

SLP-3 MONITOROVÁNÍ SHODY SE SPRÁVNOU LABORATORNÍ PRAXÍ, PROVÁDĚNÍ KONTROL TESTOVACÍCH ZAŘÍZENÍ A AUDITŮ STUDIÍ

Platnost od 1.2. 2002

Následující text vychází z dokumentů Sekce životního prostředí OECD č. 2 (Guidance for GLP Monitoring Authorities; Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice) a č. 3 (Guidance for GLP Monitoring Authorities; Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits) přijatých dne 9. 3. 1995 Radou OECD pod označením [C(95)8(Final)]. Oba dokumenty jsou také přílohou směrnice Commission Directive 1999/12/EC.

V oblasti léčiv se tyto dokumenty staly závaznými uveřejněním v příloze vyhlášky Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 504/2000 Sb., kterou se stanoví správná laboratorní praxe v oblasti léčiv., kde je stanoveno, že zásady postupu při sledování podmínek dodržování správné laboratorní praxe, platné pro země OECD, se zveřejňují ve Věstníku Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Část A tohoto pokynu definuje prvky, které slouží jako podklad pro vytvoření Národního programu SLP. Část B slouží jako vodítko k provádění kontrol.

Analogický dokument je souběžně uveřejněn ve Věstníku Ministerstva životního prostředí.

ČÁST A

POKYNY K MONITOROVÁNÍ SHODY SE SPRÁVNOU LABORATORNÍ PRAXÍ

Pro usnadnění vzájemného uznávání údajů při jejich předkládání správním orgánům členských států OECD je nezbytná harmonizace přijatých postupů monitorování shody se správnou laboratorní praxí a porovnatelnost jejich jakosti a obsahu. Cílem části A tohoto pokynu je doporučit struktury, mechanismy a postupy při vytváření národních programů monitorování shody se správnou laboratorní praxí (SLP) tak, aby byly tyto programy mezinárodně přijatelné.

DEFINICE POJMŮ

V tomto pokynu platí definice pojmů uvedené v §1 vyhlášky č. 504/2000 Sb.. Dále platí následující definice:

- *zásadami SLP* se rozumějí zásady správné laboratorní praxe, které jsou uvedeny v příloze vyhlášky č. 504/2000 Sb., část II.
- *monitorováním shody se SLP* se rozumějí periodické kontroly testovacích zařízení anebo auditů studií za účelem ověření shody se zásadami SLP,
- *národním programem shody se SLP* se rozumí podrobný projekt zavedený členským státem na svém území za účelem ověření shody testovacích zařízení se správnou laboratorní praxí prostřednictvím kontrol a auditů studií,
- *národním monitorovacím orgánem SLP* se rozumí orgán zřízený v členském státě, který je odpovědný za monitorování shody testovacích zařízení se SLP na svém území a za další činnosti související se SLP, kterou upravuje národní legislativa. V členském státě může být ustaveno více takových orgánů,
- *kontrolou testovacího zařízení* se rozumí prověření postupů a praktik testovacího zařízení na místě za účelem posouzení míry shody se zásadami SLP. Během kontroly se posuzují způsob řízení, pracovní postupy testovacího zařízení, provádějí se pohovory s nejdůležitějšími technickými pracovníky; údaje získané v testovacím zařízení se posuzují a o jejich jakosti a integritě se podává zpráva,
- *auditem studie* se rozumí porovnávání primárních údajů a souvisejících záznamů s průběžnou nebo závěrečnou zprávou s cílem zjistit, zda byly primární údaje řádně uvedeny a zda se testování uskutečnilo v souladu s plánem studie a se standardními operačními postupy; slouží k získání dalších informací neuvedených v závěrečné zprávě, a k určení, zda nebyly při zpracování údajů použity postupy, které by mohly snížit jejich validitu,
- *inspektorem* se rozumí osoba, která provádí kontroly testovacích zařízení a auditů studií na základě pověření národním monitorovacím orgánem SLP,
- *mírou shody se SLP* se rozumí úroveň shody testovacího zařízení se zásadami SLP, posouzená národním monitorovacím orgánem SLP,
- *správním orgánem* se rozumí orgán státní správy s právní odpovědností za výkon státní správy v oblasti chemikálií

PRVKY POSTUPU MONITOROVÁNÍ SHODY SE SPRÁVNOU LABORATORNÍ PRAXÍ

Řízení

Za národní program shody se SLP odpovídá řádně ustavený, právně identifikovatelný orgán přiměřeně vybavený pracovníky a pracující ve stanoveném právním rámci.

Členské státy:

- zajistí, aby národní monitorovací orgán SLP byl bezprostředně odpovědný za vhodnou skupinu inspektorů, kteří mají nezbytné technické a vědecké zkušenosti, nebo aby nesl za takovou skupinu konečnou odpovědnost,
- zveřejní dokumenty vztahující se k přijetí zásad SLP na svém území,
- zveřejní dokumenty uvádějící podrobnosti o národním programu shody se SLP, včetně informací o právním a správním rámci, v nichž se program naplňuje, a odkazy na zveřejněné zákony, normativní dokumenty (např. předpisy a nařízení), kontrolní příručky, návody, četnosti kontrol a kritéria pro provádění kontrol atd.,
- uchovávají záznamy o testovacích zařízeních podrobených kontrolám (a o míře jejich shody se SLP) a o studiích podrobených auditům pro národní nebo mezinárodní účely.

