

## 난소암 환자에서 반코마이신의 임상약물동태

김양우 · 최준식 · 이진환 · 박재영 · 최병철 · 범진필<sup>a</sup>  
조선대학교 약학대학, <sup>a</sup>조선대학교 간호전문대학

### Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin in Ovarian Cancer Patients

Yang Woo Kim, Jun Shik Choi, Jin Hwan Lee, Jae Young Park,  
Byong Chul Choi, and Jin Pil Burm<sup>a</sup>

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

<sup>a</sup>College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea

The purpose of this study was to determine pharmacokinetic parameters of vancomycin using the compartment model dependent and compartment model independent analysis in 6 Korean normal volunteers and 8 ovarian cancer patients. Vancomycin was administered 1.0 g bolus by IV infusion over 60 minutes. The elimination rate constant ( $\beta$ ), volume of distribution (Vd), total body clearance (CLt), and area under the plasma level-time curve (AUC) of vancomycin in normal volunteers using the compartment model dependent analysis were  $0.150 \pm 0.030 \text{ hr}^{-1}$ ,  $32.9 \pm 2.81 \text{ L/kg}$ ,  $5.36 \pm 0.63 \text{ L/hr}$ , and  $186.5 \pm 20.5 \text{ } \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ , respectively. The  $\beta$ , Vd, CLt, and AUC of vancomycin in ovarian cancer patients using the compartment model dependent analysis were  $0.109 \pm 0.008 \text{ hr}^{-1}$ ,  $41.5 \pm 3.01 \text{ L/kg}$ ,  $4.58 \pm 0.57 \text{ L/hr}$  and  $218.3 \pm 22.9 \text{ } \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ , respectively. There were significant differences ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) in  $\beta$ , Vd, CLt, and AUC between normal volunteers and ovarian cancer patients. The elimination rate constant (Kel), CLt, and AUC of vancomycin in normal volunteers using the compartment model independent analysis were  $0.152 \pm 0.022 \text{ hr}^{-1}$ ,  $5.77 \pm 0.75 \text{ L/hr}$ , and  $173.2 \pm 22.5 \text{ } \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ , respectively. The Kel, CLt, and AUC of vancomycin in ovarian cancer patients using the compartment model independent analysis were  $0.126 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$ ,  $4.96 \pm 0.55 \text{ L/hr}$ , and  $201.7 \pm 25.6 \text{ } \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ , respectively. There were significant differences ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) in Kel, CLt, and AUC between normal volunteers and ovarian cancer patients. And also, there was significant difference ( $p < 0.05$ ) in Kel of vancomycin in ovarian cancer patients between the compartment model dependent and independent analysis. It is necessary for effective dosage regimen of vancomycin in ovarian cancer patient to use these population parameters. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(1): 13-18)

□ Keywords – Clinical pharmacokinetics, Vancomycin, Ovarian cancer, Compartment model dependent analysis, Compartment model independent analysis

반코마이신은 글리코펩타이드계 항균제로 세균의 세포벽합성을 저해하여 항균력을 나타내며<sup>1,2)</sup> *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium*속 등 그람양성균과 폐니실린, 세파로스포린 내성균주에 대해서도 유효하다.<sup>3-9)</sup> 이 약물은 안전역이 좁고 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효과를 높이기 위해 치료적 약물모니터링(therapeutic

drug monitoring, TDM)를 통한 투여계획이 필요하다.

반코마이신의 중요한 독성은 귀 및 신장독성이 있는데, peak농도가 장기간 지속적으로 80~100  $\mu\text{g/ml}$  이상일 때 그리고 trough농도가 10~12  $\mu\text{g/ml}$  이상일 때 나타나기 쉬우며<sup>10-16)</sup> 빠른 속도의 정맥투여에 따른 부작용으로는 저혈압, 홍반성 발진, 천명, 호흡곤란, 담마진 및 소양증등이 일어날 수 있으므로 1시간 이상에 걸쳐 서서히 주입해야 한다.

