

병원약학 연구논문

TDM 업무를 위한 Cyclosporine 약동학 전산 프로그램의 개발 및 적용

조영환, 박경호*, 오정미**, 유성길***, 안은주***

동국대병원 약제팀, 서울대학교병원 약제부*, 서울대학교 약학대학**, 서울아산병원 약제팀***

Development and Evaluation of Cyclosporine Pharmacokinetics Program

I. 서론

임상에서 약동학적인 문제 해결을 위해서는 전산을 활용하여 계산을 수행하고, 약물혈중농도 그래프에 의해서 시각적인 효과를 높이는 경우가 많다. 약물의 체내 동태를 알기 위한 약동학적 해석은 여러 공식을 활용한 수치적 계산을 통하여 진행된다. 여러 약물에 대한 체내에서의 농도 변화를 추정하는 데 있어서 반복적으로 여러 번 투여하는 경우에는 공식만을 사용하여 그 농도 변화를 계산하는 것이 용이하지 않으므로 기존에 작성된 전산 프로그램을 활용하는 경우가 많다. TDM을 적용하는 몇 가지 약물은 기존에 많이 사용하는 TDM 프로그램이 있으므로 약동학적 계산에 어려움이 없다. Cyclosporine은 최저(trough)농도만을 주로 사용하여 약효와 부작용을 검토하는 경우가 많다. 여러 가지의 TDM 프로그램인 Simkin, Abbott, ASHP TDM 프로그램 등에서 cyclosporine의 simulation 프로그램이 없는 상태

이다. 또한 cyclosporine의 최고농도가 미치는 영향에 대하여는 아직도 그 의미를 연구하고 있는 상태이다.

약물의 체내 적용을 파악하고 예측하는데 있어서, 미국이나 일본에서 약동학적 해석을 시행하는 TDM 프로그램을 개발하였는데, 상당부분 약사들이 이러한 프로그램 개발을 이끌었다.

우리나라에서도 TDM의 전산적인 적용에 있어서 약동학의 이해가 깊은 약사들이 프로그램 개발에서 기본적으로 기여하는 역할을 할 필요가 있다. 임상적으로 약동학이 발전할 수 있도록 하여, 약동학 프로그램을 적용하는데 있어서 수동적으로 적용하기보다 한발 나아가 그 특성을 이해하고 활용도를 높일 수 있도록 하여야 한다. 이러한 프로그램의 개발이 주는 파급 효과는 약물의 개발 단계에서부터 임상에서의 약동학적인 해석에 있어서, 약물의 체내 동태를 전산적으로 계산하고 활용하는데 사용되는 여러 가지 양상으로 기여할 수 있을 것이다.

(편의상 이후에는 이 TDM프로그램을 C_{kin} 으로 부르도록 한다.)

II. 방법

1. 전산적인 TDM 계산 프로그램의 설정

약물의 체내 동태를 파악하기 위해서는 약동학적인 계산을 하여 simulation하는 과정을 거치게 된다.

임상적으로 약동학을 적용하는 데 있어서는 오랫동안 조사하여 정리된 약동학적 변수를 활용하여 처리하는 것이 실제 적용의 단계에서는 긴요한 부분이지만, 약동학계산 프로그램을 개발하는 초기 단계에서는 약동학적인 계산을 적용할 수 있는 연립 방정식을 풀 수 있도록 행렬 등을 적용하는 방법을 거치게 된다.

약동학적 simulation에 있어서, 여러 번의 혈중농도를 측정하여 계산하는 경우에 이러한 혈중농도를 적용하는데 있어서 약물의 약동학적 변수로서는 반감기(소실속도 상수), 분포용적, 흡수속도 상수, 내복제제의 생물학적 이용률(F) 등이 있는데, 임상적으로 약동학을 적용하는 약물은 이러한 변수가 개체간 차이가 많은 경우가 많다. 주어진 연립 방정식에서 주어진 방정식의 개수가 미지수의 개수보다 많고, 그 방정식이 서로 독립적이라고 할 경우에는 정확한 그 해가 존재하지 않게 된다. 따라서 가장 근접한 해를 구하는 수 밖에 없게 된다. 실제로 농도를 측정하는 경우에는 측정치의 오차 등에 의해서도 이러한 경우가 많이 생기게 된다. 이 경우에 사용하는 것이 최소자승법에 의한 해를 구하는 법이다.

