

## 한국인 소아에서 반코마이신의 집단약동학에 관한 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

전지영, 김정렬, 임경수, 정용주, 유경상, 장인진, 신상구

=Abstract=

### Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Korean Pediatric Patients

Ji-Young Jeon, Jung-Ryul Kim, Kyoung Soo Lim, Yong-ju Chung,

Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine*

*Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University Hospital*

**Background:** Vancomycin is an effective glycopeptide antibiotic against gram-positive infections. Vancomycin has a relatively narrow therapeutic window (5~15 mg/L) and has potentially severe adverse effects such as nephrotoxicity. In order to maintain effective drug concentrations and reduce the possibility of toxicity, therapeutic drug monitoring is useful. The pharmacokinetics of vancomycin is known to differ between pediatric and adult patients because of difference in body size, renal function, etc. This study aimed to describe the population pharmacokinetics of vancomycin in Korean pediatric patients and to evaluate the predictive performance of the population pharmacokinetic model.

**Methods:** Vancomycin dosage histories, sampling times, concentrations and demographic data were collected retrospectively from therapeutic drug monitoring reports. Patients were randomly allocated to either the index data set (n=92) or a validation data set (n=25). The index data set was comprised of 159 concentration measurements. The population pharmacokinetic parameters of vancomycin were estimated by nonlinear mixed-effect modeling using first-order conditional estimation with interaction method. The influence of covariates such as age, weight, height, gender, serum creatinine, creatinine clearance and concomitant medicine (aminoglycosides) were assessed. The predictive performance of the models was evaluated using the validation data set. Bias and precision were assessed by mean prediction error and root mean squared error.

**Results:** The two compartment model was adopted and the final population pharmacokinetic model related clearance to weight and serum creatinine, and central volume of distribution to weight. The final population pharmacokinetic parameters were modeled as follows: clearance (L/h) =  $0.0722 \times \text{weight}^{1.3}$  (kg)  $\times$  (1 - serum creatinine (mg/dL)  $\times$  0.506), central volume of distribution (L) =  $0.0709 \times \text{weight}^{1.61}$  (kg),  $k_{12}$  (1/h) = 0.288,  $k_{21}$  (1/h) = 0.14. The coefficient of variations (CVs) of interindividual variability in clearance and central volume of distribution were 25.5% and 18.6%, respectively. The residual variability was 23.5%. Predictive performance of this model was evaluated using the validation data set. The mean prediction error and root mean squared prediction error were -0.17 and 2.10 mg/L, respectively.

**Conclusions:** A population pharmacokinetic models of vancomycin in Korean pediatric patients was newly developed. Weight and serum creatinine were significant factors affecting vancomycin disposition. The predictive performance of this model was reasonably acceptable. The population pharmacokinetic parameter values of Korean pediatric patients obtained from this model may be used to optimize vancomycin therapy.

**Key word:** Vancomycin, Korean pediatric patients, Population pharmacokinetics, Therapeutic drug monitoring

\* 본 연구는 서울대학교병원 일반연구과제(09-2007-003) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 유경상

주 소: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울시 중로구 연건동 28 (110-744)

전화번호: 02-2072-1920, 팩스: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

## 서 론

반코마이신은 glycopeptide계 항생제로 그람 양성균 감염 치료에 사용되는 항생제이며, 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*의 치료에 선택적으로 사용되는 약물이다<sup>1)</sup>. 반코마이신은 시간 의존적인 항균작용(time-dependent killing)을 하는 항생제로, 세균의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)의 3~5배 정도의 농도를 유지할 때 효과적이다<sup>2)</sup>. *S. aureus*와 *S. epidermidis*의 반코마이신 최소억제농도는 1~2 mg/L 정도이므로, 반코마이신의 치료영역으로 5~10 mg/L의 혈중 trough 농도를 유지하는 것이 추천된다. 비록 소아에서 혈중농도와 부작용간의 관계가 명확하게 밝혀져 있지 않으나<sup>3)</sup>, 성인에서 높은 trough 농도는 신독성과 관련이 있다고 보고되어 있다<sup>4)</sup>. 반코마이신은 주로 신장에 의해 제거되는 약물로<sup>5)</sup>, 신기능이 저하된 환자에서는 반코마이신의 소실 반감기가 연장되어 혈중 농도가 증가하고 결국 신독성의 위험이 증가할 수 있다. 소아의 경우 출생 시 신기능이 성인의 20%~40% 정도이고, 사구체여과속도(glomerular filtration rate, GFR)가 출생 이후 급격히 증가하여 생후 1~3세 경에 성인과 비슷해진다<sup>6,7)</sup>. 이처럼 소아에서는 성장 및 발육에 따른 급격한 변화로 인하여 시간에 따라 약동학적 특성이 달라지게 되므로 소아에서 약물요법 시 성인의 정보를 단순한 체표면 혹은 체중에 비례하여 적용할 수 없다. 일반적으로 소아에서 반코마이신의 용법 및 용량은 체중에 따라 1회에 10 mg/kg의 용량을 6시간~12시간 간격으로 투여한다. 그러나 소아에서는 성인에 비해 신기능의 변화가 크고, 청소율, 분포용적과 같은 약동학 파라미터의 개체간 차이가 큰 것을 고려할 때<sup>8)</sup>, 부작용을 최소화하면서

치료효과를 최대화하기 위해서는 반코마이신의 적정 용량 및 용법을 설정하여 치료농도영역을 유지하는 것이 중요하다. 이를 위해서 성인과는 별도로 소아에 고유한 약동학 파라미터를 산출하고, 이에 의한 지속적인 약물농도 모니터링 및 약동학적인 피드백이 필요하다.

치료적약물농도모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)은 반코마이신과 같이 치료영역이 좁은 약물에서 환자의 적정 약물 요법을 위해 많은 병원에서 널리 시행되고 있다<sup>9)</sup>. TDM 과정에서 각 환자의 약동학 파라미터를 산출하기 위해서 Bayesian 방법이 널리 사용되고 있다. 이는 Bayes의 조건부 확률이론과 비선형 회귀분석의 원리를 도입하여 모집단에서 해당 약물의 약동학 파라미터 값과 그 분포에 대한 정보를 바탕으로 개별 환자 농도를 함께 고려하여 환자 개개인의 약동학 파라미터를 산출하는 방법으로, 모델 선정의 오차 및 약물농도 분석에서 생기는 오차를 모두 고려하므로 현재 알려져 있는 약물용법 예측방법 중 가장 정확한 방법이라고 할 수 있다<sup>10,11)</sup>. 현재 서울대학교병원에서 시행하고 있는 성인환자의 TDM은 ABBOTT BASE Pharmacokinetic Systems (PKS, Abbott laboratories, Illinois, U.S.A)를 이용하여 Bayesian 방법으로 예측하고 있다.

성인 환자의 경우 기존에 보고된 다른 인종에서의 반코마이신의 약동학 연구<sup>12-17)</sup> 및 한국 성인에서의 집단약동학에 관한 연구결과<sup>18)</sup> 등을 이용하여 Bayesian 방법을 적용하여 약동학 파라미터 산출에 이용할 수 있다. 그러나 한국인 소아를 대상으로 한 반코마이신 약동학 파라미터가 보고되어 있지 않기 때문에 현재 환자의 반코마이신 TDM 수행 시 Bayesian 법을 사용하여 환자 개개인의 약동학적 파라미터를 산출하는 것이 어렵다. 한편 기존에 보고되어 있는 성인에서의 연구

결과 또는 외국인 소아에서의 연구결과 등을 이용하여 환자 개인의 약동학적 파라미터를 산출하더라도 이는 반코마이신 투여 후 혈중 농도를 예측하는데 정확성이 낮다고 사료된다.

