

**DIRETTIVA 2004/10/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
dell'11 febbraio 2004**

concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (versione codificata)

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO ED IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo ⁽¹⁾,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato ⁽²⁾,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 87/18/CEE del Consiglio, del 18 dicembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio ed al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche ⁽³⁾ ha subito diverse e sostanziali modificazioni. È opportuno, per motivi di chiarezza e razionalità, procedere alla sua codificazione.
- (2) La direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose ⁽⁴⁾, prescrive l'effettuazione di prove sulle sostanze chimiche ai fini della valutazione dei rischi potenziali per l'uomo e per l'ambiente.
- (3) Le prove cui sono all'occorrenza sottoposte le materie attive degli antiparassitari sono effettuate secondo la direttiva 67/548/CEE.
- (4) La direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari ⁽⁵⁾ e la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽⁶⁾, prevedono che le prove non cliniche sulle specialità medicinali debbano essere realizzate secondo i principi di buona pratica di laboratorio (BPL) in vigore nella Comunità per le sostanze chimiche, il cui rispetto è richiesto anche da altre misure comunitarie.

- (5) I metodi da seguire per effettuare tali prove sono specificati nell'allegato V della direttiva 67/548/CEE.
- (6) Per l'effettuazione delle prove previste dalla direttiva 67/548/CEE è necessario applicare i principi di buona pratica di laboratorio (BPL), affinché i risultati di dette prove siano di buona qualità e comparabili.
- (7) Le risorse destinate all'effettuazione delle prove non dovrebbero andare sprecate per la necessità di ripetere le prove stesse, a causa delle differenze esistenti fra le prassi di laboratorio dei diversi Stati membri.
- (8) Il 12 maggio 1981 il consiglio dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici (OCSE) ha preso una decisione relativa all'accettazione reciproca dei dati per la valutazione dei prodotti chimici; il 26 luglio 1983 ha formulato una raccomandazione relativa al riconoscimento della conformità con la BPL; i principi di BPL sono stati modificati da una decisione del Consiglio dell'OCSE [C(97)186 (Final)].
- (9) Per assicurare la protezione degli animali è necessario limitare il numero degli esperimenti cui sono sottoposti. Il reciproco riconoscimento dei risultati ottenuti sulla base di metodi uniformi e riconosciuti è una condizione essenziale per ridurre il numero degli esperimenti effettuati.
- (10) È necessario istituire una procedura che consenta il rapido adeguamento dei principi di BPL.
- (11) La presente direttiva dovrebbe lasciare impregiudicati gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per assicurare che i laboratori che effettuano prove sui prodotti chimici, conformemente alla direttiva 67/548/CEE, soddisfino ai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) specificati nell'allegato I della presente direttiva.

⁽¹⁾ GU C 85 dell'8.4.2003, pag. 138.

⁽²⁾ Parere del Parlamento europeo del 1° luglio 2003 (non ancora pubblicato nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 20 gennaio 2004.

⁽³⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29. Direttiva modificata dalla direttiva 1999/11/CE della Commissione (GU L 77 del 23.3.1999, pag. 8).

⁽⁴⁾ GU L 196 del 16.8.1967, pag. 1. Direttiva modificata dal regolamento (CE) n. 807/2003 (GU L 122 del 16.5.2003, pag. 36).

⁽⁵⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1.

⁽⁶⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67. Direttiva modificata dalla direttiva 2003/63/CE della Commissione (GU L 159 del 27.6.2003, pag. 46).

2. Il paragrafo 1 è parimenti applicabile quando altre disposizioni comunitarie prevedano l'applicazione dei principi di BPL per le prove su prodotti chimici al fine di valutare la sicurezza per l'uomo e/o l'ambiente.

Articolo 2

All'atto della consegna dei risultati delle prove i laboratori di cui all'articolo 1 certificano che le prove sono state effettuate conformemente ai principi di BPL di cui al suddetto articolo.

Articolo 3

1. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per il controllo del rispetto dei principi di BPL. Queste misure comprendono in particolare ispezioni e verifiche di studi in conformità con le raccomandazioni dell'OCSE al riguardo.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il nome della (delle) autorità incaricata (incaricate) di controllare l'applicazione dei principi di BPL di cui al paragrafo 1. La Commissione ne informa gli altri Stati membri.

Articolo 4

I principi di BPL di cui all'articolo 1 possono essere oggetto di modifiche adottate conformemente alla procedura prevista all'articolo 29 della direttiva 67/548/CEE.

Articolo 5

1. Quando disposizioni comunitarie esigono l'applicazione dei principi di BPL a seguito dell'entrata in vigore della presente direttiva per le prove sui prodotti chimici, gli Stati membri non possono vietare, limitare o ostacolare l'immissione sul mercato di prodotti chimici per motivi concernenti i principi di BPL, qualora i principi applicati dai laboratori siano conformi a quelli di cui all'articolo 1.

2. Se uno Stato membro constata, in base a una motivazione circostanziata, che una sostanza chimica, benché esaminata conformemente alla presente direttiva, può costituire a causa dell'applicazione dei principi di BPL e del controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche un pericolo

per l'uomo o per l'ambiente, detto Stato può vietare temporaneamente o sottoporre a condizioni particolari nel proprio territorio l'immissione sul mercato di detta sostanza. Esso ne informa immediatamente la Commissione e gli altri Stati membri, precisando i motivi che giustificano la sua decisione.

Entro sei settimane, la Commissione consulta gli Stati membri interessati; essa esprime poi senza indugio il suo parere e prende le misure del caso.

Qualora la Commissione ritenga necessario apportare adeguamenti tecnici alla presente direttiva, tali adeguamenti sono adottati dalla Commissione o dal Consiglio, secondo la procedura prevista all'articolo 4. In questo caso, lo Stato membro che ha preso misure di salvaguardia può mantenerle fino all'entrata in vigore di detti adeguamenti.

