약동-약력학 모델링 및 임상시험 시뮬레이션을 이용한 외국임상자료의 국내 적용: FDA의 관점에서

이 형 기

Application of Foreign Clinical Trial Data by Using Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation Technique in Korea : a Regulatory Point of View

Howard Lee

Center for Drug Development Science Department of Pharmacology School of Medicine Georgetown University

Bridging의 개념은 반드시 외국 임상자료를 다른 지역 또는 인종에게 적용하는 경우에만 한하지 않는다. FDA에서는 이미 시판 허가된 의약품에 대해 기 존재하는 관련 유효성 자료만으로 추가 임상시험의 실시 없이 전혀 새로운 용법이나 대상에 대한 효과를 외삽하는 것이 가능하도록 하는 경우를 법적으로 마련해 놓고 있다. FDA가 1998년 5월에 최종 발표한 Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products에 따르면, 이미 알려진 유효성 관련 자료를 새로운 집단이나 다른 용량, 용법, 제형 등에 적용하는 것이 가능한데, 대부분 이는 약물의 흡수로부터 효과에 대한 약동-약력 관계를 이용한 것이다. 심지어 동 Guidance에서는 비록 새로운 용량, 용법, 제형 등의 혈중 농도나 다른 exposure level이 '매우' 다르다고 할지라도, 혈중 농도 (exposure)와 효과

(response) 사이에 잘 정립된 관계가 존재하고, 이들에 대한 경시적 변화를 잘 이해하고 있는 경우, 추가의 유효성 임상시험을 실시하지 않고도 약동학 자료에만 의존하여, 기존의 임상 자료를 외삽할 수 있도록 하고 있다. 집단 약동-약력 모델링 (population PK-PD modeling)은 exposure-response relationship을 가장 잘 설명할 수 있는 방법 중의 하나로 점점 더 FDA에 의한 신약 허가에 많은 영향을 미치고 있다. 본고에서는, 상기한 FDA의 규정을 소개함과 아울러, 실제집단 약동-약력 모델링 및 임상시험 시뮬레이션을 이용하여 기존의 임상 자료를 외삽한 예가 소개되고 있다. 동시에, 약물의 흡수 및 작용에 대한 임상약리학적 이해에 근거한 FDA의 신약 허가 규정, 현 한국의 bridging study 규정 및 regulatory practice에 비추어 어떤 의미를 갖는지에 대한 견해가 제시될 것이다.

다양한 인종 (race) 또는 민족(ethnicity)*에 따라

*본 고에서는 race를 인종으로, ethnicity를 민족으로 번역하였다. 이는 race가 보다 생물학적 또는 유전학적인 측면에 초점을 맞춘 데 반해, ethnicity는 일정한 지역을 바탕으로 한 일정 인구집단의 사회적 경험까지를 포함한다는 측면에서 제한적으로 타당한 나눔이라고 판단된다.

약물의 치료 효과가 차이를 보일 것인가에 대한 연구는 항상 의료계의 많은 관심을 자아 내곤 했다. 예를 들어 Exner 등은 안지오텐신 전환효소 억제제의 하나로 심부전의 치료에 사용되는 enalapril이 백인에서는 심부전으로 인한 입원 위험을 줄이는 데 유의한 효과가 있었던데 반해, 흑인에서는 이러한 치료 효과가 관찰되지 않음을 2001년 New England Journal of Medicine지에 보고한 바 있다¹⁾. 그러나 동 잡지에서는 사뭇 상반되는 연구 결과를 싣고 있는데, Yancy 등에 의하면, 알파 및 베타 차단제인 carvedilol이 위약 대조군에 비교하여 심부전 환자에서 전체 사망률 및 입원 위험을 유의하게 감소시켰으며 이러한 효과는 백인 및 흑인에서 동일하였다²⁾. 대상환자군이냐, 연구방법론, 그리고 치료 약물의 차이가 있음을 인정하더라도 인종 또는 민족 차에 따른 이러한 상반된 치료 효과는 충분히 흥미로운 연구 결과였다. 이같은 관심을 반영이라도 하듯, 동 잡지에서는 두 편의 editorial을 통해 인종 또는 민족 차에 따른 치료 효과의 차이 또는 차이 없음이 어떠한 함의를 갖는지를 심도있게 논의하였다^{3,4)}.

