

설계기반 품질고도화에서 디자인 스페이스 구축을 위한 효율적인 실험계획

정중희 · 김진영 · 임용빈[†]

이화여자대학교 통계학과

Efficient Designs to Develop a Design Space in Quality by Design

Jong Hee Chung · Jinyoung Kim · Yong B. Lim[†]

Department of Statistics, Ewha Womans University

ABSTRACT

Purpose: We research on the efficient response surface methodology(RSM) design to develop a design space in Quality by Design(QbD). We propose practical designs for the successful construction of the design space in QbD by allowing different number of replicates at the box points, star points, and the center point in the rotatable central composite design(CCD).

Methods: The fraction of design space(FDS) plot is used to compare designs efficiency. The FDS plot shows the fraction of the design space over which the relative standard error of predicted mean response lies below a given value. We search for practical designs whose minimal half-width of the tolerance interval per a standard deviation is less than 4.5 at 0.8 fraction of the design space.

Results: The practical designs for the number of factors between two and five are listed. One of the designs in the list could be chosen depending on the experimental budget restriction.

Conclusion: The designs with box points replications are more efficient than those with the star points replication. The sequential method to establish a design space is illustrated with the simulated data based on the two examples in RSM.

Key Words: Quality by Design(QbD), Design Sspace, Tolerance Interval, Rotatable CCD

● Received 12 June 2019, 1st revised 22 August, accepted 23 August 2019

† Corresponding Author(yblim@ewha.ac.kr)

© 2019, The Korean Society for Quality Management

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-Commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

* This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education(NRF-2017R1D1A1B03030751).

1. 서론

설계기반 품질고도화(Quality by Design)는 처음에 Juran(1992)이 소개한 개념으로 품질이 제품으로 설계되어야 하며 대부분의 품질 문제는 제품이 처음 설계된 방식과 관련이 있다고 믿었다. 설계기반 품질고도화는 다양한 산업에서 품질향상을 위해 사용되어 오다가 최근 의약품 개발에서도 가이드 라인으로 제시되고 있다. 의약품 개발에서 설계기반 품질고도화란 의약품의 품질 목표를 미리 설정하여 제품 및 공정에 대한 이해와 공정관리를 통해 과학 및 품질위해관리에 근거한 체계적인 의약품 개발 방법을 말한다. (ICH Q8) 이 방법의 핵심은 그동안 경험에 의존한 접근방식에서 탈피하여 실험계획법을 이용한 실험설계와 수학적 모델(model)에 기반한 디자인 스페이스(design space)를 개발하는 것이다. 디자인 스페이스 내에서의 제조 공정은 제품의 품질 목표 사항(QTPP)과 주요 품질 특성(CQA)에 맞는 제품을 생산할 수 있도록 보장한다. 즉, 설명변수들의 흔들림이 주어져 최적조건을 일부 벗어나도 디자인 스페이스 내에서 제조가 된다면 품질 목표 사항이 만족된 제품이 제조되지만, 디자인 스페이스를 벗어나서 제조된 것은 품질을 보장받지 못하게 된다.

본 논문에서는 품질특성의 허용한계인 공차(tolerance) 개념을 이용하여 생산된 제품의 품질 목표범위 안에 공정 조건에서 제조된 제품의 tolerance 신뢰구간의 포함 여부에 따라서 디자인 스페이스를 정의한다. Tolerance 신뢰구간은 $(1-\alpha)\%$ 신뢰수준에서 모집단의 $P\%$ 가 신뢰구간에 포함되는 것인데, 보통 $P=0.99$ 로 정의하여 디자인 스페이스에 속한 공정조건에서 제품이 제조되면 제품의 99%는 품질이 보증 받게 된다. 따라서, 2개 이상의 품질관련 반응 변수들이 있을 경우 이들 tolerance 신뢰구간에 대한 교집합으로 구축된 디자인 스페이스가 교집합이 되지 않아야 하며 그 안에 최적조건이 있어야 품질을 보장하는 공정조건들이 생긴다. 이를 위해 산포가 작은 정밀한 tolerance 신뢰구간이 구축되어야 하는데, 이는 실험설계를 할 때 적절한 실험계획 및 실험의 크기를 결정하여 예측치의 표준편차를 적정수준으로 줄이는 것과 연관이 있다. 실험계획 및 실험의 크기를 결정하기 위해 예측치의 표준편차를 비교할 수 있는 지표로 그래프를 제시할 수 있다.

예측치의 표준편차를 표현한 그래프로 Variance Dispersion Graphs(VDG)가 있다. (Giovannitti-Jensen and Myers 1989) 이는 설명변수들의 실험 영역이 구(sphere)일 경우에 반지름이 r 인 구상에서 예측치의 표준화된 분산의 평균값, 최대값과 최소값을 반지름의 값에 따라 그린 그래프이다. 그러나, 반지름이 r 인 구상에서 예측치의 분산의 극한값들 사이에 있는 분산의 평균값에 대한 정보는 주어진 반응표면 실험설계의 예측치의 분산에 미치는 영향을 구체화 시키는 데 적절한 정보를 충분히 제공하지 않는다. 따라서 본 논문에서는 Zahran et al. (2003)이 제안한 Fraction of Design Space(FDS) 그래프를 이용하는 방법을 소개하고자 한다. 이는 총 설명변수 영역에서 지정된 예측치의 표준편차보다 작거나 같은 설명변수 영역에 대한 비율을 그린 그래프이다. Whitcomb(2008)은 지정된 예측치의 표준편차가 주어졌을 때 FDS 비율이 최소한 80%이상 이 되도록 실험의 설계 및 크기를 결정하라고 권고하고 있다. 특히, 설계기반 품질고도화와 같이 제품의 의도된 성능을 일관성 있게 전달할 수 있도록 고품질의 제품과 제조 프로세스를 설계하고 검증해야하는 경우에는 FDS 비율이 95%이상 달성할 것을 권고 한다.