Articolo 6

La direttiva 87/18/CEE è abrogata, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di recepimento delle direttive di cui all'allegato II, parte B.

I riferimenti alla direttiva abrogata s'intendono fatti alla presente direttiva e si leggono secondo la tavola di concordanza di cui all'allegato III.

Articolo 7

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 8

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Strasburgo, addì 11 febbraio 2004.

Per il Parlamento europeo

Il Presidente

P. COX

Per il Consiglio

Il Presidente

M. McDOWELL

ALLEGATO I

PRINCIPI DELL'OCSE RELATIVI ALLA BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL)

INDICE

SEZIONE I

INTRODUZIONE

Prefazione

1. **Campo d'applicazione**
2. **Definizioni**
 - 2.1. Buona pratica di laboratorio
 - 2.2. Termini inerenti l'organizzazione di un centro di saggio
 - 2.3. Termini inerenti studi non clinici sulla sicurezza per la salute e l'ambiente
 - 2.4. Termini inerenti la sostanza in esame

SEZIONE II

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO

1. **Organizzazione e personale del centro di saggio**
 - 1.1. Responsabilità della direzione del centro di saggio
 - 1.2. Responsabilità del direttore dello studio
 - 1.3. Responsabilità del ricercatore principale
 - 1.4. Responsabilità del personale
2. **Programma di assicurazione della qualità**
 - 2.1. Aspetti generali
 - 2.2. Responsabilità del personale addetto all'assicurazione di qualità
3. **Impianti**
 - 3.1. Aspetti generali
 - 3.2. Attrezzature relative ai sistemi di saggio
 - 3.3. Attrezzature per la manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento
 - 3.4. Archivi
 - 3.5. Smaltimento dei rifiuti
4. **Strumentazione, materiali e reagenti**
5. **Sistemi di saggio**
 - 5.1. Sistemi fisico/chimici
 - 5.2. Sistemi biologici
6. **Sostanze in esame e sostanze di riferimento**
 - 6.1. Ricevimento, manipolazione, campionamento e immagazzinamento
 - 6.2. Caratterizzazione
7. **Procedure operative standard**
8. **Studio**
 - 8.1. Programma di studio
 - 8.2. Contenuti del programma di studio
 - 8.3. Esecuzione dello studio
9. **Relazioni sui risultati dello studio**
 - 9.1. Aspetti generali
 - 9.2. Contenuti della relazione finale
10. **Archiviazione e conservazione di dati e materiali**

SEZIONE I

INTRODUZIONE

Prefazione

Le amministrazioni nazionali e l'industria aspirano a garantire la qualità degli studi non clinici sulla sicurezza di determinati prodotti in riferimento alla salute umana e all'ambiente, sui quali è basata la valutazione del rischio. Di conseguenza gli Stati membri dell'OCSE hanno definito una serie di criteri relativi all'esecuzione di tali studi.

Per evitare differenze nei programmi di esecuzione degli studi, che potrebbero ostacolare il commercio internazionale dei prodotti chimici, gli Stati membri dell'OCSE hanno voluto armonizzare i metodi utilizzati per la sperimentazione e la buona pratica di laboratorio. Negli anni 1979 e 1980 un gruppo internazionale di esperti costituito nell'ambito del Programma speciale per il controllo dei prodotti chimici ha elaborato i «Principi dell'OCSE relativi alla buona pratica di laboratorio (BPL)», prendendo spunto da pratiche comuni manageriali e scientifiche e dall'esperienza acquisita in diversi settori nazionali ed internazionali. I principi di BPL sono stati adottati dal Consiglio dell'OCSE nel 1981 ed allegati alla decisione del Consiglio sulla reciproca accettazione dei dati per la valutazione dei prodotti chimici [C(81) 30(Final)].

Nel biennio 1995/96 un nuovo gruppo di esperti è stato incaricato di rivedere ed aggiornare detti principi. Il presente documento è il risultato del consenso raggiunto dagli esperti e sostituisce completamente il documento originale dei principi adottati nel 1981.

Obiettivo dei principi di buona pratica di laboratorio è promuovere la generazione di dati qualitativamente ineccepibili. La comparabilità del livello di qualità dei dati ottenuti saggiando i prodotti chimici è fondamentale per renderli reciprocamente accettabili nei vari paesi. Se ogni singolo paese può fare affidamento sui dati delle sperimentazioni effettuate in altri paesi, si possono evitare duplicazioni, risparmiando così tempo e risorse. L'applicazione dei principi di BPL deve contribuire ad evitare ostacoli tecnici agli scambi e consentire inoltre di migliorare la tutela della salute umana e dell'ambiente.

1. Campo d'applicazione

I principi di buona pratica di laboratorio devono essere applicati alle sperimentazioni non cliniche destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze contenute in prodotti farmaceutici, antiparassitari, prodotti cosmetici, medicinali ad uso veterinario, additivi alimentari, additivi per mangimi e prodotti chimici industriali. Questi elementi da testare sono spesso sostanze chimiche sintetizzate, ma talvolta anche elementi di origine naturale o biologica e persino organismi viventi; scopo dei saggi è ottenere dati sulla loro proprietà e/o sulla loro sicurezza per la salute umana e/o l'ambiente.

Gli studi non clinici sulla sicurezza dei prodotti in riferimento alla salute umana e all'ambiente contemplati dai principi di BPL comprendono anche le attività svolte in laboratorio, nelle serre e nei campi.

Salvo specifiche deroghe disciplinate da disposizioni nazionali, i principi di BPL si applicano a tutti gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e per l'ambiente resi obbligatori dalla normativa in materia di registrazione e licenze di prodotti farmaceutici, antiparassitari, additivi per mangimi ed alimenti, prodotti cosmetici, medicinali ad uso veterinario e prodotti analoghi e da quella sui prodotti chimici.