Důvěrnost

Národní kontrolní orgán SLP má přístup k obchodně cenným informacím a může vynášet obchodně citlivé dokumenty z testovacího zařízení nebo se o nich může podrobně vyjadřovat ve svých protokolech.

Členské státy:

- přijmou opatření, aby nejen inspektoři, ale i všechny ostatní osoby mající přístup k důvěrným informacím zachovávaly v rámci činností souvisejících s monitorováním shody se SLP, důvěrnost,
- zajistí, aby protokol o kontrole testovacího zařízení a o auditu studie byly přístupné pouze správním orgánům a podle potřeby testovacímu zařízení, které bylo podrobeno kontrole, nebo které má vztah ke studii podrobené auditu, nebo zadavatelům studie. Ostatním mohou být poskytnuty pouze po odstranění důvěrných informací.

Pracovníci a výcvik

Národní monitorovací orgán SLP:

- zajistí, aby byl k dispozici odpovídající počet inspektorů.
Požadovaný počet inspektorů závisí na:
 - a) počtu testovacích zařízení zahrnutých do národního programu shody se SLP;
 - b) četnosti, s níž má být hodnocena míra shody testovacích zařízení se SLP;
 - c) počtu a složitosti studií provedených těmito testovacími zařízeními;
 - d) počtu speciálních kontrol nebo auditů požadovaných správními orgány,
- zajistí, aby byli inspektoři přiměřeně kvalifikováni a školeni.
Inspektoři musí mít kvalifikaci a praktické zkušenosti v rozsahu vědeckých odvětví odpovídajících testování chemických látek včetně léčiv.

Národní monitorovací orgán SLP:

- a) zabezpečí vhodné školení inspektorů SLP, přičemž se bere v úvahu jejich individuální kvalifikace a zkušenosti;
 - b) podpoří konzultace, včetně případných společných školení, s pracovníky národních monitorovacích orgánů SLP v jiných členských státech, s cílem prohloubení mezinárodní harmonizace v interpretaci a používání zásad SLP a v kontrole shody s těmito zásadami,
- zajistí, aby pracovníci národního monitorovacího orgánu, včetně expertů pracujících na základě smlouvy, neměli finanční ani jiné zájmy v testovacích zařízeních podrobených kontrole, na studiích podrobených auditu nebo ve společnostech zadávajících tyto studie,
 - vybaví inspektory vhodnými identifikačními prostředky (např. průkazy totožnosti).

Inspektoři mohou být:

- stálými pracovníky národního monitorovacího orgánu SLP,
- stálými pracovníky orgánu, který není součástí národního monitorovacího orgánu SLP,
- zaměstnání smluvně nebo jiným způsobem zavázání k provádění kontrol testovacích zařízení a auditů studií národním monitorovacím orgánem SLP.

V posledních dvou případech nese národní monitorovací orgán SLP konečnou odpovědnost za určení míry shody testovacího zařízení se SLP, za jakost a přijatelnost auditu studie a za provedení jakýchkoli nezbytných opatření, která vycházejí z výsledků kontroly testovacího zařízení nebo na auditu studie.

Národní programy shody se SLP

Monitorování shody se SLP je zaměřeno na zjištění, zda testovací zařízení zavedla zásady SLP k provádění studií a zda jsou schopna zajistit, aby měly výsledné údaje náležitou jakost. Členské státy zveřejní podrobnosti svých národních programů shody se SLP, jak bylo uvedeno výše. Takové informace musí mimo jiné:

- definovat účel a rozsah programu.
Národní program shody se SLP může zahrnovat pouze omezenou oblast chemických látek, například průmyslové chemikálie, prostředky na ochranu rostlin, léčiva atd., nebo může zahrnovat veškeré chemické látky. Rozsah monitorování shody se definuje jak s ohledem na kategorie chemických látek, tak na druhy testů, kterým jsou podrobovány, například fyzikální, chemické, testy toxicity nebo ekotoxicity.
- poskytovat údaje o mechanismu, kterým jsou testovací zařízení zařazována do programu.
Aplikace zásad SLP pro získávání údajů o bezpečnosti se zřetelem na zdraví a životní prostředí ke správním účelům může být povinná. Musí existovat mechanismus, podle něhož je sledována příslušným národním monitorovacím orgánem SLP shoda testovacích zařízení se zásadami SLP.

- poskytovat informace o kategoriích kontrol testovacích zařízení nebo o auditech studií.

Národní program shody se SLP zahrnuje:

- a) kontroly testovacích zařízení. Tyto kontroly zahrnují jak celkové kontroly testovacích zařízení, tak i audity jedné nebo několika probíhajících nebo ukončených studií;
 - b) speciální kontroly testovacích zařízení nebo audity studií, které se uskutečňují na žádost správních orgánů, vyvolanou například pochybnostmi o údajích předkládaných správnímu orgánu,
- stanovit oprávnění inspektorů ke vstupu do testovacích zařízení a k přístupu inspektorů k údajům, které jsou ve vlastnictví testovacího zařízení (včetně vzorků, standardních operačních postupů (SOP), další dokumentace atd.).
Ačkoliv za normálních okolností inspektoři nevstupují do testovacích zařízení proti vůli vedení testovacího zařízení, může být za určitých okolností, vstup do testovacího zařízení a přístup k údajům nezbytný z důvodu ochrany veřejného zdraví nebo životního prostředí. Pro takové případy musí být národní monitorovací orgán SLP vybaven patřičnými pravomocemi.
 - popsat postupy kontrol testovacích zařízení a auditů studie, které slouží k ověření shody se SLP.

