

# 소아 신장이식 환자에서 연령 및 성별에 따른 tacrolimus의 약동학적 차이에 관한 단일기관 연구

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 내과학교실\*, 경북대병원 임상시험센터†

최재영 · 장경미 · 황영주 · 최봉석 · 박종광† · 윤영란† · 김찬덕\* · 조민현

Jae Young Choe, M.D.,  
Kyung Mi Jang, M.D.,  
Young Ju Hwang, M.D.,  
Bong Seok Choi, M.D.,  
Jong Kwang Park, Ph.D.†,  
Young Ran Yoon, M.D.†,  
Chan Duck Kim, M.D.\*,  
and Min Hyun Cho, M.D.

Department of Pediatrics and Internal Medicine\*,  
Kyungpook National University School of Medicine Clinical Trial Center†, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

**Corresponding Author:** Min Hyun Cho, M.D.  
Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea  
Tel: +82-53-200-2741 Fax: +82-53-200-2029  
E-mail: [chomh@knu.ac.kr](mailto:chomh@knu.ac.kr)

\*This research was supported by Kyungpook National University research fund, 2013

Received: 18 February 2014  
Revised: 14 March 2014  
Accepted: 15 April 2014

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Effects of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Tacrolimus during Pediatric Kidney Transplantation: A Single Center Study

**Purpose:** The pharmacokinetics of tacrolimus, one of the most widely used immunosuppressive drugs, are known to vary by sex, age, and ethnicity during pediatric transplantation. This study assessed the pharmacokinetic characteristics and associated factors of tacrolimus in Korean children receiving a kidney transplant.

**Methods:** We retrospectively reviewed the pharmacokinetic data (therapeutic dose, trough level, clearance, and half-life) of 9 children who were given tacrolimus as one of their initial immunosuppressive drugs after kidney transplantation. In addition, we compared the findings to data from 10 adult kidney transplant recipients.

**Results:** The mean age of our pediatric patients was 13.9 years, and the male-to-female ratio was 4:5. The mean dose of tacrolimus was  $0.19 \pm 0.14$  mg/kg/day. The mean dose of tacrolimus for males was  $0.23 \pm 0.12$  mg/kg/day, which was significantly higher than the dose for females ( $0.16 \pm 0.14$  mg/kg/day). The trough level was not significantly different between both groups. The clearance rate of tacrolimus for males was also significantly higher than females. Although the dosage of tacrolimus for patients over the age of 12 years was lower ( $0.18 \pm 0.13$  vs.  $0.21 \pm 0.16$  mg/kg/day) and the trough level was higher ( $8.2 \pm 4.5$  vs.  $7.2 \pm 4.2$  mg/mL) than that for patients under the age of 12 years, there was no significant difference between them. However, there were significant differences between children and adults in dose, clearance, and half-life of tacrolimus.

**Conclusion:** Our study suggests that the pharmacokinetics of tacrolimus tends to vary with sex and age. Therefore, large-scale prospective studies are required to verify the proper therapeutic dosage of tacrolimus in Korean children.

**Key words:** Tacrolimus, Kidney transplantation, Pharmacokinetics, Children

## 서론

1960년대 이후 말기 신부전 환자를 대상으로 신장 이식이 시작된 이래, 신장 이식과 관련된 의학 기술은 눈부시게 발전하였는데, 이는 수술 방법 보다는 이식신의 거부반응을 예방하기 위한 면역 억제제의 발전에 의한 것이라 해도 과언이 아니다. 장기 이식을 가능하게 한 면역 억제제의 기초가 되었던 스테로이드뿐만 아니라 항증식성 제제(antiproliferative agents)인 아자티오프린(azathioprine)과 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil, MMF) 및 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitors)인 사이클로스포린(cyclosporine)이나 타크롤리무스(tacrolimus) 등이 지난 50여 년간 면역 억제를 위해 개발되어 현재 이식 환자를 대상으로 널리 사용되고 있으며 다클론항체(polyclonal antibody)나 단클론항체(monoclonal antibody)와 같은 생물학적 면역 억제제의 도입도 이루어지면서 환자와 이식된 신장의 생존률은 급격히 증가했다[1].