2. Definizioni

2.1. Buona pratica di laboratorio

La buona pratica di laboratorio (BPL) riguarda il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati.

2.2. Termini inerenti l'organizzazione di un centro di saggio

1. Per centro di saggio si intende l'insieme di persone, locali e unità operative necessarie per l'esecuzione di uno studio non clinico sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente. In caso di studi multicentro, ovvero quelli eseguiti in più di un sito di sperimentazione, si intende il luogo in cui opera il direttore dello studio e tutti i singoli siti di sperimentazione che possono essere considerati, individualmente o cumulativamente, alla stregua di un centro di saggio.

2. Per sito di sperimentazione si intende il luogo o i luoghi nei quali si eseguono una o più fasi di uno studio.
3. Per direzione del centro di saggio si intende la persona o le persone cui è attribuita l'autorità e la responsabilità dell'organizzazione e del funzionamento del centro di saggio in conformità dei principi di BPL.
4. Per direzione del sito di sperimentazione (se designata) si intende la o le persone cui è stata affidata una o più fasi di uno studio, che ne garantiscono l'esecuzione in conformità dei principi di BPL.
5. Per committente si intende la persona — fisica o giuridica — che commissiona, finanzia e/o demanda uno studio non clinico di valutazione della sicurezza per la salute e l'ambiente.
6. Per direttore dello studio si intende la persona responsabile dell'esecuzione globale di uno studio non clinico di valutazione della sicurezza per la salute e l'ambiente.
7. Per ricercatore principale si intende una persona che, nell'ambito di uno studio multicentro, agisce a nome del direttore dello studio assumendo responsabilità ben definite per talune fasi dello studio a lui demandate. La responsabilità del direttore dello studio per quanto concerne l'esecuzione globale dello stesso non può essere attribuita al ricercatore principale, e neppure l'approvazione del programma di studio e le relative modifiche, l'approvazione della relazione finale e la garanzia di applicazione dei principi di BPL.
8. Per programma di assicurazione della qualità si intende un sistema definito e il relativo personale, indipendenti dall'esecuzione dello studio, con la funzione di garantire che il centro di saggio è gestito conformemente ai principi di BPL.
9. Per procedure operative standard (POS) si intendono le procedure documentate che descrivono le modalità di esecuzione degli studi o di altre attività generalmente non specificate in dettaglio nei programmi di studio o nelle linee guida per i saggi.
10. Per prospetto generale dei lavori si intende un insieme di informazioni utili per la valutazione del carico di lavoro e per rintracciare gli studi eseguiti da un centro di saggio.

2.3. *Termini inerenti studi non clinici sulla sicurezza per la salute e l'ambiente*

1. Per studio non clinico sulla sicurezza per la salute e l'ambiente, di seguito detto semplicemente «studio», si intende un esperimento o una serie di esperimenti, nei quali una sostanza viene saggiata in laboratorio o nell'ambiente per ottenere dati sulle sue proprietà e/o la sua sicurezza, che verranno presentati alle competenti autorità di vigilanza.
2. Per studio a breve termine si intende uno studio di breve durata in cui si utilizzano comuni tecniche di routine.
3. Il programma di studio è un documento nel quale vengono definiti gli obiettivi e il disegno sperimentale per l'esecuzione dello studio, incluse eventuali modifiche.
4. Per modifiche al programma di studio si intende qualsiasi cambiamento previsto apportato al programma di studio successivamente alla sua data di inizio.
5. Per deviazione dal programma di studio si intende una divergenza non prevista dal programma di studio successivamente alla sua data di inizio.
6. Per sistema di saggio si intende qualunque sistema biologico, chimico o fisico o qualunque combinazione di tali sistemi utilizzati in uno studio.
7. Per dati grezzi si intendono tutti i dati e i documenti originali del centro di saggio o le relative copie conformi che siano il risultato di osservazioni originali e di attività realizzate nell'ambito di uno studio. I dati grezzi possono ad esempio anche comprendere fotografie, microfilm, microschede, supporti a lettura ottica, osservazioni dettate, dati rilevati da strumentazioni automatizzate o qualunque altro mezzo di immagazzinamento di dati riconosciuto come sicuro per la conservazione di informazioni per il periodo di tempo indicato nella sezione 10 seguente.

8. Per reperto si intende qualunque materiale derivato da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o conservazione.
9. Per data di inizio della sperimentazione si intende il giorno di raccolta dei primi dati specifici di un determinato studio.
10. Per data di conclusione della sperimentazione si intende l'ultimo giorno di raccolta di dati relativi allo studio.
11. Per data di inizio dello studio si intende il giorno in cui il direttore dello studio firma il programma di studio.
12. Per data di conclusione dello studio si intende il giorno in cui il direttore dello studio firma la relazione finale.

2.4. *Termini inerenti la sostanza in esame*

1. Per sostanza in esame si intende una sostanza messa allo studio.
2. Per sostanza di riferimento (sostanza di controllo) si intende una sostanza utilizzata ai fini di confronto con la sostanza in esame.
3. Per lotto si intende una quantità specifica o una partita della sostanza in esame o di riferimento prodotta in un determinato ciclo di fabbricazione in modo che si possa ritenere di carattere uniforme, e designata come tale.
4. Per veicolo si intende qualunque agente utilizzato come vettore per mescolare, disperdere o solubilizzare la sostanza in esame o di riferimento onde facilitarne la somministrazione o applicazione al sistema di saggio.

