



SNAS

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

**METODICKÁ SMERNICA NA SPRÁVNU LABORATÓRNU
PRAX**

**INŠPEKCIE LABORATÓRIÍ A AUDITY ŠTÚDIÍ
(OECD Guideline No. 3)**

MSA-G/03

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.3, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits.

OCDE/GD/(95)67

© 1995 OECD

Všetky práva vyhradené.

© 2008, © 2013, © 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: **01.03.2017**

*Nadobudnutím účinnosti tejto MSA končí účinnosť **MSA-G/03** zo dňa.01.04.2013.*

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
2	DEFINÍCIA POJMOV	4
2.1	SLP	4
2.2	2.2 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA	5
2.3	POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI	5
2.4	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY	6
2.5	POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA	6
3	SKRATKY	7
4	SÚVISIACE PREDPISY	7
5	POSTUP PRI INŠPEKCII TESTOVACIEHO PRACOVISKA A AUDITE ŠTÚDIÍ	9
5.1	PREDBEŽNÁ INŠPEKCIA	9
5.2	INŠPEKCIA	10
5.2.1	Úvodné zasadnutie	10
5.2.2	Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska	10
5.2.3	Program zabezpečenia kvality	11
5.2.4	Priestory	12
5.2.5	Prístroje, materiály, reagentie a vzorky	13
5.2.6	Testovacie systémy	13
5.2.7	Testované a referenčné látky	14
5.2.8	Štandardné pracovné postupy (ŠPP)	15
5.2.9	Realizácia štúdie	15
5.2.10	Oznamovanie výsledkov štúdie	16
5.2.11	Ukladanie a uchovávanie záznamov a materiálov	16
5.3	AUDITY ŠTÚDIÍ	17
5.4	UKONČENIE INŠPEKCIE ALEBO AUDITU ŠTÚDIE	18

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

Účelom tohto dokumentu je poskytnúť návod na vykonávanie inšpekcií testovacích pracovísk a auditov štúdií tak, aby mohli byť vzájomne uznávané členskými krajinami OECD. Inšpekcia testovacích pracovísk je činnosť, ktorá zaberie inšpektorom veľa času. Súčasťou inšpekcie testovacieho pracoviska je obvykle audit štúdie alebo „revízia“, avšak niekedy môže byť audit štúdie vykonaný samostatne, na požiadanie regulačnej autority. Všeobecný návod na postup pri audite štúdie je uvedený na konci tohto dokumentu.

Inšpekcie testovacích pracovísk sa vykonávajú s cieľom určiť stupeň súladu testovacích pracovísk a štúdií so zásadami správnej laboratórnej praxe a určenie integrity údajov s cieľom ubezpečiť sa, že získané výsledné údaje majú primeranú kvalitu pre ich zhodnotenie národnými regulačnými autoritami. Výsledkom inšpekcií sú správy, ktoré opisujú stupeň súladu testovacieho pracoviska so zásadami SLP. Inšpekcie musia byť vykonávané pravidelne s cieľom získať a udržiavať záznamy o stave súladu testovacieho pracoviska so zásadami SLP.

Ďalšie vysvetlenie mnohých špecifických bodov v tomto dokumente je možné nájsť v ostatných OECD smerniciach o SLP (napr. úloha a zodpovednosti vedúceho štúdie).

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.

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

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).

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

GLP	Good Laboratory Practice
MSA	Metodická smernica
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 zosúladovaní 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 POSTUP PRI INŠPEKCII TESTOVACIEHO PRACOVISKA A AUDITE ŠTÚDIÍ

Inšpekcia za účelom posúdenia súladu činnosti testovacieho pracoviska so zásadami SLP sa vykonáva v pracoviskách, kde sa získavajú údaje o zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti určené pre regulačné účely. Od inšpektorov sa môže požadovať urobiť audit údajov súvisiacich s fyzikálnymi, chemickými, toxikologickými alebo ekotoxikologickými vlastnosťami látok alebo prípravkov. V niektorých prípadoch môžu inšpektori potrebovať pomoc expertov v špecifických vedných odboroch.

Široká rozmanitosť testovacích pracovísk (či už z pohľadu priestorového rozloženia alebo organizačnej štruktúry) spolu s rôznymi typmi štúdií, s ktorými sa stretávajú inšpektori znamená, že inšpektori musia využívať svoj vlastný úsudok pri hodnotení stupňa a rozsahu dodržiavania súladu so zásadami SLP.

