

반코마이신의 약물동태학적 모델링과 시뮬레이션의 향상을 위한 분석오차

범진필[#]

조선간호대학교 간호과

(Received January 11, 2013; Revised February 15, 2013; Accepted February 20, 2013)

Assay Error for Improved Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Vancomycin

Jin Pil Burm[#]

College of Nursing, Chosun Nursing College, Gwangju 501-825, Korea

Abstract — The purpose of this study was to determine the influence of assay error for improved pharmacokinetic modeling and simulation of vancomycin on the Bayesian and nonlinear least squares regression analysis in 24 Korean gastric cancer patients. Vancomycin 1.0 g was administered intravenously over 1 hr every 12 hr. Three specimens were collected at 72 hr after the first dose from all patients at the following times, at 0.5 hr before regularly scheduled infusion, at 0.5 hr and 2 hr after the end of 1 hr infusion. Serum vancomycin levels were analyzed by fluorescence polarization immunoassay technique with TDX-FLX. The standard deviation (SD) of the assay over its working range had been determined at the serum vancomycin concentrations of 0, 20, 40, 60, 80 and 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in quadruplicate. The polynomial equation of vancomycin assay error was found to be $\text{SD} (\mu\text{g}/\text{ml}) = 0.0224 + 0.0540C + 0.00173C^2$ ($R^2 = 0.935$). There were differences in the influence of weight with vancomycin assay error on pharmacokinetic parameters of vancomycin using the nonlinear least squares regression analysis but there were no differences on the Bayesian analysis. This polynomial equation can be used to improve the precision of fitting of pharmacokinetic models to optimize the process of model simulation both for population and for individualized pharmacokinetic models. The result suggests the improvement of dosage regimens for the better and safer care of patients receiving vancomycin.

Keywords □ vancomycin, pharmacokinetic modeling, simulation, assay error

반코마이신은 글리코펩타이드계 항생제로 세균의 세포벽 합성을 저해하여 항균력을 나타내며,^{1,2)} *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium* 속 등 그람양성균과 페니실린, 세파로스포린 내성균주에 대해서도 유효하다.^{3,4)} 이 약물은 안전역이 좁고 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료 효과를 높이기 위해 치료적 약물모니터링(therapeutic drug monitoring; TDM)을 통한 투여계획이 필요하다.^{5,6)}

효과적인 TDM을 위한 일반적인 약물동태학적 모델링 방법으로 선형 최소자승 회귀분석(linear least squares regression),^{7,8)} 비선형 최소자승 회귀분석(nonlinear least squares regression),^{9,10)}

비선형 혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling) 방법과 Bayesian 분석 방법 등이 있다.¹¹⁾ 선형 최소자승 회귀분석 방법은 임상에서 전에 측정된 혈중농도나 분석오차를 사용하지 않으며, 비선형 최소자승 회귀분석도 일반적인 환자의 임상정보를 고려하지 않으며 모델 fitting을 위해서 여러 차례의 혈액 채취가 요구되는 반면, Bayesian 분석 방법은 환자 개인의 모든 정보를 고려하는 방법으로 Bayesian 분석을 위해서는 모집단 약물동태학적 파라미터와 그 SD 값이 필요하며, 환자의 체중, 신장, 성별, 신기능, 용량, 등속주입의 시작과 끝나는 시간, 측정된 혈중농도와 그 SD 값 및 분석오차 같은 비임상적인 요인도 필요하다.¹²⁻¹⁴⁾

이 분석오차가 임상에서 고려되지 않는 경우가 많이 있어서, 위암 수술환자에서 반코마이신의 약물동태학적 파라미터에 분석오차의 영향을 연구하여, 약물동태학적 모델 fitting 시 분석오차를 고려함으로써 그 정확도를 향상시켜, 부작용을 최소화하고 치료 효과를 높일 수 있다고 사료된다.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-231-7361 (팩스) 062-232-9072
(E-mail) jpburm@cnc.ac.kr

Table I – Characteristics of the patient population

Characteristics	Patient population
Number (female)	24 (8)
Age (year)	44.1±11.8
Weight (kg)	60.9±7.5
Height (cm)	165±7.7
S _{cr} (mg/dl)	0.89±0.14

Values are means±SD of 24 patients.