SEZIONE II

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO

1. **Organizzazione e personale del centro di saggio**

1.1. *Responsabilità della direzione del centro di saggio*

1. La direzione di ciascun centro di saggio dovrà garantire l'osservanza dei principi di BPL nel proprio centro.
2. La direzione del centro di saggio dovrà garantire almeno quanto segue:
 - a) l'esistenza di una dichiarazione che identifichi le persone che nell'ambito di un centro di saggio svolgono funzioni manageriali in base alla definizione dei principi di BPL;
 - b) la disponibilità di personale qualificato, impianti, attrezzature e materiali adeguati in quantità sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta dello studio;
 - c) la conservazione di documenti che certifichino le qualifiche, la formazione, l'esperienza e descrivano le mansioni di ciascun addetto del personale scientifico e tecnico;
 - d) che il personale abbia pienamente compreso le funzioni che è chiamato a svolgere e, se necessario, provvedere ad un'adeguata formazione;
 - e) la definizione e l'applicazione di procedure operative standard tecnicamente valide ed adeguate e approvare tutte le POS originali e le relative modifiche;
 - f) l'esistenza di un programma di assicurazione della qualità e del relativo personale addetto, e garantire che i compiti di responsabilità dell'assicurazione della qualità siano svolti conformemente ai principi di BPL;
 - g) che prima dell'inizio di ogni studio la direzione designi come direttore dello studio una persona con adeguata qualifica, esperienza e formazione; l'eventuale sostituzione del direttore dello studio deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;
 - h) che, nel caso di uno studio multicentro, se necessario, sia designato un ricercatore principale con qualifica, esperienza e formazione adeguate per controllare le fasi dello studio commissionate a terzi; l'eventuale sostituzione del ricercatore principale deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;

- i) l'esistenza di una documentazione che comprovi l'approvazione del programma di studio da parte del direttore;
 - j) che il direttore dello studio abbia messo a disposizione del personale addetto alla assicurazione della qualità una copia del programma di studio approvato;
 - k) la conservazione di un archivio storico di tutte le POS;
 - l) che sia designato un responsabile per la gestione dell'archivio;
 - m) il mantenimento di un prospetto generale dei lavori;
 - n) che le forniture destinate al centro di saggio presentino le caratteristiche necessarie per essere utilizzate in uno studio;
 - o) che, nel caso di uno studio multicentro, siano mantenute linee dirette di comunicazione tra il direttore dello studio, il/i ricercatore/i principale/i, il/i responsabile/i del programma di assicurazione della qualità e il personale coinvolto nello studio;
 - p) che le sostanze in esame e di riferimento siano opportunamente caratterizzate;
 - q) ed infine introdurre procedure atte a garantire che i sistemi informatizzati siano adeguati agli scopi preposti, debitamente convalidati, utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL.
3. Qualora uno o più fasi di uno studio siano condotte in un sito di sperimentazione, la direzione di quest'ultimo (se designata) assumerà le responsabilità di cui sopra, ad eccezione di quanto esposto al punto 1.1.2, lettere g), i), j) e o).

1.2. Responsabilità del direttore dello studio

1. Il direttore dello studio è l'unica persona responsabile del controllo dello studio, dell'esecuzione globale dello stesso e della relativa relazione finale.
2. Tali responsabilità comprendono anche le seguenti funzioni, senza tuttavia escluderne altre:
 - a) approvare il programma di studio e qualsiasi eventuale modifica, firmandolo e datandolo;
 - b) assicurare che il personale addetto all'assicurazione della qualità riceva a tempo debito una copia del programma di studio e qualsiasi eventuale modifica, e mantenere un'efficace comunicazione con il suddetto personale, in funzione delle necessità;
 - c) assicurare che il personale dello studio disponga dei programmi, delle loro eventuali modifiche e delle POS;
 - d) assicurare che nel programma di studio e nella relazione finale di uno studio multicentro siano ben definite le funzioni di ciascun ricercatore principale, centro di saggio e sito di sperimentazione che partecipano allo studio;
 - e) assicurare l'applicazione delle procedure specificate nel programma di studio, valutare e documentare le implicazioni di qualunque eventuale deviazione dal programma in termini di qualità e integrità dello studio e prendere le opportune misure correttive; infine riconoscere le deviazioni dalle POS eventualmente rilevate durante l'esecuzione dello studio;
 - f) assicurare che tutti i dati grezzi generati durante lo studio siano debitamente documentati e registrati;
 - g) assicurare che i sistemi informatizzati utilizzati durante lo studio siano stati convalidati;
 - h) firmare e datare la relazione finale per assumersi la responsabilità della validità dei dati e avvalorare il livello di conformità dello studio ai principi di BPL;
 - i) assicurare l'archiviazione del programma di studio, della relazione finale, dei dati grezzi e del materiale di supporto, a conclusione dello studio.

1.3. *Responsabilità del ricercatore principale*

Il ricercatore principale garantisce che le fasi dello studio affidategli sono condotte in conformità dei principi di BPL.

1.4. *Responsabilità del personale*

1. Ogni singolo addetto del personale coinvolto nell'esecuzione di uno studio deve conoscere le parti dei principi di BPL applicabili alle mansioni attribuitegli.
2. Il personale coinvolto nell'esecuzione dello studio deve avere accesso al programma di studio e alle POS applicabili alle mansioni attribuitegli ed è tenuto a seguire attentamente le istruzioni contenute in tali documenti. Qualunque deviazione dalle istruzioni deve essere documentata e comunicata direttamente al direttore dello studio e/o, in funzione dei casi, al ricercatore principale.
3. Ogni singolo addetto del personale è tenuto a registrare immediatamente ed in modo accurato i risultati grezzi, attenendosi ai principi di BPL e assumendosi la responsabilità della qualità dei dati.
4. Il personale deve osservare precauzioni di ordine sanitario per minimizzare il rischio individuale e salvaguardare l'integrità dello studio. Ogni singolo addetto è tenuto a comunicare all'apposito responsabile qualunque affezione che lo riguarda, di cui è a conoscenza, per essere escluso dalle operazioni eventualmente delicate dello studio.

