

## 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 비모수적 기대최대치(NPEM) 연산방법에 의한 겐타마이신의 모집단 약물동태학

범진필

조선간호대학 간호과

(2011년 1월 23일 접수 · 2011년 5월 3일 수정 · 2011년 5월 3일 승인)

### Population Pharmacokinetics for Gentamicin in Korean and Caucasian Appendicitis Patients Using Nonparametric Expected Maximum (NPEM) Algorithm

Jin Pil Burm

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

(Received January 23, 2011 · Revised May 3, 2010 · Accepted May 3, 2011)

Population pharmacokinetics for gentamicin were compared with 20 Korean patients (14 male and 6 female) and 25 Caucasian appendicitis patients (16 male and 9 female). Two to six blood specimens were collected from all patients at the following times : just before a regularly scheduled infusion and at 0.5 hour after the end of a 0.5 hour infusion. Nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm for population modeling was used. The estimated parameters were the elimination rate constant(K), the slope(KS) of the relationship between K versus creatinine clearance(Ccr), the apparent volume of distribution (V), the slope(VS) of the relationship between V versus weight, gentamicin clearance(CL) and the slope(CS) of the relationship between CL versus Ccr and the V. The output includes two marginal probability density function(PDF), means, medians, modes, variance, skewness, kurtosis, and CV%. The mean K(KS) were  $0.402 \pm 0.129 \text{ hr}^{-1}$  ( $0.00486 \pm 0.00197 \text{ [hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{]}^{-1}$ ) and  $0.425 \pm 0.137 \text{ hr}^{-1}$  ( $0.00432 \pm 0.00168 \text{ [hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{]}^{-1}$ ) for Korean and Caucasian populations, respectively. The mean V(VS) were not different at  $14.3 \pm 3.69 \text{ L}$  ( $0.241 \pm 0.0511 \text{ L/kg}$ ) and  $15.8 \pm 4.81 \text{ L}$  ( $0.236 \pm 0.0531 \text{ L/kg}$ ) for Korean and Caucasian populations, respectively ( $P > 0.2$ ). The mean CL(CS) were  $5.68 \pm 1.69 \text{ L/hr}$  ( $0.0714 \pm 0.0222 \text{ L/kg[hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{]}$ ) and  $6.29 \pm 1.84 \text{ L/hr}$  ( $0.0629 \pm 0.0189 \text{ L/kg[hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{]}$ ) for Korean and Caucasian populations, respectively. There are no differences in gentamicin pharmacokinetics between Korean and Caucasian appendicitis patients.

□ Key words - gentamicin, population, pharmacokinetics, Korean, Caucasian, NPEM

모집단 약물동태학의 목적은 어떤 환자의 모집단(population)에서 표본을 추출하여, 그 환자집단의 특성을 갖는 약물동태학적 변수를 찾아, 그 환자집단의 개개인에 대한 투여계획을 설정하여 보다 효과적이고 합리적으로 치료하는 데 있다.<sup>1,2)</sup> 이 모집단 약물동태학을 모델화하는 대표적인 방법에는 표준 2단계(standard two-Stage; STS)법,<sup>3)</sup> 모수적 비선형 혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling; NONMEM)법,<sup>4,7)</sup> 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood; NPML)법<sup>8,9)</sup> 및 비모수적 기대최대치(nonparametric expected maximum; NPEM)법<sup>10-12)</sup> 등이 있다.

치료적 약물농도 검사(therapeutic drug monitoring; TDM)와 환자 개개인에 대한 투여계획을 위해 우리나라에서는 Bayesian 약물동태학 프로그램이 주로 이용되고 있으나, 이 Bayesian법을 위한 모집단 약물동태학적 변수로 외국인의 변수를 많이 사용하고 있다. 겐타마이신은 그람음성 감염증에 전 세계적으로 폭넓게 사용되는 아미노배당체 항생제<sup>13)</sup>로 신장 및 청각장애 등의 부작용으로 TDM이 요구되는 약물이다. 저자는 NPEM방법을 사용하여 한국인과 코카시안 충수돌기염 수술환자에서 겐타마이신의 모집단 약물동태학적 변수를 찾아 투여계획에 이용하며 또한 두 인종간에 차이를 비교하였다.

