

SERIE OCSE

su

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO  
E CONTROLLO DI CONFORMITÀ

**Numero 3 (versione aggiornata)**

**Guida per le autorità di controllo della BPL**

**GUIDA AGGIORNATA ALLA CONDUZIONE  
DELLE ISPEZIONI DI LABORATORIO  
E DELLE VERIFICHE DEGLI STUDI**

**Monografia ambiente n. 111**

Direttorato dell'Ambiente

ORGANIZZAZIONE PER LA COOPERAZIONE E LO SVILUPPO ECONOMICI

Parigi 1995

© OCSE, 1995

© Per l'edizione italiana: Istituto Superiore di Sanità, 1997

Il testo completo è disponibile on-line nella sua versione originale (in inglese e francese).

## INDICE

Premessa .....	p.	51
----------------	----	----

### PARTE PRIMA

<b>Guida aggiornata alla conduzione delle ispezioni dei Centri di saggio e delle verifiche degli studi .....</b>	»	53
--	---	----

INTRODUZIONE .....	»	53
--------------------	---	----

DEFINIZIONE DEI TERMINI .....	»	53
-------------------------------	---	----

ISPEZIONI AI CENTRI DI SAGGIO .....	»	54
-------------------------------------	---	----

PROCEDURE DI ISPEZIONE .....	»	54
------------------------------	---	----

Pre-ispezione .....	»	54
---------------------	---	----

Riunione di apertura .....	»	55
----------------------------	---	----

Organizzazione e personale .....	»	56
----------------------------------	---	----

Programma per l'assicurazione di qualità (AQ) .....	»	57
---	---	----

Impianti .....	»	57
----------------	---	----

Cura, alloggiamento e custodia dei sistemi di saggio biologici .....	»	58
--	---	----

Apparecchiature, materiali, reagenti e campioni .....	»	59
---	---	----

Sistemi di saggio .....	»	59
-------------------------	---	----

Sostanze in esame e di riferimento .....	»	60
--	---	----

Procedure operative standard .....	»	61
------------------------------------	---	----

Esecuzione dello studio .....	»	62
-------------------------------	---	----

Relazioni sui risultati dello studio .....	»	62
--	---	----

Deposito e conservazione dei documenti .....	»	63
--	---	----

VERIFICHE DEGLI STUDI .....	»	63
-----------------------------	---	----

COMPLETAMENTO DELLE ISPEZIONI O DELLE VERIFICHE DEGLI STUDI .....	»	64
---	---	----

### PARTE SECONDA

<b>Decisione-Raccomandazione del Consiglio sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio [C(89)87(Final)] .....</b>	»	66
--	---	----

## PREMESSA

La Decisione del Consiglio del 1981 relativa alla reciproca accettazione dei dati [C(81)30(Final)], di cui i principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE<sup>1</sup> costituiscono parte integrante, comprende indicazioni affinché l'OCSE intraprenda attività che "favoriscano strategie armonizzate a livello internazionale per assicurare la conformità" ai principi di BPL. Di conseguenza, allo scopo di promuovere tra i Paesi Membri l'attuazione di procedure confrontabili per il controllo di conformità accettate a livello internazionale, il Consiglio ha adottato nel 1983 una Raccomandazione concernente la reciproca accettazione dello stato di applicazione della buona pratica di laboratorio [C(83)95(Final)], la quale stabilisce le caratteristiche basilari delle procedure per la verifica della loro applicazione.

Nel 1985 è stato creato un Gruppo di lavoro per la reciproca accettazione di conformità alla BPL, presieduto dal Prof. V. Silano (Italia), allo scopo di facilitare l'attuazione pratica degli Atti del Consiglio relativi alla BPL, sviluppare strategie comuni nei confronti dei problemi tecnici e amministrativi collegati alla conformità alla BPL e al suo controllo e sviluppare progetti per la reciproca accettazione delle procedure di controllo di conformità. Al Gruppo di lavoro hanno partecipato le seguenti nazioni e organizzazioni: Australia, Belgio, Canada, Danimarca, Finlandia, Francia, Giappone, Gran Bretagna, Italia, Norvegia, Paesi Bassi, Portogallo, Repubblica Federale Tedesca, Spagna, Svezia, Svizzera, USA, la Commissione delle Comunità Europee, l'International Organization for Standardization, la Pharmaceuticals Inspections Convention e la World Health Organization.

Il Gruppo di lavoro ha elaborato, *inter alia*, la Guida alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e della verifica degli studi. La Guida si è basata su un testo predisposto dal Gruppo di esperti della BPL ed è stata presentata come parte del suo rapporto finale nel 1982<sup>2</sup>. La Guida attuale è stata pubblicata per la prima volta nel 1988 nel rapporto finale del Gruppo di lavoro<sup>3</sup>.

Una versione leggermente abbreviata è stata allegata alla Decisione-Raccomandazione adottata nel 1989 dal Consiglio sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio [C(89)87(Final)], che ha sostituito l'Atto del Consiglio del 1983.

Adottando questa Decisione-Raccomandazione il Consiglio, nella parte III.1, ha incaricato il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di assicurare che le "Guide alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio" e la "Guida alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi" descritte negli Allegati I e II, fossero aggiornate ed ampliate, ove richiesto, alla luce dei progressi e dell'esperienza dei Paesi Membri e dell'importante lavoro svolto a questo riguardo in seno ad altre organizzazioni internazionali.

Il Gruppo OCSE per la buona pratica di laboratorio ha sviluppato proposte per gli emendamenti da apportare agli Allegati summenzionati e all'Allegato III, che fornisce la "Guida per lo scambio di informazioni relative ai programmi nazionali di controllo di conformità ai principi di buona pratica di laboratorio" e che è stato emendato essenzialmente allo scopo di

<sup>1</sup> Vedi *Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE*, numero 1 di questa serie OCSE sui principi di BPL e controllo di conformità.

