

R을 사용한 비구획분석

배균섭, 한성필, 윤석규, 조용순

2017-11-07



Contents

책 머리에	5
1 비구획 분석이란	1
1.1 이 장에서는	1
1.2 약동학	1
1.3 비구획 분석 이론 및 계산 방법	2
2 R과 그 패키지에 대하여	5
2.1 이 장에서는	5
2.2 설치	5
2.3 기타 설치	6
2.4 기본적인 R 사용법	6
3 R을 사용한 비구획분석	7
3.1 이 장에서는	7
3.2 데이터에 대해	7
3.3 NonCompart 사용법	15
3.4 구간 NCA	16
3.5 함수 살펴보기	17
3.5.1 AUC	17
3.6 긴 형식으로 변환하면서 단위 추가하기	17
4 R을 사용한 비구획분석 보고서	19
4.1 이 장에서는	19
4.2 txtNCA	19
4.3 ncar 사용법	20
5 R을 사용한 비구획분석 시각화	25
5.1 이 장에서는	25
5.2 pkr 사용법	25
6 R을 사용한 약동학 시뮬레이션	31
6.1 이 장에서는	31
6.2 시뮬레이션에 대하여	31
6.3 시뮬레이션 후 비구획분석	31
6.4 앱을 통해 살펴보는 시뮬레이션	31
6.4.1 shiny 앱	31

7 통계처리	33
7.1 이 장에서는	33
7.2 기술통계량 구하기	33
7.3 생물학적 동등성	35
7.4 Dose Proportionality	38
8 결과 및 논의	45
9 결론	47
Appendix	47
A 자원	49

책 머리에

이 책은 R을 사용하여 비구획분석을 간단히 수행할 수 있도록 안내할 것입니다. 널리 쓰이지만 값비싼 상용 소프트웨어와 동일한 결과를 얻을 수 있음을 반복적으로 확인하였습니다. 숫자 계산 뿐만 아니라 시각화도 가능하여 농도-시간 곡선, 용량군 별 파라메터의 forest plot 등의 유용한 그림도 쉽게 그릴 수 있습니다. CDISC SDTM 표준을 따르는 용어를 사용한 것도 큰 장점입니다.

한번 익혀두면 속도와 연속성 측면에서 커다란 잇점이 있음을 것을 발견할 수 있을 것입니다. 또한 재현가능한 연구를 보다 수월하게 구현할 수 있습니다. 무엇보다 무료로 사용할 수 있는 R기반의 공개 소프트웨어라는 점에서 학교, 연구소, 정부기관, 제약회사 등에서 라이센스 등의 제약 없이 손쉽게 설치하고 실행할 수 있으리라 생각됩니다. 책에 대한 피드백, 오탈자 신고 등은 깃허브 저장소에 남겨주십시오.

감사합니다.

2017년 11월
서울아산병원 임상약리학과, 울산대학교 임상약리학교실
교수 배균섭,
전공의 한성필, 윤석규, 조용순



이 저작물은 [크리에이티브 커먼즈 저작자표시-비영리-동일조건변경허락 4.0 국제 라이선스](#)에 따라 이용할 수 있습니다.

감사의 글

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

저자 소개

배균섭

서울아산병원 임상약리학과 과장, 울산대학교 의과대학 임상약리학교실 교수입니다. 수십편의 논문을 저술하였고 20년 이상의 프로그래밍 경력을 갖고 있습니다.

한성필

서울아산병원 임상약리학과 전공의입니다.

윤석규

서울아산병원 임상약리학과 전공의입니다.

조용순

서울아산병원 임상약리학과 전공의입니다.

1

비구획 분석이란

1.1 이 장에서는

약동학과 비구획 분석에 대해 간략히 알아보겠습니다.

1.2 약동학

신체에 약물이 들어올 때, 약물의 양과 효과는 관련성이 있습니다. 따라서 약물의 효과를 파악하기 위해 우리 몸에서 약물이 가지는 약동학적 특성을 파악하는 것은 중요합니다. 다양한 신약 개발 과정에서 이러한 약동학적 특성을 파악하여, 약물의 개발을 지속하거나 중지하기도 하며, 다양한 임상 의학에서도 신체에 중요 영향을 미칠 수 있는 약물에 대하여 대략적인 농도를 파악하기 위해 약물의 약동학적 특성을 이용합니다.

약동학적 약물의 특성은 간단하게 ADME라는 용어로 설명할 수 있습니다. 이는 absorption (흡수), distribution (분포), metabolism (대사), excretion (배설)을 의미합니다. 약물이 다양한 경로 (경구제 복용, 피하 주사, 정맥 주사, 근육 주사 등)를 통해 우리 몸에 들어오게 되면, 정맥주사 이외의 나머지는 흡수 (absorption)의 과정을 거쳐 우리 몸의 정맥에 분포하게 되며, 이러한 약물은 분포 (distribution)와 제거 (metabolism) 과정에서 감소하게 되고, 제거 과정은 우리 몸에 투여된 물질이 여러 기관 (organ)을 통해서 다른 물질로 변하여 (metabolism) 제거되거나 물질이 변화하지 않고 그대로 배설 (excretion) 되는 과정으로 진행되게 됩니다. 이러한 수치들은 각각 약물의 농도가 증가하고 감소하는 과정과 밀접하게 연관되어 있으며, 이러한 과정들을 정량화하여 식을 세울 수 있다면, 약물을 투여한 이후의 농도를 보다 정확하게 예측할 수 있습니다. 이 때 흡수와 관련된 지표로는 흡수속도 상수 (absorption rate constant)와 생체이용률 (bioavailability), 분포, 제거와 관련된 지표로는 분포용적 (Volume of distribution)과 청소율 (Clearance)을 이용하게 되며, 다음 값들을 정확하게 예측하는 것이 약동학 분야에서의 핵심 중의 하나라고 볼 수 있습니다.

이러한 지표들을 구하기 위해서 현재 여러가지 방법들을 사용하고 있으며, 그 중 가장 간단하고도 객관적이며 널리 쓰이는 방법은 비구획분석 (Non-compartmental analysis, NCA)으로 미국의 FDA (*Food and Drug Administration*)에서는 NCA 계산을 하는 소프트웨어를 규정하고 있지 않아, 상용 소프트웨어를 사용하지 않고 약동학적 지표를 구하는 것을 허용하고 있습니다. 따라서 무료로 누구나 사용할 수 있는 R 패키지를 사용하여 주어진 시간과 농도로부터 비구획 분석 방법으로 약동학적 주요 지표를 직접 구해보고자 합니다.

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

1.3 비구획 분석 이론 및 계산 방법

비구획 분석이란 시간, 농도가 표현되어 있는 곡선에서 아무런 가정을 하지 않고 분석하는 것을 의미합니다. 이때 다음과 같은 가정을 통해서 최대농도 (C_{\max}) 및 최대농도에 도달하는 시간 (T_{\max}), 전체 시간-농도 곡선의 면적 (Area under the time-concentration curve, AUC) 등을 구하게 됩니다. 이를 통해 측정된 지표들을 통하여 약물의 특성을 파악하고 특정구간에서의 농도를 예측하게 됩니다. 비구획 분석에서는 statistical moment theory (단순히 하나의 분자가 우리 몸에 들어와서 제거되지 까지는 예측하는 것이 힘들지만 그 개개의 분자들의 양이 늘어날수록 그들의 전반적인 행동이 규칙적으로 이루어진다는 이론)를 가정하고 이를 통해 우리는 각각의 분자가 우리 몸에서 얼마나 머무는지에 대한 평균값을 예상할 수 있게 됩니다. 이 시간을 MRT (mean residence time)이라고 지칭하게 되며, 이것은 농도와 시간의 곱을 적분한 값에서 단순 농도 값을 적분한 농도를 나누어 준 값으로 다음과 같이 표현해 줄 수 있습니다.

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} = \frac{\int_0^\infty t \cdot C(t) dt}{\int_0^\infty C(t) dt}$$

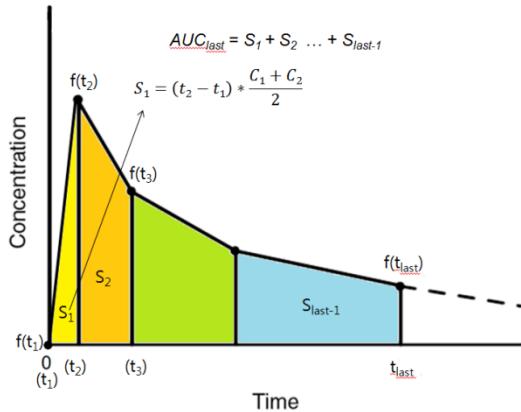
이때 식에서 표현된 AUMC는 area under the first moment curve로 농도와 시간의 곱을 시간에 대해서 적분한 값에 해당하며 AUC는 area under concentration으로 농도를 시간에 대해 적분한 값에 해당합니다. 하지만 이 때, 각각의 약물에서 농도와 시간 사이의 명확한 함수관계를 확인할 수 없고, 주어진 정보도 제한적이므로 농도를 시간으로 적분하기에는 상당한 어려움이 따릅니다. 따라서 이를 간소화 하기 위해 Linear trapezoidal method(농도-시간 곡선에서 농도를 측정한 점과 점 사이의 면적을 사다리꼴이라 가정하고 넓이를 구하는 방식)를 사용하게 됩니다. 처음 농도를 측정한 부분부터 마지막 샘플까지를 $t_1, t_2, \dots, t_{last}$ 로 표현했을 시 t_1 과 t_2 의 사이의 AUC와 AUMC는 다음과 같이 계산됩니다.¹

$$AUC_{t_1-t_2} = (t_2 - t_1) \cdot \frac{C_2 + C_1}{2} \quad AUMC_{t_1-t_2} = (t_2 - t_1) \cdot \frac{t_2 \cdot C_2 + t_1 \cdot C_1}{2}$$

이 방식을 계속 이용하여 각각의 구간 값의 합을 모두 더한 값으로 AUC_{last} (처음 농도를 측정하기 시작한 구간부터 마지막 농도를 측정한 구간까지 linear trapezoidal method를 통해서 값을 계산한 방식), $AUMC_{last}$ (처음 농도를 측정하기 시작한 구간부터 마지막 농도를 측정한 구간까지 linear trapezoidal method를 통해서 값을 계산한 방식)를 측정해 주게 됩니다. (Figure 1.1)

추가적으로 마지막으로 농도를 잰 시점에서 모든 약물이 우리 몸에서 빠져나가는 시점까지의

¹이 수식은 NonCompart::AUC() 함수에서 계산 되게 됩니다.

**FIGURE 1.1** Linear trapezoidal model

값을 구하기 위해서 마지막으로 측정한 점의 기울기가 그대로 약물이 모두 제거되는 시점까지 그대로 유지된다는 가정을 세우게 됩니다. 다음과 같이 C_{last} (가장 마지막으로 농도를 측정한 시점)에서 λ (C_{max} 이후에 선형성이 가장 높은 3점을 선택하여 구한 기울기)를 구한 후 다음과 같은 약동학 공식을 대입하여 값을 구해주게 됩니다.

$$AUC_{t_{last}-\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda} AUMC_{t_{last}-\infty} = \frac{t_{last} \cdot C_{last}}{\lambda} + \frac{C_{last}}{\lambda^2}$$

약물이 우리 몸에 들어온 후 가장 높은 농도의 경우 실제 개개인에서 농도를 측정한 값들 중 가장 높은 농도를 실제 가장 높은 농도라 가정하여 사용하게 되고, 이 지표를 C_{max} 라 부릅니다. 또한 이때의 시점을 T_{max} 라 부르게 됩니다. 위에서 구한 AUC와 C_{max} , λ 를 가지고 나머지 주요 값을 계산하게 됩니다. 이 중 청소율(제거되는 속도)에 해당하는 clearance(일반적으로 CL이라 지칭한다.)의 경우 다음의 약동학 기본 공식을 활용하여 구해주게 됩니다.

$$CL = \frac{D \cdot F}{AUC}$$

수식에서 D는 dose로 투여량을, F는 생체이용률을 의미합니다.

우리 몸의 분포 (disposition)을 알기 위해 우리 몸의 volume을 나타내는 volume of distribution at steady state ($Vdss$)는 아래 식을 이용하여 값을 구하게 됩니다.

$$Vd_{ss} = MRT \cdot CL = \frac{AUMC}{AUC} \cdot \frac{D}{AUC}$$

우리 몸의 생체이용률을 나타내는 F의 경우 기본적으로 정맥주사시의 생체이용률을 1이라고 가정하고, 다음 식으로 구합니다.

$$F = \frac{D_{iv}}{D_{oral}} \cdot \frac{AUC_{oral}}{AUC_{iv}}$$

(이중 Div는 정맥주사 투여량, Doral은 경구 투여량, AUCoral은 경구 투여에서의 AUC, AUCiv는 정맥투여에서의 AUC를 의미한다.) 이처럼 AUC, C_{max} , AUMC, λ 를 구하는 부분에 있어서는 non-compartmental analysis의 기본 가정들을 활용하였고 그 밖의 부분들에서는 현재 정형화된 공식들을 활용하여 적용하였다. 위 내용을 바탕으로 R을 기반으로 한 script를 구성한 후 전세계적으로 널리 쓰이고 있는 CDISC terminology를 각각의 지표들에 적용하여 결과값을 도출하였다.

또한 투여되는 방식을 3가지 분류(Extravascular, IV infusion, IV bolus)로 구분하여, 그에 맞는 각각의 식을 적용하였다. 마지막으로 시간당 농도의 변화율이 농도 증가 곡선보다 감소 곡선에서 완만하다는 점을 고려하여 농도가 감소하는 구간에서는 log값을 선택적으로 줄 수 있도록 설정하였으며, 흡수 속도 상수의 경우 현 NCA method를 통해 구하기에는 한계가 있어 따로 값을 제시하지 않았습니다.

