

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所



碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

基因多型性及臨床因素對腎臟移植病人 tacrolimus 血

中濃度之影響

The influence of genetic and clinical factors on tacrolimus
blood concentration in renal transplant patients

溫俊銘

Chun-Ming Wen

指導教授：林慧玲 博士

蔡孟昆 博士

胡瑞恒 博士

Advisor: Fe-Lin Lin Wu, Ph.D.

Meng-Kun Tsai, M.D., Ph.D.

Rey-Heng Hu, M.D., Ph.D.

中華民國 107 年 7 月

July 2018

國立臺灣大學碩士學位論文

口試委員會審定書

基因多型性及臨床因素對腎臟移植病人
tacrolimus 血中濃度之影響

The influence of genetic and clinical factors on
tacrolimus blood concentration in renal transplant
patients

本論文係溫俊銘君（學號 R05451008）在國立臺灣大學
臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 107 年 7 月 20
日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

林慧玲 (指導教授)

蔡昆昆 (指導教授)

胡瑞恆 (指導教授)

沈震甫

所長：

何益芳 (簽名)

致謝



感謝所有在這篇論文的撰寫過程中給予我協助以及指導的老師、學長姐、臨床藥學所的同學與助教們。

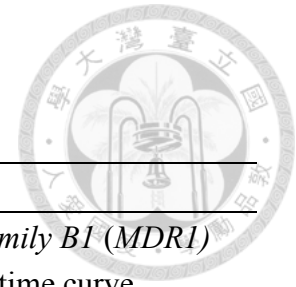
在臨床藥學研究所的兩年中，要感謝的對象實在太多了。首先，謝謝慧玲老師總是在百忙中撥出時間和我討論研究上的問題，當然，還有三不五時默默出現在桌上的點心零食永遠讓我倍感溫馨。謝謝蔡醫師和胡醫師，在定期的移植討論會上讓我對移植病人的臨床處置有更深入的了解，並對研究內容提供寶貴的臨床意見。謝謝芳如老師在統計方法上的協助，在我苦惱於研究數據的處理方式時有很大的幫助。此外，這篇論文的誕生也要感謝當初為這一系列研究起頭的書榕學姐，辛苦地完成 IRB 申請送審、病人收案、採血檢驗以及資料整理。每次跑分析時總不禁覺得自己是極其幸運能使用如此乾淨清晰的資料接續研究，書榕學姐在前頭做的苦工是這篇論文能順利完成的重要基礎。接下來，要感謝 R218 的麗華學姐，除了安排研究室的一切大小事，也時常關心我論文的進度，提醒我口試時該注意並準備的事項。

感謝臨藥所可愛的同學們，其中有已經認識四年的大學同學，也有新的夥伴。與大家一起走過的這兩年是無比珍貴而美好的回憶。從碩一一同努力渡過無盡的報告與作業海，到碩二把握少有的相聚時間討論彼此的研究內容，最後一起完成各自的論文，我們都將往人生的下一個階段前進。當然，還要謝謝翊吟助教這段時間的照顧，把大家該注意的事情打理得滴水不漏，還時常陪我們聊天談心紓解壓力。

最後，謝謝爸爸和媽媽，在這段不短的時間裡，對我的一切支持和包容。

這篇論文的完成，要感謝的人實在太多了，謝謝在這段路途中給予支持、協助的所有人。

縮寫表



Abbreviation	Description
<i>ABCB1</i>	<i>ATP-Binding Cassette, Sub-Family B1 (MDR1)</i>
AUC	area under the concentration – time curve
Alb	albumin
AST	aspartate aminotransferase
ALT	alanine aminotransferase
ATP	adenosine triphosphate
ALP	alkaline phosphatase
ABW	actual body weight
ANOVA	analysis of variance
BA	bioavailability
BUN	blood urea nitrogen
BMI	body mass index
C ₀	trough concentrations
S _{Cr}	serum creatinine
CNI	calcineurin inhibitors
CYP	cytochromes P450
CCB	calcium channel blockers
DM	diabetes mellitus
DW	dosing weight
D-bil	direct bilirubin
dnC ₀ *	dose normalized C ₀
dnC ₀ /DW **	dosing weight and dose normalized C ₀
EVL	everolimus
FKBP	FK-binding proteins
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase
Hb	hemoglobin
Hct	hematocrit
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV	human immunodeficiency virus
HWE	Hardy- Weinberg equilibrium
INR	international normalized ratio
IBW	ideal body weight



LOD	limit of detection
mTOR	mammalian target of rapamycin
MMF	mycophenolate mofetil
MPS	mycophenolate sodium
MPA	mycophenolic acid
NFATc	nuclear factor of activated T cells
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
PK	pharmacokinetics
P-gp	P-glycoprotein
POD	post-operative day
NODAT	new onset diabetes after transplantation
PPI	proton pump inhibitors
POR	P450 oxidoreductase
PCR	polymerase chain reaction
SD	standard deviation
SNPs	single nucleotide polymorphisms
SRL	sirolimus
TAC	tacrolimus
TDM	therapeutic drug monitoring
T-bil	total bilirubin
TP	total protein
VIF	variance inflation factor

* $dnC_0 = \text{TAC trough concentrations/daily dose} = (\text{ng/mL})/(\text{mg/day})$

** $dnC_0/DW = (\text{ng/mL})/(\text{mg/kg/day})$

中文摘要



簡介：


臨床觀察發現腎臟移植的病人，即便使用相同劑量的 tacrolimus (TAC)，個體間的血中濃度變異還是很大。過去研究發現有許多臨床因素以及基因多型性可能會影響 TAC 的血中濃度，然而所獲得的結果缺乏一致性。本研究是第一個將所有可能影響 TAC 血中濃度的因素納入分析，探討各種因素對臺灣腎臟移植病人 TAC 血中濃度影響的研究。

方法：

本研究於 2008 年 1 月 1 日至 2015 年 7 月 31 日所有在本醫學中心接受腎臟移植的病人中，選取移植後使用 TAC 作為免疫抑制劑且持續服用至少 6 個月，移植時的年齡介於 20 到 65 歲的病人。排除條件包含再移植或多重器官移植、非臺灣人以及人類免疫缺乏病毒反應呈陽性的病人。將研究期間仍持續追蹤並同意參與此臨床試驗，簽署受試者知情同意書 (informed consent) 後，取得檢體進行基因多型性分析的病人納入本研究。本研究中 TAC 主要以劑量調整谷濃度 (dose normalized trough concentrations, $\ln C_0$)；與 dosing weight and dose normalized trough concentrations, $\ln C_0/DW$) 作為藥動學參數，並在迴歸分析時進行對數轉換，確保資料符合常態分布。使用三個評估點：腎臟移植出院前、移植後 3 個月以及移植後 6 個月。統計方法在挑選候選因子以及綜合臨床及基因多型性因素分析時分別使用單變項及多元迴歸分析，連續性資料使用獨立樣本 t 檢定或曼恩-惠尼 U 檢定，同一病人在不同時間點的 TAC 濃度資料與檢驗數值使用單因子重複量測變異數分析、類別資料如性別及基因多型性等則使用 Chi-squared test 以及 Fisher's exact test。

結果：

本研究納入 98 個腎臟移植病人，經多元迴歸分析，發現 *CYP3A5**3 基因型在 3 個時間點皆為影響 TAC $\ln C_0$ 或 $\ln C_0/DW$ 最重要的因子， R^2 值介於 0.35 至



0.45，且隨著時間增加。其他有顯著影響力的基因型包括 *ABCB1 (C3435T)* 以及 *ABCB1 (G2677T/A)*，但解釋力不高。*ABCB1 (C3435T)* 基因型在移植手術出院前和移植後 6 個月的 R^2 值分別為 0.05 和 0.02；*ABCB1 (G2677T/A)* 基因型移植後 3 個月的 R^2 值為 0.05。

顯著影響 TAC $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的臨床因素則在 3 個時間點間各有差異，解釋能力較低，總和的 R^2 值介於 0.10 至 0.15。在移植手術出院前重要的臨床因素有 mycophenolate mofetil (MMF) 或 mycophenolate sodium (MPS) 的每日劑量、移植時的年齡以及 direct bilirubin (D-bil)。在移植後 3 個月為 total bilirubin (T-bil)、類固醇的每日劑量、性別以及移植時的年齡；在移植後 6 個月為有無使用 MMF 或 MPS、類固醇的每日劑量、D-bil 以及 hematocrit (Hct)。

在次族群分析中，發現 CYP3A5 不表現者會更容易受到其他基因多型性的影響，包括 *ABCB1 (C3435T)* 以及 *ABCB1 (G2677T/A)*，其 R^2 值在 3 個評估點單變項分析相較於全體病人分析時的 0.02—0.07 增加至 0.15—0.20。此外，在 CYP3A5 表現者中，有高達 82.2 % 的病人同時帶有 *CYP3A4*1G* 變異，此變異同樣會使 TAC 的代謝增加；反之，在 CYP3A5 不表現者中，有 92.2 % 的病人未帶有 *CYP3A4*1G* 變異。顯示兩基因多型性在分配上有顯著相關。最後，比較移植後抗排斥藥物組合，發現有使用 MMF 或 MPS 的病人相對於未使用 MMF 或 MPS 的病人(二重療法)，在移植後 6 個月內的 3 個評估點，其 TAC dnC_0 有較高的趨勢，但未達到統計顯著。

本研究也提供了完整的臺灣族群 TAC 相關代謝途徑的基因多型性分布頻率資料。其中，CYP3A5 表現者與不表現者的比例分別為 47 % 及 53 %。

結論：

在腎臟移植的病人，*CYP3A5*3* 基因型在移植後的六個月內都是影響 TAC $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的最重要因素。因此，建議在發生 TAC 劑量調整困難的病人，可以考慮檢測病人的 *CYP3A5*3* 基因，作為未來 TAC 劑量調整的參考。影響 TAC $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的臨床因素會隨著手術後時間而有些變化，當上述因子有顯

著改變時，需要密切監測病人的 TAC 血中濃度。

在次族群分析中發現 CYP3A5 不表現者會更容易受到其他基因多型性的影響，包括 *ABCB1* (C3435T) 以及 *ABCB1* (G2677T/A)，且 *CYP3A5**3 與 *CYP3A4**1G 兩個基因多型性在分配上有顯著相關。因此臨床上在參考及應用病人基因多型性資料時也應注意多個基因多型性之間的關連性。MMF 及 MPS 兩個藥品對 TAC 藥動學的影響可能需要未來更多研究來解答。

關鍵字：tacrolimus、腎臟移植、藥品動態學、藥品交互作用、臨床因素、基因多型性

Abstract



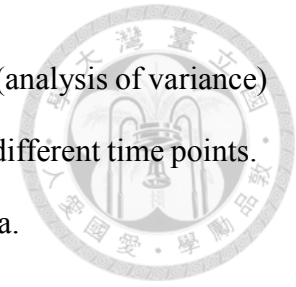
Introduction:

Large interindividual and intraindividual variations of tacrolimus (TAC) pharmacokinetics (PK) exist in renal transplant recipients. Many factors were reported to influence the PK of TAC. However, there are limited studies explored the influence of both clinical and genetic factors, esp. in Taiwanese renal transplant patients. This is the first study investigated both genetic and clinical factors that significantly influenced TAC PK in Taiwanese at three different time points after renal transplantation.

Methods:

This study recruited all the candidates from kidney transplant recipients who underwent transplantations in our medical center between January 1, 2008, and July 31, 2015, received TAC as immunosuppressant for at least 6 months, and transplanted at the age of 20 to 65 years. Exclusion criteria were retransplantation, multiorgan transplantation, non-Taiwanese subjects and human immunodeficiency virus (HIV) positive patients. All patients enrolled were followed up during study period and their blood samples were taken for genetic study after signing informed consent. The concentrations of TAC were dose normalized, including dnC_0 (dose normalized trough concentrations) and dnC_0/DW (dosing weight and dose normalized trough concentrations). These two variables were log-transformed in regression analyses to ensure a normal distribution. This study evaluated the dnC_0 and dnC_0/DW of TAC at three time points: the last steady state C_0 before discharge for transplant surgery, 3 months after transplant and 6 months after transplant. Univariate and multiple regression were used to select the candidate independent variables and to identify the significant factors that influenced the $\ln dnC_0$ and $\ln dnC_0/DW$. Independent *t*-test or Mann-Whitney U test were

used for continuous data. One-way Repeated Measurement ANOVA (analysis of variance) was used to compare lab data and TAC C_0 within the same patient at different time points. Chi-squared test and Fisher's exact test were used for categorical data.



Results:

A total of 98 kidney transplant recipients were enrolled in the study. At all time points, *CYP3A5**3 polymorphism was the most significant factor associated with TAC $\ln dnC_0$ or $\ln dnC_0/DW$, with a R^2 of 0.35–0.45, which increased over time. Other significant SNPs included *ABCB1* (*C3435T*) and *ABCB1* (*G2677T/A*), but the impact was small. The R^2 of *ABCB1* (*C3435T*) polymorphism at the time before discharge after transplantation and 6 months after transplant were 0.05 and 0.02, respectively. The R^2 of *ABCB1* (*G2677T/A*) polymorphism at three months after transplant was 0.05.

Significant clinical factors varied at different time points, and only had a total R^2 of 0.10–0.15. Before discharge after transplantation, age, mycophenolate mofetil (MMF) or mycophenolate sodium (MPS) daily dose and direct bilirubin were significantly associated with TAC $\ln dnC_0$ or $\ln dnC_0/DW$. Significant clinical factor at 3 months after transplant included age, sex, daily dose of steroids and total bilirubin (T-bil); While at 6 months after transplant included MMF or MPS use, daily dose of steroids, direct bilirubin (D-bil) and hematocrit.

In subgroup analyses, *CYP3A5* nonexpressers were found to be more sensitive to other SNPs, including *ABCB1* (*C3435T*) and *ABCB1* (*G2677T/A*). Their R^2 in univariate regression analysis at 3 time points increased from 0.02–0.07 to 0.15–0.20. We also found that 82.2 % of *CYP3A5* expressers had at least one *CYP3A4**1*G* mutation. In contrast, 92.2 % of *CYP3A5* nonexpressers did not have *CYP3A4**1*G* mutation. *CYP3A4**1*G* polymorphism was strongly linked with the *CYP3A5**3 polymorphism. Last but not least, the present study found that patients receiving MMF or MPS had higher

TAC dnC_0 compared to non-users (dual therapy) at all three time points, although the differences were not statistically significant.

This study also provided comprehensive gene distribution data of SNPs related to TAC metabolism pathway in Taiwanese. The proportions CYP3A5 expressers and nonexpressers are 47 % and 53 % respectively.

Conclusion:

*CYP3A5*3* polymorphism is the most important factor that influenced TAC $ln\ dnC_0$ or $ln\ dnC_0/DW$ in renal transplant patients within 6 months after transplant. Thus, testing *CYP3A5*3* polymorphism could serve as a reference for dosage adjustments in patients with difficulty in achieving TAC target concentration. The significant clinical factors varied at different time points and played a minimum role. TAC C_0 should be closely monitored when there is a significant change in the factors mentioned above.

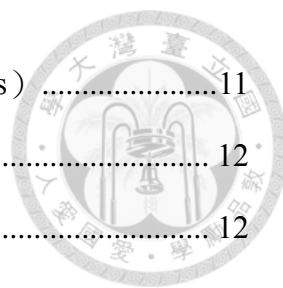
This study showed that CYP3A5 nonexpressers were more sensitive to other SNPs, including *ABCB1 (C3435T)* and *ABCB1 (G2677T/A)*. In addition, *CYP3A4*1G* polymorphism was strongly linked with the *CYP3A5*3* polymorphism. The relationship between different SNPs should be considered when we apply patients' genetic data on TAC dosage adjustments. Finally, future studies are needed to elucidate the influence of MMF/MPS on TAC PK.

Keywords: tacrolimus, kidney transplantation, pharmacokinetics, drug interactions, clinical factors, genetic polymorphism

目錄



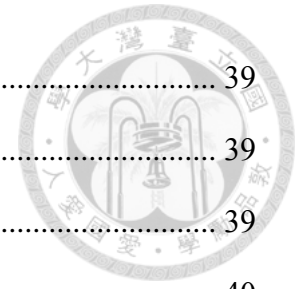
論文口試委員審定書	i
致謝	ii
縮寫表	iii
中文摘要	v
Abstract.....	viii
目錄	xi
圖目錄	xvi
表目錄	xvii
第一章、前言	1
第二章、文獻探討	3
2.1 腎臟移植的免疫抑制劑使用情形	3
2.2 Tacrolimus 簡介	3
2.2.1 Tacrolimus 的作用機制	4
2.2.2 Tacrolimus 的毒性	5
2.3 Tacrolimus 的藥動學特性	7
2.3.1 吸收	7
2.3.2 分布	7
2.3.3 代謝及排除	8
2.4 臨床因素對 tacrolimus 藥動學的影響	9
2.4.1 年齡	9
2.4.2 性別	10
2.4.3 移植後天數 (post-operative day, POD)	10
2.4.4 肝功能	11



2.4.5 HBV (hepatitis B virus) 與 HCV (hepatitis C virus)	11
2.4.6 腎功能	12
2.4.7 白蛋白 (Alb) 與總蛋白 (TP)	12
2.4.8 血紅素 (hemoglobin, Hb) 與血比容 (Hct)	12
2.4.9 TAC 製劑 Prograf [®] 與 Advagraf [®]	13
2.4.10 糖尿病 (diabetes mellitus, DM)	13
2.4.11 感染	13
2.5 藥品對 tacrolimus 藥動學的影響	14
2.6 基因多型性 (gene polymorphism) 對 tacrolimus 藥動學的影響	14
2.6.1 CYP3A5	15
2.6.2 CYP3A4	16
2.6.3 POR*28	17
2.6.4 ABCB1	17
2.7 與 tacrolimus 藥動學相關 SNP 之基因分布	18
2.7.1 CYP3A5	19
2.7.2 CYP3A4	20
2.7.3 POR*28	21
2.7.4 ABCB1	21
第三章、研究目的及方法	23
3.1 研究目的	23
3.2 研究方法	23
3.2.1 研究架構	23
3.2.2 病人	23
3.2.3 臨床資訊收集之流程	24
3.2.4 TAC 穩定狀態之 C ₀	25



3.2.5 給藥體重 (dosing weight, DW) 定義	25
3.2.6 TAC 劑量校正 C_0 (dose normalized C_0 , dnC_0) 定義	25
3.2.7 TAC 納入分析之時間點 (data collection)	25
3.2.8 其它檢驗數據 (laboratory data) 之採檢日期	26
3.2.9 併用藥品 (concurrent medication) 定義	26
3.2.10 TAC 血中濃度檢驗方法	27
3.2.11 Genotyping 方法	27
3.2.12 其它定義	27
3.2.13 統計分析	28
第四章、研究結果	31
4.1 病人篩選流程	31
4.2 病人人口學資料	31
4.3 TAC 劑量與血中濃度變化	31
4.4 免疫抑制劑與併用藥品	32
4.5 病人基因型分布	33
4.6 生化檢驗值的變化	33
4.7 臨床因素與基因多型性單變項分析	34
4.7.1 移植手術出院前	34
4.7.2 移植後 3 個月	35
4.7.3 移植後 6 個月	35
4.7.4 CYP3A5 表現者與不表現者基因多型性單變項分析	36
4.8 多變項分析	37
4.8.1 移植手術出院前	37
4.8.2 移植後 3 個月	37
4.8.3 移植後 6 個月	38



4.9 CYP3A5 表現者與不表現者比較	39
4.9.1 移植手術出院前	39
4.9.2 移植後 3 個月	39
4.9.3 移植後 6 個月	40
4.10 免疫抑制劑組合分析	40
4.10.1 MPS vs. EVL	40
4.10.2 MMF vs. EVL	41
4.10.3 MMF/MPS vs. EVL	42
4.10.4 MPS vs. MMF	43
4.10.5 MMF/MPS user vs. non-user	44
第五章、討論	45
5.1 性別	45
5.2 年齡	46
5.3 類固醇每日劑量	47
5.4 MMF/MPS	48
5.5 T-bil/D-bil	49
5.6 Hb/Hct	50
5.7 基因多型性	50
5.7.1 <i>CYP3A5</i> *3	50
5.7.2 <i>ABCB1</i>	51
5.8 研究優勢與限制	52
第六章、結論	54
參考文獻	56
圖表	83



圖目錄

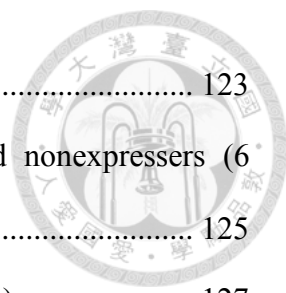


圖 1	腎臟移植病人之篩選流程	83
圖 2	TAC dnC ₀ (/DW), CYP3A5 expressers vs. nonexpressers (on discharge, exclude 2 patients receiving ciprofloxacin).....	84
圖 3	TAC dnC ₀ (/DW), CYP3A5 expressers vs. nonexpressers (3 months post-op).....	85
圖 4	TAC dnC ₀ (/DW), CYP3A5 expressers vs. nonexpressers (6 months post-op).....	86
圖 5	TAC dnC ₀ (/DW) for different <i>CYP3A5</i> genotypes (on discharge, exclude 2 patients receiving ciprofloxacin).....	87
圖 6	TAC dnC ₀ (/DW) for different <i>CYP3A5</i> genotypes (3 months post-op)	88
圖 7	TAC dnC ₀ (/DW) for different <i>CYP3A5</i> genotypes (6 months post-op)	89
圖 8	TAC dnC ₀ (/DW) for different <i>ABCB1</i> haplotypes (on discharge, exclude 2 patients receiving ciprofloxacin).....	90
圖 9	TAC dnC ₀ (/DW) for different <i>ABCB1</i> haplotypes (3 months post-op)	91
圖 10	TAC dnC ₀ (/DW) for different <i>ABCB1</i> haplotypes (6 months post-op)	92

表目錄



表 1	影響 tacrolimus 藥動學之臨床因素	93
表 2	tacrolimus 的藥品交互作用	94
表 3	基因多型性對 tacrolimus 藥動學的影響	95
表 4	基因型之引子 (primer)	96
表 5	腎臟移植病人之人口學資料	97
表 6	腎臟移植病人之 TAC 劑量與血中濃度的變化	99
表 7	腎臟移植病人之用藥	100
表 8	基因多型性分析之病人基因型分布	102
表 9	基因多型性分析之受贈者等位基因型分布	103
表 10	腎臟移植病人之生化檢驗值變化	104
表 11	測量濃度對數轉換後常態分布檢測	105
表 12	腎臟移植病人之單變項分析 (on discharge)	106
表 13	腎臟移植病人之單變項分析 (移植後 3 個月)	108
表 14	腎臟移植病人之單變項分析 (移植後 6 個月)	110
表 15	基因型與對數轉換後 tacrolimus dnC_0 之相關性	112
表 16	CYP3A5 表現者基因型與對數轉換後 tacrolimus dnC_0 之相關性	114
表 17	CYP3A5 不表現者基因型與對數轉換後 tacrolimus dnC_0 之相關性	116
表 18	腎臟移植病人多變項分析	118
表 19	Comparison between CYP3A5 expressers and nonexpressers (on discharge).....	120
表 20	Comparison between CYP3A5 expressers and nonexpressers (3	



	months post-op)	123
表 21	Comparison between CYP3A5 expressers and nonexpressers (6 months post-op)	125
表 22	Comparison between MPS and EVL (on discharge)	127
表 23	Comparison between MPS and EVL (3 months post-op)	129
表 24	Comparison between MPS and EVL (6 months post-op)	131
表 25	Comparison between MMF and EVL (on discharge).....	133
表 26	Comparison between MMF and EVL (3 months post-op).....	135
表 27	Comparison between MMF and EVL (6 months post-op).....	137
表 28	Comparison between MMF/MPS and EVL (on discharge)	139
表 29	Comparison between MMF/MPS and EVL (3 months post-op)....	141
表 30	Comparison between MMF/MPS and EVL (6 months post-op)....	143
表 31	Comparison between MMF and MPS (on discharge)	145
表 32	Comparison between MMF and MPS (3 months post-op).....	148
表 33	Comparison between MMF and MPS (6 months post-op).....	151
表 34	Comparison between MMF/MPS user and non-user (on discharge)	154
表 35	Comparison between MMF/MPS user and non-user (3 months post- op).....	157
表 36	Comparison between MMF/MPS user and non-user (6 months post- op).....	160
表 37	與 TAC 藥動學相關之基因多型性臨床研究 (依年份排列) ..	162
表 38	三個時間點多變項分析顯著因子之 R^2 ($\ln \text{dnC}_0$)	171
表 39	三個時間點多變項分析顯著因子之 R^2 ($\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$)	172



