

SLP-8 ZÁSADY POSTUPU PŘI SLEDOVÁNÍ DODRŽOVÁNÍ PODMÍNEK SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE

Platnost: 1.6.2010

V souladu s požadavkem vyhlášky č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv, vydává Státní ústav pro kontrolu léčiv zásady postupu při sledování dodržování podmínek správné laboratorní praxe, platné pro země OECD, jak jsou uvedeny v příloze I (část A a B) směrnice 2004/9/ES o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP).

Ustanovení o inspekci a ověřování SLP, která jsou obsažena v částech A a B, jsou totožná s ustanoveními obsaženými v příloze I (Pokyny pro monitorování shody se správnou laboratorní praxí) a v příloze II (Pokyny pro provádění inspekci testovacích zařízení a auditů studií) rozhodnutí-doporučení Rady OECD o shodě se zásadami správné laboratorní praxe [C(89) 87 v konečném znění] ze dne 2. října 1989, naposledy revidovaného rozhodnutím Rady OECD, kterým se mění přílohy rozhodnutí-doporučení Rady o shodě se zásadami správné laboratorní praxe ze dne 9. března 1995 [C(95) 8 v konečném znění].

ČÁST A

REVIDOVANÉ POKYNY PRO POSTUPY MONITOROVÁNÍ SHODY SE SLP

Pro usnadnění vzájemného uznávání údajů o zkouškách pro účely předkládání regulativním orgánům členských zemí OECD je nezbytná jak harmonizace postupů přijatých pro monitorování shody se správnou laboratorní praxí, tak srovnatelnost jejich jakosti a přísnosti. Cílem této části přílohy je poskytnout členským státům podrobný praktický návod o strukturách, mechanismech a postupech, které by měly přijmout pro vytváření národních programů monitorování shody se správnou laboratorní praxí tak, aby tyto programy byly mezinárodně uznávané.

Platí ujednání, že členské státy přijmou zásady SLP a zavedou postupy monitorování shody podle vnitrostátní právní a správní praxe a podle priorit, které dají například oblasti počáteční a následně působnosti pro kategorie chemických látek a pro druhy zkoušek. Protože členské státy mohou zřídít vzhledem ke svému právnímu rámci pro kontrolu chemických látek více než jeden orgán monitorování správné laboratorní praxe, může být ustaven více než jeden program shody se správnou laboratorní praxí. Pokyny uvedené v následujících odstavcích se případně týkají každého z těchto orgánů a programů shody.

Definice termínů

Pro tuto část přílohy se použijí definice termínů uvedené v zásadách správné laboratorní praxe platné v OECD přijatých v článku 1 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES. Dále se použijí tyto definice:

- *zásadami SLP*: se rozumějí zásady správné laboratorní praxe, které jsou shodné se zásadami správné laboratorní praxe OECD přijatými v článku 1 směrnice 2004/10/ES,
- *monitorováním shody se SLP*: se rozumí pravidelná inspekce testovacího zařízení nebo audit studií za účelem ověření shody se zásadami SLP,
- *(národním) programem shody se SLP*: se rozumí podrobný plán stanovený členským státem pro monitorování shody se SLP v testovacích zařízeních na jeho území prostřednictvím inspekci a auditů studií,
- *(vnitrostátním) orgánem monitorování SLP*: se rozumí orgán zřízený v členském státě, který je zodpovědný za monitorování shody se SLP v testovacích zařízeních na jeho území a za vykonávání jiných takových funkcí v souvislosti se SLP, které mohou být daným státem stanoveny. Je zřejmé, že v členském státě může být zřízeno více takových orgánů,
- *inspekci testovacího zařízení*: se rozumí přezkoumání postupů a praxe testovacího zařízení za účelem posouzení míry shody se zásadami SLP prováděné v sídle zařízení. Během inspekci se přezkoumávají struktura řízení a operační postupy testovacího zařízení, provádějí se pohovory s vedoucími technickými pracovníky, posuzuje se jakost a integrita údajů získaných zařízením a podává se o nich zpráva,

- *auditem studie*: se rozumí porovnání primárních údajů a souvisejících záznamů s průběžnou nebo závěrečnou zprávou, aby se stanovilo, zda byly primární údaje přesně uvedeny a zda bylo testování provedeno v souladu s plánem studie a standardními operačními postupy a aby se získaly další informace neuvedené ve zprávě a zjistilo se, zda byly při zpracování údajů použity postupy, které by mohly ovlivnit jejich platnost,
- *inspektorem*: se rozumí osoba, která provádí inspekce testovacích zařízení a audity studií na základě pověření (vnitrostátního) orgánu monitorování SLP,
- *mírou shody se SLP*: se rozumí úroveň shody testovacího zařízení se zásadami SLP posouzená (vnitrostátním) orgánem monitorování SLP,
- *regulativním orgánem*: se rozumí vnitrostátní orgán s právní zodpovědností za regulaci chemických látek.

Součástí postupů monitorování shody se správnou laboratorní praxí

Státní správa

Za (národní) program shody se SLP je zodpovědný řádně zřízený, právně identifikovatelný orgán s odpovídajícím personálním obsazením a fungující ve stanoveném správním rámci.