본 논문에서는 설계기반 품질고도화에서 디자인 스페이스의 효율적인 구축을 위해 가정된 이차모형에 대한 반응 표면분석으로 실용적인 실험계획인 회전가능 중심합성계획의 요인점, 축점, 중심점을 반복하여 FDS 비율에 기반한 효율적인 실험계획을 찾자 한다. 그 방법으로 각 반복수마다 FDS 비율이 80%이상 이 되는 단위 표준편차 크기 당 tolerance 신뢰구간 기준의 최소한의 폭(d_2)을 찾고, 그 폭이 4.5이하 일 때를 효율적인 실험계획으로 제안한다.

그래서 2장에서는 비교 지표로 사용할 FDS 그래프에 대해 구체적으로 설명하고, 3장에서는 요인수별 회전가능 중심합성계획의 반복에 따른 FDS비율 80%, 85%, 90%, 95%에서의 단위 표준편차 크기 당 mean 과 tolerance 신

퇴구간 기준의 최소한의 폭을 찾아 제시한다. 4장에서는 사례분석을 통해 반응표면분석을 하여 최적조건을 찾고, 반응변수의 목표범위에 대한 tolerance 신뢰구간의 포함여부에 따라서 디자인 스페이스를 구축하여 그 안에 최적조건이 포함되는지를 살펴보는 일련의 과정을 소개한다.

2. FDS 그래프

반응표면분석의 모형으로 독립변수들의 곡선효과가 고려된 이차모형을 가정한다. 이를 위한 실험설계를 하면 실험 영역이 생기고, 그 안에서 한 점 x_0 를 선택하면 그 점에서 실험수 n 에 대하여 미조정된 예측치 분산(UPV : unscaled prediction variance)이 수식 (1)과 같이 계산된다. (Myers et al. 2016) 그리고, 이를 제곱근한 \sqrt{UPV} 를 예측치 표준편차라 하자.

$$UPV(x_0) = \frac{Var[\hat{y}(x_0)]}{\sigma^2} = x_0'(X'X)^{-1}x_0 \quad \text{단, } X \text{는 실험점} \quad (1)$$

FDS 비율은 전체 실험 영역의 모든 x_0 에서 산출한 예측치 표준편차 중에서 예측치의 기준 표준편차보다 작거나 같은 실험 영역의 비율로 정의된다. FDS 그래프는 예측치의 기준 표준편차 값의 변화에 따른 FDS 비율 값들을 그린 그래프이다. Myers et al.(2016)은 이상적인 실험설계는 FDS 그래프의 모양이 평평하고, 예측치의 기준 표준편차가 작을 때에도 FDS 비율이 큰 값인 경우라고 설명하였다. 또한, Whitcomb(2008)은 이를 좀 더 구체적으로 언급하여, 기준 예측치의 표준편차에 대한 FDS 비율이 80%이상이면 상당히 좋은 최적화를 할 수 있고, FDS 비율이 95%이상이면 제조 설정을 검증할 수 있는 실험설계에 해당한다고 하였다. 본 논문에서는 Whitcomb(2008)이 제안한 FDS 비율로 실험설계를 비교하고자 한다.

FDS 비율을 구하기 위한 예측치의 기준 표준편차는 신뢰구간 폭의 개념으로 다음과 같이 변경할 수 있다. x_0 에서의 반응변수의 모평균에 대한 $(1-\alpha)\%$ 신뢰구간을 표현하면 수식 (2)와 같아지고, 이는 $(1-\alpha)\%$ 신뢰도로 $\pm d_1$ 이내에 모평균이 예측되길 기대하는 것이다. 즉, d_1 은 실험자가 모평균이 예측되길 기대하는 정도(precision desired)로 정의할 수 있다.

$$\hat{y} \pm t(\alpha/2, df) s \sqrt{x_0'(X'X)^{-1}x_0} = \hat{y} \pm d_1 \quad (2)$$

수식 (1)의 \sqrt{UPV} 를 신뢰구간을 이용하여 다시 표현하면, 수식 (3)과 같이 d_1 과 s 의 SNR(Signal-to-noise ratio)에 t 분포값을 나눈 것이 된다. 따라서, 이를 이용하여 FDS 비율을 다시 정의하면, 전체 실험 영역의 모든 x_0 에서의 예측치 표준편차 중에서 실험자가 정의한 제 1종 오류의 확률 α , 신뢰구간 폭 d_1 그리고 표준편차 s 로 산출된 예측치 표준편차 값보다 작거나 같은 실험 영역의 비율이라 할 수 있다.

$$\sqrt{UPV(x_0)} = \sqrt{\frac{Var[\hat{y}(x_0)]}{s^2}} = \frac{1}{t(\alpha/2, df)} \frac{d_1}{s} \quad (3)$$

이와 동일하게 $(1-\alpha)\%$ 신뢰수준에서 모집단의 $P\%$ 가 신뢰구간에 포함되는 tolerance 신뢰구간 기준으로 \sqrt{UPV} 를 다시 정의하여 FDS 비율도 구할 수 있다. Tolerance 신뢰구간을 산출하는 식이 수식 (4)에 있고 (DeGryze et al. 2007), d_2 가 실험자가 설정할 수 있는 tolerance 신뢰구간 기준의 폭이 된다. 또한, 수식 (3)과 유사하게 tolerance 신뢰구간 기준의 예측치 표준편차는 수식 (5)와 같이 산출 할 수 있다.

$$\hat{y} \pm TIM \cdot s = \hat{y} \pm d_2 \tag{4}$$

$$\text{where } TIM = t(\alpha/2, n-p) \sqrt{x_0'(X'X)^{-1}x_0} + \Phi^{-1}(P) \sqrt{\frac{n-p}{\chi^2(1-\alpha/2, n-p)}}$$

Φ^{-1} : 정규 역 누적 분포함수, P : 모집단의 비율

$$\sqrt{UPV(x_0)} = \left[\frac{d_2}{s} - \Phi^{-1}(P) \sqrt{\frac{n-p}{\chi^2(1-\alpha/2, n-p)}} \right] / t(\alpha/2, n-p) \tag{5}$$