第一章、前言

適當的免疫抑制治療對於移植後預防排斥反應(rejection)以及移植器官(graft)的存活率非常重要。Tacrolimus(TAC)為一鈣調磷酸酶抑制劑(calcineurin inhibitors, CNI),自1990年代早期開始應用於器官移植上。目前核准使用於心臟、肝臟、腎臟移植,也用於心肺聯合移植、其他實體器官移植(solid organ transplant),以及預防或治療造血幹細胞移植的移植物抗宿主疾病(graft-versus-host disease)。¹在腎臟移植中,TAC已是現今最常使用的免疫抑制藥物。²

TAC具有狹窄的治療區間(therapeutic range)。若其暴露量(exposure)過低,可能使免疫抑制不足而導致急性排斥的風險上升;反之,暴露量過高則可能增加TAC的腎毒性、神經毒性及其他副作用的發生率,且過高的免疫抑制作用亦導致感染、惡性腫瘤的風險增加。³⁻⁶因此,決定TAC可以預防移植排斥同時避免藥品毒性的最適當劑量非常重要。^{7,8}此外,TAC在個體間之藥動學(pharmacokinetics, PK)有高度差異。臨床觀察發現在同樣是腎臟移植的病人,給予相同劑量的TAC,個體間的藥品濃度差異很大。迄今已知有許多臨床因素以及藥物交互作用會導致此個體間濃度變異。基於以上兩個特性,決定TAC移植後的最適當劑量是很困難的,因此目前臨床上會例行性地進行藥品療劑監測(therapeutic drug monitoring, TDM)做為劑量調整的指引,以求能個人化地達到適當的藥品濃度。另外,也有一些方法例如使用低劑量的TAC或是不含TAC的藥物療程正逐漸被引入,^{9,10}但是這些療程並未廣泛地被接受。迄今,開發和TAC有同等免疫抑制效果並且較少副作用的研究成果非常有限,TAC在臨床上仍被大量地使用,且幾乎所有實體器官移植接受者都要終身使用免疫抑制劑。¹¹

兩個近期的研究顯示,在現今的免疫抑制療法(TAC + mycophenolate + steroids ± antibody induction)下,移植後第一週TAC的谷濃度(trough concentrations, C₀)太低與較高的急性排斥風險相關。^{12,13}因此,確定有那些因素會影響TAC的血中

濃度除了可以預防副作用外，也可以避免移植排斥反應的發生。¹⁴

截至目前，陸續有研究嘗試利用有限的病人族群來確認各個因素對 TAC 藥動學的影響，其中包含基因（例如 *CYP3A5*）¹⁵⁻¹⁹ 和非基因的因素。²⁰ 為了達到 TAC 最佳的使用，確認這些因素對於預測最適當的 TAC 劑量是很有臨床價值的。例如，有研究認為藥品交互作用、紅血球比容（hematocrit, Hct）、皮質類固醇（corticosteroids）、移植後天數、種族會影響 TAC 的藥動學，²¹⁻²⁵ 也有研究認為 TAC 的多變異性與 *CYP3A*（cytochromes P450 3A）和 P-醣蛋白（P-glycoprotein, P-gp）有關。²⁶⁻²⁸

雖然到目前為止，已經發現有許多因素會影響 TAC 的血中濃度，然而所獲得的結果缺乏一致性且充滿爭議。近年來有許多基因多型性的相關研究，但皆未能將可能影響 TAC 藥動學的臨床因素及共病納入分析，且缺乏全面的基因多型性檢測來了解各個基因多型性的影響與關連性。此外，許多研究並沒有將 TAC 與其它藥品的交互作用納入考慮，因此，將所有會改變 TAC 吸收和清除的可能因素（例如臨床因素、基因型與藥品交互作用）納入考量，能讓我們更進一步了解在臺灣腎臟移植病人，TAC 血中濃度會改變的原因。

第二章、文獻探討



2.1 腎臟移植的免疫抑制劑使用情形


目前對腎臟移植病人最好的誘導 (induction) 和維持 (maintenance) 免疫抑制療法並沒有共識，一般的選擇會根據病人在移植時存在那些危險因子。在腎臟移植後的初期，因為前幾週到幾個月的急性排斥風險最高，免疫抑制劑的數量、劑量以及藥品目標血中濃度會比較高。大部分一開始的免疫抑制療法需要 3 到 4 種藥品，但依據危險因子，也有病人使用單一療法 (monotherapy) 或雙重療法 (dual therapy)。

合併療法的優勢在於具有各種不同作用機轉，相較於大劑量的單一藥品，使用小劑量的多種藥品合併療法可以減少藥品的毒性。常見的合併療法 (combination regimens) 包括一個 CNI (cyclosporine 或 TAC)，加上 mycophenolate 或 mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors (everolimus, EVL 或 sirolimus, SRL)，再加上 prednisolone。必要時，也可能再加上一個單株抗體 (basiliximab) 或是多株抗體 (rabbit antithymocyte globulin)。結合 TAC、mycophenolate mofetil (MMF)、corticosteroids 和 basiliximab 的療法能有效預防移植排斥反應，但這樣的四重免疫療法 (quaternary immunosuppressive therapy) 必須個人化地做調整，以降低藥品副作用與維持適當的免疫抑制效果。²⁹⁻³¹

Cyclosporine 和 TAC 是免疫抑制療法中最重要基石，CNI 已經證實可以改善腎臟移植病人的成果 (allograft outcomes)，這樣的成果主要與減少排斥事件有關，³²⁻³⁴ 目前有超過 70 % 的新腎臟移植病人使用 TAC。

2.2 Tacrolimus 簡介

TAC (又名 FK506) 在 1984 年從筑波鏈黴菌 (*Streptomyces tsukubaensis*) 中分離出來，^{35,36} 為一種巨內酯環類 (macrolide) 的化合物，因具有強力的免疫抑制特性而成為一個免疫抑制劑來預防實體器官移植的移植器官排斥反應。^{34,37-40} 在



1994 年，美國核准 TAC 使用於預防肝臟移植的器官排斥反應，^{38,39,41} 之後也核准用於腎臟移植病人^{8,34,40,42-44} 及異位性皮膚炎的局部治療。^{45,46} 在 2016 年，美國的 Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant recipients (OPTN/SRTR) 數據顯示有超過 90% 的腎臟移植病人使用 TAC 作為他們主要的免疫抑制劑。⁴⁷ 此外，TAC 也成功地使用於骨髓移植、胰臟及胰島細胞移植、肺臟移植、心臟移植、心肺聯合移植、急性排斥反應、自體免疫疾病等，^{8,42-44,48-54} 對於接受移植的病人，TAC 的治療目標為預防移植器官的急性或慢性排斥，同時盡量減少藥物的副作用。¹

TAC 為一個 CNI，具有高度變異的藥動學以及狹窄的治療指數 (narrow therapeutic index)，⁷ 並且具有多種潛在的嚴重藥品相關毒性。^{55,56} 由於狹窄的治療指數、不好的劑量與血中濃度的相關性以及高度個體間和個體內的藥動學變異，利用 TDM 來指引移植病人 TAC 的劑量為一般臨床的做法，⁷ 由於穩定狀態 (steady-state) 的 TAC 給藥前谷濃度 (predose C_0) 與穩定狀態的濃度—時間曲線下面積 (area under the concentration—time curve, AUC) 有很好的相關性，因此 TAC 的 C_0 常用於監測病人的狀況。^{57,58}

若 TAC 的血中濃度低於治療區間會大量增加移植器官排斥的風險。急性排斥不只會對移植器官造成立即且不可逆的嚴重傷害，也會造成慢性移植器官的功能不全。

此外，TAC 的血中濃度和毒性之間是有關連的，⁵⁹⁻⁶¹ 研究發現 TAC 大部分的副作用 (例如腎毒性、神經毒性、高血壓、感染、淋巴增生性疾病) 或多或少都與濃度有關，²¹ 因此 TAC 的血中濃度高於治療區間會增加 TAC 毒性的風險。為了促進長期的移植腎存活率，降低免疫抑制劑引起的腎毒性與降低急性排斥反應的發生率是一樣重要的。⁶²

2.2.1 Tacrolimus 的作用機制

TAC 對於體液型 (humoral) 及細胞型 (cell-mediated) 免疫反應皆有抑制能力。

42,43 能夠抑制 T 細胞的活化與增生以及輔助 T 細胞依賴型 (T-helper-cell-dependent) B 細胞活化反應。TAC 和胞內蛋白 (intracellular protein) 親免素 (immunophilin)，也就是 FK 結合蛋白 (FK-binding proteins, FKBP) 結合並形成複合體。⁴³

鈣調磷酸酶 (calcineurin) 是一個 serine-threonine phosphatase，它在 T 細胞活化後的白介素 2 啟動子誘發 (interleukin 2 promoter induction) 上佔有重要的地位。TAC 與 FKBP 結合形成的複合體 (tacrolimus – FKBP complex) 會結合到 calcineurin 上並抑制其磷酸酶的功能，使 calcineurin 無法將活化 T 細胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFATc) 去磷酸化 (dephosphorylate)，最終導致 interleukin 2 (IL – 2) 的轉錄被抑制並且阻斷調節細胞激素 (cytokines) 製造的基因媒介物 (intermediaries) 產生。比起另一個 CNI: cyclosporin, TAC 只需要約其二十至一百分之的濃度即可達到抑制效果，且作用活性更加不可逆。此外，TAC 會誘導細胞凋亡 (apoptosis) 以及轉化生長因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 的製造，進而抑制多種 cytokines。由於 TAC 具有阻止 IL-2 製造以及阻斷 T 淋巴細胞 (T lymphocytes) 產生 cytokines 的能力，因此 TAC 具有免疫調節的作用。

63

2.2.2 Tacrolimus 的毒性

TAC 有兩類型的副作用必須被區分，第一種為過度免疫抑制所造成的副作用，第二種則為藥品毒性所造成的副作用。

免疫抑制本身會導致感染併發症以及惡性腫瘤 (主要是淋巴瘤) 的發生率增加以及疫苗的失效，上述的副作用皆為非特定性作用 (nonspecific effects)，且它們的發生率與免疫抑制的活性及持續時間有關，而不是與某個特定免疫抑制劑的特定性作用 (specific effects) 有關。根據一篇統計在 1987 到 2006 年間接受腎臟移植的臺灣腎臟移植受贈者，使用包含 cyclosporine 或 TAC 的免疫抑制組合，在移植後第五年、第十年的癌症發生率與癌症類型的回溯性研究，發現臺灣腎臟移植受贈者較常發生的癌症依序為泌尿道上皮細胞癌 (urothelial carcinoma)、肝細胞癌

(hepatocellular carcinoma)、消化道上皮細胞癌 (gastrointestinal carcinoma) 及移植後淋巴增生性疾病 (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD)。⁶⁴ 腎臟移植後的癌症發生率從 2.3~31 % 不等，根據不同的地理區域，各種移植後癌症的盛行率以及特性也有不小的差異存在。^{65,66}

TAC 的典型不良反應包含神經毒性 (昏迷, 譫妄, 精神病, 腦病, 癲癇, 震顫, 困惑, 頭痛, 感覺異常, 失眠, 做惡夢, 畏光, 焦慮)、血脂異常、高血糖、移植後新發糖尿病 (new onset diabetes after transplantation, NODAT)、葡萄糖不耐受、腎毒性、高血壓、電解質失衡 (高血鉀, 低血鎂)、腸胃不適 (腹瀉, 噁心, 嘔吐, 厭食)、肝毒性、皮膚搔癢、禿頭與白血球增多。^{67,68} 需要永久的監測某些生化參數如血糖、三酸甘油酯 (triglyceride)、血清肌酸酐 (serum creatinine, S_{Cr}) 等等。⁶⁹

然而, 造成 TAC 副作用的生化機轉大部分仍然不清楚。目前認為, 急性腎毒性主要和腎臟入球小動脈的收縮及腎小管毒性有關, 此作用為濃度或劑量依賴型的副作用, 經降低劑量可逆轉此副作用。有些涉及此作用的血管和組織因素已經被發現, 然而在細胞層級上, 造成此改變的生化原因大部分仍未明。慢性腎毒性被發現可能與長期使用 TAC 有關, 有研究發現接受其他非腎臟移植的移植病人, 在使用含 TAC 的免疫抑制療法後, 有相當數量的病人會發展出慢性腎臟病。⁷⁰ 在組織學上可以發現腎血管玻璃樣化 (arteriolar hyalinization)、腎絲球硬化、間質纖維化合併腎小管萎縮 (interstitial fibrosis/tubular atrophy, IF/TA)。Naesens 等人認為和 TAC 導致腎血管收縮引起慢性缺血及 TAC 對腎小管的直接毒性有關, 然而此副作用與其血中濃度無關。⁷¹ CYP3A5 是唯一表現於腎臟的 CYP3A 同功酶 (isoenzyme), 可能和 TAC 在腎臟的代謝與局部累積有關, 但目前仍未有一致的研究結論。^{72,73}

在免疫抑制藥物組合中, 類固醇藥品、mTOR 抑制劑以及 CNIs 都有引起移植後發生糖尿病的風險。而 CNIs 中 TAC 相較於 cyclosporine 有更高的風險。⁷⁴ 目前已知 TAC 對胰島細胞有直接毒性, 會損傷其分泌胰島素的能力以及胰島素相關基



因表現。⁷⁵ 對於移植後糖尿病，移植病人的基因因素顯得相對複雜且影響幅度不及其他臨床因素。如何根據個別移植病人的風險調整免疫抑制藥物組合仍是臨床上的一大難題。

TAC 所造成的神經毒性與較高的 TAC 血中濃度有關，然而這些神經學副作用在治療濃度區間內仍有機會發生。^{76,77} 雖然目前尚未完全了解 TAC 造成神經毒性的病理機轉，但一般認為 ABCB1 在血腦屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的作用對於 TAC 通透中樞神經系統 (central nervous system, CNS) 的能力上扮演很重要的角色。⁷⁸ 迄今已有數個研究探討 ABCB1 的基因多型性與 TAC 神經毒性間的相關性，^{79,80} 但彼此研究結果不一，尚未有一致的結論。

2.3 Tacrolimus 的藥動學特性

2.3.1 吸收


TAC 在腸胃道的吸收受許多因素影響，⁵⁷ 因此 TAC 的口服生體可用率 (bioavailability, BA) 在個體間具有高度變異 (4—93%)，平均口服 BA 為 25%。^{7,21} 口服後會快速吸收，平均約 1.6 到 2.3 小時會達到最高血中濃度，大部分的病人能在兩小時內達到最高血中濃度。此外，食物會降低 TAC 吸收的速率和程度。

即使在已經處於穩定狀態下的病人，TAC 的血中濃度也有很大的個體內差異 (intrasubject variability)，⁷ 有許多原因可能導致此變異性。例如，當 TAC 與食物一起服用時，尤其是高脂肪飲食，TAC 的口服 BA 會顯著地下降。⁷ 此外，口服的 TAC 不應該和葡萄柚汁一起使用，因為葡萄柚汁會抑制腸胃道中的 CYP3A4 與 P-glycoprotein，導致生體可用率顯著地提高。⁸¹

2.3.2 分布

在動物試驗中，TAC 廣泛分布於組織中，且會大量累積於肺臟、脾臟、腎臟、心臟、胰臟、腦、肌肉及肝臟。

在血中，TAC 會廣泛地分布至組織及細胞內，由於紅血球含高濃度的 FKBP，



且 TAC 對 FKBP 有高度親和力，TAC 在血中分布的主要驅動力 (driving force) 為紅血球。因此，TAC 血中濃度比上同時測量之血清或血漿濃度平均高約 15 倍，全血血漿比 (whole blood to plasma ratios) 範圍則介於 15:1 到 35:1。⁷ 甚至它在全血和血漿間的分布可以隨著 TAC 的濃度、血漿白蛋白濃度 (albumin, Alb) 及血比容 (hematocrit, Hct) 而有更大範圍的改變。⁸²⁻⁸⁵ TAC 除了高度結合於紅血球上，在血漿中，TAC 會牢固地與白蛋白結合，總共有超過 98.9% 的 TAC 會結合到血漿蛋白上。⁸⁶

在組織中，TAC 的分布受到 ABCB1 在不同細胞表面的分布情形所影響，尤其 ABCB1 也表現於淋巴球上，對於 TAC 的作用有重要影響。⁸⁷ 總結來說，TAC 會廣泛結合於紅血球與白蛋白上。^{83,86,88,89}


2.3.3 代謝及排除

給予健康受試者靜脈注射及口服的 ¹⁴C 標記 TAC (¹⁴C-labeled TAC)，發現靜脈注射的 TAC 平均約有 77.8 % 的劑量可以從糞便回收，而口服的 TAC 平均約有 94.9 % 的劑量可以從糞便回收，可以得知膽汁為 TAC 主要的排除途徑，只有少於 2 % 的 TAC 是以原型從尿液排除。^{7,82,90}

在血中，幾乎所有的放射活性 (radioactivity) 皆與 TAC 相關，然而，在糞便或尿液中偵測到的 TAC，只有少於 0.5 % 的 TAC 是沒有改變的，這代表代謝在 TAC 的排除佔有很重要的角色。^{7,82}

TAC 主要透過 CYP3A 同功酶中的 CYP3A4 和 CYP3A5 高度代謝清除 (metabolic clearance)，幾乎在肝臟中完全代謝 (> 99 %)，少部分是在腸黏膜 (intestinal mucosa) 代謝，因此 CYP 酵素的生物活性及表現程度對於 TAC 的吸收和代謝佔有重要的地位。^{91,92} TAC 同時也是 P-gp 的受質，P-gp 是一個跨膜的藥品輸出幫浦 (transmembrane efflux pump)，主要在腸上皮細胞 (intestinal epithelial cells) 和膽小管細胞 (biliary canalicular cells) 表現來影響藥品的吸收和排泄 (excretion)。

8,44,93-96



目前認為 TAC 個體間藥動學的高度差異，^{6,21,97} 有一部分來自於 CYP3A5 和 P-gp 的基因多型性所導致的蛋白質表現變異。例如，帶有一個或兩個野生型等位基因 (wild-type allele, 也就是 *CYP3A5*1*) 的病人會表現 CYP3A5 的活性，而帶有突變型等位基因 (mutant allele, 也就是 *CYP3A5*3*) 的純合體 (homozygotes, 也就是 *CYP3A5*3/*3*) 則是 CYP3A5 的非表現者 (nonexpressors)。^{17,98-100} *ABCB1* (*ATP-binding cassette sub-family B member 1*) 是編碼 P-gp 的基因，它的基因多型性也很可能會影響 TAC 的藥動學。¹⁰¹⁻¹⁰³ 目前認為 *CYP3A5* 的基因多型性會顯著影響 TAC 的代謝，^{17,104} 而 *ABCB1* 的變異在 TAC 藥動學上的影響則是比較有爭議的。¹⁰¹⁻¹⁰³ 因此，TAC 藥動學的變異性並非只取決於 TAC 與併用藥品的交互作用 (例如，同樣經由 CYP3A 代謝的 ketoconazole、diltiazem；或是會誘導 CYP3A 的 rifampin)，^{8,105} 同時也要考量複雜的基因條件。⁹⁸

2.4 臨床因素對 tacrolimus 藥動學的影響

許多因素可能會對 TAC 的代謝造成影響 (表 1)，例如 *CYP3A5* 基因多型性的表現、移植手術後的天數以及其它未知但會與 TAC 產生交互作用的因素等等，這可能是導致 TAC 多變異的原因。¹⁰⁶ TAC 生體可用率的個體間差異，部分歸因於吸收的差異，吸收可能會被腸道中 *CYP3A* 和 *ABCB1* 的基因型 (genotypes)、^{18,107,108} 食物以及 TAC 与其它藥品潛在的交互作用影響。¹⁰⁹⁻¹¹¹ 下面將詳述各種因素對 TAC 藥動學的影響。

2.4.1 年齡

雖然移植病人使用免疫抑制劑的好處已經被證實了，但關於年齡對藥品代謝的影響依然不確定。有幾個與年齡相關的因素可能會影響免疫抑制劑的藥動學，例如，老年人的肝臟大小與肝臟血流量會減少 17—46%，因此肝臟中的 CYP 酵素量也會跟著減少。¹¹²⁻¹¹⁴ Antipyrine 是一個 non-specific 的 CYP 受質，也是測量肝臟 CYP 功能的一個總體指標。隨著年齡增加，antipyrine 的清除率 (clearance) 以及

肝臟 CYP 的含量都會下降。¹¹⁵ 超過 65 歲的老年人相較於年輕人，透過肝臟 CYP 酵素來代謝排除的藥品，它們的半衰期 (half-life, $t_{1/2}$) 通常會延長 50—70%。¹¹⁶ 因為 TAC 是 CYP3A4 與 CYP3A5 的受質，所以 TAC 的藥動學也有可能受到年齡的影響。^{93,117,118}


相反的，另一在 110 個日本腎臟移植病人的研究，將病人分成 60 歲以上、40—59 歲以及 20—39 歲三組，測量藥動學參數的時間在移植後的一個月，發現 TAC 的劑量與體重校正谷濃度 (dosing weight and dose normalized C_0 , dnC_0/DW) 在這三組之間沒有顯著差異，因此這篇研究的作者認為老化的過程對於 TAC 藥動學的影響很小。¹¹⁹ 然而，另一在腎臟移植病人的研究將病人分成 18—34 歲、35—64 歲以及 65—84 歲三組，發現 65—84 歲的病人比起 18—34 歲和 35—64 歲的病人，具有較高的 dnC_0/DW 。¹²⁰ 另一在心臟移植病人的研究，同樣發現年齡較小的病人會有較低的 TAC dnC_0/DW 。¹²¹

2.4.2 性別

迄今，關於性別對 TAC 藥動學的影響依然不確定且充滿爭議。¹²² 根據先前的研究，發現男性和女性對於藥品的反應是不同的，且不論是在藥動學還是藥效學 (pharmacodynamic) 上都存在著性別差異。¹²³⁻¹²⁵ 許多藥品 (包含 TAC) 是 CYP3A 的受質，有研究發現女性的藥品清除率比男性來得高，¹²⁵ 這可能與 CYP3A 的活性有關，因為有證據顯示女性的 CYP3A 活性較男性來得高。^{123,124} 有一在 20 個 (女性和男性各 10 位) 腎臟移植病人的研究，給予所有病人口服的 TAC 一劑 (0.05 mg/kg) 後測量病人 TAC 的藥動學參數，發現女性比起男性具有顯著較低的 AUC，²⁸ 因此他們認為 TAC 的藥動學特性在男性和女性之間是不同的。

2.4.3 移植後天數 (post-operative day, POD)

根據先前的研究，發現隨著移植後的天數增加，要維持 TAC 同樣的 C_0 所需的每日劑量會逐漸減少，這代表 TAC 的代謝會隨著時間而下降。^{126,127} 有一在 80 個腎臟移植病人的群體藥動學研究 (population pharmacokinetic analysis)，發現隨著



移植後的天數增加，TAC 的清除率會逐漸下降，並且維持同樣的清除率直到移植後的 400 天。¹²⁸ 許多研究也證實同樣的 TAC 藥動學變化，^{129,130} 例如，Staaaz 等人發現 TAC 的清除率會在移植後的 90 天內逐漸下降，而這樣的 TAC 清除率變化可能與移植後顯著提升的 albumin 以及 Hct 有關。²⁵

2.4.4 肝功能

因為 TAC 主要經由肝臟代謝排除，所以肝功能不全病人的平均 TAC 清除率會比較低。在肝臟移植的病人，移植後初期 TAC 的代謝能力是被壓制的，直到移植器官開始穩定地運作，代謝功能才會回復。此外，不管移植器官的種類，暫時性肝功能不全病人的 TAC 清除率會降低且半衰期會增加。¹³¹⁻¹³³ 但至今，那一個肝功能指標能夠最好的預測 TAC 的清除率還沒有定論。

有一在 51 個肝臟移植病人的群體藥動學研究，發現 TAC 的清除率與總膽紅素 (total bilirubin, T-bil) 和國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 有很強的關聯性，他們發現 TAC 的清除率會隨著 T-bil 的升高以及過高的 INR (INR > 1.4) 而下降，¹³⁴ 作者的解釋如同前面所提，因為 TAC 主要經由肝臟與小腸黏膜的 CYP3A 酵素來代謝並經由膽汁排除，^{7,90} 所以，受損的肝功能以及膽道功能不全皆可能影響 TAC 的清除率，而較高的 T-bil 可能代表病人具有較弱的 CYP 酵素活性與較慢的藥品代謝。¹³⁵ 另一研究發現，當 T-bil 升高至 2–9.9 mg/dL 時，TAC 的清除率會下降大約 20%，而當 T-bil 升高至大於等於 10 mg/dL 時，TAC 的清除率會下降大約 40%，這樣的結果也與臨床的觀察結果一致。¹³⁶ 另外在肝臟移植病人的群體藥動學研究，則是發現 aspartate aminotransferase (AST) 會影響 TAC 的清除率。¹³⁷ 有一在 40 個腎臟移植病人的研究，發現在移植後的 3 個月，AST 和 alanine aminotransferase (ALT) 會與 TAC 的劑量校正血中濃度有關。¹³⁸