과연 인종 또는 민족 차에 따른 약물 치료 효과의 차이가 존재하는 것일까? 만일 차이가 존재한다면, 또 그 차이는 치료 방법의 변화를 초래할 만큼 — 예를 들어 용량 또는 용법의 변경 — 큰 것일까? 현재까지 밝혀진 사실들에 비추어 이러한 질문들에 대한 균형잡힌 대답은, 아마도 차이가 있을 수도, 없을 수도 있다는 것이 될 것이다. 특히 외국에서 개발된 신약을 한국에서 허가하고자 할 때, 이처럼 상반된 가능성을 처음부터 배제하지 않는 것이 필요하다. 이 과정에서 중요한 것은 약물 치료의 인종 또는 민족적 차이가 있고 없음이라는 결과가 아니라, 어떻게 하면 과학적이고 모두가 수용할 수 있는 타당한 방법과 분석을 이용해 그러한 결론에 도달할 것인가 하는 것이기 때문이다.

정말이지, 외국 임상자료의 국내 적용(extrapo-

lation of foreign clinical data package to Korean population)은 말처럼 그리 단순한 주제일 수 없다. 여기에는 각종 사회적, 문화적, 그리고 때로는 정치적인 사안들이 복잡하게 맞물려 있음을 우리 모두는 잘 알고 있다. 예를 들어, 다국적 제약 기업의 입장에서라면 외국 임상자료의 국내 적용이 간단하고 쉬운 절차에 의해 이루어지기를 희망할 것이고, 이는 대부분의 국내 제약기업 또는 일정 수준의 장벽을 통해 국내 제약 산업을 보호해야 한다고 믿는 일부 정책 담당자들의 시각과는 큰 편차를 보일 것이 뻔하다. 심지어는 같은 의료계 내에서도, 외국에서 개발된 새로운(innovative) 신약을 속히 환자들에게 투여하고 싶은 세부 치료 분과의 임상 의사와 한국인에서의 약동학 양상을 중요하게 생각하는 임상약리학자 사이에 쉽게 합의점이 찾아지지 않을 수도 있다.

그러나, 본고에서는 이러한 모든 과학외적인 것들을 일단 제쳐 두고, 어떻게 하면 과학적이고 타당한 방법과 분석을 통하여 여하히 외국 임상자료를 국내에 적용할 것인가 하는 것에 대해서만 논의하도록 하겠다. 이러한 입장을 흔히 regulatory science라고 부르는데, 기실 이러한 science oriented regulatory practice야말로 미국의 FDA (Food and Drug Administration)을 오늘날과 같은 모습으로 발전시키고 변모하게 만든 동인이었다.

본고에서는 먼저 FDA의 규정에 포함된 bridging 또는 extrapolation의 경우를 살펴 보고, 필자가 이러한 규정에 근거하여 실시한 약동-약력 모델링 및 임상시험 시뮬레이션의 예를 설명하겠다. 이어서, bridging study에서 통계가 갖는 의미와 한계를 제시할 것이다. 결론적으로, 약물의 폭로-반응 관계를 이용한 약동-약력 모델링 및 임상시험 시뮬레이션은 외국 임상자료를 국내에 bridging할 때 사용할 수 있는 과학적인 방법이면서, 동시에 한국인에 필요한 labeling 정보를 더 효과적으로 생산하는 분석법이다.

표 1. 추가 임상시험 없이 기존의 임상자료로부터 외삽이 가능한 경우

새로운 집단, 용량, 용법, 제형에서의

- 약동 (pharmacokinetics) 또는 exposure의 양상이 매우 다르지 않을 때
- 약동 또는 exposure의 양상이 매우 다르더라도
 - ☐ Exposure-response relationship (약동-약력 관계) 및
 - ☐ 이 관계의 경시적 양상 (temporal relationship)을 잘 알고 있는 경우
- 약동 또는 exposure의 양상이 매우 다르고, 약동-약력 관계가 잘 밝혀지지 않은 경우
 - ☐ 1 개의 추가 임상시험만 실시

