



2024년 3월 6일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 3

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 추보(Rev 3): NIRS 절차의 적용 범위 규정

**[Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 3: Defining the Scope of an
NIRS Procedure]**

Draft agreed by Quality Working Party	October 2023
Adopted by CHMP for release for consultation	30 October 2023
Start of public consultation	10 November 2023
End of consultation (deadline for comments)	22 December 2023
Agreed by Quality Working Party	11 March 2024
Adopted by CHMP	15 April 2024
Adopted by CVMP	17 April 2024
Date of coming into effect	02 May 2024

The latest revision of the 'guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations' introduces the concept of the NIRS procedure scope, to facilitate continuous improvement and life cycle management.

"제약업계의 NIRS 활용과 신규 허가 신청과 변경 신청 시의 데이터 제출 기준에 관한 가이드라인"이 개정되면서, 지속적 개선과 라이프사이클 관리를 촉진하는 "NIRS 절차의 적용 범위"라는 개념이 도입되었다.

Changes within the approved scope of the NIRS procedure are subject to GMP only. Changes outside of the approved scope of the NIRS procedure are subject to variation application. The definition of the scope is given in Section 4.1.1 of the guideline and the use of this scope to manage change control is further explained in Section 7 of the guideline.

NIRS 절차의 승인 받은 적용 범위 이내에서 추진하는 변경은 GMP 절차에 따라 관리한다. NIRS 절차의 승인 받은 적용 범위를 벗어나는 변경은 허가 변경 대상이 된다. 적용 범위의 의미가 가이드라인의 섹션 4.1.1에 정의되어 있다. 또한 이 적용 범위 개념에 따른 변경 관리 방법이 가이드라인의 섹션 7에 정리되어 있다.

As the concept of the NIRS procedure scope is new, this addendum has been produced to give a fictitious example of the scope for an NIRS procedure used for release testing for assay and content uniformity of the active substance in a finished product (uncoated tablet) and how changes to this scope would be managed according to the guideline.

"NIR 절차의 적용 범위"라는 개념이 새로운 것이므로, 최종 제품(코팅되지 않은 정제)의 승인 시험 가운데 주성분 함량 시험과 함량 균일성 시험에 사용되는 NIRS 절차의 적용 범위와 가이드라인에 따라 이 적용 범위의 변경을 관리하는 방법을, 예와 함께 설명하기 위해 이 추보를 만들었다.

Table 1 gives the method scope for the approved NIRS procedure.

표 1은 승인 받은 NIRS 절차의 시험법 적용 범위를 정리한 것이다.

Table 2 details those changes that would be considered WITHIN the scope of the procedure; therefore, maintained under GMP only.

표 2는 이 절차의 적용 범위 이내이며, 그러므로 GMP 절차에 따라 관리하는 변경을 자세히 정리한 것이다.

Table 3 details those changes that would be considered OUTSIDE of the scope of the procedure: therefore, subject to variation application.

표 3은 이 절차의 적용 범위를 벗어나며, 그러므로 허가 변경 신청 대상이 되는 변경을 자세히 정리한 것이다.

gmpeye

Table 1: 함량 및 함량 균일성 NIRS 절차의 승인 받은 시험법 적용 범위(Approved method scope for an assay and content uniformity NIRS procedure)

Parameter 파라미터	Procedure scope 적용 범위
Instrument 장치	Foss XDS Masterlab: 3010-1019 Foss XDS sampling module: 3010-0954
Software 소프트웨어	Foss Vision Version 1
Mode 모드	Transmission 투과
Scan Rate; Number 스캔 속도; 횟수	30/second; number of scans 150 30/초; 스캔 횟수 150
Sample presentation 검체 프레젠테이션	At-line sample trays customised for the tablet shape (40 tablets) 정제 형태에 맞춘 앳라인 검체 트레이(정제 40개)
Concentration range 농도 범위	75-125%
Spectral pre-processing 스펙트럼 전처리	- Standard normal variate (SNV) - 15 points Savitzky Golay 2ND derivative on 800-1140 nm
Spectral quality check algorithm 스펙트럼 품질 점검 알고리즘	Mahalanobis distance (MD) and residual variance (RV)
Spectral quality check algorithm threshold 스펙트럼 품질 점검 알고리즘 한계	MD: max match value +1x standard deviation RV: max match value +3x standard deviation
Chemometric algorithm 계량 화학적 알고리즘	PLS
PLS model parameter PLS 모델 파라미터	PLS spectral range(스펙트럼 범위): 1030-1140. Number of latent variables(잠재 변수의 수): 4
Statistical attribute 통계적 특성 요소s	SEP Bias: 편향 Slope: 기울기 Intercept: 절편
Reference method 기준 방법	Method code-0032 (HPLC method using UV detection) 시험법 코드 - 0032(HPLC 방법, UV 검출)

