

R을 사용한 비구획분석

배균섭, 한성필, 윤석규, 조용순

2017-11-08



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
1.4 파라메터의 의미	4
2 R과 그 패키지에 대하여	7
2.1 이 장에서는	7
2.2 R에 대하여	7
2.3 설치	7
2.4 기타 설치	8
3 기본 자료	9
3.1 이 장에서는	9
3.2 데이터에 대해	9
4 R을 사용한 비구획분석	11
4.1 이 장에서는	11
4.2 NonCompart 사용법	11
4.3 구간 NCA	16
4.4 함수 살펴보기	17
4.4.1 AUC	17
4.5 긴 형식으로 변환하면서 단위 추가하기	18
5 R을 사용한 비구획분석 보고서	21
5.1 이 장에서는	21
5.2 ncar 사용법	21
5.2.1 txtNCA(): 한 대상자 보고서	22
5.2.2 txtNCA2(): 여러 대상자 보고서	24
6 R을 사용한 비구획분석 시각화	25
6.1 이 장에서는	25
6.2 pkr 사용법	25
7 R을 사용한 약동학 시뮬레이션	31
7.1 이 장에서는	31

7.2 시뮬레이션에 대하여	31
7.3 시뮬레이션 후 비구획분석	31
7.4 앱을 통해 살펴보는 시뮬레이션	31
7.4.1 shiny 앱	31
8 통계처리	33
8.1 이 장에서는	33
8.2 기술통계량 구하기	33
8.3 생물학적 동등성	35
8.4 Dose Proportionality	38
9 결과 및 논의	45
10 결론	47
Appendix	49
A R에 내장된 자료의 비구획분석 보고서	49
A.1 Theoph의 보고서	49
B 지원	71

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.

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

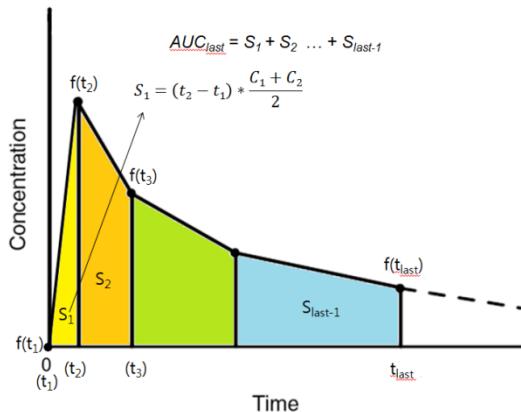
이때 식에서 표현된 AUMC는 area under the first moment curve로 농도와 시간의 곱을 시간에 대해서 적분한 값에 해당하며 AUC는 area under concentration으로 농도를 시간에 대해 적분한 값에 해당합니다. 하지만 이 때, 각각의 약물에서 농도와 시간 사이의 명확한 함수관계를 확인할 수 없고, 주어진 정보도 제한적이므로 농도를 시간으로 적분하기에는 상당한 어려움이 따릅니다. 따라서 이를 간소화 하기 위해 Linear trapezoidal method(농도-시간 곡선에서 농도를 측정한 점과 점 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

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 1.1) PPTESTCD는 NonCompart 패키지에서 출력하는 파라메터 이름이며, CDISC SDTM PPTESTCD (Parameter Short Name)²와 같은 값입니다. WNL 열은 Certara Phoenix WinNonLin에서 구한 파라메터 이름입니다.

TABLE 1.1: 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

²다음과 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>

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
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
AUMCIFF	AUMC Infinity Pred	AUMCINF_pred
AUMCPEP	AUMC % Extrap Pred	AUMC_.Extrap_pred
MRTIVLST	MRT Intravasc to Last Nonzero Conc	MRTlast
MRTIVIFO	MRT Intravasc Infinity Obs	MRTINF_obs
MRTIVIFP	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

R과 그 패키지에 대하여

2.1 이 장에서는

R (R Core Team 2017)은 통계 소프트웨어입니다. 특히 자료의 재현가능한 편집이라는 측면이 가장 중요합니다. 오류를 줄일 수 있고, 한번 설정한 것을 반복해서 적용하는 것이 쉽기 때문입니다. 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 R입니다.

2.2 R에 대하여

굉장히 유용한 소프트웨어이지만 이에 대해 여기서 자세히 설명하기 힘듭니다. R에 대한 많은 책들을 bookdown.org¹에서 무료로 읽을 수 있습니다. Coursera²에서 무료 온라인 강의를 들을 수 있습니다.

2.3 설치

우선 R을 설치합니다. R은 아래 링크³에서 다운로드 받을 수 있습니다.

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

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

¹<https://bookdown.org>

²<https://coursera.com>

³<https://cran.r-project.org/>

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

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

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

2.4 기타 설치

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
```

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

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

자료 분석을 위해 몇가지 도구가 필요한데 tidyverse(Wickham 2017)를 설치하면 다수의 편리한 패키지 tidyr (Wickham and Henry 2017), dplyr (Wickham et al. 2017), tibble (Müller and Wickham 2017), ggplot2 [R-ggplot2], purrr (Henry and Wickham 2017), readr (Wickham, Hester, and Francois 2017)의 설치와 불러오기 과정을 쉽게 끝낼 수 있습니다.

다만 비구획분석을 위한 함수의 입력을 위해 tibble 형식은 as.data.frame()을 통하여 데이터프레임으로 자료 형식을 변환하는 것이 좋습니다. 마찬가지로 readr 패키지의 read_csv() 명령어를 쓸 경우 tibble로 읽혀지기 때문에 as.data.frame()으로 바꿔주거나 처음부터 read_csv()를 쓰는 것을 고려할 수 있습니다.

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

3

기본 자료

3.1 이 장에서는

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.

3.2 데이터에 대해

Theoph 자료의 첫 10개 (Table 3.1) 혹은 마지막 10개 관찰값만 보고 싶으면 다음을 입력합니다. 대상자 번호가 첫 열에 나와있고 시간 순서대로 혈장에서 측정한 테오플린의 농도가 나와있습니다.

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

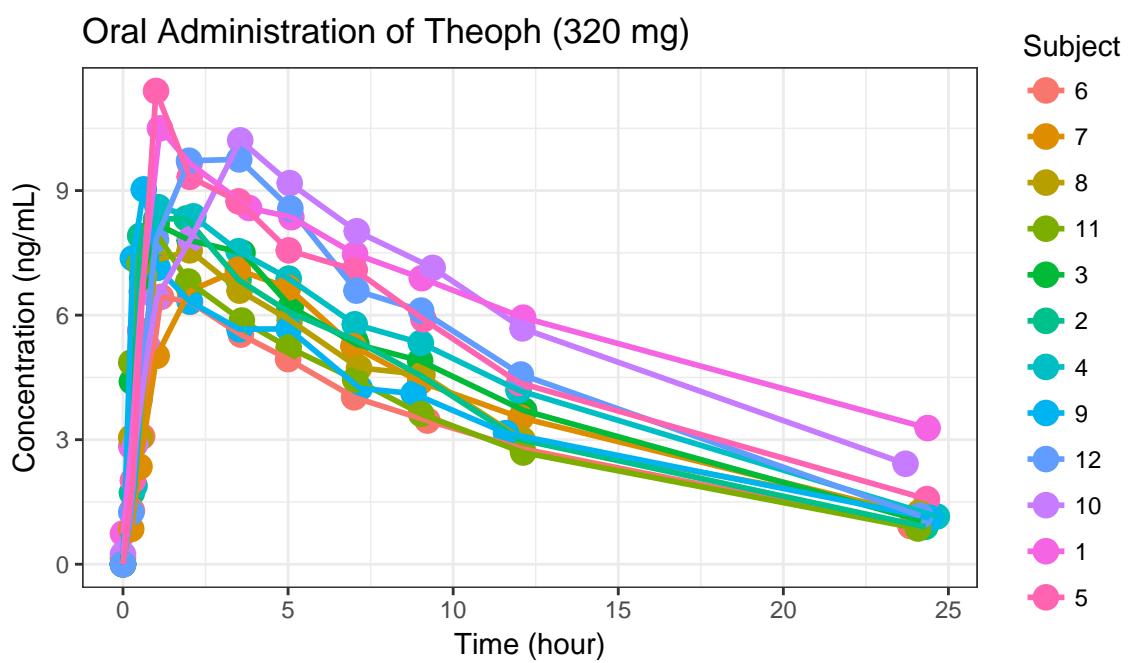
그림을 그려서 대략적인 자료의 모습을 파악합니다. (Figure 3.1)

