



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

반코마이신 최저농도 기반의 농도-시간
곡선하면적 계산공식 개발과 평가

Development and evaluation of vancomycin area under
the concentration-time curve equation based on
trough concentration

울산대학교 대학원

의학과

김현기

반코마이신 최저농도 기반의 농도-시간
곡선하면적 계산공식 개발과 평가

지도교수 전사일

이 논문을 의학박사학위 논문으로 제출함

2024년 2월

울산대학교 대학원

의학과

김현기

김현기의 의학박사학위 논문을 인준함

심사위원 이 우 창 (인)

심사위원 전 사 일 (인)

심사위원 김 솔 잎 (인)

심사위원 지 미 숙 (인)

심사위원 정 태 동 (인)

울 산 대 학 교 대 학 원

2024 년 2 월

국문요약

서론: 반코마이신(vancomycin)은 그람양성균 감염증 치료에 사용하는 항생제로, 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 감염증에 일차적으로 고려되는 약제이다. 반코마이신은 치료지수(therapeutic index)가 작고 개체간 약동학적 변이가 커서 치료약물농도감시(therapeutic drug monitoring; TDM)가 필요한 대표적인 약물이다. 전통적으로 혈중 반코마이신의 항정상태 최저농도($C_{ss, trough}$)를 감시 지표로 이용해 왔으나 시간에 따른 반코마이신 농도 그래프의 곡선하면적(area under the concentration-time curve; AUC)이 감염증의 치료 효과와 상관성이 더 좋고, AUC를 기반으로 약물의 용법·용량을 조절하는 것이 $C_{ss, trough}$ 기반 조절보다 신독성으로 인한 급성신손상을 줄이는데 유용하다는 근거가 누적되어 왔다. 각각 2020년과 2022년에 발표된 미국과 일본의 반코마이신 TDM 지침에서는 그러한 근거를 바탕으로 AUC를 지표로 한 반코마이신 TDM을 권장하고 있다. 두 지침 모두 AUC 추정 방법으로 베이지안 약동학 프로그램 이용을 권장하고 있다. 하지만 베이지안 프로그램을 이용한 AUC 추정은 전용 프로그램을 이용해야 하므로 추가적인 비용이 발생하고, 전문 인력이 전담해야 하므로 인력 공백이 발생할 경우 적시에 AUC 값을 보고하기 어려울 수 있다. 또한 미국의 반코마이신 TDM 지침에서는 일차약동학공식(first-order kinetic equation)을 이용하는 방법을 베이지안 프로그램 사용이 어려운 경우의 대체 방법으로 제시하고 있는데, 이 방법은 두 개 시점의 혈중 약물농도 정보가 필요하고 오류를 최소화하기 위해 투약 및 채혈 시간에 대한 정확한 기록이 요구되므로 환자와 관련 업무를 수행하는 의료인력에게 부담이 될 수 있다. 따라서 단일 혈중 약물농도 값을 이용하고 계산이 용이한 새로운 AUC 추정 방법이 AUC에 기반한 반코마이신 TDM을 진료현장에 효율적으로 적용하기 위해 요구된다. 본 연구의 목적은 효율적인 AUC 기반 반코마이신 TDM을 위한 새로운 AUC 추정 방법을 개발하고 그 성능을 평가하는 것이다.

대상 및 방법: 2020년 3월부터 2023년 7월까지 울산대학교병원(Ulsan University Hospital) 진단검사의학과에 TDM 자문보고가 의뢰된 환자들의 의무기록 자료에서 환자들의 신체계측 정보, 반코마이신 투약력과 $C_{ss, trough}$ 측정값 등을 추출하였다.

총 812 명의 환자로부터 1780 건의 TDM 자문보고 의뢰가 있었으며, 이 중 신대체요법을 받고 있지 않는 성인환자의 항정상태 TDM 자료를 선별하여 연구에 포함하였다. 최종적으로 580 명의 환자로부터의 1034 건의 TDM 자문보고 자료(UUH 자료)를 이용하여 AUC 추정 모형을 개발하였다. 이때 개발모형의 계수 추정을 위한 기준 AUC24 값은 베이지안 프로그램을 이용하여 산출하였다. 모형의 수식은 일차역학의 약물 제거와 항정상태를 가정한 약동학 지표들의 관계식을 토대로 유도하였으며, 이를 Simple Single Trough equation for AUC (SSTA)라 이름 붙였다. SSTA 에 요구되는 입력변수인 분포용적(volume of distribution; Vd)의 추정식을 달리한 후보모형 두 개(SSTA-1 과 SSTA-2)를 개발하였다. 이대서울병원(Ewha Womans University Seoul Hospital)의 163 명 환자로부터의 326 건의 TDM 자문보고 자료(EWUSH 자료)와 문헌에 보고된 Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital 의 태국인 환자 20 명의 자료(MUSI 자료)를 외부검증에 이용하였다. EWUSH 자료에서는 $C_{ss, trough}$ 와 최고농도를 이용하여 일차약동학공식으로 기준 AUC24 값을 산출하였다. MUSI 자료에서는 문헌에 제시된 7 개의 농도값을 이용하여 linear trapezoidal 방법으로 구한 AUC24 값을 기준값으로 삼았다. 개발모형과의 비교를 위한 $C_{ss, trough}$ 기반의 AUC 추정 모형으로서 단순선형회귀 모형(LR), Nathan Fewel 이 제시한 모형(Orig-Nathan), Orig-Nathan 의 수식을 사용하지만 모형의 계수를 UUH 자료에 적합하여 만든 모형(Mod-Nathan), 베이지안 프로그램을 이용한 모형(BSCt)을 비교모형으로 정하여 함께 평가하였다. 다만 MUSI 자료에는 자세한 투약력과 키 자료가 없어 SSTA-2 와 BSCt 모형을 평가할 수 없었다. 평가 지표로 바이어스 지표인 median percentage error (MdPE), 비정밀도 지표인 interquartile range for percentage error (IQRPE), 정확도 지표인 median absolute percentage error (MdAPE)와 percentage error 가 $\pm 20\%$ 이내인 관측의 백분율(P20)을 산출하였다. 모형들 간의 P20 차이에 대한 통계적 검정으로 exact McNemar test 를 유의수준 0.05 에서 시행하였다.

결과: 유도된 SSTA 모형의 수식은 $AUC_{24} = (Dose \times 24) / (Vd \times \ln(1 + Dose / (Vd \times C_{ss, trough})))$ 였으며, SSTA-1 의 Vd 추정식은 $Vd = 20.663 + 0.541 \times BW$ 였고, SSTA-2 는 $Vd = -6.684 + 1.727 \times BW - 0.0315 \times$

$BW \times BMI + (0.0485 \times BW, \text{ if } BMI > 30)$ 였다. EWUSH 자료를 이용한 외부검증 결과 SSTA-1, SSTA-2, LR, Mod-Nathan, Orig-Nathan, BSCt 모형의 MdPE 는 각각 -1.3%, -1.3%, 4.5%, -0.8%, -2.2%, 1.5%, IQRPE 는 각각 13.0%, 13.6%, 19.0%, 13.5%, 12.4%, 15.1%, MdAPE 는 각각 6.6%, 7.0%, 10.2%, 6.3%, 6.6%, 7.5%, P20 은 각각 87.1%, 87.7%, 81.9%, 87.1%, 87.7%, 83.4%였다. P20 에서 SSTA-1 과 SSTA-2, Mod-Nathan, Orig-Nathan, BSCt 는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나($P = 0.73, 1.00, 0.63, 0.06$), SSTA-1 과 LR 은 유의한 차이를 보였다($P = 0.02$). MUSI 자료를 이용한 외부검증 결과 SSTA-1, LR, Mod-Nathan, Orig-Nathan 모형의 MdPE 는 각각 0.3%, -0.7%, -5.3%, -7.2%, IQRPE 는 각각 10.5%, 14.2%, 15.9%, 11.1%, MdAPE 는 각각 5.6%, 9.3%, 8.1%, 7.2%, P20 은 각각 95%, 90%, 90%, 95%였다. MUSI 자료에서 SSTA-1 과 비교모형들의 P20 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

결론: SSTA-2 는 SSTA-1 과 비교하여 BMI 를 추가적인 입력값으로 요구하는데 반하여 성능지표는 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 최종 개발모형은 SSTA-1 으로 정하였다. SSTA-1 은 LR 모형과 비교하여 EWUSH 자료에서 P20 을 5.2% 개선할 수 있었다. SSTA-1 모형은 AUC₂₄ 값을 출력하기 위한 입력값으로 일회 투약 용량, 체중, $C_{ss, \text{ trough}}$ 측정값 만을 필요로 하기 때문에 주입 시간과 채혈 시각에 대한 정보를 추가적으로 요구하고 계산이 복잡한 Nathan Fewel 의 방법이나, 투약력 등의 정보를 자세히 입력해야 하고 별도의 전용 프로그램이 필요한 베이지안 방법보다 실용적일 것으로 사료된다. 본 연구에서 개발한 SSTA-1 모형을 활용하면 임상검사실에서 혈중 반코마이신 농도 측정값을 보고하면서 AUC 추정값을 즉시 계산하여 함께 보고할 수도 있기 때문에 SSTA-1 은 AUC 에 기반한 반코마이신 TDM 의 임상적 활용도를 높이는 데 크게 기여할 수 있을 것이다.

중심단어: vancomycin, therapeutic drug monitoring, area under the concentration-time curve, volume of distribution

목 차

국문요약	i
목차	iv
표 목차	vi
그림 목차	vii
약어 목록	viii
서론	1
대상 및 방법	
1. 연구설계	5
2. 모형개발을 위한 연구자료	5
3. 외부검증을 위한 연구자료	7
4. 모형의 개발	8
5. 모형의 평가	9
6. 자료의 처리와 통계분석	15
결과	
1. 모형개발 자료와 외부검증 자료의 특성	16
2. 개발된 모형과 내부검증 결과	23
3. 외부검증 결과	27
4. 약동학 지표에 영향을 주는 주요 요인에 따른 증화분석과 오차에 영향을 주는 기타 요인에 대한 검토	40
5. 극단적 오차를 보이는 사례의 검토	49
고찰	54
결론	59
참고문헌	60
부록 A. 일차약동학공식을 이용한 AUC ₂₄ 계산	68
부록 B. SSTA 모형의 수식 유도 과정	70
부록 C. Nathan 방법의 R 프로그램에서의 구현	73
부록 D. R session 정보	76

부록 E. 추정된 AUC24 에 따른 용량 조절 방법	78
영문요약	79

표 목차

Table 1. Summary of used datasets, models, and reference AUCs	14
Table 2. Characteristics of patient and TDM data for model development (UUh dataset)	20
Table 3. Characteristics of patient and TDM data for model evaluation (EWUSH dataset)	22
Table 4. Internal validation (subject-wise 10-fold cross validation) results of fitted models for UUh dataset	26
Table 5. External validation result from EWUSH dataset (326 TDM occasions)	32
Table 6. Contingency table of agreement between AUC24s by first-order equation and by various models in the clinical categories from EWUSH dataset	33
Table 7. External validation result from MUSI dataset (20 TDM occasions)	39
Table 8. Performance of AUC24 prediction according to BMI	41
Table 9. Performance of AUC24 prediction according to eGFR	42
Table 10. Performance of AUC24 prediction according to age	43
Table 11. Performance of AUC24 prediction according to number of regular dosing	44
Table 12. Characteristics of outlying cases in EWUSH dataset	50
Table C1. Verification of AUC24 value by self-written R function that implements Nathan method	75

그림 목차

Figure 1. Flow chart of patient and TDM data enrollment for UUH dataset	18
Figure 2. Flow chart of patient and TDM data enrollment for EWUSH dataset	19
Figure 3. Residual plots of candidate models according to fitted value and variables included in the models	24
Figure 4. Distribution of residuals of candidate models according to hospital unit and indication category	25
Figure 5. Relation of reference and predicted AUC24 in EWUSH dataset	29
Figure 6. Relation of reference AUC24 and percentage error in EWUSH dataset	30
Figure 7. Distribution of error and percentage error in EWUSH dataset	31
Figure 8. AUC24 cut-off and corresponding trough concentration cut-off derived from LR	34
Figure 9. Relation of reference and predicted AUC24 in MUSI dataset	36
Figure 10. Relation of reference AUC24 and percentage error in MUSI dataset	37
Figure 11. Distribution of error and percentage error in MUSI dataset	38
Figure 12. Relation of various factors and percentage error of SSTA-1 in EWUSH dataset	45
Figure 13. Relation of various factors and percentage error of SSTA-2 in EWUSH dataset	47
Figure 14. Distribution of outlying cases according to AUC24 values	52
Figure 15. Distribution of outlying cases according to trough concentration and reference AUC24 value	53
Figure B1. The relationship between input variables and output AUC24 values in the SSTA model	72

약어 목록

AUC, area under the concentration-time curve
AUC₂₄, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours
BSCT, Bayesian approach using single trough concentration
BW, body weight
BMI, body mass index
CI, confidence interval
CL, clearance
CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 $C_{ss, peak}$, steady-state peak concentration
 $C_{ss, trough}$, steady-state trough concentration
eGFR, estimated glomerular filtration rate
EMR, electronic medical record
EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea)
IQRE, interquartile range of error
IQRPE, interquartile range of percentage error
 k_e , elimination rate constant
LOESS curve, locally estimated scatterplot smoothing curve
LR, linear regression model
MdAE, median absolute error
MdAPE, median absolute percentage error
MdE, median error
MdPE, median percentage error
MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
Mod-Nathan, modified Nathan model
MUSI, Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand)
Orig-Nathan, original Nathan model

P20, percentage of estimated AUC₂₄ within 20% of reference AUC₂₄

SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

TDM, therapeutic drug monitoring

UUH, Ulsan University Hospital (Ulsan, Korea)

V_d, volume of distribution

서론

반코마이신(vancomycin)은 1449.27 g/mol 의 당단백 항생제로, 친수성 물질이다. 반코마이신은 세균의 세포벽 합성을 억제하여 살균 효과를 나타낸다. 그람양성균에 효과가 있으며, 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 감염증 치료를 위해 일차적으로 고려하는 약물이다. 반코마이신은 치료지수(therapeutic index)가 작고 개체 간 약동학적 변이가 커서 치료약물농도감시(therapeutic drug monitoring; TDM)가 필요한 대표적인 약물이다 (1).

전통적으로 혈중 반코마이신 항정상태 최저농도($C_{ss, trough}$) 측정값을 반코마이신 TDM 을 통한 약물의 용법·용량 조절의 지표로 이용하여 왔으나 (2), 시간에 따른 반코마이신 농도 그래프의 곡선하면적(area under the concentration-time curve; AUC)을 지표로 활용하여 용법·용량을 조절하는 것이 감염증의 치료 효능과 상관성이 더 좋고 (3), 신독성으로 인한 급성신손상을 줄이는데 유용하다는 근거가 누적되어 왔다 (4, 5). 또한 비록 $C_{ss, trough}$ 와 AUC 간의 상관성이 나쁘지 않지만 직접 추정된 AUC 를 대체하기는 힘든 것으로 알려졌다 (6, 7). 이러한 근거를 바탕으로 각각 2020 년과 2022 년에 발표된 미국과 일본의 반코마이신 TDM 지침에서는 AUC 를 지표로 한 반코마이신 TDM 을 권장하고 있다 (8, 9). 즉, 약물농도 측정값 그 자체보다 이를 이용하여 추정하는 AUC 가 보다 유용한 지표로 여겨지는 것이다. 이는 마치 혈청 크레아티닌 값 그 자체보다 그것을 이용하여 계산한 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate; eGFR)이 신기능에 대한 보다 유용한 정보를 제공하는 것과 유사하다 (10-12). 또한 eGFR 이 지금까지도 그 추정 방법의 정확도, 실용성, 제한점에 대한 지속적인 논의가 있는 것처럼 (13), 반코마이신 AUC 또한 그 추정 방법에 대한 여러 논의가 필요할 것이다.

반코마이신의 AUC 를 추정하는 방법은 여러가지가 있다. 첫째, 여러 시점의 농도값을 이용한 linear trapezoidal 방법이 있다. 이는 일련의 농도값을 직선으로 이어 농도-시간 곡선을 사다리꼴로 나눈 뒤 각 사다리꼴의 면적을

계산하고 이를 합산하는 방식이다 (14). 이 방법의 AUC 추정 정확도는 농도값의 수에 따라 크게 달라질 수 있으며, 충분한 수가 있는 경우 기준방법으로 여겨진다 (15). 둘째, 일차약동학공식(first-order pharmacokinetic equation)을 이용하는 방법이 있다. 이는 일종의 log-linear trapezoidal 방식으로, 약물의 제거가 일차역학을 따른다고 가정하고 두 시점의 농도값을 이용하여 제거속도상수(k_e)를 구하여 곡선의 형태를 결정하고 면적을 계산하는 방식이다 (16). 이때 두 농도는 흔히 항정상태 최고농도($C_{ss, peak}$)와 $C_{ss, trough}$ 를 측정하며, 구해진 k_e 를 이용하여 이론적 최고, 최저농도 시점으로 농도값을 외삽하여 AUC 값을 구할 수 있다 (17). 셋째, 베이저안(Bayesian) 방법은 베이즈 이론에 기반한다. 이는 집단약동학 자료의 약동학 파라미터 확률 분포를 사전분포(a priori)로 이용하고 측정된 농도를 관측값으로 이용하여 사후확률을 구해 개인의 약동학 파라미터를 추정하여 농도-시간 곡선을 예측하고 AUC 를 계산하는 방식이다 (18, 19). 이는 적절한 집단약동학 모형을 이용하는 경우 $C_{ss, trough}$ 값만으로도 비교적 정확한 AUC 값을 추정할 수 있다 (7). 베이저안 방법은 컴퓨터적 계산비용과 복잡성이 다소 높으나 근래에는 사용자 인터페이스가 좋아 이용이 편리한 프로그램들도 나왔다 (20, 21). 최근에는 측정된 $C_{ss, trough}$ 와 추정된 분포용적(volume of distribution; V_d) 값을 이용하여 반코마이신 AUC 를 계산하는 방식이 Nathan Fewel 에 의해 소개되었다 (22). 이는 기본적으로 일차역학에 따른 약물제거를 가정한 항정상태에서의 약물농도 공식을 이용한 것이다. 여기서 V_d 의 추정식은 체중과 나이를 입력변수로 이용하였다. 추정식의 계수는 VancoPK 웹사이트를 통해 입력된 $C_{ss, peak}$, $C_{ss, trough}$ 를 비롯한 환자 정보를 자료로 일차약동학공식을 이용하여 구한 AUC 를 기준 추정되었다. 이후 여러 외부 검증 연구를 통해 해당 공식의 분석적 성능을 평가하였다 (23-25).

각 AUC 추정 방법은 장단점을 갖고 있다. linear trapezoidal 방법은 필요한 가정이 적고 계산이 간단하다는 장점이 있으나, 농도-시간 곡선의 형태를 직선으로 그려 면적을 계산하므로, 약물의 제거가 영차역학(zero-order kinetics)을 따르지 않는 반코마이신의 경우 약물 제거기에 AUC 를 과대추정 할 수 있다 (14). 그러한 오차를 줄이기 위해서는 농도값의 수가 많을 수록 좋으며, 제거기에 세 개 이상의 농도를 측정하는 것이 바람직하고, 실제 기준 AUC 값을

제시하는 경우 한 투약 주기에 5-8 개의 농도값을 얻는다 (15, 26, 27). 하지만 약동학 연구를 위한 경우가 아닌 임상 현장에서 TDM 을 수행할 때 그러한 여러 번의 채혈을 정확하게 하는 것은 비현실적이기 때문에 실무 적용에는 한계가 있다 (28). 일차약동학공식을 이용하는 것은 두 개의 농도값으로 비교적 정확한 AUC 값을 얻을 수 있으며, 임상적 유용성에 대한 근거들이 존재하는 방법이다 (4, 29). 하지만 이 또한 두 구획 모형(2-compartment model)이 실제 농도-시간 곡선과 잘 맞는 반코마이신에서 구획을 가정하지 않음에 따라 발생하는 구조적 오차가 있으며 (17), 투약과 채혈 시간 기록 및 약물 농도 측정 오차에 따라 AUC 값의 오차가 커질 수도 있다 (30-32). 베이지안 방법은 한 개의 최저농도 값만으로도 AUC 추정이 가능하고, 시간 기록 및 약물 농도 측정 오차에 덜 민감하며, 항정상태 도달이 필요 없고, 추정된 약동학 파라미터를 바탕으로 시뮬레이션이 가능하다는 장점이 있다 (7, 30, 33). 하지만 베이지안 방식은 집단 약동학 모형의 선택에 따라 그 성능이 크게 달라질 수 있어 주의를 요한다 (26, 34, 35). 또한 베이지안 방법을 이용한 AUC 추정이 임상 현장에 적용되려면 별도의 전용 분석 프로그램이 필요하고 훈련을 받은 관독자가 프로그램을 조작하여 AUC 값을 산출해야 하므로, 프로그램과 인력에 대한 별도의 비용과 보고 시점의 적시성 등이 문제가 될 수 있다 (36, 37). 특히 근무인력을 배치하기 어려운 야간이나 주말 등의 공백 시간에 보고가 의뢰된 경우 1~3 일가량 보고시간이 소요될 수 있다. Nathan 방식의 경우 $C_{ss, trough}$ 값만으로도 AUC 를 계산할 수 있어서 편리하지만, 웹사이트에서 임상의가 직접 계산을 수행할 경우 다소 번거로울 수 있으며, 복잡한 방정식의 해를 구하는 과정이 계산에 필요하므로 검사정보시스템에 탑재하기에는 어려움이 있다. 또한 Nathan 방식에 사용하는 Vd 추정 공식은 웹사이트에서 수집된 환자자료를 기반으로 하였으므로 개발이 이루어진 환자군이 불투명하며, 한국인에게 적합한지 여부도 아직 알 수 없다. 그리고 Nathan 방식을 이용하여 구한 AUC 와 임상결과와의 상관성을 밝힌 연구 또한 아직 없는 것으로 보인다.

