

Najčastejšie nedostatky zistené pri inšpekciách dodržiavania zásad SLP

Ing. Kvetoslava Forišeková

11.11.2019
SNAS Bratislava

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

- V ZSLP ani v inej dokumentácii nie sú definované kvalifikačné požiadavky a prax na jednotlivé pozície.
- Pracovníci vykonávali činnosti, ktoré nemali uvedené v náplni práce.
- Chýba podpis zodpovedného pracovníka, ktorý vypracoval Evidenčnú kartu pracovníka a dátum, kedy bola vypracovaná.
- Laboratórium XY má pracovné náplne z roku 2010, nie je tam uvedená požiadavka pracovať v súlade so zásadami SLP, podobne táto informácia chýba v poverení vedúcej laboratória.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

- Org. štruktúra celej organizácie nebola k dispozícii, nebolo možné zistiť vzťahy medzi hlavnou organizáciou, Inštitútom a Oddelením inovatívnych technológií, vzťahy ani neboli nikde opísané.
- V organizačnej štruktúre testovacieho pracoviska nebola pozícia IT, ktorý zodpovedal za počítačové systémy, tento pracovník ani nebol uvedený v zozname pracovníkov.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

- Záznamy o školeniach boli vedené neprehľadne, bolo pomerne náročné zistiť, akých školení sa konkrétny pracovník zúčastnil a z ktorých ŠPP bol preškolený.
- Pracovisko nemá vypracovaný Scientific Chart, nie je jasné, kde sú konkrétni pracovníci zadelení.
- Neboli predložené dôkazy o úvodnom zaškolení nového pracovníka, vrátane školenia z požiadaviek zásad SLP.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

- Testovacie pracovisko nenahlásilo organizačné zmeny – pri inšpekcii bolo zistené, že organizačná štruktúra je diametrálne odlišná od štruktúry vlozenej do AIS pri podaní žiadosti.
- Scientific Chart tiež nezodpovedal realite.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

- Pracovisko má vo svojej dokumentácii zavedenú pozíciu „zástupca vedúceho štúdie“, čo nie je akceptovateľné. Nikde nie je opísané, akým spôsobom bude v prípade potreby vymenovaný nový vedúci štúdie, ani ako bude zorganizovaný proces preberania dokumentácie.
- Predložený Master Schedule nezodpovedal požiadavkám SLP, neboli uvedené non-GLP štúdie, ktoré sa na pracovisku tiež vykonávajú (assessment of workload), chýbali niektoré základné informácie (objednávateľ, testovací systém), ŠPP na tvorbu Master Schedle nie je vypracované.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

- V pláne školení chýbalo naplánovanie školenia aj z oblasti SLP (len odborné).
- **Dôkazy, že pracovníci boli preškolení z relevantných požiadaviek OECD Guidelines No. 1 – 19 neboli predložené.**

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

- Školením SLP prešli na pracovisku len vedúci laboratória, QA a vedúci štúdie. V osobných zložkách nebol žiadny dôkaz, že aj ostatní pracovníci boli preškolení z požiadaviek zásad SLP.
- Neboli opísané požiadavky na vedúceho štúdie (požadovaná kvalifikácia, prax...).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

1. *Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska*

- Pracovné náplne sú staré, veľmi všeobecné, nie sú aktualizované po zmene funkcie, niektoré sú nepodpísané a bez dátumu vypracovania.
- Pracovníci IT sa nezúčastňujú žiadnych školení SLP.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

2. Útvar zabezpečenia kvality

- Plán inšpekcií testovacieho pracoviska síce bol vypracovaný, ale v rámci roka je nerovnomerný (inšpekcia všetkých kritérií naplánovaná v jednom mesiaci a 11 mesiacov žiadna kontrola), na konci roku nie je vyhodnotené jeho plnenie .
- Záznamy z inšpekcií QA sú veľmi všeobecné, len checklist s yes/no, bez akejkoľvek informácie, kto/čo bol/o kontrolované (aj pri inšpekciách procesov).
- QA sa nezúčastnila žiadneho externého školenia.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

2. *Útvar zabezpečenia kvality - pokrač.*

- Plán QA inšpekcií je nedostatočný, nepokrýva všetky priestory a činnosti pracoviska, nebola zatiaľ vykonaná inšpekcia štúdie ani procesov, hoci je práve vykonávaná validácia metódy k štúdii.
- Inšpekcie procesov neboli správne definované, neboli tam zaradené žiadne procesy vykonávané počas experimentálnych prác na štúdii.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

2. Útvar zabezpečenia kvality – pokrač.