임상에서 반코마이신의 용량 결정은 환자의 체중, 분포용적, peak농도, 소실속도정수가 필요하며, 등속주입시간, 신기능, 나이 및 질병상태 등을 고려해야

교신저자: 범진필  
501-140 광주광역시 조선대학교 간호전문대학  
TEL. 062-231-7361

한다. 최근에 환자의 모집단(population)에서 표본을 추출하여 그 환자 모집단의 특성을 갖는 모집단 약물 동태학 파라메타를 찾아, 그 환자집단의 개개인에 대한 투여계획을 설정하므로써, 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있는 모집단 약물동태학의 연구가 진행되고 있으며<sup>17-19)</sup> 그리고 인종간의 차이도 보고되고 있다.<sup>20, 21)</sup>

이러한 점을 고려하여 저자들은 암환자의 2차 감염성 합병증 치료에 사용되고 있는 반코마이신을 선택하여 한국인의 정상지원자와 난소암 환자에 있어서 약물동태학 파라메타들을 비교, 검토하여, 난소암 환자 개 개인의 효율적이고 합리적인 투약계획에 이 파라메타를 사용하고자 한다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

반코마이신은 대웅윌리(주) 500 mg 바이알을, 생리 식염수는 중의제약(주) 100cc 백을 사용하였으며, 시약은 TDX-FLX wedge 반코마이신시약, 반코마이신 calibrator, 반코마이신 control 및 X-systems dilution buffer는 Abbott Lab.을 사용하였다. 기기로는 TDX-FLX 분석기(Abbott Lab., TM, USA), 등속주입펌프(Abbott Lab., Plum XL. USA), 원심분리기(X-system 226658, Abbott Lab.) 등을 사용하였다.

#### 정상지원자와 난소암 환자

정상지원자로는 과민반응이 없는 여성 지원자 8명을 대상으로 하였으며, 난소암 환자는 조선대학교부속병원과 광주기독병원 산부인과에 입원 중인 수술전 난소암 환자 6명을 대상으로 하였다. 모든 시험대상자는 시험목적과 방법을 잘 설명한 후, 반코마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치(Scr)를 측정하였으며 체중이 48 kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염증이 있는 환자는 실험에서 제외하였다.

#### 약물투여 및 채혈

난소암 환자의 약물투여는 반코마이신 1g을 생리 식염수 100 ml에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 ml/hr의 속도로 1시간에 걸쳐 등속주입하였으며, 정상지원자도 난소암 환자와 같은 방법으로 투여하였다. 혈액 검체는 등속주입한 후 15, 30분, 1, 3, 7, 11시간에 상완정맥에서 3~4 ml 채혈하였다. 채혈한 혈액 검체는 실온에서 1시간 방치한 후 3,000 rpm에서 10

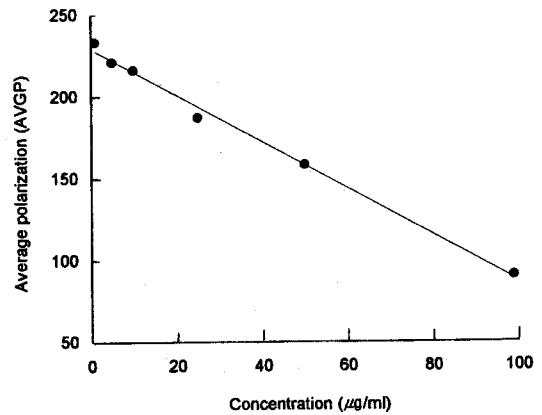


Fig. 1. Standard calibration curve of vancomycin in plasma using TDX-FLX.

분간 원심 분리하여 혈장을 분리하고 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

#### 혈장중 반코마이신농도 분석

혈장중 반코마이신농도는 Schwenzer, K. S.등<sup>22)</sup>의 방법인 fluorescence polarization immunoassay법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 카트리지와 큐벳을 준비한 후, 환자의 혈장을 각각 200 µl씩 거품이 생기지 않도록 카트리지에 넣었다. 여기에 TDX-FLX wedge시약인 반코마이신 항혈장, 반코마이신 형광 tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 형광 polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 측정하였다(Fig. 1).

#### 반코마이신 동태학 분석

컴파트먼트 모델 의존성 분석 - 약물동태학 파라메타는 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승 회귀(nonlinear least square regression) 분석인 MULTI 프로그램으로 분석하였다. 반코마이신의 혈중농도 추이는 2-컴파트먼트 모델에 잘 적용되었으며 다음식으로 약물동태학 파라메타를 구하였다.

