

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험을 위한

브라켓 방법과 매트릭스 방법

**(Bracketing & Matrixing Designs for Stability
Testing of New Drug Substances and Products)**

Q1D

Current *Step 4* version
dated 7 February 2002

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

**Q1D
Document History**

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q1D	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	10 November 2000	Q1D

Current Step 4 version

Q1D	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	7 February 2002	Q1D
-----	---	-----------------------	-----

**BRACKETING AND MATRIXING DESIGNS FOR STABILITY TESTING OF NEW
DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS**

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting
on 7 February 2002, this guideline is recommended for adoption to the three
regulatory parties to ICH.

목차

1. 서론(INTRODUCTION)

- 1.1 목표(Objectives of the Guideline)
- 1.2 배경(Background)
- 1.3 적용 범위(Scope of the Guideline)

2. 가이드라인(GUIDELINES)

- 2.1 공통(General)
- 2.2 단축 디자인의 적용(Applicability of Reduced Designs)
- 2.3 브라켓 방법(Bracketing)
- 2.4 매트릭스 방법(Matrixing)
- 2.5 데이터 평가(Data Evaluation)

BRACKETING AND MATRIXING DESIGNS FOR STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS

1. 서론(INTRODUCTION)

1.1 목표(Objectives of the Guideline)

This guideline is intended to address recommendations on the application of bracketing and matrixing to stability studies conducted in accordance with principles outlined in the ICH Q1A(R) Harmonised Tripartite guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Products (hereafter referred to as the parent guideline).

이 가이드라인은 ICH Q1A(R) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"(이하 "모 가이드라인")에 기술된 원칙에 따른 안정성 시험에 적용할 브라켓 방법과 매트릭스 방법에 대한 권고 사항을 제시한다.

1.2 배경(Background)

The parent guideline notes that the use of matrixing and bracketing can be applied, if justified, to the testing of new drug substances and products, but provides no further guidance on the subject.

모 가이드라인은 타당성이 있는 경우에 새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험에 매트릭스 방법과 브라켓 방법을 적용할 수 있다고 했지만, 이 주제에 관해 더 자세한 가이드라인을 제시하지 않았다.

1.3 적용 범위(Scope of the Guideline)

This document provides guidance on bracketing and matrixing study designs. Specific principles are defined in this guideline for situations in which bracketing or matrixing can be applied. Sample designs are provided for illustrative purposes, and should not be considered the only, or the most appropriate, designs in all cases. 브라켓 방법과 매트릭스 방법에 따른 안정성 시험에 대한 가이드라인을 제공한다. 브라켓 방법 또는 매트릭스 방법이 적용되는 상황에 대한 구체적인 원칙을 규정한다. 샘플 디자인은 하나의 예로 제시된 것이며, 모든 상황에 적용해야 하는 유일하거나 가장 적절한 것으로 생각해서는 안 된다.

2. 가이드라인(GUIDELINES)

2.1 공통(General)

A full study design is one in which samples for every combination of all design factors are tested at all time points. A reduced design is one in which samples for every factor combination are not all tested at all time points. A reduced design can be a suitable alternative to a full design when multiple design factors are involved. Any reduced design should have the ability to adequately predict the retest period or shelf life. Before a reduced design is considered, certain assumptions should be assessed and justified. The potential risk should be considered of establishing a shorter retest period or shelf life than could be derived from a full design due to the reduced amount of data collected.

모든 디자인 요소의 모든 조합에 해당하는 검체를 모든 시점에 시험하는 것이 "완전 시험 디자인"이다. 반면 모든 요소 조합의 검체를 모든 시점에 시험하지 않는 것을 "단축 디자인"이다. 여러 디자인 요소가 관련된 경우에는 완전 시험 디자인 대신에 단축 디자인을 채택할 수 있다. 단축 디자인은 재시험 기간 또는 유효 기간을 적절하게 예측할 수 있어야 한다. 단축 디자인을 검토하기 전에, 몇 가지 가정을 평가하고 타당성을 입증해야 한다. 데이터 수집량의 축소로 인해 완전 디자인에서 도출되는 것보다 재시험 기간이나 유효 기간이 더 짧게 설정될 리스크도 고려한다.