흡수속도 상수를 구하기 위해서는 구획분석방법(compartmental analysis)이나 비선형 혼합모형(non-linear mixed effect modeling)을 사용하는 것이 바람직합니다.

Figure 2. Linear trapezoidal method를 적용한 AUC의 계산 Script

Figure 3 약동학 지표들에 대해 각각의 공식을 적용한 Script의 예

2

R과 그 패키지에 대하여

2.1 이 장에서는

R (R Core Team 2017)은 통계 소프트웨어입니다. 굉장히 유용한 소프트웨어이지만 이에 대해 여기서 자세히 설명하긴 힘듭니다. R에 대한 많은 책들을 bookdown.org¹에서 무료로 읽을 수 있습니다.

또한 이 책에서 주로 다루게 될 NonCompart (Bae 2017b), ncar (Bae 2017a), pkr (Bae and Lee 2017) 은 비구획 분석을 R을 통해 쉽고 빠르게 (매우 빠르게) 행할 수 있는 R 패키지입니다.

NonCompart의 패키지 제목은 Noncompartmental Analysis for Pharmacokinetic Data, ncar의 패키지 제목은 Noncompartmental Analysis for Pharmacokinetic Report, pkr의 패키지 제목은 Pharmacokinetics in R 입니다.

2.2 설치

우선 R을 설치합니다. R은 아래 링크에서 다운로드 받을 수 있습니다. <https://r-project.org>/R을 실행한 후, 아래와 같이 패키지를 설치합니다.

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

이제 아래와 같이 입력하여 패키지를 불러올 수 있습니다.

```
library(NonCompart)
library(ncar)
library(pkr)
```

¹<https://bookdown.org>

2.3 기타 설치

자료 분석을 위해 몇가지 도구가 필요한데 `tidyverse`(Wickham 2017)를 설치하면 다수의 편리한 패키지(Wickham and Henry 2017; Wickham et al. 2017; Müller and Wickham 2017; Wickham and Chang 2016; Henry and Wickham 2017; Wickham, Hester, and Francois 2017)의 설치와 불러오기 과정을 쉽게 끝낼 수 있습니다. 이 책에서는 이를 주로 사용하겠습니다. 다음과 같이 설치하고 불러올 수 있습니다. 다만 비구획분석을 위한 함수의 입력을 위해 `tibble` 형식은 `as.data.frame()`을 통하여 데이터프레임으로 자료 형식을 변환하는 것이 좋습니다.

```
install.packages('devtools')
devtools::install_github('tidyverse/tidyverse')
library(tidyverse)
```

2.4 기본적인 R 사용법

R의 사용법을 익히는 것은 여려모로 유용합니다. 특히 자료의 재현가능한 편집이라는 측면이 가장 중요합니다. 오류를 줄일 수 있고, 한번 설정한 것을 반복해서 적용하는 것이 쉽기 때문입니다.

3

R을 사용한 비구획분석

3.1 이 장에서는

NonCompart (Bae 2017b)은 비구획 분석을 R을 통해 쉽고 빠르게 (매우 빠르게) 행할 수 있는 패키지입니다. 이에 대해 좀더 자세히 알아보겠습니다.

NonCompart의 DESCRIPTION 파일을 보면 다음과 같이 설명하고 있습니다.

Conduct a noncompartmental analysis as closely as possible to the most widely used commercial software for pharmacokinetic analysis, i.e. ‘Phoenix(R) WinNonlin(R)’ <https://www.certara.com/software/pkpd-modeling-and-simulation/phoenix-winnonlin/>. Some features are 1) Use of CDISC SDTM terms 2) Automatic slope selection with the same criterion of WinNonlin(R) 3) Supporting both ‘linear-up linear-down’ and ‘linear-up log-down’ method 4) Interval(partial) AUCs with ‘linear’ or ‘log’ interpolation method
* Reference: Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis - Concepts and Applications. 5th ed. 2016. ([ISBN:9198299107](#)).

```
library(tidyverse)
library(NonCompart)
library(ncar)
```

3.2 데이터에 대해

R에는 theophylline과 Indomethacin의 약동학 데이터가 내장되어 있습니다.

- **Theoph:** theophylline의 약동학 데이터, 12명, 320mg PO 단회투여, 0~24시간 채혈, NON-MEM 의 run 폴더의 THEOPP 데이터와 동일합니다.
- **Indometh:** Indomethacin의 약동학 데이터, 6명, 25mg IV bolus 단회투여, 0~8시간 채혈(0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 2, 3, 4, 5, 6, 8 h) (데이터명의 첫글짜가 대문자임에 주의하길)

먼저 데이터를 살펴보겠습니다.

```
head(Theoph)
```

```
## Grouped Data: conc ~ Time | Subject
##   Subject    Wt Dose Time  conc
```

```
## 1      1 79.6 4.02 0.00  0.74
## 2      1 79.6 4.02 0.25  2.84
## 3      1 79.6 4.02 0.57  6.57
## 4      1 79.6 4.02 1.12 10.50
## 5      1 79.6 4.02 2.02  9.66
## 6      1 79.6 4.02 3.82  8.58
```

```
tail(Theoph)
```

```
## Grouped Data: conc ~ Time | Subject
##   Subject Wt Dose Time conc
## 127     12 60.5 5.3 3.52 9.75
## 128     12 60.5 5.3 5.07 8.57
## 129     12 60.5 5.3 7.07 6.59
## 130     12 60.5 5.3 9.03 6.11
## 131     12 60.5 5.3 12.05 4.57
## 132     12 60.5 5.3 24.15 1.17
```

다음과 같이 테스트 할 수 있습니다.

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

```
##   Subject b0          CMAX    CMAXD      TMAX    TLAG CLST
## [1,] "1"    "2.36878509420585" "10.5" "0.0328125" "1.12" "0"  "3.28"
## [2,] "2"    "2.41123733696293" "8.33" "0.02603125" "1.92" "0"  "0.9"
## [3,] "3"    "2.52971150145858" "8.2"  "0.025625"   "1.02" "0"  "1.05"
## [4,] "4"    "2.59275546723663" "8.6"  "0.026875"   "1.07" "0"  "1.15"
## [5,] "5"    "2.55109229061238" "11.4" "0.035625"   "1"    "0"  "1.57"
## [6,] "6"    "2.0334043955261"  "6.44" "0.020125"   "1.15" "0"  "0.92"
##   CLSTP        TLST      LAMZHL      LAMZ
## [1,] "3.28014647414312" "24.37" "14.304377571097" "0.0484569969657749"
## [2,] "0.888639849106919" "24.3"  "6.65934156262252" "0.104086443688432"
## [3,] "1.05509670837553" "24.17" "6.76608737718236" "0.102444314109434"
## [4,] "1.15642160174997" "24.65" "6.98124666099893" "0.0992870205306231"
## [5,] "1.55569511595616" "24.35" "8.0022640410078"  "0.0866188839818201"
## [6,] "0.941271173708175" "23.85" "7.89499786796582" "0.0877957400561702"
##   LAMZLL LAMZUL LAMZNPT CORRXY      R2
## [1,] "9.05" "24.37" "3"    "-0.99999986483748" "0.999999729674979"
## [2,] "7.03" "24.3"  "4"    "-0.998596709529913" "0.99719538828397"
## [3,] "9"    "24.17" "3"    "-0.999662423945811" "0.999324961849213"
## [4,] "9.02" "24.65" "3"    "-0.999461923749821" "0.998924137025692"
## [5,] "7.02" "24.35" "4"    "-0.999323363372814" "0.998647184582752"
## [6,] "2.03" "23.85" "7"    "-0.999120281624298" "0.998241337153017"
##   R2ADJ        AUCLST      AUCALL      AUCIFO
## [1,] "0.999999459349959" "148.92305" "148.92305" "216.611933038226"
## [2,] "0.995793082425955" "91.5268"  "91.5268"  "100.173459143183"
```

```

## [3,] "0.998649923698427" "99.2865"    "99.2865"    "109.535970740547"
## [4,] "0.997848274051385" "106.7963"    "106.7963"    "118.378881427603"
## [5,] "0.997970776874129" "121.2944"    "121.2944"    "139.419777837118"
## [6,] "0.99788960458362"  "73.77555"   "73.77555"   "84.2544183301878"
##      AUCIFOD          AUCIFP          AUCIFPD
## [1,] "0.676912290744456" "216.614955803818" "0.67692173688693"
## [2,] "0.313042059822447" "100.064317640308" "0.312700992625963"
## [3,] "0.342299908564208" "109.585721753278" "0.342455380478994"
## [4,] "0.369934004461258" "118.44355857992"  "0.370136120562249"
## [5,] "0.435686805740995" "139.254630430615" "0.435170720095671"
## [6,] "0.263295057281837" "84.4966985785753" "0.264052183058048"
##      AUCPEO          AUCPEP          AUMCLST
## [1,] "31.2489169404534" "31.2498763313113" "1459.0711035"
## [2,] "8.63168669340252"  "8.53203003991598" "706.586566"
## [3,] "9.3571734209797"  "9.39832451573008" "803.18587"
## [4,] "9.7843308603032"  "9.83359392402986" "901.0842105"
## [5,] "13.0005786254328" "12.8974026752838" "1017.1143165"
## [6,] "12.4371736674055" "12.688245527848" "609.1523875"
##      AUMCIFO          AUMCIFP          AUMCPEO
## [1,] "4505.53481941065" "4505.67086458209" "67.6160286851172"
## [2,] "999.772287999786"  "996.071583509104" "29.3252499112927"
## [3,] "1150.96476871455"  "1152.65289026304" "30.2162940315685"
## [4,] "1303.25240140958"  "1305.4981091996"  "30.8588106551423"
## [5,] "1667.72161189007"  "1661.79367436228" "39.011744571249"
## [6,] "978.428485741731"  "986.966459689532" "37.7417566662308"
##      AUMCPEP          VZFO            VZFP
## [1,] "67.6170064935417"  "30.4867482345887" "30.4863228055447"
## [2,] "29.0626720309864"  "30.6904415765423" "30.7239160557228"
## [3,] "30.318495985664"  "28.5170999496524" "28.5041534217657"
## [4,] "30.9777467963968"  "27.2259641330176" "27.2110971545992"
## [5,] "38.7941877387202"  "26.4979946505636" "26.5294196385914"
## [6,] "38.280335514986"  "43.2597344953234" "43.135694392041"
##      CLFO            CLFP            MRTEVLST
## [1,] "1.47729626669981"  "1.47727565168591" "9.79748335465867"
## [2,] "3.19445891892989"  "3.19794315842211" "7.71999639449866"
## [3,] "2.92141474473231"  "2.92008844656286" "8.08957783787323"
## [4,] "2.70318485984093"  "2.70170876184947" "8.43741038313125"
## [5,] "2.29522672438806"  "2.29794872178016" "8.38550103302378"
## [6,] "3.79802040465035"  "3.78713021198604" "8.25683288704727"
##      MRTEVIFO          MRTEVIFP
## [1,] "20.8000305256292"  "20.8003683211179"
## [2,] "9.98041094468705"  "9.95431345556755"
## [3,] "10.5076420187191"  "10.5182762117325"
## [4,] "11.0091630001303"  "11.0221115006327"
## [5,] "11.9618725389051"  "11.9334895308224"

```

```
## [6,] "11.612785479182" "11.6805328053348"
```

이는 문자(character)로 구성된 matrix로 구성된 결과물과 단위 정보가 담긴 attribute를 포함하고 있습니다.

데이터가 Subject, weight, Dose, Time, Concentration 으로 구성되었음을 알 수 있습니다.