방정식의 수가 미지수의 수보다 많은 경우에 미지수를 n 개라 하고, 조건식을 m 개라 하면 $m > n$ 인 경우이며 이때 행렬 A 의 크기는 $m \times n$ 이다.

$$Ax = b$$

여기서 추정한 해와 실제 해와의 오차의 제곱들의 합이 최소가 되는 추정 해를 구할 경우, 최소값을 구하기 위해 행렬 J 의 미분을 구하게 된다.¹⁾

Cyclosporine은 개인간에도 차이가 많이 나타나

고, 소아는 성인에 비해 clearance가 크게 나타난다. 일본 교토대의 Hashida Tohru 등에 의하면, cyclosporine 점적 투여는 2 compartment model 을 거치는 것으로 나타났다.²⁾

약동학의 임상적 접근은 여러 공식을 활용하여 수치 계산을 통하여 진행된다. 예로서 1차 반응을 거치는 약물을 주사제로 투여하였을 때 체내 혈중 농도 변화를 보면 다음과 같다.

$$C = C_0 e^{-kt}$$

소실속도 상수 k 는 수많은 사람들의 실제 자료를 참고함으로써 추정할 수 있지만, 약동학적인 접근이 요구되는 것은 이러한 소실속도(k)가 사람마다 많은 차이를 보일 수 있다는 것이다. 그러므로 혈중 농도를 측정하여 환자의 실제 소실속도(k)에 가까운 수치를 얻음으로써 위험성이 없고 최적화된 효과를 나타낼 수 있는 용량을 산정하게 된다.

여기서 혈중농도를 한 번만 측정하였을 때는 계산기 등으로도 계산해 낼 수 있으나, 약물 투여 횟수가 늘어나고, 혈중농도 측정도 두번 이상이 될 경우에는 약동학적 변수를 계산하는 것이 용이하지 않다. 특히 공식에 혈중농도를 대입하여 환자 개인의 약동학적 변수를 구하는 것은 임상 약동학에 있어서 핵심적인 부분이다. 그래서 대부분의 프로그램에서는 혈중농도를 적용하여 환자의 변수를 구하는 처리가 중요한 요소를 차지하게 되는데, 이는 최소자승법을 활용하고 있다.

2. 전산 적용 과정

약동학적으로 약물의 체내 동태를 알아보기 위하여 혈중농도를 적용하여 해답을 구하는 계산을 하게 된다.

측정한 약물의 혈중농도를 적용하는 것은, 약물의 농도 곡선이 측정된 농도를 지나가도록 하여 관련 약동학 수치를 구하게 되는데 이때 적용하는 방법은 최소자승법(least square method)이다.

최소자승법을 실행하는데 있어서는 Gauss

Elimination(소거법), Jacobian 법 등의 적용을 거치게 된다. 프로그램의 내용은 다음과 같다.

```

procedure GaussElimin;
var
  i, js, k, ls : Integer;
  WQ : Real;
begin
  if NP=1 then
    Begin
      A[1,2] := A[1,2]/A[1,1];
      Exit;
    End;
  js:=0;
  for k:=1 to NP-1 do
  BEGIN
    WQ:=0;
    for i:=k to NP do
  // NP : Number of Parameter
  if Abs(A[i,k]) >= WQ then
    Begin
      WQ:=Abs(A[i,k]);
      js:=i;
    End;
  if js < >k then
    for i:=k to NP+1 do
      Begin
        WQ:=A[k,i];
        A[k,i]:=A[js,i];
        A[js,i]:=WQ;
      End;
    for js:=k+1 to NP+1 do
      Begin
        A[k,js]:=A[k,js]/A[k,k];
        WQ:=-A[k,js];
        if WQ < >0 then
          for i:=k+1 to NP do
            A[i,js]:=A[i,js]+A[i,k]*WQ;
          End;
        End;
      END;

