

신장 이식에 사용되는 주요 면역억제제와 약물 동력학 검사

청주성모병원 소아과

김 정 수

Tacrolimus versus Cyclosporine Immunosuppression in Pediatric Renal Transplantation : Pharmacokinetic Consideration

Jung Sue Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Cheongju St.Mary's Hospital, Cheongju, Korea

Immunosuppressive therapy in pediatric renal transplant recipients is changing consequence of the increasing number of available immunosuppressive agents. The optimal use of immunosuppressive agents requires a thorough understanding of the pharmacokinetic characteristics, but the information on the pharmacokinetic characteristics of these drugs in pediatric transplant recipients is still limited. In general, patients younger than 5 years old show higher clearance rates, therefore the need for higher dosages in younger patients seems evident. By the therapeutic drug monitoring, trough(C_{min}) and peak level(C_{max}) are measured and the area under the blood concentration-time curve(AUC), which is taken as being representative of total systemic exposure can be calculated. Cyclosporine A (CSA) has poor bioavailability, which contributes to high inter- and intra-patient pharmacokinetic variability. CSA concentration measured 2 hours after administration(C_2) has better correlation with the AUC than C_{min} and is an alternative technique that predicts the AUC. Tacrolimus(Tac) has a great deal of inter-individual variability like CSA but intra-individual variability in systemic exposure is considered to be low. Both CSA and Tac are metabolized by a cytochrome P-450 enzyme isoform(CYP3A4). We should consider changing the dosages when CSA or Tac is used in combination with the medicines that inhibit or induce the CYP3A4. In case of steroid-free immunosuppressive therapy, the blood concentration of Tac should be frequently checked and dosage adjustment may be needed. (*Korean J Pediatr* 2005;48:476-480)

Key Words : Cyclosporine, Tacrolimus, Pharmacokinetics

서 론

1960년대 신장 이식이 시작된 이후로 신장 이식은 말기 신부전 환자들의 주요한 치료로 선택되어 왔다. 초기 신 이식 후 이식된 장기와 환자의 생존율 증가는 면역억제제의 발전에 의한 것이다. 스테로이드와 azathioprine(AZA)을 사용하여 신장이식이 성공적으로 이루어지기 시작하였고 1980년대부터는 cyclosporine A(CSA)가 도입되어 대부분의 이식환자에서 사용되었다. 최근에는 tacrolimus(Tac)와 mycophenolate mofetil(MMF)

을 사용하기 시작하면서 기존의 CSA와 AZA를 대체하고 스테로이드의 용량을 감소하거나 또는 중단하는 시도를 할 수 있게 되었다. The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS)의 보고에 따르면 2001년 MMF는 74.1%, Tac은 50.5%의 소아 신이식 환자에서 투여되었다¹⁾.

면역억제제들은 각각의 부작용을 줄이고 최대의 면역억제 효과를 유도하기 위하여 주로 병합요법으로 사용되는데 소아, 특히 영아에서는 면역 반응과 약물 대사가 성인과는 상이하므로 신이식 후 약물 투여 시 주의를 요한다. 소아 이식환자에게 새로운 면역억제제를 도입하는 경우, 소아에 대한 용량과 안정성이 검증된 후에 사용되어야 하지만 성인에 비하여 이식의 증거가 적은 소아환자를 직접 대상으로 하여 이루어진 약물 동력학의 연구결과는 별로 없다. 그럼에도 불구하고 새로운 이식약제는 소

접수 : 2005년 4월 19일, 승인 : 2005년 4월 21일

책임저자 : 김정수, 청주성모병원 소아과

Correspondence : Jung Sue Kim, M.D.

Tel : 043)219-8170 Fax : 043)212-5003

E-mail : youngped@hotmail.com

아환자에게도 투여되고 있어서 약물을 시도할 때 풀어야 할 문제점으로 제기되고 있다. 특히 약물 동력학적인 관점에서 볼 때 소아는 체중 및 나이 등 성인에 비하여 고려해야 할 변수가 많이 작용하고 있다. 저자는 소아 신 이식에서 사용되는 약물 중 CSA와 Tac을 약물 동력학적인 관점에서 고찰을 하고자 한다.