AUC 추정 방법에 있어서 미국과 일본의 지침은 모두 베이지안 방식을 활용한 약동학 프로그램을 이용하는 것을 일차적으로 권장하고 있다 (8, 9). 하지만 베이지안 방법 또한 앞서 언급한 여러 단점이 존재하고 있으며, 특히 AUC 보고의 적시성이 그 유용성을 제한하는 가장 큰 단점이다 (37). 결과 보고에

걸리는 시간을 단축하기 위해 별도의 자동입력 프로그램을 통해 베이지안 프로그램에 필요한 정보를 입력하거나 (38), 전자의무기록(Electronic medical record; EMR)과 베이지안 프로그램을 연결(EMR integration)하여 사람이 자료를 입력하는데 들어가는 시간과 오류를 줄이는 방법이 제시되어 왔다 (39, 40). 하지만 자동입력 프로그램을 개발하거나 EMR 연결작업을 하는 것은 별도의 비용이 발생할 수 있고, 그러한 방식이 도입되더라도 자료입력에의 수고가 줄어들 뿐 분석과 보고 과정이 사람의 손에서 완전히 자유롭진 않으므로 인력 공백에 따른 보고의 지연 가능성은 여전히 존재한다. 따라서 AUC에 기반한 반코마이신 TDM을 보다 효율적으로 임상 현장에 적용하기 위해서는 계산이 간편하고 보고의 적시성 확보가 용이한 새로운 AUC 추정 방법이 요구된다.

본 연구의 목적은 한개의 $C_{ss, trough}$ 값을 이용하고 필요한 입력변수를 최소화하여 편리성을 확보하고, 단순한 수식으로 자동계산 보고가 용이하여 보고의 적시성을 확보할 수 있는 새로운 AUC 추정 모형을 개발하는 것이다. 또한 개발된 모형의 AUC 추정 성능을 기존의 모형들과 비교 평가하여 그 분석 성능이 열등하지 않음을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구설계

본 연구에서는 후향적 자료분석을 통해 반코마이신 $C_{ss, trough}$ 에 기반한 AUC 추정 모형을 개발하고 각각 일차약동학공식과 linear trapezoidal 방식의 AUC 값의 산출이 가능한 두 외부 자료를 이용하여 개발된 공식의 성능을 평가하였다.

2. 모형개발을 위한 연구자료

모형개발을 위한 연구자료로 울산대학교병원 진단검사의학과에 TDM 자문보고가 의뢰된 환자들(2020년 3월 1일부터 2023년 7월 4일까지)의 의무기록자료를 수집하였다(UUH 자료). 수집한 정보는 1) 환자의 신체계측 및 인구통계적 정보와 임상적 정보: 환자 나이, 성별, MRSA 동정 여부, 감염증의 종류, 신대체요법 여부(혈액투석, 복막투석, 지속적신대치요법 등), 키, 체중, 체질량 지수 $[(\text{weight in kg})/(\text{height in m})^2]$; 2) 반코마이신 투약력: 첫 투약 시각, 마지막 투약 시각, 일회 용량, 투약 간격, 투약 횟수, 주입(infusion) 시간; 3) 진단검사 결과: 측정된 혈청 반코마이신 농도, 혈청 크레아티닌 농도, 혈청 알부민 농도; 4) TDM 자문보고 의뢰내용: 약물농도 채혈 시각, 의뢰병실(일반병실, 중환자실), 의뢰진료과였다. 연구 기간동안 812명의 환자로부터 1780건의 TDM 자문보고 의뢰가 있었으며, EMR에서 수집할 자료를 조회하여 증례기록서에 작성하였다. 반코마이신 사용의 적응증이 된 감염증의 종류와 해당 감염증을 반영하는 검체에서의 MRSA 동정 여부에 따라 적응증을 크게 중증 MRSA 감염증(severe MRSA infection), 비중증 MRSA 감염증(non-severe MRSA infection), 기타 적응증으로 구분하였다. 이때, 중증 여부는 감염증의 위치에 따라 구분하였고, 흉막폐(pleuropulmonary), 골관절(osteoarticular), 중추신경계(central nervous system), 세균혈증(bacteremia) 및 감염성 심내막염(infective endocarditis)을 중증으로 구분하였다. 목표 환자군은 반코마이신 정맥주사 치료를 받는 성인 환자 중 신대체요법을 받고 있지 않고, 모형개발에 적합한 $C_{ss, trough}$ 측정 결과를 가진 환자였다. 자세한 선정 기준은

아래와 같다.

1) 목표 환자군

- (1) 소아 제외: 투약 시작 시점의 나이 <18 세
- (2) 신대체요법 환자 제외: TDM 시행 시점으로부터 일주일 이내 받은 신대체요법 있음
- (3) 잘못된 의뢰 제외: 경구 투약, 혹은 투약 기록 없음

2) 모형개발에 적합한 자료 조건에 해당하는 TDM 자문보고 사례

- (1) 항정상태 TDM 조건: 2 번 이상 규칙적인 투약(같은 용량, 목표간격 ± 1 시간); 3 번 이상 같은 용량 투약함
- (2) 허용가능 $C_{ss, trough}$ 채혈 시각 조건: TDM 시행 전 마지막 투약시각에 약물 투약 간격 시간을 더한 시각(다음 투약 예정시각) ± 1 시간 이내에 채혈된 농도
- (3) 필수 자료 조건: TDM 시행 시점 전 한달 이내 측정된 크레아티닌 값과 체중 기록 있음
- (4) 농도값 신뢰성에 대한 조건: 농도값 중 주입 후 0-1 시간 이내 채혈된 농도 제외; 채혈 또는 투약 오류가 거의 확실한 농도값(자문 당시 사실관계 확인되거나 전후 결과와 큰 차이) 제외

3) 동일환자의 TDM 기록 포함 횟수 제한

특정 환자로부터의 많은 횟수의 TDM 자문보고 사례가 있어 해당 환자의 비중이 높아질 경우 모형이 편향될 가능성이 있으므로 포함 횟수를 제한하였다.

- (1) 한 환자에서 치료력(연속적인 반코마이신 투약이 일어난 기간) 3 번까지만 포함: 이때 치료력의 구분은, 투약 주기의 4 배 이상의 시간동안 투약이 중단된 후 다시 투약될 경우 별도의 치료력으로 산정하여 구분함
- (2) 한 치료력에서 TDM 자문보고 사례 3 건까지만 포함

연구를 위한 자료의 추출과 모형개발을 위한 활용은 울산대학교병원 기관생명윤리위원회에 의해 검토 및 승인되었으며 후향적 의무기록연구의 특성상

연구대상 환자에 대한 동의서가 면제되었다(IRB file No. UUH 2023-07-008).

3. 외부검증을 위한 연구자료

외부검증을 위한 연구자료로 이대서울병원의 TDM 자문보고 자료(EWUSH 자료)와 공개된 문헌자료인 Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital 의 자료(MUSI 자료)를 수집하여 이용하였다.

1) EWUSH 자료

2019년 2월 7일부터 2021년 6월 30일까지 이대서울병원에서 반코마이신 TDM 자문보고가 의뢰된 환자의 EMR 을 검토하여 자료를 수집하였다. 모형개발 환자군과 같이 신대체요법을 받고 있지 않는 반코마이신 치료를 받는 성인을 목표 환자군으로 하였다. 다만 추가적인 선정 기준으로, $C_{ss, trough}$ 와 $C_{ss, peak}$ 를 동시에 측정한 환자를 선택하였다. 모형의 성능평가를 위한 기준 AUC24 값은 두 개의 농도값($C_{ss, trough}$, $C_{ss, peak}$)을 이용하여 일차약동학공식으로 구하였다. 이용된 일차약동학공식에 대한 설명은 **부록 A** 에 기술하였다. 연구를 위한 자료의 추출과 모형평가를 위한 활용은 이대서울병원 기관생명윤리위원회에 의해 검토 및 승인되었으며 후향적 의무기록 연구 특성상 연구대상 환자에 대한 동의서가 면제되었다(IRB file No. SEUMC 2023-09-023).

2) MUSI 자료

2022년 Chanapiwat 등이 Pharmacology Research & Perspectives 저널에 발표한 문헌에서 자료를 수집하였다 (41). 환자군은 72 시간 이상 반코마이신 정맥주입을 받은 신대체요법을 받지 않은 태국 성인 환자 20 명이었다. 일회 투약 용량에 따라 정해진 주입 시간을 제시하고 있었으나(500 mg 인 경우 1 시간, 750-1500 mg 인 경우 2 시간), 기준에 맞지 않는 675 mg 투약 환자의 주입 시간은 1.5 시간으로 간주하였다. BMI 계산을 위한 키 정보나 정확한 투약력은 기술되어 있지 않았다. 모형의 성능평가를 위한 기준 AUC24 값으로는 문헌에서 제시한 7 개의 농도값을 이용하여 linear trapezoidal 방식으로 구한 값을 이용하였다.

4. 모형의 개발

본 연구에서 만든 개발모형의 이름은 Simple Single Trough equation for AUC (SSTA)라 지었다. 그 수식은 알려진 약동학 지표들의 관계식을 조합하여 유도하였다. 약물청소율(CL)과 k_e , Vd 간의 관계는,

$$CL = Vd \times k_e \quad (1)$$

이고, 항정상태에서 AUC24, 일회 투약 용량(Dose), 투약 간격(Tau), CL 간의 관계식은,

$$AUC24 = \frac{\text{Daily Dose}}{CL} = \frac{\text{Dose} \times 24/\text{Tau}}{Vd \times k_e} \quad (2)$$

이다 (42). 또한, 항정상태 약물농도 공식에서 $t = \text{Tau}$ (이론적 최저약물농도 시점), $t_i = 0$ (bolus dose)를 가정하면,

$$C_{ss, \text{trough}} = \left(\frac{\text{Dose}}{Vd} \right) \left(\frac{e^{-k_e \times \text{Tau}}}{1 - e^{-k_e \times \text{Tau}}} \right) \quad (3)$$

이다 (42). 이 세 공식을 조합하여 AUC24 에 대한 일회 투약 용량, Vd, $C_{ss, \text{trough}}$ 의 관계식으로 나타내면,

$$AUC24 = \frac{\text{Dose} \times 24}{Vd \times \ln \left(1 + \frac{\text{Dose}}{Vd \times C_{ss, \text{trough}}} \right)} \quad (4)$$

의 식을 얻을 수 있다. 자세한 수식의 유도과정과 각 변수의 변화에 따른 AUC24 값의 변화 양상은 **부록 B**에 기술하였다.

수식(4)에 따르면, 일회 투약 용량, Vd, $C_{ss, \text{trough}}$ 만 알면 AUC24 를 구할 수 있다. 이때 사용될 Vd 를 구하기 위해, 반코마이신의 Vd 에 영향을 주는 것으로 알려진 체중을 입력변수로 이용한 Vd 추정 모형을 만들었다. 기본 Vd 추정 수식은 $Vd = v_0 + v_1 \times (\text{body weight})$ 이었다. 이 수식에서 잔차분석을 통해 잔차에 영향을 주는 다른 변수를 포함하여 추가적인 Vd 추정 수식을 만들었다. Vd 추정 수식의 계수는 최소제곱법으로 추정하였다. 최소제곱법은 Gauss-Newton algorithm 을 사용하는 R 의 nls (stats) 함수를 이용해 적용하였다. 이렇게 만들어진 서로 다른 Vd 추정 수식을 갖는 모형들을 후보모형이라 칭하였다.

모형의 계수값을 추정하기 위한 AUC24 의 기준값은 MwPharm++ 프로그램(Version 2.3.1.136; Mediware a.s., Praha, Czech Republic)을 이용하여

베이지안 방법으로 산출하였다. 이때 사용된 집단약동학 모형은 울산대학교병원 환자 자료를 이용하여 만든 2구획 모형(two-compartment model)이었다. 베이지안 추정을 위한 사전분포로 이용된 집단약동학 지표값들은 $V1 = 0.21 \pm 0.04$ L/kg, $CL_{12} = 12.24 \pm 4.49$ L/h/1.85m², $V2 = 1.08 \pm 0.70$ L/kg, $fr = 0.58 \pm 0.23$ 이었다. 이때, V1은 중심구획의 Vd, CL12는 구획간 청소율, V2는 말초구획의 Vd, fr은 반코마이신 신장 청소율의 사구체여과율에 대한 비율이다. 비신장 청소율(non-renal clearance)인 CLm은 0.21 L/h/1.85m²로 고정되었다. 이때 총 청소율(total clearance, CL_{vanco})은, $CL_{vanco} (L/h) = fr \times eGFR (converted to L/h) + CLm (converted to L/h)$ 과 같이 구해진다. 여기서 V1, V2는 마른체중(lean body mass)으로 정규화된 값을 사용한 것이며, 마른체중은 Chennavasin의 공식을 이용하여 구하였다(43). 또한 CL12와 CLm은 1.85 m²의 체표면적(body surface area)에 정규화된 값을 사용한 것이며, 체표면적은 Du Bois의 공식을 이용하여 구하였다(44).

5. 모형의 평가

모형의 평가는 크게 내부검증과 외부검증으로 나눌 수 있다. 내부검증은 모형의 개발에 사용된 자료를 이용한 평가이며, 외부검증은 모형 개발 자료와 독립된 별개의 외부 자료를 이용한 평가이다. 각 평가 자료에서 후보모형과 다른 방식으로 단일 C_{ss, trough} 값을 이용하여 AUC₂₄ 추정값을 산출할 수 있는 비교모형들이 평가의 대상이 되었으며, 각 모형들의 추정값을 이용해 성능평가 지표를 산출하고, 모형들 간의 지표값을 비교하였다. 외부검증 자료 중 EWUSH 자료에 대해서는 추가적으로 층화분석을 통해 교란요인에 대한 검토를 하였고, 극단적 오차를 보이는 사례의 검토를 통해 특정 조건의 환자에서 이상치를 보이는지 확인하였다. 연구 단계에 따라 사용된 자료와 평가된 모형, 기준 AUC 산출 방법에 대한 정보를 Table 1에 정리하였다.

1) 비교모형

개발모형과 비교하기 위해 C_{ss, trough}를 이용해 AUC를 추정할 수 있는 다른 모형들을 비교모형으로 정하여 함께 평가하였다.

(1) 단순선형회귀 방법(LR 모형)

$C_{ss, \text{trough}}$ 와 기준 AUC24 간의 선형회귀식을 최소제곱법을 이용하여 구하였다. 또한 이 선형회귀식을 이용하여 AUC24 목표범위 하한과 상한인 400 과 600 mg·h/L 에 대응하는 $C_{ss, \text{trough}}$ 값들을 구하여 상응하는 $C_{ss, \text{trough}}$ 목표범위를 구하였다.

(2) Nathan 방법(Orig-Nathan 모형)

Nathan 이 제시한 공식을 이용하여 직접 작성한 R 함수로 AUC24 값을 계산하였다. Nathan 의 방식은 간략하게 다음과 같다. 주기적인 정맥 주입을 하여 항정상태에 도달하였을 때, 1-compartment, first-order elimination 을 가정할 경우 약물의 농도(C_{ss})는 일회 용량(dose), k_e , 주입 시간(t_i), 마지막 투약 시작으로부터의 농도 측정시간(t), 투약 주기(Tau), Vd 에 대해 다음과 같은 관계를 가진다.

$$C_{ss} = \frac{Dose(e^{-k_e(t-t_i)})(1 - e^{k_e t_i})}{t_i \times k_e \times Vd(1 - e^{-k_e \times Tau})} \quad (5)$$

이때 측정된 약물농도와 환자의 투약력, Vd 의 추정값($Vd = 11 + 0.29 \times (age) + 0.33 \times (body \ weight)$)을 이용하여 k_e 값을 구할 수 있다. 이때 k_e 값을 구하기 위한 수식(5)의 비선형 방정식을 해석해(analytical solution)을 구하기 어려우므로 수치해석(numerical analysis) 방법으로 Newton-Raphson method 를 활용한 R 의 uniroot (stats) 함수를 이용하여 근사해를 구하였다. 이렇게 k_e 값을 구하면 앞서 설명된 수식(2)의 관계를 통해 항정상태의 AUC24 값을 구할 수 있다. Nathan 방법을 R 에서 구현한 방식은 **부록 C**에 기술하였다.

(3) 모형개발 연구자료에 적합시킨 Nathan 방법(Mod-Nathan 모형)

Nathan 방법과 동일한 구조의 Vd 에 대한 모형을 계수만 새로 추정하였다. 즉, $Vd = v_0 + v_1 \times (age) + v_2 \times (body \ weight)$ 에서 새로운 v_0, v_1, v_2 를 추정하여 사용하였다. 계수의 추정은 최소제곱법을 Gauss-Newton algorithm 을 활용한 R 의 nls (stats) 함수를 이용하였다.

(4) 베이지안 방법(BSCt 모형)

베이지안 약동학 프로그램인 MwPharm++ 프로그램에서 모형 개발에 사용한 것과 동일한 집단약동학 모형과 단일 $C_{ss, trough}$ 값을 이용하여 개인 약동학 지표를 추정하고, 이를 이용하여 얻어진 농도-시간 곡선에서 AUC24 값을 산출하였다(Bayesian approach using single trough concentration; BSCt).

2) 성능평가 지표

성능평가에 사용된 개별 오차값에 대한 정의는 다음과 같다.

$$Error_i = y_{i, predicted} - y_{i, reference}$$

$$Percentage\ Error_i = (y_{i, predicted} - y_{i, reference}) / y_{i, reference} \times 100$$

여기서 $y_{i, reference}$ 는 각 평가 자료에서의 기준 AUC24 값을 의미하며, $y_{i, predicted}$ 는 각 모형들로부터 예측된 AUC24 값을 의미한다. 이들 개별 오차값을 이용하여 다음의 성능평가 지표를 산출할 수 있다.

(1) 바이어스(bias)

- ① Median error (MdE): error 의 중앙값
- ② Median percentage error (MdPE): percentage error 의 중앙값

(2) 정밀도(precision)

- ① Interquartile range of error (IQRE): error 의 사분범위(75 번째 백분위수와 25 번째 백분위수 간의 차이)
- ② Interquartile range of percentage error (IQRPE): percentage error 의 사분범위

(3) 정확도(accuracy)

- ① Median absolute error (MdAE): error 절대값들의 중위값
- ② Median absolute percentage error (MdAPE): percentage error 절대값들의 중위값
- ③ P20: percentage error 가 $\pm 20\%$ 이내인 관측의 백분율

(4) 임상적 분류의 일치도

미국 2020 반코마이신 TDM 지침의 목표 치료범위인 AUC₂₄ 400-600 mg·h/L 기준을 적용하여 3 가지 분류(subtherapeutic, <400 mg·h/L; therapeutic, 400-600 mg·h/L; toxic, >600 mg·h/L)로 AUC 값들을 나누고 이들의 일치도를 확인하였다. 이전의 지침인 미국 2009 반코마이신 TDM 지침의 C_{ss, trough} 목표범위(15-20 mg/L)에 따른 분류와의 일치도도 함께 살펴보았다.

3) 내부검증

개발된 후보모형들을 교차검증(cross validation)을 통해 일차적으로 평가하고 선택 및 개선하기 위해 내부검증을 시행하였으며, 내부검증 방법으로 subject-wise 10-fold cross validation 을 적용하였다. 간략히 설명하면, 우선 자료를 비복원 추출을 통해 무작위로 10 개의 집단(fold)로 나누었다. 그리고 한 개의 집단을 평가 자료로 두고 나머지 9 개의 자료를 학습 자료로 하여 모형을 적합시킨 후 바이어스, 정밀도, 정확도 평가 지표를 산출하였다. 이것을 각 자료 집단들이 한번씩 평가 자료로 쓰이도록 10 번 반복하였다. 여기서 생긴 10 개의 평가 지표 값들의 평균으로 교차검증 평가 지표 값을 구하였다. 동일 개체의 TDM 자료들은 유사성이 존재할 것으로 생각하여, 자료를 나눌 때 추출의 단위를 개별 기록이 아닌 개인(subject)로 하는 subject-wise 방식을 사용했다 (45). 여기서 평가된 모형은 두 후보모형(SSTA-1, SSTA-2)과 UUH 자료에의 적합 과정이 필요한 두 비교모형(LR, Mod-Nathan)이었다.

4) 외부검증

외부검증을 위해 EWUSH 자료와 MUSI 자료에 대하여 후보모형과 비교모형들의 성능평가 지표를 산출하였다. EWUSH 자료에 대해서는 두 후보모형(SSTA-1, SSTA-2)과 네 비교모형(LR, Mod-Nathan, Orig-Nathan, BSCt)을 모두 평가하였다. 하지만 MUSI 자료는 키와 자세한 투약력 정보를 포함하고 있지 않아, 이를 필요로 하는 SSTA-2, BSCt 모형은 평가할 수 없었다. 평가 지표는 공통적으로 바이어스, 정밀도, 정확도 지표를 산출하였으며, 후보모형들과 비교모형들 간의 P20 지표의 차이에 대한

통계적 검정을 통해 유의성을 확인하였다.

EWUSH 자료에 대해서는 추가적으로 임상적 분류의 일치도를 확인하였다. 또한 개인의 반코마이신 약동학 특성에 영향을 주는 것으로 알려진 요인들에 대해 층화분석을 시행하였다. Vd에 영향을 주는 BMI에 대해 네 구간(저체중, $<18.5 \text{ kg/m}^2$; 정상체중, $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$; 과체중, $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$; 비만, $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$), 청소율에 영향을 주는 eGFR에 대해 세 구간(신기능 저하, <60 ; 약간의 저하, $60\text{-}89$; 정상, $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), Vd 및 청소율과 관련된 인자인 나이(<40 , $40\text{-}59$, $60\text{-}79$, $\geq 80 \text{ years}$), 항정상태 도달 정도와 연관된 TDM 이전까지의 규칙적 투약 횟수(3, 4, 5, ≥ 6)에 따라 환자군을 나누어 MdPE, P20를 산출하고 모형들 간에 비교하였다. 임의의 기준으로 MdPE가 10%를 넘는 경우에는 해당 환자군에서 뚜렷한 바이어스를 보이는 것으로 간주하였다. 이들을 포함하여 다른 변수들(성별, 체중, $C_{ss, \text{trough}}$, 일회 투약 용량, 투약 간격, 첫 투약 후 TDM까지의 시간)에 따른 오차의 변화 양상을 산점도와 상자 그림을 통해 시각적으로 검토하였다. 후보모형들에서 극단적 오차를 보이는 사례에 대해서 개별 환자 특성, 비교모형들에서의 결과 양상, 기준 AUC₂₄ 값 및 $C_{ss, \text{trough}}$ 값과 연관한 분포를 검토하였다. 이때, 극단적인 오차는 $\text{percentage error} < (Q1 - 1.5 \times IQR)$ 또는 $> (Q3 + 1.5 \times IQR)$ 인 경우로 정의하였다.

Table 1. Summary of used datasets, models, and reference AUCs.