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$V_d = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} \times \frac{D}{A + B}$$

$$t_{1/2\beta} = 0.693/\beta$$

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$CL_t = D/AUC$

$\alpha$ ; distribution rate constant ( $hr^{-1}$ )

$\beta$ ; elimination rate constant ( $hr^{-1}$ )

Vd; volume of distribution at steady-state (ml/kg)

D; dose ( $\mu g/kg$ )

$t_{1/2\beta}$ ; elimination half-life (hr)

AUC; area under the plasma level-time curve ( $\mu g/ml \cdot hr$ )

CLt; total body clearance (ml/kg)

**컴파트먼트 모델 비의존성 분석** - 콤파트먼트모델 비의존성 분석으로 Lagrange 방법을 사용하여 LAGRAN 컴퓨터 프로그램<sup>23)</sup>을 이용하였다. 무한대까지의 혈중농도곡선하면적(area under the plasma level-time curve, AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였으며, 소실 속도정수(Kel)는 배설상의 혈중농도의 회귀분석에 의해, 반감기( $t_{1/2}$ )는  $0.693/Kel$ 으로 구했다.

**통계 처리**

반코마이신의 약물동태학 파라메타들에 대한 유의성 검정은 unpaired student's t-test를 하였고 p값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

**실험결과**

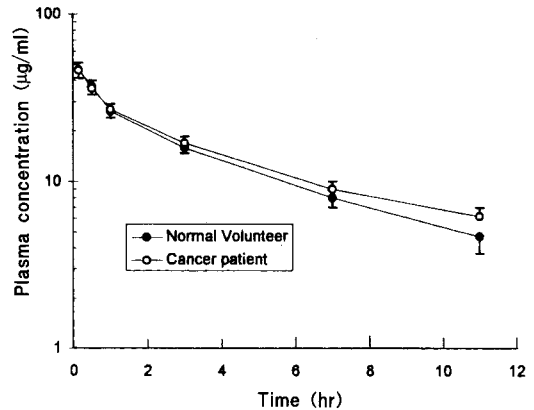
**정상지원자와 난소암 환자**

정상지원자의 나이는 평균 40세(29~52세), 체중은 평균 56.8 kg (52~60 kg), 신장은 평균 160.3 cm (152~170 cm)였다. 난소암 환자의 나이는 평균 47.8세(32~64세), 체중은 평균 54.3 kg (49~60 kg), 신장은 평균 159.2 cm (150~167 cm)였다. 혈청 크레아티닌 농도는 정상지원자와 난소암 환자에서 각각 0.87 및 1.03 mg/ml로 난소암 환자가 약간 높았다(Table 1).

**Table 1. Characteristics of normal volunteers and ovarian cancer patients**

Characteristics	Normal Volunteer	Ovarian Cancer Patient
Number (female)	8	6
Age (year)	40	47.8
Weight (kg)	56.8	54.3
Height (cm)	160.3	159.2
Scr* (mg/dL)	0.87	1.03

Mean  $\pm$  S.D. \*Scr: Serum creatinine concentration



**Fig. 2. Plasma concentration profiles of vancomycin in normal volunteers and ovarian cancer patients. Vancomycin was administered 1.0 g bolus by IV infusion over 60 minutes.**

**반코마이신의 혈장농도**

정상지원자와 난소암 환자의 반코마이신 혈장농도 자료를 Table 2 및 혈장농도곡선을 Fig. 2에 나타내었다. 혈장농도 추이는 2-컴파트먼트 모델을 나타내고 있으며, 투여 후 1시간까지는 혈중농도가 비슷하였다. 3시간부터는 혈중농도가 더 높게 나타났으며 7시간과 11시간에서는 반코마이신의 혈장농도가 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 높았다.

**컴파트먼트 모델 의존성 약물동태학 파라메타 분석**

정상지원자와 난소암 환자의 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승 회귀분석한 약물동태학 파라메타는 Table 3과 같았다. 소실속도정수( $\beta$ )값은 정상지원자에서  $0.150 \pm 0.030 hr^{-1}$ 이었으며 난소암 환자에서  $0.109 \pm 0.008 hr^{-1}$ 로 유의성( $p < 0.01$ )있게 감소하였으며 반감기는 연장되었다. 분포용적(Vd)값은 정상지원자에서  $32.9 \pm 2.81 L/kg$ 이었으며 난소암 환자에서  $41.5 \pm 3.01 L/kg$

**Table 2. Plasma concentration of vancomycin in normal volunteers and ovarian cancer patients**

Time (hr)	Normal Volunteer	Ovarian Cancer Patient
0.25	46.2 $\pm$ 5.10	46.0 $\pm$ 4.98
0.5	36.2 $\pm$ 3.93	36.0 $\pm$ 3.91
1	28.3 $\pm$ 2.11	29.1 $\pm$ 1.76
3	15.9 $\pm$ 1.16	17.0 $\pm$ 1.30
7	7.6 $\pm$ 0.92	8.6 $\pm$ 0.81*
11	4.7 $\pm$ 0.90	6.2 $\pm$ 0.71**