타 인종을 대상으로 한 연구 결과, 연령에 따라 반코마이신 약동학 파라미터 값이 다르다고 알려져 있다<sup>11)</sup>. 또한 한국인 성인을 대상으로 수행되었던 연구 결과에서도 기존에 외국인을 대상으로 하였던 연구 결과와 차이가 있었던 것으로 보아 약동학 파라미터는 인종에 따라서 차이를 보일 수 있다<sup>18)</sup>. 예를 들어 소아를 대상으로 한 사이클로스포린(cyclosporine)의 약동학 연구에서 인종간에 약동학 차이가 있음이 보고되었다<sup>19)</sup>. 이러한 연구 결과들로부터 소아에서의 반코마이신 약동학 파라미터는 연령, 인종 등에 따라 차이가 있을 수 있는 것으로 사료된다.

따라서 본 연구에서는 한국인 소아를 대상으로 반코마이신의 집단약동학 파라미터를 산출하고, 산출된 파라미터의 예측능을 검토하여 향후 이를 치료적약물농도모니터링에 활용하고자 하였다.

## 연구방법

### 1. 연구대상 및 자료수집

2000년 6월부터 2007년 6월 사이에 서울대학교 병원에 입원하여 반코마이신 투약 시 TDM을 한번 이상 시행한 12세 이하의 환자 130여 명을 대상으로 이들의 자료를 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 이용하여 후향적으로 수집하였다. 대상환자 중 투약력, 채혈시각, 체중 및 신장의 정보가 불명확하거나 기록되지 않은 경우는 제외하였다. 또한 혈청 크레아티닌 농도가 2.0 mg/dL 이상이었던 환자 1명과 신장, 체중이

각각 165 cm, 87.7 kg이었던 12세의 환자의 경우 일반적인 특성에 있어서 전체 환자 집단과 명확한 차이를 보였고, 모델링 과정 중 집단약동학 파라미터 산출에 부적절하다고 판단하여 임의로 제외하였다. 최종적으로 분석된 117명의 환자 중 TDM을 2회 이상 시행한 환자는 56명 이었다. 117명 중 92명의 자료는 집단약동학적 파라미터 산출에 이용하였고, TDM을 2회 이상 시행한 환자 중 25명을 예측능 평가에 이용하였다. 집단약동학 파라미터 산출에 보다 많은 농도측정 자료를 이용할 경우 보다 정확한 집단약동학 파라미터를 얻을 수 있으므로, 2회 이상의 농도자료가 있는 환자 중에서 예측능 평가에 사용하는 환자 수는 최소로 하여 임의로 25명으로 하였다. 집단약동학 파라미터 산출에 이용한 환자와 예측능 평가에 사용된 환자의 인구학적 정보가 유의하게 다를 경우 산출된 파라미터로 예측능 평가에 이용하는 것이 적절하지 않으므로, 두 그룹 간 인구학적 정보의 중앙값, 최대값, 최소값 등에 있어서 유의한 차이가 있는지 확인하였다.

모든 환자를 대상으로 반코마이신 투약 용량, 투약 일시, 채혈시각 및 측정된 혈중농도 등의 약동학 정보를 조사하였다. 환자 정보 중 환자의 약동학에 영향을 줄 수 있는 인자로 연령, 성별, 신장, 체중, 혈청 크레아티닌 농도, 병용약물 등을 조사하였다. 병용약물의 경우 반코마이신과 aminoglycoside계 약물을 병용투여하였을 때 신독성의 위험이 증가한다는 보고에 따라 aminoglycoside계 병용여부를 조사하였다<sup>20)</sup>. 또한 조사된 혈청 크레아티닌 농도를 이용하여 다음과 같은 Schwartz 공식에 의하여 크레아티닌 청소율을 계산하였다<sup>21)</sup>.

$$\text{CLcr (mL/min/1.73m}^2\text{)} = [\text{HT (cm)} \times \text{k}] / \text{Scr (mg/dL)}$$

CLcr, creatinine clearance; HT, height; Scr,

Serum creatinine; k, 0.33 in preterm infants up to 1 year, 0.45 in full-term infants up to 1 year, 0.55 in children (2~12 years)

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 득한 후 시작되었다.

## 2. 반코마이신 농도분석

반코마이신 혈청농도는 현재 서울대학교병원에서 시행 중인 TDM의 일환으로 진단검사의학과에서 측정되었으며, TDx assay system (Abbott Laboratories, Chicago, IL, U.S.A)를 이용한 형광편광면역측정법 (fluorescence polarization immunoassay, FPIA)으로 측정하였다. 본 측정법의 최저 정량한계는 0.6 mg/L 이었다.

## 3. 집단약동학 분석

집단약동학적 파라미터는 NONMEM (version V, level 1.1, GloboMax, Ellicott City, MD)을 이용한 비선형혼합효과모델링(nonlinear mixed-effect modeling) 방법으로 산출하였다. 혼합효과모델링은 약동학적 파라미터 및 공변량 등을 포함한 약동학적 모델로 설명할 수 있는 고정 효과(fixed effects) 및 각 개인의 파라미터와 그 집단 평균값과의 차이인 개체간변이(interindividual variability), 개체내변이(intraindividual variability)나 이외의 설명할 수 없는 변이(잔차, residual error)등의 무작위효과(random effect)를 동시에 고려하여 모델링하는 분석법이다<sup>22)</sup>.

모델링 과정에서 각 모델들의 관측치(observed value)와 집단예측치(population predicted value) 혹은 개별예측치(individual predicted value)간의

분포, 잔차의 무작위적 분포 여부 등을 육안으로 검토하였으며, 목적함수값(objective function value)의 변화, 파라미터의 수, 파라미터간의 상관관계(correlation) 및 파라미터의 변이계수(coefficient of variation, CV) 등을 고려하여 최종적으로 가장 적합한 모델을 선정하였다. 이때 목적함수의 변화는 log-likelihood test를 이용하여 파라미터가 1개 추가시 목적함수값을 3.84 이상 감소시키는 경우 ( $\alpha=0.05$ ) 유의하다고 판단하였다.

소아를 대상으로 구획모델(compartment model)을 적용했던 기존의 외국 연구들은 1구획 및 2구획 모델 등이 다양하게 적용되었다<sup>3),23-26)</sup>. 본 연구에서는 예비분석 결과 2구획 모델이 1구획 모델에 비하여 더 적합하다고 판단하여 2구획 모델을 기본모델로 설정하였다. 이때 NONMEM의 TRANS1 subroutine을 사용하여 청소율(clearance, CL), central compartment의 분포용적(central volume of distribution, Vc), compartment transfer rate constant 인  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ 을 예측하였다. Estimation 방법으로는 FOCE-I (first order conditional estimation with interaction) 알고리즘이 사용되었다.