<sup>2</sup> *Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals*, OECD, 1982, esaurito.

<sup>3</sup> *Final Report of the Working Group on Mutual Recognition of Compliance with Good Laboratory Practice*, OECD Environment Monograph n. 15, marzo 1988.

includere un' Appendice alla "Guida per le autorità di controllo della buona pratica di laboratorio per la preparazione delle liste annuali relative ai Centri di saggio ispezionati". Gli Allegati così aggiornati sono stati approvati dal Consiglio in una Decisione "per emendare gli Allegati alla Decisione-Raccomandazione del Consiglio sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio adottata il 9 marzo 1995 [C(95)8(Final)]".

La parte prima di questa pubblicazione consta delle Guide aggiornate alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio, come allegate all' Atto del Consiglio del 1989 [C(89)87(Final)] e aggiornate dal Consiglio nel 1995 [C(95)8(Final)]. Il testo di questo Atto è riportato nella parte seconda, unitamente all' Allegato III aggiornato.

Questo documento annulla e sostituisce la Monografia ambiente n. 47 intitolata "Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits", pubblicata nel 1992.

## PARTE PRIMA

### GUIDA AGGIORNATA ALLA CONDUZIONE DELLE ISPEZIONI DEI CENTRI DI SAGGIO E DELLE VERIFICHE DEGLI STUDI <sup>4</sup>

(aggiornata dal Consiglio il 9 marzo 1995)

#### INTRODUZIONE

L'intento di questo documento è di fornire una guida per la conduzione delle ispezioni ai Centri di saggio e delle verifiche degli studi che possa essere considerata valida da tutti i Paesi Membri dell'OCSE. Essa riguarda essenzialmente le ispezioni ai Centri di saggio, un'attività che occupa gran parte del tempo a disposizione degli ispettori di BPL. Normalmente l'ispezione di un Centro di saggio comprenderà una verifica o "esame" degli studi condotti come parte dell'ispezione stessa, ma verifiche degli studi, comunque, dovranno essere eseguite periodicamente anche dietro richiesta, ad esempio, di un'autorità regolatoria. Gli orientamenti generali per la conduzione delle verifiche degli studi sono riportati alla fine del presente documento.

Le ispezioni ai Centri di saggio vengono effettuate allo scopo di determinare il grado di conformità dei Centri stessi ai principi di BPL e per accertare l'integrità dei dati, al fine di garantire che i dati prodotti siano della qualità necessaria per la valutazione ed il processo decisionale da parte delle autorità regolatorie nazionali. Tali ispezioni vengono esposte in rapporti che descrivono il grado di conformità di un Centro di saggio ai principi di BPL. Le ispezioni ai Centri di saggio dovranno essere eseguite su base regolare e sistematica onde poter stabilire e conservare documentazione dello stato di conformità alla BPL dei Centri di saggio.

Ulteriori chiarimenti sui diversi punti contenuti in questo documento possono essere ottenuti con riferimento ai documenti OCSE di consenso sulla BPL (ad esempio, rispetto al ruolo e alle responsabilità del Direttore dello studio).

#### DEFINIZIONE DEI TERMINI

Sono applicabili a questo documento le definizioni dei termini contenute nei "Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE"<sup>5</sup> [Allegato II alla Decisione del Consiglio C(81)30(Final)] e nelle "Guide alle procedure di controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio"<sup>6</sup> [Allegato I alla Decisione-Raccomandazione del Consiglio C(89)87(Final)/aggiornata in C(95)8(Final)].

---

<sup>4</sup> La Guida aggiornata alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi è contenuta nella revisione dell'Allegato II alla Decisione-Raccomandazione del Consiglio sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio [C(89)87(Final) e C(95)8(Final)]. Il testo relativo è riportato a pag. 66.

<sup>5</sup> Vedi *Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE*, numero 1 di questa serie OCSE sui principi di BPL e controllo di conformità.

<sup>6</sup> Vedi *Guide aggiornate alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio*, numero 2 (versione aggiornata) di questa serie OCSE sui principi di BPL e controllo di conformità.

## ISPEZIONI AI CENTRI DI SAGGIO

Le ispezioni effettuate per valutare la conformità ai principi di BPL possono aver luogo in qualsiasi Centro di saggio in cui vengono prodotti dati relativi alla sicurezza sanitaria e ambientale a fini normativi. Gli ispettori possono essere chiamati a verificare i dati relativi alle proprietà fisiche, chimiche, tossicologiche o ecotossicologiche di una sostanza o preparato. In certi casi, essi possono richiedere l'assistenza di esperti in discipline specifiche.

L'enorme diversità dei Centri (sia in termini di struttura fisica che di apparato gestionale), unitamente alla varietà del tipo di studi esaminati dagli ispettori, implica che gli ispettori devono usare la loro personale capacità di giudizio per valutare il grado e l'ampiezza di conformità ai principi di BPL. Nondimeno, gli ispettori dovranno impegnarsi nel tenere un atteggiamento coerente per valutare se, nel caso di un Centro di saggio o di uno studio particolare, sia stato raggiunto un livello adeguato di conformità a ciascun principio di BPL.

Nelle sezioni seguenti vengono forniti orientamenti riguardo ai vari aspetti del Centro di saggio, compresi quelli attinenti al personale ed alle procedure, che sono passibili di esame da parte degli ispettori. In ogni sezione viene presentata una dichiarazione d'intenti assieme ad una lista illustrativa di aspetti specifici di cui si potrà tenere conto nel corso di un'ispezione ad un Centro di saggio. Le liste descritte non intendono essere onnicomprensive e non dovranno essere considerate come tali.

