

의약품 안정성 연구에서의 사용기간에 관한 통계적 추론

김태규*·박상규**†

* 한남대학교 정보통계학과

** 중앙대학교 수확통계학부

Statistical Inference of Shelf-life in Drug's Stability Study

Tai-Kyoo Kim*·Sang-Gue Park**†

* Department of Informational Statistics, Hannam University

** Department of Statistics, Chung-Ang University

Key Words : Batch-to-batch Variation, Fixed Effect, Random Effect, Shelf-life, Stability Test

Abstract

The purpose of stability study of pharmaceutical products is to establish the shelf life based on the change of the quality with time. Stability study generally consists of a random sample of dosage units from a batch or several batches placed in a storage room and periodically assayed for their drug content. The statistical methods of assessing the shelf-life of drug in the market is considered with the current KFDA regulations. An illustrated application to some stability data from the pharmaceutical industry is also presented with the discussion.

1. 서 론

안정성시험(stability test)이란 의약품 등의 저장 방법 및 사용기간을 설정하기 위하여 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 시험을 의미한다(식품의약품안전청 고시, 제2007-14호). 즉, 의약품의 안정성시험은 실온 조건에서의 장기보존시험이나 가혹 조건에서의 가속시험 등을 통해 의약품의 열화(degradation) 정도를 파악한 후 의약품의 규격과 비교하여 의약품의 사용기간(저장기간, shelf life)을 추론하는 과정을 포함한다. 이를 위해 식품의약품안전청에서는 로트의 선정, 보존조건, 시험기간, 측정시기, 시험항목 뿐만 아니라 통계적 시험 설계도 제

시하고 있다. 시판되는 모든 의약품은 약사법 제26조, 34조 및 같은 법 시행규칙 제27조 제1항 제3호의 규정에 따라 의약품의 사용기간을 설정하기 위해 적당한 안정성시험을 수행해야 한다.

의약품의 안정성은 의약품의 품질, 안전성 및 사용성의 핵심적인 요인이다. 안정성이 확보되지 못한 의약품은 외형이나 냄새, 색, 용해도 등 물리적인 특성이나 화학적인 특성의 변화 가능성이 존재하여 의약품을 복용하는 환자들에게 치명적인 위험을 줄 수 있기 때문이다.

의약품의 안정성시험에서는 의약품의 형태에 따라 다양한 모수를 통해 의약품의 안정성을 평가한다. 예를 들어 캡슐형 의약품의 경우는 외형, 냄새, 색, 열화정도, 용해도, 수분, 경도 등이 시간에 따라 변해가는 열화 정도를 분석하여 의약품의 사용기간을 추론할 수 있다.

국제적으로는 ICH(International Conference on

† 교신저자 spark@cau.ac.kr

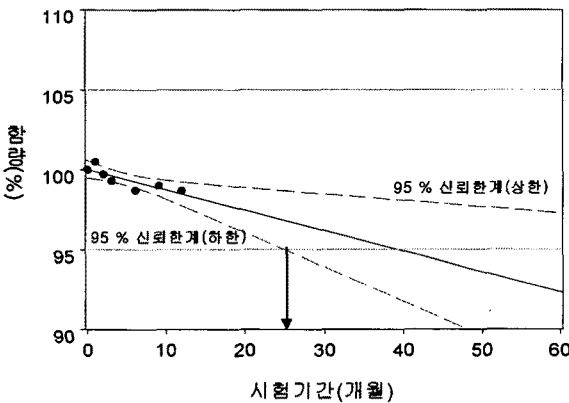
※ 본 연구는 2007년도 한남대학교 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

Harmonization) 등의 기관에서 의약품의 안정성평가에 대한 대체적인 기준을 발표하였고, 우리나라뿐만 아니라 미국이나 유럽 등에서도 이를 반영하고 있다.

본 연구에서는 현재 식품의약품안전청에서 사용하고 있는 의약품 사용기간 산정 방식에 대한 통계적 추론 방법을 알아보고, 2장에서는 현재 사용기간 산정 방식의 문제점과 국제적 기준인 랜덤효과모형의 통계적 추론을 다루고자 한다. 아울러 3장에서는 실제 의약품의 사용기간을 결정하는 예를 통해서 2장에서 논의된 랜덤효과 모형이론을 적용시켜 보고자 한다.