Correspondence to : 범진필

조선간호대학 간호과  
광주광역시 동구 서석동 280  
Tel: +82-62-231-7361, Fax: +82-62-232-9072  
E-mail: jpburm@cnc.ac.kr

### 연구 방법

#### 환자 집단

조선대학교병원과 광주기독병원에 입원한 한국인(남자 14,



첨도(kurtosis) 및 상관계수(correlation coefficient) 값을 나타내주었다.

**Bayesian 분석**

NPEM 분석으로 구한 모집단 약물동태학적 변수를 사용하여 각 환자를 Bayesian 분석을 하였다. 이 분석은 USC\*PACK PC 프로그램내의 Bayesian 방법을 사용하였다. Bayesian 분석은 다음 식으로 표현된다.<sup>16)</sup>

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

측정된 환자의 혈중농도(Cobs)와 모델 fitting한 후 농도(Cmod) 그리고 모집단 약물동태학 변수(Ppop)와 모델 fitting한 변수(Pmod)의 차에 자승을 그 분산(SD<sup>2</sup>)값으로 나누었을 때 합이 최소가 될 때의 변수를 찾는다.

**통계 처리**

두 변수간의 차이는 StatsDirect 프로그램(ver. 2.7)을 사용하여 Student's t-test로 검정하였으며 환자 특성은 Wilcoxon rank sum test을 사용하여 p값이 0.05보다 적을 때 두 인종간에 유의차가 있는 것으로 처리하였다.

**연구 결과**

**환자 집단과 혈중농도**

20명(여자 6명)의 한국인과 25명(여자 9명)의 코카시안 충수돌기염 수술환자의 특성은 체중은 코카시안이 65.9±9.6 kg으로 한국인 62.1±10.1 kg에 비해 약간 무거웠고, 나이는 한국인이 34.7±10.9세로 코카시안 32.12±10.1세보다 많았으며, 크레아티닌 클리어란스치는 한국인이 87.9±9.8 ml/min/

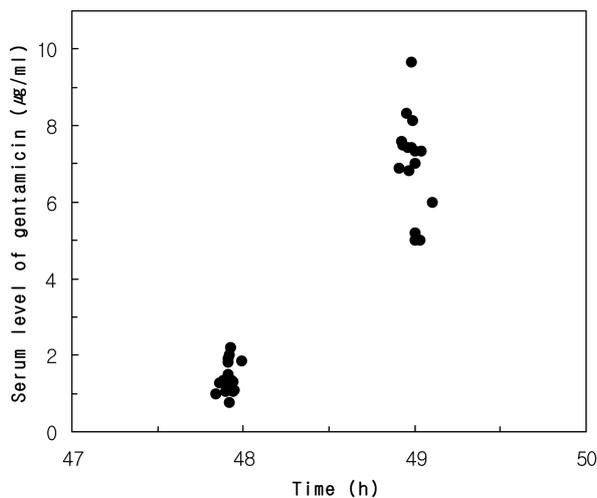


Fig. 1. Timed serum gentamicin concentrations at 4-5 min before regularly scheduled infusion(48 h after the first dose from all patients), and 0.5 h(49 h) after 0.5 h of infusion.

1.73 m<sup>2</sup>으로 코카시안 99.8±17.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>보다 낮았다. 크레아티닌 클리어란스치는 두 인종간에 유의성 있는 차이가 (p < 0.01) 있었으며, 한국인 환자의 겐타마이신의 혈중농도는 Fig. 1과 같았다.

**K와 V Parameterization**

한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 K와 V의 parameterization은 주기가 39과 48에서 로그-우도치가 각각 -73.254와 -44.245이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table 1 및 2와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 코카시안에서 각각 -0.641과 -0.539이었다. 이상에서 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 K와 V값에는 두 인종간에 유의성 있는 차이가 없었다.

**KS와 VS Parameterization**

한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 KS와 VS의 parameterization은 주기가 59과 51에서 로그-우도치가 각각 -89.245과 -46.178이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table 1 및 2와 같으며 2차원적인 두 변수의 주변 PDFs는 Fig. 2과 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 코카시안에서 각각 -0.591과 -0.520이었다. 이상에서 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 KS와 VS값에는 두 인종간에 유의성 있는 차이가 없었다.