2. **Programma di assicurazione della qualità**

2.1. *Aspetti generali*

1. Il centro di saggio deve disporre di un programma documentato di assicurazione della qualità onde garantire che gli studi ivi condotti siano conformi ai principi di BPL.
2. Tale programma deve essere svolto da una o più persone responsabili designate dalla direzione — alla quale rispondono direttamente — e che conoscono le procedure di esecuzione dei saggi.
3. Queste persone non devono partecipare attivamente all'esecuzione dello studio.

2.2. *Responsabilità del personale addetto all'assicurazione di qualità*

Le responsabilità del personale addetto all'assicurazione di qualità comprendono i seguenti compiti, senza peraltro escluderne altri:

- a) conservare copie di tutti i programmi di studio approvati e delle POS utilizzate nel centro di saggio e avere accesso ad una copia aggiornata del prospetto generale dei lavori;
- b) verificare e quindi documentare che il programma di studio contenga le necessarie informazioni per renderlo conforme ai principi di BPL;
- c) effettuare ispezioni per stabilire se tutti gli studi sono condotti in conformità dei principi di BPL, allo scopo inoltre di accertare che il programma di studio e le POS siano a disposizione del personale ed effettivamente applicati.

Le ispezioni possono essere di tre tipi, come indicato nelle POS sul programma di assicurazione della qualità:

- ispezioni basate sullo studio,
- ispezioni basate sul centro di saggio,
- ispezioni basate sulle procedure;

di ogni ispezione occorre conservare la relativa documentazione;

- d) esaminare la relazione finale per confermare che i metodi, le procedure e le osservazioni sono stati descritti accuratamente e per intero e che i risultati riferiti riflettano con precisione i dati grezzi rilevati nel corso degli studi;

- e) riferire prontamente tutti i risultati delle ispezioni mediante comunicazione scritta alla direzione e al direttore dello studio, al ricercatore principale e alla sua direzione, se del caso;
- f) formulare e firmare una dichiarazione, da accludere alla relazione finale, nella quale è specificato il tipo e la data delle ispezioni effettuate, la o le fasi degli studi esaminate e la data di comunicazione dei risultati delle ispezioni alla direzione, al direttore dello studio ed eventualmente al ricercatore principale; tale dichiarazione funge anche da conferma della corrispondenza tra la relazione finale e i dati grezzi.

3. Impianti

3.1. Aspetti generali

1. Il centro di saggio deve essere adeguato, in termini di dimensioni, struttura degli edifici e ubicazione, alle caratteristiche dello studio e tale da ridurre al minimo le possibili interferenze con la corretta esecuzione dello studio.
2. La struttura del centro di saggio deve essere concepita in modo tale da consentire un'adeguata separazione tra le diverse attività ivi svolte, onde garantire la corretta esecuzione di ciascuno studio.

3.2. Attrezzature relative ai sistemi di saggio

1. Il centro di saggio deve disporre di un numero sufficiente di locali e aree tale da garantire l'isolamento dei sistemi di saggio e dei singoli progetti che implicano la manipolazione di sostanze od organismi di cui si conosce o sospetta un rischio biologico.
2. Devono essere disponibili locali adatti per la diagnosi, il trattamento e il controllo delle malattie, allo scopo di evitare con certezza un livello inaccettabile di deterioramento dei sistemi di saggio.
3. Il centro di saggio deve essere dotato di locali o aree adeguati per tutte le forniture e le attrezzature. I locali adibiti a magazzino devono essere separati da quelli che ospitano i sistemi di saggio e garantiti contro infestazioni, contaminazioni e deterioramento.

3.3. Attrezzature per la manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento

1. Per evitare contaminazioni o confusioni, i locali o le aree destinati al ricevimento e alla conservazione delle sostanze in esame e di riferimento devono essere separati da quelli in cui le sostanze in esame vengono mescolate ai veicoli (agenti vettori).
2. I locali o le aree di conservazione delle sostanze in esame devono essere separati da quelli che contengono i sistemi di saggio ed essere adatti a preservarne identità, concentrazione, purezza e stabilità e a garantire il corretto immagazzinamento delle sostanze pericolose.

3.4. Archivi

Devono esistere archivi che garantiscano la conservazione e il recupero di programmi di studio, dati grezzi, relazioni finali, campioni di sostanze in esame e reperti in tutta sicurezza. La struttura e le condizioni dell'archivio devono consentire di proteggerne i contenuti da un deterioramento prematuro.

3.5. Smaltimento dei rifiuti

La manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti devono essere tali da non inficiare l'integrità degli studi e quindi prevedere sistemi adeguati di raccolta, immagazzinamento e smaltimento e procedure di decontaminazione e trasporto.

4. Strumentazione, materiali e reagenti

1. La strumentazione, inclusi i sistemi informatizzati convalidati, utilizzata per la produzione, l'immagazzinamento e il recupero dei dati e per il controllo dei fattori ambientali inerenti lo studio deve essere collocata in locali adeguati, di struttura e capacità commensurate alle funzioni.

2. La strumentazione utilizzata per uno studio deve essere oggetto di ispezioni, pulizie e manutenzione regolari e calibrata in base alle POS. Tali operazioni devono essere sempre registrate. L'eventuale taratura degli strumenti deve essere regolata in base a norme nazionali o internazionali di misura.
3. La strumentazione e i materiali utilizzati in uno studio non devono interferire negativamente con i sistemi di saggio.
4. Le sostanze chimiche, i reagenti e le soluzioni devono recare un'etichetta che ne indichi l'identità (ed eventualmente la concentrazione), la data di scadenza e particolari istruzioni di conservazione. I dati relativi all'origine, alla data di preparazione e alla stabilità devono essere comunque disponibili. La data di scadenza può essere prolungata sulla base di valutazioni o analisi debitamente documentate.

