

의약품 함량분석 정도관리에서의 변이 요인에 대한 통계분석

조 정 환[†]

숙명여자대학교 약학대학

(2007년 1월 24일 접수 · 2007년 2월 14일 승인)

Statistical Analysis on the Sources of Variance in Proficiency Test of Quantitative Analysis of Medicines

JungHwan Cho[†]

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Chungpadong-2-ka, Yongsan-ku, Seoul 140-742, Korea

(Received January 24, 2007 · Accepted February 14, 2007)

ABSTRACT – Proficiency test is an essential tool for ensuring analytical ability of analytical chemists and analytical institutes. Usually, the standard protocol for proficiency test is focused on acceptability of reported analytical results of participants by calculating z-scores and related diagnostic parameters. The ultimate goal of this process is to reveal the sources of variability of analytical results and to find the way to reduce their influence. In this study, the method of analysis of variance (ANOVA) was applied to the analytical data collected from quality control departments of pharmaceutical companies in KyungIn province in Korea in the year of 2000. As influencing factors of variability of analytical results, the use of internal standards for liquid and gas chromatography, the educational and professional background of participants, geological locations and yearly production sizes of participating companies were evaluated. To evaluate the variability in accuracy of analytical results, absolute differences from sample mean and sample median were used and to evaluate variability in precision of individual participants, the reported standard deviation of each participant was used. As a result, the use of internal standards in gas chromatographic analysis, participants' academic background and the yearly production sizes of pharmaceutical companies showed statistically significant influence to the accuracy and the precision of the reported analytical results used in this study.

Key words – Proficiency test, Accuracy, Precision, ANOVA

의약품에 대한 함량분석은 일정한 품질기준에 부합되는 안전성과 유효성을 갖춘 의약품을 확보하는 수단으로서 해당 대상 의약품의 유효성분 및 그 매질의 물리화학적 성질에 적합한 방법에 따라 수행되어야 한다. 또한 의약품을 생산하는 제약업체들은 자체적인 품질관리의 수단으로 나름의 판단에 따른 각종 분석을 실시하게 되는데 이들 업체의 자체적인 분석 결과의 신뢰성을 확인하기 위해서는 일정한 통계적 기준에 따른 오차 발생의 여부를 확인하여야 할 것이다. 또한 오차가 발생한다면 어떤 요인에 의한 것인지에 대한 정밀한 검토를 통해서 그 오차요인을 제거하는 노력을 기울여야 할 것이다.

주어진 분석상황에 대해서 각 시험 참가자가 자기 비견될 만한 방법론을 사용하여 그 분석결과를 상호비교하는 것을 “정도관리시험(proficiency test)”이라하며 “round robin” 방식

이라고도 한다. 정도관리는 일반적으로 시험 참가자들의 분석능력에 대한 증명으로 년 수차에 걸쳐서 시험결과를 내고 그 정확도를 확인받는데 반복적으로 이루어지지 않고 1회성인 경우 “협동시험”이라고 하기도 한다. 이러한 시험에 대한 기준적인 방법은 ISO에 의해서 규정 5723:1986 및 그의 보완판인 규정 5725-3:1994에 정의되어있다. 독일의 경우 DIN 38 402에 정의되어있고, 특별히 살충제의 경우에는 CIPAC(Collaborative International Pesticide Analytical Council)에서 규정을 정하고 있기도 한다. AOAC(Association of Official Analytical Chemistry)에서도 분석법에 대한 정도관리의 방법을 제안하고 있으며, 이 내용은 IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry)에서 좀 더 구체적으로 다루어지고 있다. 또한 ISO, IUPAC 및 AOAC에 의해서 공동으로 제안된 “International harmonized protocol for proficiency testing of (chemical) analytical laboratories”에서 자세한 내용이 다루어지고 있다. 이러한 가이드라인에 따라서 각국의 정부기관들은 여러형태로 그 통제하에 있으

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)710-9580, E-mail : jcho@sookmyung.ac.kr

면서 각종 분석의 주체가 되는 기관들을 대상으로 매년 반복적으로 정도관리를 시행하고 있고 그러한 연구를 진행하는 국가가 증가하고 있다.^{1,4)}

본 연구에서는 경기지방 식품의약품안전청 관리 지역내의 제약회사들을 대상으로 2가지 약물(엑체크로마토그래피 및 기체크로마토그래피에 의해서 분석되는 물질)을 각 2개의 농도(고농도, 저농도)로 표준적인 방법으로 조제하여 분배하여 각 제약회사의 분석담당자들이 각기 선택한 세부적인 방법에 따라 정해진 분석조건으로 분석하여 그 결과를 제출하도록 하였다. 이 자료를 기준으로 각 참여기관에서의 내부표준 물질의 사용여부, 분석자 정보(전공 및 분석업무 경력기간), 해당기관의 의약품 생산규모(금액기준), 지역 등의 자료가 측정결과에 미치는 영향의 존재여부를 확인하기 위해서 유의성검증을 위한 통계분석을 실시하였다.

