

1

Einleitung

1.1 Hintergrund und internationale Regularien

Mit der rasanten Entwicklung der chemisch-pharmazeutischen Industrie im 20. Jahrhundert rückten Fragen der Sicherheit und Qualität ihrer Produkte in den Fokus. Gerade weil Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel oder Industriechemikalien gravierende Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt haben können, wurde es notwendig, ihre Herstellung und ihren Import durch gesetzliche Regelungen zu kontrollieren. Die genannten Produktklassen dürfen nur auf den Markt gebracht werden – man spricht auch von Inverkehrbringen –, wenn sie ein behördliches Bewertungsverfahren erfolgreich durchlaufen haben. Das bedeutet, dass sie eine behördliche Zulassung oder Registrierung benötigen. Eine Voraussetzung dafür ist, dass Hersteller oder Importeure den zuständigen Behörden die Durchführung bestimmter Prüfungen, die die Sicherheit der Stoffe im Hinblick auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt belegen, nachweisen. Man spricht von nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen, da die Untersuchungen außerhalb des menschlichen Körpers – und zwar an Zellen, Geweben, Mikroorganismen oder Tieren – erfolgen (bei der Entwicklung von Arzneimitteln sind zudem zu einem späteren Zeitpunkt auch Prüfungen am Menschen, also klinische Prüfungen, erforderlich, bei denen u. a. Sicherheitsaspekte untersucht werden). Zu den nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen gehören toxikologische, ökotoxikologische oder physikalisch-chemische Untersuchungen, für deren Durchführung international standardisierte Prüfrichtlinien entwickelt wurden. Den Daten, die bei den Sicherheitsprüfungen gewonnen werden, kommt eine besondere Bedeutung zu: Sie müssen zuverlässig sein, da sie die Basis für die behördliche Bewertung des Sicherheitsprofils der regulierten Stoffe bilden. Somit ist die Datenqualität entscheidend.

In den 1970er Jahren stellte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) gravierende Mängel bei Berichten fest, die von Pharmaunternehmen im Zusammenhang mit Zulassungsanträgen vorgelegt worden waren [1]. Die Berichte bezogen sich auf die Ergebnisse von toxikologischen Untersuchungen, die schwerpunktmäßig von einem Auftragslabor durchgeführt worden waren und bei denen der FDA Daten als unvollständig, widersprüchlich oder falsch aufgefallen waren. Eingehende Nachforschungen der FDA ergaben, dass bei einer großen Zahl von Toxizitätsstudien schlampig gearbeitet worden war. Die Daten spie-

2 | 1 Einleitung

gelten nicht die Studiendurchführung wider und waren z. T. in betrügerischer Absicht manipuliert worden. Die Studien wurden als wissenschaftlich inadäquat und daher unbrauchbar bewertet. Dieser Skandal führte dazu, dass die FDA die Notwendigkeit sah, Regeln für die Planung, Durchführung und Berichterstattung von Sicherheitsprüfungen aufzustellen, um damit Qualitätsanforderungen festzulegen. Dies war die Geburtsstunde der „Good Laboratory Practice“, also der „Guten Laborpraxis (GLP)“!