S_{cr}: Serum creatinine concentration.

실험방법

환자 집단

조선대학교병원과 광주기독병원에 입원한 위암수술환자 24명(남성 16명, 여성 8명)을 대상으로 하였다. 모든 실험 대상자는 반코마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치를 측정하여 정상 신기능이 아니거나 체중이 40 kg 이하이거나 폐혈증 등 특별한 감염이 있는 환자는 실험에서 제외시켰다(Table I). 이 임상연구를 위해 임상연구심사위원회의 승인을 받아 각 환자에게 이 연구의 목적과 방법을 자세히 설명한 후 동의서를 받은 후 실험하였다.

약물투여 및 혈액채취

약물투여는 반코마이신 1.0 g을 생리식염수 100 ml에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 ml/hr의 속도로 1시간에 걸쳐 12시간 간격으로 등속 주입하였으며, 혈액 채취는 정상상태에 도달되었다고 판단되는 첫 약물투여 72시간 후에, 약물 주입 30분 전과 주입이 끝난 뒤 30분과 2시간에서 세차레 채취하였다. 혈액 검체는 상완정맥에서 3~4 ml 채혈하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하고 분석 시까지 냉동 보관하였다.

반코마이신 분석과 분석오차

혈청 중 반코마이신 농도 분석은 fluorescence polarization immunoassay 방법으로 TDX-FLX 분석기(Abbott 사, Irving, TX)를 이용하여 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvette를 준비한 후, 환자의 혈청을 각각 200 µl씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDX-FLX wedge 시약인 반코마이신 항혈청, 반코마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 반복 측정하였다. 검량곡선은 0, 5, 10, 25, 50 및 100 µg/ml에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 측정하였다.

분석오차를 위해 0(blank), 20(low), 40(intermediate), 60(intermediate), 80(high) 및 120 µg/ml(very high)에 해당하는 반코마이신 혈청농도를 네차레 측정하여 각 혈청농도의 표준편차(SD)를 구하였다. 분석오차는 반코마이신 농도(C)에 대한 SD의 상관관계를 다음 다항식으로 구해 분석오차의 양상을 알 수 있으며, 약물동태학적 분석 시 각 혈청농도에 분산 값(SD²)의 역수

로 가중치를 줌으로서 정확한 약물동태학적 파라미터의 모델화를 할 수 있었다.

$$SD = A_0 C^0 + A_1 C^1 + A_2 C^2$$

(where A₀, A₁, and A₂ are the various coefficients, C⁰ is concentration raised to the zero power (C⁰=1), C¹ is concentration raised to the first power and C² is the squares of the concentration.)

비선형 최소자승 회귀분석

이 분석은 USC-PACK 프로그램 내의 MLS 방법¹⁵⁾을 사용하였다. 약물동태학적 파라미터는 the total apparent volume of distribution(V_d), the elimination rate constant(K_{el}), the slope of the relationship between K_{el} versus creatinine clearance (K_{slope}, K_{el}=K_{slope}×CL_{cr}+K_{int}), the nonrenal intercept(K_{int}) 및 the biological half-life(t_{1/2})를 구했다.

Bayesian 분석

이 분석은 USC-PACK 프로그램 내의 Bayesian 방법¹⁵⁾을 사용하였다. Bayesian 분석은 Sheiner 등¹⁶⁾에 의해 다음 식으로 표현된다.

$$\sum \frac{(C_{obs} - C_{mod})^2}{SD_{Cobs}^2} = \sum \frac{(P_{pop} - P_{mod})^2}{SD_{Ppop}^2}$$

측정된 환자의 혈청농도(C_{obs})와 모델 fitting한 후 농도(C_{mod}) 그리고 모집단 약물 동태학적 파라미터(P_{pop})와 모델 fitting한 파라미터(P_{mod})의 차에 자승을 그 분산(SD²) 값으로 나누었을 때 합이 최소가 될 때의 변수를 찾는다.