Process	Dataset (No. of TDM occasions)	Candidate models	Comparative models	Reference AUC
Model development and internal validation	UUH (1,034)	SSTA-1, SSTA-2	LR, Mod-Nathan	Bayesian (using 1 or 2 conc. data)
	EWUSH (326)	SSTA-1, SSTA-2	LR, Mod-Nathan, Orig-Nathan, BSCt	First-order equation (using peak and trough conc. data)
External validation	MUSI (20)	SSTA-1	LR, Mod-Nathan, Orig-Nathan	Trapezoidal (using 7 conc. data)

Abbreviations: AUC, area under the concentration–time curve; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; Conc., concentration; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LR, linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC; TDM, therapeutic drug monitoring; UUH, Ulsan University Hospital (Ulsan, Korea)

6. 자료의 처리와 통계분석

수집된 연구자료는 Excel 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)을 이용하여 증례기록으로 작성하였다. 자료 처리와 통계분석 및 시각화는 R 버전 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 프로그램을 이용하였다 (46). 각 성능평가 지표들에 대한 95% confidence interval (CI)을 bootstrap percentile 방법 (5000 bootstraps)을 이용하여 추정하였고, 후보모형들과 비교모형들 간의 P20 지표의 차이에 대한 95% CI도 추정하였다. 모형들 간의 P20 차이에 대한 통계적 검정으로 exact McNemar test 를 `mcnemar.exact (exact2x2)` 함수를 이용하여 시행하고 유의수준은 0.05로 설정하여 검정하였다 (47). 임상적 분류 일치도의 척도로 linear weighted kappa 값을 `kappa (vcd)` 함수를 이용하여 구했다 (48). 산점도에서 분포의 시각적 검토를 돕기 위해 locally estimated scatterplot smoothing (LOESS) 곡선을 함께 표시하였다 (49). 자료의 처리와 분석에 이용된 패키지 정보를 포함한 R session 정보는 **부록 D**에 기술하였다.

결과

1. 모형개발 자료와 외부검증 자료의 특성

1) 모형개발 자료(UUH 자료)

모형개발을 위한 자료(UUH 자료)는 812 명의 환자로부터 1780 건의 TDM 자문보고 자료를 수집한 후 방법에 기술된 기준에 따라 선정한 것이다. 선정의 흐름은 **Figure 1**에 자세히 기술하였다. 자료 선정 기준 중 항정상태 TDM 조건 또는 허용가능 $C_{ss, trough}$ 채혈 시각 조건을 만족시키지 못한 경우가 310 건이었다. 최종적으로 580 명의 환자로부터 1,034 건의 TDM 자문보고를 포함하였다. 선정된 환자들의 특성과 투약력 및 TDM 자료의 특성은 **Table 2**에 기술하였다. 특징을 간략히 기술하면, 환자는 580 명 중 362(62.4%)명이 남성이었고, 연령의 중앙값은 68 세로 노인이 많았으며, 체질량 지수의 중앙값은 22.6 kg/m^2 으로 정상범주 ($18.5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$)가 많았으며, eGFR의 중앙값 또한 $96 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 으로 정상범주 ($\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)가 많았다. 총 647 건의 치료력 중 MRSA 중증 감염증은 90 건(13.9%)이었으며, 이 중 폐렴을 포함한 흉막폐 감염증이 61 건으로 가장 비중이 높았다. TDM 자문보고가 의뢰된 병실은 934 건(90.3%)이 일반병실, 100 건(9.7%)이 중환자실이었다. 일회 투약 용량의 중앙값은 1,000 mg 이었으며, 투약 간격은 12 시간이 가장 빈번하였다(91.4%). TDM 전 마지막 투약의 주입 시간은 30 건(2.9%)에서 2 시간, 6 건(0.6%)에서 1.5 시간, 1 건(0.1%)에서 1.33 시간이었으며, 나머지 997 건(96.4%)에서 1 시간이었다.

2) 외부검증 자료(EWUSH, MUSI 자료)

외부검증을 위한 EWUSH 자료는 405 명의 환자로부터 963 건의 TDM 자문보고 자료를 수집한 후 모형개발을 위한 자료와 한 환자로부터 최대 포함 횟수 기준을 제외한 다른 기준을 동일하게 적용하여 선별되었으며, 추가적으로 기준 AUC₂₄ 값 계산을 위해 적합한 $C_{ss, peak}$, $C_{ss, trough}$ 을 가진 경우를 선별하였다(**Figure 2**). 선정된 환자들의 특성과 투약력 및 TDM 자료의 특성은 **Table 3**에 기술하였다. 간략히, 환자는 163 명 중

95 명(58.3%)이 남성이었고, 연령의 중앙값은 72 세로 노인이 많았으며, 체질량 지수의 중앙값은 22.2 kg/m^2 으로 정상범주가 많았으며, eGFR의 중앙값 또한 $97.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 으로 정상범주가 많았다. 일회 투약 용량의 중앙값은 750 mg 이었으며, 투약 간격은 12 시간이 가장 빈번(54.9%)하였으나 UH 자료보다는 덜 편중되어 있었다. 주입 시간은 모든 TDM 자료에서 1 시간으로 기록되어 있었다.

또다른 외부검증을 위한 자료인 MUSI 자료는 문헌 자료에서 수집한 것으로, 20 명의 태국인 환자 자료가 포함되어 있다. 이들의 평균 나이는 63.8 세, 평균 체중은 58.9 kg, 평균 크레아티닌 청소율은 71.1 mL/min 으로 기술하고 있었다. 체중당 일 투약 용량은 평균 16.4 mg/kg , 투약 간격의 중앙값은 12 시간(범위 8-48 시간)이었다. 주입 시간은 17 명에서 2 시간, 1 명에서 1.5 시간, 2 명에서 1 시간이었다. 평가의 기준 AUC₂₄ 값이 되는 7 개의 농도값을 이용하여 linear trapezoidal 방식으로 구한 AUC₂₄ 값의 평균은 $643.5 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ 이었다. 해당 문헌에서는 기술된 항목에 대한 개별 환자들의 값을 표를 통해 제공하고 있으나, 개인의 성별, 키, 투약 횟수 등의 정보는 제시하지 않고 있었다.

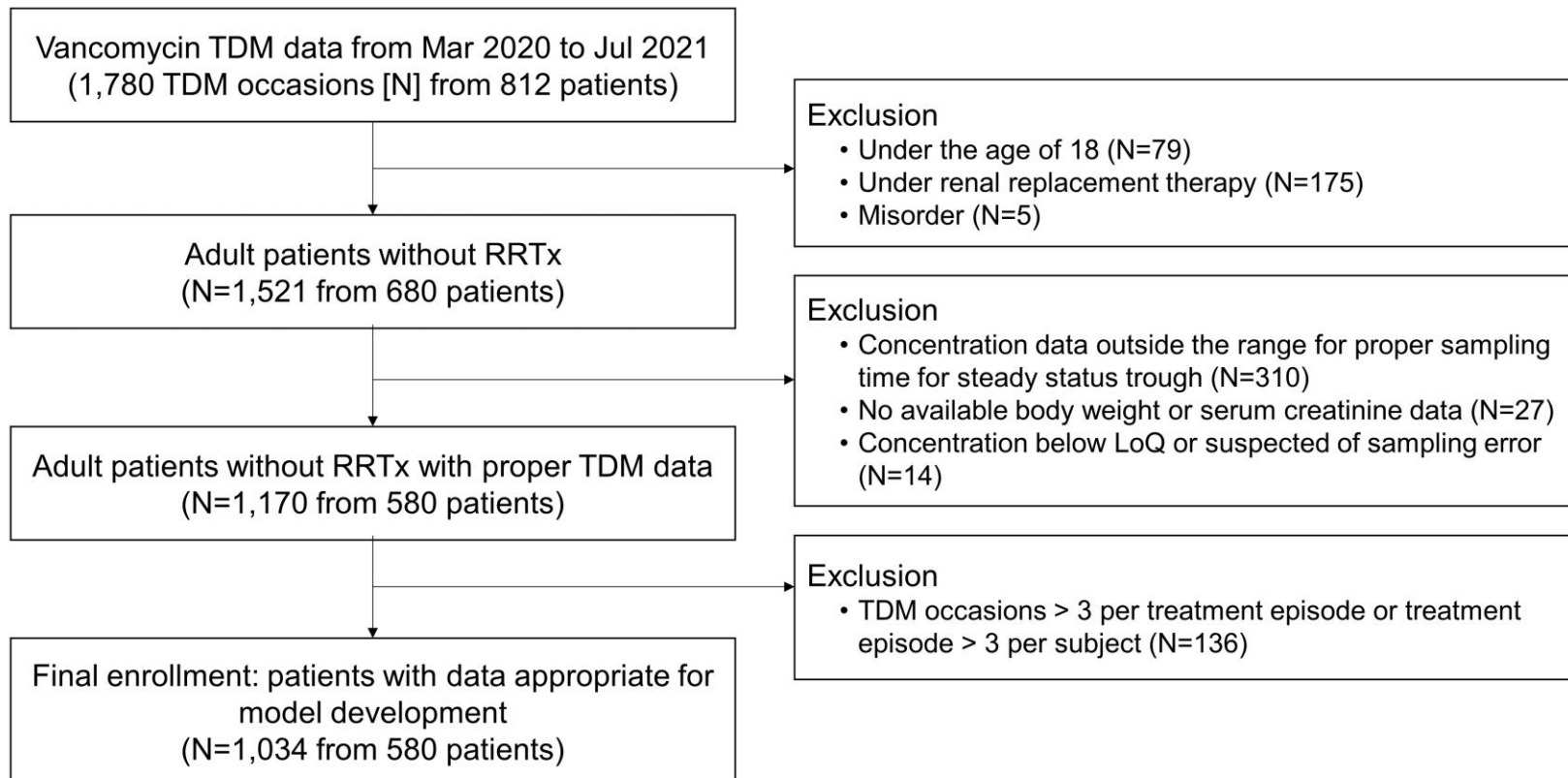


Figure 1. Flow chart of patient and TDM data enrollment for UUH dataset

Abbreviations: LoQ, limit of quantification; RRTx, renal replacement therapy; TDM, therapeutic drug monitoring; UUH, Ulsan University Hospital (Ulsan, Korea)

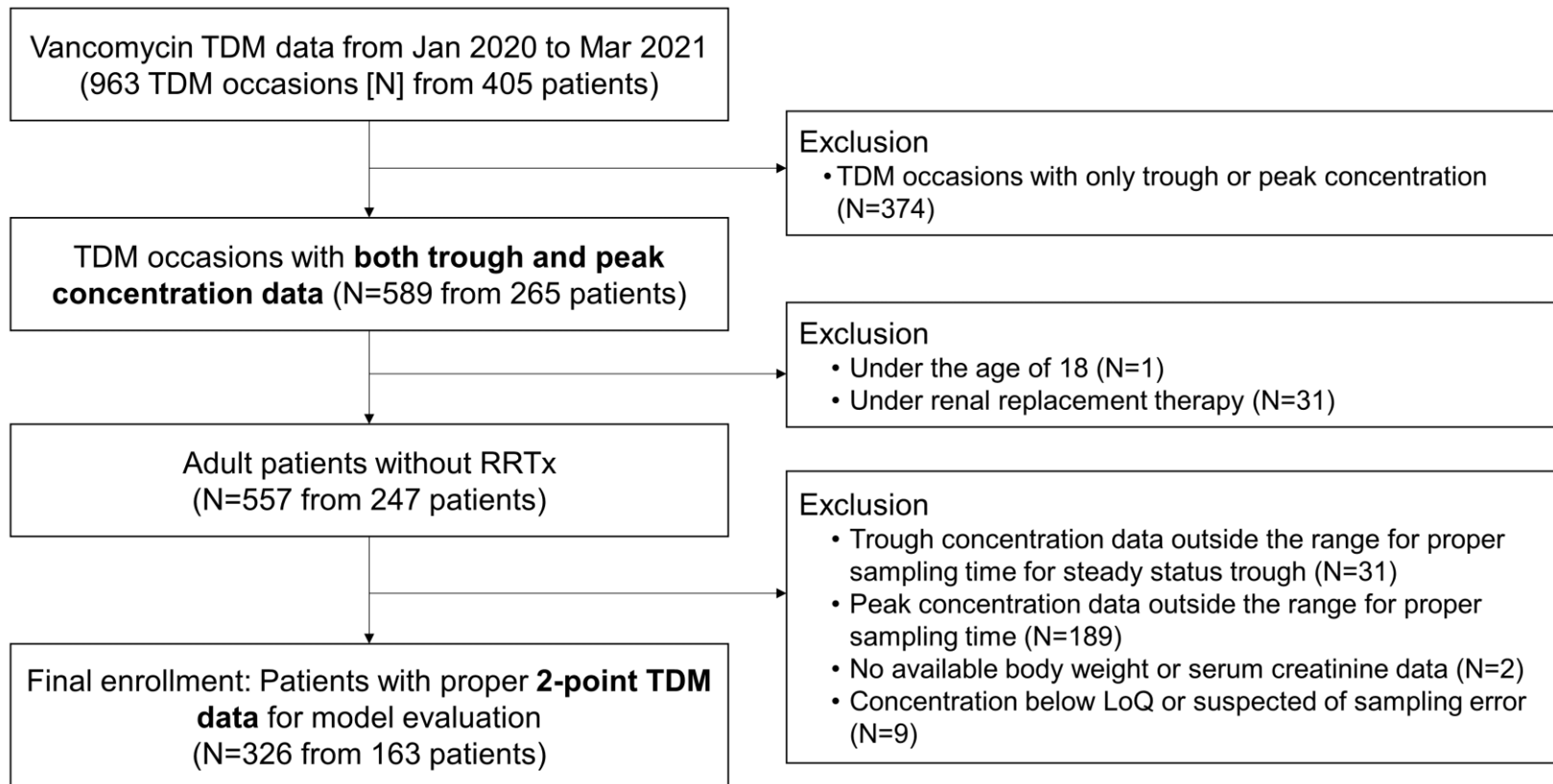


Figure 2. Flow chart of patient and TDM data enrollment for EWUSH dataset

Abbreviations: EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LoQ, limit of quantification; RRTx, renal replacement therapy; TDM, therapeutic drug monitoring

Table 2. Characteristics of patient and TDM data for model development (UUH dataset)

Characteristics	Value*
Number of subjects	580
Male sex, N (%)	362 (62.4)
Age, years	68 (57, 77)
Body weight, kg	60.0 (52.1, 67.7)
Height, cm	163 (156, 170)
Body mass index, kg/m ²	22.6 (20.4, 25.3)
Serum creatinine, mg/dL	0.67 (0.52, 0.86)
eGFR [†] , mL/min/1.73m ²	96.3 (81.9, 107.8)
Number of treatment episodes	647
Indications for vancomycin, N (%)	
MRSA infection	142 (21.9)
Severe infection	90 (13.9)
Pleuropulmonary infection	61 (9.4)
Osteoarticular infection	17 (2.6)
Bacteremia	11 (1.7)
infectious endocarditis	1 (0.2)
Non-severe infection	52 (8.0)
Skin and soft tissue infection	27 (4.2)
Diabetic foot infection	11 (1.7)
Ear infection	8 (1.2)
Others	6 (0.9)
Non-MRSA infection	494 (76.4)
Pleuropulmonary infection	135 (20.9)
Skin and soft tissue infection	91 (14.1)
Others	268 (41.4)
Prophylaxis	11 (1.7)

Number of TDM occasions	1,034
Location, N (%)	
General ward	934 (90.3)
Intensive care unit	100 (9.7)
Single dose, mg	1,000 (800, 1000)
Vancomycin dosing interval, N (%)	
6 h	2 (0.2)
8 h	27 (2.6)
12 h	945 (91.4)
18 h	16 (1.5)
24 h	43 (4.2)
48 h	1 (0.1)
Daily dose per weight, mg/kg/day	30.6 (25.9, 35.9)
Measured vancomycin trough concentration, mg/L	12.6 (8.8, 17.1)
AUC24 by Bayesian method, mg·hr/L	484.5 (381.9, 591.7)

*Number (%) or median (Q1, Q3)

†Calculated by the 2009 CKD-EPI equation

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; TDM, therapeutic drug monitoring

Table 3. Characteristics of patient and TDM data for external validation (EWUSH dataset)

Characteristics	Value*
Number of subjects	163
Male sex, N (%)	95 (58.3)
Age, years	72 (60, 80)
Body weight, kg	57.7 (49.6, 67.7)
Height, cm	163 (155, 170)
Body mass index, kg/m ²	22.2 (19.5, 24.7)
Serum creatinine, mg/dL	0.60 (0.46, 0.82)
eGFR [†] , mL/min/1.73m ²	97.9 (79.7, 115.0)
Number of treatment episodes	172
Number of TDM occasions	326
Single dose, mg	750 (550, 1,000)
Vancomycin dosing interval, N (%)	
3 h	2 (0.6)
4 h	14 (4.3)
6 h	58 (17.8)
8 h	51 (15.6)
12 h	179 (54.9)
24 h	22 (6.7)
Daily dose per weight, mg/kg/day	31.1 (22.5, 42.9)
Measured vancomycin trough concentration, mg/L	16.7 (11.5, 21.1)
Measured vancomycin peak concentration, mg/L	28.8 (23.8, 36.1)
AUC24 by first-order equation, mg·hr/L	560.2 (441.8, 684.8)

*Number (%) or median (Q1, Q3)

†Calculated by the 2009 CKD-EPI equation

Abbreviations: AUC24, area under the concentration–time curve normalized to 24 hours; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TDM, therapeutic drug monitoring

2. 개발된 모형과 내부검증 결과

변수의 유의성에 대한 검토와 여러 요인들에 대한 잔차분석을 통해 두개의 모형을 후보모형으로 정하고 평가하였다. 두 후보모형의 기본 수식($AUC_{24} = (Dose \times 24)/(Vd \times \ln(1 + Dose/(Vd \times C_{ss,trough})))$)은 동일하고, Vd 추정에 대한 식이 다르다. 첫 모형은 SSTA-1 으로, 체중(BW)만 Vd 추정식에 포함된다. 나이는 유의하지 않아 포함시키지 않았다. 두번째 모형은 SSTA-2 로, SSTA-1 의 잔차분석에서 나타난 BMI 가 큰 환자들에서 나타나는 음성 바이어스를 조정하기 위해 BMI 를 Vd 추정식의 변수로 추가한 것이다(Figure 3). 두 모형의 Vd 추정식은 아래와 같다.

1) SSTA-1 모형: $Vd = 20.663 + 0.541 \times BW$

2) SSTA-2 모형: $Vd = -6.684 + 1.727 \times BW - 0.031 \times BW \times BMI + (0.048 \times BW, \text{ if } BMI > 30)$

두 모형 모두 의뢰병실과 적응증 분류에 따른 잔차 분포의 차이는 없었다(Figure 4).

비교모형들 중 모형개발 자료에 적합시킨 두 모형은 아래와 같다.

1) LR 모형: $AUC_{24} = 168.082 + 24.754 \times C_{ss,trough}$

2) Mod-Nathan 모형: $Vd = 21.441 - 0.029 \times Age + 0.44 \times BW$

후보모형들과 적합된 비교모형들의 교차검증(subject-wise 10-fold cross validation)을 통한 내부검증 결과는 Table 4 에 기술하였다. 모든 내부검증 평가 지표에서 SSTA-2 가 가장 우수한 값을 보였다.

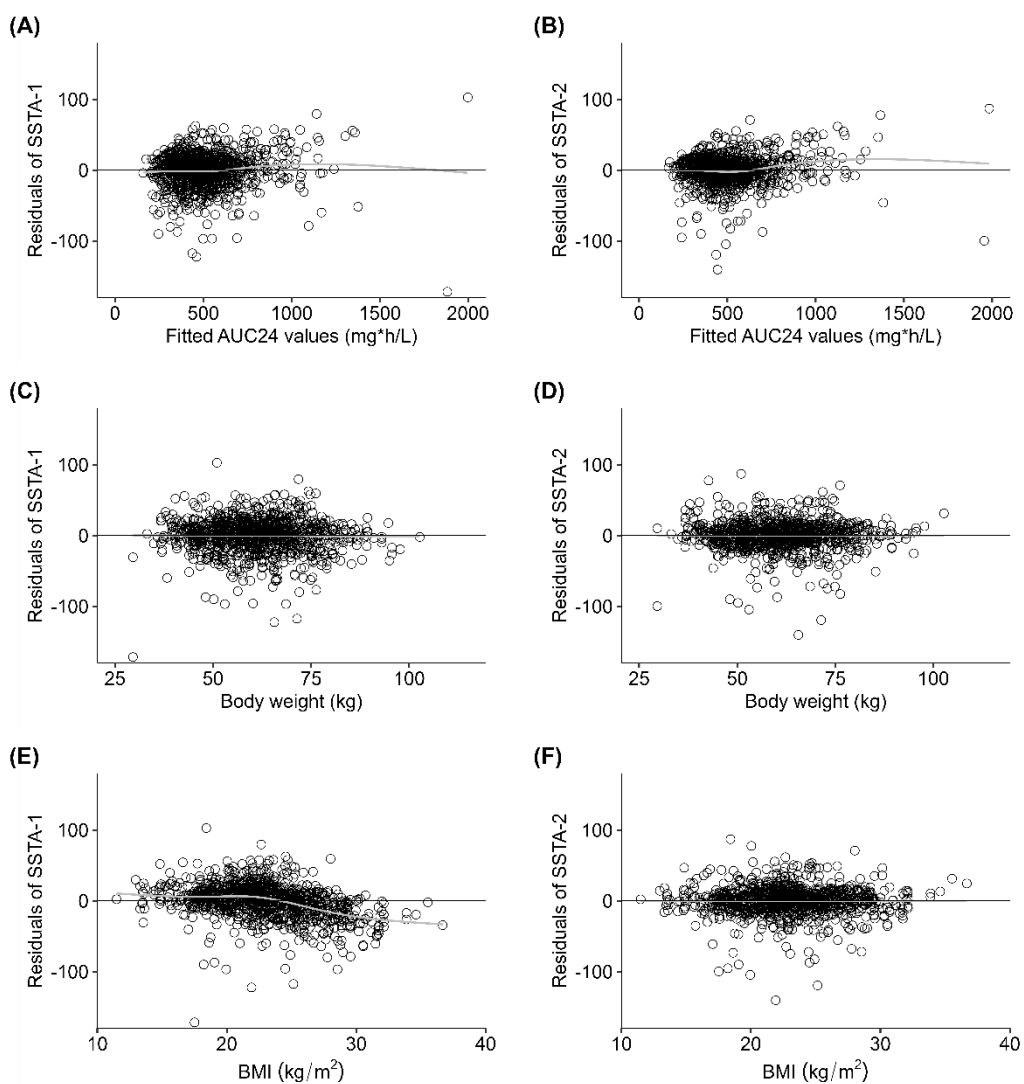


Figure 3. Residual plots of candidate models according to fitted value and variables included in the models. Residuals are depicted against fitted AUC24 values, body weight, and BMI for SSTA-1 (left; A, C, and E) and SSTA-2 (right; B, D, and F). The gray lines represent LOESS curves to assist visual exploration of trends.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BMI, body mass index; LOESS, locally estimated scatterplot smoothing

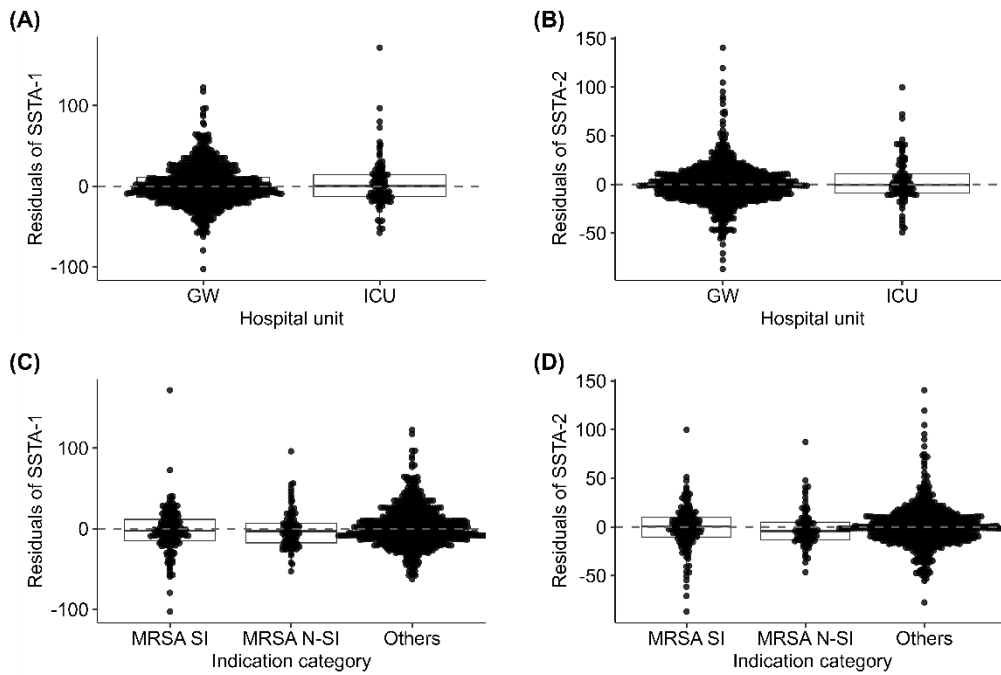


Figure 4. Distribution of residuals of candidate models according to hospital unit and indication category. Residuals are depicted as boxplot according to hospital unit and indication category for SSTA-1 (left; A and C) and SSTA-2 (right; B and D).

