

臨床藥理學會誌 第17卷 第1號 2009
Kor J Clin Pharmacol Ther 2009;17(1):27-34

가교자료 생성을 위한 약동학 시험

연세대학교 의과대학 약리학교실 및 세브란스병원 임상약리학과

정재용

Pharmacokinetic Study for Bridging Data Package

Jae Yong Chung

Department of Pharmacology College of Medicine Yonsei University, Seoul, Korea

1. 가교를 위한 약동학 자료

우리나라 가교제도의 근간이 되는 ICH-E5 가이드라인은 전문가 그룹을 결성하여 일본에서 첫 논의를 시작한 지 6년 만에 20번의 개정을 거듭하여 1998년에 공포되었다. 처음에는 상황에 따른 선별도(triage) 개념에서 출발하여 논의를 거듭하며 가교(bridging)의 개념이 도입되었고, 각국의 규제요건을 충족하는 자료와 가교시험으로부터 얻은 자료를 구분하기 위한 개념도 도입되었다. 이렇듯 ICH 가이드라인 중에 가장 까다롭고 어려웠던 합의가 가능했던 요인 중의 핵심은 임상시험의 질 보증이 전제되어야 한다는 것과 완전한 임상자료 패키지(Complete Clinical Data Package, CC DP)의 개념이다¹⁾. CC DP는 새로운 지역의 규제요건을 만족하는 외국의 임상시험 데이터로, 규제당국이 불충분하다고 판단했을 경우 실시 장소를 불문하고 추가 시험을 요구할 수 있다. 새로운 지역의 규제요건을 만족하려는 완전한 외국 임상

자료가 있는 경우, 이 자료가 새로운 지역의 거주민에게 외삽(extrapolation)될 수 있는가에 따라 허가의 가능성이 결정되고, 이러한 외삽 가능성을 추가로 실시되는 가교시험(bridging study)에 의해 생성된 자료로 판정한다는 것이다.

ICH-E5의 용어 정의에 따르면 이러한 CC DP는 기본적으로 새로운 지역에서의 약동학(pharmacokinetics, PK) 자료가 포함되어야 한다. 가교시험은 외삽을 허용하기 위하여 새로운 지역에서 수행되는 부가적인 시험으로서 약력학(pharmacodynamics, PD) 또는 효능, 안전성, 용량, 용법에 관한 임상 자료(clinical data)를 생성하기 위함이 주된 목적이고, 이때 추가적으로 약동학적 정보가 포함될 수 있다. 따라서 본래의 취지를 살리자면 가교를 위한 임상시험의 형태로 약동학 시험이 독립적으로 존재한다는 것 보다는, 적절한 가교시험 설계를 위해 약동학 자료가 기본적으로 필요한 것으로 이해하여야 한다. 약동학 및 약력학은 인체의 약물반응 평가를 위해 동시에 고려되어야만 하

본 연구는 2008년도 연세대학교 신진교수연구비의 지원에 의해 이루어졌음
 교신저자: 정재용
 소 속: 연세대학교 의과대학 약리학교실 및 세브란스병원 임상약리학과
 주 소: 서울 서대문구 성산로 250, 연세대학교 의과대학 약리학교실
 전화번호: (02) 2228-1739, FAX: (02) 313-1894, E-mail: jychung@yuhs.ac
 접수일자: 09. 05. 14 심사일자: 09. 05. 28 게재일자: 09. 06. 04

므로 가교시험으로 약력학 또는 비교임상시험을 수행하더라도 추가적인 약동학 관찰을 포함하여 보다 정밀한 분석을 가능하게 하는 것이 바람직하다.

가교를 위한 약동학 자료는 다음과 같이 4가지의 형태로 구분될 수 있다.