개체간변이(interindividual variability)는 다음과 같은 수식으로 exponential 에러 모델을 따른다고 가정하였다.

$$P_j = P_{pop} \times e^{\eta}$$

이때  $P_j$ 는 j 번째 환자에서의 파라미터 값을 의미하고  $P_{pop}$ 는 파라미터의 집단평균값을 나타낸다.  $\eta$ (eta)는 무작위 오차 변수(random error variables)로서 평균값이 0, 분산이  $\omega^2$ 인 정규분포를 따른다고 가정하였다.

개체내변이(intraindividual variability)를 설명하기 위한 에러 모델은 다음 수식과 같이 additive 에러 모델, proportional 에러 모델, combined 에러 모델을 적용하여 가장 적합한 모델을 선택하였다.

Additive error model:  $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} + \varepsilon_{ij}$

Proportional error model:  $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \varepsilon_{ij})$

Combined error model:  $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \varepsilon_{ij, 1}) + \varepsilon_{ij, 2}$

이때  $C_{ij}$ 는 j번째 환자에서 관찰된 i번째 농도로  $C_{pred, ij}$ 는 그 환자의 약동학적 파라미터, 투여용량, 채혈 시간 등에 의해 예측된 농도이다. 잔차(residual)를 나타내는 무작위 변수로  $\varepsilon$  (epsilon)은 평균값 0, 분산  $\sigma^2$ 을 갖는 정규분포를 따르는 것으로 가정하였다.

기본모델을 설정한 후, 반코마이신의 약동학과 환자의 특성 사이의 관계를 평가하기 위하여, 반코마이신의 약동학에 영향을 줄 수 있는 인자로 조사된 환자의 연령, 성별, 체중, 신장, 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율, aminoglycoside계 약물의 병용여부 등을 공변량으로 모델에 적용시켰다. 각 과정마다 목적함수값의 변화를 확인하고, 파라미터의  $\eta$ 값과 공변량과의 분포 등의 변화를 시각적으로 확인하며 유의한 공변량을 찾고자 하였다.

연령, 체중, 신장, 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율은 연속변수로 다음과 같은 식을 이용하여 모델에 적용한 후 가장 적합한 모델을 선택하였다. 공변량을 적용 시 각각의 범위(range)나 척도(scale)가 달라짐에 따라 모델이 불안정할 수 있으므로 경우에 따라 평균값 혹은 중앙값으로 나누어 주어 모델을 안정화하였다.

Linear model: Parameter =  $\Theta_1 + \text{covariate} \times \Theta_2$

Power model: Parameter =  $\Theta_1 \times \text{covariate}^{\Theta_2}$

Exponential model: Parameter =  $\Theta_1 \times e^{\text{covariate} \times \Theta_2}$

성별과 aminoglycoside계 병용여부는 이산변수로, 성별의 경우 남자는 0, 여자는 1의 값을 부여

하였고, aminoglycoside계 병용투여의 경우 병용투여를 하지 않은 경우에는 0, 병용투여를 한 경우에는 1의 값을 부여하였다. 이와 같은 변수는 다음의 식으로 모델에 적용하여 성별 또는 병용투여의 공변량을 모델에 포함시키는 것이 적합한가를 평가하였다.

Parameter =  $\Theta_1 \times (1 + \text{covariate} \times \Theta_2)$

각 공변량을 적용시킨 후 유의하다고 판단된 공변량을 모두 포함하여 full 모델을 설정하였다. 그 후에, stepwise backward elimination 과정을 수행하여 full 모델로부터 최종모델(final model)을 결정하였다. 이 과정은 각 공변량을 full 모델로부터 제외시켰을 때, 목적함수값이 유의하게 3.84 이상 증가하는지 확인하고, 3.84 이하로 증가한 경우에는 그 공변량을 최종모델로부터 제외시켰다.

#### 4. 예측능 평가 방법

최종모델의 타당성(validity)을 검토하기 위하여 예측능(predictive performance)을 평가하였다. 이를 위해 집단약동학 파라미터 산출에 사용되지 않은 환자 25명의 첫 번째 농도 측정자료 및 인구학적 정보를 입력하여 최종모델로부터 Bayesian 예측을 하여 약동학 파라미터를 구하였다. 이 약동학 파라미터를 근거로 다음 식을 이용하여 두 번째 TDM 시 농도를 추정하였고, 실측된 농도자료를 참값으로 하여 추정치와 비교하였다.

$$C_{ss}(t) = \frac{R_0}{V_1} \left[ \sum \frac{C'_i}{\lambda_i} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})} \cdot (1 - e^{-\lambda_i t_1}) \cdot e^{-\lambda_i t_2} \right]$$

$R_0$  = rate of infusion

$C'_i$  = the  $i^{\text{th}}$  coefficient following a bolus dose expressed as a fraction of the initial concentration

$\lambda_i$  = first-order rate constants for the  $i^{\text{th}}$  compartments

$\tau$  = dosing interval (the duration of the infusion, upon stopping the infusion)

$t_1$  = infusion duration

$t_2$  = time since the infusion stopped

예측능의 평가는 ME (mean prediction error)와 RMSE (root mean squared error)를 다음과 같은 식으로 계산하여, 각각 바이어스(bias)와 정밀도(precision)를 평가하였다<sup>27)</sup>.

$$ME = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (C_{\text{obs}, j} - C_{\text{pred}, j})$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (C_{\text{obs}, j} - C_{\text{pred}, j})^2}$$

이때 N은 데이터 수,  $C_{\text{obs}, j}$ 는 j번째 환아에서 관찰된 농도,  $C_{\text{pred}, j}$ 는 j번째에 환아에서 예측된 농도이다.

## 연구결과

### 1. 환자정보

집단약동학적 파라미터 산출에 이용된 환아 92명의 연령은 2.6세(이하 중앙값), 신장은 89.0 cm, 체중은 11.95 kg, 혈청 크레아티닌 농도는 0.4 mg/dL 이었다(Table 1, Figure 1). TDM을 2회 이상 시행한 환아의 경우 매회마다 연령, 체중, 신장, 혈청 크레아티닌 농도 등이 변화하므로 환아의 대표값으로 중앙값을 구하였다.

이들로부터 한 환아당 1개 이상 얻은 총 159개의 혈청 반코마이신 농도가 집단약동학 분석에 사용되었다. 이들의 TDM 시행 건수는 총 152건으로 1회 TDM시 trough와 peak 농도 2회의 농도가 측정된 경우는 7건이었다. 즉 TDM의 일환으로 측정된 농도를 이용하였으므로 대부분이 trough 농도였고, 일부 환아에서만 peak 농도가

