

배균섭, 한성필, 윤석규, 조용순, 김형섭

R을 사용한 비구획분석과 생물학적동등성 평가



Contents

책 머리에	vii
1 비구획 분석이란	1
1.1 이 장에서는	1
1.2 약동학	1
1.3 비구획 분석 이론 및 계산 방법	2
1.4 계산 공식	4
2 R과 그 패키지에 대하여	9
2.1 이 장에서는	9
2.2 R에 대하여	9
2.3 설치	9
2.4 기타 설치	10
3 R을 사용한 비구획분석	11
3.1 이 장에서는	11
3.2 NonCompart 사용법	11
3.3 구간 NCA	16
3.4 함수 살펴보기	17
3.4.1 AUC	17
3.5 긴 형식으로 변환하면서 단위 추가하기	18
4 R을 사용한 비구획분석 보고서	19
4.1 이 장에서는	19
4.2 txtNCA0	19
4.3 pdfNCA0	22
4.4 rtfNCA0	23
5 R을 사용한 비구획분석 시작화	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 생물학적 동등성	33
7.1 이론 및 계산방법	36
7.1.1 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱과 R 패키지	36
7.1.2 모형	37
7.1.3 SAS 코드	37
7.1.4 자료의 형태, 자료의 구성요소	38
7.2 결과	38
7.2.1 NonCompartEdison 앱을 통한 비구획분석	38
7.2.2 edisonBE 앱을 통한 생물학적동등성 판단	39
7.2.3 90% 신뢰구간의 SAS 결과값과 비교	41
7.2.4 샘플 수 계산	41
7.2.5 R 샤이니 앱	41
7.3 논의	42
8 통계처리	45
8.1 이 장에서는	45
8.2 기술통계량 구하기	45
8.3 Dose Proportionality	47
9 결론	53
Appendix	55
A Phoenix WinNonLin 과 결과 비교	55
A.1 Conclusion	55
B 기타 비구획분석 소프트웨어	57
B.1 이 장에서는	57
B.2 Certara Phoenix WinNonLin	57
B.2.1 Pros	57
B.2.2 Cons	57
B.3 R package: PKNCA	58
B.3.1 ISoP Pharmacometrics Study Group Presentation	58
B.3.2 오픈소스 NCA - 지금이 적기이다.	58
B.3.3 Pros	59
B.3.4 Cons	59
B.4 R package: ncappc	60
B.5 R package: PK	63
B.6 Kinetica	63
B.7 Scientist	63
B.8 PKSolver	63
B.9 Summary	63

Contents

v

C R에 내장된 자료의 비구획분석 보고서	65
C.1 Theoph 의 보고서	65
D 지원	87
E 세션 정보	89
참고문헌	93



책 머리에

1

비구획분석은 약물 농도 자료에 간단한 수학식을 적용합니다. 정확한 자료의 생성과 계산을 위해 오류를 줄이는 것이 중요하지만 현재까지 방식은 ‘재현가능한 연구’ 측면에서 분명한 약점이 존재합니다. 이 책은 무료 통계프로그램인 R을 사용하여 정확한 비구획분석을 수행할 수 있는 방법을 제시합니다. 이러한 방법을 통해 값비싼 상용 소프트웨어를 사용한 결과와 동일한 결과를 얻을 수 있음을 실제 임상시험 자료를 통해 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. 비구획분석 후 생물학적동등성을 평가할 수 있는 패키지도 함께 개발되었습니다.

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 R 기반의 공개 소프트웨어라는 점에서 학교, 연구소, 정부기관, 제약회사 등에서 라이센스 등의 제약 없이 손쉽게 설치하고 실행할 수 있으리라 생각됩니다. 책에 대한 피드백, 오팔자 신고 등은 깃허브 저장소²에 남겨주십시오.

감사합니다.

2020-06-19

대표저자 배균섭

서울아산병원 임상약리학과, 울산대학교 임상약리학교실

저자소개

배균섭

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

한성필

¹<https://github.com/asancpt/book-ncar>

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

가톨릭의대 약리학교실 연구조교수입니다. 부산대학교 의학전문대학원을 졸업하였고, 서울아산병원 임상약리학과에서 수련 받았습니다.

윤석규

현재 공중보건의사로 근무 중입니다. 연세대학교 원주캠퍼스 의과대학을 졸업하였고, 서울아산병원 임상약리학과에서 수련 받았습니다.

조용순

인제의대 약리학교실 조교수입니다. 중앙대학교 의학전문대학원을 졸업하였고, 서울아산병원 임상약리학과에서 수련 받았습니다.

김형섭

서울아산병원 임상약리학과 전공의입니다. 고려대학교 의학전문대학원을 졸업하였습니다.



이 저작물은 크리에이티브 커먼즈 저작자표시-비영리-동일조건변경허락 4.0 국제 라이선스³에 따라 이용할 수 있습니다.

감사의 글

본 출판물은 2016-2020년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구입니다(NRF-2016-936606).

³<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

1

비구획 분석이란

1.1 이 장에서는

약동학과 비구획 분석에 대해 간략히 알아보겠습니다.

1.2 약동학

인체에 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, 마취통증의학과나 내과 등의 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中最 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, 2020]
- pkr [Bae and Lee, 2018]
- ncar [Bae, 2019]

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. (Equation (1.1))

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C(t) dt}{\int_0^{\infty} C(t) dt} \quad (1.1)$$

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

$$\begin{aligned} AUC_{t_1-t_2} &= (t_2 - t_1) \cdot \frac{C_2 + C_1}{2} \\ AUMC_{t_1-t_2} &= (t_2 - t_1) \cdot \frac{t_2 \cdot C_2 + t_1 \cdot C_1}{2} \end{aligned} \quad (1.2)$$

이 방식을 계속 이용하여 각각의 구간 값의 합을 모두 더한 값으로 AUC_{last} (처음 농도를 측정하기 시작한 구간부터 마지막 농도를 측정한 구간까지 linear trapezoidal method

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

를 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.(그림 1.1)

```
knitr:::include_graphics('images/trapezoidal.png')
```

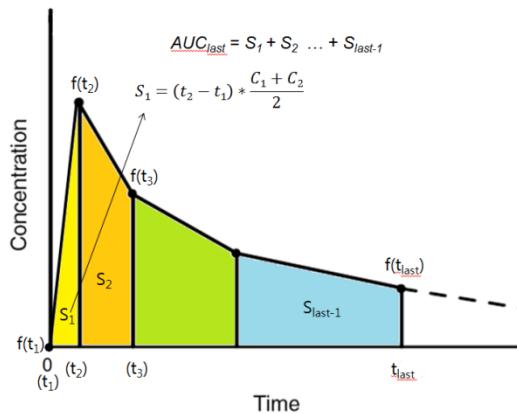


FIGURE 1.1: Linear trapezoidal method

추가적으로 마지막으로 농도를 쟁 시점에서 모든 약물이 우리 몸에서 빠져나가는 시점까지의 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.

$$\begin{aligned} AUC_{t_{last}-\infty} &= \frac{C_{last}}{\lambda} \\ AUMC_{t_{last}-\infty} &= \frac{t_{last} \cdot C_{last}}{\lambda} + \frac{C_{last}}{\lambda^2} \end{aligned} \quad (1.3)$$

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.

$$CL = \frac{D \cdot F}{AUC} \quad (1.4)$$

수식에서 D는 dose로 투여량을, F는 생체 이용률을 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, λ를 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 log 값을 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 계산 공식

C0: C0 is the initial concentration at the dosing time. It is the observed concentration at the dosing time, if available. Otherwise it is approximated using the following rules. For iv-bolus data, log-linear back-extrapolation (see “backExtrap” argument) is performed from the first two observations to estimate C0, provided the local slope is negative. However, if the slope is >=0 or at least one of the first two concentrations is 0, the first non-zero concentration is used as C0. For other types of administration, C0 is equal to 0 for non steady-state data and for steady-state data the minimum value observed between the dosing intervals is used to estimate C0, provided the “backExtrap” argument is set to “yes”.

Cmax, Tmax and Cmax_D: Cmax and Tmax are the value and the time of maximum observed concentration, respectively. If the maximum concentration is not unique, the first maximum is used. For steady state data, The maximum value between the

dosing intervals is considered. Cmax_D is the dose normalized maximum observed concentration.

Clast and Tlast

Clast and Tlast are the last measurable positive concentration and the corresponding time, respectively.

AUClast

The area under the concentration vs. time curve from the first observed to last measurable concentration.

AUMClast

The area under the first moment of the concentration vs. time curve from the first observed to last measurable concentration.

MRTlast

Mean residence time from the first observed to last measurable concentration. For non-infusion models,

$$MRTlast = \frac{AUMClast}{AUClast}$$

For infusion models,

$$MRTlast = \frac{AUMClast}{AUClast} - \frac{TI}{2}$$

where TI is the infusion duration.

No_points_Lambda_z

No_points_Lambda_z is the number of observed data points used to determine the best fitting regression line in the elimination phase.

AUC_pBack_Ext_obs and AUC_pBack_Ext_pred

The percentage of AUC that is contributed by the back extrapolation to estimate Co. The rules to estimate Co is given above.

AUClower_upper

The AUC under the concentration-time profile within the user-specified window of time provided as the “AUCTimeRange” argument. In case of empty “AUCTimeRange” argument, AUClower_upper is equal to the AUClast.

Rsq, Rsq_adjusted and Corr_XY

Regression coefficient of the regression line used to estimate the elimination rate constant. Rsq_adjusted is the adjusted value of Rsq given by the following relation.

$$Rsq_{adjusted} = 1 - \frac{(1-Rsq^2)*(n-1)}{n-2}$$

where n is the number of points in the regression line. Corr_XY is the square root of Rsq.

Lambda_z

Elimination rate constant estimated from the regression line representing the terminal phase of the concentration-time profile. The relation between the slope of the regression line and Lambda_z is:

$$\Lambda_z = -(slope)$$

Lambda_lower and Lambda_upper

Lower and upper limit of the time values from the concentration-time profile used to estimate Lambda_z, respectively, in case the “LambdaTimeRange” is used to specify the time range.

HL_Lambda_z

Terminal half-life of the drug:

$$HL_Lambda_z = \frac{\ln 2}{\lambda_z}$$

AUCINF_obs and AUCINF_obs_D

AUC estimated from the first sampled data extrapolated to ∞ . The extrapolation in the terminal phase is based on the last observed concentration ($C_{last,bs}$). The equation used for the estimation is given below.

$$AUCINF_{obs} = AUClast + \frac{C_{last,obs}}{\lambda_z}$$

AUCINF_obs_D is the dose normalized AUCINF_obs.

AUC_pExtrap_obs

Percentage of the AUCINF_obs that is contributed by the extrapolation from the last sampling time to ∞ .

$$AUC_pExtrap_obs = \frac{AUCINF_{obs} - AUClast}{AUCINF_{obs}} * 100\%$$

AUMCINF_obs

AUMC estimated from the first sampled data extrapolated to ∞ . The extrapolation in the terminal phase is based on the last observed concentration. The equation used for the estimation is given below.

$$AUMCINF_{obs} = AUMC_{last} + \frac{T_{last} * C_{last,obs}}{\lambda_z} + \frac{C_{last,obs}}{\lambda_z^2}$$

AUMC_pExtrap_obs

Percentage of the AUMCINF_obs that is contributed by the extrapolation from the last sampling time to ∞ .

$$AUMC_pExtrap_obs = \frac{AUMCINF_{obs} - AUMC_{last}}{AUMCINF_{obs}} * 100\%$$

Vz_obs

Volume of distribution estimated based on total AUC using the following equation.

$$Vz_{obs} = \frac{Dose}{\lambda_z * AUCINF_{obs}}$$

Cl_obs

$$\text{Total body clearance. } Cl_{obs} = \frac{Dose}{AUCINF_{obs}}$$

AUCINF_pred and AUCINF_pred_D

AUC from the first sampled data extrapolated to ∞ . The extrapolation in the terminal phase is based on the last predicted concentration obtained from the regression line used to estimate Lambda_z ($C_{last,pred}$). The equation used for the estimation is given below.

$$AUCINF_{pred} = AUClast + \frac{C_{last,pred}}{\lambda_z}$$

AUCINF_pred_D is the dose normalized AUCINF_pred.