Mean  $\pm$  S.D. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

**Table 3. Compartment model dependent pharmacokinetic parameters of vancomycin in normal volunteers and ovarian cancer patients**

Parameters	Normal Volunteer	Ovarian Cancer Patient
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$0.150 \pm 0.030$	$0.109 \pm 0.008^{**}$
$t_{1/2\beta}$ (hr)	$4.69 \pm 0.90$	$6.08 \pm 0.71^{**}$
Vd (L/kg)	$32.9 \pm 2.81$	$41.5 \pm 3.01^{**}$
CLt (L/hr)	$5.36 \pm 0.63$	$4.58 \pm 0.57^*$
AUC ( $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ )	$186.5 \pm 20.5$	$218.3 \pm 22.9^*$

Mean  $\pm$  S.D. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

**Table 4. Compartment model independent pharmacokinetic parameters of vancomycin in normal volunteers and ovarian cancer patients**

Parameters	Normal Volunteer	Ovarian Cancer Patient
Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )	$0.152 \pm 0.022$	$0.126 \pm 0.012^*$
$t_{1/2}$ (hr)	$4.55 \pm 0.52$	$5.50 \pm 0.69^*$
Vd (L/kg)	$35.5 \pm 4.12$	$37.4 \pm 5.58$
CLt (L/hr)	$5.77 \pm 0.75$	$4.96 \pm 0.55^{**}$
AUC ( $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ )	$173.2 \pm 22.5$	$201.7 \pm 25.6^*$

Mean  $\pm$  S.D. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

로 유의성( $p < 0.01$ )있게 증가하였다. 전신 클리어런스(CLt)값은 정상지원자에서  $5.36 \pm 0.63$  L/hr이었으나 난소암 환자에서  $4.58 \pm 0.57$  L/hr로 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 정상지원자에서  $186.5 \pm 20.5$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 이었으며 난소암 환자에서는  $218.3 \pm 22.9$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다.

#### 컴파트먼트 모델 비의존성 약물동태학 파라메타 분석

정상지원자와 난소암 환자의 반코마이신 혈중농도를 컴파트먼트 모델 비의존성 방법으로 분석한 약물동태학 파라메타는 Table 4와 같았다. 소실속도정수값은 정상지원자에서  $0.152 \pm 0.022$   $\text{hr}^{-1}$ 이었으며 난소암 환자에서  $0.126 \pm 0.012$   $\text{hr}^{-1}$ 로 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였으며 반감기는 연장되었다. 분포용적값은 정상지원자에서  $35.5 \pm 4.12$  L/kg이었으며 난소암 환자에서  $37.4 \pm 5.58$  L/kg로 유의성있는 차는 없었다. 전신 클리어런스값은 정상지원자에서  $5.77 \pm 0.75$  L/hr이었으나 난소암 환자에서  $4.96 \pm 0.55$  L/hr로 유의성( $p < 0.01$ )있게 감소하였다. AUC값은 정상지원자에서  $173.2 \pm 22.5$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 이었으며 난소암 환자에서는  $201.7 \pm 25.6$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다.

## 고 찰

최근 암의 발병이 크게 증가하고 있으며 이들 암환자의 2차 감염을 치료하고 예방하기 위한 항생제의 사용은 질병의 상태와 환자 개개인의 특성을 고려하여 조심스럽게 투여하여야 한다. 임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야 하는 이유는 개체차 즉, 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능에 차이가 있으며 등속주입시간, 병용투여한 약물의 영향, 환자의 질병상태, 흡연, 음주 등의 차이가 있기 때문이다.<sup>24-29</sup> 그래서 암환자의 모집단에서 표본을 추출하여 그 암환자 집단의 특성을 갖는 약물동태학 파라메타를 찾아, 그 환자집단의 개개인에 대해 투여계획을 설정하므로써, 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있다.

반코마이신은 안전역이 좁고 여러가지 부작용으로 TDM이 요구되는 항생제로 일반적으로 2-컴파트먼트 모델 의존성 동태학분석을 하지만,<sup>30,31</sup> 임상에서 혈액 샘플수가 적을 경우 2-컴파트먼트 모델 사용에 문제가 있어 모델 비의존성 분석도 하여 약물동태학 파라메타를 비교하였다.