Členské státy

- zajistí, aby (vnitrostátní) orgán monitorování SLP byl přímo zodpovědný za odpovídající "tým" inspektorů s nezbytnými technickými/vědeckými znalostmi, nebo aby nesl za takový tým konečnou zodpovědnost,
- zveřejní dokumenty týkající se přijetí zásad SLP na svém území,
- zveřejní dokumenty uvádějící podrobnosti o (národním) programu shody se SLP, včetně informací o právním nebo správním rámci, v němž se program provádí, a odkazy na zveřejněné zákony, normativní dokumenty (např. nařízení, zákoníky), inspekční příručky, návody, četnost inspekcí nebo kritéria pro plány inspekcí atd.,
- uchovávají záznamy o testovacích zařízeních podrobených inspekcím (a o jejich míře shody se SLP) a o studiích podrobených auditu pro vnitrostátní nebo mezinárodní účely.

Důvěrnost

(Vnitrostátní) orgány monitorování SLP mají přístup k obchodně cenným informacím a příležitostně mohou dokonce požadovat stažení obchodně citlivých dokumentů z testovacího zařízení, nebo o nich mohou podrobně informovat ve svých zprávách.

Členské státy

- přijmou opatření pro zachování důvěrnosti inspektory a rovněž všemi ostatními osobami, které mají přístup k důvěrným informacím v rámci činností souvisejících s monitorováním shody se SLP,
- zajistí, aby protokoly o inspekcích testovacích zařízení a o auditech studií, s výjimkou těch, z nichž byly obchodně citlivé a důvěrné informace odstraněny, byly dostupné pouze regulativním orgánům a popřípadě testovacím zařízením, která byla podrobena inspekci nebo mají vztah ke studiím podrobeným auditu nebo k zadavatelům studie.

Pracovníci a školení

(Vnitrostátní) orgány monitorování SLP

- zajistí, aby byl dostupný 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 posuzována míra shody testovacích zařízení se SLP;
 - c) počtu a složitosti studií provedených těmito testovacími zařízeními;
 - d) počtu zvláštních inspekcí nebo auditů požadovaných regulativními orgány.

- zajistí, aby inspektoři měli odpovídající kvalifikaci a byli dostatečně vyškoleni. Inspektoři mají mít kvalifikaci a praktické zkušenosti v rozsahu vědeckých oborů týkajících se testování chemických látek. (Vnitrostátní) orgány monitorování SLP
 - a) zajistí, aby byla přijata opatření pro vhodné školení inspektorů SLP zohledňující jejich individuální kvalifikace a zkušenosti;
 - b) podpoří konzultace, včetně případných společných školení, s pracovníky (vnitrostátních) orgánů monitorování SLP v ostatních členských státech OECD za účelem prohloubení mezinárodní harmonizace ve výkladu a používání zásad SLP a v monitorování shody s těmito zásadami,
- zajistí, aby pracovníci inspekčního orgánu, včetně odborníků pracujících na základě smlouvy, neměli finanční ani jiné zájmy v testovacích zařízeních podrobených inspekci, na studiích podrobených auditu nebo ve společnostech zadávajících takové studie,
- vybaví inspektory vhodnými identifikačními prostředky (např. průkazy totožnosti).

Inspektoři mohou být

- stálými pracovníky (vnitrostátního) orgánu monitorování SLP,
- stálými pracovníky orgánu, který není součástí (vnitrostátního) orgánu monitorování SLP,
- zaměstnání smluvně nebo jiným způsobem (vnitrostátním) orgánem monitorování SLP k provádění inspekci testovacích zařízení a auditů studií.

V posledních dvou případech má (vnitrostátní) orgán monitorování SLP konečnou zodpovědnost za určení míry shody testovacího zařízení se SLP a jakosti/přijatelnosti auditu studie a za přijetí jakéhokoliv opatření (ukáže-li se jako nezbytné) na základě výsledků inspekci testovacího zařízení nebo auditů studie.

(Národní) programy shody se SLP

Cílem monitorování shody se SLP je zjištění, zda testovací zařízení zavedlo zásady SLP pro provádění studií a zda je schopno zajistit, aby výsledné údaje měly dostatečnou jakost. Jak bylo uvedeno výše, členské státy zveřejní podrobnosti o svých (národních) programech shody se SLP. Takové informace mimo jiné mají:

- definovat oblast působnosti a rozsah programu.
(Národní) program shody se SLP se může týkat pouze omezené oblasti chemických látek, například průmyslových chemických látek, pesticidů, léčiv atd., nebo se může týkat všech chemických látek. Oblast monitorování shody se definuje s ohledem jak na kategorie chemických látek, tak na druhy zkoušek, kterým se podrobují, například fyzikální, chemické, toxikologické nebo ekotoxikologické,
- poskytovat údaje o mechanismu, na jehož základě se testovací zařízení zařazují do programu. Používání zásad SLP při získávání údajů o bezpečnosti zdraví a životního prostředí pro regulativní účely může být povinné. Měl by existovat mechanismus, podle něhož příslušný (vnitrostátní) orgán monitorování SLP monitoruje shodu testovacích zařízení se zásadami SLP,
- poskytovat informace o kategoriích inspekci testovacích zařízení nebo auditů studií.