**CL와 V Parameterization**

한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 CL와 V의 parameterization은 주기가 51과 55에서 로그-우도치가 각각 -77.236와 -45.378이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table 1 및 2와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 코카시안에서 각각 -0.269과 -0.419이었다. 이상에서 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 CL와 V값에는 두 인종간에 유의성 있는 차이가 없었다.

Table 1. Gentamicin population pharmacokinetics in Korean appendicitis patients by using NPEM algorithm

Parameters	Mean	SD	CV	Median	Mode	Skewness	Kurtosis
K	0.402	0.129	30.1	0.422	0.511	1.247	3.08
V	14.3	3.69	25.8	15.8	16.9	0.624	3.12
KS	0.00486	0.00197	40.5	0.004390	0.00479	1.247	4.14
VS	0.241	0.0511	21.2	0.225	0.239	1.117	2.07
CL	5.68	1.69	29.8	5.28	5.66	1.758	3.74
V	14.2	3.61	25.4	14.9	15.2	0.459	3.66
CS	0.0714	0.0222	31.1	0.0699	0.0687	1.247	3.46
VS	0.241	0.0521	21.6	0.219	0.212	2.457	2.50

K = KS×Ccr + KI, V = VS×WT, CL = CS×Ccr + CI/V

**Table 2. Gentamicin population pharmacokinetics in Caucasian appendicitis patients by using NPEM algorithm**

Parameters	Mean	SD	CV	Median	Mode	Skewness	Kurtosis
K	0.425	0.137	32.2	0.361	0.391	1.681	5.91
V	15.8	4.81	30.4	15.2	16.3	0.779	3.75
KS	0.00432	0.00168	38.9	0.00436	0.00468	1.677	5.79
VS	0.236	0.0531	22.5	0.225	0.239	1.459	5.48
CL	6.29	1.84	29.3	5.60	6.41	2.527	11.3
V	15.7	4.77	30.4	15.2	16.4	0.829	3.91
CS	0.0629	0.0189	30.2	0.0511	0.0549	1.533	1.43
VS	0.235	0.0551	23.4	0.197	0.213	5.266	4.80

$K = KS \times Ccr + KI$ ,  $V = VS \times WT$ ,  $CL = CS \times Ccr + CI/V$

**CS와 VS Parameterization**

한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 CS와 VS의 parameterization은 주기가 61과 56에서 로그-우도치가 각각 -90.237와 -46.347이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table 1 및 2와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 코카시안에서 각각 -0.332과 -0.149이었다. 이상에서 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 CS와 VS값에는 두 인종간에 유의성 있는 차이가 없었다.