1. 외국 임상자료에 포함되어 있는 새로운 지역 주민의 약동학 자료
2. 새로운 지역의 규제요건 만족을 위해 추가로 요구되는 약동학 자료
3. 새로운 가교시험으로 선택되는 약동학 시험의 자료
4. 새로운 가교시험으로 약력학시험 또는 임상적 유효성 확증에 대한 시험이 선택되는 경우 추가로 얻을 수 있는 약동학 자료

새로운 지역에서 약물의 허가를 위한 CCDP 를 위해 그 지역의 규제 요건을 만족시키는가? 외국의 임상자료를 외삽시킬 수 있는가? 에 따라 추가 임상시험 또는 가교자료 생성을 위한 가교시험을 실시할 수 있다. 약동학 자료는 이러한 두 가지 형태 모두 해당 될 수 있다. 일본의 경우 새로 수행되는 약동학 시험은 가교시험이라기 보다는 CCDP 만족을 위한 추가 임상에 더 가깝다. 일본에서 2005년까지 26개의 가교 전략을 통해 도입한 약물을 살펴본 결과 일본인의 약동학 자료는 모든 경우에 포함되어 있으며, 이중 21개의 약물은 기존 CDP에 일본인의 약동학 자료가 이미 독립적으로 포함되어 있었으며, 가교시험과 별도로 새로운 약동학 시험을 실시한 경우가 10건 이었다²⁾.

2. 가교를 위한 약동학 자료의 필요성

우리나라에서 가교 제도를 도입한 지 8년여 시

간이 지났고, 어느 정도 경험이 축적되어 가교자료 평가를 위한 가이드라인이 발간되었지만³⁾, 개별 약물마다 가교 전략을 위해 약동학 시험을 실시하고 자료를 평가하는 데에 있어 개별적 접근이 필요하고 전문가의 의견을 수렴해야 할 경우도 있다. 일본과 같이 우리나라에서도 가교를 위해 약동학 자료를 필수적으로 요구해야 하는 가의 문제도 여전히 논란이 있다. 약동학 시험은 가교 도입 초창기에 허가 전략을 위해 선택되는 일이 있었으나, 최근에 이러한 경향은 줄어들었으며, 약동학 시험만을 가지고 외국자료를 외삽할 수 있는 조건은 상당히 제한적이라고 할 수 있다. 가교자료는 탐색적 특성을 갖는 자료로서 약물의 도입여부, 적용방법, 추가 임상 필요 여부 등에 관련된 논리적 판단을 위한 근거를 제공해줄 수 있어야 한다. 따라서 용량-반응 형태의 임상시험이나, 확증형 임상시험의 경우에도 결과의 올바른 해석과 판단을 위해서는 근거가 되는 기본적인 자료가 필요하고 약동학 자료가 이에 해당한다고 할 수 있다. 예를 들어, 우리나라에서 어떤 약물의 가교전략으로 확증형 임상시험을 수행하였는데 외국에 비해 유의하게 열등한 효능을 보였다고 하자, 만약 약동학 자료가 없다면 약물 농도가 낮았기 때문인지, 용량-반응 관계를 고려하여 용량을 증가시키면 유효한 효과를 보일 수 있을 가능성이 있는지, 증량을 한다면 얼마 정도로 할 지 등에 대한 해석을 할 수 없는 상황이 된다. 따라서 대부분의 경우 가교를 위한 자료에 한국인으로부터 얻은 약동학 자료 또는 이에 상응하는 자료(일본인, 중국인 등의 자료로 갈음할 수 있는 경우)가 기본적으로 포함되는 것이 합당할 것으로 사료된다. 특히 대사를 많이 거치는 약물이나, 주로 서양인을 대상으로 개발된 약물은 필요성이 더욱 클 것이다.

3. 민족간의 약동학적 유사성

민족적 내적 요인에 따라 민족간에 약동학적 차이를 보이는 경우는 흔히 알려져 있으며 주로 동양인과 서양인간에 더욱 클 것으로 생각해 볼 수 있다. ICH E5의 초기 논의를 위한 기초자료로서 일본의 의약품제조협회(Japanese Pharmaceutical Manufacturer's Association, JPMA)가 제공한 자료를 분석한 결과에 의하면, 65개의 다양한 치료영역의 약물 중에 35개의 약물이 세 지역에서 동일한 용량으로 사용되고 있으며 이 중 혈중농도 곡선하면적(AUC), 최고혈장농도(Cmax)가 2배 이상 차이 나는 경우는 각각 5건, 4건 이었다. 이러한 결과로부터 약물 동태의 민족간 차이는 각 민족 내 개체간 차이보다 크지 않을 것 이라는 인식이 있었다¹⁾.