AUC_pExtrap_pred

Percentage of the AUCINF_pred that is contributed by the extrapolation from the

last sampling time to ∞ .

$$AUC_pExtrap_pred = \frac{AUCINF_pred - AUClast}{AUCINF_pred} * 100\%$$

AUMCINF_pred

AUMC estimated from the first sampled data extrapolated to ∞ . The extrapolation in the terminal phase is based on the last predicted concentration obtained from the regression line used to estimate Lambda_z (Clast_pred). The equation used for the estimation is given below.

$$AUMCINF_pred = AUMClast + \frac{Tlast*Clast_pred}{\lambda_z} + \frac{Clast_pred}{\lambda_z^2}$$

AUMC_pExtrap_pred

Percentage of the AUMCINF_pred that is contributed by the extrapolation from the last sampling time to ∞ .

$$AUMC_pExtrap_pred = \frac{AUMCINF_pred - AUMClast}{AUMCINF_pred} * 100\%$$

Vz_pred

Volume of distribution estimated based on total AUC using the following equation.

$$Vz_pred = \frac{Dose}{\lambda_z * AUCINF_pred}$$

Cl_pred

Total body clearance.

$$Cl_pred = \frac{Dose}{AUCINF_pred}$$

MRTINF_obs

Mean residence time from the first sampled time extrapolated to ∞ based on the last observed concentration (Clast_obs).

For non-infusion non steady-state data:

$$MRTINF_obs = \frac{AUMCINF_obs}{AUCINF_obs}$$

For infusion non steady-state data:

$$MRTINF_obs = \frac{AUMCINF_obs}{AUCINF_obs} - \frac{TI}{2}$$

where TI is the infusion duration. For non-infusion steady-state data:

$$MRTINF_obs = \frac{AUMCINF_obs|_0^\tau + \tau * (AUCINF_obs - AUC|_0^\tau)}{AUCINF_obs|_0^\tau}$$

For infusion steady-state data:

$$MRTINF_obs = \frac{AUMCINF_obs|_0^\tau + \tau * (AUCINF_obs - AUC|_0^\tau)}{AUCINF_obs|_0^\tau} - \frac{TI}{2}$$

For steady-state data τ represents the dosing interval.

MRTINF_pred

Mean residence time from the first sampled time extrapolated to ∞ based on the last predicted concentration obtained from the regression line used to estimate Lambda_z (Clast_pred).

For non-infusion non steady-state data:

$$MRTINF_pred = \frac{AUMCINF_pred}{AUCINF_pred}$$

For infusion non steady-state data:

$$MRTINF_pred = \frac{AUMCINF_pred}{AUCINF_pred} - \frac{TI}{2}$$

where TI is the infusion duration.

For non-infusion steady-state data:

$$MRTINF_pred = \frac{AUMCINF_pred|_0^\tau + \tau * (AUCINF_pred - AUC|_0^\tau)}{AUCINF_pred|_0^\tau}$$

For infusion steady-state data:

$$MRTINF_pred = \frac{AUMCINF_pred|_0^\tau + \tau * (AUCINF_pred - AUC|_0^\tau)}{AUCINF_pred|_0^\tau} - \frac{TI}{2}$$

For steady-state data τ represents the dosing interval.

Vss_obs and Vss_pred

An estimate of the volume of distribution at steady-state.

$$Vss_obs = MRTINF_obs * Cl_obs$$

$$Vss_pred = MRTINF_pred * Cl_pred$$

Tau

The dosing interval for steady-state data. This value is assumed to be the same over multiple doses.

Cmin and Tmin

Cmin is the minimum concentration between 0 and Tau and Tmin is the corresponding time for steady-state data.

Cavg

The average concentration between 0 and Tau for steady-state data.

$$Cavg = \frac{AUC|_0^{Tau}}{Tau}$$

p_Fluctuation

Percentage of the fluctuation of the concentration between 0 and Tau for steady-state data.

$$p_Fluctuation = \frac{Cmax - Cmin}{Cavg} * 100\%$$

Accumulation_Index

$$Accumulation_Index = \frac{1}{1 - e^{-\lambda_z * \tau}}$$

Clss

An estimate of the total body clearance for steady-state data.

$$Clss = \frac{Dose}{AUC|_0^\tau}$$

2

R과 그 패키지에 대하여

2.1 이 장에서는

R [R Core Team, 2020]은 통계 소프트웨어입니다. 비구획분석을 R로 수행하는 가장 중요한 이유는 오류를 줄일 수 있고, 한번 설정한 것을 반복해서 적용하는 것이 쉽기 때문입니다. 이 책에서 주로 다루게 될 NonCompart [Bae, 2020], ncar [Bae, 2019], pkr [Bae and Lee, 2018]은 비구획 분석을 R을 통해 쉽고 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. 홀따옴표 등의 인용 부호에 주의하세요.

¹<https://bookdown.org>

²<https://coursera.com>

³<https://cran.r-project.org/>

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

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

```
library(NonCompart)
library(ncar)
library(pkrr)
```

2.4 기타 설치

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

```
library(ggplot2)
library(dplyr)
library(knitr)
```

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

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

자료 분석을 위해 몇가지 도구가 필요한데 `tidyverse`[Wickham, 2019]를 설치하면 다수의 편리한 패키지 `tidyr` [Wickham and Henry, 2020], `dplyr` [Wickham et al., 2020b], `tibble` [Müller and Wickham, 2020], `ggplot2` [Wickham et al., 2020a], `purrr` [Henry and Wickham, 2020], `readr` [Wickham et al., 2018]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 `tibble`로 읽혀지기 때문에 `as.data.frame()`으로 바꿔주거나 처음부터 `read.csv()`를 쓰는 것을 고려할 수 있습니다.

```
install.packages('tidyverse')
library(tidyverse)
```

3

R을 사용한 비구획분석

3.1 이 장에서는

NonCompart [Bae, 2020]은 비구획 분석을 R을 통해 쉽고 빠르게 (매우 빠르게) 행할 수 있는 패키지입니다. 약동학 교재의 내용을 충실히 반영하였습니다. [Gabrielsson, 2016, Rowland, 2011] 이에 대해 좀더 자세히 알아보겠습니다.

NonCompart의 DESCRIPTION 파일을 보면 다음과 같이 설명하고 있습니다.

Conduct a noncompartmental analysis with industrial strength.
Some features are 1) Use of CDISC SDTM terms 2) Automatic or manual slope selection 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)
```

3.2 NonCompart 사용법

tblNCA의 사용법은 다음과 같습니다.

```
## function (concData, key = "Subject", colTime = "Time", colConc = "conc",
##           dose = 0, adm = "Extravascular", dur = 0, doseUnit = "mg",
##           timeUnit = "h", concUnit = "ug/L", down = "Linear", R2ADJ = 0.9,
```

```
##      MW = 0, iAUC = "")  
## NULL
```

`concData`는 데이터셋 이름을 설정합니다. 참고로 `tibble` 형식은 지원하지 않기 때문에 `readr::read_csv()`를 통해 자료를 불러왔다면 `as.data.frame()` 함수 등을 사용하여 `data.frame` 형식으로 변환하여야 합니다. `key`는 subject ID의 컬럼명 혹은 treatment code의 컬럼명 (교차시험 등에서)을 벡터 형태로 지정할 수 있습니다. `colTime`은 `time`의 컬럼명, `colConc`는 `concentration`의 컬럼명 등을 함수 인자로 갖습니다. 그 외 인자들에 대해서 살펴보자면 다음과 같습니다.

1. `down`
 - AUC와 AUMC를 구하는 trapezoidal method 설정이며, 기본값은 `Linear`입니다.
 - `Linear`과 `Log` 중 선택 가능하며 각각 linear trapezoidal method와 linear-up and log-down method를 의미합니다.
2. `dose`
 - 투여량에 대한 설정입니다. 단위에 주의해야 합니다. 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 설정합니다. 기본값은 0입니다.
5. `R2ADJ`
 - `R2ADJ` 값이 설정값 이하인 경우 `DetSlope()` 함수에 의해 `terminal slope`를 수동으로 `interactive`하게 고를 수 있게 됩니다.

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

```
Theoph_nca <- tblNCA(Theoph, "Subject", "Time", "conc",  
                      dose=320, concUnit="mg/L")  
Theoph_nca
```

```
##      ID    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      AUCIFIP      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           AUMCIFO
## [1,] "31.2489169404534" "31.2498763313113" "1459.0711035" "4505.53481941065"
## [2,] "8.63168669340252" "8.53203003991598" "706.586566" "999.772287999786"
## [3,] "9.3571734209797" "9.39832451573008" "803.18587" "1150.96476871455"
## [4,] "9.7843308603032" "9.83359392402986" "901.0842105" "1303.25240140958"
## [5,] "13.0005786254328" "12.8974026752838" "1017.1143165" "1667.72161189007"
## [6,] "12.4371736674055" "12.688245527848" "609.1523875" "978.428485741731"
## [7,] "12.5452209279821" "12.6473664538854" "782.41986" "1245.09840831465"
## [8,] "14.7697297311878" "14.5529307094073" "739.534598" "1298.11575468474"
## [9,] "13.5949777052926" "13.5580763078894" "705.2296255" "1201.77153812025"
## [10,] "18.9180022292417" "18.8780011813617" "1278.180042" "2473.99342735889"
## [11,] "10.1109622730249" "10.1089184106194" "617.2422125" "928.559971386069"
## [12,] "8.12575733430562" "8.16108703637935" "977.8807235" "1330.38400236898"
##          AUMCIFP           AUMCPEO           AUMCPEP
## [1,] "4505.67086458209" "67.6160286851172" "67.6170064935417"
## [2,] "996.071583509104" "29.3252499112927" "29.0626720309864"
## [3,] "1152.65289026304" "30.2162940315685" "30.318495985664"
## [4,] "1305.4981091996" "30.8588106551423" "30.9777467963968"
## [5,] "1661.79367436228" "39.011744571249" "38.7941877387202"
## [6,] "986.966459689532" "37.7417566662308" "38.280335514986"
## [7,] "1249.41106012833" "37.1599983764277" "37.376906210544"
## [8,] "1288.52011616077" "43.0301500208197" "42.605894256157"
## [9,] "1200.2123597462" "41.3174964516894" "41.2412628670872"
## [10,] "2470.87654175199" "48.3353501320931" "48.2701777931124"
## [11,] "928.489963582081" "33.5269415524517" "33.5219295081337"
## [12,] "1332.05283411623" "26.4963558071417" "26.5884431567018"
##          MRTEVLST           MRTEVIFO           MRTEVIFP
## [1,] "9.79748335465867" "20.8000305256292" "20.8003683211179"
## [2,] "7.71999639449866" "9.98041094468705" "9.95431345556755"
## [3,] "8.08957783787323" "10.5076420187191" "10.5182762117325"
## [4,] "8.43741038313125" "11.0091630001303" "11.0221115006327"
## [5,] "8.38550103302378" "11.9618725389051" "11.9334895308224"
## [6,] "8.25683288704727" "11.612785479182" "11.6805328053348"
## [7,] "8.62138344128154" "11.9984271908357" "12.0259237101698"
## [8,] "8.3506663903943" "12.4930915850769" "12.4322865638375"

```