Gli ispettori non dovranno preoccuparsi delle finalità scientifiche dello studio o dell'interpretazione dei risultati degli studi per quanto attiene ai rischi per la salute o per l'ambiente. Tali aspetti rientrano tra le responsabilità di quelle autorità regolatorie alle quali vengono sottoposti i dati per fini normativi.

Inevitabilmente le ispezioni ai Centri di saggio e le verifiche degli studi disturbano le attività svolte normalmente in un laboratorio. Di conseguenza gli ispettori dovranno svolgere il loro lavoro seguendo un programma pianificato con cura e nel rispetto, per quanto possibile, delle richieste avanzate dall'amministrazione del Centro relativamente all'orario d'ingresso in alcune particolari sezioni dello stesso.

Durante la conduzione delle ispezioni al Centro di saggio e delle verifiche degli studi gli ispettori avranno accesso ad informazioni di natura riservata e di valore commerciale. E' quindi indispensabile che venga fornita assicurazione che tali informazioni saranno esaminate soltanto da personale autorizzato. A tale riguardo le loro responsabilità verranno stabilite nel quadro del programma (nazionale) di controllo di conformità alla BPL.

## PROCEDURE DI ISPEZIONE

### Pre-ispezione

**SCOPO:** l'ispettore deve prendere familiarità con il Centro da ispezionare riguardo alla struttura gestionale, la disposizione fisica degli edifici ed il tipo di studi.

Prima di condurre un'ispezione ad un Centro di saggio o una verifica degli studi, gli ispettori dovranno familiarizzarsi con il Centro da visitare. Dovrà essere presa visione di ogni informazione sul Centro. Ciò può comprendere i rapporti su ispezioni precedenti, la struttura del Centro, gli organigrammi, i rapporti degli studi, i protocolli e i *curricula vitae* del personale. Tali

documenti forniranno informazioni attinenti a:

- tipo, dimensioni e disposizione del Centro;
- gamma degli studi che possono essere esaminati durante l'ispezione;
- struttura gestionale del Centro.

Gli ispettori dovranno, in particolare, annotare qualsiasi carenza riscontrata in precedenti ispezioni. Qualora non fossero state effettuate precedenti ispezioni, può essere condotta una pre-ispezione allo scopo di ottenere le informazioni del caso.

I Centri di saggio possono essere preventivamente informati della data e dell'ora di arrivo dell'ispettore, dello scopo della visita e del tempo di permanenza previsto presso il Centro. Ciò potrà permettere al Centro di provvedere ad assicurare la presenza di personale e di documentazione opportuni. Qualora debbano essere esaminati documenti o rapporti particolari, è consigliabile comunicare questa esigenza in anticipo alla Direzione, affinché questi vengano resi immediatamente disponibili durante l'ispezione.

### **Riunione di apertura**

**SCOPO:** informare la Direzione e il personale del Centro del motivo dell'ispezione al Centro di saggio e della verifica degli studi che sta per aver luogo e identificare le aree di interesse del Centro, lo(gli) studio(i) selezionato(i) per la verifica, i documenti e il personale potenzialmente interessati.

I dettagli pratici ed amministrativi di un'ispezione ad un Centro di saggio o di una verifica degli studi dovranno essere discussi con la Direzione del Centro all'inizio della visita. Nel corso della riunione di apertura gli ispettori dovranno:

- definire lo scopo e l'obiettivo della visita;
- specificare la documentazione richiesta per l'ispezione del Centro di saggio, come gli elenchi degli studi in corso e completati, i programmi degli studi, le procedure operative standard, i rapporti degli studi, ecc. L'accesso a documenti riservati o l'eventuale predisposizione di una copia dei documenti d'interesse dovranno essere concordati in questa occasione;
- chiarire o richiedere informazioni concernenti la struttura gestionale (organizzazione) e il personale operante nel Centro;
- richiedere informazioni sull'esecuzione di studi non sottoposti ai principi di BPL che hanno luogo nei locali nei quali vengono condotti studi in BPL.
- stabilire preliminarmente i locali del Centro che dovranno essere esaminati durante l'ispezione;
- descrivere i documenti ed i campioni che si renderanno necessari per la verifica dello studio in corso o completato;
- annunciare che una riunione di chiusura sarà tenuta alla fine dell'ispezione.



Prima di procedere con l'ispezione al Centro di saggio è consigliabile che l'ispettore(gli ispettori) prenda(prendano) contatto con l'unità di assicurazione di qualità (AQ) del Centro.

In linea generale, nell'eseguire l'ispezione di un Centro gli ispettori potranno trovare utile farsi accompagnare da un membro dell'unità di AQ.

Gli ispettori possono richiedere che venga allestito un ufficio per esaminare la documentazione e per altre attività.

### **Organizzazione e personale**

SCOPO: determinare se il Centro di saggio dispone di personale qualificato, risorse di organico e servizi di supporto sufficienti al tipo ed al numero di studi intrapresi, se la struttura organizzativa è adeguata e se la Direzione ha elaborato una linea di condotta rispetto alla formazione e al controllo della salute del personale appropriata per gli studi condotti nel Centro.

La Direzione dovrà mettere a disposizione alcuni documenti specifici, quali:

- piante dei diversi livelli;
- schemi relativi alla Direzione del Centro ed all'organizzazione scientifica;
- *curricula vitae* del personale impiegato nel tipo o nei tipi di studi prescelti per le verifiche;
- elenco(clenchi) degli studi in corso e completati, con informazioni sul tipo di studi, le date di inizio e termine, i sistemi di saggio, il metodo di applicazione della sostanza in esame ed il nominativo del Direttore dello studio;
- programmi di vigilanza sanitaria;
- descrizioni delle categorie professionali e dei programmi di formazione e loro documentazione;
- indice delle procedure operative standard (POS) del Centro;
- POS specifiche per quanto riguarda gli studi o le procedure in ispezione o verifica;
- elenco(elenchi) dei Direttori degli studi e dei Committenti associati allo(agli) studio(i) in via di verifica.