2. 사용기간의 통계적 추론

의약품의 사용기간은 현재 식품의약품안전청 고시 제2007-14호에 의해 선형회귀분석을 통한 외삽법을 규정하고 있다. 즉, 시간에 따라 수치가 감소(증가)하는 시험항목(예, 함량)의 경우 95.0% 신뢰도로 하한(상한)의 단측검정을 수행하여 사용기간 등을 외삽한다. 예를 들자면, [그림 1]의 경우 95% 신뢰하한과 규격이 만나는 26개월이 최대 연장 가능한 사용기간으로 결정된다.



[그림 4] 사용기간 결정 방식

2.1 고정효과모형(fixed effect model)

한 배치에서 생산된 의약품 n 개를 n 기간에 랜덤 배치한 후, 각 기간에서 함량 등 의약품의 열화정도를 파악할 수 있는 지표를 계량화하여 다음과 같은 선형회귀모형에 적합 시킨다.

$$y_j = \alpha + \beta x_j + \epsilon_j, \quad (j = 1, 2, \dots, n), \quad (1)$$

여기서 x_j 는 j -번째 관찰시점을, y_j 는 j -번째 기간에 관측된 열화량을, ϵ_j 는 평균이 0이고 분산이 σ^2 인 정규분포를 따르는 실험오차를, 그리고 α , β 는 고정모수(fixed parameter)를 의미한다.

최소제곱법을 이용해서 모형 (1)을 추론하면 추정량 $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$ 는 다음과 같다.

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})(y_j - \bar{y})}{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2} \equiv \frac{S_{xy}}{S_{xx}},$$

$$\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}\bar{x},$$

여기서 $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j$ 이다.

시점 t 에서 열화량 y_t 의 $(1-\gamma)100\%$ 신뢰구간의 하한은 다음과 같이 추정된다.

$$\hat{\alpha} + \hat{\beta}t - t(1-\gamma, n-2) \sqrt{MSE \left(\frac{1}{n} + \frac{(t-\bar{x})^2}{S_{xx}} \right)}, \quad (2)$$

여기서 $t(1-\gamma, n-2)$ 는 자유도 $n-2$ 인 t -분포의 $(1-\gamma)$ 백분위수이고, MSE 는 회귀분석의 분산분석표에서 얻어지는 잔차평균제곱(Error Mean Square)을 의미한다. 만약 η 가 의약품의 규격 한계라 한다면 다음을 만족하는 t_s 을 의약품의 사용기간이라 한다.

$$t_s = \infty \left\{ t : \eta \geq \hat{\alpha} + \hat{\beta}t - t(1-\gamma, n-2) \sqrt{MSE \left(\frac{1}{n} + \frac{(t-\bar{x})^2}{S_{xx}} \right)} \right\}. \quad (3)$$

일반적으로 의약품은 배치 단위로 생산되며 각 배치들은 어느 정도 변동성을 가지고 있다. 식품의약품안전청에서도 이를 감안하여 최소한 3개 이상의 배치에서 안정성 실험을 하도록 권하고 있다. 만약 k 개의 배치에서 의약품 표본을 선택하여 의약품의 열화량을 파악하려 한다면 다음과 같은 선형회귀모형을 고려할 수 있다.

$$y_{ij} = \alpha_i + \beta_i x_{ij} + \epsilon_{ij}, \quad (i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n), \quad (4)$$

여기서 $x_{ij}, y_{ij}, \epsilon_{ij}$ 는 각각 i -번째 배치에서의 j -번째 관찰시점, 관측된 열화량 그리고 실험오차를 의미한다. 그리고 α_i, β_i 는 각 배치의 특성을 나타내는 고정모수를 의미한다. 만약 배치 간에 변동성을 무시할 수 있다면, 각 배치에서 얻은 결과를 하나로 합쳐서 식 (3)과 비슷한 결과를 얻을 수 있다.

$$t_s = \infty \left\{ t : \eta \geq \hat{\alpha} + \hat{\beta}t - t(1-\gamma, nk-2) \sqrt{MSE \left(\frac{1}{nk} + \frac{(t-\bar{x})^2}{S_{xx}} \right)} \right\} \quad (5)$$

식 (5)을 만족하는 t_s 을 신뢰도 $(1-\gamma) \times 100\%$ 에서의 의약품의 사용기간이라 할 수 있다.