```

## [9,] "8.1693626496722" "12.0286954236259" "12.0182198807093"
## [10,] "9.23753409926132" "14.4972959491374" "14.4861744795951"
## [11,] "7.70651103833515" "10.4212274513421" "10.4206786898426"
## [12,] "8.15053425433936" "10.1875787270284" "10.1964355229393"
##          VZFO           VZFP           CLFO
## [1,] "30.4867482345887" "30.4863228055447" "1.47729626669981"
## [2,] "30.6904415765423" "30.7239160557228" "3.19445891892989"
## [3,] "28.5170999496524" "28.5041534217657" "2.92141474473231"
## [4,] "27.2259641330176" "27.2110971545992" "2.70318485984093"
## [5,] "26.4979946505636" "26.5294196385914" "2.29522672438806"
## [6,] "43.2597344953234" "43.135694392041" "3.79802040465035"
## [7,] "34.9084408430805" "34.8676684452056" "3.08368934971535"
## [8,] "37.8105081118408" "37.9066861615621" "3.07968630131565"
## [9,] "38.8427934436931" "38.8593822173436" "3.20292369511514"
## [10,] "25.0155401378403" "25.0278813214113" "1.87516048038837"
## [11,] "37.6221852019531" "37.6230406407462" "3.59135961832556"
## [12,] "22.2242935639128" "22.2157473419508" "2.4504392617801"
##          CLFP
## [1,] "1.47727565168591"
## [2,] "3.19794315842211"
## [3,] "2.92008844656286"
## [4,] "2.70170876184947"
## [5,] "2.29794872178016"
## [6,] "3.78713021198604"
## [7,] "3.08008765894795"
## [8,] "3.08752005539633"
## [9,] "3.20429158273309"
## [10,] "1.87608557333405"
## [11,] "3.59144127728081"
## [12,] "2.44949695970983"
## attr(,"units")
## [1] ""           ""           "mg/L"       "mg/L/mg"    "h"          "h"
## [7] "mg/L"       "mg/L"       "h"          "h"          "/h"         "h"
## [13] "h"          ""           ""           ""           ""           "h*mg/L"
## [19] "h*mg/L"     "h*mg/L"     "h*mg/L/mg"  "h*mg/L"    "h*mg/L/mg"  "%"
## [25] "%"          "h2*mg/L"   "h2*mg/L"   "h2*mg/L"   "%"          "%"
## [31] "h"          "h"          "h"          "L"          "L"          "L/h"
## [37] "L/h"

```

여기서 dose=320으로 되었다는 것은 아미노필린 400mg 투여시 테오필린 320mg이 경구로 투여되었음을 의미합니다.

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

다음으로 Indomethacin의 약동학 파라미터를 구해보겠습니다. 이는 IV bolus 이므로 `adm="bolus"` 인자를 정의해야 합니다.

```
Indometh_nca <- NonCompart::tblNCA(Indometh, "Subject", "time", "conc",
                                         dose=25, adm="Bolus", dur=0.5, concUnit="mg/L", R2ADJ=0.5)
```

3.3 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))
```

```
##           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
```

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

3.4 함수 살펴보기

3.4.1 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"])
```

```
##          [,1]      [,2]
## [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")
```

```
##          [,1]      [,2]
## [1,] 0.00000 0.000000
## [2,] 0.44750 0.088750
## [3,] 1.95310 0.801534
## [4,] 6.64735 5.065382
## [5,] 15.71410 19.243482
## [6,] 32.11090 66.830600
## [7,] 42.95189 115.151380
## [8,] 58.21173 207.426110
## [9,] 72.70744 323.774418
## [10,] 92.36544 531.108538
## [11,] 147.23475 1499.129085
```

3.5 긴 형식으로 변환하면서 단위 추가하기

NonCompart 패키지의 `tblNCA()` 함수를 사용해서 비구획분석 결과를 내면 `attr`로 `names`와 `units`를 등일 갖게 됩니다. 이를 long format의 tidy data로 변환하는 방법은 다음과 같습니다.

```
left_join(as_tibble(Theoph_nca) %>%
  gather(PPTESTCD, PPORRES, -Subject),
  tibble(PPTESTCD = attributes(Theoph_nca)$names,
    UNIT = attributes(Theoph_nca)$units)) %>%
arrange(PPTESTCD)

## Error: Can't subset columns that don't exist.
## x Column `Subject` doesn't exist.
```

4

R을 사용한 비구획분석 보고서

4.1 이 장에서는

보고서를 일정한 형식으로 작성하여 다른 사람/기관과 공유하는 것은 중요합니다. 이를 ncar 패키지를 사용하여 좀 더 쉽게 할 수 있습니다. 이 패키지를 통해서 약동학 파라이터를 보고서 형식의 text, pdf, rtf 파일로 저장할 수 있습니다. 이에 대해 좀 더 자세히 알아보겠습니다.

ncar의 DESCRIPTION 파일을 보면 다음과 같이 설명하고 있습니다.

Conduct a noncompartmental analysis with industrial strength.
Some features are 1) CDISC SDTM terms 2) Automatic or manual
slope selection 3) Supporting both 'linear-up linear-down' and 'linear-
up log-down' method 4) Interval(partial) AUCs with 'linear' or 'log' in-
terpolation 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 : 91
98299107](#)).

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

4.2 txtNCA()

우선 저장될 폴더를 확인하면 다음과 같습니다.

```
getwd()
```

```
## [1] "C:/Users/cmc/pipetbooks/book-ncar"
```

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

txtNCA() 함수를 사용하여 한 대상자에 대한 plain text 보고서를 작성할 수 있습니다.

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

또한, 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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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
AUMCI FP	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

한편 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 Appendix C.1에서 확인 가능합니다.

4.3 pdfNCA()

pdfNCA()로 pdf로 결과를 볼 수 있습니다. (Figure 4.1)

```
ncar::pdfNCA(fileName="Output-ncar/pdfNCA-Theoph.pdf", Theoph, key="Subject",
             colTime="Time", colConc="conc", dose=320, doseUnit="mg",
             timeUnit="h", concUnit="mg/L")
```

4.4 *rtfNCA()*

23

```
## cairo_pdf  
## 2
```

```
magick -density 150 Output-ncar/pdfNCA-Theoph.pdf Output-ncar/pdfNCA-Theoph-%02d.png  
magick montage Output-ncar/pdfNCA-Theoph-01.png Output-ncar/pdfNCA-Theoph-02.png Output-nc
```

```
## /bin/bash: magick: command not found  
## /bin/bash: line 1: magick: command not found
```

FIGURE 4.1: pdfNCA() output

4.4 rtfNCA()

마이크로소프트 워드에서 편집 가능한 rtf 파일을 만듭니다.

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



5

R을 사용한 비구획분석 시각화

5.1 이 장에서는

비구획분석에 대한 다양한 시각화는 여러 유용한 정보를 제공해 줍니다. 이를 가능하게 해 주는 pkr 패키지[Bae and Lee, 2018]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: Gabrielson 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(pkrr::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.

```
pkrr::plotPK(concData = Theoph, id="Subject", Time = "Time",
              conc = "conc", unitTime="hr", unitConc="mg/L",
              dose=320, outdir = "Output-pkr")
```

```
## cairo_pdf
##      2
```

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

•

또한 개개인 별로 여러개의 그림이 담긴 두개의 PDF 파일이 생성되었습니다.

•

```
## Error in knitr::include_graphics("Output-pkr/Individual PK Linear Scale for Theoph.png")
## Error in knitr::include_graphics("Output-pkr/Individual PK Log 10 Scale for Theoph.png")
```

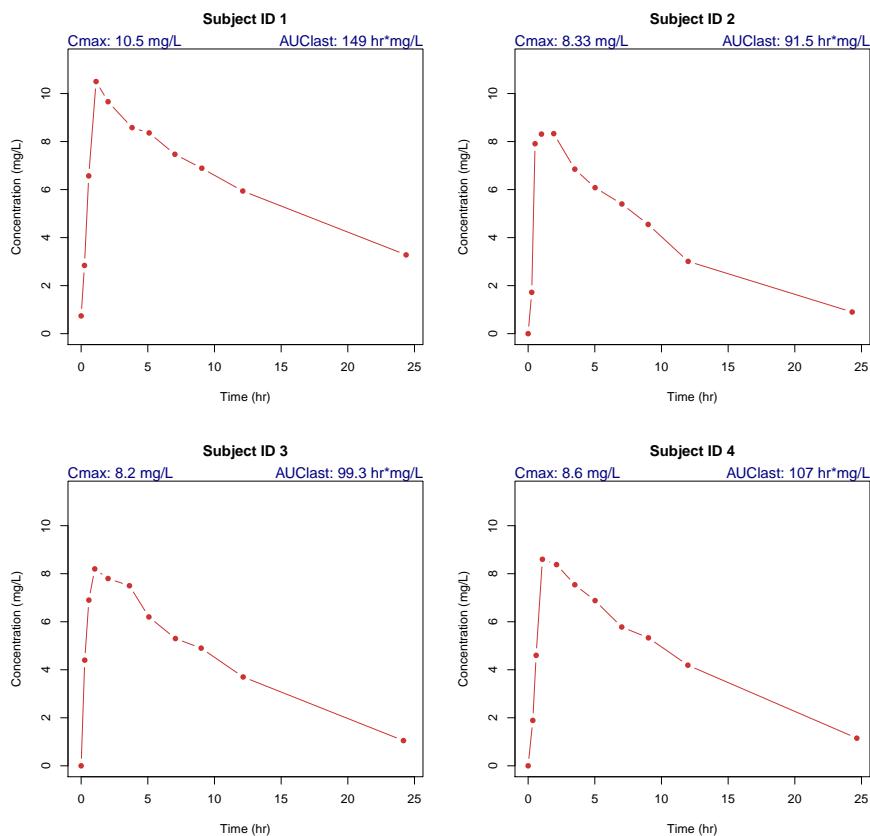


FIGURE 5.1: 평균 약동학 파라메터와 그룹 농도-시간 그림 (선형)

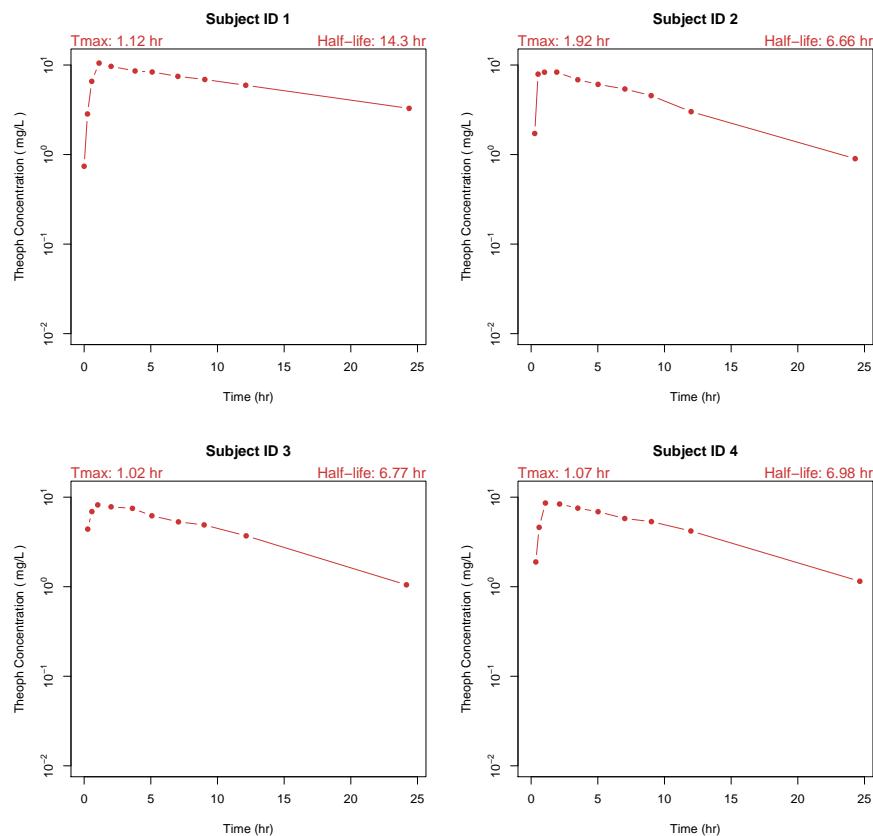


FIGURE 5.2: 평균 약동학 파라메터와 그룹 농도-시간 그림 (로그)

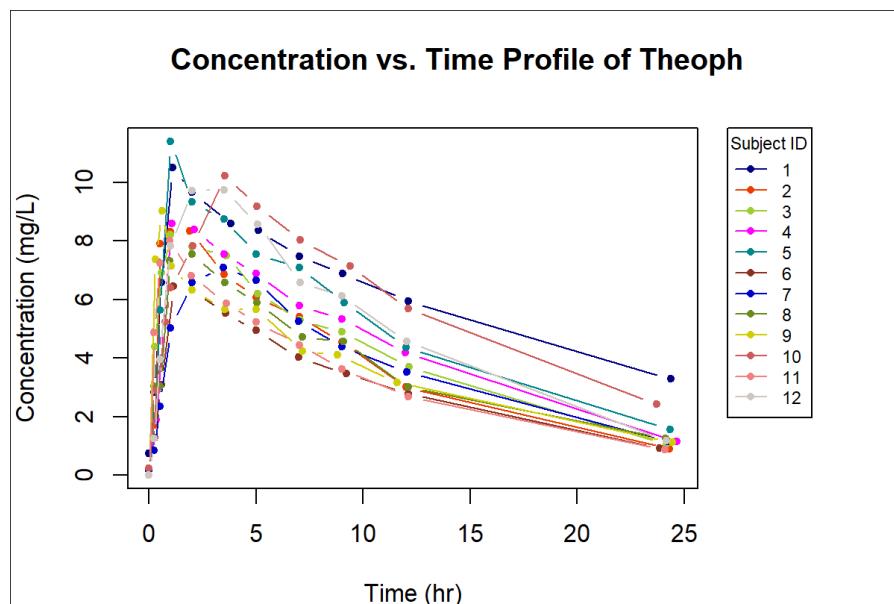


FIGURE 5.3: 평균 약동학 파라메터와 그룹 평균 농도-시간 그림 (로그)



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")
```

6.4.1 shiny 앱

웹브라우저를 통해 간단히 비구획분석을 할 수 있는 앱을 개발하였습니다.

