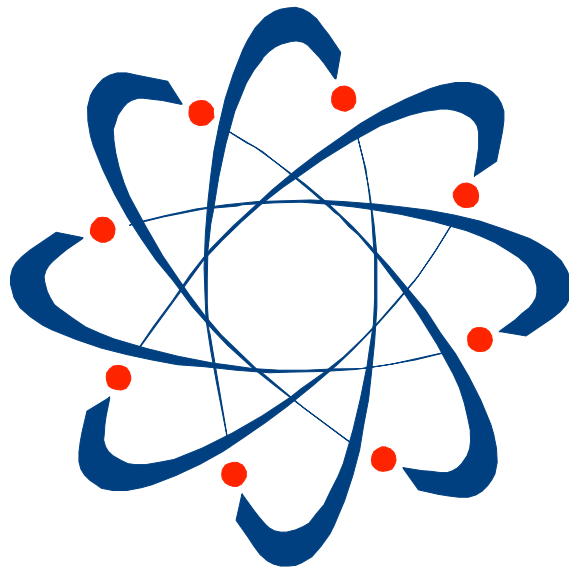


# *SPAQA CIRCLE*



*Ausgabe 7*

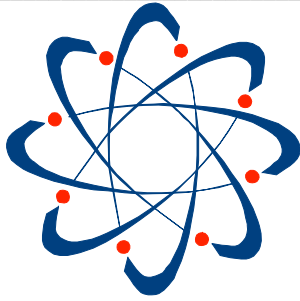
*März 2000*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2. Behördendiskussion 1999</b>	<b>3</b>
<b>3. Gebrauch von Isotopen: GLP-sicher</b>	<b>9</b>
<b>4. Klin. Arzneimittelforschung u. Med. Informatik</b>	<b>13</b>
<b>5. CANADA: GLP-Statements</b>	<b>14</b>
<b>6. GMP verso ISO</b>	<b>15</b>
<b>7. Tiergesundheit: empfohlene Richtlinien</b>	<b>21</b>
<b>8. GLP – Global</b>	<b>22</b>
<b>9. Calendarium</b>	<b>23</b>
<b>10. Schulung und Bookmarks</b>	<b>24</b>

### **HERAUSGEBER:**

**SPAQA**  
Marlene Fuchs  
Präsidentin  
P.O. Box 444  
CH-4021 BASEL



Liebe Mitglieder

Im März 2000 werden nun effektiv die neuen Schweizer GLP-Grundsätze in Kraft gesetzt, wie gut dass die Änderungen nun auch durchschlagend berücksichtigt werden können und dass GLP als Verordnung betrachtet werden kann. Dadurch werden jedoch auch die Strafbestimmungen für die Nichteinhaltung der GLP-Verordnung geltend, welche im Giftgesetz Art. 32 und im Umweltschutzgesetz Art. 60 festgehalten sind. Die IKS ist durch das Inkrafttreten der GLP-Verordnung noch nicht direkt tangiert, wird allerdings die OECD-Prinzipien im Jahr 2000 auch zur Anwendung bringen. Mehr darüber finden Sie auf den Seiten 8 und 9.

Wie immer haben uns die Herren Depallens, Saxer und Seiler eine behördliche Stellungnahme zu den eingereichten GLP-Fragen an unserer Diskussionsrunde im Herbst 1999 zukommen lassen. Wir wollen sie ihnen nicht vorenthalten und stellen sie ihnen in dieser Ausgabe zur Verfügung.

An dieser Stelle möchten wir Herrn Depallens, Herrn Seiler und Herrn Saxer ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit danken.

Bei der OECD erarbeitet eine Arbeitsgruppe ein Dokument zum Thema "Principal Investigator". Es ist jedoch noch nicht klar, ob dieses Dokument dann als "Advisory Paper" oder als "Consensus Dokument" in die Reihe der OECD-Publikationen einfließen wird.

Leider mussten wir einmal mehr feststellen, dass noch 20% der Mitgliederbeiträge für 1999 ausstehend sind, was auf eine verbesserungswürdige Zahlungsmoral schliessen lässt.

Deshalb möchten wir auch für das Jahr 2000 mit einem Einzahlungsschein höflich daran erinnern, den Mitgliederbeitrag von SFR 50.- zu überweisen, selbstverständlich mit Ihrem Namen und Ihrer Adresse, damit der Betrag dann von uns auch zugeordnet werden kann.

*die Präsidentin*

E-Mail: [marlene.fuchs@cp.novartis.com](mailto:marlene.fuchs@cp.novartis.com)

---

## SPAQA DISKUSSIONSRUNDE Herbst 1999

### Präsentationen von den GLP- Behördenvertretern

Am 18. November 1999 fand bei Novartis wiederum die Diskussionsrunde mit den Vertretern der Behörden statt. Anwesend waren 51 Teilnehmer, von den Behörden konnten die Herren H.P. Saxer (BUWAL), J. Seiler (IKS) und O. Depallens (BAG) durch die Präsidentin der Spaqa, M. Fuchs begrüsst werden..

Herr Depallens referierte über die neue GLP-Verordnung, die am 1. März 2000 in Kraft treten soll. Unterschrieben wird die neue Verordnung von R. Dreyfuss und M. Leuenberger. Die Verordnung wurde allen Betrieben (Pharma/Chemikalien) welche unter GLP stehen zur Vernehmlassung zugestellt, nach Erhalt der Stellungnahmen wurden Anpassungen vorgenommen.

Derzeit befassen sich 2 Gesetze mit Pharma/Chemikalien: das Umweltschutzgesetz und das Giftgesetz, welche zur regulativen Stoffverordnung bzw. zur Giftverordnung führten. Im Giftgesetz bestimmt der Bundesrat unter anderem die Anforderungen an Organisation, Durchführung und Aufzeichnung der Prüfung. In der Giftverordnung stehen die GLP-Pflichten bei einer Prüfung.

Die neue GLP-Verordnung regelt Einzelheiten der GLP-Ueberwachung (Inspektionen / Prüfaudits) sowie wer, wann, wie, was überwacht.

Eine GLP-Studie muss mit einem Statement (Prüfleiter/QA) versehen sein, die Prüfeinrichtung muss eine Bescheinigung aushändigen können, dass sie von den GLP-Behörden als GLP-Einrichtung anerkannt ist.

Die GLP-Verordnung hat 20 Artikel und zwei Anhänge, (Anhang 1 beinhaltet Abkürzungen, Anhang 2 die GLP-Grundsätze (OECD).

Die GLP-Verordnung kann der IKS keine Pflichten übertragen, aber die IKS kann sich auf die GLP-Verordnung stützen, trotzdem ist die GLP-Verordnung rechtlich gleich verbindlich wie jede andere Verordnung auch.

#### *Rahmenbedingungen:*

Die Struktur ist definiert.

Keine doppelten Definitionen, d.h., wo bereits (z.B. Giftgesetz) etwas definiert wurde, wird in der GLP-Verordnung nicht nochmals dasselbe definiert.

Uebergeordnete Rechte dürfen nicht modifiziert werden.

Die OECD Principles werden in den CH GLP Richtlinien umgesetzt, leider lässt sich die OECD-Nummerierung nicht übernehmen. Inhaltlich sind OECD – Principles und die GLP-Verordnung weitgehend identisch.

Es wurde abweichend von den OECD-Richtlinien festgelegt, dass nach GLP-Verordnung die Dauer der Archivierung 10 Jahre beträgt und dass der Prüfplan vom Prüfleiter und dem Leiter der Prüfeinrichtung unterschrieben wird.

---

*Was ändert sich nach in Kraft treten der GLP-Verordnung?*

Die rechtliche Grundlage

Geltungsbereich GLP

Meldepflicht

Zugang zu den Prüfeinrichtungen

Prüfungsaudits im Auftrag ausländischer Behörden

Ueberwachungsbehörde

Inspektion/Prüfungsaudit bei Annahme von Nichteinhaltung der GLP

Veröffentlichung einer Liste der GLP-konformen Prüfeinrichtungen

Inspektionen nach EU-Richtlinien

Informationspflicht durch die Einrichtungen bei Änderungen im GLP-Bereich

Verpflichtung der inspizierenden Behörden, die Registrierungsbehörden zu informieren, wenn in einer Prüfeinrichtung etwas nicht GLP-konform ist.