During the course of a reduced design study, a change to full testing or to a less reduced design can be considered if a justification is provided and the principles of full designs and reduced designs are followed. However, proper adjustments should be made to the statistical analysis, where applicable, to account for the increase in sample size as a result of the change. Once the design is changed, full testing or less reduced testing should be carried out through the remaining time points of the stability study.

단축 디자인으로 안정성 시험을 진행하는 도중에, 타당성이 있고 완전 디자인과 단축 디자인의 원칙을 따른다면, 완전 시험 또는 강화 단축 디자인으로 변경할 수도 있다. 하지만 그와 같은 변경에 따른 검체 규모의 증가를 감안하여 통계 분석 방법을 적절하게 조정해야 한다. 안정성 시험 디자인을 변경하면, 남은 안정성 시험 기간 동안 완전 시험 또는 강화 단축 시험을 실시한다.

2.2 단축 디자인의 적용(Applicability of Reduced Designs)

Reduced designs can be applied to the formal stability study of most types of drug products, although additional justification should be provided for certain complex drug delivery systems where there are a large number of potential drug-device interactions. For the study of drug substances, matrixing is of limited utility and bracketing is generally not applicable.

대다수 의약품의 공식 안정성 시험에 단축 디자인을 적용할 수 있다. 하지만 의약품-의료기기 상호 작용 가능성이 큰 일부 복잡한 약물 전달 시스템은 타당성이 추가적으로 증명되어야 한다. 원료의약품 안정성 시험인 경우에는 매트릭스 방법의 효용성이 제한적이며, 브라켓 방법은 일반적으로 적용되지 않는다.

Whether bracketing or matrixing can be applied depends on the circumstances, as discussed in detail below. The use of any reduced design should be justified. In certain cases, the condition described in this guideline is sufficient justification for use, while in other cases, additional justification should be provided. The type and level of justification in each of these cases will depend on the available supporting data. Data variability and product stability, as shown by supporting data, should be considered when a matrixing design is applied.

아래에 자세히 기술한 바와 같이, 브라켓 또는 매트릭스 방법의 적용 여부는 상황에 따라 다르다. 단축 디자인의 타당성이 입증되어야 한다. 이 가이드라인에 기술된 조건을 충족하면 충분한 경우도 있지만, 추가적으로 타당성을 입증해야 하는 경우도 있다. 타당성 입증의 수준과 유형은 활용 가능한 근거 데이터에 따라 달라진다. 매트릭스 디자인을 적용할 때는 근거 데이터에서 알 수 있는 제품 안정성과 데이터 변동성을 고려해야 한다.

Bracketing and matrixing are reduced designs based on different principles. Therefore, careful consideration and scientific justification should precede the use of bracketing and matrixing together in one design.

브라켓 방법과 매트릭스 방법은 서로 다른 원칙을 바탕으로 하는 단축 디자인이다. 그러므로 브라켓 방법과 매트릭스 방법을 하나의 안정성 시험에 함께 사용하려면, 신중한 검토와 과학적 타당성의 입증이 전제되어야 한다.

2.3 브라켓 방법(Bracketing)

As defined in the glossary to the parent guideline, bracketing is the design of a

stability schedule such that only samples on the extremes of certain design factors (e.g., strength, container size and/or fill) are tested at all time points as in a full design. The design assumes that the stability of any intermediate levels is represented by the stability of the extremes tested.