재료 및 실험 방법

가. 실험재료

본 연구에 사용된 의약품은 이부프로펜(ibuprofen) 정 및 소브레롤(sobrerol) 캡슐으로서 각 주성분은 각기 식약청고시 및 약전 규격에 부합되는 것을 원료로 하여 각기 고농도와 저농도의 2가지 농도로 일괄 조제되어 참여 제약회사에 제공하였으며 해당 제제를 제조하는데 사용된 주성분 원료의 약품을 정량을 위한 표준품으로 제공하였다. 이부프로펜 정 의 경우는 165 mg/tablet 및 245 mg/tablet의 함량으로 소브레롤 캡슐의 경우에는 65 mg/capsule 및 225 mg/capsule의 함량으로 제조되었다. 이 연구에 사용된 모든 자료는 경인지방식품의약품안전청이나 참여한 제약회사의 어떤 형태의 공식적인 입장과도 무관하며 제시된 자료들의 순서는 참여자의 어떠한 신원과도 연관되지 않은 임의의 순서일 뿐임도 밝혀둔다. 또한 이 연구에서의 모든 판정은 저자가 지문위원으로 참여한 2000년도 경인지방식품의약품안전청의 정도관리 사업의 공식적인 사업내역과는 무관하며 단순히 분석결과의 오차발생 요인에 대한 통계적 접근의 과정에서 자료는 예시의 의미로만 사용되었음을 밝혀둔다. 이 연구에서 통계처리에 사용된 원시자료는 이전에 발표된 “의약품 분석에 대한 정도관리에서의 z-스코어에 의한 평가에 대한 대안”의 것과 동일하다.⁵⁾

나. 분석조건

주어진 분석의 방법은 식품의약품안전청고시 및 대한약전을 참고하여 각 참여 제약회사의 분석담당자가 결정하도록 하였다. 다만 소브레롤은 기체크로마토그래피에 의한 분석으

로 정량하도록 하였고, 이부프로펜은 액체크로마토그래피에 의한 분석으로 정량하도록 요청하고 구체적인 분석의 조건이나 방법은 각 분석담당자의 분석환경 등을 고려하여 자율적인 판단에 따라 결정하도록 하였다. 다만 분석결과의 보고서에는 실제 사용된 분석의 구체적인 조건(전처리법, 분석에 사용된 기기 및 기종, 기기 작동 조건) 및 분석결과 등을 기록하도록 하고 분석의 결과로 얻어진 모든 기기출력 원시 자료들과 함께 최종 계산결과를 같이 제출하도록 하였다.

다. 통계분석

평균 편차, 중간값 편차 및 분산분석 - 정도관리시험 참여자들의 분석결과의 변동에 미치는 요인들을 비교하기 위하여 분석결과의 변동값을 설정할 필요가 있다. 이를 위하여 참여자들의 이부프로펜 정 및 소브레롤 캡슐의 각 2가지 농도의 제제들에 대한 분석결과값들의 분석대상별 평균 및 중간값을 얻고 이를 기준으로 개별 분석결과값들의 편차를 얻었다.^{6,7)}

평균 편차: $|x_i - x_{mean}|$

중간값 편차: $|x_i - x_{median}|$

정도관리시험 각 참여자, 소속제약사 및 시험조건에 대한 정보를 모두 그 내용과는 무관한 알파벳의 코드로 단일맹검의 형식으로 전달된 것을 대상으로 같은 코드로 표시된 자료를 같은 수준(군)의 자료로 하여 분산분석을 실시하였다. 사용된 조건별 수준들은 다음과 같다. 우선 내부표준물질의 경우에는 그 사용여부에 따른 코드로 “I” 및 “O”로 표시되어 2개의 수준이 있었다. 이는 액체크로마토그래피법으로 분석된 이부프로펜정의 2개 농도의 제제와 기체크로마토그래피법으로 분석된 소브레롤 캡슐 2개 농도의 제제에 대해서 같은 방법으로 코드가 적용되었다. 모든 참여자의 내부표준물질의 사용여부는 총 4개 제제에 대한 시험에서 모두 동일하지는 않았지만, 같은 종류의 분석법에 대해서는 동일하게 적용하였다. 각 참여자의 대학에서의 전공분야는 “약학”, “화학”, “화학공학” 및 “기타 화학과 무관한 학과” 등으로 4가지 수준을 “w”, “x”, “y” 및 “z”로 하였고 어느 코드가 어느 전공에 해당되는지에 대한 사전정보 없이 코드만을 기준으로 분산분석이 이루어졌다. 다만, 이들 코드들 간의 조합이 시험되었고, 그 결과 사후 확인에 따라 약학, 화학, 화학공학 등의 화학관련 전공과 기타전공 간의 유의한 차이를 검토했던 것이 됨을 알 수 있었다. 경력의 경우에는 해당 업무 종사기간(년)을 기준으로 3년이하, 3~5년, 5년 이상 등으로 구분한 것을 “H”, “L” 및 “M” 등으로 코드로만 표시된 것으로 분산분석을 실시하고 그 조합들도 시험해 보았다. 시험

에 참여한 제약기업의 총 연간생산액규모를 기준으로 “a”, “b”, “c” 및 “d”의 4개 구간을 설정하여 이를 수준으로 하여 분산분석을 실시하고 이들의 조합에 대해서도 분산분석을 실시하였다. 마지막으로 참여기업의 지리적 위치를 “동북(NE)”, “서북(NW)”, “동남(SE)” 및 “서남(SW)”로 분류하여 이를 임의로 “A”, “B”, “C” 및 “D”로 코드로 표시된 것을 기준으로 하여 수준을 설정하여 분산분석을 실시하였다.