*Durch die Uebernahme der OECD-Richtlinien kommen neu in die GLP-Verordnung:*

Prüfplanaudit durch QA,

Principal Investigator und seine Aufgaben,

Masterschedule mit Beginn und Ende der Prüfung, der experimentellen Phase

Regelungen bei Versuchsplanänderungen und Zusätzen.

QA-Statement muss die inspizierten Phasen der Prüfung angeben

Validierung computer gestützter Systeme

Genehmigung des Prüfplans durch den Leiter der Prüfeinrichtung

Anfragen betreffend GLP-Verordnung sind neu an das BAG zu richten.

*In einem zweiten Referat beleuchtete J. Seiler (IKS) die zukünftige Rolle der IKS.*

Das Grundproblem ist, dass trotz geltender GLPV der Bund nicht in die Kontrollhoheit der Kantone eingreifen kann. Es war zuerst vorgesehen, dass die IKS eine eigene Richtlinie parallel und deckungsgleich zu der GLPV herausbringen sollte, das wurde aber als unverhältnismässig aufgegeben, da der Vorgang sehr kompliziert ist. Die juristische Grauzone zwischen BAG und BUWAL verpflichtet auf GLPV, die IKS ihrerseits bleibt bei Richtlinien, teilt aber mit, dass sie die Grundsätze der GLPV anwendet, wofür die rechtliche Unterstützung vorliegt. Nach einer kurzen Übergangszeit wird das CH-Heilmittelgesetz beraten und eingeführt. In der Wintersession soll der Erstrat das Heilmittelgesetz durchberaten, falls alles glatt läuft, kann das Gesetz im Juli 2000 in Kraft treten. Mit dem Gesetz verknüpft ist die Schaffung des Heilmittelinstituts. Auswirkungen auf GLP: Im Gesetz ist vermerkt, dass die Prüfungen entsprechend dem Stand des Wissens und unter GLP durchgeführt werden müssen. Im Heilmittelgesetz ist bezüglich GLP die selbe Formulierung wie in der Stoff- und Giftverordnung.

Das Schweizerische Heilmittelinstitut (SHI) wird nach in Kraft treten der GLPV auf der gleichen Stufe stehen wie BAG und BUWAL. Die IKS ist dann SHI, die Struktur ändert und es gibt eine Einheit "Inspektionen", die GMP, GLP und GCP unter einem Dach vereinigt, was dem Inspektionswesen mehr Gewicht geben soll. Die Organisationsstrukturen des SHI müssen bis 15. Jan. 2000 festgelegt sein. Wenn das SHI seine Arbeit aufnimmt, wird die GLPV nochmals angepasst.

---

## **Fragen / Antworten**

### **Frage 1 :**

*Aus einer Tox Studie werden Proben genommen (z.B. Blut, Organteile etc.), um bestimmte Parameter zu bestimmen.*

- *Darf diese Untersuchung als separate GLP Prüfung durchgeführt werden (mit Versuchsplan etc.), auch wenn alles in der gleichen Prüfeinrichtung geschieht?*
- *Wie verhält es sich, wenn die Proben an einem andern Prüfstandort untersucht werden?*
- *Werden die Proben dann zum Prüfgegenstand?*
- *Falls die Resultate aus dieser 2.Studie einen Einfluss auf die Tox. Studie hätten, müsste dann der Bericht der Tox Studie durch ein Amendment ergänzt werden (auch wenn gegenseitig im Bericht referenziert wird)?*
- *Wieviel Verantwortung trägt der Versuchsleiter der Tox Studie für die Resultate der Folgestudie?*

### **Antwort :**

Zum ersten Punkt ist zu bemerken, dass diese Frage bereits im GLP-Newsletter 95/1 behandelt und beantwortet wurde. Kurz zusammengefasst lässt sich festhalten, dass beide damals erwähnten Möglichkeiten, nämlich sowohl eine separate Prüfung durchzuführen, als auch diesen Teilbereich unter einem „Principal Investigator“ im Rahmen der Hauptstudie durchzuführen, immer noch bestehen. Beide Möglichkeiten sind unabhängig davon, ob die Teilprüfung in der gleichen Prüfeinrichtung wie die Hauptprüfung oder an einem anderen Prüfstandort (Punkt 2) durchgeführt wird. Es ist allerdings festzuhalten, dass durch die Einsetzung eines PI die Einheitlichkeit der Gesamtprüfung besser gewahrt werden kann, als wenn ein Teilbereich als eigenständige Prüfung durchgeführt wird. Es liessen sich verschiedene Beispiele, auch aus jüngster Zeit, aufführen, in welchen beobachtet werden musste, dass eine solche Aufspaltung in Teilstudien die Integrität der Gesamtprüfung, wenn nicht in Frage gestellt, so doch deutlich reduziert hat.

Zum dritten Punkt muss auf die Definition des Prüfgegenstandes verwiesen werden: Prüfgegenstand ist nach der OECD-Definition ein Gegenstand, der der Prüfung unterliegt. Somit ist es von Bedeutung, welche Eigenschaften in einer derartigen Teilprüfung untersucht werden. Werden in den Proben, welche in der angesprochenen Teilprüfung untersucht werden sollen, die Gehalte des „ursprünglichen“ Prüfgegenstandes untersucht, welcher in der in-life Phase der Toxizitätsprüfung den Versuchstieren appliziert worden war, so bleibt diese Substanz Prüfgegenstand auch in der Teilprüfung, in welcher Blut- oder Gewebeproben untersucht werden. Werden andererseits diese entsprechenden Blutproben bezüglich ihrer Eigenschaften wie Zellularität, weisses Blutbild, erythrozytäre Parameter oder klinisch-chemische Parameter untersucht, so werden damit diese Blutproben zum Prüfgegenstand. Welches Material als Prüfgegenstand bezeichnet wird, ist damit situationsabhängig.

Zum vierten Punkt kann die folgende Aussage gemacht werden: Davon ausgehend, dass diese Teilprüfung an entnommenen Proben als eigenständige Prüfung durchgeführt wurde, sind alle Änderungen in der Hauptstudie, welche sich aus Resultaten in dieser Teilstudie ergeben sollten, und welche nach Abschluss der Hauptstudie erhalten und berichtet würden (d.h. nach Unterzeichnung und Datierung des Schlussberichtes durch den Prüfleiter) als Amendment dem Bericht der Hauptprüfung anzufügen. Dies gilt auch, wenn im Bericht gegenseitig auf den anderen Bericht verwiesen wird.

---

Wenn sich die Schlussfolgerungen des Hauptberichtes durch die Daten des Nebenberichtes ändern, müssen sie unbedingt in Form eines Amendments noch berichtet werden.

Auch zur letzten Frage muss die Antwort davon abhängig gemacht werden, ob die Teilprüfung als eigenständige Prüfung oder unter einem PI durchgeführt wurde. Im letzteren Fall trägt der Versuchsleiter der Tox-Studie für die Resultate der Folgestudie die volle Verantwortung, und er kann sie keinesfalls auf den PI abschieben. Im ersteren Falle endet die Verantwortung des Prüfleiters der Tox-Studie an der Schnittstelle zur Teilstudie, d. h. bei der Uebergabe bzw. Entgegennahme der Proben aus der Hauptstudie. Diese Schnittstelle muss sehr sorgfältig mit Übergabe- und Übernahmeprotokollen dokumentiert werden. Sofern sich der Prüfleiter der Hauptstudie dadurch vergewissern kann, dass die Proben in einwandfreiem Zustand in der Prüfeinrichtung der Teilstudie angelangt sind und dort entgegengenommen wurden, endet seine Verantwortung mit dieser Übergabe; für die Daten der Teilstudie trägt dann der Prüfleiter der Teilstudie die volle Verantwortung.

### **Frage 2:**

*Eine Tox Studie wird mit zwei unterschiedlichen Testartikeln, d.h. Substanz A und Substanz B durchgeführt. Blutproben werden im Laufe der Studie entnommen für toxikokinetische Untersuchungen.*

*In der Abteilung Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Prüfstandort unterschiedlich vom Prüfstandort der Tox-Prüfung) wird in einem Laborbereich die Substanz A bestimmt (HPLC-Methode), in einem andern die Substanz B (RIA-Methode). Der Prüfstandort für beide Laborbereiche ist identisch. Die jeweiligen Laborverantwortlichen sind als Principal Investigator im Versuchsplan aufgeführt.*

*Nach Abschluss der Analysen wird ein Toxikokinetik Bericht erstellt. Das GLP Compliance Statement des Berichtes wird von beiden Principal Investigators unterzeichnet.*

- *Ist dies noch GLP konform?*
- *Was wäre eine bessere Lösung oder Alternativlösung?*
- *Wie sollte man vorgehen, wenn sich die beiden Laborbereiche der Toxikokinetik sogar*
- *an unterschiedlichen Prüfstandorten befinden? (u.a. 2 Kinetik Berichte?)*

*Antwort :*

Falls zwei „Principal Investigators“ gemeinsam einen einzigen Bericht verfassen (zum Beispiel Toxikokinetik-Bericht), haben sie die Möglichkeit, auch ein einziges „compliance statement“ zu verfassen und zu unterzeichnen, unter der Bedingung jedoch, dass der Verantwortungsbereich jedes einzelnen PI's exakt angegeben wird.