만약 k 개의 배치간의 변동성을 무시할 수 없다면 각각의 배치에서 k 개의 선형회귀모형을 추정한 후 식 (2)과 (3)를 통해 k 개의 의약품 사용기간 $t_{s(i)}$ 을 구한 후 이 중 최소값을 의약품의 사용기간으로 결정한다. 이는 사용기간을 결정하는 매우 보수적인 방법으로 현재 식품의약품안전청에서 제안하고 있는 방법이기도 하다.

2.2 랜덤효과모형(random effect model)

의약품의 생산과정에서 어느 정도의 배치간의 변동성은 피할 수 없다. 이를 위해 식품의약품안전청에서는 의약품의 사용기간 산정에 여러 배치를 사용하도록 하고 있다. k 개의 배치를 랜덤하게 선택한 후 이들을 n 기간에 걸쳐 의약품의 열화정도를 파악할 때 랜덤효과모형을 사용할 수 있다. 이 모형은 Chow & Shao(1991), Shao & Chow(1994, 2001) 등에 의하여 연구되었다.

$$y_{ij} = \alpha_i + \beta_i x_{ij} + \epsilon_{ij}, (i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n_i) \quad (6)$$

여기서 α_i, β_i 는 평균과 분산이 각각 $\alpha_0, \beta_0, \sigma_\alpha^2, \sigma_\beta^2$ 인 i -번째 배치에서의 랜덤모수(random parameter)를 의미한다.

효율적인 논의를 위해 벡터 기호를 사용하여 모형 (6)을 표현하면 다음과 같다.

$$y_i = X_i \theta_i + \epsilon_i, (i = 1, 2, \dots, k), \quad (7)$$

$$y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})', \quad X_i = \begin{pmatrix} 1 & x_{i1} \\ 1 & x_{i2} \\ \dots & \dots \\ 1 & x_{in_i} \end{pmatrix}$$

$\epsilon_i = (\epsilon_{i1}, \epsilon_{i2}, \dots, \epsilon_{in_i})'$ 이고, 랜덤효과 모수벡터 $\theta_i = (\alpha_i, \beta_i)'$ 는 평균이 $\theta_0 = (\alpha_0, \beta_0)'$ 이고, 분산이 Σ_θ 인 정규분포를 따른다고 하고, 실험오차와는 독립으로 가정한다.

랜덤 모수와 오차항의 가정으로부터 확률벡터 y_i 는 평균이 $X_i \theta_0$ 이고, 분산이 $D_i (= X_i \Sigma_\theta X_i' + \sigma^2 I_{n_i})$ 인 정규분포를 따른다. 만약 $\Sigma_\theta = 0$ 이면 모형 (7)은 모형 (4)과 같다.

식품의약품안전청에서 발표한 안정성 시험기준을 보면 배치마다 시험시점을 같이하고 있어 모든 배치에 있어서 $X_i = X$ 이므로 모형 (7)은 간단하게 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$y_i = X \theta_i + \epsilon_i, (i = 1, 2, \dots, k). \quad (8)$$

선형회귀모형 이론을 적용시키기 위해 모형 (6)과 (8)를 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$y_{ij} = \alpha_0 + \beta_0 x_j + \epsilon_{ij}^*, \quad (9)$$

$$y_i = X \theta_0 + \epsilon_i^*, \quad (10)$$

여기서 $\epsilon_{ij}^* = \alpha_i - \alpha_0 + (\beta_i - \beta_0)x_j + \epsilon_{ij}$, $\epsilon_i^* = (\epsilon_{i1}^*, \epsilon_{i2}^*, \dots, \epsilon_{in_i}^*)'$ 이다. 오차항의 분산 $D = (\sigma_{jl}^*)_{n \times n}$, $\sigma_{jl}^* = \begin{cases} \sigma_\alpha^2 + \sigma_\beta^2 x_j^2 + \sigma^2, & j=l \\ \sigma_\alpha^2 + \sigma_\beta^2 x_j x_l, & j \neq l \end{cases}$ 이다.