3. 효율적인 실험설계

2장에서 소개한 것처럼 FDS 입장에서 효율적인 실험설계를 하기 위해 제 1종 오류의 확률 α , 신뢰구간 폭 d_1 또는 d_2 그리고 표준편차 s 로 산출된 예측치 표준편차에 대한 FDS 비율이 80%이상 또는 95%이상 이 되는지를 실험 설계별로 비교 하고자한다. 그러나, 신뢰구간 폭을 임의로 정하는데 어려움이 있어 일반적 접근을 위해 FDS 비율이 80%, 85%, 90%, 95%가 되는 최소한의 d_1, d_2 를 찾아 실험설계별로 비교한다. 이때, 제 1종 오류의 확률 α 는 0.05, 표준편차 s 는 1, tolerance 신뢰구간을 위한 모집단의 비율 P 는 0.99로 가정한다. 이렇게 산출된 d_1, d_2 는 단위 표준 편차 당 mean과 tolerance 신뢰구간 기준의 최소한의 폭이 된다. 여기서 d_1, d_2 값이 작을수록 반응표면 실험설계의 예측치의 표준편차가 전반적으로 작다는 것을 의미하여 효율적인 실험설계라 할 수 있지만 더 정밀한 디자인 스페이스 구축을 위해서는 실험의 크기가 커져야 한다. 우리는 실험의 크기를 고려하여 FDS 비율이 80%되는 d_2 의 값으로 4.5를 제안하고 d_2 의 값이 4.5보다 작은 실험설계를 효율적인 실험설계로 추천한다.

3.1 I-optimal 설계와 회전가능 중심합성설계(CCD) 비교

FDS 비율 입장에서 효율적인 실험설계를 찾아보기 위해 요인 3개에 대하여 I-optimal과 회전가능 중심합성설계 (rotatable CCD)를 비교한다. I-optimal 설계는 중심점, 요인점, 축점 그리고 요인점에서 축점(± 2)까지 0.1단위로 증가(또는 감소) 시킨 점들을 후보로 하여 실험수 $n=27$ 인 실험설계를 찾고, 중심합성설계는 요인점 전체 2회 반복, 축점 1회에 중심점 5개로 I-optimal과 동일 실험수인 설계를 대상으로 한다. 각 실험점은 Table 1에 정리되어 있다.

Table 1. Design of I-optimal and rotatable CCD

I-optimal Design			rotatable CCD		
A	B	C	A	B	C
-1	-1	-1	-1	-1	-1
1	-1	-1	-1	-1	-1
1	-1	-1	1	-1	-1
-1	1	-1	1	-1	-1
1	1	-1	-1	1	-1
1	1	-1	-1	1	-1
-1	-1	1	1	1	-1
1	-1	1	1	1	-1
1	-1	1	-1	-1	1
-1	1	1	-1	-1	1
1	1	1	1	-1	1
-2	0	0	1	-1	1
-1.1	0	0	-1	1	1
1.1	0	0	-1	1	1
0	-2	0	1	1	1
0	2	0	1	1	1
0	-1.1	0	-2	0	0
0	1.1	0	2	0	0
0	0	-2	0	-2	0
0	0	2	0	2	0
0	0	0	0	0	-2
0	0	0	0	0	2
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0

두 개의 실험설계에 대해 FDS 비율 80%가 되는 최소한의 d_1, d_2 를 조사해 보니, I-optimal은 $(d_1, d_2) = (0.93, 4.54)$ 이고 중심합성설계는 $(d_1, d_2) = (0.88, 4.49)$ 로 더 작다. 이는, 중심합성설계가 I-optimal보다는 예측치의 표준편차가 작아 더 좋은 최적화를 할 수 있는 설계가 된다는 것을 의미한다. 따라서, 실험설계 방법을 중심합성설계로 한정하여 요인점, 축점, 중심점의 반복에 따른 효율적인 실험설계를 제안하고자 한다.

3.2 회전가능 중심합성설계 반복수별 d_1, d_2 비교

앞서 설명한 것처럼 중심합성설계에서 중심점의 개수 및 요인점, 축점의 반복수에 따라 FDS 비율이 80%, 85%, 90%, 95%가 되는 최소한의 d_1, d_2 를 찾아 비교한다. 또한, 설계의 효율을 비교하기 위해 수식 (6)과 같이 계산되는 D-효율성(scaled D-optimal efficiency) 값도 제시한다. 이때 D-효율성은 작은 값일수록 효율적인 실험설계에 해당한다.

$$D\text{-효율성(scaled D-opt)} = n(\det(X'X)^{-1})^{1/p} \tag{6}$$

실험설계는 이차모형을 추정할 수 있는 회전가능 중심합성설계(rotatable CCD)를 기본으로 한다. 요인 3개부터는 Box and Behnken Design(BBD)도 포함한다. 반복수의 정의는 (요인점, 축점) 반복수로 하는데, 예를 들어 반복수 (2,1)인 경우는 요인점 전체를 2회 반복, 축점은 1회만 하는 설계를 의미한다.

요인 수는 2개부터 5개까지를 대상으로 하며, 요인수가 정해졌을 때 (요인점, 축점) 반복수를 (1,1), (2,1), (1,2), (2,2), (3,1)로 살펴본다. 단, 요인 5개인 경우는 완전요인설계를 하면 실험수가 너무 많아져 일부요인설계 (resolution V)를 실시한다. 중심점의 개수는 최소 3개, 최대 7개(요인 수 5개인 경우는 8개)까지로 정의한다. 각 조합마다 D-효율성과 FDS 80%, 85%, 90%, 95%가 되는 최소한의 d_1, d_2 를 산출하여 값을 비교한다. 이때 d_1, d_2 값은 R에서 VdgRsm(Srisuradetchai and Borkowski 2015) 패키지의 fds.cube 함수를 일부 수정하여 얻고, D-효율성은 R의 AlgDesign(Wheeler 2014) 패키지의 eval.design 함수를 이용하여 산출한다.

