



SNAS

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

**METODICKÁ SMERNICA NA SPRÁVNU LABORATÓRNU
PRAX**

**APLIKÁCIA ZÁSAD
SPRÁVNEJ LABORATÓRNEJ PRAXE
NA KRÁTKODOBÉ ŠTÚDIE**

**(OECD Guideline No. 7)
MSA-G/07**

Vydanie: 5

Aktualizácia: 0

BRATISLAVA

Marec 2017

Táto metodická smernica je prekladom dokumentu OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No.7, (revised), The Application of the GLP Principles to Short-Term Studies.

ENV/JM/MONO(99)23

© 1999 OECD

Všetky práva vyhradené.

© 2008, © 2012, © 2017, SNAS pre slovenské vydanie

Publikované so súhlasom OECD, Paríž.

Za kvalitu slovenského prekladu a jeho kompatibilitu s pôvodným textom a národnou legislatívou zodpovedá SNAS.

Spracoval: **Ing. Kvetoslava Forišeková**

Preskúmal: **RNDr. Lívia Kijovská, PhD.**

Schválil: **Mgr. Martin Senčák**

Účinnosť od: **15.04.2017**

Nadobudnutím účinnosti tejto MSA končí účinnosť MSA-07 zo dňa 01.05.2012.

Táto MSA neprešla jazykovou úpravou.

Metodické smernice na akreditáciu sa nesmú rozmnožovať a kopírovať na účely predaja.

Dostupnosť MSA: <https://www.snas.sk>

OBSAH		Strana
1	ÚVODNÉ USTANOVENIA	4
1.1	POZNÁMKA PRACOVNEJ SKUPINY SLP OECD K REVIDOVANÉMU DOKUMENTU „APLIKÁCIA ZÁSAD SLP NA KRÁTKODOBÉ ŠTÚDIE“ (POTVRDENÉ CHEMICKÝM VÝBOROM A PRACOVNOU SKUPINOU PRE CHEMIKÁLIE V AUGUSTE 1999)	4
1.2	DÔVODY VYDANIA	4
2	DEFINÍCIA POJMOV	5
2.1	SLP	5
2.2	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA	5
2.3	POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI	6
2.4	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY	7
2.5	POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA	7
3	SKRATKY	7
4	SÚVISIACE PREDPISY	8
5	VEC NÁ ČASŤ	9
5.1	ORGANIZÁCIA A ZAMESTNANCI TESTOVACIEHO PRACOVISKA	9
5.1.1	Zodpovednosť vedenia testovacieho pracoviska	9
5.2	PROGRAM ZABEZPEČENIA KVALITY	9
5.2.1	Všeobecné ustanovenie	9
5.2.2	Zodpovednosť zamestnancov útvaru zabezpečenia kvality	10
5.3	PRIESTORY	11
5.3.1	Všeobecné ustanovenia	11
5.4	PRÍSTROJE, MATERIÁL A REAGENCIE	11
5.5	TESTOVACIE SYSTÉMY	11
5.5.1	Fyzikálne a chemické testovacie systémy	11
5.5.2	Biologické testovacie systémy	12
5.6	TESTOVANÉ A REFERENČNÉ LÁTKY	13
5.6.1	Charakterizácia	13
5.7	ŠTANDARDNÉ PRACOVNÉ POSTUPY	14
5.8	REALIZÁCIA ŠTÚDIE	14
5.8.1	Plán štúdie	14
5.9	OBSAH PLÁNU ŠTÚDIE	15
5.10	OZNAMOVANIE VÝSLEDKOV ŠTÚDIE	15
5.10.1	Všeobecné ustanovenia	15
5.11	OBSAH ZÁVEREČNEJ SPRÁVY	16
5.11.1	Vyhlásenie ÚZK	16

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1 POZNÁMKA PRACOVNEJ SKUPINY SLP OECD K REVIDOVANÉMU DOKUMENTU „APLIKÁCIA ZÁSAD SLP NA KRÁTKODOBÉ ŠTÚDIE“ (POTVRDENÉ CHEMICKÝM VÝBOROM A PRACOVNOU SKUPINOU PRE CHEMIKÁLIE V AUGUSTE 1999)

Zásady SLP sú všeobecným návodom, ktorý bol pôvodne vytvorený na to, aby definoval spôsob, akým musia byť štúdie chronickej toxicity plánované, vedené a zaznamenávané. Rozšírenie použitia SLP aj na iné typy štúdií, ktoré sú odlišné od štúdií chronickej toxicity si vyžiadalo potrebu vysvetlenia aplikácie zásad SLP aj na tieto špeciálne oblasti.

Jednou z oblastí, kde si aplikácia zásad SLP žiada presnejšiu interpretáciu, sú tzv. „krátkodobé štúdie“. Revidované Zásady OECD a tento revidovaný konsenzný dokument poskytujú detailnejší návod v tejto oblasti. Avšak výraz „krátkodobé štúdie“ zahŕňa také široké spektrum typov štúdií, že nie je možné vytvoriť presnú definíciu, ktorá by ich výstižne a jasne všetky obsahla. V rámci OECD sa nedosiahol konsenzus ani pri presnej definícii, ani pri vytváraní úplného zoznamu krátkodobých testov.

