Pharmacokinetic/Pharmacodynamic 모델링의 개요: NONMEM® 소프트웨어를 이용한 Non-Linear Mixed Effects Modelling

경북대학교 의과대학 분자의학교실 및 경북대병원 임상시험센터

윤영란

=Abstract=

Overview of the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling: Non-Linear Mixed Effects Modelling using NONMEM®

Young-Ran Yoon

Department of Molecular Medicine, Kyungpook National University School of Medicine & Clinical Trial Center,
Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling links dose-concentration relationships (PK) and concentration-effect relationships (PD), thereby facilitating the description and prediction of the time course of drug effects resulting from a certain dosing regimen. This review gives some background information on PK/PD modeling and what non-linear mixed effects models are, why they can be useful in analysing repeated measures and what makes analysing such data challenging. NONMEM perform this kind of analysis, and will be reviewed briefly in this paper.

In all phases of preclinical and clinical drug development, application of PK/PD modeling concepts are potentially beneficial. And broader application of PK/PD concepts in clinical therapy will provide a more rational basis for personalized medicine.

Key words: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling, NONMEM.

서론

PK/PD 분석의 필요성

임상약리학 연구의 중요한 목적 중 하나는 약물의 용량-반응상관성의 정립이며, 용량-반응관계의 유전적 특성에 따른 개인차와 특정질환 및 노화 등에 따른 용량-반응 양상의 변동 등을 토대로 적정 약물요법의 가이드라인을 제시하는

것이다. 그러나 약물투여 후 약효의 출현은 흡수, 분포, 배설 등의 약동학(pharmacokinetics, PK)적 phase를 거쳐 수용체 부위에 전이된 약물이 수용체와의 상호작용을 통해서, 즉, 약력학(pharmacodynamics, PD)적 phase를 통하여 일어나기 때문에 단순한 약물 용량-반응의 검정을 시행하는 연구는 용량-반응의 체내 약효 출현까지의 단계적 특성의 파악 및 개체차의 주요 요인 분석(예, *약동학적 요인: 약물대사의 유전적

“이 논문은 2007년도 두뇌한국21사업에 의하여 지원되었음.”

교신저자: 윤영란

소속: 경북대학교 의과대학 분자의학교실, 대구시 중구 동인동 101 (우편번호: 700-422)

전화: (053) 420-4950 Fax: (053) 422-4950 E-mail: yry@knu.ac.kr

개인차, 노화, 신장 또는 간장 장애에 따른 약물 대사, 배설장애, *약력학적 요인: 약물 수용체의 친화력 및 수용체수의 개체차 또는 노화, 질환에 따른 이의 변화등)을 행할 수 없어 효율적인 약물요법의 지침을 제공하지 못한다.

그러므로 약동학/약력학적 (PK/PD) 특성을 동시에 평가, 분석하면 약물요법을 위한 핵심적인 정보들을 효율적으로 제공할 수 있다. 최근에는 신약개발의 모든 단계에서 이러한 PK/PD 모델링이 중요하게 사용되고 있다. 즉, 전임상 단계에서는 PK/PD 모델링을 이용하여 독성동태 자료를 해석하고, 생리학적 및 대비(allometric) 스케일을 통하여 인체에 외삽(extrapolation)하여 적용한다. 그리고 초기 임상시험에서는 용량-반응 관계 및 증량연구들을 해석하는데 도움을 준다.

본 종설에서는 PK/PD 모델링에 빈번하게 사용되는 모델들의 개념을 소개하고 이러한 모델에 fitting하는 NONMEM 이라는 프로그램에 대한 개요와 기본적인 알고리즘을 소개하고자 한다.

PK/PD 모델링의 디자인

약동학적 측면: 약물의 혈장농도의 시간적 경과를 흡수, 분포, 대사 및 소실의 약동학적 과정에 의해 결정된다. 약동학적 모델은 일반적으로 생리학적 및 통계학적 근거에 의한 compartment를 포함하여 디자인되는데, 이렇게 고안된 모델들이 대부분의 PD 모델에 비교적 쉽게 연결된다.