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

그 외 약동학과 관련된 몇 가지 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

생물학적 동등성

생물학적동등성시험(bioequivalence test)는 기준 의약품의 특허가 만료된 후, 해당 의약품을 동일하게 개발하여 판매하고자 할 때 수행하는 임상시험이다. [1] 기준 오리지널 의약품(Reference)과 새로 개발한 의약품 즉 시험약(Test)을 교차연구(crossover study)의 형태로 투여한 뒤, 혈중 농도로부터 구한 약동학적 파라미터(pharmacokinetic parameter)를 비교하여 평가하게 된다. 비교평가항목은 검체가 혈액인 경우, 1회 투약 시 AUC_t , C_{max} , 반복투약 시 AUC_τ , $C_{ss,max}$ 를 주로 사용한다. 다만, 니트로글리세린 설하정과 같이 빠른 약효를 나타내는 제제 등은 T_{max} 를 비교평가항목으로 추가하기도 한다.

약동학 파라미터는 로그정규분포(log-normal distribution)을 따르고, 대조약과 시험약의 산출된 곡선하 면적(AUC)과 최대 농도 C_{max} 의 geometric mean ratio가 0.8 ~ 1.25 이내일 때, 약동학적으로 동등하다고 평가하게 된다. [2]

생물학적 동등성을 평가하는데 통계학은 핵심적인 역할을 수행하고 있고, 통계적 분석을 위해서는 컴퓨터 소프트웨어가 필요하다. SAS, SPSS 등과 같은 통계처리 프로그램을 혹은 독자 개발된 프로그램으로 통계적 검정을 실시할 수 있다. [3]

그러나 각각의 소프트웨어가 사용하기 어렵고 과정이 복잡하며 큰 비용이 소모되었다. 특히 약동학 분석 초보자나 통계학 비전공자가 사용하기 어려웠다. 본 저자들은 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니(Shiny) 앱을 사용하여 이 과정을 연속성을 지닌 한 과정으로 통합하였다. 본 연구가 제시하는 방법을 통해 쉽고 정확하고 비용이 들지 않는 빠른 비구획분석과 생물학적 동등성 분석이 가능하다는 것을 보이고자 한다.

생물학적 동등성을 위한 가장 간단한 방법은 BE 패키지[Bae, 2018]를 쓰는 것입니다.

Chow와 Liu의 책의 내용을 충실히 반영하였습니다. [Chow and Liu, 2008] 생물학적 동등성을 위한 수학 식은 다음과 같습니다. (7.1)

$$0.8 < 90\% CI \text{ of } \frac{GM(AUC_{last,test})}{GM(AUC_{last,ref})} < 1.25 \quad (7.1)$$
$$0.8 < 90\% CI \text{ of } \frac{GM(AUC_{last,test})}{GM(AUC_{last,ref})} < 1.25$$

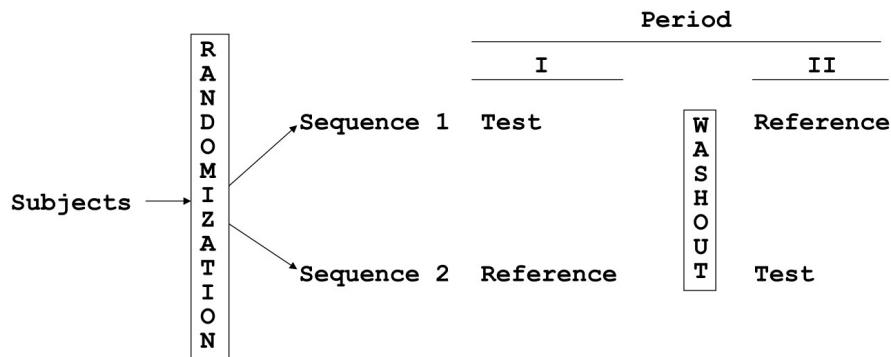
현재로서는 2x2 디자인의 간단한 임상시험 디자인만을 지원하고 있습니다. (그림 7.1)
핵심이 되는 함수는 `beNCA()`입니다.

TABLE 7.1: A example dataset for the bioequivalence test.

SUBJ	GRP	PRD	TRT	AUClast	Cmax	Tmax
1	RT	1	R	5018.927	1043.13	1.04
1	RT	2	T	6737.507	894.21	1.03
2	TR	1	T	4373.970	447.26	1.01
2	TR	2	R	6164.276	783.92	1.98
4	TR	1	T	5592.993	824.42	1.97
4	TR	2	R	5958.160	646.31	0.97

```
knitr:::include_graphics('images/twobytwo.jpg')
```

2 x 2 Crossover Design

**FIGURE 7.1:** 전형적인 2x2 설계

```
## function (Data, Columns = c("AUClast", "Cmax", "Tmax"), rtfName = "")  
## 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

BE 패키지에 내장되어 있는 자료인 NCAResult4BE를 사용하겠습니다.(표 7.1) 33명의 대상자에 대해 2x2 교차설계 임상시험의 약동학 파라미터 AUC_{last} , C_{max} , T_{max} 자료가 정리되어 있습니다.

```

print(be2x2(NCAResult4BE, c("AUClast", "Cmax", "Tmax")), na.print=""))

## $AUClast
## $AUClast$`Analysis of Variance (log scale)`
##           SS DF      MS      F      p
## SUBJECT    2.875497e+00 32 8.985928e-02 3.183942248 0.0008742828
## GROUP      1.024607e-01  1 1.024607e-01 1.145416548 0.2927731856
## SUBJECT(GROUP) 2.773036e+00 31 8.945279e-02 3.169539016 0.0009544080
## PERIOD     3.027399e-05  1 3.027399e-05 0.001072684 0.9740824428
## DRUG        3.643467e-02  1 3.643467e-02 1.290972690 0.2645764201
## ERROR       8.749021e-01 31 2.822265e-02
## TOTAL      3.786834e+00 65
##
## $AUClast$`Between and Within Subject Variability`
##           Between Subject Within Subject
## Variance Estimate          0.03061507   0.02822265
## Coefficient of Variation, CV(%) 17.63193968 16.91883011
##
## $AUClast$`Least Square Means (geometric mean)`
##           Reference Drug Test Drug
## Geometric Means      5092.098 4858.245
##
## $AUClast$`90% Confidence Interval of Geometric Mean Ratio (T/R)`
##           Lower Limit Point Estimate Upper Limit
## 90% CI for Ratio    0.889436    0.9540753 1.023412
##
## $AUClast$`Sample Size`
##           True Ratio=1 True Ratio=Point Estimate
## 80% Power Sample Size      6                  7
##
## $Cmax
## $Cmax$`Analysis of Variance (log scale)`
##           SS DF      MS      F      p
## SUBJECT    2.861492e+00 32 8.942162e-02 2.237604579 0.01367095
## GROUP      9.735789e-05  1 9.735789e-05 0.001054764 0.97429977
## SUBJECT(GROUP) 2.861394e+00 31 9.230304e-02 2.309706785 0.01131826
## PERIOD     4.717497e-03  1 4.717497e-03 0.118046317 0.73348258
## DRUG        6.837756e-03  1 6.837756e-03 0.171101730 0.68198228
## ERROR       1.238856e+00 31 3.996310e-02
## TOTAL      4.112258e+00 65
##
## $Cmax$`Between and Within Subject Variability`
##           Between Subject Within Subject

```

```

## Variance Estimate           0.02616997   0.0399631
## Coefficient of Variation, CV(%)    16.28355371   20.1921690
##
## $Cmax$`Least Square Means (geometric mean)`
##             Reference Drug Test Drug
## Geometric Means      825.5206  808.8778
##
## $Cmax$`90% Confidence Interval of Geometric Mean Ratio (T/R)`
##             Lower Limit Point Estimate Upper Limit
## 90% CI for Ratio  0.9013625     0.9798396   1.065149
##
## $Cmax$`Sample Size`
##             True Ratio=1 True Ratio=Point Estimate
## 80% Power Sample Size          8                      8
##
## $Tmax
## $Tmax$`Wilcoxon Signed-Rank Test`
##   p-value
## 0.2326894
##
## $Tmax$`Hodges-Lehmann Estimate`
##             Lower Limit Point Estimate Upper Limit
## 90% Confidence Interval      -0.33000     -0.03500   0.1050
## 90% Confidence Interval(%)  74.37661     97.28237   108.1529

```

```
knitr::include_graphics('images/fixed-random.jpg')
```

7.1 이론 및 계산방법

7.1.1 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱과 R 패키지

본 분석에서 사용될 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱은 NonCompartEdison, edisonBE 두 종류이다. 비구획분석과 생물학적동등성 통계 분석을 하게 되며 R 기반 [4]으로 프로그래밍 되어 있다. 각각은 NonCompart와 BE라는 이름의 R 패키지 형태로 공개되어 배포되고 있다. R 콘솔에서는 다음을 입력함으로서 각 라이브러리를 불러올 수 있다.

```
install.packages("NonCompart")
install.packages("BE")
```

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.

Random Factor

- 상당히 많은 여러 가지 종에서 골라진 경우
- 예: 개별 환자, 투약일자
- 수준에 따른 차이를 검정하지 않고, 분산(퍼진 정도, variability)만 추정한다.
- 무작위화가 가능한 집단인자(드럼통, 약통)가 있고, 무작위화가 어려운 블록인자(투약일자)가 있다.

FIGURE 7.2: 모수 인자와 변량 인자의 비교

```
library(NonCompart)
library(BE)
```

EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱을 제작하는데 사용한 R 코드 및 자료(datasets)는 <https://github.com/asancpt/edison-noncompart>, <https://github.com/asancpt/edison-BE>에 각각 공개되어 있다.

7.1.2 모형

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{j,k} + C_{(j-1,k)} + \varepsilon_{ijk}$$

이때에 μ : 전체 평균, S_{ik} : k 번째 sequence에서 i 번째 subject의 효과(랜덤), P_j : j 번째 period의 효과(고정), $F_{j,k}$: k 번째 sequence에서 j 번째 period의 제제의 효과(고정), $C_{(j-1,k)}$: k 번째 sequence에서 (j-1) 번째 period의 잔류효과(고정), ε_{ijk} : 오차항으로 정의한다. 이 모델에서 사용하는 가정은 1) $S_{ik} \sim N(0, \sigma^2_S)$, 2) $\varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2_\varepsilon)$, 3) S_{ik} 와 ε_{ijk} 가 독립이라는 세가지이다. 이때 $(\mu_T - \mu_R)$ 에 대한 $(1-2\alpha) \times 100\%$ 신뢰구간이 $\ln(0.8)$, $\ln(1.25)$ 안에 들어가면 두제제가 생물학적으로 동등하다 결론을 내릴 수 있다.

7.1.3 SAS 코드

SAS는 통계 패키지중에서는 가장 방대하고 다양한 분석을 제공하고 전 세계적으로 생물학적동등성의 판단을 위해 표준으로 사용되고 있다. 다음과 같이 2x2 교차설계 자료를 분석하기 위한 SAS 코드 (PROC GLM, PROC MIXED, SAS version 9.4)를 작성하고 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱에서 계산된 결과와 비교하였다.