```
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)')
```

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

TABLE 3.1 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

**FIGURE 3.1** Concentration-time curves of oral administration of Theoph ($N = 12$)

4

R을 사용한 비구획분석

4.1 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)
```

4.2 NonCompart 사용법

tblNCA의 사용법은 다음과 같습니다.

```
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)
```

concData는 데이터셋을 설정하며, key는 subject ID의 컬럼명 혹은 treatment code의 컬럼명 (교차시험에서 사용), colTime은 time의 컬럼명, colConc는 concentration의 컬럼명 등을 함수 인자로 갖습니다. 그 외 인자들에 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.

이제 약동학 파라미터를 산출하기 위해서는 아래와 같이 하면 됩니다. 우선 Theophilline 의 약동학 파라미터를 구해보겠습니다.

```
TheophNca <- NonCompart::tblNCA(Theoph, "Subject", "Time", "conc", dose=320, concUnit="mg/
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          AUMCP EO
## [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.

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

```
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"
##      AUCIF0          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          VZO          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"
```

4.3 구간 NCA

1. iAUC

- 일부 구간에 대한 AUC를 구하기 위한 구간 설정 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 아래와 같이 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.

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

```
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>

4.4 함수 살펴보기

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

4.4.1 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")
```

4.5 긴 형식으로 변환하면서 단위 추가하기

NonCompart 패키지의 `tblNCA()`함수를 사용해서 비구획분석 결과를 내면 문자형식의 행렬이 생성되고 그 `attr`로 `dimnames`와 `units`를 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) %>% tidyr::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    AUCIF0    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
```



5

R을 사용한 비구획분석 보고서

5.1 이 장에서는

보고서를 일정한 형식으로 작성하여 다른 사람/기관과 공유하는 것은 중요합니다. 이를 ncar 패키지를 사용하여 좀더 쉽게 할 수 있습니다. 이 패키지를 통해서 약동학 파라이터를 보고서 형식의 text, pdf, rtf 파일로 저장할 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)
```

5.2 ncar 사용법

우선 저장될 폴더를 확인하면 다음과 같습니다.

```
getwd()
```

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

저장될 폴더를 변경하고자 한다면 setwd(“저장될 경로”) 이렇게 설정하면 됩니다.

5.2.1 txtNCA(): 한 대상자 보고서

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

먼저, Theoph 자료의 약동학 파라미터 분석 결과는 아래와 같이 텍스트파일로 저장할 수 있습니다.

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

저장된 파일 내용은 아래와 같습니다.

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT					
Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)					
R version 3.4.2 (2017-09-28)					
Date and Time: 2017-11-08 02:38:48 NA					
Calculation Setting					

Drug Administration: Extravascular					
Observation count excluding trailing zero: 11					
Dose at time 0: 320 mg					
AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down					
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
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

12.1200 *	5.9400	5.9387 +1.324e-03	92.4505	528.5219
24.3700 *	3.2800	3.2801 -1.465e-04	148.9231	1459.0711

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	10.5000 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0328 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	1.1200 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	3.2800 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	3.2801 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.3700 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	14.3044 h
LAMZ	Lambda z	0.0485 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	9.0500 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.3700 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-1.0000
R2	R Squared	1.0000
R2ADJ	R Squared Adjusted	1.0000
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	148.9231 h*mg/L
AUCALL	AUC All	148.9231 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	216.6119 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.6769 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	216.6150 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.6769 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	31.2489 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	31.2499 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	1459.0711 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	4505.5348 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	4505.6709 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	67.6160 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	67.6170 %
VZFO	Vz Obs by F	30.4867 L
VZFP	Vz Pred by F	30.4863 L
CLFO	Total CL Obs by F	1.4773 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	1.4773 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	9.7975 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	20.8000 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	20.8004 h

5.2.2 txtNCA2(): 여러 대상자 보고서

txtNCA2()를 다음과 같이 정의하면 여러 대상자에 대한 보고서를 작성 가능합니다.

```
txtNCA2 <- function(dataset){
  dataset %>%
    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')
}

txtNCA2(Theoph) %>% writeLines('Output-ncar/txtNCA-group-Theoph.txt')
```

저장된 파일 내용은 Theoph의 경우 Appendix A.1에서 확인 가능합니다.

6

R을 사용한 비구획분석 시각화

6.1 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)
```