모 가이드라인의 용어 정의에 규정되어 있는 바와 같이, 브라켓 방법은 특정 디자인 요소(예, 함량, 용기 크기, 충전량)의 극한 조건에 해당되는 검체만 완전 디자인과 마찬가지로 모든 시점에 시험하는 안정성 시험 디자인을 의미한다. 이때 극한 조건의 안정성이 중간 수준의 안정성을 대표한다고 가정한다.

The use of a bracketing design would not be considered appropriate if it cannot be demonstrated that the strengths or container sizes and/or fills selected for testing are indeed the extremes.

선정된 함량, 용기 크기, 충전량이 실제로 극한 조건에 해당됨을 증명하지 못하면, 브라켓 디자인의 사용은 적절하다고 볼 수 없다.

2.3.1 디자인 요소(Design Factors)

Design factors are variables (e.g., strength, container size and/or fill) to be evaluated in a study design for their effect on product stability.

디자인 요소는 안정성 시험 시에 제품 안정성에 미치는 영향을 평가할 변수(예, 함량, 용기 크기, 충전량)를 의미한다.

2.3.1.1 함량(Strength)

Bracketing can be applied to studies with multiple strengths of identical or closely related formulations. Examples include but are not limited to (1) capsules of different strengths made with different fill plug sizes from the same powder blend, (2) tablets of different strengths manufactured by compressing varying amounts of the same granulation, and (3) oral solutions of different strengths with formulations that differ only in minor excipients (e.g., colourants, flavourings).

동일 조성 또는 밀접하게 연관된 조성의 여러 함량 제품을 상대로 실시하는 안정성 시험에 브라켓 방법을 적용할 수 있다. 다음과 같은 예가 있지만 이에 국한되지 않는다. (1) 동일 파우더 블렌드로 만든 서로 다른 충전 플러그 크기의 함량이 서로 다른 캡슐 제품. (2) 동일 과립의 양을 다르게 하여 압착해 만든 서로 다른 함량의 정제. (3) 일부 중요하지 않은 첨가제(예, 착색제, 향미제)만 다르게 한 조제물로 만든 서로 다른 함량의 내용 액제.

With justification, bracketing can be applied to studies with multiple strengths where the relative amounts of drug substance and excipients change in a formulation. Such justification can include a demonstration of comparable stability profiles among the different strengths of clinical or development batches.

타당성이 있으면 원료의약품과 첨가제의 상대적인 양이 다른 경우에도, 함량이 여러 가지인 제품의 안정성 시험에 브라켓 방법을 적용할 수 있다. 이때 서로 다른 함량의 임상 배치 또는 개발 배치 사이의 안정성 프로파일이 동등함을 증명하는 식으로 타당성을 입증할 수 있다.

In cases where different excipients are used among strengths, bracketing generally should not be applied.

함량이 여러 가지인 제품의 첨가제가 서로 다른 경우에는, 일반적으로 브라켓 방법을 적용하지 않는다.

2.3.1.2 용기 마개 크기와 충전량(Container Closure Sizes and/or Fills)

Bracketing can be applied to studies of the same container closure system where either container size or fill varies while the other remains constant. However, if a bracketing design is considered where both container size and fill vary, it should not be assumed that the largest and smallest containers represent the extremes of all packaging configurations. Care should be taken to select the extremes by comparing the various characteristics of the container closure system that may affect product stability. These characteristics include container wall thickness, closure geometry, surface area to volume ratio, headspace to volume ratio, water vapour permeation rate or oxygen permeation rate per dosage unit or unit fill volume, as appropriate.

다른 조건은 일정한 상태에서 용기 크기나 충전량이 다른 경우, 동일 용기 마개 시스템의 안정성 시험에 브라켓 방법을 적용할 수 있다. 하지만 용기 크기와 충전량이 모두 다른 경우에 브라켓 디자인을 고려한다면, 가장 큰 용기와 가장 작은 용기가 모든 포장 구조 가운데 극한 조건에 해당된다고 가정해서는 안 된다. 제품 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는 용기 마개 시스템의 다양한 특성을 비교하여 극한 조건을 신중하게 선정한다. 이때 고려해야 할 특성으로는 용기 벽 두께, 마개의 기하 구조, 표면적-부피 비율, 헤드스페이스-부피 비율, 단위 제품당 수증기 투과율 또는 산소 투과율, 또는 단위 충전량이 있다.