```

PROC GLM DATA=BE OUTSTAT=STATRES; /* GLM use only complete subjects. */
CLASS SEQ PRD TRT SUBJ;
MODEL LNAUCL = SEQ SUBJ(SEQ) PRD TRT;
RANDOM SUBJ(SEQ)/TEST;
LSMEANS TRT /PDIFF=CONTROL('R') CL ALPHA=0.1 COV OUT=LSOUT;

PROC MIXED DATA=BE; /* MIXED uses all data. */
CLASS SEQ TRT SUBJ PRD;
MODEL LNAUCL = SEQ PRD TRT;
RANDOM SUBJ(SEQ);
ESTIMATE 'T VS R' TRT -1 1 /CL ALPHA=0.1;
ODS OUTPUT ESTIMATES=ESTIM COVPARMS=COVPAR;

```

7.1.4 자료의 형태, 자료의 구성요소

2x2 cross-over design이 가장 기본적인 디자인(통상 RT / TR)으로 사용된다. 피험자를 무작위로 두 군으로 나누어 각 군별로 동일 성분의 대조약과 시험약을 각각 투여(제1기 투약)하고 피험자별로 투약 전후 정해진 시간마다 채혈하고 농도 측정한다. 이전에 투여한 약이 모두 배설될 정도로 충분한 기간 경과(보통 반감기의 5배 이상) 후 각 군별로 대조약과 시험약을 바꾸어 각각 투여하고(제2기 투약) 동일하게 혈액 채취 및 혈중농도 측정하게 된다.

본 논문에서는 위와 같은 시나리오로 시뮬레이션을 통해 얻어진 약동학 파라미터를 사용해 자료가 구성되었고, EDISON 사이언스 앱인 NonCompartEdison에서 입력으로 사용될 자료의 형태는 Table 1와 같다. SEQ (sequence), TRT (treatment), SUBJ (subject), and PRD (period, 기)의 자료가 열 형태로 제시되어야 하며 이는 edisonBE 앱에서 사용되는 약동학 파라미터 자료에도 일종의 primary key로 사용되기 때문에 유사한 형태로 보존되어야 한다. 33명의 대상자의 개인별 농도-시간 그래프는 Figure 1에 나타내었다.

```
knitr:::include_graphics("images/figure-conc-time-curve.png")
```

7.2 결과

7.2.1 NonCompartEdison 앱을 통한 비구획분석

Table 1. An example of the raw concentration-time data used for EDISON Science Apps. The dataset was simulated based on the 2x2 crossover design.

SUBJ	GRP	PRD	TRT	nTIME	TIME	CONC
1	RT	1	R	○	○	○
1	RT	1	R	0.25	0.26	511.3

SUBJ	GRP	PRD	TRT	nTIME	TIME	CONC
1	RT	1	R	0.5	0.46	678.79
1	RT	1	R
1	RT	2	T	0	0	0
1	RT	2	T	0.25	0.25	487.62
1	RT	2	T	0.5	0.48	769.6
...
5	TR	1	T	0	0	0
5	TR	1	T	0.25	0.23	382.79
5	TR	1	T	0.5	0.45	477.03
5	TR	1	T
5	TR	2	R	0	0	0
5	TR	2	R	0.25	0.28	596.98
5	TR	2	R	0.5	0.47	832.76
5	TR	2	R
...

농도-시간 입력 자료(Table 1)는 NonCompartEdison 앱을 통해서 처리되어 약동학 파라미터가 계산되어 표 형태의 출력 자료가 된다. (Table 2) 이것이 다시 edisonBE 앱의 입력자료가 되어 생물학적동등성 분석을 위해 쓰이게 된다.

Table 2. The raw pharmacokinetic data calculated by NonCompartEdison App

SUBJ	GRP	PRD	TRT	AUClast	Cmax	Tmax
1	RT	1	R	5018.927	1043.13	1.04
1	RT	2	T	6737.507	894.21	1.03
2	TR	1	T	4373.97	447.26	1.01
2	TR	2	R	6164.276	783.92	1.98
4	TR	1	T	5592.993	824.42	1.97
4	TR	2	R	5958.16	646.31	0.97
5	TR	1	T	3902.59	803.7	0.8
5	TR	2	R	4620.156	955.3	0.74

7.2.2 edisonBE 앱을 통한 생물학적동등성 판단

약동학 파라미터가 입력 자료가 되어 edisonBE 앱을 통해 처리되고 생물학적동등성 판단을 위한 ANOVA 표, 변이 (variability), Least square mean (LSM), geometric mean ratio (GMR)의 90% 신뢰구간, 샘플 수의 계산이 수행된다. (Figure 2) 본 자료로 계산한 AUClast는 생물학적 동등성 기준을 만족하고 있다.

```
knitr:::include_graphics("assets-paper/figure-2.png")
```

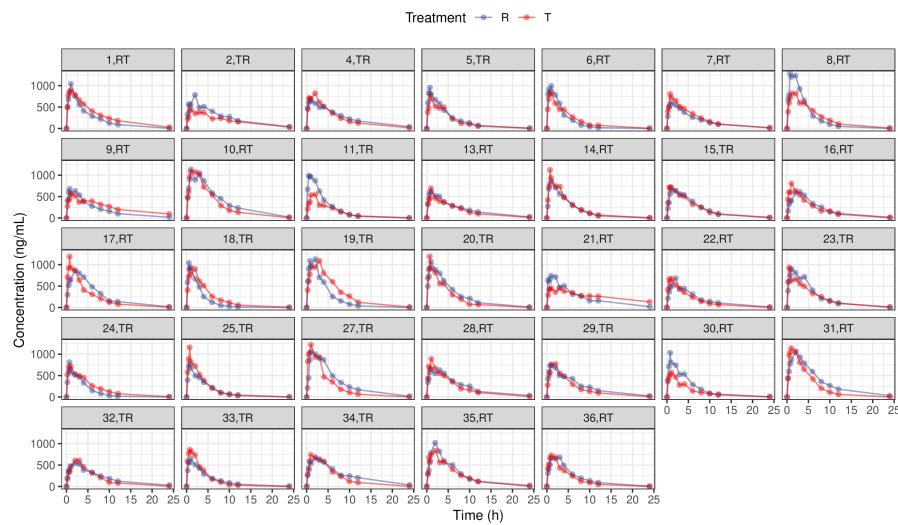


FIGURE 7.3: Concentration-time curves of raw data (N=33)

```
> print(test2x2(NCAResult4BE, "AUClast"), na.print="")
1. ANOVA Table
$`Analysis of Variance (log scale)`
  SS DF MS F p
SUBJECT      2.875497e+00 32 8.985928e-02 3.183942248 0.0008742828
GROUP        1.024607e-01  1 1.024607e-01 1.145416548 0.2927731856
SUBJECT(GROUP) 2.773036e+00 31 8.945279e-02 3.169539016 0.0009544080
PERIOD       3.027399e-05  1 3.027399e-05 0.001072684 0.9740824428
DRUG          3.643467e-02  1 3.643467e-02 1.290972690 0.2645764201
ERROR         8.749021e-01 31 2.822265e-02
TOTAL         3.786834e+00 65

2. Variability
$`Between and Within Subject Variability`
  Between Subject Within Subject
Variance Estimate           0.03061507   0.02822265
Coefficient of Variation, CV(%) 17.63193968 16.91883011

3. LSM
$`Least Square Means (geometric mean)`
  Reference Drug Test Drug
Geometric Means            5092.098   4858.245

4. 90% CI of GMR
$`90% Confidence Interval of Geometric Mean Ratio (T/R)`
  Lower Limit Point Estimate Upper Limit
90% CI for Ratio          0.889436    0.9540753   1.023412

5. Sample size
$`Sample Size`
  True Ratio=1 True Ratio=Point Estimate
80% Power Sample Size      6                      7
```

FIGURE 7.4: Output format of bioequivalence tests performed by BE R package.

7.2.3 90% 신뢰구간의 SAS 결과값과 비교

위 과정으로 얻어진 계산값은 가장 정확하게 생물학적 동등성을 평가하고 있어 표준으로 사용되는 SAS 소프트웨어 결과값과 완전히 동일하였다. (Table 3)

Table 3. Comparison of 90% confidence interval for the ratio of the geometric means of (A) AUClast and (B) Cmax

A

Analysis	Lower Limit	Point Estimate	Upper Limit
EDISON Science App	0.88944	0.95408	1.02341
SAS: PROC GLM	0.88944	0.95408	1.02341
SAS: PROC MIXED	0.88944	0.95408	1.02341

B

Analysis	Lower Limit	Point Estimate	Upper Limit
EDISON Science App	0.90136	0.97984	1.06515
SAS: PROC GLM	0.90136	0.97984	1.06515
SAS: PROC MIXED	0.90136	0.97984	1.06515

7.2.4 샘플 수 계산

BE 페키지를 통한 분석은 Between subject CV 값과 Within Subject CV를 계산한다. 이에 근거하여 80%의 파워로 계산한 샘플수 계산을 수행하며 T/R 비 (ratio) 가 1일 때와 점추정치일 경우를 각각 계산하여 결과를 출력한다. 본 자료로 계산한 AUClast의 개인간 (between subject) CV 값은 17.63%, 개인내 (within subject) CV 값은 16.92%인 것을 알 수 있고 80% 파워로 계산한 샘플 수는 GMR이 1인 경우 6명, 점추정치인 0.95와 같은 경우 7명이 나오게 된다.

```
test2x2(NCAResult4BE, "AUClast")$`Sample Size`
```

```
##                                     True Ratio=1 True Ratio=Point Estimate
## 80% Power Sample Size                   6                               7
```

7.2.5 R 샤크이니 앱

shiny-be는 비구획분석과 생물학적동등성 분석을 웹브라우저에서 할 수 있는 응용소프트웨어로 <http://www.pipetapps.com/shiny-be>에서 무료로 서비스 하고 있다.