5.1 PREDBEŽNÁ INŠPEKCIA

Účel: Inšpektori sa oboznámia s testovacím pracoviskom, ktoré majú navštíviť, s organizačnou štruktúrou, priestorovým usporiadaním a rozsahom štúdií.

Pred vykonaním inšpekcie testovacieho pracoviska alebo auditom štúdie sa musia oboznámiť s pracoviskom, ktoré pôjdu navštíviť. Všetky existujúce informácie o pracovisku je potrebné preveriť. Sem možno zahrnúť správy z predchádzajúcich inšpekcií, usporiadanie priestorov - dispozičné riešenie testovacieho pracoviska, organizačné schémy, životopisy kľúčových osôb, štandardné pracovné postupy, správy, protokoly a i.

Tieto dokumenty poskytnú informácie o:

- druhu, veľkosti, usporiadaní zariadenia a zameraní,
- rozsahu štúdií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas inšpekcie
- organizačnej štruktúre a systéme riadenia pracoviska.

Inšpektori si preveria všetky nedostatky z predchádzajúcich inšpekcií testovacieho pracoviska. Ak neboli vykonané žiadne predchádzajúce inšpekcie testovacieho pracoviska, uskutoční sa predbežná inšpekčná návšteva za účelom získania príslušných informácií.

Testovacím pracoviskám sa oznámi dátum a čas príchodu inšpektorov, cieľ ich návštevy a doba zdržania sa inšpektorov na pracovisku. Tento fakt umožní testovaciemu pracovisku zabezpečiť, aby bol k dispozícii príslušný personál a dokumentácia. V prípade, že je vopred známe, že určité dokumenty alebo záznamy budú preverované, je užitočné oznámiť to testovaciemu pracovisku vopred, takže budú potom počas inšpekcie testovacieho pracoviska okamžite k dispozícii.

Pozn.: Ak je potrebné zabezpečiť príslušné doklady alebo záznamy a prítomnosť príslušných zamestnancov, v oznámení sa to takisto uvedie. Ak časť dokumentácie alebo záznamov bola vopred preskúmaná, je rovnako žiadúce, aby napriek tomu bola bezprostredne dostupná aj počas inšpekcie na mieste.

5.2 INŠPEKCIA

5.2.1 Úvodné zasadnutie

Účel: informovať vedenie a zamestnancov pracoviska o dôvode inšpekcie alebo auditu štúdie, ktorá sa má vykonať a vymedziť oblasti pracoviska, vybrané štúdie na audit, doklady a personál, ktorých sa bude inšpekcia pravdepodobne týkať.

Administratívne a praktické podrobnosti inšpekcie testovacieho pracoviska a auditu štúdií sa musia prediskutovať s vedením pracoviska na začiatku návštevy.

Na začiatku zasadnutia inšpektori :

- vysvetlia účel a rozsah návštevy,
- uvedú požiadavku na dokumentáciu, ktorú budú vyžadovať na inšpekciu testovacieho pracoviska a prístup k nej (zoznam prebiehajúcich a ukončených štúdií, plány štúdií, štandardné pracovné postupy, záverečné správy zo štúdií, protokoly, atď.). Zároveň musí byť v tomto čase odsúhlasený prístup k dokumentácii a ak je to potrebné, zabezpečenie kópií príslušných dôležitých dokumentov,
- vyžadujú si informácie o organizačnej štruktúre, systéme riadenia organizácie a zamestnancoch pracoviska,
- vyžadujú si informácie týkajúce sa vykonania štúdií, ktoré nepodliehajú zásadám SLP a vykonávajú sa v priestoroch, kde robia aj SLP štúdie,
- určia časti pracoviska, ktoré budú zahrnuté do inšpekcie testovacieho pracoviska,
- opíšu dokumenty a vzorky, ktoré budú potrebné pre audit prebiehajúcich a ukončených štúdií,
- oznámia, že po ukončení inšpekcie sa bude konať záverečné zasadnutie,

Pred začatím inšpekcie testovacieho pracoviska je vhodné naviazať kontakt s útvarom zabezpečenia kvality na pracovisku a dohodnú účasť na vykonaní inšpekcie zamestnanca útvaru zabezpečenia kvality. Je všeobecným pravidlom, že počas inšpekcie testovacieho pracoviska musia byť inšpektori sprevádzaní členom útvaru zabezpečenia kvality.