산출되는 파라미터의 정확도(precision)를 최대화하기 위해서는 실험 수행시, 약물 농도 및 효과를 빈전하게 측정할수록 좋다. 또한, 약물의

농도 및 용량은 PK/PD관계를 기술할 수 있도록 임상적으로 적절하고, 의미 있는 범위 안에 들어야 한다. 이를 위해서는 한 개인에게 2-3회의 용량을 투여한 후의 농도 및 효과를 측정할 수 있다. 혹은, 고용량 투여 후 매우 다른 농도에서 측정하기도 한다. 그러나 이 때 유해작용이 나타날 가능성과 결과치의 변이 폭이 더 커진다는 제한이 따른다.

한편, 농도 혹은, 효과를 측정한 것이 미리 고안되어 수행된 것이 아니거나, 제 3상 임상시험처럼 측정치가 많지 않을 경우에는 집단약동학적(population pharmacokinetics)으로 분석하는 것이 적합하다. 이러한 집단약동학적 분석을 통하여 약물반응에서 측정치의 큰 변이의 요인을 설명할 수 있고, 집단 내 소그룹에서 약물의 동태는 특이요인들 (나이, 체중, 임상시험 상황)에 의해 영향을 받음을 기술해 낼 수 있다. 이미 미국 FDA에서는 제약사들을 위하여 'Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics(1999)'라는 가이드라인을 제시하여 집단약동학적 분석을 신약허가 단계에서 권고하고 있다.

약력학적 측면: 약리학적 반응의 정도를 측정가능하다는 것이 PK/PD 모델링의 기본 전제이다. 즉, 측정된 효과가 임상적으로 적절하고 약물투여로 인해 직접 유발된 것이고, 이러한 측정이 이상적이라면, 연속성(continuity), 객관성(objectivity), 민감도(sensitivity), 반복성(repeatability)과 확실성(validity)이라는 조건을 만족해야한다. 일반적으로, 약물효과는 어떤 생리적 파라미터가 약물에 의해 각각의 약물 투여 전 값(혹은 기저치)과 비교하여 변화할 때 약효로 간주된다. PK/PD 분석은 약물농도-효과 관계를 정량화하는 것을 포함하며, 이상적으로는 작용부위 혹은 biophase 등 각각의 생물학적 수용체

시스템과 상호작용으로 역할을 수행하는, 약효 부위(effect site)의 약물농도를 측정하는 것이 이상적이다. 그러나, 대부분의 경우 이의 측정은 용이하지 않으므로, 빈번한 채혈(주로 혈장)을 통하여 biophase 및 항정상태가 아닌 때의 제한점을 극복할 수 있다.

PK/PD 분석의 첫 단계는 그들 약물농도와 약효 사이에 나타날 수 있는 지연(delay)에 주의하면서 약물농도-약효의 프로파일 모양을 찾는 것이다. 약효-농도 관계 시간적 순서로 plotting 하면 hysteresis loop가 나타나는 지 안 나타나는 지의 여부를 확인할 수 있다. Hysteresis loop는 한 점의 효과가 한 농도점 이상과 연결되는 상황으로, 좀 더 복잡한 시간-의존적 모델을 사용해야한다. 이런 현상이 없다면, 기본 PD 모델을 사용하면 된다.

항정상태에서의 PK/PD 모델들: 작용부위에서 활성물질의 농도가 일정하고 약력학적 파라미터가 시간에 따라 변하지 않는 시스템을 약동학적으로 항정상태(steady-state)라고 한다. 이는 긴 시간의 정맥주입(infusion)이나 반복투여에 의해 얻어지며, 여러 가지 기본 PK/PD모델의 농도-효과 관계를 기술하는 데 사용된다.

- 고정효과모델(fixed effect model): 고정효과 모델은 잘 알려진 비연속 효과 (quantal effect) 모델과 같이 logistic 회귀분석을 기초로 하는 통계적 접근법의 하나이다. 이 모델에 따르면, 어떤 약물의 한 농도는 통계적으로 가능한 한 개 ~ 수 개의 효과와 연관되어있다. 이를테면, 전신마취제의 임상효과는 지속적이기보다는 반응 대 무반응이라는 비연속적 결과이다. 이 상황에서 logistic 회귀분석은 농도-반응/무반응 관계를 도출하기 위해, 약물을 사용하고 난 후 50%의 피험자가 무반응일 때의 농도를 찾아내

는 것이다. 이 모델의 주 제한점은 완성된 효과-시간 프로파일이 있어야 한다는 것이다.