```
knitr::include_graphics("images/figure-shiny-be.png")
```

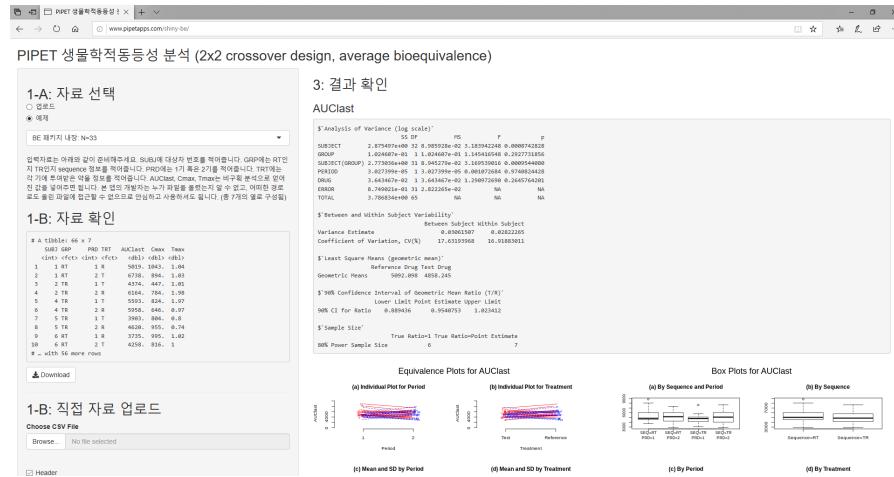


FIGURE 7.5: R 샤이니 앱, shiny-be 접속 화면. <http://www.pipetapps.com/shiny-be>

7.3 논의

```
knitr::include_graphics("images/figure-traditional-proposed.png")
```

본 연구는 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱을 사용해 쉽고 정확하고 비용이 들지 않는 빠른 비구획분석과 생물학적동등성 분석법을 제시하였다. 현재는 이러한 분석을 위해서 여러 상용 소프트웨어를 필요로 하는 복잡한 단계를 거쳐야 한다. (Figure 3) 따라서 분석 시간이 오래 걸리고 많은 비용이 소모되었다. 본 저자들은 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱을 사용하여 이 두 과정을 통합하였고, 이로서 농도-시간 자료로부터 비구획분석과 생물학적동등성 통계 분석까지 연속적으로 가능케 하였다. 본 분석에서 학계와 산업계에서 가장 정확하게 생물학적 동등성을 평가한다고 말하는 SAS통계 패키지와의 비교를 통해 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱을 사용한 생물학적 동등성 분석이 정확한 값을 제시함을 검증할 수 있었다. 학생들의 교육에 효과적인 EDISON 사이언스 앱, R 샤이니 앱으로 개발되어 약리학 과목의 필수항목인 약동학의 교육에의 활용도 기대된다. 또한 임상시험 산업계에서도 많은 비용을 절감할 수 있을 것으로 기대된다. 아직은 2x2 교차 설계에서 얻어진 자료로만 분석이 가능하다는 한계를 갖고 있지만 앞으로 다양한 설계를 갖는 자료가 사용 가능하도록 업데이트가 가능할 것이다.

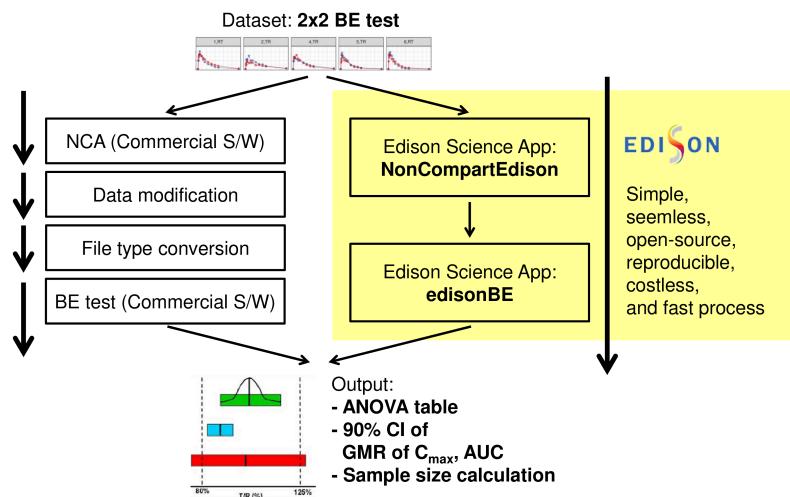


FIGURE 7.6: Comparison between a traditional analysis process (left boxes) and the proposed process (right boxes) using EDISON Science Apps.

본 연구가 제시하는 EDISON 사이언스 앱, R 사이언스 앱을 통한 방법을 통해 정확한 분석을 빠른 시간에 수행할 수 있을 뿐만 아니라 오류를 줄이고 비용을 절감하는 효과를 가져올 수 있다.

1. 식품의약품안전청 식.동등생물의약품 평가 가이드라인. 2009.
2. Chow S-C, Liu J-p. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. Chapman & Hall/CRC biostatistics series, vol 27, 3rd edn. CRC Press, Boca Raton, 2009
3. Yoon S-H, Hwang N-A, Lim Y-C, Lee Y-B, Park J-S. Development of BioEquiv, a Computer Program for the Analysis of Bioequivalence. Journal of Korean Pharmaceutical Sciences 2010;40:1-7. doi: 10.4333/kps.2010.40.1.001.
4. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing. R: A Language and Environment for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/> 2018



8

통계처리

8.1 이 장에서는

생물학적 동등성, 용량 비례성을 확인하는 통계 처리 방법을 알아보겠습니다.

```
library(tidyverse)
library(BE)
library(psych)
```

8.2 기술통계량 구하기

앞서 3장에서 구한 Theoph_nca를 갖고 기술 통계량(평균, 표준편차, 최소값, 최대값, skewness, kurtosis)을 구해보겠습니다. psych::describe() 함수를 사용하면 간단히 구할 수 있습니다.

```
desc_stat_Theoph_nca <- describe(Theoph_nca) %>%
  select(n, mean, sd, min, max, skew, kurtosis)

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

	n	mean	sd	min	max	skew	kurtosis
ID*	12	6.50	3.61	1.00	12.00	0.00	-1.50
bo*	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
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
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

8.3 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
400,403,5800,26700
400,404,5760,28884'

sad_indi_pk <- read_csv(dp_data)
knitr::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,
```

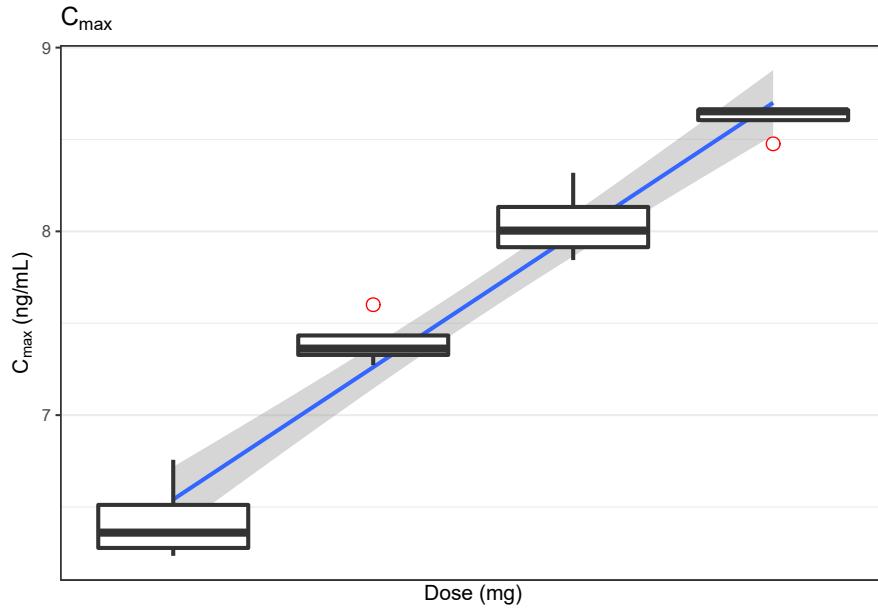
TABLE 8.1: 16명의 C max , AUC last

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

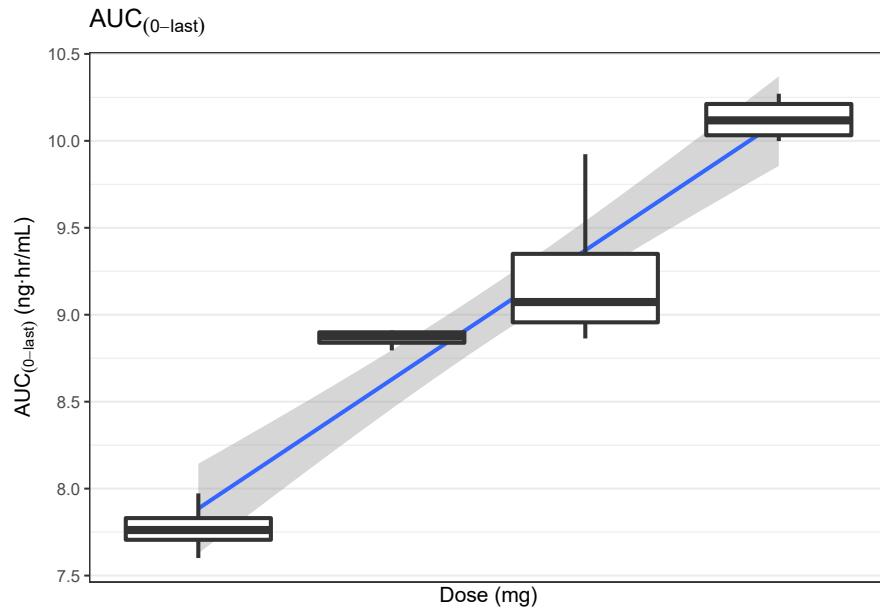
```

        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') %>% select(1, 'estimate',
    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('%0.2f-%0.2f', X2.5.., X97.5..)) %>%
    select(parameters, est, ci, r.squared, p.value)
}

fit_cmax <- lm(formula = Cmax ~ Dose, data = sad_indi_pk_log)
fit_auctlast <- lm(formula = AUCLast ~ Dose, data = sad_indi_pk_log)

bind_rows(calc_dp(param = 'Cmax', fit = fit_cmax),
          calc_dp(param = 'AUCLast', fit = fit_auctlast))

## # A tibble: 2 x 5
##   parameters est      ci    r.squared  p.value
##   <chr>     <chr>    <chr>      <dbl>    <dbl>
## 1 Cmax      1.04 (0.06) 0.90-1.18    0.949  1.80e-10

```

8.3 Dose Proportionality

51

2 AUClast 1.07 (0.09) 0.87-1.27 0.905 1.49e- 8



9

결론

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 값을 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 산출해 내었지만, 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 되어 있는 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.

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.

R 내에서 자료 프렙, 비구획분석, 보고서 작성, 및 그림까지 그릴 수 있으므로 빠르고 효과적임. 만약 자료의 오류나 변화가 생겼을 때 수정이 쉽다. 계산 방식의 변경이 있을 때 (Linear에서 Log로 변경 원할 때) 역시 마찬가지이다. SDTM의 PPTESTCD를 사용하므로 PP도메인 구성하기 쉽다. 변경할 때 추가적인 비용이 안든다. 현재 practice는 Winnonlin에서 나온 것을 일일히 변경해야 하는데 이 작업은 약동학자라도 SDTM에 대한 이해가 없이는 이 작업이 쉽지 않다. R을 통해 NCA를 해주는 패키지가 많지만 SDTM 자료 형태로 결과를 계산하거나, pkr처럼 인풋으로 받을 수 있는 패키지는 없다. 상용 소프트웨어도 마찬가지이다. 모든 것이 무료이고 소스코드가 공개되어 있으므로 약동학을 공부할 수 있다. 추가적으로 소프트웨어가 확장할 여지가 크다.

A

Phoenix WinNonLin 과 결과 비교

A.1 Conclusion

*There is no discrepancy between results from NonCompart and WinNonlin. We also performed multiple analyses with the real clinical trial datasets and have found no differences (data not shown: confidential). Noncompartmental analysis performed by the open-source R package, NonCompart can be **qualified and validated** enough to acquire the identical results of the commercial software, WinNonlin.*

Please report issues regarding validation of the R package to <https://github.com/asancpt/NonCompart-tests/issues>.



B

기타 비구획분석 소프트웨어

B.1 이 장에서는

이 장에서는 몇 가지 NCA 용 소프트웨어(상용 소프트웨어, R 패키지)를 비교하고 분석하여 그 결과와 사용법의 공통점과 차이점을 알아볼 것입니다. 특별히 Theoph 데이터셋에서 C_{max} , AUC_{inf} 가 동일하게 나오는지 초점을 맞추어 살펴보겠습니다.