Inšpektori si môžu vyžiadať osobitnú miestnosť, ak ju budú potrebovať na preskúmanie dokumentov a iné aktivity spojené s inšpekciou.

Pozn. V ďalšom texte uvádzame zaužívané číslovanie jednotlivých kapitol zásad SLP.

5.2.2 Organizácia a zamestnanci testovacieho pracoviska

Účel: Stanoviť, či má testovacie pracovisko dostatočne kvalifikovaných zamestnancov, personálne zdroje a podporné služby na rozsah a množstvo vykonávaných štúdií, či je organizačná štruktúra vyhovujúca a či vedenie zaviedlo postupy týkajúce sa školení a dohľadu na zdravie personálu a či sú primerané vzhľadom ku štúdiám vykonávaným na pracovisku.

Od vedenia testovacieho pracoviska sa požaduje predloženie nasledujúcich dokumentov:

- plánov priestorového usporiadania,
- organizačnú štruktúru celého subjektu a organizačnú štruktúru testovacieho pracoviska,
- životopisy zamestnancov, ktorí sa podieľajú na štúdiách vybraných na audit,

- zoznam(y) prebiehajúcich a ukončených štúdií, s informáciami o typoch štúdií, dátume ich začatia a ukončenia, testovacím systéme, spôsobe aplikácie testovanej látky a mene vedúceho štúdie,
- plán dohľadu nad zdravím zamestnancov,
- pracovné náplne zamestnancov a plány vzdelávania, vrátane záznamov o ich absolvovaní,
- zoznam štandardných pracovných postupov (ŠPP) na pracovisku,
- špeciálne ŠPP týkajúce sa auditovaných štúdií alebo kontrolovaných postupov,
- zoznam vedúcich štúdií a objednávateľov zainteresovaných na štúdiách, u ktorých prebieha audit.

Inšpektor preverí najmä:

- zoznamy prebiehajúcich a ukončených štúdií, aby sa zistil rozsah činnosti vykonávanej v testovacom pracovisku,
- totožnosť a kvalifikáciu vedúcich štúdií, vedúceho úseku zabezpečenia kvality a ostatného personálu,
- existenciu štandardných pracovných postupov pre príslušné oblasti testovania.

5.2.3 Program zabezpečenia kvality

Účel: Určiť, či mechanizmy, používané na zabezpečenie manažmentu testovacieho pracoviska, že štúdie sú vykonávané v súlade so zásadami SLP sú primerané.

Vedúci úseku útvaru zabezpečenia kvality (ÚZK) na požiadanie vysvetlí systémy a metódy na kontrolu zabezpečenia kvality a monitorovanie štúdií a spôsob vykonávania záznamov a pozorovaní zistených počas monitorovania.

Inšpektori preveria najmä:

- kvalifikáciu vedúceho ÚZK a všetkých zamestnancov útvaru zabezpečenia kvality,
- či ÚZK funguje nezávisle od zamestnancov zapojených do štúdií,
- ako ÚZK plánuje a vykonáva inšpekcie, ako monitoruje identifikované kritické fázy štúdie a aké zdroje sú dostupné pre inšpekčné ÚZK a monitorovanie činností,
- či existujú spôsoby monitorovania na základe vzorkovania, ak sú štúdie krátko trvania a monitorovanie každej z nich nie je uskutočniteľné,
- rozsah a hĺbku monitorovania praktických fáz štúdie útvarom zabezpečenia kvality,
- rozsah a hĺbku monitorovania rutinných činností testovacieho pracoviska útvarom zabezpečenia kvality,
- postupy ÚZK pri kontrole záverečnej správy štúdie na zaistenie zhody s primárnymi údajmi,
- či vedenie testovacieho pracoviska dostáva správy od útvaru zabezpečenia kvality týkajúce sa problémov, ktoré by mohli ovplyvniť kvalitu alebo integritu štúdie,
- postupy, ktoré vykoná ÚZK, ak sa zistia nezrovnalosti,
- úlohu ÚZK, ak nejaké štúdie alebo ich súčasti sa vykonávajú v zmluvných laboratóriách (multicentrové štúdie),
- akú úlohu zohráva ÚZK pri kontrole, úprave a aktualizácii ŠPP.

5.2.4 Priestory

Účel: Určiť, či testovacie pracovisko, či už sa nachádza v budove alebo vonku, je vhodnej veľkosti, primerane riešené a jeho umiestnenie vyhovuje požiadavkám tam vykonávaných štúdií.