이중 타크롤리무스는 이식 된 신장의 급성 거부반응을 억제하는 효과가 우수하여 소아의 신장 이식에서도 흔히 사용되고 있는 약제로[2-4], 인종, 성별, 나이, 이식 시기 등에 따른 다양한 약동학적인 특징이 있는 것으로 알려져 있다[4, 5]. 하지만, 아직까지 한국 소아 환자에게 적용된 타크롤리무스의 약동학적 연구는 매우 제한적으로[6], 대부분 인종과 환경이 전혀 다른 외국의 참고 문헌을 근거로 한 투여 용량과 혈중 최저 농도가 보편적으로 사용되고 있다. 따라서 본 연구는 우리나라 소아 신장 이식 환자에서 타크롤리무스의 약동학적 특징을 파악하고 이와 관련되는 인자를 확인하여 이식신의 성공적인 장기 생존을 위한 근거 마련을 위해 시행되었다.

## 대상 및 방법

2007년 1월부터 2013년 4월까지 경북대병원 소아청소년과에서 신장 이식을 시행 받고 첫 면역 억제치료로 타크롤리무스(FK506<sup>®</sup>)가 사용된 소아 환자 9명을 대상으로 하였으며, 성인과의 비교를 위해 2011년 12월부터 2012년 11월까지 경북대병원 장기이식센터에서 신장 이식을 받은 성인 환자 10명의 의무기록과 비교 분석하였다. 신장 이식을 시행 받은 소아 환자 9명의 원인 신질환으로 역류성 신병증, 알포트 증후군, 국소 분절성 사구체 경화증, 선천성 기형 등이 분포하였고 이들 중 5명은 생체 신장 이식을, 4명은 사체 신장 이식을 시행 받았다. 타크롤리무스와 동시에 사용된 초기 면역 억제제로는 모두 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil, Cellcept<sup>®</sup>)와 데플라자코트(deflazacort, Calcort<sup>®</sup>)가 사용되었다(Table 1).

타크롤리무스는 하루 2회(아침과 저녁식사 1시간 전 혹은 식사 2시간 후에 복용) 투여되었고 모든 환자는 아침 약 복용 전에 혈중 최저 약물농도(trough level)를 측정하였다. 목표 혈중 최저 약물농도는 이식 후 2주까지는 15-18 ng/mL, 2주에서 2개월까지는 10-15 ng/mL, 3개월부터 6개월까지는 8-10 ng/mL, 6개월 이후는 5-8 ng/mL을 목표로 하였다. 이식 후 3일째부터 시작해서 길게는 이식 후 4년까지 용량 및 혈중 최저 약물 농도가 정기적으로 측정되었고 동시에 신기능(BUN/Creatinine), 혈중 알부민 농도 등을 측정하였다. 본 연구는 의무기록 확인을 통한 후향적 조사를 통해 이루어졌다.

자료의 입력과 분석은 각 환자 별 타크롤리무스의 용량, 시간 별 최저 약물 농도, 약동학적 지표(pharmacokinetic parameters) 등을 분석하였으며 연령과 성별에 따른 약물 용량, 혈중 최저 농도, 반감기(half-life), 청소율(clearance)을 비교하였는데, 이는 경북대학교병원 임상 시험센터에서 통계적 사전 확률을 이용하여 사후 확률을 추정하는 베이

**Table 1.** Baseline Characteristics of the 9 Pediatric Kidney Transplant Recipients

Patient No.	Age	Gender	Disease	Dialysis duration (yrs)	Donor	Other medications
1	18 y	M	RN	5	LR	MMF, calcort
2	15 y 6 m	F	FSGS	1	C	MMF, calcort
3	16 y 5 m	M	AS	2	LR	MMF, calcort
4	17 y 6 m	M	RN	1	LR	MMF, calcort
5	10 y 11 m	F	MCDK	2	C	MMF, calcort
6	17 y	F	AS	2	C	MMF, calcort
7	7 y 6 m	F	FSGS	3	LR	MMF, calcort
8	6 y 5 m	M	FSGS	1	LR	MMF, calcort
9	15 y 11 m	F	RN	4	C	MMF, calcort

Abbreviations: M, male; F, female; RN, reflux nephropathy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; AS, Alport syndrome; MCDK, multicystic dysplastic kidney; LR, living-related; C, cadaver; MMF, mycophenolate mofetil.