국내에서 이러한 체계적인 자료는 부족하나, 한 기관에서 수행된 가교자료를 위한 약동학 시험 분석 결과에 의하면, 총 9개의 약물에서 외국인과 한국인의 약동학 파라미터의 평균값 차이는 모두 2 배 이내였으며, 약물의 특성에 따라 대사를 많이 거치는 약물이 신장으로 주로 배설되는 약물에 비해 민족간 차이가 유의하게 더 크다는 결과를 보여주었다⁴⁾.

일본인, 외국거주 일본인 1, 3세대, 한국인, 중국인, 서양인을 대상으로 CYP450 대사 효소들의 유전적 변이와 약물대사능력의 차이를 살펴본 결과 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 대사 효소는 유전적 요인의 영향이 있었으나 독립적인 민족적 요인은 없었다. 또한 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4/5는 유전적, 민족적 요인의 영향이 유의하지 않았다. 각 대사 효소 유전자의 각 일배체형(allele)들의 빈도를 일본인에 대하여 비교해 본 결과, 한국인과 중국인은 거의 차이를 보이지 않은 반면 서양인은

15개의 유전형에서 빈도의 차이를 보였다⁵⁾. 이러한 아시아인에서 CYP의 유전적인 유사성은 기존의 보고와 일치한다. 인간 유전체의 대립 유전자형(haplotype)과 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)의 빈도와의 관계를 민족 사이에 비교한 보고에서, 중국인(북경 거주)의 한(漢)족과 일본인(동경 거주)은 빈도 관계가 상당히 유사하였고, 백인이나 아프리카인과는 분명히 다르게 나타났다⁶⁾.

4. 약동학 시험의 설계

외국자료의 외삽을 위해서 두 집단간에 기본적인 약동학적 자료가 유사한지를 평가하는 것이 중요하다. 또한 새로운 인구집단에서 기존의 약동학 자료가 존재하지 않는 경우 해당 민족의 약동학적 특성이 어떠한지를 탐색하는 목적을 충족해야 한다. 이러한 목적을 가지고 비교의 대상이 되는 기준에 수행되었던 외국의 약동학 시험과 가능한 유사한 형태로 디자인하되 약동/약력학적 파라미터의 변이계수(coefficient of variation)을 고려하여 검정력 분석을 통해 피험자 수 산출을 시도해 볼 수 있다. 또한 기존의 약동학 모델이 잘 정립되어 있고 약동학 파라미터에 영향을 미치는 공변량(covariate)도 알려져 있는 경우에는 시뮬레이션을 적용하여 다양한 경우에서 피험자 수 산출과 디자인을 시도해 볼 수 있다. 시험 용량군은 적어도 3 개 이상의 용량군을 설정하는 것이 바람직한데, 약동학적 비선형성을 확인해 볼 수 있기 때문이다. 약동학적 비선형성은 주로 높은 약물 용량, 반복투여에 의한 대사체 축적 또는 생리학적 기능 변화 등의 원인으로 대사나 배설 능력이 포화 되어 일어나는 경우가 많고, 약물농도의 비선형적 증가를 유발하여 치료적 용량을 예측하기 어려운

임상상황, 약물 부작용발생 빈도의 증가 등의 문제점을 야기하므로 이를 구체적으로 확인하는 것이 중요하다. 따라서 약동학 시험 설계 시 내약용량을 고려하여 가능한 높은 용량군을 포함하여야 하고, 경우에 따라 1주 이상의 반복투여도 필요할 수 있다.