- V dokumentaci se uvedou postupy, které se používají ke zkoumání organizační struktury i podmínek, za nichž se plánují, provádějí, kontrolují a zaznamenávají studie. Pokyny pro takové postupy jsou uvedeny v části B tohoto pokynu,
- popsat činnosti, které mohou následovat po kontrolách testovacích zařízení nebo po auditech studií.

Činnosti následující po kontrolách testovacích zařízení a auditech studií

Po ukončení kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie vypracuje inspektor písemný protokol o jejich výsledcích.

V případě, že se během kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie nebo po jejich ukončení zjistí odchylky od zásad SLP, provedou členské státy odpovídající kroky. Tyto kroky jsou popsány v dokumentech národního monitorovacího orgánu SLP.

Pokud kontrola testovacího zařízení nebo audit studie vykáže pouze malé odchylky od zásad SLP, musí vedení testovacího zařízení zajistit nápravu těchto malých odchylek. Inspektor může provést ve stanovené době následnou kontrolu zařízení, aby ověřil, zda byla náprava provedena.

Tam, kde nebyly zjištěny žádné nebo jen malé odchylky, národní kontrolní orgán SLP:

- vydá prohlášení, že v testovacím zařízení byla provedena kontrola a bylo zjištěno, že zařízení pracuje ve shodě se zásadami SLP. Prohlášení uvádí datum kontroly testovacího zařízení a v případě potřeby kategorie testů, které byly podrobeny kontrole. Takové prohlášení se použije rovněž k poskytování informací národním kontrolním orgánům SLP v jiných členských zemích, nebo
- poskytne správnímu orgánu, který požadoval audit studie, podrobnou zprávu o zjištěných poznatcích.

Jestliže byly zjištěny závažné odchylky, rozhodnou národní monitorovací orgány SLP podle konkrétních okolností každého případu a podle právních a správních ustanovení, kterými bylo monitorování shody se SLP v jejich zemích zavedeno. Národní monitorovací orgán zejména:

- vydá prohlášení, které uvádí podrobnosti o zjištěných nedostatcích nebo chybách, které mohou ovlivnit integritu studií prováděných v testovacím zařízení,
- vydá doporučení správnímu (řídícímu) orgánu, aby studii odmítl,
- přeruší kontroly tohoto testovacího zařízení nebo auditu jeho studií a pokud je to administrativně možné, vyřadí testovací zařízení z národního programu shody se SLP nebo ze všech existujících seznamů nebo registrů zařízení, která se podrobují inspekcím kontrolám SLP,
- požaduje, aby bylo k určitým zprávám o studiích připojeno prohlášení popisující podrobně odchylky,
- podá žalobu tam, kde k tomu opravňují okolnosti, a kde to dovolují právní nebo správní postupy.

Postupy při odvolávání

Problémy nebo rozdíly v názorech mezi inspektory a vedením testovacího zařízení se obvykle řeší v průběhu kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie. Dosáhnout shody však není vždy možné. Proto musí existovat postup, kterým testovací zařízení vyjádří své námítky proti závěrům kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie nebo proti opatřením, která navrhuje národní monitorovací orgán SLP.

ČÁST B

POKYNY K PROVÁDĚNÍ KONTROL TESTOVACÍCH ZAŘÍZENÍ A AUDITŮ STUDIÍ

Účelem této části pokynu je poskytnout návod k provádění kontrol testovacích zařízení a auditů studií, který je navzájem přijatelný pro členské země OECD. Týká se především kontrol testovacích zařízení, což je činnost, která zabírá většinu času inspektorů SLP. Kontroly testovacích zařízení obvykle zahrnují také audit studie nebo hodnocení studie, ale audit studie se také někdy provádějí na žádost například správního orgánu. Obecný postup provádění auditu studie je popsán na konci této části.

Kontroly testovacích zařízení se provádějí s cílem určit míru shody testovacích zařízení a studií se zásadami SLP a ke stanovení integrity údajů, aby se ověřilo, že výsledné údaje mají přijatelnou jakost pro hodnocení a rozhodování národních správních orgánů. Výsledkem kontrol jsou protokoly, které popisují míru shody testovacího zařízení se zásadami SLP. Kontroly testovacích zařízení se obvykle uskutečňují pravidelně, standardním způsobem, aby byla dokumentována míra shody testovacích zařízení se SLP.

Další vysvětlení řady bodů uvedených v této části přílohy lze získat v příslušných dokumentech SLP OECD.

DEFINICE POJMŮ

Definice pojmů podle „Zásad správné laboratorní praxe OECD“ (viz příloha Commission Directive 1999/11/EC, část 1) jsou uvedeny v § 1 vyhlášky č. 504/2000 Sb.