Revidované Zásady OECD SLP preto len definujú krátkodobé štúdie ako „štúdie, ktoré majú krátke trvanie a používajú bežne používané rutinné metódy“. Je to definícia, ktorá ponecháva priestor pre rôznu interpretáciu pojmu „krátke trvanie“. Keďže medzi krátkodobé štúdie patria rôzne typy štúdií, nie je možné určiť presnú dĺžku trvania jednej krátkodobej štúdie. Je to z toho dôvodu, že napríklad to, čo sa považuje za „krátkodobé“ z pohľadu biologickej štúdie, nemusí sa pokladať za „krátkodobé“ z pohľadu fyzikálno-chemickej štúdie. Preto sa odporúča pristupovať k biologickým štúdiám inak ako k fyzikálno-chemickým, pokiaľ budú aplikované požiadavky vyžadované pre krátkodobé štúdie.

Z dôvodov uvedených vyššie, sa Pracovná skupina OECD pre SLP rozhodla, brať do úvahy tie charakteristické prvky pri vykonávaní štúdie, pomocou ktorých je možné takúto štúdiu klasifikovať ako „krátkodobú štúdiu“. Medzi takéto prvky patrí trvanie kritickej fázy, frekvencia takýchto štúdií, zložitosť testovacieho systému, rutina zamestnancov zapojených do štúdie, ktorá rastie so stúpajúcou frekvenciou vykonávania takejto štúdie. Zistilo sa, že na definovanie toho, čo sa považuje za „krátkodobú štúdiu“, je potrebné uplatňovať vlastné triezve uvažovanie.

1.2 DÔVODY VYDANIA

1 Revidované Zásady SLP definujú krátkodobé štúdie ako „štúdie, ktoré majú krátkodobé trvanie a používajú bežné, rutinne používané metódy“. Ku krátkodobým biologickým štúdiám patria napr. štúdie akútnej toxicity, niektoré štúdie mutagenity a akútne ekotoxikologické štúdie.

2 Fyzikálno-chemické štúdie sú také štúdie, testy alebo merania, ktoré majú krátke trvanie (spravidla nie viac ako jeden pracovný týždeň), používajú bežné postupy (napr. OECD testovacie metódy) a dávajú ľahko reprodukovateľné výsledky, často vyjadrené jednoduchými číselnými hodnotami alebo verbálnymi výrazmi.

3 Typické fyzikálno-chemické štúdie zahŕňajú, ale nie sú obmedzené len na uvedené štúdie napr. chemickú charakterizáciu, teplotu topenia, tlak pary, rozdeľovací koeficient, výbušné

vlastnosti a iné podobné štúdie, pre ktoré existujú testovacie metódy. Avšak regulačné authority/prijímacie authority v členských krajinách budú špecifikovať, ktoré z týchto testov by im mali byť predkladané a ktoré musia byť vykonávané v súlade so zásadami SLP.

2 DEFINÍCIA POJMOV

Prevzaté z OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No.1, OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997).

2.1 SLP

Zásady správnej laboratórnej praxe - systém kvality vzťahujúci sa na proces organizácie a podmienky, za ktorých sa neklinické štúdie plánujú, vykonávajú, overujú, zaznamenávajú, ukladajú a oznamujú. Neklinické štúdie sa vykonávajú na testovacích pracoviskách, ktorými sú laboratória, skleníky a polia.

Národný program dodržiavania zásad SLP (NP SLP) – zisťuje, či testovacie pracoviská zaviedli zásady SLP do praxe a či sú schopné zabezpečiť, že výsledné údaje majú zodpovedajúcu kvalitu. NP SLP vymedzuje pôsobnosť a rozsah programu, poskytuje informáciu o mechanizme, prostredníctvom ktorého testovacie pracovisko vstúpi do programu, o druhoch inšpekcií testovacích pracovísk a auditov štúdií, opisuje rôzne druhy inšpekcií, ako aj ich frekvenciu a vymedzuje právomoci inšpektorov.

Osvedčenie SLP - je dokument, ktorým sa deklaruje, že testovacie pracovisko (laboratórium) vykonáva štúdie (testy, skúšky) v súlade so zásadami Správnej laboratórnej praxe.

Národná monitorovacia autorita v dokumentoch OECD a EC = akreditujúca osoba (SNAS) v legislatíve SLP na Slovensku

2.2 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA

Testovacie pracovisko – pracovisko uvedené v zákone¹ vrátane osôb, priestorov a prevádzkových jednotiek potrebných na vykonávanie neklinických štúdií zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti. Pre multicentrové štúdie, teda také, ktoré sú vykonávané na viacerých miestach, sa pod testovacím pracoviskom rozumie miesto, kde pracuje vedúci štúdie spolu so všetkými ďalšími testovacími miestami zúčastňujúcimi sa na štúdiu.

Testovacie miesto – znamená také miesto, kde je vykonávaná určitá časť štúdie.

Vedenie testovacieho pracoviska - osoba(y), ktorá je zodpovedná za organizáciu a chod testovacieho pracoviska podľa zásad správnej laboratórnej praxe. Vykonáva právne úkony, administratívno-správne úkony vo všetkých veciach testovacieho pracoviska na základe zmluvy o zriadení pracoviska zakladajúcou listinou alebo zákonom.

¹ § 2 písm. e) zákona č. 67/2010 Z.z. o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon).

Vedenie testovacieho miesta – (ak bolo vymenované) – osoba(y) zodpovedajúca za to, aby časť štúdie, za ktorú zodpovedá, bola vykonávaná v súlade so zásadami SLP.

Vedúci testovacieho pracoviska – v prípade zložitejšej organizačnej štruktúry testovacieho pracoviska osoba, ktorá je priamo zodpovedná za konkrétnu činnosť testovacieho pracoviska podľa zásad správnej laboratórnej praxe (riaditeľ odboru, vedúci laboratória...). Právomoci na zabezpečenie činnosti podľa zásad SLP má delegované od vedenia testovacieho pracoviska buď poverením alebo definovaním v pracovnej náplni.