정상지원자와 난소암 환자의 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 소실속도정수, 반감기, 분포용적, 전신 클리어런스 및 AUC값은 정상지원자와 난소암 환자에서 모두 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있는 차이가 있었다. 컴파트먼트 모델 비의존성 방법으로 분석한 약물동태학 파라메타도 분포용적을 제외한 파라메타들이 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있는 차이를 나타냈다. 이와 같이 정상인의 반코마이신의 약물동태학 파라메타는 난소암 환자집단의 파라메타와는 큰 차이를 나타내므로 일반적으로 사용되는 반코마이신의 파라메타를 환자의 약물 투여계획에 그대로 사용할 경우 부작용 및 효율적인 치료를 할 수가 없다. 난소암 환자의 반코마이신의 혈장농도를 모델 의존성으로 분석한 소실속도정수와 분포용적값은 각각  $0.109 \pm 0.008$   $\text{hr}^{-1}$  및  $41.5 \pm 3.01$  L/kg이었으며, 모델 비의존성으로 분석한 값은 각각  $0.126 \pm 0.012$   $\text{hr}^{-1}$  및  $37.4 \pm 5.58$  L/kg으로 소실속도정수에서 유의성있는 차이가 있었다. 그래서 실제 임상에서 빈번하게 혈액채취를 할 수 없으므로 모델 비의존성 분석을 하거나 또는 최근에 관심이 높아지고 있는 모집단 약물동태학 모델링 방법인 소표본에 이용되는 모수적 방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 비선형 혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling,

NONMEM)방법<sup>32,34</sup>)과 정규분포를 가정하지 않고 대 표본에 이용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood, NPML)방법<sup>35,36</sup>)과 Schumitzky가 개발한 비모수적 최대기대치(nonparametric expected maximum, NPEM)방법<sup>37</sup>)등을 사용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

이상의 결과에서 난소암 환자의 안전하고 합리적인 반코마이신 투여를 위해서는 환자 집단의 약물동태학 파라메타를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

정상지원자 및 난소암 환자에게 반코마이신을 1g 정맥투여한 후 혈중농도를 콤팩트먼트 모델 의존성과 모델 비의존성 방법으로 분석한 결과는 다음과 같다.

1) 정상지원자와 난소암 환자의 반코마이신의 혈장 농도 추이는 2-콤팩트먼트 모델을 나타내고 있으며, 난소암 환자에서 혈중농도가 높게 나타났다.

2) 2-콤팩트먼트 모델 의존성으로 분석한 반코마이신의 소실속도정수, 반감기, 분포용적, 전신 클리어런스 및 AUC값은 정상지원자와 난소암 환자에서 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있는 차이가 있었다.

3) 콤팩트먼트 모델 비의존성으로 분석한 약물동태학 파라메타는 분포용적을 제외한 소실속도정수, 반감기, 전신 클리어런스 및 AUC값은 정상지원자와 난소암 환자에서 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있는 차이가 있었다.

4) 난소암 환자의 반코마이신을 모델 의존성으로 분석한 소실속도정수와 분포용적값은 각각  $0.109 \pm 0.008 \text{ hr}^{-1}$  및  $41.5 \pm 3.01 \text{ L/kg}$ 이었으며, 모델 비의존성으로 분석한 값은 각각  $0.126 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$  및  $37.4 \pm 5.58 \text{ L/kg}$ 으로 소실속도정수에서 유의성있는 차이가 있었다.

5) 이상의 결과에서 난소암 환자의 안전하고 합리적인 반코마이신 투여를 위해서는 환자 집단의 약물동태학 파라메타를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 문 헌

1. Watanakunakorn C. The Antibacterial action of vancomycin. Rev. Infect. Dis., 1982; 3: 210-219.
2. Harris CM, and Kopecka H. Vancomycin structure and transformation. J. Am. Chem. Soc., 1983; 105: 6915-6922.

