

R을 통한 비구획분석: 실습

서울아산병원 임상약리학과 전공의 한성필

2017-11-06



Contents

1	서론	1
1.1	설치	1
1.2	R에 대하여	2
1.3	자료 탐색	2
1.4	파라메터의 의미	3
2	패키지: NonCompart	7
2.1	sNCA()	7
2.2	tblNCA(): 전체 대상자 비구획 분석	8
2.3	기술통계 (Descriptive statistics)	9
3	패키지: ncar	11
3.1	txtNCA()	11
3.2	pdfNCA()	13
3.3	rtfNCA()	13
4	패키지: pkrr	15
4.1	plotPK()	15
5	기타 사항	17
5.1	shiny 앱	17
5.2	지원	17
5.3	고지	17



1

서론

약동학 분야에서 가장 간단하고도 객관적이며 널리 쓰이는 방법은 비구획분석 (Non-compartmental analysis, NCA)입니다. 미국의 FDA (*Food and Drug Administration*)를 비롯한 대부분의 규제기관에서는 NCA하는 소프트웨어를 규정하고 있지 않아, 상용 소프트웨어를 사용하지 않고 약동학적 지표를 구하는 것을 허용하고 있습니다. 따라서 무료로 누구나 사용할 수 있는 R 패키지를 사용하여 비구획분석을 통한 약동학적 주요 지표를 구할 수 있습니다.

- NonCompart (Bae 2017b)
 - ncar (Bae 2017a)
 - pkR (Bae and Lee 2017)
-

1.1 설치

우선 R을 설치합니다. R은 아래 링크¹에서 다운로드 받을 수 있습니다.

R을 실행한 후, 콘솔 창에서 비구획분석을 위한 패키지를 설치하는 방법은 다음과 같습니다. 훌따옴표 등의 인용 부호에 주의하세요.

```
install.packages('NonCompart')
install.packages('ncar')
install.packages('pkR')
```

설치는 한번만 하면 되지만, 비구획분석을 위해서는 매 세션마다 패키지를 불러오기해야 합니다.

```
library(NonCompart)
library(ncar)
library(pkR)
```

아래 두 패키지는 비구획분석과는 관계없지만 자료 처리 혹은 그림 등을 그리는데 도움을 줍니다.

```
# install.packages(c('tidyverse', 'knitr')) # 설치 안되어 있으면 맨앞의 #을 지우고 설치.
library(tidyverse) # For presentation only, dplyr, tidyr, ggplot2
library(knitr) # For reports
```

¹<https://cran.r-project.org/>

TABLE 1.1 Theoph 자료의 첫 10개 관찰값

Subject	Wt	Dose	Time	conc
1	79.6	4.02	0.00	0.74
1	79.6	4.02	0.25	2.84
1	79.6	4.02	0.57	6.57
1	79.6	4.02	1.12	10.50
1	79.6	4.02	2.02	9.66
1	79.6	4.02	3.82	8.58
1	79.6	4.02	5.10	8.36
1	79.6	4.02	7.03	7.47
1	79.6	4.02	9.05	6.89
1	79.6	4.02	12.12	5.94

도움이 필요할때는 맨 앞에 물음표를 붙여서 콘솔창에 입력하거나 `help()` 함수를 사용합니다.

```
?NonCompart
help(tblNCA)
```

1.2 R에 대하여

R (R Core Team 2017)은 통계 소프트웨어입니다. 굉장히 유용한 소프트웨어이지만 이에 대해 여기서 자세히 설명하긴 힘듭니다. R에 대한 많은 책들을 bookdown.org²에서 무료로 읽을 수 있습니다. Coursera³에서 무료 온라인 강의를 들을 수 있습니다.