Im Dezember 1978 gab die FDA die erste Version der „Good Laboratory Practice Regulations“ heraus, die im Juni 1979 für die „non-clinical laboratory studies“, also die nicht-klinischen Laborprüfungen, im Arzneimittelbereich verbindlich wurden [2]. Um auch den Bereich der Sicherheitsprüfungen von Pestiziden und Chemikalien abzudecken, veröffentlichte die US-Umweltschutzbehörde EPA (Environmental Protection Agency) kurze Zeit später ähnliche Regelungen. Es wurde schnell klar, dass sich die gesetzlichen Anforderungen in den USA auf andere Industrieländer, die mit ihren Produkten einen Zugang zum amerikanischen Markt haben wollten, als potentielle Handelsbarrieren auswirkten: Es musste für die US-Behörden nachgewiesen werden, dass bei den Sicherheitsprüfungen die Grundsätze der GLP, so wie sie in den USA galten, eingehalten worden waren. So kam es dazu, dass eine Expertengruppe der OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development, d. h. Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) Grundsätze der Guten Laborpraxis in enger Anlehnung an die „Good Laboratory Practice Regulations“ der USA ausarbeitete. Diese „OECD Principles of Good Laboratory Practice“ wurden 1981 veröffentlicht, und zwar waren sie Anhang zu einer Entscheidung des OECD-Rates, die die gegenseitige Anerkennung von Daten zur Bewertung von Chemikalien innerhalb der OECD-Mitgliedstaaten thematisierte [3]. Damit gab es nun erstmals international anerkannte GLP-Grundsätze, die zwar keinen Gesetzescharakter haben, aber die verbindliche Basis für die Übernahme in Gesetze und Verordnungen der Mitgliedstaaten bildeten. Die OECD-GLP-Grundsätze gelten seither als in der OECD-Staatengemeinschaft akzeptierter Standard für die Qualitätsanforderungen an nicht-klinische Sicherheitsprüfungen. Sie wurden im Jahr 1997 noch einmal überarbeitet, um aktuellen Entwicklungen und Praxiserfahrungen bei Sicherheitsprüfungen Rechnung zu tragen. Diese Neufassung ist die seither gültige Version der „OECD Principles of Good Laboratory Practice“ [4], die auch in offizieller deutscher Übersetzung vorliegt („Neufassung der OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)“) [5].

Mit der Etablierung eines Standards für die GLP-Grundsätze sah es das OECD-Expertengremium zudem als erforderlich an, die Voraussetzungen für ein einheitliches Vorgehen bei der behördlichen Überwachung ihrer Einhaltung zu schaffen. So wurden entsprechende Leitlinien erarbeitet, die als „Guidance for Monitoring Authorities“ zusammen mit den GLP-Grundsätzen selbst den Grundstock für eine Serie von OECD-Dokumenten bildeten (No. 1, No. 2 und No. 3 der „OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring“) [4(b), 6]. Diese OECD-Schriftenreihe wurde im Laufe der Jahre um weitere Dokumente ergänzt, die spezifische Fragestellungen bei der Umsetzung der GLP-Grundsätze in verschiedenen Anwendungsbereichen behandeln und aktuellen Entwicklungen

Rechnung tragen. Einige Dokumente wurden in Abstimmung mit Fachleuten aus den Überwachungsbehörden der Mitgliedstaaten und mit Industrievertretern erstellt, so dass sie als Konsensdokumente („Consensus Documents“) bezeichnet werden. Andere Themen, die lediglich durch eine OECD-GLP-Arbeitsgruppe bearbeitet wurden, resultierten in sog. Beratungsdokumenten („Advisory Documents“), und schließlich gibt es auch Dokumente, die als „Position Papers“ eingeordnet wurden. Sie legen die Meinung einer OECD-GLP-Arbeitsgruppe zu speziellen Fragestellungen dar. Bislang wurden 24 Dokumente in der „OECD Schriftenreihe über Grundsätze der Guten Laborpraxis und Überwachung ihrer Einhaltung“ („OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring“) veröffentlicht (s. Anhang A). Unabhängig davon, wie die OECD-GLP-Dokumente klassifiziert sind, kann man festhalten, dass sie für die OECD-Mitgliedstaaten als maßgeblicher Standard zur Umsetzung und Interpretation der GLP-Grundsätze gelten.

Ende der 1980er Jahre wurden die OECD-GLP-Grundsätze und die Leitlinien zur Überwachung ihrer Einhaltung, also die Inhalte der OECD-Dokumente No. 1, No. 2 und No. 3 [4(b), 6], durch die Europäische Union in Form von Richtlinien übernommen und erhielten damit einen regulatorisch verbindlichen Status. EU-Richtlinien stellen zwar nicht direkt geltendes Recht in den EU-Mitgliedstaaten dar, jedoch sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, sie innerhalb festgelegter Fristen in das jeweilige nationale Recht zu implementieren. Infolge der Aktualisierung der OECD-Dokumente in den 1990er Jahren wurden auch die EU-Richtlinien angepasst und schließlich als kodifizierte Fassung im Februar 2004 veröffentlicht. Die Umsetzungsfristen, die spätestens 1999 endeten, änderten sich durch die Kodifizierung nicht. Gültig sind seither folgende Richtlinien:

- Die Richtlinie 2004/10/EG vom 11. Februar 2004 „für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen“ macht die OECD-GLP-Grundsätze, die den Anhang I der Richtlinie bilden, für die EU-Mitgliedstaaten verbindlich, und sie legt fest, dass die Mitgliedstaaten „die zur Kontrolle der Einhaltung der Grundsätze der GLP erforderlichen Maßnahmen“ treffen [7].
- Die Richtlinie 2004/9/EG vom 11. Februar 2004 „über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP)“ legt fest, dass die Mitgliedstaaten jeweils für ihren Hoheitsbereich Stellen benennen, die für die Inspektion von Prüfeinrichtungen und die Überprüfung der dort durchgeführten Untersuchungen zuständig sind. Um sicherzustellen, dass die nationalen GLP-Überwachungsprogramme harmonisiert sind und somit gegenseitig anerkannt werden, sind Leitlinien für die Verfahrensweisen der GLP-Überwachungsbehörden angegeben. Außerdem werden detaillierte Leitlinien zu den inhaltlichen Aspekten, auf die die Inspektoren und Inspektorinnen bei Inspektionen und Überprüfungen von Sicherheitsprüfungen achten sollen, aufgeführt [8]. Damit spiegelt diese Richtlinie inhaltlich die OECD-Dokumente No. 2 und No. 3 [6] wider.

4 | 1 Einleitung

1.2 GLP in Deutschland: Entwicklung und aktuelle Regularien

Nachdem die OECD im Jahr 1981 erstmals GLP-Grundsätze veröffentlicht hatte, wurde auch von deutschen Firmen die Notwendigkeit gesehen, diese Regelungen einzuführen, um international konkurrenzfähig zu bleiben. Die entsprechenden EU-Richtlinien, die Ende der 1980er Jahre gültig wurden (s. Abschn. 1.1), machten schließlich die Implementierung in deutsches Recht erforderlich. Dies erfolgte im Jahr 1990 mit dem Inkrafttreten einer Neufassung des Chemikaliengesetzes (ChemG), in der der Abschnitt „Gute Laborpraxis“ eingefügt wurde [9]. Er umfasst § 19a–19d und verweist auf zwei Anhänge. Anhang 1 bilden die „Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)“, Anhang 2 ist das Muster für die behördliche GLP-Bescheinigung.

Als Bestandteil des Chemikaliengesetzes haben die GLP-Grundsätze somit 1990 verbindlichen Gesetzescharakter erhalten. Dies wird durch entsprechende Strafvorschriften unterstrichen, denn mit dem neu eingeführten § 27a ChemG werden Strafen für die Abgabe unwahrer GLP-Erklärungen und das Erschleichen der behördlichen GLP-Bescheinigung festgesetzt. Im Laufe der Jahre wurden die „Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)“ in einigen Formulierungen redaktionell überarbeitet und an die revidierte Fassung der OECD-GLP-Grundsätze angepasst. Außerdem gab es 1997 eine inhaltliche Änderung, auch als „materielle Änderung“ bezeichnet, und zwar wurde die Aufbewahrungsdauer für zu archivierendes Material von 30 auf 15 Jahre verkürzt. Dies erfolgte im Sinne einer Deregulierung, um international üblichen Standardfristen Rechnung zu tragen. Die aktuelle Fassung des Chemikaliengesetzes datiert aus dem Jahr 2013 [10] und dessen Anhang 1 stellt die in Deutschland maßgebliche Version der GLP-Grundsätze dar [11]. Ihr Wortlaut ist in Anhang B wiedergegeben. In den nachfolgenden Abschnitten beziehen sich alle Zitate aus den GLP-Grundsätzen auf diese Version.