통계처리

두 약물동태학적 파라미터 간의 차이는 Student's Paired t-test로 검정하였으며, p 값이 0.05보다 적을 때 유의성 있는 차가 있는 것으로 처리하였다.

실험결과

분석오차와 가중치

반코마이신 혈청농도(C)에 대한 SD의 상관관계가 다음 다항식으로 반코마이신의 분석 오차의 양상을 알 수 있었다(Fig. 1).

$$SD(\mu\text{g/ml}) = 0.0224 + 0.0540C + 0.00173C^2 \quad (R^2 = 0.935)$$

공혈장(blank)에서 SD 값이 0.29 µg/ml로 분산 값(0.084)의 역수로 가중치 11.9를 주었다. SD 값이 증가할수록 가중치는, 20 µg/ml(low)에서 0.549, 40 µg/ml(intermediate)에서 0.138, 60 µg/ml(intermediate)에서 0.0042, 80 µg/ml(high)에서 0.028 및 120 µg/ml

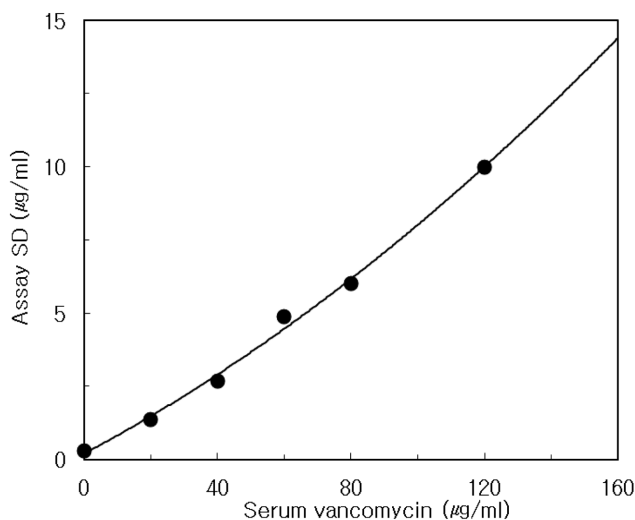


Fig. 1 – Assay error of the Abbott TDxFLx assay for vancomycin and its associated polynomial equation.

Table II – Relationship between the serum vancomycin concentrations (C) and standard deviation (SD) of the assay error

C (µg/ml)	SD (µg/ml)	Variance	Weight
0	0.29	0.084	11.90
20	1.35	1.823	0.549
40	2.69	7.236	0.138
60	4.88	23.81	0.042
80	6.01	36.12	0.028
120	9.98	99.60	0.010

mL(very high)에서 0.01로 점차 감소하였다(Table II). 이와 같이 반코마이신 혈청농도 측정 범위(0~120 µg/mL) 안에서 가중치는 최대 11.9에서 최저 0.01까지 1,190(11.9/0.01) factor로 주어졌으며, 이 다항식의 coefficient 값들은 USC-PACK 프로그램 내의 저장되어, 임상에서 측정된 반코마이신 혈청농도에 가중치를 줌으로써 더 정확하게 비선형 최소자승 회귀분석과 Bayesian 분석을 할 수 있었다.

비선형 최소자승 회귀분석

비선형 최소자승 회귀분석 시 분석오차에 따른 가중치를 주지

않는 경우, the total apparent volume of distribution, the elimination rate constant, the slope of the relationship between K_{el} versus creatinine clearance 및 the biological half-life는 각각 0.501 ± 0.098 l/kg, 0.179 ± 0.044 hr⁻¹, 0.00189 ± 0.00049 min/mL · hr 및 3.72 ± 0.38 hr이었다. 가중치를 준 경우는 the total apparent volume of distribution, the elimination rate constant, the slope of the relationship between K_{el} versus creatinine clearance, 및 the biological half-life는 각각 0.582 ± 0.121 l/kg, 0.150 ± 0.031 hr⁻¹, 0.00159 ± 0.00032 min/mL · hr 및 4.11 ± 0.51 hr으로 가중치를 주지 않는 경우와 유의성 ($p < 0.05$)있는 차이가 있었다(Table III).