이 패키지로 NCA 비구획방법으로 약동학 파라미터를 산출하기 위해서는 아래와 같이 하면 됩니다. 우선 Theophilline 의 약동학 파라미터를 구해보겠습니다.

```
NonCompart::tblNCA(Theoph, "Subject", "Time", "conc", dose=320)
```

```
##      Subject b0          CMAX        CMAXD       TMAX      TLAG CLST
## [1,] "1"    "2.36878509420585" "10.5"    "0.0328125" "1.12"    "0"   "3.28"
## [2,] "2"    "2.41123733696293" "8.33"    "0.02603125" "1.92"    "0"   "0.9"
## [3,] "3"    "2.52971150145858" "8.2"     "0.025625"   "1.02"    "0"   "1.05"
## [4,] "4"    "2.59275546723663" "8.6"     "0.026875"   "1.07"    "0"   "1.15"
## [5,] "5"    "2.55109229061238" "11.4"    "0.035625"   "1"      "0"   "1.57"
## [6,] "6"    "2.0334043955261"  "6.44"    "0.020125"   "1.15"    "0"   "0.92"
## [7,] "7"    "2.28854976005424" "7.09"    "0.02215625" "3.48"    "0"   "1.15"
## [8,] "8"    "2.17040271754659" "7.56"    "0.023625"   "2.02"    "0"   "1.25"
## [9,] "9"    "2.12464810390587" "9.03"    "0.02821875" "0.63"    "0"   "1.12"
## [10,] "10"   "2.65770546248091" "10.21"   "0.03190625" "3.55"    "0"   "2.42"
## [11,] "11"   "2.1475943307927"  "8"      "0.025"     "0.98"    "0"   "0.86"
## [12,] "12"   "2.82449347826545" "9.75"    "0.03046875" "3.52"    "0"   "1.17"
##      CLSTP        TLST        LAMZHL        LAMZ
## [1,] "3.28014647414312" "24.37"   "14.304377571097" "0.0484569969657749"
## [2,] "0.888639849106919" "24.3"    "6.65934156262252" "0.104086443688432"
## [3,] "1.05509670837553"  "24.17"   "6.76608737718236" "0.102444314109434"
## [4,] "1.15642160174997"  "24.65"   "6.98124666099893" "0.0992870205306231"
## [5,] "1.55569511595616"  "24.35"   "8.0022640410078"  "0.0866188839818201"
## [6,] "0.941271173708175" "23.85"   "7.89499786796582" "0.0877957400561702"
## [7,] "1.16071921229933"  "24.22"   "7.84666826130148" "0.0883364961379133"
## [8,] "1.22852675835656"  "24.12"   "8.51003788342506" "0.0814505399453019"
## [9,] "1.11648311706515"  "24.43"   "8.40599880716182"  "0.0824586341803179"
## [10,] "2.41369227401111" "23.7"    "9.24691582297898" "0.0749598237757766"
## [11,] "0.859806606884089" "24.08"   "7.26123651504339" "0.0954585598642772"
## [12,] "1.17553904959565"  "24.15"   "6.28650816367189" "0.110259489451627"
##      LAMZLL      LAMZUL      LAMZNPT CORRXY        R2
## [1,] "9.05"   "24.37"   "3"      "-0.99999986483748" "0.999999729674979"
## [2,] "7.03"   "24.3"    "4"      "-0.998596709529913" "0.99719538828397"
## [3,] "9"      "24.17"   "3"      "-0.999662423945811" "0.999324961849213"
## [4,] "9.02"   "24.65"   "3"      "-0.999461923749821" "0.998924137025692"
## [5,] "7.02"   "24.35"   "4"      "-0.999323363372814" "0.998647184582752"
## [6,] "2.03"   "23.85"   "7"      "-0.999120281624298" "0.998241337153017"
## [7,] "6.98"   "24.22"   "4"      "-0.999334862622512" "0.998670167652754"
## [8,] "3.53"   "24.12"   "6"      "-0.995496052943785" "0.991012391426654"
```

```

## [9,] "8.8"  "24.43" "3"      "-0.99972179371205"  "0.999443664822839"
## [10,] "9.38" "23.7"  "3"      "-0.999754311749369" "0.999508683861454"
## [11,] "9.03" "24.08" "3"      "-0.999999127979356" "0.999998255959473"
## [12,] "9.03" "24.15" "3"      "-0.999698355328196" "0.9993968016459"
##          R2ADJ           AUCLST        AUCALL       AUCIFO
## [1,] "0.999999459349959" "148.92305" "148.92305" "216.611933038226"
## [2,] "0.995793082425955" "91.5268"   "91.5268"   "100.173459143183"
## [3,] "0.998649923698427" "99.2865"   "99.2865"   "109.535970740547"
## [4,] "0.997848274051385" "106.7963"  "106.7963"  "118.378881427603"
## [5,] "0.997970776874129" "121.2944"  "121.2944"  "139.419777837118"
## [6,] "0.99788960458362"  "73.77555" "73.77555" "84.2544183301878"
## [7,] "0.998005251479131" "90.7534"   "90.7534"   "103.771801796293"
## [8,] "0.988765489283318" "88.55995" "88.55995" "103.906686815243"
## [9,] "0.998887329645677" "86.32615" "86.32615" "99.9087179279482"
## [10,] "0.999017367722909" "138.3681"  "138.3681"  "170.652060635217"
## [11,] "0.999996511918946" "80.0936"   "80.0936"   "89.1027449234385"
## [12,] "0.998793603291801" "119.9775"  "119.9775"  "130.588831558118"
##          AUCIFOD        AUCIFP        AUCIFPD
## [1,] "0.676912290744456" "216.614955803818" "0.67692173688693"
## [2,] "0.313042059822447" "100.064317640308" "0.312700992625963"
## [3,] "0.342299908564208" "109.585721753278" "0.342455380478994"
## [4,] "0.369934004461258" "118.44355857992" "0.370136120562249"
## [5,] "0.435686805740995" "139.254630430615" "0.435170720095671"
## [6,] "0.263295057281837" "84.4966985785753" "0.264052183058048"
## [7,] "0.324286880613414" "103.893147024686" "0.324666084452144"
## [8,] "0.324708396297635" "103.643051464786" "0.323884535827455"
## [9,] "0.312214743524838" "99.8660676588793" "0.312081461433998"
## [10,] "0.533287689485054" "170.567912545332" "0.533024726704162"
## [11,] "0.278446077885745" "89.1007189855217" "0.278439746829755"
## [12,] "0.408090098619118" "130.639068046815" "0.408247087646298"
##          AUCPEO        AUCPEP        AUMCLST
## [1,] "31.2489169404534" "31.2498763313113" "1459.0711035"
## [2,] "8.63168669340252" "8.53203003991598" "706.586566"
## [3,] "9.3571734209797"  "9.39832451573008" "803.18587"
## [4,] "9.7843308603032"  "9.83359392402986" "901.0842105"
## [5,] "13.0005786254328" "12.8974026752838" "1017.1143165"
## [6,] "12.4371736674055" "12.688245527848" "609.1523875"
## [7,] "12.5452209279821" "12.6473664538854" "782.41986"
## [8,] "14.7697297311878" "14.5529307094073" "739.534598"
## [9,] "13.5949777052926" "13.5580763078894" "705.2296255"
## [10,] "18.9180022292417" "18.8780011813617" "1278.180042"
## [11,] "10.1109622730249" "10.1089184106194" "617.2422125"
## [12,] "8.12575733430562" "8.16108703637935" "977.8807235"
##          AUMCIFO        AUMCIFP        AUMCPEO
## [1,] "4505.53481941065" "4505.67086458209" "67.6160286851172"

```

```

## [2,] "999.772287999786" "996.071583509104" "29.3252499112927"
## [3,] "1150.96476871455" "1152.65289026304" "30.2162940315685"
## [4,] "1303.25240140958" "1305.4981091996" "30.8588106551423"
## [5,] "1667.72161189007" "1661.79367436228" "39.011744571249"
## [6,] "978.428485741731" "986.966459689532" "37.7417566662308"
## [7,] "1245.09840831465" "1249.41106012833" "37.1599983764277"
## [8,] "1298.11575468474" "1288.52011616077" "43.0301500208197"
## [9,] "1201.77153812025" "1200.2123597462" "41.3174964516894"
## [10,] "2473.99342735889" "2470.87654175199" "48.3353501320931"
## [11,] "928.559971386069" "928.489963582081" "33.5269415524517"
## [12,] "1330.38400236898" "1332.05283411623" "26.4963558071417"
##          AUMCPEP      VZFO      VZFP
## [1,] "67.6170064935417" "30486.7482345887" "30486.3228055447"
## [2,] "29.0626720309864" "30690.4415765423" "30723.9160557228"
## [3,] "30.318495985664" "28517.0999496524" "28504.1534217657"
## [4,] "30.9777467963968" "27225.9641330176" "27211.0971545992"
## [5,] "38.7941877387202" "26497.9946505636" "26529.4196385914"
## [6,] "38.280335514986" "43259.7344953234" "43135.694392041"
## [7,] "37.376906210544" "34908.4408430805" "34867.6684452056"
## [8,] "42.605894256157" "37810.5081118408" "37906.6861615621"
## [9,] "41.2412628670872" "38842.7934436931" "38859.3822173436"
## [10,] "48.2701777931124" "25015.5401378403" "25027.8813214113"
## [11,] "33.5219295081337" "37622.1852019531" "37623.0406407462"
## [12,] "26.5884431567018" "22224.2935639128" "22215.7473419508"
##          CLFO      CLFP      MRTEVLST
## [1,] "1477.29626669981" "1477.27565168591" "9.79748335465867"
## [2,] "3194.45891892989" "3197.94315842211" "7.71999639449866"
## [3,] "2921.41474473231" "2920.08844656286" "8.08957783787323"
## [4,] "2703.18485984093" "2701.70876184947" "8.43741038313125"
## [5,] "2295.22672438806" "2297.94872178016" "8.38550103302378"
## [6,] "3798.02040465035" "3787.13021198604" "8.25683288704727"
## [7,] "3083.68934971535" "3080.08765894795" "8.62138344128154"
## [8,] "3079.68630131565" "3087.52005539633" "8.3506663903943"
## [9,] "3202.92369511514" "3204.29158273309" "8.1693626496722"
## [10,] "1875.16048038837" "1876.08557333405" "9.23753409926132"
## [11,] "3591.35961832556" "3591.44127728081" "7.70651103833515"
## [12,] "2450.4392617801" "2449.49695970983" "8.15053425433936"
##          MRTEVIFO      MRTEVIFP
## [1,] "20.8000305256292" "20.8003683211179"
## [2,] "9.98041094468705" "9.95431345556755"
## [3,] "10.5076420187191" "10.5182762117325"
## [4,] "11.0091630001303" "11.0221115006327"
## [5,] "11.9618725389051" "11.9334895308224"
## [6,] "11.612785479182" "11.6805328053348"
## [7,] "11.9984271908357" "12.0259237101698"

```

```

## [8,] "12.4930915850769" "12.4322865638375"
## [9,] "12.0286954236259" "12.0182198807093"
## [10,] "14.4972959491374" "14.4861744795951"
## [11,] "10.4212274513421" "10.4206786898426"
## [12,] "10.1875787270284" "10.1964355229393"
## attr(,"units")
## [1] ""          ""          "ug/L"      "ug/L/mg"   "h"
## [6] "h"         "ug/L"      "ug/L"      "h"        "h"
## [11] "/h"        "h"         "h"         ""         ""
## [16] ""          ""          "h*ug/L"    "h*ug/L"   "h*ug/L"
## [21] "h*ug/L/mg" "h*ug/L"   "h*ug/L/mg" "%"       "%"
## [26] "h2*ug/L"   "h2*ug/L"  "h2*ug/L"   "%"       "%"
## [31] "L"          "L"         "L/h"       "L/h"      "h"
## [36] "h"         "h"         "h"         "h"       "h"

```

다음으로 Indomethacin 의 약동학 파라미터를 구해보자. 이는 IV bolus 이므로 AdmMode 옵션이 추가된다.

```
NonCompart::tblNCA(Indometh, "Subject", "time", "conc", dose=25, adm="Bolus", dur=0.5, con
```

```

##      Subject b0          CMAX     CMAXD     TMAX     TLAG CLST
## [1,] "1"    "-1.72421059639646" "1.5"    "0.06"    "0.25"  NA  "0.05"
## [2,] "2"    "-0.175286858431038" "2.03"   "0.0812"  "0.25"  NA  "0.08"
## [3,] "3"    "0.155579544657487"  "2.72"   "0.1088"  "0.25"  NA  "0.08"
## [4,] "4"    "0.200296947923903"  "1.85"   "0.074"   "0.25"  NA  "0.07"
## [5,] "5"    "-0.982357129866236" "2.05"   "0.082"   "0.25"  NA  "0.06"
## [6,] "6"    "-0.0499189799474626" "2.31"   "0.0924"  "0.25"  NA  "0.09"
##      CLSTP          TLST LAMZHL          LAMZ
## [1,] "0.0502485064135143" "8"   "4.37812701206528" "0.158320482400297"
## [2,] "0.0747559092002026" "8"   "2.293063170278"   "0.302280019819912"
## [3,] "0.0399725765960521" "8"   "1.64294680807057" "0.421892648718165"
## [4,] "0.0319601103599335" "8"   "1.52191040768299" "0.455445456618709"
## [5,] "0.0495714902818329" "8"   "2.74244612209262" "0.252747784168332"
## [6,] "0.0562424678832525" "8"   "1.9606985693831"  "0.353520521401732"
##      LAMZLL LAMZUL LAMZNPT CORRXY          R2
## [1,] "5"    "8"    "3"    "-0.998532286621828" "0.997066727426216"
## [2,] "0.75" "8"    "9"    "-0.973482979595454"  "0.947669111562043"
## [3,] "0.5"   "8"    "10"   "-0.935855785859431"  "0.875826051926574"
## [4,] "0.25"  "8"    "11"   "-0.93425095790181"   "0.872824852340449"
## [5,] "1"     "8"    "8"    "-0.935544879811905"  "0.875244222142273"
## [6,] "0.75"  "8"    "9"    "-0.950764854539454"  "0.903953808627429"
##      R2ADJ          AUCLST          AUCALL
## [1,] "0.994133454852432" "2.04045212765957" "2.04045212765957"
## [2,] "0.94019327035662"  "3.24851993865031" "3.24851993865031"
## [3,] "0.860304308417395" "3.5544211409396"  "3.5544211409396"
## [4,] "0.858694280378276" "2.78527877697842" "2.78527877697842"

