken. Derhalve dient te worden voorzien in een procedure aan de hand waarvan een onderzoekinstelling bezwaar kan maken tegen de resultaten van een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit in het kader van het toezicht op de naleving van GLP en/of tegen de maatregelen die de instanties voor GLP-toezicht op grond daarvan willen nemen.

## DEEL B

### HERZIENE LEIDRAAD VOOR DE UITVOERING VAN INSPECTIES IN ONDERZOEKINSTELLINGEN EN STUDY AUDITS

#### **Inleiding**

Dit deel van deze bijlage heeft tot doel leidraden te geven voor de uitvoering van inspecties in onderzoekinstellingen en study audits die door de lidstaten van de OESO wederzijds worden erkend. Ze heeft hoofdzakelijk betrekking op inspecties in onderzoekinstellingen, een activiteit die een groot deel van de tijd van de GLP-inspecteurs in beslag neemt. Een inspectie van een onderzoekinstelling omvat meestal een study audit of “review”; daarnaast zullen evenwel van tijd tot tijd ook study audits moeten worden verricht op verzoek van bijvoorbeeld een bevoegde instantie. Algemene leidraden voor de uitvoering van study audits worden gegeven aan het einde van deze bijlage.

Inspecties in onderzoekinstellingen worden uitgevoerd om de graad van conformiteit van de onderzoekinstellingen en studies met de GLP-beginselen en de integriteit van gegevens vast te stellen teneinde te verzekeren dat de geproduceerde gegevens van voldoende kwaliteit zijn voor beoordeling en besluitvorming door nationale bevoegde instanties. Na uitvoering van de inspecties worden rapporten opgesteld, waarin wordt beschreven in hoeverre een onderzoekinstelling voldoet aan de GLP-beginselen. De inspecties dienen regelmatig en op routinebasis plaats te vinden, om de mate van naleving van GLP in de onderzoekinstellingen vast te stellen en bij te houden.

Een nadere uitleg omtrent veel van de punten in dit deel van deze bijlage is te vinden in de consensusdocumenten van de OESO over GLP (bijvoorbeeld over de rol en de verantwoordelijkheden van de onderzoekleider).

#### **Terminologie**

De definities van termen die worden gegeven in de OESO-beginselen van goede laboratoriumpraktijk, aangenomen in artikel 1 van Richtlijn [87/18/EEG] en in deel A van deze bijlage gelden ook voor dit deel van deze bijlage.

#### **Inspecties in onderzoekinstellingen**

Inspecties van de naleving van de GLP-beginselen kunnen plaatsvinden in elke onderzoekinstelling die, met het oog op de regelgeving, gegevens over de veiligheid voor gezondheid of milieu produceert. In voorkomend geval moeten de inspecteurs een audit uitvoeren van gegevens over de fysische, chemische, toxicologische of ecotoxicologische eigenschappen van een stof of preparaat. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn dat de inspecteurs een beroep doen op deskundigen op specifieke vakgebieden.

De grote diversiteit van de instellingen (zowel wat de fysieke indeling als wat de bestuursstructuur betreft) en de verscheidenheid aan soorten studies waarmee de inspecteurs te maken krijgen, hebben tot gevolg dat de inspecteurs hun eigen beoordelingsvermogen dienen te gebruiken om vast te stellen in welke mate en omvang aan de beginselen van GLP wordt voldaan. Desondanks dienen de inspecteurs bij de beoordeling of in een bepaalde onderzoekinstelling of bij een bepaalde studie de betrokken beginselen in voldoende mate zijn nageleefd, te streven naar een consistente benadering.

In de volgende hoofdstukken wordt een leidraad gegeven voor de inspectie van de verschillende onderdelen van de onderzoekinstelling, haar personeel en de werkwijzen die waarschijnlijk door de inspecteurs worden onderzocht. In elk hoofdstuk is er een toelichting van het doel, alsmede een illustratieve lijst van specifieke aspecten die tijdens een inspectie aan de orde kunnen komen. De lijsten hebben niet de intentie volledig te zijn en dienen ook niet als zodanig te worden beschouwd.

De inspecteurs dienen zich niet bezig te houden met de wetenschappelijke opzet van het onderzoek of met de interpretatie van de resultaten van onderzoek betreffende de risico's voor de volksgezondheid of het milieu. Dit valt onder de verantwoordelijkheid van de bevoegde instanties bij wie deze gegevens met het oog op de regelgeving worden ingediend.