5. 약동학 결과의 평가 및 해석

약동학 결과를 위해 우선 약동학 파라미터에 대한 정량적인 비교 분석을 하게 된다. 주로 약물의 체내 노출 정도를 반영하는 혈중농도공선하면적(AUC), 흡수속도를 반영하는 최고혈장농도(Cmax) 등의 파라미터를 외국임상자료의 주요 인구집단으로부터 나온 결과와 비교 분석하지만, 유사성에 대한 표준적인 평가기준은 확립되어 있지 않다. 유사성 평가를 위해서는 평균값에 대한 통계적 검정(예, t-test)을 실시하여 차이가 존재하는지 여부만을 보는 것 보다는 약동학 파라미터의 신뢰구간을 제시하여 구간별 비교를 하는 것이 바람직하다. 흔히 생물학적동등성 평가에서 적용되는 평균값 비율의 점 추정치와 신뢰구간으로 비교하게 되지만, 외국자료의 집단 내 변이계수를 고려해야 하고, 두 집단간에 다른 변이 정도를 포괄적으로 반영하여 평가하기 어렵고, 임의의 동등성 범위를 설정하여 검정하는 것도 쉽지 않다. 결국 약물의 특징, 대상질환, 약물의 유효농도, 치료용량범위 및 용법, 약동-약력-반응 관계를 고려한 포괄적이고 종합적인 판단을 해야 한다.

여러 가지 분석을 통해 약동학적 차이를 발견하면 이러한 약동학적 차이가 얼마나 임상적 효능과 안전성에 영향을 줄 것인지 해석하는 것이 중요하다. 이때에는 약력학 곡선, 치료지수, 대상질환 등을 고려하여 용량변경의 필요성에 초점을 두

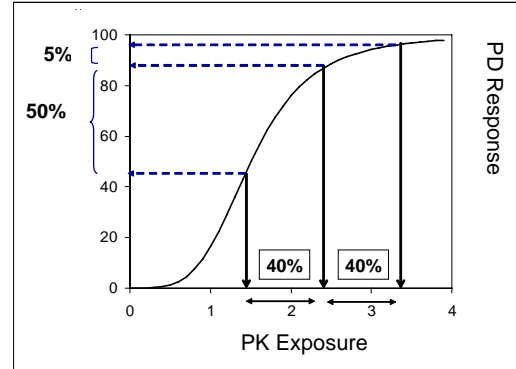


그림 1. 약력학 곡선의 경사에 따른 약동학 차이의 약력학 반응에 대한 민감도 차이

어 해석한다. 예를 들어 두 지역간에 40% 정도의 약동학적 차이가 발생하였다고 가정하면, 약력학 또는 독성효과 곡선의 가파른 부분에 있는지, 완만한 부분에 있는지에 따라 약력학적 반응의 차이가 50% 또는 5%로서 10배 정도 차이가 날 수 있다(그림 1).

통계적 분석 방법 적용은 일반적으로 가설을 검정하기 위함이므로 가교시험에 대하여는 다음의 사항에 대하여 과학적으로 타당한 근거가 마련되어야만 분석의 의미가 있을 것이다⁷⁾.

- 1) 민족적 요인의 감수성에 대한 평가
- 2) 가교시험의 필요성 평가
- 3) 가교시험의 본질과 형태 결정
- 4) 가교자료에 근거한 유사성의 평가기준.

1)~3)의 항목은 논의를 통하여 개별 약물의 특성에 맞추어 공통된 결론을 도출하기가 비교적 용이하나, 4)의 경우 1)~3)의 내용이 집약되면서 정량적 기준을 제시해야 하므로 설정이 쉽지 않다. 그러나 이러한 평가기준에 대해 각 약물 군별로 설정하는 논리적 과정에 대한 공감대를 마련해 보는 것이 약동학적 유사성 평가에 있어 의미가 있을 것이다.