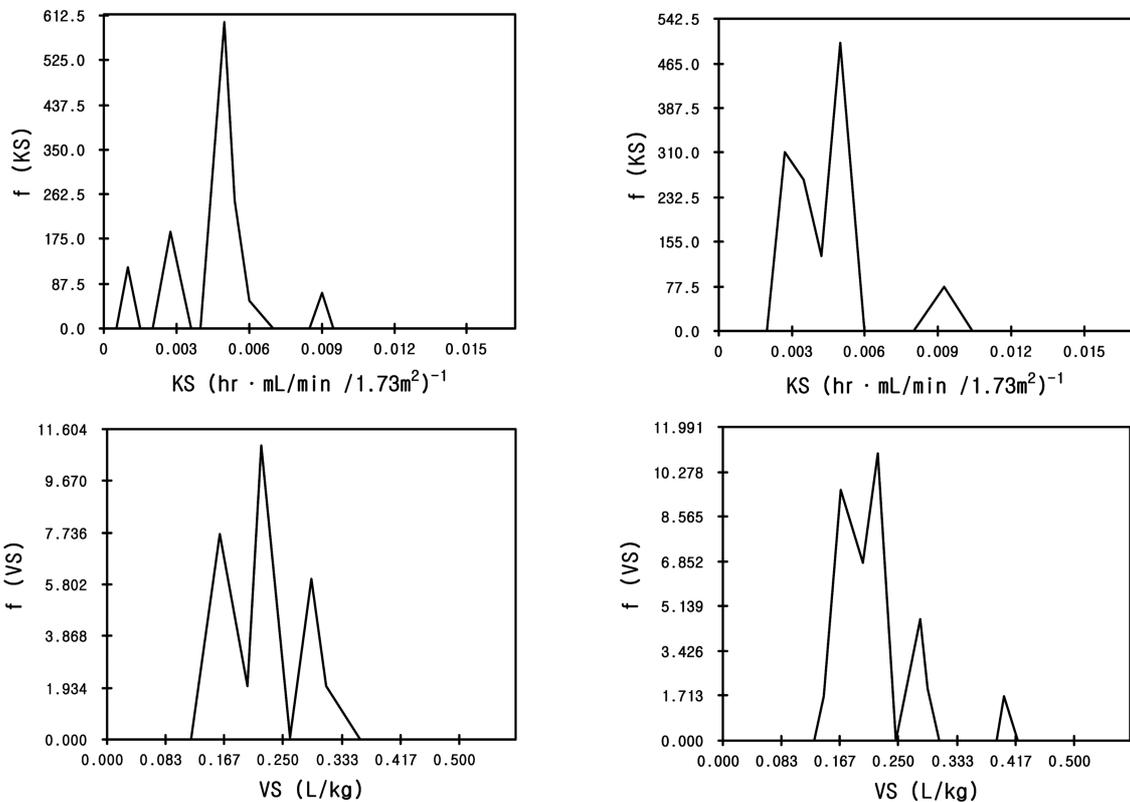
**Bayesian 분석**

USC\*PACK PC 프로그램 내에서 사용하고 있는 겐타마이신의 일반적인 환자 모집단 변수는 KS가  $0.00318 \text{ (hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{)}^{-1}$ , VS가  $0.250 \text{ L/kg}$  및 KI가  $0.00693 \text{ hr}^{-1}$ 이다. 이 연구에서 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자의 새 변수는 KS가 각각  $0.00486 \pm 0.00197 \text{ (hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{)}^{-1}$ 과  $0.00432 \pm 0.00168 \text{ (hr}\cdot\text{mL/min/1.73 m}^2\text{)}^{-1}$ 이었으며, VS는 각각  $0.241 \pm 0.0511 \text{ L/kg}$ 과  $0.236 \pm 0.0531 \text{ L/kg}$ 이었다. 이들 값을 사용하여 모든 환자를 다시 Bayesian 분석을 한 후, 구한 변수의 평균값은 Table 3과 같다. 코카시안 충수돌기염 환자에서 KS, VS, K 및 KI값이 유의성이 있는 차를 나타내고 있으며, 한국인 환자에서도 KS, VS 및 KI에서 유의성 있는 차를 나타내고 있다. 이와 같이 어떤 환자 집단에서 새로운 변수를 찾아서 환자 개개인에게 투여설계를 함으로서 보다 정확하고 효과적인 치료를 할 수 있다.

**고 찰**

임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야하는 이유는 환자간의 개체 차가 있기 때문이다. 즉 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능의 차이가 있으며 또한 병용 투여한 약물의 분포의 영향, 흡연, 음주 등의 차이가 있다.

일반적으로 혈중농도에서 아미노배당체 항생제의 약물동태



**Fig. 2. Two-dimensional plots of marginal probability density function of KS and VS for 20 Korean patients(left) and 24 Caucasian patients(right).**

**Table 3. Comparison of mean parameters of gentamicin after Bayesian analysis with general parameter and new parameter in Korean and Caucasian appendicitis patients**

Parameters	Korean patients (male 14, female 6)		American patients (male 16, female 8)	
	General parameter	New parameter	General parameter	New parameter
KS	0.0041±0.0012	0.0051±0.0011*	0.0038±0.0013	0.0044±0.0017**
VS	0.268±0.037	0.221±0.049**	0.261±0.042	0.235±0.044**
K	0.340±0.078	0.413±0.087	0.352±0.061	0.420±0.165**
KI	0.00696±0.00009	0.00691±0.00005*	0.00696±0.00005	0.00693±0.00003*

Mean±SD, \*p<0.05, \*\*P<0.01, K = KS×Ccr + KI, V = VS×WT

학적 변수를 찾는 방법에 선형 최소자승회귀(linear least squares regression)분석은 전통적인 방법으로 임상에서 전에 측정된 혈중농도나 분석오차, 모집단 약물동태학적 변수를 사용하지 않으며, 비선형 최소자승회귀(nonlinear least squares regression)분석도 일반적인 환자의 임상정보를 고려하지 않는다.<sup>17,18)</sup> Bayesian 분석방법은 이런 모든 점을 고려하는 가장 정확한 방법이다.<sup>19-22)</sup> 그래서 임상에서 개개인에 대한 투여설계를 위한 Bayesian 분석을 위해서는 환자의 임상적인 모든 정보 즉 체중, 신기능, 용량, 등속주입의 시작과 끝나는 시간 등이 필요하며, 측정된 혈중농도와 그 SD값, 모집단 약물동태학적 변수와 그 SD값 및 분석오차 같은 비임상적 요인도 필요하다.<sup>23,24)</sup>