Mit dem Chemikaliengesetz wurde zudem die gesetzliche Grundlage für die behördliche Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze geschaffen, indem die Bundesregierung ermächtigt wird, dafür „allgemeine Verwaltungsvorschriften“ zu erlassen (§ 19d Abs. 3 ChemG). Es kam lediglich zu einer einzigen Verwaltungsvorschrift, und zwar die „Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP)“. Sie wurde 1997 veröffentlicht und im Jahr 2011 überarbeitet [12]. Mit dieser Verwaltungsvorschrift werden nicht nur der Anwendungsbereich der GLP-Grundsätze in Deutschland konkretisiert, sondern auch Einzelheiten des nationalen Überwachungsverfahrens festgelegt, und es werden den behördlichen Inspektoren und Inspektorinnen Leitlinien für ihre Überwachungstätigkeit an die Hand gegeben. Die Verwaltungsvorschrift entspricht damit inhaltlich der EU-Richtlinie 2004/9/EG (s. Abschn. 1.1 und [8]).

Nicht nur die Verwaltungsvorschrift ChemVwV-GLP liefert Hinweise für die Umsetzung der GLP-Grundsätze, sondern es gibt auch nationale Konsensdokumente zur Konkretisierung einzelner GLP-Anforderungen, die von Behörden- und In-

dustrievertretern gemeinsam erarbeitet wurden. Hier ist das Konsensdokument zur „Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien“ zu nennen [13], das – obwohl schon im Jahr 1998 veröffentlicht und daher nicht mehr in allen Punkten zeitgemäß – hilfreiche Ausführungen zu Archivierungsbedingungen enthält und auf Anforderungen an Auftragsarchive eingeht.

Ein weiteres Dokument, das Hilfestellung bei der Interpretation der GLP-Grundsätze auf nationaler Ebene liefert, ist das behördlicherseits (Bund-Länder-Arbeitsgemeinschaft Chemikaliensicherheit) erstellte Handbuch „Die Durchführung von GLP-Inspektionen in Deutschland“, kurz „Handbuch für GLP-Inspektionen“ genannt [14]. Es richtet sich an die behördlichen Inspektoren und Inspektorinnen und soll sie „bei der Vorbereitung und Durchführung von GLP-Inspektionen unterstützen“ – u. a. durch eine checklistenartige Zusammenstellung von zu inspizierenden Aspekten. Das mehrfach aktualisierte „Handbuch“ hat keinen rechtsverbindlichen Charakter, ist aber auch für das Personal von Prüfeinrichtungen hilfreich bei der Vorbereitung auf eine behördliche Inspektion.

Die aktuellen GLP-Regularien und GLP-relevante behördliche Publikationen sind auf der Webseite der GLP-Bundesstelle zusammengestellt [15]. Die GLP-Bundesstelle, eine Organisationseinheit im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), ist zuständig für die Koordinierung und Harmonisierung GLP-relevanter Fragen im nationalen und internationalen Bereich und für die Überwachung bestimmter GLP-Prüfeinrichtungen.

1.3 „Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)“: Struktur und Vergleich der ChemG-Fassung mit der OECD-Fassung

Wie oben ausgeführt, bilden die GLP-Grundsätze die Basis für alle weiteren Regularien, die die Anforderungen der Guten Laborpraxis betreffen. Sie bestehen aus zwei Abschnitten. „Abschnitt I“ legt den Anwendungsbereich der Grundsätze fest und definiert die für den anschließenden Abschnitt relevanten Begriffe im Sinne eines Glossars. „Abschnitt II“ umfasst die „eigentlichen“ Grundsätze, insgesamt zehn Themenbereiche, die weiter untergliedert sind (s. Abb. 1.1). Auf diese Themen wird in den nachfolgenden Kapiteln dieses Buches detailliert eingegangen.