표 2. 추가 임상시험 없이 기존의 임상자료로부터 외삽할 때 제출해야 하는 자료

- 새로운 집단, 용량, 용법, 제형 등에서의 약동학 자료
- Exposure-response relationship 및 이 관계의 경시적 양상

1. FDA allows bridging from existing clinical data to new population, dose, regimen and formulation

1990년대 이후로 진행된 FDA의 개혁은 1997년에 이르러 마침내 “FDA 현대화 법안(FDA Modernization Act, FDAMA라고 보통 부른다)”이 미 의회를 통과함으로써 절정을 맞이하였다⁶⁾. FDAMA에는 drug regulatory practice와 관련하여 여러 가지 새로운 개념들이 많이 소개되었는데, 예를 들어 3상 임상시험을 단 한 건만 실시해도 되는 경우라든가[†], 임상 결과변수(clinical outcome)이 아닌 대리변수(surrogate endpoint)를 사용하여 임상시험을 실시하고 신약의 허가를 받을 수 있는 경우[‡] 등이 그것이다. 한마디로, FDAMA는 신약 개발 및 심의에 소요되는 막대한 시간과 투자를 보다 효율적으로 진행하면서도, 과학적인 정합성을 해치지 않도록 하기 위해 미국 의회, 제약기업, 환자 대표 등이 주도하고 FDA가 동의한 법안이다.

FDA가 1998년 5월에 최종 발표한 Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products (이하 Effectiveness Guidance)는 상기 FDAMA를 구체적으로 해설한 일종의 지침서이다⁶⁾. 다시 말해, 이러한 Guidance는 특정 사안에 대해 FDA가 갖고 있는 최신의 입장이나 지견 등을 정리한 것으로, 신약 개발이나 의약품의 허가를 목표로 하는 제약기업들에게는 나침반과 같은 역할을 하는, 절대적으로 중요한 문서이다.

이러한 Effectiveness Guidance에 따르면, 추가적인 임상시험 실시 없이 새로운 집단, 용량, 용법, 제형으로 기존의 유효성 자료의 extrapolation (bridging)이 가능하도록 길을 열어 놓고 있다. 예를 들어, 이미 허가 받은 약물의 제형만을 바꾸어 허가를 받고자 하는 경우 과거에는 이것이 전혀 새로운 의약품 개발로 간주되어 많은 중복 연구를 시행해야만 했고, 더욱이 둘 이상의 3상 임상시험은 필수였다. 그러나 Effectiveness Guidance에 따

[†] 이를 single clinical trial with confirmatory evidence라고 한다. 기존의 허가 규정이 반드시 두 개 이상의 well-controlled, adequately conducted phase III clinical trials를 무차별적으로 요구했던 것에 비해 이는 상당한 진전이다.

[‡] 이를 accelerated approval이라고 하는데 6개월 만에 신약심의를 끝내는 priority review나 자료가 모아지지 않음으로 FDA에 제출하여 전체적으로 심의 기간을 줄이는 rolling NDA 또는 accelerated review와는 다른 개념이다.

라 이러한 중복을 피할 수 있는 경우들이 많아지게 되었고, 이것이 표 1에 정리되어 있다. 표 2는 이 경우 제출해야 하는 자료의 목록을 열거하고 있다.

표 1에서 눈여겨 보아야 할 것은 비록 새로운 집단, 용량, 용법, 제형에서의 약동학 양상 또는 폭로 양상이 매우 다르다고 할지라도, 약동-약력 관계 및 이 관계의 경시적 양상이 잘 밝혀져 있는 경우에는 추가 임상시험을 실시하지 않을 수도 있다는 대목이다. 이를 외국 임상자료의 국내 적용의 경우에 대입하면, 비록 한국인 또는 아시아인[§]에서의 약동학 양상이 주로 임상자료가 얻어진 Caucasians의 약동학 양상과 다를지라도, 상기한 약동-약력 관계 및 그 관계의 경시적 양상을 밝힘으로써 추가의 임상시험 실시 없이 외국 개발 신약의 국내 허가가 가능함을 의미한다.

이처럼 Effectiveness Guidance에서 상당한 정도로 외삽이 가능하도록 한 것도 임상약리학의 기본을 조금이라도 이해하고 있는 사람에게는 따지고 보면 별 새로운 것이 없는 개념이다. 다시 말해, 그림 1에 정리된 것처럼, 투여된 약물이 흡수 및 분포라는 과정을 거쳐 biophase에 이르면(약동학 단계), 여기에서 원하는 또는 원하지 않는 약물의 효과가 나타나게 되며(약력학 단계), 약동-약력 관계란 결국 이러한 전 과정을 기술하는 것이기 때문이다. 물론 이러한 약동-약력 관계가 항상 쉽게

그림 1. 약동 (PK) 및 약력 (PD) 관계, Conc : concentration.