이 연구에서 이루어진 모든 분산분석에서 통계적으로 유의한 차이의 존재여부를 판단하는 기준으로 위험률은 5% ($\alpha=0.05$)로 설정하였다. 즉 계산된 확률(Probability>F)이 0.05보다 작은 경우에 유의한 차이가 증명된 것으로 간주하였다.

계산 - 이 연구에서 언급된 모든 자료의 계산결과는 MATLAB Ver. 6.5(MathWorks, USA)를 써서 해당 언어의 문법에 따라 직접 프로그래밍하여 얻어진 것이다. 프로그램에 사용된 분산분석은 F-비(F-Ratio)를 계산하는 일반적인 계산방법을 따라 구성되었다. 자세한 계산식은 참고문헌에서 제시된 것을 사용하였다.⁸⁾

결과 및 고찰

가. 내부표준물질의 사용

일반적으로 크로마토그래피에서 내부표준물질을 사용하는 것은 시료전처리과정에서의 시료손실이나 사용되는 반응조건에서의 수율, 추출효율 등에 대한 보상이나 크로마토그래피의 시행에 있어서 시료주입량의 편차에 대한 보상 등이 그 주된 이유가 된다고 할 수 있다.⁹⁾ 특히 기체크로마토그래피

에 있어서는 액체상의 시료를 뜨거운 주입부를 통해서 주입할 때의 주입량의 절대량에 있어서 오차가 많이 발생하는 것이 일반적이어서 내부표준물질의 사용이 시료주입량의 변동요인을 보상하는데 더욱 중요하다고 할 수 있다. Table I은 액체크로마토그래피에 의해서 분석된 이부프로펜 정제의 분석결과값의 평균값 및 중간값에 대한 편차가 내부표준물질 사용여부에 따라 유의한 차이를 분산분석으로 검토한 결과이다. 그 결과 고농도, 저농도의 2가지 제제 모두에서 보고된 편차에서 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 즉, 액체크로마토그래피에서의 내부표준물질의 사용여부는 이 정도관리시험의 참여자들이 보고한 분석값의 정확도에는 유의한 영향을 주지 않았다고 볼 수 있다. 한편 기체크로마토그래피로 분석된 소브레롤 캡슐의 경우에는 Table II에 보인바와 같이 저농도 및 고농도의 2개 제제 모두에서 미리 설정한 위험률 ($\alpha=0.05$)보다 작은 확률이 얻어져서 분석의 정확도에 내부표준물질의 사용여부는 유의한 영향을 주는 것으로 볼 수 있다. 얻어진 확률을 통해서 저농도보다는 고농도에서 더욱 현저한 정확도의 차이가 존재할 가능성을 볼 수 있다. 같은 주입량에서 고농도의 시료가 절대량에 있어서 더 큰 편차를 가져올 수 있으므로 이러한 결과가 얻어지는 것으로 볼 수 있다. 한편 편차의 계산에 있어서 중간값을 사용한 경우와 평균값을 사용한 경우에는 통계적 결론에 특별한 차이가 있다고 보기는 어려웠다.

나. 시험 참여자의 전공

정도관리시험의 참여자의 전공은 4개의 수준으로 정리되고 그들 분석결과값들에 대한 분산분석을 실시하여 그 결과

Table I-F-statistics and Probability of ANOVA on the Use of Internal Standards for Liquid Chromatographic Analysis of Ibuprofen Formulations

	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
F-statistics	0.396	0.454	0.427	0.413
Probability (>F)	0.530	0.502	0.515	0.522
Judgements ($\alpha=0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

Table II-F-statistics and Probability of ANOVA on the Use of Internal Standards for Gas Chromatographic Analysis of Sobrerol Formulations

	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
F-statistics	6.06	5.93	18.5	17.8
Probability (>F)	0.0154	0.0164	3.75×10^{-5}	5.03×10^{-5}
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.

Table III—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Academic Majors of Experimenters who did Liquid Chromatographic Analysis of Ibuprofen Formulations**(a) Four Groups of Academic Majors: Pharmacy, Chemistry, Chemical Engineering and Others**

4 Groups of Majors	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	1.89	1.88	0.805	0.812
Probability ($>F$)	0.136	0.137	0.494	0.490
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

(b) Two Groups of Academic Majors: Chemistry-related and Chemistry-unrelated

2 Groups of Majors	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	5.25	5.21	2.20	2.22
Probability ($>F$)	0.0239	0.0244	0.141	0.139
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Sig.	Sig.	Not Sig.	Not Sig.

Table IV—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Academic Majors of Experimenters who did Gas Chromatographic Analysis of Sobrerol Formulations**(a) Four Groups of Academic Majors: Pharmacy, Chemistry, Chemical Engineering and Others**

4 Groups of Majors	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	5.65	5.61	12.4	11.9
Probability ($>F$)	0.0012	0.0013	4.80×10^{-7}	8.92×10^{-7}
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.

(b) Two Groups of Academic Majors: Chemistry-related and Chemistry-unrelated

2 Groups of Majors	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	16.0	15.7	37.8	36.0
Probability ($>F$)	1.15×10^{-4}	1.31×10^{-4}	1.26×10^{-8}	2.01×10^{-8}
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.