1.3 자료 탐색

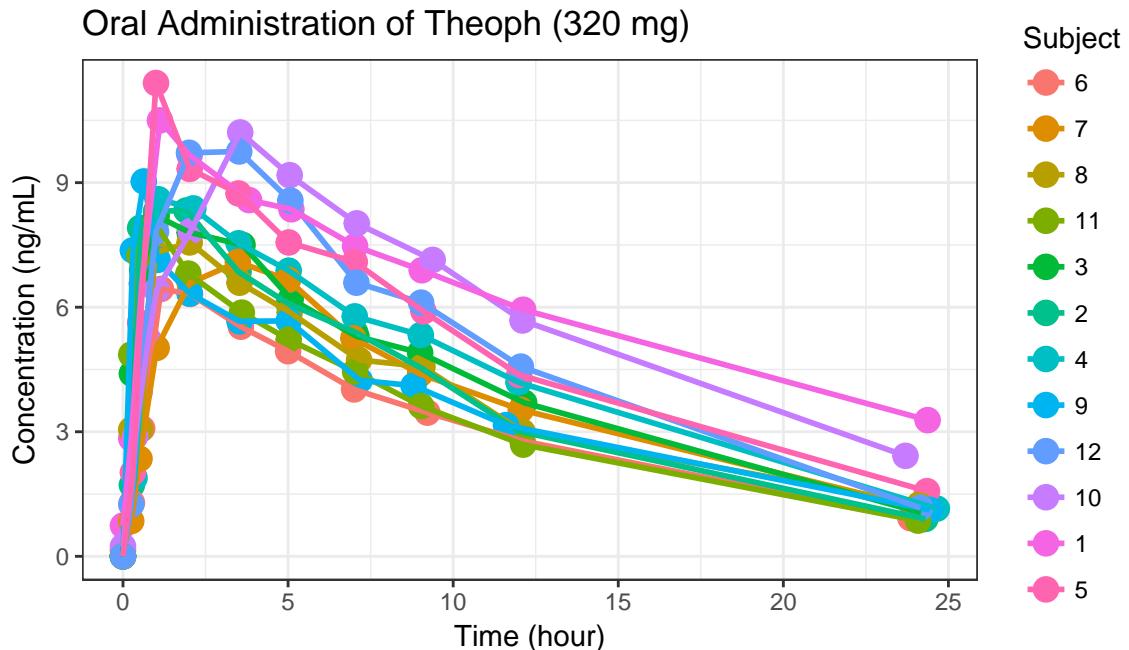
자료의 첫 10개 (Table 1.1) 혹은 마지막 10개 관찰값만 보고 싶으면 다음을 입력합니다. 대상자 번호가 첫 열에 나와있고 시간 순서대로 혈장에서 측정한 테오필린의 농도가 나와있습니다.

```
head(Theoph, n=10)
tail(Theoph, n=10)
```

그림을 그려서 대략적인 자료의 모습을 파악합니다. (Figure 1.1)

²<https://bookdown.org>

³<https://coursera.com>

**FIGURE 1.1** Concentration-time curves of oral administration of Theoph ($N = 12$)

```
ggplot(Theoph, aes(Time, conc, group = Subject, color = Subject)) +
  geom_point(size = 4) +
  geom_line(size = 1) +
  theme_bw() +
  labs(title = 'Oral Administration of Theoph (320 mg)', 
       x = 'Time (hour)', y = 'Concentration (ng/mL)')
```

1.4 파라메터의 의미

비구획분석 시 여러 파라메터가 나오며 약어로 표현하는 경우가 많습니다. 또한 소프트웨어마다 약어가 상이하기 때문에 자주 그 의미를 찾아볼 필요가 있습니다. 콘솔창에 다음을 입력합니다.

```
?ncar::txtNCA()
ncar::RptCfg
```

ncar::RptCfg의 일부를 첨부합니다. (Table 1.2) PPTESTCD는 NonCompart 패키지에서 출

력하는 파라메터 이름이며, CDISC SDTM PPTESTCD (Parameter Short Name)⁴와 같은 값입니다. WNL 열은 Certara Phoenix WinNonLin에서 구한 파라메터 이름입니다.