Het valt niet te vermijden dat inspecties in onderzoekinstellingen en study audits de normale gang van zaken in de onderzoekinstelling verstoren. Daarom moeten inspecteurs hun werkzaamheden zorgvuldig plannen en, voorzover mogelijk, rekening houden met de wensen van de leiding in verband met het tijdstip van de bezoeken aan bepaalde delen van de instelling.

De inspecteurs zullen tijdens hun inspecties en study audits toegang hebben tot vertrouwelijke, commercieel waardevolle informatie. Het is van essentieel belang dat zij verzekeren dat deze informatie uitsluitend ter beschikking gesteld wordt aan bevoegd personeel. Hun verantwoordelijkheden in dit verband worden vastgelegd in hun (nationale) programma voor toezicht op de naleving van GLP.

## **Inspectieprocedures**

### *Vorbereiding*

*Doel:* de inspecteur op de hoogte brengen van de organisatiestructuur, de ruimtelijke indeling van de gebouwen en de verscheidenheid aan onderzoek van de instelling die zal worden geïnspecteerd.

Voordat zij een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit verrichten, dienen de inspecteurs zich op de hoogte te stellen omtrent de te bezoeken instelling. De informatie die over een instelling beschikbaar is, moet worden doorgenomen. Deze informatie kan bestaan uit eerdere inspectierapporten, de indeling van de onderzoekinstelling, organisatieschema's, onderzoeksrapporten, protocollen en curricula vitae (cv's) van het personeel. Uit dergelijke documenten wordt informatie verkregen over:

- het type, de omvang en de indeling van de instelling,
- de verscheidenheid aan onderzoek, waarmee men tijdens de inspectie naar alle waarschijnlijkheid te maken krijgt,
- de organisatiestructuur van de instelling.

Met name dienen de inspecteurs aandacht te schenken aan eventuele tekortkomingen die bij eerdere inspecties zijn vastgesteld. Wanneer geen eerdere inspecties hebben plaatsgevonden, kan een oriënterend bezoek plaatsvinden om relevante informatie te verkrijgen.

Aan de onderzoekinstellingen kan worden meegedeeld op welke datum en op welk tijdstip de inspecteurs zullen komen, wat het doel van hun bezoek is en de tijdspanne die zij nodig achten om in de instelling te blijven. Zodoende kan de onderzoekinstelling ervoor zorgen dat

het nodige personeel en de gewenste documentatie beschikbaar zijn. Indien specifieke documenten of aantekeningen moeten worden onderzocht, kan het nuttig zijn dit van tevoren aan de onderzoekinstelling mede te delen, zodat zij tijdens de inspectie onmiddellijk beschikbaar zijn.

### *Openingsgesprek*

*Doel:* de leiding en het personeel van de instelling in kennis stellen van de reden van de inspectie of study audit die zal plaatsvinden en aangeven om welke delen van de onderzoekinstelling, voor audit geselecteerde onderzoeken, documenten en medewerkers het waarschijnlijk zal gaan.

De administratieve en praktische details van een inspectie of study audit dienen aan het begin van het bezoek met de leiding van de instelling te worden besproken. Tijdens het openingsgesprek moeten de inspecteurs:

- het doel en de draagwijdte van het bezoek uiteenzetten;
- aangeven welke documentatie nodig is voor de inspectie, bijvoorbeeld lijsten van lopend en voltooid onderzoek, onderzoekplannen, standaardwerkvoorschriften en onderzoeksrapporten. Bij deze gelegenheid dient overeenstemming te worden bereikt over de toegang tot relevante documenten en moeten zo nodig regelingen worden getroffen voor het kopiëren daarvan;
- een duidelijk inzicht krijgen in of informatie vragen omtrent de organisatiestructuur en het personeelsbestand van de instelling;
- informeren of er in de delen van de onderzoekinstelling waar GLP-onderzoek wordt uitgevoerd, ook onderzoek wordt uitgevoerd waarvoor de GLP-beginselen niet gelden;
- een eerste keuze maken uit de delen van de instelling die tijdens de inspectie zullen worden onderzocht;
- beschrijven welke documenten en specimens nodig zijn voor de audit van lopend of voltooid onderzoek;
- aangeven dat er aan het eind van de inspectie een afsluitend gesprek zal worden gehouden.

Alvorens een inspectie verder uit te voeren, is het raadzaam dat de inspecteurs contact opnemen met de afdeling kwaliteitsbewaking van de onderzoekinstelling.