- 선형 모델(Linear model): 이 모델은 약물 농도-효과가 직접적 비례관계임을 전제로, 약효는 다음과 같이 나타내어진다.

$$E = S \bullet C + E_0 \text{ ----- (1)}$$

S 는 기울기이며, E_0 는 절편으로 된, 단 2 개의 파라미터로 구성된다. 약력학적으로, S 는 C 라는 약물농도 1-unit 에 의해 나타나는 효과를 말하며, E_0 는 약물이 없을 때의 E 를 나타낸다. 이 모델은 측정효과가 생리적 기저치(혈당, 혈압 등)와 함께 측정된 경우에 적용한다. 선형모델은 E_{MAX} 모델의 한 형태로, EC_{50} 보다 매우 낮은 농도에서의 분석에 해당한다. 그러므로 아래 식으로 나타낼 수 있다.

$$S = E_{MAX} / EC_{50} \text{ ----- (2)}$$

분명 이 모델의 장점은 선형 회귀분석으로 쉽게 파라미터를 구한다는 것이다. 그러나 반면, 농도가 증가해도 제한 없이 효과가 증가한다는 오류가 존재한다.

- Log-선형 모델(Log-linear model): 이 모델은 약물농도-약효 프로파일이 hyperbolic한 경우에 적용되며, 최대효과의 20-80% 구간에서의 log농도-약효 관계는 거의 선형으로 나타나는 모델이다. 그러므로, 이것도 마찬가지로 E_{MAX} 모델의 한 형태로 볼 수 있고, 아래의 식으로 나타낼 수 있다.

$$E = S \bullet \log C + E_0 \text{ ----- (3)}$$

여기서 S 와 E_0 는 선형모델에서와 같이 해석된다. 단지 차이는 S 가 $\log C$ 1-unit에 의한 변화를 나타낸다는 것이다. 이 모델의 분명한 단점은 $C = 0$ 일 때의 E 를 예측할 수 없을 뿐

만 아니라, 최대 효과를 예측할 수 없다는 제한점이 있다.

- E_{MAX} 모델: 약물-수용체 관계의 전통적인 원리로부터 나온 모델로써, 약효는 농도와 아래 식과 같은 관계식으로 나타낼 수 있다.

$$E = \frac{E_{MAX} \cdot C}{EC_{50} + C} + E_0 \quad \text{----- (4)}$$

여기서 E_{MAX} 는 유발 가능한 최대효과이고, EC_{50} 은 E_{MAX} 의 50%에 해당하는 약효를 유발하는 농도이고 E_0 는 E 의 기저치이다. E_{MAX} 모델은 약물이 전혀 없는 0 effect부터 최대 농도가 EC_{50} 이상의 농도까지, 광범위한 농도에서 농도-효과 관계를 기술하는 것이 가능하다. 따라서, 이 모델이 가장 많이 사용되는 PK/PD 모델이다.

- Sigmoid E_{MAX} 모델: 이 모델은 E_{MAX} 을 일반화한 것이다.

$$E = \frac{E_{MAX} \cdot C^{\gamma}}{EC'_{50} + C^{\gamma}} + E_0 \quad \text{----- (5)}$$

여기서 E_{MAX} , EC_{50} , E_0 는 E_{MAX} 모델과 같은 의미이며, γ 는 sigmoid factor 혹은 커브의 경사도에 대한 용어이다. 즉, $\gamma = 1$ 이면 hyperbolic 커브를 말하며, 이는 결국 E_{MAX} 모델인 셈이다. $\gamma > 1$ 인 경우 더 가파른 커브를 의미하며 $\gamma < 1$ 인 경우 좀 더 완만한 커브를 의미한다.

비항정상상태와 시간-의존적 PK/PD 모델:

- 비항정상상태, 시간-의존적 모델: 1회 투약 후의 비항정상상태나 PD 파라미터가 시간 따라 변하는 상황에서는 상기한 기본적인 PK/PD 모델로는 약물농도-약효 관계를 설명할 수 없다.