TABLE 1.2: Description of NonCompart parameters

PPTESTCD	SYNONYM	WNL
b0	Intercept	b0
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	Tlag
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	MRTlast
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	MRTINF_obs
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	MRTINF_pred
VZFO	Vz Obs by F	Vz_F_obs
VZFP	Vz Pred by F	Vz_F_pred
CLFO	Total CL Obs by F	Cl_F_obs
CLFP	Total CL Pred by F	Cl_F_pred
C0	Initial Conc	C0
AUCPBEO	AUC %Back Extrapolation Obs	AUC_.Back_Ext_obs
AUCPBEP	AUC %Back Extrapolation Pred	AUC_.Back_Ext_pred
CMAX	Max Conc	Cmax
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	Cmax_D
TMAX	Time of CMAX	Tmax
CLST	Last Nonzero Conc	Clast
TLST	Time of Last Nonzero Conc	Tlast
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	Clast_pred
LAMZHL	Half-Life Lambda z	HL_Lambda_z
LAMZ	Lambda z	Lambda_z
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	Lambda_z_lower
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	Lambda_z_upper
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	No_points_lambda_z
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	Corr_XY
R2	R Squared	Rsq
R2ADJ	R Squared Adjusted	Rsq_adjusted
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	AUClast
AUCALL	AUC All	AUCall
AUCIFO	AUC Infinity Obs	AUCINF_obs
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	AUCINF_D_obs
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	AUC_.Extrap_obs

⁴다음과 같이 CDISC note에 표시되어 있습니다. ‘Short name of the pharmacokinetic parameter. It can be used as a column name when converting a dataset from a vertical to a horizontal format. The value in PPTESTCD cannot be longer than 8 characters, nor can it start with a number (e.g., “1TEST”). PPTESTCD cannot contain characters other than letters, numbers, or underscores. Examples: “AUCALL”, “TMAX”, “CMAX”’ <https://wiki.cdisc.org/pages/viewpage.action?pageId=42309513>

AUCIFP	AUC Infinity Pred	AUCINF_pred
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	AUCINF_D_pred
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	AUC_Extrap_pred
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	AUMClast
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	AUMCINF_obs
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	AUMC_Extrap_obs
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	AUMCINF_pred
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	AUMC_Extrap_pred
MRTIVLST	MRT Intravasc to Last Nonzero Conc	MRTlast
MRTIVIFO	MRT Intravasc Infinity Obs	MRTINF_obs
MRTIVIFFP	MRT Intravasc Infinity Pred	MRTINF_pred
VZO	Vz Obs	Vz_obs
VZP	Vz Pred	Vz_pred
CLO	Total CL Obs	Cl_obs
CLP	Total CL Pred	Cl_pred
VSSO	Vol Dist Steady State Obs	Vss_obs
VSSP	Vol Dist Steady State Pred	Vss_pred



2

패키지: NonCompart

2.1 sNCA()

한명의 대상자에 대해 비구획 분석을 시행합니다.

```
# For one subject
x = Theoph[Theoph$Subject=="1", "Time"]
y = Theoph[Theoph$Subject=="1", "conc"]

sNCA(x, y, dose=320, doseUnit="mg", concUnit="mg/L", timeUnit="h")
```

```
##          b0        CMAX      CMAXD       TMAX      TLAG
## 2.3687851 10.5000000 0.0328125 1.1200000 0.0000000
##      CLST      CLSTP      TLST      LAMZHL      LAMZ
## 3.2800000 3.2801465 24.3700000 14.3043776 0.0484570
##      LAMZLL      LAMZUL      LAMZNPT      CORRXY      R2
## 9.0500000 24.3700000 3.0000000 -0.9999999 0.9999997
##      R2ADJ      AUCLST      AUCALL      AUCIFO      AUCIFOD
## 0.9999995 148.9230500 148.9230500 216.6119330 0.6769123
##      AUCIFP      AUCIFPD      AUCPE0      AUCPEP      AUMCLST
## 216.6149558 0.6769217 31.2489169 31.2498763 1459.0711035
##      AUMCIFO      AUMCIFP      AUMCPE0      AUMCPEP      VZFO
## 4505.5348194 4505.6708646 67.6160287 67.6170065 30.4867482
##      VZFP       CLFO       CLFP      MRTEVLST      MRTEVIFO
## 30.4863228 1.4772963 1.4772757 9.7974834 20.8000305
##      MRTEVIFP
## 20.8003683
## attr(,"units")
## [1] ""           "mg/L"        "mg/L/mg"     "h"           "h"
## [6] "mg/L"       "mg/L"        "h"           "h"           "/h"
## [11] "h"          "h"           ""             ""             ""
## [16] ""           "h*mg/L"      "h*mg/L"      "h*mg/L"      "h*mg/L/mg"
## [21] "h*mg/L"     "h*mg/L/mg"   "%"           "%"           "h2*mg/L"
## [26] "h2*mg/L"    "h2*mg/L"     "%"           "%"           "L"
## [31] "L"          "L/h"         "L/h"         "h"           "h"
## [36] "h"
```