Objednávateľ štúdie – subjekt, ktorý si objednáva, finančne zabezpečuje a predkladá neklinickú štúdiu zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti na posúdenie.

Vedúci štúdie – osoba zodpovedajúca za celkové vykonanie neklinickej štúdie bezpečnosti zdravia a životného prostredia, vrátane plánu štúdie a záverečnej správy.

Vedúci čiastkovej štúdie - osoba, ktorá v prípade štúdie vykonávanej na viacerých miestach koná v mene vedúceho štúdie a zodpovedá za jemu pridelené časti štúdie.

Program zabezpečenia kvality - definovaný systém, zahŕňajúci zamestnancov, ktorý je nezávislý od vykonávania štúdie a slúži na zabezpečenie súladu postupu prác v testovacom pracovisku so zásadami správnej laboratórnej praxe.

Štandardné pracovné postupy (ŠPP) - sú dokumentované postupy, ktoré opisujú, ako vykonávať testy alebo činnosti, ktoré nie sú detailne špecifikované v študijných plánoch alebo v oficiálnych a všeobecne akceptovaných testovacích metódach (OECD, REACH).

Master Schedule – súbor informácií o vykonávaných štúdiách na testovacom pracovisku, slúži na sledovanie štúdií a vyťažnosti testovacieho pracoviska.

2.3 POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI

Neklinická štúdia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti – ďalej len „štúdia“ – znamená experiment alebo súbor experimentov, ktorými je testovaná látka skúmaná v laboratórnych podmienkach alebo v životnom prostredí, s cieľom získať údaje o jej vlastnostiach a/alebo zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti, ktoré sú plánované ako podklad pre rozhodnutie príslušnej regulačnej autority pred jej povolením do používania.

Krátkodobá štúdia – štúdia krátkeho trvania so všeobecne používanými bežnými technikami.

Plán štúdie – dokument, ktorý definuje ciele a experimentálne plánovanie skúšok na vykonávanie štúdie, vrátane jeho zmeny a doplnky.

Doplnok plánu štúdie – predstavuje cieleňú zamýšľanú zmenu plánu štúdie.

Odchýlka od plánu štúdie – neočakávaná odchýlka od plánu štúdie po dátume začatia štúdie.

Testovací systém – biologický, fyzikálny alebo chemický systém alebo ich kombinácia použitá v štúdiu.

Primárne údaje – všetky pôvodné záznamy a dokumentácia vypracovaná v testovacom pracovisku, alebo ich verifikované kópie, ktoré sú výsledkom pozorovaní a činností vykonaných v štúdiu. Primárne údaje môžu zahŕňať aj fotografie, mikrofilmy, počítačové médiá na uchovávanie údajov, diktované pozorovania, záznamy z automatizovaných prístrojov alebo iné záznamové médiá určené na uchovávanie dát.

Vzorka – každý materiál odobratý z testovacieho systému za účelom vyšetrenia, analýzy alebo uchovávania.

Dátum začiatku štúdie – dátum, kedy vedúci štúdie podpísal plán štúdie.

Dátum experimentálneho začiatku štúdie – dátum, kedy boli získané prvé údaje zo štúdie.

Dátum ukončenia experimentu – posledný deň, kedy boli získané údaje zo štúdie.

Dátum ukončenia štúdie – dátum, kedy vedúci štúdie podpísal záverečnú správu zo štúdie.

2.4 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY

Testovaná látka – je predmet, ktorý je objektom štúdie

Referenčná látka – je akákoľvek látka, použitá ako základ na porovnanie s testovanou látkou.

Šarža – špecifické množstvo testovanej alebo referenčnej látky vyrobené v jednom cykle výroby, takže sa dá očakávať, že majú homogénny charakter a dajú sa za také pokladať.

Nosič - akákoľvek látka, ktorá slúži ako nosič na zmiešavanie, dispergovanie, alebo zvyšovanie rozpustnosti testovanej položky a/alebo referenčnej položky s cieľom umožnenia a zjednodušenia jej podávania/aplikácie v testovacom systéme.

2.5 POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA

Inšpekcia testovacieho pracoviska - je kontrola postupov testovacieho pracoviska a praktických činností smerujúcich k dosiahnutiu stupňa zhody so zásadami SLP, počas ktorej sa skontrolujú systémy riadenia a pracovné postupy testovacieho pracoviska, ako aj integrita údajov, aby sa zabezpečilo, že výsledné údaje majú náležitú kvalitu na posúdenie a rozhodovanie národnými regulačnými orgánmi.

Inšpektor - je osoba, vykonávajúca inšpekcie testovacích pracovísk a audity neklinických štúdií v zastúpení akreditujúcej osoby (SNAS).

Audit štúdií - je porovnanie prvotných údajov a súvisiacich záznamov v predbežnej alebo záverečnej správe, s cieľom určiť, či primárne údaje boli presne zaznamenané, či sa testovanie vykonalo v súlade s plánom štúdie a štandardnými pracovnými postupmi, získať dodatočné informácie neuvedené v správe a stanoviť, či postupy použité pri spracovaní údajov mohli ovplyvniť ich validitu.

Správa o inšpekcii - je oficiálny písomný doklad o vykonanej inšpekcii, v ktorej sú identifikované všetky posudzované prvky a činnosti, menovite uvedené všetky nedostatky a posúdená miera dodržiavania zásad SLP. Určuje kvalitu a integritu údajov preverovaného testovacieho pracoviska.