지안 관점을 적용한 약동학 프로그램(PKS, Abbott Pharmacokinetics System, Abbott Laboratories)을 이용하여 산출하였다. 통계 처리는 SPSS version 16.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 결과값은 평균±표준편차로 표현하였다. ANOVA 및 Student *t*-test를 이용하여 결과값을 비교하였고, *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

### 결과

전체 소아 환자는 9명이었으며 환자의 평균 나이는 13세 9개월(6세 5개월-18세)로 남아가 4명, 여아가 5명이었다. 하루 동안 투여된 타크롤리무스의 평균 용량은 체중 kg당 0.19±0.14 mg (0.08-0.40 mg/kg/day), 평균 최저 약물 농도는 7.8±4.3 ng/mL (4.6-12.9 ng/mL)였고 환자 별 평균 최저 약물농도 측정 횟수는 6.8회이었다(Table 2).

성별에 따른 구분에서 남아들의 평균 연령은 14세 7개월(6세 5개월-18세), 여아들의 평균 연령은 13세 4개월(7세 6개월-17세)였다. 하루 동안 사용된 평균 약 용량은 남아에서 0.23±0.12 mg/kg로 0.16±0.14 mg/kg인 여아에 비해 유의하게 높았으며(*P*=0.04), 청소율에서도 0.17±0.05 L/hr/kg로 0.13±0.04 L/hr/kg인 여아에 비해 유의하게 높았으나(*P*=0.01), 혈중 최저 약물 농도와 반감기에서는 남녀 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

연령에 따른 구분에서 12세 이상인 환자의 약 용량은 하루 평균 체중 kg 당 0.18±0.13 mg로 12세 미만의 0.21±0.16 mg에 비해 낮았던 반면, 혈중 최저 약물농도는 12세 이상의 경우 8.2±4.5 ng/mL로 7.2±4.2 ng/mL인 12세 미만에 비해 오히려 높은 경향을 보였으나 통계적인 유의성은

**Table 2.** Pharmacologic Findings of the 9 Pediatric Kidney Transplant Recipients

Patient No.	Frequency of sampling	Tacrolimus Dose (mg/kg/day)	Blood trough lever (ng/mL)
1	5	0.20±0.06	5.3±1.2
2	8	0.17±0.06	7.4±2.5
3	7	0.18±0.07	12.9±5.6
4	5	0.10±0.04	4.6±1.7
5	7	0.08±0.04	5.1±1.3
6	9	0.22±0.25	7.3±2.7
7	10	0.18±0.15	8.5±5.7
8	6	0.40±0.04	7.6±2.3
9	5	0.17±0.05	10.9±5.7
Mean	6.9	0.19±0.14	7.8±4.3

Data are shown as mean±SD.

없었다.

성인 환자 10명과의 비교에서 성인의 약 용량은 하루 평균 kg 당 0.08±0.04 mg으로 12세 이상인 0.18±0.13 mg과 12세 미만인 0.21±0.16 mg과 비교하여 유의하게 낮았으나 (*P*<0.001), 최저 혈중 농도는 유의한 차이가 없었다. 청소율은 0.08±0.04 L/hr/kg로 12세 이상인 0.14±0.04 L/hr/kg과 12세 미만인 0.14±0.05 L/hr/kg과 비교하여 유의하게 낮았고(*P*<0.001), 반감기는 14.5±8.0 hr로 12세 이상인 11.5±6.2 hr와 12세 미만인 10.8±4.6 hr와 비교하여 유의하게 높았다(*P*=0.02) (Table 4).