Dieses „compliance statement“ dient dem Prüfleiter als Unterstützung für die Abfassung seines eigenen „compliance statements“ für die Gesamtheit der Prüfung, für welche er die Gesamtverantwortung trägt. Die GLP-Prinzipien verlangen nicht, dass diese „compliance statements“ der PI's in den Schlussbericht integriert werden (insbesondere auch nicht für den Fall, dass der PI seinen Teil der Prüfung nur in Form von Rohdaten abliefern).

Dabei spielt es keine Rolle, ob die beiden PI's in derselben oder in verschiedenen Prüfeinrichtungen arbeiten. Eine entsprechende Situation ist beispielsweise vorhanden, wenn einer der PI's für die analytischen Bestimmungen und der andere für die mathematisch-kinetische Behandlung der Daten verantwortlich ist.

---

**Frage 3 :**

*Bei einer GLP Studie (Tox) werden zusätzlich bei der Sektion Organ- und Blutproben genommen. Diese werden für rein wissenschaftliche Zwecke verwendet (z.B: pharmakogenomische Untersuchungen, nicht GLP). Im Versuchsplan ist dies alles beschrieben.*

- *Falls bei diesen Untersuchungen Toxbefunde auftreten würden, wie sollten diese dann berichtet werden?*

**Antwort :**

Falls die Prüfung noch nicht abgeschlossen ist, sollten diese Befunde in der “Bewertung und Diskussion der Ergebnisse” erwähnt und diskutiert werden.

Falls die Prüfung schon abgeschlossen ist, sollte die Bewertung und Diskussion der Befunde in einer Ergänzung zum Abschlussbericht festgehalten werden.

Diese Untersuchungen/Prüfungen sind in der GLP-Erklärung auszunehmen.

**Frage 4 :**

*Wie sieht die Behörde bei Multi Site Studien die Funktion eines Studien Monitors (amtierende Person des Sponsors)?*

*Beispiel:*

*Eine Multi Site Studie wird durchgeführt. Der Versuchsleiter befindet sich in einem CRO, da der Tox-Teil eben dort durchgeführt wird. Eine Teilprüfung wird beim Sponsor gemacht und von einem Principal Investigator geleitet.*

*Nach Abschluss der Teilprüfung schickt der PI seinen Bericht an den Versuchsleiter.*

- *Muss dieser Bericht vom Sponsor (Monitor) mit Unterschrift genehmigt sein?*

**Antwort :**

Zunächst muss ganz klar festgehalten werden, dass die Funktion eines Studienmonitors in der GLP nicht vorkommt und nirgendwo definiert ist.

Zur konkreten Frage, ob der Teilbericht des PIs, welcher beim Sponsor angesiedelt ist und diesen dem bei einer CRO beschäftigten Prüfleiter zustellt, den Bericht vom Sponsor durch Unterschrift des „Monitors“ genehmigen lassen müsse, muss mit NEIN beantwortet werden. Die Unterschrift der Prüfeinrichtungsleitung unter einen Teilbericht eines PIs ist in den GLP-Prinzipien nicht verlangt; es ist nur die Unterschrift des PIs und sein GLP Statement – und allenfalls ein QAU-Statement – erforderlich.

**Frage 5 :**



---

*Betrifft das OECD Compliance Monitoring Programme (Compendium der, in der OECD bestätigten Prüfeinrichtungen):*

*Laut neuester Auskunft von Dr. Depallens wird dieses Compendium nicht mehr an die Industrie abgegeben. Da die Industrie vermehrt Prüfungen an Dritte in Auftrag gibt, muss sie unbedingt Kenntnis haben über den GLP-Stand des Auftragnehmers. Wäre es möglich trotzdem ein Exemplar zu erhalten gegen Bezahlung (Unkostenbeteiligung)?*

**Antwort :**

Der jährliche Bericht über GLP-bezogene Aktivitäten, welcher dem Sekretariat der OECD, wie auch den Inspektionsbehörden und/oder den Bewilligungsbehörden der Mitgliedländer zugestellt wird, enthält Informationen, welche verschiedene Länder möglicherweise als vertraulich oder wenigstens als nicht zur Publikation bestimmt betrachten könnten (z. B. Informationen über Prüfeinrichtungen, welche als nicht-konform beurteilt wurden; Identifikation von auditierten Prüfungen). Die Liste, welche der OECD zugestellt wird, kann demzufolge keine „öffentliche“ Liste darstellen.

Eine Arbeitsgruppe der OECD befasst sich momentan mit der Evaluation einer einheitlichen Art und Weise, diese Informationen zwischen den Behörden der Mitgliedländer auszutauschen. Die Bedingungen einer weitergehenden Verbreitung dieser Informationen – oder auch nur eines Teils derselben – wird bestimmt in dieser Arbeitsgruppe diskutiert werden.

Die neue GLP-Verordnung sieht vor, dass jährlich eine Liste publiziert werden soll, welche jedoch ausschliesslich Prüfeinrichtungen enthalten wird, welche als GLP-konform beurteilt wurden.

Die Schweizerischen Inspektionsbehörden BAG, BUWAL und IKS beabsichtigen, das generelle, internationale Einvernehmen zu diesem Punkt abzuwarten; sie stehen jedoch interessierten Unternehmen für Angaben zur Verfügung, ob diese oder jene Prüfeinrichtung in einem Mitgliedland der OECD als GLP-konform anerkannt wird.

**Frage 6 :**

*Neue GLP-Verordnung in der Schweiz:*

*Ist eine sogenannte Strafrechtsverordnung vorgesehen (Massnahmen bei Vergehen)?*

*Wenn ja, bis wann ?*

**Antwort :**

Die Strafbestimmungen sind im Giftgesetz Art. 32 und im Umweltschutzgesetz Art. 60 festgehalten. Diese gelten auch für die dazugehörigen Verordnungen also auch für die GLP-Verordnung.

Gemäss Giftgesetz ist bei fahrlässiger Handlung eine Busse bis Fr. 2000.-, bei vorsätzlicher Handlung Haft oder Busse bis zu Fr. 5000.-, in schweren Fällen Gefängnis bis sechs Monate sowie Busse bis zu Fr. 20'000.- vorgesehen.

Im Umweltschutzgesetz ist bei fahrlässiger Handlung Gefängnis bis sechs Monate oder Busse, bei vorsätzlicher Handlung Gefängnis oder Busse vorgesehen.

---

Gemäss dem Entwurf zum Heilmittelgesetz ist bei vorsätzlicher Handlung die Strafe Gefängnis oder Busse bis Fr. 200'000.-, bei gewerbsmässiger Handlung Gefängnis bis zu 5 Jahren oder Busse bis zu Fr. 500'000.-, bei fahrlässiger Handlung Gefängnis bis zu 6 Monaten oder Busse bis zu Fr. 100'000.-.

**Frage 7 :**

*Was geschieht nach Inkrafttreten der GLP-Verordnung mit den noch gültigen Memoranda of Understanding (z.B. mit der FDA)?*

**Antwort :**

Die IKS ist durch das Inkrafttreten der GLP-Verordnung noch nicht direkt tangiert. Sie wird allerdings die OECD-Prinzipien im Jahr 2000 zur Anwendung bringen und eine entsprechende Publikation in den IKS-Monatsberichten erscheinen lassen. Auch die gültigen „Memoranda of Understanding“ werden durch die GLP-Verordnung nicht tangiert, es soll allenfalls den MOU-Partnern in einem Brief mitgeteilt werden, dass die Schweiz mit dem Inkrafttreten der GLP-Verordnung ab dem 1. Januar 2000 (ev. 1. Februar 2000) die revidierten OECD-Prinzipien der Guten Laborpraxis implementiert hat.