일반적인 실험설계의 특징을 살펴보면, 반복수 (1,1)인 중심합성설계가 실험수가 비슷한 BBD 보다 d_1, d_2 값이 작고 D-효율성도 좋아진다. 중심합성설계에서는 같은 반복수 (i,j) 설계에서 중심점 개수가 많을수록 d_1, d_2 값이 작아지나 D-효율성은 나빠진다. 실험수가 비슷한 반복수 (2,1)과 (1,2)를 비교하면, 축점보다는 요인점을 반복할 때 d_1, d_2 값이 작아지고 D-효율성도 좋아져 더 효율적인 설계라는 것을 보여준다. 또한, 실험설계에서 d_1, d_2 값은 실험자의 설정에 따라 달라지겠지만, 각 요인수별로 FDS비율 80%일 때 $d_2 \leq 4.5$ 실험설계를 가장 효율적인 설계로 제안하여 Table 2에 정리하였다. 가장 적은 실험의 크기를 갖는 실험설계 기준으로 추천된 설계는 굵은 숫자로 표시되었지만, 실험자는 실험비용을 고려하여 목록에 있는 설계 중에서 하나를 선택할 수 있다.

Table 2. Minimal d_1, d_2 for rotatable CCD(in case of $d_2 \leq 4.5$ for FDS 80%)

(a) Designs with two factors

rep	center pts	N	Minimal d_1 (Mean)				Minimal d_2 (Tolerance)				scaled D-opt
			80%	85%	90%	95%	80%	85%	90%	95%	
(2,2)	7	23	0.81	0.83	0.87	0.94	4.42	4.44	4.48	4.54	1.65
(3,1)	6	22	0.79	0.80	0.82	0.87	4.44	4.45	4.47	4.52	1.22
	7	23	0.76	0.78	0.81	0.85	4.37	4.39	4.41	4.46	1.24

(b) Designs with three factors

rep	center pts	N	Minimal d_1 (Mean)				Minimal d_2 (Tolerance)				scaled D-opt
			80%	85%	90%	95%	80%	85%	90%	95%	
(2,1)	5	27	0.88	0.90	0.91	0.95	4.49	4.50	4.52	4.56	1.23
	6	28	0.85	0.87	0.89	0.94	4.41	4.43	4.46	4.50	1.26
	7	29	0.83	0.85	0.88	0.92	4.36	4.38	4.41	4.45	1.28
(2,2)	4	32	0.92	0.94	0.96	0.99	4.36	4.38	4.40	4.43	1.45
	5	33	0.85	0.87	0.88	0.90	4.27	4.28	4.30	4.32	1.46
	6	34	0.81	0.82	0.84	0.88	4.20	4.21	4.23	4.27	1.48
	7	35	0.78	0.79	0.82	0.87	4.14	4.16	4.19	4.24	1.50
(3,1)	3	33	0.89	0.90	0.92	0.94	4.30	4.32	4.33	4.35	1.09
	4	34	0.82	0.83	0.84	0.86	4.21	4.22	4.23	4.25	1.10
	5	35	0.77	0.78	0.79	0.80	4.14	4.15	4.16	4.17	1.11
	6	36	0.73	0.74	0.76	0.78	4.08	4.09	4.10	4.13	1.13
	7	37	0.71	0.72	0.74	0.77	4.04	4.05	4.07	4.10	1.14

(c) Designs with four factors

rep	center pts	N	Minimal d_1 (Mean)				Minimal d_2 (Tolerance)				scaled D-opt
			80%	85%	90%	95%	80%	85%	90%	95%	
(1+1/4,1) ²	6	34	0.92	0.95	0.98	1.04	4.45	4.48	4.51	4.57	1.39
	7	35	0.90	0.93	0.97	1.03	4.40	4.43	4.47	4.53	1.42
(1+1/2,1) ³	4	36	0.95	0.97	0.98	1.01	4.42	4.43	4.45	4.48	1.35
	5	37	0.90	0.91	0.93	0.98	4.33	4.35	4.37	4.42	1.37
	6	38	0.86	0.88	0.91	0.96	4.28	4.30	4.33	4.38	1.39
	7	39	0.85	0.87	0.90	0.95	4.24	4.26	4.29	4.34	1.41
(2,1)	3	43	0.91	0.93	0.94	0.97	4.23	4.24	4.26	4.28	1.10
	4	44	0.84	0.85	0.86	0.88	4.14	4.14	4.16	4.17	1.11
	5	45	0.79	0.80	0.81	0.83	4.07	4.08	4.09	4.11	1.12
	6	46	0.75	0.77	0.78	0.81	4.02	4.03	4.05	4.08	1.13
	7	47	0.73	0.75	0.77	0.80	3.99	4.00	4.02	4.06	1.15
(1,2)	3	35	0.98	1.00	1.02	1.07	4.48	4.49	4.52	4.56	1.61
	4	36	0.93	0.96	0.99	1.05	4.40	4.43	4.46	4.52	1.63
	5	37	0.91	0.94	0.98	1.04	4.35	4.38	4.42	4.48	1.65
	6	38	0.90	0.93	0.97	1.03	4.31	4.34	4.38	4.45	1.68
	7	39	0.89	0.92	0.96	1.03	4.28	4.31	4.35	4.42	1.71
(2,2)	3	51	0.99	1.01	1.04	1.07	4.19	4.21	4.24	4.28	1.29
	4	52	0.87	0.89	0.91	0.93	4.07	4.08	4.10	4.13	1.29
	5	53	0.80	0.81	0.83	0.85	3.98	4.00	4.01	4.03	1.30
	6	54	0.75	0.76	0.78	0.80	3.93	3.94	3.95	3.97	1.31
	7	55	0.72	0.73	0.75	0.77	3.89	3.90	3.91	3.94	1.32
(3,1)	3	59	0.74	0.75	0.77	0.78	3.87	3.88	3.90	3.91	1.02
	4	60	0.70	0.71	0.72	0.73	3.82	3.83	3.84	3.86	1.03
	5	61	0.67	0.68	0.68	0.70	3.79	3.79	3.80	3.81	1.04
	6	62	0.64	0.65	0.66	0.68	3.75	3.76	3.77	3.79	1.04
	7	63	0.63	0.63	0.65	0.67	3.73	3.74	3.75	3.77	1.05

