

# 人用药品注册技术要求国际协调会

## ICH 三方协调指导原则

### 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和 矩阵法设计

#### Q1D

现行第四阶段版本  
2002年2月7日

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已提交给管理当局征询意见。在进程的第四阶段，最终的草案被推荐给欧盟、日本和美国的当局采纳。

#### Q1D 文件历程

原编码	历史	日期	新编码 2005年11月
Q1D	指导委员会批准作为第二阶段草案发布，对外征求意见。	2000年11月10日	Q1D
<b>现行第4版本</b>			
Q1D	指导委员会批准作为第四阶段草案推荐给 ICH 三方的法规机构采纳	2002年2月7日	Q1D

# 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计

## ICH 三方协调指导原则

2002年2月7日，在ICH指导委员会会议上进入ICH进程第四阶段，并推荐给ICH三方管理部门采纳。

## 目录

### 1、前言

1.1 指导原则的目的

1.2 背景

1.3 指导原则适用范围

### 2、指导原则

2.1 总则

2.2 简化设计的适用性

2.3 括号法

2.4 矩阵法

2.5 数据评估

# 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计

## 1、前言

### 1.1 指导原则的目的

本指导原则的目的是介绍在按照 ICH Q1A (R) 新原料药和制剂稳定性试验三方协调指导原则 (下文简称 ICH Q1A (R)) 进行稳定性试验时, 如何应用括号法及矩阵法。

### 1.2 背景

ICH Q1A (R) 指出了矩阵法和括号法在经过验证的情况下可以应用于新原料药及制剂的稳定性试验, 但并未提供进一步的指导原则。

### 1.3 本指导原则适用范围

本文件提供了括号法与矩阵法研究设计的指导原则。在可以应用括号法和矩阵法时, 本指导原则明确了具体的原则。提供的设计示例仅是为了举例说明, 不应当被当作唯一或最佳的设计。

## 2、指导原则

### 2.1 总则

一项完整的设计方案就是在所有时间点对全部设计因素的每个组合的样品都进行测试。简化的设计方案则是并非在所有的时间点对每个因素组合的样品都进行测试。当涉及到多种因素时, 简化的设计方案可替代完整设计方案。任何一种简化设计方案必须具备足够的预测复验期或货架期的能力。在考虑一种简化设计方案以前, 需要评估和验证相关的假设。还需要考虑由于收集数据的减少而得出与完整设计方案相比较短的复验期或货架期的潜在风险。

在进行简化设计研究期间, 如果有合理的依据, 并且试验仍符合完整设计和简化设计的原则, 可将简化方案变更为完整的试验方案或简化程度少的设计方案。然而, 如果因为设计的改变而造成样本量的增加, 则应对统计分析作合理的调整。一旦改变了设计方案, 在稳定性研究的剩余时间点, 就应该采用改变后的完整试验方案或简化程度少的方案进行试验。

## 2.2 简化设计的适用性

简化设计可应用于绝大多数药物制剂的正式稳定性研究。对于某些复杂的给药系统，因为有很多潜在的药物与装置的相互作用，则应提供进一步的合理性验证后才可应用。对原料药而言，矩阵法的应用有一定的限制，而括号法则通常不适用。

括号法或矩阵法的使用取决于下文详述的条件。任何简化设计方案都需要验证。某些情况下，本指导原则中所描述条件的应用是经过充分验证的。但有些情况下，则应提供进一步的验证。进行验证的类型和程度，取决于可得到的支持性数据。应用矩阵法时，应当考虑支持性数据所显示的数据波动性和产品稳定性。

括号法与矩阵法是基于不同原理的简化设计法。因此，若在一个设计方案中同时使用括号法与矩阵法，需谨慎考虑并进行科学验证。

## 2.3 括号法

如同 Q1A (R) 中词汇表所定义的，括号法是一种稳定性试验的设计方案，它仅对某些设计因素（如规格、包装容器尺寸和/或装量）处在极端水平的样品，与完整设计方案一样，在所有时间点进行测试。这种方案假设：任何中间水平样品的稳定性可以被所选择的极端水平样品的稳定性所代表。如果无法确证所选择的规格、容器和/或装量确实是极端水平，那么括号法不适用。

### 2.3.1 设计因素

设计因素是在稳定性研究中评估其对产品稳定性影响的变量（如规格、容器尺寸和/或装量）。

#### 2.3.1.1 规格

括号法可用于处方相同或相近的多个规格样品稳定性研究。例子包括但不限于：

（1）由相同粉末混合物、不同填充量制成的不同规格的胶囊；（2）由不同量的同种颗粒压制成的不同规格的片剂；和（3）处方仅在某些微量辅料（如着色剂、矫味剂）上有差别的不同规格的口服溶液剂。