Table 2: 승인 받은 NIRS 절차의 적용 범위 이내 변경(Changes within the scope of the approved NIRS procedure)

Please note:

주:

- 'NA' means that change cannot be implemented without notification/regulatory approval as appropriate;
"NA"는 규제 기관 승인/신고 없이 변경을 추진할 수 없다는 의미이다.
- A change can occur solely or in combination with other changes.
특정 변경을 단독으로 추진하거나 다른 변경과 함께 추진할 수 있다.

Parameter 파라미터	Change that can be made within the scope 적용 범위 이내에서 추진할 수 있는 변경
Instrument 장치	Foss XDS masterlab: 3010-1019 (no change) Foss XDS sampling module: 3010-0954 (no change) Change lamp (to same type, for maintenance) Change detector (to same type, for maintenance) Change spectrophotometer (same vendor) if demonstrated in reproducibility tests Foss XDS masterlab: 3010-1019(변경 없음) Foss XDS sampling module: 3010-0954(변경 없음) 램프 변경(동일한 종류, 유지관리 목적) 검출기 변경(동일한 종류, 유지관리 목적) 스펙트로포토미터 변경(동일한 벤더)(재현성 시험을 통해 증명된 경우)
Software 소프트웨어	Changed to Foss Vision Version 2 Foss Vision Version 2로 변경
Mode 모드	NA
Scan Rate; Number 스캔 속도; 횟수	Changed to 40/second or 20/second and / or number of scans changed to 100 or 200, if already demonstrated in robustness studies 40/초 또는 20/초로 변경, 및/또는 스캔 횟수를 100 또는 200으로 변경(완건성 시험을 통해 이미 증명된 경우)

Sample presentation 검체 프레젠테이션	Change of size of at-line sampling trays customised for the tablet shape (60 tablets or 30) if already demonstrated in robustness studies 정제 형태에 맞춘 앳라인 검체 채취 트레이의 크기 변경(정제 60개 또는 30개)(완건성 시험을 통해 이미 증명된 경우)
Concentration range 농도 범위	NA
Spectral pre-processing 스펙트럼 전처리	NA
Spectral quality check algorithm 스펙트럼 품질 점검 알고리즘	NA
Spectral quality check thresholds 스펙트럼 품질 점검 한계	MD: max match value +1x standard deviation (no change) RV: max match value +2x standard deviation (changed from 3 to 2) MD: max match value +1x standard deviation (변경 없음) RV: max match value +2x standard deviation (3에서 2로 변경)
Chemometric algorithm 계량 화학적 알고리즘	NA
PLS model parameter PLS 모델 파라미터	PLS spectral range: 1030-1120 (range tightened) Number of latent variables: 4 (no change) Change to introduce new samples to the calibration model (outliers, OOS) compliant with the scope of the procedure PLS 스펙트럼 범위: 1030-1120 (범위 강화) 잠재 변수의 수: 4(변경 없음) 교정 모델에 새로운 검체를 도입하기 위한 변경(이상치, OOS), 절차의 적용 범위에 부합
Statistical attributes 통계적 특성 요소	Met (no change to requirements) 충족(기준 변경 없음)
Reference method 기준 방법	Method code-0032 (Changes to the reference method within Ph. Eur. tolerances, for which the principle of operation has not changed) 시험법 코드 - 0032(유럽약전의 허용 범위 이내에서 기준 방법 변경, 시험 원리는 변경되지 않음)

Table 3: Changes outside of the scope of the approved NIRS procedure

표 3: 승인 받은 NIRS 절차의 적용 범위를 벗어난 변경

Note: for proposed changes with a Type IA categorisation, the conditions associated with the relevant variation class (and as defined in the variations guideline) should be met; otherwise, variations should be submitted as Type IB. Proposed changes with a Type IB categorisation may be the subject of a post approval change management protocol, with consequential downgrade of the variation type.

