

総説 腎移植シリーズ

免疫抑制薬剤の使用法 —腎移植免疫抑制療法における TDM—

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター外科

打田 和 治

はじめに

治療薬物濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring : TDM)は、薬物の標的臓器内濃度の代用として血中濃度を測定し、その結果に基づき投与量を決定することにより、有効な治療効果と副作用の回避を目的としている。TDM の成立必要条件には、1) 体内濃度の個体間差が大きい、2) 血中濃度と臨床効果に関連性がある、3) 治療血中濃度域が狭い、4) 薬理効果の有効な手段がない、などがあげられる。

臓器移植領域においても免疫抑制剤の TDM は、ここ 20 年の間に著しい変貌を示した。1970 年代のプレドニゾン(PD)とアザチオプリン(AZ)を主体とした臓器移植免疫抑制療法においては、TDM は必要とされなかった。しかし、1980 年代の初頭に出現した現在の臓器移植成績の向上の先駆けとなったシクロスポリン(CS)の導入とともに、免疫抑制剤の TDM が始まった。その後も CS のマイクロエマルジョン製剤(CS-ME)、タクロリムス(Tac)、そしてミコフェノール酸モフェチル(MMF)などの新たな免疫抑制剤の出現は、作用機序の異なる薬剤の組み合わせによる免疫学的相乗効果や副作用の軽減を目的とした多剤併用療法を可能とし、さらに TDM の重要性が増してきた。

特に、CS や Tac などのカルシニューリン阻害剤(CNI)は、その狭い治療濃度域と個体間のみならず、個体内での生物学的利用能(bioavailability)の大きなバラツキから、いわゆる投与量決定困難薬剤(critical-dose drug)として TDM の必要性が提唱されている。経口投与後の bioavailability の変動は、肝臓のみならず腸管上皮にも存在する CYP3A アイソザイム系(CYA3A4, CYP3A5)の迅速な代謝によるものである。それらを基質とする薬物間での薬物相互作用が多く認められている。さらに、消化管粘膜に存在する P 糖蛋白は、薬物を管腔側に排出し、薬物の吸収を制御し bioavailability に関与している。また、従来は AZ などの代謝拮抗剤は TDM を必要としないとされてきたが、近年新たに出現した代謝拮抗剤、特に MMF においては、個体間の bioavailability の変動が大きいことや併用薬剤である CNI との薬剤相互作用が報告されており、TDM の必要性が提唱されている。

本稿では、代表的な免疫抑制剤として CNI から CS と Tac の TDM を紹介し、そして代謝拮抗剤からは MMF の TDM についての新しい知見を紹介する。

シクロスポリン(CS)

免疫抑制剤の TDM は CS のトラフ値(C_0)をパラメータとして始まった。しかし、 C_0 と薬剤の総曝露量を意味する AUC_{0-12h} (area under the curve 曲線下面積 : AUC) との相関性が乏しく、結果としての C_0 は CS 曝露あ

るいは臨床効果に対する良い指標ではなかった。経口吸収の不安定な従来の CS 製剤(サンディミュン®)を改良し、マイクロエマルジョン化した CS 製剤(ネオーラル®)が開発された。ネオーラル® の出現により、体内の薬物動態は安定化し、その結果として個体内、個体間変動の少ない absorption profile が得られるようになった。このより安定化した CS の体内動態を背景に、 C_0 より信頼性の高い薬物動態パラメータを求めて検討が行われた。その結果、CS 濃度の個体内および個体間変動は内服後 2~3 時間目が大きく、また、その時期の血中濃度が臨床効果とより相関があること¹⁻⁵⁾、また、CS の T 細胞カルシニューリン阻害作用は内服後の 2~3 時間の CS 血中濃度によく相関すること^{6,7)} などにより、内服後 2~3 時間の十分な CS 濃度が臨床的に最も重要であることが示された。