모수 θ_0 의 추정량은 배치간의 차이가 없는 경우인 $\Sigma_\theta = 0$ 일 때

$$\widehat{\theta_{0,OLS}} = (X'X)^{-1}X'\bar{y} \quad (11)$$

을, 배치 간에 차이가 있는 경우인 $\Sigma_\theta \neq 0$ 일 때,

$$\widehat{\theta_{0,GLS}} = (X'D^{-1}X)^{-1}X'D^{-1}\bar{y} \quad (12)$$

을 사용할 수 있다. 여기서 $\bar{y} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k y_i$ 이고,

$$\hat{D} = \frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^k (\underline{y}_i - \bar{\underline{y}})(\underline{y}_i - \bar{\underline{y}})' \text{이다.}$$

식 (11)과 (12)의 추정량은 배치간의 차이와 상관 없이 모수 $\underline{\theta}_0$ 을 추정하는데 불편추정량으로 사용될 수 있고 각각의 추정량 분포는 다음과 같다.

$$\widehat{\underline{\theta}}_{0,OLS} \sim N\left(\underline{\theta}_0, \frac{1}{k} \sigma^2 (X'X)^{-1}\right), \quad (13)$$

$$\widehat{\underline{\theta}}_{0,CLS} \sim N\left(\underline{\theta}_0, \frac{1}{k} (X'D^{-1}X)^{-1}\right). \quad (14)$$

식 (13)과 (14)는 모두 $\underline{\theta}_0$ 을 추정하는데 사용될 수 있지만 배치간의 차이가 존재할 때 식 (13)의 추정량으로는 주어진 신뢰수준을 유지할 수 없기 때문에 식 (14)을 사용해야 한다.

시점 t 에서 열화량 y_t 의 $(1-\gamma)100\%$ 신뢰구간의 하한은 다음과 같이 추정된다.

$$\hat{\alpha}_0 + \hat{\beta}_0 t - t(1-\gamma, kn-2)S_t, \quad (15)$$

여기서 $S_t^2 = (1,t)(X'D^{-1}X)^{-1}(1,t)'/k$ 이다. 만약 η 가 규격 한계라 한다면 다음과 같은 식을 얻을 수 있다.

$$t_s = \infty \{t: \eta \geq \hat{\alpha}_0 + \hat{\beta}_0 t - t(1-\gamma, nk-2)S_t\}. \quad (16)$$

식 (16)을 만족하는 t_s 는 신뢰도 $(1-\gamma) \times 100\%$ 에서의 의약품의 사용기간이라 한다. Shao & Chow (1994, 2001)는 식 (16)의 타당성을 입증하기 위해 경험적인 포함확률과 점근적인 분포 이론을 연구한 바 있다.

2.3 혼합효과모형(mixed effect model)

배치간의 변동성을 인정할 때 여러 배치를 통해 시간에 따른 의약품의 열화량 모형을 혼합효과모형을 이용할 수 있다. 혼합효과모형은 고정효과모형에 배치 변동성을 가미한 모형으로 모수효과와 랜덤효과를 구분할 수 있고 다양한 변동성 구조를 통해 모형을 평가할 수 있는 장점이 있다. 혼합효과모형은 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$y_{ij} = \alpha_0 + \beta_0 x_j + S_i + \epsilon_{ij}, \quad (17)$$

$$(i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, n),$$

여기서 S_i 는 배치 간의 변동성을 의미하며 평균이 0이고 분산이 σ_s^2 인 정규분포를 따른다고 하고, 오차항과는 서로 독립이라 가정한다.