2.4.5 HBV (hepatitis B virus) 與 HCV (hepatitis C virus)

在東方國家，因為 HBV 和 HCV 感染的高盛行率，因此有相當數量的腎臟移植病人具有 HBV 或是 HCV 造成的慢性肝臟疾病。¹³⁹ 研究顯示，慢性肝臟疾病會

影響肝臟的 CYP 酵素系統，進而影響 TAC 的代謝。¹⁴⁰⁻¹⁴² 有一在 30 個腎臟移植病人的病例對照研究 (case-controlled study)，發現 TAC 的清除率與 HBV 和 HCV 的感染有相關性。¹³⁵ Manzanares 等人發現，有 C 型肝炎的病人相較於沒有 C 型肝炎的病人，TAC 的劑量校正血中濃度會顯著提升。^{141,142}

2.4.6 腎功能

有一在 112 個心臟移植病人的研究，發現 TAC 的血中濃度與腎功能不全〔定義為 S_{Cr} 上升 10% 以上以及 S_{Cr} 濃度大於 1.5 mg/dL〕有關。¹⁴³ 另一在 122 個造血幹細胞移植病人的研究，發現當 $S_{Cr} \geq 2$ mg/dL 時，TAC 的清除率會顯著下降，同時也發現 $S_{Cr} \geq 2$ mg/dL 可以獨立地與 TAC 清除率 40% 的下降有關。¹³⁶ 因為 TAC 幾乎不經由腎臟排除，因此目前對於 TAC 的清除率與 S_{Cr} 的關聯性並不清楚，^{7,44} 有作者認為高的 S_{Cr} 濃度可能是一個潛在肝損傷 (subclinical hepatic injury) 的替代指標 (surrogate)，因為潛在的肝損傷可能進而導致腎臟血流的改變，而造成 S_{Cr} 的升高。¹³⁶

2.4.7 白蛋白 (Alb) 與總蛋白 (TP)

在血漿中，TAC 會結合到白蛋白、球蛋白 (globulins) 等蛋白質上，^{21,144} 因此，TAC 的清除率會受到與這些蛋白質的結合程度以及這些蛋白質濃度的影響。¹⁴⁵ 白蛋白已經在幾個研究中被發現會顯著影響 TAC 的藥動學，發現隨著白蛋白的濃度增加，TAC 的清除率會顯著下降。^{85,129,146} 另一在 105 個腎臟移植病人的群體藥動學研究，發現總蛋白濃度也與 TAC 的清除率具有相關性，但到目前為止還是沒有明確的結論。¹⁴⁷

2.4.8 血紅素 (hemoglobin, Hb) 與血比容 (Hct)

在血中，TAC 會廣泛結合到紅血球上，^{21,144} 因此，TAC 的清除率會受到與紅血球的結合程度以及 Hb 和 Hct 的影響。¹⁴⁵ 有一在 105 個腎臟移植病人的群體藥動學研究，發現 Hct 與 TAC 的清除率具有負相關，¹⁴⁷ 另一在 303 個腎臟移植病人的研究也有同樣的結果，發現 Hct 與 TAC 的清除率有高度負相關 ($r = 0.84$, $p =$

0.017)。⁸⁵

2.4.9 TAC 製劑 Prograf[®]與 Advagraf[®]

TAC 開始上市時是以口服一日兩次的劑型設計（也就是 Prograf[®]）；隨後，為了讓投藥更方便以及改善病人的服藥順從性，口服一日一次的劑型開始出現（例如 Advagraf[®]）。^{148,149} 由藥廠贊助的臨床試驗發現，不論是在穩定的還是新的腎臟或肝臟移植病人，TAC 一日一次的劑型與一日兩次的劑型在藥動學參數上並沒有不同，¹⁵⁰⁻¹⁵³ 然而，陸續有研究指出，將 TAC 一日兩次的劑型轉換成一日一次的劑型，TAC 的血中濃度會明顯下降，¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ 此外，Crespo 等人發現在新的與穩定的腎臟移植病人，要達到同樣的目標 C_0 ，TAC 一日一次的劑型需要比一日兩次的劑型多大約 50% 的劑量。¹⁵⁷

2.4.10 糖尿病（diabetes mellitus，DM）

因為糖尿病而導致末期腎臟衰竭（end-stage renal failure）的病人，也有其它糖尿病併發症的比例很高，其中一個併發症是自主神經病變而引發的腸胃蠕動失調，例如延遲胃排空，而這會導致藥品在腸胃的吸收受阻，¹⁵⁸ 因此在某些醫院，有糖尿病的病人在移植前會例行性評估藥品的吸收狀況。¹⁵⁹ 有一在 18 個腎臟或胰腎聯合移植病人的藥動學研究，發現有糖尿病的病人比起沒有糖尿病的病人，TAC 的 AUC 會降低約 38%，雖然未達統計上的差異，但暗示有糖尿病的移植病人可能需要較高的 TAC 起始劑量來達到目標血中濃度，¹⁵⁹ 但關於糖尿病對 TAC 藥動學影響的研究很少，所以需要更多研究證實此相關性。

2.4.11 感染

疾病對於 TAC 的藥動學也有重要的影響。研究發現，感染會導致肝臟 CYP3A 酵素的活性降低，^{160,161} 因為 TAC 主要經由肝臟 CYP3A 酵素來代謝，因此，感染可能會影響 TAC 的藥動學。



2.5 藥品對 tacrolimus 藥動學的影響

TAC 經由 CYP3A4 以及 CYP3A5 代謝且為 P-gp 的受質，所以 TAC 與抑制、誘導或經由此路徑排除的藥品具有潛在的交互作用。因為這兩種藥品排除系統也存在於腸胃道，所以若與抑制這兩種排除系統的藥品併用，也可能藉由減少腸道和肝臟的首渡效應（first-pass effects）來增加 TAC 的口服 BA。⁸¹

可能抑制 TAC 清除的藥品包含鈣離子阻斷劑（calcium channel blockers, CCB, 例如 verapamil、diltiazem、nicardipine、amlodipine）、azole 類抗黴菌藥（fluconazole、itraconazole、ketoconazole）、macrolide 類抗生素（erythromycin、clarithromycin、troleandomycin）、抗病毒藥（indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir）、類固醇（methylprednisolone、prednisolone）、抗精神病藥品（fluvoxamine、nefazodone）、氫離子幫浦阻斷劑（proton pump inhibitors, PPI, 例如 lansoprazole）、其它藥品（cimetidine）等。誘導 TAC 清除的藥品包含某些抗生素（rifampin、rifabutin）、抗癲癇藥（phenytoin、carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、primidone）、barbiturates、聖約翰草（St. John's Wort）、troglitazone 等（表 2）。^{81,110,111,162}

2.6 基因多型性（gene polymorphism）對 tacrolimus 藥動學的影響

至今為止所有和 TAC 藥動學相關的基因多型性臨床研究整理於表 37。目前已有多個候選基因（candidate genes）被認為是能夠改變免疫抑制劑藥動學的潛在生物標誌物（potential biomarkers）。然而，僅有極為有限的證據顯示這些候選基因具臨床意義。為了提供更有力的證據，必須要有更進一步的研究來驗證。因為免疫抑制劑通常具有狹窄的治療指數、顯著的藥品相關毒性以及藥效不足導致的嚴重後果，所以免疫抑制劑的藥品基因學（pharmacogenetics）是今後最有前景的治療領域。¹⁶³ TAC 基因多型性的整理表格見表 3，下面將會介紹目前認為可能會影響 TAC 藥動學的基因多型性。

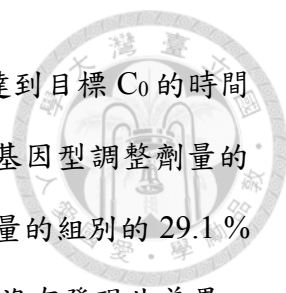


2.6.1 CYP3A5

CYP3A5 基因的內含子 3 (intron 3) 內，在 6986 的位置由 A 變成 G (adenine to guanine transition at the position 6986, 6986A>G) 的變異被稱為 CYP3A5*3 allele，它會產生一個隱密的剪接位 (cryptic splice site) 而編碼 (encode) 出不正常剪接的 mRNA，最後產生一個提前形成的終止密碼子 (premature stop codon)。因為引起 CYP3A5 酵素的剪接缺損 (splicing defect)，所以造成有功能的 CYP3A5 蛋白質缺失，使得帶有純合型 CYP3A5*3 的人 (homozygous carriers, CYP3A5*3/*3) 成為 CYP3A5 nonexpressers，這樣的變異被認為是 CYP3A5 蛋白質表現的主要決定因素。^{118,164} 反之，若 6986 的位置為 A 則是 CYP3A5*1 allele，它會製造正常的 mRNA 而產生高度表現的 CYP3A5 酵素。^{108,165-168} 總結來說，帶有 CYP3A5*1 allele 的病人為高度表現 (high-expressive) 的基因型，而沒有 CYP3A5*1 allele 的病人為低度表現 (low-expressive) 的基因型。¹⁶⁹

CYP3A5*3 基因多型性對 TAC 藥動學的影響已經在大部分的器官移植研究中被證實了。^{108,168,170-172} 帶有至少一個 CYP3A5*1 allele 的病人 (CYP3A5 expressers) 相對於 CYP3A5 nonexpressers 需要更高的 TAC 劑量以達到相同的血中濃度目標。此發現也在許多收納不同種族以及兒童腎臟移植病人的研究中被證實。^{17,19,80,173-177} 此外，有兩篇分別涵蓋了 1443 及 2028 位腎臟移植病人的統合分析 (meta-analysis) 發現，CYP3A5*1 allele 的攜帶者需要較高的 TAC 每日劑量，且劑量需求由高而低依序為 CYP3A5*1/*1 > *1/*3 > *3/*3。^{178,179}

目前分別有兩個研究團隊試著將 CYP3A5 基因型應用在移植病人的 TAC 給藥方案 (dose regimen)，兩者皆為做在腎臟移植病人的隨機試驗 (randomized trial)，探討藉由 CYP3A5 基因型來調整 TAC 劑量的成效，^{180,181} 比較使用基因型調整 TAC 劑量的組別 (genotype guided group，有一個以上 CYP3A5*1 allele 的病人平均使用的 TAC 起始劑量為 0.3 mg/kg/day，沒有 CYP3A5*1 allele 的病人平均使用的 TAC 起始劑量為 0.15 mg/kg/day) 與沒有使用基因型調整 TAC 劑量的組別 (non-genotype



guided group, 平均使用的 TAC 起始劑量為 0.2 mg/kg/day) 在達到目標 C_0 的時間與其他臨床指標是否有差異。在第一篇的研究結果中發現使用基因型調整劑量的組別, 有 43.2 % 的病人達到目標 C_0 , 與沒有使用基因型調整劑量的組別的 29.1 % 相比有達到顯著差異 ($p=0.03$)。¹⁸⁰ 然而, 第二篇的研究結果卻沒有發現此差異, 使用基因型調整劑量的組別與沒有使用基因型調整劑量的組別達到目標 C_0 的比率分別為 37.4 % 與 35.6 % ($p=0.79$)。且在移植後急性排斥的發生率也沒有顯著差異 ($p=0.82$)。¹⁸¹ 雖然使用基因型來調整 TAC 劑量的效果目前仍有爭議, 若能添加臨床因素和其它的基因多型性到調整劑量的模型 (dosing models) 可能會更進一步改善 TAC 的起始劑量估計以及達到治療目標的病人數。但是, 要確定這些因素和發展一個強大的劑量調整模型在臨床上使用需要大量的研究人群。¹⁸²

2.6.2 CYP3A4

2.6.2.1 CYP3A4*1G

CYP3A4 基因在 20230 的位置由 G 變成 A 的變異被稱為 CYP3A4*1G allele。TAC 主要經由 CYP3A4 與 CYP3A5 代謝排除, 帶有至少一個 CYP3A4*1G 的基因變異會造成 CYP3A4 酵素的活性增加, 進而導致 TAC 的清除率上升以及 TAC 劑量校正血中濃度下降, 亞裔的人具有較多的 CYP3A4*1G 變異, 大約有 30 % 的等位基因為 CYP3A4*1G。^{183,184}

2.6.2.1 CYP3A4*18B

CYP3A4 基因在 20230 的位置由 G 變成 A 以及 20070 的位置由 T 變成 C 的變異被稱為 CYP3A4*18B allele。帶有至少一個 CYP3A4*18B 的基因變異會導致 CYP3A4 酵素的活性增加, 因此理論上會使 TAC 的清除率上升以及劑量校正血中濃度下降。¹⁸⁵ 目前為止有兩篇中國的相關臨床研究,^{186,187} 然而, 其研究族群的 CYP3A4*18B 基因型分布以及等位基因頻率與過去文獻相差甚遠, 且使用的引子 (primer) 亦非 CYP3A4*18B。



2.6.3 *POR*28*

P450 oxidoreductase (POR) 是一個氧化還原酶，在真核細胞的內質網中，POR 是將電子從 NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 轉移至 CYP 時不可或缺的角色，*POR*28* 基因的變異會造成 POR 活性的增加，進而導致 CYP3A4 及 CYP3A5 的酵素活性增加。^{188,189} 迄今，在心臟移植病人的研究、¹⁹⁰ 成人腎臟移植病人的研究^{191,192} 以及小兒腎臟移植病人的研究，¹⁹³ 同樣發現帶有 *POR*28* 基因變異的 CYP3A5 expressors (**1/*1* 和 **1/*3*) 具有較低的 TAC 劑量校正血中濃度。然而，有一篇發表在 2016 年 Therapeutic Drug Monitoring 期刊的研究，它是一個納入 229 個腎臟移植病人的大規模、多中心的前瞻性隨機對照試驗，結果顯示 *POR*28* 的基因變異與 TAC 的劑量校正血中濃度並沒有關聯，¹⁹⁴ 因此目前關於 *POR*28* 基因變異對 TAC 藥動學的影響還沒有明確的結論。

2.6.4 *ABCB1*

體內的轉運蛋白 (transporters) 對於藥品的吸收、分布及排除都佔有舉足輕重的地位，其中研究最多的就是 P-gp，P-gp 是一個 ATP (adenosine triphosphate) 依賴型的輸出幫浦 (ATP-dependent efflux pump)，¹⁹⁵ P-gp 具有很廣泛的組織分布，在腸道、¹⁹⁶ 腦、肝細胞、腎臟近曲小管細胞以及淋巴細胞中皆有分布，¹⁹⁷ P-gp 可以控制許多外源物 (xenobiotics) 的吸收與排除，在體內作為保護性角色。P-gp 的活性是由 *ABCB1* 基因來調控，因為 TAC 是 P-gp 的受質，¹⁹⁷ 所以 P-gp 在腸道和肝臟表現的生物活性程度會影響 TAC 的吸收及肝臟清除，因此，*ABCB1* 基因的多型性可能也是構成 TAC 個體間變異的一個重要原因。^{91,92}

CYP3A5 及 *ABCB1* 的表現與功能由各自基因的單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 影響，造成不同個體間顯著的 TAC 藥動學差異。研究發現在 *ABCB1* 基因中，TAC 的吸收主要與 3 個基因多型性有關，分別為在外顯子 12 (exon 12) 內第 1236 位的變異 (*1236C>T*)、外顯子 21 (exon 21) 內第 2677 位的變異 (*2677G>T/A*) 以及外顯子 26 (exon 26) 內第 3435 位的變異


(3435C>T)。¹⁹⁸ 然而，這些 *ABCB1* 基因的多型性對於 TAC 藥動學以及臨床成效的影響仍有爭議。^{101,171,175,199-201} 大多數的研究顯示，*ABCB1* 的基因多型性對 TAC 藥動學的影響，很明顯不如 *CYP3A5* 的基因多型性對 TAC 的影響。有一包含 1327 個病人的統合分析指出 *ABCB1* 3435C>T 的基因多型性，相較於帶有 *CT* 與 *TT* 基因型的病人，帶有 *CC* 基因型的病人具有較低的劑量校正血中濃度以及需要較高的 TAC 劑量。²⁰² 另外兩個常被研究的 SNP，2677G>T 和 C1236T，多數證據指出對 TAC 的藥動學並無影響，^{203,204} 但是直到現在，這三個 SNP 對 TAC 代謝造成的影響仍然不清楚。²⁰⁵⁻²⁰⁷

從上述的文獻探討可知，有許多因素可能會造成 TAC 的藥動學變異，而導致 TAC 具有非常廣泛的個體間差異，這使得決定 TAC 的使用劑量很困難。然而，因為 TAC 的 C_0 會被例行性地監測並且依據測出的 C_0 來調整劑量，因此在臨床上，這些因素的影響較少以一致的方式被考慮，此外，臨床上使用試湊方式 (trial and error approach) 來調整劑量仍然是常見的做法。¹⁸² 所以，確認有那些因素會影響 TAC 的藥動學並用於引導劑量的調整依然是非常重要的。

2.7 與 tacrolimus 藥動學相關 SNP 之基因分布

針對目前已知對 TAC 藥動學有影響的 SNP，透過在 Pubmed 及 EMBASE 上進行相關臨床研究文獻搜索，對照千人基因組計畫 (1000 Genomes Project) 之統計資料，可了解相關 SNP 在各地區之大略分布情形。

文獻搜索使用關鍵字包含：CYP3A5 and tacrolimus、CYP3A4 and tacrolimus、*ABCB1* or *MDR1* and tacrolimus、*POR* and tacrolimus、polymorphism or pharmacogenetics and tacrolimus。所有搜索到的文獻會根據其提供的資料計算其研究族群的等位基因頻率 (allele frequency) 以及基因型頻率 (genotype frequency)。而根據文獻所提供的資訊，有以下限制者不納入本次探討範圍，包括：該研究收納



多種族病人，且未提供各種族分別的基因型資料、收納病人數較少，經統計檢定未達到哈溫平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium)。然而，有部分研究只有提供收案機構地點等，沒有相關種族資料，針對此情況，則以收案機構所在地做為判斷受試者種族的依據。除此之外，以 CYP3A5 為例，有部分研究只有提供 expressers 以及 nonexpressers 的人數，因此無法從中計算其等位基因的頻率。

千人基因組計畫啟動於 2008 年一月，為一致致力於建立迄今最詳細的人類遺傳變異目錄的國際研究工作。此計畫聯合了來自世界各地機構的研究團隊，從 26 個族群中抽取 2504 人進行基因組建立，能偵測到超過 99% 基因頻率大於 1% 的 SNP，目前已提供做為公共資料庫免費開放。

2.7.1 CYP3A5

根據千人基因組計畫資料，CYP3A5*3 的等位基因頻率在非洲為 18%、美洲為 80%、東亞為 71%、歐洲為 94%、南亞為 67%。而 CYP3A5 nonexpressers 的比例則依序分別為 4%、65%、51%、89%、46%。

在亞洲族群方面，共搜尋到 6 篇來自中國、5 篇來自日本、5 篇來自韓國、3 篇分別來自印度及泰國的研究。在中國族群，有一篇於北京共收案 28 位病人的研究，²⁰⁸ 其 CYP3A5 nonexpressers 的比例為 46%，CYP3A5*3 的等位基因頻率為 73%。與千人基因計畫中北京族群的 CYP3A5 nonexpressers 比例 49.5%、CYP3A5*3 的等位基因頻率 69% 相近。其餘有 1 篇於南京收案、5 篇於廣州收案的研究，^{164,209-212} 其中有兩篇研究僅提供 CYP3A5 expressers 與 CYP3A5 nonexpressers 的人數，因此無法計算其等位基因頻率。此六篇的 CYP3A5 nonexpressers 比例集中於 42~48% 之間，CYP3A5*3 的等位基因頻率則從 60~70% 不等。與千人基因計畫中南方漢民族的 CYP3A5 nonexpressers 比例 53%、CYP3A5*3 的等位基因頻率 73% 相較起來略低。在日本收案的 5 篇研究，²¹³⁻²¹⁷ CYP3A5 nonexpressers 的比例差異較大，從 45~67% 不等，CYP3A5*3 的等位基因頻率則為 69~80%。與千人基因計畫中日本東京族群的 CYP3A5 nonexpressers 比例 52%、CYP3A5*3 的等位基因頻率 75%

相當吻合。在韓國共有五篇研究，^{20,218-221} CYP3A5 nonexpressers 的比例為 53~63 %，CYP3A5*3 的等位基因頻率為 63~76 %。雖然千人基因計畫並沒有收納韓國族群的基因型資料，但從以上的研究族群資料來看，其 CYP3A5 基因型分布與其他東亞地區相去不遠。在南亞 2 篇於印度收案的研究與 1 篇在泰國收案的研究，CYP3A5 nonexpressers 的比例約在 49~59 %，CYP3A5*3 的等位基因頻率則在 70~73 %。

在美洲地區共收集 3 篇研究，分別來自加拿大、墨西哥、阿根廷，²²²⁻²²⁴ 第一篇在北美加拿大的研究其 CYP3A5 nonexpressers 比例為 64 %，CYP3A5*3 的等位基因頻率為 81 %。第二篇在中美洲墨西哥的研究其 CYP3A5 nonexpressers 的比例為 50 %。第三篇在南美阿根廷的研究其 CYP3A5 nonexpressers 的比例為 79 %，CYP3A5*3 的等位基因頻率為 90 %。可看出在美洲各區域間 CYP3A5 基因型的分布有較大的差異。

在歐洲地區共有 11 篇研究，分別來自義大利、荷蘭、比利時、德國、西班牙、塞爾維亞。其研究收納病人族群在 CYP3A5 的基因型分布相當一致，CYP3A5 nonexpressers 的比例都在 80 % 左右，CYP3A5*3 的等位基因比例也幾乎都達 90 % 以上。此分布情形與千人基因計畫統計結果相當一致，也同樣顯示高加索白人在 CYP3A5 基因型分布上相較於其他地區人種有更高比例為 nonexpressers。

2.7.2 CYP3A4

2.7.2.1 CYP3A4*1G

根據千人基因組計畫資料，CYP3A4*1G 的等位基因頻率在非洲為 85 %、美洲為 39 %、東亞為 27 %、歐洲為 8 %、南亞為 37 %。而帶有至少一個 CYP3A4*1G 基因的比例則依序分別為 98 %、61 %、47 %、15 %、59 %。

文獻搜索共收集到 3 篇在東亞地區的研究，^{183,225,226} 一篇在日本，另外兩篇分別在福州與湖南。在日本的研究族群中，帶有至少一個 CYP3A4*1G 基因的比例為 54 %，CYP3A4*1G 的等位基因頻率為 30 %。與千人基因計畫中日本東京族群帶

有至少一個 *CYP3A4*1G* 的比例 50 %，*CYP3A4*1G* 的等位基因頻率 27 % 相當一致。另外兩篇在中國的研究，其族群帶有至少一個 *CYP3A4*1G* 的比例分別為 53 %、55 %，*CYP3A4*1G* 的等位基因頻率為 31 %、30 %。與千人基因計畫中南方漢民族帶有至少一個 *CYP3A4*1G* 的比例 42 %，*CYP3A4*1G* 的等位基因頻率 24 % 也相當接近。

2.7.2.2 *CYP3A4*18B*

根據千人基因組計畫資料，*CYP3A4*18B* 是非常罕見的變異。其等位基因頻率在世界各地皆少於 1 %，只有在東亞地區的南方漢民族、日本以及韓國等族群有約 1 % 的等位基因頻率，且在研究中沒有人帶有純合子型的 *CYP3A4*18B* 變異。

2.7.3 *POR*28*

根據千人基因組計畫資料，*POR*28* 的等位基因頻率在非洲為 17 %、美洲為 28 %、東亞為 37 %、歐洲為 30 %、南亞為 35 %。而帶有至少一個 *POR*28* 基因的比例則依序分別為 32 %、48 %、61 %、51 %、58 %。


經過文獻搜索，共有 1 篇在中國蘇州、3 篇在歐洲收案的相關研究。^{191,192,194,227} 在中國蘇州的研究有 55 % 的受試者帶有至少一個 *POR*28* 基因變異，與千人基因計畫的統計結果相近，然而此篇由於提供資訊不足，無法計算 *POR*28* 的等位基因頻率。在歐洲的研究 3 篇分別於比利時、荷蘭、法國收案。在荷蘭收案的研究僅提供受試者的 *POR*28* 等位基因頻率為 25 %，其餘兩篇則分別有 43 %、50 % 的受試者帶有至少一個 *POR*28* 基因，*POR*28* 的等位基因頻率為 30 %。