6.2 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
```

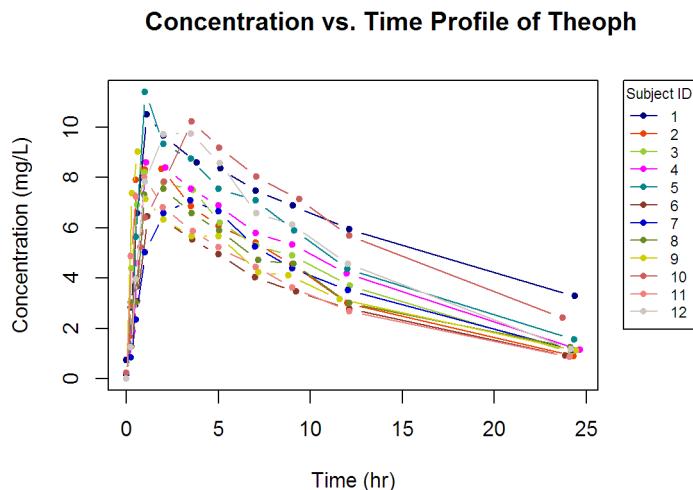


FIGURE 6.1 평균 약동학 파라메터와 그룹 농도-시간 그림 (선형)

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

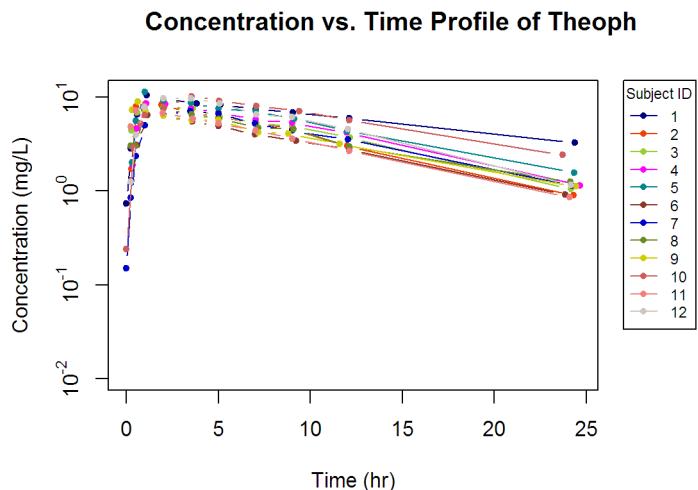


FIGURE 6.2 평균 약동학 파라메터와 그룹 농도-시간 그림 (로그)

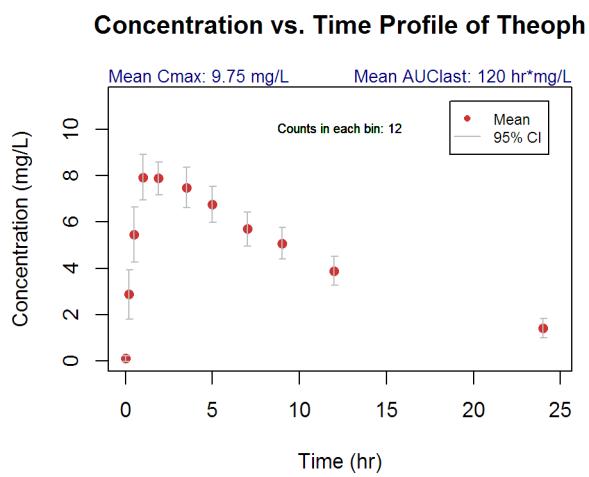


FIGURE 6.3 평균 약동학 파라메터와 그룹 평균 농도-시간 그림 (로그)

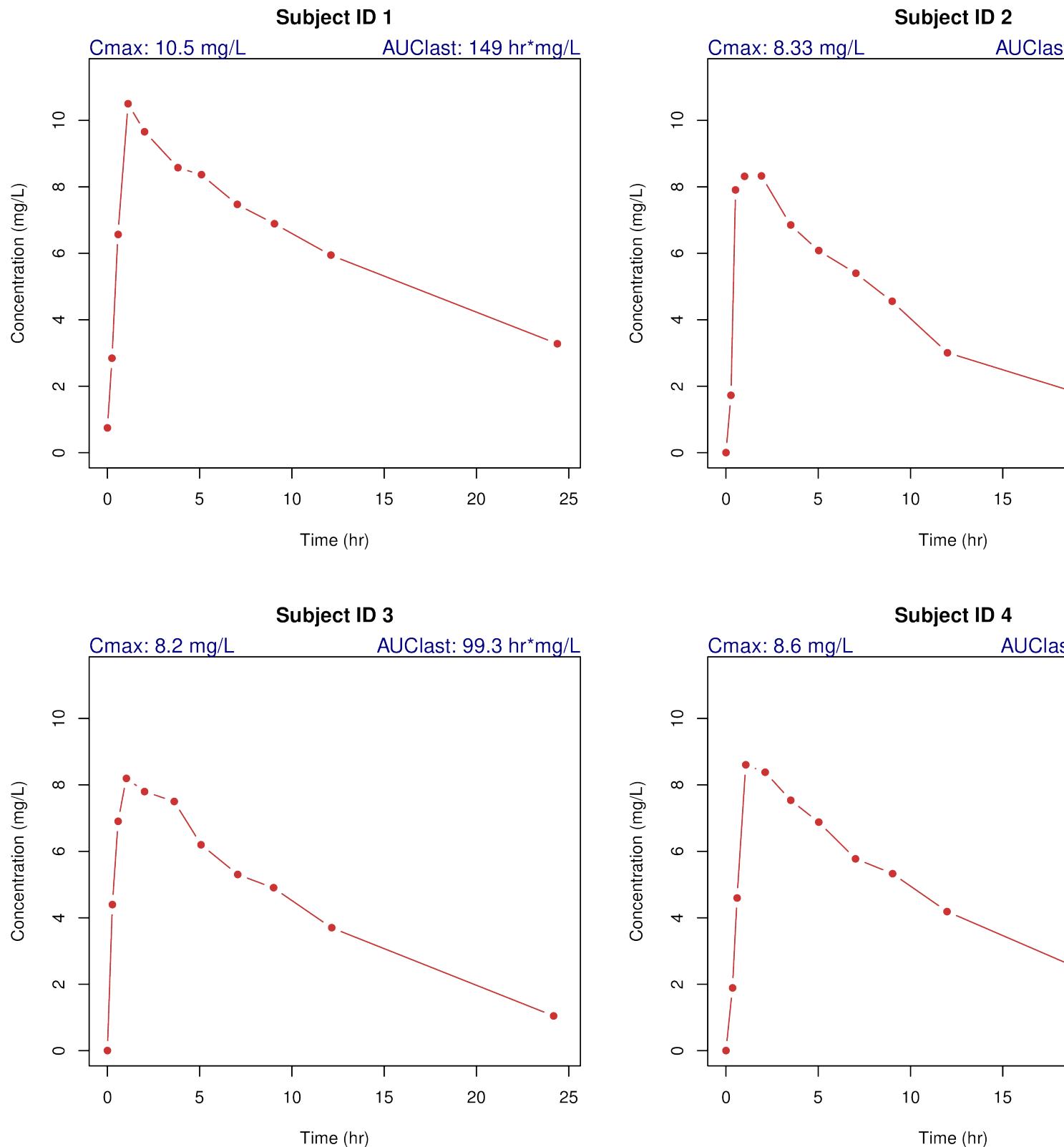


FIGURE 6.4 약동학 파라메터와 함께 표시되는 농도-시간 그림 (선형)

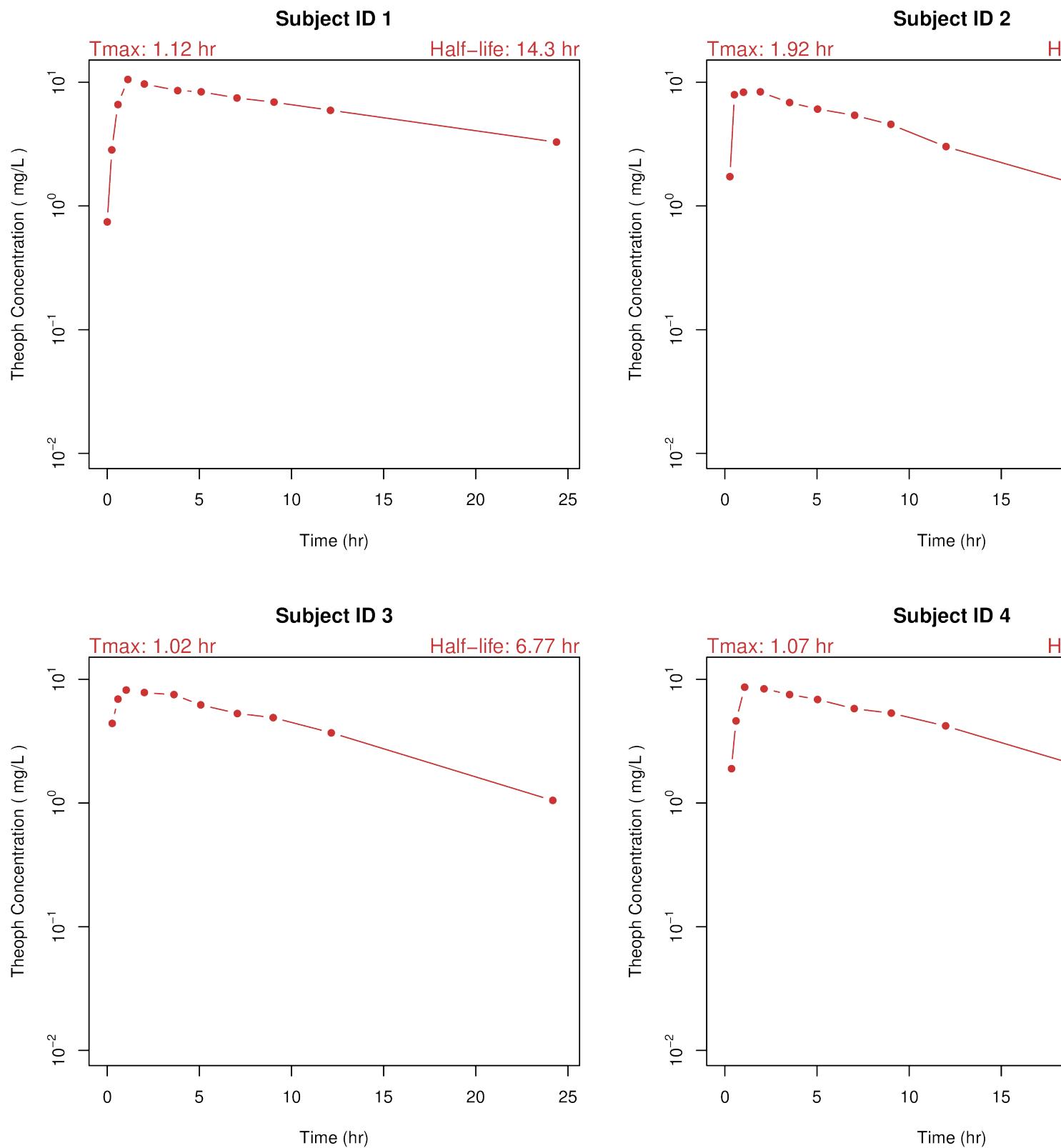


FIGURE 6.5 약동학 파라메터와 함께 표시되는 농도-시간 그림 (로그)



7

R을 사용한 약동학 시뮬레이션

7.1 이 장에서는

7.2 시뮬레이션에 대하여

TBD

wnl 패키지가 CRAN에 올라와 있습니다.

7.3 시뮬레이션 후 비구획분석

TBD

7.4 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
```