3 SKRATKY

CAS Chemical Abstracts Service Registry Number

LP Good Laboratory Practice

MSA	Metodická smernica na akreditáciu
OECD	(Organisation for Economic Cooperation and Development) Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj
SLP	Správna laboratórna prax
SNAS	Slovenská národná akreditačná služba
ŠPP	Štandardný pracovný postup
SR	Slovenská republika
ÚZK	Útvar zabezpečenia kvality

4 SÚVISIACE PREDPISY

Zákon 67/2010 Z. z. o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon)

Nariadenie vlády č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

Nariadenie vlády SR č. 92/2012 Z. z., ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie vlády Slovenskej republiky č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

Zákon č. 505/2009 Z. z. o akreditácii orgánov posudzovania zhody a o zmene a doplnení zákonov v platnom znení.

MSA série G - všetky MSA vydané SNAS, týkajúce sa SLP dostupné na webovej stránke www.snas.sk

EU

Smernica 2004/9/ES o inšpekcii a overovaní správnej laboratórnej praxe (kodifikovaná verzia)

Smernica 2004/10/ES o zosúladiovaní zákonov, predpisov a správnych opatrení uplatňovaných na zásady správnej laboratórnej praxe a overovanie ich uplatňovania pri testoch chemických látok (kodifikovaná verzia)

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 z 18. decembra 2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemikálií (**REACH**) a o zriadení európskej chemickej agentúry (ECHA), o zmene a doplnení smernice 1999/45/ES a o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 793/93 a nariadenia Komisie (ES) č. 1488/94, smernice rady 76/769/EHS a smerníc Komisie 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES A 2000/21/ES, v platnom znení.

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 zo 16. decembra 2008 o klasifikácii, označovaní a balení látok a zmesí, o zmene, doplnení a zrušení smerníc 67/548/EHS a 1999/45/ES a o zmene a doplnení nariadenia (ES) č. 1907/2006, platnom znení.

Nariadenie Komisie č. 440/2008 z 30. mája 2008, ktorým sa ustanovujú testovacie metódy podľa nariadenia EP a R č. 1907/2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemických látok (**REACH**).

OECD

- 1981 Council Act Decision [C (81)30/Final] on the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals,
1989 Council Decision Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C (89)87/Final],

5 VECNÁ ČASŤ

Pozn.1:

*Tento konsenzný dokument poskytuje usmernenie pri interpretácii postupu pri vykonávaní krátkodobých štúdií. V dokumente sú uvedené len tie **odstavce z časti II. Zásad SLP OECD a Nariadenia vlády č. 320/2010 Z. z. v znení neskorších predpisov, ktoré vyžadujú vysvetlenie pre ich aplikáciu na krátkodobé štúdie**. Číslovanie kapitol je v súlade s číslovaním v MSA-01 – Zásady SLP (ďalej ZSLP). Ustanovenia Zásad SLP OECD, ktoré nevyžadujú vysvetlenie, sa tu neuvádzajú.*

Pozn.2: Číslovanie kapitol bolo pre ľahkú orientáciu so zaužívaným označením jednotlivých bodov zásad SLP ponechané v súlade s označením v pôvodnom dokumente OECD a MSA G-01. Nový text dopĺňajúci ZSLP je vyznačený tučným písmom.

5.1 ORGANIZÁCIA A ZAMESTNANCI TESTOVACIEHO PRACOVISKA

5.1.1 Zodpovednosť vedenia testovacieho pracoviska

Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby pred začiatkom každej štúdie bola ako vedúci štúdie vymenovaná osoba s príslušnou kvalifikáciou, vzdelaním a skúsenosťami.

Pozn.: Určenie vedúceho štúdie je kľúčovým rozhodnutím pre zabezpečenie, aby každá štúdia bola správne naplánovaná, vykonaná a zaznamenaná. Vhodná kvalifikácia vedúceho štúdie môže byť založená viac na skúsenostiach ako na vyššom stupni vzdelania.

5.2 PROGRAM ZABEZPEČENIA KVALITY

5.2.1 Všeobecné ustanovenie

Testovacie pracovisko musí mať zdokumentovaný program zabezpečenia kvality, s cieľom zabezpečiť, aby boli štúdie vykonané v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe.

Pozn.: Všetky odkazy na „Program zabezpečenia kvality“ v tomto dokumente musia byť interpretované s ohľadom na všeobecné Zásady SLP OECD a konsenzný dokument OECD MSA G-04 „Zabezpečenie kvality a SLP“. Pri fyzikálno-chemických štúdiách, sa uznáva, že iné publikované normy, (napr. séria ISO 9000) používajú pojem „zabezpečenie kvality“ odlišným spôsobom.

Pozn.: Dokumentácia programu zabezpečenia kvality musí zahŕňať opisy na vykonanie „inšpekcie štúdie“, „inšpekcie testovacieho pracoviska“ alebo „inšpekcie postupov“, ako je uvedené v OECD konsenznom dokumente č. 4 „Zabezpečenie kvality a SLP“.

Tieto definície uvedené v MSA-04 sú zopakované aj nižšie:

Inšpekcia štúdie - je plánovaná podľa chronológie danej štúdie, pričom sa najprv určia kritické fázy štúdie.

Inšpekcia testovacieho pracoviska - jej podstatou nie sú konkrétne štúdie, ale všeobecne pokrýva zariadenia a činnosti vykonávané v laboratóriu (inštalácie, pomocné služby, údržba, kalibrácia, počítačový systém, monitorovanie prostredia, vzdelanie, tréning, školenie a pod.).