Inšpektori preveria, či :

- návrh priestorov pracoviska umožňuje dostatočný stupeň oddelenia, takže testované látky, zvieratá, krmivá, patologické vzorky jednej štúdie nemôžu byť zamenené s inou štúdiou,
- existuje environmentálna kontrola prostredia a monitorovacie postupy a či tieto fungujú v kritických priestoroch (napr. v miestnostiach pre zvieratá alebo v miestnostiach pre iné biologické testovacie systémy, priestoroch na uskladnenie testovaných látok a laboratórnych priestoroch),
- udržiavanie hygieny je vyhovujúce pre rôzne pracoviská a či sú, ak je to nutné, spracované postupy na ničenie škodcov.

Starostlivosť o biologické testovacie systémy, ich umiestnenie a kontrola

Účel: Určiť, či testovacie pracovisko, ktoré používa pri štúdiách pokusné zvieratá, alebo iné biologické testovacie systémy, má podporné pracoviská/priestory a či má vytvorené podmienky na primeranú starostlivosť, umiestnenie a kontrolu, aby sa zamedzilo stresu a ostatným problémom, ktoré môžu ovplyvniť testovací systém a tým aj kvalitu údajov.

Testovacie pracovisko môže vykonávať štúdie, ktoré si môžu vyžadovať rôzne živočíšne alebo rastlinné druhy, alebo mikrobiálne alebo iné bunkové alebo sub-bunkové systémy. Druh testovacieho systému bude určovať požiadavky vzťahujúce sa na priestory, starostlivosť alebo podmienky, ktoré bude inšpektor kontrolovať.

Inšpektor (podľa druhu testovacieho systému) preverí, či:

- sú priestory primerané pre použitý testovací systém a účely testovania,
- existujú mechanizmy na karanténu zvierat a rastlín vstupujúcich do pracoviska a či tieto mechanizmy uspokojivo fungujú,
- existujú mechanizmy na izoláciu zvierat (alebo iných prvkov testovacieho systému, ak je to nutné), u ktorých je známe, alebo sa predpokladá že sú nakazené, alebo sú nosičmi nákazy,
- existuje dostatočný monitoring a vedenie záznamov o zdravotnom stave, správaní alebo ostatných aspektoch, ktorý je primeraný pre testovací systém,
- je vybavenie na udržiavanie podmienok prostredia požadované pre každý testovací systém primerané, dobre udržiavané a účinné,
- sa kliečky zvierat, krmidlá, nádoby na vodu a ostatné nádoby, ako aj doplnkové príslušenstvo udržiavajú dostatočne čisté,
- sa vykonávajú analýzy kontroly podmienok prostredia a podporných systémov tak, ako je požadované,
- existujú zariadenia na odstránenie a likvidáciu živočíšneho odpadu a odpadu z testovacích systémov a či sa tieto prevádzkujú tak, aby sa minimalizovalo zamorenie hmyzom, šírenie zápachu, riziko nákazy a znečistenie životného prostredia,
- sú zabezpečené skladové priestory na uskladnenie krmiva pre zvieratá alebo podobné materiály pre všetky ostatné testovacie systémy, či sa tieto priestory

- nepoužívajú na uskladnenie iných materiálov, ako sú napr. testovacie látky, ochranné prípravky proti škodcom alebo dezinfekčné prostriedky a či sú tieto priestory oddelené od priestorov, v ktorých sú umiestnené zvieratá alebo iné biologické testovacie systémy,
- sú skladované krmivo a podstielka chránené pred poškodením škodlivými vplyvmi životného prostredia, zamorením škodcami alebo kontamináciou.

5.2.5 Prístroje, materiály, reagenty a vzorky

Účel: Zistiť, či testovacie pracovisko má vhodne umiestnené funkčné zariadenia, v dostatočnom množstve a primeranej kapacite, aby zodpovedalo požiadavkám testov, ktoré sa na pracovisku vykonávajú, a či sú materiály, reagenty a vzorky náležite označené, správne používané a uskladnené.