7.4.1 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>

8

통계처리

8.1 이 장에서는

생물학적 동등성, 용량 비례성을 확인하는 통계 처리 방법을 알아보겠습니다.

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

8.2 기술통계량 구하기

앞서 4장에서 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

8.3 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 8.1) 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

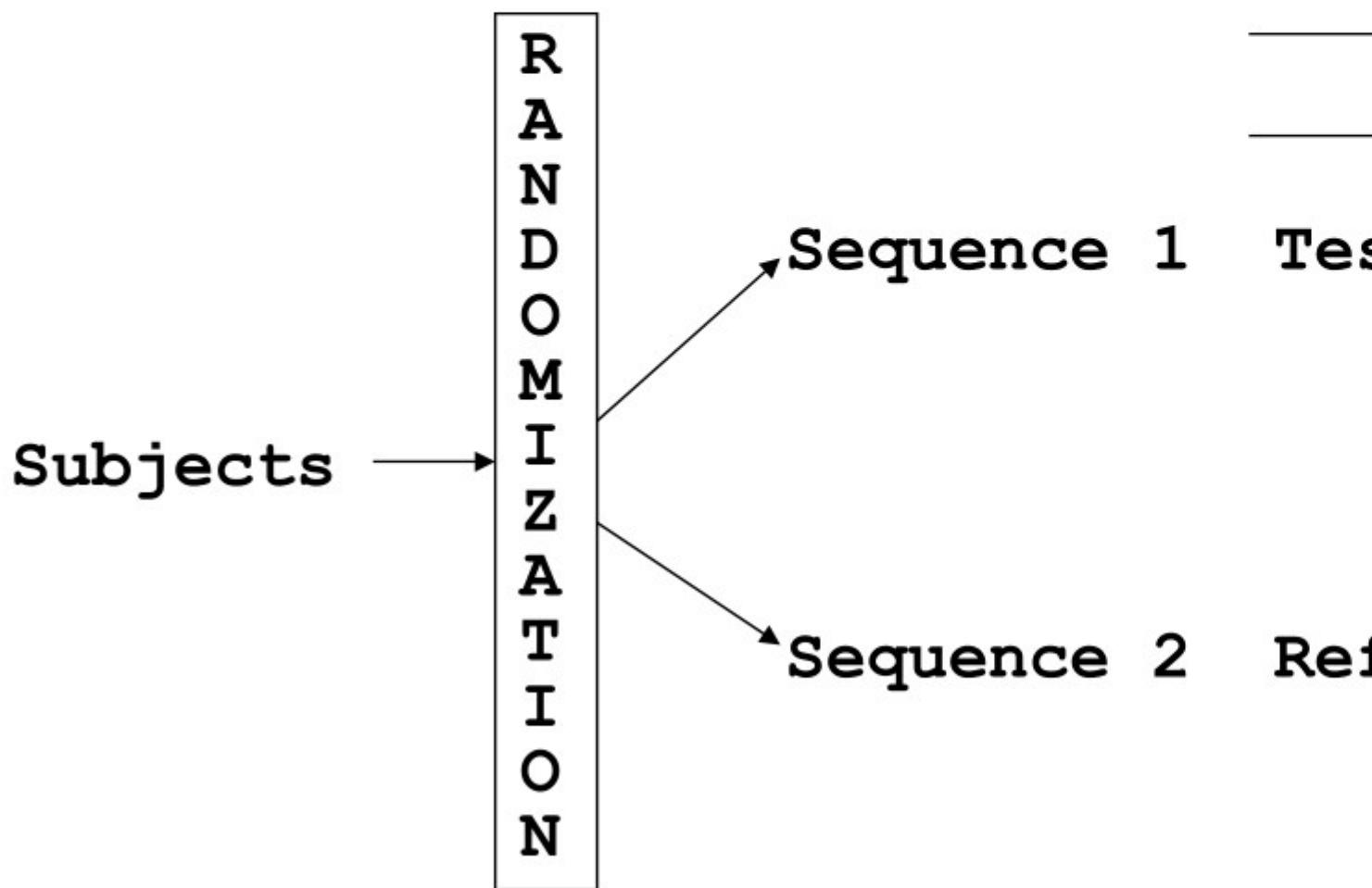


FIGURE 8.1 전형적인 2x2 설계

```
## $`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')
```

8.4 Dose Proportionality

DP 처리.