Inšpekcia postupov – opäť sa vykonáva nezávisle od štúdií. Je zameraná na monitorovanie postupov alebo procesov, ktoré sa periodicky a rutinne opakujú a je obvykle vykonávaná na základe náhodného výberu. Takéto inšpekcie sa vykonávajú vtedy, ak určitý proces prebieha v laboratóriu veľmi často a je neefektívne alebo nepraktické vykonávať inšpekciu každej štúdie. Pripúšťa sa, že pokiaľ sa vykonávajú inšpekcie procesov, ktoré pokrývajú často vykonávané činnosti, nie je nevyhnutné, aby všetky takéto štúdie boli jednotlivo preverované počas svojich experimentálnych fáz.

5.2.2 Zodpovednosť zamestnancov útvaru zabezpečenia kvality

Medzi povinnosti pracovníkov zodpovedných za dodržiavanie programu kvality patrí najmä, ale nielen:

- a) uchovávať kópie všetkých schválených plánov štúdií a kópie štandardných pracovných postupov (ŠPP) používaných v testovacom pracovisku, a mať prístup k aktuálnej kópii základného plánu (Master Schedule);
- b) overovať, či plán štúdie obsahuje informácie požadované na dosiahnutie súladu so zásadami SLP. Táto verifikácia musí byť zdokumentovaná;
- c) vykonávať vnútorné inšpekcie s cieľom zistiť, či všetky štúdie sú vykonávané v súlade so zásadami SLP a či plány jednotlivých štúdií a ŠPP sú dostupné všetkým pracovníkom zúčastňujúcim sa príslušnej štúdií a či sú dodržiavané.

Pozn.: Vzhľadom na vysokú frekvenciu a rutinný charakter niektorých štandardných krátkodobých štúdií, konsenzný dokument OECD MSA G-04 „Zabezpečenie kvality a SLP“ uznáva, že Útvar zabezpečenia kvality nemusí vykonávať individuálnu inšpekciu každej štúdie počas jej experimentálnej fázy. Za týchto okolností musí plán na inšpekciu procesov zahŕňať každý typ takejto krátkodobej štúdie. Frekvencia takýchto inšpekcií musí byť stanovená v schválených štandardných pracovných postupoch útvaru zabezpečenia kvality (ŠPP ÚZK), pričom je potrebné zvážiť počet štúdií, frekvenciu ich vykonávania, ako aj komplexnosť štúdií vykonávaných v testovacom pracovisku. Frekvencia inšpekcií musí byť špecifikovaná v príslušných ŠPP ÚZK a musia byť vytvorené ŠPP na zabezpečenie toho, že všetky takéto procesy sú pravidelne kontrolované.

- f) pripraviť a podpísať vyhlásenie, ktoré sa prikladá ku záverečnej správe, v ktorom sa uvádzajú dátumy a kategórie vykonaných vnútorných inšpekcií, vrátane fázy/(fáz) preverovanej štúdie a dátumy, kedy boli výsledky inšpekcie nahlásené vedeniu testovacieho pracoviska, vedúcemu štúdie a vedúcemu čiastkovej štúdie (v prípade multicentrovej štúdie). Toto vyhlásenie musí taktiež potvrdzovať, že záverečná správa vychádza z prvotných údajov.

Pozn.: Ak neboli vykonané inšpekcie jednotlivých štúdií, vyhlásenie o zabezpečení kvality musí obsahovať jasný opis, ktoré typy inšpekcií (napr. inšpekcie procesu) boli vykonané a kedy. Vo vyhlásení o zabezpečení kvality musí byť výslovne uvedené, že ÚZK preveril záverečnú správu.

5.3 PRIESTORY

5.3.1 Všeobecné ustanovenia

- 5.1.1 Testovacie pracovisko musí mať vhodnú veľkosť, vhodne vybudované priestory a ich umiestnenie tak, aby spĺňalo požiadavky pre vykonanie štúdie a aby sa minimalizovali rušivé vplyvy, ktoré môžu ovplyvniť validitu štúdie.
- 5.1.2 Usporiadanie testovacieho pracoviska musí umožniť primeraný stupeň oddelenia rôznych činností, a tým zabezpečovať náležité vykonanie každej štúdie.

Pozn.: Zdrojom obáv, predovšetkým pri biologických in-vitro štúdiách, je možnosť kontaminácie testovacieho systému. Laboratória musia mať také vybavenie a stanoviť také postupy, pomocou ktorých dokážu zabrániť a/alebo mať pod kontrolou eventuálnu kontamináciu.

5.4 PRÍSTROJE, MATERIÁL A REAGENCIE

- 5.4.1 Prístroje, ktoré sa používajú v štúdiu musia byť periodicky kontrolované, čistené, udržiavané a kalibrované v súlade so štandardnými pracovnými postupmi. Záznamy o týchto činnostiach musia byť uchovávané. Kalibrácia musí, kde je to vhodné, byť uskutočňovaná v nadväznosti na národné alebo medzinárodné normy merania.

Pozn.: Kalibrácia musí, kde je to vhodné, preukázať nadväznosť meraní na národné alebo medzinárodné etalóny. Prístroje musia byť periodicky kontrolované kvôli presnosti merania. S kalibračnými látkami sa má zaobchádzať ako s referenčnými látkami, ale nemusia byť uchovávané.

5.5 TESTOVACIE SYSTÉMY

5.5.1 Fyzikálne a chemické testovacie systémy

Pozn.: Požiadavky na fyzikálne/chemické testovacie systémy uvedené v Revidovaných zásadách SLP OECD sa prekrývajú s požiadavkami na prístroje v kapitole 4.1. Toto prekrývanie však nemá žiadne praktické dôsledky na štúdie tohto typu. Prístroje používané ako fyzikálne/chemické testovacie systémy musia byť periodicky kontrolované, čistené, udržiavané a kalibrované podľa ŠPP tak, ako je uvedené vyššie v 4.2.