Inšpektor preverí, či:

- sú prístroje čisté a v dobrom prevádzkovom stave,
- sú vedené záznamy o prevádzke, údržbe, overovaní, kalibrácii, validácii meracieho vybavenie a prístrojov (vrátane počítačových systémov),
- sú materiály a reagenty náležite označené a uskladnené pri príslušných teplotách a či sa dodržiava doba odporúčanej spotreby. Etikety na činidlách musia uvádzať ich zdroj, pôvod a koncentráciu a/alebo ostatné relevantné informácie,
- sú vzorky identifikované testovacím systémom, číslom štúdie, podľa ich charakteru a dátumom odberu,
- použité prístroje a materiály neovplyvňujú žiadnym spôsobom testovací systém.

5.2.6 Testovacie systémy

Účel: Určiť, či existujú primerané postupy na manipuláciu a kontrolu rôznych testovacích systémov, podľa požiadaviek štúdií vykonávaných na pracovisku, napr. chemické a fyzikálne systémy, bunkové a mikrobiálne systémy, rastliny alebo zvieratá.

FYZIKÁLNE A CHEMICKÉ SYSTÉMY

Inšpektor preverí, či:

- ak to vyžadujú plány štúdií, sa stanovila stabilita testovanej a referenčnej látky a či sa použili tie referenčné látky, ktoré boli uvedené v plánoch štúdií,
- sú ako primárne údaje dokumentované a archivované údaje z automatizovaných systémov, akými sú záznamy a grafy z prístrojov a tlačené výstupy z počítačov.

BIOLOGICKÉ TESTOVACIE SYSTÉMY

S prihliadnutím na dôležité aspekty, uvedené vyššie, ktoré sa vzťahujú na starostlivosť, umiestnenie a kontrolu biologických testovacích systémov, **inšpektor preverí, či:**

- sú testovacie systémy také, ako sú uvedené v plánoch štúdie,
- sú testovacie systémy primerane a ak je to potrebné a vhodné, aj jednoznačne označené v priebehu štúdie a či existujú záznamy týkajúce sa príjmu testovacích

- systémov a doklad o celkovom počte prijatých, použitých, nahradených a vyradených testovacích systémov,
- sú priestory ustajnenia a chovné nádoby riadne označené a či sú na nich uvedené všetky náležité informácie,
 - existuje primerané oddelenie štúdií vykonávaných na rovnakom živočíšnom druhu (alebo rovnakých biologických systémoch), ale s rozdielnymi látkami,
 - sú živočíšne druhy (alebo ostatné biologické testovacie systémy) náležite oddelené a to buď v priestore alebo čase,
 - je prostredie pre biologický testovací systém také, ako je uvedené v pláne štúdie alebo v ŠPP, pokiaľ ide o teplotu alebo svetelný režim,
 - vedenie záznamov o príjme, manipulácii, umiestnení a kontrole, starostlivosti a hodnotení zdravotného stavu je zodpovedajúce pre dané testovacie systémy,
 - sú vedené písomné záznamy o vyšetrení, karanténe, chorobnosti, úmrtnosti, správaní diagnóze a liečení živočíšnych a rastlinných testovacích systémov, alebo iných podobných aspektoch zodpovedajúcich danému biologickému testovaciemu systému,
 - existujú predpisy na primeranú likvidáciu alebo utratenie testovacích systémov po ukončení testov.

5.2.7 Testované a referenčné látky

Účel: Zistiť, či má testovacie pracovisko vypracované postupy na zabezpečenie toho, že identita, účinnosť, množstvo a zloženie testovaných a referenčných látok je v súlade s ich špecifikáciami a postupy na riadne prevzatie a uskladnenie testovaných a referenčných látok.

Inšpektor preverí, či:

- existujú písomné záznamy o prevzatí testovaných a referenčných látok (vrátane identifikácie zodpovednej osoby) a záznamy ohľadom manipulácie, odoberania vzoriek, používania a ich uskladňovania,
- sú obaly testovaných a referenčných látok náležite označené,
- sú skladovacie podmienky testovaných a referenčných látok vyhovujúce na zachovanie ich koncentrácie, čistoty a stability,
- existujú písomné záznamy o určení identity, čistoty, zloženia, stability a v prípade potreby na zamedzenie kontaminácie testovaných a referenčných látok,
- existujú postupy na stanovenie homogenity a stability zmesí obsahujúcich testované a referenčné látky, tam, kde je to potrebné,
- sú obaly, v ktorých sa zmesi (alebo roztoky) testovaných a referenčných látok uchovávajú, označené a či sú vedené záznamy o homogenite a stálosti ich obsahu, tam, kde je to potrebné,
- sa odoberajú vzorky z každej šarže testovaných a referenčných látok na analytické účely, a tieto sa uchovávajú potrebný čas, ak má test trvanie dlhšie ako 4 týždne,
- sú postupy na zmiešavanie látok navrhnuté tak, aby sa zamedzilo omylom pri identifikácii alebo krížovej kontaminácii.