모집단 약물동태학 모델방법에는 Naive pooling, Hierarchical Bayesian(HB) 및 standard two-stage method (STS)법이 있다.<sup>3,10,11,25)</sup> STS법은 첫단계에서 비선형 최소자승회귀분석에 의해 각 환자의 변수를 구한 후 평균값과 표준편차의 도수 분포를 검사하는 방법이다. 그러나 이런 방법들은 계획된 실험방법에 의해 구해지며 여러 차례의 혈액채취와 그에 따른 비용 등으로 임상에서 이용되기는 어려움이 있다. 임상에서 실제 사용할 수 있는 모집단 약물동태학 모델방법에는 정규 분포 가정 하에서 주로 소표본에 이용되는 모수적 방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 NONMEM방법<sup>26,27)</sup>이 있다. 이 방법이 최초의 모집단 약물동태학 모델 프로그램으로 각 변수의 평균값과 표준편차 및 분산값을 보여준다. 이 방법을 좀더 개선한, 정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 NPML방법<sup>28,29)</sup>과 Schumitzky가 개발한 NPEM 방법<sup>30)</sup>이 있다. 이 방법은 각 환자에서 한차례의 혈액 채취만으로도 분석가능하며 환자 개인의 변수를 구하지 않고 전 변수를 pooling하여 기대되는 최대치가 두 변수간에 어떤 확률밀도함수(PDF)로 나타나는가를 보여주며 변수를 구하게 된다.

본 연구에서는 한국인과 코카시안 충수돌기염 수술환자의 Bayesian 분석을 위한 모집단 약물동태학적 변수를 이 NPEM방법을 이용하여 찾아서 투여계획에 이용하며 또한 두 인종간의 차이를 비교하였다. 약물동태학의 인종간에 차이에 대한 연구가 많은 약물에서 보고되어 있으나 대부분 간에서

대사되어지는 제제였다.<sup>31,32)</sup> 겐타마이신의 인종간의 차이점은 Gill 등<sup>33)</sup>이 아시안, 히스패닉 및 코카시안에서 차이가 없다고 보고하였으며, Botha 등<sup>34)</sup>은 아프리카 신생아에서 다른 종족과 차이가 없다고 보고하였다. 이상의 결과로부터 NPEM방법으로 한국인과 코카시안 충수돌기염 수술환자에서 겐타마이신의 약물동태학의 차이를 비교한 결과 두 인종간에 차이가 없었다.

## 결론

비모수적 기대최대치(NPEM) 연산방법을 이용한 20명의 한국인 충수돌기염 수술환자와 25명의 코카시안 환자에서 겐타마이신의 모집단 약물동태학을 비교한 결과 평균 K값은 한국인과 코카시안 환자에서 각각 0.402±0.129 hr<sup>-1</sup> 및 0.425±0.137 hr<sup>-1</sup>이었으며, V는 각각 14.3±3.69 L 및 15.8±4.81 L로 유의성 있는 차(P>0.2)가 없었다. 평균 KS는 한국인과 코카시안 환자에서 각각 0.00486±0.00197 (hr·mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 및 0.00432±0.00168 (hr·mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>이었으며, VS는 각각 0.241±0.0511 L/kg 및 0.236±0.0531 L/kg로 유의성 있는 차(P>0.2)가 없었다. 평균 CL는 한국인과 코카시안 환자에서 각각 5.68±1.69 L/hr 및 6.29±1.84 L/hr이었으며, CS는 각각 0.0714±0.0222 L/kg(hr·mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 및 0.0629±0.0189 L/kg(hr·mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)로 유의성 있는 차(P>0.2)가 없었다. 이상에서 한국인과 코카시안 충수돌기염 환자에서 겐타마이신의 약물동태학은 두 인종간의 유의성 있는 차가 없었다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2009년도 조선간호대학 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

## 참고 문헌

1. Sheiner BB, Beal S, Rosenberg B, *et al.*, Forecasting individual pharmacokinetics. Clin Pharmac Ther 1979; 31: 294-9.