```

```

## [5,] "0.854451592499318" "2.45885817307692" "2.45885817307692"
## [6,] "0.890232924145633" "3.335703125"      "3.335703125"
##   AUCIFO          AUCIFOD          AUCIFP
## [1,] "2.356267234094" "0.0942506893637602" "2.35783687568268"
## [2,] "3.51317520778672" "0.140527008311469" "3.49582675451177"
## [3,] "3.74404283793542" "0.149761713517417" "3.64916698853258"
## [4,] "2.93897445882733" "0.117558978353093" "2.85545207631751"
## [5,] "2.69624897829181" "0.107849959131673" "2.6549884396387"
## [6,] "3.59028523424544" "0.143611409369818" "3.4947956372543"
##   AUCIFPD         AUCPEO          AUCPEP      AUMCLST
## [1,] "0.0943134750273071" "13.4031956080679" "13.4608441871624" "3.27125"
## [2,] "0.139833070180471"  "7.53322147298048" "7.07434416028442" "6.39875"
## [3,] "0.145966679541303"  "5.064624129685"   "2.59636919578418" "5.00625"
## [4,] "0.1142180830527"   "5.22956847710184"  "2.45751977142578" "4.381875"
## [5,] "0.106199537585548" "8.80448382646355"  "7.3872361790195" "3.7075"
## [6,] "0.139791825490172" "7.09086026973962"  "4.55226939619547" "5.5325"
##   AUMCIFO          AUMCIFP          AUMCPEO
## [1,] "7.79255448051925"  "7.81502594373644" "58.0208260567461"
## [2,] "9.39152229661219"  "9.19534267578028" "31.8667432402495"
## [3,] "6.97267842561125"  "5.9887901357925"  "28.2019090166038"
## [4,] "5.94890277791985"  "5.09733758170571" "26.3414588608858"
## [5,] "6.54586634839538"  "6.05253416426272" "43.3612022813628"
## [6,] "8.28929076671746"  "7.25526351286615" "33.2572573975366"
##   AUMCPEP          CO          AUCPBEO
## [1,] "58.1415337127341"  "2.3936170212766" "20.6556421367339"
## [2,] "30.4131425481974"  "2.52815950920245" "16.2180906146511"
## [3,] "16.4063210350329"  "4.96536912751678" "25.6586578338762"
## [4,] "14.0360054682958"  "2.46223021582734" "18.3407098132283"
## [5,] "38.7446662938147"  "4.04086538461538" "28.2376805408852"
## [6,] "23.7450164258139"  "3.705625"        "20.9441054384092"
##   AUCPBEP          VZ0          VZP
## [1,] "20.6418914166255"  "67.0159780403394" "66.9713646630007"
## [2,] "16.2985748053719"  "23.541317103064"  "23.6581436704179"
## [3,] "26.3257654132706"  "15.8269504052657" "16.2384403063513"
## [4,] "18.8771782040751"  "18.6770302753637" "19.2233360879334"
## [5,] "28.6765155625511"  "36.6853492769315" "37.2554674926062"
## [6,] "21.5163689969229"  "19.6968340826101" "20.2350179834082"
##   CLO          CLP          MRTIVLST
## [1,] "10.6100019718742"  "10.6029387604525" "1.35319860272937"
## [2,] "7.11606980050102"  "7.15138413759623" "1.7197431817699"
## [3,] "6.67727402760856"  "6.85087859189834" "1.15845718655517"
## [4,] "8.5063685820445"   "8.75518108230375" "1.32322672194186"
## [5,] "9.27214074118575"  "9.41623685691155" "1.2578136838452"
## [6,] "6.96323505484772"  "7.15349410806788" "1.40857085977938"
##   MRTIVIFO          MRTIVIFP        VSSO

```

```

## [1,] "3.05716073616986" "3.06448965971139" "32.4364814390986"
## [2,] "2.42322912782616" "2.38037711005347" "17.2438676162182"
## [3,] "1.61233938216802" "1.39113896530691" "10.766031880241"
## [4,] "1.77414238750939" "1.53512454261863" "15.0915090651833"
## [5,] "2.17776776221254" "2.02968381100988" "20.1925691928519"
## [6,] "2.0588112018653" "1.82601939167072" "14.3359863321416"
##          VSSP
## [1,] "32.4925961939597"
## [2,] "17.0229911063336"
## [3,] "9.53052415577672"
## [4,] "13.4402933545148"
## [5,] "19.1119835091079"
## [6,] "13.0624189595342"
## attr(,"units")
##   [1] ""           ""           "mg/L"       "mg/L/mg"    "h"
##   [6] "h"          "mg/L"       "mg/L"       "h"          "h"
##  [11] "/h"         "h"          "h"          ""           ""
##  [16] ""           ""           "h*mg/L"     "h*mg/L"    "h*mg/L"
##  [21] "h*mg/L/mg" "h*mg/L"     "h*mg/L/mg"  "%"          "%"
##  [26] "h2*mg/L"   "h2*mg/L"   "h2*mg/L"   "%"          "%"
##  [31] "mg/L"       "%"          "%"          "L"          "L"
##  [36] "L/h"        "L/h"        "h"          "h"          "h"
##  [41] "L"          "L"          "L"          "L"          "L"

```

3.3 NonCompart 사용법

NCA의 사용법은 다음과 같습니다.

```
NCA(Data, colSubj, colTime, colConc, colTrt, Method = "Linear", Dose = 0,
AdmMode = "Extravascular", TimeInfusion = 0, Report = "Table", iAUC)
```

Data는 데이터셋을 설정하며, colSubj는 subject ID의 컬럼명, colTime은 time의 컬럼명, colConc는 concentration의 컬럼명, colTrt는 treatment code의 컬럼명(교차시험에서 사용)이다.

```
tblNCA(concData, key = "Subject", colTime = "Time", colConc = "conc",
dose = 0, adm = "Extravascular", dur = 0, doseUnit = "mg",
timeUnit = "h", concUnit = "ug/L", down = "Linear", MW = 0)
# args(NonCompart::tblNCA)
```

NCA의 옵션들에 대해서 간단히 살펴보자면 다음과 같습니다.

1. down

- AUC와 AUMC를 구하는 trapezoidal method 설정, 기본값은 Method=“Linear”
- Linear와 Log 중 선택 가능하다.
- Linear는 Linear trapezoidal method이며, Log는 Linear-up and log-down method입니다.

2. dose

- 투여량에 대한 설정이다. 단위에 주의해야 한다. 벡터값을 줌으로서 각 대상자별 용량을 다르게 할 수 있습니다.

3. adm

- 투여경로에 대한 설정, 기본값은 “Extravascular”으로 경구 투여 등을 의미합니다.
- Bolus, Infusion, Extravascular 중에서 선택 가능하다.

4. dur

- 주입하는 기간(infusion duration)을 설정한다. 기본값은 0이다.

3.4 구간 NCA

1. iAUC

- 일부구간에 대한 AUC를 구하기 위한 구간설정 옵션입니다.
- “Name”, “Start”, “End” 3개의 컬럼으로 구성된 데이터 프레임으로 설정해야 합니다.

일부 구간의 AUC를 구하는 방법은 조금 더 복잡하므로 자세히 알아봅시다. 예를 들어 0~12시간까지의 AUC, 0~24시간까지의 AUC를 구하고자 한다면 다음과 같이 하면 됩니다. 먼저 구하고자 하는 구간에 대한 정보를 갖는 변수를 아래와같이 생성합니다.

```
iAUC <- data.frame(Name=c("AUC[0-12h]", "AUC[0-24h]"), Start=c(0,0), End=c(12,24)) ; iAUC
```

```
##           Name Start End
## 1 AUC[0-12h]     0   12
## 2 AUC[0-24h]     0   24
```

```
Name Start End
```

```
1 AUC[0-12h] 0 12 2 AUC[0-24h] 0 24
```

이제 iAUC 옵션을 이용해서 이를 구합니다.

```
# tblNCA(Theoph, "Subject", "Time", "conc", dose=320, iAUC=iAUC)
```

맨 마지막 파라미터로 AUC[0-12h], AUC[0-24h]가 추가되었음을 알 수 있습니다.

3.5 함수 살펴보기

NonCompart 패키지 내의 여러가지 함수를 살펴보겠습니다. AUC(), BestSlope(), IntAUC(), Interpol(), LinAUC(), LogAUC(), Slope(), sNCA(), tblNCA(), Unit(), UnitUrine(), UT()라는 함수가 있습니다.

3.5.1 AUC

AUC와 AUMC를 ‘Linear trapezoidal method’ 혹은 ‘linear-up and log-down method’의 두 가지 방식으로 계산하게 됩니다.

```
AUC(Theoph[Theoph$Subject==1, "Time"], Theoph[Theoph$Subject==1, "conc"])
```

```
##          AUC        AUMC
## [1,] 0.00000 0.000000
## [2,] 0.44750 0.088750
## [3,] 1.95310 0.801534
## [4,] 6.64735 5.065382
## [5,] 15.71935 19.138321
## [6,] 32.13535 66.198241
## [7,] 42.97695 114.461665
## [8,] 58.25290 206.281512
## [9,] 72.75650 322.298798
## [10,] 92.45055 528.521903
## [11,] 148.92305 1459.071104
```

```
AUC(Theoph[Theoph$Subject==1, "Time"], Theoph[Theoph$Subject==1, "conc"], down="Log")
```

```
## Error in AUC(Theoph[Theoph$Subject == 1, "Time"], Theoph[Theoph$Subject == : 사용되지 않은 인자 (down = "Log")
```

3.6 긴 형식으로 변환하면서 단위 추가하기

NonCompart 패키지의 tblNCA()함수를 사용해서 비구획분석 결과를 내면 문자형식의 행렬이 생성되고 그 attr로 dimnames와 units를 갖는데 이를 long format의 tidy data로 변환하는 방법은 다음과 같습니다.

```
ncares <- NonCompart::tblNCA(Theoph, key="Subject", dose=320, concUnit="mg/L")
str(ncares)
```

```
## chr [1:12, 1:37] "1" "2" "3" "4" "5" "6" "7" "8" "9" "10" "11" "12" ...
```

```

## - attr(*, "dimnames")=List of 2
##   ..$ : NULL
##   ..$ : chr [1:37] "Subject" "b0" "CMAX" "CMAXD" ...
## - attr(*, "units")= chr [1:37] "" "" "mg/L" "mg/L/mg" ...
left_join(as_tibble(ncares) %>% tidyverse::gather(PPTESTCD, PPORRES, -Subject),
          tibble(PPTESTCD = attr(ncares, 'dimnames')[[2]], UNIT = attr(ncares, 'units')),
          by = 'PPTESTCD') %>%
arrange(Subject, PPTESTCD) %>%
head(20)

## # A tibble: 20 x 4
##   Subject PPTESTCD           PPORRES     UNIT
##   <chr>    <chr>            <chr>       <chr>
## 1 1        AUCALL           148.92305   h*mg/L
## 2 1        AUCIFO            216.611933038226 h*mg/L
## 3 1        AUCIFOD          0.676912290744456 h*mg/L/mg
## 4 1        AUCIFP            216.614955803818 h*mg/L
## 5 1        AUCIFPD          0.67692173688693 h*mg/L/mg
## 6 1        AUCLST            148.92305   h*mg/L
## 7 1        AUCPEO            31.2489169404534 %
## 8 1        AUCPEP            31.2498763313113 %
## 9 1        AUMCIFO           4505.53481941065 h2*mg/L
## 10 1       AUMCIFP           4505.67086458209 h2*mg/L
## 11 1       AUMCLST           1459.0711035   h2*mg/L
## 12 1       AUMCPEO           67.6160286851172 %
## 13 1       AUMCPEP           67.6170064935417 %
## 14 1       b0                2.36878509420585
## 15 1       CLFO              1.47729626669981 L/h
## 16 1       CLFP              1.47727565168591 L/h
## 17 1       CLST              3.28                  mg/L
## 18 1       CLSTP             3.28014647414312 mg/L
## 19 1       CMAX              10.5                 mg/L
## 20 1       CMAXD             0.0328125   mg/L/mg

```

4

R을 사용한 비구획분석 보고서

4.1 이 장에서는

보고서를 일정한 형식으로 작성하여 다른 사람/기관과 공유하는 것은 중요합니다. 이를 ncar 패키지를 사용하여 좀더 쉽게 할 수 있습니다.

이에 대해 좀더 자세히 알아보겠습니다.

ncar의 DESCRIPTION 파일을 보면 다음과 같이 설명하고 있습니다.

Conduct a noncompartmental analysis as closely as possible to the most widely used commercial software for pharmacokinetic analysis, i.e. ‘Phoenix(R) WinNonlin(R)’ <https://www.certara.com/software/pkpd-modeling-and-simulation/phoenix-winnonlin/>. Some features are 1) CDISC SDTM terms 2) Automatic slope selection with the same criterion of WinNonlin(R) 3) Supporting both ‘linear-up linear-down’ and ‘linear-up log-down’ method 4) Interval(partial) AUCs with ‘linear’ or ‘log’ interpolation method 5) Produce pdf, rtf, text report files. * Reference: Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis - Concepts and Applications. 5th ed. 2016. (ISBN: 9198299107).

```
library(tidyverse)
library(ncar)
```

4.2 txtNCA

```
txtNCA_Theoph <- Theoph %>%
  as_tibble() %>%
  group_by(Subject) %>%
  summarise(res = c(ID = glue::glue('ID={unique(Subject)}\n\n'),
                    txtNCA(Time,
                           conc,
                           dose=320,
                           doseUnit="mg",
                           concUnit="mg/L",
```

```
timeUnit="h")) %>% paste(collapse = '\n')) %>%
.$res %>%
paste(collapse = '\n\n\n\n\n\n')
txtNCA_Theoph
## [1] "ID=6\n\nNONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT\n
```

4.3 ncar 사용법

약동학 파라미터를 보고서 형식의 text 파일로 저장해보자.

우선 저장될 폴더를 확인해면,

```
getwd()
```

```
## [1] "/Users/Sungpil/asancpt/book-ncar"
```

저장될 폴더를 변경하고자 한다면 setwd("저장될 경로") 이렇게 설정하면 된다. 위에서 사용한 NCA 명령어에 Report="Text"라는 옵션을 추가하면 된다. 먼저, Theophilline 자료의 약동학 파라미터 분석 결과는 아래와 같이 텍스트파일로 저장할 수 있다.

```
#writeLines(NCA(Theoph, "Subject", "Time", "conc", Dose=320, Report="Text"), "Theoph_Lin
```

저장된 파일 내용은 아래와 같다.