5. Sistemi di saggio

5.1. Sistemi fisico-chimici

1. La strumentazione utilizzata per la produzione di dati fisico-chimici deve trovare opportuna collocazione ed essere di sufficiente capacità e di tipo adeguato.
2. Deve essere garantita l'integrità dei sistemi fisico-chimici.

5.2. Sistemi biologici

1. Devono essere garantite adeguate condizioni di immagazzinamento, alloggiamento e custodia dei sistemi biologici di saggio, onde salvaguardare la qualità dei dati.
2. I sistemi di saggio animali o vegetali che giungono nell'impianto devono essere isolati fino ad accertamento delle loro condizioni sanitarie. I lotti interessati da mortalità o morbilità insolite non devono essere utilizzati per gli studi e, se necessario, devono essere soppressi in modo indolore. Alla data di inizio della sperimentazione nell'ambito di uno studio i sistemi di saggio devono essere indenni da malattie o da qualsiasi condizione che potrebbe interferire con l'obiettivo o l'esecuzione dello studio. I sistemi di saggio che contraggono malattie o subiscono ferite/danni nel corso di uno studio devono essere curati per salvaguardare l'integrità dello studio. Qualunque diagnosi o trattamento eseguiti durante uno studio devono essere registrati.
3. Le registrazioni dei dati relativi alla data di consegna e alle condizioni del sistema al suo arrivo nel centro di saggio devono essere conservate.
4. I sistemi biologici di saggio devono essere sufficientemente acclimatati all'ambiente prima di procedere alla prima somministrazione/applicazione della sostanza di esame o di riferimento.
5. Gli alloggiamenti o i contenitori dei sistemi di saggio devono recare chiare indicazioni per identificarli. I singoli sistemi che devono essere prelevati dai loro alloggiamenti o contenitori durante l'esecuzione dello studio devono essere chiaramente identificabili.
6. Durante l'uso, gli alloggiamenti o contenitori devono essere adeguatamente puliti e disinfettati ad intervalli regolari. Qualunque materiale che entra in contatto con un sistema di saggio deve essere indenne da contaminanti che potrebbero interferire con lo studio. Le lettiere degli animali devono essere cambiate conformemente alle buone pratiche di allevamento. L'impiego di agenti antiparassitari deve essere documentato.
7. I sistemi di saggio utilizzati per condurre studi nei campi devono essere collocati in modo da evitare qualsiasi interferenza dovuta a contaminazione indiretta di altre sostanze portate dal vento o di antiparassitari applicati in precedenza.

6. Sostanze in esame e sostanze di riferimento

6.1. Ricevimento, manipolazione, campionamento e immagazzinamento

1. La caratterizzazione delle sostanze in esame e di riferimento, la data di ricevimento e quella di scadenza e le quantità ricevute e utilizzate negli studi devono essere debitamente registrate.

2. Le procedure di manipolazione, campionamento e immagazzinamento devono essere identificate chiaramente, per garantire il massimo di omogeneità e stabilità delle sostanze ed evitare contaminazioni o confusioni.
3. I contenitori di magazzino devono recare un'etichetta con i dati di identificazione, la data di scadenza e specifiche istruzioni di conservazione.

6.2. Caratterizzazione

1. Ogni sostanza in esame ed ogni sostanza di riferimento deve essere chiaramente identificata [ad esempio con codice, numero CAS (Chemical Abstracts Service Registry Number), nome e parametri biologici].
2. Per ciascuno studio deve essere nota l'identità, il numero di lotto, la purezza, la composizione, le concentrazioni o altre caratteristiche utili per definire correttamente ogni singolo lotto delle sostanze in esame o di riferimento.
3. Qualora la sostanza in esame sia fornita dal committente, quest'ultimo e gli operatori del centro di saggio devono concordare una procedura che consenta di verificare l'identità della sostanza in esame oggetto di un determinato studio.
4. Per ciascuno studio deve essere nota la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento conservate in magazzino e le condizioni di saggio.
5. Qualora la sostanza in esame sia somministrata o applicata mediante un veicolo, occorre determinare l'omogeneità, la concentrazione e la stabilità del veicolo. Per le sostanze in esame utilizzate nei campi (miscele in cisterne) questi parametri possono essere definiti mediante singoli esperimenti di laboratorio.
6. Per ciascuno studio, ad eccezione degli studi a breve termine, occorre conservare un campione di ogni lotto delle sostanze in esame per eventuali analisi.

7. Procedure operative standard

1. Ogni centro di saggio deve disporre di procedure operative standard (POS) approvate dalla direzione del centro, atte a garantire la qualità e l'integrità dei dati ivi prodotti. Eventuali revisioni di tali POS devono essere approvate dalla direzione.
2. Ciascuna unità o area separata del centro di saggio deve avere a disposizione immediata le POS relative alle attività ivi condotte. A complemento delle POS possono essere utilizzati libri, metodi analitici, articoli e manuali.
3. Eventuali deviazioni dalle POS nell'ambito di uno studio devono essere documentate e riconosciute dal direttore dello studio ed eventualmente anche dal ricercatore principale.
4. Devono essere disponibili POS relative alle seguenti categorie di attività, senza tuttavia escluderne altre (i dettagli indicati in ciascuna voce vanno intesi solo come esempi illustrativi):
 - 1) *Sostanze in esame e di riferimento*

Ricevimento, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionatura e immagazzinamento.
 - 2) *Strumentazione, materiali e reagenti*
 - a) *Strumentazione*

Uso, manutenzione, pulitura e taratura.
 - b) *Sistemi informatizzati*

Convalida, funzionamento, manutenzione, sicurezza, controllo di eventuali modifiche e salvataggi dati.
 - c) *Materiali, reagenti e soluzioni*

Preparazione ed etichettatura.
 - 3) *Registrazione dati, relazioni, immagazzinamento e recupero*

Codifica di studi, rilevamento di dati, preparazione di relazioni, sistemi di repertoriazione, elaborazione dei dati, incluso l'utilizzo dei sistemi informatizzati.