AUC_{0-12h} は CS 曝露量を正確に捉え、パラメータとしてゴールド・スタンダードではある⁸⁾ が、12 時間に及ぶ採血時間、6~9 回の採血数とコストなどを考慮に入れると实际的ではない。そのため、内服後 4 時間までの曝露量を示す AUC_{0-4h} (薬剤投与間隔内で変動が最も大きい) が第 2 のパラメータとして提唱された⁹⁻¹³⁾。しかし、5 回の採血回数も多いと、採血サンプル数を 2~3 回に減らした簡易 AUC_{0-4} も紹介されたが^{14,15)}、その採血の煩雑さと費用の面から、世界的には広く利用されていない¹⁶⁾。

さらに、より簡便さを求めいわゆる C_2 モニタリング(C_2)といわれる内服後 2 時間目だけの単回の CS 濃度採血による第 3 のモニタリングが提唱された¹⁷⁻²¹⁾。 C_2 は C_0 と比べ AUC_{0-4h} とかなり有意な相関があり、ひいては AUC_{0-12h} と良い相関が認められた。しかし、 C_2 は血中濃度が最も変化する時間帯のポイントであり、内服後 2 時間の採血を厳密に行う必要がある。採血時間のわずかな時間のずれが大きな濃度変化の違いを生ずる恐れがあり、患者とともに採血スタッフの管理指導が重要となる。また、一般的には CS の C_2 は C_{max} の 30~60 分後であるが、内服後 3~4 時間にずれ込む症例を少なからず経験する。このため、常に C_2 モニタリングの解釈には注意を払うべきである。

临床上判断に悩む症例(異常な低 C_2 値が得られた場合など)の場合、 AUC_{0-4h} の測定は補助パラメータとして有益である。特に、CS 吸収遅延(CS 曝露は正常であるが、 C_{max} が遅い)と CS 吸収不良(CS 低曝露)の鑑別に有効である。CS 吸収遅延の場合、 C_2 モニタリングに忠実に従うと計算上 CS 投与量は過剰傾向となる。欧米と異なり 1 施設当たりの症例数の少ないわが国においては、 C_2 モニタリングよりきめ細かく、しかし通常 5 回のサンプル数を 2~3 回に減らした簡易 AUC_{0-4h} モニタリングが多く行われている。

血中濃度採血時間だけでなく、移植後時期に合わせた目標血中濃度の見直しも目下検討されている。MO2ART(Monitoring Of 2-hour Absorption in Renal Transplantation)と称する企業指導の多施設間、前向き研究が行われている。目標 C_2 濃度を移植早期は高くし、その後濃度を漸次減少する設定である(〜術後 1 カ月; 1,600~2,000 ng/ml, ~術後 2 カ月; 1,400~1,600 ng/ml, ~術後 3 カ月; 1,200~1,400 ng/ml, ~術後 6 カ月; 1,000~1,200 ng/ml と 800~1,000 ng/ml の 2 群, ~術後 12 カ月; 800~1,000 ng/ml と 600~800 ng/ml の 2 群)。中間報告によれば、296 例の腎移植後 3 カ月の腎生検で確認された急性拒絶反応は 11.5%(188 例の即時腎機能発現例中 10.4%, 108 例の遷延腎機能発現例中 13.3%)であった。術後 3 カ目の CS 投与量は C_2 群(5.1 ± 1.3 mg/dl)に対して C_0 群(4.0 ± 1.3 mg/dl)と C_2 群の投与量が多かったにもかかわらず、血圧、腎機能、高脂血症などの有害事象は C_2 に少なかったと報告している²²⁾。

タクロリムス(Tac)

Tac と CS の構造は非常に異なるが、作用機序はよく似ている。細胞内の FKBP12 と結合しカルシニューリン活性を阻害する。しかし、Tac の免疫抑制能は CS の 10~100 倍あり、治療濃度での Tac の C_0 全血濃度は CS の

C₀ 全血濃度の 20 倍に相当する。Tac は CS と同様に bioavailability は不良、かつ個体内・個体間変動も大、そして、治療濃度域も狭いが、管理は比較的容易であるとされている。しかし、これは先に導入された CS の TDM の経験によることが大であるかもしれない。

C₀ モニタリングが Tac 曝露 (AUC_{0-12h}) の指標として通常のモニタリングのパラメータとして十分なのか、あるいは免疫能と副作用の指標となりうるかについてはいまだ議論が多い。また、CS と同様に時期の異なる採血ポイント (C₁~C₆) あるいは AUC_{0-4h} による AUC_{0-12h} との良好な相関関係を認めた報告もある²³⁻²⁵⁾。