는 Table III(a) 및 Table IV(a)에 표시하였다. 또한 별도로 그 수준들의 여러 조합들이 시험되었는데 최종적으로 단일 맹검시험의 사후 확인결과 화학관련 전공자와 그 외 화학과 는 무관한 전공자의 분석 결과값들에 대한 분산분석을 실시 하여 그 결과를 Table III(b) 및 Table IV(b)에 표시하였다. 우선 이부프로펜 정에 대한 분석결과를 보면 4개 전공자들의 결과값들의 정확도에 대한 분산분석은 전공간에 유의한 차이를 확인할 수 없는 것으로 나타났고 이는 고농도 및 저 농도 제제 모두에서 동일한 결론이었다. 한편 이부프로펜 정 의 분석결과의 정확도를 화학관련 전공자와 비전공자로 구 분하여 분산분석한 경우에는 저농도의 이부프로펜 정 의 분 석에 있어서 시험 참여자 전공의 화학관련성 여부가 분석결

과값의 정확도에 유의한 차이를 가져옴을 확인할 수 있었 다. 한편 소브레롤 캡슐의 분석에 있어서는 시험 참여자의 전공을 4개 수준으로 분류한 경우 및 화학관련 전공 및 비 전공으로 2개 수준으로 분류한 경우 모두에서 고농도, 저농 도 제제를 불분하고 모두 분석결과값의 정확도에 전공이 유 의한 차이를 가져옴을 확인할 수 있었다. 이는 기체크로마 토그래피법의 경우에 화학적 분석에 대한 실질적인 배경지 식과 상황대처능력 및 분석화학에 대한 기초소양 등의 개 인의 분석자로서의 자질이 분석결과에 중요한 영향을 주고 있는 것으로 생각될 수 있는 것으로 보여 진다. 따라서 이 결과는 의약품의 바른 품질관리를 위해서는 품질관리업무 를 위한 화학적 분석업무에 화학관련 배경지식을 충분하게

Table V—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Number of Career Years of Experimenters who did Liquid Chromatographic Analysis of Ibuprofen Formulations

3 Groups of Careers	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	0.388	0.263	0.385	0.378
Probability ($>F$)	0.679	0.769	0.681	0.686
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

Table VI—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Number of Career Years of Experimenters who did Gas Chromatographic Analysis of Sobrerol Formulations

3 Groups of Careers	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	0.124	0.166	0.764	0.630
Probability ($>F$)	0.883	0.847	0.468	0.534
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

갖춘 분석자의 투입이 반드시 필요한 것임을 시사한다고 할 수 있다.

다. 시험 참여자의 분석업무 종사 경력기간

시험참여자의 분석업무 종사 기간을 3개의 구간으로 설정하여 분산분석을 실시하고 다시 2개의 조합들로 구분하여 분산분석을 실시하였는데 어떤 경우에도 분석결과값의 정확도에 이 경력기간의 구분이 유의한 영향을 미친다는 결론을 얻을 수는 없었다. 이 분산분석의 결과는 Table V 및 Table VI에 표시하였다. 시험참여자의 전공의 경우와는 달리 해당 분석업무에 종사한 기간은 5년 이상이 되어도 본 연구의 대상이 된 분석업무에 있어서의 정확도에 유의한 차이를 주지 못했음을 알 수 있다. 이 결과만을 놓고 볼 경우에 기초적인 튼튼한 화학적 소양의 여부가 해당분석업무 종사 경력기간의 장단에 비해서 분석결과에 있어서 더욱 중요한 영향을 주고 있다고 보여 진다. 이는 또한 분석업무의 단순 반복으로는 분석 결과의 정확도에 변화가 나타나기는 어렵고 화학 특히 분석화학에 대한 기초 지식적 소양의 양성이 우선적으로 필요한 것으로 보여 진다.

라. 참여기업의 지리적 위치

정도관리시험 참여자의 소속 기업의 지리적 위치를 경인 지역의 4개 지역으로 나누어서 그 분석결과값에 대한 분산 분석을 실시한 것은 시험 참여자들간의 상호 정보교환의 용이성에 따른 문제의 우려에 대한 검토를 위한 것이었지만, Table VII과 Table VIII에서 보인바와 같이 분석결과값의 정확도에 있어서는 어떤 경우에도 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 이는 우려할 수준의 문제가 이 연구에 있어서 존재하지 않았다는 결론을 가능하게 한다.

마. 참여기업의 연간 생산금액

정도관리시험 참여자의 소속 기업의 연간매출규모를 4개의 수준으로 구분하여 분석결과값의 정확도에 대해서 분산 분석을 실시한 결과는 Table IX(a) 및 Table X(a)에 표시한 바와 같다. 그 결과 이부프로펜 정의 경우에는 저농도 제제의 분석결과값의 정확도가 매출규모에 의해서 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 이러한 차이는 수준들의 임의 조합들 중에서 단일맹검시험의 사후확인결과 생산금액 100억을 기준으로 그 이상이 되는 기업과 그 이하가 되는 기업

Table VII—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Company Locations of Liquid Chromatographic Analysis of Ibuprofen Formulations

4 Locations (NE, NW, SE, SW)	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	0.120	0.102	0.535	0.527
Probability ($>F$)	0.948	0.958	0.659	0.665
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