파악될 수 있는 것은 아니며, 어떤 경우에는 우리의 직관과는 잘 들어맞지 않을 수도 있다**.

여찌 되었든, 약물의 흡수로부터 효과에 이르는 약동-약력 관계를 이용하여 이미 알려진 유효성 관련 자료를 새로운 집단이나 다른 용량, 용법, 제형 등에 적용하는 것이 가능하도록 한 것은 임상약리학의 기본 개념을 의약품의 허가에 적극 반영한 regulatory science의 대표적인 예라 할 만하다.

2. 약동-약력 모델링 및 임상시험 시뮬레이션의 예

Etanercept(Enbrel[®])은 Immunex^{††}가 개발한 생물학적 제제로 류마티스성 관절염의 증상 및 방사선학적 소견의 개선 효과에 대한 적응증을 갖고 있다. 미국 FDA로부터 허가 받은 용법 및 용량은 etanercept 25mg을 일 주일에 두 번씩 경피적으로 주사하는 것이었다⁷⁾. 그러나 개발사는 한 번에 주

[§] 약동학 자료를 얻는 대상을 한국인만으로 한정할지, 아니면 Asian에서 얻어진 자료를 그대로 사용할 수 있는지는 추가의 논의와 경험의 필요하다. 2002년 대한임상약리학회 추계학회 심포지움 당시 필자는 무분별하게 한국인으로부터 약동학 자료를 요구하는 현행 식품의약품안전청의 입장은 타당하지 않은 것으로 비판한 바 있다. 이러한 비판의 근거는 bridging을 포함하여, 의약품의 허가와 관련된 모든 regulatory decision이 대상 집단의 평균적인 유효성 및 안전성 (average efficacy and safety)에 관한 것이기 때문이다. 요컨대 약물 대사 및 반응의 유전적 다형성이 존재하고, 표현형의 상대적인 분포가 Asian의 각 국가 별로 다르다고 할지라도 이는 어쨌든 bridging의 초점은 아니다.

**항우울제의 경우가 대표적인 예다. 항우울 작용은 약물을 투여하고 난 후 매우 긴 시간이 지난 후에 나타나며, 약물을 끊더라도 그 효과가 상당 기간 지속되기도 한다. 그러나 이 관계 역시 indirect response model 등을 이용하면 약동-약력 관계를 모델링할 수 있다.

^{††} 현재는 Amgen사가 Immunex사를 인수함으로써 Amgen사의 품목이다.

사하는 양을 두 배로 늘리고, 대신 횟수를 절반으로 줄이는, 즉 50mg을 주 1회 경피 주사하는 새로운 용법에 관심을 갖게 되었다. 이러한 개발 목표는 etanercept가 매우 천천히 흡수, 제거되는 약동학 양상을 보인다는 점에 착안한 것이었고^{8,9)}, 실제적으로도 주사 횟수를 반으로 줄임으로써 환자의 순응도를 증가시킬 수 있다는 장점이 있었다.

필자가 소속된 Georgetown 의과대학의 Center for Drug Development Science에서는 이러한 개발사의 목표를 달성하기 위해 집단 약동-약력 모델링 (population PK-PD modeling) 및 임상시험 시뮬레이션을 통해 두 용법의 약동학 양상이 크게 다르지 않다는 것으로 보임으로써 FDA를 설득하도록 권고하였고, 실제 모델링 및 시뮬레이션을 담당하였다. 이는 전술한 바 있는 Effectiveness Guidance에 근거하여, 추가적인 두 개 이상의 3상 임상시험을 실시하지 않고도 잘 정립된 약동-약력 관계 및 이의 경시적 양상을 보임으로써 이미 얻어진 임상시험 자료, 즉 25mg을 주 2회 경피 주사하는 용법으로부터 얻어진 유효성 자료를 새로운 용법, 즉 50mg을 주 1회 경피 주사하는 용법으로 bridging하려는 시도였다.