With justification, bracketing can be applied to studies for the same container when the closure varies. Justification could include a discussion of the relative permeation rates of the bracketed container closure systems.

타당성이 있으면 용기는 동일하고 마개가 다른 경우의 안정성 시험에 브라켓 방법을 적용할 수 있다. 이때 브라켓 방법을 적용한 용기 마개 시스템의 상대 투과율 평가를 통해 타당성을 입증하는 방법이 있다.

2.3.2 디자인 고려 사항과 잠재 리스크(Design Considerations and Potential Risks)

If, after starting the studies, one of the extremes is no longer expected to be marketed, the study design can be maintained to support the bracketed intermediates. A commitment should be provided to carry out stability studies on the marketed extremes post-approval.

안정성 시험을 시작한 다음에 극한 조건 가운데 하나에 해당되는 제품을 판매할 가능성이 없는 것으로 예상되어도, 브라켓 방법에 의거한 중간 조건의 제품 안정성을 뒷받침하기 위해 시험 디자인을 그대로 유지할 수 있다. 제품 승인 이후에 판매 제품의 극한 조건을 대상으로 안정성 시험을 실시하겠다는 이행 약속을 제공해야 한다.

Before a bracketing design is applied, its effect on the retest period or shelf life estimation should be assessed. If the stability of the extremes is shown to be different, the intermediates should be considered no more stable than the least stable extreme (i.e., the shelf life for the intermediates should not exceed that for the least stable extreme).

브라켓 디자인을 적용하기 전에, 재시험 기간 또는 유효 기간 추정에 미치는 영향을 평가한다. 극한 조건의 안정성이 다른 것으로 밝혀지면, 중간 조건의 제품이 극한 조건보다 더 안정하다고 간주해서는 안 된다(중간 조건 제품의 유효 기간을 극한 조건 제품보다 더 길게 잡아서는 안 된다).

2.3.3 디자인 예(Design Example)

An example of a bracketing design is given in Table 1. This example is based on a product available in three strengths and three container sizes. In this example, it should be demonstrated that the 15 ml and 500 ml high-density polyethylene container sizes truly represent the extremes. The batches for each selected

combination should be tested at each time point as in a full design.

표 1은 브라켓 디자인의 한 예이다. 이 예는 3종류의 함량과 3종류의 용기 크기로 판매되는 제품을 대상으로 한다. 여기서 15 mL와 500 mL의 HDPE 용기 크기가 실제로 극한 조건임이 증명되어야 한다. 각 선정 조합에 해당되는 배치를 완전 디자인과 마찬가지로 시점에 시험한다.

Table 1: 브라켓 디자인의 예 (Example of a Bracketing Design)

함량(Strength)		50 mg			75 mg			100 mg		
배치(Batch)		1	2	3	1	2	3	1	2	3
용기 크기 (Container Size)	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	150 ml	T	T	T				T	T	T

T = 검체 시험 (Sample tested)

2.4 매트릭스 방법 (Matrixing)

As defined in the glossary of the parent guideline, matrixing is the design of a stability schedule such that a selected subset of the total number of possible samples for all factor combinations would be tested at a specified time point. At a subsequent time point, another subset of samples for all factor combinations would be tested. The design assumes that the stability of each subset of samples tested represents the stability of all samples at a given time point. The differences in the samples for the same drug product should be identified as, for example, covering different batches, different strengths, different sizes of the same container closure system, and possibly, in some cases, different container closure systems.