약동학적 파라미터를 가지고 신뢰구간을 제시

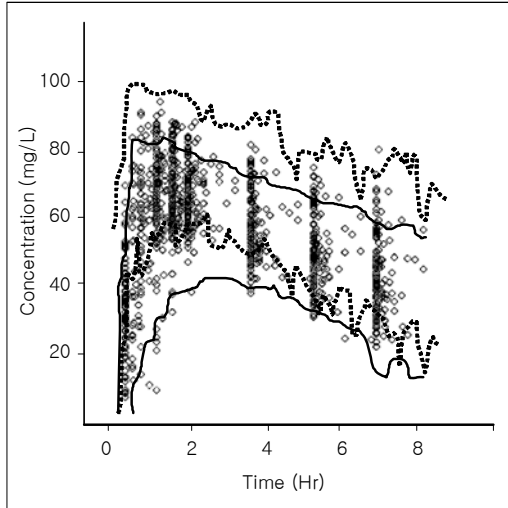


그림 2. 서로 다른 두 지역에서 약물농도 예측 구간의 예 (실선: 지역 1, 점선: 지역 2, 점: 실측치)

하여 비교하는 것은 평균값의 비교로서 개별약물 농도가 어떻게 달라지는 지에 대한 프로파일을 볼 수 없다. 이러한 단점을 극복하려면 일종의 시각적 예측점검(visual predictive check)으로서 시간에 따른 약물농도 값들의 예측구간(prediction interval)을 제시해 볼 수 있다. 이것을 이용하여 두 집단간 약물농도의 분포가 어느 정도로 겹치는지, 약물농도곡선의 양상이 어떠한지를 가늠해 볼 수 있다. 이는 특히 약동-약력학 모델링이 가능한 경우 약물 효과에 대한 경시적 추이를 볼 수 있기 때문에 더욱 유용하다. 이를 위해서는 두 집단에 대한 약동학 모델이 존재하여야 하고 개체간 변이를 고려하여 집단 약동학 모델 구축을 위해서는 뒤에서 언급할 비선형혼합효과모형 분석법이 유용하다. 일련의 검증과정을 거쳐 확립된 최종 모델을 가지고 두 집단에서 각각 충분한 수의 반복적인 시뮬레이션(수백 회 이상)을 실시하여 원하는 percentile의 예측구간을 생성하게 되고, 그림 2와 같이 확인이 가능하다.

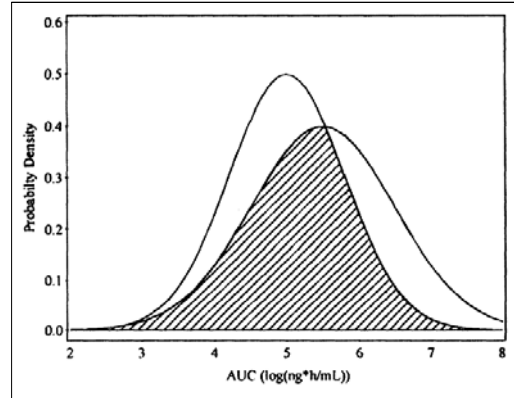


그림 3. 약동학 파라미터의 서로 다른 변이를 가진 정규분포를 가정한 두 집단의 Overlap Coefficient (OC; shaded area)⁸⁾.

6. 약동학 파라미터 평가의 새로운 이슈

약동학 등 파라미터의 두 집단간 유사성을 정량적으로 파악하기 위한 시도가 여러 방면으로 고안되고 있는데 그 중에서 일종의 집단 동등성 평가의 개념으로, 약동학 파라미터를 대상으로 두 집단에서 분포 정도가 겹치는 것으로부터 동등성보다는 유사성을 평가하는 Overlap Coefficient (OC)방법을 적용해 볼 수 있다. 이것은 두 집단의 파라미터에 대한 확률밀도함수의 겹쳐지는 부분의 넓이를 구하여 0~1사이의 값으로 제시하는데, 분포를 가정하지 않는 비모수적인 방법(kernel density fixed bandwidth 법)이 더 견고하다. Bootstrap 법으로 충분히 많은 수의 복원 추출을 반복하여 OC를 구하면 OC의 신뢰구간을 얻을 수 있으며 95% 신뢰구간의 하한선이 기준점(예를 들어, 0.6) 이하가 되면 유사성이 떨어진다고 분석하는 것이다⁸⁾.