(d) Designs with five factors

rep	center pts	N	Minimal d_1 (Mean)				Minimal d_2 (Tolerance)				scaled D-opt
			80%	85%	90%	95%	80%	85%	90%	95%	
Full	3	45	1.02	1.03	1.05	1.07	4.41	4.42	4.44	4.46	1.17
(1,1)	4	46	0.93	0.94	0.95	0.98	4.30	4.31	4.32	4.35	1.18
	5	47	0.88	0.89	0.91	0.95	4.23	4.24	4.26	4.30	1.19
	6	48	0.85	0.87	0.89	0.93	4.18	4.20	4.22	4.26	1.21
	7	49	0.83	0.85	0.87	0.92	4.14	4.16	4.19	4.23	1.22
	8	50	0.81	0.83	0.86	0.91	4.11	4.13	4.16	4.20	1.24
Res	7	41	0.97	1.01	1.05	1.13	4.47	4.50	4.55	4.62	1.52
(1+1/2,1) ⁴	8	42	0.96	0.99	1.04	1.12	4.42	4.46	4.51	4.58	1.55
Res	3	45	1.02	1.03	1.05	1.07	4.41	4.42	4.44	4.46	1.17
(2,1)	4	46	0.93	0.94	0.95	0.98	4.30	4.31	4.32	4.35	1.18
	5	47	0.88	0.89	0.91	0.95	4.23	4.24	4.26	4.30	1.19
	6	48	0.85	0.87	0.89	0.93	4.18	4.20	4.22	4.26	1.21
	7	49	0.83	0.85	0.87	0.92	4.14	4.16	4.19	4.23	1.22
	8	50	0.81	0.83	0.86	0.91	4.11	4.13	4.16	4.20	1.24

rep	center pts	N	Minimal d_1 (Mean)				Minimal d_2 (Tolerance)				scaled D-opt
			80%	85%	90%	95%	80%	85%	90%	95%	
Res (1,2)	6	42	1.02	1.06	1.11	1.19	4.48	4.52	4.58	4.66	1.90
	7	43	1.01	1.05	1.10	1.18	4.45	4.49	4.54	4.62	1.94
	8	44	1.00	1.04	1.10	1.18	4.42	4.46	4.51	4.59	1.97

- 1) full factorial plus 1/2 fractional points (generator I=ABC)
- 2) full factorial plus 1/4 fractional points(generator I=AC=BCD)
- 3) full factorial plus 1/2 fractional points (generator I=ABCD)
- 4) fractional factorial plus 1/2 of resolution V fractional points

4. simulation 사례

독립변수들의 곡선효과가 고려된 이차모형의 반응표면분석을 하는 요인 수 2개와 3개일 때의 예제를 소개한다. 실험설계는 회전가능 중심합성설계이고, 품질관련 반응변수는 각각 2개씩 있다. 우선, 주어진 원 데이터에서 유의수준 0.25기준으로 후진(Backwards) 선택법으로 변수 및 모형을 선택하고, 반응변수의 목표 범위 안에서 최적조건을 찾는다. 또한, 반응변수의 목표 범위에 대한 tolerance 신뢰구간($\alpha = 0.05, P = 0.99$)으로 디자인 스페이스를 구축하여 그 안에 최적조건이 포함되는지 살펴본다. 그러나, 본 예제는 원(raw) 데이터로는 디자인 스페이스가 구축되지 않는다. 이럴 경우 축차적 실험설계로 중심합성설계의 반복수를 늘려 디자인 스페이스를 찾는 방법을 설명한다. 분석은 실험계획에 특화된 software인 Design Expert 11으로 하였다.

4.1 요인 수 2개인 사례

Elibol(2002)은 *Streptomyces coelicolor*에 의한 항생제 생산을 최대화하기 위해 반응표면분석을 하였다. 설명변수는 A(Perfluorodecalin, 20–60% v/v), B(Glucose, 8.75–16.25 g/l)이고, 반복수 (1,1)에 중심점 3개인 회전가능 중심합성계획법으로 총 실험수는 11개이다. 반응변수는 Elibol(2002)는 총 4개를 사용하였으나, 본 논문에서는 $R1$ (biomass concentration, 범위 > 1.7, 망대특성), $R2$ (Oxygen uptake rate, 범위 > 150, 망대특성) 2개만 사용하였고, 실험점과 $R1, R2$ 에 대한 데이터가 Table 3에 주어진다.

Table 3. Raw data for example 1

A	B	R1	R2
20	8.75	1.346	86
60	8.75	1.450	84
20	16.25	2.900	96
60	16.25	1.780	82
11.72	12.50	2.308	43
68.28	12.50	1.600	59
40	7.20	1.100	125
40	17.80	2.300	128
40	12.50	1.985	176
40	12.50	1.889	168
40	12.50	2.100	184

설명변수를 ± 1 로 코드화하여 이차 모형을 적합시킨 결과가 수식 (7)에 나와 있고, $R1$ 모형은 $Adj-R^2=0.981, MSE=0.0051, R2$ 는 $Adj-R^2=0.974, MSE=59.73$ 을 얻었다.

$$\begin{aligned} \widehat{R1} &= 1.98 - 0.25A + 0.45B - 0.31AB - 0.13B^2 \\ \widehat{R2} &= 176 + 0.83A + 1.53B - 62.94A^2 - 25.19B^2 \end{aligned} \tag{7}$$

$R1 > 1.7, R2 > 150$ 의 범위에서 $R1$ 과 $R2$ 를 최대화하는 최적조건의 해를 찾아보니 코드화된 값 $(A, B) = (-0.126, 0.379)$ 일 때 $\widehat{R1} = 2.181, \widehat{R2} = 171.854$ 가 되었다. Figure 1의 (a)와 같이 $R1$ 과 $R2$ 의 목표 범위에 대한 tolerance 신뢰구간(one side)의 교집합이 생성되지 않아 디자인 스페이스가 만들어지지 않는다. 그 이유는 최적조건에서의 반응변수 예측치에 대한 tolerance 신뢰하한(low interval)이 $R1_{low} = 1.847, R2_{low} = 134.541$ 가 되어 $R2$ 가 반응변수의 범위에 부합되지 않아 최적조건에서도 $R2 > 150$ 조건을 만족하지 않아서 Figure 1의 (a)에 주어진 바와 같이 디자인 스페이스가 공집합이 된다.