약물 동력학 검사의 임상적 이용과 필요성

소아 이식 환자에서의 면역억제요법은 점점 다양한 면역억제제를 병합하여 사용하게 되면서 투여 방법의 변화가 초래되었다. 면역억제제의 적절한 사용을 위해서는 약물 동력학에 대한 이해가 필요한데, 특히 약물의 적정농도와 치사농도의 차가 적거나, 환자 개인마다 약물의 농도차이가 크게 발생하는 경우, 한 환자에서도 약물 검사 시마다 농도차이가 발생하는 약물의 경우는 정확한 약물 동력학의 연구가 절대적으로 필요하다.

소아환자는 대상 환자수가 적고 연령에 따라 차이가 있기 때문에 약물 동력학 연구가 활발히 진행되어 있지 않아 정보가 부족한 상태이다. 하지만 어른을 대상으로 시행된 결과를 직접 소아에 적용할 수 없기 때문에 더욱 더 약물 동력학에 대한 연구가 필요하다고 할 수 있다. 일반적으로 어린 소아일수록 특히 5세 미만의 환자들에서는 모든 장기 이식에서 면역억제제의 종류와 상관없이 약물 배설 속도가 성인에 비하여 더 빠르고 약물 배설 속도도 장기 이식 후 경과한 시간에 의해서도 영향을 받는다고 보고되었다²⁾. 이제까지 소아환자에게 일반적으로 소량의 약물이 처방되었는데, 이런 점을 고려해 볼 때 어린 영아나 이식 초기에는 보다 고용량이 필요할 것으로 보인다.

약물 농도 검사를 하면 이식 환자에서 거부반응이나 약물 독성을 예방할 수 있는데 현재까지 가장 많이 쓰이고 있는 약물 농도는 약물 투여 직전에 혈액 채취를 통해 측정된 농도, 즉 약물의 최저 농도(trough level, C_{min})이다. 그러나 최저 농도만으로는 약물의 체내 분포를 정확히 파악할 수 없고 약물 독성을 예측할 수가 없으므로 반드시 약물 동력학 검사가 필요하다. 이를 위해서는 약물 투여 직전(C_{min})과 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간(두 번째 용량 투여 직전) 후에 혈액 채취를 하여 각 시간별 약물 농도 검사를 한다. 각 시간에 따른 약물 농도를 그래프로 만들어보면 최고 농도(peak level, C_{max})를 알 수 있고, 그래프 아래 쪽 부분을 삼각법을 이용하여 수학적으로 계산해보면 시간에 따른 농도의 값을 면적으로 구할 수 있는데 이것을 약물의 평균 분포 면적(area under the curve, AUC)이라고 부르고 약물이 환자 체내에 분포된 양을 의미한다. AUC를 이용하면 약물의 독성과 거부반응 가능성 여부를 예측하는데 도움이 되는데 AUC가 낮을 때는 거부반응, AUC가 높을 때는 약물 독성이 발생할 수 있다(Fig. 1). AUC는 한 번의 약물 농도 측정값보다 정확하게 약물의 분포를 알 수 있다는 장점이 있지만 각 시간마다 혈액채취를 통해 농도 측정을 하기 때문에 환자에게 고통과 불편을 초래한다. 따라서 각 시간별 농도와 AUC와의 상

관계를 조사하여 1회의 혈중 농도를 이용하여 AUC를 대신하고자 하지만 하나의 농도만으로는 AUC를 정확하게 예측할 수 없기 때문에 최근에는 2회 내지 4회의 채혈을 통해 AUC를 구하는 방법이 모색되고 있다³⁾.