농도-효과 자료가 시간적 순서로 연결되어 있는 경우 hysteresis loop을 정의하는 것은 가능하고, hysteresis loop는 시계방향 혹은 반시계 방향으로 다 가능하다. 만약 반시계방향 커브가 존재하여 효과가 느리게 나타난다면 peak 에 늦게 도달하고 혈장농도보다 좀 더 지연되어 나타난다. 이를 설명하기 위한 수많은 약력학적 기전들이 제안되어 있다. biophase 로의 분포가 속도 제한적(rate-limiting)이라면, 약동학적 biophase 분획은 측정된 농도-약효 사이의 비평형(disequilibrium)을 설명하는데 사용될 수 있다.

- Effect compartment 모델: 간접적으로 PK/PD를 link 하는 모델에서 중요한 개념적 전진으로 효과의 시간경과로써 약물이 effect site로의 속도를 정의하는데 사용될 수 있다는 것이다. 이 개념은 PK 분획모델에 추가적인 분획으로 추가된 이론적 effect-분획이므로, effect site의 활성약물농도를 나타낸다. 이는 PK 모델과 1차 함수로 연결되고 건너오는 약물량은 무시할만하다. 그러므로 central 및 effect 분획간의 이동 속도상수는 역시 무시할만하다. 따라서, 혈장농도와 효과간의 평형이 시간-의존적 측면이 Keo 의 속도상수의 1차 함수로 정의될 수 있다. 이 상수는 약물이 Kie 분획으로 1차 함수로 들어가서 평형을 이루고 effect 분획에서 바가역적으로 사라지는 것을 의미한다.

이것은 수학적으로 아래의 미분방정식으로 나타내어진다.

$$dC_e dt = K_{eo} \cdot (C_p - C_e) \quad \text{----- (6)}$$

C_p , C_e 는 혈장 및 effect compartment내의 약물농도를 나타낸다. 비록 semiparametric 및 non-parametric PK 모델은 시간에 다른 C_p 에 fitting해서 PK 파라미터를 얻고, 동시에 PD모

델의 시간-효과 자료로부터 K_{eo} 를 구한다

- 생리적 간접모델 (*physiological indirect response model*): 혈장농도와 효과 사이의 연장(delay)가 있으면 약물반응의 간접 기전의 하나로 설명된다. 간접 반응모델은 약물작용이 측정 효과의 임상적 표현의 한가지로 포함된 생리적 과정을 억제하는 것으로 구성된 경우에 적용된다.

그러므로, 기전이 최소한 일부라도 알려져 있어 PK/PD 연결이 수많은 생리적 기전을 중심으로 추론된다. 최종 작용점을 고려하여 약물이 존재하지 않을 때, 시간에 따른 반응의 변화는 아래의 식으로 나타내어진다.

$$dR/dt = k_{in} - k_{out} \cdot R \quad (7)$$

이 때, k_{in} 은 반응이 나타나는 0-차 속도상수이고, k_{out} 은 반응이 소실되는 1차 속도상수에 해당한다. k_{in} 이든 k_{out} 이든 모두 약물에 의해 억제되거나 자극되며, E_{MAX} 유사 모델에 의해 매개되는 네 가지의 sub-모델이 개발되어 있다.

즉, k_{in} 의 억제는 아래 수식을 따른다.

$$dR/dt = k_{in} \cdot I(t) - k_{out} \cdot R \quad (8)$$

한편, k_{out} 의 억제 시에는 아래 수식이 적용된다.

$$dR/dt = k_{in} - k_{out} \cdot I(t) \cdot R \quad (9)$$

그리고, k_{in} 이 자극되는 경우는 아래와 같다.

$$dR/dt = k_{in} \cdot S(t) - k_{out} \cdot R \quad (10)$$

k_{out} 이 자극되는 경우 아래와 같다.

$$dR/dt = k_{in} - k_{out} \cdot S(t) \cdot R \quad (11)$$

이들은 $I(t)$ 는 억제, $S(t)$ 는 자극의 기능을 가진 용어이고 아래 수식으로 나타내어짐을 전제로 한다.

$$I(t) = 1 - \frac{C(t)}{IC_{50} + C(t)} \quad (12)$$

$$S(t) = 1 + \frac{E_{MAX} \cdot C(t)}{EC_{50} + C(t)} \quad (13)$$

IC_{50} 는 최대효과(E_{MAX})의 50%를 억제하는 농도, EC_{50} 는 최대효과의 50%가 나타나는 농도에 해당한다. 이들 생리적 간접 반응모델은 근이완, 생성 및 분비, 매개체(mediator)의 방출, 세포의 이동, 효소의 억제나 불활성화 등에 대한 연구에 적용되고 있다.