**Frage 8 :**

*In der GLP-Verordnung wird unter Art 12 (Meldepflicht) erwähnt, dass Standortänderungen wesentliche Aenderungen im Sinne von Artikel 5 Absatz 4 darstellen. Es stellt sich die Frage, ob Umzüge innerhalb einer Prüfeinrichtung (z.B. Laborumzüge) oder Umzüge von Teilen einer Prüfeinrichtung in ein anderes Gebäude (z.B. eines Archivs) ebenfalls als wesentliche Aenderungen zu betrachten sind und deshalb der Meldepflicht unterstehen.*

*Ich habe in unserer Stellungnahme zur GLP-Verordnung vorgeschlagen, diesen Punkt in einem GLP-Newsletter etwas näher zu erläutern. Falls dies geschieht, wäre mir natürlich auch gedient.*

**Antwort :**

Es wird sicher Standortänderungen von Prüfeinrichtungen oder Teile von Prüfeinrichtungen geben, welche nicht unbedingt als „wesentliche Aenderungen“ im Sinne der GLP-Verordnung anzusehen sind. Der Artikel wurde in die Verordnung eingefügt, um eine Handhabe für den Fall zu besitzen, dass eine gesamte Prüfeinrichtung ihren Standort wechselt und in völlig neue Räume mit einer völlig neuen Organisation umzieht.

In diesem Falle, mit welchem auch Aenderungen in SOPs etc. verbunden sein dürften, muss die Behörde sofort entscheiden können, ob sich eine Neu-Inspektion dieser Prüfeinrichtung aufdrängt.

Allerdings wird hier sicherlich eine pragmatische Lösung getroffen werden können, welche es einer Prüfeinrichtung ermöglicht, einzelne Laboratorien zu verschieben, zu vergrössern oder zu verkleinern, ohne dass jedesmal der GLP-Behörde davon Mitteilung gemacht werden müsste. Die Praxis wird zeigen, wie häufig solche Fälle auftreten werden, in welchen man sich fragen kann, ob eine entsprechende Mitteilung notwendig sein würde.

Die GLP-Behörden werden sicherlich nach einer gewissen Zeit auch in einem GLP-Newsletter über ihre Erfahrungen mit und ihre Ansichten zu diesem Verordnungsparagrafen berichten.

---

## Using Radioisotopes GLP-Safely

In some cases the practices described below are required by regulation or by license conditions but in all cases *these practices represent good laboratory practices* which will promote the safe use of radioactive materials.

### ***Protective Clothing***

Lab accidents often involve spills or splashes which can readily contaminate exposed wrists, legs and feet. For any work with an open radioactive source, wear:

- gloves (the longest length available)
- a full-length lab coat (worn closed with sleeves rolled down)
- safety glasses
- shoes and socks

Do **not** wear sandals or other open-toed shoes while working with radioactivity. Keep an extra set of clothing and shoes in the lab in the event that clothing becomes contaminated.

### ***Food and Beverages***

- Do not eat, drink or smoke in any room in which open sources of radioactive materials are used.
- Do not store food, beverages, or medicines in refrigerators, freezers or coldrooms where open sources of radioactive materials are used or stored.
- Do not store food, beverages, medicines, cosmetics, coffee cups, eating utensils, etc. on open surfaces near lab benches where contamination can be readily spread.

### ***Mouth Pipetting***

Never mouth pipet radioactive solutions.

### ***Security***

- Lock radioactive stock materials and sealed sources in a secured container or a secured storage area when not in use. A stock material is radioactive material as provided by the vendor and does not include material withdrawn from the original stock for experimental use.
- Do not leave radioactive materials unsecured in an unattended lab, even for a short time, unless the lab is locked.
- Supervise visitors to the lab.
- When visitors who are not accompanied by authorized lab personnel enter the lab, find out who they are and why they are there.



---

### ***Signs and Labels***

For the radioisotopes commonly used at Princeton University, labeling of rooms and containers is **mandatory** under the following conditions:

Radioisotope	Activity for Which Labeling is Required ( $\mu$ Ci)	Radioisotope	Activity for Which Labeling is Required ( $\mu$ Ci)
H-3	1000	Cr-51	1000
C-14	100	Fe-59	10
P-32	10	Zn-65	10
P-33	100	I-125	1
S-35	100	U-238	100
Ca-45	100		

Contaminated items and containers of radioactive material is an important tool for contamination control and is a courtesy to other laboratory personnel.

- Any container of radioactive material, any room or piece of equipment in which radioactive material is stored and any contaminated area or item, regardless of the level of radioactivity, should be labeled as *Radioactive*.
- *Radioactive Material* tape is available from the Molecular Biology Department and Chemistry Department stockrooms.

### ***Fume Hoods and Biosafety Cabinets***

Work with certain radioactive materials, such as volatile I-125 or millicurie amounts of S-35 methionine/cysteine, must be performed in a designated radioactive materials (RAM) fume hood. A RAM hood must be:

- posted with an Environmental Health & Safety (EHS) RAM sticker, and
- a class A or a Class B hood. For radioiodine work, a RAM hood must be a Class A hood with an average face velocity of at least 100 lfpm. The hood class is shown on the EHS hood survey sticker.

To verify that the hood is functioning properly, compare the current reading for the hood's continuous flow monitoring device (e.g., magnehelic) with the expected reading shown on the EHS hood survey sticker.

Biological safety cabinets (or laminar flow hoods) may not be suitable for radioisotope work, since the air from the cabinet may be exhausted back to the room. Consult with EHS before performing work with volatile radioactive materials in a biological safety cabinet.

### ***Biological and Chemical Hazards***

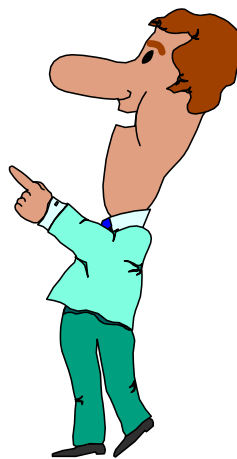
In addition to radiation hazards, some experimental protocols may pose biological and chemical hazards as well. Be familiar with all the risks associated with an experiment, follow any necessary precautions, and know the proper disposal techniques for the resulting wastes.

### ***Keeping Radiation Exposure ALARA***

---

The acronym ALARA, which stands for As Low As Reasonably Achievable, means that radiation workers should make every reasonable effort to keep radiation exposures as far below regulatory dose limits as practical. Adhering to the following practices can help keep radiation doses ALARA.

- Be familiar with the properties of the radioisotope to be used and with any precautions and concerns specific to that radioisotope and material. (See Appendix B for detailed information about the radioisotopes most commonly used at the University).
- Unfamiliar radioisotope procedures should be rehearsed before radioactive material is actually used.
- Wear protective clothing.
- Wear radiation monitor badges when appropriate.
- Have all the necessary materials and equipment available and ready at the start of a procedure.
- For those radioisotopes with significant external radiation levels, use remote handling tools, such as tongs, to limit direct handling of stock and sample vials.
- Survey frequently and extensively. Don't assume that contamination will only be found on the bench top.
- Clean up contamination in the work area promptly.
- Change gloves and lab coats as they become contaminated.
- Work in a hood during procedures using volatile materials such as I-125 or millicurie amounts of S-35 methionine/cysteine.
- Cover radioactive waste cans at all times and store waste cans away from areas in which people spend substantial amounts of time. Provide shielding for waste cans with significant external radiation levels.
- Do not store contaminated materials, including gels, at any desk area.
- Survey yourself and your clothing when radioisotope work is finished and before leaving the lab.



---

Die Schweiz läuft Gefahr, ihre Bedeutung in der klinischen Forschung mit Arzneimitteln einzubüssen. Forschende pharmazeutische Firmen führen klinische Studien mit innovativen Arzneimitteln immer weniger oder überhaupt nicht mehr in der Schweiz durch. Andere Länder haben es in den vergangenen Jahren verstanden, günstigere Rahmenbedingungen für die klinische Forschung zu schaffen. Abgesehen von den Erträgen, die sich mit dieser Dienstleistung für die einzelnen Institutionen erzielen lassen, sichert der regelmässige Kontakt mit neuen Pharmaka im Rahmen von Anwendungsuntersuchungen den Erfahrungsvorsprung der beteiligten Kliniker.