- 4) *Sistemi di saggio (se di pertinenza)*
 - a) Preparazione del laboratorio e delle condizioni ambientali per il sistema di saggio;
 - b) procedure di ricevimento, trasferimento, adeguata collocazione, caratterizzazione, identificazione e custodia del sistema di saggio;
 - c) preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e a conclusione dello studio;
 - d) manipolazione di singoli individui di un sistema di saggio ritrovati moribondi o morti durante lo studio;
 - e) raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, inclusa l'autopsia e le analisi istopatologiche;
 - f) ubicazione e collocazione dei sistemi di saggio nei campi sperimentali.
- 5) *Procedure di assicurazione della qualità*

Funzioni del personale addetto all'assicurazione della qualità in riferimento a progettazione, definizione del calendario, esecuzione, documentazione e relazioni delle ispezioni.

8. Studio

8.1. Programma di studio

1. Per ciascuno studio deve esistere un programma scritto, elaborato prima del suo avvio, approvato, datato e firmato dal direttore dello studio e verificato dal personale addetto all'assicurazione di qualità onde valutarne la conformità alle BPL [cfr. punto II.2.2.b)]. Il programma di studio deve inoltre essere approvato dalla direzione del centro di saggio e dal committente, se risulta obbligatorio in base alle disposizioni nazionali vigenti nel paese in cui lo studio è effettuato.
2.
 - a) Le modifiche apportate al programma devono essere giustificate e approvate mediante data e firma del direttore dello studio e conservate assieme al programma stesso.
 - b) Eventuali deviazioni dal programma di studio devono essere descritte, spiegate, riconosciute e datate tempestivamente dal direttore dello studio e/o dal ricercatore principale e conservate assieme ai dati grezzi dello studio in questione.
3. Per gli studi a breve termine è sufficiente un programma di studio generale accompagnato da un supplemento specifico.

8.2. Contenuti del programma di studio

Il programma di studio deve contenere le seguenti informazioni, senza tuttavia escluderne altre:

- 1) Identificazione dello studio, della sostanza in esame e della sostanza di riferimento:
 - a) titolo descrittivo;
 - b) dichiarazione che indichi la natura e lo scopo dello studio;
 - c) identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, parametri biologici, ecc.);
 - d) sostanza di riferimento da utilizzare.
- 2) Informazioni sul committente e il centro di saggio:
 - a) nome e indirizzo del committente;
 - b) nome e indirizzo di tutti i centri di saggio e siti di sperimentazione coinvolti nello studio;
 - c) nome e indirizzo del direttore dello studio;
 - d) nome e indirizzo del/i ricercatore/i principale/i e fasi dello studio affidate a terzi dal direttore dello studio sotto la responsabilità del ricercatore principale.

3) Date:

- a) data di approvazione del programma mediante apposizione della firma del direttore dello studio. Eventualmente, data di approvazione del programma mediante apposizione della firma della direzione del centro di saggio e del committente, se richiesta in base alle disposizioni nazionali vigenti nel paese in cui è condotto lo studio;
- b) le date previste di inizio e conclusione della sperimentazione.

4) Metodi di saggio:

riferimento agli orientamenti dell'OCSE o altre linee guida o metodi da utilizzare.

5) Varie (se del caso):

- a) motivazione della scelta di un determinato sistema di saggio;
- b) caratterizzazione del sistema di saggio (specie, ceppo, sottoceppo, origine, numero, gamma di peso corporeo, sesso, età ed altri dati di pertinenza);
- c) metodo di somministrazione e motivazione della scelta;
- d) dosi e/o concentrazioni, frequenza e durata della somministrazione o applicazione;
- e) informazioni dettagliate sul disegno sperimentale, inclusa una descrizione cronologica della procedura di studio, tutti i metodi, i materiali e le condizioni, il tipo e la frequenza delle analisi, misurazioni, osservazioni e degli esami da effettuare ed eventuali metodi statistici prescelti.

6) Documentazione:

Elenco della documentazione da conservare.

8.3. *Esecuzione dello studio*

1. Ogni studio deve essere identificato in maniera univoca. Tutte le sostanze inerenti uno studio devono recare lo stesso tipo di identificazione. I campioni prelevati nel corso dello studio devono essere identificati onde preservarne l'origine e consentire di rintracciarli.
2. Lo studio deve essere eseguito conformemente al programma.
3. Tutti i dati prodotti durante lo studio devono essere immediatamente e direttamente registrati in modo accurato e leggibile. Tutte le registrazioni devono essere firmate o parafate e datate.
4. Qualunque eventuale modifica dei dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile la registrazione precedente e recare una motivazione, oltre che la data e la firma o le iniziali di chi la esegue.
5. I dati prodotti per essere inseriti direttamente in un calcolatore devono essere identificati al momento dell'immissione da parte del responsabile dell'immagazzinamento dati. Il sistema informatizzato deve comunque consentire sempre di mantenere l'intera traccia di registrazione dei dati e indicare ogni successiva modifica senza cancellare i dati precedenti. Deve inoltre consentire di associare tutte le modifiche all'addetto che le ha registrate, ad esempio utilizzando firme (elettroniche) provviste di data e ora. Ogni modifica deve essere motivata.