Abbreviations: GW, general ward; ICU, intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; N-SI, non-severe infection; SI, severe infection

Table 4. Internal validation (subject-wise 10-fold cross validation) results of fitted models for UUH dataset

Performance metric	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod-Nathan
Bias				
MdE, mg·hr/L	2.1	0.8	1.5	1.1
MdPE, %	0.5	0.1	0.3	0.2
Precision				
IQRE, mg·hr/L	25.7	19.3	52.8	26.3
IQRPE, %	5.1	4.0	10.8	5.5
Accuracy				
MdAE, mg·hr/L	13.2	10.1	26.4	13.1
MdAPE, %	2.7	2.1	5.4	2.8
P20, %	99.4	99.5	96.2	99.7

Abbreviations: IQRE, Interquartile range of error; IQRPE, Interquartile range of percentage error; LR, linear regression model; MdAE, Median absolute error; MdAPE, Median absolute percentage error; MdE, Median error; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; P20, percentage of estimated AUC₂₄ within 20% of reference AUC₂₄; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC; UUH, Ulsan University Hospital (Ulsan, Korea)

3. 외부검증 결과

1) EWUSH 자료를 이용한 외부검증 결과

모든 후보모형과 비교모형들의 AUC24 추정값들은 일차약동학공식을 이용하여 구한 기준 AUC24 값과 비교하여 높은 값에서 음성 바이어스를, 낮은 값에서 양성 바이어스를 공통적으로 보였다(Figure 5, 6). 모형별로 각각의 error 와 percentage error 의 분포를 나타낸 상자그림을 Figure 7에서 보여주고 있다. 이들 error 값들을 이용하여 구한 평가 지표는 Table 5에 기술하였다.

SSTA-1 과 SSTA-2 는 모든 백분율 평가 지표에서 1% 이내의 작은 차이를 보였으며, P20 의 차이(95% CI lower bound, upper bound; P-value by exact McNemar test)는 -0.6% (-2.5%, 0.9%; $P = 0.73$)로 SSTA-1 이 약간 낮았다. 비교모형들과 비교할 때, SSTA-1 은 LR 과 5.2% (0.9%, 9.2%; $P = 0.02$), Mod-Nathan 과 0.0% (-1.8%, 1.8%; $P = 1.00$), Orig-Nathan 과 -0.6% (-1.8%, 0.6%; $P = 0.63$), BSCt 과 3.7% (-0.3%, 7.4%; $P = 0.06$)의 P20 값 차이를 보였다. 즉, SSTA-1 은 LR 과 비교해 통계적으로 유의하게 높은 P20 값을 보였으며, 다른 모형들과는 유의한 차이를 보이지 않았다.

한편 SSTA-2 는 비교모형들과 비교할 때 LR 과 5.8% (1.8%, 9.8%; $P = 0.01$), Mod-Nathan 과 0.6% (-1.5%, 2.8%; $P = 0.79$), Orig-Nathan 과 0.0% (-1.8%, 1.8%; $P = 1.00$), BSCt 과 4.3% (0.9%, 8.0%; $P = 0.02$)의 P20 값 차이를 보였다. 즉, SSTA-2 은 LR 모형, BSCt 모형과 비교해 통계적으로 유의하게 높은 P20 값을 보였다.

일차약동학공식을 이용하여 구한 기준 AUC24 값에 따른 임상적 분류와 각 모형들의 추정값에 따른 분류의 일치도를 분할표(contingency table)와 linear weighted kappa 값으로 Table 6에서 보여주고 있다. 또한 2009년 미국 감염학회 지침에 따른 $C_{ss, trough}$ 의 목표농도범위를 기준으로 한 경우도 참고로 보여주고 있다. 이 경우 AUC24 기준에 따른 분류의 퍼센트 일치도(percent agreement)는 64.7%로 AUC 추정 모형들의 결과에 비해 낮았다. AUC 추정 모형들의 퍼센트 일치도 결과는 SSTA-1

83.7%, SSTA-2 84.0%, LR 74.5%, Mod-Nathan 83.1%, Orig-Nathan 82.2%, BSCt 81.3% 이었다. 이 중 LR 모형은 입력변수로 $C_{ss, trough}$ 만을 가지므로, AUC24 분류 기준값인 400 과 600 mg·hr/L 에 대응하는 $C_{ss, trough}$ 값을 역산할 수 있고, 각각 9.4, 17.4 mg/L 로 계산된다. 즉 이는 $C_{ss, trough}$ 기반의 TDM 을 선형회귀를 이용하여 목표범위를 재설정하여 시행할 경우의 AUC24 기반의 TDM 과의 일치도를 의미한다고 볼 수 있다(Figure 8).

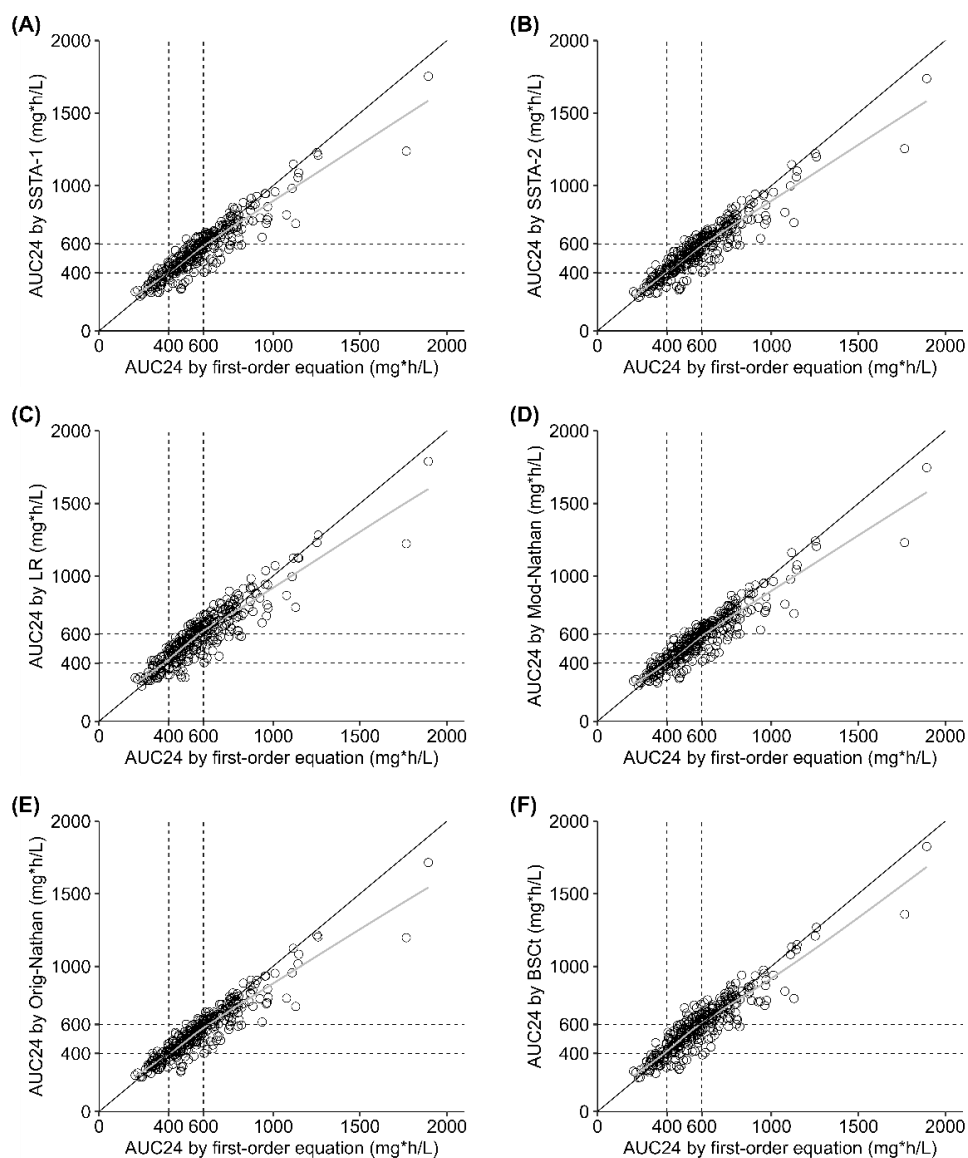


Figure 5. Relation of reference and predicted AUC24 in EWUSH dataset. Scatter plots comparing reference AUC24 values calculated using the first-order equation and AUC24 values predicted by various models in EWUSH dataset: (A) SSTA-1, (B) SSTA-2, (C) LR, (D) Mod-Nathan, (E) Orig-Nathan, and (F) BSCT. Dashed lines indicate clinical cut-off values for AUC24. The gray lines represent LOESS curves to assist visual exploration of trends.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration–time curve normalized to 24 hours; BSCT, Bayesian approach using single trough concentration; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LR, linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

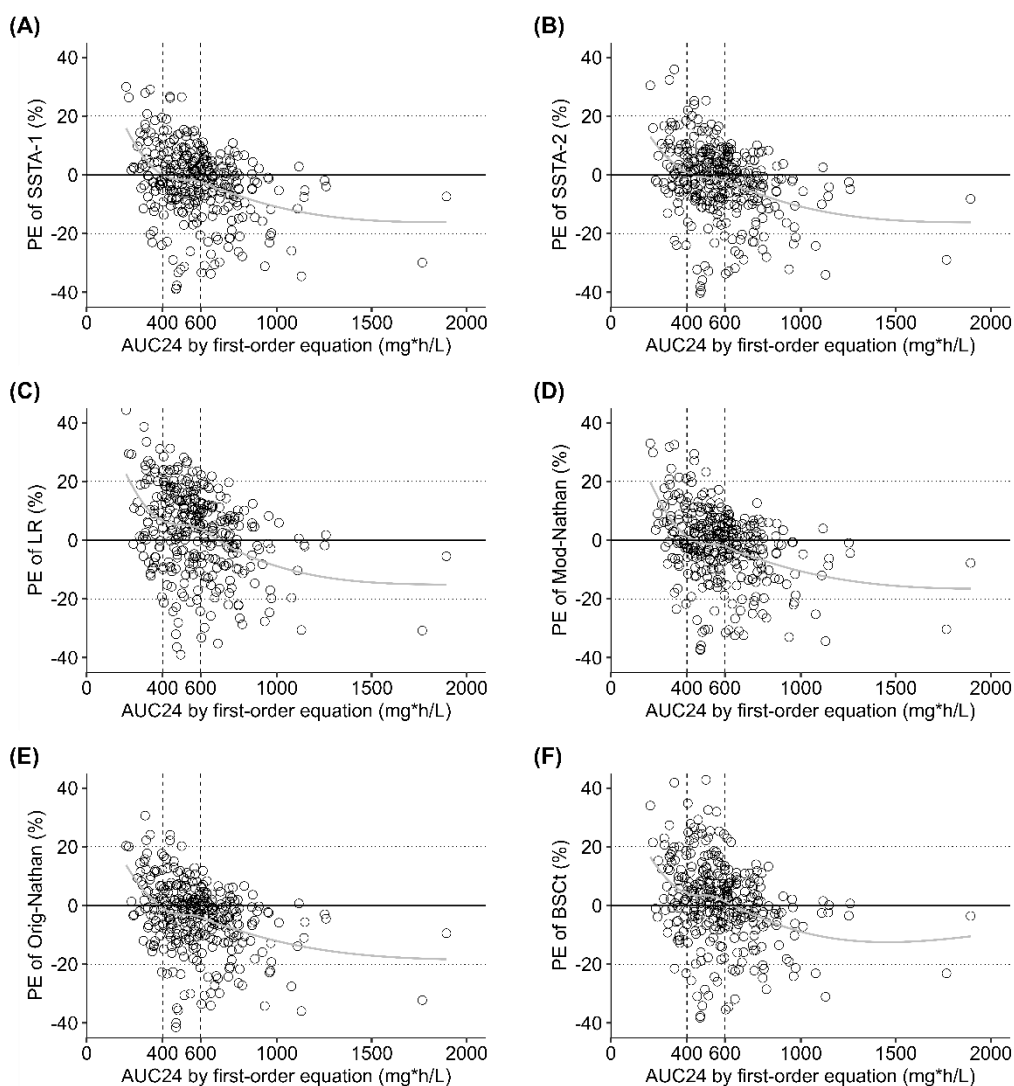


Figure 6. Relation of reference AUC24 and percentage error in EWUSH dataset. Scatter plots show percentage errors of various models against AUC24 values calculated using the first-order equation in EWUSH dataset: (A) SSTA-1, (B) SSTA-2, (C) LR, (D) Mod-Nathan, (E) Orig-Nathan, and (F) BSCt. Dashed lines indicate clinical cut-off values for AUC24. Dotted lines indicate the allowable error (20%). The gray lines represent LOESS curves to assist visual exploration of trends.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LR, linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; PE, percentage error; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

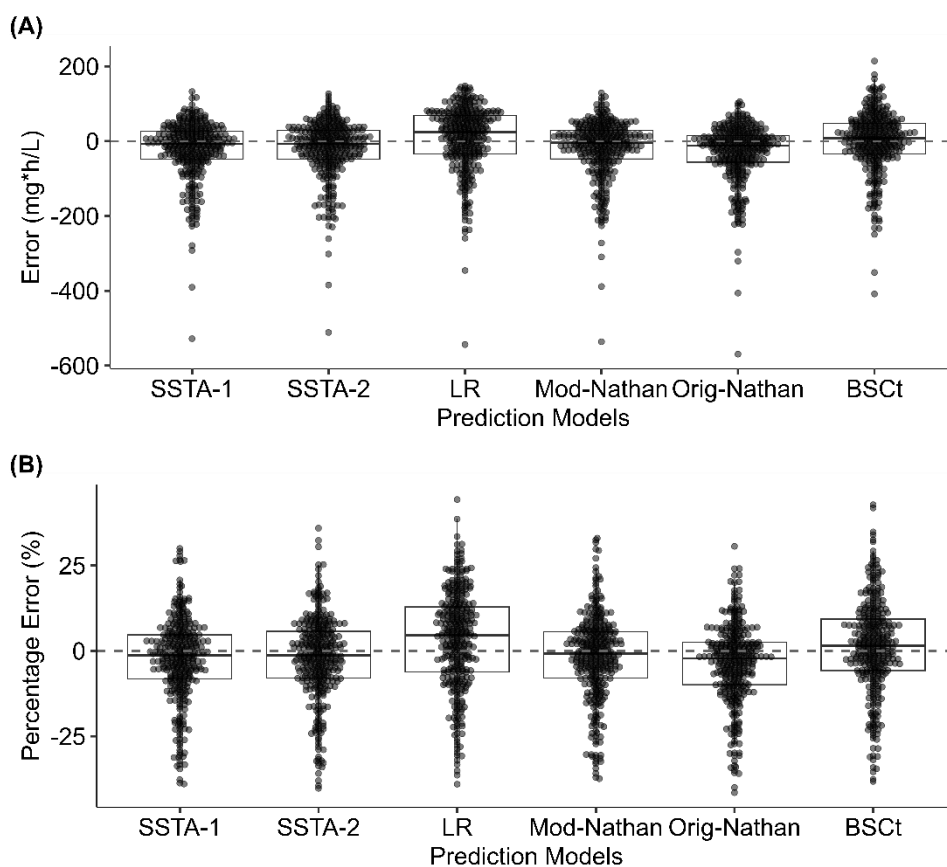


Figure 7. Distribution of error and percentage error in EWUSH dataset.

Boxplots depict the distribution of (A) error and (B) percentage error of each model in predicting AUC24 from the EWUSH dataset as an external cohort.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration–time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LR, linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

Table 5. External validation result from EWUSH dataset (326 TDM occasions)

Performance metric	Prediction Models					
	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod-Nathan	Orig-Nathan	BSCt
Bias						
MdE, mg·hr/L (95% CI)	-7.7 (-13.9, -1.6)	-6.9 (-13.9, 2.0)	24.0 (13.2, 34.2)	-4.3 (-10.7, 5.9)	-12.0 (-19.5, -6.9)	7.5 (-1.1, 16.4)
MdPE, % (95% CI)	-1.3 (-2.9, 0.3)	-1.3 (-2.6, 0.4)	4.5 (2.1, 6.2)	-0.8 (-2.3, 0.7)	-2.2 (-3.5, 1.4)	1.5 (-0.2, 2.8)
Precision						
IQRE, mg·hr/L (95% CI)	74.0 (62.2, 85.3)	76.3 (66.3, 88.3)	102.5 (90.7, 115.0)	76.7 (62.1, 90.0)	70.5 (61.0, 82.4)	81.4 (71.6, 93.4)
IQRPE, % (95% CI)	13.0 (11.2, 15.0)	13.6 (12.0, 15.4)	19.0 (16.7, 21.8)	13.5 (11.3, 15.7)	12.4 (10.7, 14.8)	15.1 (12.7, 17.2)
Accuracy						
MdAE, mg·hr/L (95% CI)	36.2 (32.4, 40.6)	37.3 (33.3, 39.2)	58.9 (51.2, 64.2)	36.4 (31.0, 41.7)	34.2 (29.5, 41.0)	43.0 (37.1, 47.2)
MdAPE, % (95% CI)	6.6 (5.5, 7.5)	7.0 (6.1, 7.9)	10.2 (9.2, 11.2)	6.3 (5.6, 7.4)	6.6 (5.9, 7.1)	7.5 (6.6, 8.5)
P20, % (95% CI)	87.1 (83.4, 90.8)	87.7 (84.0, 91.1)	81.9 (77.6, 85.9)	87.1 (83.4, 90.8)	87.7 (84.0, 91.1)	83.4 (79.1, 87.4)

Abbreviations: BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; CI, confidence interval; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); IQRE, Interquartile range of error; IQRPE, Interquartile range of percentage error; LR, linear regression model; MdAE, Median absolute error; MdAPE, Median absolute percentage error; MdE, Median error; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC24 within 20% of reference AUC24; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC; TDM, therapeutic drug monitoring

Table 6. Contingency table of agreement between AUC24s by first-order equation and by various models in the clinical categories from EWUSH dataset

Clinical category (C_{trough} , mg/L; AUC24, mg·hr/L)	AUC24 by first-order equation			Weighted kappa (95% CI)
	<400	400-600	>600	
C_{trough}				
<15	54	71	5	0.587 (0.526, 0.648)
15-20	0	65	32	
>20	0	7	92	
AUC24 by SSTA-1				
<400	46	14	0	0.786 (0.732, 0.840)
400-600	8	119	21	
>600	0	10	108	
AUC24 by SSTA-2				
<400	46	13	0	0.790 (0.736, 0.844)
400-600	8	118	19	
>600	0	12	110	
AUC24 by LR (corresponding C_{trough})				
<400 (<9.4)	40	13	0	0.668 (0.603, 0.733)
400-600 (9.4-17.4)	14	91	17	
>600 (>17.4)	0	39	112	
AUC24 by Mod-Nathan				
<400	45	15	0	0.779 (0.724, 0.834)
400-600	9	116	19	
>600	0	12	110	
AUC24 by Orig-Nathan				
<400	46	18	0	0.768 (0.712, 0.823)
400-600	8	116	23	
>600	0	9	106	
AUC24 by BSCT				
<400	45	13	1	0.754 (0.696, 0.812)
400-600	9	105	13	
>600	0	25	115	

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours (mg·h/L); BSCT, Bayesian approach using single trough concentration; CI, confidence interval; C_{trough} , trough concentration; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LR, linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

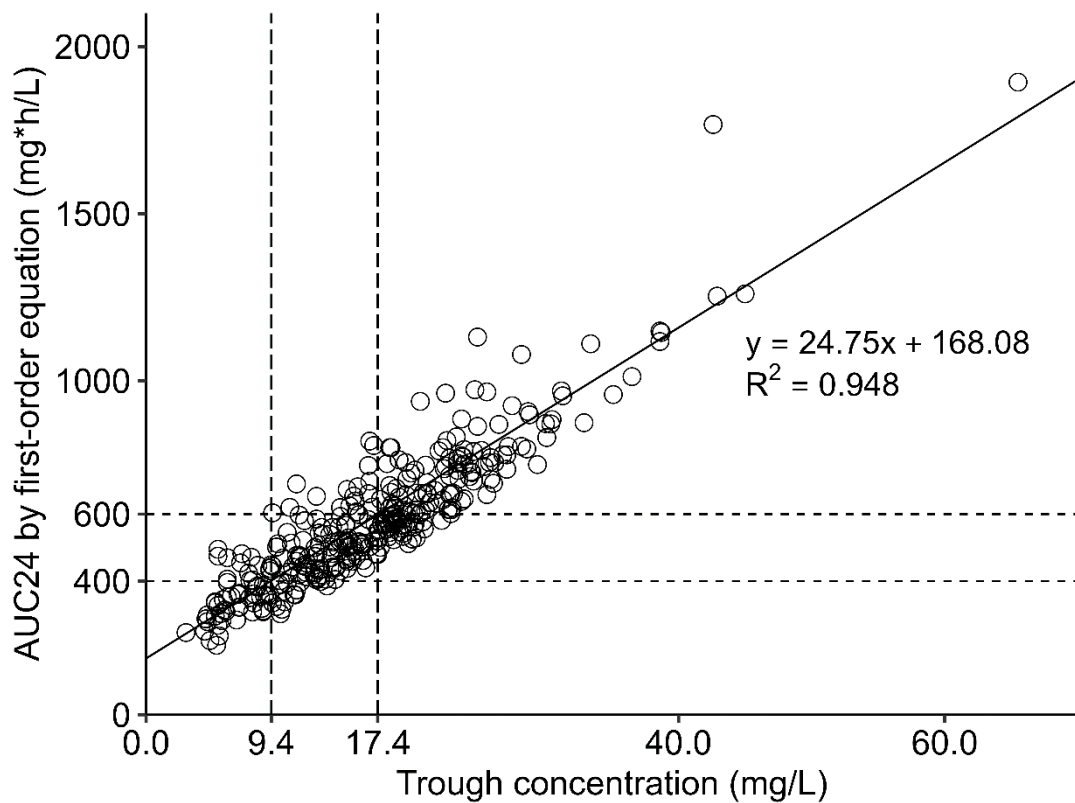


Figure 8. AUC24 cut-off and corresponding trough concentration cut-off derived from LR. Scatterplot depicts the relationship between trough concentration and AUC24 values calculated using the first-order equation (reference) in EWUSH dataset. Solid line represents the line by LR. Dashed lines indicate clinical cut-off values for AUC24, while long-dashed lines correspond to trough concentration values calculated via LR for the respective AUC24 cut-off values.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours (mg·h/L); EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); LR, linear regression model

2) MUSI 자료를 이용한 외부검증 결과

평가된 SSTA-1 과 비교모형들의 AUC24 추정값들은 linear trapezoidal 방법을 이용하여 구한 기준 AUC24 값에 비해 높은(>600 mg·hr/L) 값에서 음성 바이어스를 공통적으로 보였다(Figure 9, 10). 낮은 AUC24 값(<400 mg·hr/L)을 갖는 환자가 단 1 명으로, 낮은 값에서의 바이어스를 확인하기는 어려웠다. 모형별로 각각의 error 와 percentage error 의 분포를 나타낸 상자그림을 Figure 11 에서 보여주고 있다. 이들 error 값들을 이용하여 구한 평가 지표는 Table 7 에 기술하였다.