5.2.8 Štandardné pracovné postupy (ŠPP)

Účel: *Určiť, či testovacie pracovisko má písomne vypracované štandardné pracovné postupy vzťahujúce sa na všetky dôležité aspekty jeho prevádzky, pričom použitie takýchto ŠPP sa považuje za jednu z najdôležitejších techník manažmentu na riadenie činností pracoviska. Tieto priamo súvisia s rutinnými činnosťami v štúdiách vykonávaných testovacím pracoviskom.*

Inšpektor preverí, či:

- má každé testovacie pracovisko k dispozícii príslušné autorizované kópie ŠPP,
- má postupy na ich revíziu a aktualizáciu,
- či boli všetky doplnky alebo zmeny v ŠPP schválené a datované,
- sa uchovávajú historické zložky štandardných pracovných postupov,
- sú ŠPP vypracované najmä, ale nielen, na:
 - o príjem, určenie identity, čistoty, zloženia a stability, označovanie, manipulácia, odoberanie vzoriek, používanie a uskladnenie testovaných a referenčných látok,
 - o použitie, údržbu, čistenie, kalibráciu a validáciu meracích prístrojov, počítačových systémov a zariadení pre zaznamenávanie environmentálnych podmienok,
 - o prípravu reagensí a príprava aplikačných dávok,
 - o vedenie záznamov, oznamovanie správ, uloženie a vyhľadávanie záznamov a správ,
 - o prípravu a environmentálnu kontrolu v priestoroch, kde sa nachádzajú testovacie systémy,
 - o príjem, prenos, umiestnenie, charakterizáciu, identifikáciu a starostlivosť o testovacie systémy,
 - o manipuláciu s testovacími systémami pred, počas a pri ukončení štúdie,
 - o likvidáciu testovacích systémov,
 - o použitie prípravkov na ničenie škodcov a čistiacich prostriedkov,
 - o činnosť programu zabezpečenia kvality

5.2.9 Realizácia štúdie

Účel: *Zistiť, či testovacie pracovisko má písomne vypracované plány štúdií a či tieto plány a vedenie štúdie je v súlade so zásadami SLP.*

Inšpektor preverí, či:

- plán štúdie podpísal a datoval vedúci štúdie,
- všetky doplnky k plánu štúdie boli vedúcim štúdie podpísané a datované,
- sa zaznamenal dátum odsúhlasenia plánu štúdie objednávateľom, ak je to vhodné, (*Pozn.: V slovenských právnych predpisoch je podpis plánu štúdie objednávateľom vyžadovaný*).
- boli merania, pozorovania a vyšetrenia vykonávané v súlade s plánom štúdie a príslušnými ŠPP,
- boli výsledky týchto meraní, pozorovaní a vyšetrení presne a čitateľne zaznamenané hneď po ich vykonaní a či boli podpísané alebo šifrované a datované,
- niektoré zmeny v primárnych údajoch vrátane údajov uložených v počítačoch, nespochybňujú predchádzajúce údaje, či sa v nich uviedol dôvod zmeny a či bol

- identifikovaný zamestnanec, ktorý zodpovedá za zmenu a dátum, kedy bola zmena vykonaná,
- sú identifikované údaje získané počítačom alebo uložené údaje a či sú postupy na ich ochranu proti neoprávneným zmenám a doplnkom alebo proti ich strate postačujúce,
 - sú počítačové systémy použité v rámci štúdie spoľahlivé, presné a či boli validované,
 - boli prešetrené a posúdené všetky neočakávané udalosti zaznamenané v primárnych údajoch,
 - sú výsledky uvádzané v správach o štúdiu (predbežnej alebo záverečnej) zhodné a úplné a či presne zodpovedajú primárnym údajom.

5.2.10 Oznamovanie výsledkov štúdie

Účel: Určiť, či sú záverečné správy vypracované v súlade so zásadami SLP.