16명의 C_{\max} 와 AUC_{last} 가 나온 표입니다. Table 8.1

```

# 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 8.2 모수 인자와 변량 인자의 비교

TABLE 8.1 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'
```

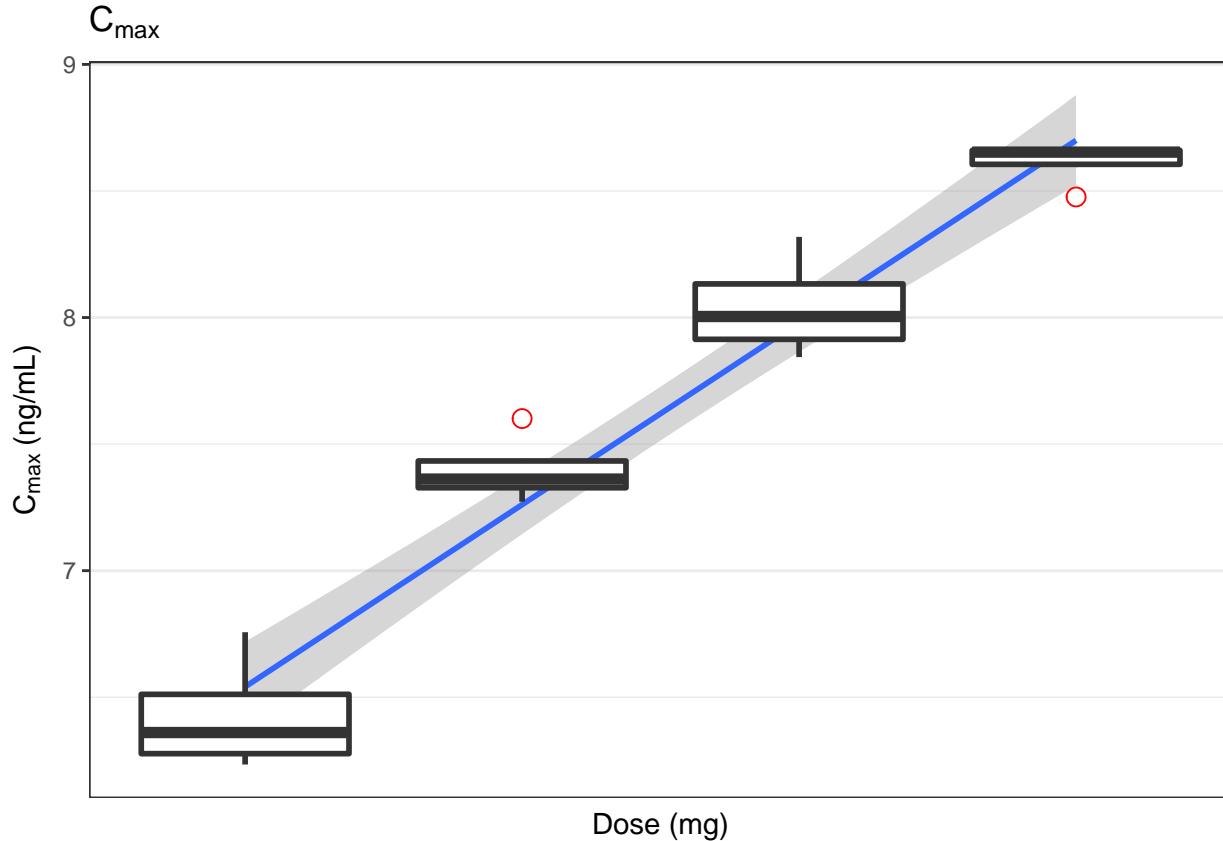
```
sad_indi_pk <- read_csv(dp_data)
kable(sad_indi_pk, caption = '16명의 C~max~, AUC~last~')
```

그림을 살펴보겠습니다.