모 가이드라인의 용어 정의에 규정되어 있는 바와 같이, 매트릭스 방법은 모든 요소 조합에 해당되는 검체 전체 가운데 일부 세트를 선정하여 지정 시점에 시험하는 안정성 시험 방법이다. 다음 시점에는 모든 요소 조합에 해당되는 검체 가운데 다른 세트를 시험한다. 이 방법은 특정 시점에서 시험 대상 검체 세트의 안정성이 모든 검체의 안정성을 대표한다고 가정한 것이다. 동일 의약품의 검체 차이로는 배치 차이, 함량 차이, 동일 용기/마개의 크기 차이, 그리고 경우에 따라서는 용기/마개 시스템 차이 등이 있다.

When a secondary packaging system contributes to the stability of the drug product, matrixing can be performed across the packaging systems.

이차 포장 시스템이 의약품 안정성에 영향을 준다면, 포장 시스템 전체에 걸쳐 매트릭스

방법을 적용할 수 있다.

Each storage condition should be treated separately under its own matrixing design. Matrixing should not be performed across test attributes. However, alternative matrixing designs for different test attributes can be applied if justified.

자체 매트릭스 디자인에 의거해 각 보관 조건을 별도로 처리한다. 매트릭스 방법을 시험 항목에 적용하지 않는다. 하지만 타당성이 있는 경우에는 시험 항목별 매트릭스 디자인을 적용할 수도 있다.

2.4.1 디자인 요소(Design Factors)

Matrixing designs can be applied to strengths with identical or closely related formulations. Examples include but are not limited to (1) capsules of different strengths made with different fill plug sizes from the same powder blend, (2) tablets of different strengths manufactured by compressing varying amounts of the same granulation, and (3) oral solutions of different strengths with formulations that differ only in minor excipients (e.g., colourants or flavourings).

동일 조성 또는 밀접하게 연관된 조성의 여러 함량 제품에 매트릭스 방법을 적용할 수 있다. 다음과 같은 예가 있지만 이에 국한되지 않는다. (1) 동일 파우더 블렌드로 만든 서로 다른 충전 플러그 크기의 함량이 서로 다른 캡슐 제품. (2) 동일 과립의 양을 다르게 하여 압착해 만든 서로 다른 함량의 정제. (3) 일부 중요하지 않은 첨가제(예, 착색제, 향미제)만 다르게 한 조제물로 만든 서로 다른 함량의 내용 액제.

Other examples of design factors that can be matrixed include batches made by using the same process and equipment, and container sizes and/or fills in the same container closure system.

이외에도 동일한 공정과 설비로 만든 배치와 동일 용기 마개 시스템의 용기 크기 및/또는 충전량에 매트릭스 방법을 적용할 수 있다.

With justification, matrixing designs can be applied, for example, to different strengths where the relative amounts of drug substance and excipients change or where different excipients are used or to different container closure systems. Justification should generally be based on supporting data. For example, to matrix across two different closures or container closure systems, supporting data could be supplied showing relative moisture vapour transmission rates or similar protection

against light. Alternatively, supporting data could be supplied to show that the drug product is not affected by oxygen, moisture, or light.

타당성이 있는 경우에는 예를 들어 서로 다른 용기 마개 시스템 또는 원료의약품과 첨가제의 상대적인 양이 변하거나 다른 첨가제를 사용하는 경우의 서로 다른 함량에 매트릭스 디자인을 적용할 수 있다. 일반적으로 타당성 입증은 근거 데이터로 바탕으로 한다. 예를 들어 두 개의 서로 다른 마개 또는 용기 마개 시스템에 매트릭스 방법을 적용할 때는, 상대 수증기 전파율 또는 유사한 차광 효과를 보여주는 근거 데이터를 제공할 수 있다. 아니면 산소, 습기 또는 빛이 의약품에 영향을 주지 않음을 보여주는 근거 데이터를 제시할 수 있다.