```
library(tidyverse)
```

B.2 Certara Phoenix WinNonLin

<https://www.certara.com/software/pkpd-modeling-and-simulation/phoenix-winnonlin/>

B.2.1 Pros

- Validated for several years
- Industry standard
- Versatile unit setting
- Easy using by GUI
- Generating plots supported

B.2.2 Cons

- Expensive (~several thousand dollars)
- Not suitable for reproducible research
- CDISC SDTM not compatible (input and output)

B.3 R package: PKNCA

Automation of Noncompartmental Analysis in R <https://github.com/billdenney/pknca>

B.3.1 ISoP Pharmacometrics Study Group Presentation

- 강의 동영상 <https://www.youtube.com/watch?v=WCmFrheYtcc>
- 프로젝트 <https://github.com/billdenney/pknca>
- Package <https://cran.r-project.org/web/packages/PKNCA/>
 - 예제 R Markdown 파일 : <https://github.com/billdenney/pknca/tree/master/vignettes>
- PPT 파일
- PKNCA 패키지란 무엇인가? * Pharmacokinetic(PK) data를 위한 모든 noncompartmental analysis (NCA) 계산이 가능한 R용 패키지

```
library(devtools)
install_github("billdenney/pknca")
```

B.3.2 오픈소스 NCA - 지금이 적기이다.

- Data standards 가 점점 많아짐
- CDISC/SDTM 가 FDA requirement
- CDISC ADaM working group is standardizing NCA data set (ADNCA) |
 - CDISC SDTM pharmacokinetic concentration (PC) and pharmacokinetic parameter (PP) domains have been standardized
- 우리도 R로 NCA?
 - Organizes concentration/time and dose/time data
- Predicts what you most likely need from NCA parameters from the concentration and dosing data.
- Allows user control of all NCA parameter and summary calculations
- Calculates all (standard) NCA parameters (Targeting the SDTM PK 파라메터)
- 한계
 - 그래픽 못그림
 - 파라메터의 statistics 못구함(곧 가능 추가할듯)
- NCA 파라메터 계산 가능 (Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, AUMC, half-life, ...)
- NCA-related calculations (Superposition, Concentration interpolation/extrapolation (with AUC methods), Time to steady-state)
- SDTM PP-READY OUTPUT 가능
- 인풋에서 아웃풋까지 TRACK 가능하다.
- 800개 넘는 테스트 케이스가 있음.
- Github에서 모두 다운로드 가능

- CRAN에 package 올라왔다. (0.7) <https://cran.r-project.org/web/packages/PKNCA/>
 - wdenney@humanpredictions.com¹ 으로 메일 보내라
- 모든게 오픈이기 때문에 Github에서 기여 환영
- RStudio를 사용한 Hands-on 실습
- Example-theophylline.Rmd
 - Theophylline 농도를 가지고 PK Parameter 구하는 법
 - <https://raw.githubusercontent.com/billdenney/pknca/master/vignettes/Example-theophylline.Rmd>
 - 이 파일을 RStudio에서 실행해본다.
 - 이후 article에서 분석할 것입니다.
- Superposition.Rmd
 - <https://raw.githubusercontent.com/billdenney/pknca/master/vignettes/Superposition.Rmd>
 - 이 파일을 RStudio에서 실행해본다.
- PKNCA.options() 모든 옵션을 볼 수 있다.

B.3.3 Pros

- Open source and free of charge
- CDISC SDTM semi compatible (output)
- Calculate partial(interval) AUC with 'linear' or 'log' interpolation method but in a cumbersome way

B.3.4 Cons

- CDISC SDTM not compatible (input)
- More tests required
- Experience with R language required
- Generating plots not supported for now (To be supported soon)

```
library(PKNCA)

my.conc <- PKNCAconc(as.data.frame(Theoph), conc~Time|Subject)
d.dose <- unique(datasets::Theoph[datasets::Theoph$Time == 0,
                                         c("Dose", "Time", "Subject")])
my.dose <- PKNCAdose(d.dose, Dose~Time|Subject)
my.data.automatic <- PKNCAdata(my.conc, my.dose)
my.results.automatic <- pk.nca(my.data.automatic)
my.results.automatic$result %>% filter(grepl(pattern = "cmax|aucinf", PPTESTCD)) %>%
  arrange(PPTESTCD)

##      start end Subject    PPTESTCD    PPORRES exclude
```

¹<mailto:wdenney@humanpredictions.com>

```

## 1      0 Inf      1 aucinf.obs 214.92363 <NA>
## 2      0 Inf      2 aucinf.obs 97.37793 <NA>
## 3      0 Inf      3 aucinf.obs 106.12767 <NA>
## 4      0 Inf      4 aucinf.obs 114.21620 <NA>
## 5      0 Inf      5 aucinf.obs 136.30473 <NA>
## 6      0 Inf      6 aucinf.obs 82.17588 <NA>
## 7      0 Inf      7 aucinf.obs 100.98763 <NA>
## 8      0 Inf      8 aucinf.obs 102.15330 <NA>
## 9      0 Inf      9 aucinf.obs 97.52000 <NA>
## 10     0 Inf     10 aucinf.obs 167.86003 <NA>
## 11     0 Inf     11 aucinf.obs 86.90262 <NA>
## 12     0 Inf     12 aucinf.obs 125.83154 <NA>
## 13     0 Inf          1 cmax 10.50000 <NA>
## 14     0 Inf          2 cmax 8.33000 <NA>
## 15     0 Inf          3 cmax 8.20000 <NA>
## 16     0 Inf          4 cmax 8.60000 <NA>
## 17     0 Inf          5 cmax 11.40000 <NA>
## 18     0 Inf          6 cmax 6.44000 <NA>
## 19     0 Inf          7 cmax 7.09000 <NA>
## 20     0 Inf          8 cmax 7.56000 <NA>
## 21     0 Inf          9 cmax 9.03000 <NA>
## 22     0 Inf         10 cmax 10.21000 <NA>
## 23     0 Inf         11 cmax 8.00000 <NA>
## 24     0 Inf         12 cmax 9.75000 <NA>

```

```
summary(my.results.automatic)
```

```

##   start end N    auclast        cmax           tmax    half.life aucinf.obs
##       0 24 12 74.6 [24.3]          .          .
##       0 Inf 12          . 8.65 [17.0] 1.14 [0.630, 3.55] 8.18 [2.12] 115 [28.4]
##
## Caption: auclast, cmax, aucinf.obs: geometric mean and geometric coefficient of variati

```

B.4 R package: ncappc

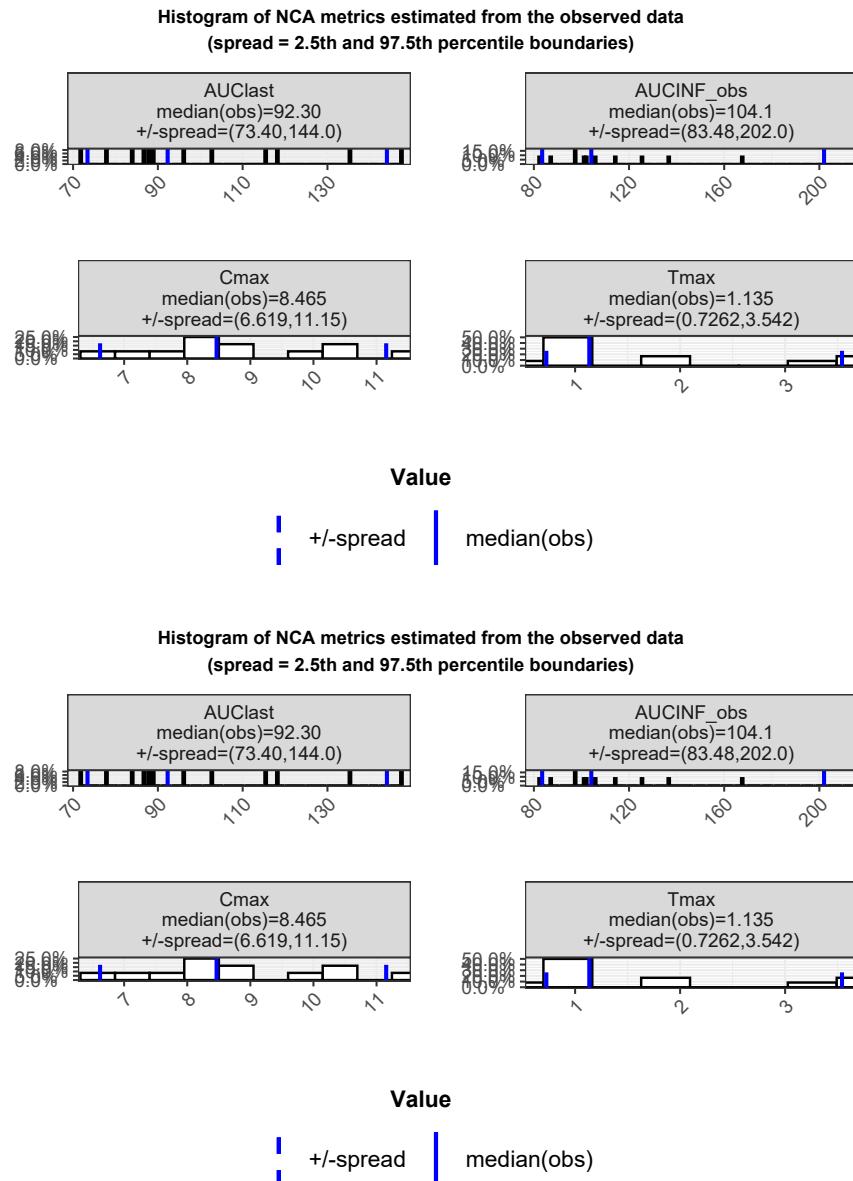
NCA Calculation and Population PK Model Diagnosis [Acharya et al., 2016]

<https://cran.r-project.org/web/packages/ncappc/index.html> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000291>

```
#install.packages("ncappc")
library(ncappc)

Theoph %>%
  rename(ID = Subject,
         TIME = Time,
         DV = conc) %>%
  write_csv('Theoph_ncappc.csv')

Theoph_ncappc_results <- ncappc(obsFile = 'Theoph_ncappc.csv',
                                 onlyNCA = TRUE,
                                 extrapolate = TRUE,
                                 printOut = FALSE,
                                 evid = FALSE,
                                 psnOut=FALSE)
```



B.5 R package: PK

Basic Non-Compartmental Pharmacokinetics

<https://cran.r-project.org/web/packages/PK/index.html>

```
#install.packages("PK")
library(PK)
```

B.6 Kinetica

B.7 Scientist

B.8 PKSolver

B.9 Summary



C

R에 내장된 자료의 비구획분석 보고서

C.1 Theoph의 보고서

ID=6

NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
Package version 0.4.2 (2019-09-27 KST)
R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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 0.4.2 (2019-09-27 KST)

```
R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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    0.0000    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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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 % Extrapolation 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

```
ID=4
```

```
NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
Package version 0.4.2 (2019-09-27 KST)
R version 4.0.1 (2020-06-06)
```

```
Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul
```

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 % Extrapo lation ation 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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

```

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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
0.3000    7.3700
0.6300    9.0300
1.0500    7.1400
2.0200    6.3300
3.5300    5.6600
5.0200    5.6700
7.1700    4.2400
8.8000 *   4.1100    4.0512 +5.880e-02
11.6000 *  3.1600    3.2160 -5.597e-02
24.4300 *  1.1200    1.1165 +3.517e-03
                                         0.0000    0.0000
                                         1.1055    0.3316
                                         3.8115    1.6351
                                         7.2072    4.4042
                                         13.7402   14.2417
                                         22.7926   38.9804
                                         31.2335   75.0705
                                         41.8867   138.3495
                                         48.6920   192.6031
                                         58.8700   294.5567
                                         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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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

AUCIFF	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 h2*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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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 % Extrapolation 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 0.4.2 (2019-09-27 KST)
 R version 4.0.1 (2020-06-06)

Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul

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
```

```
NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS REPORT
Package version 0.4.2 (2019-09-27 KST)
R version 4.0.1 (2020-06-06)
```

```
Date and Time: 2020-06-19 11:53:28 Asia/Seoul
```

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 % Extrapolation 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

D

지원

패키지와 관련한 모든 의문은 [shan@acp.kr¹](mailto:shan@acp.kr) / +82-2-3010-4614 으로 연락 주시면
빠르게 도움 드리겠습니다. 혹은 StackOverflow²에 영어로 질문 올려주시고 링크를
보내주시면 더 좋습니다.