Cyclosporine A(CSA)

CSA는 calcineurin 억제제로 cyclophilin이라는 단백질에 부착하여 림프구의 증식을 억제하여 그 기능을 나타낸다. CSA는 친지성(lipophilic)이 강한 약물이어서 세포막에는 잘 부착되지만 경구 투여시 흡수율이 많이 감소하는 문제점이 있다. 부작용으로는 신장 독성이 가장 문제되는데 이것은 용량 의존적이어서 용량이 높아지면 신장 혈류의 감소, 사구체 여과율 감소와 고혈압을 초래한다. 그 외에 알려진 부작용으로는 간독성, 고칼륨혈증, 다모증, 잇몸 증식증(gingival hyperplasia), 감염 감수성과 악성 종양 위험도 증가 등이다. 소아에서 추천되는 약물 용량은 12-15 mg/kg/일이고, 이식 초기 치료에 안정적인 혈중농도(C_{min})는 100-200 ng/mL이다. 소아에서의 용량 결정은 체표면적을 이용하는 법이 추천되지만 체중으로 계산하기가 임상적으로 편리하여 더 많이 사용된다.

소아에서 특기할 점은 성인에 비해 연령이 어릴수록 약물 배설이 빠르고 약물의 생체 안정성이 적어 체중으로 환산하였을 때 고용량이 필요하다는 것이다. 따라서 약물을 하루 2회 투여하기 보다 3회로 투여 간격을 줄여 체내에서 혈중 약물 농도가 큰 폭의 변동 없이 평균치를 유지하도록 하는 방법이 추천되고 있으나⁴⁻⁶⁾ 이러한 용법을 비교할 수 있는 환자 군의 수가 작기 때문에 여전히 적절한 용량 투여 방법을 결정하기 어려운 점이 있다.

CSA의 약물 농도가 낮을 때에는 급성 거부 반응을 일으키고 약물 농도가 높을 때에는 약물 부작용인 신독성을 유발하기 때

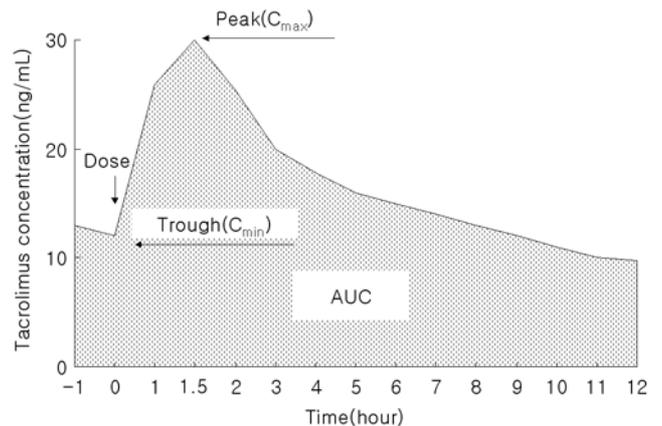


Fig. 1. Typical steady-state pharmacokinetic profile of immunosuppressant tacrolimus(Tac), C_{min} : minimum Tac concentration(trough level), C_{max} : maximum Tac concentration(peak level), AUC: area under the concentration-time curve.

문에 약물 투여 후 혈중 약물 농도 측정을 자주 해야 한다. 또한 꼭 기억해야 할 것은 CSA는 환자간의 다양성(inter-patient variability) 뿐만 아니라 환자내부적 다양성(intra-patient variability)도 있어 한 환자에서도 한 번의 검사만으로는 환자의 상태를 예측하기 어렵다는 점이다^{7,8)}. 따라서, 반복적인 약물 동력학 검사를 통해 AUC를 측정해야 환자에게 투여된 약물의 체내 분포도를 좀더 정확하게 알 수 있다. 하지만 잦은 채혈은 환자에게 불편을 초래하므로 가장 오차가 적게 AUC를 예측할 수 있는 농도를 여러 연구결과를 통해 알아보았을 때 약물 투여 두 시간 후의 농도가 가장 근사한 값을 갖는 것이 보고되었다^{9,10)}. 따라서 이전에는 최저 농도를 이용하여 약물용량을 결정하던 것을 약물 투여 두 시간 후의 농도를 측정하여 AUC를 예측하여 투여용량을 조절하도록 하는 것이 추천되고 있다^{11, 12)}.