Table VIII—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Number of Career Years of Experimenters who did Gas Chromatographic Analysis of Sobrerol Formulations

4 Locations (NE, NW, SE, SW)	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	0.475	0.451	1.35	1.40
Probability ($>F$)	0.700	0.717	0.261	0.245
Judgements ($\alpha = 0.05$)	<i>Not Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>

Table IX—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Production Sizes of Company where Liquid Chromatographic Analysis of Ibuprofen Formulations was done

(a) Four Groups of Production Sizes per Year

4 Groups of Production Sizes	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	3.56	3.31	0.955	0.961
Probability ($>F$)	0.0166	0.0229	0.417	0.414
Judgements ($\alpha = 0.05$)	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>

(b) Two Groups of Production Sizes per Year: Over and Under 10 Billion Korean Won

2 Groups of Production Sizes	Ibuprofen of low concentration		Ibuprofen of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	10.3	9.35	1.48	1.48
Probability ($>F$)	0.0017	0.0028	0.226	0.227
Judgements ($\alpha = 0.05$)	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>	<i>Not Sig.</i>

Table X—*F*-statistics and Probability of ANOVA on the Production Sizes of Company where Gas Chromatographic Analysis of Sobrerol Formulations was done

(a) Four Groups of Production Sizes per Year

4 Groups of Production Sizes	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	4.92	4.73	3.04	3.42
Probability ($>F$)	0.0033	0.0038	0.0323	0.0199
Judgements ($\alpha = 0.05$)	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>

(b) Two Groups of Production Sizes per Year: Over and Under 10 Billion Korean Won

2 Groups of Production Sizes	Sobrerol of low concentration		Sobrerol of high concentration	
	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $	$ x_i - x_{median} $	$ x_i - x_{mean} $
<i>F</i> -statistics	15.0	14.4	8.56	9.90
Probability ($>F$)	1.84×10^{-4}	2.41×10^{-4}	0.0042	0.0021
Judgements ($\alpha = 0.05$)	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>	<i>Sig.</i>

에서 제출한 자료 사이에서 더욱 현저하게 나타나는 것도 확인할 수 있었다. 소브레롤 캡슐의 분석에 있어서는 모든 경우에 참여기업의 연간 생산금액 수준에 따른 분석결과의 정확도에 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었고, 이러한 정

확도의 차이는 생산금액 100억을 기준으로 하는 경우에 더욱 현저함도 확인할 수 있었다. 또한 이러한 정확도의 차이는 고농도보다는 저농도에서 더욱 뚜렷했음도 확인되었다. 이는 해당 기업의 생산액 규모가 크다는 것이 분석결과에 직

접적인 영향을 준 것이기보다는 생산액 규모가 큰 기업 일 수록 각종 생산기반 설비, 기술 및 인력 등에 있어서 더욱 나은 여건을 유지할 수 있기 때문인 것으로 추정될 수 있다.

바. 정도관리시험 참여자의 분석결과값의 개별 참여자별 정밀도에 대한 여러 요소들의 영향

정도관리시험 참여자들은 주어진 해당시료에 대해 3회 이상 반복시험하여 그 결과를 모두 제출하도록 하였고 수집된 자료는 3~5회의 분석결과에 대한 것이었다. 이들 해당 참여자들의 반복시험에서 얻어진 결과값들의 표준편차를 해당 참여자들의 분석값의 정밀도로 간주하여 이 정밀도가 앞에서 검토되어진 내부표준물질의 사용, 참여자의 전공, 경력기간, 해당 제약업체의 지리적 위치, 연간 생산금액 등의 각 수준에 따른 유의한 차이를 보이는지의 여부도 확인하였다. Table XI에서는 내부표준물질의 사용여부에 따른 분산분석의 결과를 보였다. 이에 따르면 개별적인 참여자의 분석값의 표준편차로 표시된 개별적인 정밀도는 내부표준물질의 사용여부에 따라 고농도에서는 모두 통계적으로 유의한 영향을 받고 있는 것으로 보여진다. 이는 고농도의 경우에 주입량에

있어서의 약간의 차이도 절대량에 있어서 좀 더 큰 차이로 나타날 수 있는 개연성과 관련되어 있다고 추정된다. 내부표준물질을 사용하는 경우에는 동일한 분석자의 반복적인 시료주입에 있어서의 주입량의 절대량의 변화가 자동으로 상쇄되는 효과가 있어서 정밀도에 유리하게 작용하는 것으로 추정될 수 있다.

참여자의 전공이 개별분석결과와 정밀도에 미치는 영향은 Table XII에 표시된 분산분석의 결과와 같다. 이에 따르면 대체적으로 액체크로마토그래피로 분석되어진 이부프로펜 정 의 경우에는 전공에 따른 정밀도에 유의한 차이가 없었고, 다만 화학관련 및 비관련의 2개 수준으로 구분한 경우에 고 농도에서는 유의한 차이가 있었고, 저농도의 경우에는 확률 0.0541로서 기준이 된 0.05에 근접하기는 했지만 유의한 차 이라고 볼 수는 없었다. 반면에 소브레롤 캡슐의 분석에 있 어서는 분설결과와 개별 참여자의 개별 분석 정밀도가 모든 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 나타나서 앞에서 다루어 진 분석의 정확도와 함께 분석의 정밀도에 있어서도 참여자 의 전공이 분석결과에 현저한 영향력을 가지고 있음을 확인 할 수 있었다.