Over het algemeen zal het nuttig zijn dat inspecteurs tijdens de inspectie van een instelling worden vergezeld door een lid van de afdeling kwaliteitsbewaking van de instelling.

Inspecteurs kunnen verlangen dat zij de beschikking krijgen over een ruimte waar zij documenten kunnen onderzoeken en andere activiteiten kunnen verrichten.

### *Organisatie en personeel*

*Doel:* nagaan of de onderzoekinstelling beschikt over voldoende en afdoende gekwalificeerd personeel en ondersteunende diensten voor de aard en hoeveelheid van het uitgevoerde

onderzoek, of de organisatorische structuur aan de eisen voldoet en of het beleid van de leiding ten aanzien van opleiding en bescherming van de gezondheid van het personeel in overeenstemming is met het onderzoek dat in de instelling plaatsvindt.

De leiding dient te worden verzocht bepaalde documenten te verstrekken, bijvoorbeeld:

- plattegronden;
- grafische voorstellingen van de bestuurlijke en wetenschappelijke organisatie van de instelling;
- cv's van het personeel dat betrokken is bij de voor de study audits geselecteerde typen onderzoek;
- lijst(en) van lopend en voltooid onderzoek met informatie over het type onderzoek, begin- en einddatum, testsysteem, toedieningswijze van de te testen stof en naam van de onderzoeker;
- een beschrijving van het beleid inzake de bescherming van de gezondheid van het personeel;
- een beschrijving van de taken van het personeel en programma's en registratie voor de opleiding van het personeel;
- een register voor de standaardwerkvoorschriften van de instelling;
- specifieke standaardwerkvoorschriften in verband met de studies of de werkwijzen die worden geïnspecteerd of geaudit;
- lijst(en) van onderzoekers en opdrachtgevers die geassocieerd zijn met de te auditen studies.

De inspecteur controleert met name:

- lijsten van lopend en voltooid onderzoek om het niveau van de door de onderzoekinstelling uitgevoerde werkzaamheden te beoordelen;
- de identiteit en de kwalificaties van de onderzoeker(s), het hoofd van de afdeling kwaliteitsbewaking en ander personeel;
- of er standaardwerkvoorschriften zijn voor alle relevante onderzoeksgebieden.

#### *Het programma voor kwaliteitsbewaking*

*Doel:* nagaan of de mechanismen die worden gebruikt om de leiding te verzekeren dat het onderzoek overeenkomstig de GLP-beginselen wordt uitgevoerd, toereikend zijn.

Het hoofd van de afdeling kwaliteitsbewaking moet worden verzocht uiteen te zetten welke systemen en methodes worden gebruikt voor inspecties van en toezicht op onderzoek in het kader van de kwaliteitsbewaking en welk systeem wordt gebruikt om de waarnemingen die ten behoeve van kwaliteitsbewaking worden gedaan, vast te leggen. De inspecteurs controleren:

- de kwalificaties van het hoofd van de afdeling kwaliteitsbewaking en van alle personeel van deze afdeling;
- of de afdeling kwaliteitsbewaking onafhankelijk van het bij het onderzoek betrokken personeel functioneert;
- hoe de afdeling kwaliteitsbewaking inspecties plant en uitvoert en de aangegeven kritieke fasen in een onderzoek controleert en welke middelen er beschikbaar zijn voor inspecties en toezicht ten behoeve van kwaliteitsbewaking;
- of er, indien de onderzoeken zo kort duren dat het niet haalbaar is elk onderzoek afzonderlijk te controleren, voorzieningen zijn getroffen om steekproefsgewijze controles te verrichten;
- de omvang en diepgang van de kwaliteitsbewaking in alle fasen van de uitvoering van het onderzoek;
- de omvang en diepgang van de kwaliteitsbewaking bij routinewerkzaamheden in de onderzoekinstelling;
- de procedures voor kwaliteitsbewaking die worden gevolgd om het eindrapport te controleren op overeenstemming met de onbewerkte gegevens;
- of de leiding rapporten ontvangt van de afdeling kwaliteitsbewaking over problemen die afbreuk kunnen doen aan de kwaliteit of integriteit van een studie;
- de maatregelen die de afdeling kwaliteitsbewaking treft indien er afwijkingen worden gevonden;
- de eventuele rol van de afdeling kwaliteitsbewaking als onderzoek of delen van onderzoek plaatsvinden in contractlaboratoria;
- de eventuele rol van de afdeling kwaliteitsbewaking bij de beoordeling, herziening en bijwerking van de standaardwerkvoorschriften.