米国多施設 FK506 腎移植グループによる多施設非盲検試験では、初回腎移植 120 例に対し Tac 全血 C₀ 濃度を 3 群に分け検討した (低; 5~14 ng/ml, 中; 15~25 ng/ml, 高; 26~40 ng/ml)。急性拒絶反応と有害事象の発現頻度は、低・中・高濃度群において、それぞれ 21.2, 10.0, 10.3 % (p=0.29) と 33.3, 50.0, 62.1 % (p=0.03) であり、低濃度群で急性拒絶反応の発現率は高いものの統計的に有意差はなかったが、有害事象は C₀ が高いほど有意に高率に発現した。また、ロジスティック回帰分析により拒絶反応出現 7 日以内の最小 C₀ 値と有害事象発現 7 日以内の最高 C₀ 値を解析し、目標 C₀ 値は 5~15 ng/ml の範囲において、急性拒絶反応を的確に抑え、かつ有害事象を最少にできるとした²⁶⁾。また、PK/PD 研究や各国の 36 移植施設の調査から、腎移植後の目標 C₀ 値を移植後 3 カ月以内の早期は 10~15 ng/ml, 維持期は 5~10 ng/ml とするように推奨している²⁷⁾。

Tac における C₀ と AUC との相関は CS より良好であるが、Tac においても CS と同様に absorption profile をモニタリングすることにより、さらに的確な TDM を得る試みもある。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

初期の健常人や維持期での腎移植患者の検討結果から得られた個体内および個体間変動が少ない (%CV; 10 % と 25 %) との情報に基づいて、現在、ほとんどの施設では固定用量の投与レジメを採用している。しかし、現在推奨されている MMF 投与法である固定用量の 2 g/日の妥当性は、MMF の 3 つの代表的な多施設臨床試験においても証明されていない²⁸⁻³⁰⁾。すなわち、3 g/日投与群は 2 g/日投与群に比べ急性拒絶反応の発現率および程度は低かったが、忍容性の点で劣っていた。個々の症例に応じた適切な投与量のレジメを確立することにより治療成績が向上する可能性はあると考えられる。

現在までの代表的な腎移植における MMF TDM の研究報告を列挙する。

Pillans ら³¹⁾ は、27 例の腎移植患者 (PD, CS 併用, MMF 1 g PO bid) の術後第 1 週の 4 ポイント MPA (ミコフェノール酸) AUC (術後 3~5 日, HPLC 法) と術後 1 カ月以内の急性拒絶反応と副作用をレトログレイドに評価した。MPA AUC は、急性拒絶反応陽性群の $27.6 \pm 1.98 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ に対して急性拒絶反応陰性群は $35.1 \pm 2.18 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と有意差が認められた (p=0.02)。MPA AUC が $30 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 以上の 11 例中 3 例 (27 %) に急性拒絶反応がなく、残りの 16 例の $30 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 未満の患者の急性拒絶反応の頻度は 56 % であった。一方、4 例の胃腸障害例の MPA AUC は $23.7 \pm 2.43 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり、実発現例の $33.2 \pm 1.73 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と比べ有意に低かった (p=0.04)。

Krumme ら³²⁾ は、48 例の腎移植患者 (PD, CS 併用, MMF 1 g PO bid) の MPA トラフ値 (術後 2 カ月以内に平均 13 ± 5 回測定/患者, EMIT 法) と術後 2 カ月以内の急性拒絶反応 (18 例; 38 %), 感染症の発現をレトログレイドに評価した。急性拒絶反応陽性群の MPA トラフ値は $1.55 \pm 0.48 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、急性拒絶反応陰性群の $2.11 \pm 0.62 \mu\text{g}/\text{ml}$ に比べ有意に低かった (p<0.005)。一方、目標トラフ値が設定されている CS トラフ値には両群の有意差はなかった。MPA トラフ値と感染症とは有意な関連は認められていない。著者らは、急性拒絶反応の予防として MPA トラフ値の治療域 1~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を推奨している。