Table XI—F-statistics and Probability of ANOVA with Experimenters' Precision on the Use of Internal Standards for Chromatographic Analysis of Ibuprofen and Sobrerol Formulations

	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
F-statistics	1.40	5.08	0.721	8.60
Probability (>F)	0.240	0.0262	0.397	0.0041
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Sig.	Not Sig.	Sig.

Table XII—F-statistics and Probability of ANOVA with Experimenters' Precision on the Experimenters' Academic Majors who did Chromatographic Analysis of Ibuprofen and Sobrerol Formulations

(a) Four Groups of Academic Majors: Pharmacy, Chemistry, Chemical Engineering and Others

4 Groups of Academic Majors	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
F-statistics	1.62	1.96	3.53	5.35
Probability (>F)	0.190	0.124	0.0173	0.018
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Sig.	Sig.

(b) Two Groups of Academic Majors: Chemistry-related and Chemistry-unrelated

2 Groups of Academic Majors	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
F-statistics	3.79	5.83	9.62	10.4
Probability (>F)	0.0541	0.0174	0.0024	0.0017
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Sig.	Sig.	Sig.

Table XIII—*F*-statistics and Probability of ANOVA with Experimenters' Precision on the Experimenters' Careers who did Chromatographic Analysis of Ibuprofen and Sobrerol Formulations

	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
<i>F</i> -statistics	0.391	0.137	0.443	1.72
Probability (> <i>F</i>)	0.677	0.872	0.643	0.184
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

참여자의 분석업무 경력기간이 분석결과값의 개별 정밀도에 미치는 영향에 대한 분산분석의 결과는 Table XIII에 보인바와 같다. 분석결과값의 정확도의 경우와 마찬가지로 정밀도의 경우에도 모든 경우에 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 즉, 이 연구에서 다루어진 분석대상 시료들에 대한 분석의 정확도나 정밀도 어느 것에도 해당 참여자가 의약품분석에 종사한 경력기간이 유의한 영향을 주지 못하였음을 보여주고 있다고 할 수 있고, 오히려 위에 언급된 바와 같이 해당 참여자의 전공 및 그에 따른 분석화학관련 기초소양이 더 중요한 요소일 수 있다고 보여 진다.

참여기업의 지역이 참여자의 분석결과값의 개별 정밀도에

미치는 영향은 Table XIV에 보인바와 같다. 대체적으로 정확도의 경우와 마찬가지로 지역에 따른 유의한 차이를 볼 수 없었지만, 소브레롤 캡슐 저농도의 경우에 분석값의 참여자별 개별 정밀도에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 그러나 이 단일 결과만으로 해당 특정 지역의 참여자간 정보 교환 등의 우려가 있다고 보기는 어렵다고 사료된다. 다만, 그러한 이런 종류의 정도관리시험에서 정보교환의 문제가 발생할 소지에 대해서 정도관리시험의 설계 단계에서 시료의 준비와 제공에 관한 적절한 장치를 갖추는 것이 필요할 수 있다고 보여 진다.

참여기업의 연간 생산금액의 수준이 참여자의 분석결과값

Table XIV—*F*-statistics and Probability of ANOVA with Experimenters' Precision on the Company Location where Chromatographic Analysis of Ibuprofen and Sobrerol Formulations was done

4 Locations (NE, NW, SE, SW)	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
<i>F</i> -statistics	0.786	0.235	5.24	1.13
Probability (> <i>F</i>)	0.504	0.872	0.0020	0.340
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Not Sig.	Not Sig.	Sig.	Not Sig.

Table XV—*F*-statistics and Probability of ANOVA with Experimenters' Precision on the Production Sizes of Company where Chromatographic Analysis of Ibuprofen and Sobrerol Formulations was done

(a) Four Groups of Production Sizes per Year

4 Groups of Production Sizes	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
<i>F</i> -statistics	3.88	1.08	0.389	2.01
Probability (> <i>F</i>)	0.0112	0.362	0.761	0.117
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Not Sig.

(b) Two Groups of Production Sizes per Year: Over or Under 10 Billion Korean Won

2 Groups of Production Sizes	Ibuprofen		Sobrerol	
	Low Conc.	High Conc.	Low Conc.	High Conc.
<i>F</i> -statistics	11.5	1.38	1.13	4.51
Probability (> <i>F</i>)	9.57×10^{-4}	0.243	0.290	0.0359
Judgements ($\alpha = 0.05$)	Sig.	Not Sig.	Not Sig.	Sig.

의 개별 정밀도에 미치는 영향은 Table XV에 보인바와 같다. 연간 생산금액을 4개의 수준으로 하여 분산분석을 한 경우와 100억원을 기준으로 2개의 수준으로 하여 분산분석을 한 경우의 모두에서 이부프로펜 정제의 분석에 있어서는 저농도의 것에서, 소브레를 캡슐의 분석에 있어서는 고농도의 것에서 참여자의 분석결과값의 개별 정밀도가 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 분석의 정밀도도 정확도의 경우와 마찬가지로 참여기업의 규모가 간접적으로 분석기술의 품질에 영향을 주고 있음을 확인할 수 있었다.