각 반응변수의 예측치, 표준편차와 tolerance 신뢰하한 값을 이용하여 단위 표준편차 당 tolerance d_2 값으로 환산해보면, $R1$ 의 d_2 값은 4.67, $R2$ 의 d_2 값은 4.83이 된다. 그런데, 원 데이터의 실험설계는 표준편차의 값이 1인 경우에 FDS 비율 80%를 만족하는 최소한의 d_2 값은 6.84가 되고 d_2 값이 4.67일 때는 FDS 비율이 0%가 된다. 따라서, Table 2로부터 요인수가 2개인 경우에 FDS 비율 80%, 최소한의 d_2 값이 4.5 이하를 만족하는 추천된 실험설계를 찾아, 중심점 개수가 6개, 반복수 (3,1)인 중심합성설계를 선택했다. 축차적 실험설계 방법을 적용하여 두 번째 단계의 실험은 요인점 전체를 두 번, 중심점을 세 번 더 반복하고 반응값은 수식 (7)에서 $R1$ 은 $Normal(0, 0.07^2)$, $R2$ 은 $Normal(0, 7.73^2)$ 인 오차항을 더하여 생성하였다. 축차적으로 생성된 자료는 Table 4에 주어진다. 원 자료와 축차적으로 생성된 자료를 가지고, 이차모형을 적합시켜 적절한 모형을 찾은 후에, $R1$ 과 $R2$ 를 최대화시키는 최적조건의 해와 반응변수 범위에 대한 디자인 스페이스를 Figure 1의 (b)와 같이 찾을 수 있었다. 따라서, 실험의 크기를 축차적으로 증가시켜 전반적으로 예측치 표준편차를 더 작게 하여 성공적으로 최적조건 둘레의 디자인 스페이스를 구축하게 되었고, 최적조건 둘레에서 반응변수의 목표 범위에 있기 위해 설명변수들이 어느 정도 흔들림을 가질 수 있는지를 시각적으로 파악할 수 있게 되었다.

Table 4. Additional data for sequential design of experiment

A	B	R1	R2
20	8.75	1.383	104.1
60	8.75	1.589	84.29
20	16.25	3.009	90.02
60	16.25	1.784	96.20
20	8.75	1.433	90.47
60	8.75	1.546	90.53
20	16.25	2.808	98.21
60	16.25	1.884	90.04
40	12.50	2.094	177.6
40	12.50	2.098	180.8
40	12.50	2.104	187.6

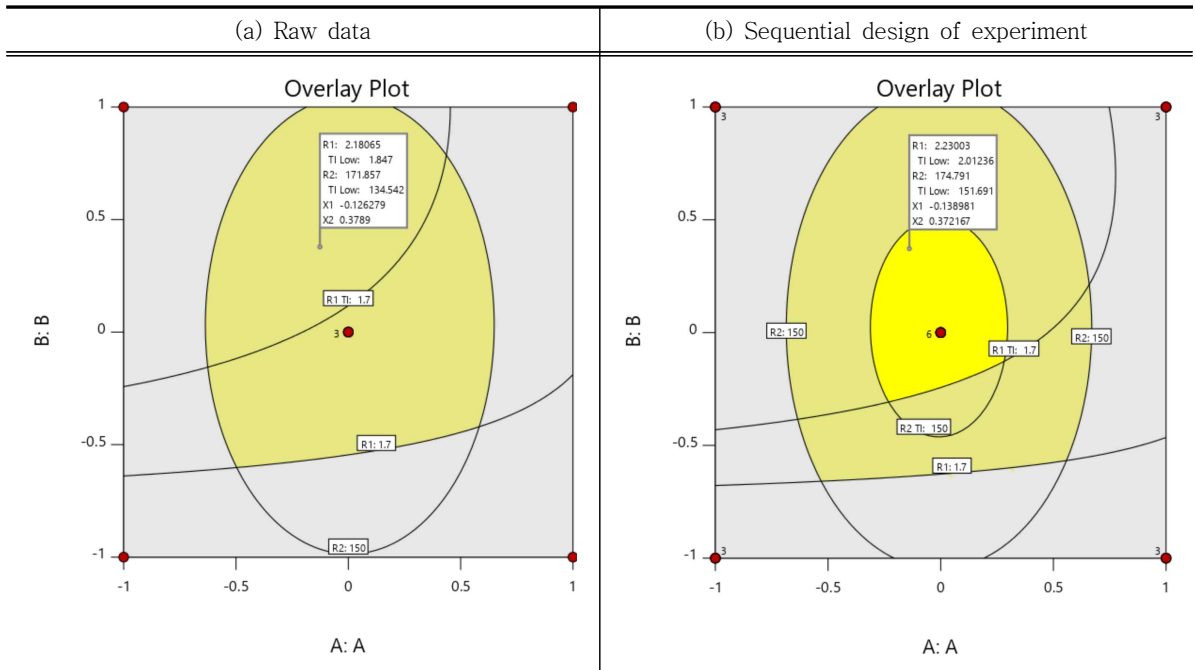


Figure 1. Design space with tolerance interval (Bright yellow : design space)

4.2. 요인수 3개인 사례

Myers et al.(2016)에 소개된 타이어용 합성물의 개발에서 얻어진 실험 데이터를 이용한다. 원 데이터는 4개의 반응변수가 있으나, 본 논문에서는 2개의 반응변수만 사용한다. Table 5에 실험 데이터가 주어지며, 반복수 (1,1)에 중심점 6개인 회전가능 중심합성계획법으로 총 실험수는 20개이다. 반응변수 $R1$ (PICO Abrasion Index, 범위 > 120, 망대특성), $R2$ (elongation at break, 범위 > 400, 망대특성)에 대해 수식 (8)과 같이 이차 모형식을 적합 시켰고, $R1$ 모형은 $Adj-R^2=0.947, MSE=31.59$, $R2$ 는 $Adj-R^2=0.971, MSE=350.01$ 을 얻었다.