#### *Voorzieningen*

*Doel:* nagaan of de omvang, het ontwerp en de locatie van de onderzoekinstelling, binnen of buiten, voldoen aan de eisen van het onderzoek dat daar wordt uitgevoerd.

De inspecteur controleert of:

- het ontwerp een voldoende mate van scheiding toelaat, zodat bijvoorbeeld te testen stoffen, dieren, voeders en pathologische specimens van een bepaald onderzoek niet met die van een ander kunnen worden verward;
- er goed functionerende procedures voor klimaatbewaking en -registratie zijn in kritische ruimten zoals ruimten voor dieren en andere biologische testsystemen, opslagruimten voor te testen stoffen en laboratoriumruimten;
- de algemene gang van zaken in de verschillende voorzieningen goed is en er, zo nodig, procedures zijn voor de bestrijding van ongewenste organismen.

#### *Verzorging, huisvesting en onderbrenging van biologische testsystemen*



*Doel:* indien in de onderzoekinstelling onderzoek wordt verricht waarbij dieren of andere biologische testsystemen worden gebruikt, nagaan of de voorzieningen en voorwaarden voor de verzorging, huisvesting en onderbrenging ervan toereikend zijn om stress en andere problemen die het testsysteem en dus de kwaliteit van de gegevens kunnen beïnvloeden, te vermijden.

Het is mogelijk dat in een instelling onderzoek wordt verricht waarvoor een verscheidenheid aan dier- of plantensoorten, alsmede microbiële of andere cellulaire of subcellulaire systemen nodig is. De aard van de gebruikte testsystemen is bepalend voor de aspecten van de verzorging, huisvesting of onderbrenging die door de inspecteur worden gecontroleerd. Aan de hand van zijn beoordelingsvermogen gaat de inspecteur na of:

- er voldoende voorzieningen zijn voor de gebruikte testsystemen en voor de onderzoekvereisten;
- er regelingen zijn om dieren en planten die in de instelling worden binnengebracht onder quarantaine te stellen en of deze regelingen naar behoren functioneren;
- er regelingen zijn om dieren (of zo nodig andere elementen van een testsysteem), waarvan bekend is of vermoed wordt dat zij ziek zijn of dragers van een ziekte zijn, te isoleren;
- gezondheid, gedrag en andere aspecten, al naar gelang het type testsysteem, voldoende worden gecontroleerd en geregistreerd;
- de apparatuur om de voor elk testsysteem vereiste omgevingscondities te handhaven adequaat, goed onderhouden en doelmatig is;
- dierenkooien, rekken, tanks en andere behuizingen alsmede bijkomende uitrusting voldoende schoon worden gehouden;
- analyses om de omgeving en technische installaties te controleren naar behoren worden verricht;
- er voorzieningen zijn voor de verwijdering en vernietiging van dierlijk afval en afval van de testsystemen, welke zodanig functioneren dat overlast van ongedierte, stank, de kans op ziekten en milieuvervuiling minimaal zijn;
- er opslagruimten zijn voor diervoeders of soortgelijke materialen voor alle testsystemen; of deze ruimten niet worden gebruikt voor de opslag van andere materialen, zoals te testen stoffen, bestrijdingsmiddelen of desinfecterende middelen en of zij gescheiden zijn van de ruimten waar dieren gehuisvest zijn of andere biologische testsystemen gehouden worden;
- opgeslagen voeders en strooisel beschermd zijn tegen aantasting als gevolg van slechte omgevingsinvloeden, ongedierte of besmetting.

#### *Apparatuur, materialen, reagentia en specimens*

*Doel:* nagaan of de onderzoekinstelling beschikt over goed opgestelde operationele apparatuur, of hoeveelheid en capaciteit hiervan voldoende zijn voor de onderzoeken die in de instelling worden verricht en of de materialen, reagentia en specimens naar behoren worden geëtiketteerd, gebruikt en opgeslagen.