2.7.4 *ABCB1*

2.7.4.1 *ABCB1 C3435T*

根據千人基因組計畫資料，*ABCB1 C3435T* 的基因多型性中 T 的等位基因頻率在非洲為 15 %、美洲為 43 %、東亞為 40 %、歐洲為 52 %、南亞為 57 %。而帶有至少一個 T 等位基因的比例則依序分別為 28 %、67 %、62 %、77 %、81 %。

文獻搜索方面，在亞洲分別有 6 篇在中國、3 篇在韓國、2 篇在日本、1 篇在



新加坡收案的相關研究。在中國的 6 篇研究，^{19,186,210,226,228,229} 收案機構所在地分別在上海、蘇州、南京、廣州、福州、成都。在研究族群中，帶有至少一個 T 等位基因的比例從 57~76% 不等，而 T 的等位基因頻率則集中於 36~49% 之間。根據千人基因計畫資料，北京漢民族族群帶有至少一個 T 等位基因的比例為 58%，T 的等位基因頻率為 38%；南方漢民族帶有至少一個 T 等位基因的比例為 50%，T 的等位基因頻率為 30%。在韓國的 3 篇研究，^{20,218,219} 帶有至少一個 T 等位基因的比例集中在 58~60%，而 T 的等位基因頻率則集中於 34~35% 間，各研究之間的基因分布情形非常相近。在日本的兩篇研究，^{216,217} 帶有至少一個 T 等位基因的比例分別為 63%、69%，而 T 的等位基因頻率則分別為 38%、48%。根據千人基因計畫統計，日本東京族群帶有至少一個 T 等位基因的比例為 76%，T 的等位基因頻率為 48%。

美洲地區有一篇在加拿大進行收案的相關研究，²²² 帶有至少一個 T 等位基因的比例為 76%，而 T 的等位基因頻率則分別為 54%。

在歐洲地區，共收集到 7 篇相關研究，分別有 3 篇在義大利、1 篇在西班牙、2 篇在比利時、1 篇在塞爾維亞。^{80,101,103,204,230-232} 在義大利的 3 篇研究中，帶有至少一個 T 等位基因的比例分別為 62%、79%、72%，而 T 的等位基因頻率則分別為 42%、53%、53%。在西班牙的研究，帶有至少一個 T 等位基因的比例為 70%，而 T 的等位基因頻率為 46%。在比利時的 2 篇研究，帶有至少一個 T 等位基因的比例分別為 79%、82%，而 T 的等位基因頻率分別為 52%、49%。在塞爾維亞的研究，帶有至少一個 T 等位基因的比例為 80%，而 T 的等位基因頻率為 52%。對照千人基因計畫的統計資料，也可看出南歐地區族群在 T 等位基因頻率相較於歐洲其他地區有較低的傾向。

第三章、研究目的及方法



3.1 研究目的

了解臺灣腎移植有那些臨床因素以及基因多型性 (*CYP3A5*3*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A4*18B*、*POR*28*、*ABCB1 1236C>T*、*ABCB1 2677G>T/A*、*ABCB1 3435C>T*) 對腎臟移植病人 TAC 劑量調整谷濃度 (dose normalized trough concentration) 的影響。

3.2 研究方法

3.2.1 研究架構

本研究由兩階段組成：第一階段為臨床因素分析，利用臺大醫院電子資料庫搜尋有使用 TAC 之腎臟移植病人，依據納入排除條件，將符合條件之病人族群納入分析，利用迴歸分析了解有那些因素會影響 TAC 的藥動學；第二階段為基因多型性研究，藉由檢測病人之基因型，來了解 7 種基因多型性 (*CYP3A5*3*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A4*18B*、*POR*28*、*ABCB1 1236C>T*、*ABCB1 2677G>T/A*、*ABCB1 3435C>T*) 對 TAC 藥動學的影響。此研究計畫已通過臺大醫院研究倫理委員會的審核 (案號：201512005RINC)。在第二部分的基因多型性研究，所有受試者皆會在進入研究前簽署臨床試驗/研究受試者說明暨同意書。

3.2.1.1 基因多型性研究之收案流程

篩選出符合納入排除條件的病人，在病人回門診時，向他們講解臨床試驗受試者說明書，若病人同意參與此臨床試驗並簽署受試者知情同意書 (informed consent) 後，由檢驗部抽取 5 mL 血液。

3.2.2 病人

納入條件包含在 2008 年 1 月 1 日至 2015 年 7 月 31 日腎臟移植的病人，並且在移植後使用 TAC (Prograf[®]; Astellas, Toyama, Japan) 作為免疫抑制劑且須持



續服用至少 6 個月，此外移植時的年齡須介於 20 到 65 歲。

排除條件包含再移植或多重器官移植的病人、非臺灣人的病人以及人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 反應呈陽性的病人。

3.2.3 臨床資訊收集之流程

3.2.3.1 臺大醫院電子資料庫

從臺大醫院電子資料庫擷取有腎臟移植 ICD-9-CM 疾病碼【V42.0 (kidney replaced by transplant, 腎臟移植手術後之追蹤治療) 之病人病歷號與移植日期，納入在 2008 年 1 月 1 日至 2015 年 7 月 31 日移植之病人。

取得病人移植前 1 個月至移植後 12 個月之相關資料，包括：

基本資料：性別、年齡、身高、體重、住院紀錄 (住院日期、住院診斷、出院日期、排便次數)、潛在疾病 (含診斷日期)、門診日期及診斷、手術史 (含移植手術日期)。

急診、住院及門診的檢驗數據及採檢日期：blood urea nitrogen (BUN)、S_{Cr}、TP、Alb、T-bil、direct bilirubin (D-bil)、AST、ALT、gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)、alkaline phosphatase (ALP)、Hb、Hct、INR。

急診、住院及門診的藥品血中濃度及抽血日期：TAC、SRL、EVL 與其它 TDM 藥品。

再由門診日期排除沒有持續追蹤至少 6 個月之病人。

3.2.3.2 藥劑部藥品資料庫

利用前面所篩選出的病歷號，從藥劑部藥品資料庫搜尋病人移植前 1 個月至移植後 12 個月的急診、住院及門診之藥品完整處方，包含：

TAC 與併用藥品之相關資訊：品項 (商品名、含量、劑型、劑量、頻次、給藥途徑、使用天數、用量)、使用起訖日期。

接著排除在移植後沒有持續使用 TAC 至少 6 個月之病人。最後利用病歷號將上述所提之兩個資料庫串檔並且篩選出符合納入及排除條件之病人。



3.2.4 TAC 穩定狀態之 C_0

3.2.4.1 Prograf[®] (0.5 mg/cap, 1 mg/cap; Astellas, Toyama, Japan)

給予固定劑量後至少 2 天之 C_0 (因為 Prograf[®] 的半衰期約為 8.7–11.3 小時, steady state 約為 4 到 5 個半衰期, 因此訂至少 2 天後的濃度為達到 steady state 的濃度。²³³), 只有 steady state 的 TAC 濃度才會被納入分析。

3.2.5 給藥體重 (dosing weight, DW) 定義

使用實際體重 (actual body weight, ABW) 與理想體重 (ideal body weight, IBW, 公式 1) 兩者之中較小的數值作為校正 TAC 和 prednisolone 劑量的體重。

公式 1:

$$\text{IBW (kg) for male} = [\text{height (cm)} - 80] * 0.7$$

$$\text{IBW (kg) for female} = [\text{height (cm)} - 70] * 0.6$$

3.2.6 TAC 劑量校正 C_0 (dose normalized C_0 , dnC_0) 定義

TAC 的劑量需求用藥品血中濃度來校正並且以血中濃度除以劑量 (concentration/dose) 的比值來表示。TAC 的 dnC_0 有兩種算法:

3.2.6.1 dnC_0 [(ng/mL)/(mg/day)]

第一種為 dnC_0 [(ng/mL)/(mg/day)], 濃度使用的單位為 ng/mL, 劑量使用的單位為 mg/day, 是將 TAC 的 C_0 用每日劑量做校正。

3.2.6.2 dnC_0/DW [(ng/mL)/(mg/kg/day)]

第二種為 dnC_0/DW [(ng/mL)/(mg/kg/day)], 濃度使用的單位為 ng/mL, 劑量使用的單位為 mg/kg/day, 是將 TAC 的 C_0 用每日每公斤的劑量做校正, 體重是用 dosing weight 來做計算。

3.2.7 TAC 納入分析之時間點 (data collection)

本研究利用 TAC 三個時間點之 dnC_0 做分析, 分別為:

3.2.7.1 移植手術出院前

移植手術出院前, TAC 最後一次的 steady state 之 C_0 。



3.2.7.2 移植後 3 個月

移植後大約 3 個月（可能有前後各 1 個月的誤差）。因為需要的是病人情況、TAC 劑量及血中濃度皆穩定之 C_0 ，所以不採用急診及住院時測的 TAC 濃度，只採用門診的 TAC 濃度。

3.2.7.3 移植後 6 個月

移植後大約 6 個月（可能有前後各 1 個月的誤差）。因為需要的是病人情況、TAC 劑量及血中濃度皆穩定之 C_0 ，所以不採用急診及住院時測的 TAC 濃度，只採用門診的 TAC 濃度。

3.2.8 其它檢驗數據 (laboratory data) 之採檢日期

每個 TAC 的 C_0 值對應的生化檢驗值採檢日期，分成移植手術住院期間、移植後 3 個月以及移植後 6 個月來解釋：

3.2.8.1 移植手術出院前

選擇離 TAC 抽血日期前後各 14 天內當中，最接近 TAC 抽血日期的生化檢驗值。

3.2.8.2 移植後 3 個月

選擇離 TAC 抽血日期前後各 60 天內當中，最接近 TAC 抽血日期的生化檢驗值。若病人之生化檢驗值在 TAC 抽血日期前後各 60 天內沒有測量，則找出最接近 TAC 抽血日期的生化檢驗值。

3.2.8.3 移植後 6 個月

選擇離 TAC 抽血日期前後各 60 天內當中，最接近 TAC 抽血日期的生化檢驗值。若病人之生化檢驗值在 TAC 抽血日期前後各 60 天內沒有測量，則找出最接近 TAC 抽血日期的生化檢驗值。

3.2.9 併用藥品 (concurrent medication) 定義

若藥品的使用起訖日期中有包含 TAC 的抽血日期，則是屬於併用藥品。若藥品的結束使用日恰好為 TAC 的抽血日期，則此藥品也屬於併用藥品；但若藥品恰



好在 TAC 的抽血日當天才開始使用，則此藥品不屬於併用藥品。

若病人在某次分析的時間點使用已知與 TAC 有交互作用的藥品（例如 diltiazem、fluconazole、phenytoin、carbamazepine、oxcarbazepine 等等），則在該次時間點會將此病人排除分析。

3.2.10 TAC 血中濃度檢驗方法

TAC 之 C_0 由臺大醫院檢驗醫學部測量，使用化學冷光微粒免疫分析法（chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA）分析（ARCHITECT Tacrolimus assay, Abbott ARCHITECT[®]）。

測量範圍（measurement range）為 2-30 ng/mL，偵測極限（limit of detection, LOD）為 1.5 ng/mL，精密度（precision）為 $\leq 10\%$ 變異係數（coefficient of variation, CV）。²³⁴

3.2.11 Genotyping 方法

利用 QIAamp[®] DNA Blood Mini Kit（Qiagen Inc., Valencia, CA）將 DNA 從病人的白血球中萃取出來。CYP3A5*3（rs776746）、CYP3A4*1G（rs2242480）、CYP3A4*18B（rs28371759）、POR*28（rs1057868）、ABCB1 1236C>T（rs1128503）、ABCB1 2677G>T/A（rs2032582）以及 ABCB1 3435C>T（rs1045642）的 SNP 基因分型方法使用聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）（Veriti 96-well Thermal cycler[®]; Applied Biosystems, Foster city, CA, USA）。

DNA 定序（DNA sequencing）使用的儀器為 Applied Biosystems 3730XL DNA Analyzer（Applied Biosystems, Foster city, CA, USA）。各個基因型的 primers（含 forward 及 reverse primers）列在表 4。

3.2.12 其它定義

3.2.12.1 感染

若病人有使用系統性抗生素（systemic antibiotics），但不包含預防性抗生素的使用〔例如 co-trimoxazole（sulfamethoxazole 400 mg/trimethoprim 80 mg, Baktar[®]），

Shionogi, Kee-Lung, Taiwan); valganciclovir (450 mg/tab, Valcyte[®], F. Hoffmann-La Roche, Ontario, Canada)], 則被認為是有感染的病人。若病人在某個分析的時
間點使用已知會與 TAC 產生交互作用的抗生素 (例如 azole 類抗黴菌藥、
ciprofloxacin 等等), 則在該次時間點會將此病人排除分析。

3.2.12.2 糖尿病


若病人有使用降血糖藥品 (antidiabetic drugs) 則被認為是糖尿病的病人。降血
糖藥品包含 sulfonylureas 類 (例如 glipizide、gliquidone、glimepiride)、meglitinides
類 (例如 repaglinide)、biguanides 類 (例如 metformin)、alpha-glucosidase inhibitors
類 (例如 acarbose)、dipeptidyl peptidase-4 inhibitors 類 (例如 sitagliptin、saxagliptin)、
thiazolidinediones 類 (例如 pioglitazone)、insulin 類 (例如 regular insulin、insulin
detemir)、glucagon-like peptide-1 agonists 類 (例如 exenatide)。

3.2.13 統計分析

統計分析使用 SPSS 統計軟體 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)。連續性
資料用 mean \pm SD (standard deviation) 來表示, 類別性資料用百分比 (%) 來表
示。若雙尾檢定的 p 值 < 0.05 則達到統計上顯著差異 (statistical significance)。

兩組連續性資料會使用 Kolmogorov-Smirnov 檢定來檢測是否符合常態分布。
若符合常態分布, 則兩組間的平均數差異比較使用獨立樣本 t 檢定 (independent
samples t -test), 並使用 Levene 變異數同質性檢定 (Levene's test for equality of
variances) 來測試兩組間的變異數是否相等, 若 Levene 變異數同質性檢定的 p 值
 ≥ 0.05 , 則獨立樣本 t 檢定的 p 值採用相等變異數的 p 值; 若 Levene 變異數同質
性檢定的 p 值 < 0.05 , 則獨立樣本 t 檢定的 p 值採用非相等變異數的 p 值。若不
符合常態分布, 則使用曼恩-惠尼 U 檢定 (Mann-Whitney U test), 若 p 值 < 0.05 則表
示兩個連續變項間的分布差異達到統計上顯著差異。

三組連續性資料的平均數差異比較使用 ANOVA 變異數分析 (analysis of
variance), 由於是三個時間且同個病人的重複量測, 所以使用單因子重複量測變異



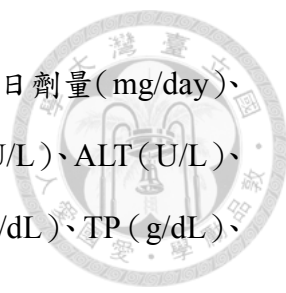
數分析 (One-Way Repeated Measurement ANOVA) 檢測三組樣本的平均值是否不同，並使用球形檢定 (Mauchly spherical test) 來測試各組的變異數是否相等，若球形檢定的 p 值 ≥ 0.05 ，則使用 ANOVA 變異數分析的 p 值，若 p 值 < 0.05 則表示有達到統計上顯著差異；若球形檢定的 p 值 < 0.05 ，則使用 Greenhouse-Geisser 統計量來檢定平均數是否有差異，若 p 值 < 0.05 則表示有達到統計上顯著差異。事後比較分析 (post hoc analysis) 則使用 Bonferroni 檢定來檢測是哪兩組有達到統計上顯著差異，若 Bonferroni 檢定的 p 值 < 0.05 則表示此兩組有達到統計上顯著差異。

兩個類別變項間的分布差異使用卡方檢定 (Chi-squared test)，若 p 值 < 0.05 則表示兩個類別變項間的分布差異達到統計上顯著差異；若觀察值小於 5 的格數 (cells) 超過全部格數的 20%，則改用費雪精確檢定 (Fisher's exact test)，若 p 值 < 0.05 則表示兩個類別變項間的分布差異達到統計上顯著差異。

利用線性迴歸 (linear regression) 來測試有那些因素會影響 TAC 的 dnC_0 ，首先使用 Kolmogorov-Smirnov 檢定來檢測 dnC_0 與 dnC_0/DW 是否符合常態分布， p 值 ≥ 0.05 表示符合常態分布；若 p 值 < 0.05 表示不符合常態分布，此時先將 dnC_0 與 dnC_0/DW 取對數轉換，並將對數轉換後的結果再進行一次 Kolmogorov-Smirnov 檢定，若 p 值 ≥ 0.05 表示符合常態分布，並且使用對數轉換後的 dnC_0 與 dnC_0/DW 當作依變數進行迴歸分析，最後使用 R^2 (coefficient of determination, 判定係數) 來了解各種因素影響個體間 TAC 藥動學變異的程度。

3.2.13.1 第一部分之因素分析

首先用單變項迴歸分析 (univariate regression analysis) 找出候選共變量 (candidate covariates)，保留 p 值 < 0.2 的 covariates；²⁰ 會放入的解釋變數 (explanatory variable) 包含：有無 HBV、有無 HCV、性別、移植年齡、移植後天數、有無使用 MMF 或 mycophenolate sodium (MPS)、有無使用 EVL、有無使用 SRL、有無使用 steroids、有無感染、有無使用 CCB、有無糖尿病、有無使用 PPI、MMF 的每日劑量 (mg/day)、MPS 的每日劑量 (mg/day)、steroids 的每日劑量



(mg/day)、steroids 的體重校正每日劑量(mg/kg/day)、EVL 的每日劑量(mg/day)、SRL 的每日劑量(mg/day)、BUN(mg/dL)、S_{Cr}(mg/dL)、AST(U/L)、ALT(U/L)、GGT(U/L)、ALP(U/L)、T-bil(mg/dL)、D-bil(mg/dL)、Alb(g/dL)、TP(g/dL)、Hb(g/dL)、Hct(%)、INR。

再將前一步驟所得到的 covariates 放入多變項迴歸分析(multivariate regression analysis)，使用逐步迴歸分析法(stepwise method)，找出會顯著影響(p 值 <0.05) TAC 劑量校正血中濃度的因素。

3.2.13.2 第二部分之基因多型性研究

檢定 7 種基因型(*CYP3A5**3、*CYP3A4**1*G*、*CYP3A4**18*B*、*POR**28、*ABCB1* 1236*C* $>$ *T*、*ABCB1* 2677*G* $>$ *T/A*、*ABCB1* 3435*C* $>$ *T*)的分布是否符合哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。

將所有基因型與從因素分析得知會影響 TAC 藥動學的因素放入多變項迴歸分析的獨立變數(independent variables)中，使用 stepwise method，找出會顯著影響(p 值 <0.05) TAC 劑量校正血中濃度的因素。

所有多元迴歸分析皆使用 VIF (variance inflation factor) 來評估自變數間是否有共線性(collinearity)的問題，當 VIF 大於 10 代表有共線性問題。

第四章、研究結果



4.1 病人篩選流程


腎臟移植病人的篩選流程見圖 1。2008 年 1 月 1 日至 2015 年 7 月 31 日腎臟移植的病人共有 335 人，排除 27 個未使用 TAC 的病人、12 個移植時的年齡小於 20 歲的病人、22 個在移植後 6 個月內將 TAC 換成其它免疫抑制劑的病人、3 個在移植後 6 個月內停用 TAC 的病人、4 個在移植後 6 個月內死亡的病人、2 個發生移植器官衰竭 (graft failure) 而將移植器官取出的病人、7 個多重器官移植的病人、2 個再移植的病人、2 個接受 HIV 檢測呈現陽性的捐贈者器官的病人、1 個非亞裔病人、25 個使用 Advagraf[®] 的病人以及 1 個沒有身高體重資訊的病人，共有 227 個病人符合收案條件。最後共收集到 98 位病人的基因多型性資料納入分析。

4.2 病人人口學資料

腎臟移植病人的基本資料見表 5。男女性別比大約為 1:1；平均給藥體重為 55.14 ± 7.15 公斤，真實體重在移植後 6 個月內沒有明顯的改變，大約為 60 公斤左右；約一半的病人 BMI (body mass index) 在標準範圍內，過重的病人約佔 15%，肥胖的病人約佔 30%；只有 1 位的病人有 HBV 的感染，HCV 感染的病人有 5 個；腎臟移植時的年齡為 44.16 ± 11.90 歲；第一個 TAC 血中濃度評估的時間點 (移植手術出院前，TAC 最後一次的 steady state 之 C_0) 為移植後的 14.30 ± 6.14 天；主要導致腎臟移植的原因有腎絲球腎炎 (glomerulonephritis) 9.2%、IgA 腎病變 (IgA nephropathy) 8.2%、藥物導致的末期腎病變 (drug-induced end-stage renal disease) 8.2%、高血壓相關腎病變 (hypertensive nephropathy) 7.1% 以及糖尿病 7.1%，但有 36.7% 原因是未知的。

4.3 TAC 劑量與血中濃度變化

腎臟移植病人在移植後 6 個月內 TAC 的藥動學變化見表 6。在腎臟移植後的



6 個月內，TAC 的每日劑量隨著時間逐漸下降，但是 TAC 的 C_0 則沒有呈現同樣的趨勢，在移植出院前到移植後 3 個月， C_0 皆約為 7.00 ng/ml，到移植後 6 個月則降為 5.85 ± 1.97 ng/ml。隨著時間增加，TAC 的 dnC_0 與 dnC_0/DW 會逐漸上升，從 RM-ANOVA 的事後比較法可知，TAC 的 dnC_0 與 dnC_0/DW 在移植手術出院前與移植後 3 個月這兩個評估點有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月這兩個評估點也有顯著差異 ($p < 0.001$)，但 TAC 的 dnC_0 與 dnC_0/DW 在移植後 3 個月與移植後 6 個月這兩個評估點則無顯著差異。

4.4 免疫抑制劑與併用藥品

腎臟移植病人在移植後 6 個月內的用藥見表 7。隨著時間的增加，病人用藥的種類數會逐漸減少；幾乎所有的病人皆有使用 prednisolone，隨著時間增加，prednisolone 的每日劑量會逐漸下降（從移植手術出院前的 20 mg/day 到移植後 6 個月的 4.5 mg/day）；約 75 % 的病人有使用 MMF 或 MPS，隨著時間增加，MMF 和 MPS 的每日劑量也會逐漸下降；EVL 及 SRL 的每日劑量也會隨著時間而逐漸下降。主要使用的免疫抑制劑組合為 Prograf + MMF + prednisolone 或 Prograf + MPS + prednisolone，這兩種組合使用的人數就佔了 70 %。在移植手術出院前的評估點，近 30 % 的病人有感染（使用預防性抗生素以外的全身性抗生素），其中有 2 人使用 ciprofloxacin；移植後 3 個月剩約 6 % 的病人有感染；到移植後 6 個月就沒有感染的病人了。有糖尿病（有使用降血糖藥）的病人約 10 % 左右。隨著時間增加，使用 CCB 的病人比例逐漸減少，在移植手術出院前使用最多的 CCB 為 felodipine，移植後 3 個月及 6 個月則為 amlodipine。隨著時間增加，使用 PPI 的病人比例也逐漸減少，在移植手術出院前以及移植後 3 個月的兩個評估點，使用最多的 PPI 是 esomeprazole，而移植後 6 個月的評估點使用最多的 PPI 則是 pantoprazole。



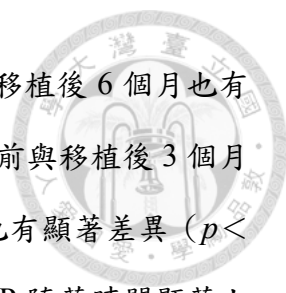
4.5 病人基因型分布

腎臟移植病人的 7 種基因型分布見表 8。根據 Hardy–Weinberg equilibrium 的 p 值，可知所有基因型的分布頻率皆符合 Hardy–Weinberg equilibrium，也就代表這 98 個人可以代表一般群體。

4.6 生化檢驗值的變化

腎臟移植病人在移植後 6 個月內生化檢驗值的變化見表 10。總結來說，在腎臟移植後的 6 個月內，會隨著時間逐漸上升的有 ALP、T-bil、D-bil、Alb、TP、Hb 與 Hct，而會隨著時間逐漸下降的有 BUN、ALT、與 GGT。通常移植手術出院前與移植後 3 個月或 6 個月間有顯著差異，但移植後 3 個月與 6 個月間則無顯著差異。以下為各個生化檢驗值的變化說明。