```

```

A[NP,NP+1]:=A[NP,NP+1]/A[NP,NP];
for i:=2 to NP do
  Begin
    ls := NP-i+1;
    WQ := -A[ls,NP+1];
    for js:=ls+1 to NP do
      WQ:=WQ+A[ls,js]*A[js,NP+1];
    A[ls,NP+1]:=-WQ;
  End;
end;

procedure Jacobian(ii : Integer);
var
  jj : Integer;
  PT, DD : Real;
begin
  For jj:=1 to NP do
  BEGIN
    PT:=P[jj];
    P[jj] := PT + DP;
    CDn:=FuncMakeCDn(T);
    MakeCnTrough(CfDosi);// Equation
    Cp:=Func_OneComp(P[1],P[2],CnTrough
    [CDn-1],T-TotTau[CDn-1],CDn);
    DD := Cp;
    P[jj] := PT - DP;
    MakeCnTrough(CfDosi);// Equation
    Cp:= Func_OneComp(P[1],P[2],CnTrough
    [CDn-1],T-TotTau[CDn-1],CDn);
    CS[BS +ii, jj] :=(DD-Cp)/2/DP;// ii :from
    Noamal1
    P[jj] := PT;
  END;
end

이 프로그램에서 여기서 적용되는 과정을 보면 다음과 같다.
i) 입력된 환자 자료(나이, 체중, 키, 용량, 투여 간격, 혈중농도)를 적용
ii) Jacobian

```

- iii) Gauss Elimination
iv) 약동학적 변수 계산, 출력

3. TDM 계산 프로그램의 정확도 검사

프로그램의 정확성을 알아보기 위해서 기존에 널리 사용하고 있는 약물에 대한 프로그램을 적용하였다.

프로그램은 Simkin (Kin 4.3)을 사용하였으며, 적용한 약물은 gentamicin으로서, 2개 시점에서 혈중농도가 측정된 60건의 자료를 사용하도록 하였고, 소실속도 상수를 구하여 비교하도록 하였다.

4. TDM 계산 프로그램의 cyclosporine 적용

Cyclosporine에 대해 각 개체당 1~26개의 혈중농도가 측정된 20건의 자료를 사용하여 약동학적 변수를 구할 수 있도록 하였으며, 적용의 가능성을 알아

보았다.

III. 결과

1. Gentamicin을 적용한 프로그램의 정확도 검사
이 프로그램의 정확성 검사를 하기 위해서 기존에 널리 사용되고 있는 gentamicin 약동학 자료를 사용하여 비교하였다. 60명을 대상으로 하여 기존에 gentamicin TDM 프로그램이 설정된 Simkin을 사용하여 계산된 소실속도 상수와 이 프로그램을 사용하여 계산된 소실속도 상수를 보면 다음과 같다.

2개 시점에서 측정된 gentamicin의 혈중농도를 사용하였으며, elimination rate를 계산하였는데 Simkin을 사용한 결과를 비교하여 보면 다음과 같다. 두 프로그램을 이용하여 나타난 소실속도 상수

Table 1. Gentamicin 소실속도 상수의 비교. Ckin과 Simkin에 의한 계산의 비교

No.	Ke_CKin (hr ⁻¹)	Ke_Simkin (hr ⁻¹)	No.	Ke_CKin (hr ⁻¹)	Ke_Simkin (hr ⁻¹)	No.	Ke_CKin (hr ⁻¹)	Ke_Simkin (hr ⁻¹)
1	0.030	0.030	21	0.046	0.048	41	0.049	0.051
2	0.061	0.062	22	0.066	0.066	42	0.083	0.083
3	0.052	0.052	23	0.074	0.074	43	0.117	0.116
4	0.052	0.052	24	0.117	0.134	44	0.080	0.082
5	0.067	0.068	25	0.118	0.118	45	0.047	0.049
6	0.105	0.105	26	0.118	0.118	46	0.058	0.059
7	0.092	0.094	27	0.149	0.150	47	0.038	0.038
8	0.130	0.130	28	0.072	0.074	48	0.028	0.028
9	0.100	0.100	29	0.076	0.079	49	0.099	0.099
10	0.069	0.070	30	0.037	0.037	50	0.116	0.095
11	0.046	0.047	31	0.108	0.108	51	0.028	0.028
12	0.059	0.059	32	0.052	0.052	52	0.094	0.094
13	0.075	0.075	33	0.160	0.160	53	0.100	0.100
14	0.066	0.066	34	0.082	0.083	54	0.076	0.076
15	0.036	0.041	35	0.100	0.100	55	0.034	0.035
16	0.072	0.072	36	0.067	0.067	56	0.068	0.073
17	0.093	0.093	37	0.048	0.050	57	0.184	0.163
18	0.066	0.066	38	0.105	0.106	58	0.075	0.083
19	0.074	0.072	39	0.054	0.055	59	0.085	0.084
20	0.087	0.087	40	0.089	0.090	60	0.088	0.088