- QA nemonitoruje kritické fázy štúdie, príp. ich ani nedefinuje, chýba spolupráca s vedúcim štúdie.
- Na pláne štúdie nebol podpis QA, že verifikovala plán štúdie ALE podľa najnovšieho OECD tréningového kurzu to nie je nesúlad, pokiaľ má QA dôkazy o verifikácii plánu vo svojich záznamoch z inšpekcií – vraj podpis na pláne nemusí byť...
- Nesprávne formulované vyhlásenie k záverečnej správe.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

2. Útvar zabezpečenia kvality – pokrač.

- Formalizmus pri výkone inšpekcií, neexistujú žiadne prvotné podklady z inšpekcií, rovnako formulované všetky správy z „vykonaných“ inšpekcií (každoročne rovnaké, len zmenený dátum), len veľmi všeobecné, bez akýchkoľvek zistení.
- Ako QA pracuje len jedna osoba – veľké riziko, ak na pracovisku nie je iná kompetentná osoba, ktorá by v prípade potreby vedela QA zastúpiť.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

3. Priestory

- Monitoring teploty v sklade nebol vykonávaný v súlade s ŠPP XY.06 (prekročenie akčného limitu, opatrenie, následné meranie).
- V priestoroch, kde je potrebné dokladovať určitý interval teplôt, je nepostačujúce meranie teplomerom raz/dvakrát denne a cez víkendy nič (nevyhnutný datalogger s kontinuálnym zaznamenávaním teploty).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

3. *Priestory pokrač.*

- Nevyčlenené priestory na skladovanie testovaných látok a vzoriek po ukončení štúdie,
- V schémach priestorov nie sú vyznačené priestory určené pre SLP, chýba IT, serverovňa, sklad vzoriek a archív dokumentácie, na skladových priestoroch a archíve chýbalo označenie priestorov SLP.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

3. *Priestory pokrač.*

- V priestoroch zverincov pracujú pracovníci dvoch oddelení, bez definovaných zodpovedností - pri inšpekcii bolo zistené, že neboli zamknuté dve dvere do čistých priestorov (prístup z ulice pre príjem zvierat a vynášanie odpadu) a nikto za kontrolu uzamknutia nezodpovedal.
- Neboli opísané postupy, ako budú v tom istom priestore vykonávané GLP/non-GLP štúdie.
- Priestor, kde boli skladované testované látky pred a počas štúdie, nebol označený.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

3. *Priestory pokrač.*

- Priestory, kde sa vykonávali štúdie, boli zapratané množstvom už nepotrebných vecí, ako aj vzorkami, ktoré sa netýkali činnosti v rámci SLP.
- Umiestnenie váh v priestoroch, kde je skladované laboratórne sklo na policiach a pod lab. stolmi množstvo vzoriek pracovníkov z iného oddelenia (non-GLP) nevyhovuje požiadavkám (prach na policiach, pohyb cudzích osôb, limitovaný priestor, možnosť kontaminácie...).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

3. Priestory – pokrač.

- Nedostatočný počet priestorov vzhľadom k vykonávaným aktivitám, chýbajúce chladničky, mrazničky na oddelené skladovanie.
- V záznamoch o dezinfekcii priestorov nie je dokumentované, ako bolo zabezpečené striedanie dezinfekčných prostriedkov.
- V dokumentácii pracoviska ani v pracovných náplniach nebolo uvedené, kto je zodpovedný za likvidáciu odpadov z laboratória.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. Prístroje, materiály a reagenty

- Chýbajú údaje o kalibrácii, kvalifikácii a validácii prístrojov, zariadení, počítačov.
- Nerobí sa medzikalibračná kontrola (regulačné diagramy).
- Na váhach KERN v miestnosti XY chýbal štítok s dátumom platnej kalibrácie.
- V Metrologickom poriadku opísané medzikalibračné kontroly neboli za roky 2017-18 vykonávané, Príloha 1 MP bola neaktuálna.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty – pokrač.*