在腎臟移植後的 6 個月內，從 RM-ANOVA 的結果可知，隨著時間增加，病人的 BUN 會顯著下降；而從 RM-ANOVA 的事後比較法可知，BUN 在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)，但在移植後 3 個月與移植後 6 個月則無顯著差異。S_{Cr} 隨著時間逐漸下降，但在 3 個評估點間皆無顯著差異。AST 也隨著時間顯著下降，但在 3 個評估點都沒有顯著差異。ALT 隨著時間顯著下降，在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月也有顯著差異 (p 值 < 0.001)，但在移植後 3 個月與移植後 6 個月則沒有顯著差異。GGT 隨著時間顯著下降，在移植手術出院前與移植後 3 個月沒有顯著差異，在移植手術出院前與移植後 6 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植後 3 個月與移植後 6 個月則沒有顯著差異。ALP 隨著時間顯著上升，在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植後 3 個月與移植後 6 個月則沒有顯著差異。T-bil 隨著時間顯著上升，在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.05$)，在移植手術出院前



與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植後 3 個月與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)。Alb 隨著時間顯著上升，在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)，但在移植後 3 個月與移植後 6 個月則沒有顯著差異。TP 隨著時間顯著上升，在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)，但在移植後 3 個月與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.05$)。Hb 與 Hct 隨著時間顯著上升，在移植手術出院前與移植後 3 個月有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植手術出院前與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.001$)，在移植後 3 個月與移植後 6 個月也有顯著差異 ($p < 0.05$)。INR 在 3 個評估點之間都沒有顯著差異。

4.7 臨床因素與基因多型性單變項分析

4.7.1 移植手術出院前

腎臟移植病人在移植手術出院前的單變項分析見表 12。分析時排除 2 個使用 ciprofloxacin 的病人 (避免此藥品與 TAC 的交互作用影響結果)。在依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，是否有 HCV、移植時的年齡、有無使用 MMF/MPS、有無使用 PPI、MMF/MPS 的每日劑量、類固醇的體重校正每日劑量、 S_{Cr} 、AST、GGT、ALP 以及 D-bil 的 p 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數；在依變數為 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的單變項線性迴歸分析中，是否有 HCV、移植時的年齡、有無使用 MMF/MPS、有無使用 PPI、MMF/MPS 的每日劑量、 S_{Cr} 、AST、GGT、ALP 以及 D-bil 的 p 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數。

在基因多型性的單變項分析見表 15，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1* (C3435T)、*ABCB1* (G2677T/A)、*CYP3A4**1G、*CYP3A5**3 的 p 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數；在依變數為 \ln



dnC₀/DW 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)*、*ABCB1 (G2677T/A)*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3* 的 *p* 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數。

4.7.2 移植後 3 個月

腎臟移植病人在移植後 3 個月的單變項分析見表 13。在依變數為 ln dnC₀ 的單變項線性迴歸分析中，移植時的年齡、有無使用 MMF/MPS、有無使用 CCB、MMF/MPS 的每日劑量、類固醇的每日劑量、AST、GGT、ALP、T-bil、D-bil 以及 TP 的 *p* 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數；在依變數為 ln dnC₀/DW 的單變項線性迴歸分析中，性別、移植時的年齡、有無使用 CCB、類固醇的每日劑量、類固醇的體重校正每日劑量、S_{Cr}、GGT、ALP、T-bil、D-bil 以及 TP 的 *p* 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數。

在基因多型性的單變項分析見表 15，依變數為 ln dnC₀ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)*、*ABCB1 (G2677T/A)*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3* 的 *p* 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數；在依變數為 ln dnC₀/DW 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)*、*ABCB1 (G2677T/A)*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3* 的 *p* 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數。

4.7.3 移植後 6 個月

腎臟移植病人在移植後 6 個月的單變項分析見表 14。在依變數為 ln dnC₀ 的單變項線性迴歸分析中，移植時的年齡、有無使用 MMF/MPS、MMF/MPS 的每日劑量、類固醇的每日劑量、類固醇的體重校正每日劑量、EVL 的每日劑量、GGT、ALP、T-bil、D-bil、TP、以及 INR 的 *p* 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數；在依變數為 ln dnC₀/DW 的單變項線性迴歸分析中，移植時的年齡、有無使用 MMF/MPS、MMF/MPS 的每日劑量、類固醇的每日劑量、類固醇的體重校正每日劑量、GGT、ALP、T-bil、D-bil、TP、Hb 以及 Hct 的 *p* 值

小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數。

在基因多型性的單變項分析見表 15，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)*、*ABCB1 (G2677T/A)*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3* 的 p 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數；在依變數為 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)*、*ABCB1 (G2677T/A)*、*CYP3A4*1G*、*CYP3A5*3* 的 p 值小於 0.2，因此被保留作為後續放入多元線性迴歸分析中的自變數。

4.7.4 CYP3A5 表現者與不表現者基因多型性單變項分析

CYP3A5 表現者的基因多型性單變項分析見表 16，在三個時間點中，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 單變項線性迴歸分析中，皆沒有其他基因多型性的 p 值小於 0.05。

CYP3A5 不表現者的基因多型性單變項分析見表 17，總結來說，*ABCB1 (C3435T)* 在 3 個評估點均為重要因子，且其 R^2 相較於全體移植病人單變項分析時有明顯增加。在移植手術出院前，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)* 的 p 值小於 0.05。在移植後 3 個月，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)* 以及 *ABCB1 (G2677A/T)* 的 p 值小於 0.05。在移植後 6 個月，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)* 的 p 值小於 0.05。在移植手術出院前，依變數為 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)* 的 p 值小於 0.05。在移植後 3 個月，依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)* 以及 *ABCB1 (G2677A/T)* 的 p 值小於 0.05。在移植後 6 個月，依變數為 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的單變項線性迴歸分析中，*ABCB1 (C3435T)* 的 p 值小於 0.05。



4.8 多變項分析

4.8.1 移植手術出院前

腎臟移植病人在移植手術出院前的多變項分析見表 18。在依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的多元線性迴歸分析中，利用逐步選取法挑選出會顯著影響 TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的因素有 *CYP3A5*3*、*ABCB1 (C3435T)*、MMF/MPS 使用劑量以及移植時的年齡，整體可以解釋 51 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($R^2 = 0.51$)。

病人的 *CYP3A5*3* 基因型可以解釋 36 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.36$)，*ABCB1 (C3435T)* 基因型可以解釋 5 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($R^2 = 0.05$)。MMF/MPS 使用劑量可以解釋 4 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.04$)，移植時的年齡可以解釋 3 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.03$)。

在依變數為 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的多元線性迴歸分析中，利用逐步選取法挑選出會顯著影響 TAC $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的因素有 *CYP3A5*3*、*ABCB1 (C3435T)* 基因型以及 D-bil，整體可以解釋 47 % TAC $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的變異 ($R^2 = 0.47$)。

病人的 *CYP3A5*3* 基因型可以解釋 38 % TAC $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.38$)，*ABCB1 (C3435T)* 基因型可以解釋 4 % TAC $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.04$)，D-bil 可以解釋 3 % TAC $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.03$)。

4.8.2 移植後 3 個月

腎臟移植病人在移植後 3 個月的多變項分析見表 18。在依變數為 $\ln \text{dnC}_0$ 的多元線性迴歸分析中，利用逐步選取法挑選出會顯著影響 TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的因素有 *CYP3A5*3*、T-bil、*ABCB1 (G2677T/A)*、類固醇的每日劑量以及移植時的年齡，整體可以解釋 54 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($R^2 = 0.54$)。

病人的 *CYP3A5*3* 基因型可以解釋 36 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.36$)，T-bil 可以解釋 6 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($R^2 = 0.06$)，*ABCB1 (G2677T/A)* 基因型可以解釋 5 % TAC $\ln \text{dnC}_0$ 的變異 ($\text{partial } R^2 = 0.05$)，類固醇的每日劑量可以解釋 3

% TAC ln dnC₀ 的變異 (partial R² = 0.03)，移植時的年齡可以解釋 2 % TAC ln dnC₀ 的變異 (partial R² = 0.02)。

在依變數為 ln dnC₀/DW 的多元線性迴歸分析中，利用逐步選取法挑選出會顯著影響 TAC ln dnC₀/DW 的因素有 *CYP3A5*3*、T-bil、性別、*ABCB1 (G2677T/A)*、類固醇的每日劑量以及移植時的年齡，整體可以解釋 59 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (R² = 0.59)。

病人的 *CYP3A5*3* 基因型可以解釋 35 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.35)，T-bil 可以解釋 4 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.04)，性別可以解釋 6 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.06)，*ABCB1 (G2677T/A)* 可以解釋 4 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.04)，類固醇的每日劑量可以解釋 3 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.03)，移植時的年齡可以解釋 3 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.03)。

4.8.3 移植後 6 個月

腎臟移植病人在移植後 6 個月的多變項分析見表 18。在依變數為 ln dnC₀ 的多元線性迴歸分析中，利用逐步選取法挑選出會顯著影響 TAC dnC₀ 的因素有 *CYP3A5*3*、有無使用 MMF/MPS、類固醇的每日劑量、direct bilirubin 以及 *ABCB1 (C3435T)*，整體可以解釋 64 % TAC ln dnC₀ 的變異 (R² = 0.64)。

病人的 *CYP3A5*3* 基因型可以解釋 45 % TAC ln dnC₀ 的變異 (partial R² = 0.45)，有無使用 MMF/MPS 可以解釋 4 % TAC ln dnC₀ 的變異 (R² = 0.04)，類固醇的每日劑量可以解釋 3 % TAC ln dnC₀ 的變異 (R² = 0.03)，D-bil 可以解釋 2 % TAC ln dnC₀ 的變異 (R² = 0.02)，*ABCB1 (C3435T)* 可以解釋 2 % TAC ln dnC₀ 的變異 (R² = 0.02)。

在依變數為 ln dnC₀/DW 的多元線性迴歸分析中，利用逐步選取法挑選出會顯著影響 TAC ln dnC₀/DW 的因素有 *CYP3A5*3*、類固醇的每日劑量、D-bil、有無使用 MMF/MPS 以及 Hct，整體可以解釋 67 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (R² = 0.67)。

病人的 *CYP3A5*3* 基因型可以解釋 47 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² =

0.47)，類固醇的每日劑量可以解釋 3 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.03)，D-bil 可以解釋 2 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.02)，有無使用 MMF/MPS 可以解釋 4 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.04)，Hct 可以解釋 3 % TAC ln dnC₀/DW 的變異 (partial R² = 0.03)。

4.9 CYP3A5 表現者與不表現者比較

4.9.1 移植手術出院前

CYP3A5 表現者與不表現者在移植手術出院前的比較見表 19，CYP3A5 表現者的 dnC₀ 約為 0.70 (ng/mL)/(mg/day)，CYP3A5 不表現者的 dnC₀ 則約為 1.75 (ng/mL)/(mg/day)，兩者經 *t* test 檢定 *p* 值小於 0.05，達統計上顯著差異；CYP3A5 表現者的 dnC₀/DW 約為 38.29 (ng/mL)/(mg/kg/day)，CYP3A5 不表現者的 dnC₀ 則約為 94.97 (ng/mL)/(mg/kg/day)，兩者經 *t* test 檢定 *p* 值小於 0.05，達統計上顯著差異。在 *CYP3A4*1G* 基因型的分布，經過 Chi-square test 檢定，CYP3A5 表現者與不表現者間帶有 *CYP3A4*1G* 變異比例達統計上顯著差異，CYP3A5 表現者中有 82.2 % 同時帶有 *CYP3A4*1G* 變異，不表現者中則有 92.2 % 未帶有 *CYP3A4*1G* 變異。CYP3A5 表現者與不表現者在其他用藥與檢驗數值上並無顯著差異。

4.9.2 移植後 3 個月

CYP3A5 表現者與不表現者在移植後 3 個月的比較見表 20，CYP3A5 表現者的 dnC₀ 約為 1.12 (ng/mL)/(mg/day)，CYP3A5 不表現者的 dnC₀ 則約為 2.09 (ng/mL)/(mg/day)，兩者經 *t* test 檢定 *p* 值小於 0.05，達統計上顯著差異；CYP3A5 表現者的 dnC₀/DW 約為 62.19 (ng/mL)/(mg/kg/day)，CYP3A5 不表現者的 dnC₀ 則約為 113.86 (ng/mL)/(mg/kg/day)，兩者經 *t* test 檢定 *p* 值小於 0.05，達統計上顯著差異。在檢驗數值中，CYP3A5 表現者與不表現者的 TP 分別為 6.94 (g/dL) 及 6.77 (g/dL)，達統計上顯著差異。



4.9.3 移植後 6 個月

CYP3A5 表現者與不表現者在移植後 6 個月的比較見表 21，CYP3A5 表現者的 dnC_0 約為 1.00 (ng/mL)/(mg/day)，CYP3A5 不表現者的 dnC_0 則約為 2.28 (ng/mL)/(mg/day)，兩者經 t test 檢定 p 值小於 0.05，達統計上顯著差異；CYP3A5 表現者的 dnC_0/DW 約為 54.23 (ng/mL)/(mg/kg/day)，CYP3A5 不表現者的 dnC_0 則約為 123.75 (ng/mL)/(mg/kg/day)，兩者經 t test 檢定 p 值小於 0.05，達統計上顯著差異。CYP3A5 表現者與不表現者在其他用藥與檢驗數值上並無顯著差異。

4.10 免疫抑制劑組合分析

4.10.1 MPS vs. EVL

總結來說，在移植後的 3 個評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 兩組，發現使用 MPS 的病人隨著時間增加，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 有較使用 EVL 的病人高的趨勢，兩組在移植後第 6 個月達到顯著差異。使用 MPS 的組別中，CYP3A5 不表現者在移植後第 3 個月及第 6 個月約為 60%，較 EVL 組的 50% 高但未達統計顯著。

表 22 為在腎臟移植出院前的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MPS + Prograf + prednisolone (N = 15) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N = 6) 兩組，藉由 t test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間並沒有達到顯著差異的因素，在基因多型性以及其他臨床因素的分布上兩組亦無顯著的差異。

表 23 為在腎臟移植後 3 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MPS + Prograf + prednisolone (N = 19) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N = 6) 兩組，藉由 t test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone

這兩組間並沒有達到顯著差異的因素，在基因多型性以及其他臨床因素的分布上兩組亦無顯著的差異。

表 24 為在腎臟移植後 6 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MPS + Prograf + prednisolone (N = 23) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N = 6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素有 TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW ，在基因多型性以及其他臨床因素的分布上兩組並無顯著的差異。

4.10.2 MMF vs. EVL

總結來說，在移植後的 3 個評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 兩組，發現使用 MMF 的病人隨著時間增加，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 有較使用 EVL 的病人高的趨勢，但未達到顯著差異。使用 MMF 的組別中，T-bil 以及 D-bil 分別在移植後出院前和移植後第 6 個月較 EVL 組高，達統計顯著。

表 25 為在腎臟移植出院前的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone (N = 52) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N = 6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素只有 T-bil，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 在兩組間並無顯著差異。

表 26 為在腎臟移植後 3 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone (N = 48) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N = 6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間並沒有達到顯著差異的因素，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 在兩組間並無



顯著差異。

表 27 為在腎臟移植後 6 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone (N=45) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N=6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素只有 D-bil，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 在兩組間並無顯著差異。

4.10.3 MMF/MPS vs. EVL

總結來說，在移植後的 3 個評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MPS/MMF + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 兩組，發現使用 MPS/MMF 的病人隨著時間增加，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 有較使用 EVL 的病人高的趨勢，但未達到顯著差異。使用 MPS/MMF 的組別中，T-bil 以及 D-bil 分別在移植後出院前和移植後第 3、第 6 個月較 EVL 組高，達統計顯著。

表 28 為在腎臟移植出院前的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF/MPS + Prograf + prednisolone (N=67) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N=6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF/MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素只有 T-bil，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 在兩組間並無顯著差異。

表 29 為在腎臟移植後 3 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF/MPS + Prograf + prednisolone (N=67) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N=6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF/MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素只有 D-bil，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 在兩組間並無顯著差異。

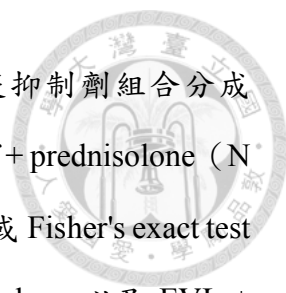


表 30 為在腎臟移植出院前的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF/MPS + Prograf + prednisolone (N = 68) 以及 EVL + Prograf + prednisolone (N = 6) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF/MPS + Prograf + prednisolone 以及 EVL + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素只有 D-bil，TAC 的 dnC₀ 以及 dnC₀/DW 在兩組間並無顯著差異。

4.10.4 MPS vs. MMF

總結來說，在移植後的 3 個評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone 以及 MPS + Prograf + prednisolone 兩組，發現兩組只有在移植時的年齡以及 ALT 有達到顯著差異。

表 31 為在腎臟移植出院前的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone (N = 52) 以及 MPS + Prograf + prednisolone (N = 15) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF + Prograf + prednisolone 以及 MPS + Prograf + prednisolone 這兩組間並無達到顯著差異的因素。

表 32 為在腎臟移植後 3 個月評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone (N = 48) 以及 MPS + Prograf + prednisolone (N = 19) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF + Prograf + prednisolone 以及 MPS + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素有移植時的年齡以及 ALT。

表 33 為在腎臟移植後 6 個月評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF + Prograf + prednisolone (N = 45) 以及 MPS + Prograf + prednisolone (N = 23) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF + Prograf + prednisolone 以及 MPS + Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素有移植時的年齡、有無使用 PPI 以及



ALT。

4.10.5 MMF/MPS user vs. non-user

總結來說，在移植後的 3 個評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MPS/MMF + Prograf + prednisolone 以及 Prograf + prednisolone 兩組，發現使用 MPS/MMF 的組別，在移植後第 3、第 6 個月，女性的比例、Hb 以及 Hct 較未使用 MPS/MMF 的組別高。

表 34 為在腎臟移植出院前的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF/MPS + Prograf + prednisolone (N = 67) 以及 Prograf + prednisolone (N = 17) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF/MPS + Prograf + prednisolone 以及 Prograf + prednisolone 這兩組間並無達到顯著差異的因素。

表 35 為在腎臟移植後 3 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF/MPS + Prograf + prednisolone (N = 67) 以及 Prograf + prednisolone (N = 14) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF/MPS + Prograf + prednisolone 以及 Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素有性別、Alb、Hb 以及 Hct。

表 36 為在腎臟移植後 6 個月的評估點，將病人依照免疫抑制劑組合分成 MMF/MPS + Prograf + prednisolone (N = 68) 以及 Prograf + prednisolone (N = 11) 兩組，藉由 *t* test 或 Mann-Whitney U test、Chi-squared test 或 Fisher's exact test 比較兩組間的差異。由表可知在 MMF/MPS + Prograf + prednisolone 以及 Prograf + prednisolone 這兩組間達到顯著差異的因素有 AST、Hb 以及 Hct。

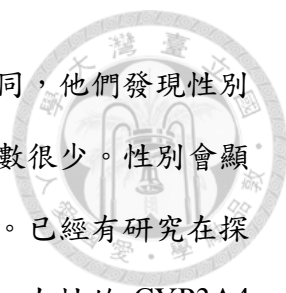
第五章、討論



總結來說，本研究發現會顯著影響腎臟移植病人 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的因素在移植後的三個時間點各有差異。會造成 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 顯著上升的因素有男性、年齡增加、T-bil 上升、D-bil 上升、Hct 上升以及 CYP3A5 非表現型 (*3/*3)；會造成 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 顯著下降的因素有女性以及類固醇的體重校正每日劑量增加，上述結果皆與先前的研究一致。然而，本研究發現在腎臟移植出院前的評估點，使用 MMF 或 MPS 的每日劑量增加會造成 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 或顯著上升；在移植後 6 個月的評估點，使用 MMF 或 MPS 會造成 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 顯著上升，此結果與先前的研究不同。在基因多型性方面，發現帶有 *ABCB1* (C3435T) 變異型等位基因 (CT、TT) 的病人、*ABCB1* (G2677T/A) 變異型等位基因 (GA、GT、AT、TT) 的病人，在移植後不同時間點 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 或 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 會顯著下降。截至目前，*ABCB1* 基因多型性對 TAC 藥動學的影響還沒有定論。下面將依各因素討論。

5.1 性別

本研究發現在移植後第 3 個月，性別會對 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 造成顯著影響，男性相較於女性，TAC 的 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 會顯著增加。此結果與先前的研究相同，例如，有一在 54 個腎臟移植病人的前瞻性系列病例研究 (case series study)，發現女性的 TAC 劑量校正血中濃度會顯著低於男性，相較於男性，女性每公斤所需的 TAC 每日劑量顯著較高，他們認為女性排除 TAC 較為快速，²³⁵ 另一在 20 個腎臟移植病人 (男性女性各 10 個) 的 TAC 前瞻性藥動學研究，病人在移植後的第五天開始使用 TAC，劑量為 0.1 mg/kg/day，在服用第一劑 TAC 後計算每個病人的 AUC_{0-12} (0 到 12 小時的 AUC)，使用的統計方法為多元迴歸分析，發現 TAC 第一劑後的 AUC_{0-12} ，男性的 TAC 劑量校正血中濃度顯著高於女性 ($p < 0.01$)，²³⁶ Wolbold 等人做的研究也有同樣的結果，發現女性 TAC 的平均 AUC 顯著低於男性，¹²⁵ 然而，



這樣的結果與 Chen 等人做在 16 個中國腎臟移植病人的結果不同，他們發現性別對於 TAC 的 AUC_{0-12} 並沒有顯著影響，³⁰ 但是這篇研究的樣本數很少。性別會顯著影響 TAC 藥動學的原因，目前認為是跟肝臟的酵素活性有關。已經有研究在探討性別與 CYP3A4 酵素活性的關聯，他們發現在同樣的年齡下，女性的 CYP3A4 酵素活性會顯著高於男性。²³⁷

5.2 年齡

本研究發現，年齡會對 TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 造成顯著影響，隨著年齡增加，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 也會增加。此結果與先前的研究相同，例如，有一在移植後 1 到 2 年、101 個中國腎臟移植病人的研究，利用多元迴歸分析的逐步分析法找出有那些因素會影響 TAC 的代謝與劑量需求，發現隨著年齡增加，TAC 的體重校正每日劑量會顯著下降。²³⁸ 另一在 223 個穩定腎臟移植病人的研究，利用多元迴歸分析的向後選取法 (backward selection) 找出有那些因素會影響 TAC 的劑量調整血中濃度，最終的迴歸式發現年齡會顯著影響 TAC 的劑量調整血中濃度，²³⁹ 年齡會顯著影響 TAC 藥動學的原因，目前認為是跟肝臟的代謝功能有關。隨著年齡增加，肝臟的大小 (liver mass) 與血流量會跟著減少，導致肝臟代謝的能力下降。²⁴⁰⁻²⁴² 有幾個做在多種 CYP3A 受質的體內試驗，發現隨著年齡增加，CYP3A 受質的清除率會逐漸下降。^{116,243} 然而，Staatz 等人對做在老年移植病人的 TAC 藥動學研究做總結，他們認為相對於肝功能、hematocrit 等其它因素，年齡對於 TAC 的生體可用率以及清除率並沒有顯著的影響。²⁴⁴ Miura 等人也發現，年齡對於 TAC 的 dnC_0/DW 並沒有影響，¹¹⁹ 然而，上述認為年齡對於 TAC 藥動學沒有影響的研究，納入老年人的數量不是沒有紀錄就是非常少。有一個最近的研究，發現隨著年齡增加 TAC 的生體可用率也會增加，並發現年齡是影響病人 TAC 所需劑量的一個重要共變量，²⁴⁵ 此外，Jacobson 等人發現在腎臟移植病人，年齡會造成 TAC 的血中濃度改變，他們的研究結果顯示 65-84 的病人相較於 35-64 的病人，TAC 的

dnC₀/DW 會高 17 %，而 65–84 的病人相較於 18–34 的病人，TAC 的 dnC₀/DW 會高 68 %，並發現年齡和 CYP3A5 基因型為影響 TAC dnC₀/DW 最重要的因素，¹²⁰ 此外，不論是 CYP3A5 non-expressers (*3/*3) 抑或是 CYP3A5 expressers (*1/*1 或 *1/*3)，年齡的影響都很顯著，在 CYP3A5 non-expressers，65–84 的病人相較於 18–34 的病人，TAC 的 dnC₀/DW 會高 45 %，而在 CYP3A5 expressers，也有相似的增加比例，因此有作者建議要達到同樣的 TAC 目標血中濃度，老年移植病人的劑量需求可能會遠低於年輕移植病人。²⁴⁶