De inspecteur controleert of:

- de apparatuur schoon is en in goede staat verkeert;
- een registratie wordt bijgehouden van de werking, het onderhoud, de verificatie, de kalibratie en de validering van de meetinstrumenten en apparatuur (met inbegrip van geautomatiseerde systemen);
- materialen en chemicaliën naar behoren zijn geëtiketteerd en bij de juiste temperatuur zijn opgeslagen en of vervaldatum niet worden overschreden. Op etiketten van reagentia dienen herkomst, identiteit, concentratie en/of andere nuttige informatie te worden vermeld;
- de identificatie van de specimens gebeurt in relatie met het testsysteem, onderzoek, aard en datum van verzameling;
- de gebruikte apparaten en materialen de testsystemen niet merkbaar beïnvloeden.

### *Testsystemen*

*Doel:* nagaan of er goede procedures zijn voor de behandeling en controle van de verscheidenheid aan testsystemen die nodig zijn voor het in de instelling verrichte onderzoek, bijvoorbeeld chemische en fysische systemen, cellulaire en microbiële systemen, planten of dieren.

#### Fysische en chemische systemen

De inspecteur controleert of:

- de stabiliteit van test- en referentiestoffen bepaald werd en of de in de onderzoekplannen gespecificeerde referentiestoffen zijn gebruikt, indien dit vereist wordt door de onderzoekplannen;
- gegevens die in geautomatiseerde systemen worden gegenereerd als grafieken, recorder- of computeruitdraaijen, als ruwe gegevens worden geregistreerd en gearchiveerd.

#### Biologische testsystemen

Afgezien van de relevante aspecten die hierboven worden genoemd met betrekking tot de verzorging, huisvesting of onderbrenging van biologische testsystemen, controleert de inspecteur of:

- testsystemen worden gebruikt zoals aangegeven in de onderzoekplannen;
- testsystemen tijdens het onderzoek in voldoende mate en, indien nodig en van toepassing, op eenduidige wijze geïdentificeerd zijn; dat er registratie van de ontvangst van testsystemen plaatsvindt en dat het aantal ontvangsten, gebruikte, vervangen of gedankte testsystemen volledig wordt vastgelegd;
- de huisvesting of kooien van testsystemen op duidelijke wijze voorzien zijn van identificatie met alle vereiste informatie;

- onderzoeken die met dezelfde diersoorten (of dezelfde biologische testsystemen) maar met verschillende stoffen worden verricht, voldoende van elkaar gescheiden zijn;
- diersoorten (en andere biologische testsystemen) qua ruimte of tijd voldoende gescheiden zijn;
- de omgeving waarin het biologische testsysteem zich bevindt, overeenstemt met de specificaties in het onderzoekplan of in de standaardwerkvoorschriften wat aspecten als temperatuur of dag- en nachtcyclus betreft;
- de ontvangst, behandeling, huisvesting of herberging, verzorging en beoordeling van de gezondheid worden geregistreerd op een wijze die voor de testsystemen geschikt is;
- onderzoek, quarantaine, morbiditeit, mortaliteit, gedrag, diagnose en behandeling van dierlijke en plantaardige testsystemen of andere soortgelijke aspecten, al naar gelang de aard van het biologische testsysteem schriftelijk wordt vastgelegd;
- er voorzieningen zijn getroffen voor een correcte verwijdering van testsystemen na afloop van het onderzoek.

#### *Test- en referentiestoffen*

*Doel:* nagaan of de onderzoekinstelling procedures heeft: i) om ervoor te zorgen dat identiteit, sterkte, hoeveelheid en samenstelling van test- en referentiestoffen overeenstemmen met de specificaties en ii) om deze stoffen naar behoren te ontvangen en op te slaan.

De inspecteur controleert of:

- er schriftelijke registratie plaatsvindt van de ontvangst (met inbegrip van identificatie van de verantwoordelijke persoon) en van de behandeling, de bemonstering, het gebruik en de opslag van test- en referentiestoffen;
- verpakkingen van test- of referentiestoffen naar behoren geëtiketteerd zijn;
- de opslagomstandigheden geschikt zijn voor het behoud van de concentratie, zuiverheid en stabiliteit van de test- en referentiestoffen;
- de bepaling van de identiteit, de zuiverheid, de samenstelling en de stabiliteit en maatregelen voor de preventie van contaminatie van de test- en referentiestoffen schriftelijk worden vastgelegd, waar dat van toepassing is;
- er werkvoorschriften zijn om de homogeniteit en stabiliteit van mengsels die test- en referentiestoffen bevatten, te bepalen, waar dat van toepassing is;
- containers van mengsels (of verdunningen) van test- en referentiestoffen geëtiketteerd zijn en aantekening wordt gehouden van de homogeniteit en stabiliteit van de inhoud ervan, waar dat van toepassing is;
- er in het geval van onderzoeken die langer dan vier weken duren, voor analytische doeleinden monsters zijn genomen uit elke charge/lot test- en referentiestoffen en deze voor een geschikte periode zijn bewaard;

- er werkvoorschriften zijn voor het mengen van stoffen teneinde een foutieve identificatie of onderlinge contaminatie te vermijden.