In particolare l'ispettore dovrà verificare:

- gli elenchi degli studi in corso e completati per accertare il livello di lavoro eseguito dal Centro di saggio;
- il nome e le qualifiche del(dei) Direttore(i) degli studi, del responsabile dell'unità per il controllo di qualità e del restante personale;
- l'esistenza di POS per tutti i settori di saggio di interesse.

### **Programma per l'assicurazione di qualità (AQ)**

SCOPO: determinare se siano adeguati i meccanismi utilizzati per garantire alla Direzione che gli studi vengano eseguiti nel rispetto dei principi di BPL.

Il responsabile dell'unità per l'assicurazione di qualità (AQ) dovrà poter presentare i sistemi e i metodi per le verifiche della AQ e di controllo degli studi, nonché il sistema di registrazione delle osservazioni fatte durante il controllo della AQ. Gli ispettori dovranno verificare:

- le qualifiche del responsabile e di tutto il personale della AQ;
- che l'unità di AQ operi indipendentemente dal personale impegnato negli studi;
- il metodo con cui l'unità di AQ programma e conduce le ispezioni, in che maniera essa controlli le fasi identificate come critiche di uno studio e quali risorse siano disponibili per le ispezioni di AQ e per le attività di controllo;
- che laddove gli studi abbiano una durata così breve da non renderne effettuabile la verifica, esistano procedure per il controllo a campione;
- l'estensione ed il rigore del controllo di AQ durante le fasi pratiche dello studio;
- l'estensione ed il rigore del controllo di AQ di un'operazione ricorrente all'interno del Centro;
- le procedure di AQ per la verifica del rapporto finale e per accertare la sua concordanza con i dati grezzi;
- che la Direzione riceva rapporti regolari dalla AQ circa i problemi che possono pregiudicare la qualità o l'integrità di uno studio;
- le misure adottate dalla AQ a fronte delle difformità riscontrate;
- il ruolo della AQ, se previsto, qualora gli studi o parte di essi siano condotti in laboratori a contratto;
- il ruolo svolto dalla AQ, se previsto, nelle operazioni di esame, revisione e aggiornamento delle POS.

### **Impianti**

SCOPO: determinare se il Centro di saggio, esternamente ed internamente, è di dimensioni, concezione e ubicazione adeguati per soddisfare le esigenze degli studi svolti.

L'ispettore dovrà verificare che:

- lo schema organizzativo permetta un grado adeguato di separazione, affinché le sostanze in esame, gli animali, le diete, i reperti patologici, ecc., di uno studio non siano confusi con quelli di un altro studio;
- il controllo ambientale e le procedure di controllo esistano e funzionino correttamente in settori critici, quali i locali che ospitano gli animali e altri sistemi di saggio biologici, gli ambienti adibiti al deposito delle sostanze, i laboratori;

- la conduzione generale dei vari impianti sia adeguata e che, se occorre, vengano adottate procedure di controllo dei parassiti.

### **Cura, alloggiamento e custodia dei sistemi di saggio biologici**

SCOPO: determinare se il Centro di saggio, qualora impegnato in studi in cui si utilizzano animali o altri sistemi di saggio biologici, disponga di strutture di supporto e condizioni per la loro cura, alloggiamento e custodia atti a prevenire disagio o altri problemi che potrebbero nuocere al sistema di saggio e quindi danneggiare la qualità dei dati.

Un Centro di saggio può svolgere studi che richiedano una diversità di specie animali o vegetali, microbiche o di altri sistemi cellulari e subcellulari. Dal sistema di saggio utilizzato dipenderanno tutti gli altri aspetti relativi alla cura, alloggiamento e custodia, che l'ispettore dovrà controllare. In base alla sua facoltà di giudizio, l'ispettore verificherà, a seconda del sistema di saggio, che:

- esistano impianti adeguati per i sistemi di saggio impiegati e per le esigenze sperimentali;
- venga disposta la quarantena per le specie animali e vegetali introdotte nel Centro e che tali procedure funzionino correttamente;
- esistano procedure per l'isolamento degli animali (o di altri elementi di un sistema di saggio, se necessario), dei quali si sappia o si sospetti che siano malati o che siano portatori di malattie;
- esistano adeguati controlli e documentazione relativi alla salute, comportamento o ad altri aspetti di rilievo per il sistema di saggio;
- l'attrezzatura per il mantenimento delle condizioni ambientali richieste per ciascun sistema di saggio sia adeguata, in buone condizioni ed operativa;
- le gabbie degli animali, le griglie, i serbatoi e le attrezzature accessorie siano mantenuti opportunamente puliti;
- le analisi per verificare le condizioni ambientali ed i sistemi ausiliari siano svolte secondo quanto prescritto;
- esistano impianti per la rimozione e lo smaltimento dei residui animali e di rifiuti dei sistemi di saggio, che tali impianti siano fatti funzionare in modo da ridurre al minimo l'infestazione da vermi, gli odori, i pericoli di malattia e la contaminazione ambientale;
- esistano locali adibiti al deposito per gli alimenti per gli animali o per materiali equivalenti per tutti i sistemi di saggio; che detti locali non siano utilizzati per il deposito di altri materiali come le sostanze in esame, sostanze chimiche per il controllo dei parassiti o disinfettanti, e che questi siano separati dai locali che custodiscono gli animali o altri sistemi di saggio biologici;
- gli alimenti per gli animali e le lettiere in deposito siano protetti dal deterioramento dovuto alle avverse condizioni ambientali, all'infestazione o alla contaminazione.