- Chýbajú zošity pri jednotlivých prístrojoch, nevedie sa evidencia, kto, kedy na prístroji pracoval, servis, opravy.
- Prístroje vyradené z používania neboli patrične označené.
- V Metrologickom poriadku ani v žiadnom ŠPP nie je opísaný systém vnútornej medzikalibračnej kontroly pracovnými etalónmi (váhy, teplomer).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty – pokrač.*

- Na viacerých záznamoch (výťažky z tlačiarne, kópie, formuláre) chýbajú dátumy pri podpisoch zodpovedného pracovníka (kto a kedy).
- Zo záznamov pri prístroji nebolo možné zistiť, kto a kedy používal zariadenie pre GLP alebo non-GLP štúdií a či bolo ich kríženie sa eliminované.
- Nebol k dispozícii zoznam počítačových systémov (jednoduché, komplexné) a identifikácia softvéru (vrátane čísla verzie).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty – pokrač.*

- Opis požiadaviek pre jednotlivé počítačové systémy nebol vypracovaný (kedy kvalifikácia, kalibrácia, validácia...).
- V medzikalibračnom období nebola vykonávaná kontrola presnosti dávkovania pipiet.
- “Certifikat o poverke” do not fulfill OECD GLP requirements (missing protocols with real data of calibration), only formal declaration. Traceability to international standards (SI units) only where it is necessary is not documented properly.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty – pokrač.*

- Roztoky nie sú označené v súlade s platnou legislatívou (kto, dátum prípravy, koncentrácia, doba použiteľnosti...).
- V zošite prípravy roztokov nie je zaznamenaná príprava kontrolovaného roztoku.
- V zošite prípravy roztokov síce záznam o príprave je, v zošite vážená však chýba záznam o navažovaní príslušnej chemikálie.
- V chladničkách sú roztoky po dobe expirácie.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty - pokrač.*

- Referenčné látky sú používané aj po skončení expiračnej doby, bez dokladovania, že boli vykonané príslušné testy účinnosti a látka naďalej vyhovuje.
- Nedodržiava sa oddelené skladovanie testovaných látok pred, počas a po vykonaní štúdie.
- Vzorky z viacerých štúdií a roztoky sa skladujú bez zreteľného vzájomného oddelenia.
- Testovaná látka nebola správne označená – chýbalo číslo štúdie.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagentie - pokrač.*

- Zo záznamov nebolo možné identifikovať šarže chemikálií použitých v štúdiu – rovnako požiadavka na evidenciu použitých šarží chýbala v príslušnom ŠPP-0XX.
- Zariadenie, ktoré boli použité pri kontrole správnosti dávkovania pipiet, neboli identifikované (použité váhy, teplomer). Excelovské hárky na výpočty neboli validované. ŠPP na validáciu Excelovských hárkov nebol zatiaľ vypracovaný.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty - pokrač.*

- Pracovisko nemá vypracované hodnotenie rizika pre IT systémy (aplikácia aj ostatných požiadaviek OECD Guideline č. 17) a chýba definovanie spôsobu a frekvencie zálohovania z laboratórnych počítačových systémov nenapojených do intranetovej siete.
- Zoznam počítačových systémov neobsahoval jednoduché CS (e.g. pH-meter, balance, automatic titrator, etc), ani v SOP for IT nebolo opísané, čo sa pre takéto systémy požaduje.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

4. *Prístroje, materiály a reagenty - pokrač.*

- Excelovská tabuľka používaná na výpočty z nameraných absorbancií (ELISA) nebola validovaná, bunky so vzorcami neboli uzamknuté.
- Testovacie pracovisko vykonáva IT aktivity, ale nemá vypracovaný ŠPP, kde sú opísané všeobecné postupy IT (prístup, heslá, kontrola zmien, zodpovednosť za zoznam počítačových systémov a jeho softvér, kontrola integrity, zálohy, riadenie rizika - identifikácia rizika, eliminácia, kontrola rizika, atď.)