여기에서 집단 약동-약력 모델링이란 약동-약력 모델링 중에서도 특히 고정 효과와 랜덤 효과를 함께 추정하는 기법, 즉 mixed effect modeling analysis를 의미한다¹⁰⁾. 특히 mixed effect modeling을 이용하면, 고정 효과 또는 랜덤 효과에 미치는 각종 공변량의 효과를 추정할 수 있고 개체간 또는 개체내 변이를 추정하는 것이 가능하므로¹¹⁾, 이 과정에서 개발된 모델은 임상시험 시뮬레이션에 아주 유용하게 이용될 수 있다¹²⁾. 이러한 이유 등으로 FDA에서는 집단 약동-약력 모델링 분석을 의약품 개발자들에게 권고하고 있다¹³⁾.

집단 약동-약력 모델링과 관련하여 기술적으로

자세한 내용은 참고 문헌(#14)을 조하기 바란다. 또한 개발된 모델을 이용하여 25mg을 주 2회 경피 주사하는 용법과 새로운 용법, 즉 50mg을 주 1회 경피 주사하는 용법의 약동학 양상을 시뮬레이션 한 것은 참고 문헌(#15)에 자세히 나와 있다. 요컨대 필자와 개발사는 집단 약동-약력 모델링 및 임상시험 시뮬레이션을 이용하여 etanercept 50mg 주 1회 경피 주사 용법의 약동학 양상이 25mg을 주 2회 경피 주사하는 용법의 약동학 양상과 매우 다르지 않음을 보였으며, 동시에 모델링을 통해 etanercept의 약동-약력 관계 및 그 경시적 양상을 잘 제시하게 된 것이다.

그 결과, FDA는 필자 등의 약동-약력 모델링 및 시뮬레이션 접근 방법에 대해 긍정적으로 반응하였고, 실제로 이것이 개발사와 FDA 관련자 사이에 원활한 의사 소통의 경로를 제공하기에 이르렀다. 최종적으로 FDA는 개발사에 단 하나의 3상 임상시험을 통해 기존의 허가받은 용법과 새 용법 사이의 안전성[¶]이 크게 다르지 않음을 요구하는 것으로 문제를 매듭지었는데, 이는 기존의 규정에 따라 well-controlled, adequately conducted phase III 임상시험을 두 개 이상 실시해야 했던 것에 비추어 상당한 개발 기간 및 비용의 단축이 아닐 수 없다.

3. Bridging에서 통계 분석의 의미와 한계

Sheiner는 임상 개발 단계를 크게 Learning 단계와 Confirming 단계로 구분할 수 있고, 각각의 단계는 목적이 상이한 만큼 자료를 분석하는 방법도 상이해야 함을 주장한 바 있다¹⁶⁾. 이러한 개념은 이후 여러 임상약리학자 및 의약품 개발 전문가들에 의해 급속도로 받아들여졌다. 두 단계를 구분짓는 가장 큰 요건은, 해당 단계로부터 어떤 질

[¶]Etanercept는 tumor necrosis factor (TNF) receptor의 dimeric fusion인데, sepsis나 위중한 감염증과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

문에 대한 답을 얻을 것인가 하는 데에 달려 있다. 즉, confirming 단계에서는 “예/아니오”와 같은 대답을 얻으려고 하는데, 예를 들어 “이 약물이 효과를 보일 것인가?”와 같은 질문이다. 전형적으로 proof of concept study라고 하는 early phase II study나 최종적으로 허가 유무를 결정짓는데 결정적인 자료를 얻는 phase III clinical trial은 모두 confirming trial이다. 그러나, learning 단계에서는 말 그대로 약물의 특성에 관한 많은 ‘탐색’과 ‘학습’이 이루어지는데, 이들은 모두 ‘얼마나 (how much)’의 질문을 통해서 가능해진다. 예를 들어, ‘이 약물의 효과는 얼마만한 크기를 가질 것인가?’, ‘이 약물의 청소율은 얼마인가?’ 등이 모두 learning 단계에서 묻고 알아내야 하는 ‘얼마나’의 질문들이다. First-In-Human phase I study나 용량-반응 관계 또는 exposure-response relationship을 알기 위해 실시하는 후기 2상 임상시험 등은 모두 learning study들이나 것이다.

Confirming과 learning 단계를 구별하는 또 다른 요건은 어떤 분석법을 실시할 것인가 하는 것이다. Confirming 단계는 전통적인 가설 검정 위주의 통계 분석이 일반적으로 실시된다. 그러나 learning 단계에서는 그 성격상 개발 약물에 대한 탐색과 학습이 위주가 되어야 하므로, 전통적인 가설 검정 보다는 모델링이나 탐색적 자료 분석이 더 선호되는 자료 분석 방법이다.