### *Standaardwerkvoorschriften*

*Doel:* nagaan of de onderzoekinstelling beschikt over op schrift gestelde standaardwerkvoorschriften voor alle belangrijke aspecten van de werkzaamheden, aangezien het toepassen van op schrift gestelde standaardwerkvoorschriften één van de belangrijkste beheerstechnieken voor de controle van de werkzaamheden in de instelling is. Deze voorschriften hebben rechtstreeks betrekking op de routinewerkzaamheden in de door de onderzoekinstelling uitgevoerde onderzoeken.

De inspecteur controleert of:

- er in elke ruimte onmiddellijk beschikbare relevante geautoriseerde exemplaren van de standaardwerkvoorschriften voorhanden zijn;
- er procedures zijn voor de herziening en bijwerking van de standaardwerkvoorschriften;
- eventuele wijzigingen of veranderingen van standaardwerkvoorschriften zijn geautoriseerd en gedateerd;
- er een historisch archief van de standaardwerkvoorschriften wordt bijgehouden;
- er standaardwerkvoorschriften beschikbaar zijn voor ten minste de volgende activiteiten:
  - i) ontvangst, bepaling van de identiteit, zuiverheid, samenstelling en stabiliteit, etikettering, behandeling, bemonstering, gebruik en opslag van test- en referentiestoffen,
  - ii) gebruik, onderhoud, reiniging, kalibratie en validering van meetapparatuur, geautomatiseerde systemen en apparatuur voor klimaatbewaking,
  - iii) bereiding van reagentia en formuleringen,
  - iv) bijhouden van aantekeningen, rapporteren, opslaan en terugzoeken van aantekeningen en verslagen,
  - v) inrichting en klimaatbewaking van ruimten waarin de testsystemen zich bevinden,
  - vi) ontvangst, (ver)plaatsing, karakterisering, identificatie en verzorging van testsystemen,
  - vii) behandeling van de testsystemen vóór, tijdens en na afloop van het onderzoek,
  - viii) vernietiging van testsystemen,
  - ix) gebruik van bestrijdingsmiddelen en reinigingsmiddelen,
  - x) activiteiten in het kader van het programma voor kwaliteitsbewaking.

### *Uitvoering van het onderzoek*

*Doel:* verifiëren of er op schrift gestelde onderzoeksplannen bestaan en of deze plannen en de wijze waarop het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming zijn met de GLP-beginselen.

De inspecteur controleert of:

- het onderzoeksplan is ondertekend door de onderzoekleider;
- eventuele wijzigingen in het onderzoeksplan door de onderzoekleider zijn ondertekend en gedateerd;
- de datum waarop het onderzoeksplan door de opdrachtgever is goedgekeurd, vermeld is (indien van toepassing);
- metingen, waarnemingen en onderzoeken in overeenstemming zijn met het onderzoeksplan en de relevante standaardwerkvoorschriften;
- de resultaten van deze metingen, waarnemingen en onderzoeken rechtstreeks, onmiddellijk, nauwkeurig en leesbaar zijn geregistreerd, ondertekend (of geparafeerd) en gedateerd;
- eventuele veranderingen in de onbewerkte gegevens, ook die welke in computers zijn opgeslagen, eerdere vermeldingen niet onleesbaar maken, of de reden voor de verandering wordt vermeld en of de voor de verandering verantwoordelijke persoon en de datum waarop deze is aangebracht zijn vermeld;
- met de computer gegenereerde of in de computer opgeslagen gegevens terug te vinden zijn en de procedures om deze gegevens tegen wijzigingen door onbevoegden of verlies te beschermen toereikend zijn;
- de in het onderzoek gebruikte computersystemen betrouwbaar en accuraat zijn en zijn gevalideerd;
- eventuele onverwachte gebeurtenissen, die in de onbewerkte gegevens zijn geregistreerd, zijn onderzocht en geëvalueerd;
- de in de (tussentijdse of definitieve) onderzoeksrapporten vermelde resultaten consistent en volledig zijn en of zij een juiste weergave vormen van de onbewerkte gegevens.