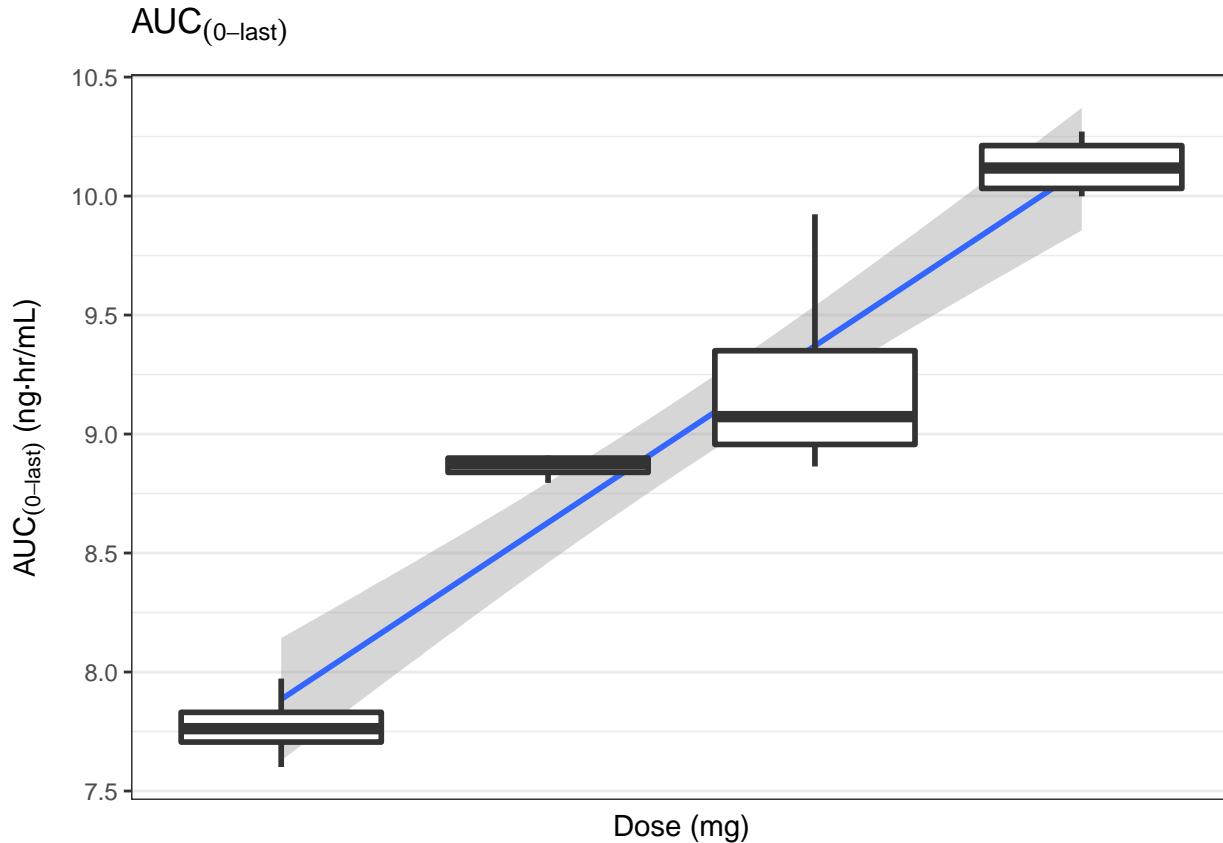
```
sad_indi_pk_log <- sad_indi_pk %>% mutate_all(log)

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.



9

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

10

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

R에 내장된 자료의 비구획분석 보고서

A.1 Theoph의 보고서

ID=6

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.2700	1.2900			0.1742	0.0470
0.5800	3.0800			0.8515	0.3779
1.1500	6.4400			3.5647	2.9977
2.0300 *	6.3200	6.3928 -7.284e-02		9.1791	11.9014
3.5700 *	5.5300	5.5844 -5.438e-02		18.3036	36.9816
5.0000 *	4.9400	4.9255 +1.450e-02		25.7897	68.7577
7.0000 *	4.0200	4.1323 -1.123e-01		34.7497	121.5977
9.2200 *	3.4600	3.4005 +5.948e-02		43.0525	188.2434
12.1000 *	2.7800	2.6408 +1.392e-01		52.0381	282.6199
23.8500 *	0.9200	0.9413 -2.127e-02		73.7756	609.1524

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	6.4400 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0201 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	1.1500 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	0.9200 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	0.9413 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	23.8500 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	7.8950 h
LAMZ	Lambda z	0.0878 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	2.0300 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	23.8500 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	7
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9991
R2	R Squared	0.9982
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9979
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	73.7756 h*mg/L
AUCALL	AUC All	73.7756 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	84.2544 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.2633 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	84.4967 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.2641 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	12.4372 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	12.6882 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	609.1524 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	978.4285 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	986.9665 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	37.7418 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	38.2803 %
VZFO	Vz Obs by F	43.2597 L
VZFP	Vz Pred by F	43.1357 L
CLFO	Total CL Obs by F	3.7980 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	3.7871 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.2568 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	11.6128 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	11.6805 h

ID=7

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.1500			0.0000	0.0000
0.2500	0.8500			0.1250	0.0266
0.5000	2.3500			0.5250	0.2000
1.0200	5.0200			2.4412	1.8368
2.0200	6.5800			8.2412	11.0428
3.4800	7.0900			18.2203	38.7571
5.0000	6.6600			28.6703	82.8167
6.9800 *	5.2500	5.3226	-7.260e-02	40.4612	152.0623
9.0000 *	4.3900	4.4527	-6.275e-02	50.1976	228.9788
12.0500 *	3.5300	3.4011	+1.289e-01	62.2756	354.0998
24.2200 *	1.1500	1.1607	-1.072e-02	90.7534	782.4199

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	7.0900 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0222 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	3.4800 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	1.1500 mg/L

CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	1.1607 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.2200 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	7.8467 h
LAMZ	Lambda z	0.0883 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	6.9800 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.2200 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	4
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9993
R2	R Squared	0.9987
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9980
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	90.7534 h*mg/L
AUCALL	AUC All	90.7534 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	103.7718 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.3243 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	103.8931 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.3247 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	12.5452 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	12.6474 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	782.4199 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	1245.0984 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	1249.4111 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	37.1600 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	37.3769 %
VZFO	Vz Obs by F	34.9084 L
VZFP	Vz Pred by F	34.8677 L
CLFO	Total CL Obs by F	3.0837 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	3.0801 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.6214 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	11.9984 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	12.0259 h

ID=8

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular
 Observation count excluding trailing zero: 11
 Dose at time 0: 320 mg
 AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down
 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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.2500	3.0500			0.3813	0.0953
0.5200	3.0500			1.2048	0.4124
0.9800	7.3100			3.5875	2.4248
2.0200	7.5600			11.3200	14.0910
3.5300 *	6.5900	6.5724 +1.758e-02		22.0032	43.1841
5.0500 *	5.8800	5.8071 +7.292e-02		31.4804	83.4312
7.1500 *	4.7300	4.8941 -1.641e-01		42.6209	150.1204
9.0700 *	4.5700	4.1856 +3.844e-01		51.5489	222.3790
12.1000 *	3.0000	3.2702 -2.702e-01		63.0175	340.1701
24.1200 *	1.2500	1.2285 +2.147e-02		88.5600	739.5346

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	7.5600 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0236 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	2.0200 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	1.2500 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	1.2285 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.1200 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	8.5100 h
LAMZ	Lambda z	0.0815 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	3.5300 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.1200 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	6
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9955
R2	R Squared	0.9910

R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9888
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	88.5600 h*mg/L
AUCALL	AUC All	88.5600 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	103.9067 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.3247 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	103.6431 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.3239 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	14.7697 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	14.5529 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	739.5346 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	1298.1158 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	1288.5201 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	43.0302 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	42.6059 %
VZFO	Vz Obs by F	37.8105 L
VZFP	Vz Pred by F	37.9067 L
CLFO	Total CL Obs by F	3.0797 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	3.0875 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.3507 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	12.4931 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	12.4323 h

ID=11

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.2500	4.8600			0.6075	0.1519
0.5000	7.2400			2.1200	0.7563
0.9800	8.0000			5.7776	3.5067
1.9800	6.8100			13.1826	14.1686
3.6000	5.8700			23.4534	42.2073
5.0200	5.2200			31.3273	75.8162
7.0300	4.4500			41.0457	133.5915
9.0300 *	3.6200	3.6169 +3.150e-03		49.1156	197.5636
12.1200 *	2.6900	2.6929 -2.948e-03		58.8646	298.4388
24.0800 *	0.8600	0.8598 +1.934e-04		80.0936	617.2422

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	8.0000 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0250 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	0.9800 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	0.8600 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	0.8598 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.0800 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	7.2612 h
LAMZ	Lambda z	0.0955 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	9.0300 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.0800 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-1.0000
R2	R Squared	1.0000
R2ADJ	R Squared Adjusted	1.0000
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	80.0936 h*mg/L
AUCALL	AUC All	80.0936 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	89.1027 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.2784 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	89.1007 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.2784 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	10.1110 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	10.1089 %

AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	617.2422 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	928.5600 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	928.4900 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	33.5269 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	33.5219 %
VZFO	Vz Obs by F	37.6222 L
VZFP	Vz Pred by F	37.6230 L
CLFO	Total CL Obs by F	3.5914 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	3.5914 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	7.7065 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	10.4212 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	10.4207 h