¹<mailto:shan@acp.kr>

²<https://stackoverflow.com>



E

세션 정보

```
devtools::session_info()

## - Session info -----
## setting value
## version R version 4.0.1 (2020-06-06)
## os       Windows 10 x64
## system  x86_64, mingw32
## ui       RTerm
## language (EN)
## collate Korean_Korea.949
## ctype    Korean_Korea.949
## tz       Asia/Seoul
## date    2020-06-19
##
## - Packages -----
## package      * version  date     lib source
## assertthat    0.2.1    2019-03-21 [1] CRAN (R 4.0.0)
## backports     1.1.7    2020-05-13 [1] CRAN (R 4.0.0)
## BE           * 0.1.1    2018-07-19 [1] CRAN (R 4.0.0)
## binr          * 1.1     2015-03-10 [1] CRAN (R 4.0.0)
## blob          1.2.1    2020-01-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## bookdown     0.19.1    2020-06-11 [1] Github (rstudio/bookdown@fd8dac6)
## broom         * 0.5.6    2020-04-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## Cairo          1.5-12   2020-04-11 [1] CRAN (R 4.0.0)
## callr          3.4.3    2020-03-28 [1] CRAN (R 4.0.0)
## cellranger    1.1.0    2016-07-27 [1] CRAN (R 4.0.0)
## checkmate     * 2.0.0    2020-02-06 [1] CRAN (R 4.0.0)
## cli            2.0.2    2020-02-28 [1] CRAN (R 4.0.0)
## codetools      0.2-16   2018-12-24 [2] CRAN (R 4.0.1)
## colorspace     1.4-1    2019-03-18 [1] CRAN (R 4.0.0)
## crayon         1.3.4    2017-09-16 [1] CRAN (R 4.0.0)
## curl            4.3     2019-12-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
## DBI             1.1.0    2019-12-15 [1] CRAN (R 4.0.0)
## dbplyr         1.4.4    2020-05-27 [1] CRAN (R 4.0.0)
```

```
## desc      1.2.0   2018-05-01 [1] CRAN (R 4.0.0)
## devtools   2.3.0   2020-04-10 [1] CRAN (R 4.0.0)
## digest     0.6.25  2020-02-23 [1] CRAN (R 4.0.0)
## dplyr      * 1.0.0  2020-05-29 [1] CRAN (R 4.0.0)
## ellipsis    0.3.1   2020-05-15 [1] CRAN (R 4.0.0)
## evaluate    0.14   2019-05-28 [1] CRAN (R 4.0.0)
## fansi       0.4.1   2020-01-08 [1] CRAN (R 4.0.0)
## farver      2.0.3   2020-01-16 [1] CRAN (R 4.0.0)
##forcats     * 0.5.0  2020-03-01 [1] CRAN (R 4.0.0)
## foreign     * 0.8-80 2020-05-24 [2] CRAN (R 4.0.1)
## forestplot  * 1.9   2019-06-24 [1] CRAN (R 4.0.0)
## fs          1.4.1   2020-04-04 [1] CRAN (R 4.0.0)
## generics    0.0.2   2018-11-29 [1] CRAN (R 4.0.0)
## ggplot2     * 3.3.1  2020-05-28 [1] CRAN (R 4.0.0)
## glue         1.4.1   2020-05-13 [1] CRAN (R 4.0.0)
## gridExtra    2.3    2017-09-09 [1] CRAN (R 4.0.0)
## gtable       0.3.0   2019-03-25 [1] CRAN (R 4.0.0)
## haven        2.3.1   2020-06-01 [1] CRAN (R 4.0.0)
## highr         0.8    2019-03-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## hms          0.5.3   2020-01-08 [1] CRAN (R 4.0.0)
## htmltools    0.4.0   2019-10-04 [1] CRAN (R 4.0.0)
## httr          1.4.1   2019-08-05 [1] CRAN (R 4.0.0)
## jsonlite     1.6.1   2020-02-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
## knitr        * 1.28.7 2020-06-11 [1] Github (yihui/knitr@12219b1)
## labeling     0.3    2014-08-23 [1] CRAN (R 4.0.0)
## lattice       0.20-41 2020-04-02 [2] CRAN (R 4.0.1)
## lifecycle    0.2.0   2020-03-06 [1] CRAN (R 4.0.0)
## lubridate    1.7.9   2020-06-08 [1] CRAN (R 4.0.0)
## magrittr     * 1.5    2014-11-22 [1] CRAN (R 4.0.0)
## Matrix        1.2-18  2019-11-27 [2] CRAN (R 4.0.1)
## memoise       1.1.0   2017-04-21 [1] CRAN (R 4.0.0)
## mgcv          1.8-31  2019-11-09 [2] CRAN (R 4.0.1)
## mnormt        2.0.0   2020-06-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
## modelr        0.1.8   2020-05-19 [1] CRAN (R 4.0.0)
## munsell       0.5.0   2018-06-12 [1] CRAN (R 4.0.0)
## ncappc        * 0.3.0  2018-08-24 [1] CRAN (R 4.0.0)
## ncar          * 0.4.2  2019-09-27 [1] CRAN (R 4.0.0)
## nlme          3.1-148 2020-05-24 [2] CRAN (R 4.0.1)
## NonCompart   * 0.4.7  2020-05-27 [1] CRAN (R 4.0.0)
## pacman        * 0.5.1  2019-03-11 [1] CRAN (R 4.0.0)
## pillar        1.4.4   2020-05-05 [1] CRAN (R 4.0.0)
## PK            * 1.3-5  2020-04-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
## pkgbuild     1.0.8   2020-05-07 [1] CRAN (R 4.0.0)
## pkgconfig     2.0.3   2019-09-22 [1] CRAN (R 4.0.0)
## pkgload       1.1.0   2020-05-29 [1] CRAN (R 4.0.0)
```

```
## PKNCA      * 0.9.4    2020-06-01 [1] CRAN (R 4.0.0)
## pkr        * 0.1.2    2018-06-04 [1] CRAN (R 4.0.0)
## plyr       1.8.6     2020-03-03 [1] CRAN (R 4.0.0)
## PopED       0.5.0     2020-06-13 [1] CRAN (R 4.0.0)
## prettyunits 1.1.1     2020-01-24 [1] CRAN (R 4.0.0)
## processx    3.4.2     2020-02-09 [1] CRAN (R 4.0.0)
## ps          1.3.3     2020-05-08 [1] CRAN (R 4.0.0)
## psych      * 1.9.12.31 2020-01-08 [1] CRAN (R 4.0.0)
## purrr      * 0.3.4     2020-04-17 [1] CRAN (R 4.0.0)
## R.methodsS3 1.8.0     2020-02-14 [1] CRAN (R 4.0.0)
## R.oo         1.23.0    2019-11-03 [1] CRAN (R 4.0.0)
## R6           2.4.1     2019-11-12 [1] CRAN (R 4.0.0)
## Rcpp         1.0.4.6   2020-04-09 [1] CRAN (R 4.0.0)
## readr       * 1.3.1     2018-12-21 [1] CRAN (R 4.0.0)
## readxl      * 1.3.1     2019-03-13 [1] CRAN (R 4.0.0)
## remotes     2.1.1     2020-02-15 [1] CRAN (R 4.0.0)
## reprex      0.3.0     2019-05-16 [1] CRAN (R 4.0.0)
## reshape2    1.4.4     2020-04-09 [1] CRAN (R 4.0.0)
## rlang        0.4.6     2020-05-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
## rmarkdown   2.2        2020-05-31 [1] CRAN (R 4.0.0)
## rprojroot   1.3-2     2018-01-03 [1] CRAN (R 4.0.0)
## rstudioapi  0.11      2020-02-07 [1] CRAN (R 4.0.0)
## rtf          * 0.4-14.1  2020-03-22 [1] CRAN (R 4.0.0)
## rvest        0.3.5     2019-11-08 [1] CRAN (R 4.0.0)
## scales       1.1.1     2020-05-11 [1] CRAN (R 4.0.0)
## sessioninfo 1.1.1     2018-11-05 [1] CRAN (R 4.0.0)
## stringi      1.4.6     2020-02-17 [1] CRAN (R 4.0.0)
## stringr      * 1.4.0     2019-02-10 [1] CRAN (R 4.0.0)
## testthat     2.3.2     2020-03-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
## tibble       * 3.0.1     2020-04-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## tidyverse    * 1.1.0     2020-05-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## tidyselect   1.1.0     2020-05-11 [1] CRAN (R 4.0.0)
## tidyverse    * 1.3.0     2019-11-21 [1] CRAN (R 4.0.0)
## tmvnsim     1.0-2      2016-12-15 [1] CRAN (R 4.0.0)
## usethis      1.6.1     2020-04-29 [1] CRAN (R 4.0.0)
## utf8          1.1.4     2018-05-24 [1] CRAN (R 4.0.0)
## vctrs        0.3.1     2020-06-05 [1] CRAN (R 4.0.0)
## webshot      0.5.2     2019-11-22 [1] CRAN (R 4.0.0)
## withr        2.2.0     2020-04-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## xfun          0.14      2020-05-20 [1] CRAN (R 4.0.0)
## xml2          1.3.2     2020-04-23 [1] CRAN (R 4.0.0)
## xtable       1.8-4      2019-04-21 [1] CRAN (R 4.0.0)
## yaml          2.2.1     2020-02-01 [1] CRAN (R 4.0.0)
## zoo          * 1.8-8      2020-05-02 [1] CRAN (R 4.0.0)
##
```

```
## [1] C:/Users/cmc/Rlib  
## [2] C:/Program Files/R/R-4.0.1/library
```

참고문헌



Bibliography

- Chayan Acharya, Andrew C. Hooker, Gülbeyaz Yıldız Türkyilmaz, Siv Jönsson, and Mats O. Karlsson. A diagnostic tool for population models using non-compartmental analysis: The ncappc package for r. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 127:83 – 93, 2016. ISSN 0169-2607. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.01.013>. URL www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715300262.
- Kyun-Seop Bae. *BE: Bioequivalence Study Data Analysis*, 2018. URL <https://CRAN.R-project.org/package=BE>. R package version 0.1.1.
- Kyun-Seop Bae. *ncar: Noncompartmental Analysis for Pharmacokinetic Report*, 2019. URL <https://CRAN.R-project.org/package=ncar>. R package version 0.4.2.
- Kyun-Seop Bae. *NonCompart: Noncompartmental Analysis for Pharmacokinetic Data*, 2020. URL <https://CRAN.R-project.org/package=NonCompart>. R package version 0.4.7.
- Kyun-Seop Bae and Jee Eun Lee. *pkr: Pharmacokinetics in R*, 2018. URL <https://CRAN.R-project.org/package=pkr>. R package version 0.1.2.
- S.C. Chow and J. Liu. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. CRC Press, 2008. ISBN 9781420011678. URL <https://books.google.co.kr/books?id=KtKJFGJeV3MC>.
- Johan Gabrielsson. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis : concepts and applications*. Apotekarsocieteten, Stockholm, 2016. ISBN 978-9198299106.
- Lionel Henry and Hadley Wickham. *purrr: Functional Programming Tools*, 2020. URL <https://CRAN.R-project.org/package=purrr>. R package version 0.3.4.
- Kirill Müller and Hadley Wickham. *tibble: Simple Data Frames*, 2020. URL <https://CRAN.R-project.org/package=tibble>. R package version 3.0.1.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. URL <https://www.R-project.org/>.
- Malcolm Rowland. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications*. Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2011. ISBN 0781750091.

- Hadley Wickham. *tidyverse: Easily Install and Load the 'Tidyverse'*, 2019. URL <https://CRAN.R-project.org/package=tidyverse>. R package version 1.3.0.
- Hadley Wickham and Lionel Henry. *tidyr: Tidy Messy Data*, 2020. URL <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>. R package version 1.1.0.
- Hadley Wickham, Jim Hester, and Romain Francois. *readr: Read Rectangular Text Data*, 2018. URL <https://CRAN.R-project.org/package=readr>. R package version 1.3.1.
- Hadley Wickham, Winston Chang, Lionel Henry, Thomas Lin Pedersen, Kohske Takahashi, Claus Wilke, Kara Woo, Hiroaki Yutani, and Dewey Dunnington. *ggplot2: Create Elegant Data Visualisations Using the Grammar of Graphics*, 2020a. URL <https://CRAN.R-project.org/package=ggplot2>. R package version 3.3.1.
- Hadley Wickham, Romain Francois, Lionel Henry, and Kirill Muller. *dplyr: A Grammar of Data Manipulation*, 2020b. URL <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>. R package version 1.0.0.