Table 5. Raw data for example 2

A	B	C	R1	R2
-1	-1	-1	103	640
1	-1	-1	120	410
-1	1	-1	117	570
1	1	-1	139	380
-1	-1	1	102	470
1	-1	1	132	270
-1	1	1	132	410
1	1	1	198	240
-1.633	0	0	102	590
1.633	0	0	154	260

A	B	C	R1	R2
0	-1.633	0	96	520
0	1.633	0	163	380
0	0	-1.633	116	520
0	0	1.633	153	290
0	0	0	133	380
0	0	0	133	380
0	0	0	140	430
0	0	0	142	430
0	0	0	145	390
0	0	0	142	390

$$\begin{aligned} \widehat{R1} &= 137.92 + 16.49A + 17.88B + 10.91C + 5.13AB + 7.13AC + 7.88BC - 3.90A^2 - 3.33B^2 \\ \widehat{R2} &= 400.71 - 99.67A - 31.40B - 73.92C + 8.75AB + 7.90A^2 + 17.28B^2 \end{aligned} \quad (8)$$

반응변수의 범위 $R1 > 120$, $R2 > 400$ 에서 $R1$ 과 $R2$ 를 최대화시키는 최적조건의 해를 찾아보니, $(A, B, C) = (-0.412, 1.000, -0.552)$ 일 때 $\widehat{R1} = 134.167$, $\widehat{R2} = 466.127$ 의 예측치를 얻을 수 있다. 그러나, 반응변수의 범위 $R1 > 120$, $R2 > 400$ 에 대한 tolerance 신뢰하한을 계산해보면 $R1_{low} = 111.781$, $R2_{low} = 395.228$ 이 되어 $R1$, $R2$ 모두 반응변수의 범위에 부합되지 않아서 디자인 스페이스에 최적조건의 해가 포함되지 않게 되어 Figure 2의 (a)와 같이 디자인 스페이스가 구축되지 않는다. 또한, 최적조건에서 각 반응변수의 예측치에 대한 단위 표준편차 당 tolerance d_2 값으로 환산해보면, $R1$ 의 d_2 값은 3.98, $R2$ 의 d_2 값은 3.79가 된다. 그런데 원 데이터의 실험설계는 표준편차의 값이 1인 경우에 FDS 비율 80%를 만족하는 최소한의 d_2 값은 5.22가 되고 d_2 값이 3.79일 때는 FDS 비율이 0%이 된다. Table 2의 요인 수 3개의 실험설계에서 중심점 개수가 6개이면서 반복수 (3,1)인 중심합성설계조차도 FDS 비율 80%를 만족하는 최소한의 d_2 값이 4.08로 추가 실험을 실시하더라도 디자인 스페이스가 존재할 가능성은 작아 보이지만, 이 실험설계를 요인이 2개인 경우와 유사하게 축차적으로 진행하였다. 축차적 방법을 적용하여 원 데이터에 요인점만 두 번 더 반복하고 반응값은 수식 (8)에서 $R1$ 은 $Normal(0, 5.62^2)$, $R2$ 은 $Normal(0, 18.708^2)$ 인 오차항을 더하여 발생시켰다. 축차적으로 생성된 자료는 Table 6에 주어진다. 원 자료와 축차적으로 생성된 자료를 가지고, 이차모형을 적합시켜 적절한 모형을 찾은 후에, $R1$ 과 $R2$ 를 최대화시키는 최적조건의 해와 반응변수 범위에 대한 디자인 스페이스를 찾아보았지만, 이번에도 Figure 2의 (b)에 주어진 바와 같이 디자인 스페이스가 형성되지 않았다. 적절한 모형에 대한 표준편차의 추정치는 각각 5.35, 18.41이고, 최적조건에서의 예측치는 $\widehat{R1} = 135.14$, $\widehat{R2} = 465.79$, 반응변수의 범위 $R1 > 120$, $R2 > 400$ 에 대한 tolerance 신뢰하한을 계산해보면 $R1_{low} = 116.76$, $R2_{low} = 405.82$ 이 되어 $R1$ 이 반응변수의 범위에 부합되지 않는다. 최적조건에서 각 반응변수의 예측치에 대한 단위 표준편차 당 tolerance d_2 값으로 환산해보면, $R1$ 의 d_2 값은 2.73, $R2$ 의 d_2 값은 3.58이 된다. 따라서 성공적인 디자인 스페이스의 구축을 위해서는 실험수의 증가뿐만 아니라 반응변수들의 산포의 크기인 표준편차를 줄이기 위한 노력이 필요하다.