개별 혹은 집단적 분석:

모델구조를 선택하면 다음 단계로, 집단의 평균값과 개체간의 변이를 추정한다. 즉, 어떤 용량을 투여 후 시간에 따른 농도 변화를 모델에 적용하여 기술하게 된다.

예를 들면, 정맥주사가 아닌 경우, 흡수속도상수(K_a)와 분포용적(V) 및 청소율(CL)에 대하여 i 피험자의 t 시각의 혈장 농도를 다음과 같이 기술되는 모델에 적용하고자 한다.

$$Cp_i(t) = \frac{Dose_i K_a}{V_i(K_a - CL_i/V_i)} \left\{ \exp\left(\frac{CL_i}{V_i} t\right) - \exp(-K_a t) \right\}$$

----- (14)

이 식을 이용하면 어떤 피험자의 t 시각의 측정농도는 다음과 같다.

$$obs.Cp_i(t) = f\{K_a, V_i, CL_i, Dose_i, time\} + \varepsilon$$

----- (15)

이 때, $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2_w)$ 은 피험자의 (within-subject)의 임의의 변수(random variability)에 해당하며, 수식(14)에서, $f\{\cdot\}$ 함수 형태로 주어진다.

전통적으로 PK/PD 모델링에서 변이(variability)는 피험자간(inter-individual) 및 피험자내(intra-individual) 변이로 분석된다. 혼합효과 모델의 계층적 특성은 먼저 피험자간의 변이를 설명하기 위해 공변량(covariate)을 이용하여 $f\{\cdot\}$ 함수를 정의한다. 예를 들면, 청소율이 체중에 의해 영향을 받는다면, 아래와 같이 나타내어진다.

$$CL_i = g\{BodyWeight\} + \eta \text{ ----- (16)}$$

이 때, 피험자 간 변이는 아래와 같다.

$$\eta \sim N(0, \sigma^2_B) \text{ ----- (17)}$$

이는 선형 혹은 비선형 $g\{\cdot\}$ 함수는 체중과 청소율 간의 함수를 가리킨다. 이는 선형 혹은 비선형이며 연구 피험자군의 측정된 체중 범위에 의존적이다. 즉, 체중이라는 공변량을 이용하여, 선형혼합효과 모델을 이용하여 약물 청소율의 피험자간 변이를 기술한 것이다.

한편, 피험자내의 변이(residual variability)는 다양한 환경에러만이 아니라, 분석, 약물투여, 채혈에러 및 구조적 모델(structural model)이나 미분방정식의 잘못된 정의나 추정도 포함하고 있다. 그러므로 이들 에러는 직접 측정한 오류의 직접적 반영이라고 보지는 않는다. 즉, 잘못된 투약정보, 채혈정보 뿐 아니라 구조모델(structural model)의 오류도 포함하는 독립적인 잔류오류(residual error) 인 것이다.

비선형 혼합효과모델에서 우리는 이들 모델들의 모든 파라미터를 동시에 분석하는 시도를 하고, 이러한 fitting을 통하여 모든 피험자들에게 적합한 최적의 비선형 모델을 찾아낸다. 즉, 각 개인에게 적합한 약물청소율같은 PK 파라미터 안에서 가능한 변이의 원인을 설명함으로써 개인에게 최적의 fitting을 찾아나가는 과정이다.