SSTA-1 모형은 모든 평가 지표에서 다른 모형들에 비해 좋은 결과를 보였으며, MdPE 가 0.3%로 바이어스가 거의 관찰되지 않았다. 다른 모형들과 비교하여 SSTA-1 의 P20 (95% CI; P-value by exact McNemar test)는 LR 과 5% (0%-15%; $P = 1.00$), Mod-Nathan 과 5% (0%-15%; $P = 1.00$), Orig-Nathan 과 0% (0%-0%; $P = 1.00$)의 차이를 보였다. 즉, SSTA-1 은 다른 모형들에 비해 좋은 평가 지표를 보였지만 P20 의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

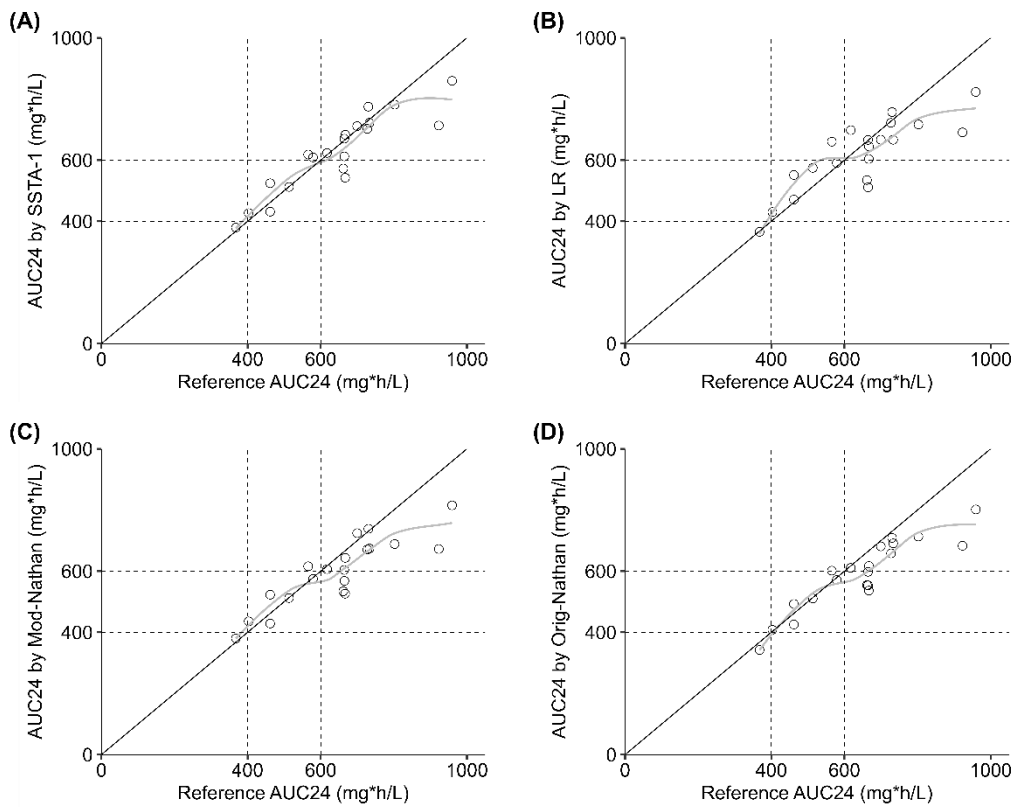


Figure 9. Relation of reference and predicted AUC24 in MUSI dataset. Scatter plots show the relationship between reference AUC24 values and AUC24 values predicted by various models in MUSI dataset: (A) SSTA-1, (B) LR, (C) Mod-Nathan, and (D) Orig-Nathan. Dashed lines indicate clinical cut-off values for AUC24. The gray lines represent LOESS curves to assist visual exploration of trends.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours (mg·h/L); LR, LOESS, locally estimated scatterplot smoothing; linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; MUSI, Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand); Orig-Nathan, original Nathan model; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

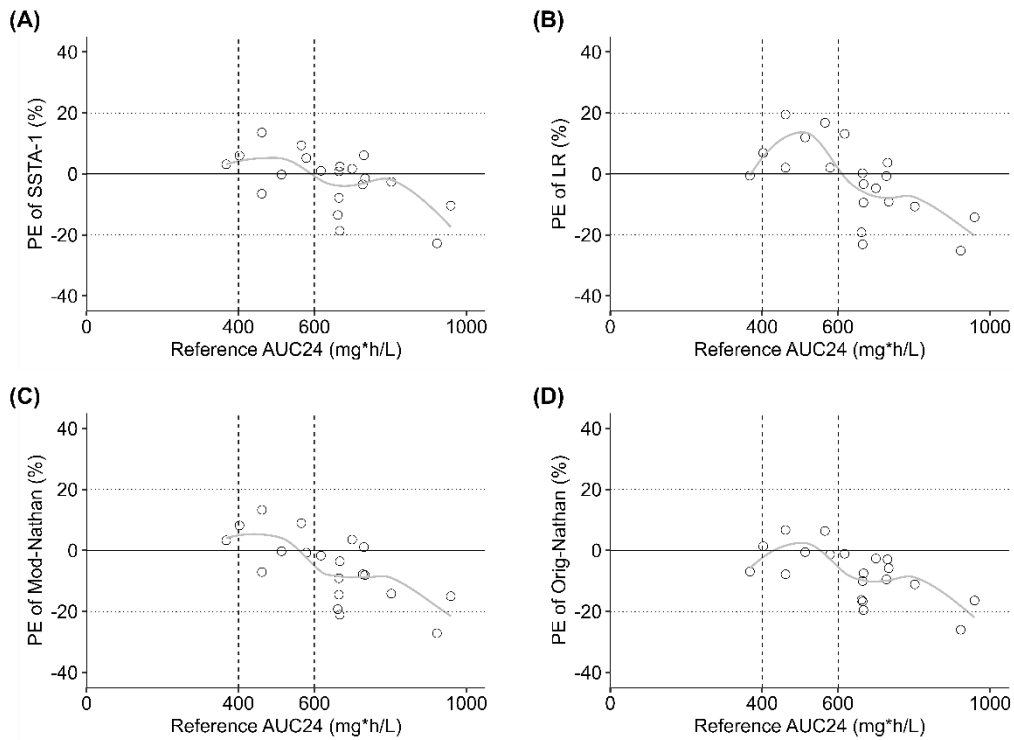


Figure 10. Relation of reference AUC24 and percentage error in MUSI dataset.

Scatter plots shows the relationship between reference AUC24 values by linear trapezoidal method and percentage error of models in MUSI dataset: (A) SSTA-1, (B) LR, (C) Mod-Nathan, and (D) Orig-Nathan. Dashed lines indicate clinical cut-off values for AUC24. Dotted lines indicate the allowable error. The gray lines represent LOESS curves to assist visual exploration of trends.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours (mg·h/L); LR, LOESS, locally estimated scatterplot smoothing; linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; MUSI, Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand); Orig-Nathan, original Nathan model; PE, percentage error; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

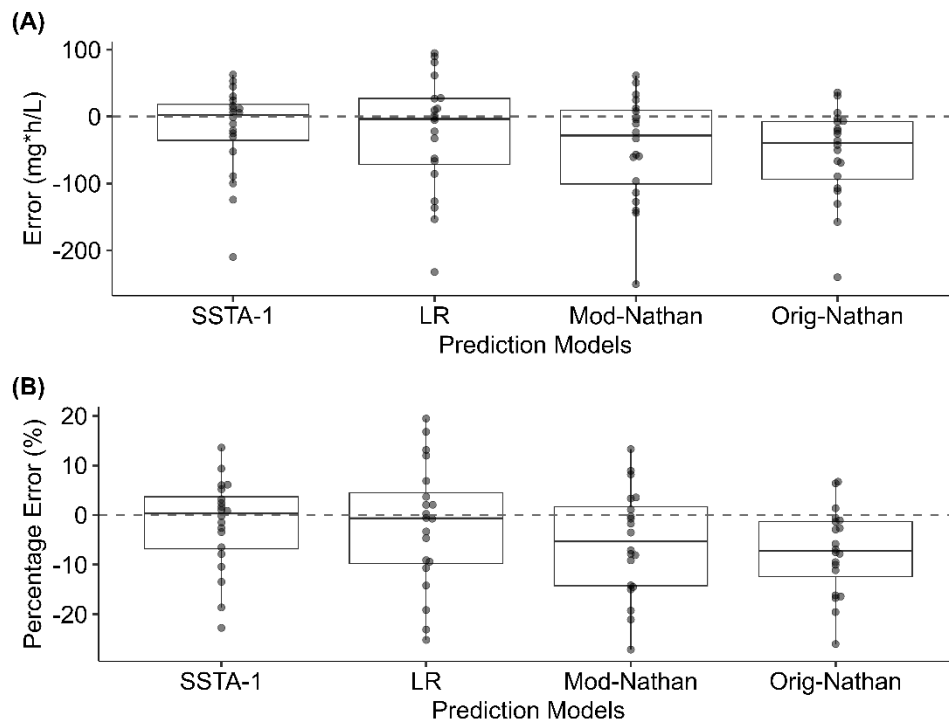


Figure 11. Distribution of error and percentage error in MUSI dataset. Boxplots depict the distribution of (A) error and (B) percentage error of each model in predicting AUC₂₄ in the MUSI dataset.

Abbreviations: AUC₂₄, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours (mg·h/L); linear regression model; Mod-Nathan, modified Nathan model; MUSI, Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand); Orig-Nathan, original Nathan model; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

Table 7. External validation result from MUSI dataset (20 TDM occasions)

Performance metric	SSTA-1	LR	Mod-Nathan	Orig-Nathan
Bias				
MdE, mg·hr/L (95% CI)	2.3 (-27.5, 13.9)	-3.7 (-64.7, 19.4)	-28.2 (-78.6, 3.3)	-39.4 (-79.2, -13.2)
MdPE, % (95% CI)	0.3 (-5.0, 2.8)	-0.7 (-9.3, 2.9)	-5.3 (-11.6, 0.4)	-7.2 (-11.1, -2.0)
Precision				
IQRE, mg·hr/L (95% CI)	53.7 (26.2, 125.7)	98.6 (41.4, 177.0)	109.9 (50.1, 153.6)	86.2 (37.9, 123.8)
IQRPE, % (95% CI)	10.5 (4.5, 18.4)	14.2 (6.8, 26.5)	15.9 (7.8, 22.6)	11.1 (5.7, 17.2)
Accuracy				
MdAE, mg·hr/L (95% CI)	27.5 (13.9, 52.5)	62.1 (22.2, 87.8)	53.7 (24.2, 78.9)	39.4 (23.5, 79.2)
MdAPE, % (95% CI)	5.6 (2.5, 8.6)	9.3 (3.5, 13.7)	8.1 (3.5, 13.7)	7.2 (4.4, 11.1)
P20, % (95% CI)	95 (85, 100)	90 (75, 100)	90 (75, 100)	95 (85, 100)

Abbreviations: CI, confidence interval; IQRE, Interquartile range of error; IQRPE, Interquartile range of percentage error; LR, linear regression model; MdAE, Median absolute error; MdAPE, Median absolute percentage error; MdE, Median error; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; MUSI, Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand); Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC₂₄ within 20% of reference AUC₂₄; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC; TDM, therapeutic drug monitoring

4. 약동학 지표에 영향을 주는 주요 요인에 따른 총화분석과 오차에 영향을 주는 기타 요인에 대한 검토

Vd 에 영향을 주는 BMI 의 경우, WHO 기준에 따른 저체중(<18.5 kg/m²) 정상체중(18.5-24.9 kg/m²), 과체중(25-29.9 kg/m²), 비만(≥30.0 kg/m²)으로 환자군을 나누었을 때, 모든 모형에서 모든 환자군에 대해 뚜렷한 바이어스를 보이지는 않았다. 하지만 비만 환자군에 대하여 SSTA-1 과 Orig-Nathan 모형의 MdPE 는 각각 -9.5%, -8.1%로 다른 모형들에 비하여 큰 바이어스를 보였다. BSCt 모형은 비만 환자군에서 P20 이 65.2%로 다른 환자군 및 모형들과 비교하여 낮은 값을 보였다(Table 8). 청소율에 영향을 주는 eGFR 의 경우, 세 구간(<60, 60-89, ≥90 mL/min/1.73m²)의 환자군에서 모두 뚜렷한 바이어스를 보이지는 않았다. 모든 모형에서 P20 이 신기능이 감소한 환자군에서 오히려 전체 환자의 P20 보다 높은 값을 보였다(Table 9).

Vd 및 청소율과 연관된 인자인 나이의 경우 모든 모형에서 모든 환자군에 대해 뚜렷한 바이어스를 보이지는 않았다. 하지만 젊은 환자군(age <40 years)에서 모든 모형들의 P20 값이 다른 연령대의 환자군에서와 비교하여 낮았다. 젊은 환자군(age <40 years)의 경우 BMI 가 다른 연령대의 환자군에 비해 높았다(Table 10). 항정상태 도달 정도에 대한 지표로 TDM 전의 투약 횟수를 살펴보았을 때, 모든 모형에서 3-5 회의 적은 투약 횟수의 경우에도 뚜렷한 바이어스를 보이지 않았으며, P20 도 LR 모형을 제외한 다른 모형들에서는 10% 이내의 변화를 보였다(Table 11). 언급된 네가지 요인들을 포함한 다른 요인들의 변화에 따른 오차의 변화 양상을 도표를 통해 시각적으로 검토하였을 때도 SSTA-1 과 SSTA-2 에 특정 구간에서의 눈에 띄는 바이어스는 관찰되지 않았다(Figure 12, 13).

Table 8. Performance of AUC24 prediction according to BMI

BMI intervals, kg/m ²	N	MdPE, %						P20, %					
		SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod-Nathan	Orig-Nathan	BSCt	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod-Nathan	Orig-Nathan	BSCt
<18.5	57	0.7	-0.3	2.1	1.5	-1.5	1.7	96.5	98.2	89.5	96.5	96.5	96.5
18.5-24.9	187	-1.3	-2.1	4.6	-0.7	-2.5	1.6	85.0	84.5	78.1	84.0	85.0	80.2
25-29.9	59	-2.0	-0.9	7.9	-1.4	-2.0	0.8	86.4	89.8	83.1	88.1	88.1	88.1
≥30	23	-9.5	-2.3	-3.5	-7.7	-8.1	0.8	82.6	82.6	91.3	87.0	87.0	65.2

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; BMI, body mass index; LR, linear regression model; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC24 within 20% of reference AUC24; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

Table 9. Performance of AUC24 prediction according to eGFR

eGFR intervals, mL/min/1.73m ²	N	MdPE, %						P20, %					
		SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod- Nathan	Orig- Nathan	BSCt	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod- Nathan	Orig- Nathan	BSCt
<60	38	-3.9	-3.1	6.6	-2.8	-4.3	-2.9	97.4	94.7	89.5	97.4	97.4	89.5
60-89	79	-0.4	-0.1	6.7	1.0	-2.2	-2.2	91.1	91.1	83.5	92.4	91.1	91.1
≥90	209	-0.9	-1.0	2.8	-0.8	-1.7	4.6	83.7	85.2	79.9	83.3	84.7	79.4

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LR, linear regression model; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC24 within 20% of reference AUC24; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

Table 10. Performance of AUC24 prediction according to age

Age inter- vals, years	N	BMI (Q1, Q3)	MdPE, %						P20, %					
			SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod- Nathan	Orig- Nathan	BSCt	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod- Nathan	Orig- Nathan	BSCt
<40	18	24.2 (22.8, 29.2)	-6.0	-7.9	1.7	-8.3	-5.3	0.3	72.2	72.2	77.8	72.2	72.2	72.2
40-59	74	21.2 (16.4, 28.7)	-3.2	-3.1	1.1	-3.4	-2.4	3.4	90.5	90.5	87.8	91.9	91.9	83.8
60-79	157	22.7 (20.0, 25.2)	-0.5	-1.1	5.1	0.6	-2.0	0.1	86.0	86.0	79.0	85.4	86.6	83.4
≥80	77	21.5 (19.1, 23.1)	0.8	1.5	6.9	2.1	-2.2	1.3	89.6	92.2	83.1	89.6	89.6	85.7

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; BMI, body mass index; LR, linear regression model; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC24 within 20% of reference AUC24; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

Table 11. Performance of AUC24 prediction according to number of regular dosing

Number of dosing	N	MdPE, %						P20, %					
		SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod-Nathan	Orig-Nathan	BSCt	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod-Nathan	Orig-Nathan	BSCt
3	47	-3.2	-1.4	1.6	-0.7	-3.2	-3.7	80.9	85.1	78.7	83.0	83.0	85.1
4	49	-0.5	-2.7	0.6	-0.9	-3.7	-2.5	81.6	83.7	71.4	83.7	81.6	83.7
5	19	0.1	1.3	9.3	2.0	0.9	0.8	89.5	89.5	84.2	84.2	89.5	89.5
≥6	211	-1.3	-1.0	5.2	-1.1	-1.8	3.4	89.6	89.1	84.8	89.1	90.0	82.5

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; LR, linear regression model; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC24 within 20% of reference AUC24; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

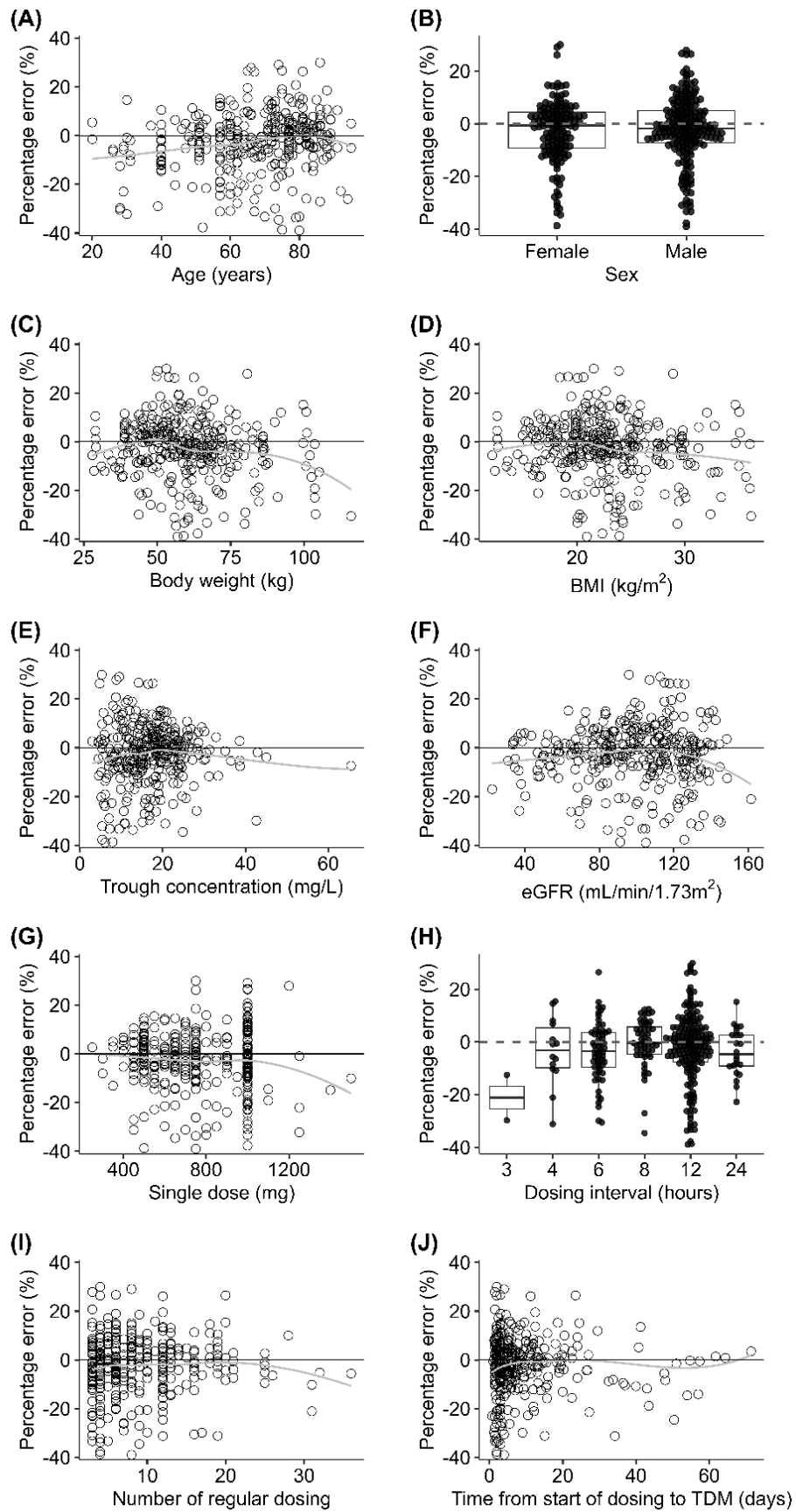


Figure 12. Relation of various factors and percentage error of SSTA-1 in EWUSH dataset. Scatter plots show the relationship between various factors and percentage errors of SSTA-1 in EWUSH dataset: (A) Age, (B) Sex, (C) Body weight, (D) BMI, (E) Trough concentration, (F) eGFR, (G) Single dose, (H) Dosing interval, (I) Number of regular dosing, and (J) Time from start of dosing to TDM.