최근 경구 투여시 장내 흡수율이 높고 안정성이 높은 것으로 알려진 microemulsion 형태의 CSA가 개발되어 많이 사용되고 있다. 그러나 이러한 형태의 CSA는 약물 동력학 검사 시행 시 최저 농도의 변화 없이 최고 농도가 높아져서 같은 용량의 일반 CSA를 투여했을 때보다 AUC가 상승하는 것이 보고되었다^{2, 13, 14)}. 따라서 같은 농도에서도 신장 독성의 발생 확률이 높아지므로 반드시 최저 농도 뿐만 아니라 최고 농도도 측정하여 약물 용량을 조절하여야 한다.

Tacrolimus(Tac)

Tac는 CSA와 화학구조는 다르지만, 분자학적 작용 기전은 비슷한데, FK506 binding protein 12(FK BP12)라는 immunophilin 계열 단백질에 부착하여 calcineurin 억제제 항원에 대한 림프구의 증식반응을 억제한다¹⁵⁾. 1990년대 임상 도입이 시작된 이후로 Tac은 강한 면역억제제로 알려져 왔다. Ellis 등¹⁶⁾은 소아 신 이식 환자에서 CSA와 Tac을 비교한 연구를 시행하였는데 Tac이 이식 신에 대한 면역효과가 좀더 높고 스테로이드 용량을 줄일 수 있어 성장에 더 좋은 효과가 있다고 보고하였다. 또한 Tac은 고혈압 발생이 적고, 다모증이 없어 미용적인 면에서 더 좋은 효과를 보이고 있어 장기적으로 약물에 대한 순응도가 더 좋다. 따라서 소아에서는 Tac의 사용이 점차 증가되고 있어 2002년 NAPRTCS¹⁾는 Tac의 사용이 1996년 3.6%이었던 것에 비해 2001년 50.5%로 크게 사용량이 증가한 것을 보고하였다. Tac의 사용이 증가되면서 림프구 증식증(lymphoproliferative disease)이 부작용으로 보고되고 있다¹⁷⁾. 림프구 증식증은 Epstein Barr(EB) 바이러스 음성 환자에서 EB 바이러스 양성 신장을 이식 받았을 때 더욱 문제가 되고 있다. 그 외의 부작용은 신독성, 신경계 독성, 당뇨, 세균감염증 등이 있다.

소아 환자에서 Tac의 용량은 확실히 결정된 것은 없고 주로 경구로 투여하며 용량은 0.1-0.15 mg/kg/일 정도가 가장 많이 사용되고 있고 이식 초기 최저농도(C_{min})는 12-15 ng/mL 정도로 유지한다. 병합요법으로는 스테로이드 동반투여와 AZA 또는

MMF와 함께 쓰인다.

Tac에 대한 약물 동력학 검사는 소아에서 시행된 경우가 많지 않으나 연구 결과를 종합해 보면 나이와 인종의 차이를 불문하고 환자간의 다양성이 상당히 크다는 공통점이 있다^{18, 19)}. 하지만 Tac의 경우 환자 내부적 차이 즉 약물 측정 시마다 발생하는 차이는 적은 것으로 보고되었는데, 이점은 이식 초기에 시행한 약물 동력학 검사로 향후 약물 요구량을 예측할 수 있다는 장점으로 작용한다²⁰⁾. 반면에 약물 용량과 농도가 일정한 상관관계가 없어서 약 용량만으로는 혈중 농도와 약물 독성을 예측할 수 없다. 어린 소아에서는 약물 배설이 더 빠르고 약물의 체내 분포 면적이 상대적으로 크기 때문에 연령이 어릴수록 같은 혈중 농도를 유지하기 위해서는 고용량의 약물이 필요하다²¹⁾.