Table 1. Demographics of the index data set and validation data set

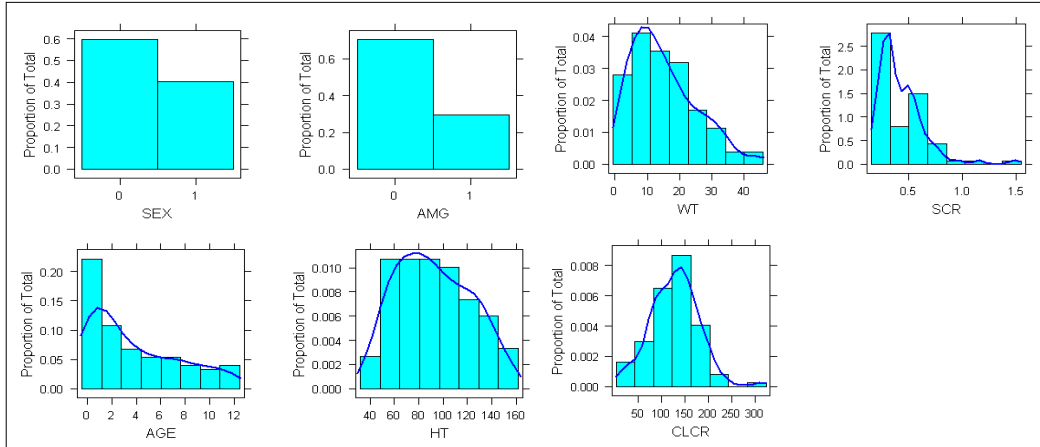
Characteristic	Index data set	Validation data set	P value
Number of patients	92	25	
Gender (male/female)	55/ 37	15/10	1.0 <sup>†</sup>
Aminoglycosides*	27	9	0.626 <sup>†</sup>
	Median (range)	Median (range)	
Age (years)	2.6 (0.02 - 12)	2.4 (0.06 - 12)	0.709 <sup>‡</sup>
Height (cm)	89.0 (37.0 - 157.0)	91.0 (46.0 - 160.0)	0.735 <sup>‡</sup>
Weight (kg)	11.95 (1.1 - 44.1)	12.7 (2.3 - 44.7)	0.530 <sup>‡</sup>
Serum creatinine (mg/dL)	0.4 (0.2 - 1.5)	0.3 (0.2 - 0.6)	0.053 <sup>‡</sup>
Creatinine clearance <sup>§</sup> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	129.0 (14.1 - 310.8)	147.2 (50.6 - 367.5)	0.073 <sup>‡</sup>

\*Number of patients who were concomitantly administered with aminoglycosides

<sup>§</sup>Estimated according to the equation by Schwartz

<sup>†</sup> Fisher's exact test

<sup>‡</sup> Wilcoxon rank sum test



**Figure 1.** Distribution of sex, aminoglycoside, age, height, weight, serum creatinine and creatinine clearance of index data set (n=92)

SEX, gender (male = 0, female = 1); AMG, concomitant treatment of aminoglycosides (no = 0, yes = 1); AGE (years); HT, height (cm); WT, weight (kg); SCR, serum creatinine (mg/dL); CLCR, creatinine clearance (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

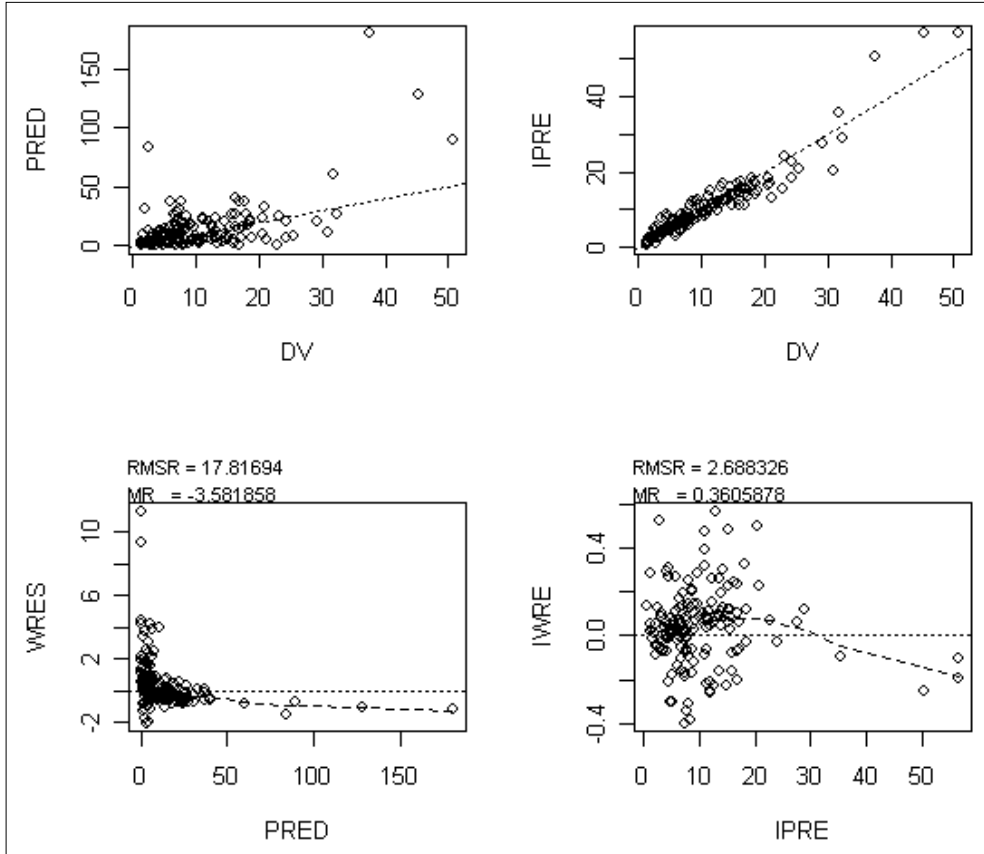
측정되었다. 92명 환자의 152회 TDM을 기준으로 용량 및 간격을 조사한 결과 1회 평균 용량은 10~15 mg/kg이 40.1%로 가장 많았고, 1일 평균 용량은 30~50 mg/kg가 57.2%로 많았으며 투여간격은 6시간이 53.9%로 가장 많았다. 또한 반코마이신 투여 시 infusion 시간은 1시간이 대부분 (98.7%)이었다.

## 2. 집단약동학 분석 결과

기본모델 설정을 위하여 2구획 모델에 additive 에러 모델, proportional 에러 모델, combined 에러 모델을 각각 적용하였다. 목적함수, 파라미터의 수 등을 고려한 결과, 2구획 구획 모델 중 청소율과 central compartment의 분포용적(Vc)에 개체간 변이를 가정하고, 개체내변이에 combined 에러 모델을 적용하였을 때 가장 적합하게 판단되어 이를 기본모델로 설정하였다. 기본모델로부터 예측

된 농도 대비 실제 관찰된 농도의 분포를 검토시 공변량 추가 등에 의한 개선의 여지가 있음을 확인하였다(Figure 2).