2.4.2 디자인 고려 사항(Design Considerations)

A matrixing design should be balanced as far as possible so that each combination of factors is tested to the same extent over the intended duration of the study and through the last time point prior to submission. However, due to the recommended full testing at certain time points, as discussed below, it may be difficult to achieve a complete balance in a design where time points are matrixed.

안정성 시험 예정 기간 동안과 제출 직전의 마지막 시점까지 각 요소 조합을 동일 수준에서 시험할 수 있도록, 최대한 균형 잡힌 매트릭스 디자인을 설계한다. 하지만 아래에서 설명하는 바와 같이, 특정 시점에서는 모든 시험이 필요하므로, 시험 시점의 매트릭스 디자인 시에 완벽한 균형을 달성하기 어려울 수 있다.

In a design where time points are matrixed, all selected factor combinations should be tested at the initial and final time points, while only certain fractions of the designated combinations should be tested at each intermediate time point. If full long-term data for the proposed shelf life will not be available for review before approval, all selected combinations of batch, strength, container size, and fill, among other things, should also be tested at 12 months or at the last time point prior to submission. In addition, data from at least three time points, including initial, should be available for each selected combination through the first 12 months of the study. For matrixing at an accelerated or intermediate storage condition, care should be taken to ensure testing occurs at a minimum of three time points, including initial and final, for each selected combination of factors.

시점 매트릭스 디자인에서는 초기와 말기에 모든 선정 요소 조합을 시험하며, 중간 시점에는 지정 조합의 일부만 시험한다. 승인 받기 이전에 예정 유효 기간에 대한 전체

장기 안정성 데이터를 제출할 수 없다면, 무엇보다도 배치, 함량, 용기 크기, 충전량 등 선정 조합 전체에 대하여 12개월 시점 또는 제출 직전 마지막 시점에 시험해야 한다. 이외에도 첫 12개월 시험 기간 동안 각 선정 조합에 대하여 초기 포함해 최소 3개 시점의 시험 데이터가 있어야 한다. 가속 조건 또는 중간 보관 조건 시험에 매트릭스 방법을 적용할 때는 각 선정 요소 조합에 대하여 초기 및 말기를 포함해 최소 3개 시점에 시험할 수 있도록 한다.

When a matrix on design factors is applied, if one strength or container size and/or fill is no longer intended for marketing, stability testing of that strength or container size and/or fill can be continued to support the other strengths or container sizes and/or fills in the design.

매트릭스 방법을 적용할 때 특정 함량 또는 용기 크기 및/또는 충전량에 해당되는 제품을 판매할 가능성이 없어도, 매트릭스 디자인에 포함된 다른 함량 또는 용기 크기 및/또는 충전량을 뒷받침하기 위해 해당 함량 또는 용기 크기 및/또는 충전량의 안정성 시험을 계속 진행할 수 있다.

2.4.3 디자인 예(Design Examples)

Examples of matrixing designs on time points for a product in two strengths (S1 and S2) are shown in Table 2. The terms "one-half reduction" and "one-third reduction" refer to the reduction strategy initially applied to the full study design. For example, a "one-half reduction" initially eliminates one in every two time points from the full study design and a "one-third reduction" initially removes one in every three. In the examples shown in Table 2, the reductions are less than one-half and one-third due to the inclusion of full testing of all factor combinations at some time points as discussed in section 2.4.2. These examples include full testing at the initial, final, and 12-month time points. The ultimate reduction is therefore less than one-half (24/48) or one-third (16/48), and is actually 15/48 or 10/48, respectively.

표 2는 2개 함량(S1, S2) 제품의 시험 시점 매트릭스 디자인의 예이다. "1/2 단축"과 "1/3 단축"은 완전 시험 디자인에 대비한 단축 전략을 의미한다. 예를 들어 "1/2 단축"은 완전 시험 디자인에서 2개 시점 가운데 한 개를 제외하고, "1/3 단축"은 3개 시점 가운데 한 개를 제외한다. 표 2의 예에서는 2.4.2에서 설명했듯이 일부 시점에서 모든 요소 조합의 전체 시험을 포함시켰기 때문에 1/2 단축과 1/3 단축보다 단축 규모가 더 적다. 이 예에서는 초기, 말기, 12개월 시점에 전체 시험을 실시하는 것으로 했다. 그러므로 실제

단축 규모는 1/2(24/48) 또는 1/3(16/48)보다 적은 15/48 또는 10/48이다.