van Gelder ら³³⁾ は、多施設無作為二重盲検血漿濃度コントロールを 150 例の腎移植患者に行い、急性拒絶反応予防のための MMF 経口投与の忍容性および有効性を検討した。MPA AUC 目標値を 16.1, 32.2 および 60.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ の 3 群に設定し、術後 6 カ月に 9 回の体内動態測定を行った。生検確認急性拒絶反応の発現率は AUC の低・中・高値群のそれぞれ 27.5 %, 14.9 % および 11.5 % であり、有害事象による治験離脱率はそれぞれ同様に 7.8 %, 23.4 % および 44.2 % であった。AUC およびトラフ値は生検確認急性拒絶反応と有意な相関を示し、一方、MMF 投与量は有害事象の発現率と有意な相関を示したと報告している。

Smak Gregoor ら³⁴⁾ は、CS, PD 投与の 27 例の腎移植患者を、術後 1 年において、CS を MMF 2 g/日に変更し、その後 4 カ月毎に MMF を 1.5 g/日, 1 g/日に減量するプロスペクティブ試験を行った。MPA トラフ値は、それぞれ平均 4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0.95~15.5), 平均 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0.73~7.8), そして平均 2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0.6~6.63) と有意に減少した。急性拒絶反応は、MMF 1.5 g/日までの減量は発現しなかったが、1 g/日の減量後 3 例に出現した。しかし、急性拒絶反応例の MPA トラフ値は平均 2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.26~3.38) に対し、急性拒絶反応未発現例は平均 3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.48~6.52) であり有意差はなかった ($p=0.25$)。

Weber ら³⁵⁾ は、小児腎移植において、MPA AUC と MPA トラフ値がともに急性拒絶反応の予防に関係していたが、AUC のほうが勝っていたと報告している。また、MPA AUC > 30 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ そしてトラフ値 > 1 mg/l であれば、急性拒絶反応はそれぞれ 45 % から 20 %, 50 % から 13 % に減少した。また、MPA のトラフ値は AUC と相関が不良であった ($r=0.64$) が、簡易 AUC は AUC と満足できる相関を示し、臨床応用の良い指標であると推論している。

Hubner ら³⁶⁾ は、腎移植患者 30 例の 234 回の MMF トラフ値において、MMF 投与量、トラフ値と有害事象をレトロスペクティブに検討している。MMF 投与量は、トラフ値あるいは臨床所見に従い 2,000, 1,500 および 1,000 $\text{mg}/\text{日}$ に減量されている (治療域設定は不明)。有害事象は 13 例に出現した (CMV 感染; 3, 肺炎; 3, 尿路感染; 3, および帯状疱疹・感染性血腫・肺炎・白血球減少; 各 1)。有害事象発現群と実発現群の MMF トラフ値は $2.13 \pm 1.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ 対 $1.53 \pm 0.67 \mu\text{g}/\text{ml}$ と有意差はあったが ($p < 0.001$)、投与量には有意差はなかった ($1,770 \pm 300 \text{ mg}/\text{日}$ 対 $1,890 \pm 200 \text{ mg}/\text{日}$, $p > 0.05$)。

Mourad ら³⁷⁾ は、31 例の腎移植患者 [ATG (antithymocyte globulin), PD, CS および MMF 2 g/日併用療法] の術後 3 カ月間の有害事象と MMF 濃度の関係を報告している。21 例に 25 回の有害事象が発生した (白血球減少; 15, 貧血; 7, 下痢; 1, 食道炎; 1, 血小板減少; 1)。平均 MMF AUC は、有害事象群が $62.1 \pm 21.07 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ に対して非発現群 $30.8 \pm 15.29 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ($p=0.0005$) と有意差があったが、トラフ値には有意差はなく (2.29 対 1.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、内服後 30 分濃度 (C_{30}) は有意に高値であった (32.99 対 7.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

これらの臨床試験の成績からみて、急性拒絶反応のリスク評価には MPA AUC が有益であるが、MPA トラフ値と AUC の相関は不良であることが一般に認められるようになった。しかし、AUC (12 時間 = 投与間) 測定としてすべての血液サンプルを採取することは日常臨床の場においては不可能であり、3~5 ポイントのサンプルから AUC を推測する簡易法が最近推奨されている (例; 0, 30 (60), 120 分)。