### **Apparecchiature, materiali, reagenti e campioni**

SCOPO: stabilire se il Centro di saggio ha ubicato correttamente le apparecchiature in quantità sufficiente e con prestazioni idonee a soddisfare le esigenze dei saggi da eseguire nel Centro e se materiali, reagenti e campioni sono etichettati, utilizzati e custoditi in maniera adeguata.

L'ispettore dovrà verificare che:

- le apparecchiature siano pulite e in buone condizioni di funzionamento;
- siano stati conservati tutti i documenti relativi al funzionamento, manutenzione, taratura e verifica della strumentazione di misura e delle apparecchiature (compresi i sistemi informatici);
- i materiali e i reagenti chimici siano correttamente etichettati e immagazzinati a temperatura idonea e che le date di scadenza siano rispettate. Le etichette dei reagenti dovranno specificarne l'origine, l'identità e la concentrazione, e/o le altre informazioni pertinenti;
- i campioni siano ben identificati in relazione al sistema di prova, allo studio e alla natura e data di prelievo;
- le attrezzature e i materiali usati non pregiudichino o alterino il sistema di saggio.

### **Sistemi di saggio**

SCOPO: determinare se esistono procedure adeguate per il trattamento e il controllo della varietà dei sistemi di saggio richiesti per gli studi intrapresi nel Centro, ad esempio sistemi chimici e fisici, sistemi cellulari e microbici, vegetali o animali.

#### *Sistemi chimici e fisici*

L'ispettore dovrà verificare che:

- ove richiesto dal piano di studio, sia stata determinata la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento e che le sostanze di riferimento utilizzate corrispondano a quelle specificate nei programmi degli studi;
- nei sistemi automatizzati, i dati prodotti come grafici, tracce di registrazione o tabulati di calcolatori vengano classificati come dati grezzi e archiviati.

#### *Sistemi di saggio biologici*

Considerando i suddetti punti relativi a cura, alloggiamento o custodia dei sistemi di saggio biologici, l'ispettore dovrà verificare che:

- i sistemi sperimentali corrispondano a quanto descritto nei programmi di studio;
- i sistemi di saggio siano identificati in maniera adeguata e, ove necessario, univocamente in tutto lo studio; che esista la documentazione d'archivio relativa alla ricezione dei sistemi di saggio e che essa comprovi pienamente il numero dei sistemi di saggio ricevuti, utilizzati, sostituiti o eliminati;

- gli alloggiamenti o i contenitori dei sistemi di saggio riportino tutte le informazioni necessarie per la loro corretta identificazione;
- esista un'adeguata separazione tra gli studi eseguiti sulle stesse specie animali (o sugli stessi sistemi di saggio biologici), ma con sostanze diverse;
- esista un'adeguata separazione tra le specie animali (o tra gli altri sistemi di saggio biologici) o spaziale o temporale;
- le condizioni ambientali del sistema di saggio biologico corrispondano a quanto specificato nel programma di studio o nelle POS per aspetti quali temperatura o cicli oscurità/luce;
- la documentazione relativa al ricevimento, manipolazione, alloggiamento o custodia, assistenza e valutazione sanitaria sia pertinente ai sistemi di saggio;
- siano conservati resoconti scritti di esami, quarantena, morbilità, mortalità, comportamento, diagnosi e trattamento dei sistemi di saggio animali e vegetali o altri aspetti simili specifici per ciascun sistema di saggio biologico;
- esistano provvedimenti per lo smaltimento corretto dei sistemi di saggio al termine delle prove.

#### **Sostanze in esame e di riferimento**

SCOPO: accertare che il Centro di saggio disponga di procedure concepite per (i) garantire che identità, attività, quantità e composizione delle sostanze in esame e di riferimento corrispondano alle loro specifiche, e per (ii) ricevere ed immagazzinare correttamente le sostanze in esame e di riferimento.

L'ispettore dovrà verificare che:

- esista documentazione scritta del ricevimento (compresa l'identificazione del personale responsabile) e della manipolazione, campionatura, utilizzazione e deposito delle sostanze in esame e di riferimento;
- i contenitori delle sostanze in esame e di riferimento siano etichettati correttamente;
- le condizioni di deposito siano adatte per preservare concentrazione, purezza e stabilità delle sostanze in esame e di riferimento;
- esista documentazione scritta per la determinazione di identità, purezza, composizione e stabilità e per la prevenzione della contaminazione delle sostanze in esame e di riferimento, ove necessario;
- esistano procedure per la determinazione dell'omogeneità e della stabilità delle miscele contenenti le sostanze in esame e di riferimento, ove necessario;
- i contenitori delle miscele (o diluizioni) delle sostanze in esame e di riferimento siano etichettati e che sia mantenuta documentazione scritta circa l'omogeneità e la stabilità dei loro contenuti, ove necessario;

- se il saggio dura più di quattro settimane, i campioni di ciascun gruppo di sostanze in esame e di riferimento siano stati prelevati per fini analitici e siano stati conservati per il tempo necessario;
- le procedure per miscelare le sostanze siano volte ad impedire gli errori di identificazione o di contaminazione incrociata.

### **Procedure operative standard**

SCOPO: accertare se il Centro di saggio disponga di procedure operative standard (POS) scritte per tutti gli aspetti importanti delle attività svolte, considerando che una delle più importanti tecniche di gestione per il controllo delle operazioni svolte in un Centro di saggio è l'impiego di POS scritte. Tali procedure riguardano direttamente gli elementi ricorrenti delle prove effettuate nel Centro di saggio.