의 차이를 보면 차이의 평균은 0.002, 표준편차는 0.0048이고 SAS 8을 사용하여 2개를 쌍으로 비교한 TTest Pair의 결과는 유의도가 0.328으로 나타났는데 2개 군에서 차이가 있다고 할 수 없다.

2개 시점에서 측정된 gentamicin의 혈중농도를 적용하여서 계산된 분포 용적(Vd)를 Simkin을 사용하여 비교한 결과는 다음과 같다.

Table 2. Gentamicin 분포용적 비교. Ckin과 Simkin에 의한 계산의 비교

No.	Vd_CKin (L/Kg)	Vd_Sim	No.	Vd_CKin	Vd_Sim	No.	Vd_CKin	Vd_Sim
1	0.764	0.765	21	0.561	0.555	41	0.609	0.606
2	0.678	0.671	22	0.313	0.318	42	0.750	0.753
3	0.811	0.815	23	0.662	0.767	43	0.665	0.667
4	0.603	0.606	24	0.690	0.692	44	0.622	0.625
5	0.817	0.817	25	0.467	0.468	45	0.697	0.689
6	0.580	0.583	26	0.400	0.402	46	0.736	0.736
7	0.362	0.363	27	0.654	0.657	47	0.600	0.598
8	0.761	0.765	28	0.615	0.613	48	0.791	0.795
9	0.560	0.523	29	0.496	0.422	49	0.643	0.651
10	0.464	0.464	30	0.635	0.632	50	0.561	0.596
11	0.693	0.689	31	0.564	0.566	51	0.460	0.461
12	0.710	0.710	32	0.597	0.597	52	0.508	0.510
13	0.588	0.589	33	0.486	0.543	53	0.505	0.457
14	0.695	0.705	34	0.487	0.486	54	0.659	0.661
15	0.843	0.802	35	0.488	0.519	55	0.670	0.666
16	0.566	0.569	36	0.373	0.374	56	0.556	0.552
17	0.389	0.391	37	0.269	0.264	57	0.590	0.607
18	0.439	0.440	38	0.636	0.637	58	0.528	0.510
19	0.273	0.287	39	0.628	0.631	59	0.451	0.453
20	0.256	0.256	40	0.815	0.815	60	0.758	0.761

두 프로그램을 이용하여 나타난 소실속도 상수의 차이를 보면 차이의 평균은 0.001, 표준편차는 0.022이고 SAS 8을 사용하여 2개를 쌍으로 비교한 TTest Pair의 결과는 유의도가 0.332으로 나타났는데 2개 군에서 차이가 있다고 할 수 없다.

2. Cyclosporine의 혈중농도 Simulation

Cyclosporine은 2 compartment model이지만, 최저 농도를 사용하는 실제 경우에는 혈중농도 변화의 후반부에 적용하고 있으므로 1 compartment model로 처리하고 있다. 이는 vancomycin 등의 다른 약물도 비슷하다. Cyclosporine의 약동학을

시행하는 것은 최저농도 하나만을 사용하는 경우가 많다.

Cyclosporine의 TDM 해석에 있어서 적용되는 약동학적 변수는 다음과 같다.