### 고찰

신장이식에서 가장 많이 사용되는 칼시뉴린 억제제의 하 나인 타크롤리무스는 1994년 미국 FDA 승인 후 임상 도입이 시작된 약제로[7], 적은 부작용뿐만 아니라 급성 거부 반응을 효과적으로 억제하고 스테로이드 사용량을 현저히 줄일 수 있어[8-10] 현재 전세계적으로 성인 뿐만 아니라 소아 신장 이식 환자에서 가장 많이 쓰이고 있는 약제 중 하나이다[4, 11]. 2011년 The Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients 연례보고에서는 2010년에 장기 이식을 받은 환자의 약 90%가 초기 치료 시 면역 억제 약물의 하나로 투여 받았으며, 1년 후에도 이 약제를 지속적으로 투여 받고 있다고 하였다[12].

**Table 3.** Pharmacokinetic Comparison of Tacrolimus According to Gender

	Male (n=4)	Female (n=5)	<i>P</i> value
Age	14 y 7 m (6 y 5 m-18 y)	13 y 4 m (7 y 6 m-17 y)	
Dose (mg/kg/day)	0.23±0.12	0.16±0.14	0.04
Trough level (ng/mL)	8.1±4.7	7.8±4.2	NS
Clearance (L/hr/kg)	0.17±0.05	0.13±0.04	<0.001
Half life (hr)	10.5±6.8	11.7±4.9	NS

Data are shown as mean±SD.

Abbreviation: NS, non-specific.

**Table 4.** Pharmacokinetic Comparisons of Tacrolimus According to Age

	<12 yr	≥12 yr	Adult	<i>P</i> value
Dose (mg/kg/day)	0.21±0.16a	0.18±0.13a	0.08±0.04b	<0.001
Trough level (ng/mL)	7.2±4.2	8.2±4.5	7.3±4.3	NS
Clearance (L/hr/kg)	0.14±0.05a	0.14±0.04a	0.08±0.04b	<0.001
Half life (hr)	10.8±4.6a	11.5±6.2a	14.5±8.0b	0.02

Data are shown as mean±SD.

Abbreviation: NS, non-specific.

타크롤리무스는 세포 내에서 FK506 binding protein12 라는 immunophilin에 결합하여 칼시뉴린의 활성을 억제하여 전사 인자(transcription factor)들이 세포질에서 핵 내로 이동하는 것을 막아 T 림프수가 활성화 되는데 필요한 IL-2 수용체의 신호전달을 억제한다[13-15].

타크롤리무스의 사용이 신장 이식의 급성 거부반응 억제를 위한 면역 억제 치료의 한 가지 방법으로 보편화 되면서, 타크롤리무스 사용에 따른 부작용의 최소화 및 최대 면역 억제 효과를 나타내기 위하여 적절한 용량과 용법에 대한 많은 연구가 있어 왔으나, 주로 성인을 대상으로 한 연구로 소아를 대상으로 한 약동학적인 연구는 제한적이었다[6, 16]. 소아라는 특수한 상황과 이식 환자의 수가 성인에 비해 절대적으로 적고 소아 환자를 직접 대상으로 한 면역 억제제의 약물 역동학 실험이 부족하여 현재까지 충분한 안정성이 아직 확보되지 않은 실정이다[17]. 또한, 타크롤리무스는 흡수와 대사 및 약동학에 있어 개인간의 다양성을 보여 치료효과를 보이는 혈중 농도를 유지하기 위한 약제 노출(drug exposure)에 상응하는 표준 용량 및 일일 용량을 예측하기 어렵다. 따라서 임상자들은 주기적으로 혈중 최저 약물농도를 측정하여 효용성과 안정성을 유지하고 있다[18, 19]. 타크롤리무스의 대사와 생물학적 특성의 개인적인 차이를 보이는 이유에는 약물 대사에 관여하는 단백질인 CYP3A4, CYP3A5, 및 p-glycoprotein의 발현 차이, 나이, 인종, 복용중인 다른 약물, 타크롤리무스의 체내분포, 타크롤리무스와 단백질 및 적혈구의 결합, 신기능 등이 알려져 있다[16]. 소아는 성인에 비해 나이 및 체중에 따른 약동학적인 차이가 있어 용량 결정에 더 큰 어려움이 있다[20, 21]. 일반적으로 어린 소아일수록 약물 배설 속도가 성인에 비해 더 빠르고 이식 받은 시기에 따라서도 약물 배설 속도의 차이가 있다고 보고되었다[22, 23].