Die wichtigsten Gründe, weshalb klinische Studien immer weniger in der Schweiz durchgeführt werden, sind:

- Die vielen, relativ kleinen Spitäler mit ihren jeweils geringen Patientenzahlen können mit den grossen Zentren im Ausland kaum konkurrieren, da die für eine Studie erforderliche Patientenzahl innerhalb der vorgegebenen Frist oft nicht gewonnen werden kann. Grosse Studien müssen daher in der Schweiz in der Regel multizentrisch, d.h. verteilt auf mehrere Spitäler durchgeführt werden. Dadurch wird die Abwicklung der Studien — zumal diese noch oft auf umständlichem ‘Papierweg’ erfolgt — erschwert. Für grosse Studien fällt die Schweiz deshalb zunehmend ausser Betracht.
- Ungenügende Infrastrukturen für Good Clinical Practice (GCP): GCP ist heute unerlässliche Voraussetzung für eine Anerkennung der Forschungsergebnisse durch Zulassungsbehörden. Die räumliche Ausstattung, die internen Betriebsabläufe, EDV-Systeme u.a.m. etlicher Spitäler genügen einer GCP-konformen und zugleich administrativ rationellen Durchführung klinischer Studien nicht.
- Ungenügende GCP-spezifische Ausbildung: Die GCP-Aus- und Weiterbildung des Personals entspricht noch nicht in allen Spitälern dem Standard. Die pharmazeutischen Firmen müssen das Personal deshalb vor Beginn klinischer Studien häufig noch mit den Grundsätzen der GCP vertraut machen, was mit zusätzlichen Kosten und Zeitaufwand verbunden ist.

Von der Verlagerung der klinischen Arzneimittelforschung ins Ausland sind in erster Linie die Spitäler betroffen. Die direkten Auswirkungen werden derzeit noch nicht überall wahrgenommen. In naher Zukunft dürfte sich dies allerdings ändern. Vor allem kleinere und mittlere Spitäler werden den Abbau der klinischen Forschung zu spüren bekommen. Der Verlust des Zugangs zu neuen Therapien und die ausbleibende Chance, mit neuen Arzneimitteln Erfahrungen zu sammeln, könnte die Attraktivität der betroffenen Spitäler mindern und das Interesse hochqualifizierter Ärzte an einer Tätigkeit in solchen Krankenhäusern abnehmen. Schliesslich könnten sich Veränderungen auf der Nachfrageseite (u.a. ausländische Privatpatienten) einstellen, was mit weiteren wirtschaftlichen Folgen für die betroffenen Spitäler verbunden wäre.

Die Chancen der Schweizer Spitäler sind jedoch noch als durchaus intakt zu bewerten. Mit gezielten Massnahmen können sie ihre Konkurrenzfähigkeit erhalten und sich gegenüber ausländischen Spitälern behaupten. Dies setzt allerdings voraus, dass es ihnen gelingt, für die klinische Forschung günstigere Rahmenbedingungen zu schaffen. So wäre es vorab notwendig, gezielt spezialisiertes Personal heranzubilden (z.B. Study Nurse, Study Coordinator, Data Manager). Parallel dazu sind Prüfteams zu bilden und der Erfahrungsaustausch zwischen diesen sicherzustellen. In einzelnen Spitälern des Auslandes, aber vereinzelt auch schon in der Schweiz (z.B. Berner Inselspital), hat sich die Einrichtung spezialisierter Clinical Investigation Units bewährt, von welchen aus die Studienarbeiten zentral gesteuert werden.

Die Prozessplanung und das Informationsmanagement müssen verbessert werden, wobei vor allem einer abteilungs- und institutionsübergreifenden Gestaltung und Koordination der Forschungsprozesse zentrale Bedeutung zukommen dürfte. Die an verschiedenen Stellen entlang des Patientenpfades anfallenden Daten (Fachabteilungen, Labor, Radiologie, Apotheke etc.) müssen wirksam integriert werden. Dank derartigen Massnahmen liessen sich für einzelne Studien durch die Patientengruppen mehrerer Institutionen zu einem grossen Kollektiv zusammenfassen und dadurch Patientenzahlen erzielen, wie sie für eine wirtschaftlich tragbare Forschung unabdingbar sind.

Die Informations- und Kommunikationstechnologie stellt ein geeignetes Instrument dar, um die klinische Forschung in der Schweiz weiter erfolgreich betreiben zu können, wobei die patientennahen Informatikanwendungen von besonderer Bedeutung sein werden (z.B. das integrierte, computerbasierte Patientendossier). Die Medizininformatik kann einen entscheidenden Beitrag leisten, damit diese bedeutenden

---

Forschungsmittel den hiesigen Institutionen nicht verloren gehen und die Schweiz vor dem forschungsmässigen 'Offside' bewahrt wird.

Autorin: Frau Dr. phil. II Lucia Ritter (SCGI)



### **CANADA: FIRST TWO FACILITIES RECOGNIZED UNDER GOOD LABORATORY PRACTICES INITIATIVE FOR PESTICIDES**

OTTAWA – The Standards Council of Canada and Health Canada’s Pest Management Regulatory Agency (PMRA) today announced the first two facilities confirmed to be operating in compliance with the requirements of the Good Laboratory Practices (GLP) initiative for pesticides – an initiative that increases global harmonization of standards and facilitates international cooperation in regulating pesticides. Vaughn Agricultural Research Services Ltd., of Branchton, Ontario, and Uniroyal Chemical Co. Research Laboratories, of Guelph, Ontario, are now recognized under the GLP initiative for conducting non-clinical studies of the effects of pest control products on human health and the environment.

Before a pesticide is considered for registration in Canada, it must undergo extensive testing to determine potential risks to human health and the environment as well as the pesticide’s value. The manufacturer conducts these detailed scientific tests and studies and submits the data and results to the PMRA, the government agency that determines whether the product is acceptable for use in Canada.

Compliance with GLP principles helps ensure that studies of pesticides are carried out to the highest quality standards. The Standards Council of Canada is the federal Crown corporation that oversees the National Standards System. Its Program for the Accreditation of Laboratories – Canada administers the Canadian GLP compliance-monitoring program for pesticides.

The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) developed GLP guidelines to ensure that evaluations of chemicals – in this case pest control products – are based on data that are of high quality, rigour and reproducibility. The GLP principles address all aspects of conducting studies, from the planning stage to data archiving. They ensure that appropriate staff, facilities and equipment are in place and that documented standard procedures are followed through the studies. Recognition under the initiative also facilitates acceptance of studies in other OECD member countries.

FOR IMMEDIATE PRESS RELEASE 1999-07-26

---

## GMP verso ISO

### Considerations in Achieving ISO Certification

There has been a great deal of confusion concerning whether being in compliance with the medical device Good Manufacturing Practices (GMP) would successfully lead to obtaining ISO certification (with minimum changes and costs), or whether achieving ISO certification is going to be a long, expensive road. The ultimate success of your ISO program will not depend solely on how well defined your quality system is, but rather your company's commitment to achieving certification.

#### *GMP vs ISO: Which Road to Quality?*

Both GMP and ISO are quality systems in their own right. As the revised GMP became final in June 1997, the two systems became closer in how they are written and how a company should be achieving quality. There is, however, a real difference between GMP compliance and ISO certification.

The GMPs are a regulatory requirement mandated by law, and if you are manufacturing medical devices for U.S. distribution, you must be in compliance with these regulations. ISO, on the other hand, is a voluntary certification obtained by a company when they determine that the certification is beneficial to their operations and/or marketing strategies. (At the present time ISO is the accepted quality system standard for the European Community, Australia, and South America. Other countries are also planning on accepting the ISO 9000 standard as their standard for a quality system.)

#### *So, which came first, the chicken or the egg?*

GMPs for medical device manufacturers were instituted in 1978, and the ISO 9000 standard became effective in 1987. The ISO 9000 standard is not specific for any industry or service, while GMP is specific for medical device, drug, blood bank, and low acid canned food industries.

#### *Will the revised GMP bring the GMP and ISO closer together?*

The revised GMP includes design review, management review, vendor qualification, and corrective and preventive action. So, could it be assumed that the revised GMP will make ISO certification easier to obtain? The answer is that it depends. You must remember that ISO is precision, while GMP is compliance. Precision is the ability to repeat a task time after time and obtain the same results. An ISO certification audit certifies that your system is in place, assuring capability of providing precision. If precision cannot be achieved, policies and procedures will address these issues.

The GMPs are supposed to assure the ability to repeat operations accurately. However, the FDA's main focus (in the GMP audit review) is preventing adulterated products from entering the marketplace, not assuring that your present system will successfully handle problems after they occur.