Bayesian 분석

Bayesian 분석 시 분석오차에 따른 가중치를 주지 않는 경우, the total apparent volume of distribution, the elimination rate constant, the slope of the relationship between K_{el} versus creatinine clearance 및 the biological half-life는 각각 0.602 ± 0.097 l/kg, 0.159 ± 0.033 hr⁻¹, 0.00178 ± 0.00038 mL/min/hr 및 4.01 ± 0.42 hr이었다. 가중치를 준 경우는, the total apparent volume of distribution, the elimination rate constant, the slope of the relationship between K_{el} versus creatinine clearance 및 the biological half-life가 각각 0.621 ± 0.105 l/kg, 0.151 ± 0.027 hr⁻¹, 0.00157 ± 0.00029 mL/min/hr 및 4.05 ± 0.49 hr으로 유의성있는 차이는 없었으나, Bayesian 분석 시 분석오차를 고려하는 것이 바람직하다고 사료된다(Table III).

고찰

임상에서 TDM을 위한 일반적인 약물동태학적 모델링 시, 분석오차가 고려되지 않는 경우가 많이 있어서, 반코마이신의 약물동태학적 파라미터에 분석오차의 영향을 연구하여, 약물동태학적 모델 fitting시 분석오차를 고려함으로써 그 정확도를 향상시켜, 부작용을 최소화하고 치료 효과를 높일 수 있다고 사료되어 본 연구를 하게 되었다.

Table III – The effect of weight with vancomycin assay error on the nonlinear least square regression and Bayesian analysis

Parameters	Nonlinear least square regression		Bayesian analysis	
	Not weighted	Weighted	Not weighted	Weighted
V_d (l/kg)	0.501 ± 0.098	$0.582 \pm 0.121^*$	0.602 ± 0.097	0.621 ± 0.105
K_{el} (hr ⁻¹)	0.179 ± 0.044	$0.150 \pm 0.031^*$	0.159 ± 0.033	0.151 ± 0.027
K_{slope} (mL/min/hr)	0.00189 ± 0.00049	$0.00159 \pm 0.00032^*$	0.00178 ± 0.00038	0.00157 ± 0.00029
$t_{1/2}$ (hr)	3.72 ± 0.38	$4.11 \pm 0.51^*$	4.01 ± 0.42	4.05 ± 0.49
K_{int} (hr ⁻¹)			0.0193 ± 0.00224	0.0189 ± 0.00345

Values are means ± SD of 24 patients. *Significantly different from the not weighted, $p < 0.05$.

$$K_{el} = K_{slope} \times CL_{cr} + K_{int}$$

TDM을 위해 우리나라에서는 Bayesian 약물동태학 프로그램과 그리고 peak와 trough의 두점의 혈중농도를 이용해 파라미터를 계산하는 방법이 임상에서 많이 이용되고 있으며,¹⁷⁻²⁰⁾ 일반적인 방법으로 컴파트먼트 모델의존성 방법인 비선형 최소자승 회귀분석(nonlinear least squares regression)과 모델 비의존성 분석 등이 있다. Bayesian 분석 방법을 위한 모집단 약물동태학적 파라미터(population pharmacokinetic parameter)를 모델링하는 대표적인 방법에는 전통적인 방법인 표준 2단계(standard two-stage) 방법²⁰⁻²²⁾과 모수적 비선형 혼합효과 모델링(nonlinear mixed effect modeling; NONMEM) 방법^{23,24)}이 있으며, 환자의 임상정보를 고려하여 임상에서 이용되고 있는 방법으로 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood) 방법^{25,26)}과 비모수적 기대최대치(nonparametric expected maximum; NPEM) 방법²⁷⁻³⁰⁾ 등이 있다. 이러한 분석을 위해서는 환자의 여러 임상요인과 분석오차 같은 비임상적인 요인도 필요하다. 특히 약물동태학적 분석 시 측정된 환자의 혈중농도 값이 가장 중요한데, 실험실에서 약물농도 분석 시 개인오차 및 기계적 오차 등이 많이 발생할 수 있으므로, 약물동태학적 모델 fitting 시 이러한 분석오차까지 고려해 주면, 환자 개개인에 대한 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있다.¹²⁻¹⁴⁾