사. 분산분석의 요인간 교호작용

연구에 사용된 요인들 간에 교호작용이 존재할 가능성을 확인하기 위하여 2-원 분산분석(2-way ANOVA)을 실시하였다. 저농도의 이부프로펜 정제에 대한 분석결과의 중간값 편차에 대하여 분석자의 전공과 참여기업의 연간생산액 규모를 기준으로 한 2-원 분산분석의 결과는 Table XVI에 표시한 바와 같다. Table XVI(a)는 전공은 4개 수준으로 하고 생산액 규모도 4개 수준을 설정한 경우의 분산분석표로서 이에 따르면 교호작용(X1*X2)에 의한 F-값이 1.968이고 이에 대한 확률이 0.051로 계산되었다. 이는 미리 설정한 유의수준인 0.05보다 크므로 주어진 의약품 분석의 정확도에 교호작용에 따른 유의한 차이가 없다는 결론이 된다. Table XVI(b)는 전공을 화학 관련과 비관련으로 2개 수준으로 하고 생산액 규모도 100억원을 기준으로 2개 수준으로 한 경우의 분산분석표로서 이에 따르면 교호작용(X1*X2)에 의한

F-값이 14.997이고 이에 대한 확률이 1.84×10^{-4} 로 계산되었다. 이는 미리 설정한 유의수준인 0.05보다 현저히 작은 값이므로 주어진 의약품의 분석의 정확도에 참여기업의 생산액 규모와 분석자의 전공 사이의 교호작용이 유의한 영향을 주고 있음을 보여준다고 할 수 있다. 즉, 생산액 규모가 큰 회사가 의약품 분석업무에 적합한 전공소양을 가진 직원을 확보하여 분석업무를 수행하게 할 수 있다는 것이 분석업무의 정확도에 영향을 준다고 할 수 있다.

한편 저농도의 소브레를 캡슐을 대상으로 한 분석결과와 중간값 편차에 대하여 분석자의 전공과 참여기업의 연간생산액 규모를 기준으로 한 2-원 분산분석의 결과는 Table XVII에 표시한 바와 같다. Table XVII(a)는 전공은 4개 수준으로 하고 생산액 규모도 4개 수준을 설정한 경우의 분산분석표인데 이 경우 2개 요인의 수준들 중 해당 조합에 자료가 없는 경우가 있어서 각 요인의 자유도(d.f.)가 모두 2로 되었다. 이 분산분석표에 따르면 교호작용(X1*X2)에 의한 F-값이 2.209이고 이에 대한 확률이 0.033으로 계산되었다. 이는 미리 설정한 유의수준 0.05보다 작은 값이므로 소브레를 캡슐의 기체크로마토그래피법에 따른 분석의 정확도에 전공 및 생산액 규모의 2개 요인을 모두 4개 수준으로 한 경우의 이 2개 요인의 교호작용이 유의한 차이를 가져오는 것으로 볼 수 있다. 또한 전공을 화학 관련 및 비관련의 2개 수준으로, 생산액 규모도 100억원을 기준으로 2개 수준으로 한 경우는 Table XVII(b)에 표시한 바와 같은데 이 경우의 확률값이 9.65×10^{-5} 로 계산되어 분석자의 전공과 참여기업

Table XVI—Two-way ANOVA with Liquid Chromatographic Analysis of Ibuprofen on the Academic Majors of Experimenters and the Production Sizes of Participating Company. [$x_i - x_{median}$] values from analysis of low concentration tablets are used for the test

(a) Four Academic Majors and Four Production Sizes

Source	Sum of Squares	d.f.	MS	F	Prob>F
Major (X1)	6.75	3	2.25	0.307	0.820
Production Size (X2)	10.17	3	3.39	0.463	0.709
X1*X2	129.66	9	14.41	1.968	0.051
Error	710.17	97	7.32		
Total	949.59	112			

(b) Two Academic Majors and Two Production Sizes

Source	Sum of Squares	d.f.	MS	F	Prob>F
Major (X1)	40.13	1	40.13	5.865	0.017
Production Size (X2)	134.13	1	134.13	19.601	2.28×10^{-5}
X1*X2	102.62	1	102.62	14.997	1.84×10^{-4}
Error	745.88	109	6.84		
Total	949.59	112			

Table XVII—Two-way ANOVA with Gas Chromatographic Analysis of Sobrerol on the Academic Majors of Experimenters and the Production Sizes of Participating Company. $|x_i - x_{median}|$ values from analysis of low concentration capsules are used for the test

(a) Four Academic Majors and Four Production Sizes

Source	Sum of Squares	d.f.	MS	F	Prob>F
Major (X1)	177.35	2	86.67	2.314	0.104
Production Size (X2)	7.85	2	3.93	0.102	0.903
X1*X2	677.13	8	84.64	2.209	0.033
Error	3754.9	98	38.32		
Total	5635.6	112			

(b) Two Academic Majors and Two Production Sizes

Source	Sum of Squares	d.f.	MS	F	Prob>F
Major (X1)	785.38	1	785.38	22.001	7.95×10^{-6}
Production Size (X2)	879.85	1	879.85	24.648	2.56×10^{-6}
X1*X2	585.25	1	585.25	16.395	9.65×10^{-5}
Error	3891.0	109	35.70		
Total	5635.6	112			

의 생산액 규모 사이의 교호작용이 분석의 정확도에 유의한 차이를 가져오는 것으로 보여진다.