청소율과 central 분포용적에 연령, 성별, 체중, 신장, 혈청 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율, aminoglycoside계 약물의 병용여부를 각각 적용하여 이들 중 유의한 공변량을 스크리닝하였다. 그 결과 연령, 체중, 신장, 혈청 크레아티닌 농도 및 크레아티닌 청소율이 청소율에, 그리고 크레아티닌 청소율이 central 분포용적에 유의한 공변량이었다. 연령, 체중, 신장이 청소율에 유의한 공변량으로 중복하여 포함되었는데 이들 공변량 간에는 연령이 증가할수록 체중과 신장이 증가하는 관계를 가지고 있다. 또한 분포용적의 경우 크레아티닌 청소율이 유의한 공변량이었으나 크레아티닌 청소율은 신장을 이용하여 산출하게 되고, 연령, 신장, 체중 간에 관련이 있으므로 이후 모델링 과정에서 central compartment 분포용적에 연령, 신



**Figure 2.** Goodness-of-fit plots in two compartment basic model

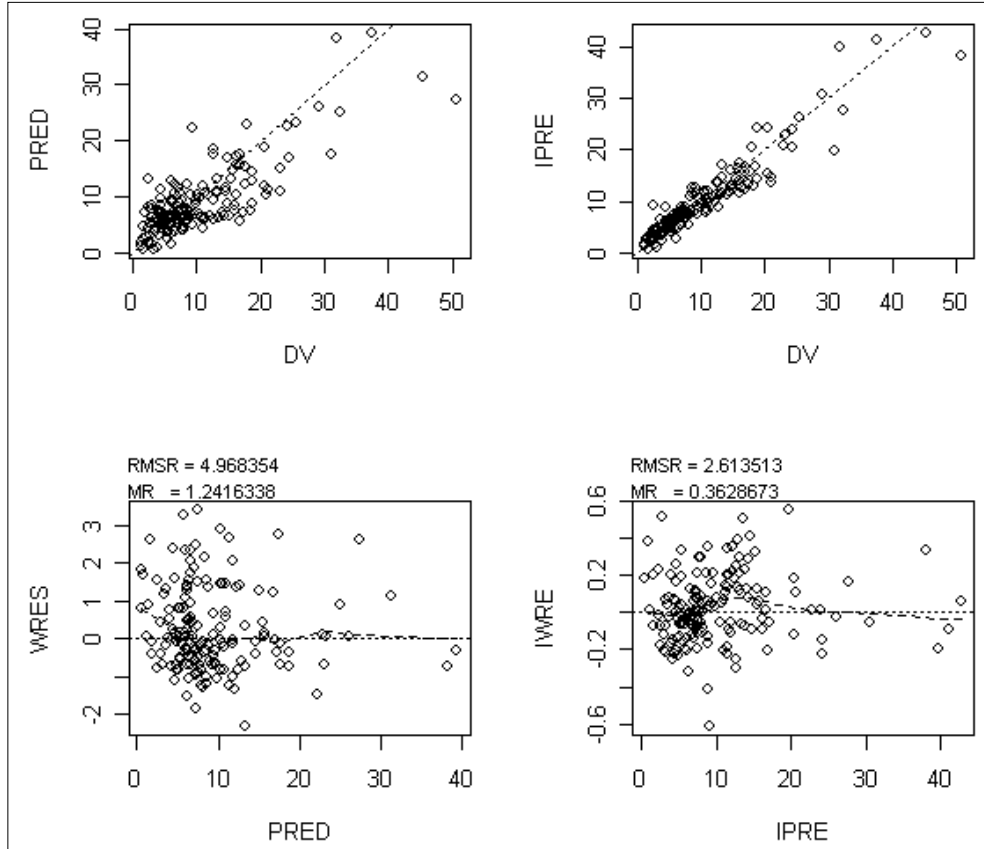
PRED, population predicted concentration; DV, observed concentration; IPRE, individual predicted concentration; WRES, weight residuals; IWRE, individual weighted residuals

장, 체중 등이 유의한 공변량으로 포함되는지 여부를 고려하였다(Table 2).

공변량 스크리닝 과정에서 가장 유의하게 목적함수값을 감소시킨 연령을 청소율에 적용하였다. 다음으로 유의한 공변량인 체중을 연령과 함께 청소율에 적용시킬 때, 연령만 적용하였을 때에 비하여 목적함수값이 8.32 감소하였으므로 모델이 유의하게 개선된 것을 확인하였다. 그러나 연령, 체중, 신장을 모두 함께 청소율에 적용하였을 때 목적함수값이 오히려 증가하였으므로 이후 진행과정에서 신장을 제외하게 되었다(Table 2). 신기능

을 나타내는 지표인 혈청 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율을 각각 청소율에 적용시킨 결과 혈청 크레아티닌 농도를 적용하였을 때가 크레아티닌 청소율을 적용하였을 때보다 목적함수값이 더 유의하게 감소하였다. 이때 혈청 크레아티닌 농도는 linear model을 적용하였고, 기울기를 나타내는  $\theta$ 가  $-0.524$ 로 혈청 크레아티닌 농도가 증가할수록 청소율이 감소하는 양상이었다. 청소율에 연령, 체중, 혈청 크레아티닌 농도를 적용시킨 후, central compartment 분포용적에 크레아티닌 청소율, 체중, 연령, 신장을 적용시켰다. 그 결과 크레아티닌





**Figure 3.** Goodness-of-fit plots in two compartment final model  
 PRED, population predicted concentration; DV, observed concentration; IPRE, individual predicted concentration; WRES, weight residuals; IWRE, individual weighted residuals

청소율은 목적함수값을 증가시켰고, 연령, 체중, 신장을 적용시켰을 때 유의하게 목적함수값을 감소시켰으나 파라미터 수와 목적함수값을 고려하여, 유의한 공변량으로 체중만 채택하게 되었다. 따라서 청소율에는 체중, 연령, 혈청 크레아티닌 농도가 central 분포용적에는 체중이 공변량으로 포함된 모델이 full 모델로 결정되었다(Table 2). 이후 stepwise backward elimination 과정을 진행하였다. Full 모델로부터 체중, 혈청 크레아티닌 농도를 제외하였을 때 모두 유의하게 목적함수값이 증가하였지만, 연령의 경우 파라미터를 1개 제

거하였음에도 목적함수값이 0.293만 증가하였으므로 유의하지 않다고 판단하여 최종모델에서 제거하였다. 최종모델에서 기본모델에 비하여 적합도가 개선된 것을 확인하였으며(Figure 3), 파라미터 값을 도출하였다(Table 3).

최종모델로부터 얻은 청소율을 체중으로 보정한 후 연령에 따라 나타내었을 때, 2세 정도까지 청소율이 급격히 증가하고, 그 이후 서서히 감소하는 양상을 보여준다(Figure 4). 이는 반코마이신이 신장에 의해 제거되는 약물임을 고려할 때, 신기능의 발달로 인해 사구체여과속도가 1~3세 정

**Table 2. Summary of two compartment model development process**

Covariates	Equation	OFV	ΔOFV
Basic model	CL = $\Theta_1$ Vc = $\Theta_2$ , $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	781.79	
Model development			
AGE on CL	CL = $\Theta_1 \times \text{AGE}^{0.65}$ Vc = $\Theta_2$ , $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	676.30	-105.49*
AGE and WT on CL	CL = $\Theta_1 \times (\text{WT}/15)^{0.65} \times (\text{AGE}/3)^{0.66}$ Vc = $\Theta_2$ , $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	667.98	-113.81*
AGE, WT and SCR on CL	CL = $\Theta_1 \times (\text{WT}/15)^{0.65} \times (\text{AGE}/3)^{0.66} \times (1+\text{SCR} \times \Theta_7)$ Vc = $\Theta_2$ , $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	615.70	-166.09*
AGE, WT and SCR on CL WT on Vc (Full model)	CL = $\Theta_1 \times (\text{WT}/15)^{0.65} \times (\text{AGE}/3)^{0.66} \times (1+\text{SCR} \times \Theta_7)$ Vc = $\Theta_2 \times \text{WT}^{0.8}$ $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	583.49	-198.30*
Reduced model			
AGE and SCR on CL WT on Vc	CL = $\Theta_1 \times (\text{AGE}/3)^{0.65} \times (1+\text{SCR} \times \Theta_6)$ Vc = $\Theta_2 \times \text{WT}^{0.7}$ $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	645.90	+62.41†
WT and SCR on CL WT on Vc	CL = $\Theta_1 \times (\text{WT}/15)^{0.65} \times (1+\text{SCR} \times \Theta_6)$ Vc = $\Theta_2 \times \text{WT}^{0.7}$ $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	583.78	+0.29†
WT and AGE on CL WT on Vc	CL = $\Theta_1 \times (\text{WT}/15)^{0.65} \times (\text{AGE}/3)^{0.66}$ Vc = $\Theta_2 \times \text{WT}^{0.7}$ $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	621.20	+37.71†
WT, AGE and SCR on CL	CL = $\Theta_1 \times (\text{WT}/15)^{0.65} \times (\text{AGE}/3)^{0.66} \times (1+\text{SCR} \times \Theta_7)$ Vc = $\Theta_2$ $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	615.69	+32.20†
Final model			
WT and SCR on CL WT on Vc	CL = $\Theta_1 \times \text{WT}^{0.65} \times (1+\text{SCR} \times \Theta_6)$ Vc = $\Theta_2 \times \text{WT}^{0.7}$ $k_{12}$ = $\Theta_3$ , $k_{21}$ = $\Theta_4$	583.78	-