이러한 방법은 직관적으로 이해하기 쉬우나, 유사성의 평가기준 설정이 확립되어 있지 않고, 계산과정이 복잡하며, OC에 미치는 공변량에 대한

분석방법이 정립되어 있지 못하다는 단점이 있다.

두 민족간에 유의한 약동학적 차이가 발견되더라도 대개의 경우 체중, 연령, 성별과 같은 인구학적 요인에 의한 경우가 많고, 두 민족간에 차이를 보이면서 약동학적 파라미터에 영향을 줄만한 관찰 가능한 변수가 있다면 이에 대한 분석이 선행되어야 한다. 약동학에 미치는 여러 가지 요인의 영향에 대한 평가를 위해서 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)을 실시해 볼 수 있으나, 이 경우 유의한 결과를 얻기 위해서는 상당히 많은 수의 피험자가 필요하며 다양한 분석이 어렵다. 이것을 극복할만한 방법으로 최근 집단 약동학 분석에서 보편화된 비선형혼합효과모형(Nonlinear mixed effect modeling, NONMEM)을 이용한 분석을 적용해 볼 수 있다. 비선형혼합효과모형은 약동학 모형과 같은 비선형 특성을 같은 구조 모형을 구성하는 파라미터와 이것들의 개체간 무작위 변이 및 종속변수 측정치의 오차를 동시에 혼합 효과로서 one stage로 분석하기 때문에 인구 집단을 대표하는 파라미터의 값과 개체간 변이를 보다 현실성 있는 값으로 예측할 수 있고, 다양한 공변량(covariate) 분석이 가능하다. NONMEM을 적용하면 디자인이 다르거나, 분석기관이 다르거나, 외국 또는 아시아의 산재되어 있는 자료를 통합하여 분석이 가능하며 공변량 효과를 모델링을 통하여 기전적으로 분석해 낼 수 있다. 실제로 최근 민족간 차이를 발견하기 위해 약동, 약력학 모델링을 사용한 사례가 적지 않게 보고 되고 있으며⁹⁻¹²⁾, 약동학 시험뿐 만 아니라 용량-반응 시험, 확증형 임상시험의 설계 및 분석에도 매우 유용하게 사용될 수 있다.

또 한가지 개발도상국에서 흔히 접할 수 있는 문제로서, 오리지널 약품이 해당 국가에서 더 이상 시판되지 않는 상황에서 후발 제네릭 약품이

허가 받고자 하는 경우가 있다. 이 경우 새로운 지역에서 출시하려는 후발 제네릭 약품은 가교의 개념을 적용하여 원 개발 지역에서 출시된 선발 제네릭 약품으로 생물학적동등성(생동성)시험을 실시해야 한다. 즉, 새로운 지역에서 선발과 후발 제네릭끼리 생동성을 실시한 자료를 바탕으로 원 개발 지역에서 사용한 오리지널 약품과 선발 제네릭과의 생동성 자료를 새로운 지역에 외삽시키는 것이다. 이때에는 별도의 통계적 접근으로 새로운 지역에서 생동성 시험 수행에 대한 표본 수를 산출해야 한다. 이 경우 약물의 변이계수에 따라 피험자수가 기하급수적으로 증가하는 단점이 있다¹³⁾.

7. 제 언

최근 신약의 임상개발 전략도 개발단계에서부터 다 국가 임상시험을 실시하여 전세계적으로 동시에 허가를 신청하는 전략을 취하고 있으므로 가교를 통하여 임상개발이 끝난 외국자료를 도입하는 경우는 점차 감소할 것이다. 다국가 임상시험의 증가에 따라 앞서 언급한 한.중.일의 유전적 유사성에 근거하여 이 지역을 하나의 지역으로 보고 상호 임상자료를 공유하는 방법이 모색되고 있다¹⁴⁾. 특히 약동학적 특성은 내인적 요인이 크게 차지하는 바, 신체적 유전적으로 유사한 3국간 자료를 공유할 가능성이 가장 크다고 할 수 있다. 이러한 점은 보다 효율적인 가교전략을 취할 수 있게 되어 가교제도의 기본적인 취지인 불필요한 임상시험의 중복을 피하고 새로운 지역의 환자들에게 효과적인 치료제를 빨리 접하게 하려는 목적을 달성하는데 기여할 것이다.