The fundamental difference between GMP and ISO is that both have different agendas. Once this is understood, the road to achieving ISO certification for a medical device company (who is in GMP compliance) will be much easier, faster, and less expensive.

#### *How does a company go from GMP compliance to ISO certification?*

##### Point #1: Understand ISO 9000 requirements.

Though the revised GMP and ISO are now closer in determining how a quality system should be implemented, the manner in which both accomplish the task are different. Look at the ISO



---

standard and become familiar with it (including each and every paragraph of each section, since the audit covers how your company is complying with this standard down to each paragraph).

Point #2: See where your GMP quality system complies with the ISO quality.

Once you understand the ISO standard, take your present quality system for GMP compliance and review it to ensure it covers each paragraph of the ISO standards. You will then be able to determine what you will be required to write and implement in meeting the ISO standard.

Point #3: A good mental attitude: GMP to ISO is a lot easier than you think.

A good mental attitude is critical in structuring your project to achieve ISO certification. The individuals must be properly instructed to assure that responsible time frames are met.

Point #4: If your company has achieved GMP compliance, then you already meet 75% of the ISO requirements.

The side-by-side review of your GMP quality system and the ISO standard may indicate that you are probably already meeting 75% of the ISO standard. If your company has been implementing the revised GMP, raising that to approximately 80% compliant with the ISO standard is a realistic goal.

Point #5: A GMP mentality provides the necessary environment for successful ISO certification.

In a regulated industry, maintaining documents and records requirements has been ingrained in the thought processes of responsible individuals. The ISO standard requires such discipline, therefore, being GMP compliant is an ideal environment for achieving ISO certification without much deviation in your organization's mindset.

Point #6: The GMPs provide the basis of a quality system.

Having a quality system in place facilitates the achievement of ISO certification. The main basis of the ISO standard is the preparation, acceptance, and implementation of a quality system. Adjusting your system to meet the ISO standard will be much easier than starting from scratch.

Point #7: ISO is an independent certification and is audited to conformity.

The ISO certification audit determines your quality system's uniformity to the ISO standard. Each and every section, as well as the subsections, of the standard will be audited to assure conformity. This is entirely different than an FDA GMP audit. The FDA audit is predetermined based on the FDA's areas of concern, manpower, and economics. The FDA may spend two weeks in one company conducting an initial inspection and may only spend one day during the follow-up inspection of the same company. In contrast, the ISO auditor's schedule is based on firm size and number of employees. This assures uniformity of the certified bodies and ensures that all aspects of the standard are covered during the audit.

Point #8: The ISO is a checklist audit, and each point is checked to assure consistency.

As in Point #7, understanding how the ISO audit will be conducted is critical. The audit is conducted as a checklist audit. The ISO auditor will go down the standard and make sure that each section and subsection is covered in your quality system and that procedures are being implemented correctly.

Point #9: A quality policy manual must be written.

For GMP compliance, the FDA has not mandated a company quality policy manual, only a quality procedure manual. Many companies have outlined their policy statements in each section of the procedures manual. However, for ISO certification, a policy statement is a requirement. If there are certain sections of the policy manual that are not necessary for operations, then it must be stated that the section does not apply.

Point #10: Outlining and following a systematic plan with milestones and time frames is critical.

ISO is a process that must be accomplished over an extended period of time. In order to gain

staff acceptance for this project, a systematic plan (with milestones and time frames) should be

---

prepared and then everyone should be committed to the plan. The project leader must hold people accountable to time frames. If the plan cannot be met, then the project should be placed on hold. The plan should be prepared like a PERT chart (working from the goal back) to assure that time frames are attainable and realistic.

Once the ten points outlined here have been reviewed, fully understood, and implemented, then defining the objective is next.

**ISO 9000?** If you're conducting design review, then you must be certified to ISO 9001, otherwise ISO 9002 would be advisable.

**CE mark?** If you are intending to distribute your company's device in Europe, then obtaining CE mark certification is required. It is necessary to determine which class your device category falls under and whether ISO certification will be required as part of the CE mark certification. The CE mark and ISO certification audits can be completed at the same time.

**Which certifying body?** A certified body must be chosen. This decision should be dependent upon the certified body experience with your product(s) type. In order to assure that the audit goes smoothly, it is critical to ensure that you are assigned an auditor who understands your product.

**European address?** One of the requirements of obtaining a CE mark is that you have an address in Europe where all complaints (and events involving your device) can be reported. You could use your distributor, but in the event you change distributors, the address will still be on the labels, and all problems regarding your products will be forwarded to them. Obviously, this could cause some problems. It may be advisable to use an independent company that is set up contractually to act only as your CE mark address.

**Costs?** This is a difficult area to address. Determining whether this project will be conducted in-house or outside is necessary. The amount of time allocated by your staff (and the various departments), as well as training costs, should be accounted for in the cost analysis.

Once the objectives have been established, the next step is establishing the project approach.

The following should be considered in developing your approach:

**Appoint a project leader/management representative.**

The project's success is dependent upon the project leader. This individual should have quality systems experience and be a respected staff member. The project leader must assure that time frames are met. In the ISO standard (as well as in the revised GMP), a management representative must be appointed to work with the ISO auditor (and be involved in the various aspects of the Quality System). Usually the management representative serves as the project leader because of his/her intimate knowledge of the Quality System, ISO requirements, and required documentation.

**Form a committee.**

Depending on company size, forming a committee to work with the project leader is beneficial. The committee should be represented by various disciplines. This helps when obtaining input from various departments when the program is implemented. Committee meetings should be scheduled on a regular basis, kept short, and have a written agenda. Meeting minutes should be kept.

**Training.**

Once the committee is established, members should be trained in basic ISO requirements so that everyone has a clear understanding of the requirements, how they apply to the company, and what tasks must be accomplished in order to achieve ISO certification. Furthermore, such knowledge is valuable in constructing milestone and time-frame charts.

**Gap analysis.**

The next step is conducting a gap analysis of the present system and determining what is missing and what is required to achieve compliance with the standard.

**Set the milestone chart.**

---

Once the committee has been established, members trained, and gap analysis completed outlining what is required to achieve compliance, the next priority is determining the milestone chart for the project. Each step and procedure needed (as determined by the gap analysis) should be defined on the chart. The more detailed the chart, the greater probability of the project's success.

**Set the time frames.**

Once the milestone chart has been prepared, it is necessary to define time frames for accomplishing tasks. Time frames must be realistic and adhered to. Take into consideration that your company manufactures a product and the staff cannot stop everything else to work exclusively on the ISO program. Schedule time for unanticipated events.

**Obtain consensus and commitment.**

At this point, the committee must agree on the milestone chart and time frame requirements. The agreement should be in writing, signed off, and all appropriate personnel should be given a copy.

Time frames must be realistic. Each time frame may have many components. The following are considerations in establishing your project's time frames:

**Commitment dependent.**

This is the most critical part of achieving time frames. Without the commitment of the committee (and especially of top management), the project will not meet defined time frames. If the project leader keeps the project on target, the commitment of the committee members should remain firm.

**Necessity dependent.**

If your company is presently marketing to Europe (or desires to enter the European market), obtaining the CE mark and ISO certification is a necessity which serves as a catalyst for the project's success.

**Finance dependent.**

A company's financial condition plays a major role in successfully achieving ISO certification within the projected time frames. Without the company's financial support for training and additional assistance (i.e. consultants), time frames are in jeopardy.

**Resources dependent.**

Determining staff requirements needed to prepare, review, train, and implement all documentation necessary for achieving ISO certification is necessary. If the company does not have the necessary staff and is not willing to go outside for additional assistance, this may affect established time frames.

The following should be considered in determining time frames for achieving ISO certification:

**Meet requirements.**

Manuals must be in place and all procedures must be prepared to assure that your company can meet ISO requirements.

**Operate under the guidelines.**

Prior to the certification audit it is recommended that you operate under the procedures for three months. This is to provide the ISO auditor assurance that you have implemented the procedures and are in compliance with the standard. During this time frame, you have also been operating under the GMP. The GMP requires most of the same documentation as the ISO standard. This three month period of ISO documentation could possibly eliminate requesting the certification audit.

**Assure compliance.**

Once you have been operating in compliance with the standard for three months or so, you should have a preassessment audit conducted assuring that your company will be capable of passing the ISO certification audit. As your company has spent a great deal of time, money, and

energy in assuring compliance and preparing for the audit, a preassessment audit is a valuable

---

tool and a good exercise for testing your quality system.