Tac은 최저 농도가 AUC와 상관관계는 있지만 상관계수가 약 0.7 정도로 아주 밀접한 상관관계를 보이지는 않아 한 번의 혈중 농도 측정으로는 AUC를 예측할 수 없기 때문에 4회의 각 시간별 혈중 농도 측정으로 AUC를 수학적으로 구하는 방법이 제시되기도 하였다³⁾. 본 저자는 최저 농도와 Tac 투여 두 시간 후의 농도를 측정하여 일차 방정식을 이용하여 AUC를 구하는 방법을 보고하였다²²⁾(Fig. 2). 최저농도와 두 시간 후의 농도의 평균값은 상관계수가 0.96으로 AUC와 높은 상관관계를 보이므로 단 2회의 혈중 농도 측정만으로도 AUC를 계산할 수 있어 임상적으로 편리하게 사용할 수 있다.

CSA와 Tac의 비교

CSA와 Tac에서 발생하는 부작용을 비교해 보면, 신독성은 두 약제 모두 발생하고 CSA는 고혈압, 다모증, 잇몸 비대증의 발생이 빈번하고 신경계 증상이나 고혈당은 Tac에서 더 많이

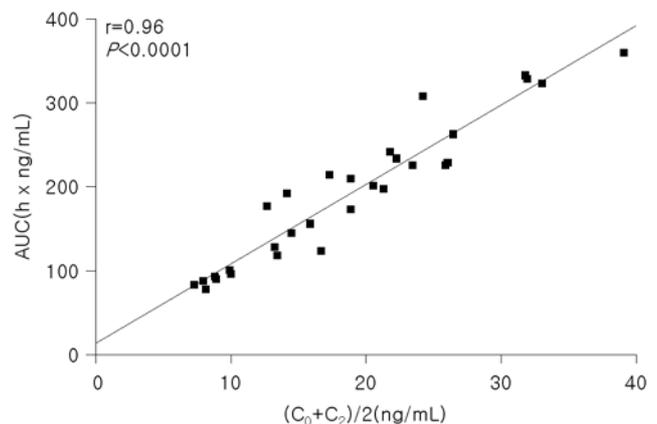


Fig. 2. Correlation between AUC and mean of C₀ and C₂. The best predictor of AUC is the mean of C₀ and C₂(r=0.96); AUC is predicted by the equation describing the linear correlation : AUC=13.7+9.5(C₀+C₂)/2, C₀: morning pre-dose trough level(C_{min}), C₂: blood level at drawn 2 hours after tacrolimus administration, AUC: area under the concentration-time curve, r=correlation coefficient.

발생한다(Table 1).

CSA가 도입된 후로 신이식후 1년간의 초기 이식 신 생존율은 크게 향상되었지만, 약물의 신독성 때문에 장기적인 이식 신 생존율은 큰 차이가 없었다. Tac의 치료가 도입된 후 급성 거부 반응의 빈도가 약 48% 정도 낮아졌고, 항고혈압제의 요구량이 감소되었으며 혈중 콜레스테롤 수치가 낮아졌다²³⁾. 병합요법에서 함께 쓰이는 스테로이드의 요구량도 감소하였다. 하지만 Tac의 치료가 시작된 후부터 이식 후 당뇨병 발생과 림프구 증식증의 빈도가 높아졌고, 아직까지 장기 사용 보고가 없기 때문에 장기 이식 신 생존율의 증가 여부는 결론지을 수 없다.