KONTROLA TESTOVACÍCH ZAŘÍZENÍ

Kontroly prováděné za účelem zjištění shody se zásadami SLP mohou probíhat v jakémkoli testovacím zařízení, které získává údaje o nebezpečných vlastnostech vzhledem k rizikům na zdraví a životní prostředí určené k předkládání správním orgánům. Inspektori mohou provádět audit údajů, které se vztahují k fyzikálním, chemickým, toxickým a ekotoxickým vlastnostem látek a přípravků. V některých případech mohou inspektori požadovat pomoc expertů na určité odborné oblasti.

Značná různorodost testovacích zařízení (jak v konkrétním uspořádání, tak i ve struktuře řízení) znamená spolu s různými typy prováděných studií, že inspektori musí používat vlastní úsudek k posouzení míry a rozsahu shody se zásadami SLP. Inspektori by však měli usilovat o konzistentní přístup hodnocení, zda byla v případě určitého testovacího zařízení nebo studie dosažena přijatelná míra shody s každou zásadou SLP.

V následujících částech pokynu jsou uvedeny různé pohledy na testovací zařízení, a na jeho pracovníky a postupy, které jsou předmětem zkoumání inspektorů. V každé části je charakterizován účel a uveden názorný seznam položek, které přicházejí v úvahu v průběhu kontroly testovacího zařízení. Tyto seznamy není možno považovat za vyčerpávající.

Inspektoři se nezabývají odborným návrhem studie nebo interpretací výsledků studie vzhledem k rizikům pro lidské zdraví a životní prostředí. Za tyto aspekty odpovídají správní orgány, kterým se údaje předkládají.

Kontroly testovacích zařízení a auditů studií nutně narušují normální činnost zařízení. Inspektoři musí proto vykonávat svou práci způsobem pečlivě naplánovaným, a pokud lze respektovat přání vedení testovacího zařízení vhodným plánováním návštěv jeho jednotlivých částí.

Inspektoři mají během provádění kontrol testovacího zařízení nebo auditů studií přístup k důvěrným, obchodně citlivým informacím. Musí zajistit, aby byly takové informace k dispozici pouze oprávněným osobám. Odpovědnosti inspektorů jsou v tomto smyslu stanoveny národním programem monitorování shody se SLP.

POSTUPY KONTROLY

Příprava ke kontrole – předběžná kontrola ^{*)}

Účel: seznámení inspektorů se strukturou řízení, stavebním uspořádáním a rozsahem studií uskutečněných testovacím zařízením, které bude podrobeno kontrole

Před provedením kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie se inspektoři seznámí s tímto zařízením. Prostudují veškeré existující informace o zařízení, což zahrnuje protokoly o předchozích kontrolách, plány prostor zařízení, organizační řád, zprávy o výsledcích studií, protokoly a životopisy pracovníků. Dokumenty poskytují informace o:

- typu, velikosti a uspořádání testovacího zařízení,
- rozsahu studií, s nimiž se inspektoři budou podle očekávání zabývat během kontroly,
- struktury vedení testovacího zařízení.

Inspektoři se zaměřují zvláště na nedostatky zjištěné při předchozích kontrolách testovacího zařízení. Pokud se neuskutečnily žádné předchozí kontroly, je účelem předběžné kontroly získání základních informací.

Testovacímu zařízení je možno oznámit datum a dobu příchodu inspektorů, účel jejich návštěvy a očekávaná délka jejich pobytu, aby testovací zařízení mohlo zajistit přítomnost příslušných pracovníků a dokumentace. Pokud se mají zkoumat zvláštní dokumenty nebo záznamy, je vhodné je oznámit testovacímu zařízení před návštěvou, aby byly při kontrole testovacího zařízení okamžitě k dispozici.

Úvodní schůzka

Účel: informovat vedení a pracovníky zařízení o důvodech kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie. Určit části zařízení nebo studie vybrané pro audit, dokumenty a pracovníky, kterých se bude kontrola pravděpodobně týkat

Administrativní a praktické podrobnosti kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie se projednají na počátku kontroly s vedením zařízení. Inspektoři při úvodní schůzce:

- objasní účel a rozsah kontroly,
- popíší dokumentaci, například seznamy probíhajících a ukončených studií, plány studií, standardní operační postupy, závěrečné zprávy o studiích atd., kterou budou vyžadovat při kontrole testovacího zařízení. Přístup k příslušným dokumentům a v případě potřeby jejich kopírování, se také mají dohodnout v této fázi,
- ujasní si strukturu zařízení nebo si vyžádají informace o struktuře (organizaci) zařízení a o jeho pracovnících,
- vyžádají si informace o studiích, na něž se nevztahují zásady SLP, prováděných v částech testovacího zařízení, kde se provádějí studie podle SLP,
- stanoví, které části zařízení budou podrobeny kontrole,
- popíší dokumenty a vzorky, které budou zapotřebí pro audit vybraných probíhajících nebo ukončených studií,
- oznámí, že na závěr kontroly se uskuteční schůzka

Před zahájením vlastní kontroly testovacího zařízení je vhodné, aby inspektoři navázali kontakt s pracovníky programu zabezpečování jakosti.

Je vhodné a užitečné, aby inspektoři při provádění kontroly doprovázel pracovník programu zabezpečení jakosti.

Inspektoři mohou požadovat, aby jim byla přidělena místnost ke studiu dokumentů a dalším činnostem.