NCA REPORT

Subject=1

```
NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
Package version 0.2.6 (2017-01-01)
R version 3.3.3 (2017-03-06)
```

Date and Time: 2017-03-11 20:46:33 KST

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320

AUC Calculation method: Linear-up Linear-down method

Weighting for lambda z: Uniform (Ordinary Least Square, OLS)

Lambda z selection criterion: Highest adjusted R-squared value with precision=1e-4

Fitting, AUC, AUMC Result

Time	Conc.	Pred.	Residual	AUC	AUMC	Weight
0.0000	0.7400			0.0000	0.0000	
0.2500	2.8400			0.4475	0.0888	
0.5700	6.5700			1.9531	0.8015	
1.1200	10.5000			6.6474	5.0654	
2.0200	9.6600			15.7194	19.1383	
3.8200	8.5800			32.1354	66.1982	
5.1000	8.3600			42.9769	114.4617	
7.0300	7.4700			58.2529	206.2815	
9.0500 *	6.8900	6.8912	-1.228e-03	72.7565	322.2988	1.0000
12.1200 *	5.9400	5.9387	+1.324e-03	92.4505	528.5219	1.0000
24.3700 *	3.2800	3.2801	-1.465e-04	148.9231	1459.0711	1.0000

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	10.5000
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0328
TMAX	Time of CMAX	1.1200
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000
CLST	Last Nonzero Conc	3.2800

개인별 약동학 파라미터를 구하려면 아래와 같이 할 수 있다. IndiNCA를 사용하면 되며, NCA 와의 차이점은 데이터셋과 subject 설정이 빠진다는 점이다.

```
IndiNCA(Theoph[Theoph$Subject==1, "Time"], Theoph[Theoph$Subject==1, "conc"],
Dose=320) CMAX CMAXD TMAX TLAG CLST CLSTP TLST LAMZHL LAMZ
10.5000000 0.0328125 1.1200000 0.0000000 3.2800000 3.2801465 24.3700000 14.3043776
0.0484570 LAMZLL LAMZUL LAMZNPT CORRXY R2 R2ADJ AUCLST AUCALL
AUCIFO 9.0500000 24.3700000 3.0000000 -0.9999999 0.9999997 0.9999995 148.9230500
148.9230500 216.6119330 AUCIFOD AUCPEO AUCIFP AUCIFPD AUCPEP AUM-
CLST AUMCIFO AUMCPEO AUMCIFP 0.6769123 31.2489169 216.6149558 0.6769217
31.2498763 1459.0711035 4505.5348194 67.6160287 4505.6708646 AUMCPEP MRTEVLST
MRTEVIFO MRTEVIFP VZFO VZFP CLFO CLFP 67.6170065 9.7974834 20.8000305
20.8003683 30.4867482 30.4863228 1.4772963 1.4772757
```

개인별 약동학 파라미터를 보고서 형식의 text 파일로 저장해보자. Report 옵션을 추가하면 된다. Report="Text" 를 추가해보자.

```
IndiNCA(Theoph[Theoph$Subject==1, "Time"], Theoph[Theoph$Subject==1, "conc"],
Dose=320, Report="Text") [1] " NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT"
[2] " Package version 0.2.6 (2017-01-01)"
```

```

[3] " R version 3.3.3 (2017-03-06)"
[4] ""
[5] "Date and Time: 2017-03-11 21:12:40 KST"
[6] ""
[7] "Calculation Setting"
[8] "_____"
[9] "Drug Administration: Extravascular"
[10] "Observation count excluding trailing zero: 11"
[11] "Dose at time 0: 320"
[12] "AUC Calculation method: Linear-up Linear-down method"
[13] "Weighting for lambda z: Uniform (Ordinary Least Square, OLS)"
[14] "Lambda z selection criterion: Highest adjusted R-squared value with precision=1e-4"
[15] ""
[16] ""
[17] "Fitting, AUC, AUMC Result"
[18] "_____"
[19] " Time Conc. Pred. Residual AUC AUMC Weight"
[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 1.0000"
[30] " 12.1200 * 5.9400 5.9387 +1.324e-03 92.4505 528.5219 1.0000"
[31] " 24.3700 * 3.2800 3.2801 -1.465e-04 148.9231 1459.0711 1.0000"
[32] ""
[33] "*: Used for the calculation of Lambda z."
[34] ""
[35] ""
[36] "Calculated Values"
[37] "_____"
[38] "CMAX Max Conc 10.5000"
[39] "CMAXD Max Conc Norm by Dose 0.0328"
[40] "TMAX Time of CMAX 1.1200"
[41] "TLAG Time Until First Nonzero Conc 0.0000"
[42] "CLST Last Nonzero Conc 3.2800"
[43] "CLSTP Last Nonzero Conc Pred 3.2801"
[44] "TLST Time of Last Nonzero Conc 24.3700"
[45] "LAMZHL Half-Life Lambda z 14.3044"
[46] "LAMZ Lambda z 0.0485"
[47] "LAMZLL Lambda z Lower Limit 9.0500"

```

- [48] "LAMZUL Lambda z Upper Limit 24.3700"
- [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"
- [54] "AUCALL AUC All 148.9231"
- [55] "AUCIFO AUC Infinity Obs 216.6119"
- [56] "AUCIFOD AUC Infinity Obs Norm by Dose 0.6769"
- [57] "AUCPEO AUC %Extrapolation Obs 31.2489"
- [58] "AUCIFP AUC Infinity Pred 216.6150"
- [59] "AUCIFPD AUC Infinity Pred Norm by Dose 0.6769"
- [60] "AUCPEP AUC %Extrapolation Pred 31.2499"
- [61] "AUMCLST AUMC to Last Nonzero Conc 1459.0711"
- [62] "AUMCIFO AUMC Infinity Obs 4505.5348"
- [63] "AUMCPEO AUMC %Extrapolation Obs 67.6160"
- [64] "AUMCIFP AUMC Infinity Pred 4505.6709"
- [65] "AUMCPEP AUMC % Extrapolation Pred 67.6170"
- [66] "MRTEVLST MRT Extravasc to Last Nonzero Conc 9.7975"
- [67] "MRTEVIFO MRT Extravasc Infinity Obs 20.8000"
- [68] "MRTEVIFP MRT Extravasc Infinity Pred 20.8004"
- [69] "VZFO Vz Obs by F 30.4867"
- [70] "VZFP Vz Pred by F 30.4863"
- [71] "CLFO Total CL Obs by F 1.4773"
- [72] "CLFP Total CL Pred by F 1.4773"

개인별 일부 구간의 AUC를 구하는 방법은 아래와 같다. 예를 들어 0~12시간까지의 AUC, 0~24시간까지의 AUC를 구하고자 한다면 다음과 같이 하면 된다.

```
iAUC = data.frame(Name=c("AUC[0-12h]", "AUC[0-24h]"), Start=c(0,0), End=c(12,24))
; iAUC
```

	Name	Start	End
1	AUC[0-12h]	0	12
2	AUC[0-24h]	0	24

```
#IntAUC
```

```
#IntAUC(Theoph[Theoph$Subject==1, "Time"], Theoph[Theoph$Subject==1, "conc"], Dose=320, i
```

CMAX	CMAXD	TMAX	TLAG	CLST	CLSTP	TLST
10.500000	0.0328125	1.1200000	0.0000000	3.2800000	3.2801465	24.3700000
LAMZLL	LAMZUL	LAMZNPT	CORRXY	R2	R2ADJ	AUCLST
9.0500000	24.3700000	3.0000000	-0.9999999	0.9999997	0.9999995	148.9230500
AUCIFOD	AUCPEO	AUCIFP	AUCIFPD	AUCPEP	AUMCLST	AUMCIFO
0.6769123	31.2489169	216.6149558	0.6769217	31.2498763	1459.0711035	4505.5348194
AUMCPEP	MRTEVLST	MRTEVIFO	MRTEVIFP	VZFO	VZFP	CLFO
67.6170065	9.7974834	20.8000305	20.8003683	30.4867482	30.4863228	1.4772963

AUC[0-24h]

147.6945866

김민걸 선생님 자료를 옮겨와서 변형합니다. <http://blog.naver.com/kimmingul>

5

R을 사용한 비구획분석 시각화

5.1 이 장에서는

비구획분석에 대한 다양한 시각화는 여러 유용한 정보를 제공해 줍니다. 이를 가능하게 해주는 pkR 패키지(Bae and Lee 2017)에 대해서 자세히 알아보겠습니다.

pkR의 DESCRIPTION 파일을 보면 다음과 같이 설명하고 있습니다.

Conduct a noncompartmental analysis as closely as possible to the most widely used commercial software for pharmacokinetic analysis, i.e. ‘Phoenix(R) WinNonlin(R)’ <https://www.certara.com/software/pkpd-modeling-and-simulation/phoenix-winnonlin/>. Some features are 1) CDISC SDTM terms 2) Automatic slope selection with the same criterion of WinNonlin(R) 3) Supporting both ‘linear-up linear-down’ and ‘linear-up log-down’ method 4) Interval(partial) AUCs with ‘linear’ or ‘log’ interpolation method * Reference: Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis - Concepts and Applications. 5th ed. 2016. (ISBN:9198299107).

```
library(tidyverse)
library(pkR)
```

5.2 pkR 사용법

pkR 함수의 가장 핵심적인 기능은 plotPK() 함수에 있고 이 함수의 인자는 다음과 같습니다.

```
args(plotPK)
```

```
## function (concData, id, Time, conc, unitTime = "hr", unitConc = "ng/mL",
##           trt = "", fit = "Linear", dose = 0, adm = "Extravascular",
##           dur = 0, outdir = "Output")
## NULL
```

Theoph 자료를 갖고 그림을 그리는 명령어를 실행해 보겠습니다.

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

```
## pdf
```

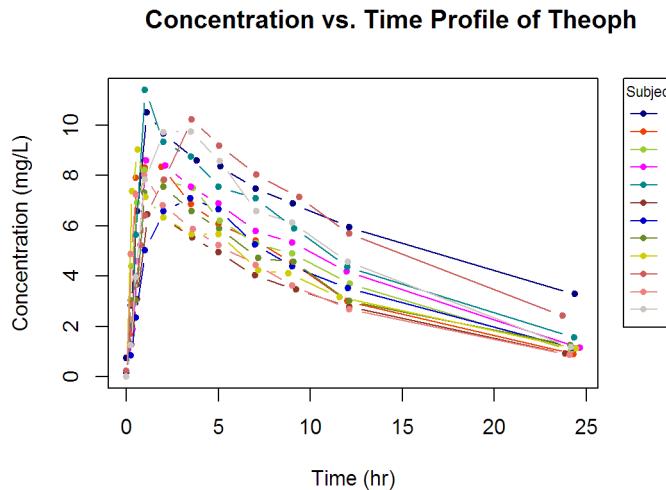


FIGURE 5.1 평균 약동학 파라메터와 그룹 농도-시간 그림 (선형)

2

조금 기다린 후 Output 폴더를 확인해 보면 세개의 그림 파일이 생성된 것을 알 수 있습니다.

- ./Output//PK Profile Linear Scale for Theoph.tiff
- ./Output//PK Profile Log 10 Scale for Theoph.tiff
- ./Output//PK Profile with CI for Theoph.tiff

또한 개개인 별로 여러개의 그림이 담긴 두개의 PDF 파일이 생성되었습니다.

- ./Output//Individual PK Linear Scale for Theoph.pdf
- ./Output//Individual PK Log 10 Scale for Theoph.pdf

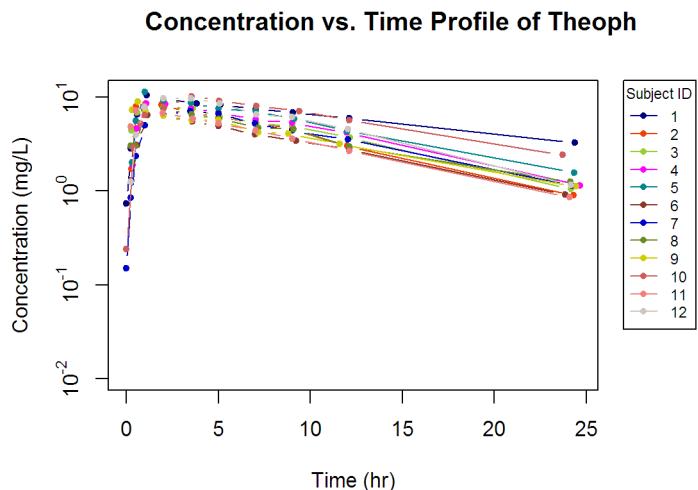


FIGURE 5.2 평균 약동학 파라메터와 그룹 농도-시간 그림 (로그)

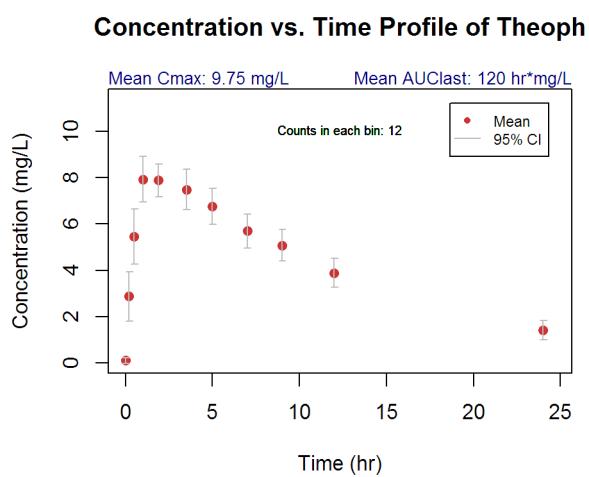


FIGURE 5.3 평균 약동학 파라메터와 그룹 평균 농도-시간 그림 (로그)