PK/PD 모델들에 fitting할 때 어려움은 likelihood 최대화 단계에서의 통합(integration)이 분석적으로 쉽지 않다는 것이고, 이 문제를 해결하기 위해 여러 가지 소프트웨어들이 소개되어 있다. 이들 소프트웨어의 대부분은 피험자간의 랜덤효과를 '0' 으로 고정한 직선화 기법을 제공하고, 일부는 부가적으로 숫자적 통합 또는 단순화 방법을 제공하고 있다. 이 들 중, NONMEM®은 PK/PD 모델링의 가장 근본적이고 핵심적인 표준프로그램이라 할 수 있다. 이는 매우 다양한 batch로 조작 실행한다는 강점이 있고, 입력 데이터 세트에 정해진 형태가 요구되고 이를 입력하기에 기본적인 분석시간이 많이 소요된다는 제한이 있다. 다행스럽게도 국내 연구자들은 배 (2006) 가 개발한 'Data Prep'이라는 프로그램을 이용하여 비교적 손쉽게 데이터 파일을 생성하고 있다. 이 프로그램을 이용하면, 피험자의 신체정보 대한 자료, 약물농도 자료 및 약물투여 등의 자료로 세 개의 파일을 따로 작성한 후 Data Prep으로 통합하여 최종 분석용 파일을 생성해낸다.

한편, NONMEM 분석에 대한 검증을 위한 진단용 그래프들은 라인-인쇄기 방식으로 되어 있어 다른 그래픽 프로그램으로의 호환성이 뛰어나고, NONMEM 이용자들은 일반적으로 추가적인 분석을 하거나 NONMEM으로부터 플롯을 가져오기 위해 혹은 모델을 진단하기 위해 S-Plus 같은 외부 프로그램을 사용하기도 한다.

NONMEM에서 기본 모델이 어떻게 프로그램되어 있는지 그리고 어떻게 사용하는지를 배우는 것은 어렵지 않다, 그러나 수많은 주의사항과 요령은 많은 경험과 혹은 기존 선행연구들의 코드로부터 습득해야한다. 그럼에도 불구하고 NONMEM이 집단 PK/PD모델을 fitting하는데

여전히 가장 유연성을 가지는 프로그램으로, 향후에도 가장 많이 사용되고 점점 그 사용인수도 늘어날 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. 배균섭 외. 대한 임상약리학회 NONMEM workshop, 2006
2. Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;36(4):255-264
3. Boxenbaum H, DiLea C. First-time-in-human dose selection: allometric thoughts and perspectives. *J Clin Pharmacol* 1995;35:957
4. CDER, CBER, FDA. Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, 1999
5. Csajka C, Verotta D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: history and perspectives. *J of Pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 2006;33(3):227-279
6. Dayneka NL, Garg V, Jusko W. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic response. *J Pharmacokin Biopharm* 1993;21:457
7. el-Masri HA, Thomas RS, Benjamin SA, Yang RS. Physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of chemical mixtures and possible applications in risk assessment. *Toxicology* 1995;105(2-3):275
8. Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:429
9. Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit* 22(17-18):354-365, 2000
10. Levi G. Predicting effective drug concentrations for individual patients: determinants of pharmacodynamic variability. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:323
11. Lieberman R, McMichael J. Role of pharmacokinetic-pharmacodynamic principles in rational and cost-effective drug development. *Ther Drug Monit* 1996;18(4):423
12. Meibohm B, Derendorf H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD) modeling. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(10):401
13. Sheiner LB, Beal SL (Eds) NONMEM users guide. GloboMax LLC: Hanover, MD, 1989- 1998
14. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25: 358
15. Smith MK. Software for non-linear mixed effects modeling: a review of several packages. *Pharmaceutical statistics* 2003; 2:69-75
16. Steimer JL, Ebelin ME, Van Bree J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data and models clinical trials. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993;18:161
17. Perez-Urizar J, Granados-Soto V, Florese-Murrieta FJ, Castaneda-Hernandez G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: Why ? *Archives of Medical Research* 2000;31:539-545
18. Tornøe CW, Overgaard RV, Agerso H, Nielsen HA, Madsen H, Jonsson EN. Stochastic differential equations in NONMEM: Implementation, application, and comparison with ordinary differential equations. *Pharmaceutical research*, 8(22), 2005:1247-1257
19. Van Peer A, Snoeck E, Huan ML, Heykants J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in phase I/phase II of drug development. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18:149
20. van Schaick EA, de Greef JH, Ijzerman AP, Danhof M. Physiological indirect effect modelling of the antilipolytic effects of adenosine A1-receptor agonists. *J Pharmacokin Biopharm* 1997;25(6):673