Organizace a pracovníci

Účel: zjistit, zda má testovací zařízení z hlediska různorodosti a počtu prováděných studií dostatečně kvalifikované pracovníky, personální zdroje a pomocné služby; zda je organizační struktura přiměřená a zda vedení vytvořilo politiku dalšího výcviku pracovníků a dohledu nad zdravotním stavem pracovníků se zřetelem na studie prováděné v testovacím zařízení

Vedoucí testovacího zařízení předloží určité dokumenty, například:

- plány podlaží,
- organizační schéma vedení a odborných úseků,
- životopisy pracovníků podílejících se na studiích vybraných pro audit,
- seznam probíhajících a ukončených studií s informacemi o druhu studií, datech zahájení a ukončení, testovacím systému, způsobu aplikace testované položky a jménu vedoucího studie,
- politiku dohledu nad zdravotním stavem pracovníků,
- pracovní náplně pracovníků, jejich vzdělávací programy a záznamy o nich,

^{*)} Příprava ke kontrole – předběžnou kontrolu představuje návštěva inspektora v testovacím zařízení nebo prostudování zapůjčených dokumentů. Obě možnosti jsou rovnocenné, záleží na rozhodnutí inspektora.

- seznam standardních operačních postupů (SOP) zařízení,
- specifické SOP, které mají vztah ke studiím nebo postupům, které jsou předmětem kontroly nebo auditu,
- seznam vedoucích studií a zadavatelů studií, které jsou předmětem auditu.

Inspektor kontroluje zejména:

- seznamy probíhajících a ukončených studií, aby zjistil úroveň práce vykonané testovacím zařízením,
- identitu a kvalifikaci vedoucího (vedoucích) studie, vedoucího programu zabezpečování jakosti a dalších pracovníků,
- existenci SOP pro veškeré důležité oblasti testování.

Program zabezpečování jakosti

Účel: stanovit, zda jsou dostačující mechanismy použité k informování vedení o tom, že byly studie provedeny v souladu se zásadami SLP

Vedoucí jednotky zabezpečování jakosti vysvětlí na požádání systémy a postupy používané při vnitřních inspekcích, při monitorování studií a systém záznamů pozorování provedených v průběhu postupů zabezpečování jakosti. Inspektori kontrolují:

- kvalifikaci vedoucího jednotky zabezpečování jakosti a všech jejích pracovníků,
- zda jednotka zabezpečování jakosti pracuje nezávisle na pracovnících zúčastněných na studiích,
- jak jednotka zabezpečování jakosti plánuje a provádí vnitřní inspekce, jak sleduje identifikované kritické části studie a jaké prostředky má k dispozici pro vnitřní inspekce jakosti a pro její monitorování,
- zda se v případě krátkodobých studií, kdy není praktické sledovat každou studii, provádí kontrola náhodným výběrem,
- rozsah a hloubku vnitřních inspekcí v průběhu experimentálních částí studie,
- rozsah a hloubku vnitřních inspekcí rutinních činností testovacího zařízení,
- postupy zabezpečování jakosti při kontrole závěrečné zprávy s cílem zajistit její shodu s primárními údaji,
- zda vedoucí testovacího zařízení dostává zprávy od jednotky zabezpečování jakosti týkající se problémů, které mohou ovlivňovat jakost a integritu studie,
- činnosti jednotky zabezpečování jakosti při zjištění odchylek,
- případnou úlohu jednotky zabezpečování jakosti v případech, kdy se studie nebo jejich části provádějí ve smluvních laboratořích,
- případnou roli jednotky zabezpečování jakosti při přezkoumáních, revizích nebo novelizacích SOP.

Prostory

Účel: zjistit, zda vnitřní i vnější prostory testovacího zařízení mají vhodné rozměry, jsou vhodně konstruované, a umístěné, aby vyhovovaly potřebám prováděných studií

Inspektor ověřuje, zda:

- uspořádání umožňuje, aby například testované položky, zvířata, potrava, patologické vzorky atd. z jedné studie byly v dostačující míře oddělené, aby se nemohly zaměnit s těmito položkami z jiné studie,
- existují postupy kontroly a sledování prostředí a fungují účinně v kritických místech, jako například v prostorách pro ustájení zvířat a ukládání jiných biologických systémů, v prostorách pro skladování testovaných položek a v laboratořích,
- je celkový úklid všech prostor zařízení odpovídající a zda se provádí podle potřeby hubení škůdců.

Péče o biologické testovací systémy, jejich umístění a izolace

Účel: zjistit, zda má testovací zařízení provádějící studie, ve kterých se používají zvířata nebo jiné biologické systémy, jednak pomocné prostory a jednak podmínky pro jejich ošetřování, umístění a izolaci, splňující požadavky na prevenci stresu a jiných problémů, které by mohly ovlivnit testovací systémy a tím jakost údajů

Studie prováděné v testovacím zařízení mohou používat různé druhy zvířat a rostlin a rovněž mikrobiální nebo jiné buněčné nebo podbuněčné systémy. Druh použitých testovacích systémů určuje podmínky jejich ošetřování, umístění a izolace, jež inspektor kontroluje. Inspektor kontroluje podle testovacích systémů na základě vlastního úsudku, zda:

- jsou prostory přiměřené použitým testovacím systémům a potřebám testování,
- jsou vytvořena opatření pro karanténu zvířat a rostlin, které byly přijaty do zařízení, a zda se tato opatření uspokojivě uplatňují,
- jsou vytvořena opatření pro izolaci zvířat (nebo v případě potřeby jiných prvků testovacího systému), o nichž se ví nebo je podezření, že jsou nemocná nebo přenašeči chorob,
- existuje odpovídající kontrola a evidence zdravotního stavu, chování nebo jiných aspektů odpovídajících testovacímu systému,
- je zařízení k udržování podmínek prostředí požadovaných pro každý testovací systém odpovídající, správně udržované a účinné,
- jsou klece, police, nádrže a jiné nádoby pro zvířata a pomocná vybavení udržovány v dostatečné čistotě,
- se analýzy v rámci kontrol prostředí a pomocných systémů provádějí v souladu s požadavky,
- existují zařízení k odstraňování a likvidaci zvířecích odpadů a odpadků z testovacích systémů a zda se s nimi nakládá tak, aby se minimalizovala zamoření hmyzem a zápachem, ohrožení nemocemi a kontaminace prostředí,
- jsou k dispozici skladovací prostory pro krmivo nebo obdobný materiál pro všechny testovací systémy; zda se tyto prostory nepoužívají pro skladování jiných materiálů jako jsou testované položky, chemikálie na hubení škůdců nebo desinfekční prostředky, a zda jsou odděleny od prostor, v nichž jsou umístěna zvířata nebo jiné biologické testovací systémy,
- je skladované krmivo a stelivo chráněno před znehodnocením vlivem nepříznivých podmínek prostředí, zamořením nebo kontaminací.

Přístroje, materiály, činidla a vzorky

Účel: prověřit, zda jsou přístroje v testovacím zařízení ve funkčním stavu, vhodně umístěny, v dostatečném množství a mají odpovídající kapacitu, aby vyhověly potřebám testů, které se v zařízení provádějí, a zda jsou materiály, činidla a vzorky vhodně označeny, používány a skladovány

Inspektor ověřuje, zda:

- je přístroj čistý a funkční,
- se vedou záznamy o provozu, údržbě, ověřování, kalibraci a validaci měřicího zařízení a přístrojů (včetně systémů vybavených počítačem),
- jsou materiály a chemická činidla řádně označeny a skladovány při vhodných teplotách a zda je dodržována expirační doba. Etikety na činidlech označují jejich původ, identitu a koncentraci anebo jiné patřičné informace,
- jsou vzorky testovacích systémů správně označeny podle testovacího systému, studie, původu a data odběru,
- použité přístroje a materiály v žádném směru znatelně neovlivňují testovací systémy.

Testovací systémy

Účel: prověřit, zda existují odpovídající postupy pro manipulaci s různými testovacími systémy a pro jejich kontrolu, které jsou potřebné pro studie prováděné v testovacím zařízení, například pro chemické a fyzikální systémy, buněčné a mikrobiální systémy, rostliny a zvířata.

Fyzikální a chemické systémy

Inspektor ověřuje, zda:

- byla stanovena stabilita testovaných a referenčních položek vyžadovaná v plánech studií a zda byly použity referenční položky stanovené v plánech studií,
- jsou údaje z automatických systémů, které vytvořené jako grafy, zápisy zapisovače nebo výstupy z počítače, doloženy jako primární údaje a zda jsou archivovány.

Biologické testovací systémy

Se zřetelem na požadavky vztahující se k ošetřování, umístění a izolaci biologických testovacích systémů uvedené výše kontroluje inspektor, zda:

- jsou testovací systémy v souladu se specifikacemi v plánech studie,
- jsou testovací systémy značeny v průběhu studie odpovídajícím způsobem, v případě potřeby jednoznačně, a zda existují záznamy o příjmu testovacích systémů plně dokumentující počet obdržných, použitých, nahrazených a vyřazených testovacích systémů,
- jsou klece nebo nádoby testovacích systémů řádně identifikovány všemi potřebnými údaji,
- jsou odpovídajícím způsobem odděleny studie prováděné na stejném živočišném druhu (nebo stejném biologickém testovacím systému), ale s rozdílnými testovanými položkami,
- jsou odpovídajícím způsobem odděleny živočišné druhy (nebo jiné biologické testovací systémy) buď v prostoru, nebo v čase,
- biologické testovací systémy jsou umístěny v prostředí, které je uvedeno v plánu studie nebo v SOP např. z hlediska teploty nebo střídání světla a tmy,
- záznamy o příjmu, manipulaci, umístění nebo izolaci, ošetřování a hodnocení zdravotního stavu jsou přiměřené příslušným testovacím systémům,
- se vedou písemné záznamy o vyšetření, karanténě, nemocnosti, úmrtnosti, chování, diagnóze a léčbě živočišných a rostlinných testovacích systémů nebo o jiných podobných aspektech odpovídajících každému biologickému testovacímu systému,
- jsou zavedeny vhodné postupy odstraňování testovacích systémů po ukončení zkoušek.