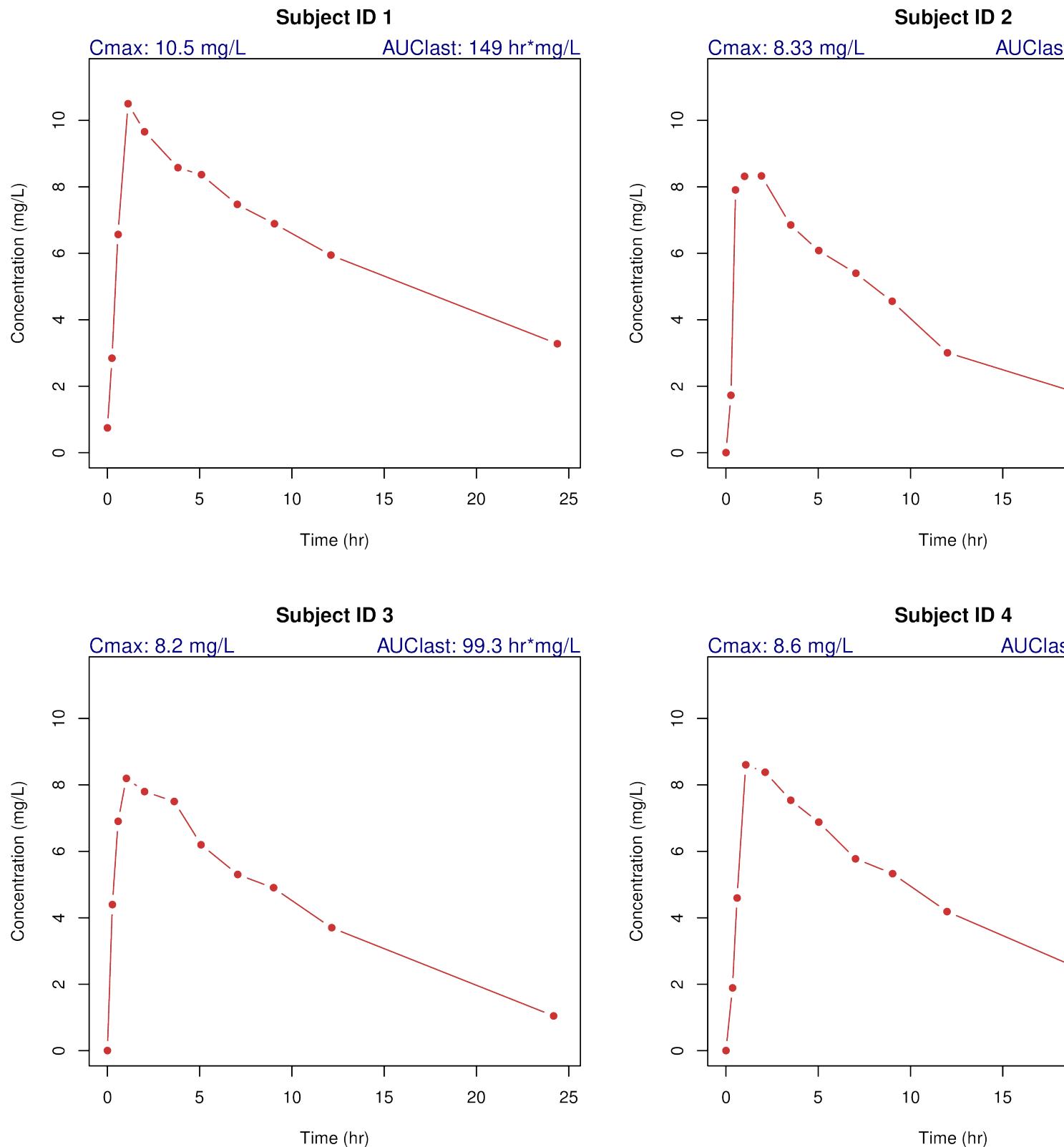


FIGURE 5.4 약동학 파라메터와 함께 표시되는 농도-시간 그림 (선형)

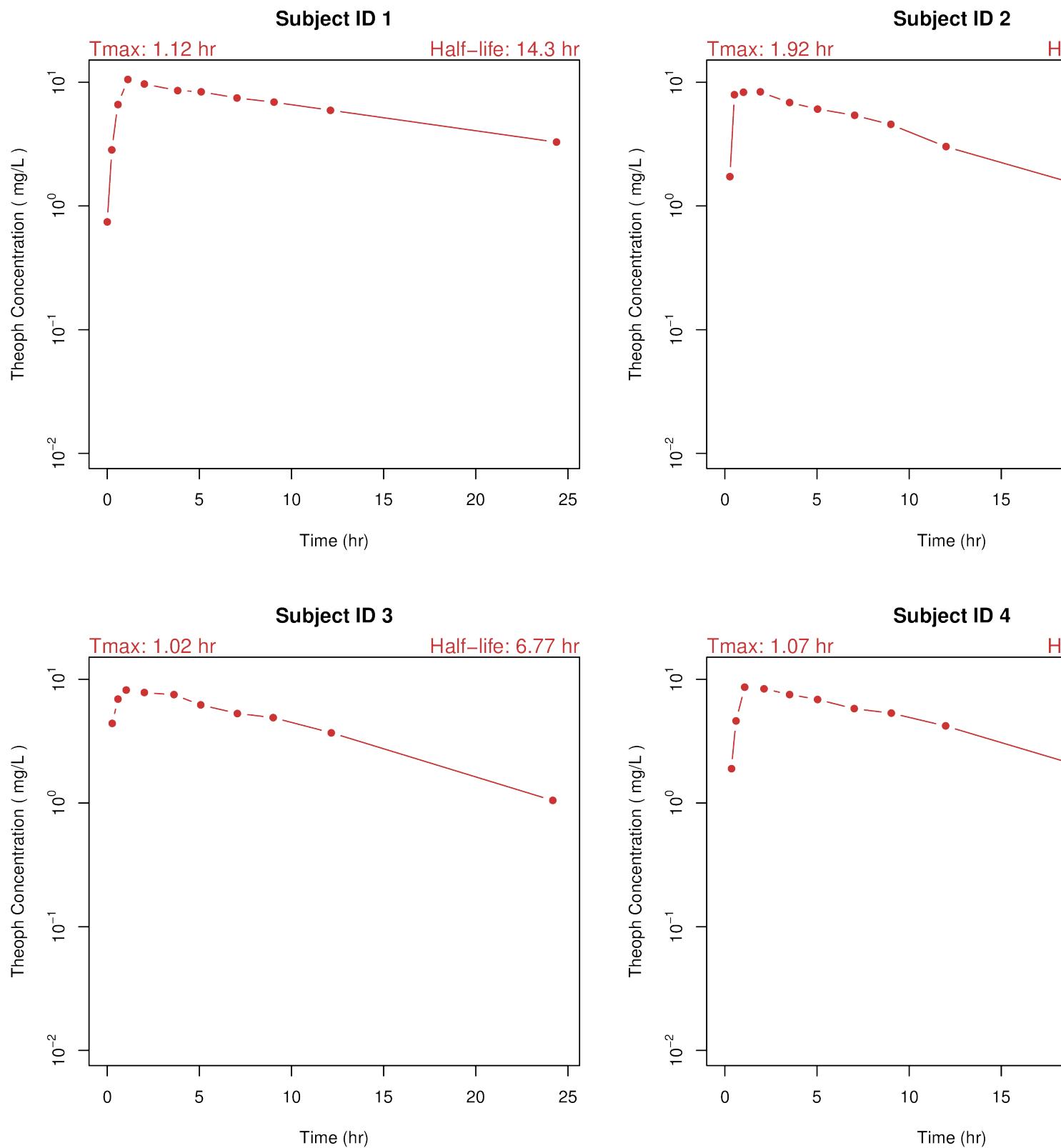


FIGURE 5.5 약동학 파라메터와 함께 표시되는 농도-시간 그림 (로그)



6

R을 사용한 약동학 시뮬레이션

6.1 이 장에서는

6.2 시뮬레이션에 대하여

TBD

wnl 패키지가 CRAN에 올라와 있습니다.

6.3 시뮬레이션 후 비구획분석

TBD

6.4 앱을 통해 살펴보는 시뮬레이션

샤이니 앱을 통해서 시뮬레이션을 구현할 수 있습니다. Shinyapp: PK Simulation - 1 Comp IV or Oral <https://asan.shinyapps.io/pk1c/>

```
knitr:::include_app("https://asan.shinyapps.io/pk1c/") #, height = "600px")  
## Error in (function (url = NULL, file = "webshot.png", vwidth = 992, vheight = 744, : we
```

6.4.1 shiny 앱

웹브라우저를 통해 간단히 비구획분석을 할 수 있는 앱을 개발하였습니다.

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

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) vtdm: Vancomycin TDM Shiny application. URL: <https://asan.shinyapps.io/vtdm>

7

통계처리

7.1 이 장에서는

생물학적 동등성, 용량 비례성을 확인하는 통계 처리 방법을 알아보겠습니다.

```
library(tidyverse)
library(ncarbe)
library(broom)
```

7.2 기술통계량 구하기

앞서 3장에서 구한 TheophNca를 갖고 기술 통계량 (평균, 표준편차, 최소값, 최대값, skewness, kurtosis)을 구해보겠습니다. broom::tidy() 함수를 사용하면 간단히 구할 수 있습니다. 다만 NonCompart::tblNCA() 후 data.frame 형태로 저장되어 입력으로 주어져야 합니다.

```
descStatTheophNca <- tidy(data.frame(TheophNca, stringsAsFactors = FALSE)) %>%
  select(column, n, mean, sd, min, max, skew, kurtosis)

knitr::kable(descStatTheophNca, digits = 2)
```

column	n	mean	sd	min	max	skew	kurtosis
Subject*	12	6.50	3.61	1.00	12.00	0.00	-1.50
b0*	12	2.39	0.25	2.03	2.82	0.13	-1.38
CMAX*	12	8.76	1.47	6.44	11.40	0.21	-1.19
CMAXD*	12	0.03	0.00	0.02	0.04	0.21	-1.19
TMAX*	12	1.79	1.11	0.63	3.55	0.70	-1.35
TLAG*	12	0.00	0.00	0.00	0.00	NaN	NaN
CLST*	12	1.40	0.72	0.86	3.28	1.57	1.14
CLSTP*	12	1.40	0.72	0.86	3.28	1.58	1.19
TLST*	12	24.20	0.25	23.70	24.65	-0.28	-0.57
LAMZHL*	12	8.18	2.12	6.29	14.30	1.90	2.97
LAMZ*	12	0.09	0.02	0.05	0.11	-0.92	0.40
LAMZLL*	12	7.49	2.40	2.03	9.38	-1.20	-0.03
LAMZUL*	12	24.20	0.25	23.70	24.65	-0.28	-0.57
LAMZNPT*	12	3.83	1.34	3.00	7.00	1.32	0.28
CORRXY*	12	-1.00	0.00	-1.00	-1.00	2.20	3.87
R2*	12	1.00	0.00	0.99	1.00	-2.20	3.87
R2ADJ*	12	1.00	0.00	0.99	1.00	-2.05	3.39
AUCLST*	12	103.81	23.65	73.78	148.92	0.56	-1.12
AUCALL*	12	103.81	23.65	73.78	148.92	0.56	-1.12
AUCIFO*	12	122.19	38.13	84.25	216.61	1.25	0.51
AUCIFOD*	12	0.38	0.12	0.26	0.68	1.25	0.51
AUCIFP*	12	122.18	38.11	84.50	216.61	1.26	0.52
AUCIFPD*	12	0.38	0.12	0.26	0.68	1.26	0.52
AUCPEO*	12	13.54	6.35	8.13	31.25	1.71	2.19
AUCPEP*	12	13.54	6.34	8.16	31.25	1.72	2.23
AUMCLST*	12	883.06	262.98	609.15	1459.07	0.92	-0.42
AUMCIFO*	12	1590.30	1006.57	928.56	4505.53	2.00	2.96
AUMCIFP*	12	1589.85	1006.06	928.49	4505.67	2.01	2.97
AUMCPEO*	12	38.72	11.10	26.50	67.62	1.29	1.10
AUMCPEP*	12	38.72	11.07	26.59	67.62	1.30	1.14
VZFO*	12	31.93	6.47	22.22	43.26	0.20	-1.40
VZFP*	12	31.92	6.46	22.22	43.14	0.19	-1.41
CLFO*	12	2.81	0.68	1.48	3.80	-0.45	-0.93
CLFP*	12	2.81	0.68	1.48	3.79	-0.46	-0.93
MRTEVLST*	12	8.41	0.59	7.71	9.80	0.99	0.12
MRTEVIFO*	12	12.29	2.96	9.98	20.80	1.90	2.83
MRTEVIFP*	12	12.29	2.95	9.95	20.80	1.91	2.84

7.3 생물학적 동등성

생물학적 동등성을 위한 가장 간단한 방법은 ncarbe 패키지(Bae and Han 2017)를 쓰는 것입니다.

Chow와 Liu의 책의 내용을 충실히 반영하였습니다. (Chow 2009) 현재로서는 2x2 디자인의 간단한 임상시험 디자인만을 지원하고 있습니다. (그림 7.1) 핵심이 되는 함수는 beNCA()입니다.

```
include_graphics('assets/twobytwo.jpg')

## function (concData, SUBJ = "SUBJ", GRP = "GRP", PRD = "PRD",
##           TRT = "TRT", method = "kbe", ...)
## NULL
```

다음과 같은 함수 인자를 설정해 주면 됩니다.