- Peak: Neoral[®] : 1~2 hr
- Sandimune[®] : 2~3 hr
- Bioavailability는 확립되어 있지 않다.
- Oral capsule and liquid mean = 30%
- range=19~95%
- Neoral[®]의 AUC는 Sandimune[®]보다 20~50% 높다.
- Microemulsion : 43% : 1.4~10yr
- (범위: 30~68)⁸⁾
- Sandimune[®] : 28%⁸⁾

- 흡수속도 상수 $K_a = 0.7 \text{ hr}^{-1}$
- (Applied Pharmacokinetics)⁶⁾
- 분포용적(Vd) = 4.3 (3~5 L/kg)⁸⁾
- 반감기= 8.4 hr (5~18 hr) (terminal)⁸⁾
- 12 hr [Murphy]³⁾
- Kel = 0.1로 설정
- clearance= 5~7 mL/min/kg⁸⁾,
- 3~12세의 소아 신장 이식후 IV 주사 시의 clearance = 10.6 ± 3.7 (mL/min/kg)⁸⁾
- Peak 농도의 임상적 의미는 연구 중이다.

20건의 자료에 대하여 이 프로그램을 사용하는데 있어서 최소 상승법을 적용하여 약동학 변수를 구하는 과정의 처리는 모든 계산이 정상적으로 이루어 졌다.
적용된 혈중농도의 건수는 다음과 같다.

Table 3. Cyclosporine TDM 적용 대상의 인적 구성

성별	나이(years)	체중(kg)	키(cm)
M:12, F:8	7.850 ± 1.755	27.205 ± 7.308	125.905 ± 15.257

Table 4. Cyclosporine 혈중농도 개수

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	계 (평균)
농도	9	12	10	12	18	11	12	10	10	8	8	8	10	5	11	26	20	1	3	3	207 (10.3)

20건의 자료에 대하여 생물학적 이용율, F=0.75로 추정하였을 경우와, F=0.43으로 추정하였을 때의

약동학적 변수를 비교하여 보면 다음과 같다.

Table 5. 생물학적 이용율에 따른 약동학 변수의 차이

구 분	Kel	t _{1/2}	Vd/kg	Clearance_CSPO
F=0.75일 경우	0.122 ± 0.046	6.467 ± 2.666	5.473 ± 1.613	10.569 ± 3.909
F=0.43 일 경우	0.090 ± 0.039	8.739 ± 3.030	5.191 ± 2.321	7.306 ± 3.225

IV. 고찰

혈중농도를 실제로 적용하는데 있어서는 투여 농도

및 약물의 혈중농도의 흐름의 변화를 1차적으로 비교하면서 약동학적 그래프를 참고하여 최저농도의 유용성을 함께 검토하여 볼 필요가 있다. 측정된 혈

중농도를 적용하는 상황은 다음과 같은 예를 볼 수 있다.

AMC 김○○ 11세, 33.5 kg 140.4 cm

Trough농도에서 결과치를 낼 경우 낮은 농도에서 측정하게 되므로 작은 오차가 있을 경우에도 전반적으로 큰 영향이 미칠 수 있다.

투여량을 50 mg bid에서 50 mg, 75 mg bid 로 높였는데도 혈중농도는 1월 3일 32 ng/mL, 1월 4일 32 ng/mL, 1월 5일 41 ng/mL에서 1월 7일 38 ng/mL로 내려가는 것으로 검사 수치가 나타난 경우 1월 4일 측정치가 투여량의 증가 없이 높아진 것은 이상이 있음을 추정할 수 있다.

전산계산에서의 수치를 보면

1월 2일

50 mg 아침 투여 12시간 후 trough 31.4

50 mg 저녁 투여 12시간 후 trough 31.4

(측정된 혈중농도_tr= 32 ng/mL)

1월 3일

50 mg 아침 투여 12시간 후 trough 31.4

50 mg 저녁 투여 12시간 후 trough 31.4

(측정된 혈중농도_tr= 32ng/mL)

1월 4일

50 mg 아침 투여 12시간 후 trough 31.4

50 mg 저녁 투여 12시간 후 trough 31.4

(측정된 혈중농도_tr= 41 ng/mL)

1월 5일

50 mg 아침 투여 12시간 후 trough 31.4

50 mg 저녁 투여 12시간 후 trough 31.4

1월 6일

75 mg 아침 투여 12시간 후 trough 41.6

50 mg 저녁 투여 12시간 후 trough 34.7

(측정된 혈중농도_tr=38 ng/mL)

1월 7일

75 mg 아침 투여 12시간 후 trough 42.7

75 mg 저녁 투여 12시간 후 trough 45.4

이 이후에 100 mg bid로 증량하면 혈중농도가 62.5가 됨을 계산하여 예측할 수 있다.