Abbreviations: BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); TDM, therapeutic drug monitoring

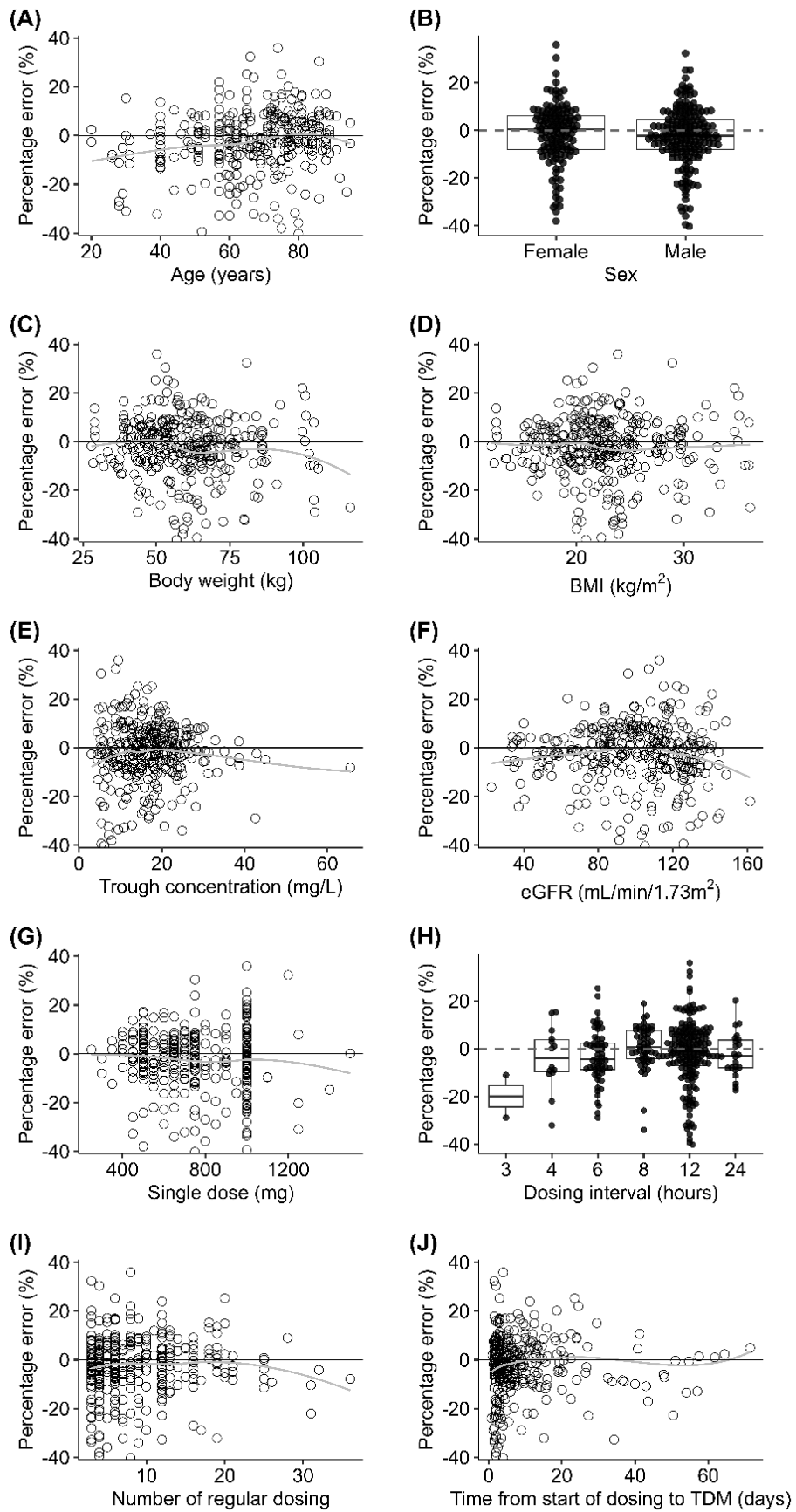


Figure 13. Relation of various factors and percentage error of SSTA-2 in EWUSH dataset. Scatter plots show the relationship between various factors and percentage error of SSTA-2 in EWUSH dataset: (A) Age, (B) Sex, (C) Body weight, (D) BMI, (E) Trough concentration, (F) eGFR, (G) Single dose, (H) Dosing interval, (I) Number of regular dosing, and (J) Time from start of dosing to TDM.

Abbreviations: BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); TDM, therapeutic drug monitoring

5. 극단적 오차를 보이는 사례의 검토

두 후보모형(SSTA-1, SSTA-2)에서 다른 사례의 percentage error 값들과 비교하여 극단적인 오차(SSTA-1 에서 percentage error 가 -27.8% 미만 또는 24.1 초과; SSTA-2 에서 percentage error 가 -28.4% 미만 또는 26.2 초과)를 보이는 사례들이 22 건(6.7%) 있었으며, 이는 AUC24 전 구간에 걸쳐 나타났다(Figure 14). 이 중 15 건은 음성 오차, 7 건은 양성 오차를 보였다. 상하한이 대칭적인 절대적인 기준(30%)으로 나누었을 때도, -30%를 넘는 음성 오차를 보인 경우는 13 건, 30%를 넘는 양성 오차를 보인 경우는 3 건으로 음성 오차가 보다 많았다. 극단적인 오차를 보인 사례에 대해서 Table 12 에 요약하였다. 이러한 극단적 오차가 발생하는 상황을 특정할 수는 없었으며, 해당 사례들은 다른 모형들에서도 대부분 큰 오차를 보였다. 가장 큰 오차를 보인 경우는 사례번호 273 번으로, SSTA-1 모형에서 -39.0%, SSTA-2 모형에서 -40.3%로 각각의 모형에서 percentage error 절대값의 최대치를 보였으며, Orig-Nathan 모형에서도 -41.5%로 해당 모형 percentage error 절대값의 최대치를 보인 사례였다. 해당 사례는 BMI 와 eGFR 은 정상적이거나 $C_{ss, trough}$ (6.1 mg/L)에 비하여 $C_{ss, peak}$ (36.5 mg/L)가 6 배 이상 높게 측정된 경우였다. 다른 사례들도 대부분 일반적인 $C_{ss, trough}$ 와 AUC24 의 상관관계에서 벗어나 산점도에서 분포의 바깥쪽에 관찰되는 사례들이었다(Figure 15).

Table 12. Characteristics of outlying cases in EWUSH dataset

TDM occasion No.	Subject characteristics										Percentage errors, %					
	Sex	Age, years	BW, kg	BMI, kg/m ²	eGFR*	Dose, mg	Inter -val, hr	Trough conc., mg/L	Peak conc., mg/L	AUC24 by first-order equation [†]	SSTA-1	SSTA-2	LR	Mod- Nathan	Orig- Nathan	BSCt
20	M	70	66.9	24.3	105	1000	12	9.5	43.8	604	-33.3	-33.7	-33.2	-31.5	-33.6	-35.4
58	M	75	49.7	19.1	115	1000	12	14.2	22	438	26.7	25.2	18.5	29.4	22.1	26.5
117	F	75	59.0	23.9	91	500	12	7.9	33.3	471	-38.7	-38.0	-22.8	-37.4	-40.0	-37.6
129	F	67	55.9	20.0	126	750	12	16.5	19.9	439	26.1	23.9	31.2	27.1	24.0	23.1
130	F	67	55.9	20.0	129	700	4	20.6	43.6	938	-31.2	-32.2	-27.7	-33.0	-34.2	-19.1
139	M	52	63.8	22.3	126	1000	12	5.4	38.5	474	-37.7	-39.5	-36.4	-35.9	-35.0	-18.8
157	M	65	53.9	20.6	122	1000	6	17.6	23	500	26.5	25.3	20.6	23.2	20.2	42.8
161	M	66	80.7	28.9	107	1200	12	8.8	16.7	308	27.9	32.3	25.4	31.7	30.6	27.3
180	F	79	79.8	29.3	84	750	12	12.8	43.2	653	-33.7	-31.8	-25.8	-32.4	-34.1	-31.9
191	M	80	59.2	20.0	103	800	12	7.2	35.6	482	-33.3	-35.9	-28.1	-31.3	-35.7	-34.1
199	F	30	60.5	24.2	133	1250	12	5.4	40.7	495	-32.2	-31.0	-39.0	-30.6	-23.4	-28.6
221	M	28	103.9	32.4	144	600	3	16.8	27.3	699	-29.8	-28.9	-16.4	-32.4	-29.9	-15.9
223	M	28	116.0	36.2	145	800	6	15.1	36.6	674	-30.5	-27.0	-19.6	-30.9	-27.2	-21.8
225	F	74	56.4	23.5	92	650	8	24.9	66.2	1130	-34.6	-34.0	-30.6	-34.4	-35.9	-31.1
229	M	81	62.5	18.4	118	1000	12	4.8	14.1	222	26.3	15.9	29.5	29.8	20.0	21.5
260	F	86	53.1	21.5	96	750	12	5.3	12.1	207	30.0	30.4	44.3	33.0	20.3	34.0
265	F	73	43.7	20.2	96	850	6	42.6	93.8	1766	-29.9	-29.0	-30.8	-30.4	-32.2	-23.1

273	M	80	56.9	20.9	105	750	12	6.1	36.5	470	-39.0	-40.3	-32.0	-37.1	-41.5	-38.2
285	F	74	50.2	23.9	113	1000	12	9.5	18.2	334	29.1	35.9	20.7	32.5	24.1	41.8
288	M	39	80.0	23.6	118	1000	12	7.1	33	454	-29.0	-32.3	-24.3	-27.2	-22.7	-30.9
314	M	60	72.7	23.5	115	1000	12	10.8	44	620	-30.9	-32.8	-29.8	-30.6	-30.7	-34.5
322	M	57	60.6	20.5	70	450	12	10.9	32.7	513	-31.2	-32.8	-14.7	-30.4	-30.6	-30.7

*Calculated by the 2009 CKD-EPI equation, mL/min/1.73m²

†The equation utilizing extrapolated concentration at the end of infusion, mg·hr/L

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BSCt, Bayesian approach using single trough concentration; BMI, body mass index; BW, body weight; conc., concentration; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LR, linear regression model; MdPE, Median percentage error; Mod-Nathan, modified Nathan model; Orig-Nathan, original Nathan model; P20, percentage of estimated AUC24 within 20% of reference AUC24; SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

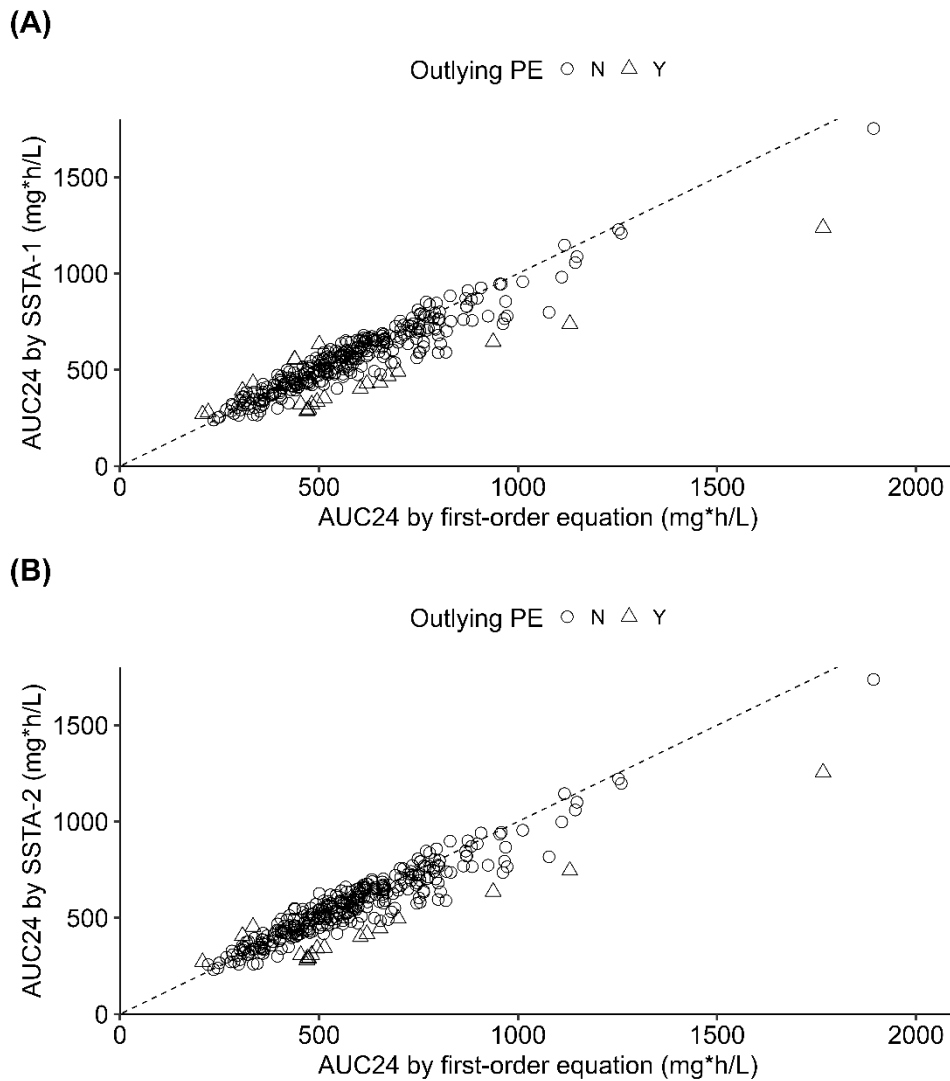


Figure 14. Distribution of outlying cases according to AUC24 values. Scatterplot comparing reference AUC24 values calculated using the first-order equation and those predicted by (A) SSTA-1 and (B) SSTA-2 from EWUSH dataset. Outlying cases with extreme percentage errors are denoted in triangle markers.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea); SSTA, Simple Single Trough equation for AUC

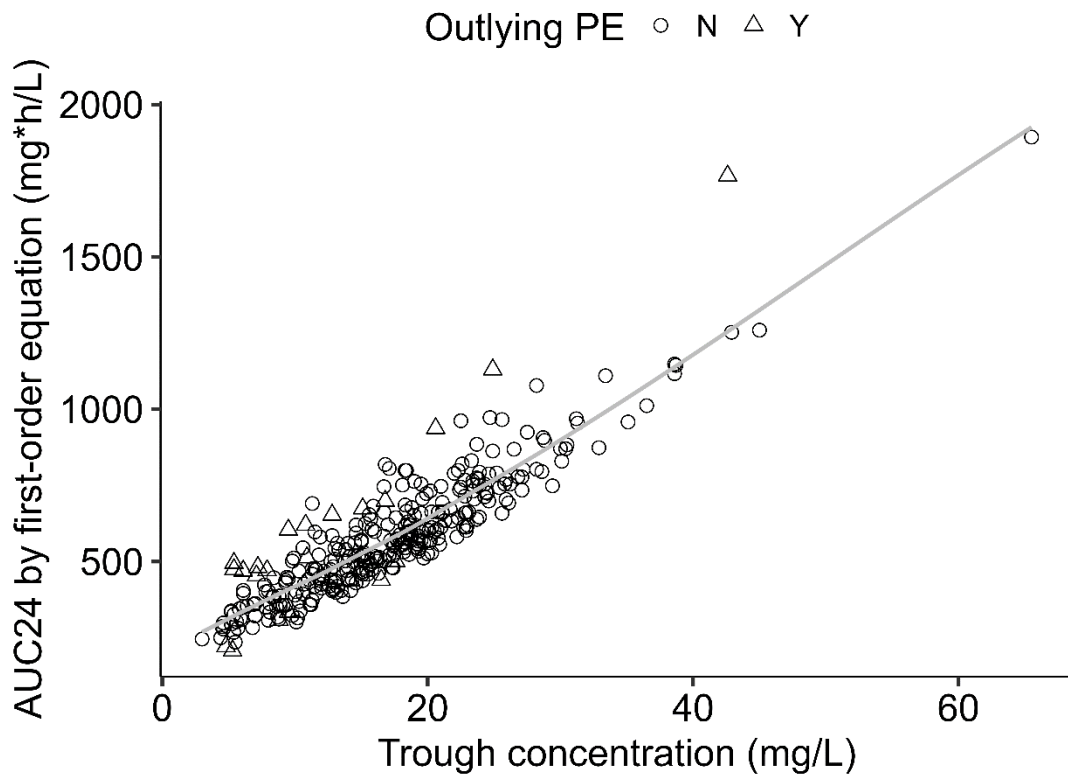


Figure 15. Distribution of outlying cases according to trough concentration and reference AUC24 value. Scatterplot shows the relationship between reference AUC24 value calculated using the first-order equation and trough concentrations from EWUSH dataset. Outlying cases with extreme percentage errors are denoted in triangle markers.

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; EWUSH, Ewha Womans University Seoul Hospital (Seoul, Korea)

고찰

본 연구에서는 단일 $C_{ss, trough}$ 값으로 AUC₂₄의 계산이 가능한 두 개의 후보모형(SSTA-1, SSTA-2)을 개발하였고, 그 성능을 기존에 소개된 $C_{ss, trough}$ 기반의 AUC 추정 모형들과 비교 평가하였다. 개발된 두 후보모형인 SSTA-1과 SSTA-2의 내부검증 결과는 SSTA-2 모형이 모든 평가 지표에서 보다 나은 값을 보였다. 하지만 EWUSH 자료를 이용한 외부검증 결과에서는 IQRE, IQRPE, MDAE, MdAPE에서 SSTA-1이 SSTA-2보다 나은 값을 보였으며, P20은 SSTA-2가 SSTA-1보다 나았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 약동학 지표들에 영향을 주는 요인들에 따른 평가 지표 분석에서, SSTA-2가 SSTA-1에 비해 BMI가 30 kg/m² 이상인 비만 환자군에서 보다 작은 MdPE를 보였으나, P20은 서로 동일한 값을 보였다. 결론적으로, SSTA-2는 SSTA-1에 비하여 추가적인 변수(BMI 계산을 위한 키 정보)를 요구하는데 반해 성능 향상의 근거는 뚜렷하지 않으므로, SSTA-1을 최종 개발모형으로 선정하였다.

환자의 반코마이신 V_d 를 추정하기 위해 SSTA-1은 체중만을, SSTA-2는 체중과 BMI를 변수로 포함하였다. 체중은 반코마이신 V_d 와 상관성이 크며, 추정을 위한 단독 변수로 많이 이용된다 (50, 51). 하지만 동일한 체중이더라도 비만도에 따라서 V_d 가 다르게 나타나는데, 수용성 물질인 반코마이신은 지방 조직이 많은 비만 환자군에서 단위 체중당 V_d 의 크기가 작다 (52, 53). 본 연구의 내부검증에서도 BMI를 고려한 SSTA-2가 SSTA-1보다 더 좋은 정확도를 보였다. 하지만 외부검증에서는 유의한 성능 향상을 보이지는 않았는데, 이유를 정확히 알 수는 없지만 모형개발 환자군과 외부검증 환자군의 비만도 차이, 키와 체중의 측정 차이 등이 영향을 주었을 것으로 짐작한다. 나이 또한 말초 순환과 반코마이신의 조직 결합과 연관된 인자로, V_d 추정에 유의한 변수로 간혹 언급이 되어왔다 (22, 54, 55). 하지만 본 연구에서는 모형 개발단계에서 나이에 대한 계수가 유의하지 않았고, 층화분석에서도 각 구간의 환자들에서 뚜렷한 바이어스를 보이지 않았다.

최소제곱법으로 추정된 선형회귀 모형인 LR은 입력변수로 $C_{ss, trough}$ 값만을 이용하므로 해당 수식을 이용하면 AUC₂₄ 값과 일대일 대응하는 $C_{ss, trough}$

값을 역산할 수 있다. 따라서 AUC24의 목표범위(400-600 mg·hr/L)를 $C_{ss, trough}$ 의 목표범위로 환산하는데 LR을 이용할 수 있다. 본 연구에서 산출한 AUC24 목표범위(400-600 mg·hr/L)에 대응하는 $C_{ss, trough}$ 목표범위는 9.4-17.4 mg/L로 기존 2009년 미국 반코마이신 TDM 지침의 목표범위인 15-20 mg/L에 비하여 낮고 넓은 범위였다. 이는 기존의 AUC24와 $C_{ss, trough}$ 값의 관계를 보여준 연구 결과들과 유사한 결과였다 (56, 57). 본 연구에서 최적의 모형으로 선정된 SSTA-1은 LR과 비교하여 모든 지표에서 보다 좋은 성능을 보였다. EWUSH 자료를 이용한 외부검증에서 P20이 5.2% 높았고 통계적으로도 유의한 차이였다. AUC24의 임상적 분류에 따른 일치도 측면에서도 SSTA-1이 LR 또는 기존의 $C_{ss, trough}$ 목표범위인 15-20 mg/L에 따른 분류보다 일치도가 높았다. 따라서 이러한 연구 결과를 종합할 때 새롭게 개발한 SSTA-1의 성능이 LR보다 우수한 것으로 보인다.