Pri kontrole záverečnej správy štúdie **inšpektor preverí**, či:

- je záverečná správa podpísaná a datovaná vedúcim štúdie, čím deklaruje, že berie zodpovednosť za validitu štúdie a potvrdzuje, že štúdia bola vykonaná v súlade so zásadami SLP,
- je záverečná správa podpísaná a datovaná ostatnými vedúcimi výskumnými zamestnancami, ak sa k nej prikladajú správy z pridružených vedných disciplín,
- je k záverečnej správe priložené vyhlásenie ÚZK a či je podpísané a datované,
- akékoľvek zmeny a doplnky k záverečnej správe štúdie boli vykonané zodpovedným zamestnancom,
- záverečná správa uvádza zoznam miest uchovávaní vzoriek, preparátov a primárnych údajov.

5.2.11 Ukladanie a uchovávanie záznamov a materiálov

Účel: Zistiť, či testovacie pracovisko vypracovalo dostatočné záznamy a správy a či bolo urobené príslušné opatrenia na bezpečné uskladnenie a uchovanie záznamov, správ a materiálov.

Inšpektor preverí, či:

- bol určený zamestnanec zodpovedný za ukladanie a uchovávanie záznamov,
- bol zriadený priestor na uchovávanie plánov štúdií, primárnych údajov (vrátane údajov z prerušených a už neukončených SLP štúdií), záverečných správ, vzoriek a preparátov, záznamov o vzdelávaní a školeniach zamestnancov,
- existujú postupy na vyhľadávanie uchovávaných materiálov,
- existujú postupy, ktoré umožňujú prístup do priestorov na uchovávanie materiálov len oprávneným zamestnancom a vedú sa záznamy, o zamestnancoch, ktorí dostali prístup k primárnym údajom, diapozitívom, atď.,
- sa vedie inventár materiálov, ktoré boli vypožičané a vrátené do archívov,
- sa tieto materiály a záznamy uchovávajú na požadované alebo príslušné časové obdobie a či sú zabezpečené proti strate, poškodeniu, požiaru, alebo pred inými nepriaznivými podmienkami prostredia, atď.

5.3 AUDITY ŠTÚDIÍ

Inšpekcie testovacích pracovísk všeobecne zahŕňajú okrem iného audity štúdií, ktoré preverujú prebiehajúce alebo ukončené štúdie. Špecifické audity štúdií taktiež často požadujú regulačné orgány a ktoré sa môžu vykonávať nezávisle od inšpekcií testovacích pracovísk. Vzhľadom na veľkú variabilitu v typoch štúdií, ktoré môžu byť podrobené auditu, je vhodný len všeobecný návod na vykonanie auditu a inšpektori a iní odborníci, ktorí sa podieľajú na audite štúdie musia vždy zvážiť povahu a rozsah preverovania. Cieľom má byť rekonštrukcia štúdie porovnaním záverečnej správy s plánom štúdie, príslušnými ŠPP, primárnymi údajmi a ostatným archivovaným materiálom.

V niektorých prípadoch môžu inšpektori potrebovať pomoc od iných odborníkov za účelom vykonania efektívneho auditu štúdie, napr. ak je potrebné mikroskopické vyšetrenie rezov tkanív a pod.

Pri vykonávaní auditu štúdie **inšpektor preverí, či:**

- boli písomne vyhotovené pracovné náplne a písomne spracované prehľady o školeniach a skúsenostiach pre vybraných zamestnancov zainteresovaných na štúdiu, vrátane vedúceho štúdie a vedeckých zamestnancov,
- sú k dispozícii dostatočne školení zamestnanci v príslušných oblastiach vykonávanej štúdie,
- v súlade so servisnými záznamami boli jednotlivé časti prístrojov alebo špeciálneho vybavenia používané v štúdiu, kalibrované, validované a udržiavané,
- boli stabilita testovaných látok, analýza testovanej látky a liekových foriem, analýzy krmiva zaznamenané,
- vybraní zamestnanci pracujúci na štúdiu plnili úlohy vymedzené plánom štúdie alebo v správe podľa pracovných náplní a či mali dostatok času na vyplnenie úloh stanovených plánom štúdie, ak je to možné pohovorom,

Inšpektor musí dostať kópie celej dokumentácie, týkajúcej sa kontrolných postupov, alebo tvoriacich integrálnu časť štúdie vrátane:

- plánu štúdie,
- ŠPP používaných v čase vykonávania štúdie,
- pracovných denníkov, laboratórnych zošitov, formulárov, výtlačkov údajov uložených v počítači, atď., kontroly výpočtov, kde je to vhodné,
- záverečnej správy.