ID=3

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.2700	4.4000			0.5940	0.1604
0.5800	6.9000			2.3455	0.9648
1.0200	8.2000			5.6675	3.6854
2.0200	7.8000			13.6675	15.7453

3.6200	7.5000		25.9075	50.0702
5.0800	6.2000		35.9085	92.8817
7.0700	5.3000		47.3510	161.5039
9.0000 *	4.9000	4.9914 -9.138e-02	57.1940	240.2199
12.1500 *	3.7000	3.6147 +8.528e-02	70.7390	380.4815
24.1700 *	1.0500	1.0551 -5.097e-03	99.2865	803.1859
 *: Used for the calculation of Lambda z.				
 Calculated Values				
CMAX	Max Conc		8.2000 mg/L	
CMAXD	Max Conc Norm by Dose		0.0256 mg/L/mg	
TMAX	Time of CMAX		1.0200 h	
TLAG	Time Until First Nonzero Conc		0.0000 h	
CLST	Last Nonzero Conc		1.0500 mg/L	
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred		1.0551 mg/L	
TLST	Time of Last Nonzero Conc		24.1700 h	
LAMZHL	Half-Life Lambda z		6.7661 h	
LAMZ	Lambda z		0.1024 /h	
LAMZLL	Lambda z Lower Limit		9.0000 h	
LAMZUL	Lambda z Upper Limit		24.1700 h	
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z		3	
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY		-0.9997	
R2	R Squared		0.9993	
R2ADJ	R Squared Adjusted		0.9986	
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc		99.2865 h*mg/L	
AUCALL	AUC All		99.2865 h*mg/L	
AUCIFO	AUC Infinity Obs		109.5360 h*mg/L	
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose		0.3423 h*mg/L/mg	
AUCIFP	AUC Infinity Pred		109.5857 h*mg/L	
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose		0.3425 h*mg/L/mg	
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs		9.3572 %	
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred		9.3983 %	
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc		803.1859 h2*mg/L	
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs		1150.9648 h2*mg/L	
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred		1152.6529 h2*mg/L	
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs		30.2163 %	
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred		30.3185 %	
VZFO	Vz Obs by F		28.5171 L	
VZFP	Vz Pred by F		28.5042 L	
CLFO	Total CL Obs by F		2.9214 L/h	
CLFP	Total CL Pred by F		2.9201 L/h	

MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.0896 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	10.5076 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	10.5183 h

ID=2

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular
 Observation count excluding trailing zero: 11
 Dose at time 0: 320 mg
 AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down
 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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.2700	1.7200			0.2322	0.0627
0.5200	7.9100			1.4360	0.6349
1.0000	8.3100			5.3287	3.6165
1.9200	8.3300			12.9832	14.7961
3.5000	6.8500			24.9754	46.3713
5.0200	6.0800			34.8022	87.7887
7.0300 *	5.4000	5.3629 +3.707e-02		46.3396	156.6147
9.0000 *	4.5500	4.3687 +1.813e-01		56.1403	234.3431
12.0000 *	3.0100	3.1970 -1.870e-01		67.4803	349.9481
24.3000 *	0.9000	0.8886 +1.136e-02		91.5268	706.5866

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	8.3300 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0260 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	1.9200 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	0.9000 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	0.8886 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.3000 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	6.6593 h
LAMZ	Lambda z	0.1041 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	7.0300 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.3000 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	4
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9986
R2	R Squared	0.9972
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9958
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	91.5268 h*mg/L
AUCALL	AUC All	91.5268 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	100.1735 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.3130 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	100.0643 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.3127 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	8.6317 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	8.5320 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	706.5866 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	999.7723 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	996.0716 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	29.3252 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapo ^l ation Pred	29.0627 %
VZFO	Vz Obs by F	30.6904 L
VZFP	Vz Pred by F	30.7239 L
CLFO	Total CL Obs by F	3.1945 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	3.1979 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	7.7200 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	9.9804 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	9.9543 h

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.3500	1.8900			0.3308	0.1158
0.6000	4.6000			1.1420	0.5435
1.0700	8.6000			4.2440	3.3545
2.1300	8.3800			13.2434	17.6918
3.5000	7.5400			24.1486	47.9958
5.0200	6.8800			35.1078	94.3007
7.0200	5.7800			47.7678	169.4139
9.0200 *	5.3300	5.4586	-1.286e-01	58.8778	258.0661
11.9800 *	4.1900	4.0686	+1.214e-01	72.9674	403.5099
24.6500 *	1.1500	1.1564	-6.422e-03	106.7963	901.0842

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	8.6000 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0269 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	1.0700 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	1.1500 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	1.1564 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.6500 h

LAMZHL	Half-Life Lambda z	6.9812 h
LAMZ	Lambda z	0.0993 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	9.0200 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.6500 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9995
R2	R Squared	0.9989
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9978
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	106.7963 h*mg/L
AUCALL	AUC All	106.7963 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	118.3789 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.3699 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	118.4436 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.3701 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	9.7843 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	9.8336 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	901.0842 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	1303.2524 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	1305.4981 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	30.8588 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	30.9777 %
VZFO	Vz Obs by F	27.2260 L
VZFP	Vz Pred by F	27.2111 L
CLFO	Total CL Obs by F	2.7032 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	2.7017 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.4374 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	11.0092 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	11.0221 h

ID=9

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11
 Dose at time 0: 320 mg
 AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down
 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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.3000	7.3700			1.1055	0.3316
0.6300	9.0300			3.8115	1.6351
1.0500	7.1400			7.2072	4.4042
2.0200	6.3300			13.7402	14.2417
3.5300	5.6600			22.7926	38.9804
5.0200	5.6700			31.2335	75.0705
7.1700	4.2400			41.8867	138.3495
8.8000 *	4.1100	4.0512 +5.880e-02		48.6920	192.6031
11.6000 *	3.1600	3.2160 -5.597e-02		58.8700	294.5567
24.4300 *	1.1200	1.1165 +3.517e-03		86.3262	705.2296

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	9.0300 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0282 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	0.6300 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	1.1200 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	1.1165 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.4300 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	8.4060 h
LAMZ	Lambda z	0.0825 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	8.8000 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.4300 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9997
R2	R Squared	0.9994
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9989
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	86.3262 h*mg/L

AUCALL	AUC All	86.3262 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	99.9087 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.3122 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	99.8661 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.3121 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	13.5950 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	13.5581 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	705.2296 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	1201.7715 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	1200.2124 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	41.3175 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	41.2413 %
VZFO	Vz Obs by F	38.8428 L
VZFP	Vz Pred by F	38.8594 L
CLFO	Total CL Obs by F	3.2029 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	3.2043 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.1694 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	12.0287 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	12.0182 h

ID=12

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.2500	1.2500			0.1563	0.0391
0.5000	3.9600			0.8075	0.3256
1.0000	7.8200			3.7525	2.7756
2.0000	9.7200			12.5225	16.4056
3.5200	9.7500			27.3197	57.2632