一方、MPA 濃度と有害事象における臨床的な有益性については議論が多い。Pillans ら³¹⁾ の報告では、胃腸障害例の MPA AUC は、未発現群と比べ有意に低いとしている。これは、MMF 吸収が不良であるほど (MPF トラフ値が低い)、未吸収の MMF が局所の胃腸障害を惹起することが考えられる。van Gelder ら³³⁾ のような二重盲検試験において (治療濃度に従い投与量を決定)、有害事象と MMF 投与量がより有意差をもって相関している理由かもしれない。しかし、Hubner ら³⁶⁾ の異なる報告も興味深い。いまだ有害事象を起こさない許容 (閾値) 投与量、AUC あるいはトラフ値についての十分な説明がされておらず、この領域での更なる研究が待たれる。

MMF と他の免疫抑制剤 (CNI) との薬剤相互作用が報告されている。Tac 併用時の MPA AUC は、CS 併用時

と比べ高値を示すこと、あるいは、CS投与中止後にMPA濃度が上昇することが報告されている。その機序として、CSは肝から胆汁へのMPAGの排出阻害を起こすがTacは阻害せず、結果としてMPAG→MPAの腸肝循環によりMPA濃度が再上昇するためと考えられる。また、TacはUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UDPGT)を阻害しMPA濃度の上昇を起こすことも考えられている^{37~41)}。

まとめ

われわれは、すでに免疫抑制剤TDMの有益性と必要性を豊富なCSの経験を通して実感している。また、新しい免疫抑制剤のMMFにおいても、現在推奨されている固定用量とMPA濃度に基づく投与量との国際間の多施設前向き比較研究が進行中である。個々の免疫能に応じたテーラーメイドの免疫抑制療法を目指すには、従来の個々の薬剤ごとのTDMではなく、他剤との併用を念頭に置いた統合TDMの確立が必須となるであろう。

文 献

1. Keown PA. Therapeutic strategies for optimal use of novel immunosuppressants. *Transplant Proc(United States)* 1999 ; 31(4) : 1790-1792.
2. Johnston A, Kovarik JM, Mueller EA, et al. Predicting patients' exposure to cyclosporin. *Transpl Int(Germany)* 1996 ; 9(Suppl 1) : S305-307.
3. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling : an evolution in effectiveness. *Transplant Proc(United States)* 2000 ; 32(3A Suppl) : p45S-52S.
4. Belitsky P, Dunn S, Johnston A, et al. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet(New Zealand)* 2000 ; 39(2) : 117-125.
5. Keown P, Kahan BD, Johnston A, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new therapeutic drug monitoring strategies : report from the International Neoral TDM Advisory Consensus Meeting(Vancouver, November 1997). *Transplant Proc(United States)* 1998 ; 30(5) : 1645-1649.
6. Halloran PF, Helms LM, Kung L, et al. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine *in vivo*. *Transplantation(United States)* 1999 ; 68(9) : 1356-1361.
7. Batiuk TD, Pazderka F, Enns J, et al. Cyclosporine inhibition of calcineurin activity in human leukocytes *in vivo* is rapidly reversible. *J Clin Invest(United States)* 1995 ; 96(3) : 1254-1260.
8. Kahan BD, Welsh M, Rutzy LP. Challenges in cyclosporine therapy : the role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. *Ther Drug Monit(United States)* 1995 ; 17(6) : 621-624.
9. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve : its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation(United States)* 1999 ; 68(1) : 55-62.
10. Johnston A, Sketris I, Marsden JT, et al. A limited sampling strategy for the measurement of cyclosporine ACU. *Transplant Proc(United States)* 1990 ; 22(3) : 1345-1346.
11. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. *Transplant Proc(United States)* 2000 ; 32(3A Suppl) : 53S-56S.
12. International Neoral Renal Transplantation Study Group. Cyclosporine microemulsion(Neoral)absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant(Denmark)* 2002 ; 2(2) : 148-156.
13. Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion(neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. *Transplantation(United States)* 2001 ; 72(6) : 1024-1032.
14. Primmitt DR, Levine M, Kovarik JM, et al. Cyclosporine monitoring in patients with renal transplants : two- or three-point methods that estimate area under the curve are superior to trough levels in predicting drug exposure. *Ther Drug Monit(United States)* 1998 ; 20(3) : 276-283.
15. David OJ, Johnston A. Limited sampling strategies for estimating cyclosporin area under the concentration-time curve : review of current algorithms. *Ther Drug Monit(United States)* 2001 ; 23(2) : 100-114.