经过验证，括号法可用于处方中原辅料比例不同的多个规格的研究中。这样的验证包括临床试验批次或开发批次不同规格样品的稳定性比较结果。如果各规格之间使用了不同的辅料，括号法一般不适用。

### 2.3.1.2 密闭容器尺寸和/或装量

括号法可应用于容器尺寸或者装量不同而其他保持不变的同种容器密闭系统的研究。但是，如果在容器尺寸和装量均发生变化的情况下使用括号法，就不能假设最大和最小的容器代表所有包装形态的极端水平。应通过比较密闭容器系统中可能影响产品稳定性的各种特性来谨慎选择包装形态的极端水平。这些特性包括容器壁厚度、封口的几何形状，表面积与体积之比，顶空与总体积比，每个剂量单位或单位装量体积的水蒸气透过率或氧气透过率等。

经过验证，括号法可以用于同种容器、不同封闭形态的研究。验证内容可以包括该系列容器密闭系统的相对通透率的讨论。

### 2.3.2 设计上的考虑和潜在风险

在研究工作开始以后，如果其中一种极端水平样品不再打算用于上市销售，那么该研究方案可以维持下去用以支持中间水平样品。还应承诺获得批准后对已上市的极端水平样品进行稳定性研究。

在应用括号法前，应评估它对复验期或货架期的影响。如果极端水平样品的稳定性不同，就不能认为中间水平样品比最不稳定的极端水平样品更稳定（即，中间水平样品的货架期不应超过最不稳定的极端水平样品的货架期）。

### 2.3.3 设计示例

括号法设计举例见表 1。该示例为某种制剂有三个规格和三种容器尺寸。在本例中，应证明 15mL 和 500mL 高密度聚乙烯（HDPE）容器确实代表极端水平。对于每一选定组合的批次，应如同在完整设计中一样，在每个时间点都进行测试。

表 1：括号法设计示例

规格		50mg			75mg			100mg		
批次		1	2	3	1	2	3	1	2	3
包装尺寸	15mL	T	T	T				T	T	T
	100mL									
	500mL	T	T	T				T	T	T

注：T=测试样品

## 2.4 矩阵法设计

如同 Q1A (R) 中词汇表所定义，矩阵法是一种稳定性试验的设计方案，它在指定的某些时间点对全部因素组合的总样品中的一个选定子集进行试验。在后续的时间点，对另一个具有全部因素组合的样品子集进行试验。该设计方案假设受试的每个样品子集的稳定性代表着所给时间点上所有样品的稳定性。对于同一种制剂，试验样品间的各种差异应一一确定，如：不同批次、不同规格、相同密闭系统的不同容器尺寸，以及可能的某些情况下的不同密闭系统。

当一种次级包装系统影响到制剂的稳定性时，可以将该包装系统归入矩阵。

每个贮存条件应进行独立的矩阵法设计，不能跨试验项目进行设计。但是，经过验证后，对于不同试验项目，可选用另外的矩阵法设计方案。

#### 2.4.1 设计因素

可将矩阵法应用到具有相同或相似处方的不同规格。例子包括但不限于：（1）由相同的粉末混合物，不同的填充量制成的不同规格的胶囊；（2）由不同量的同种颗粒压制成的不同规格的片剂；以及（3）处方中仅在某些微量的辅料（如着色剂或矫味剂）上有差别的口服溶液剂。

可以应用矩阵法的设计因素有：相同工艺与设备、包装容器尺寸和/或相同封闭系统下的不同装量的不同批次。

经过验证，可以把矩阵法运用到原辅料比例不同的、使用不同辅料的、或使用不同包装密闭系统的不同规格制剂。验证通常应有相关数据的支持。

例如，针对两种不同的封口或包装密闭系统应用矩阵法时，就应提供它们相对的水蒸汽透过率或具有相似的避光性的支持数据。或者，可提供制剂药品不受氧气，湿度和或光照影响的相关数据。

#### 2.4.2 设计上需考虑的因素

矩阵方案的设计应尽可能均衡，在整个拟定的研究期间和在申报前最后一个时间点，每个因素组合都能同等程度的测试。然而，如下所述，推荐的完全试验是在那些固定的时间点进行的，所以在对时间点进行矩阵法设计的方案中，要达到完全的均衡可能是困难的。

在对时间点进行矩阵法设计的方案中，应该在起始和结束的时间点对所有选定的因素组合进行测定，而在每个中间时间点仅仅对某些指定组合进行试验。如果在申报

时无法提供用来确定货架期的完整的长期试验数据，则关于批次、规格、容器尺寸和装量以及其他因素的所有选定组合，应该在第 12 个月或在申报前的最后一个时间点均进行测试。此外，在研究的前 12 个月，每个选定组合应提供包含 3 个时间点（包括起始时间点）的数据。在加速试验条件或中间储存条件下进行矩阵法设计时，对于每个选定的因素组合，应注意确保进行最少三个时间点的测试，包括最初和最终时间点。