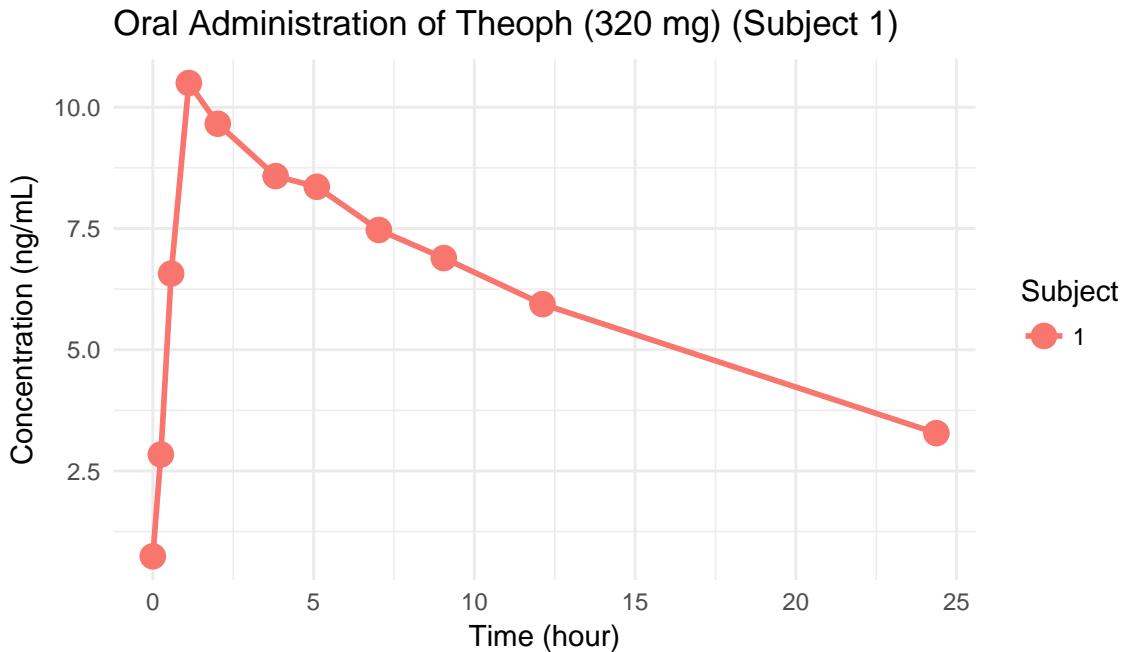


FIGURE 2.1 Individual concentration-time curves of oral administration of Theoph (Subject 1)

이때의 그림은 다음과 같습니다. (Figure 2.1)

```
ggplot(Theoph %>% dplyr::filter(Subject == 1),
       aes(Time, conc, group = Subject, color = Subject)) +
  geom_point(size = 4) + geom_line(size = 1) +
  theme_minimal() +
  labs(title = 'Oral Administration of Theoph (320 mg) (Subject 1)',
       x = 'Time (hour)', y = 'Concentration (ng/mL)')
```

2.2 tblNCA(): 전체 대상자 비구획 분석

가장 많이 쓰는 함수입니다! NonCompart 패키지의 핵심적인 기능입니다. 아래의 코드를 R의 콘솔창에 넣어보세요. 테오플린 경우 투여시의 비구획 분석입니다.

```
Theoph_tblNCA <- tblNCA(Theoph, key="Subject", dose=320, concUnit="mg/L")
```