Die für Deutschland geltenden GLP-Grundsätze in Anhang 1 des ChemG [11] entsprechen der deutschen Übersetzung der OECD-GLP-Grundsätze [5], wobei jedoch einige sprachliche Anpassungen zur besseren Verständlichkeit erfolgten. Zudem sind folgende inhaltlichen Unterschiede zu nennen:

- Abschnitt I, Punkt 2.2 (2):
Bei der Begriffsbestimmung für „Prüfstandort“ wurde in der Fassung des ChemG eine Definition für „Phasen von Prüfungen“ ergänzt: „Unter Phasen von Prüfungen sind hier einzelne Teile, Abschnitte, Schritte oder Stufen von Prüfungen zu verstehen.“

6 | 1 Einleitung

Abschnitt I

- 1 Anwendungsbereich
- 2 Begriffsbestimmungen

Abschnitt II

- 1 Organisation und Personal der Prüfeinrichtung
- 2 Qualitätssicherungsprogramm
- 3 Räumlichkeiten und Einrichtungen
- 4 Geräte, Materialien und Reagenzien
- 5 Prüfsysteme
- 6 Prüf- und Referenzgegenstände
- 7 Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs)
- 8 Prüfungsablauf
- 9 Bericht über die Prüfergebnisse
- 10 Archivierung und Aufbewahrung von Aufzeichnungen und Materialien

Abb. 1.1 Grundsätze der Guten Laborpraxis – Inhaltsübersicht.

- Abschnitt II, Punkt 5.2 (2):
Während in der OECD-Fassung bezüglich der Vernichtung ungeeigneter Prüfsystem-Lieferungen nicht weiter differenziert wird (es heißt lediglich: „... ist ggf. auf geeignete Weise zu vernichten“), wird in der Fassung des ChemG präzisiert: „Pflanzliche Prüfsysteme sind gegebenenfalls auf geeignete Weise zu vernichten, tierische Prüfsysteme sind nach den Vorgaben des Tierschutzgesetzes zu behandeln.“
- Abschnitt II, Punkt 8.1 (1):
Die GLP-Grundsätze im ChemG fordern, dass der Prüfplan lediglich vom Prüfleiter durch datierte Unterschrift genehmigt wird (außerdem ist die dokumentierte Überprüfung durch das Qualitätssicherungspersonal erforderlich). Die OECD-Fassung weist einen Zusatz auf: „Der Prüfplan muss auch von der Leitung der Prüfeinrichtung und dem Auftraggeber genehmigt werden, falls dies durch nationale Vorschriften oder Gesetze in dem Staat, in dem die Prüfung durchgeführt wird, gefordert wird.“ Im ChemG wird darauf verzichtet, die Genehmigung des Prüfplans durch die Leitung und den Auftraggeber verpflichtend zu machen.
- Abschnitt II, Punkt 8.2 (3a):
Da in den GLP-Grundsätzen des ChemG nur die Unterschrift des Prüfleiters zur Genehmigung des Prüfplans obligatorisch ist (siehe vorheriger Absatz), ist folglich auch nur dieses Datum im Prüfplan gefordert. Die Angabe in den OECD-GLP-Grundsätzen „Das Datum der Genehmigung des Prüfplans durch die Unterschriften der Leitung der Prüfeinrichtung und des Auftraggebers, falls dies durch nationale Vorschriften oder Gesetze in dem Staat, in dem die Prüfung durchgeführt wird, gefordert wird“ fehlt daher im ChemG.
- Abschnitt II, Punkt 10.2:
Während die OECD-GLP-Grundsätze die Festlegung der Archivierungsdauer den nationalen Behörden überlassen („Folgendes ist über den von den zuständigen

Behörden festgelegten Zeitraum in den Archiven aufzubewahren: ...“), konkretisiert das ChemG diese Frist: „Folgendes ist 15 Jahre in den Archiven aufzubewahren: ...“

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der „Spielraum“, den die OECD-Fassung der GLP-Grundsätze den nationalen Behörden bietet, im deutschen Chemikaliengesetz (ChemG) adäquat ausgestaltet ist. Die GLP-Grundsätze im ChemG sind daher als äquivalent mit den OECD-GLP-Grundsätzen anzusehen, was eine Voraussetzung für die internationale Anerkennung der nach deutschem Recht durchgeführten GLP-Prüfungen ist.