Table 2: 2개 함량 제품의 시험 시점 매트릭스 디자인의 예(Examples of Matrixing Designs on Time Points for a Product with Two Strengths)

"1/2 단축(One-Half Reduction)"

시점(월)			0	3	6	9	12	18	24	36
함량	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T	T		T
	S2	Batch 1	T		T		T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T		T	T

T = 검체 시험(Sample tested)

"1/3 단축(One-Third Reduction)"

시점(월)			0	3	6	9	12	18	24	36
함량	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T
		Batch 2	T	T	T		T	T		T
		Batch 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	Batch 1	T		T	T	T	T	T	T
		Batch 2	T	T		T	T		T	T
		Batch 3	T	T	T		T	T		T

T = 검체 시험(Sample tested)

Additional examples of matrixing designs for a product with three strengths and three container sizes are given in Tables 3a and 3b. Table 3a shows a design with matrixing on time points only and Table 3b depicts a design with matrixing on time points and factors. In Table 3a, all combinations of batch, strength, and container size are tested, while in Table 3b, certain combinations of batch, strength and container size are not tested.

3개 함량과 3개 용기 크기 제품의 매트릭스 디자인에 대한 예가 표 3a와 3b에 정리되어 있다. 표 3a는 시험 시점만 대상으로 한 매트릭스 디자인이며, 표 3b는 시험 시점과 요소 모두의 매트릭스 디자인이다. 표 3a는 배치, 함량, 용기 크기의 모든 조합을 시험하며, 표 3b는 배치, 함량, 용기 크기의 일부 조합을 시험하지 않는다.

Tables 3a and 3b: 3개 함량과 3개 용기 크기 제품의 매트릭스 디자인 예(Examples of Matrixing Designs for a Product with Three Strengths and Three Container Sizes)

3a 시험 시점 매트릭스(Matrixing on Time Points)

함량(Strength)	S1			S2			S3		
용기 크기(Container size)	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Batch 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Batch 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Batch 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

3b 시험 시점/요소 매트릭스(Matrixing on Time Points and Factors)

함량(Strength)	S1			S2			S3		
용기 크기(Container size)	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Batch 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
Batch 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
Batch 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

주:

시험 시점(Time Point)(월)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

S1, S2, and S3 are different strengths. A, B, and C are different container sizes.

S1, S2, S3는 다른 함량을 의미하고, A, B, C는 다른 용기 크기를 의미한다.

T = 검체 시험(Sample tested)

2.4.4 적용 및 단축 정도(Applicability and Degree of Reduction)

The following, although not an exhaustive list, should be considered when a matrixing design is contemplated:

매트릭스 디자인을 고려할 때는 다음 사항을 고려한다(모든 것을 포괄하는 리스트는 아니다).

- knowledge of data variability
데이터 변동성에 관한 지식
- expected stability of the product
제품의 예상 안정성
- availability of supporting data
근거 데이터의 활용성
- stability differences in the product within a factor or among factors and/or
여러 요소 사이 또는 특정 요소의 변화에 따른 제품 안정성 차이
- number of factor combinations in the study
시험 대상 요소 조합의 수

In general, a matrixing design is applicable if the supporting data indicate predictable product stability. Matrixing is appropriate when the supporting data exhibit only small variability. However, where the supporting data exhibit moderate variability, a matrixing design should be statistically justified. If the supportive data show large variability, a matrixing design should not be applied.