5.5.2 Biologické testovacie systémy

5.5.5.1 Pre umiestnenie, manipuláciu a starostlivosť o biologické testovacie systémy musia byť vytvorené vhodné podmienky, s cieľom zabezpečiť kvalitu údajov.

5.5.5.2 Novoprijaté zvieratá a rastlinné testovacie systémy musia byť izolované až do vyhodnotenia ich zdravotného stavu. Ak sa objavia prípady neobvyklých úhynov alebo chorobnosti, takéto šarže nesmú byť použité v štúdiách a v prípade potreby musia byť humánnym spôsobom usmrtené. Na začiatku štúdie nesmú testovacie systémy trpieť žiadnym ochorením alebo stavom, ktorý by mohol narušiť priebeh alebo cieľ štúdie.

Testovacie systémy, u ktorých vznikne ochorenie, alebo poranenie v priebehu štúdie, musia byť, ak je to potrebné pre zachovanie integrity štúdie, izolované a liečené. Každá diagnóza a liečba akéhokoľvek ochorenia pred alebo počas štúdie musí byť dôkladne zdokumentovaná.

5.5.5.3 Záznamy o zdroji, dátume prijatia a stave a podmienkach pri prijatí každého testovacieho systému musia byť uchovávané.

5.5.5.4 Biologické testovacie systémy sa musia dostatočne dlhý čas aklimatizovať v testovacom prostredí pred prvým podaním/prvou aplikáciou testovanej alebo referenčnej látky.

5.5.5.5 Na klietkach alebo nádobách, kde sú testovacie systémy umiestnené, musia byť uvedené všetky informácie umožňujúce správnu identifikáciu testovacieho systému. Jednotlivé testovacie systémy (napr. zvieratá), ktoré sú v priebehu štúdie vyberané z klietok alebo nádob, musia byť patrične označené (mať na sebe vhodnú identifikáciu), kedykoľvek je to možné.

5.5.5.6 Klietky a kontajnery pre testovacie systémy musia byť v pravidelných intervaloch čistené a dezinfikované. Každý materiál, ktorý sa dostane do kontaktu s testovacím systémom, musí byť bez kontaminujúcich látok, ktoré by v určitom množstve mohli ovplyvniť štúdiu. Podstielka pre zvieratá musí byť vymieňaná podľa požiadaviek chovateľskej praxe. Použitie prípravkov na ničenie škodcov musí byť zaznamenané.

Pozn. 1: Informácie o testovacom systéme: Vyžaduje sa vedenie záznamov o raste, vitalite a neprítomnosti kontaminácie šarží v in vitro testovacích systémoch. Je dôležité, aby bol identifikovaný a zaznamenaný pôvod, podkmeň a udržiavanie testovacieho systému pre in vitro štúdie.

Pozn. 2: Charakterizácia testovacieho systému, najmä pre in vitro štúdie: Je nevyhnutné mať istotu, že použitý testovací systém je zhodný so systémom, ktorý je uvedený v pláne štúdie a že nie je kontaminovaný. To je možné dosiahnuť napr. periodickým testovaním na určenie genetických markerov, karyotypov alebo testovaním na prítomnosť mykoplaziem.

Pozn. 3: Izolovanie testovacích systémov: V prípade krátkodobých biologických štúdií sa nevyžaduje izolácia živočíšnych alebo rastlinných testovacích systémov. ŠPP testovacieho pracoviska musí definovať systém pre vyhodnotenie zdravotného stavu testovacieho systému (napr. historická kolónia a informácie od dodávateľa, pozorovania, serologické hodnotenie) a následné opatrenia.

Pozn. 4: Kontrola interferujúcich materiálov v štúdiách in vitro: Musí byť potvrdené, že voda, sklo a iné laboratórne vybavenie neobsahujú látky, ktoré by mohli ovplyvniť priebeh testu. Aby

mohla byť táto požiadavky splnená, je potrebné zahrnúť do plánu štúdie aj kontrolné skupiny. Na doplnenie tohto cieľa je možné vykonávať aj pravidelné testovanie systému.

Pozn. 5: Charakterizácia kultivačných médií: Typy médií, jednotlivé zložky média a ich čísla šarží (napr. antibiotiká, sérum, a pod.) musia byť zaznamenané. V štandardných pracovných postupoch musí byť uvedená príprava a podmienky akceptácie týchto médií.

Pozn. 6: Použitie testovacích systémov: Za určitých okolností niektoré členské štáty môžu akceptovať opakované použitie zvierat alebo simultánne testovanie viacerých testovaných látok na jednom zvierati. Z pohľadu SLP je dôležité, aby vo všetkých takýchto prípadoch bola zachovaná úplná historická dokumentácia o predchádzajúcom použití zvierat a aby takéto jeho využitie bolo uvedené v záverečnej správe. Taktiež musí byť dokázané, že tento postup neovplyvnil hodnotenie testovanej(ných) látky (látok).

5.6 TESTOVANÉ A REFERENČNÉ LÁTKY

5.6.1 Charakterizácia

5.6.2.1 Každá testovaná a referenčná látka musí byť náležite identifikovaná (napr. označená kódom, CAS číslom (Chemical Abstracts Service Registry Number), názvom, biologickými parametrami).

5.6.2.2 V každej štúdií musí byť známa identita testovanej alebo referenčnej látky, vrátane čísla šarže, čistoty, zloženia, koncentrácií alebo iných charakteristík, ktoré dostatočne definujú každú šaržu testovanej alebo referenčnej látky.