결과는 matrix 형태인데 너무 길기 때문에 핵심적인 일부 파라메터 (C_{max} , T_{max} , AUC_{last})만 표시할 수도 있습니다.

```
Theoph_tblNCA_selected <- Theoph_tblNCA[ , c('Subject', 'CMAX', 'TMAX', 'AUCLST')]  
Theoph_tblNCA_selected
```

```
##      Subject CMAX    TMAX   AUCLST
## [1,] "1"     "10.5"  "1.12" "148.92305"
## [2,] "2"     "8.33"  "1.92" "91.5268"
## [3,] "3"     "8.2"   "1.02" "99.2865"
## [4,] "4"     "8.6"   "1.07" "106.7963"
## [5,] "5"     "11.4"  "1"    "121.2944"
## [6,] "6"     "6.44"  "1.15" "73.77555"
## [7,] "7"     "7.09"  "3.48" "90.7534"
## [8,] "8"     "7.56"  "2.02" "88.55995"
## [9,] "9"     "9.03"  "0.63" "86.32615"
## [10,] "10"    "10.21" "3.55" "138.3681"
## [11,] "11"    "8"     "0.98" "80.0936"
## [12,] "12"    "9.75"  "3.52" "119.9775"
```

인도메타신 정맥 투여시의 비구획 분석입니다. 함수인자 `adm`을 `infusion`으로 바꾼 것을 볼 수 있고 `dur`가 추가된 것을 볼 수 있습니다.

```
Indometh_tblNCA <- tblNCA(Indometh, key="Subject", colTime="time", colConc="conc", dose=25
                           adm="Infusion", dur=0.5, concUnit="mg/L")
```

역시 핵심적인 일부 파라미터 (C_{max} , T_{max} , AUC_{last})만 표시할 수도 있습니다.

```
Indometh_tblNCA_selected <- Indometh_tblNCA[, c('Subject', 'CMAX', 'TMAX', 'AUCLST')]
Indometh_tblNCA_selected
```

```
##      Subject CMAX    TMAX   AUCLST
## [1,] "1"     "1.5"   "0.25" "1.74125"
## [2,] "2"     "2.03"  "0.25" "2.9325"
## [3,] "3"     "2.72"  "0.25" "2.93375"
## [4,] "4"     "1.85"  "0.25" "2.4775"
## [5,] "5"     "2.05"  "0.25" "1.95375"
## [6,] "6"     "2.31"  "0.25" "2.8725"
```

2.3 기술통계 (Descriptive statistics)

R에서는 필요에 따라서 자신만의 함수를 만들 수도 있습니다. 아래 두줄을 실행하면 `desc_tblNCA()` 함수를 사용하여 기술통계량을 쉽게 구할 수 있습니다. (Table 2.1 and 2.2)

```
desc_tblNCA <- function(tblNCA){as.data.frame(tblNCA) %>%
  mutate_all(function(x) as.numeric(as.character(x))) %>% broom::tidy()}

desc_tblNCA(Theoph_tblNCA_selected)
desc_tblNCA(Indometh_tblNCA_selected)
```

TABLE 2.1 Descriptive statistics of selected PK parameters of Theoph oral administration

column	n	mean	sd	median	trimmed	mad	min	max	range
Subject	12	6.500000	3.605551	6.50000	6.5000	4.447800	1.00000	12.000	11.0000 0.000
CMAX	12	8.759167	1.472959	8.46500	8.7270	1.623447	6.44000	11.400	4.9600 0.213
TMAX	12	1.788333	1.112408	1.13500	1.7280	0.489258	0.63000	3.550	2.9200 0.699
AUCLST	12	103.806775	23.645216	95.40665	102.2983	19.794711	73.77555	148.923	75.1475 0.562

TABLE 2.2 Descriptive statistics of selected PK parameters of Indometh IV infusion

column	n	mean	sd	median	trimmed	mad	min	max	range	skew
Subject	6	3.500000	1.8708287	3.500	3.500000	2.2239000	1.00000	6.00000	5.0000 0.0000000	
CMAX	6	2.076667	0.4135537	2.040	2.076667	0.3409980	1.50000	2.72000	1.2200 0.1777485	
TMAX	6	0.250000	0.0000000	0.250	0.250000	0.0000000	0.25000	0.25000	0.0000 0.0000000	NaN
AUCLST	6	2.485208	0.5267325	2.675	2.485208	0.3826961	1.74125	2.93375	1.1925 -0.3695625	

3

패키지: ncar

보고서를 만드는 패키지입니다. 현재 설정된 working directory에 결과 파일이 생성됩니다.