논의의 효율성을 높이기 위해 혼합효과모형 (17)을 벡터를 사용하여 표현하면 다음과 같다.

$$\underline{y} = K_X \underline{\theta}_0 + Z\underline{S} + \underline{\epsilon}, \quad (18)$$

여기서

$$\underline{y} = (y_{11}, y_{12}, \dots, y_{1n}, y_{21}, y_{22}, \dots, y_{2n}, \dots, y_{k1}, y_{k2}, \dots, y_{kn})',$$

$$K_X = (X, X, \dots, X)', Z = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix},$$

$$\underline{S} = (S_1, S_2, \dots, S_k)',$$

$$\underline{\epsilon} = (\epsilon_{11}, \epsilon_{12}, \dots, \epsilon_{1n}, \epsilon_{21}, \epsilon_{22}, \dots, \epsilon_{2n}, \dots, \epsilon_{k1}, \epsilon_{k2}, \dots, \epsilon_{kn})'$$

이다.

G 와 R 이 각각 \underline{S} 와 $\underline{\epsilon}$ 의 분산-공분산 행렬이라 할 때 모형 (18)의 \underline{y} 의 분산은 $ZGZ + R$ 로 표현할 수 있다. 이 분산-공분산 행렬은 복합 대칭성(compound symmetry)의 형태를 가지고 있고, 이를 가정하여 알려진 혼합모형 추정이론에 따라 $\underline{\theta}_0$ 와 모형의 신뢰구간을 추정할 수 있다. 혼합효과모형에서는 복합대칭성이 일반적이지만 다른 형태의 분산-공분산 구조를 사용하여 모형을 평가할 수 있다. 이러한 절차는 범용 통계패키지인 SAS proc mixed (1999)를 사용하여 모형의 추론 및 평가를 할 수 있다. 이를 이용해서 식 (16)을 계산하는 방식과 같이 규격 한계 η 에 해당되는 t_s 를 추정할 수 있다.

3. 예제 및 논의

Shao & Chow(1994)은 사용기간을 추정하는 문제를 보여주기 위해 한 의약품의 생산시설에서 5개의 배치를 랜덤 추출한 후 0, 3, 6, 9, 12, 18개월 시점에서 의약품의 열화정도를 조사하였다. Shao & Chow는 이 자료에 공분산 모형을 적용하여 배치간

의 차이가 존재한다고 통계적으로 검정하였다. 이렇게 배치간의 차이가 존재하는 경우에, 이를 무시하고 고정효과모형으로 의약품의 사용기간을 추정하였을 때와 배치간의 변동성을 고려하는 랜덤효과모형이나 혼합효과모형을 사용하는 것들 간에 어떠한 차이가 있는지 살펴보고자 한다. 자료 분석은 SAS IML과 proc mixed를 사용하였다.

[표 1] 의약품 열화량

배치	시 간					
	0	3	6	9	12	18
1	104.8	102.5	101.5	102.4	99.4	96.5
2	103.9	101.9	103.2	99.6	100.2	98.8
3	103.5	102.1	101.9	100.3	99.2	101.0
4	101.5	100.3	101.1	100.6	100.7	98.4
5	106.1	104.3	101.5	101.1	99.4	98.2

현재 식품의약품안전청 고시 제2007-14호에 따르면 의약품의 함량기준이 95.0%이상 되어야 하므로 이를 $\eta = 95$ 로 놓고 고정효과모형과 랜덤효과모형을 적합키면 다음과 같다. 추정치 아래의 괄호는 추정치의 표준오차를 의미한다.

(가) 고정효과모형 추정 회귀식 :

$$\hat{y} = 103.51 - 0.2892x$$

(0.3740) (0.0376)

(나) 배치별 고정효과모형 추정 회귀식 :

$$\hat{y}_1 = 104.57 - 0.4233x$$

(0.6757) (0.0679)

$$\hat{y}_2 = 103.50 - 0.2795x$$

(0.7415) (0.0745)

$$\hat{y}_3 = 102.67 - 0.1676x$$

(0.8002) (0.0804)

$$\hat{y}_4 = 101.51 - 0.1348x$$

(0.4876) (0.0490)

$$\hat{y}_5 = 105.29 - 0.4410x$$

(0.6142) (0.0617)

(다) 랜덤효과모형 추정 회귀식 :

$$\hat{y} = 103.98 - 0.2713x$$

(1.2872) (0.1352)

(라) 혼합효과모형 추정 회귀식 :

$$\hat{y} = 103.51 - 0.2892x$$

(0.3877) (0.03851)