Testované a referenční položky

Účel: prověřit, zda má testovací zařízení postupy i) zajišťující, aby byly identita, účinnost, množství a složení testovaných a referenčních položek v souladu s jejich specifikacemi, a ii) pro přijímání a skladování testovaných a referenčních položek

Inspektor ověřuje, zda:

- existují písemné záznamy o příjmu (včetně identifikace odpovědné osoby) a o manipulaci, vzorkování, používání a skladování testovaných a referenčních položek,
- jsou obaly testovaných a referenčních položek řádně označeny,
- jsou skladovací podmínky vhodné pro udržení koncentrace, čistoty a stability testovaných a referenčních položek,
- existují písemné záznamy o stanovení identity, čistoty, složení a stability testovaných a referenčních položek a záznamy o jejich ochraně před kontaminací, pokud je to vhodné,
- existují postupy pro stanovení homogenity a stability směsí obsahujících testované a referenční položky, pokud je to vhodné,
- jsou označeny nádoby obsahující směsi (nebo zředěné roztoky) testovaných a referenčních položek a vedou se záznamy o homogenitě a stabilitě jejich obsahu, pokud je to vhodné,
- v případě testu, který je delší než čtyři týdny, byly pro analytické účely odebrány vzorky z každé šarže testovaných a referenčních položek a zda byly po příslušnou dobu uchovávány,
- jsou navrženy postupy pro mísení látek tak, aby se zabránilo záměnám nebo kontaminaci.

Standardní operační postupy

Účel: prověřit, zda jsou v testovacím zařízení k dispozici SOP v písemné formě, vztahující se ke všem důležitým oblastem jeho činnosti s ohledem na to, že používání SOP v písemné formě je jedním z nejdůležitějších způsobů řízení činností v testovacím zařízení. SOP se vztahují přímo na rutinní prvky testů prováděné v testovacím zařízení. Inspektor ověřuje, zda:

- má každá část testovacího zařízení dostupné odpovídající a schválené příslušné kopie SOP,
- existují postupy pro revize a aktualizace SOP,
- jsou veškeré dodatky a změny SOP schválené s uvedením data,
- se uchovávají staré verze SOP,
- jsou k dispozici SOP přinejmenším pro následující činnosti:
 - i) přijímání; určení totožnosti, čistoty, složení a stability; značení; manipulaci; vzorkování; použití; ukládání testovaných a referenčních položek;
 - ii) použití, údržbu, čištění, kalibraci a validaci měřicích přístrojů, počítačových systémů a zařízení pro regulaci podmínek prostředí;
 - iii) přípravu činidel a aplikačních forem;
 - iv) vedení, zaznamenávání, uchovávání a vyhledávání záznamů a zpráv;
 - v) přípravu a kontrolu prostředí v prostorách s testovacími systémy;
 - vi) přijímání, přenašení, umístování, charakterizaci, identifikaci a péči o testovací systémy;
 - vii) manipulaci s testovacími systémy před zahájením studie, v jejím průběhu a při jejím ukončení;
 - viii) likvidaci testovacích systémů;
 - ix) používání prostředků k hubení škůdců a k užívání čisticích prostředků;
 - x) činnosti jednotky zabezpečování jakosti.

Provedení studie

Účel: ověřit, zda existují plány studie v písemné formě a zda jsou tyto plány a provádění studie v souladu se zásadami SLP. Inspektor ověřuje, zda:

- byl plán studie podepsán vedoucím studie,
- byly veškeré dodatky k plánu studie podepsány vedoucím studie s uvedením data,
- bylo zaznamenáno datum odsouhlasení plánu studie zadavatelem (pokud připadá v úvahu),
- byla měření, pozorování a vyšetřování v souladu s plánem studie a odpovídajícími SOP,
- byly výsledky těchto měření, pozorování a vyšetřování zaznamenány přímo, okamžitě, přesně a čitelně a byly podepsány (nebo parafovány) s uvedením data,
- veškeré změny primárních údajů včetně údajů uložených v počítačích nebyly zakryty dřívějšími údaji včetně důvodů změn, a jsou identifikovány osoby odpovědné za změny a časová data, kdy byly změny provedeny,
- jsou údaje získané prostřednictvím počítačů nebo v nich uložené identifikovatelné a zda existují dostačující postupy k jejich ochraně proti neautorizovaným doplňkům nebo ztrátám,
- jsou počítačové systémy používané při studii spolehlivé, přesné a validované,
- byly veškeré nepředvídané události zaznamenány v primárních údajích prošetřeny a vyhodnoceny,
- jsou výsledky uvedené ve zprávách o studii (průběžných nebo závěrečných) konzistentní a úplné a zda přesně vystihují primární údaje.

Podávání zpráv o výsledcích studie

Účel: prověřit, zda jsou závěrečné zprávy vypracovány v souladu se zásadami SLP

Při kontrole závěrečné zprávy inspektor zjišťuje, zda:

- je podepsána vedoucím studie s uvedením data, jako důkaz převzetí odpovědnosti za validitu studie a potvrzení, že byla studie provedena v souladu se zásadami SLP,
- je podepsána dalšími odbornými pracovníky s uvedením data, pokud obsahuje zprávy z kooperujících disciplín,
- je ve zprávě uvedeno prohlášení o zabezpečování jakosti a zda je podepsáno s uvedením data,
- byly veškeré dodatky vypracovány odpovědnými pracovníky,
- uvádí seznam s uvedením místa archivace veškerých testovaných vzorků, vzorků testovacího systému a primárních údajů.