결 론

경인식품의약품안전청의 관리 지역의 제약기업의 의약품 품질관리 분석담당자들이 참여하여 이부프로펜 정 및 소브레롤 캡슐의 각 2가지 제제에 대한 분석결과값을 확보하고 참여자들과 관련한 정보들 중에서 내부표준물질의 사용여부, 참여자의 전공 및 경력기간, 참여 제약기업의 지리적 위치 및 연간 생산금액의 규모들의 요인들이 분석결과값의 정확도 및 정밀도에 영향을 미치는지를 분산분석으로 확인하고자 하였다.

그 결과 내부표준물질의 사용여부는 액체크로마토그래피에 의해 분석된 이부프로펜 정 의 경우에는 분석의 정확도 및 정밀도에 그리 중요한 영향이 있는 것은 아니었지만, 기체크로마토그래피에 의해 분석된 소브레롤 캡슐의 경우에는 분석의 정확도 및 정밀도에 통계적으로 유의한 차이를 가져오는 것으로 나타났다. 이는 기체크로마토그래피의 시행에 있어서 뜨거운 주입구에서의 시료주입량의 정확도 및 정밀도와 연관되어 있을 것으로 추정된다.

참여자의 전공이 화학과 관련이 있는 분야, 즉 약학, 화학, 그리고 화학공학 등인 경우와 그 이외의 화학과 직접적인 연관관계가 없는 분야인 경우에 분석결과값의 정확도 및 정밀도 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로

확인되었다. 그러나 이 연구에 있어서 참여자가 분석업무에 종사한 경력기간은 분석결과값의 정확도 및 정밀도에 유의한 변화를 가져오지 못하는 것으로 나타났다. 따라서 의약품 품질관리를 위한 분석업무 수행능력에 있어서 화학적 기초소양의 확보여부가 분석업무의 경력기간의 길고 짧음보다는 분석결과값의 정확도와 정밀도에 대한 더 중요한 변동요인이 될 수 있는 것으로 추정된다.

참여제약기업의 지리적 위치는 분석결과값의 정확도 및 정밀도에 뚜렷한 변동요인으로 볼 수는 없는 것이어서 참여자 상호간의 우려할 정도의 정보교환이 있었다고 볼 가능성은 없다고 할 수 있었다. 다만, 이런 우려는 정도관리 시험에서 전혀 없다고는 할 수 없으므로 정도관리의 설계 단계에서 이에 대한 적절한 장치의 마련은 필요할 것으로 사료된다.

참여제약기업의 연간 생산금액의 규모는 본 연구에서 검토한 대부분의 조건에서 분석결과값의 정확도 및 정밀도에 유의한 차이를 가져오는 것으로 확인되었다. 이는 각 제약기업의 연간 생산금액의 규모가 직접적인 요인은 아니더라도 해당 기업의 각종 자원과 그 자원에 대한 관리 그리고 우수한 인력의 확보 등에 중요한 영향력을 가지고 있을 것이고 이는 그 해당기업의 분석담당자의 분석능력에 중요한 영향 인자로 작용할 것으로 사료된다. 이러한 생산액 규모와 분석담당자의 분석능력사이의 교호작용이 분석결과에 미치는 영향 또한 2-원 분산분석에 의해 일부 확인되었다.

감사의 글

이 연구는 숙명여자대학교 2005년도 교내연구비(1-0503-0106) 지원에 의해 이루어졌음을 밝혀둡니다.

참고문헌

- 1) P. Lischer, R. Dahinden and A. Desaulles, Quantifying uncertainty of the reference sampling procedure used at Dornach under different soil conditions, *Sci. of Tot. Env.*, **264**, 119-126 (2001).
- 2) E. Hund, D. Massart and J. Smeyers-Verbeke, Inter-laboratory studies in analytical chemistry, *Anal. Chim. Acta*, **423**, 145-165 (2000).
- 3) P. Gill, R. Sparkes, L. Fereday and D.J. Werrett, Report of the European Network of Forensic Science Institutes (ENSFI): formulation and testing of principles to evaluate STR multiplexes, *Foren. Sci. Int.*, **108**, 1-29 (2000).
- 4) C. Lindig, Proficiency testing for dioxin laboratories determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in sewage sludge, *Chemosphere*, **37**, 405-420 (1998).
- 5) J. Cho, Alternative Method for Evaluation by z-score in Proficiency Test on Assay of Medicines, *J. Pharm. Sci. Sookmyung Women's Univ.*, **23**, 22-36 (2006).
- 6) P. J. Huber, Robust estimation of a location parameter, *Ann. Math. Stat.*, **35**, 73-101 (1964).
- 7) P. J. Rousseeuw and A. M. Leroy, *Robust Regression and Outlier Detection (Wiley Series in Probability and Statistics)*, John Wiley and Sons, Inc. (1987).
- 8) G. van Belle, L. D. Fisher, P. J. Heagerty and T. Lumley, *Biostatistics, a Methodology for the Health Sciences, 2nd Edition, Chapter 10. Analysis of Variance*, John Wiley & Sons, Inc. (2004).
- 9) R.L. Grob and E. F. Barry, *Modern Practice of Gas Chromatography, 4th Edition*, John Wiley & Sons, Inc. (2004).