V štúdiách, v ktorých sa používajú zvieratá (napr. hlodavce, a iné cicavce), inšpektori sledujú určité percento jednotlivých zvierat od ich príchodu do testovacieho pracoviska až po autopsiu. Patričnú pozornosť musia venovať najmä záznamom týkajúcich sa:

- telesnej hmotnosti zvierat'a, príjmu potravy/vody, aplikačným dávkam a ich podávaníu, atď.
- klinickým pozorovaniam a pitevným nálezom,
- klinickej chémii
- patológii.

5.4 UKONČENIE INŠPEKCIE ALEBO AUDITU ŠTÚDIE

Po ukončení inšpekcie testovacieho pracoviska alebo auditu štúdie, inšpektor svoje zistenia prerokuje so zástupcami testovacieho pracoviska na záverečnom zasadnutí a následne po odstránení zistených nesúlador vypracuje správu o inšpekcii alebo správu o audite štúdie.

Pri každej inšpekcii vo veľkom pracovisku sa obvykle zistí množstvo drobných nesúlador so zásadami SLP, ktoré nie sú také vážne, aby mohli ovplyvniť validitu štúdií vykonaných na pracovisku. V takých prípadoch inšpektor v správe o inšpekcii alebo v správe o audite štúdie uvedie, že testovacie pracovisko pracuje v súlade so zásadami SLP podľa kritérií stanovených národnou monitorovacou autoritou.

Napriek tomu o drobných nezhodách od zásad SLP, ktoré neovplyvňujú validitu štúdií, inšpektor vyhotoví zápis, kde manažment testovacieho pracoviska svojim podpisom potvrdí, že vykoná činnosti na ich odstránenie. Inšpektor môže opätovne navštíviť pracovisko, aby si potvrdil, že nevyhnutné opatrenia boli prijaté a či bola vykonaná náprava.

Ak počas inšpekcie testovacieho pracoviska alebo auditu štúdie zistil inšpektor závažné odchýlky od zásad SLP, ktoré mohli ovplyvniť validitu konkrétnej štúdie alebo aj iných štúdií vykonaných na pracovisku, svoje zistenie musí nahlásiť národnej monitorujúcej autorite (SNAS). Kroky, ktoré SNAS a/alebo regulačný orgán podnikne, závisia od podstaty a rozsahu nesúlador a právnych a/alebo správnych predpisov v rámci programu na dodržiavanie SLP.

Ak o audit štúdie požiadal regulačný orgán, inšpektor pripraví kompletnú správu so zisteniami a zašle ju prostredníctvom národnej monitorovacej autority príslušnému regulačnému orgánu.

Pozn.:

Dohľad nad dodržiavaním Zásad SLP v testovacích pracoviskách na území SR sa vykonáva oficiálnym orgánom SR - Slovenskou národnou akreditačnou službou prostredníctvom odborného garanta pre SLP.

Inšpekcie SLP sa môžu vykonávať v každom testovacom pracovisku, ktoré sa svojim zameraním vzťahuje na hodnotenie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti chemických látok obsiahnutých v humánných liekoch, prípravkoch na ochranu rastlín, kozmetických výrobkoch, vo veterinárnych liekoch, v potravinových a krmovinových doplnkoch, v priemyselných chemických látkach a prípravkoch, v biocídnych výrobkoch a nanomateriáloch.

Široká rozmanitosť zariadení spolu s rôznorodými skúškami, s ktorými sa inšpektor stretáva, znamená, že inšpektor musí mať vlastné skúsenosti a musí odhadnúť stupeň a rozsah dodržiavania zásad SLP. V prípade potreby si môže inšpektor vyžiadať experta na určité disciplíny.

Inšpektor sa musí usilovať o dôsledný prístup v hodnotení testovacieho pracoviska, aby bola v každom kroku primeraná úroveň dodržiavania zásad SLP.

Inšpektori sa nemôžu podieľať na výskumných zámeroch skúšok alebo na ich záverečných interpretáciách vzhľadom na riziko neobjektivity.

Neohlásená inšpekcia laboratória môže narušiť normálny chod práce v laboratóriu, preto by sa mali inšpekcie vykonávať plánovane a čo najviac sa prispôbiť podmienkam, rešpektovať želania vedenia laboratória.

Práva a povinnosti inšpektora sú zakotvené v zákone č. 67/2010 Z. z., a v nariadení vlády č. 320/2010 Z. z. v znení neskorších predpisov.

© SNAS 2017