1.4 GLP als Qualitätssicherungssystem

1.4.1 Prinzipien und Ziele

Gute Laborpraxis wird folgendermaßen definiert:

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

(GLP-Grundsätze, I, 2.1)

Diese Begriffsbestimmung beschreibt den Fokus der Guten Laborpraxis bei Sicherheitsprüfungen: Es geht um die Organisation dieser Prüfungen einschließlich ihres Umfelds, also um Managementaspekte. Es ist wichtig zu betonen, dass die Gute Laborpraxis sich *nicht* mit der wissenschaftlichen Methodik von gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen befasst. Die Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis bedeutet daher nicht, dass eine Sicherheitsprüfung im Hinblick auf ihr Ziel wissenschaftlich korrekt konzipiert wurde und eine adäquate Untersuchungsmethode (z. B. ein geeignetes Messverfahren) verwendet wurde. Nichtsdestotrotz trägt die Gute Laborpraxis dazu bei, dass sich die wissenschaftliche Qualität dieser Prüfungen erhöht. Dies wird deutlich, wenn man die charakteristischen Anforderungen, die sich aus den GLP-Grundsätzen ergeben, zusammenfasst (s. auch Abb. 1.2):

- Es muss eine klare Personalstruktur mit zugeordneten Verantwortlichkeiten geben.
- Alle Einrichtungen und zur Anwendung kommenden Materialien müssen nachweislich geeignet sein.
- Es müssen schriftliche Anweisungen und Pläne für die durchzuführenden Tätigkeiten vorliegen.
- Die Sicherheitsprüfungen müssen vollständig und genau dokumentiert werden, so dass ihre Durchführung in jeder Hinsicht nachvollziehbar ist.

8 | 1 Einleitung

- Personalorganisation mit klaren Verantwortlichkeiten
- Eignung von Einrichtungen und Materialien
- Dokumentierte Anweisungen und Prüfpläne
- Nachvollziehbare Durchführung der Sicherheitsprüfungen („Fünf-W-Regel“ für Dokumentation)
- Archivierung von Aufzeichnungen und Materialien

Abb. 1.2 Grundprinzipien der Guten Laborpraxis.

Diese Forderung wird durch die sog. „Fünf-W-Regel“ einprägsam zum Ausdruck gebracht. Nur wenn die Frage „**W**er hat **was** **w**ann **w**omit und **w**arum gemacht?“ vollständig und eindeutig beantwortet werden kann, sind die Aufzeichnungen „GLP-gerecht“.

- Alle Aufzeichnungen und prüfungsrelevanten Proben und Muster müssen langfristig aufbewahrt werden.

Diese Prinzipien unterstreichen die zentrale Bedeutung von Dokumentation für die Gute Laborpraxis. Alles, was nicht dokumentiert wurde, gilt formal als nicht erfolgt. Im Englischen wird diese Maxime mit „not documented – not done“ zusammengefasst. Zur ordnungsgemäßen Dokumentation gehört im Sinne der „Fünf-W-Regel“ immer die datierte Unterschrift bzw. das datierte Kürzel der dokumentierenden Person. Auch wenn die Dokumentation (einschließlich der Aufbewahrung der Aufzeichnungen) einen administrativen Mehraufwand bedeutet, wird dadurch sichergestellt, dass der Ablauf der Prüfungen sowie die Bedingungen, unter denen diese durchgeführt wurden, über einen langen Zeitraum nachvollziehbar sind. Je besser die Details einer Prüfung zu rekonstruieren sind, desto eher können die erhobenen Sicherheitsdaten als zuverlässig angesehen werden. Die Sicherstellung dieser Datenintegrität gilt als vorrangiges Ziel der Guten Laborpraxis.

1.4.2 Anwendungsbereich

Gemäß der Begriffsbestimmung (s. Abschn. 1.4.1) befasst sich die Gute Laborpraxis mit „nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen“. Der Anwendungsbereich wird folgendermaßen konkretisiert:

„Diese Grundsätze der Guten Laborpraxis finden Anwendung auf die nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen von Prüfgegenständen, die in Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln und Bioziden, kosmetischen Mitteln, Tierarzneimitteln sowie in Lebensmittelzusatzstoffen, Futtermittelzusatzstoffen und Industriechemikalien enthalten sind ...