Based on personal experience with companies that wished to obtain ISO certification and were already considered to be in compliance with GMP, ISO certification was obtained in the following time frames. (Be aware that these companies were committed to the project and had achieved a well-defined level of GMP compliance before ISO certification was started.)

Less than 15 employees 6 months

15 – 30 employees 9 months

31 – 60 employees 12 months

61 – 100 employees 12 to 15 months

Over 100 employees dependent upon the organization's commitment and the complexity of the operations.

A critical consideration in successfully achieving ISO certification is deciding whether to hire a consultant to assist with the project. The management team should make this decision based on the company's resources and time frames in accomplishing this project. If a company is in need of information, interpretation, and staff assistance, and they have the resources, then hiring a consultant could prove very beneficial. The following are some criteria in selecting a consulting firm:

**Their knowledge of GMPs and the ISO standard**

To achieve ISO certification in the quickest and most economical manner and still maintain GMP compliance, your consultant should not only have intimate knowledge of ISO standards, but a thorough understanding of the GMPs and, more important, how the FDA is enforcing the regulations. There should be one quality system that incorporates both standards and addresses the issues.

**Costs?**

As with any vendor, the costs should be competitive. Review all costs and make sure that you are comparing "apples with apples and not oranges." Each bid for the project must be reviewed based on the deliverables they are responsible for providing. Proposals should be based on the project at hand and not on an hourly or daily basis. A project-based proposal is goal oriented and provides no incentive to have the project extended. If the proposal is based on an hourly or daily basis, there is no incentive in meeting objectives in any defined time frame.

**Billing practices?**

As with costs, billing practices are important. Usually the time required for the project is intensive at the start and end of the project. Billing should reflect the initiation fee, a monthly billing schedule, and incentive for completing the goal: ISO certification.

**Certifications?**

Is the consulting company staffed by lead assessors and GMP experts? In assuring that your objects are achieved within desired time frames, consultants should possess both these qualifications.

**Number of successful certifications, references?**

Determine the experience of the consulting company in implementing quality systems for ISO certification and how many companies they have been able to obtain certification for. A good idea is obtaining references from other companies to determine how the consultants interact with the management team, convey and provide information, and meet defined goals.

**Defined goals?**

Does the consulting company set up a defined goal in the project plan using a milestone chart for the company? These defined goals are for both the company and the consultant, and they should be signed and agreed upon by both parties. If there are delays, these should be explained and documented in the project plan.

**Do they practice what they preach: Are they ISO certified?**

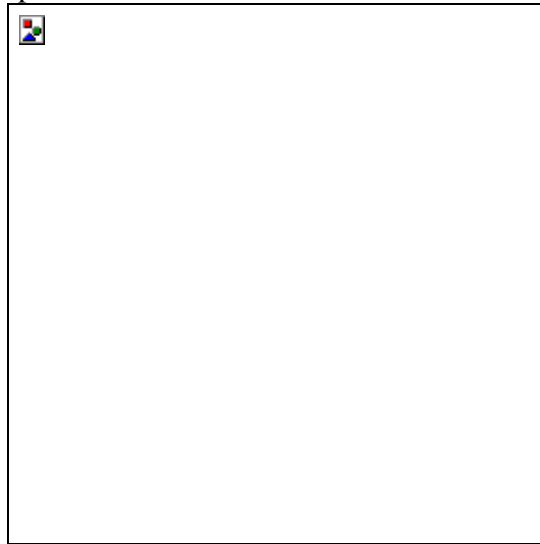
The consulting firm you ultimately choose should be ISO certified. If a consulting company has

---

been operating under the ISO standard or Certified Body, it means they have hands on experience in how the program works and an understanding of the real value of the standard. This is especially true when related to the quality of customer service. Also, if the consulting company is ISO certified, it will make qualifying them easier as part of your vendor qualification program.

**Closing.**

The road traveled from GMP compliance to ISO certification is not just a matter of adding additional documents, but involves a mind set and an understanding of how quality systems are the same and how they differ. The process of obtaining ISO certification for a company already in GMP compliance does not have to be a daunting task of mass proportions. It is unfortunate that there are two standards that have to be dealt with but, for the most part, the GMP and the ISO standards for quality have the same ideas and requirements. Successful completion should be achieved without much pain.



Author:

Alan P. Schwartz .

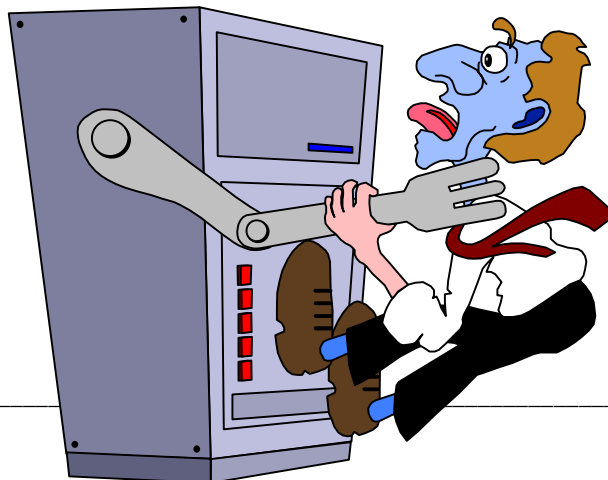
Schwartz was an FDA Supervisor of Field Investigations. He has been to more than 700 companies worldwide and set up over 350 quality programs.

e-mail : [alan@mdiconsultants.com](mailto:alan@mdiconsultants.com).

Copywrite Journal of GMP Compliance, Institute of Validation Technology, April, 1998

Copyright © 1997, 1998, 1999, 2000

Last modified February 10, 2000



---

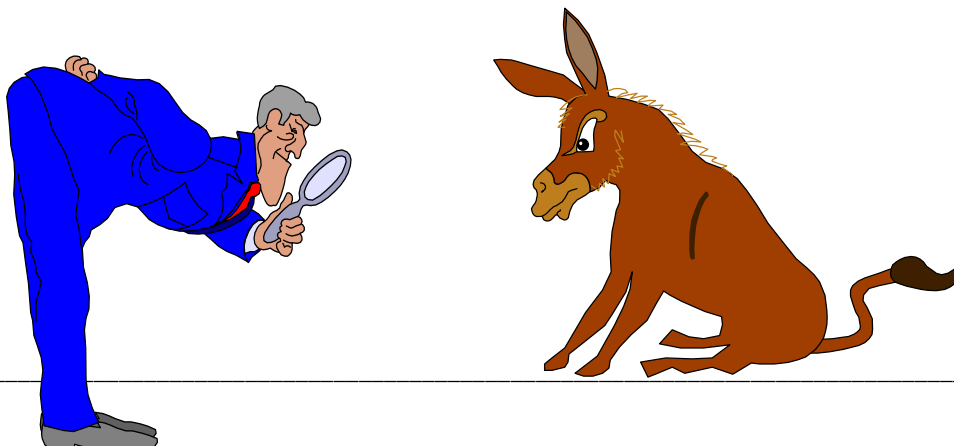
## Empfohlene Richtlinien für Versuche in der Tiergesundheit

### A. Europäische Union

1. Good Clinical Practice for the Conduct of Clinical Trials for Veterinary Medicinal Products (GCPV) - The EU Note for Guidance.
  - CVMP III/3767/92.
  - From FEDESA, Rue Defacqz, 1/box 8 B-1050 Brussels, Belgium
2. Clinical Trials for Veterinary Medicinal Products in the European Union - An Investigators Handbook.
  - Also from FEDESA (see above)
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community Volume VII  
Contains guidelines including: -
  - GCPv
  - Evaluation of the safety of medicinal products for the target animals .
  - Conduct of pharmacokinetic studies in animals .
  - Conduct of bioequivalence studies in animals .
  - Guidelines for immunologicals
  - Also contains guidelines for specific therapies & species and the OECD principles of GLP.
4. verschiedene EU-Directives, zu finden im Official Journal L 317 6.11.81, pl

### B. USA

5. Conduct of Clinical Investigations: Responsibilities of Clinical Investigators and Monitors for Investigational New Animal Drug Studies
6. Centre for Veterinary Medicine Guideline, October 1992.
7. 21 CFR Part 511 - New Animal Drugs for Investigational use.
8. 21 CFR Part 514.111 (A)(5)(ii) Essentials of Adequate and Well Controlled Clinical (Field) Investigations.