5.3 類固醇每日劑量


本研究發現在腎臟移植病人移植後 3 個月以及 6 個月的評估點，類固醇的每日劑量會對 TAC 的 dnC₀ 以及 dnC₀/DW 造成顯著影響。使用類固醇每日劑量較高的病人相較於每日劑量較低的病人，TAC 的 dnC₀ 以及 dnC₀/DW 會顯著下降。此結果與先前的研究相同。例如，有一在 242 個腎臟移植病人的群體藥動學研究，使用移植後前 3 個月的資料，藉由模型 (model) 發現隨著 prednisolone 的劑量增加，TAC 的生體可用率會逐漸下降。²⁴⁷ 另一在 303 個腎臟移植病人的多中心、隨機分配研究，發現在移植後的 2 至 12 個月，prednisolone 的劑量與 TAC 的清除率具有很強的正相關 ($r = 0.94$; $p = 0.02$)。⁸⁵ 由於 prednisolone 是 P-gp、CYP3A4 以及 UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransferases) 的強誘導劑 (strong inducer)。¹⁹⁹ 因此在併用時會減少 TAC 的生體可用率並增加 TAC 的代謝而使 TAC 的 dnC₀ 以及 dnC₀/DW 下降；然而，prednisolone 與 TAC 具有重疊的代謝途徑 (CYP3A 與 P-gp)，因為同樣是 CYP3A4 的受質所以 prednisolone 會和 TAC 共同競爭 CYP3A4 酵素，可能導致 TAC 的血中濃度上升，^{117,248} 但目前的研究結果多數為類固醇會導致 TAC 血中濃度下降。^{199,249} Kuypers 等人在 100 位新接受腎臟移植病人的藥動學研究中也發現，在移植後的一年內，類固醇的每日劑量與估算的 TAC 生體可用率為負相關；而類固醇的每日劑量與體重校正廓清率為正相關。¹¹⁰ 在移植一年後，



類固醇的每日劑量處於較低且穩定的狀態，此相關性則逐漸下降且不再顯著。因此 Kuypers 等人建議在腎臟移植後逐漸調降類固醇劑量的同時也應注意 TAC 濃度以及劑量需求的變化。¹¹⁰

5.4 MMF/MPS

本研究發現在腎臟移植病人移植後 6 個月的評估點，有無使用 MMF 或 MPS 會對 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 造成顯著影響，有使用 MMF 或 MPS 相較於沒有使用 MMF 或 MPS 的病人，TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 會顯著增加。回顧相關文獻，有一在 13 個腎臟移植病人的研究，在移植後的前 6 個月給病人使用 MMF (2 g/day)，發現 prednisolone 的劑量降低與 mycophenolic acid (MPA) 的 C_0 增加有關，且 prednisolone 對 MPA 血中濃度的影響呈現劑量相關效應 (dose-dependent effect)，prednisolone 的每日劑量與 MPA 的 C_0 呈現負相關，且 prednisolone 的劑量降低也會導致 MPA 的劑量校正 AUC 升高，此外也發現 TAC 不會對 MPA 的藥動學造成影響 (AUC)，且 MPA 也不會對 TAC 的藥動學造成影響 (AUC)，²⁵⁰ 關於 MPA 的暴露量增加和 prednisolone 的劑量降低具有相關性，Anglicheau 等人解釋為 prednisolone 除了是 CYP3A4 和 P-gp 的受質，也是 P-gp、CYP3A4 以及 UGT 的強誘導劑，¹⁹⁹ 而 MPA 也有一小部分是經由 CYP3A4 以及 CYP3A5 代謝。²⁵¹ 也有其它研究發現，MPA 可能會微微增加 TAC 的血中濃度 (但是沒有達到統計上顯著差異)，這可能是因為 MPA 也是 CYP3A 和 p-glycoprotein 的受質。^{252,253} 其它研究也發現，高劑量的類固醇可能會誘導 UGT 的活性，所以當類固醇的劑量減少則 MPA 的暴露量會增加。^{254,255} 相反的，有一在 71 個日本腎臟移植病人的研究，使用 TAC 和 MMF (1 至 2 g/day)，在移植後的第 28 天發現，MPA 的劑量或是 AUC 改變並不會影響 TAC 的 AUC_{0-12} 、最大血中濃度、 C_0 以及清除率，同樣的，TAC 對 MPA 的藥動學參數也沒有影響，Kagaya 等人的結論是 MMF 並不會顯著影響 TAC 的藥動學，TAC 也不會顯著影響 MMF 的藥動學。²⁵⁶ 另一在 33 個腎臟和肺臟移植病人的研究，使用 TAC 和 MMF，發現 MMF 的每日劑量或 MPA 的



劑量校正血中濃度與 TAC 的血中濃度沒有相關。²⁵⁷ 在本研究的次族群分析中，比較有使用 MMF 或 MPS 以及沒有使用 MMF 或 MPS 的病人，發現在腎臟移植後的 3 個評估點有使用 MMF 或 MPS 的病人，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 有較高的傾向，但未達統計顯著，且有使用 MMF 或 MPS 的病人反而在女性的比例較高。可能是因為有使用 MMF 或 MPS 的病人在出院前及移植後 3 個月兩個評估點都有較高比例的 CYP3A5 不表現者，但在移植後 6 個月的評估點則反而是沒有使用 MMF 或 MPS 的病人有較高比例的 CYP3A5 不表現者，無法一致的解釋此現象。此外，也有可能是因為移植後 6 個月時的類固醇劑量已經很少了（prednisolone 的平均每日劑量為 4.36 mg/day），導致 prednisolone 誘導 UGT 的效果減弱而 MPA 的血中濃度因此升高，因為 MPA 有一小部分是經由 CYP3A4 以及 CYP3A5 代謝，會與 TAC 競爭代謝酵素，導致 TAC 的血中濃度上升。雖然在本研究中 dnC_0 以及 dnC_0/DW 在兩組間並沒有達到顯著差異，但可能是因為樣本數太少的緣故。關於 MMF 或 MPS 對 TAC 藥動學的影響還需要進一步的研究證實。

5.5 T-bil/D-bil

本研究發現隨著 T-bil 和 D-bil 上升，TAC 的 $\ln dnC_0$ 以及 $\ln dnC_0/DW$ 也會顯著增加。此結果與先前的研究相同，有一在 51 個肝臟移植病人的群體藥動學研究，發現 TAC 的清除率與 T-bil 和 INR 有很強的關聯性，他們發現 TAC 的清除率會隨著 T-bil 的升高以及過高的 INR ($INR > 1.4$) 而下降，¹³⁴ 作者解釋是因為 TAC 主要經由肝臟與小腸黏膜的 CYP3A 酵素來代謝並經由膽汁排除，^{7,90} 所以，受損的肝功能以及膽道功能不全皆可能影響 TAC 的清除率，而較高的 T-bil 可能代表病人具有較弱的 CYP 酵素活性與較慢的藥品代謝。¹³⁵ 另一研究發現，當 T-bil 升高至 2–9.9 mg/dL 時，TAC 的清除率會下降大約 20%，而當 T-bil 升高至大於等於 10 mg/dL 時，TAC 的清除率會下降大約 40%，這樣的結果也與臨床的觀察結果一致。¹³⁶ 但至今，那一個肝功能指標能夠最好的預測 TAC 的清除率還沒有定論。

TAC 有膽汁淤積 (cholestasis) 的副作用，²⁵⁸ 临床上可能會依照病人 T-bil 上



升的情形調整 TAC 的劑量。因此，T-bil 和 D-bil 對於 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 的影響並非單向的因果關係，須依照不同病人的情況進行評估。

5.6 Hb/Hct

本研究發現，Hct 會對 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 造成顯著影響，隨著 Hct 的升高，TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 也會顯著增加。此結果與先前的研究相同，一在 142 個腎臟移植病人的研究，同樣發現 Hb 和 Hct 會顯著影響 TAC 的維持劑量。²¹⁰ Hb 與 Hct 會顯著影響 TAC 藥動學的原因，是因為 TAC 會廣泛分布到紅血球上，Hb 和 Hct 降低可能會減少 TAC 結合到紅血球上的比例，進而導致 TAC 更容易被代謝。⁸⁵ 在本研究中也發現，在移植後的 3 個月內，Hb 和 Hct 會顯著地增加，Hb 平均從移植出院前的 9.66 mg/dL 上升到移植後 3 個月的 12.26 mg/dL，在此之後則緩慢上升至移植後 6 個月的 12.65 mg/dL。

5.7 基因多型性

5.7.1 CYP3A5*3

本研究發現，CYP3A5 在移植後的三個評估點皆會顯著影響 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ ，將病人分成 CYP3A5 表現型 (*1/*1 & *1/*3) 和 CYP3A5 非表現型 (*3/*3)，CYP3A5 非表現型的 $\ln \text{dnC}_0$ 是 CYP3A5 表現型的 1.9 至 2.5 倍(見圖 2 至圖 4)，而 CYP3A5 非表現型的 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 也是 CYP3A5 表現型的 1.8 至 2.5 倍(見圖 2 至圖 4)。此結果與先前的研究相同，例如，有研究發現帶有 CYP3A5*3/*3 和 CYP3A5*1/*1 基因型的病人分別具有最高和最低的 TAC 劑量校正血中濃度，^{209,259} 也有研究指出，帶有至少一個 CYP3A5*1 等位基因的病人比起帶有 CYP3A5*3/*3 基因型的病人，TAC 的 C_0 會顯著下降，^{18,111,260} 這樣的結果不論在成人還是兒童的腎臟移植、肝臟移植、心臟移植還是肺臟移植的病人皆已被證實。²⁶¹

此外，本研究也發現隨著移植後天數增加，CYP3A5*3 基因多型性對 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 變異的解釋能力也會上升。推測可能的原因是移植後隨著


病人的臨床狀況以及用藥情形逐漸穩定，*CYP3A5**3 基因多型性此先天因素在移植後長期成為最主要的 TAC 藥物濃度影響因子。

在本研究中的次族群分析中（見表 16、表 17），發現在 *CYP3A5* 表現者的單變項迴歸分析中，其他的基因多型性將不再顯著；相反的，在 *CYP3A5* 不表現者的單變項迴歸分析中，*ABCB1* (*C3435T*)以及 *ABCB1* (*G2677T/A*)的相關係數相較於在全體病人分析時，有顯著的增加。此結果與先前研究一致。²⁶² 缺少 TAC 主要代謝酵素 *CYP3A5* 的病人，亦即 *CYP3A5* 不表現者，更容易受到其他 TAC 相關代謝途徑基因的變異所影響。

本研究在次族群分析中發現（見表 19），在 *CYP3A5* 表現者中，有高達 82.2 % 的病人同時帶有 *CYP3A4**1*G* 變異，此變異同樣會使 TAC 的代謝增加；反之，在 *CYP3A5* 不表現者中，有 92.2 % 的病人未帶有 *CYP3A4**1*G* 變異。經卡方檢定， $p < 0.01$ 達統計顯著，顯示兩基因多型性在分配上有顯著關連性。此發現與一個在活體肝臟移植病人的研究一致，¹⁸⁴ 該研究觀察到未帶有 *CYP3A4**1*G* 變異的病人有 93.6 % 為 *CYP3A5* 不表現者，且 *CYP3A4**1*G* 變異和 *CYP3A4* 的 mRNA 表現量並沒有顯著關連性。因此作者認為 *CYP3A4**1*G* 變異可能是恰好反映了 *CYP3A5**3 基因多型性對 TAC 藥動學的影響。

5.7.2 *ABCB1*

本研究發現，在腎臟移植出院前，*ABCB1* (*C3435T*)會對 TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 造成顯著影響，帶有變異型等位基因 (*CT*、*TT*) 的病人相較於沒有變異型等位基因 (*CC*) 的病人，TAC 的 $\ln \text{dnC}_0$ 以及 $\ln \text{dnC}_0/\text{DW}$ 會顯著下降；在腎臟移植 3 個月後，*ABCB1* (*G2677T/A*)也會對 TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 造成顯著影響，帶有變異型等位基因 (*GA*、*GT*、*AT*、*TT*) 的病人相較於沒有變異型等位基因 (*GG*) 的病人，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 會顯著下降。目前對於 *ABCB1* 基因變異與 TAC 藥動學之間的關聯性還不清楚，²⁶³ 有些研究發現帶有 *ABCB1* (*C3435T*) *TT* 基因型的病人相較於 *CC* 基因型的病人，具有較高的劑量校正血中濃度且需較




少的維持劑量，這是因為帶有 *ABCB1* (*C3435T*) 變異型等位基因的人具有較低的 P-gp 活性，^{264,265} 然而有一在 91 個帶有 *CYP3A5**3/*3 基因型的腎臟移植白種人，發現在移植後的前 2 年，帶有 *ABCB1* (*G2677T/A*) 變異型等位基因的病人相較於沒有變異型等位基因 (*GG*) 的病人，需要較高的 TAC 劑量以及具有較低的劑量校正血中濃度，*ABCB1* (*C3435T*) 也有同樣的結果，帶有變異型等位基因 (*CT*、*TT*) 的病人相較於沒有變異型等位基因 (*CC*) 的病人，需要較高的 TAC 劑量以及具有較低的劑量校正血中濃度，然而 *ABCB1* (*C1236T*) 的基因變異對 TAC 的劑量校正血中濃度則沒有影響，²⁶⁶ Cheung 等人做在 103 個中國腎臟移植病人的研究也發現，帶有 *ABCB1* (*C3435T*) 變異型等位基因 (*CT*、*TT*) 的病人需要較高的 TAC 劑量，且帶有 *ABCB1* (*G2677T/A*) 變異型等位基因的病人也需要較高的 TAC 劑量，²⁶⁷ 但截至今日，對於上述研究不一致的結果還沒有可靠的機轉佐證。

目前對於 *ABCB1* (*C1236T*) 的基因變異與 TAC 藥動學的關聯性還非常不清楚，有研究發現帶有 *ABCB1* (*C1236T*) 變異型等位基因的人具有較低的 P-gp 活性，^{103,267} 然而，有一在 91 個腎臟移植病人的研究，發現在移植後的 2 年內，*ABCB1* 的基因多型性不會對 TAC 的劑量需求造成顯著影響。²³² *ABCB1* 基因變異對 TAC 藥動學造成的影響可能還需要更多機轉上的研究來確認。

本研究針對此三個 *ABCB1* 基因多型性進行了單倍型分析 (見圖 8 至圖 10)，人數最多的前五種單倍型分別為 *TTT-TGC* (17 人)、*TTT-CGC* (13 人)、*TGC-CGC* (11 人)、*TTT-TTT* (9 人) 以及 *TTT-CAC* (9 人)。然而在移植後三個評估點間，並未觀察到一致的 TAC dnC_0 以及 dnC_0/DW 高低趨勢，各組的 TAC dnC_0 以及 dnC_0/DW 經過統計檢定亦未達顯著差異。

5.8 研究優勢與限制

本研究的優勢有下列幾點，首先，先前的研究不一定會同時考量臨床因素和基因因素，而我們這兩種因素皆有納入考慮，所以可以更全面的了解各種因素對 TAC



藥動學的影響，並且由於納入了 7 種基因多型性，所以能完整的觀察各基因多型性之間的關連性；再者，先前的研究可能受限於樣本數的不足，所以無法將藥品交互作用的影響納入分析，本研究瀏覽所有病人的用藥，並把可能會影響 TAC 藥動學的藥品納入分析；此外，本研究也有分析可能會影響 TAC 藥動學的疾病狀況，例如糖尿病和感染；最後，本研究共觀察了 3 個移植後的時間點，能進一步了解病人在移植後 6 個月內相關檢驗數值及用藥情況的變化。然而本研究也有一些限制，首先，因為此研究的基因多型性分析只有納入亞裔的腎臟移植病人，因此基因型的結果可能不適合應用到其他人種身上；此外，目前已知 TAC 的吸收會受到食物中脂質含量的影響，¹²⁶ 但受限於本研究回溯性從醫院資料庫收集資訊的本質，我們無法得知病人服藥時的飲食情況，這可能會造成 TAC 濃度的變化。

第六章、結論



目前在臨床上，由於無法事先得知病人的基因型，TAC 的初始劑量是由病人的體重來推估，或是使用固定的平均劑量作為 TAC 的初始劑量，再根據例行性監測的 TAC C_0 來調整劑量 (trial and error approach)。

本研究發現腎臟移植的病人，在移植後的 3 個月內，TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 會隨著時間顯著增加，在移植後 3 個月與 6 個月間雖仍有增加但未達統計顯著。且 T-bil、Alb、Hb 以及 Hct 也會在移植後的 3 個月內隨著時間顯著增加 (在移植後 3 個月與 6 個月間仍顯著增加，但其幅度明顯小於前 3 個月的變化)。這可能是造成 TAC 的 dnC_0 以及 dnC_0/DW 隨著時間顯著增加的其中一個原因。本研究也發現，在腎臟移植的病人，會顯著影響 TAC $\ln dnC_0$ 或 $\ln dnC_0/DW$ 的因素有 *CYP3A5*3* 基因型、*ABCB1 (C3435T)* 基因型、*ABCB1 (G2677T/A)* 基因型、年齡、性別、有無使用 MMF 或 MPS、MMF 或 MPS 的每日劑量、類固醇的每日劑量、T-bil、D-bil 以及 Hct。其中，*CYP3A5*3* 基因型在全部的評估點 (包含 $\ln dnC_0$ 以及 $\ln dnC_0/DW$)，皆達到顯著差異，可以解釋 35—45 % TAC $\ln dnC_0$ 與 $\ln dnC_0/DW$ 的變異，且解釋能力有隨時間增加的趨勢。因此，建議在發生 TAC 劑量調整困難的病人，可以考慮檢測病人的 *CYP3A5*3* 基因，作為未來 TAC 劑量調整的參考及依據。且本研究針對臺灣病人進行探討，也可從中得知 *CYP3A5*3* 基因多型性在本族群的分布情形，供臨床參考。其他的臨床因素在全部的評估點總共可以解釋 10—15 % TAC $\ln dnC_0$ 與 $\ln dnC_0/DW$ 的變異。當上述因子有顯著的改變時，需要密切監測病人的 TAC 血中濃度。

在本研究的次族群分析中，發現 *CYP3A5* 不表現者會更容易受到其他基因多型性的影響，包括 *ABCB1 (C3435T)* 以及 *ABCB1 (G2677T/A)*，其 R^2 值在單變項分析相較於全體病人分析時增加至 0.15—0.20。此外，在 *CYP3A5* 表現者中，有高達 82.2 % 的病人同時帶有 *CYP3A4*1G* 變異，此變異同樣會使 TAC 的代謝增加；反

之，在 CYP3A5 不表現者中，有 92.2% 的病人未帶有 *CYP3A4*1G* 變異。顯示兩基因多型性在分配上有顯著關連性。以上兩個發現與過去類似研究一致，臨床上在參考應用病人基因多型性資料時也應注意多個基因多型性間的關連性。

最後，本研究發現有使用 MMF 或 MPS 的病人相對於未使用 MMF 或 MPS 的病人（二重療法），在移植後 6 個月內的 3 個評估點，其 TAC dnC₀ 有較高的趨勢，但並未達到統計顯著。未來可能需要更多研究來解答此兩個藥品對 TAC 藥動學的影響。

參考文獻

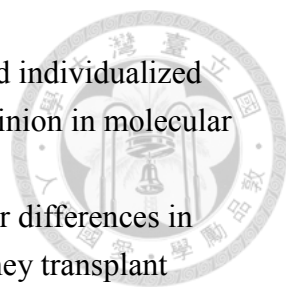


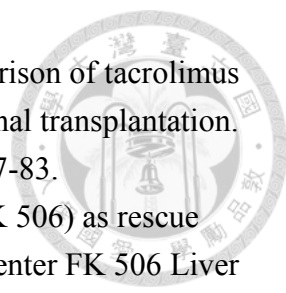
1. Johnson HJS KS. Solid-organ transplantation. In: DiPiro JTT, R.L.; Yee, G.C., ed. *Pharmacotherapy*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2008;9:635-43.
3. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62:920-6.
4. Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation* 1996;62:900-5.
5. Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, et al. Biotransformation enzymes and drug transporters pharmacogenetics in relation to immunosuppressive drugs: impact on pharmacokinetics and clinical outcome. *Transplantation* 2008;85:S19-24.
6. Coto E, Tavira B. Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:S62-7.
7. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:404-30.
8. 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.
9. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England journal of medicine* 2007;357:2562-75.
10. Oberbauer R. Improved renal function in de novo renal transplant patients on sirolimus maintenance therapy following discontinuation of cyclosporine. *Ther Drug Monit* 2005;27:7-9.
11. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *The New England journal of medicine* 2002;346:580-90.
12. Borobia AM, Romero I, Jimenez C, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit* 2009;31:436-42.
13. O'Seaghdha CM, McQuillan R, Moran AM, et al. Higher tacrolimus trough levels on days 2-5 post-renal transplant are associated with reduced rates of acute rejection.




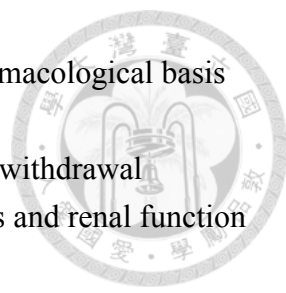
Clin Transplant 2009;23:462-8.

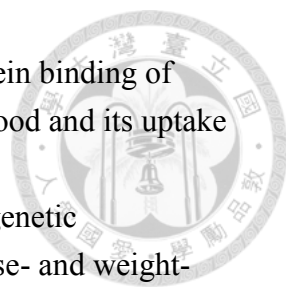
14. Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants. *Kidney research and clinical practice* 2012;31:157-62.
15. Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V, et al. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2008;103:546-52.
16. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:141-75.
17. Renders L, Frisman M, Ufer M, et al. CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:228-34.
18. MacPhee IA, Fredericks S, Tai T, et al. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:914-9.
19. Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:638-43.
20. Kim IW, Moon YJ, Ji E, et al. Clinical and genetic factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:657-69.
21. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-53.
22. Floren LC, Bekersky I, Benet LZ, et al. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:41-9.
23. Zhao W, Elie V, Roussey G, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:609-18.
24. Antignac M, Barrou B, Farinotti R, Lechat P, Urien S. Population pharmacokinetics and bioavailability of tacrolimus in kidney transplant patients. *British journal of clinical pharmacology* 2007;64:750-7.
25. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:660-9.
26. Press RR, de Fijter JW, Guchelaar HJ. Individualizing calcineurin inhibitor therapy in renal transplantation--current limitations and perspectives. *Current pharmaceutical design* 2010;16:176-86.

- 
27. Ware N, MacPhee IA. Current progress in pharmacogenetics and individualized immunosuppressive drug dosing in organ transplantation. *Current opinion in molecular therapeutics* 2010;12:270-83.
28. Velickovic-Radovanovic R, Mikov M, Paunovic G, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients. *Gender medicine* 2011;8:23-31.
29. Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacology & therapeutics* 2006;112:184-98.
30. Chen YH, Zheng KL, Chen LZ, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus after the first oral administration in combination with mycophenolate mofetil and prednisone in Chinese renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:4246-50.
31. Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006;34:836-47.
32. Morrissey PE, Gohh R, Shaffer D, et al. Correlation of clinical outcomes after tacrolimus conversion for resistant kidney rejection or cyclosporine toxicity with pathologic staging by the Banff criteria. *Transplantation* 1997;63:845-8.
33. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-95.
34. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64:436-43.
35. Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 1987;19:4-8.
36. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *The Journal of antibiotics* 1987;40:1249-55.
37. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet (London, England)* 1989;2:1000-4.
38. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet (London, England)* 1994;344:423-8.
39. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *The New England journal of medicine* 1994;331:1110-5.

- 
40. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:977-83.
 41. Klintmalm GB, Goldstein R, Gonwa T, et al. Use of Prograf (FK 506) as rescue therapy for refractory rejection after liver transplantation. US Multicenter FK 506 Liver Study Group. *Transplant Proc* 1993;25:679-88.
 42. Spencer CM, Goa KL, Gillis JC. Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997;54:925-75.
 43. 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.
 44. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000;59:323-89.
 45. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic). *The Journal of dermatological treatment* 2003;14:5-16.
 46. Russell JJ. Topical tacrolimus: a new therapy for atopic dermatitis. *American family physician* 2002;66:1899-902.
 47. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2018;18 Suppl 1:18-113.
 48. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepioroka 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.
 49. Jindal RM, Dubernard JM. Towards a specific immunosuppression for pancreas and islet grafts. *Clin Transplant* 2000;14:242-5.
 50. Stratta RJ. Immunosuppression in pancreas transplantation: progress, problems and perspective. *Transplant immunology* 1998;6:69-77.
 51. Klein A. Tacrolimus rescue in liver transplant patients with refractory rejection or intolerance or malabsorption of cyclosporine. The US Multicenter FK506 Liver Study Group. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 1999;5:502-8.
 52. Laskow DA, Neylan JF, 3rd, Shapiro RS, Pirsch JD, Vergne-Marini PJ, Tomlanovich SJ. The role of tacrolimus in adult kidney transplantation: a review. *Clin Transplant* 1998;12:489-503.
 53. Dubinsky MC, Seidman EG. Novel immunosuppressive therapies for intestinal and hepatic diseases. *Current opinion in pediatrics* 1999;11:390-5.