인종에 따른 차이에 관한 연구들로, Cherala 등[24]은 히스패닉계 환아들과 비히스패닉계 환아들 간의 약제 노출, 체내 분포 용적(distribution volume) 및 약제 청소율의 차이를 발견하고 히스패닉계 환아들에게 치료 용량과 빈도를 늘려야 할 필요성을 보고하였다. Felipe 등[25]은 백인이 아닌 사람들은 백인 이식 환자들에 비해 고용량의 타크롤리무스 투여가 필요하며 주의 깊은 모니터링이 필요함을 보고 하였으며 Mancinelli 등[26]은 장 CYP3A와 P-glycoprotein의 활성 차이에 의해 아프리카계 미국인, 라틴계 미국인 및 백인 간의 타크롤리무스의 약동학적인 차이가 있다고 보고하였다.

나이에 대한 연구로, Kim 등[6]은 체중 kg 당 평균 약 용량이 12세 이상 환아들에 비해 5세 미만 환아들에서는 2.7

배, 5-12세 환아들에서 1.9배 더 필요함을 보고하였다. 또한 Przepiorcka 등[27]은 약물 청소율 차이에 의해 6세 미만 환아군에서 그 이상 환아군보다 고용량이 필요함을 보고 하였다. 본 연구에서도 연령에 따른 구분에서 성인에 비해 소아에서 약물 청소율이 유의하게 높았으며 반감기는 유의하게 낮음을 알 수 있었다.

본 연구는 후향적인 의무기록을 근거로 시행되어 환아별로 정확한 약동학적 특징을 파악하는 데는 한계가 있다. 특히 이번 연구에서 사용된 베이지안 관점을 적용한 약동학 프로그램은 환아들이 가지는 일부 검사 지표만을 가지고 통계적인 분석을 통해 사후 확률을 추정하는 방법이므로, 환아별 변수를 고려한 전향적인 연구에 비해서는 정확도가 현저히 떨어질 수 있다. 다만, 본 연구와 유사한 기준의 국내 연구가 없고 신장 이식을 받은 환아들을 대상으로 전향적인 연구를 진행하기에는 현실적으로 어려운 상황에서 소아에게 나타날 수 있는 약동학적 특징의 양상을 전체적으로 예측할 수 있는 근거로 사용할 수 있다고 판단된다. 또한, 소아에서 약물 용량 결정은 일반적으로 체표면적을 이용하는 방법이 많이 이용되지만 본 연구에서는 후향적 방법을 이용하여 정확한 체표면적 산출이 어려웠고 임상적으로 계산하기 용이한 점이 있어 체중을 이용하여 용량 계산을 하였다.

결론적으로 우리나라 소아 신장 이식에서 사용되는 타크롤리무스는 나이가 어릴수록, 남아의 경우에 더 많은 용량을 투여해야 할 가능성이 있음을 확인할 수 있었다. 우리나라 소아신장이식 환자에서 타크롤리무스의 최적의 치료용량과 최저 혈중 농도를 확인하기 위해서는 이상의 관련인자에 대한 전향적인 약동학 연구가 추가적으로 필요하다.

## 요약

**목적:** 소아 신장 이식 환자에서 흔히 사용되는 면역 억제제 타크롤리무스는 성별, 연령별, 인종별로 다양한 약동학적 특성이 있음이 알려져 있다. 본 연구는 우리나라 소아 신장 이식 환자가 가지는 타크롤리무스의 약동학적 특징을 파악하고 관련되는 인자를 알아보기 위해 시행되었다.

**방법:** 경북대병원 소아청소년과에서 신장 이식을 시행받고 초기 면역 억제치료로 타크롤리무스가 사용된 환자 9명을 대상으로, 사용된 약 용량과 혈중 최저 농도 등을 후향적으로 조사하였고 이들의 약동학적 특성을 성인 대조군과 비교하였다.