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

5. Testovacie systémy

- **Chýbal zoznam používaných testovacích systémov (ani v ZSLP Chapter 5 ani v Prílohách).**
- **Na záznamoch monitorovania podmienok prostredia nie je identifikovaný monitorovacie zariadenie ani miestnosť, v ktorej sa meranie vykonávalo. Nebolo možné zistiť, kde, ktorým prístrojom a kedy boli údaje zaznamenané.**

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

6. Testované a referenčné látky

- Pohyb testovanej a referenčnej látky zo skladu do laboratória a späť nie je evidovaný.
- Skladovanie testovaných látok v jednom malom priestore (skrinka) pre rôzne štúdie, bez vzájomného oddelenia, nezodpovedá požiadavkám SLP (možnosť krížovej kontaminácie, znehodnotenia...).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

7. Štandardné pracovné postupy

- V ŠPP aj inej dokumentácii sa používajú skratky, ktoré nie sú nikde vysvetlené (pracovníkom sú síce zrozumiteľné, ale nezainteresovaný má problém s lúštením ich zmyslu).
- **Zatiaľ neexistuje žiadny dôkaz o tom, že testovacie pracovisko implementovalo požiadavky týkajúce sa usmernení OECD Guideline č. 17.**
- **V ŠPPP chýbajú kritériá týkajúce sa platnosti testu alebo odkazu na dokument, v ktorom sú tieto kritériá opísané.**

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

7. Štandardné pracovné postupy

- **chýba ŠPP pre transport a ochranu vzoriek medzi zverincom a laboratóriami, pre biochemické a hematologické laboratórium chýba opis postupu manipulácie so vzorkou po príjme.**
- **Referencie na použitú literatúru chýbajú vo viacerých ŠPP.**

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

7. Štandardné pracovné postupy

- Všetky ŠPP preskúmala a schválila rovnaká osoba.
- Chýbajúci odkaz na OECD Guideline 19 Management, Characterisation and Use of Test Items, z apríla 2018 v ŠPP aktualizovanom v júli 2018 (požiadavky neimplementované).
- Systém indexácie ŠPP nie je „užívateľsky prívetivý“, neexistuje žiadny dôkaz o tom, ktoré ŠPP boli napísané pre príslušnú oblasť práce – dajú sa horko-t'ážko nájsť len prezretím všetkých ŠPP v zozname.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Plán štúdie

- Pracovisko nemalo k dispozícii plán štúdie, ktorej časť sa v ňom vykonávala (bolo jedným z testovacích miest štúdie).
- V pláne štúdie chýbala informácia, akým spôsobom bude zabezpečený transport a ochrana vzoriek z a do jednotlivých testovacích miest (multicentrová štúdia).
- Nebolo definované miesto uchovávanía testovanej látky pred, počas a po ukončení štúdie.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Plán štúdie - pokrač.

- V pláne štúdie boli nedostatočne opísané postupy prác.
- Chýba zoznam použitých prístrojov a materiálov
- Chýba zoznam záznamov, ktoré majú byť v rámci štúdie uchovávané.
- V pláne štúdie XX-2018/03 neboli identifikované kritické fázy štúdie.
- V pláne štúdie chýbajú referencie na použité metodiky alebo odkazy na ne (metódy, ŠPP a pod.).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Plán štúdie - pokrač.

- V niektorých plánoch chýbajú:
 - Podpis a dátum, kedy bol vedúci štúdie menovaný,
 - vymenovanie neobsahuje kód ani názov štúdie
 - Chýbajú predpokladané dátumy experimentálnej fázy

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Plán štúdie - pokrač.

- Uvedené **dátumy začiatku a ukončenia experimentu nesúhlasia s reálne vykonanými prácami a k štúdii nie je vypracovaný ani doplnok plánu štúdie, ani odchýlka od plánu štúdie a zdôvodnenie, prečo došlo k zmene termínov.**
- Boli uvedené neplatné OECD metódy.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

Plán štúdie:

- Primárne údaje z váženia neboli archivované - hárok programu Excel s prepisovanými údajmi bol deklarovaný ako primárne údaje;
- Na niektorých dokumentoch s primárnymi údajmi chýba identifikácia štúdie;
- Dávkovanie v pláne 02/18 nie je v súlade s SOP 833-2018 – chýba zdôvodnenie a vysvetlenie.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. *Plán štúdie - pokrač.*

- Chýba účel štúdie (opísaný je iba charakter štúdie - akútna toxicita pre dafnie).
- V ŠPP 4.8-016 / 05 (Plán štúdie) to tiež nie je uvedené.
- Číslo štúdie nebolo identifikované vo viacerých zošitoch a formulároch, v ktorých boli zaznamenané primárne údaje zo štúdie.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Plán štúdie - pokrač.