- 
54. Singer NG, McCune WJ. Update on immunosuppressive therapy. *Current opinion in rheumatology* 1998;10:169-73.
55. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007;2:374-84.
56. de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009;31:416-35.
57. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:281-90.
58. Regazzi MB, Rinaldi M, Molinaro M, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1999;21:2-7.
59. Backman L, Levy MF, Klintmalm G. Whole-blood and plasma levels of FK 506 after liver transplantation: results from the US Multicenter Trial. FK506 Multicenter Study Group. *Transplant Proc* 1995;27:1124.
60. Winkler M, Ringe B, Jost U, Gubernatis G, Pichlmayr R. Plasma level-guided low-dose FK 506 therapy in patients with early liver dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:2688-90.
61. Schwartz M, Holst B, Facklam D, Buell D. FK 506 in liver transplantation: correlation of whole blood levels with efficacy and toxicity. The US Multicenter FK 506 Dose Optimization. *Transplant Proc* 1995;27:1107.
62. Townsend CM. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19 ed. United States: Saunders; 2012.
63. Krensky AMV FB, W.M. Immunosuppressants, tolerogens, and immunostimulants. In: Brunton LLL, J.S.; Parker, K.L., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
64. Tsai MK, Yang CY, Lee CY, Yeh CC, Hu RH, Lee PH. De novo malignancy is associated with renal transplant tourism. *Kidney Int* 2011;79:908-13.
65. Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Critical reviews in oncology/hematology* 2005;56:71-85.
66. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006;19:607-20.
67. Johnson HJS, K.S. Solid-organ transplantation. In: DiPiro JTT, R.L.; Yee, G.C., ed. *Pharmacotherapy*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2005:1613-43.
68. Krensky AMV, F.; Bennett, W.M. Immunosuppressants, tolerogens, and

- 
- immunostimulants. In: Brunton LLL, J.S.; Parker, K.L., ed. The pharmacological basis of therapeutics. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2006:1405-65.
69. Pons JA, Ramirez P, Revilla-Nuin B, et al. Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clinical transplantation* 2009;23:329-36.
70. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine* 2003;349:931-40.
71. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4:481-508.
72. Murray GI, McFadyen MC, Mitchell RT, Cheung YL, Kerr AC, Melvin WT. Cytochrome P450 CYP3A in human renal cell cancer. *British journal of cancer* 1999;79:1836-42.
73. Koch I, Weil R, Wolbold R, et al. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1108-14.
74. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:Cd003961.
75. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmessaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant* 2012;12:820-8.
76. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13:313-26.
77. Bottiger Y, Brattstrom C, Tyden G, Sawe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:445-8.
78. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989;86:695-8.
79. Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R, et al. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2010;24:855-61.
80. Gervasini G, Garcia M, Macias RM, Cubero JJ, Caravaca F, Benitez J. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and the clinical outcome of renal transplantation. *Transpl Int* 2012;25:471-80.
81. Hansten PDH, J.R. Drug interactions analysis and management 2007. St. Louis, Missouri: Wolters Kluwer; 2007.
82. Venkataramanan R, Jain A, Warty VS, et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:2736-40.

- 
83. Nagase K, Iwasaki K, Nozaki K, Noda K. Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:113-7.
84. Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, et al. The influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 3A5 and ABCB1 on starting dose- and weight-standardized tacrolimus trough concentrations after kidney transplantation in relation to renal function. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2006;44:1192-8.
85. Undre NA, Schafer A. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplant Proc* 1998;30:1261-3.
86. Kay JE, Sampare-Kwateng E, Geraghty F, Morgan GY. Uptake of FK 506 by lymphocytes and erythrocytes. *Transplant Proc* 1991;23:2760-2.
87. Klimecki WT, Futscher BW, Grogan TM, Dalton WS. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells from normal volunteers. *Blood* 1994;83:2451-8.
88. Kobayashi M, Tamura K, Katayama N, et al. FK 506 assay past and present--characteristics of FK 506 ELISA. *Transplant Proc* 1991;23:2725-9.
89. Piekoszewski W, Jusko WJ. Plasma protein binding of tacrolimus in humans. *Journal of pharmaceutical sciences* 1993;82:340-1.
90. Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:283-95.
91. Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? *Pharmacogenomics* 2005;6:323-37.
92. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem* 1993;268:6077-80.
93. Lampen A, Christians U, Guengerich FP, et al. Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug Metab Dispos* 1995;23:1315-24.
94. Nakazawa Y, Chisuwa H, Ikegami T, et al. Relationship between in vivo FK506 clearance and in vitro 13-demethylation activity in living-related liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1089-93.
95. Sattler M, Guengerich FP, Yun CH, Christians U, Sewing KF. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20:753-61.
96. Vincent SH, Karanam BV, Painter SK, Chiu SH. In vitro metabolism of FK-506 in rat, rabbit, and human liver microsomes: identification of a major metabolite and of cytochrome P450 3A as the major enzymes responsible for its metabolism. *Archives of*

biochemistry and biophysics 1992;294:454-60.

97. Press RR, Ploeger BA, den Hartigh J, et al. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2009;31:187-97.

98. Bai JP, Lesko LJ, Burckart GJ. Understanding the genetic basis for adverse drug effects: the calcineurin inhibitors. *Pharmacotherapy* 2010;30:195-209.

99. Rosso Felipe C, de Sandes TV, Sampaio EL, Park SI, Silva HT, Jr., Medina Pestana JO. Clinical impact of polymorphisms of transport proteins and enzymes involved in the metabolism of immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 2009;41:1441-55.

100. Capron A, Mourad M, De Meyer M, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation. *Pharmacogenomics* 2010;11:703-14.

101. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:711-25.

102. Li D, Gui R, Li J, Huang Z, Nie X. Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant patients is related to MDR1 gene C3435T polymorphisms. *Transplant Proc* 2006;38:2850-2.

103. Fredericks S, Moreton M, Reboux S, et al. Multidrug resistance gene-1 (MDR-1) haplotypes have a minor influence on tacrolimus dose requirements. *Transplantation* 2006;82:705-8.

104. Barry A, Levine M. A systematic review of the effect of CYP3A5 genotype on the apparent oral clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2010;32:708-14.

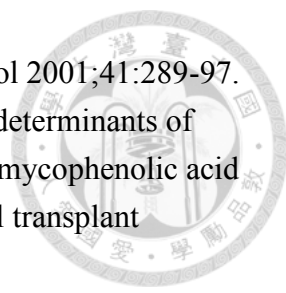
105. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22:328-35.

106. Wu MJ, Chang CH, Cheng CY, et al. Reduced variability of tacrolimus trough level in once-daily tacrolimus-based Taiwanese kidney transplant recipients with high-expressive genotype of cytochrome P450 3A5. *Transplant Proc* 2014;46:403-5.

107. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1889-96.

108. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1182-7.

109. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on

- 
- bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol* 2001;41:289-97.
110. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: a prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:741-62.
111. Mourad M, Mourad G, Wallemacq P, et al. Sirolimus and tacrolimus trough concentrations and dose requirements after kidney transplantation in relation to CYP3A5 and MDR1 polymorphisms and steroids. *Transplantation* 2005;80:977-84.
112. Marchesini G, Bua V, Brunori A, et al. Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1988;8:1079-83.
113. Woodhouse KW, Wynne HA. Age-related changes in liver size and hepatic blood flow. The influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:287-94.
114. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1989;9:297-301.
115. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:331-9.
116. Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environmental health perspectives* 2005;113:1243-9.
117. Pichard L, Fabre I, Daujat M, Domergue J, Joyeux H, Maurel P. Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes. *Molecular pharmacology* 1992;41:1047-55.
118. Hustert E, Haberl M, Burk O, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773-9.
119. Miura M, Satoh S, Kagaya H, et al. No impact of age on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone 1 month after renal transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1047-53.
120. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am J Transplant* 2012;12:3326-36.
121. Gijzen V, Mital S, van Schaik RH, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society*



for Heart Transplantation 2011;30:1352-9.

122. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clinical therapeutics* 2002;24:330-50; discussion 29.

123. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:107-21.

124. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1350-5.

125. Wolbold R, Klein K, Burk O, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2003;38:978-88.

126. Christiaans M, van Duijnhoven E, Beysens T, Undre N, Schafer A, van Hooff J. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in pharmacokinetics at different times posttransplant in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1271-3.

127. Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK506. *Transplant Proc* 1994;26:3267-9.

128. Han N, Yun HY, Hong JY, et al. Prediction of the tacrolimus population pharmacokinetic parameters according to CYP3A5 genotype and clinical factors using NONMEM in adult kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:53-63.

129. Antignac M, Hulot JS, Boleslawski E, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in full liver transplant patients: modelling of the post-operative clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:409-16.

130. Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult recipients receiving living-donor liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:479-84.

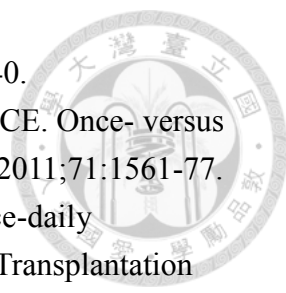
131. Jain AB, Venkataramanan R, Cadoff E, et al. Effect of hepatic dysfunction and T tube clamping on FK 506 pharmacokinetics and trough concentrations. *Transplant Proc* 1990;22:57-9.

132. Winkler M, Ringe B, Rodeck B, et al. The use of plasma levels for FK 506 dosing in liver-grafted patients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 1994;7:329-33.

133. Jain AB, Abu-Elmagd K, Abdallah H, et al. Pharmacokinetics of FK506 in liver transplant recipients after continuous intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 1993;33:606-11.

134. Lee JY, Hahn HJ, Son IJ, et al. Factors affecting the apparent clearance of tacrolimus in Korean adult liver transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2006;26:1069-77.

- 
135. Hu RH, Lee PH, Tsai MK. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1689-92.
136. Jacobson P, Ng J, Ratanatharathorn V, Uberti J, Brundage RC. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in hematopoietic cell transplant (HCT) patients. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:753-8.
137. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. Toward better outcomes with tacrolimus therapy: population pharmacokinetics and individualized dosage prediction in adult liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003;9:130-7.
138. Katsakiori PF, Papapetrou EP, Sakellaropoulos GC, Goumenos DS, Nikiforidis GC, Flordellis CS. Factors affecting the long-term response to tacrolimus in renal transplant patients: pharmacokinetic and pharmacogenetic approach. *Int J Med Sci* 2010;7:94-100.
139. Hu RH, Lee PH, Chung YC, Huang MT, Lee CS. Hepatitis B and C in renal transplantation in Taiwan. *Transplant Proc* 1994;26:2059-61.
140. Kahan BD, Kramer WG, Wideman C, Flechner SM, Lorber MI, Van Buren CT. Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation* 1986;41:459-64.
141. Manzanares C, Moreno M, Castellanos F, et al. Influence of hepatitis C virus infection on FK 506 blood levels in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1998;30:1264-5.
142. Horina JH, Wirnsberger GH, Kenner L, Holzer H, Krejs GJ. Increased susceptibility for CsA-induced hepatotoxicity in kidney graft recipients with chronic viral hepatitis C. *Transplantation* 1993;56:1091-4.
143. Baran DA, Galin I, Sandler D, et al. Tacrolimus in cardiac transplantation: efficacy and safety of a novel dosing protocol. *Transplantation* 2002;74:1136-41.
144. Warty V, Venkataramanan R, Zendeihrouh P, et al. Distribution of FK 506 in plasma lipoproteins in transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:954-5.
145. Bauer LA. *Applied clinical pharmacokinetics*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
146. Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughan G, Gleeson M, Akhlaghi F. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring* 2005;27:422-30.
147. Golubovic B, Vucicevic K, Radivojevic D, Kovacevic SV, Prostran M, Miljkovic B. Total plasma protein effect on tacrolimus elimination in kidney transplant patients--

- 
- population pharmacokinetic approach. *Eur J Pharm Sci* 2014;52:34-40.
148. Barraclough KA, Isbel NM, Johnson DW, Campbell SB, Staatz CE. Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? *Drugs* 2011;71:1561-77.
149. Hougardy JM, de Jonge H, Kuypers D, Abramowicz D. The once-daily formulation of tacrolimus: a step forward in kidney transplantation? *Transplantation* 2012;93:241-3.
150. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005;37:867-70.
151. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005;37:1211-3.
152. Cross SA, Perry CM. Tacrolimus once-daily formulation: in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007;67:1931-43.
153. Wlodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, et al. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9:2505-13.
154. de Jonge H, Kuypers DR, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Reduced C₀ concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation* 2010;90:523-9.
155. Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011;92:648-52.
156. Hougardy JM, Broeders N, Kianda M, et al. Conversion from Prograf to Advagraf among kidney transplant recipients results in sustained decrease in tacrolimus exposure. *Transplantation* 2011;91:566-9.
157. Crespo M, Mir M, Marin M, et al. De novo kidney transplant recipients need higher doses of Advagraf compared with Prograf to get therapeutic levels. *Transplant Proc* 2009;41:2115-7.
158. Horowitz M, Fraser RJ. Gastroparesis: diagnosis and management. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement* 1995;213:7-16.
159. van Duijnhoven E, Christiaans M, Schafer A, Undre N, van Hooff J. Tacrolimus dosing requirements in diabetic and nondiabetic patients calculated from pretransplantation data. *Transplant Proc* 1998;30:1266-7.
160. Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection.

Drug Metab Rev 1997;29:1129-88.

161. Iber H, Sewer MB, Barclay TB, Mitchell SR, Li T, Morgan ET. Modulation of drug metabolism in infectious and inflammatory diseases. *Drug Metab Rev* 1999;31:29-41.

162. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics* 2002;41:813-51.

163. Hronova K, Sima M, Svetlik S, Matouskova O, Slanar O. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:821-35.

164. Li JL, Wang XD, Chen SY, et al. Effects of diltiazem on pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP3A5 genotype status in renal recipients: from retrospective to prospective. *The pharmacogenomics journal* 2011;11:300-6.

165. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature genetics* 2001;27:383-91.

166. McCarthy AD, Kennedy JL, Middleton LT. Pharmacogenetics in drug development. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2005;360:1579-88.

167. Walker DK. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. *British journal of clinical pharmacology* 2004;58:601-8.

168. Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:245-54.

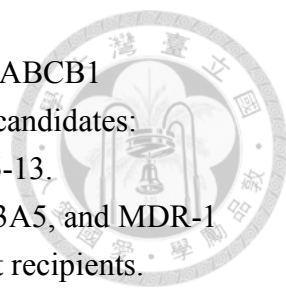
169. Wehland M, Bauer S, Brakemeier S, et al. Differential impact of the CYP3A5*1 and CYP3A5*3 alleles on pre-dose concentrations of two tacrolimus formulations. *Pharmacogenetics and genomics* 2011;21:179-84.

170. Thervet E, Anglicheau D, King B, et al. Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:1233-5.

171. Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004;14:147-54.

172. Macphee IA, Fredericks S, Mohamed M, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation* 2005;79:499-502.

173. Zhao Y, Song M, Guan D, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 2005;37:178-81.

- 
174. Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006;6:2706-13.
175. Roy JN, Barama A, Poirier C, Vinet B, Roger M. Cyp3A4, Cyp3A5, and MDR-1 genetic influences on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:659-65.
176. Rong G, Jing L, Deng-Qing L, Hong-Shan Z, Shai-Hong Z, Xin-Min N. Influence of CYP3A5 and MDR1(ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42:3455-8.
177. Ferrarresso M, Turolo S, Ghio L, et al. Association between CYP3A5 polymorphisms and blood pressure in kidney transplant recipients receiving calcineurin inhibitors. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)* 2011;33:359-65.
178. Tang HL, Xie HG, Yao Y, Hu YF. Lower tacrolimus daily dose requirements and acute rejection rates in the CYP3A5 nonexpressers than expressers. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:713-20.
179. Terrazzino S, Quaglia M, Stratta P, Canonico PL, Genazzani AA. The effect of CYP3A5 6986A>G and ABCB1 3435C>T on tacrolimus dose-adjusted trough levels and acute rejection rates in renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:642-5.
180. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:721-6.
181. Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Cyp3a5 Genotype-Based With Body-Weight-Based Tacrolimus Dosing After Living Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:2085-96.
182. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:948-57.
183. Zuo XC, Ng CM, Barrett JS, et al. Effects of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in Chinese adult renal transplant recipients: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:251-61.
184. Uesugi M, Hosokawa M, Shinke H, et al. Influence of cytochrome P450 (CYP) 3A4*1G polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus, probability of acute cellular rejection, and mRNA expression level of CYP3A5 rather than CYP3A4 in living-donor liver transplant patients. *Biological & pharmaceutical bulletin*

2013;36:1814-21.

185. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, et al. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Human mutation* 2004;23:100.

186. Shi XJ, Geng F, Jiao Z, Cui XY, Qiu XY, Zhong MK. Association of ABCB1, CYP3A4*18B and CYP3A5*3 genotypes with the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Chinese subjects: a population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:614-24.

187. Li DY, Teng RC, Zhu HJ, Fang Y. CYP3A4/5 polymorphisms affect the blood level of cyclosporine and tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2013;51:466-74.

188. Elens L, Sombogaard F, Hesselink DA, van Schaik RH, van Gelder T. Single-nucleotide polymorphisms in P450 oxidoreductase and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha are associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients treated with tacrolimus. *Pharmacogenetics and genomics* 2013;23:649-57.

189. Elens L, Nieuweboer AJ, Clarke SJ, et al. Impact of POR*28 on the clinical pharmacokinetics of CYP3A phenotyping probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenetics and genomics* 2013;23:148-55.

190. Lesche D, Sigurdardottir V, Setoud R, et al. CYP3A5*3 and POR*28 genetic variants influence the required dose of tacrolimus in heart transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring* 2014;36:710-5.

191. de Jonge H, Metalidis C, Naesens M, Lambrechts D, Kuypers DR. The P450 oxidoreductase *28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients. *Pharmacogenomics* 2011;12:1281-91.

192. Elens L, Hesselink DA, Bouamar R, et al. Impact of POR*28 on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine A in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2014;36:71-9.

193. Gijzen VM, van Schaik RH, Soldin OP, et al. P450 oxidoreductase *28 (POR*28) and tacrolimus disposition in pediatric kidney transplant recipients--a pilot study. *Therapeutic drug monitoring* 2014;36:152-8.

194. Jannot AS, Vuillemin X, Etienne I, et al. A Lack of Significant Effect of POR*28 Allelic Variant on Tacrolimus Exposure in Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2016;38:223-9.

195. Juranka PF, Zastawny RL, Ling V. P-glycoprotein: multidrug-resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins. *FASEB journal : official*

publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 1989;3:2583-92.

196. Canaparo R, Finnstrom N, Serpe L, et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2007;34:1138-44.

197. Cascorbi I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. *Handbook of experimental pharmacology* 2011:261-83.

198. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97:3473-8.

199. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003;18:2409-14.

200. Wang W, Zhang XD, Ma LL, et al. [Relationship between MDR1 gene polymorphism and blood concentration of tacrolimus in renal transplant patients]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2005;85:3277-81.

201. Hesselink DA, van Schaik RH, van Aghteren M, et al. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:339-48.


202. Li Y, Hu X, Cai B, et al. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplant immunology* 2012;27:12-8.

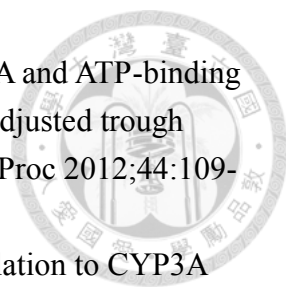
203. Jordan de Luna C, Herrero Cervera MJ, Sanchez Lazaro I, Almenar Bonet L, Poveda Andres JL, Alino Pellicer SF. Pharmacogenetic study of ABCB1 and CYP3A5 genes during the first year following heart transplantation regarding tacrolimus or cyclosporine levels. *Transplant Proc* 2011;43:2241-3.

204. Provenzani A, Notarbartolo M, Labbozzetta M, et al. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and other factors on tacrolimus dosing in Caucasian liver and kidney transplant patients. *Int J Mol Med* 2011;28:1093-102.

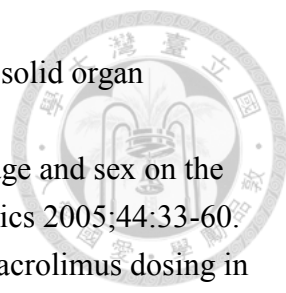
205. Hawwa AF, McKiernan PJ, Shields M, Millership JS, Collier PS, McElnay JC. Influence of ABCB1 polymorphisms and haplotypes on tacrolimus nephrotoxicity and dosage requirements in children with liver transplant. *British journal of clinical pharmacology* 2009;68:413-21.

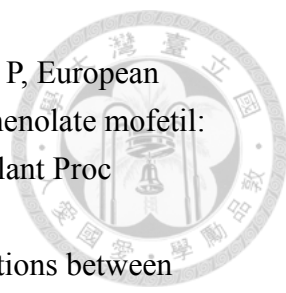
206. Hawwa AF, McElnay JC. Impact of ATP-binding cassette, subfamily B, member 1

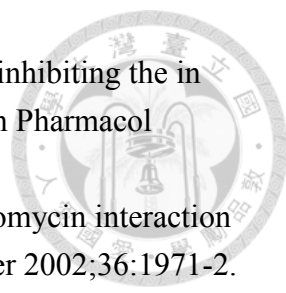
- 
- pharmacogenetics on tacrolimus-associated nephrotoxicity and dosage requirements in paediatric patients with liver transplant. *Expert opinion on drug safety* 2011;10:9-22.
207. Fukudo M, Yano I, Masuda S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2006;80:331-45.
208. Zhang J, Zhang X, Liu L, Tong W. Value of CYP3A5 genotyping on determining initial dosages of tacrolimus for Chinese renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42:3459-64.
209. Chen JS, Li LS, Cheng DR, et al. Effect of CYP3A5 genotype on renal allograft recipients treated with tacrolimus. *Transplant Proc* 2009;41:1557-61.
210. Li L, Li CJ, Zheng L, et al. Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant recipients: a population-based pharmacogenetics study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:787-95.
211. Chen SY, Li JL, Meng FH, et al. Individualization of tacrolimus dosage basing on cytochrome P450 3A5 polymorphism--a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant* 2013;27:E272-81.
212. Chen P, Li J, Li J, et al. Dynamic effects of CYP3A5 polymorphism on dose requirement and trough concentration of tacrolimus in renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther* 2016.
213. Hirano K, Naito T, Mino Y, Takayama T, Ozono S, Kawakami J. Impact of CYP3A5 genetic polymorphism on cross-reactivity in tacrolimus chemiluminescent immunoassay in kidney transplant recipients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2012;414:120-4.
214. Satoh S, Saito M, Inoue T, et al. CYP3A5 *1 allele associated with tacrolimus trough concentrations but not subclinical acute rejection or chronic allograft nephropathy in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:473-81.
215. Kato H, Usui M, Muraki Y, et al. Long-Term Influence of CYP3A5 Gene Polymorphism on Pharmacokinetics of Tacrolimus and Patient Outcome After Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2016;48:1087-94.
216. Miyata Y, Akamatsu N, Sugawara Y, et al. Pharmacokinetics of a Once-Daily Dose of Tacrolimus Early After Liver Transplantation: With Special Reference to CYP3A5 and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms. *Annals of transplantation* 2016;21:491-9.
217. Niioka T, Kagaya H, Miura M, et al. Pharmaceutical and genetic determinants for interindividual differences of tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1659-65.