### *Rapportage van onderzoekresultaten*

*Doel:* nagaan of de eindrapporten zijn opgesteld volgens de GLP-beginselen.

Bij het onderzoek van een eindrapport controleert de inspecteur of:

- het rapport door de onderzoekleider is ondertekend en gedateerd om aan te geven dat hij de verantwoordelijkheid op zich neemt voor de geldigheid van het onderzoek en bevestigt dat het onderzoek in overeenstemming met de GLP-beginselen is uitgevoerd;

- het rapport door andere belangrijke onderzoekers is ondertekend en gedateerd als het verslagen omvat van andere disciplines die hebben meegewerkt;
- in het rapport een ondertekende en gedateerde verklaring inzake kwaliteitsbewaking is opgenomen;
- wijzigingen zijn aangebracht door daartoe verantwoordelijk personeel;
- de plaats waar alle monsters, specimens en ruwe gegevens zijn gearchiveerd, is vermeld.

### *Opslag en bewaring van vastgelegde gegevens*

*Doel:* nagaan of de instelling informatie op de juiste wijze heeft vastgelegd en gerapporteerd en of er goede voorzieningen zijn getroffen om vastgelegde gegevens en materialen veilig op te slaan en te bewaren.

De inspecteur controleert:

- of er een voor het archief verantwoordelijke persoon is aangewezen;
- de archiefvoorzieningen voor de opslag van onderzoekplannen, ruwe gegevens (ook die van afgebroken GLP-onderzoeken), eindrapporten, monsters en specimens en overzichten van de scholing en opleiding van het personeel;
- de procedures voor het terugzoeken van gearchiveerd materiaal;
- de procedures waarbij de toegang tot het archief beperkt is tot geautoriseerd personeel en waarbij registraties worden bijgehouden van diegenen die toegang hebben gehad tot ruwe gegevens, microscopische preparaten, enz.;
- of een inventaris wordt bijgehouden van materiaal dat is verwijderd uit en teruggebracht naar de archieven;
- of vastgelegde gegevens en materialen worden bewaard gedurende en vereiste of gewenste periode en zijn beschermd tegen verlies of beschadiging als gevolg van brand, schadelijke omgevingsinvloeden, enz.

### **Study audits**

In het kader van inspecties in onderzoekinstellingen zullen meestal ook study audits plaatsvinden, waarbij lopend of voltooid onderzoek wordt beoordeeld. Vaak vragen de bevoegde instanties ook om specifieke study audits, die onafhankelijk van de inspecties in onderzoekinstellingen kunnen worden uitgevoerd. Gezien de grote verscheidenheid aan soorten onderzoek die voor een audit in aanmerking komen, kunnen slechts algemene leidraden worden gegeven. De inspecteurs en anderen die bij study audits betrokken zijn, zullen wat de aard en de omvang van hun onderzoek betreft altijd een beroep moeten doen op hun beoordelingsvermogen.

Het doel moet zijn het onderzoek te reconstrueren door het eindrapport te vergelijken met het onderzoekplan, de relevante standaardwerkvoorschriften, ruwe gegevens en ander gearchiveerd materiaal.

In voorkomend geval kan het nodig zijn dat de inspecteurs een beroep doen op andere deskundigen om een effectieve study audit uit te voeren, bijvoorbeeld als weefselcoupes onder een microscoop moeten worden onderzocht.

Bij de uitvoering van een study audit moet de inspecteur:

- namen, taakomschrijvingen en een overzicht van de opleiding en ervaring van een aantal bij het onderzoek betrokken medewerkers, bijvoorbeeld de onderzoekleider en de voornaamste onderzoekers, ontvangen;
- controleren of er voldoende personeel is met een opleiding op gebieden die voor het verrichte onderzoek van belang zijn;
- vaststellen welke specifieke apparatuur of speciale uitrusting voor het onderzoek zijn gebruikt en de kalibratiegegevens en het onderhouds- en servicedossier van de apparatuur onderzoeken;
- de gegevens over de stabiliteit van teststoffen, analyses en formuleringen van deze stoffen, analyses van voeder, enz., onderzoeken;
- trachten, zo mogelijk door middel van interviews, na te gaan met welke taken een aantal bij het onderzoek betrokken medewerkers tijdens het onderzoek belast was, om na te gaan of deze medewerkers voldoende tijd hadden om de in het onderzoekplan of rapport gespecificeerde taken te vervullen;
- kopieën verzamelen van alle documentatie die betrekking heeft op controleprocedures of die een integraal deel uitmaakt van het onderzoek, zoals:
  - i) het onderzoekplan,
  - ii) de standaardwerkvoorschriften die werden gehanteerd op het tijdstip waarop het onderzoek plaatsvond,
  - iii) logboeken, laboratoriaantekenboeken, dossiers, losse aantekeningen, uitdraaien van computergegevens, enz., controleberekeningen, indien van toepassing,
  - iv) het eindrapport.