(Národní) program shody se SLP zahrnuje:

- a) opatření pro inspekce testovacích zařízení. Tyto inspekce zahrnují obecnou inspekci testovacích zařízení i audity jedné nebo několika probíhajících nebo ukončených studií;
 - b) opatření pro zvláštní inspekce testovacích zařízení nebo audity studií prováděné na žádost regulativního orgánu, například na základě problému vzniklého při předkládání údajů regulativnímu orgánu,
- vymezit pravomoci inspektorů ke vstupu do testovacích zařízení a přístupu k údajům, které jsou ve vlastnictví testovacího zařízení (včetně vzorků, SOP (standardních operačních postupů), jiné dokumentace atd.).
Ačkoliv inspektoři za normálních okolností nevstupují do testovacích zařízení proti vůli jejich vedení, může dojít k tomu, že vstup do testovacího zařízení a přístup k údajům je nezbytný pro ochranu veřejného zdraví nebo životního prostředí. Pro takové případy by měla být vymezena tato pravomoc pro (vnitrostátní) orgán monitorování SLP,

- popsat postupy inspekce testovacího zařízení a auditu studie pro ověření shody se SLP. V dokumentaci se uvedou postupy, které se použijí ke zkoumání jak organizačních postupů, tak i podmínek, za nichž se studie plánují, provádějí, podrobují inspekci a zaznamenávají. Pokyny pro takové postupy jsou uvedeny v části B této přílohy;
- popsat opatření, která mohou být přijata a která následují po inspekcích testovacích zařízení nebo po auditech studií.

Opatření následující po inspekcích testovacích zařízení a auditech studií

Po ukončení inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie inspektor vypracuje písemnou zprávu o svých závěrech.

V případě, že se během inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie nebo po jejich ukončení zjistí odchylky od zásad SLP, přijmou členské státy opatření. Tato opatření se popíší v dokumentaci (vnitrostátního) orgánu monitorování SLP.

Pokud inspekce testovacího zařízení nebo audit studie odhalí pouze malé odchylky od zásad SLP, požádá se vedení zařízení o nápravu těchto malých odchylek. Inspektor může požadovat opakování inspekce zařízení v přiměřené době, aby ověřil, zda byla náprava provedena.

Pokud nebyly zjištěny žádné nebo jen malé odchylky, může (vnitrostátní) orgán monitorování SLP:

- vydat prohlášení, že v testovacím zařízení byla provedena inspekce a bylo zjištěno, že zařízení pracuje ve shodě se zásadami SLP. Uvede se datum inspekce v testovacím zařízení a v případě potřeby kategorie zkoušek podrobených inspekci v dané době. Taková prohlášení lze použít pro poskytnutí informací (vnitrostátním) orgánům monitorování SLP v jiných členských zemích OECD,

nebo

- poskytnout regulativnímu orgánu, který požadoval audit studie, podrobnou zprávu o zjištěných výsledcích.

Tam, kde byly zjištěny závažné odchylky, závisí opatření přijatá (vnitrostátními) orgány monitorování SLP na jednotlivých okolnostech každého případu a na právních a správních předpisech, kterými bylo monitorování shody se SLP v jejich zemích zavedeno. Opatření, která mohou být přijata, ale nejsou omezena, jsou tato:

- vydání prohlášení, které uvádí podrobnosti o zjištěných nedostatcích nebo chybách, které mohou ovlivnit platnost studií prováděných v testovacím zařízení,
- vydání doporučení regulativnímu orgánu, aby studii odmítl,
- ukončení inspekci tohoto testovacího zařízení nebo auditů jeho studií a například, pokud je to správně možné, vyřazení testovacího zařízení z (národního) programu shody se SLP nebo ze všech existujících seznamů nebo registrů zařízení, která se podrobují inspekci SLP,
- požadavek, aby zvláštní zprávy o studii byly doplněny prohlášením o podrobnostech odchylek,
- podání k soudu, pokud k tomu okolnosti opravňují a pokud to dovolují právní/správní postupy.

Odvolací postupy

Problémy nebo rozdíly v názorech mezi inspektory a vedením testovacího zařízení se obvykle vyřeší v průběhu inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie. Ale ne vždy je možné dosáhnout shody. Proto je nutné, aby existoval postup, kterým testovací zařízení může protestovat proti závěrům inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie získaným při monitorování shody se SLP nebo proti navrhovaným opatřením orgánu monitorování SLP.

ČÁST B

REVIDOVANÉ POKYNY PRO PROVÁDĚNÍ INSPEKCI TESTOVACÍCH ZAŘÍZENÍ A AUDITŮ STUDIÍ

Úvod

Účelem této části přílohy je poskytnout návod pro provádění inspekcí testovacích zařízení a auditů studií tak, aby byly vzájemně přijatelné pro členské země OECD. Tento návod se týká především inspekcí testovacích zařízení, což je činnost, která zabírá většinu času inspektorů SLP. Inspekce testovacího zařízení obvykle zahrnují audit nebo hodnocení studie jako součást inspekcí, ale audity studií se občas provádějí na žádost například regulativního orgánu. Obecný návod pro provádění auditů studií je uveden na konci této přílohy.

Inspekce testovacích zařízení se provádějí za účelem stanovení míry shody testovacích zařízení a studií se zásadami SLP a pro stanovení integrity údajů s cílem zajistit, že výsledné údaje mají přijatelnou jakost pro hodnocení a rozhodování vnitrostátních regulativních orgánů. Výsledkem inspekcí jsou zprávy, které popisují míru shody testovacího zařízení se zásadami SLP. Inspekce testovacích zařízení se provádějí pravidelně a obvyklým způsobem za účelem stanovení a uchování záznamů o míře shody testovacích zařízení se SLP.