두 약제는 모두 적정 약물 농도가 좁고 여러 가지 약제뿐 만 아니라 음식물과도 상호작용이 있기 때문에 병합요법을 할 때는 자주 약물 농도를 측정해야 한다. 이러한 약물상호 작용은 cytochrome P-450 계의 3A4(CYP3A4) 효소를 유발하거나 억제하는 것과 관련하여 나타나는데, rifampin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepin 등은 CYP3A4의 유발체로 작용하여 CSA나 Tac의 혈중 농도를 낮춘다. 반면에 ketoconazole, fluconazole, macrolide, diltiazem, verapamil 등은 CYP3A4를 억제하여 CSA와 Tac의 농도를 높이기 되므로 동시 투여할 경우 CSA나 Tac의 용량을 낮추어야 한다¹⁴⁾. 음식물로는 grapefruit 주스가 CYP3A4를 억제할 뿐만 아니라 막 전달체인 P-glycoprotein의 유발체로 작용하므로 장내에서 흡수에 영향을 미치게 된다.

Tac와 스테로이드

Tac은 전통적으로 스테로이드, MMF, AZA 또는 sirolimus와 병합요법으로 사용되어 왔다. 특히 스테로이드는 이식시 사용되는 면역억제제로 오랜 동안 사용되어 왔고 스테로이드 없이는 면역억제요법을 구성하지 못하였다. 그러나 스테로이드는 잘 알려진 바와 같이 성장 장애, 골량의 감소로 인한 골다공증과 월상형 얼굴, 복부 비만 등의 Cushing 증후군을 유발하므로 자신의 체격조건의 변화에 민감할 시기인 성장기 소아환자에서 약물에 대한 순응도를 감소시킨다^{24, 25)}. 최근에는 스테로이드 투여를

줄이는 방법이 시도되고 있지만 스테로이드 투여가 시작된 후에는 스테로이드 용량 감소에 따라 급성 거부반응의 빈도가 증가하여 만족할만한 성과를 거두지 못하였다²⁶⁻²⁹⁾. 반면에 소아환자를 대상으로 Tac과 interleukin-2 수용체 길항제[interleukin-2 (IL-2) receptor antagonist]를 주된 치료제로 하고 스테로이드를 전혀 사용하지 않는 면역억제요법이 시도되었는데 비교적 좋은 결과를 유도하였다³⁰⁾.

스테로이드는 CYP3A4 효소의 유발체로 Tac의 대사에 작용하므로 이론적으로 스테로이드를 사용하지 않을 때에는 Tac의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 Tac의 용량을 감량해야 하지만 이에 대해 소아를 대상으로 한 연구는 현재까지 없었다. 본 저자는 30명의 소아 신이식 환자를 대상으로 스테로이드와 Tac을 병합요법으로 사용한 군과 스테로이드 투여 없이 Tac과 IL-2 수용체 길항제와의 병합요법을 투여 받았던 환자들을 대상으로 약물 동력학 검사를 시행하여 AUC를 비교하였는데 Tac의 최저 농도는 두 군간에 차이가 없었지만 최고 농도가 스테로이드를 사용하지 않았던 군에서 상승하였고 AUC도 이 군에서 상승하였다²²⁾. 이 결과로 볼 때 스테로이드를 투여하지 않는 면역억제요법의 경우 Tac을 감량하고 자주 약물 동력학 검사를 시행하여 AUC를 측정해 보는 것이 추천된다.

결 론

CSA와 Tac은 소아 신이식의 면역억제제로 그 효과가 크지만 신독성의 위험이 있고, 환자간에 약물의 다양성이 있어 약물 농도 예측이 어려우므로 약물 투여시 반드시 약물 동력학 검사를 통하여 최저 농도, 최고 농도 및 AUC를 구하여 적절한 용량의 약물을 투여하여 약물 독성뿐 만 아니라 급성 거부 반응도 예방하여야 한다.