9. **Relazioni sui risultati dello studio**9.1. *Aspetti generali*

1. Per ciascuno studio occorre presentare una relazione finale. In caso di studi a breve termine è sufficiente una relazione finale standard, accompagnata da allegato specifico.
2. Le relazioni dei ricercatori principali o di altri ricercatori che partecipano allo studio devono essere firmate e datate dagli autori.

3. La relazione finale deve essere firmata e datata dal direttore dello studio, il quale si assume così la responsabilità della validità dei dati. Deve essere indicato il livello di conformità ai principi di BPL.
4. Eventuali correzioni o aggiunte alla relazione finale devono avere forma di modifiche ufficiali, nelle quali è chiaramente specificato il motivo di tali correzioni o aggiunte e figurano la firma e la data apposte dal direttore dello studio.
5. La riformattazione di una relazione finale secondo le disposizioni vigenti per la sua presentazione ad un'autorità di vigilanza o ad un organo nazionale preposto alla registrazione non è considerata alla stregua di una correzione, aggiunta o modifica.

9.2. *Contenuti della relazione finale*

La relazione finale deve contenere i seguenti elementi, senza tuttavia escluderne altri:

- 1) Identificazione dello studio e della sostanza in esame e di riferimento:
 - a) titolo descrittivo;
 - b) identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, parametri biologici, ecc.);
 - c) identificazione mediante nome della sostanza di riferimento;
 - d) caratterizzazione della sostanza in esame (incluse purezza, stabilità e omogeneità).
- 2) Informazioni sul committente e il centro di saggio:
 - a) nome e indirizzo del committente;
 - b) nome e indirizzo di tutti i centri di saggio e siti di sperimentazione coinvolti nello studio;
 - c) nome e indirizzo del direttore dello studio;
 - d) nome e indirizzo del/i ricercatore/i principale/i e fasi dello studio eventualmente affidate a terzi;
 - e) nome e indirizzo dei ricercatori che hanno contribuito mediante relazioni alla stesura della relazione finale.
- 3) Date:

date di inizio e conclusione della sperimentazione.
- 4) Dichiarazione:

dichiarazione sul programma di assicurazione della qualità in cui figurano i tipi di ispezioni condotte e le relative date, le fasi ispezionate e le date in cui i dati sulle ispezioni sono stati comunicati alla direzione, al direttore dello studio e al ricercatore principale. Tale dichiarazione serve inoltre per confermare che la relazione finale rispecchia effettivamente i dati grezzi.
- 5) Descrizione di materiali e metodi di saggio:
 - a) descrizione dei materiali e metodi utilizzati;
 - b) riferimenti agli orientamenti dell'OCSE o ad altre linee guida o altri metodi.
- 6) Risultati:
 - a) sintesi dei risultati;
 - b) dati e informazioni necessarie come indicato nel programma di studio;
 - c) presentazione dei risultati, inclusi i calcoli e i dati statisticamente significativi;
 - d) valutazione e discussione dei risultati ed eventuali conclusioni.
- 7) Conservazione:

i locali in cui vengono conservati il programma di studio, i campioni delle sostanze in esame e di riferimento, i reperti, i dati grezzi e la relazione finale.

10. Archiviazione e conservazione di dati e materiali

10.1. I seguenti elementi devono essere conservati negli archivi per un periodo indicato dalle autorità competenti:

- a) programma di studio, dati grezzi, campioni di sostanze in esame e di riferimento, reperti e relazione finale di ciascuno studio;
- b) documentazione di ogni ispezione effettuata in base al programma di assicurazione della qualità e prospetti generali dei lavori;
- c) documentazione relativa a qualifiche, formazione, esperienza e mansioni del personale;
- d) documentazione e relazioni sulla manutenzione e taratura della strumentazione;
- e) documentazione di convalida dei sistemi informatizzati;
- f) fascicolo storico di tutte le POS;
- g) documentazione sui dati relativi al monitoraggio dell'ambiente.

Qualora non sia prescritto un determinato periodo di conservazione del materiale di uno studio, occorre documentarne l'eliminazione. Se le sostanze in esame e di riferimento e i relativi reperti vengono eliminati prima della scadenza del periodo di conservazione obbligatorio, occorre documentarne il motivo. I campioni delle sostanze in esame e di riferimento e i reperti devono essere conservati non oltre un periodo utile, che ne consenta ancora l'analisi.

10.2. Il materiale conservato negli archivi deve essere repertoriato per facilitarne l'archiviazione e il recupero.

10.3. Solo il personale autorizzato dalla direzione deve avere accesso all'archivio. I movimenti e gli spostamenti del materiale archiviato devono essere documentati.

10.4. Con la cessazione dell'attività di un centro di saggio o di un archivio a contratto e in assenza di successori legalmente riconosciuti, l'archivio deve essere trasferito negli archivi del o dei committenti dello studio.

ALLEGATO II

PARTE A

Direttiva abrogata e relative modificazioni

(Articolo 6)

| | |
|--|----------------------------------|
| Direttiva 87/18/CEE del Consiglio | (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29) |
| Direttiva 1999/11/CE della Commissione | (GU L 77 del 23.3.1999, pag. 8) |

PARTE B

Termini per il recepimento nel diritto nazionale

(Articolo 6)

| Direttiva | Termine per il recepimento |
|----------------------|----------------------------|
| Direttiva 87/18/CEE | 30 giugno 1988 |
| Direttiva 1999/11/CE | 30 settembre 1999 |

ALLEGATO III

Tavola di concordanza

| Direttiva 87/18/CEE | Questa direttiva |
|---------------------|------------------|
| Articoli 1-5 | Articoli 1-5 |
| Articolo 6 | — |
| — | Articolo 6 |
| — | Articolo 7 |
| Articolo 7 | Articolo 8 |
| Allegato | Allegato I |
| — | Allegato II |
| — | Allegato III |