SSTA-1은 Mod-Nathan, Orig-Nathan 모형과 비교하여 EWUSH 자료를 이용한 외부검증에서 대등한 성능 지표를 나타냈으며, P20의 차이도 통계적으로 유의하지 않았다. 더욱이 MUSI 자료를 이용한 외부검증에서 SSTA-1이 모든 평가 지표에서 가장 좋은 값을 보였다. 다만, 95% CI를 고려하면 바이어스를 제외한 나머지 지표들은 유의한 차이가 있다고 판단할 수는 없었다. 약물의 주입 시간과 채혈 시점을 고려한 보다 복잡한 모형인 Nathan 방법이 EWUSH 자료에서 SSTA-1보다 좋은 성능을 보여주지 못한 것은 해당 자료의 반코마이신 주입 시간이 1시간으로 한정되어 있고, 모형개발 자료인 UUH 자료 또한 주입 시간이 1시간인 경우가 96.4%로 평가 자료와 모형개발 자료의 유사성이 높기 때문일 가능성이 있다. 하지만 주입 시간과 $C_{ss, trough}$ 채혈 시점의 분포가 모형개발 자료와 다른 MUSI 자료에서 오히려 SSTA-1이 보다 우수한 성능지표를 보인 점으로 미루어 적어도 SSTA-1의 성능이 Nathan 방법에 전반적으로 떨어진다고 할 수는 없어 보인다. 따라서 성능이 비슷하다면, Nathan 모형에 비해 구조가 단순하고 AUC 추정을 위해 필요한 정보가 적으며 계산이 간단한 SSTA-1 모형이 실제 임상 현장에 적용하는데 유리할 것으로 사료된다.

적은 농도값을 이용하는 상황에서 가장 우수한 약동학적 분석 방법으로 생각되는 베이지안 방법을 적용한 BSCt 모형이 오히려 SSTA-1 모형보다 EWUSH 자료에서의 평가 지표가 좋지 않은 것은 다소 의외의 결과이다. 하지만 평가의

기준 AUC₂₄ 값이 두 개의 약물농도 측정값만을 이용하여 구한 것임을 고려하면, 기준 AUC₂₄ 값이 $C_{ss, trough}$ 에 상당히 의존적이고, 따라서 $C_{ss, trough}$ 정보의 비중이 큰 AUC 추정 모형이 좋은 평가 지표를 보일 가능성이 있다. 베이지안 방식의 AUC 추정에서는 집단약동학 정보를 활용함으로써 $C_{ss, trough}$ 정보에의 의존성을 감소시키므로 경우에 따라 기준 AUC와 다소 괴리가 있는 AUC 추정값을 줄 수 있다. 이전의 연구들에서도 $C_{ss, trough}$ 값을 이용한 베이지안 방식과 일차약동학공식을 이용한 AUC₂₄의 임상적 분류 일치도는 71.4-76.8% 정도로 보고되었다 (58, 59). 따라서 81.3%의 일치도를 보인 본 연구의 BSCt 모형이 이전의 연구결과와 비교해 본 연구에서 유난히 저조한 성능을 나타낸 것으로 보이지는 않는다. 또한 베이지안 방법에서 $C_{ss, trough}$ 만을 이용하여 AUC를 추정한 경우 오차의 IQR이 사용된 프로그램에 따라 9-24% 정도로 보고된 바 있다 (26). 본 연구에서 SSTA-1의 percentage error의 IQR은 EWUSH 자료에서 13.0%, MUSI 자료에서 10.5%로 나타났으며, 평가 대상군이 달라 직접적인 비교가 가능한 것은 아니지만 이는 다른 베이지안 프로그램들과 비교해서도 SSTA-1의 정밀도가 크게 낮지 않을 가능성을 시사한다.

외부검증 결과에서 SSTA-1의 P20은 EWUSH 자료에서 87.1%, MUSI 자료에서 95%였다. 비록 요구되는 AUC₂₄ 추정의 정확도 수준에 대한 임상 지침은 없지만, 일본의 2022년 반코마이신 TDM 지침에서는 500 mg·h/L를 목표로 AUC₂₄를 조절한다고 할 때 목표 범위 400-600 mg·h/L을 벗어나지 않는 오차 수준인 ±20%를 허용가능한 오차의 한계로 제시하고 있다 (9). 이에 따르면 SSTA-1을 이용할 경우 87.1% 이상의 사례에서 허용가능한 오차를 보일 것으로 생각할 수 있다. 반면 6.7%의 사례에서는 극단적인 오차를 보였으므로, AUC₂₄ 추정의 정확성이 중요한 환자들의 경우에는 사용에 주의할 필요가 있다. 이때 $C_{ss, trough}$ 기반의 다른 AUC 추정 방법들도 해당 사례들에서는 유사한 극단적인 오차를 보였으므로, $C_{ss, trough}$ 와 $C_{ss, peak}$ 를 함께 이용하는 AUC 추정 방법을 이용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 중증 MRSA 감염증 환자나 신독성 위험이 높은 환자의 초기 AUC₂₄ 추정은 $C_{ss, peak}$ 를 함께 이용하는 방법으로 시행하고, 이 결과가 SSTA-1을 이용한 값과 비슷하다면 이후의 추정은 SSTA-1으로 시행할 수 있겠다. 이것은 마치 신기능 평가에 있어서 크레아티닌을 이용한 eGFR이 일차적인 평가 지표로서 역할을 하지만 만성신질환을

확진할 때 시스타틴 C를 이용한 eGFR을 이용하거나, 보다 정확한 GFR의 추정이 필요한 환자에서 외인성 물질을 이용한 GFR 추정을 시행하는 것과 같은 서로 다른 평가 방법을 임상적 요구에 맞춰 적절히 사용하는 상황과 유사할 것이다 (60).

미국과 일본의 반코마이신 TDM 지침에서는 베이지안 프로그램을 이용한 AUC 기반의 용법·용량 조절을 권장하고 있다 (8, 9). 더불어 보다 정확한 AUC 추정을 위해서는 두개의 반코마이신 농도값을 이용하도록 권장하고 있다. 하지만 그러한 권장사항을 임상 현장에 적용시키려 할 때, 추가적인 비용과 보고의 적시성 문제는 큰 걸림돌일 수 있다 (36, 37). 이러한 문제점을 이유로 일부에서는 AUC 기반 TDM 대신 $C_{ss, trough}$ 기반 TDM을 목표 농도를 조절해서 시행하는 것이 보다 현실적인 방안이라고 주장하기도 한다 (61, 62). 하지만 SSTA-1 모형을 이용할 경우 $C_{ss, trough}$ 기반 TDM 수준의 편의성을 가지면서도 AUC 기반 TDM을 시행할 수 있다. 더군다나 시간에 따른 개인의 약동학적 특성 변화로 인해 혈청 크레아티닌 농도와 같은 시간-가변적 공변수(time-varying covariate)를 모형에 넣어 보정하더라도 시간이 지남에 따라 모형의 예측력은 점차 감소한다 (63, 64). 따라서 자원의 효율적인 사용을 고려할 때, 한번에 보다 많은 자원을 들여 보다 정확한 TDM을 하는 것(예를 들어, 두 개의 반코마이신 농도를 측정하여 베이지안 방법으로 2주에 한 번 TDM)보다 적은 자원을 들여 빈번하게 TDM을 하는 것(예를 들어, 한 개 반코마이신 농도를 측정하여 SSTA-1 모형을 이용해 1주에 한 번 TDM)이 좋은 전략일 수 있다. 물론 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 추정된 AUC₂₄ 값을 이용하여 약물의 용법·용량 조절 방법에 대해서는 **부록 E**에 추가적으로 기술하였다.

본 연구의 주요 제한점 중 하나는 모형개발의 기준 AUC가 $C_{ss, trough}$ 를 이용한 베이지안 방법에 의해 산출된 것이 대부분이라는 것이다. 즉, AUC 값이 사전분포로 이용된 집단약동학 모형에 영향을 크게 받았을 것으로 생각되며, 외부검증에서 고농도에서 음성 바이어스가 생기는 것도 그러한 영향이 있을 것으로 생각된다. 하지만 전체적인 바이어스는 적었으며, 바이어스가 커지는 시점이 목표범위보다 작거나 크므로 임상적 판단에는 큰 문제가 되지 않을 것으로 생각된다. 다른 하나는 모형개발 자료와 외부검증 자료의 용법·용량이 편중되어 있어 일반화에 어려움을 줄 수 있다는 점이다. 모형개발 자료에서 투약

간격이 12시간인 경우가 대부분(91.4%)이었고, EWUSH 자료에서는 투약 간격이 8시간 이하인 경우도 38.3%로 어느정도 포함되었지만, 24시간인 경우는 22건(6.7%)으로 적었고, 24시간을 넘는 경우는 포함되지 않았다. SSTA 모형은 주입 시간을 고려하지 않는 모형(bolus 투약을 가정)이므로 투약 간격에 따른 바이어스가 발생할 수 있다. 예를 들어, 투약 간격이 12시간이고 주입 시간이 1시간인 경우 주입 시간의 비중이 8.3%뿐이지만, 투약 간격이 4시간이고 주입 시간이 1시간인 경우엔 25%로 높아지므로 실제 주입 시간과 모형의 가정 사이의 간극이 더 크게 된다. 따라서 투약 간격이 4시간 이하이거나 48시간 이상인 경우처럼 12시간과 비교해 매우 작거나 크고 평가가 제대로 되지 못한 경우에 대해서는 SSTA 모형을 적용하는데 주의가 필요하다.

결론

본 연구에서는 단일 반코마이신 $C_{ss, trough}$ 값으로 AUC₂₄ 추정이 가능한 SSTA 모형을 개발하고, V_d 의 추정식을 달리한 두 후보모형(SSTA-1, SSTA-2)을 평가하였다. SSTA-2는 SSTA-1과 비교하여 BMI를 추가적인 입력값으로 요구하는데 반하여 성능평가 지표에서 유의한 차이를 보이지 못했다. 따라서 반코마이신 AUC₂₄ 추정을 위한 최종 개발모형은 SSTA-1으로 정하였다. SSTA-1은 LR과 비교하여 P20이 5.2% 유의하게 높았으며 다른 비교모형들과 성능지표의 유의한 차이는 없었다. SSTA-1은 입력값으로 일회 투약 용량, 체중, $C_{ss, trough}$ 값만을 필요로 하기 때문에 추가적으로 주입 시간, 채혈 시각을 입력값으로 요구하고 복잡한 방정식을 수치해석적인 방법으로 풀어야하는 Nathan 방법이나, 투약력 등의 정보를 자세히 입력해야 하고 별도의 전용 프로그램이 필요한 베이지안 방법보다 실용적이다. 이러한 SSTA-1 모형을 활용하면 임상검사실에서 반코마이신 농도값을 보고하면서 AUC 추정값을 즉시 계산하여 함께 보고하는 것도 가능하기 때문에 SSTA-1 모형은 AUC 기반 반코마이신 TDM을 임상 현장에 적용하는데 많은 도움을 줄 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics. 7th ed: American Society of Health-System Pharmacists; 2021.
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
3. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S35-9.
4. Lim AS, Foo SHW, Benjamin Seng JJ, Magdeline Ng TT, Chng HT, Han Z. Area-Under-Curve-Guided Versus Trough-Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Drug Monit.* 2023.
5. Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, et al. The Emperor's New Clothes: PROspective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1536-45.
6. Nix DE, Villanueva JE, Matthias KR. The importance of dosing interval in limiting vancomycin AUC with trough monitoring. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(6):487-92.
7. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):309-16.
8. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious

Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64.

9. Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, et al. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics.* 2022;14(3).

10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.

11. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38(1):167-84.

12. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.

13. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(19):1737-49.

14. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental analysis. *Methods Mol Biol.* 2012;929:377-89.

15. Chiou WL. Critical evaluation of the potential error in pharmacokinetic studies of using the linear trapezoidal rule method for the calculation of the area under the plasma level--time curve. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1978;6(6):539-46.

16. Sawchuk RJ, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1976;4(2):183-95.

17. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to

optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:50-7.

18. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, et al. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit.* 1993;15(5):380-93.

19. Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci.* 1982;71(12):1344-8.

20. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):9-22.

21. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijssen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E. Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? *Front Pharmacol.* 2020;11:620.

22. Fewel N. Vancomycin area under the curves estimated with pharmacokinetic equations using trough-only data. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1426-32.

23. Belz SN, Seabury RW, Steele JM, Darko W, Miller CD, Probst LA, Kufel WD. Accuracy of 4 Free Online Dosing Calculators in Predicting the Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Calculated Using a 2-Point Pharmacokinetic Approach. *Ann Pharmacother.* 2023;57(4):432-40.

24. Fewel N. Accuracy of vancomycin AUC values estimated with trough-only data in a veteran population. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(6):390-4.

25. Arensman Hannan KN, Rivera CG, Fewel N. Vancomycin AUC values estimated with trough-only data: Accuracy in an adult academic medical center population. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(7):452-6.

26. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations

for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*. 2018;38(12):1174-83.

27. Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, et al. Performance of Area under the Concentration-Time Curve Estimations of Vancomycin with Limited Sampling by a Newly Developed Web Application. *Pharm Res*. 2021;38(4):637-46.

28. Choi R, Woo HI, Park HD, Lee SY. A nationwide utilization survey of therapeutic drug monitoring for five antibiotics in South Korea. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2163-73.

29. Mogle BT, Steele JM, Seabury RW, Dang UJ, Kufel WD. Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(6):805-10.

30. Brocks DR, Hamdy DA. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters: an important component to include in the teaching of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Res Pharm Sci*. 2020;15(6):503-14.

31. Roydhouse SA, Carland JE, Debono DS, Baysari MT, Reuter SE, Staciwa AJ, et al. Accuracy of documented administration times for intravenous antimicrobial drugs and impact on dosing decisions. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4273-82.

32. Alihodzic D, Broeker A, Baehr M, Kluge S, Langebrake C, Wicha SG. Impact of Inaccurate Documentation of Sampling and Infusion Time in Model-Informed Precision Dosing. *Front Pharmacol*. 2020;11:172.

33. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2).

34. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, et al. Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation

- of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1286 e1- e7.
35. Cunio CB, Uster DW, Carland JE, Buscher H, Liu Z, Brett J, et al. Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
36. Lee BV, Fong G, Bolaris M, Neely M, Minejima E, Kang A, et al. Cost-benefit analysis comparing trough, two-level AUC and Bayesian AUC dosing for vancomycin. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1346 e1- e7.
37. Reuter SE, Stocker SL, Alffenaar JC, Baldelli S, Cattaneo D, Jones G, et al. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2022;44(1):121-32.
38. Lee S, Yoon S, Kim H-K, Kim S, Lee W, Chun S, Min W-K. Improving the Work Efficiency of Therapeutic Drug Monitoring Reports Through the Establishment of an Automated Data Transfer System. *Annals of Laboratory Medicine.* 2023;43(6):628-31.
39. Roggeveen LF, Guo T, Driessen RH, Fleuren LM, Thorat P, van der Voort PHJ, et al. Right Dose, Right Now: Development of AutoKinetics for Real Time Model Informed Precision Antibiotic Dosing Decision Support at the Bedside of Critically Ill Patients. *Front Pharmacol.* 2020;11:646.
40. Dubovitskaya A, Buclin T, Schumacher M, Aberer K, Thoma Y. TUCUXI: An Intelligent System for Personalized Medicine from Individualization of Treatments to Research Databases and Back. *Proceedings of the 8th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*; Boston, Massachusetts, USA: Association for Computing Machinery; 2017. p. 223-32.
41. Chanapiwat P, Paiboonvong T, Rattanaumpawan P, Montakantikul P. Comparison of the mathematical equation and trapezoidal approach for 24 h

area under the plasma concentration-time curve calculation in patients who received intravenous vancomycin in an acute care setting. *Pharmacol Res Perspect*. 2023;11(1):e01046.

42. Beringer PM. Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics. 6th ed: LWW; 2017.

43. Chennavasin P, Brater DC. Aminoglycoside dosage adjustment in renal failure: a hand-held calculator program. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(1):91-4.

44. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.

45. Tougui I, Jilbab A, Mhamdi JE. Impact of the Choice of Cross-Validation Techniques on the Results of Machine Learning-Based Diagnostic Applications. *Healthc Inform Res*. 2021;27(3):189-99.

46. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2023.

47. Fay MP. Two-sided Exact Tests and Matching Confidence Intervals for Discrete Data. *R Journal*. 2010;2(1):53-8.

48. Meyer D, Zeileis A, Hornik K. *vcd: Visualizing Categorical Data*. 2023.

49. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*: Springer-Verlag New York; 2016.

50. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, Suemaru K, Nishimiya T, Inoue T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):778-82.

51. Birt JK, Chandler MH. Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther Drug Monit*. 1990;12(2):206-9.

52. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Vancomycin Dosing Considerations in a Real-World Cohort of Obese and Extremely Obese Patients. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):869-75.

53. Durand C, Bylo M, Howard B, Belliveau P. Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies. *Ann Pharmacother*. 2018;52(6):580-90.
54. Sánchez JL, Dominguez AR, Lane JR, Anderson PO, Capparelli EV, Cornejo-Bravo JM. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(8):525-33.
55. Cutler NR, Narang PK, Lesko LJ, Ninos M, Power M. Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;36(6):803-10.
56. Yoon E, Lee H-S, Park H-D, Lee S-Y. Comparison of Trough-Based and Area Under the Curve-Based Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: An In Silico Study. *Laboratory Medicine Online*. 2022;12(4):285-91.
57. Yu Z, Liu J, Yu H, Zhou L, Zhao Y, Zhong L, et al. Should the trough concentration of vancomycin be abandoned in therapeutic drug monitoring? A multicentre, retrospective study of critically ill patients without any form of dialysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;61(6):106812.
58. Olney KB, Wallace KL, Mynatt RP, Burgess DS, Grieves K, Willett A, et al. Comparison of Bayesian-derived and first-order analytic equations for calculation of vancomycin area under the curve. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):284-91.
59. Kim H-K, Jeong T-D. Evaluation of Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Predictive Performance Using Bayesian Modeling Software With and Without Peak Concentration: An Academic Hospital Experience for Adult Patients Without Renal Impairment. *Annals of Laboratory Medicine*. 2023;43(6):554-64.
60. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
61. Stewart JJ, Jorgensen SC, Linda Dresser, Lau TT, Gin A, Thirion DJ, et al. A Canadian perspective on the revised 2020 ASHP- IDSA- PIDS- SIDP

guidelines for vancomycin AUC-based therapeutic drug monitoring for serious MRSA infections. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. 2021;6(1):3-9.

62. Jorgensen SCJ, Spellberg B, Shorr AF, Wright WF. Should Therapeutic Drug Monitoring Based on the Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Be Standard for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections?—No. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1502-6.

63. Salehpour N, Riley LD, Gonzales MJ, Kobic E, Nix DE. Performance of Bayesian Area Under the Concentration-Time Curve-Based Pharmacokinetic Dosing Based on a One-Compartment Model and Trough-Only Monitoring for Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(6):e0017223.

64. Guo T, van Hest RM, Zwep LB, Roggeveen LF, Fleuren LM, Bosman RJ, et al. Optimizing Predictive Performance of Bayesian Forecasting for Vancomycin Concentration in Intensive Care Patients. *Pharm Res*. 2020;37(9):171.

부록 A. 일차약동학공식을 이용한 AUC24 계산

본 연구에서 EWUSH 자료의 기준 AUC 를 구하기 위해 사용한 일차약동학공식은 Pai 등이 2014 년에 발표한 문헌의 Eq. (4) 공식에 기반한다 (1). 여기서는 이 공식에 따른 계산 과정을 설명하고자 한다.

일차역학에 따른 약물제거를 가정할 때, 각각 투약 시작 후 T_{peak} 와 T_{trough} 시간 후에 측정된 최고농도(C_{peak})와 최저농도(C_{trough}) 값을 이용하여 제거속도상수(k_e)를 아래의 식으로 구할 수 있다.

$$k_e = \frac{\ln\left(\frac{C_{peak}}{C_{trough}}\right)}{T_{trough} - T_{peak}} \quad (A1)$$

구해진 k_e 값을 이용하여 약물 주입이 끝나는 시점($T_{max} = T_{inf}$)의 이론적인 최고농도(C_{max})와 다음 투약 직전($T_{min} = \text{Tau}$)의 이론적 최저농도(C_{min})를 구할 수 있다.

$$C_{max} = \frac{C_{peak}}{e^{-k_e \times (T_{peak} - T_{inf})}} \quad (A2)$$

$$C_{min} = C_{trough} \times e^{-k_e \times (\text{Tau} - T_{inf})} \quad (A3)$$

이후 C_{max} 를 기점으로 두 구간으로 나누어 구한다. 첫번째는 약물 주입 시작 시점(T_0)부터 T_{max} 까지의 구간으로, 약물 농도-시간 그림에서 시작 농도(C_0)와 C_{max} 를 직선으로 이어 만들어진 사다리꼴의 면적으로 구한다. 이때 항정상태를 가정하면 $C_0 = C_{min}$ 이다. 두번째는 T_{max} 부터 T_{min} 까지의 구간으로, C_{max} 와 C_{min} 을 잇는 지수함수의 정적분으로 구한다.

$$AUC_{T_0 - T_{max}} = \frac{(C_{max} + C_{min})}{2} \times T_{inf} \quad (A4)$$

$$AUC_{T_{max} - T_{min}} = \int_{T_{max}}^{T_{min}} C_{max} \times e^{-k_e \times (t - T_{inf})} dt = \frac{C_{max} - C_{min}}{k_e} \quad (A5)$$

이 둘을 합치면, 한 투약주기의 AUC 를 구할 수 있다.

$$AUC_{T_0 - T_{min}} = \frac{(C_{max} + C_{min})}{2} \times T_{inf} + \frac{(C_{max} - C_{min})}{k_e} \quad (A6)$$

AUC24 는 한 투약주기의 AUC 에 24 시간동안 반복된 투약주기의 횟수를 곱하여 구할 수 있다.

$$AUC_{24} = AUC_{T_0-T_{min}} \times \frac{24}{T_{au}} \quad (A7)$$

예를 들어, 투약 간격이 8 시간이라면 $AUC_{24} = AUC_8 \times 3$ 이다.

부록 A의 참고문헌

1. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:50-7.