\* Difference in minimum objective value in relation to the basic model

† Difference in minimum objective value in relation to the full model

OFV, objective function value; WT, weight (kg); HT, height (cm); SCR, serum creatinine (mg/dL); CL, clearance (L/h); Vc, central volume of distribution (L)

도까지 급격히 증가하고 그 이후로는 어른과 비슷해지는 양상과 일치하는 결과이다.

### 3. 예측능 평가 결과

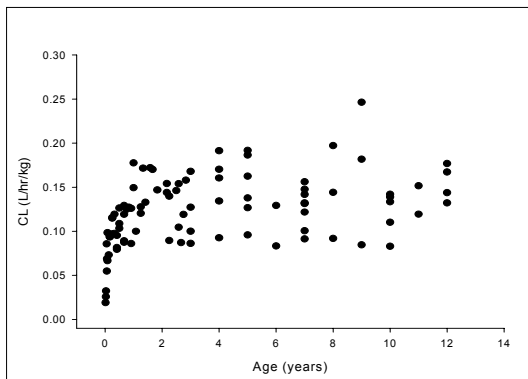
집단약동학 파라미터 산출에 사용된 그룹과 예측능 평가에 사용된 그룹 간의 인구학적 특성은 통계적으로 유의하게 다르지 않았다(Table 1).

환아 25명의 개인별 첫번째 농도 측정자료 및 인구학적 정보를 입력하여 최종모델로부터 Bay-

**Table 3. Parameter estimates of the final population pharmacokinetic model**

Parameter	Model description	Estimate (SE)
CL (L/h)	$CL = \Theta_1 \times WT^{0.65} \times (1 + SCR \times \Theta_6)$	$\Theta_1$ 0.0722 (0.0218)
		$\Theta_5$ 1.3 (0.11)
		$\Theta_6$ -0.506 (0.0304)
Vc (L)	$Vc = \Theta_2 \times WT^{0.7}$	$\Theta_2$ 0.0709 (0.0491)
		$\Theta_7$ 1.61(0.236)
$k_{12}$ ( $h^{-1}$ )	$k_{12} = \Theta_3$	0.288 (0.0973)
$k_{21}$ ( $h^{-1}$ )	$k_{21} = \Theta_4$	0.14 (0.043)
Interindividual variability		
CL	$CL = CL_{pop} \times e^{n1}$	25.5% (CV)
Vc	$Vc = Vc_{pop} \times e^{n2}$	18.6% (CV)
Residual variability		
$\sigma_1$ (proportional error)	$C = C_{pred} \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$	23.5%
$\sigma_2$ (additive error)		1.32 mg/L

SE, standard error; CV, coefficient of variation; CL, clearance; Vc, central volume of distribution;  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ , transfer rate constants



**Figure 4.** Profile of weight-normalized clearance (predicted by the population final model) versus age of patient

esian 예측을 하여 약동학 파라미터를 구하여 두 번째 TDM 시 농도를 추정한 후 관측된 농도자료를 참값으로 하여 추정치와 비교하였다. ME는 -0.17 mg/L 그리고 RMSE는 2.10 mg/L이었다 (Table 4).

또한 기존의 TDM 방법인 PKS를 이용하여 약

**Table 4. Summary of predictive performance**

Model	ME (SD)*	RMSE*
Two compartment model	-0.17 (2.14)	2.10
PKS model	-0.51(2.06)	2.08

\*Unit in mg/L

ME, mean prediction error; RMSE, root mean squared prediction error; SD, standard deviation

동학 파라미터를 구한 후 예측한 농도값을 구하여, 본 연구에서 얻은 최종모델로부터 예측능을 비교하였다(Table 4, Figure 5). PKS의 default 파라미터는 다음과 같다.

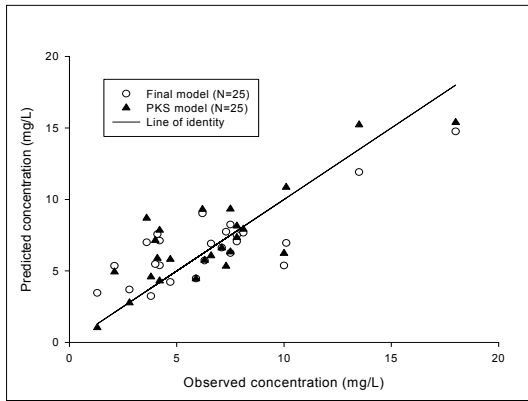
Renal clearance (slope) = 0.75 (CV 33%)

Nonrenal clearance (mL/min/kg) = 0.05 (CV 20%)

Vancomycin clearance = slope  $\times$  creatinine clearance  
+ nonrenal clearance

Central volume of distribution (L/kg) = 0.21 (CV 20%)

$k_{12}$  (rate constant from central to peripheral compartment, 1/h) = 1.12 (CV 25%)



**Figure 5.** Predictive performance of the final model

$k_{21}$  (rate constant from peripheral to central compartment, 1/h) = 0.48 (CV 25%)

PKS를 이용하여 계산한 ME와 RMSE는 각각 -0.51 mg/L과 2.08 mg/L이었다. 최종모델로부터 구한 예측능을 PKS를 이용한 예측능과 비교할 때, 정밀도는 비슷하였으나 바이어스는 개선된 것을 확인하였다.

## 고찰

본 연구에서는 한국인 소아를 대상으로 비선형 혼합효과모델링을 이용하여 2구획 모델에 적용하여 모델링 과정을 진행하고 반코마이신의 약동학 파라미터를 산출하였다. 그 결과 체중과 혈청 크레아티닌 농도가 청소율에, 체중이 분포용적에 유의한 공변량으로 채택되었다. 예비분석시 1구획과 2구획을 적용하여 비교하였을 때, 1구획 모델에서도 채택된 공변량은 동일하였으나 1구획 보다는 2구획 모델이 예측 농도와 관측농도의 분포에서 바이어스가 더 적고, 예측농도에 따른 잔차의 분포도 더 고르게 나타났다. 또한 예측능 평가 결과에서도 2구획 모델이 바이어스와 정밀도 측면에서 1구획에 비하여 우수하였다 (1구획 모델 결과 생략).