Další objasnění většiny bodů této části přílohy je možno nalézt v příslušných dokumentech OECD o SLP (např. o úloze a zodpovědnosti vedoucího studie).

Definice termínů

Definice termínů uvedené v zásadách SLP platných v OECD přijatých v článku 1 směrnice 2004/10/ES a v části A této přílohy se vztahují na tuto část přílohy.

Inspekce testovacího zařízení

Inspekce za účelem zjištění shody se zásadami SLP mohou probíhat v každém testovacím zařízení, které získává údaje o bezpečnosti pro zdraví a pro životní prostředí pro regulativní účely. Inspektoři mohou být požádáni, aby provedli audit údajů, které se týkají fyzikálních, chemických, toxikologických a ekotoxikologických vlastností látek a přípravků. V některých případech mohou inspektoři potřebovat pomoc odborníků na specifické oblasti.

Vzhledem k velké rozmanitosti zařízení (jak ve fyzickém uspořádání, tak ve struktuře řízení) spolu s různými druhy studií, s nimiž se inspektoři setkávají, musí používat vlastní úsudek k posouzení míry a rozsahu shody se zásadami SLP. Inspektoři by však měli usilovat o jednotný přístup k hodnocení toho, zda v případě konkrétního testovacího zařízení nebo studie bylo dosaženo odpovídající úrovně shody s každou zásadou SLP.

V následujících částech jsou uvedeny pokyny týkající se různých aspektů testovacího zařízení, včetně jeho pracovníků a postupů, které mohou být inspektory zkoumány. V každé části je uveden účel a názorný seznam specifických položek, které se mohou brát v úvahu v průběhu inspekce testovacího zařízení. Nejedná se o vyčerpávající seznamy a nelze je tedy za takové považovat.

Samotní inspektoři se nezabývají odborným návrhem studie nebo výkladem výsledků studií z hlediska rizik pro lidské zdraví a pro životní prostředí. Za tyto aspekty jsou zodpovědné regulativní orgány, kterým se údaje předkládají pro regulativní účely.

Inspekce testovacího zařízení a audity studií nevyhnutelně narušují normální činnost zařízení. Inspektoři by proto měli provádět svou práci pečlivě naplánovaným způsobem, a pokud je to možné, dbát přání vedení testovacího zařízení, pokud se týká časového rozvržení návštěv v jednotlivých částech zařízení.

Inspektoři mají během provádění inspekcí testovacího zařízení nebo auditů studií přístup k důvěrným, obchodně citlivým informacím. Proto je nezbytné, aby zajistili, že takové informace budou dostupné pouze oprávněným pracovníkům. Jejich zodpovědnost v tomto ohledu je stanovena v jejich (národním) programu monitorování shody se SLP.

Postupy inspekce

Předběžná inspekce

Účel: seznámit inspektora se zařízením, které má být podrobena inspekci, pokud jde o strukturu řízení, uspořádání budov a rozsah studií.

Před provedením inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie se inspektoři seznámí se zařízením, které se má navštívit. Je třeba prostudovat všechny existující informace o zařízení. Ty mohou zahrnovat zprávy o předchozích inspekcích, rozlohu zařízení, organizační řád, zprávy o výsledcích studií, protokoly a životopisy pracovníků. Takové dokumenty poskytnou informace o:

- typu, velikosti a uspořádání zařízení,
- rozsahu studií, se kterými se pravděpodobně budou zabývat během inspekce,
- struktury řízení zařízení.

Inspektoři by si měli povšimnout zvláště nedostatků zjištěných při předchozích inspekcích testovacího zařízení. Tam, kde nebyly provedeny žádné předchozí inspekce, má předběžná inspekce umožnit získání příslušných informací.

Testovací zařízení mohou být informována o datu a době příchodu inspektora, o cíli jeho návštěvy a o očekávané délce pobytu. To umožní testovacímu zařízení zajistit, aby příslušní pracovníci a dokumentace byli dostupní. V případech, kdy se mají zkoumat určité dokumenty nebo záznamy, je užitečné oznámit to testovacímu zařízení ještě před návštěvou, aby byly okamžitě dostupné během inspekce testovacího zařízení.

Úvodní zasedání

Účel: informovat vedení a pracovníky zařízení o důvodech inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie, která se má uskutečnit, a určit části zařízení, studie vybrané pro audit, dokumenty a pracovníky, kterých se to bude pravděpodobně týkat.

Správné a praktické podrobnosti inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie se prodiskutují na počátku návštěvy s vedením zařízení. Inspektoři na počáteční poradě:

- objasní účel a rozsah návštěvy,
- popíše dokumentaci, kterou budou požadovat pro inspekci testovacího zařízení, jako jsou seznamy probíhajících a ukončených studií, plány studií, standardní operační postupy, závěrečné zprávy o studiích atd. Přístup k příslušným dokumentům, a v případě potřeby opatření jejich opisů, by se měly dohodnout v této době,
- objasní si nebo si vyžádají informace o struktuře (organizaci) řízení a o pracovnících zařízení,
- vyžádají si informace o provádění studií, na které se nevztahují zásady SLP v částech testovacího zařízení, kde se studie SLP provádějí,
- předběžně stanoví, které části zařízení se podrobí inspekci,
- popíše dokumenty a vzorky, které budou zapotřebí pro audit vybraných probíhajících nebo ukončených studií,
- oznámí, že závěrečné zasedání se uskuteční po ukončení inspekce.