주: IA 카테고리에 해당되는 변경인 경우, 해당 변경 클래스와 관련된(그리고 허가 변경 가이드라인에 규정된) 조건이 충족되어야 한다. 그렇지 않으면 IB로 허가 변경 신청 문서를 제출한다. IB 카테고리에 해당되는 변경인 경우, 승인 이후 변경 관리 프로토콜의 대상이 될 수 있고, 그에 따라 허가 변경 종류가 하향될 수 있다.

Clarification regarding specific Type 1A variation conditions applicable to all parameters in Table 3 are given below:

표 3의 모든 파라미터에 적용되는 1A 허가 변경 조건의 주요 사항은 다음과 같다.

- o Condition 1: equivalent method performance (i.e., same acceptance criteria for analytical validation parameters such as SEC/SEP, Bias, Range, and outcomes) is demonstrated.

조건 1: 시험법 성능의 동등성(즉, SEC/SEP, 편향, 범위, 결과 등 분석법 밸리데이션 파라미터에 동일한 허용 기준 적용)이 증명되어야 한다.

- o Condition 3: at a minimum, the change is within the design specification of the equipment.

조건 3: 최소한 설비의 설계 규격 이내에서 추진하는 변경이어야 한다.

Additional interpretation specific to certain parameters for NIRS methods is given in Table 3 below.

NIRS 방법의 특정 파라미터와 관련된 부분을 표 3에서 추가로 설명한다.

Considerations for veterinary drug substances and products

동물 원료의약품과 완제의약품 관련 사항

For veterinary active substance and medicinal products a similar approach can be followed, further details can be found in the relevant guidelines on variations for veterinary medicinal products : Guidance on the details of the classification of variations requiring assessment according to Article 62 of Regulation (EU) 2019/6 for veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those variations (EMA/CMDv/7381/2021) and COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2021/17 of 8 January 2021 establishing a list of variations not requiring assessment in accordance with Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council as amended.

동물 원료의약품과 완제의약품도 유사하게 추진할 수 있다. 자세한 사항은 동물 의약품 허가 변경 가이드라인을 참조한다. 동물 의약품에 대하여 규정 (EU) 2019/6의 제62조에 따른 평가가 요구되는 허가 변경의 분류에 관한 세부 사항, 그리고 허가 변경과 관련해 제출하는 문서에 관한 가이드라인(EMA/CMDv/7381/2021)과 유럽의회와 이사회 규정 (EU) 2019/6에 따라 평가가 요구되지 않는 허가 변경 리스트를 정한 2021년 1월 8일자 집행위원회 시행 규정 (EU) 2021/17.

**Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 3: Defining the
Scope of an NIRS Procedure**

GE035-1A

Parameter 파라미터	Changes considered beyond the scope of the procedure 절차의 적용 범위를 벗어난 변경	Type of variation 변경 유형	Considerations regarding conditions to be fulfilled 충족 대상 조건 관련 고려 사항
Instrument 장치	Change of vendor, e.g., to ABB FT NIR 벤더 변경: 예) ABB FT NIR로 변경	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.a) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	Condition 3: same principle is used (e.g., spectrometer type, optical bench, multiplexer). 조건 3: 동일한 원리(예, 스펙트로미터 종류, 광학 벤치, 멀티플렉서)
Software 소프트웨어	Change of vendor, e.g., to GRAMS 9.0 벤더 변경: 예) GRAMS 9.0으로 변경	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.a) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	Condition 1: at least equivalent method parameters are used. 조건 1: 최소한 동등한 시험법 파라미터 사용
Mode 모드	Changed to reflectance 반사로 변경	Type 1B variation (B.II.d.2.d) Equivalent to VRA F.II.d.2.b for veterinary products 1B 허가 변경(B.II.d.2.d) 동물 의약품: VRA F.II.d.2.b에 해당	
Scan Rate; Number 스캔 속도; 횟수	Changed to 40/second or 20/second and / or number of scans changed to 100 or 200, if not demonstrated in robustness studies	Type 1A variation (B.II.d.2.a) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products	

**Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 3: Defining the
Scope of an NIRS Procedure**

GE035-1A

	40/초 또는 20/초로 변경 및/또는 스캔 횟수를 100 또는 200으로 변경(완전성 시험에서 증명하지 않은 경우)	1A 허가 변경(B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	
Sample presentation 검체 프레젠테이션	Change to on-line measurement rather than at-line 오프라인이 아니라 온라인 측정으로 변경	Type 1B variation (B.I.b.2.e or B.II.d.2.d) Equivalent to VRA F.I.b.2.b or VRA F.II.d.2.b for veterinary products 1B 허가 변경(B.I.b.2.e 또는 B.II.d.2.d) 동물 의약품: VRA F.I.b.2.b 또는 VRA F.II.d.2.b에 해당	
Spectral pre- processing 스펙트럼 전처리	Changed to: 다음과 같이 변경 - 10 point Savitzky Golay 2ND derivative on 800-1140 nm - Multiple Scatter Correction (MSC) with first derivative	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.a) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	Condition 3: no change to the principle (e.g., the type of algorithm) 조건 3: 원리는 변경되지 않음(예, 알고리즘 종류)
Spectral quality check algorithm 스펙트럼 품질 점검 알고리즘	Changed from PLS to SIMCA PLS에서 SIMCA로 변경	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.a) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	Condition 1: at least equivalent method discriminating power 조건 1: 최소한 동등한 시험법 변별력
Spectral quality check	MD: max match value +2x standard	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.a)	Condition 3: no change to the

**Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 3: Defining the
Scope of an NIRS Procedure**

GE035-1A

threshold 스펙트럼 품질 점검 한계	deviation (change to widen) RV: max match value +3x standard deviation (no change) MD: max match value +2x standard deviation(넓힘) RV: max match value +3x standard deviation (변경 없음)	Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	principle (e.g., the type of algorithm) 조건 3: 원리는 변경되지 않음(예, 알고리즘 종류)
Chemometric algorithm 계량 화학적 알고리즘	MLR, PCR	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.d) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.d) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	Condition 1: at least equivalent method discriminating power 조건 1: 최소한 동등한 시험법 변별력
Model parameter 모델 파라미터	Changes such as: 다음과 같이 변경 - Spectral range change: 1020-1170 (widened) 스펙트럼 범위 변경: 1020-1170(넓힘) - Number of latent variables: 5 (change from 4) 잠재 변수의 수: 5(4에서 변경)	Type 1A variation (B.I.b.2.a or B.II.d.2.d) Equivalent to VNRA B.12.a for veterinary products 1A 허가 변경(B.I.b.2.a 또는 B.II.d.2.a) 동물 의약품: VNRA B.12.a에 해당	Condition 1: changes were evaluated during development (robustness) 조건 1: 개발 과정에서 변경 평가(완건성)
Statistical attributes	Widened beyond initial approved statistical	Such a change would not generally be	

통계적 특성 요소	attributes 처음에 승인 받은 통계적 특성 요소의 범위를 벗어나는 수준으로 확대	submitted in isolation and would be related to another change. The change in statistical attributes would therefore be considered under the variation for the related change. 이와 같은 변경은 일반적으로 단독으로 변경 신청을 하지 않으며, 다른 변경과 연계된 것일 수 있다. 그러므로 통계적 특성 요소의 변경은 해당 관련 변경의 허가 변경 신청 시에 평가될 수 있다.	
Reference method 기준 방법	Method reference-0050 (change in detection mode e.g., UV replaced by fluorescence, a change in mode of operation) or Method reference-0032 (Changes outside Ph. Eur. tolerances) 시험법 - 0050(검출 모드 변경: 예, UV를 형광으로 변경, 분석 작업 모드 변경) 또는 시험법 - 0032(유럽약전의 허용 범위를 벗어나는 변경)	Implications for the NIRS procedure (e.g., its revalidation over time and the need for a change to the reference method stated in the scope of the NIRS procedure) should be considered under the related variation for the change in reference method 기준 방법의 변경에 대한 허가 변경 시에, NIRS 절차와 관련된 영향(예, 시간 경과에 따른 재밸리데이션, NIRS 절차의 적용 범위에 명기된 기준 방법의 변경 필요성)을 고려해야 한다.	