개체간변이의 경우, 기본모델로부터 유의한 공변량이 포함되면서 개체간변이가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 기본모델에서는 개체간변이가 청소율과 central 분포용적에서 각각 69.0%, 91.5%였으나, 최종모델에서는 각각 25.5%, 18.6%로 감소하였다. 이는 약동학 파라미터가 공변량으로 채택된 체중과 혈청 크레아티닌 농도에 의해 개체간 차이가 잘 설명되었기 때문이다. 개체내변이의 경우 기본모델을 설정시 combined 에러 모델을 적용했을 때가 가장 적합하였다. Combined 에러 모델은 proportional과 additive 에러가 결합된 형태로, 최종모델 결과 proportional 부분은 23.5%였고, additive 에러 부분은 1.32 mg/L 였다. 본 연구에서 관찰된 반코마이신 농도 범위가 1.3~50.8 mg/L로 넓은 점을 고려할 때 proportional 부분을 설명할 수 있고, additive 에러 부분은 분석 에러 등이 포함된 나머지 변이일 것으로 판단된다.

본 연구에서 최종모델로부터 산출된 92명의 실제 계산된 개인별 약동학 파라미터는 청소율, central 분포용적과 항정상태에서의 분포용적( $V_{ss}$ )이 각각  $0.12 \pm 0.04$  L/h/kg,  $0.35 \pm 0.15$  L/kg,  $1.07 \pm 0.46$  L/kg 이었다. 이는 기존 연구들과 연령에 따라 약동학 파라미터와 비교하면 청소율은 유사한 값을 보였으나 분포용적은 큰 경향을 보였다<sup>25),26),28-32)</sup>. 청소율의 경우, 연령에 따른 청소율의 변화는 Figure 4과 같이 1~2세 정도까지 급격히 증가하다 2세 이후로는 크게 변하지 않는 것을 확인할 수 있다. 이는 2세 정도까지 연령에 따른 신기능의 발달에 의한 것으로 기존의 보고와도 일치하는 양상이다<sup>6)</sup>. 분포용적의 경우, 기존 연구는 주로 1구획 모델로 가정하여 분석하였을 때의 분포용적( $0.73 \pm 0.20$  L/kg)과 비교하면 기존 결

과와 유사한 값이었다. 2구획 모델로 가정하여 분석한 분포용적이 기존 성인과 외국인을 대상으로 한 연구 결과와 차이가 나는 이유는 약동학 파라미터 산출에 사용된 농도가 대부분이 trough 농도였으므로 2구획 모델로 분석시 반코마이신의 disposition을 정밀하게 설명하지 못했기 때문으로 생각된다. Central compartment와 peripheral compartment 사이의 transfer rate 상수인  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ 의 경우 본 연구에서 각각 0.288과 0.14 1/h이었다. PKS default 모델 값이 각각 1.21, 0.48 1/h이었고, 기존 한국인 성인에서 값이 각각 0.53, 0.155 1/h이었던 것과 비교하면 본 연구에서 상대적으로 작은 값이 산출되었다. 이 차이는 연령과 대상집단 간의 차이에 의한 것으로 생각된다.

일반적으로 소아는 연령에 따라 신생아(term newborn infants, ~1달), 영유아 (infants and toddlers, ~2세), 아동 (children, ~12세)으로 구분할 수 있다<sup>33)</sup>. 본 연구에서는 12세까지의 소아를 대상으로 하였고, 위와 같이 세 그룹으로 분류하면 각각 6명, 34명, 52명이다. 따라서 예비분석시 세 그룹으로 분류하여 각 그룹의 파라미터를 구하거나 신생아 혹은 영유아에 별도의 파라미터를 부여하여 분석을 시도하였다. 그러나 분석 결과 연령에 따라 분류하는 것보다 연령을 연속변수로 하여 모델에 적용하는 것이 파라미터 수와 목적함수값을 고려할 때 더 적합하다고 판단하였다. 신생아의 경우, 환자 수가 6명으로 신생아의 특성을 모델에 충분히 반영하기에는 환자의 수가 적었을 것으로 사료된다. Backward elimination 과정에서 연령은 최종모델로부터 제외되었는데, 이는 연령이 증가함에 따라 체중이 증가하는 관계가 있고, 또한 약동학적 파라미터에 대한 직접적인 영향력에 있어서 연령보다는 체중이 더 적합한 공변량이기 때문인 것으로 판단된다.

성인에서 반코마이신 청소율은 크레아티닌 청소율에 비례하고, 반코마이신 청소율에 대한 크레아티닌 청소율의 비율은 0.650~0.797 정도로 보고되어 있다<sup>11,15)</sup>. 한국인 성인환자를 대상으로 했던 기존 보고에서도 신장 청소율이 크레아티닌 청소율의 0.75배 임을 보였다<sup>18)</sup>. 성인의 경우, 일반적으로 연령, 체중, 혈청 크레아티닌 농도 및 성별을 이용한 다음과 같은 Cockcroft-Gault 식을 사용하여 크레아티닌 청소율을 계산한다<sup>34)</sup>.

$$\text{CLcr (male)} = (140 - \text{age}) \times \text{WT} / (72 \times \text{Scr})$$

$$\text{CLcr (female)} = \text{CLcr (male)} \times 0.85$$

CLcr, creatinine clearance (mL/min); WT, weight (kg); Scr, Serum creatinine (mg/dL)

그러나 환자의 경우 성인에 비해 크레아티닌 청소율을 공식을 이용하여 정확히 예측하는 것이 어렵다. 소아에서는 Cockcroft-Gault 식보다 Schwartz 식이 더 정확하게 예측한다고 알려져 있으나, 소아에서 Schwartz 식을 적용할 경우에도 크레아티닌 청소율이 overestimation되는 경향이 있다<sup>35,36)</sup>. 본 연구에서도 집단약동학 파라미터 산출에 사용된 환자 집단의 크레아티닌 청소율이 평균 127.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었고, 혈청 크레아티닌 농도가 낮은 일부 환자들에서는 200 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상의 값이 산출되었다. 이는 생리학적으로 설명할 수 없는 큰 값이므로, 예비분석 과정에서 크레아티닌 청소율의 최대값을 150 mL/min/1.73m<sup>2</sup>으로 설정한 분석을 시도하였다. 그 결과 최대값 설정유무에 관계없이 크레아티닌 청소율보다는 혈청 크레아티닌 농도가 더 유의한 공변량으로 판단되어 혈청 크레아티닌 농도를 신기능을 나타내는 지표로 모델에 적용하였다. 최종모델에서 혈청 크레아티닌 농도와 청소율의 관계의 기울기가 -0.506로 혈청 크레아티닌 농도가 증가할수록 청소율이 감소하는 관계를 보였다.