3.1 txtNCA()

txtNCA()를 통해서 다음 결과를 얻을 수 있습니다.

```
txtNCA(Theoph$Subject=="1", "Time",
         Theoph$Subject=="1", "conc",
         dose=320, doseUnit="mg", concUnit="mg/L", timeUnit="h")
```

```
## [1] "NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT"
## [2] "Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)"
## [3] "R version 3.4.2 (2017-09-28)"
## [4] ""
## [5] "Date and Time: 2017-11-06 04:06:36 NA"
## [6] ""
## [7] "Calculation Setting"
## [8] "-----"
## [9] "Drug Administration: Extravascular"
## [10] "Observation count excluding trailing zero: 11"
## [11] "Dose at time 0: 320 mg"
## [12] "AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down"
## [13] "Weighting for lambda z: Uniform (Ordinary Least Square, OLS)"
## [14] "Lambda z selection criterion: Highest adjusted R-squared value with precision=1e-05"
## [15] ""
## [16] ""
## [17] "Fitting, AUC, AUMC Result"
## [18] "-----"
## [19] "      Time      Conc.     Pred.   Residual       AUC      AUMC"
## [20] "-----"
## [21] "      0.0000    0.7400           0.0000    0.0000"
## [22] "      0.2500    2.8400           0.4475    0.0888"
## [23] "      0.5700    6.5700           1.9531    0.8015"
## [24] "      1.1200   10.5000           6.6474    5.0654"
```

## [25]	"	2.0200	9.6600		15.7194	19.1383"
## [26]	"	3.8200	8.5800		32.1354	66.1982"
## [27]	"	5.1000	8.3600		42.9769	114.4617"
## [28]	"	7.0300	7.4700		58.2529	206.2815"
## [29]	"	9.0500 *	6.8900	6.8912 -1.228e-03	72.7565	322.2988"
## [30]	"	12.1200 *	5.9400	5.9387 +1.324e-03	92.4505	528.5219"
## [31]	"	24.3700 *	3.2800	3.2801 -1.465e-04	148.9231	1459.0711"
## [32]	""					
## [33]	": Used for the calculation of Lambda z."					
## [34]	""					
## [35]	""					
## [36]	"Calculated Values"					
## [37]	"-----"					
## [38]	"CMAX	Max Conc			10.5000	mg/L"
## [39]	"CMAXD	Max Conc Norm by Dose			0.0328	mg/L/mg"
## [40]	"TMAX	Time of CMAX			1.1200	h"
## [41]	"TLAG	Time Until First Nonzero Conc			0.0000	h"
## [42]	"CLST	Last Nonzero Conc			3.2800	mg/L"
## [43]	"CLSTP	Last Nonzero Conc Pred			3.2801	mg/L"
## [44]	"TLST	Time of Last Nonzero Conc			24.3700	h"
## [45]	"LAMZHL	Half-Life Lambda z			14.3044	h"
## [46]	"LAMZ	Lambda z			0.0485	/h"
## [47]	"LAMZLL	Lambda z Lower Limit			9.0500	h"
## [48]	"LAMZUL	Lambda z Upper Limit			24.3700	h"
## [49]	"LAMZNPT	Number of Points for Lambda z			3"	
## [50]	"CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY			-1.0000	"
## [51]	"R2	R Squared			1.0000	"
## [52]	"R2ADJ	R Squared Adjusted			1.0000	"
## [53]	"AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc			148.9231	h*mg/L"
## [54]	"AUCALL	AUC All			148.9231	h*mg/L"
## [55]	"AUCIFO	AUC Infinity Obs			216.6119	h*mg/L"
## [56]	"AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose			0.6769	h*mg/L/mg"
## [57]	"AUCIFP	AUC Infinity Pred			216.6150	h*mg/L"
## [58]	"AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose			0.6769	h*mg/L/mg"
## [59]	"AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs			31.2489	%"
## [60]	"AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred			31.2499	%"
## [61]	"AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc			1459.0711	h2*mg/L"
## [62]	"AUMCIFO	AUMC Infinity Obs			4505.5348	h2*mg/L"
## [63]	"AUMCIFP	AUMC Infinity Pred			4505.6709	h2*mg/L"
## [64]	"AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs			67.6160	%"
## [65]	"AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred			67.6170	%"
## [66]	"VZFO	Vz Obs by F			30.4867	L"
## [67]	"VZFP	Vz Pred by F			30.4863	L"
## [68]	"CLFO	Total CL Obs by F			1.4773	L/h"
## [69]	"CLFP	Total CL Pred by F			1.4773	L/h"

```
## [70] "MRTEVLST"    MRT Extravasc to Last Nonzero Conc      9.7975 h"
## [71] "MRTEVIFO"     MRT Extravasc Infinity Obs            20.8000 h"
## [72] "MRTEVIFP"     MRT Extravasc Infinity Pred           20.8004 h"
```