Inspektorům se doporučuje před zahájením inspekce testovacího zařízení navázat kontakt s jeho útvarem zabezpečování jakosti.

Inspektoři zpravidla při provádění inspekce uvítají doprovod pracovníka útvaru zabezpečování jakosti.

Inspektoři mohou požádat, aby jim byla přidělena místnost pro přezkoumání dokumentace a pro jiné činnosti.

Organizace a pracovníci

Účel: stanovit, zda testovací zařízení má dostatečně kvalifikované pracovníky, personální zdroje a pomocné služby z hlediska rozmanitosti a počtu prováděných studií; zda organizační struktura je odpovídající a zda vedení připravilo vhodné výukové programy a programy dohledu nad zdravotním stavem pracovníků s ohledem na studie prováděné v zařízení.

Vedení je požádáno, aby poskytlo určité dokumenty, jako jsou:

- plány podlaží,
- struktura vedení zařízení a odborných oblastí,
- životopisy pracovníků podílejících se na druhu (druzích) studií vybraných pro audit studií,
- seznam (seznamy) probíhajících a ukončených studií s informacemi o druhu studií, datech zahájení a ukončení, testovacím systému, metodě použití testované látky a jménu vedoucího studie,

- programy zdravotního dohledu,
- popisy práce pracovníků a jejich vzdělávací programy a záznamy o nich,
- přehled standardních operačních postupů (SOP) v zařízení,
- specifické SOP mající vztah ke studiím nebo postupům, které budou podrobeny inspekci nebo auditu,
- seznam (seznamy) vedoucích a zadavatelů studie (studií), která je (které jsou) předmětem auditu.

Inspektor ověřuje zejména:

- seznamy probíhajících a ukončených studií, aby zhodnotil objem prací vykonaných testovacím zařízením,
- identitu a kvalifikaci vedoucího (vedoucích) studie, vedoucího útvaru zabezpečování jakosti a dalších pracovníků,
- existenci SOP pro všechny příslušné oblasti testování.

Program zabezpečování jakosti

Účel: zjistit, zda mechanismy používané pro ujištění vedení, že se studie provádí v souladu se zásadami SLP, jsou odpovídající.

Je třeba požádat vedoucího útvaru zabezpečování jakosti, aby předvedl systémy a metody inspekce a monitorování zabezpečování jakosti studií a systém záznamu pozorování provedených v průběhu monitorování zabezpečování jakosti. Inspektoři ověřují

- kvalifikaci vedoucího i všech pracovníků útvaru zabezpečování jakosti,
- zda útvar zabezpečování jakosti pracuje nezávisle na pracovnících zúčastněných na studiích,
- jak útvar zabezpečování jakosti navrhuje a provádí inspekce, jak sleduje identifikované kritické etapy studie a jaké zdroje jsou dostupné pro inspekce a monitorování jakosti,
- zda se v případě krátkodobých studií, kdy je nepraktické monitorovat každou studii, používá monitorování prostřednictvím vzorků,
- rozsah a hloubku monitorování zabezpečování jakosti během provádění studie,
- rozsah a hloubku monitorování zabezpečování jakosti běžných operací testovacího zařízení,
- postup zabezpečování jakosti pro kontrolu závěrečné zprávy, aby se potvrdila její shoda s primárními údaji,
- zda vedení dostává zprávy od útvaru zabezpečování jakosti týkající se problémů, které mohou ovlivňovat jakost a integritu studie,
- opatření přijatá útvarem zabezpečování jakosti při zjištění odchylek,
- případnou úlohu útvaru zabezpečování jakosti v případě, že se studie nebo jejich části provádějí ve smluvních laboratořích,
- případnou úlohu útvaru zabezpečování jakosti při přezkoumání, revizi nebo aktualizaci SOP.

Zařízení

Účel: zjistit, zda testovací zařízení má uvnitř i zevně rozměry, uspořádání a umístění, aby odpovídaly požadavkům prováděných studií.

Inspektor ověřuje, zda:

- uspořádání umožňuje dostatečné oddělení různých činností tak, aby se například testované látky, zvířata, potrava, patologické vzorky atd. z jedné studie nemohly zaměnit s těmi z jiné studie,
- existují postupy kontroly a monitorování podmínek prostředí a zda správně fungují v kritických místech, jako například v místnostech pro zvířata a pro biologické systémy testování, v prostorech pro skladování testovaných látek a v laboratorních odděleních,
- je celkový úklid v různých prostorech dostatečný a jak se v případě potřeby postupuje v boji proti škůdcům.

Ošetřování biologických testovacích systémů, jejich umístění a izolace

Účel: zjistit, zda testovací zařízení provádějící studie, v kterých se používají zvířata nebo jiné biologické systémy, má dostatečné pomocné prostory a podmínky pro jejich ošetřování, umístění a izolaci tak, aby se předešlo stresu a jiným problémům, které mohou ovlivnit testovací systém a jeho prostřednictvím i jakost údajů.