2. Hurst A, Yoshinaga M, Mitani G, *et al.*, Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1165-71.
3. Touw DJ, Proost JH, Stevens R, *et al.*, Gentamicin pharmacokinetics in preterm infants with a patent and a closed ductus arteriosus. *Pharm World Sci* 2001; 23: 200-8.
4. Nielsen EI, Sandström M, Honoré PH, *et al.*, Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modelling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 253-9.
5. Seaton C, Ignas J, Muchohi S, *et al.*, Population pharmacokinetics of a single daily intramuscular dose of gentamicin in children with severe malnutrition. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 681-90.
6. García B, Barcia E, Pérez F, *et al.*, Population pharmacokinetics of gentamicin in premature newborns. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 372-81.
7. Xuan D, Nicolau DP, Nightingale CH. Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 291-8.
8. Tréluyer JM, Merlé Y, Tonnelier S, *et al.*, Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infants, and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1381-8.
9. Biggeri A, Marchi M, Lagazio C, *et al.*, Non-parametric maximum likelihood estimators for disease mapping. *Stat Med* 2000; 15: 2539-46.
10. Bustad A, Terziivanov D, Leary R, *et al.*, Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 365-71.
11. Stolk LM, Degraeuwe PL, Nieman FH, *et al.*, Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 527-33.
12. Rougier F, Claude D, Maurin M, *et al.*, Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1010-18.
13. Garrison MW, Zaske DE, Rotschafer JC. Aminoglycosides: another perspective. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 267-73.
14. Burn JP. The influence of weight with assay error on gentamicin pharmacokinetics using the Bayesian and nonlinear least square regression analysis in appendicitis patients. *Biopharm. Drug Dispos* 2005; 26: 189-95.
15. Jelliffe RW, D'Argenio DZ, Schumitzky A, *et al.*, 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. Press SJ. Bayesian statistics: Principles, models, and application. John Wiley & Sons, Inc., 1989; 175.
17. Jelliffe RW, Schumitzky A. User manual for the nonparametric EM program for population pharmacokinetic modeling version 1. University of Southern California, School of Medicine, Los Angeles, California 1989.
18. Sawchuk RJ, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976; 4: 183-8.
19. Vercaigne LM, Ariano RE, Zacharias JM. Bayesian pharmacokinetics of gentamicin in a haemodialysis population. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 205-10.
20. Jelliffe RW, Iglesias T, Hurst A, *et al.*, Individualizing gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 461-8.
21. Erdmann SM, Rodvold KA, Pryka RD. An updated comparison of drug dosing methods. Part III: amonglycoside antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 374-9.
22. Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 447-13.
23. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M. Nonpharmacokinetic factors affecting aminoglycoside therapeutic precision: A simulation study. *Drug Invest* 1992; 4: 20-7.
24. Antal EJ, Grasela TH, Smith RB. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part III: prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 552-8.
25. Gan SH, Ismail R, Wan Adnan WA, *et al.*, Population pharmacokinetic modelling of tramadol with application of the NPEM algorithms. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 455-60.
26. Beal S. Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab Rev* 1984; 16: 173-9.
27. Beal S. Asymptotic properties of optimization estimates for the independent net identically distributed case with application to extended least-squares estimate. Technical report of the Division of Clinical Pharmacology. University

- of California, San Francisco 1984.
28. Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika* 1986; 73: 645-10.
  29. Mallet A, Mentre F, Steimer JL, *et al.*, Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics with application to cyclosporine. *J Pharmacokinet Biopharm* 1988; 16: 311-8.
  30. Dodge WF, Jelliffe RW, Richardson CJ, *et al.*, Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 25-30.
  31. Bond WS. Ethnicity and psychotropic drugs. *Clin Pharm* 1991; 10: 467-72.
  32. Wood A, Zhou H. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 350-6.
  33. Jhee SS, Burn JP, Gill MA. Comparison of aminoglycoside pharmacokinetics in asian hispanic and caucasian patient using population pharmacokinetic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2073-8.
  34. Botha JH, du Preez MJ, Adhikari M. Population pharmacokinetics of gentamicin in South African newborns. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 755-60.