약동학 자료는 대부분 초기 임상단계에서 얻어지나, 최근 후기 임상단계에서도 환자를 대상으로

약동학적 특성을 파악하고자 많은 피험자 대상으로 소수의 채혈을 실시하여 집단약동학 분석을 하는 경우가 증가하고 있다. 따라서 다국가 임상을 통해 한국인을 포함한 다양한 민족의 피험자로부터 약동학 자료를 모을 수 있으므로 집단약동학 분석을 통하여 민족간 차이에 대한 검토를 할 수 있을 것이다. 또한 최근 선진화된 임상개발기술인 약물유전체학(pharmacogenomics), 새로운 생체표지자(biomarker), 새로운 설계 기법 및 모델링과 시뮬레이션 등을 적용한 다국적 기업의 임상시험 자료가 늘어나고 있다. 이러한 의약품의 국내 도입 검토 과정에서 외국 자료와의 비교를 통해 민족적 감수성의 차이를 파악하기 위해서는 국내에서도 판단 근거가 되는 기본적인 관련 자료들이 구축되어야 하고, 제도적 뒷받침(예를 들어, 집단약동학에 대한 가이드라인)도 마련되어야 한다. 결국, 가교제도 또는 다국가 임상개발 전략을 통해 외국 개발 의약품을 국내에 신속하고도 타당하게 도입하기 위해서는 외국 임상 자료 수준의 상승에 맞추어 관련 자료를 올바로 해석하여 국내에 적용할 수 있도록 국내 관련 기술 수준, 허가 검토 체계의 향상이 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Uchida E. [History of the discussion on ethnic difference at ICH]. *Yakugaku Zasshi* 2009;129:213-221.
2. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H, Toyoshima S, Mori K. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:102-113.
3. 식품의약품안전청. *가교자료평가 가이드라인*. 2008.
4. 김보형. 약물의 특성이 민족간 약동학 차이에 미치는 영향-한국인과 타민족 약동학 결과 비교연구. *약리학, Vol 의학석사*. 서울: 서울대학교 대학원 2008.
5. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, Hee B, Garrett M, Kikkawa H, Lin CY, Eddy SM, Dostalík J, Mount J, Azuma J, Fujio Y, Jang IJ, Shin SG, Bleavins MR, Williams JA, Paulauskis JD, Wilner KD. *Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations*. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:347-361.
6. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
7. Liu JP, Chow SC. Bridging studies in clinical development. *J Biopharm Stat* 2002; 12:359-367.
8. Mizuno S, Yamaguchi T, Fukushima A, Matsuyama Y, Ohashi Y. Overlap coefficient for assessing the similarity of pharmacokinetic data between ethnically different populations. *Clin Trials* 2005;2:174-181.
9. Latz JE, Schneck KL, Nakagawa K, Miller MA, Takimoto CH. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of pemetrexed and neutropenia: effect of vitamin supplementation and differences between Japanese and Western patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:346-354.
10. Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and Western adults. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:503-512.
11. Shin JG, Kang WK, Shon JH, Arefayene M, Yoon YR, Kim KA, Kim DI, Kim DS, Cho KH, Woosley RL, Flockhart DA. Possible interethnic differences in quinidine-induced QT prolongation between healthy Caucasian and Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:206-215.
12. Rohatagi S, Kastrissios H, Gao Y, Zhang N,

- Xu J, Moberly J, Wada R, Yoshihara K, Takahashi M, Truitt K, Salazar D. *Predictive population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for a novel COX-2 inhibitor. J Clin Pharmacol* 2007;47:358-370.
13. Liu JP. *Bridging bioequivalence studies. J Biopharm Stat* 2004;14:857-867.
14. Nakajima K. [From ethnic difference to ethnic similarity]. *Yakugaku Zasshi* 2009;129:223-229.