파일로 저장하려면 다음을 입력합니다.

```
writeLines(txtNCA(Theoph[Theoph$Subject=="1","Time"],
                  Theoph[Theoph$Subject=="1","conc"],
                  dose=320, doseUnit="mg", concUnit="mg/L",
                  timeUnit="h"),
          'txtNCA-Theoph.txt')
```

3.2 pdfNCA()

pdfNCA()로 pdf로 결과를 볼 수 있습니다.

```
pdfNCA(fileName="pdfNCA-Theoph.pdf", Theoph, colSubj="Subject", colTime="Time",
        colConc="conc", dose=320, doseUnit="mg", timeUnit="h", concUnit="mg/L")
## pdf
## 2
```

3.3 rtfNCA()

마이크로소프트 워드에서 편집가능한 rtf파일을 만듭니다.

```
rtfNCA(fileName="rtfNCA-Theoph.rtf", Theoph, colSubj="Subject", colTime="Time",
        colConc="conc", dose=320, doseUnit="mg", timeUnit="h", concUnit="mg/L")
```



4

패키지: pkR

4.1 plotPK()

여러가지 기본적인 그림을 그려봅니다. Output 폴더 아래에 여러 파일이 생성됩니다.

```
pkR::plotPK(Theoph, "Subject", "Time", "conc",
             unitTime = "hr", unitConc = "mg/L", dose = 320)
```

```
## pdf
## 2
```



5

기타 사항

5.1 shiny 앱

웹브라우저를 통해 간단히 비구획분석을 할 수 있는 앱을 개발하였습니다.

- Han, S. (2017) pkrshiny: Noncompartmental Analysis using pkr R package Shiny application. URL: <https://asan.shinyapps.io/pkrshiny>

그 외 약동학과 관련된 몇가지 shiny 앱도 참고하세요.

- Han, S. (2017) Pharmacokinetic Simulation of one-compartment Models. URL: <https://asan.shinyapps.io/pk1c/>
 - Han, S. (2017) caff: Monte Carlo Simulation of Caffeine Shiny application. URL: <https://asan.shinyapps.io/caff>
 - Han, S. (2016) vt dm: Vancomycin TDM Shiny application. URL: <https://asan.shinyapps.io/vtdm>
-

5.2 지원

패키지와 관련한 모든 의문은 shan@acp.kr / 02-3010-4614 으로 연락 주시면 빠르게 도움 드리겠습니다. 혹은 StackOverflow¹에 영어로 질문 올려주시고 링크를 보내주시면 더 좋습니다. 아직 미완성이지만 Gitbook (일종의 웹북)²을 통해 전자출판도 진행 중이므로 시간 나실 때 틈틈이 확인해 주시면 감사하겠습니다. (Figure 5.1)

서울아산병원 임상약리학과 전공의 한성필

5.3 고지

본 출판물은 2016, 2017년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 결과입니다 (NRF-2016-936606).

¹<https://stackoverflow.com>

²<https://asancpt.github.io/book-ncar>



FIGURE 5.1 Gitbook: Noncompartmental analysis by R (work in progress)

참고문헌

- Bae, Kyun-Seop. 2017a. *Ncar: Noncompartmental Analysis for Pharmacokinetic Report.* <https://CRAN.R-project.org/package=ncar>.
- . 2017b. *NonCompart: Noncompartmental Analysis for Pharmacokinetic Data.* <https://CRAN.R-project.org/package=NonCompart>.
- Bae, Kyun-Seop, and Jee Eun Lee. 2017. *Pkr: Pharmacokinetics in R.* <https://CRAN.R-project.org/package=pkr>.
- R Core Team. 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.