일반적으로 근거 데이터로 제품 안정성을 예측할 수 있는 경우에 매트릭스 디자인을 적용할 수 있다. 근거 데이터가 매우 적은 수준의 변동성을 보여줄 때만 매트릭스 방법이 적절하다. 하지만 근거 데이터가 중간 수준의 변동성을 보여줄 때는, 매트릭스 디자인의 타당성을 통계적으로 입증해야 한다. 근거 데이터가 큰 변동성을 보여줄 때는 매트릭스 디자인을 적용할 수 없다.

A statistical justification could be based on an evaluation of the proposed matrixing design with respect to its power to detect differences among factors in the degradation rates or its precision in shelf life estimation.

분해 속도나 유효 기간 추정의 정밀성 측면에서 요소 사이의 차이를 검출할 수 있는 능력과 관련된 예정 매트릭스 디자인의 평가 결과를 바탕으로 통계적 타당성을 입증할 수 있다.

If a matrixing design is considered applicable, the degree of reduction that can be

made from a full design depends on the number of factor combinations being evaluated. The more factors associated with a product and the more levels in each factor, the larger the degree of reduction that can be considered. However, any reduced design should have the ability to adequately predict the product shelf life.

매트릭스 디자인을 적용할 수 있다고 판단되는 경우, 평가 대상 요소 조합의 수를 고려하여 완전 디자인에 대비한 단축 수준을 결정한다. 제품 관련 요소가 많고 요소별 수준이 많으면, 단축 수준을 더 크게 할 수 있다. 하지만 어떤 단축 디자인을 선택하건, 제품 유효 기간을 적절하게 예측할 수 있어야 한다.

2.4.5 잠재 리스크(Potential Risk)

Due to the reduced amount of data collected, a matrixing design on factors other than time points generally has less precision in shelf life estimation and yields a shorter shelf life than the corresponding full design. In addition, such a matrixing design may have insufficient power to detect certain main or interaction effects, thus leading to incorrect pooling of data from different design factors during shelf life estimation. If there is an excessive reduction in the number of factor combinations tested and data from the tested factor combinations cannot be pooled to establish a single shelf life, it may be impossible to estimate the shelf lives for the missing factor combinations.

수집 데이터의 양이 감소되므로, 시험 시점 이외 다른 요소의 매트릭스 디자인은 일반적으로 유효 기간 예측의 정밀도가 떨어지며 완전 디자인보다 더 짧은 유효 기간이 도출된다. 이외에도 그와 같은 매트릭스 디자인은 일부 주 영향 또는 상호 작용 영향을 감지하는 능력이 충분하지 않아, 유효 기간 추정 시에 각종 디자인 요소의 데이터를 부정확하게 처리할 수 있다. 시험 대상 요소 조합의 수를 과도하게 단축하고 시험한 요소 조합에서 확보한 시험 데이터를 처리하여 하나의 유효 기간을 설정할 수 없는 경우에는 생략한 요소 조합에 대하여 유효 기간을 추정하기가 불가능할 것이다.

A study design that matrixes on time points only would often have similar ability to that of a full design to detect differences in rates of change among factors and to establish a reliable shelf life. This feature exists because linearity is assumed and because full testing of all factor combinations would still be performed at both the initial time point and the last time point prior to submission.

시험 시점 매트릭스 디자인은 각종 요소 사이의 변화율 차이를 감지하고 신뢰성 있는 유효 기간을 설정하는데 있어서 완전 디자인과 유사한 능력을 가질 수 있다. 이와 같은 특징은

직선성을 가정하고 모든 요소 조합의 모든 시험을 초기와 제출 직전의 마지막 시점에 실시하기 때문에 가능하다.

2.5 데이터 평가(Data Evaluation)

Stability data from studies in a reduced design should be treated in the same manner as data from full design studies.

단축 디자인의 안정성 시험 데이터를 완전 시험 디자인의 데이터와 동일한 방식으로 처리한다.

gmpeye