5.6.2.3 V prípadoch, keď je testovaná látka dodaná objednávateľom, musí byť testovacím pracoviskom v spolupráci s objednávateľom stanovený postup, ktorým sa bude overovať identita látky, ktorá je predmetom štúdie.

5.6.2.4 Vo všetkých štúdiách musí byť známa stabilita testovaných a referenčných látok v podmienkach skladovania aj v podmienkach testovania.

6.2.5 Ak je testovaná látka podávaná alebo aplikovaná v nosiči, musí sa stanoviť homogenita, koncentrácia a stabilita testovanej látky v tomto nosiči. V prípade testovaných látok, ktoré sa používajú v terénnych štúdiách, (napr. zmesi vo veľkých nádobách, tank-mix), môžu byť stanovené samostatnými laboratórnymi pokusmi.

5.6.2.6 S výnimkou krátkodobých štúdií je potrebné pri všetkých štúdiách uchovať z každej šarže testovanej látky vzorku pre analytické účely.

Pozn. 1: Každá šarža testovanej a referenčnej látky musí byť primerane charakterizovaná. Na podporenie akceptovateľnosti vo všetkých členských štátoch, odporúča sa, pokiaľ je to potrebné, získať takéto informácie v súlade s revidovanými Zásadami SLP. V prípade ak sa testovaná látka nachádza v počiatočnom štádiu vývoja, je akceptovateľné, aby sa analytická charakterizácia uskutočnila až po vykonaní biologickej štúdie. Avšak ešte pred začiatkom štúdie musia byť k dispozícii informácie o chemickom zložení testovanej látky.

Pozn. 2: Na podporenie akceptovateľnosti vo všetkých členských štátoch sa odporúča, keď je to potrebné, aby stabilita testovaných a referenčných látok v podmienkach skladovania bola stanovená v súlade so Zásadami SLP.

Pozn. 3: Medzi požiadavkami jednotlivých členských krajín na vyhodnotenie koncentrácie, stability a homogenity testovanej látky v nosiči sú značné rozdiely. Okrem toho, pri niektorých

krátkodobých biologických testoch sa nedajú vždy tieto analýzy vykonávať súbežne. Pokiaľ je pri týchto testoch časový interval medzi prípravou a použitím obvykle stabilnej látky iba niekoľko minút, nie je nutné stanoviť stabilitu testovanej látky. Z tohto hľadiska je dôležité, aby analytické požiadavky boli špecifikované a schválené v pláne štúdie a jasne uvedené v záverečnej správe.

Pozn. 4: Údaje, vzťahujúce sa k bodom 6.2.4 a 6.2.5 k výrazu "charakterizácia" testovaných a referenčných látok v Zásadách SLP (vid' vyššie) nemusia byť známe v prípade fyzikálno-chemických štúdií, ktoré sú robené práve za účelom získať tieto údaje.

5.7 ŠTANDARDNÉ PRACOVNÉ POSTUPY

Pozn.: Ilustratívne príklady ŠPP uvedené v sekcii 7.4.4 revidovaných Zásad SLP OECD (testovacie systémy) sa vzťahujú hlavne na biologické testovacie systémy a nemusia byť preto relevantné v kontexte fyzikálno-chemických štúdií. Vedenie testovacieho pracoviska zodpovedá za to, aby zabezpečilo náležité štandardné pracovné postupy pre štúdie, vykonávané v tomto testovacom pracovisku.

5.8 REALIZÁCIA ŠTÚDIE

5.8.1 Plán štúdie

5.8.1.1 Pred začiatkom štúdie musí byť pre každú štúdiu písomne vypracovaný plán. Plán štúdie musí byť schválený vedúcim štúdie, musí obsahovať jeho podpis a dátum schválenia. Súlad plánu štúdie so Zásadami SLP musí byť overený pracovníkom útvaru zabezpečenia kvality (ako to bolo už vyššie špecifikované v sekcii 2.2 b). Plán štúdie musí byť schválený aj vedením testovacieho pracoviska a v prípade, ak to vyžadujú národné predpisy alebo legislatíva krajiny, v ktorej sa štúdia vykonáva, aj objednávateľom štúdie.

Pozn. SNAS: Na Slovensku sa schválenie plánu štúdie a teda aj podpis objednávateľa a dátum podpísania na pláne štúdie vyžaduje – Nariadenie vlády č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe v znení neskorších predpisov (Príloha č. 3, bod 6.1.2).

8.1.3 V prípade krátkodobých štúdií môže byť použitý všeobecný (hlavný) plán štúdie, ku ktorému sú priložené špecifické doplnky.

Pozn.: Ak sa v laboratóriu často vykonáva určitá krátkodobá štúdia alebo séria takýchto štúdií, je vhodné pripraviť jeden všeobecný plán štúdie, obsahujúci väčšinu základných informácií, ktoré musí plán obsahovať a dať ho vopred schváliť vedeniu testovacieho pracoviska, vedúcim(imi) štúdie (ii) a súlad so zásadami SLP dať overiť útvaru zabezpečenia kvality.

Doplnky k takýmto plánom, špecifické pre jednotlivé štúdie (t. j. obsahujúce detaily o testovanej látke, dátum začiatku experimentu) sú potom vydávané ako doplnok k plánu štúdie, vyžadujúci iba dátum a podpis vymenovaného vedúceho štúdie. Kombinovaný dokument - všeobecný plán štúdie a doplnok, špecifický pre štúdiu - tvoria spolu plán štúdie. Je dôležité, aby tieto doplnky boli ihneď doručené vedeniu testovacieho pracoviska a pracovníkom útvaru zabezpečenia kvality.