Testovací zařízení může provádět studie, které vyžadují různé druhy zvířat nebo rostlin a rovněž mikrobiální nebo jiné buněčné nebo subbuněčné systémy. Druh použitých testovacích systémů určuje aspekty vztahující se k jejich ošetřování, umístění a izolaci, které má inspektor ověřovat. Inspektor ověřuje na základě vlastního úsudku podle testovacích systémů, zda

- zařízení odpovídají použitým testovacím systémům a potřebám testování,
- jsou přijata opatření pro karanténu zvířat a rostlin, které byly přijaty do zařízení, a zda náležitě fungují,
- jsou přijata opatření pro izolaci zvířat (popřípadě jiných prvků testovacího systému), o nichž se ví nebo předpokládá, že jsou nemocná nebo nemoci přenášejí,
- existuje odpovídající kontrola a evidence zdravotního stavu, chování nebo jiných aspektů v závislosti na daném testovacím systému,
- existuje odpovídající, dobře udržované a účinné zařízení pro udržování podmínek prostředí požadovaných pro každý testovací systém,
- se klece pro zvířata, sítě, nádrže a jiné nádoby a jejich příslušenství udržují v dostatečné čistotě,
- se analýzy pro ověřování podmínek prostředí a podpůrných systémů provádějí požadovaným způsobem,
- existují prostory pro odstraňování a zneškodňování živočišného odpadu a zbytků z testovacích systémů a zda se s nimi zachází tak, aby se minimalizovalo zamoření hmyzem, zápach, nebezpečí nemocí a kontaminace životního prostředí,
- jsou zajištěny skladovací prostory pro krmivo nebo obdobný materiál pro všechny testovací systémy; zda se tyto prostory nepoužívají pro skladování jiných materiálů, jako jsou testované látky, chemické látky na hubení škůdců nebo desinfekční prostředky a zda jsou odděleny od prostorů, v nichž jsou umístěna zvířata nebo jiné biologické testovací systémy,
- je skladované krmivo a stelivo chráněno před zkažením způsobeným nepříznivými podmínkami okolního prostředí, zamořením nebo kontaminací.

Přístroje, materiály, činidla a vzorky

Účel: zjistit, zda je testovací zařízení vhodně umístěno, zda má dostatečné množství provozních přístrojů s odpovídající kapacitou, jež vyhovují požadavkům zkoušek, které se v zařízení provádějí a zda jsou materiály, činidla a vzorky řádně označeny, používány a skladovány.

Inspektor ověřuje, zda

- jsou přístroje čisté a v dobrém provozním stavu,
- se vedou záznamy o fungování, údržbě, ověřování, kalibraci a validaci měřicích zařízení a přístrojů (včetně počítačových systémů),
- jsou materiály a chemická činidla řádně označeny a skladovány při vhodné teplotě a zda se dodržuje doba použitelnosti. Štítky na činidlech by měly označovat jejich původ, povahu a koncentraci nebo jiné podstatné informace,
- jsou vzorky správně označeny podle testovacího systému, studie, způsobu a data sběru,
- použité přístroje a materiály znatelně neovlivňují testovací systémy.

Testovací systémy

Účel: zjistit, zda existují odpovídající postupy pro manipulaci s různými testovacími systémy a pro jejich kontrolu, které se požadují pro studie prováděné v zařízení, například pro chemické a fyzikální systémy, buněčné a mikrobiální systémy, rostliny nebo zvířata.

Fyzikální a chemické systémy

Inspektor ověřuje, zda

- stabilita testovaných a referenčních látek byla stanovena podle plánu studie a zda byly použity referenční látky uvedené v plánech studie,
- jsou v automatických systémech údaje, které byly získány v grafické podobě, jako nahrávky nebo výstupy z počítače, dokumentovány jako primární údaje a zda jsou archivovány.

Biologické testovací systémy

Inspektor při zohlednění výše uvedených podstatných aspektů vztahujících se k ošetřování, umístění a izolaci biologických testovacích systémů ověřuje, zda

- jsou testovací systémy v souladu se systémy uvedenými v plánech studie,
- jsou testovací systémy v průběhu studie odpovídajícím způsobem, je-li to nutné a vhodné, jednoznačně identifikovány a zda existují záznamy o příjmu testovacích systémů a o počtu obdržných, použitých, nahrazených a vyřazených testovacích systémů,
- jsou prostory nebo nádoby testovacích systémů řádně označeny všemi potřebnými údaji,
- jsou odpovídajícím způsobem odděleny studie prováděné na stejném živočišném druhu (nebo na stejných biologických testovacích systémech), ale s rozdílnými látkami,
- jsou odpovídajícím způsobem odděleny živočišné druhy (nebo jiné biologické testovací systémy) v prostoru i v čase,
- je prostředí biologického testovacího systému v souladu s plánem studie nebo se SOP, zejména pokud jde o teplotu nebo světelný režim,
- záznamy o příjmu, manipulaci, umístění nebo izolaci, ošetření a zdravotním hodnocení odpovídají testovacím systémům,
- se vedou písemné záznamy o vyšetření, karanténě, nemocnosti, úmrtnosti, chování, diagnóze a ošetřování živočišných a rostlinných testovacích systémů nebo o jiných podobných aspektech odpovídajících každému biologickému testovacímu systému,
- jsou učiněna opatření pro vhodné zneškodňování testovacích systémů po ukončení zkoušek.