当已进行关于设计因素的矩阵时，如果某个规格或包装容器尺寸和/或装量不再打算用于上市销售时，对该规格或容器尺寸和/或装量的稳定性试验可继续进行，以支持设计方案中的其他规格或包装尺寸和/或装量。

### 2.4.3 设计示例

某两个规格（S1 和 S2）制剂的针对时间点的矩阵法设计示例见表 2。术语“1/2 简化”和“1/3 简化”，是指对完整研究设计进行的简化策略。比如，1/2 简化是在完整研究设计的每两个时间点中去掉一个，而 1/3 简化则是在每三个时间点去掉一个。在表 2 的示例中，其简化程度少于 1/2 或 1/3。这是因为如同 2.4.2 节所述，所有因素组合在某些时间点要进行完整试验。这些示例包括在起始、结束和第 12 个月时间点的完整试验。所以最终的简化要比 1/2(24/48)或 1/3(16/48)少，实际上分别是 15/48 和 10/48。

表 2：某制剂两个规格关于时间点的矩阵法设计示例  
“二分之一简化”

时间点（月）			0	3	6	9	12	18	24	36
规格	S1	批次 1	T	T		T	T		T	T
		批次 2	T	T		T	T	T		T
		批次 3	T		T		T	T		T
	S2	批次 1	T		T		T		T	T
		批次 2	T	T		T	T	T		T
		批次 3	T		T		T		T	T

注：T=测试样品

“三分之一简化”

时间点（月）			0	3	6	9	12	18	24	36
规格	S1	批次 1	T	T		T	T		T	T
		批次 2	T	T	T		T	T		T
		批次 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	批次 1	T		T	T	T	T	T	T

		批次 2	T	T		T	T		T	T
		批次 3	T	T	T		T	T		T

注：T=测试样品

另一个有三个规格及三种容器尺寸的制剂的矩阵法设计示例见表 3a、3b。表 3a 是仅对时间点进行矩阵法设计，而表 3b 则是对时间点和因素进行矩阵法设计。在表 3a 中，批次、规格以及包装尺寸的所有组合都被测试；而在表 3b 中，某些组合不被测试。

表 3a 和 3b：三个规格三种包装容器尺寸某种制剂的矩阵法设计示例

3a. 时间点的矩阵法设计

规格	S1			S2			S3		
包装尺寸	A	B	C	A	B	C	A	B	C
批次 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
批次 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
批次 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

3b. 时间点和因素的矩阵法设计

规格	S1			S2			S3		
包装尺寸	A	B	C	A	B	C	A	B	C
批次 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
批次 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
批次 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

试验安排

时间点 (月)	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

注：S1、S2 和 S3 代表不同规格。A、B 和 C 代表不同的包装尺寸。T=测试样品

#### 2.4.4 简化设计的适用性和程度

设计一个矩阵方案时，应考虑如下因素，虽然它们还不够全面：

- (1) 了解数据的变异性；
- (2) 产品预期的稳定性；
- (3) 支持性数据的有效性；
- (4) 一个因素内或多个因素间产品稳定性的差异，和/或；



#### (5) 研究中因素组合的数量。

一般来说，如果支持性数据表明产品有可以预见的稳定性，则可采用矩阵法设计。如果支持性数据变异性很小，则说明运用矩阵是适当的。但是，如果支持性数据波动程度中等，就应该通过统计分析验证矩阵法设计的合理性。如果支持性数据波动很大，就不能采用矩阵法设计。

统计学验证，应基于该矩阵关于因素之间降解速率差异检测能力或货架期估算的准确度。如果一个矩阵法设计被认为是可采用的，其相对于完整设计的简化程度可根据被评价的因素组合数来决定。与产品相关的因素越多，每个因素的水平越多，可以简化的程度就越大。然而，任何简化设计都应有足够的预测产品货架期的能力。

#### 2.4.5 矩阵法设计的潜在风险

一个对除时间点以外因素的矩阵法设计，因收集数据量的减少，对货架期预估的准确性差一些，从而得出的货架期要比完整方案短一些。而且，这样的矩阵法设计方案也许没有足够的检测能力检测出某些主要因素或因素间相互作用的影响，因此在评估货架期时，会导致不同设计因素所得数据的错误汇总。如果在因素组合的试验数量上简化过度，这些试验数据就不能合并以建立一个有代表性的货架期，也就不可能估测那些缺失因素组合的货架期。

一个仅对时间点进行的矩阵研究设计，在检测各因素之间变化率的差异和建立一个可靠的货架期方面，常常与完整设计方案有相似的能力。这一特征的存在，是因为假设存在线性关系和申报前的起始时间点和的最后时间点都进行了所有因素组合的完整试验。

#### 2.5 数据评估

简化设计研究获得的稳定性数据的处理方式与完整试验设计相同。