3. Cook FV, and Farrar WW. Vancomycin revisited. Ann. Intern. Med., 1978; 88: 813-818.
4. Kirby WMM. Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. J. Antimicrob. Chemother., 1984; 14: 73-78.
5. Sorrell TC. Vancomycin therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus. Ann. Intern. Med. 1982; 97: 344-350.
6. Jordan DC, and Reynolds PE. Vancomycin. Antibiotics., 1978; 3: 704-718.
7. Craven DE. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant staphylococcus aureus : comparison with  $\beta$ -lactam antibiotics treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive staphylococcus aureus. J. Infect. Dis., 1983; 147: 137-143.
8. Klastersky J. Vancomycin therapy of oxacillin resistant staphylococcus epidermidis infections. J. Antimicrob. Chemother., 1983; 11: 361-367.
9. Watanakunakorn C. Treatment of infections due to methicillin resistant staphylococcus aureus. Ann. Intern. Med., 1982; 97: 376-378.
10. Kim JK, Yoo DS, Shin HT, Kim ND, Kim JK, Kim GY, and Kim YK. Theophylline clearance of Korean population in comparison with American. J. Kor. Soc. Hosp. Pharm., 1987; 4: 36-39.
11. Shin HT. Development of therapeutic drug monitoring program. J. Kor. Med. Associ., 1988; 31: 369-374.
12. Schumacher GE, and Barr JT. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. Clin. Pharm., 1984; 3: 525-530.
13. Burton ME, Brater DC, and Chen PS. A Bayesian method of aminoglycoside dosing. Clin. Pharmacol. Ther., 1985; 37: 349-357.
14. Chrystn H. Validation of the use of Bayesian analysis in the optimization of gentamicin therapy from the commencement of dosing. Drug. Intell. Clin. Pharm., 1988; 22: 49-53.
15. Hurst A, Yoshinaga M, Mitani G, Foo K, Jelliffe R, and Harrison E. Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. Antimicrob. Agents Chemother., 1990; 34: 1165-1171.
16. Jelliffe RW, Iglesias T, and Hurst AK. Individualizing gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected methods. Data fitting methods and monitoring strategies. Clin. Pharmacokin., 1991; 21: 471-478.
17. Choi JS, Burm JP, and Lee JH. Clinical pharmacokinetics of gentamicin in appendicitis patients. Kor. J. Clin. Pharm., 1995; 2: 1-12.
18. Choi JS, Moon HS, Choi I, and Burm JP. Clinical pharmacokinetics of gentamicin in gastrointestinal surgical patients. Yakhak Hoeji., 1996; 40: 1-9.
19. Choi JS, Chang IH, and Burm JP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in gastric cancer patients. Yakhak Hoeji., 1997; 41: 195-202.

20. Jhee SS, Burm JP, and Gill MA. Comparison of aminoglycoside pharmacokinetics in asian, hispanic, and caucasian patients by using population pharmacokinetic methods. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994; 38: 2073-2077.
21. Burm JP, Choi JS, Jhee S, and Gill MA. Population pharmacokinetics for gentamicin in American and Korean-American appendicitis patients using nonparametric expected maximum algorithm. *Yakhak Hoeji.*, 1995; 39: 103-112.
22. Schwenzler KS. Automated fluorescence polarization immunoassay for monitoring vancomycin. *Ther. Drug Monitor.*, 1983; 5: 341-345.
23. Steimer JL, Mallet A, and Mentre F. Estimating interindividual pharmacokinetic variability. In variability of drug therapy: description, estimation, and control. Raven Press, New York., 1985; 65-111.
24. Moellering RC. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function. *Ann. Intern. Med.*, 1981; 94: 343-346.
25. Narang PK. Vancomycin multi-dose kinetics in critically ill patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1985; 37: 216-222.
26. Marcias WL. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991; 50: 688-696.
27. Garrdlts JC, Peterie JD. Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1988; 44: 9-16.
28. Brater DC. Vancomycin elimination in patients with burn injury. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1986; 39: 631-639.
29. Guraud JJ. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1984; 14(supply): 53-65.
30. Healy DP. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrog. Agents Chmother.*, 1987; 31: 393-399.
31. Culter TA, and Ristuccia AM. Clinical usefulness of vancomycin. *Clin. Pharm.*, 1984; 2: 417-424.
32. Beal S. Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab. Rev.*, 1984; 16: 173-193.
33. Beal S. Asymptotic properties of optimization estimates for the independent net identically distributed case with application to extended least-squares estimate. Technical report of Division of Clinical Pharmacology. University of California, San Francisco, 1984.
34. Beal S, and Sheiner L. NONMEM users guide-part 1: users basic guide., Technical report of the division of Clinical Pharmacology. University of California, San Francisco, 1980.
35. Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika.*, 1986; 73: 645-656.
36. Mallet A, Mentre F, Steimer JL, and Lookiec F. Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1988; 16: 311-327.
37. Schumitzky A. Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *Applied Mathematics and Computations*, 1991; 45: 143-157.