L'ispettore dovrà verificare che:

- ogni area del Centro di saggio disponga di copie autorizzate immediatamente accessibili delle POS;
- esistano procedure per l'aggiornamento e la revisione delle POS;
- qualsiasi emendamento o variazione apportato alle POS sia stato autorizzato e datato;
- siano conservati i fascicoli cronologici delle POS;
- le POS siano disponibili, tra l'altro, per lo svolgimento delle seguenti attività:
  - i) ricevimento; determinazione di identità, purezza, composizione e stabilità; etichettatura; manipolazione; campionamento; utilizzazione e deposito delle sostanze in esame e di riferimento;
  - ii) impiego, manutenzione, pulizia, taratura e validazione delle apparecchiature di misura, dei sistemi informatici e delle apparecchiature di controllo ambientale;
  - iii) preparazione dei reagenti e delle formulazioni di dosaggio;
  - iv) archiviazione, custodia e reperimento di documenti e rapporti;
  - v) preparazione e controllo ambientale dei locali che ospitano i sistemi di saggio;
  - vi) ricevimento, trasferimento, alloggiamento, caratterizzazione, identificazione e cura dei sistemi di saggio;
  - vii) trattamento dei sistemi di saggio prima, durante e al termine dello studio;
  - viii) eliminazione dei sistemi di saggio;
  - ix) uso di detergenti ed antiparassitari;
  - x) operazioni previste dal programma di assicurazione di qualità.

### **Esecuzione dello studio**

**SCOPO:** verificare che esistano programmi di studio in forma scritta e che sia i programmi che la conduzione degli studi siano conformi ai principi di BPL.

L'ispettore dovrà verificare che:

- il programma dello studio sia stato firmato dal Direttore dello studio;
- ogni modifica al programma dello studio sia stata firmata e datata dal Direttore dello studio;
- la data di approvazione del programma dello studio da parte del Committente sia stata registrata (ove possibile);
- misure, osservazioni ed esami siano stati effettuati conformemente al programma dello studio e alle POS pertinenti;
- i risultati di tali misure, osservazioni ed esami siano stati registrati direttamente, accuratamente e in modo leggibile e che siano stati firmati (o siglati) e datati;
- qualsiasi cambiamento nei dati grezzi, compresi i dati immessi nei calcolatori, non abbia celato precedenti registrazioni, abbia precisato il motivo del cambiamento e abbia identificato la persona che ha proceduto ad effettuarlo e la data in cui è stato apportato;
- i dati elaborati al calcolatore o immagazzinati siano stati identificati e che le procedure per proteggerli contro variazioni non autorizzate o cancellazioni siano adeguate;
- i sistemi informatici utilizzati nello studio siano affidabili, accurati e validati;
- qualsiasi evento imprevisto registrato nei dati grezzi sia stato esaminato e valutato;
- i risultati presentati nei rapporti degli studi (intermedi o finali) siano coerenti e completi e riflettano correttamente i dati grezzi.

### **Rapporto sui risultati dello studio**

**SCOPO:** determinare se i rapporti finali siano redatti nel rispetto dei principi di BPL.

Nell'esame di un rapporto finale, l'ispettore dovrà verificare che:

- esso sia stato firmato e datato dal Direttore dello studio ai fini dell'assunzione di responsabilità per convalidare lo studio e confermare che lo studio sia stato eseguito nel rispetto dei principi di BPL;
- sia stato firmato e datato da altri ricercatori competenti, qualora siano acclusi i rapporti di altre discipline coinvolte nello studio;
- una dichiarazione di assicurazione di qualità venga acclusa al rapporto finale e che questa sia firmata e datata;

- qualsiasi modifica sia stata apportata dal personale responsabile;
- elenchi l'ubicazione dell'archivio di tutti i campioni, reperti e dati grezzi.

### **Deposito e conservazione dei documenti**

SCOPO: determinare se il Centro abbia prodotto una quantità adeguata di documenti e rapporti e se siano stati presi provvedimenti per il deposito e la conservazione dei documenti e dei materiali.

L'ispettore dovrà verificare:

- che venga designata una persona responsabile della gestione degli archivi;
- gli archivi per il deposito di programmi di studio, dati grezzi (compresi quelli provenienti da studi in BPL interrotti), rapporti finali, campioni, reperti e documenti relativi alla formazione e all'addestramento del personale;
- le procedure per il reperimento dei materiali in archivio;
- le procedure che limitano l'accesso agli archivi al personale autorizzato e che siano tenuti elenchi del personale che ha accesso a dati grezzi, vetrini, ecc.;
- che si tenga un inventario dei materiali prelevati e restituiti agli archivi;
- che i documenti e i materiali vengano conservati per il tempo necessario richiesto e siano protetti da distruzione o danni causati da incendi, condizioni ambientali avverse, ecc.

### **VERIFICHE DEGLI STUDI**

Normalmente le ispezioni dei Centri di saggio comprendono, tra l'altro, le verifiche degli studi, che riguardano gli studi in corso o completati. Spesso le verifiche di studi specifici sono anche richieste dalle autorità regolatorie e possono essere eseguite indipendentemente dalle ispezioni ai Centri di saggio. Data la diversa natura degli studi che possono essere ispezionati, è possibile fornire solo un orientamento generale, per cui gli ispettori e chiunque altro partecipi alle verifiche degli studi dovranno basarsi sulla loro capacità di giudizio in rapporto alla natura e alla portata dei loro riscontri. L'obiettivo dovrà essere la ricostruzione dello studio attraverso il confronto tra il rapporto finale e il programma dello studio, le POS pertinenti, i dati grezzi ed altro materiale di archivio.