- SUBJ: Subject ID, any data type
- GRP: column name in which information of “RT” or “TR” exists.
- PRD: column name in which information of 1 or 2 exists.
- TRT: column name in which information of “R” or “T” exists.
- method: kbe by authors or nlme package uploaded on CRAN

```
file <- system.file('example', 'beConc.csv', package = 'ncarbe')
concData <- read.csv(file, as.is = TRUE)
beNCA(concData)
```

```
##
##
## [AUClast]
##
## $`Analysis of Variance`
##              SS DF      MS      F      p
## SUBJECT      2.8102897 35 0.08029399 2.049048 0.01947896
## GROUP        0.2811516  1 0.28115157 3.779609 0.06019307
## SUBJECT(GROUP) 2.5291381 34 0.07438642 1.898290 0.03291404
## PERIOD       0.2887407  1 0.28874073 7.368465 0.01035002
## DRUG          0.1186721  1 0.11867210 3.028430 0.09086256
## ERROR         1.3323243 34 0.03918601      NA      NA
## TOTAL         4.5500268 71      NA      NA      NA
##
## $`Between and Within Subject Variability`
##                                     Between Subject Within Subject
## Variance Estimate                  0.0176002    0.03918601
## Coefficient of Variation, CV(%)   13.3251642   19.99097469
##
```

2 x 2 Crossover Design

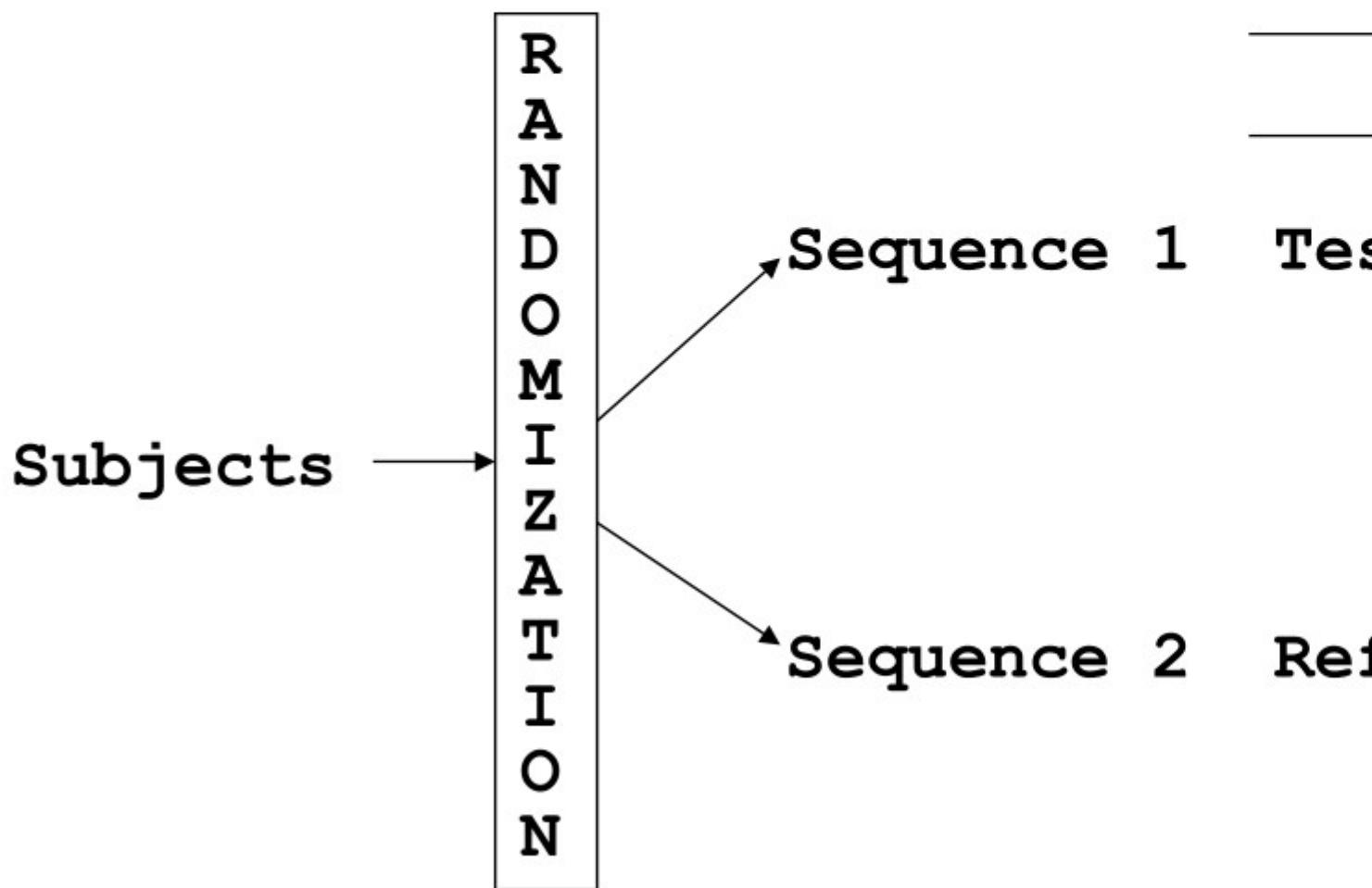


FIGURE 7.1 전형적인 2x2 설계

```

## $`Least Square Means`
##           Reference Drug Test Drug
## Geometric Means      5047.026  4648.063
##
## $`90% Confidence Interval`
##           Lower Limit Point Estimate Upper Limit
## 90% CI for Ratio   0.8501323     0.920951   0.9976692
##
## $`Sample Size`
##           True Ratio=1 True Ratio=Point Estimate
## 80% Power Sample Size          8                  13
##
## 
## 
## [Cmax]
##
## $`Analysis of Variance`
##           SS DF      MS      F      p
## SUBJECT      2.85581816 35 0.08159480 0.9764709 0.5283290
## GROUP        0.08840271  1 0.08840271 1.0861008 0.3046908
## SUBJECT(GROUP) 2.76741545 34 0.08139457 0.9740747 0.5302983
## PERIOD       0.04931289  1 0.04931289 0.5901430 0.4476669
## DRUG         0.10908566  1 0.10908566 1.3054627 0.2612001
## ERROR        2.84107119 34 0.08356092      NA      NA
## TOTAL        5.85528790 71      NA      NA      NA
##
## $`Between and Within Subject Variability`
##           Between Subject Within Subject
## Variance Estimate            -0.001083173  0.08356092
## Coefficient of Variation, CV(%)      NaN    29.52142270
##
## $`Least Square Means`
##           Reference Drug Test Drug
## Geometric Means      791.1619    731.1
##
## $`90% Confidence Interval`
##           Lower Limit Point Estimate Upper Limit
## 90% CI for Ratio   0.8221796     0.924084   1.038619
##
## $`Sample Size`
##           True Ratio=1 True Ratio=Point Estimate
## 80% Power Sample Size          16                 26
##
## 
## 
## 
```

```

## [Tmax]
##
## $`Wilcoxon Signed-Rank Test`
##   p-value
## 0.3059991
##
## $`Hodges-Lehmann Estimate`
##                               Lower Limit Point Estimate Upper Limit
## 90% Confidence Interval      -0.10000      0.0300      0.405
## 90% Confidence Interval(%)  92.18517    102.3444    131.650

```

배균섭 교수님의 강의 자료에서 가져왔습니다.

```
include_graphics('assets/fixed-random.jpg')
```

7.4 Dose Proportionality

DP 처리.

16명의 C_{\max} 와 AUC_{last} 가 나온 표입니다. Table 7.1

```

# setup ----

library(readxl)
library(tidyverse)
library(broom)

dp_data <- # Virtual data from 4 dose groups (N=16)
'Dose,Subject,Cmax,AUClast'
50,101,860,2000
50,102,510,2300
50,103,620,2900
50,104,540,2400
100,201,1550,6600
100,202,1440,7400
100,203,2000,7300
100,204,1600,7000
200,301,4100,20400
200,302,2800,9500
200,303,3200,8000
200,304,2550,7070
400,401,4800,22000
400,402,5700,23000

```

Fixed Factor

- 요인이 몇 개의 고유한 값을 가지거나 실험자가 원하는 대로 정해 줄 수 있는 요인
 - 예: 치료법, 약물, 계절, 성별, 인종
 - 수준에 따른 차이를 추정하고 검정한다.

Rand

- 상당
골라
 - 예: *var*
 - 수준
않고
var
 - 무작
집단
무작
블록

FIGURE 7.2 모수 인자와 변량 인자의 비교

TABLE 7.1 16명의 C max , AUC last

Dose	Subject	Cmax	AUClast
50	101	860	2000
50	102	510	2300
50	103	620	2900
50	104	540	2400
100	201	1550	6600
100	202	1440	7400
100	203	2000	7300
100	204	1600	7000
200	301	4100	20400
200	302	2800	9500
200	303	3200	8000
200	304	2550	7070
400	401	4800	22000
400	402	5700	23000
400	403	5800	26700
400	404	5760	28884

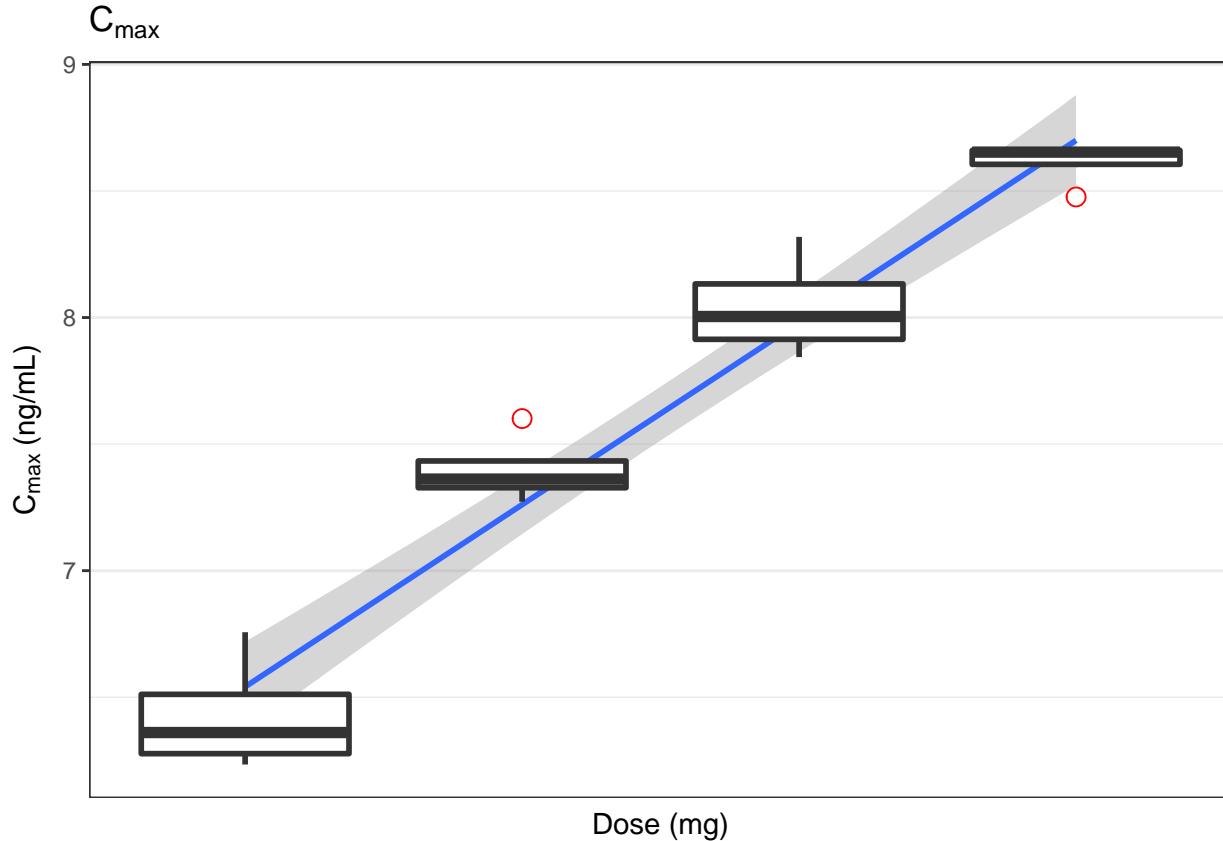
```
400,403,5800,26700  
400,404,5760,28884'
```

```
sad_indi_pk <- read_csv(dp_data)  
kable(sad_indi_pk, caption = '16명의 C~max~, AUC~last~')
```