**결과:** 남아의 평균 약 용량은 여아에 비해 유의하게 높았으나 혈중 최저 농도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었고 청소율 또한 남아에서 유의하게 높았다. 12세 이상의 평균 약 용량은 12세 미만에 비해 낮았고 혈중 최저 농도는 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다. 성인은 12세 이상, 미만 모두의 경우 보다 유의하게 약 용량이 적었으나 혈중 최저 농도에서는 유의한 차이가 없었다. 또한, 청소율와 반감기에서도 모두 유의한 차이를 보였다.

**결론:** 소아 신장 이식에서 사용되는 타크롤리무스는 나이가 어릴수록, 남아의 경우에 좀 더 많은 용량을 투여해야 할 가능성이 있음을 확인할 수 있었다. 우리나라 소아 신장 이식 환자에서 타크롤리무스의 적절한 치료용량을 확인하기 위해서는 이상의 관련인자에 대한 추가적인 전향적인 연구가 필요하다고 사료 된다.

## References

- 1) Kang HK. Allograft immune reaction of kidney transplantation. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008;12:133-42.
- 2) Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (Prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-14.
- 3) Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. A phase III study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062-8.
- 4) Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, Lombardozzi-Lane S, et al. Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999;67:299-303.
- 5) Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 2006;112:184-98.
- 6) Kim JS, Aviles DH, Silverstein DM, Leblanc PL, Matti Vehaskari V. Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2005;9:162-9.
- 7) Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:635-43.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1366-80.
- 12) Matas AJ, Smith JM, Skeans MA. OPTN/SRTR 2011 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2013;13(suppl 1):11-46.
- 13) Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63:1247-97.
- 14) Zhao W, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Developmental pharmacogenetics of immunosuppressants in pediatric organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2010;32:688-99.
- 15) Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transplant* 1996;10:118-23.
- 16) Naesens M, Salvatierra O, Li L, Kambham N, Concepcion W, Sarwal M. Maturation of dose-corrected tacrolimus predose trough levels in pediatric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2008;85:1139-45.
- 17) Kim JS. Tacrolimus versus cyclosporine immunosuppression in pediatric renal transplantation: Pharmacokinetic consideration. *Korean J of Pediatr* 2005;48:476-80.
- 18) Delaloye JR, Kassir N, Lapeyraque AL, Alvarez F, Lallier M, Beaunoyer M, et al. Limited sampling strategies for monitoring Tacrolimus in pediatric liver transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2011;33:380-6.
- 19) Zhao W, Fakhoury M, Baudouin V, Maisin A, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Limited sampling strategy for estimating individual exposure of Tacrolimus in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit* 2011;33:681-7.
- 20) Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Honda M, Nakai H. Pharmacokinetics of Tacrolimus in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1066-8.
- 21) Filler G, Grygas R, Mai I, Stolpe HJ, Greiner C, Bauer S. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK 506) in children and adolescents with renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1668-71.
- 22) McDiarmid SV, Colonna JO 2nd, Shaked A, Vargas J, Ament ME, Busuttill RW. Differences in oral FK506 dose requirements between adults and pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 1993;55:1328-32.
- 23) Wallemacq PE, Furlan V, Möller A, Schäfer A, Stadler P, Firdaous I, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Metab Pharmacokinet* 1998;23:367-70.

- 24) Cherala G, Munar MY, Naher A, Al-Uzri A. Tacrolimus pharmacokinetics in Hispanic children after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:3708-12.
- 25) Felipe CR, Silva Jr HT, Machado PG, Garcia R, da Silva Moreira SR, Pestana JO. The impact of ethnic miscegenation on tacrolimus clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Clin Transplant* 2002;16:262-72.
- 26) Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across ethnic groups. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:24-31.
- 27) Przepiorka D, Blamble D, Hilsenbeck S, Danielson M, Krance R, Chan KW. Tacrolimus clearance is age-dependent within the pediatric population. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:601-5.