Table 6. Additional data for sequential design of experiment

A	B	C	R1	R2
-1	-1	-1	114.5	669.8
1	-1	-1	107.0	416.0
-1	1	-1	104.7	555.2
1	1	-1	147.9	404.2
-1	-1	1	95.82	560.1
1	-1	1	131.9	306.2
-1	1	1	141.4	439.3
1	1	1	194.0	255.0
<hr/>				
-1	-1	-1	99.94	677.1
1	-1	-1	113.3	448.1
-1	1	-1	113.9	603.1
1	1	-1	141.4	410.5
-1	-1	1	108.7	494.5
1	-1	1	140.6	279.4
-1	1	1	132.2	439.1
1	1	1	190.2	276.0

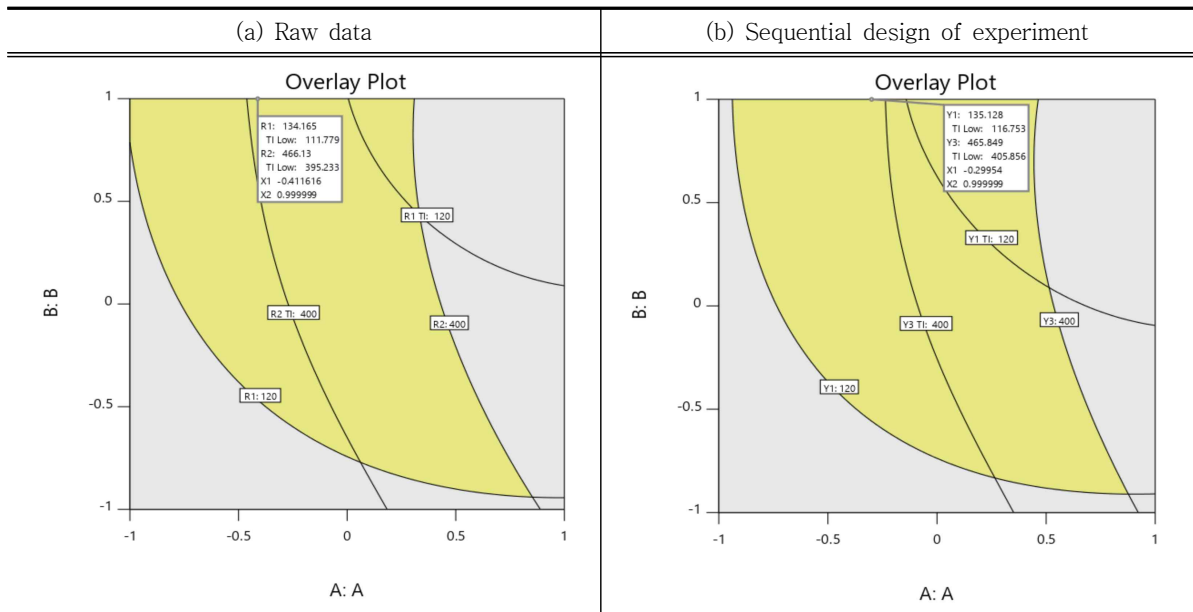


Figure 2. Design space with tolerance interval (Bright yellow : design space)

5. 결론

실험의 목적이 설계기반 품질고도화에서 디자인 스페이스의 효율적인 구축인 경우에, 가정된 이차모형에 대한 실용적인 실험계획인 중심합성계획의 변형을 통해서 효율적인 실험계획을 추천한다. 우선 최적조건 근처에서 생산되는 제품의 99%에 대한 반응변수의 품질을 보증하기 위해서 FDS 비율이 80%가 되고 단위 표준편차의 크기 당 tolerance 신뢰구간 기준의 최소한의 폭인 d_2 가 4.5 이하가 되는 회전가능 중심합성계획의 요인점, 축점, 중심점의 반복수를 찾는다. 따라서, 본 논문에서는 회전가능 중심합성계획의 요인점, 축점, 중심점의 반복수에 따라 FDS 비율이 80%, 85%, 90%, 95%가 되는 mean과 tolerance 신뢰구간 기준의 최소한의 단위 표준편차의 크기 당 신뢰구간 폭 d_1, d_2 를 제시하였다. 축점보다는 요인점을 반복할 때 d_1, d_2 값이 작아지고 D-효율성도 좋아지게 되며, 중심점 개수가 많아질수록 d_1, d_2 값이 작아진다. 추천된 효율적인 중심합성계획에서 디자인 스페이스가 구축되지 않는 경우에는 반응변수의 산포가 큰 경우임을 사례분석을 통해서 확인할 수 있었다. 반응변수의 산포의 크기가 적절한 경우에 본 논문에서 제시한 최소한의 d_1, d_2 값을 이용하여 연구 개발(R&D) 분야에서 엔지니어들이 축차적인 방법에 의한 실험설계를 할 때 제품의 품질을 보증할 수 있는 디자인 스페이스를 효율적으로 구축할 수 있을 것이라 기대한다.

REFERENCES

- DeGryze, Langhans, and Vandebroek. 2007. "Using the Correct Intervals for Prediction: a Tutorial on Tolerance Intervals of Ordinary Least-squares Regression." *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 87(2):147-154.
- Elibol, Murat. 2002. "Response Surface Methodological Approach for Inclusion of Perfluorocarbon in Actinorhodin Fermentation Medium." *Process Biochemistry* 38(5):667-673.
- Giovannitti-Jensen, A., and Myers, R. H. 1989. "Graphical Assessment of the Prediction Capability of Response Surface Designs." *Technometrics* 31(2):159-171.
- Juran JM. 1992. *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services*. New York: Simon & Schuster.
- Myers, R. H., Montgomery, D. C., and Anderson-Cook, C. M. 2016. *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments*. New York: John Wiley & Sons.
- Srisuradetchai P, Borkowski JJ. 2015. VdgRsm: Variance Dispersion and Fraction of Design Space Plots. R package version 1.5. <https://CRAN.R-project.org/package=VdgRsm>.
- US Food and Drug Administration. 2009. *Guidance for industry: Q8 (R2) pharmaceutical development*. Center for Drug Evaluation and Research.
- Wheeler B. 2014. AlgDesign : Algorithmic Experimental Design. R package version 1.1-7.3. <https://CRAN.R-project.org/package=AlgDesign>.
- Whitcomb, P. J. 2008. FDS-A Power Tool for Designers of Optimization Experiments. *Stateaseer Newsletter from Stat-Ease, Inc.*
- Zahran, A., Anderson-Cook, C. M., and Myers, R. H. 2003. "Fraction of Design Space to Assess Prediction Capability of Response Surface Designs." *Journal of Quality Technology* 35(4):377-386.