5.0700	8.5700			41.5177	117.5349
7.0700	6.5900			56.6777	207.5761
9.0300 *	6.1100	6.2267 -1.167e-01		69.1237	307.3054
12.0500 *	4.5700	4.4632 +1.068e-01		85.2505	473.7705
24.1500 *	1.1700	1.1755 -5.539e-03		119.9775	977.8807

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	9.7500 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0305 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	3.5200 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	1.1700 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	1.1755 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.1500 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	6.2865 h
LAMZ	Lambda z	0.1103 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	9.0300 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.1500 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9997
R2	R Squared	0.9994
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9988
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	119.9775 h*mg/L
AUCALL	AUC All	119.9775 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	130.5888 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.4081 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	130.6391 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.4082 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	8.1258 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	8.1611 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	977.8807 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	1330.3840 h2*mg/L

AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	1332.0528 h ² *mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	26.4964 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	26.5884 %
VZFO	Vz Obs by F	22.2243 L
VZFP	Vz Pred by F	22.2157 L
CLFO	Total CL Obs by F	2.4504 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	2.4495 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.1505 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	10.1876 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	10.1964 h

ID=10

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.2400			0.0000	0.0000
0.3700	2.8900			0.5790	0.1978
0.7700	5.2200			2.2011	1.2156
1.0200	6.4100			3.6548	2.5353
2.0500	7.8300			10.9884	14.1690
3.5500	10.2100			24.5184	53.3917
5.0500	9.1800			39.0609	115.3451

7.0800	8.0200		56.5189	220.0328
9.3800 *	7.1400	7.0610 +7.903e-02	73.9529	362.3508
12.1000 *	5.6800	5.7586 -7.858e-02	91.3881	546.9044
23.7000 *	2.4200	2.4137 +6.308e-03	138.3681	1278.1800

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	10.2100 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0319 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	3.5500 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	2.4200 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	2.4137 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	23.7000 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	9.2469 h
LAMZ	Lambda z	0.0750 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	9.3800 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	23.7000 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9998
R2	R Squared	0.9995
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9990
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	138.3681 h*mg/L
AUCALL	AUC All	138.3681 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	170.6521 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.5333 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	170.5679 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.5330 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	18.9180 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	18.8780 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	1278.1800 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	2473.9934 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	2470.8765 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	48.3354 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapoation Pred	48.2702 %
VZFO	Vz Obs by F	25.0155 L
VZFP	Vz Pred by F	25.0279 L
CLFO	Total CL Obs by F	1.8752 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	1.8761 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	9.2375 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	14.4973 h

MRTEVIFP MRT Extravasc Infinity Pred 14.4862 h

ID=1

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
 Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular
 Observation count excluding trailing zero: 11
 Dose at time 0: 320 mg
 AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down
 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
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
12.1200 *	5.9400	5.9387 +1.324e-03		92.4505	528.5219
24.3700 *	3.2800	3.2801 -1.465e-04		148.9231	1459.0711

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	10.5000 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0328 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	1.1200 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	3.2800 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	3.2801 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.3700 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	14.3044 h
LAMZ	Lambda z	0.0485 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	9.0500 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.3700 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	3
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-1.0000
R2	R Squared	1.0000
R2ADJ	R Squared Adjusted	1.0000
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	148.9231 h*mg/L
AUCALL	AUC All	148.9231 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	216.6119 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.6769 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	216.6150 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.6769 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	31.2489 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	31.2499 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	1459.0711 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	4505.5348 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	4505.6709 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	67.6160 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapolation Pred	67.6170 %
VZFO	Vz Obs by F	30.4867 L
VZFP	Vz Pred by F	30.4863 L
CLFO	Total CL Obs by F	1.4773 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	1.4773 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	9.7975 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	20.8000 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	20.8004 h

ID=5

Package version 0.3.7 (2017-08-16 KST)
 R version 3.4.2 (2017-09-28)

Date and Time: 2017-11-08 02:38:49 NA

Calculation Setting

Drug Administration: Extravascular

Observation count excluding trailing zero: 11

Dose at time 0: 320 mg

AUC Calculation Method: Linear-up Linear-down

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
0.0000	0.0000			0.0000	0.0000
0.3000	2.0200			0.3030	0.0909
0.5200	5.6300			1.1445	0.4796
1.0000	11.4000			5.2317	3.9182
2.0200	9.3300			15.8040	19.3440
3.5000	8.7400			29.1758	55.9271
5.0200	7.5600			41.5638	108.0184
7.0200 *	7.0900	6.9799 +1.101e-01		56.2138	195.7414
9.1000 *	5.9000	5.8291 +7.091e-02		69.7234	303.3417
12.0000 *	4.3700	4.5343 -1.643e-01		84.6149	457.2302
24.3500 *	1.5700	1.5557 +1.430e-02		121.2944	1017.1143

*: Used for the calculation of Lambda z.

Calculated Values

CMAX	Max Conc	11.4000 mg/L
CMAXD	Max Conc Norm by Dose	0.0356 mg/L/mg
TMAX	Time of CMAX	1.0000 h
TLAG	Time Until First Nonzero Conc	0.0000 h
CLST	Last Nonzero Conc	1.5700 mg/L
CLSTP	Last Nonzero Conc Pred	1.5557 mg/L
TLST	Time of Last Nonzero Conc	24.3500 h
LAMZHL	Half-Life Lambda z	8.0023 h

LAMZ	Lambda z	0.0866 /h
LAMZLL	Lambda z Lower Limit	7.0200 h
LAMZUL	Lambda z Upper Limit	24.3500 h
LAMZNPT	Number of Points for Lambda z	4
CORRXY	Correlation Between TimeX and Log ConcY	-0.9993
R2	R Squared	0.9986
R2ADJ	R Squared Adjusted	0.9980
AUCLST	AUC to Last Nonzero Conc	121.2944 h*mg/L
AUCALL	AUC All	121.2944 h*mg/L
AUCIFO	AUC Infinity Obs	139.4198 h*mg/L
AUCIFOD	AUC Infinity Obs Norm by Dose	0.4357 h*mg/L/mg
AUCIFP	AUC Infinity Pred	139.2546 h*mg/L
AUCIFPD	AUC Infinity Pred Norm by Dose	0.4352 h*mg/L/mg
AUCPEO	AUC %Extrapolation Obs	13.0006 %
AUCPEP	AUC %Extrapolation Pred	12.8974 %
AUMCLST	AUMC to Last Nonzero Conc	1017.1143 h2*mg/L
AUMCIFO	AUMC Infinity Obs	1667.7216 h2*mg/L
AUMCIFP	AUMC Infinity Pred	1661.7937 h2*mg/L
AUMCPEO	AUMC %Extrapolation Obs	39.0117 %
AUMCPEP	AUMC % Extrapo lation Pred	38.7942 %
VZFO	Vz Obs by F	26.4980 L
VZFP	Vz Pred by F	26.5294 L
CLFO	Total CL Obs by F	2.2952 L/h
CLFP	Total CL Pred by F	2.2979 L/h
MRTEVLST	MRT Extravasc to Last Nonzero Conc	8.3855 h
MRTEVIFO	MRT Extravasc Infinity Obs	11.9619 h
MRTEVIFP	MRT Extravasc Infinity Pred	11.9335 h

B

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>



C

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] highr_0.6        rlang_0.1.4      lazyeval_0.2.1
## [19] rstudioapi_0.7    R.oo_1.21.0      rmarkdown_1.6
## [22] boxes_0.0.0.9000 labeling_0.3     webshot_0.4.2
## [25] munsell_0.4.3    compiler_3.4.2   modelr_0.1.1
```

```
## [28] pkgconfig_2.0.1    mnormt_1.5-5      htmltools_0.3.6
## [31] tidyselect_0.2.3    bookdown_0.5     crayon_1.3.4
## [34] R.methodsS3_1.7.1   nlme_3.1-131    jsonlite_1.5
## [37] gtable_0.2.0       scales_0.5.0     stringi_1.1.5
## [40] reshape2_1.4.2     xml2_1.1.1      tools_3.4.2
## [43] glue_1.2.0         jpeg_0.1-8       hms_0.3
## [46] parallel_3.4.2    yaml_2.1.14    colorspace_1.3-2
## [49] rvest_0.3.2        bindr_0.1       haven_1.1.0
## [52] 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 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>.