In taluni casi, gli ispettori possono richiedere l'assistenza di altri esperti allo scopo di condurre una efficace verifica dello studio, ad esempio laddove si debbano esaminare sezioni di tessuti al microscopio.

Nell'eseguire una verifica degli studi l'ispettore dovrà:

- ottenere nomi, descrizioni professionali e resoconti sulla formazione ed esperienza di parte del personale selezionato partecipante agli studi, quale il Direttore dello studio e i collaboratori scientifici principali;



- controllare che esista personale sufficientemente preparato nelle aree relative allo(agli) studio(i) eseguito(i);
- identificare le singole apparecchiature o le attrezzature speciali usate nello studio ed esaminare la taratura, la manutenzione e la documentazione di assistenza tecnica delle attrezzature;
- controllare i dati relativi alla stabilità delle sostanze in esame, all'analisi delle sostanze in esame e alle formulazioni, all'analisi degli alimenti per gli animali, ecc.;
- cercare di determinare, se possibile attraverso interviste, i carichi di lavoro di parte delle persone partecipanti allo studio, onde accertare se abbiano avuto il tempo di svolgere le mansioni specificate nel programma dello studio o nel rapporto dello stesso;
- ottenere copia della documentazione completa riguardante le procedure di controllo o costituente parte integrante dello studio, inclusi:
  - i) il programma dello studio;
  - ii) le POS utilizzate nel corso dello studio;
  - iii) i protocolli, i quaderni di laboratorio, gli schedari, le schede di lavoro, i tabulati di dati immessi nel calcolatore, ecc., nonché la verifica dei calcoli, quando opportuno;
  - iv) il rapporto finale.

Negli studi che utilizzano animali (ad esempio, roditori e altri mammiferi), gli ispettori dovranno seguire una certa percentuale di animali dal loro arrivo al Centro di saggio fino all'autopsia. Essi dovranno prestare particolare attenzione ai dati relativi a:

- peso corporeo degli animali, assunzione di acqua e cibo, formulazione e somministrazione delle dosi, ecc.;
- osservazioni cliniche e risultati dell'autopsia;
- chimica clinica;
- patologia.

#### **COMPLETAMENTO DELLE ISPEZIONI O DELLE VERIFICHE DEGLI STUDI**

Quando si conclude un'ispezione o una verifica degli studi, l'ispettore dovrà essere pronto a discutere i dati raccolti con i rappresentanti del Centro di saggio in occasione della riunione di chiusura e dovrà redigere un rapporto scritto, denominato rapporto ispettivo.

L'ispezione a un Centro di saggio di ogni grande complesso può facilmente rivelare una quantità di difformità dai principi di BPL di carattere minore, ma queste, di solito, non saranno tanto serie da invalidare gli studi eseguiti in quel Centro di saggio. In simili casi è accettabile che l'ispettore riferisca che il Centro opera in conformità ai principi di BPL in accordo con i criteri

stabiliti dall'autorità (nazionale) di controllo. Nondimeno, il Centro di saggio dovrà ricevere dettagli circa le inadeguatezze o i difetti riscontrati e dovranno essere sollecitate garanzie dai principali responsabili della Direzione in merito alle azioni per porvi rimedio. L'ispettore potrà ritenere di dover effettuare una seconda visita dopo un certo periodo di tempo per verificare se sono state adottate le misure necessarie.

Se nel corso di un'ispezione ad un Centro di saggio o una verifica degli studi vengono riscontrate gravi deviazioni dai principi di BPL che potrebbero, secondo l'ispettore, aver danneggiato la validità dello studio in questione o di altri studi condotti nel Centro, l'ispettore dovrà comunicarlo mediante un rapporto all'autorità (nazionale) di controllo della BPL. Le misure adottate da quell'autorità e/o dall'autorità regolatoria, secondo il caso, dipenderanno dalla natura e dal grado di non conformità e dai provvedimenti di ordine legale e/o amministrativo previsti dal programma di conformità alla BPL.

Se una verifica degli studi è stata condotta dietro richiesta di un'autorità regolatoria, dovrà essere preparato un rapporto completo sulle risultanze che sarà fatto pervenire attraverso l'autorità (nazionale) di controllo della BPL interessata alla competente autorità regolatoria.

**PARTE SECONDA****DECISIONE-RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO  
sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio  
[C(89)87(Final)]**

(adottata dal Consiglio in occasione della 717<sup>a</sup> riunione del 2 ottobre 1989)

Il Consiglio,

Visti gli Articoli 5 (a) e 5 (b) dell'Assemblea dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economici del 14 dicembre 1960;

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 7 luglio 1977 che stabilisce le Linee guida relative alla procedura e ai requisiti richiesti ai fini della previsione degli effetti causati dalle sostanze chimiche sull'uomo e sull'ambiente [C(77)97(Final)];

Vista la Decisione del Consiglio del 12 maggio 1981 sulla reciproca accettazione dei dati per la valutazione delle sostanze chimiche [C(81)30(Final)] e, in particolare, la Raccomandazione affinché i Paesi Membri per i saggi sulle sostanze chimiche applichino i principi di buona pratica di laboratorio, descritti nell'Allegato II della Decisione;

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 26 luglio 1983 concernente la reciproca accettazione di conformità alla buona pratica di laboratorio [C(83)95(Final)];

Viste le conclusioni della terza riunione ad alto livello del Gruppo sostanze chimiche (OCSE, Parigi 1988);

Considerata l'esigenza di garantire che i dati sperimentali forniti alle autorità competenti per esigenze di valutazione e per altri impieghi legati alla protezione della salute umana e dell'ambiente siano di alta qualità, validi e affidabili;