예측능 평가에 사용한 자료는 2회 이상 TDM 을 시행한 환아를 대상으로 하였으므로, 집단약동학 파라미터 산출에 사용된 환아집단과 질병 정도나 약물의 치료효과에 있어 차이가 있을 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 실제 TDM 수행 시 용법이나 채혈시점이 항상 일정할 수 없으므로, 이러한 요소가 변할 경우 모델이 얼마나 잘 예측하는가를 평가하기 위해서 2회 이상의 TDM을 시행하였던 환아의 자료를 이용하여 예측능을 평가하였다. 집단약동학 파라미터 산출에 사용한 환아와 예측능 평가에 사용한 환아 그룹 사이에 인구학적 정보가 유의하게 다르지 않았으나, 예측능 평가에 사용된 25명의 환아 집단의 혈청 크레아티닌 농도의 범위가 0.2~0.6 mg/dL이며 그중양값은 집단약동학 파라미터 산출에 사용된 환아 집단에 비하여 다소 낮은 경향이 있었다. 그러나 집단약동학 파라미터 산출에 사용된 환아의 혈청 크레아티닌 농도의 범위가 0.2~1.5 mg/dL이었고, 대부분이 (89.1%) 0.6 mg/dL 이하였다는 점을 고려할 때, 두 군간에 유의하게 다른 분포는 아니라고 판단되었다. 다만 혈청 크레아티닌의 농도가 0.7 mg/dL 이상의 높은 환아에서는 예측능이 감소할 수 있으나 본 연구에서는 대상 환아 수의 제한으로 인하여 그 영향을 독립적으로 평가하지 못했다는 한계점이 있다. 혈청 크레아티닌의 농도가 높은 환아 집단에서 본 연구에서부터 얻은 약동학 모델의 예측능 및 유용성이 추후 평가되어야 할 것이다. 또한 예측능 평가 결과 일부의 peak 농도가 underestimation 되는 경향이 있었는데, 이는 집단약동학 파라미터 산출에 사용된 peak 농도가 많지 않았기 때문에 trough에 비하여 peak 농도에서의 예측능이 낮다고 사료된다. 그러나 반코마이신은 trough 농도가 유효성 및 부작용과 관련이 있어 주로 trough 농도를 모니터링하므로 trough 농도

예측시 본 연구에서의 최종모델을 적용할 수 있다고 생각된다<sup>8),37)</sup>. 본 연구에서 얻은 모델과 기존 PKS 모델의 예측능 평가 결과는 최종모델과 PKS 모델의 ME가 각각 -0.17 mg/L 와 -0.51 mg/L 이었고, RMSE가 각각 2.10 mg/L 와 2.08 mg/L 이었다. RMSE가 2구획 최종모델이 PKS 모델에 비하여 0.02 mg/L 크나 반코마이신 농도가 소수점 한자리까지 측정되는 것을 고려할 때, 정밀도는 비슷하다고 평가하였고, ME는 최종모델이 PKS 모델에 비하여 0.34 mg/L 작았으므로 바이어스가 개선되었다고 평가하였다.

본 연구에서 처음으로 한국인 소아를 대상으로 반코마이신 집단약동학 모델을 개발하였고, 예측능 평가를 통해 적절한 모델을 제시하였다. 이를 추후 한국인 환아의 반코마이신 TDM 수행 시 활용한다면 보다 정확하게 용법에 따른 개별 환아의 혈중 농도를 예측할 수 있으므로, 적정 용량 및 용법을 설정하고 치료영역을 유지하도록 함으로써 궁극적으로 환아에서 반코마이신 사용시 유효성을 증대시키고 부작용을 감소시켜 개별 환아의 반코마이신 적정약물요법에 도움을 줄 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S, Foldes M, Munro R. *Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*. 1982 Sep;97(3):344-350.
2. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. *Analysis of vancomycin time-kill studies with Staphylococcus species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Aug;36(8):1766-1769.
3. Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, Kraus

- DM. *Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet.* 1997 Jul;33(1):32-51.
4. Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. *Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. Am J Med.* 1987 Dec;83(6):1091-1097.
  5. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. *Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet.* 1986 Jul-Aug;11(4):257-282.
  6. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. *Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1077-1097.
  7. 신상구, 유경상 외. *전정판 임상약리학. 서울대학교 의과대학 편. 서울대학교출판부.* 2006.
  8. de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. *Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. Clin Pharmacokinet.* 2004;43(7):417-440.
  9. 윤영란, 임영채. *적정약물요법을 위한 TDM의 임상적 응용. 임상약리학회지.* 2000;8(1):132-143.
  10. Schumacher GE, Barr JT. *Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. Clin Pharm.* 1984 Sep-Oct;3(5):525-530.
  11. Evans WE ME, Leslie MS et al. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutics drug monitoring.* 2006;4th ed.
  12. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, et al. *Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother.* 1988 Jun;32(6):848-852.
  13. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. *Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. Ther Drug Monit.* 1994 Oct;16(5):513-518.
  14. Leonard AE, Boro MS. *Vancomycin pharmacokinetics in middle-aged and elderly men. Am J Hosp Pharm.* 1994 Mar 15;51(6):798-800.
  15. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. *Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit.* 1998 Apr;20(2):139-148.
  16. Buelga DS, del Mar Fernandezde Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. *Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Dec;49(12):4934-4941.
  17. Llopis-Salvia P, Jimenez-Torres NV. *Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. J Clin Pharm Ther.* 2006 Oct;31(5):447-454.
  18. 유경상, 배균섭, 신상구 외. *한국인 환자에서 vancomycin의 집단약동학에 관한 연구. 임상약리학회지.* 1998;6(2):142-151.
  19. Lemire J, Capparelli EV, Benador N, Grimm P, Macdonald D, Reznik V. *Neoral pharmacokinetics in Latino and Caucasian pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol.* 2001 Apr;16(4):311-314.
  20. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. *Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother.* 1990 Apr;25(4):679-687.
  21. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun;34(3):571-590.
  22. Boeckmann AJ SL, Beal SL. *NONMEM users guide-part V introductory guide. NONMEM Project Group, University of*

- California, San Francisco. 1994.
23. Schaad UB, McCracken GH, Jr., Nelson JD. *Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. J Pediatr.* 1980 Jan;96(1):119-126.
  24. James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober C. *Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Jan; 31(1):52-54.
  25. Lisby-Sutch SM, Nahata MC. *Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(6):637-642.
  26. Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Murphy JE, Buffington DE, Capers CC. *Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. Ann Pharmacother.* 1993 Apr;27(4):490-496.
  27. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. *Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001 Apr;28(2): 171-192.
  28. Lamarre P, Lebel D, Ducharme MP. *A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population. Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Feb;44(2):278-282.
  29. Schaible DH, Rocci ML, Jr., Alpert GA, Campos JM, Paul MH, Polin RA, et al. *Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation. Pediatr Infect Dis.* 1986 May-Jun;5(3):304-308.
  30. Naqvi SH, Keenan WJ, Reichley RM, Fortune KP. *Vancomycin pharmacokinetics in small, seriously ill infants. Am J Dis Child.* 1986 Feb;140(2):107-110.
  31. Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. *Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther.* 1994 Aug;56(2):169-175.
  32. Wrishko RE, Levine M, Khoo D, Abbott P, Hamilton D. *Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients. Ther Drug Monit.* 2000 Oct;22(5):522-531.
  33. ICH Topic E11. *Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population.*
  34. Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron.* 1976;16(1):31-41.
  35. Hellerstein S, Alon U, Warady BA. *Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. Pediatr Nephrol.* 1992 Nov;6 (6): 507-511.
  36. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, et al. *Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. Kidney Int.* 2003 Oct;64(4):1425-1436.
  37. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. *Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacol Ther.* 2000 Apr;67(4):360-367.