References

- 1) NARPTCS. 2002 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS). 2002, Section 3.
- 2) Del Mar Fernandez De Gatta M, Santos-Buelga D, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Immunosuppressive therapy for pediatric transplant patients : Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 2002;41:115-35.
- 3) Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. Pediatr Transplant 2002;6:411-8.
- 4) Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A. Renal transplantation in children from 1987-1996 : The 1996 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Transplant 1997;1:146-62.
- 5) Hoyer PF. Cyclosporin A(Neoral) in pediatric organ transplantation. Pediatr Transplant 1998;2:35-9.
- 6) Cooney GF, Habucky K, Hoppu K. Cyclosporine pharmacokinetics in pediatric transplant recipients. Clin Pharma-

Table 1. Side Effect of Cyclosporine A versus Tacrolimus

Side effect	Drug with greater incidence
Nephrotoxic effects	Similar
Neurologic effects	Tacrolimus
Hypertension	Cyclosporine
Hyperlipidemia	Cyclosporine
Hyperglycemia	Tacrolimus
Hypertrichosis	Cyclosporine
Gingival Hyperplasia	Cyclosporine
Gastrointestinal effects	Tacrolimus
Hyperkalemia	Similar
Hypomagnesemia	Similar

- cokinet 1997;32:481-95.
- 7) Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746-94.
 - 8) Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:660-9.
 - 9) Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 2000;2(suppl 3A):53S-56S.
 - 10) Belitsky P, Levy GA, Johnston A, Levy G. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporine therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:117-25
 - 11) Barama A. Sepandj F, Gough J, Mckenna R. Correlation between neoral 2 hours post-dose levels and histologic findings on surveillance biopsies. *Transplant Proc* 2004;36(2 suppl):465S-467S.
 - 12) Keown P, Kahan BD, Johnston A, Levy G, Dunn SP, Cittero F, 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* 1998;30: 1645-9.
 - 13) Hoyer PF, Boekenkamp A, Vester U, Offner G, Brodehl J. Conversion from Sandimmune to Neoral and induction therapy with Neoral in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:2259-61.
 - 14) Shaw LM, Holt DW, Keown P, Venkataramanan R, Yatscoff RW. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Ther* 1999;21:1632-52.
 - 15) Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transplant* 1996;10:118-23.
 - 16) Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Gilboa N, Hopp L, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1994;8:193-200.
 - 17) Cacciarelli TV, Green M, Jaffe R, Mazariegos GV, Jain A, Fung JJ, et al. Management of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus(FK506) therapy. *Transplantation* 1998;66:1047-52.
 - 18) Filler G, Grygas R, Mai I, Stolpe HJ, Greiner C, Bauer S, et al. Pharmacokinetic of tacrolimus(FK-506) in children and adolescents with renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1668-71.
 - 19) Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Honda M, Nakai H. Pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1066-8.
 - 20) Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 1): i12-i15
 - 21) Webb NJA, Stevenson PJ, Lewis MA, Postiethwaite RJ, Bradbury MG, Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1948-50.
 - 22) Kim JS, Aviles DH, Silverstein DM, LeBlanc PL, Vehaskari VM. Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2005(in press)
 - 23) Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999;318:1104-7.
 - 24) Tonshoff B, Mehls O. Factors affecting growth and strategies for treatment in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1997;1:176-82.
 - 25) Sanchez CP, Salusky I, Kuizou B, Ramirez JA, Gates B, Ettenger RB, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int* 1998;53:1358-64.
 - 26) Dunn TB, Asolati M, Holman DM, Raofi V, Jovanovic B, Pollak R, et al. Long-term outcomes of a prospective trial of steroid withdrawal after kidney transplantation. *Surgery* 1999;125:155-9.
 - 27) Maiorca R, Cristinelli L, Brunori G, Setti G, Salerni B, De Nobili U, et al. Prospective controlled trial of steroid withdrawal after six months in renal transplant patients treated with cyclosporin. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 3):121-5.
 - 28) Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ. Randomized controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1996;348:643-8.
 - 29) Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplantation patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2000;70:760-4.
 - 30) Sarwal MM, Vidhun J, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003;76:1331-9.