Testované a referenční látky

Účel: zjistit, zda má testovací zařízení navrženy postupy: i) pro zajištění toho, že povaha, účinnost, množství a složení testovaných a referenčních látek jsou v souladu s jejich specifikacemi, a ii) pro řádný příjem a skladování testovaných a referenčních látek.

Inspektor ověřuje, zda

- existují písemné záznamy o příjmu (včetně označení odpovědné osoby) a o manipulaci s testovanými a referenčními látkami, o odběru vzorků, použití a skladování těchto látek,
- jsou obaly testovaných a referenčních látek řádně opatřeny štítky,
- jsou skladovací podmínky vhodné pro zachování koncentrace, čistoty a stability testovaných a referenčních látek,
- existují písemné záznamy o stanovení povahy, čistoty, složení, stability testovaných a referenčních látek a v případě potřeby záznamy o předcházení kontaminaci,
- v případě potřeby existují postupy pro stanovení homogenity a stability směsí obsahujících testované a referenční látky,
- v případě potřeby jsou nádoby obsahující směsi (nebo roztoky) testovaných a referenčních látek opatřeny štítky a zda se vedou záznamy o homogenitě a stabilitě jejich obsahu,
- v případě zkoušky, která je delší než čtyři týdny, byly pro účely analýzy odebrány vzorky z každé šarže testovaných a referenčních látek a zda byly po příslušnou dobu uchovávány,
- jsou navrženy postupy pro mísení látek tak, aby se předešlo chybám v identifikaci nebo vzájemné kontaminaci.

Standardní operační postupy

Účel: zjistit, zda v testovacím zařízení jsou SOP v písemné podobě, které se vztahují ke všem důležitým aspektům jeho činnosti, přičemž je nutno brát v úvahu, že SOP v písemné podobě je jedna z nejvýznamnějších řídicích technik pro řízení činnosti zařízení. SOP se vztahují přímo k běžným prvkům zkoušek prováděných testovacím zařízením.

Inspektor ověřuje, zda

- každá oblast testovacího zařízení má okamžitý přístup k příslušným schváleným výtiskům SOP,
- existují postupy pro revizi a aktualizaci SOP,
- všechny změny SOP jsou schváleny a opatřeny datem,
- se uchovávají staré spisy SOP,
- SOP jsou dostupné pro následující činnosti (a případně pro další činnosti):
 - i. příjem; stanovení povahy, čistoty, složení a stability; označování; manipulace; odebírání vzorků; použití; skladování testovaných a referenčních látek;
 - ii. použití, údržba, čištění, kalibrace a validace měřicích přístrojů, počítačových systémů a zařízení na regulaci okolních podmínek;
 - iii. příprava činidel a dávkování přípravků;
 - iv. evidence, výkaznictví, uchovávání a vyhledávání záznamů a zpráv;
 - v. příprava a kontrola prostředí v prostorech, kde se nacházejí testovací systémy;

- vi. příjem, přenos, umístění, charakterizace, identifikace a ošetřování testovacích systémů;
- vii. manipulace s testovacími systémy před zahájením studie, během ní a po jejím ukončení;
- viii. zneškodňování testovacích systémů;
- ix. používání prostředků proti škůdcům a čisticích prostředků;
- x. činnosti programu zabezpečování jakosti.

Provedení studií

Účel: ověřit, zda existují plány studie v písemné podobě a zda jsou plány a provedení studie v souladu se zásadami SLP.

Inspektor ověřuje, zda

- byl plán studie podepsán vedoucím studie,
- byly všechny změny plánu studie podepsány vedoucím studie a zda je opatřil datem,
- bylo v případě potřeby zaznamenáno datum souhlasu zadavatele s plánem studie,
- byla měření, pozorování a vyšetření v souladu s plánem studie a odpovídajícími SOP,
- výsledky těchto měření, pozorování a vyšetření byly zaznamenány přímo, okamžitě, přesně a čitelně a byly podepsány (nebo parafovány) a opatřeny datem,
- žádné změny primárních údajů, včetně údajů uložených v počítačích, nepřekrývají předchozí údaje, jsou udány důvody změny, je uvedena osoba zodpovědná za změnu a datum, kdy byla změna učiněna,
- jsou identifikovány údaje získané prostřednictvím počítače nebo v něm uložené a zda postupy vedoucí k jejich ochraně proti nepovoleným změnám nebo ztrátám jsou odpovídající,
- jsou počítačové systémy používané ve studii spolehlivé, přesné a validované,
- všechny nepředvídané události zaznamenané v primárních údajích byly prošetřeny a vyhodnoceny,
- výsledky uvedené ve zprávách o studii (průběžných nebo závěrečných) jsou jednotné a úplné a zda přesně vystihují primární údaje.

Zprávy o výsledcích studie

Účel: zjistit, zda závěrečné zprávy jsou v souladu se zásadami SLP.

Při posuzování závěrečné zprávy inspektor ověřuje, zda

- je podepsána vedoucím studie a opatřena datem, čímž se dokládá odpovědnost za platnost studie a potvrzuje se, že studie byla provedena v souladu se zásadami SLP,
- je podepsána a opatřena datem dalšími předními vědci, pokud jsou v ní zahrnuty zprávy z oborů, na které se studie obrací,
- je ve zprávě uvedeno prohlášení o zabezpečování jakosti a zda je podepsáno a opatřeno datem,
- všechny případné změny byly provedeny odpovědnými pracovníky,
- uvádí archivní umístění všech vzorků a primárních údajů.