16. Morris RG, Holt DW, Armstrong VW, et al. Analytic aspects of cyclosporine monitoring, on behalf of the IFCC/ IATDMCT Joint Working Group. *Ther Drug Monit*(United States)2004 ; 26(2) : 227-230.
17. Keown PA. New concepts in cyclosporine monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens*(England)2002 ; 11(6) : 619-626.
18. Cole E, Midtvedt K, Johnston A, et al. Recommendations for the implementation of Neoral C(2) monitoring in clinical practice. *Transplantation*(United States)2002 ; 73(Suppl 9) : S19-22.
19. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin(Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther Drug Monit*(United States)2002 ; 24(4) : 479-486.
20. Nashan B, Cole E, Levy G, et al. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring : a review. *Transplantation* (United States)2002 ; 73(Suppl 9) : S3-11.
21. Oellerich M, Armstrong VW. Two-hour cyclosporine concentration determination : an appropriate tool to monitor neoral therapy? *Ther Drug Monit*(United States)2002 ; 24(1) : 40-46.
22. Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation*(United States)2003 ; 76(6) : 903-908.
23. Fukudo M, Yano I, Fukatsu S, et al. Forecasting of blood tacrolimus concentrations based on the Bayesian method in adult patients receiving livingdonor liver transplantation. *Clin Pharmacokinet*(New Zealand)2003 ; 42(13) : 1161-1178.
24. Balbontin FG, Kiberd B, Squires J, et al. Tacrolimus monitoring by simplified sparse sampling under the concentration time curve. *Transplant Proc*(United States)2003 ; 35(7) : 2445-2448.
25. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*(New Zealand)2004 ; 43(10) : 623-653.
26. Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation : a report of the United States Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation*(United States)1996 ; 62(7) : 900-905.
27. Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem*(United States)1998 ; 31(5) : 309-316.
28. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U. S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*(United States)1995 ; 60(3) : 225-232.
29. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*(England)1995 ; 345(8961) : 1321-1325.
30. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*(United States)1996 ; 61(7) : 1029-1037.
31. Pillans PI, Rigby RJ, Kubler P, et al. A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients. *Clin Biochem*(United States)2001 ; 34(1) : 77-81.
32. Krumme B, Wollenberg K, Kirste G, et al. Drug monitoring of mycophenolic acid in the early period after renal transplantation. *Transplant Proc*(United States)1998 ; 30(5) : 1773-1774.
33. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*(United States)1999 ; 68(2) : 261-266.
34. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, et al. Mycophenolic acid trough levels after kidney transplantation in a cyclosporine-free protocol. *Transpl Int*(Germany)2000 ; 13(Suppl 1) : S333-335.
35. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem* (United States)2002 ; 48(3) : 517-525.
36. Hubner GI, Eismann R, Sziegoleit W. Relationship between mycophenolate mofetil side effects and mycophenolic acid plasma trough levels in renal transplant patients[Record Supplied By Publisher]. *Arzneimittelforschung*(Germany)2000 ; 50(10) : 936-940.

37. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, et al. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem(United States)* 2001 ; 47(1) : 88-94.
38. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous *in vitro* findings. *Transpl Immunol(England)* 1997 ; 5(3) : 225-232.
39. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Hesse CJ, et al. Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin : a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant(England)* 1999 ; 14(3) : 706-708.
40. van-Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit* 2001 ; 23 : 119-128.
41. Zucker K, Tsaroucha A, Olson L, et al. Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Ther Drug Monit(United States)* 1999 ; 21(1) : 35-43.