- Vo formulároch s primárnymi údajmi
chýba dôkaz o požadovanom časovom
intervale - 24 hodín pri imobilizácii dafnií
- (uvedený iba dátum hodnotenia, chýba
čas, kedy bolo hodnotenie vykonané).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. - Vykonanie štúdie

- Údaje v primárnej dokumentácii sú opravované neprípustným spôsobom.
- Na prijímacích protokoloch a protokoloch o výsledku chýbajú dátumy pri podpisoch zodpovedných pracovníkov.
- Evidenčné štítky – označenie kliebok – chýbal dátum ukončenia karantény (nevyplnená predtlačaná kolónka)

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Vykonanie štúdie

- chýbajúce záznamy o teplote v čase aplikácie
- zatiaľ nie je vypracovaný plán analytickej časti štúdie.
- ani v pláne ani v správe zo štúdie nie je uvedené miesto uchovávanía testovanej látky po ukončení štúdie.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Vykonanie štúdie

- materiál použitý v štúdii nie je uvedený v Záverečnej správe (č. šarže)
- v záverečnej správe chýbajú informácie o odchýlke od plánu štúdie (zmenený dátum ukončenia štúdie alebo zmena samce/samice).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Vykonanie štúdie

- V primárnej dokumentácii váženia zvierat nie je uvedená identifikácia miestnosti, kde sa váženie vykonávalo, ani nie sú identifikované váhy, na ktorých sa vážilo (vysledovateľnosť).
- Some primary data were not signed although in Form signature box was created – left blank.
- V štúdii nebolo dokumentované dodržiavanie časov inkubácie (požiadavka v pláne – 60 min.).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

8. Vykonanie štúdie

- v akceptačnom liste testovacieho miesta sa nezhoduje číslo štúdie s číslom uvedeným v pláne štúdie
- v pláne štúdie chýba informácia, kde bude testovaná látka uchovávaná pred a počas štúdie v priestoroch testovacieho miesta.
- V bode 2.2 „Regulatory Compliance“ chýba informácia, že manipulácia s testovanou látkou bude aj v testovacom mieste

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

9. Správa zo štúdie

- Správa neobsahovala všetky formálne náležitosti vyžadované legislatívou.
- Nebolo identifikované miesto, kde sa bude uchovávať materiál a dokumentácia zo štúdie.
- Nezhodujú sa dátumy inšpekcie uvedené v správe, s reálne vykonanými inšpekciami ÚZK.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

Modelová Správa zo štúdie

- Kópie primárnych údajov neboli podpísané a datované,
- chýba identifikácia použitých váh v protokole,
- zmeny údajov neboli vysvetlené, prečo je potrebná zmena.
- Chýba vyhlásenie vedúceho štúdie o súlade,
- vo vyhlásení QA chýba vyhlásenie, že prehľad odráža všetky primárne údaje,
- stabilita testovanej látky nie je opísaná.

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

10. Ukladanie a uchovávanie záznamov a materiálu

- Jednotlivé dokumenty neboli označené indexami podľa zoznamu na obale zložky.
- Archív zostáva otvorený v neprítomnosti pracovníčky, resp. necháva kľúče vo dverách.
- Pracovník, ktorý sa zúčastňuje na štúdiách SLP, nemôže byť vymenovaný za archivára - možný konflikt záujmov.
- Zo zložky nebolo možné zistiť, kedy boli dokumenty prinesené a kedy boli zaregistrované v archíve (neplatné verzie ŠPP).

Najčastejšie nedostatky zisťované pri inšpekciách

10. - pokrač.

- **uchovávanie dokumentácie počas celého roka v rôznych skrinkách priamo v laboratóriách - neskoré odovzdávanie dokumentácie do archívu,**
- **chýbajúce zálohovanie elektronických záznamov,**
- **uchovávanie papierových a zálohových elektronických údajov spoločne na jednom mieste...**

Ďakujem za pozornosť
/
otázky?