부록 B. SSTA 모형의 수식 유도 과정

여기에서는 본 연구에서 제시한 Simple Single Trough equation for AUC (SSTA) 모형의 수식 유도 과정을 기술하고자 한다. 먼저 일시정맥주사(bolus injection)로 주기적 투약, 항정상태 도달, 일차역학의 약물제거를 가정할 경우 투약 후 경과시간(t)에 따른 항정상태 약물농도(C_{ss})는 일회 투약용량(Dose), 분포용적(Vd), 제거속도상수(K_e), 투약 간격(Tau)과 함께 다음의 관계를 갖는다 (1).

$$C_{ss} = \left(\frac{Dose}{Vd} \right) \left(\frac{e^{-k_e \times t}}{1 - e^{-k_e \times Tau}} \right) \quad (B1)$$

이때, 이론적 최저약물농도($C_{ss, min}$)에서의 t 는 tau 와 같으므로,

$$C_{ss, min} = \left(\frac{Dose}{Vd} \right) \left(\frac{e^{-k_e \times Tau}}{1 - e^{-k_e \times Tau}} \right) \quad (B2)$$

이다. 여기서 양변에 $(1 - e^{-k_e \times Tau})/e^{-k_e \times Tau}$ 를 곱하고 $C_{ss, min}$ 으로 나누면,

$$\frac{1 - e^{-k_e \times Tau}}{e^{-k_e \times Tau}} = \frac{1}{e^{-k_e \times Tau}} - 1 = \frac{Dose}{Vd \times C_{ss, min}} \quad (B3)$$

이므로, 양변에 1을 더하고 역수를 취하면,

$$e^{-k_e \times Tau} = \frac{Vd \times C_{ss, min}}{Vd \times C_{ss, min} + Dose} \quad (B4)$$

이다. 양변에 자연로그를 취하고 $-Tau$ 로 나누면,

$$k_e = \frac{\ln \left(\frac{Vd \times C_{ss, min}}{Vd \times C_{ss, min} + Dose} \right)}{-Tau} = \frac{\ln \left(1 + Dose / (Vd \times C_{ss, min}) \right)}{Tau} \quad (B5)$$

이다.

한편, 약물청소율(CL)은 Vd, K_e 와 다음의 관계를 갖는다 (1).

$$CL = Vd \times k_e \quad (B6)$$

이때, AUC24는 일일 투약량(daily dose)을 CL로 나눈 것과 같으므로, AUC24는 제거속도상수와 다음의 관계를 갖는다 (1).

$$AUC24 = \frac{Dose \times 24/Tau}{CL} = \frac{Dose \times 24/Tau}{Vd \times k_e} \quad (B7)$$

이 수식(B7)의 k_e 를 수식(B5)로 치환하면, Tau는 소거되고 다음의 식이 된다.

$$AUC_{24} = \frac{Dose \times 24}{Vd \times \ln\left(1 + \frac{Dose}{Vd \times C_{ss, min}}\right)} \quad (B8)$$

이때, 측정된 항정상태 최저약물농도($C_{ss, trough}$)를 $t = \tau$ 인 $C_{ss, min}$ 과 같다고 가정하면, 최종적으로 AUC_{24} 를 $Dose$, Vd , $C_{ss, trough}$ 에 대한 다음의 식으로 나타낼 수 있다.

$$AUC_{24} = \frac{Dose \times 24}{Vd \times \ln\left(1 + \frac{Dose}{Vd \times C_{ss, trough}}\right)} \quad (B9)$$

이 수식(B9)이 SSTA 모형의 수식이다. 각 변수들의 입력값에 따른 AUC_{24} 출력값의 변화를 살펴보면, $Dose$ 가 증가함에 따라 AUC_{24} 도 증가하고, Vd 가 증가하면 AUC_{24} 는 감소하고, $C_{ss, trough}$ 가 증가하면 AUC_{24} 도 증가한다(Figure B1).

부록 B의 참고문헌

1. Beringer PM. Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics. 6th ed: LWW; 2017.

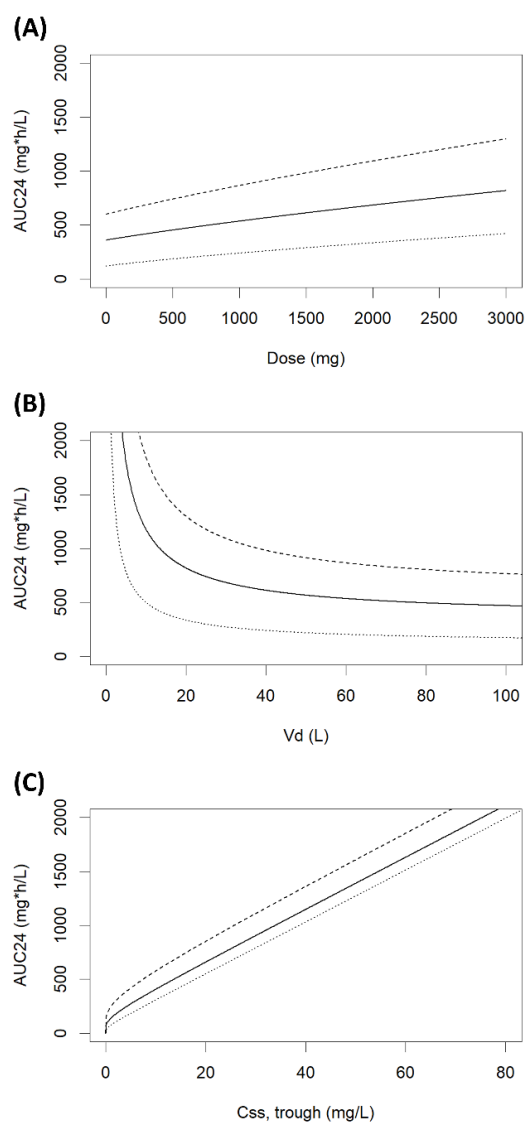


Figure B1. The relationship between input variables and output AUC24 values in the SSTA model. (A) Correlation between dose and AUC24. The dashed line represents the curve for $V_d = 40$ L and $C_{ss, \text{trough}} = 25$ mg/L; the solid line corresponds to $V_d = 60$ L and $C_{ss, \text{trough}} = 15$ mg/L; and the dotted line corresponds to $V_d = 80$ L and $C_{ss, \text{trough}} = 5$ mg/L. (B) Correlation between V_d and AUC24. The dashed line represents the curve for Dose = 1500 mg and $C_{ss, \text{trough}} = 25$ mg/L; the solid line corresponds to Dose = 1000 mg and $C_{ss, \text{trough}} = 15$ mg/L; and the dotted line corresponds to Dose = 500 mg and $C_{ss, \text{trough}} = 5$ mg/L. (C) Correlation between $C_{ss, \text{trough}}$ and AUC24. The dashed line represents the curve for Dose = 1500 mg and $V_d = 40$ L; the solid line corresponds to Dose = 1000 and $V_d = 60$ L; and the dotted line corresponds to Dose = 500 mg and $V_d = 80$ L.

부록 C. Nathan 방법의 R 프로그램에서의 구현

Nathan Fewel 이 제시한 AUC24 추정 방식은 다음과 같다. 주기적인 정맥 주입을 하여 항정상태에 도달하였을 때, 일차역학의 약물제거를 가정할 경우 약물의 농도(C_{ss})는 투약 후 경과시간(t)에 따라, 일회 용량(dose), 제거속도 상수(k_e), 주입 시간(t_i), 마지막 투약 시작으로부터의 농도 측정시간(t), 투약 주기(τ), 분포용적(V_d)과 함께 다음의 관계를 갖는다 (1, 2).

$$C_{ss} = \frac{Dose(e^{-k_e(t-t_i)})(1 - e^{-k_e \times t_i})}{t_i \times k_e \times V_d(1 - e^{-k_e \times \tau})} \quad (C1)$$

이때 측정된 약물농도와 환자의 투약력, V_d 의 추정값 ($V_d = 0.29 \times (\text{age}) + 0.33 \times (\text{body weight}) + 11$)을 구할 수 있으므로 k_e 값을 구할 수 있다. 이때 해당 비선형 방정식을 풀기위한 수치해석적인 방법으로 Newton-Raphson method를 활용한 R의 uniroot (stats) 함수를 이용하였다. 이렇게 k_e 값을 구하면 다음의 관계를 통해 항정상태의 AUC24 값을 구할 수 있다 (1, 2).

$$AUC24 = \frac{Daily\ Dose}{CL_{vanco}} = \frac{Dose \times \tau}{V_d \times k_e} \quad (C2)$$

본 연구에서는 연구의 효율성을 위해 Nathan Fewel 이 자신의 방법으로 AUC24 값을 산출할 수 있게끔 제공한 웹 도구(VancoPK 사이트)를 이용하지 않고, R 프로그램에서 이를 구현하여 추정 AUC24 값을 계산하였다. 이를 위한 주요 R 코드는 아래 박스의 내용과 같다.

```
# Vd 계수 및 변수 값의 입력에 따라 AUC24 값을 출력하는 function의 정의
> AUC_func_Nathan <- function(v0, v1, v2, Dose, ti, tau, tc, Css, age, Bw)
+ {
+   AUC24 <- numeric(length(Dose))
+   for (i in seq_along(Dose)) {
+     Vd = v0 + v1*age[i] + v2*Bw[i]
+     func_Ke <- function(Ke, Dose, tc, ti, Vd, tau, Css) {
+       Dose*(exp(-Ke*(tc-ti)))*(1-exp(-Ke*ti))/(ti*Ke*Vd*(1-exp(-
+       Ke*tau))) - Css
```

```

+   }
+   func_Ke_1 <- function(Ke) {
+     func_Ke(Ke, Dose[i], tc[i], ti[i], Vd, tau[i], Css[i])
+   }
+   Ke <- uniroot(func_Ke_1, interval = c(1e-8, 1), tol = 1e-8)$root
+   AUC24[i] = Dose[i]*(24/tau[i])/(Ke*Vd)
+ }
+ return(AUC24)
+ }

# 위에서 정의된 function 을 이용하여 Nathan Fewel 이 제시한 Vd 계수값과 각
# 변수들의 값을 입력하여 AUC24 산출
> test_data$AUC24_pred_oN <- AUC_func_Nathan(11, 0.29, 0.33,
+                                           test_data$Dose, test_data$ti,
+                                           test_data$tau, test_data$tc,
+                                           test_data$Css, test_data$age,
+                                           test_data$Bw)

```

작성된 R 코드가 잘 작동하는지 확인하기 위해 MUSI 자료를 이용하여 R 코드와 VancoPK 사이트를 이용하여 각각 구한 AUC24 값을 **Table C1**에 입력값들과 함께 기술하였다 (3). 두 값의 차이는 ± 1 mg·h/L 이내로, VancoPK 에서 구체적인 계산 과정을 보여주지는 않으므로 정확한 이유를 알기는 어렵지만, 계산 과정에서 중간값의 소수점 이하 값 처리 방식에 따라 발생할 수 있는 차이로 생각되었다.

부록 C의 참고문헌

1. Beringer PM. Winter' s Basic Clinical Pharmacokinetics. 6th ed: LWW; 2017.
2. Fewel N. Vancomycin area under the curves estimated with pharmacokinetic equations using trough-only data. J Clin Pharm Ther. 2021;46(5):1426-32.
3. Fewel N. Vancomycin Calculator. Accessed December 13, 2023. <https://www.vancopk.com/>.

Table C1. Verification of AUC24 value by self-written R function that implements Nathan method. MUSI patient data and AUC24 values obtained using the coded R function and the VancoPK website.

No	Age (yr)	BW (kg)	Dose (mg)	Infus -ion time (h)	Inter -val (h)	Tc* (h)	C _{ss, trough} (mg/L)	AUC24 estimated by Nathan model (mg·h/L)		
								R code	VancoPK	Difference (R code - VancoPK)
1	31	40	1000	2	8	7	22.16	713.12	713	0.12
2	45	57.7	1000	2	12	11	21.11	682.95	683	-0.05
3	93	56	1000	2	24	23	7.98	342.27	342	0.27
4	87	60.1	1000	2	12	11	23.8	708.93	709	-0.07
5	70	60	800	2	12	11	22.38	658.29	658	0.29
6	81	47.5	1000	2	48	47	20.15	681.07	681	0.07
7	65	59	1500	2	12	11	13.86	553.43	553	0.43
8	78	70	750	2	24	23	19.89	601.58	602	-0.42
9	41	71	1250	2	12	11	14.82	554.48	555	-0.52
10	52	48	500	1	24	23	16.43	510.56	511	-0.44
11	58	90	675	1.5	12	11	21.42	610.60	611	-0.4
12	62	68	750	2	24	23	12.24	425.54	426	-0.46
13	66	79	1200	2	12	11	17.08	571.03	571	0.03
14	38	47	500	1	12	11	17.61	536.33	536	0.33
15	63	51.2	1000	2	12	11	26.46	801.75	802	-0.25
16	66	68	1000	2	8	7	20.12	597.83	598	-0.17
17	38	43	1000	2	12	11	20.14	690.67	691	-0.33
18	75	50	1000	2	12	11	19.26	616.82	617	-0.18
19	93	59	750	2	24	23	15.49	492.72	493	-0.28
20	73	43	750	2	48	47	10.6	408.32	408	0.32

*Time from infusion start to sampling

Abbreviations: AUC24, area under the concentration-time curve normalized to 24 hours; BW, body weight; C_{ss, trough}, steady-state trough concentration; MUSI, Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand)

부록 D. R session 정보

분석을 위한 컴퓨팅 환경과 패키지 목록을 포함한 R session 정보를 sessionInfo 함수를 이용해 출력하여 아래 박스에 기재하였다.

```
> sessionInfo()
R version 4.3.0 (2023-04-21 ucrt)
Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)
Running under: Windows 10 x64 (build 19045)

Matrix products: default

locale:
 [1] LC_COLLATE=Korean_Korea.utf8  LC_CTYPE=Korean_Korea.utf8
 [3] LC_MONETARY=Korean_Korea.utf8 LC_NUMERIC=C
 [5] LC_TIME=Korean_Korea.utf8

time zone: Asia/Seoul
tzcode source: internal

attached base packages:
 [1] grid      parallel  stats    graphics grDevices utils     datasets
 [8] methods  base

other attached packages:
 [1] exact2x2_1.6.8  exactci_1.4-4  testthat_3.1.8  ssanv_1.1
 [5] vcd_1.4-11      simpleboot_1.1-7 boot_1.3-28.1   nephro_1.3
 [9] nlme_3.1-162    ggbeeswarm_0.7.2 cowplot_1.1.1   ggpubr_0.6.0
```

```
[13] mcr_1.3.2      robslopes_1.1.3 readxl_1.4.2    lubridate_1.9.2
[17] forcats_1.0.0  stringr_1.5.0   dplyr_1.1.2    purrr_1.0.1
[21] readr_2.1.4    tidyr_1.3.0     tibble_3.2.1   ggplot2_3.4.2
[25] tidyverse_2.0.0
```

loaded via a namespace (and not attached):

```
[1] gtable_0.3.3    beeswarm_0.4.0  rstatix_0.7.2   lattice_0.21-8
[5] tzdb_0.4.0      vctrs_0.6.2     tools_4.3.0     generics_0.1.3
[9] fansi_1.0.4     pkgconfig_2.0.3 lifecycle_1.0.3 compiler_4.3.0
[13] brio_1.1.3      munsell_0.5.0   carData_3.0-5   vipor_0.4.5
[17] pillar_1.9.0    car_3.1-2       MASS_7.3-58.4   abind_1.4-5
[21] tidyselect_1.2.0 stringi_1.7.12  colorspace_2.1-0 cli_3.6.1
[25] magrittr_2.0.3  utf8_1.2.3      broom_1.0.4     withr_2.5.0
[29] scales_1.2.1    backports_1.4.1 timechange_0.2.0 ggsignif_0.6.4
[33] cellranger_1.1.0 zoo_1.8-12      hms_1.1.3       lmtest_0.9-40
[37] rlang_1.1.1     Rcpp_1.0.10    glue_1.6.2      rstudioapi_0.14
[41] R6_2.5.1
```

부록 E. 추정된 AUC24 에 따른 용량 조절 방법

구해진 AUC24 추정값을 이용하여 목표 AUC24 에 도달하기 위한 약물 용량은 간단한 비례관계를 이용하여 구할 수 있다. 우선, 정맥 투약시 약물의 청소율(CL)과 AUC, 용량(Dose)의 관계는 다음과 같다 (1).

$$CL = \frac{Dose}{AUC} \quad (E1)$$

따라서 약물의 청소율이 일정하다고 가정한다면, 즉, 반코마이신의 경우 신기능이 안정적인 환자라면 다음의 식이 성립한다 (1).

$$\frac{Current\ Dose}{Estimated\ AUC24} = \frac{New\ Dose}{Target\ AUC24} \quad (E2)$$

이 식(E2)를 변경할 용량(New Dose)에 대하여 정리하면,

$$New\ Dose = \frac{Current\ Dose}{Estimated\ AUC24} \times Target\ AUC24 \quad (E3)$$

이다. 이때의 Dose 는 일회 투약 용량으로 계산하여 같은 투약 간격에서 용량만 바꿀 수도 있고, 또는 하루 투약 용량으로 계산하여 하루의 총 용량을 정한 뒤 용량과 투약 간격을 적절히 조절할 수 있다. 예를 들어, 12 시간 간격으로 1000 mg 의 반코마이신을 투약하여 항정상태에서 추정된 AUC24 값이 800 인 경우, 목표 AUC24 를 500 mg·h/L 로 하여 용량을 변경코자 한다면, 식(E3)에 따라 $\frac{1000}{800} \times 500 = 625$ 이므로, 일회 투약 용량을 1000 mg 에서 625mg 으로 변경할 수도 있고, $\frac{2000}{800} \times 500 = 1250$ 이므로, 하루 투약 용량을 2000 mg 에서 1250 mg 으로 변경할 수도 있다. 이때, 8 시간 간격으로 하루 3 회 투약한다고 하면, 일회 투약 용량은 $1250 \div 3 = 416.666\dots$ 이므로 약 417 mg 을 8 시간 간격으로 투약하는 것으로 용법·용량을 변경할 수 있다.

부록 E 의 참고문헌

1. Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics. 7th ed: American Society of Health-System Pharmacists; 2021.

Abstract

Backgrounds: Vancomycin is an antibiotic used to treat gram-positive bacterial infections, particularly considered as a primary agent in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Due to its narrow therapeutic index and significant inter-individual pharmacokinetic variability, vancomycin is regarded as a drug requiring therapeutic drug monitoring (TDM). Traditionally, vancomycin TDM has been based on the trough concentration. However, accumulating evidence suggests that the area under the concentration-time curve (AUC) correlates better with the therapeutic efficacy. Moreover, adjusting the dosing regimen based on AUC is found to be more beneficial in reducing vancomycin-associated acute kidney injury than trough concentration-based adjustments. Two recent vancomycin TDM guidelines released in 2020 in the United States and 2022 in Japan recommend AUC-based monitoring, and advocate using Bayesian program for AUC estimation. However, utilizing Bayesian program requires specialized personnel, making timely reporting of AUC values challenging during staffing shortages, and may incur additional costs for the program. These issues are recognized as major obstacles to implementing AUC-based TDM into clinical practice. This study aims to develop a simple AUC estimation method using a single vancomycin concentration value, and evaluate its performance.

Methods: Electronic medical records of patients for whom TDM consultations were requested at Ulsan University Hospital between March 2020 and July 2023, were reviewed. Data including patients' anthropometric information, medication history, and drug concentration measurements were collected. Among the 1,780 TDM consultation requests from 812 patients, a subset comprising hospitalized patients receiving vancomycin treatment without renal replacement therapy was selected for analysis (UUH dataset). Finally, 1,034 TDM consultation records from 580 patients were used to develop an AUC

estimation model. The reference AUC₂₄ values for model fitting were calculated using a Bayesian program. The equation structure of the developed model, named Simple Single Trough equation for AUC (SSTA), was derived based on relationships among pharmacokinetic parameters under the assumption of first-order drug elimination during steady-state. To evaluate the model, external data of 326 TDM consultation records from 163 patients (EWUSH dataset) at Ewha Womans University Seoul Hospital and data from 20 Thai patients (MUSI dataset) reported in the literature from Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital were used. For the evaluation using EWUSH dataset, first-order kinetic equation with peak and trough concentrations was used to calculate the reference AUC value. The AUC₂₄ value by linear trapezoidal method with seven concentrations was used as reference value for the evaluation using MUSI data. Comparisons were made with other AUC estimation models based on trough concentration, including simple linear regression (LR), the model proposed by Nathan Fewel (Orig-Nathan), a modified version of Orig-Nathan based on UUH dataset (Mod-Nathan), and a Bayesian model (BSCt). Evaluation metrics, including median percentage error (MdPE), interquartile range for percentage error (IQRPE), median absolute percentage error (MdAPE), and the percentage of observations within $\pm 20\%$ error (P20), were calculated. Statistical significance of differences in P20 among the models was assessed using the exact McNemar test with a significance level of 0.05.

Results: The derived SSTA equation is $AUC_{24} = (Dose \times 24) / (Vd \times \ln(1 + Dose / (Vd \times C_{ss, trough})))$. Two candidate models were developed differed in volume of distribution (Vd) estimation equation: $Vd = 20.663 + 0.541 \times BW$ for SSTA-1 and $Vd = -6.684 + 1.727 \times BW - 0.0315 \times BW \times BMI + (0.0485 \times BW, \text{ if } BMI > 30)$ for SSTA-2. External validation using EWUSH dataset showed that SSTA-1, SSTA-2, LR, Mod-Nathan, Orig-Nathan, and BSCt had MdPE of -1.3%, -1.3%, 4.5%, -0.8%, -2.2%, 1.5%, IQRPE of 13.0%, 13.6%,

19.0%, 13.5%, 12.4%, 15.1%, MdAPE of 6.6%, 7.0%, 10.2%, 6.3%, 6.6%, 7.5%, and P20 of 87.1%, 87.7%, 81.9%, 87.1%, 87.7%, 83.4%, respectively. The difference in P20 between SSTA-1 and SSTA-2 was not statistically significant ($P = 0.73$), while a significant difference was observed between SSTA-1 and LR ($P = 0.02$). No significant differences were found with other comparative models. External validation using MUSI dataset showed that SSTA-1, LR, Mod-Nathan, and Orig-Nathan had MdPE of 0.3%, -0.7%, -5.3%, -7.2%, IQRPE of 10.5%, 14.2%, 15.9%, 11.1%, MdAPE of 5.6%, 9.3%, 8.1%, 7.2%, and P20 of 95%, 90%, 90%, 95%, respectively. No statistically significant differences were observed in P20 among the developed and comparative models.

Conclusion: Among the candidate models, SSTA-2, which requires BMI as an additional input compared to SSTA-1, did not show a significant difference in performance metrics. Therefore, the final developed model was determined to be SSTA-1. Compared with the LR, SSTA-1 exhibited a significantly higher P20 by 5.2%. No significant differences in performance metrics were observed with other comparative models, suggesting SSTA-1 model has performance levels similar to other comparative models. The SSTA-1 is practical, as it requires only single-dose, weight, and trough drug concentration values as input data, making it more user-friendly than Nathan method, which necessitates additional input for infusion time and sampling time and involves solving complex equations numerically. Additionally, it is more practical than Bayesian methods, which require detailed information such as dosing history and necessitate specialized programs. This practicality is expected to facilitate the implementation of AUC-based TDM in clinical settings, providing valuable assistance in real-time clinical decision-making.

Keywords: vancomycin, therapeutic drug monitoring, area under the concentration-time curve, volume of distribution