## QA - Global



**IANZ** is designated by the New Zealand Government as the **Compliance Monitoring Agency in New Zealand for the OECD Principles of Good Laboratory Practice (GLP)**. This programme is relevant to research laboratories undertaking non-clinical safety trials for new veterinary pharmaceuticals and agricultural chemicals.

GLP Compliant laboratories are assessed for their control of agricultural chemicals, pesticides and veterinary products. Compliance with the OECD guidelines and other internationally recognised standards are required for agricultural products sold overseas.

For further information about Good Laboratory Practice, please contact the Programme Manager, Barry Ashcroft, at [bashcroft@ianz.govt.nz](mailto:bashcroft@ianz.govt.nz)

### **GCP: Is Ethics Committee approval needed to ship placebo supplies?**

There should be no distinction made between placebo supplies and active supplies as regards its production and quality control as described in ICH GCP (Section 5.13). Similarly the provision of placebo supplies to investigational sites should be managed in exactly the same way as supply of any other investigational products. ICH GCP in Section 5.14.2 directs the sponsor not to supply the investigation/institution with the investigational products until all the required documentation has been obtained. This includes both regulatory and ethical approval. The nature of the investigational products should be clearly stated in the protocol and if there are any issues around re-supply of sites these should also be made clear. Sponsors may wish to hold investigational products locally, for example with the operating company or contract house until the local approvals have been obtained. Shipping and storage of supplies locally should comply with any regulations on importation of clinical supplies and the facilities used must ensure the integrity of the investigational products at all times.

**EPA: GOOD AUTOMATED LABORATORY PRACTICES 8/ 10/ 95**

**Summary:**

---

The GALPs supplement the GLPs with Federal and EPA policies that address automated hardware, software development and operation, electronic transfer, and systems security. These are collectively referred to by the term Information Resources Management (IRM) policies. Thus the GALPs integrate GLP practices and procedures with IRM practices and procedures, to ensure the integrity of data that are entered, stored, and manipulated by the LIMS Applicable Systems. The GALPs use the acronym LIMS, laboratory information management system, to describe the automated laboratory systems that collect and manage data discussed in this Directive.

8.2 PERSONNEL: When LIMS Raw Data are collected, analyzed, processed, or maintained, laboratory management shall ensure that all LIMS support staff and users: 8.2.1 have adequate education, training, and experience to perform assigned LIMS functions.

8.9 RECORDS RETENTION: Laboratory management shall ensure that retention of LIMS Raw Data, documentation, and records pertaining to the LIMS comply with EPA contract, statute, or regulation; and SOPs for retention are documented, maintained, and managed as described in 8.11.

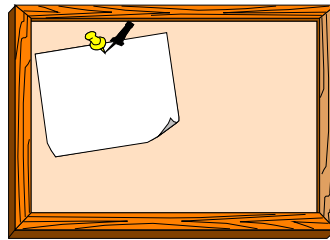
8.10 FACILITIES: When LIMS Raw Data are collected, analyzed, processed, or maintained, laboratory management shall ensure that: 8.10.1 the environmental conditions of the facility housing the LIMS are regulated to protect against LIMS Raw Data loss.

The Internet addresses for EPA IRM documents are: World Wide Web: <http://www.epa.gov/docs/IRMPolicy.html>  
Gopher: <gopher://gopher.epa.gov/70/11/Initiatives/IRM.Policy>

## CALENDARIUM

- 15./16.3.2000 Seminar: Revision von EN 45000 / ISO 17025, neue ISO 9000  
Klinkner & Partner, D-66115 Saarbrücken
- 21./22.3.2000 BARQA: GLP for Study Directors, Principal Investigators, Study Staff and  
Management. UK (Contact BARQA)
- 5./6. 4. 2000 Seminar: "Analysenverfahren richtig kalibrieren"  
Klinkner & Partner, D-66115 Saarbrücken
6. 4. 2000 SPAQA: 11. Generalversammlung mit Präsentationen  
bei Hoffmann La Roche in Basel
- 15.-19.5.2000 Lehrgang: Angewandtes Monitoring  
Institut für Qualitätssicherung und Weiterbildung, D-51399 Burscheid
- 11.-15.6.2000 DIA: 36<sup>th</sup> Annual Meeting- GCP: Clin. Development, Clin. Safety, etc.  
Convention Center, San Diego, CA USA
- 15.-17.11.2000 BARQA: 15<sup>th</sup> International Congress/23<sup>th</sup> Annual Meeting : "Harmonisation"  
Sheraton Hotel, Edinburgh, Schottland
30. 11. 2000 PTS-Training Service, Dr. R. Schnettler, Arnsberg:  
"Praxistraining Computervalidierung"  
Maritim Hotel, D-Würzburg
- 1.-3.12. 2000 PTS-Training Service Dr. R. Schnettler, Arnsberg:  
"5. GMP-Konferenz"  
Maritim Airport Hotel, D-Hannover





## **SCHULUNG / AUSBILDUNG:**

### Anglia University:

Ein Diplom in Research Quality Assurance kann an der Anglia University in Chelmsford (UK) erworben werden. Die Ausbildung erstreckt sich in arbeitsbezogenen Forschungsprojekten aus Gebieten wie Qualitätsstandards und Management, Gute Praktiken in Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen für die pharmazeutische, agrochemische und chemische Forschung und Entwicklung.

Die Ausbildung geht über 12 bis 18 Monate und die Kosten belaufen sich auf ca. £ 2500 plus VAT. Detaillierte Auskunft und Programme erteilt:

Dr. John Wenn  
Centre for Professional Development  
Anglia Polytechnic University  
East Road Cambridge CB1 1PT  
Tel. 0044 - 1223 363 271 ext. 2493  
Fax 0044 - 1223 566 702

### Center for Professional Advancement:

Das Ausbildungszentrum erteilt Schulung in GLP, GCP und ISO-Normen in 3 Tages- Kursen zu ca. \$ 1500. Information über:

The Center for Professional Advancement  
Oudezijds Voorburgwal 316A  
1012 GM Amsterdam, Holland  
  
Tel. 0031 20 638 28 06  
Fax 0031 20 620 21 36

## **Wichtige Bookmarks fürs Internet:**

BARQA    [http:// www. barqa.com](http://www.barqa.com)  
BGVV:    [http:// www. bgvv.de](http://www.bgvv.de)  
DGGF:    [http:// www. dggf.de](http://www.dggf.de)  
DIA:      [http:// www. DIAHOME.ORG](http://www.DIAHOME.ORG)  
FDA:      [http:// www. fda.gov](http://www.fda.gov)

---

EPA: [http:// www. epa.gov](http://www.epa.gov)  
JSQA: [http:// www. jsqa.com/english/home-e.htm](http://www.jsqa.com/english/home-e.htm)  
OECD: [http:// www. oecd.org./ehs/glp.htm](http://www.oecd.org/ehs/glp.htm)  
SQA: [http:// www. sqa.org](http://www.sqa.org)  
Dr. Paul Lepore: [http:// www.glp guru.com](http://www.glp guru.com)  
Klinkner & Partner : [http:// www.klinkner.de/seminartermine.html](http://www.klinkner.de/seminartermine.html)  
Center for Professional Advancement: <http://www.cfpa.com>  
ICH: URL: [www.pharmweb.net/pwmirror/pw9 ifpma /ich5.html](http://www.pharmweb.net/pwmirror/pw9/ifpma/ich5.html)  
Concept Heidelberg : [http:// www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

**E-mail Adressen:**

BARQA: e-mail: [barqa@zetnet.co.uk](mailto:barqa@zetnet.co.uk)  
Concept Heidelberg: e-mail: [concept.heidelberg@t-online.de](mailto:concept.heidelberg@t-online.de)  
DIA CH: e-mail: [diaeuropa@stepnet.de](mailto:diaeuropa@stepnet.de)  
ISQA: Nigel Dent, e-Mail: [nigeld@mccmail.com](mailto:nigeld@mccmail.com)  
John Wenn: [j.m.wenn@anglia.ac.uk](mailto:j.m.wenn@anglia.ac.uk)

**VERTEILER:**

Geht an: Alle Mitglieder

BAG: Dr. O. Depallens

BUWAL: Dr. H.P. Saxer

IKS (SHI): Dr. J. Seiler

Novartis PH: Dr. R. Ettl

Deutsche GLP-Bundesstelle: Prof. Dr. H.W. Hemberck

---