Trough 농도만을 검사를 할 경우에도, 많은 경우 환자가 장기간 복용하게 되어서, 여러 번에 걸친 혈중농도 수치를 가지고 있으므로, 최소 자승법을 적용하여서 혈중농도 전반의 흐름을 파악할 수도 있다.

1월 7일의 혈중농도 38 ng/mL가 1월 4일의 혈중농도보다 더 실제에 가까움을 추정할 수 있다. 혈중농도가 여러개 있으면, 그 중 문제의 농도를 구분할 수도 있다. 혈중농도의 숫자가 많을 경우에 정확도가 더 증가할 수 있다.

최고농도와 최저농도를 사용하여 약동학적 해석을 하는 경우에는 어느 정도 오차가 있지만 오류가 발생할 소지는 거의 없다. 최저농도만을 비교하여 약동학적 해를 구하는 경우에는 약물 투여량을 약간 증가시킨 경우에 혈중농도가 더 낮게 나타난다면 오류를 발생시킬 소지도 있다. 그러나 최소 자승법을 적용하여서 3개의 혈중농도를 적용한다면 이러한 오류적인 면도 오차를 감안하여 처리할 수 있다. 여기에서는 3개 이상의 농도를 가진 경우가 많았는데 이러한 부분도 혈중농도의 오류가 많지 않다면 처리가 가능할 수 있다. 그래프를 이용하여 3개의 혈중농도를 그리는데, 초기의 기본 약동학 변수를 사용하여 그려진 그래프는 다음과 같다(Fig.1).

혈중농도 1을 적용하여 그래프를 다시 그리면, 다

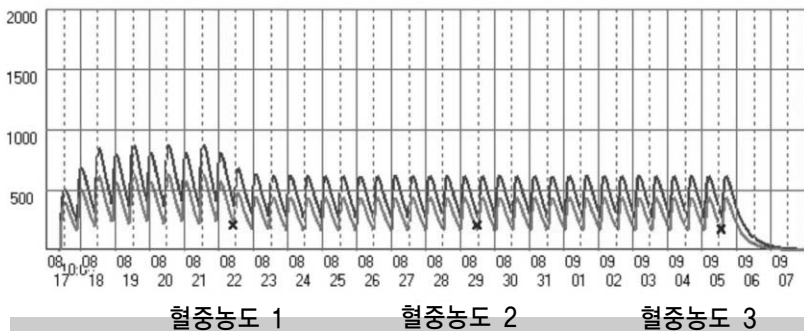


Fig.1-초기 설정 약동학 변수에 의한 cyclosporine simulation

음과 같은 양상을 나타내서 혈중농도 1을 지나가는 그래프를 그리게 된다(Fig.2).

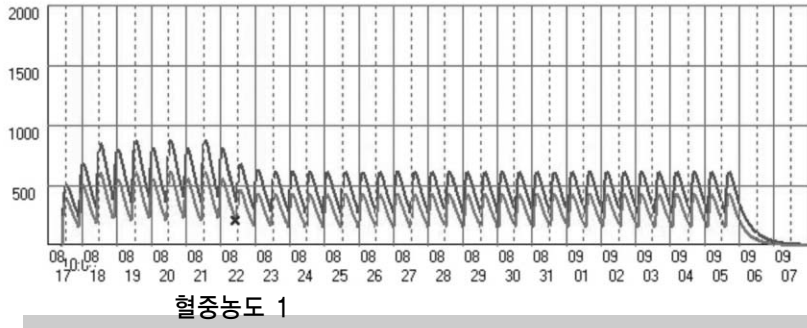


Fig.2-혈중농도 1을 적용하여 다시 계산한 cyclosporine simulation

혈중농도 1이 220 ng/mL이고 혈중농도 2가 222 ng/mL일 경우 투여량이 증가하지 않았는데도 농도가 높아진다면 결과를 산출하는데 어려울 수도 있다.