Diese Grundsätze der Guten Laborpraxis finden Anwendung auf sämtliche nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen, die von Bewertungsbehörden zur Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln, Lebensmittel- und Futtermittelzusatz-

stoffen, kosmetischen Mitteln, Tierarzneimitteln und ähnlichen Produkten sowie zur Anmeldung von Industriechemikalien gefordert werden. ...“

(GLP-Grundsätze, I, 1)

Diese Ausführungen benennen die Stoffgruppen, denen die Prüfgegenstände der nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen zuzuordnen sind. Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel und Industriechemikalien können als die wichtigsten Gruppen angesehen werden. Es handelt sich um sog. regulierte Stoffe, d. h., diese Stoffe unterliegen einem behördlichen Verfahren wie Zulassung, Registrierung oder Anmeldung, bei dem sie hinsichtlich ihrer möglichen Gefahren für Mensch und Umwelt bewertet werden, bevor sie in Verkehr gebracht werden dürfen. Welche Arten von nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen für dieses Verfahren im Einzelnen gefordert werden und unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchzuführen sind, ist in spezifischen Regelungen für die genannten Stoffgruppen festgelegt. Gemäß geltendem Recht sind in Deutschland folgende Prüfungen GLP-pflichtig [12, 14, Anhang 5]:

- für Arzneimittel die im Rahmen der Zulassung erforderlichen toxikologischen Prüfungen (dazu gehören sowohl *in-vivo*- als auch *in-vitro*-Prüfungen),
- für Pflanzenschutzmittel die für die Zulassung vorzulegenden Untersuchungen zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften, zum Umweltverhalten (ökotoxikologische Untersuchungen) und zur Toxikologie,
- für Chemikalien ökotoxikologische und toxikologische Prüfungen.

Auch für die anderen Stoffgruppen (Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe usw.) ist auf nationaler oder europäischer Ebene geregelt, welche zulassungsrelevanten Untersuchungen gemäß den GLP-Grundsätzen durchzuführen sind. Die toxikologischen und ökotoxikologischen Prüfungen einschließlich der damit zusammenhängenden analytischen Untersuchungen bilden für alle regulierten Stoffen den typischen GLP-Anwendungsbereich, da damit die geforderten gesundheits- und umweltrelevanten Daten ermittelt werden. Pharmakologische Untersuchungen, d. h. Untersuchungen zur Wirksamkeit eines Stoffes, sind keine Sicherheitsprüfungen und fallen daher nicht in den GLP-Anwendungsbereich.

Ein Aspekt, der insbesondere im Hinblick auf den Arzneimittelbereich zu betonen ist, ist die explizite Begrenzung des GLP-Anwendungsbereiches auf *nicht-klinische* Sicherheitsprüfungen. Klinische Prüfungen, also Untersuchungen am Menschen, um Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Wirkstoffs zu erhalten, gehören nicht in den GLP-Anwendungsbereich. Das trifft ebenfalls für die mit einer klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Laboruntersuchungen von humanem Material – z. B. analytische Untersuchungen von Blutproben – zu, auch wenn für analoge Untersuchungen von tierischen Proben im Rahmen von toxikologischen Prüfungen die Einhaltung der GLP-Grundsätze gefordert ist (s. dazu auch Abschn. 12.1).

Die Spezifizierung der nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen als Anwendungsbereich der GLP-Grundsätze bedeutet jedoch nicht, dass die Prinzipien der Guten Laborpraxis nicht auch bei anderen experimentellen Untersuchungen in jeweils angepasster Weise Berücksichtigung finden kön-

10 | 1 Einleitung

nen. Auch für nicht von den Bewertungsbehörden geforderte Prüfungen kann die Umsetzung von GLP-Prinzipien, soweit sinnvoll, erfolgen. So ist eine nachvollziehbare Dokumentation, ein zentrales GLP-Element, generell für wissenschaftliches Arbeiten unverzichtbar. Nicht nur in dieser Hinsicht weisen die GLP-Grundsätze Schnittstellen mit den Standards guter wissenschaftlicher Praxis [16] auf.