Considerata l'esigenza di ridurre al minimo la ripetizione dei saggi sulle sostanze chimiche e pertanto di utilizzare nel modo più efficace i pochi Centri di saggio esistenti e il personale specializzato, nonché di ridurre il numero di animali utilizzati nelle sperimentazioni;

Considerato che il riconoscimento di procedure volte a verificare lo stato di applicazione della buona pratica di laboratorio faciliterà la reciproca accettazione dei dati e quindi ridurrà l'inutile duplicazione di saggi sulle sostanze chimiche;

Considerato che un fattore fondamentale per il riconoscimento delle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio è dato dalla comprensione di queste e dalla fiducia riposta nelle procedure esistenti nel Paese Membro in cui vengono prodotti i dati;

Considerato che strategie armonizzate per le procedure di controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio faciliterebbero notevolmente il rafforzamento della fiducia riposta nelle procedure vigenti in altri Paesi;

Su proposta della riunione congiunta del Comitato di gestione del programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche e del Gruppo sostanze chimiche, autorizzata dal Comitato ambiente;

## Parte I

### Principi di BPL e controllo di conformità

1. DECIDE che i Paesi Membri in cui i saggi sulle sostanze chimiche ai fini della valutazione per la protezione della salute e dell'ambiente vengono condotti secondo principi di buona pratica di laboratorio conformi ai principi OCSE descritti nell'Allegato II della Decisione del Consiglio C(81)30(Final) (d'ora in avanti definiti "principi di BPL") dovranno :

- i) stabilire disposizioni nazionali per il controllo di conformità ai principi di BPL basate su ispezioni ai centri e verifiche degli studi;
- ii) designare una o più autorità per espletare le funzioni richieste dalle normative per la verifica di conformità; e
- iii) chiedere alla Direzione del Centro di saggio di rilasciare una dichiarazione, come opportuno, nella quale si comunica che lo studio è stato condotto in accordo ai principi di BPL e in conformità a tutti gli altri provvedimenti stabiliti dalle normative nazionali o dalle disposizioni amministrative concernenti la buona pratica di laboratorio.

2. RACCOMANDA che, nello sviluppo e nell'attuazione delle procedure nazionali per la verifica di conformità ai principi di BPL, i Paesi Membri applichino le "Guide alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio" e la "Guida alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi", stabilite rispettivamente negli Allegati I e II che costituiscono parte integrante di questa Decisione-Raccomandazione <sup>7</sup>.

## Parte II

### Riconoscimento di conformità alla BPL tra i Paesi Membri

1. DECIDE che i Paesi Membri riconoscano l'assicurazione fornita da un altro Paese Membro secondo cui i dati sono stati prodotti in regime di BPL se il suddetto Paese si conforma a quanto descritto nella precedente parte I e nella seguente parte II, paragrafo 2.

2. DECIDE che, per gli scopi relativi al riconoscimento dell'assicurazione di cui al paragrafo 1, i Paesi Membri dovranno:

- i) designare una o più autorità per i rapporti internazionali e per assolvere ad altre funzioni pertinenti al riconoscimento così come stabilito in questa parte e negli Allegati a questa Decisione-Raccomandazione;
- ii) scambiare informazioni importanti con gli altri Paesi Membri in merito alle reciproche procedure adottate per la verifica di conformità, in accordo con le indicazioni fornite nell'Allegato III che costituisce parte integrante di questa Decisione-Raccomandazione <sup>8</sup>; e

---

<sup>7</sup> L'aggiornamento dell'Allegato I all'Atto del Consiglio [descritto in C(95)8(Final)] è contenuto nelle *Guide aggiornate alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio*, numero 2 (versione aggiornata) di questa serie OCSE sui principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità (Monografia ambiente n. 110), vedi pag. 27. L'aggiornamento dell'Allegato II è costituito dalla parte prima della presente pubblicazione, vedi pag. 47.

iii) attuare procedure tramite le quali, se le circostanze lo richiedono, le informazioni relative alla conformità alla BPL di un Centro di saggio (incluse le informazioni relative a uno studio particolare) sotto la loro giurisdizione, possano essere richieste da un altro Paese Membro.

3. DECIDE che la Raccomandazione del Consiglio concernente la reciproca accettazione di conformità alla buona pratica di laboratorio [C(83)95(Final)] venga abrogata.

### Parte III

#### Attività future dell'OCSE

1. INCARICA il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di assicurare che le "Guide alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio" e la "Guida alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi" descritte negli Allegati I e II <sup>9</sup> siano aggiornate ed ampliate, dove necessario, alla luce degli sviluppi e dell'esperienza dei Paesi Membri e del lavoro pertinente svolto in seno ad altre organizzazioni internazionali.

2. INCARICA il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di predisporre un programma di lavoro concepito allo scopo di facilitare l'attuazione di questa Decisione-Raccomandazione e di assicurare lo scambio continuo di informazioni e di esperienze su questioni tecniche e amministrative legate all'applicazione dei principi di BPL e all'attuazione di procedure per verificare la conformità alla buona pratica di laboratorio.

3. INCARICA il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di rivedere le azioni intraprese dai Paesi Membri in conformità con questa Decisione-Raccomandazione.

---

<sup>8</sup> L'aggiornamento dell'Allegato III all'Atto del Consiglio [*Guida per lo scambio di informazioni relative alle procedure nazionali di controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio*], descritto in C(95)8(Final), è contenuto anche nella *Guida aggiornata alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio*, numero 2 (versione aggiornata) di questa serie OCSE su principi di BPL e controllo di conformità, pag. 42-44 (Monografia ambiente n. 110).

<sup>9</sup> Si veda la nota 7, pag. 67.