In onderzoeken waarin gebruik wordt gemaakt van dieren (knaagdieren en andere zoogdieren), dienen de inspecteurs een bepaald percentage dieren individueel te volgen vanaf hun aankomst in de onderzoekinstelling tot en met autopsie. Met name dienen zij te letten op de vastgelegde gegevens ten aanzien van:

- lichaamsgewicht van de dieren, opname van voedsel en water, formulering en dosering, enz.,
- klinische waarnemingen en autopsiebevindingen,
- klinische chemie,
- pathologie.

### **Voltooiing van de inspectie of study audit**

Als een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit voltooid is, dient de inspecteur bereid te zijn de conclusies tijdens een afsluitend gesprek te bespreken met vertegenwoordigers van de onderzoekinstelling en dient hij een schriftelijk rapport (het inspectierapport) op te stellen.

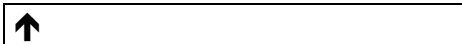
Bij de inspectie van een grote onderzoekinstelling zal waarschijnlijk een aantal kleinere afwijkingen van de GLP-beginselen aan het licht komen, maar deze zullen in de regel niet ernstig genoeg zijn om afbreuk te doen aan de geldigheid van het in die onderzoekinstelling verrichte onderzoek. In dergelijke gevallen kan een inspecteur zonder bezwaar rapporteren dat de onderzoekinstelling op grond van de door de (nationale) instantie voor GLP-toezicht opgestelde criteria te werk gaat volgens de GLP-beginselen. De onderzoekinstelling dient evenwel in kennis te worden gesteld van de gevonden onvolkomenheden of gebreken en de leiding dient toe te zeggen dat er maatregelen zullen worden getroffen om hier iets aan te doen.

Het kan nodig zijn dat de inspecteur de onderzoekinstelling na een zekere tijd opnieuw bezoekt om te controleren of de nodige maatregelen zijn genomen.

Indien tijdens een inspectie in een onderzoekinstelling of een study audit een ernstige afwijking van de GLP-beginselen aan het licht komt, die naar de mening van de inspecteur afbreuk kan doen aan de geldigheid van het onderzoek of ander in de instelling verricht onderzoek, dient de inspecteur dit te rapporteren aan de (nationale) instantie voor GLP-toezicht. De maatregelen die door deze instantie en/of de bevoegde instantie worden genomen, zijn afhankelijk van de aard en omvang van de afwijking en van de wettelijke en/of bestuursrechtelijke bepalingen in het programma voor de naleving van GLP.

Indien een study audit is uitgevoerd op verzoek van een bevoegde instantie, wordt een volledig verslag van de bevindingen opgemaakt, dat via de desbetreffende (nationale) instantie voor GLP-toezicht aan de betrokken bevoegde instantie wordt toegezonden.





## **BIJLAGE II**

### **Deel A**

#### **Ingetrokken richtlijn en achtereenvolgende wijzigingen (bedoeld in artikel 9)**

Richtlijn 88/320/EEG van de Raad	(PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35)
Richtlijn 90/18/EEG van de Commissie	(PB L 11 van 13.1.1990, blz. 37)
Richtlijn 1999/12/EG van de Commissie	(PB L 77 van 23.3.1999, blz. 22)

### **Deel B**

#### **Termijnen voor omzetting (bedoeld in artikel 9)**

Richtlijn	Uiterste datum voor omzetting
88/320/EEG	1 januari 1989
90/18/EEG	1 juli 1990
1999/12/EG	30 september 1999

---

BIJLAGE III

CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 88/320/EEG	Onderhavige richtlijn
Artikelen 1 – 6	Artikelen 1 – 6
_____	Artikel 7
Artikel 7	Artikel 8
Artikel 8	_____
Artikel 9	_____
_____	Artikel 9
_____	Artikel 10
Artikel 10	Artikel 11
Bijlage	Bijlage I
_____	Bijlage II
_____	Bijlage III