추정된 모형을 이용해서 반복적인 계산에 의해 풀면 (가)의 경우는 사용기간이 대략 $t_s = 25.3$ (개월) 이, (나)의 경우는 다섯 배치에서 사용기간은 각각 {18.4, 21.8, 26.2, 30.3, 19.4}로 추정되어 이들 중 최하인 18.4(개월)가 얻어진다. (다)의 경우는 사용기간이 대략 $t_s = 24.7$ (개월)이 얻어지고, (라)의 경우는 SAS proc mixed를 REML(restricted maximum likelihood) 방법으로 반복적인 계산을 하여 사용기간이 대략 $t_s = 24.8$ (개월)인 결과를 얻는다. (가)와 (나)의 분석을 보면 고정효과모형을 가정하였을 때 배치간의 변동성을 무시한 경우와 그렇지 않은 경우 많은 차이가 나고 있음을 알 수 있다. 배치간의 차이가 나고 있을 때 이를 무시하는 경우 실제 사용기간보다 과대 추정될 가능성이 존재하며, 개별적인 사용기간의 최소값을 사용하는 경우는 의약품의 안전성면에서는 권할만하나 일부 극단값에 지나치게 의존할 가능성이 높아 보다 합리적인 방법이 필요하다 하겠다.

배치간의 변동성을 가정하고 랜덤효과나 혼합효과모형을 사용했을 경우는 그 결과가 비슷하게 추정되고 있음을 볼 수 있다. 또한 배치간의 변동성을 무시한 경우인 (가)의 경우보다는 보수적으로 사용기간을 추정하게 되므로, 극단적인 배치에 의존하는 (나)의 경우보다는 합리적으로 사용기간을 추정하여 안전한 의약품의 사용을 확보할 수 있는 것으로 보인다.

배치간의 차이가 존재하는 경우, 이를 무시하고 고정효과모형으로 의약품의 사용기간을 추정한다면 사용기간이 길게 추정되는 오류가 존재할 수 있어 이는 의약품의 용도로 비추어 볼 때 매우 위험한 일이 되며, 배치간의 차이를 인정하고 개별적인 사용기간을 산정한 후 이의 최소값을 취하는 방법은 지나치게 의약품의 사용기간을 짧게 하는 경향이 있어 배치간의 변동성을 고려하는 랜덤효과모형이나 혼합효과모형을 사용하는 것이 바람직하다고 할 수 있다. 현재 식품의약품안전청 안정성 시험기준은 고정효과모형에 대한 규정만 존재하여 이를 사용하여 사용기간을 추정할 경우, 본 예제와 같은 문제가 발생할 여지가 있어 이에 대한 검토가 필요하다 할 것이다.

의약품의 사용기간을 통계적으로 추론하는 문제는 의약품뿐만 아니라 식품 등에 다양하게 적용될 수 있다. 본 연구에서는 사용기간을 통계적으로 추론하는 몇 가지 방법을 고찰하였지만, 이들 방법들 간의 통계적 추론 방법의 최적성 비교, 가속시험조건 하에서 사용하였을 경우 통계 분석 방법, 현재 사용기간의 추론에 사용되고 있는 브래케팅 설계(bracketing design) 또는 매트릭스 설계(matrixing design)를 사용하였을 때의 통계적 추론 방법의 효율 비교 등은 추후 연구되어야 할 것으로 본다.

참고문헌

- [1] 의약품등의 안정성시험 기준 (2007). 식품의약품안전청고시 제 2007-14호
- [2] Chow, S.C. and Shao, J. (1991). Estimating drug shelf-life with random batches. *Biometrics* 47, 1071-1079.
- [3] ICH Guidance for Industry (2003). Q1E Stability Data Evaluation.
- [4] SAS STAT User's Guide (1999). Chapter 41. The Mixed Procedure. Online Version 8.
- [5] Shao, J. and Chow, S.C. (1994). Statistical inference in stability analysis. *Biometrics* 50, 753-763.
- [6] Shao, J. and Chow, S.C. (2001). Drug shelf-life estimation. *Statistica Sinica* 11, 737-745.