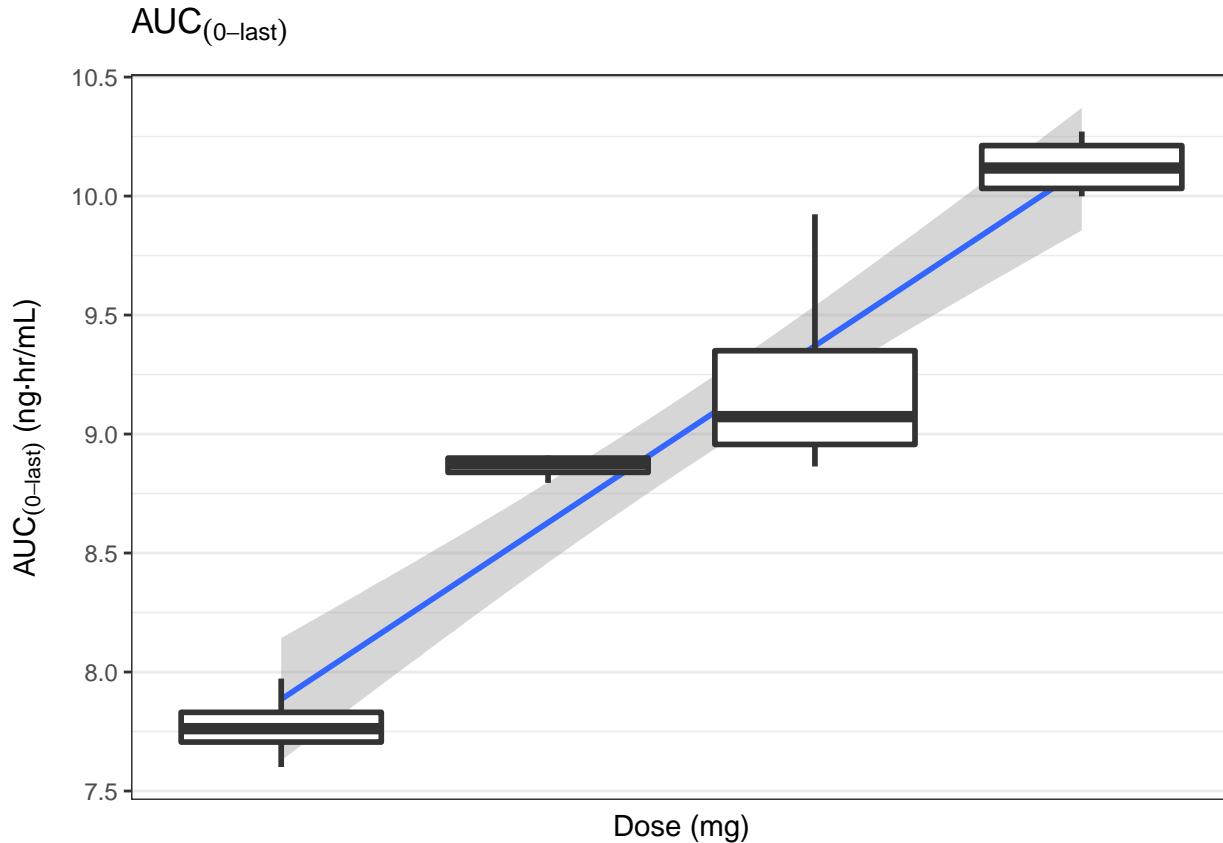
그림을 살펴보겠습니다.

```
sad_indi_pk_log <- sad_indi_pk %>% mutate_all(log)

figA <- ggplot(sad_indi_pk_log, aes(x=Dose, y=Cmax)) +  
  geom_smooth(method = 'lm') +  
  geom_boxplot(aes(group = Dose),  
    size = 1,  
    outlier.colour = "red",  
    outlier.shape = 1,  
    outlier.size = 3) +  
  theme_bw() +  
  scale_x_continuous(breaks = c(50, 100, 200, 400)) +  
  labs(x = 'Dose (mg)', y = expression('C' [max]*' (ng/mL)'),  
    title = expression('C' [max]))  
figA
```



```
figB <- ggplot(sad_indi_pk_log, aes(x=Dose, y=AUClast)) +
  geom_smooth(method = 'lm') +
  geom_boxplot(aes(group = Dose),
               size = 1,
               outlier.colour = "red",
               outlier.shape = 1,
               outlier.size = 3) +
  theme_bw() +
  scale_x_continuous(breaks = c(50, 100, 200, 400)) +
  labs(x = 'Dose (mg)', y = expression('AUC'[(0-last)]*' (ng · hr/mL)'), title = expression('AUC'[(0-last)]))
figB
```



`lm()` 함수를 써서 구할 수 있습니다.

```
calc_dp <- function(param, fit) {
  bind_cols(fit %>% summary %>% tidy %>% filter(term == 'Dose'),
            fit %>% confint(level = 0.95) %>% tidy %>% filter(.rownames == 'Dose'),
            fit %>% summary %>% glance) %>%
  filter(term == 'Dose') %>%
  select(-.rownames, -term) %>%
  mutate(parameters = param) %>%
  mutate(est = sprintf('%0.2f (%0.2f)', estimate, std.error)) %>%
  mutate(ci = sprintf('%.2f-%.2f', X2.5.., X97.5..)) %>%
  select(parameters, est, ci, r.squared, p.value)
}

fit_cmax <- lm(formula = Cmax ~ Dose, data = sad_indi_pk_log)
fit_auclast <- lm(formula = AUClast ~ Dose, data = sad_indi_pk_log)

bind_rows(calc_dp(param = 'Cmax', fit = fit_cmax),
          calc_dp(param = 'AUClast', fit = fit_auclast))

##   parameters      est       ci r.squared     p.value
## 1      Cmax 1.04 (0.06) 0.90-1.18 0.9494890 1.797428e-10
## 2    AUClast 1.07 (0.09) 0.87-1.27 0.9053706 1.486278e-08
```

C_{\max} 는 생동 기준을 만족하는데 반해 AUC_{last} 는 만족하지 않는 것을 알 수 있습니다.



8

결과 및 논의

R을 통해서 NCA를 구할 수 있도록 R 패키지를 구축하였습니다. 값비싼 상용소프트웨어를 사용하지 않고도 동일한 비구획분석이 가능한 것은 비용과 작업 효율 측면에서 큰 잇점을 가져올 것입니다.

현재 R에 기본적으로 내장되어 있는 PO 테오플린(theophylline)과 IV bolus 인도메타신(indomethacin)에 대해서 예가 잘 나와있습니다. 약물에 대한 자료를 고른 후 각 약물의 복용량, 감소 구간에서의 log 치환 여부, 복용방법, 정맥주사일 경우 투입 시간(정맥주사 이외의 값들 경우에는 infusion time은 내부 함수에 따라 값이 적용되지 않는다.)을 각각 설정할 경우 값을 도출할 수 있습니다.

Edison 내에서 실제 Theophylline의 용량에 따라 구현된 각각의 graph를 spaghetti plot 형태로 Edison의 결과 가시화 tab을 이용하여 확인할 수 있으며, 그래프의 형태를 변형할 수 있게 설정하였다. Y축(농도)의 경우 linear plot과 semi-logarithmic plot을 모두 함께 확인할 수 있도록 하여 다양한 구간에서의 그래프의 추세를 선택적으로 확인할 수 있도록 하였다.

언급하였던 공식 이외에도 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis 5th edition에 언급된 공식을 적용하여 다음과 같이 값을 도출하였다.(figure 8)

또한 결과 값이 모두 도출된 이후 실제 NCA program으로 가장 흔히 사용되고 있는 WinNonlin® (Version 7.0 Pharsight, CA, USA) software 와의 결과 비교에서도 모든 조건을 현재 Edison simulator에서 준 값과 동일하게 설정하여 프로그램을 실행할 경우, 모든 지표에서 같은 값이 계산됨을 확인하였다. (figure 8, figure 9)

현재 가장 간단한 분석 방식인 비구획 분석을 통해서 약동학 분석에 필수적인 지표들을 산출해내었지만, 마찬가지로 수학적 원리를 반영하여 R script를 구성한다면 보다 고차원적 약동학 분석 방법인 구획 분석(Compartmental analysis)과 비선형적 약동학(nonlinear mixed effect modeling) 분석 또한 실시할 수 있다.

실제로 Edison 사이언스 앱에 추가한 'NONMEM(Nonlinear mixed effect modeling), method'라는 앱을 통해 현재 입력 되어있는 Theophylline의 시간 농도 데이터를 가지고 FO(first-order method), FOCE(first-order conditional estimation method), LAPL(Laplace's method)의 방법을 이용하여 현재 사용하는 NONMEM software와 유사한 값을 재현해 낼 수 있다.

Figure 4 논문 내에서의 설정 값

Figure 5. 앞서 설정한 Theophylline에 대한 linear spaghetti plot

Figure 6. 앞서 설정한 Theophylline에 대한 scatter plot

Figure 7. 앞서 설정한 Theophylline에 대한 semi-logarithmic spaghetti plot

Figure 8. 앞서 설정한 Theophylline에 대한 NCA 분석 결과

Figure 9. Theophylline에 대하여 같은 data와 설정값으로 계산한 WinNonlin® (Version 7.0 Pharsight, CA, USA) software의 결과

Figure 10. NONMEM(Nonlinear mixed effect modeling), method 앱에 입력되어 있는 theophylline data의 농도 시간 곡선

Figure 11. theophylline data에 대한 model

Figure 12. nonlinear mixed effect modeling First order method를 통해 도출된 parameter

9

결론

약물을 연구하고 개발하는데 있어서 약동학은 굉장히 필수적인 분야이며, 그 동안 이러한 약동학 지표들을 구하기 위해서 그러한 결론이 도출되는 과정을 고려하지 않고 일부 프로그램의 사용에만 의존하는 모습이 주를 이뤘습니다.

하지만 이번 Edison program과 다양한 수학적, 통계적 지식을 coding에 활용하여 실제 임상적으로도 활용 가능한 결과값을 도출해 낼 수 있음을 확인하였으며 앞으로도 약동학 분야에서 다양하게 활용할 수 있을 것으로 예측됩니다.



A

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.

¹<https://stackoverflow.com>



sessionInfo

```
sessionInfo()

## R version 3.4.2 (2017-09-28)
## Platform: x86_64-apple-darwin17.0.0 (64-bit)
## Running under: macOS High Sierra 10.13
##
## Matrix products: default
## BLAS: /System/Library/Frameworks/Accelerate.framework/Versions/A/Frameworks/vecLib.framework
## LAPACK: /System/Library/Frameworks/Accelerate.framework/Versions/A/Frameworks/vecLib.framework
##
## locale:
## [1] ko_KR.UTF-8/ko_KR.UTF-8/ko_KR.UTF-8/C/ko_KR.UTF-8/ko_KR.UTF-8
##
## attached base packages:
## [1] grid      stats     graphics   grDevices  utils      datasets   base
##
## other attached packages:
## [1] readxl_1.0.0      broom_0.4.2       ncarbe_0.1.0
## [4] bindrcpp_0.2       ncar_0.3.7        rtf_0.4-11
## [7] pkr_0.1.1         forestplot_1.7.2  checkmate_1.8.5
## [10] magrittr_1.5       binr_1.1          foreign_0.8-69
## [13] NonCompart_0.3.3  cowplot_0.8.0    knitr_1.17
## [16]forcats_0.2.0     stringr_1.2.0    dplyr_0.7.4
## [19] purrrr_0.2.4      readr_1.1.1      tidyverse_1.1.1.9000
## [22] tibble_1.3.4      ggplot2_2.2.1    tidyverse_1.1.1.9000
##
## loaded via a namespace (and not attached):
## [1] Rcpp_0.12.13      lubridate_1.7.1   lattice_0.20-35
## [4] png_0.1-7        clisymbols_1.2.0  assertthat_0.2.0
## [7] rprojroot_1.2     digest_0.6.12     psych_1.7.8
## [10] R6_2.2.2         cellranger_1.1.0  plyr_1.8.4
## [13] backports_1.1.1  evaluate_0.10.1   httr_1.3.1
## [16] rlang_0.1.4       lazyeval_0.2.1    rstudioapi_0.7
## [19] R.oo_1.21.0      rmarkdown_1.6     labeling_0.3
## [22] boxes_0.0.0.9000 webshot_0.4.2    munsell_0.4.3
## [25] compiler_3.4.2   modelr_0.1.1     pkgconfig_2.0.1
## [28] mnormt_1.5-5    htmltools_0.3.6   tidyselect_0.2.3
```

```
## [31] bookdown_0.5      crayon_1.3.4      R.methodsS3_1.7.1
## [34] nlme_3.1-131     jsonlite_1.5      gtable_0.2.0
## [37] scales_0.5.0      stringi_1.1.5      reshape2_1.4.2
## [40] xml2_1.1.1       tools_3.4.2       glue_1.2.0
## [43] jpeg_0.1-8        hms_0.3           parallel_3.4.2
## [46] yaml_2.1.14       colorspace_1.3-2   rvest_0.3.2
## [49] bindr_0.1         haven_1.1.0       methods_3.4.2
```

- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, (2004)
- Malcolm Rowland and Thomas N. Tozer PharmD PhD, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : Concepts and Applications 4th Ed. 2010 ([ISBN:9780781750097](#))
- Hadley Wickham, Advanced R (Chapman & Hall/CRC The R Series) 1st Ed ,25 sep 2014
- Gabrielsson J and Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis - Concepts and Applications. 5th ed. 2016. ([ISBN:9198299107](#)).
- <http://www.edison.re.kr>. EDISON 웹사이트.

- 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 Sungpil Han. 2017. *Ncarbe: Perform Be Test Using Noncompart Package*.
- Bae, Kyun-Seop, and Jee Eun Lee. 2017. *Pkr: Pharmacokinetics in R*. <https://CRAN.R-project.org/package=pkr>.
- Chow. 2009. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Boca Raton: CRC Press.
- Henry, Lionel, and Hadley Wickham. 2017. *Purrr: Functional Programming Tools*. <https://CRAN.R-project.org/package=purrr>.
- Müller, Kirill, and Hadley Wickham. 2017. *Tibble: Simple Data Frames*. <https://CRAN.R-project.org/package=tibble>.
- R Core Team. 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.
- Wickham, Hadley. 2017. *Tidyverse: Easily Install and Load the 'Tidyverse'*.
- Wickham, Hadley, and Winston Chang. 2016. *Ggplot2: Create Elegant Data Visualisations Using the Grammar of Graphics*. <https://CRAN.R-project.org/package=ggplot2>.
- Wickham, Hadley, and Lionel Henry. 2017. *Tidyr: Easily Tidy Data with 'Spread()' and 'Gather()' Functions*. <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.
- Wickham, Hadley, Romain Francois, Lionel Henry, and Kirill Müller. 2017. *Dplyr: A Grammar of Data Manipulation*. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.
- Wickham, Hadley, Jim Hester, and Romain Francois. 2017. *Readr: Read Rectangular Text Data*. <https://CRAN.R-project.org/package=readr>.