5.9 OBSAH PLÁNU ŠTÚDIE

Pozn.: Obsah kompletného plánu štúdie (to znamená všeobecného plánu štúdie a doplnku špecifického pre štúdiu) musí byť spracovaný tak, ako je uvedené v revidovaných Zásadách SLP OECD a Nariadení vlády č. 320/2010 Z. z. v znení neskorších predpisov, s nasledujúcimi výnimkami:

Plán štúdie musí okrem iného obsahovať predovšetkým tieto informácie:

8.2.1 Identifikácia štúdie, testovanej a referenčnej látky:

- a) Opisný názov;
- b) Vyhlásenie, uvádzajúce charakter a účel štúdie;

Pozn.: Vyhlásenie nie je potrebné, ak sú tieto informácie už uvedené v opisnom názve štúdie.

- c) Identifikácia testovanej látky pomocou kódu alebo názvu (IUPAC, CAS No., biologické parametre a pod.)
- d) Použitá referenčná látka.

8.2.5 Ďalšie informácie (pokiaľ sú relevantné)

- a) Zdôvodnenie výberu testovacieho systému
- b) Charakterizácia testovacieho systému, ako napr. druh, kmeň, podkmeň, zdroj dodávok, číslo, váhové rozmedzie, pohlavie, vek a iné podstatné informácie;
- c) Spôsob podávania a dôvod jeho výberu;
- d) Veľkosť dávok a/alebo koncentrácie(ií), frekvencia, časový rozsah podávania / aplikácie;

Pozn.: Body a - d netreba uvádzať pri fyzikálno-chemických štúdiách.

- e) Podrobné informácie o návrhu pokusu, vrátane opisu chronologického postupu štúdie, všetkých metód, materiálov a podmienok, typu a frekvencie analýz, meraní, pozorovaní a vyšetrení, ktoré majú byť vykonané, ako aj štatistických metód, ak budú použité.

Pozn.: Tieto informácie je možné uviesť v stručnej, súhrnnej forme, prípadne s odkazom na príslušné ŠPP alebo Testovacie metódy.

5.10 OZNAMOVANIE VÝSLEDKOV ŠTÚDIE

5.10.1 Všeobecné ustanovenia

5.10.1.1 Pre každú štúdiu musí byť vypracovaná záverečná správa. V prípade krátkodobých štúdií sa môže pripraviť štandardizovaná záverečná správa, ktorú dopĺňajú špecifické dodatky.

Pozn.: Ak sa vykonávajú krátkodobé štúdie podľa všeobecných plánov štúdií, je možné vydať „štandardizované záverečné správy“. Tieto správy obsahujú väčšinu požadovaných všeobecných informácií a sú vopred schválené vedením testovacieho pracoviska a vedúcim štúdie zodpovedným za vykonanie tejto štúdie. Špecifické doplnky k takýmto správam (t. j. obsahujúce podrobnosti o testovanej látke a získaných číselných výsledkoch) sú potom vydávané ako doplnkový dokument, vyžadujúci iba dátum a podpis vedúceho štúdie. V prípade,

ak bol plán štúdie upravovaný alebo doplnený ešte pred vykonaním alebo počas priebehu štúdie, nie je možné použiť pôvodnú štandardizovanú záverečnú správu, pokiaľ tiež nebola príslušne doplnená.

5.11 OBSAH ZÁVEREČNEJ SPRÁVY

Pozn.: Obsah úplnej záverečnej správy (t. j. "štandardizovanej záverečnej správy" a špecifických doplnkov) musí byť v súlade s požiadavkami revidovaných Zásad SLP OECD, ako aj Nariadenia vlády č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činností inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe v znení neskorších predpisov, s možnými výnimkami uvedenými ďalej:

Záverečná správa musí prinajmenšom obsahovať tieto informácie:

9.2.1 Identifikácia štúdie, testovanej a referenčnej látky:

- a) Opisný názov;
- b) Identifikácia testovanej látky kódom alebo názvom (IUPAC, CAS číslo, biologické parametre a pod.);
- c) Identifikácia referenčnej látky chemickým názvom;
- d) Charakterizácia testovanej látky vrátane čistoty, stability a homogenity.

Pozn.: Tieto údaje sa nevyžadujú v prípade, keď je cieľom štúdie stanovenie týchto dát.

5.11.1 Vyhlásenie ÚZK

Vyhlásenie pracovníka útvaru zabezpečenia kvality musí obsahovať vymenované typy inšpekcií a dátumy ich vykonania, vrátane fáz(y) štúdie v čase inšpekcie, ako aj dátumy oznámenia výsledkov inšpekcie vedeniu testovacieho pracoviska, vedúcemu štúdie (a vedúcemu čiastkovej štúdie, ak je to potrebné – v prípade multicentrovej štúdie). V tomto vyhlásení musí byť tiež potvrdenie, že záverečná správa odráža prvotné údaje.

Pozn.: Pokiaľ bola vykonaná inšpekcia procesu, je potrebné to vo vyhlásení uviesť. Vo vyhlásení ÚZK musí byť jasne uvedené, že ÚZK vykonal inšpekciu záverečnej správy. (Vid' tiež poznámku k bodu "Zodpovednosti zamestnancov útvaru zabezpečenia kvality", 2.2. f).

Pozn. SNAS: Rovnako musí byť súčasťou záverečnej správy vyhlásenie vedúceho štúdie deklarujúce rozsah súladu štúdie so zásadami SLP.