문제는 bridging study가 learning study라는 데 있다. 즉, bridging study를 통해 알아내려고 하는 중요한 허가상의 질문 (key regulatory question)이 이미 다른 인종 등에서 입증된 약물의 유효성 및 안전성에 관한 정보를 ‘얼마나’ 또는 ‘어느 정도로’ 한국인에 외삽할 수 있는가 하는 learning question이기 때문이다. 따라서, bridging study에 대해 통계적 검정력이나 표본수, 유의성 등을 거론하는 것은 bridging study의 learning nature에 비추어 그다지 적절하지 못한 접근법이다.

4. 제언 및 결론

Bridging의 개념은 반드시 외국 임상자료를 다른 지역 또는 인종에게 적용하는 경우에만 한하지 않으며, 어찌 보면 의약품의 개발 과정 자체가 거대한 bridging science라고 할 만하다. 이러한 측면에서 미국 FDA에서 Effectiveness Guidance가 제안하는대로 의약품의 exposure-response relationship을 정립하고, 이에 근거하여 필요한 regulatory decision을 내리는 것은 과학적인 동시에, 필요 이상의 중복 임상 자료를 타 인종/민족 등에서 요구함으로써 중요한 의약품의 도입을 지연시키지 않으려는 ICH의 본 취지와도 부합한다고 필자는 믿는다. 집단 약동-약력 모델링 및 이를 이용한 임상시험 시뮬레이션을 이용하면 의약품의 exposure-response relationship을 잘 파악할 수 있으며, 필요한 정보를 효율적으로 생산해 낼 수 있기 때문에 외국 임상자료의 한국내 적용을 위해 더 많은 활용이 요청된다. 그러나, 어떠한 접근 방법을 취하든지, 기존의 가설 검정 위주의 통계 분석 방법은 bridging study의 learning 속성에 비추어 적절하지 못하다.

참 고 문 헌

1. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1351-7
2. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, Gilbert EM, Bristow MR, Cohn JN, Lukas MA, Young ST, Packer M; U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in

- patients with chronic heart failure. N Engl J Med 2001 May 3;344(18):1358-65*
3. Schwartz RS. *Racial profiling in medical research. N Engl J Med 2001 May 3; 344(18):1392-3*
4. Wood AJ. *Racial differences in the response to drugs—pointers to genetic differences. N Engl J Med 2001 May 3;344(18):1394-6*
5. The Food and Drug Administration. FDA Modernization Act, 1997 (available at <http://www.fda.gov/cdrh/modact97.pdf>)
6. The Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products. May 1998, CDER/CBER, FDA
7. Immunex Corporation. *Label of Enbrel (etanercept) 0311-03, May 1999*
8. Lebsack ME, Hanna RK, Lange MA, Newman A, Ji W, Korth-Bradley JM. *Absolute bioavailability of TNF receptor fusion protein following subcutaneous injection in healthy volunteers (abstract). Pharmacotherapy 1997; 17:1181-1189*
9. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. *The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. Ann Pharmacother 2000 Feb;34(2):161-164*
10. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. *Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm 1977; 5(5):445-79*
11. Aarons L. *Population pharmacokinetics : theory and practice. Br J Clin Pharmacol 1991; 32(6):669-70*
12. Kimko HC, Reece SS, Holford NH, Peck CC. *Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent(quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. Clin Pharmacol Ther 2000;68(5):568-77*
13. The Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. CDER/CBER, February 1999 (available at http://www.fda.gov/cder/guidance/1852fnl.pdf)*
14. Lee H, Kimko H, Rogge M, Wang D, Nestorov I, Peck CC. *Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis, Clin Pharmacol Ther, 2003 (Accepted for Publication)*
15. Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Nestorov I, Peck CC. *50 Mg Once Weekly Subcutaneous Regimen of Etanercept Will Yield an Overlapping Steady State Time-Concentration Profile with 25 mg Twice Weekly Dosing. Clin Pharmacol Ther 2002; 71(2): P90(available at http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=acp071p90&trueID=pdf_cp071p90&location=jcp020712&type=pdf&name=x.pdf)*
16. Sheiner LB. *Learning versus confirming in clinical drug development. Clin Pharmacol Ther 1997 Mar;61(3):275-91*