혈중농도 3까지 3개의 혈중농도를 사용하여 산출한 결과는 다음과 같다(Fig.3). 혈중농도 3개에 제일 근접하는 그래프를 그리게 된다.

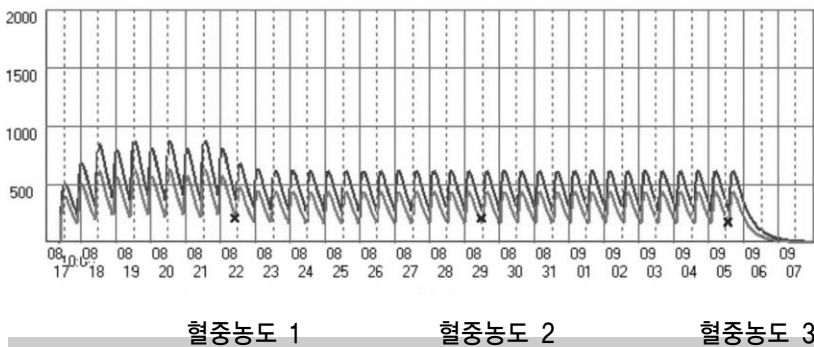


Fig.3-혈중농도 3개를 적용하여 다시 계산한 cyclosporine simulation

Cyclosporine의 약동학적 해를 구하기 위해, 혈중농도를 적용하여 해석을 하게되는데 최소자승법에 의해 계산을 할 경우에도 이 결과는 기본적으로 통계적으로 알고 있는 반감기 및 분포용적에 따라 수치의 범위가 생길 수 있다. 그러므로 이러한 약동학 변수가 많이 조사되어 있으면, 그 결과가 더 정확하게 나타날 수 있다.

V. 결론

1. 프로그램의 검증은 gentamicin을 사용하여 최고, 최저농도를 따른 약동학적 변수를 비교적 정확하게 산출할 수 있는 방법으로 비교하였는데, 두 프로그램에서 차이점을 나타내지는 못했다.
2. 이 프로그램은 기존의 다른 프로그램과는 다른 방법으로 접근하였으며, 자료 입력 방법과 처리에 있어서도, 약사들이 실제 사용에 있어서 입력

이 용이하도록 윈도우 프로그램의 장점을 살리도록 하였다.

3. Cyclosporine에 대한 약동학적 변수는 다른 TDM 적용 약물에 비하여 잘 정리되어 있지 못하다. 실제 적용에 있어서 프로그램의 활용도를 높일 수 있도록 하는 면도 중요하지만, 약사들이 전산적인 약동학 도구를 이해하고 활용하는데 도움이 될 수 있는 방법을 추출하도록 추진하였다. 약사들의 역할에 의해 약동학의 수준이 발전할 수 있는 여지를 높을 수 있을 것으로 보인다.

참고문헌

1. 지영준, 김화준, 이정권. C로 구현한 수치 해석, 1997
2. Hashida Tohru. 臓器移植における TDM
3. Johe E. Murphy. Clinical Pharmacokinetics Pocket reference 3rd Ed. ASHP. 2005.

4. Kioshi Yamaoka(山岡 清). マイコンによる 薬物体内動態解析法 1990. Japan
5. S. Higuchi. Population Pharmacokinetics 入門. 1985. Japan
6. Willian E.Evans et al. Applied Pharmacokinetics. 1987. USA
7. 김송철, 한덕중. 신이식 환자에서의 네오플란타의 유효성과 안전성에 관한 개방적 무작위 추출 대조 연구. 울산의대학술지 제 5권 제 2호 1996
8. 제품설명서, Novartis

※임상약동학 Program

- Simkin., Pharmacokinetics consult service. 1995
- Abbott. Pharmacokinetics ASHP., DataKinetics V 3.1 1994