Uložení a uchování zpráv

Účel: zjistit, zda zařízení vytvořilo odpovídající záznamy a zprávy a zda byla učiněna odpovídající opatření pro bezpečné uložení a uchování záznamů a materiálů.

Inspektor ověřuje,

- zda byla určena osoba odpovědná za archiv,
- prostory archivu pro uložení plánů studie, primárních údajů (včetně údajů studií SLP, které byly přerušeny), závěrečných zpráv, vzorků a záznamů o vzdělávání a školení pracovníků,
- postupy pro vyhledávání archivních materiálů,
- postupy, podle nichž je přístup do archivu omezen pouze na pověřené pracovníky a jsou vedeny záznamy o pracovnících, kteří mají přístup k primárním údajům, diapozitivům atd.,
- zda je veden soupis materiálů z archivu vydaných a vrácených zpět,
- zda jsou uchovávány záznamy a materiály po požadovanou nebo vhodnou dobu, a zda jsou chráněny proti ztrátám nebo poškození ohněm, před nepříznivými podmínkami prostředí atd.

Audity studií

Inspekce testovacích zařízení obecně zahrnují mimo jiné audity studií, které přezkoumávají probíhající nebo ukončené studie. Specifické audity studií jsou také často požadovány regulativními orgány a mohou být prováděny nezávisle na inspekcích testovacích zařízení. Vzhledem k velké rozmanitosti druhů studií, u nichž může být prováděn audit, je vhodné uvést pouze obecné pokyny a inspektoři a další osoby, které se účastní auditů studií, budou muset vždy používat vlastní úsudek, pokud jde o povahu a rozsah jejich šetření. Jejich cílem je rekonstruovat studii porovnáním závěrečné zprávy s plánem studie, odpovídajícími SOP, primárními údaji a jiným archivním materiálem.

V některých případech mohou inspektoři potřebovat pomoc odborníků, aby účinně provedli audit studie, například pokud je třeba zkoumat tkáňové řezy pod mikroskopem.

Při provádění auditu studie inspektor:

- získá jména, popisy práce a přehled školení a zkušeností vybraných pracovníků, kteří se podíleli na studii (studiích), jako je vedoucí studie a přední odborníci,
- kontroluje, zda je k dispozici dostatečný počet pracovníků kvalifikovaných v oblastech, v nichž probíhá studie,
- identifikuje jednotlivé součásti přístrojů nebo speciálního zařízení použitého ve studii a přezkoumává záznamy o kalibraci, údržbě a servisu zařízení,
- přezkoumává záznamy o stabilitě testovaných látek, o analýzách těchto látek a jejich složení, analýzách krmiva atd.,
- pokouší se určit, pokud možno pomocí rozhovorů, pracovní úkoly přidělené vybraným pracovníkům, kteří se podíleli na studii, aby zjistil, zda tito pracovníci měli dostatek času splnit úkoly uvedené v plánu studie nebo ve zprávě,
- obdrží opisy veškeré dokumentace, která se týká inspekčních postupů nebo která tvoří integrální součást studie, zejména
 - i. plán studie;
 - ii. SOP, které se používaly při provádění studie;
 - iii. pracovní záznamy, laboratorní poznámkové sešity, dokumentace, pracovní listy, výstupy z údajů uložených v počítačích atd.; popřípadě ověření výpočtů;
 - iv. závěrečnou zprávu.

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

- tělesné hmotnosti zvířete, příjmu potravy/vody, přípravě dávek a jejich podávání atd.,
- klinických pozorováních a pitevních nálezech,
- biologických vyšetřeních,
- patologii.

Ukončení inspekce nebo auditu studie

Po ukončení inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie je třeba, aby inspektor projednal své závěry se zástupci testovacího zařízení na závěrečném zasedání a vypracoval písemnou zprávu, tj. zprávu o inspekci.

Při inspekci každého velkého testovacího zařízení se pravděpodobně objeví řada malých odchylek od zásad SLP, ale ty za normálních okolností nejsou natolik závažné, aby ovlivnily platnost studií prováděných tímto testovacím zařízením. V takových případech je vhodné, aby inspektor uvedl, že zařízení pracuje ve shodě se zásadami SLP podle kritérií stanovených (vnitrostátním) orgánem monitorování SLP. Nicméně inspektor sdělí testovacímu zařízení podrobnosti o odhalených nedostatcích nebo chybách a ujistí se, že vedení přijme opatření k jejich nápravě.

Inspektor v některých případech musí po určité době opakovat návštěvu zařízení, aby ověřil, že byla přijata nezbytná opatření.

Pokud se během inspekce testovacího zařízení nebo auditu studie zjistí závažné odchylky od zásad SLP, které podle názoru inspektora mohou ovlivnit platnost této studie nebo jiných studií prováděných v zařízení, měl by to inspektor oznámit (vnitrostátnímu) orgánu monitorování SLP. Opatření přijatá tímto orgánem,

popřípadě regulativním orgánem, budou záviset na povaze a míře nedodržování zásad a na právních nebo správních předpisech v rámci programu shody se SLP.

V případě, že byl audit studie proveden na žádost regulativního orgánu, sepíše se úplná zpráva o výsledcích auditu a zašle se mu prostřednictvím příslušného (vnitrostátního) orgánu monitorování SLP.