통계학적으로 Fisher information에 의한 신뢰성 지표(credibility index)는 어떤 데이터의 표준편차(standard deviation; SD)의 자승인 분산(variance)의 역수를 곱한 값으로 나타낸다.³¹⁾ 약물동태학적 모델링에서 마찬가지로 측정된 혈중농도의 신뢰성은 SD²의 역수를 곱해서 표현할 수 있으므로, Bayesian 분석 시 분석오차의 다항식의 양상에 따라 SD를 구해 가중치를 주면 좀 더 정확한 모델링을 할 수 있다. SD 값이 2배가 되면 분산 값은 4배가 되므로 그 가중치는 4분에 1로 감소한다. 예를 들면 SD 농도가 1.0 µg/ml일 때 10.0 µg/ml보다 100배의 가중치가 주어지며, 0.1 µg/ml일 때는 10.0 µg/ml보다 1,000배의 가중치가 주어지므로 고농도보다는 저농도에서 가중치는 더 주어지게 된다. 여기서 다항식은 blank을 포함한 혈중농도 측정 범위(working range)에서 측정된 SD 값에서 구한 것이므로 고농도에서의 정확도에 문제가 있는 것은 사실이다.

임상에서 분석오차도 투여용량의 오차, 투여시간의 오차, 등속주입의 시작과 끝나는 시간의 오차 등과 같이 고려되어야 한다. 본 연구에서 비선형 최소자승 회귀분석 시 분석오차에 따른 가중치를 준 경우, 반코마이신의 약물동태학적 파라미터에 가중치를 주지 않는 경우와 유의성($p < 0.05$)있는 차이가 있었다. Bayesian 분석 시 유의성있는 차이는 없었으나, 효율적이고 합리적인 약물요법을 위해 분석오차를 고려하는 것이 바람직하며, 임상 실험실에서 TDM하는 어떤 약물의 측정방법에 의한 분석오차의 다항식의 양상을 파악한 후, 모델링 시 사용하는 것은 어려운 일이 아니라고 사료된다.

결론

TDX-FLS을 사용하여 측정된 반코마이신의 혈중농도(C)와 그 표준편차(SD) 값의 다항식이 $SD = 0.0224 + 0.0540C + 0.00173C^2$ ($R^2 = 0.935$)이었다. 이 식에서 구한 SD 값으로 분석 시 가중치를 주었을 때, 비선형 최소자승 회귀분석에 의한 반코마이신의 약물동태학적 파라미터에 유의성있는 차이가 있었다. 베이지안 분석에 의한 반코마이신의 약물동태학적 파라미터에는 차이가 없었으나, 반코마이신의 약물동태학적 모델링과 시뮬레이션 분석에 적용하면 그 정확도를 향상시켜, 부작용을 최소화하고 치료 효과를 높일 수 있다고 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2012년도 조선간호대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Kirby, W. M. : Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **14**, 73 (1984).
- 2) Watanakunakorn, C. : Treatment of infections due to methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Ann. Intern. Med.* **97**, 376 (1982).
- 3) Sorrell, T. C., Packham, D. R., Shanker, S., Foldes, M. and Munro, R. : Vancomycin therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Ann. Intern. Med.* **97**, 344 (1982).
- 4) Harris, C. M. and Kopecka, H. : Vancomycin structure and transformation. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6915 (1983).
- 5) Watanakunakorn, C. : The antibacterial action of vancomycin. *Rev. Infect. Dis.* **3**, 210 (1981).
- 6) Cook, F. V. and Farrar, W. W. : Vancomycin revisited. *Ann. Intern. Med.* **88**, 813 (1978).
- 7) Beringer, P. M., Wong-Beringer, A. and Rho, J. P. : Predictive performance of a vancomycin-aminoglycoside population model. *Ann. Pharmacother.* **32**, 176 (1998).
- 8) Yasuhara, M., Iga, T., Zenda, H., Okumura, K., Oguma, T., Yano, Y. and Hori, R. : Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther. Drug. Monit.* **20**, 139 (1998).
- 9) Choi, J. S., Min, Y. D. and Burm, J. P. : Population pharmacokinetic modeling of vancomycin in patients with cancer. *Yakhak Hoeji* **43**, 160 (1999).
- 10) Kim, Y. W., Choi, J. S., Lee, J. W., Park, J. Y., Choi, B. C. and Burm, J. P. : Clinical pharmacokinetics of vancomycin in ovarian cancer patients. *Kor. J. Clin. Pharm.* **8**, 13 (1998).
- 11) Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katsube, T. and Oguma, T. :

- Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **20**, 415 (2005).
- 12) Thomson, A. H. and Whiting, B. : Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* **22**, 447 (1992).
 - 13) Jelliffe, R. W., Iglesias, T., Hurst, A., Foo, K. and Rodriguez, J. : Individualizing gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies. *Clin. Pharmacokinet.* **21**, 461 (1991).
 - 14) Erdmann, S. M., Rodvold, K. and Pryka, R. D. : An updated comparison of drug dosing methods. Part : aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.* **20**, 374 (1991).
 - 15) Jelliffe, R. W., D'Argenio, D. Z., Schumitzky, A., Hu, L. and Liu, M. : The USC-PACK PC programs for planning, monitoring and adjusting drug dosage regimens. Proceedings of the twenty-third annual meeting of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Washington DC May. 13 (1988).
 - 16) Sheiner, L. B., Beal, S. L., Rosenberg, B. and Marathe, B. : Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **26**, 294 (1979).
 - 17) Kim, J. K., Yoo, D. S., Shin, H. T., Kim, N. D., Kim, J. K., Kim, G. Y. and Kim, Y. K. : Theophylline clearance of Korean population in comparison with American. *J. Kor. Soc. Hosp. Pharm.* **4**, 36 (1987).
 - 18) Burton, M. E., Brater, D. C. and Chen, P. S. : A Bayesian method of aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* **37**, 349 (1985).
 - 19) Chrystn, H. : Validation of use of Bayesian analysis in the optimization of gentamicin therapy from the commencement of dosing. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* **22**, 49 (1988).
 - 20) 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.* **34**, 1165 (1990).
 - 21) Steimer, J. L., Mallet, A. and Mentre, F. : Estimating interindividual pharmacokinetic variability. In variability if drug therapy: description, estimation, and control. Raven Press, New York, 65 (1985).
 - 22) Racine-Poon, A. and Smith, A. F. M. : Population models. In statistical methodology in the pharmaceutical sciences. Marcel Dekker, 139 (1990).
 - 23) Beal, S. : Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab. Rev.* **16**, 173 (1984).
 - 24) 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).
 - 25) Mallet, A. : A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika.* **73**, 645 (1986).
 - 26) Mallet, A., Mentre, F., Steimer, J. L. and Lookiec, F. : Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **16**, 311 (1988).
 - 27) Kisor, D. F., Watling, S. M., Zarowitz, B. J. and Jelliffe, R. W. : Population pharmacokinetics of gentamicin: use of the nonparametric expectation maximisation (NPEM) algorithm. *Clin. Pharmacokinet.* **23**, 62 (1992).
 - 28) Dodge, W. F., Jelliffe, R. W., Richardson, C. J., McCleery, R. A. and Hokanson, J. A. : Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants; using a new nonparametric algorithm. *Clin. Pharmacol. Ther.* **50**, 25 (1991).
 - 29) Gill, M. A., Okamoto, M. P., Nakahiro, R. K., Chin, A., Inagaki, K. and Sclar, D. : Pharmacokinetic population parameters for aminoglycosides in cholecystitis patients. *Ther. Drug Monit.* **14**, 107 (1992).
 - 30) Gilman, T. M., Brunnemann, S. R. and Segal, J. L. : Comparison of population pharmacokinetic models for gentamicin in spinal cord-injured and able-bodied patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 93 (1993).
 - 31) DeGroot, M. H. : Probability and statistics. Reading, Mass. Addison-Wesley Company. 357 (1975).