Ukládání a uchovávání zpráv

Účel: prověřit, zda má testovací zařízení vytvořeny odpovídající záznamy a zprávy a zda jsou učiněna odpovídající opatření k bezpečnému ukládání a uchovávání záznamů a materiálů

Inspektor ověřuje:

- zda byla určena osoba odpovědná za archiv,
- prostory archivu sloužící k uložení plánů studií, primárních údajů (včetně údajů z přerušených studií SLP), závěrečných zpráv, vzorků, vzorků testovacích systémů a záznamů o vzdělávání a výcviku pracovníků,
- postupy pro vyhledávání archivovaných materiálů,
- postupy omezující přístup do archivu pouze na pověřené pracovníky a záznamy o pracovnících, kteří mají přístup k primárním údajům, diapozitivům atd.,
- zda je veden seznam materiálů vydaných z archivu a vrácených do něj,

- zda jsou záznamy a materiály uchovávány po požadovanou nebo vhodnou dobu, a zda jsou chráněny proti ztrátě nebo poškození ohněm, nepříznivými podmínkami okolního prostředí atd.

AUDITY STUDIÍ

Kontroly testovacích zařízení obecně zahrnují, mimo jiné, audity studií, které prověřují probíhající nebo ukončené studie. Mimořádné audity studií jsou často požadovány správními orgány a mohou být prováděny nezávisle na kontrolách testovacích zařízení. Vzhledem k velké rozmanitosti typů studií, u nichž může být prováděn audit, je vhodné uvést pouze obecné pokyny. Inspektoři a další osoby, které se účastní auditů studií, jsou vždy nuceni se spolehnout na vlastní úsudek pokud se týká povahy a rozsahu šetření. Cílem auditu je rekonstrukce studie porovnáním závěrečné zprávy s plánem studie, odpovídajícími SOP, primárními údaji a dalšími archivovanými materiály.

V některých případech, aby provedli uspokojivý audit studie, mohou inspektoři požadovat spolupráci dalších expertů, například k hodnocení tkáňových řezů pod mikroskopem.

Při provádění auditu studie musí inspektor:

- získat jména, popisy práce a souhrny o výcviku a zkušenostech vybraných pracovníků, kteří se podíleli na studii (studiích), jako je vedoucí studie a odborní pracovníci,
- ověřit, zda je k dispozici dostatečný počet pracovníků školených v oblastech významných pro studii(e),
- identifikovat jednotlivé součásti přístrojů nebo speciálního zařízení použitého ve studii a ověřit záznamy o kalibraci, údržbě a opravách zařízení,
- přezkoumat záznamy týkající se stability testovaných položek, jejich analýz a analýz aplikačních forem, krmiv atd.,
- pokusit se určit, pokud možno prostřednictvím pohovorů, pracovní zařazení vybraných pracovníků, kteří se podíleli na studii, aby zjistil, zda tito pracovníci měli dostatek času splnit cíle uvedené v plánu studie nebo v závěrečné zprávě,
- získat kopie veškeré dokumentace týkající se kontrolních postupů nebo tvořící integrální součást studie, včetně:
 - i) plánu studie;
 - ii) SOP, používaných v čase provádění studie;
 - iii) přístrojových deníků, laboratorních deníků, složek s údaji, pracovních formulářů výtisků údajů uložených v počítačích atd.; v případě potřeby kontrol výpočtů;
 - iv) závěrečné zprávy.

Ve studiích, v nichž se používají zvířata (např. hlodavci nebo jiní savci), sledují inspektoři určité procento jednotlivých zvířat od jejich příjmu do testovacího zařízení až po pitvu. Věnují zvláštní pozornost záznamům o:

- hmotnosti zvířete, příjmu potravy a vody, přípravě aplikačních forem a dávek a jejich podávání atd.,
- klinických pozorováních a pitevních nálezech,
- klinické biochemii,
- patologii.

UKONČENÍ KONTROLY NEBO AUDITU STUDIE

Po ukončení kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie inspektor projedná svá zjištění se zástupci testovacího zařízení při závěrečné schůzce a připraví písemnou zprávu, např. protokol o kontrole.

Při kontrole každého velkého testovacího zařízení se může objevit řada malých odchylek od zásad SLP, ale ty nebudou za normálních okolností tak závažné, aby ovlivnily validitu studií prováděných tímto testovacím zařízením. V takových případech inspektor uvede, že zařízení pracuje v souladu se zásadami SLP podle kritérií stanovených národním kontrolním orgánem SLP. Podrobnosti o zjištěných nedostatcích nebo chybách inspektor sdělí vedení testovacího zařízení, které ujistí inspektora, že podnikne kroky k jejich odstranění. Inspektor může po určité době opakovat kontrolu testovacího zařízení, aby ověřil, že byla přijata nezbytná opatření.

Pokud se během kontroly testovacího zařízení nebo auditu studie zjistí závažné odchylky od zásad SLP, které podle názoru inspektora mohou ovlivnit integritu této nebo jiných studií provedených v zařízení, oznámí to inspektor národnímu monitorovacímu orgánu SLP. Opatření přijatá podle situace tímto orgánem anebo správním orgánem závisejí na povaze a rozsahu nesouladu a právních anebo správních ustanoveních programu shody se SLP.

V případě, že byl audit studie vykonán na žádost správního orgánu, připraví příslušný národní monitorovací orgán SLP úplný protokol o zjištěních a zašle ji příslušnému správnímu orgánu.