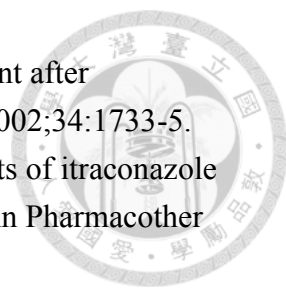
- 
218. Cho JH, Yoon YD, Park JY, et al. Impact of cytochrome P450 3A and ATP-binding cassette subfamily B member 1 polymorphisms on tacrolimus dose-adjusted trough concentrations among Korean renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44:109-14.
219. Jun KR, Lee W, Jang MS, et al. Tacrolimus concentrations in relation to CYP3A and ABCB1 polymorphisms among solid organ transplant recipients in Korea. *Transplantation* 2009;87:1225-31.
220. Min SI, Kim SY, Ahn SH, et al. CYP3A5 *1 allele: impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:1394-400.
221. Ro H, Min SI, Yang J, et al. Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. *Ther Drug Monit* 2012;34:680-5.
222. de Wildt SN, van Schaik RH, Soldin OP, et al. The interactions of age, genetics, and disease severity on tacrolimus dosing requirements after pediatric kidney and liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1231-41.
223. Alvarez-Elias AC, Garcia-Roca P, Velasquez-Jones L, Valverde S, Varela-Fascinetto G, Medeiros M. CYP3A5 Genotype and Time to Reach Tacrolimus Therapeutic Levels in Renal Transplant Children. *Transplant Proc* 2016;48:631-4.
224. Buendia JA, Otamendi E, Kravetz MC, et al. Combinational Effect of CYP3A5 and MDR-1 Polymorphisms on Tacrolimus Pharmacokinetics in Liver Transplant Patients. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2015;13:441-8.
225. Miura M, Satoh S, Kagaya H, et al. Impact of the CYP3A4*1G polymorphism and its combination with CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant patients. *Pharmacogenomics* 2011;12:977-84.
226. Zhu L, Zhang J, Song H, et al. Relationships of related genetic polymorphisms and individualized medication of tacrolimus in patients with renal transplantation. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015;8:19006-13.
227. Zhang JJ, Zhang H, Ding XL, Ma S, Miao LY. Effect of the P450 oxidoreductase 28 polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:807-12.
228. Miao LY, Huang CR, Hou JQ, Qian MY. Association study of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms with sirolimus trough concentration and dose requirements in Chinese renal transplant recipients. *Biopharmaceutics & drug disposition* 2008;29:1-5.
229. Yan L, Li Y, Tang JT, An YF, Wang LL, Shi YY. Donor ABCB1 3435 C>T genetic

- 
- polymorphisms influence early renal function in kidney transplant recipients treated with tacrolimus. *Pharmacogenomics* 2016;17:249-57.
230. Turolo S, Tirelli AS, Ferrareso M, et al. Frequencies and roles of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms in Italian teenagers after kidney transplantation. *Pharmacological reports : PR* 2010;62:1159-69.
231. Prytula AA, Cransberg K, Bouts AH, et al. The Effect of Weight and CYP3A5 Genotype on the Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Stable Paediatric Renal Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1129-43.
232. Stefanovic NZ, Cvetkovic TP, Jevtovic-Stoimenov TM, Ignjatovic AM, Paunovic GJ, Velickovic RM. Investigation of CYP 3A5 and ABCB1 gene polymorphisms in the long-term following renal transplantation: Effects on tacrolimus exposure and kidney function. *Experimental and therapeutic medicine* 2015;10:1149-56.
233. Tacrolimus. Drugdex Information System. Micromedex; 2016.
234. ABBOTT ARCHITECT Tacrolimus package insert. 2009.
235. Rancic N, Dragojevic-Simic V, Vavic N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanitetski pregled* 2015;72:813-22.
236. Velickovic-Radovanovic R, Mikov M, Catic-Djordjevic A, et al. Gender-dependent predictable pharmacokinetic method for tacrolimus exposure monitoring in kidney transplant patients. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 2015;40:95-102.
237. Lemahieu WP, Maes BD, Verbeke K, Vanrenterghem YF. Alterations of CYP3A4 and P-glycoprotein activity in vivo with time in renal graft recipients. *Kidney Int* 2004;66:433-40.
238. Luo X, Zhu LJ, Cai NF, Zheng LY, Cheng ZN. Prediction of tacrolimus metabolism and dosage requirements based on CYP3A4 phenotype and CYP3A5(*)3 genotype in Chinese renal transplant recipients. *Acta pharmacologica Sinica* 2016;37:555-60.
239. Bruckmueller H, Werk AN, Renders L, et al. Which Genetic Determinants Should be Considered for Tacrolimus Dose Optimization in Kidney Transplantation? A Combined Analysis of Genes Affecting the CYP3A Locus. *Therapeutic drug monitoring* 2015;37:288-95.
240. Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *European journal of clinical pharmacology* 2008;64:183-99.
241. Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology* 2002;48:121-7.
242. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. The role of

- 
- pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:123-39.
243. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clinical pharmacokinetics* 2005;44:33-60.
244. Staatz CE, Tett SE. Pharmacokinetic considerations relating to tacrolimus dosing in the elderly. *Drugs & aging* 2005;22:541-57.
245. Storset E, Holford N, Midtvedt K, Bremer S, Bergan S, Asberg A. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy. *European journal of clinical pharmacology* 2014;70:65-77.
246. Shi YY, Hesselink DA, van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation reviews* 2015;29:224-30.
247. Storset E, Holford N, Hennig S, et al. Improved prediction of tacrolimus concentrations early after kidney transplantation using theory-based pharmacokinetic modelling. *British journal of clinical pharmacology* 2014;78:509-23.
248. Pichard L, Fabre I, Fabre G, et al. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1990;18:595-606.
249. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:327-30.
250. Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, et al. Tacrolimus pharmacokinetic drug interactions: effect of prednisone, mycophenolic acid or sirolimus. *Fundamental & clinical pharmacology* 2009;23:137-45.
251. Picard N, Cresteil T, Premaud A, Marquet P. Characterization of a phase 1 metabolite of mycophenolic acid produced by CYP3A4/5. *Therapeutic drug monitoring* 2004;26:600-8.
252. Fardel O, Jigorel E, Le Vee M, Payen L. Physiological, pharmacological and clinical features of the multidrug resistance protein 2. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2005;59:104-14.
253. Pirsch J, Bekersky I, Vincenti F, et al. Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in stable kidney transplant patients: pharmacokinetics and tolerability. *J Clin Pharmacol* 2000;40:527-32.
254. Christians U, Strom T, Zhang YL, et al. Active drug transport of immunosuppressants: new insights for pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Therapeutic drug monitoring* 2006;28:39-44.

- 
255. Squifflet JP, Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Salmela K, Rigotti P, European Tacrolimus MMFTSG. Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicenter, randomized study. *Transplant Proc* 2002;34:1584-6.
256. Kagaya H, Miura M, Satoh S, et al. No pharmacokinetic interactions between mycophenolic acid and tacrolimus in renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:193-201.
257. Pou L, Brunet M, Cantarell C, et al. Mycophenolic acid plasma concentrations: influence of comedication. *Therapeutic drug monitoring* 2001;23:35-8.
258. Ganschow R, Albani J, Grabhorn E, Richter A, Burdelski M. Tacrolimus-induced cholestatic syndrome following pediatric liver transplantation and steroid-resistant graft rejection. *Pediatr Transplant* 2006;10:220-4.
259. Wang J. CYP3A polymorphisms and immunosuppressive drugs in solid-organ transplantation. *Expert review of molecular diagnostics* 2009;9:383-90.
260. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 2005;80:1419-24.
261. Picard N, Bergan S, Marquet P, et al. Pharmacogenetic Biomarkers Predictive of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immunosuppressive Drugs. *Therapeutic drug monitoring* 2016;38 Suppl 1:S57-69.
262. Li JL, Liu S, Fu Q, et al. Interactive effects of CYP3A4, CYP3A5, MDR1 and NR1I2 polymorphisms on tacrolimus trough concentrations in early postrenal transplant recipients. *Pharmacogenomics* 2015;16:1355-65.
263. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science (New York, NY)* 2007;315:525-8.
264. Wei-lin W, Jing J, Shu-sen Z, et al. Tacrolimus dose requirement in relation to donor and recipient ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms in Chinese liver transplant patients. *Liver Transpl* 2006;12:775-80.
265. Zheng H, Webber S, Zeevi A, et al. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003;3:477-83.
266. Kravljaca M, Perovic V, Pravica V, et al. The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage. *Eur J Pharm Sci* 2016;83:109-13.
267. Cheung CY, Op den Buijsch RA, Wong KM, et al. Influence of different allelic variants of the CYP3A and ABCB1 genes on the tacrolimus pharmacokinetic profile of Chinese renal transplant recipients. *Pharmacogenomics* 2006;7:563-74.

- 
268. Christians U, Schmidt G, Bader A, et al. Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:187-90.
269. Ibrahim RB, Abella EM, Chandrasekar PH. Tacrolimus-clarithromycin interaction in a patient receiving bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2002;36:1971-2.
270. Wolter K, Wagner K, Philipp T, Fritschka E. Interaction between FK 506 and clarithromycin in a renal transplant patient. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:207-8.
271. Furlan V, Perello L, Jacquemin E, Debray D, Taburet AM. Interactions between FK506 and rifampicin or erythromycin in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1995;59:1217-8.
272. Shaeffer MS, Collier D, Sorrell MF. Interaction between FK506 and erythromycin. *Ann Pharmacother* 1994;28:280-1.
273. Iwasaki K, Matsuda H, Nagase K, Shiraga T, Tokuma Y, Uchida K. Effects of twenty-three drugs on the metabolism of FK506 by human liver microsomes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;82:209-16.
274. Matsuda H, Iwasaki K, Shiraga T, Tozuka Z, Hata T, Guengerich FP. Interactions of FK506 (tacrolimus) with clinically important drugs. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;91:57-64.
275. Prasad TN, Stiff DD, Subbotina N, et al. FK 506 (Tacrolimus) metabolism by rat liver microsomes and its inhibition by other drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994;84:35-46.
276. Miele L, Venkataramanan R, Yokoyama I, Warty VJ, Starzl TE. Interaction between FK506 and clotrimazole in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1991;52:1086-7.
277. Herzig K, Johnson DW. Marked elevation of blood cyclosporin and tacrolimus levels due to concurrent metronidazole therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:521-3.
278. Page RL, 2nd, Klem PM, Rogers C. Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:1109-13.
279. Roedler R, Neuhauser MM, Penzak SR. Does metronidazole interact with CYP3A substrates by inhibiting their metabolism through this metabolic pathway? Or should other mechanisms be considered? *Ann Pharmacother* 2007;41:653-8.
280. Assan R, Fredj G, Larger E, Feutren G, Bismuth H. FK 506/fluconazole interaction enhances FK 506 nephrotoxicity. *Diabete Metab* 1994;20:49-52.
281. Osowski CL, Dix SP, Lin LS, Mullins RE, Geller RB, Wingard JR. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1996;61:1268-72.

- 
282. Toda F, Tanabe K, Ito S, et al. Tacrolimus trough level adjustment after administration of fluconazole to kidney recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1733-5.
283. Capone D, Gentile A, Imperatore P, Palmiero G, Basile V. Effects of itraconazole on tacrolimus blood concentrations in a renal transplant recipient. *Ann Pharmacother* 1999;33:1124-5.
284. Furlan V, Parquin F, Penaud JF, et al. Interaction between tacrolimus and itraconazole in a heart-lung transplant recipient. *Transplant Proc* 1998;30:187-8.
285. Tuteja S, Alloway RR, Johnson JA, Gaber AO. The effect of gut metabolism on tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:1303-7.
286. Pai MP, Allen S. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis* 2003;36:1089-91.
287. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3091-3.
288. Berge M, Chevalier P, Benammar M, et al. Safe management of tacrolimus together with posaconazole in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 2009;31:396-9.
289. De Lima JJ, Xue H, Coburn L, et al. Effects of FK506 in rat and human resistance arteries. *Kidney Int* 1999;55:1518-27.
290. Homma M, Itagaki F, Yuzawa K, Fukao K, Kohda Y. Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. *Transplantation* 2002;73:303-4.
291. Itagaki F, Homma M, Yuzawa K, Fukao K, Kohda Y. Drug interaction of tacrolimus and proton pump inhibitors in renal transplant recipients with CYP2C19 gene mutation. *Transplant Proc* 2002;34:2777-8.
292. Furuta S, Kamada E, Suzuki T, et al. Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica* 2001;31:1-10.
293. Regazzi MB, Iacona I, Alessiani M, et al. Interaction between FK 506 and diltiazem in an animal model. *Transplant Proc* 1996;28:1017-8.
294. Tada H, Yanagiwara S, Ito K, Suzuki T. Role of diltiazem on tacrolimus pharmacokinetics in tacrolimus-induced nephrotoxic rats. *Pharmacol Toxicol* 1999;84:241-6.
295. Hebert MF, Lam AY. Diltiazem increases tacrolimus concentrations. *Ann Pharmacother* 1999;33:680-2.
296. Hooper DK, Fukuda T, Gardiner R, et al. Risk of tacrolimus toxicity in CYP3A5 nonexpressors treated with intravenous nicardipine after kidney transplantation.

Transplantation 2012;93:806-12.

297. Hurst AL, Clark N, Carpenter TC, Sundaram SS, Reiter PD. Supra-therapeutic tacrolimus concentrations associated with concomitant nifedipine in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2015;19:E83-7.

298. Olyaei AJ, deMattos AM, Norman DJ, Bennett WM. Interaction between tacrolimus and nefazodone in a stable renal transplant recipient. *Pharmacotherapy* 1998;18:1356-9.

299. Boubenider S, Vincent I, Lambotte O, et al. Interaction between theophylline and tacrolimus in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1066-8.

300. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999;68:307-9.

301. Schvarcz R, Rudbeck G, Soderdahl G, Stahle L. Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthoptic liver transplantation in a patient coinfectd with HIV and hepatitis C virus (HCV). *Transplantation* 2000;69:2194-5.

302. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. Interaction between tacrolimus and antiretroviral agents in human immunodeficiency virus-positive liver and kidney transplantation patients. *Transplant Proc* 2002;34:1540-1.

303. van de Plas A, Dackus J, Christiaans MH, Stolk LM, van Hooff JP, Neef C. A pilot study on sublingual administration of tacrolimus. *Transpl Int* 2009;22:358-9.

304. Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1997;31:571-5.

305. Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug metabolism and pharmacokinetics* 2013;28:398-405.

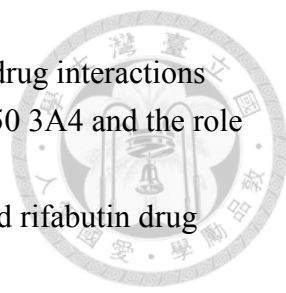
306. Zhao W, Baudouin V, Fakhoury M, Storme T, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and amlodipine in a renal transplant child. *Transplantation* 2012;93:e29-30.

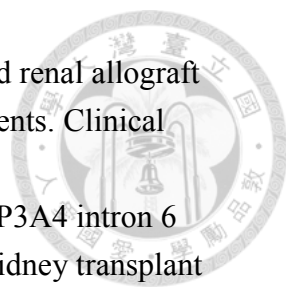
307. Mathis AS, Shah N, Knipp GT, Friedman GS. Interaction of chloramphenicol and the calcineurin inhibitors in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002;4:169-74.

308. Schulman SL, Shaw LM, Jabs K, Leonard MB, Brayman KL. Interaction between tacrolimus and chloramphenicol in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1998;65:1397-8.

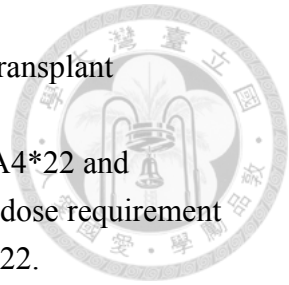
309. Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf* 1997;16:267-78.



- 
310. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29:687-710.
311. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch Intern Med* 2002;162:985-92.
312. Hebert MF, Fisher RM, Marsh CL, Dressler D, Bekersky I. Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1999;39:91-6.
313. Kiuchi T, Tanaka K, Inomata Y, et al. Experience of tacrolimus-based immunosuppression in living-related liver transplantation complicated with graft tuberculosis: interaction with rifampicin and side effects. *Transplant Proc* 1996;28:3171-2.
314. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:27-31.
315. Bhaloo S, Prasad GV. Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report. *Transplant Proc* 2003;35:2449-51.
316. Sherry ST WM, Kholodov M et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 2001;29(1):308-11.
317. Akbas SH, Bilgen T, Keser I, et al. The effect of MDR1 (ABCB1) polymorphism on the pharmacokinetic of tacrolimus in Turkish renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:1290-2.
318. Op den Buijsch RA, Christiaans MH, Stolk LM, et al. Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms. *Fundamental & clinical pharmacology* 2007;21:427-35.
319. Loh PT, Lou HX, Zhao Y, Chin YM, Vathsala A. Significant impact of gene polymorphisms on tacrolimus but not cyclosporine dosing in Asian renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:1690-5.
320. Tirelli S, Ferraresso M, Ghio L, et al. The effect of CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in adolescent kidney transplant recipients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2008;14:Cr251-4.
321. Singh R, Srivastava A, Kapoor R, R KS, R DM. Impact of CYP3A5 and CYP3A4 gene polymorphisms on dose requirement of calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus, in renal allograft recipients of North India. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2009;380:169-77.
322. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. A prospective, open-label,

- 
- observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients. *Clinical therapeutics* 2010;32:2012-23.
323. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem* 2011;57:1574-83.
324. Elens L, van Schaik RH, Panin N, et al. Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenomics* 2011;12:1383-96.
325. Ferraris JR, Argibay PF, Costa L, et al. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: age dependency and pharmacological interaction with steroids. *Pediatr Transplant* 2011;15:525-32.
326. Singh R, Srivastava A, Kapoor R, Mittal RD. Do drug transporter (ABCB1) SNPs influence cyclosporine and tacrolimus dose requirements and renal allograft outcome in the posttransplantation period? *J Clin Pharmacol* 2011;51:603-15.
327. Tavira B, Coto E, Diaz-Corte C, et al. Pharmacogenetics of tacrolimus after renal transplantation: analysis of polymorphisms in genes encoding 16 drug metabolizing enzymes. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2011;49:825-33.
328. Elens L, Hesselink DA, van Schaik RH, van Gelder T. The CYP3A4*22 allele affects the predictive value of a pharmacogenetic algorithm predicting tacrolimus predose concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:1545-7.
329. Tavira B, Coto E, Diaz-Corte C, Alvarez V, Lopez-Larrea C, Ortega F. A search for new CYP3A4 variants as determinants of tacrolimus dose requirements in renal-transplanted patients. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:445-8.
330. Kurzawski M, Dabrowska J, Dziewanowski K, Domanski L, Peruzynska M, Drozdik M. CYP3A5 and CYP3A4, but not ABCB1 polymorphisms affect tacrolimus dose-adjusted trough concentrations in kidney transplant recipients. *Pharmacogenomics* 2014;15:179-88.
331. Genvigir FD, Salgado PC, Felipe CR, et al. Influence of the CYP3A4/5 genetic score and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26:462-72.
332. Yaowakulpatana K, Vadcharavivad S, Ingsathit A, et al. Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:277-83.
333. Yousef AM, Qosa H, Bulatova N, et al. Effects of Genetic Polymorphism in

- CYP3A4 and CYP3A5 Genes on Tacrolimus Dose Among Kidney Transplant Recipients. Iranian journal of kidney diseases 2016;10:156-63.
334. Lloberas N, Elens L, Llaudo I, et al. The combination of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 single-nucleotide polymorphisms determines tacrolimus dose requirement after kidney transplantation. Pharmacogenet Genomics 2017;27:313-22.
335. Soda M, Fujitani M, Michiuchi R, et al. Association Between Tacrolimus Pharmacokinetics and Cytochrome P450 3A5 and Multidrug Resistance Protein 1 Exon 21 Polymorphisms. Transplant Proc 2017;49:1492-8.
336. Zhang HJ, Li DY, Zhu HJ, Fang Y, Liu TS. Tacrolimus population pharmacokinetics according to CYP3A5 genotype and clinical factors in Chinese adult kidney transplant recipients. J Clin Pharm Ther 2017;42:425-32.
337. Asempa TE, Rebellato LM, Hudson S, Briley K, Maldonado AQ. Impact of CYP3A5 genomic variances on clinical outcomes among African American kidney transplant recipients. Clin Transplant 2018;32.



圖表



圖 1 腎臟移植病人之篩選流程

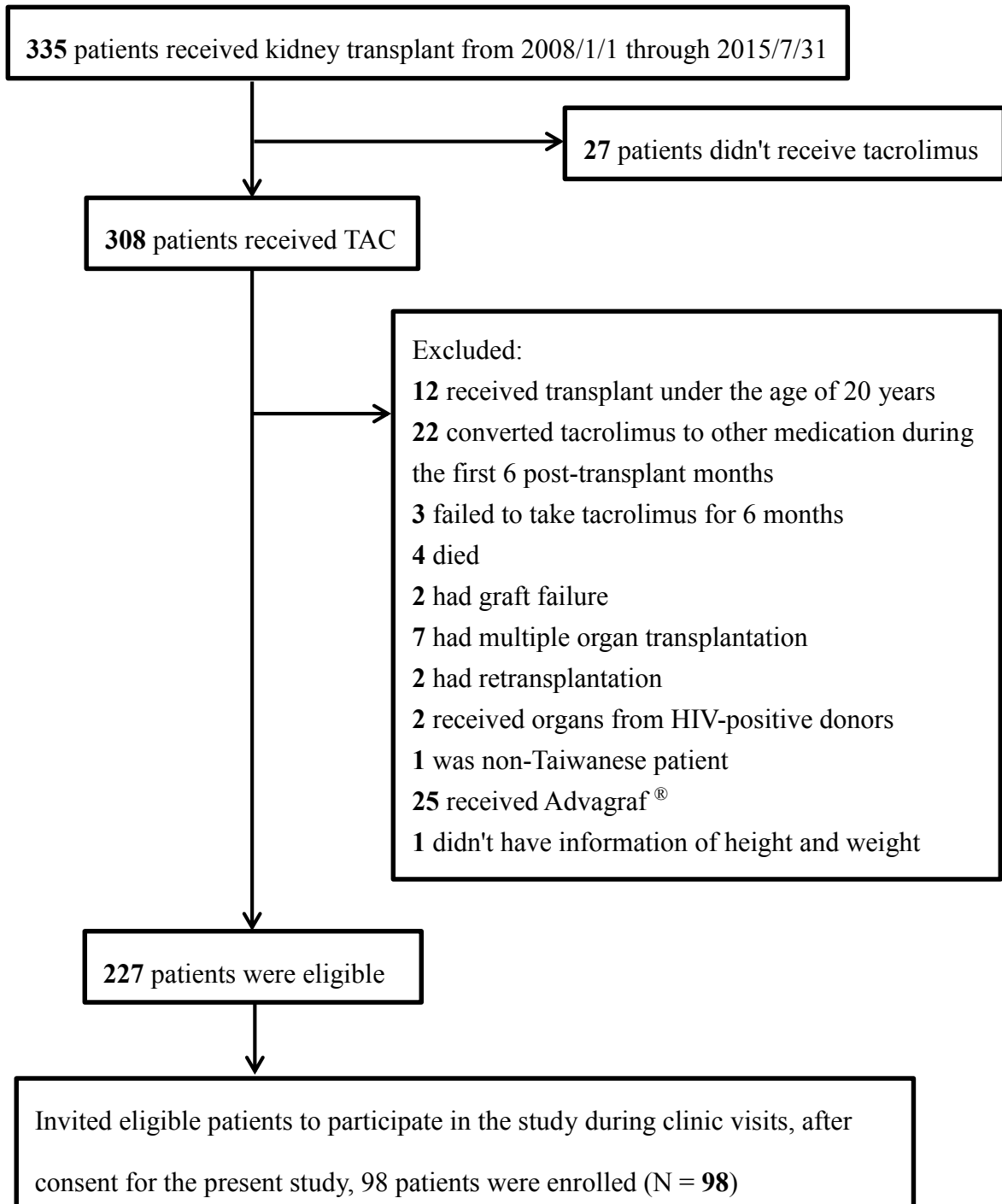
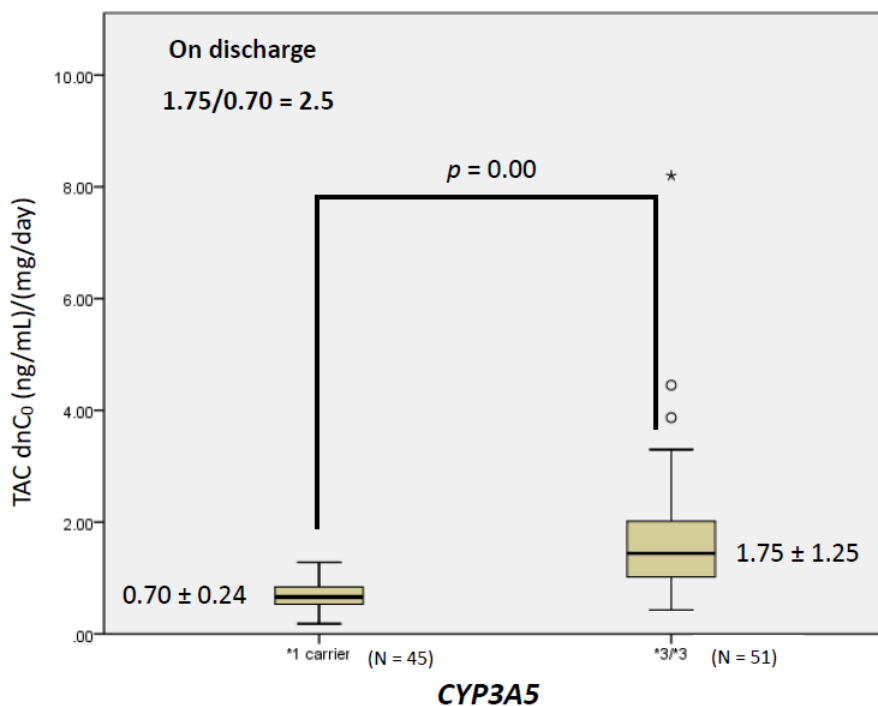


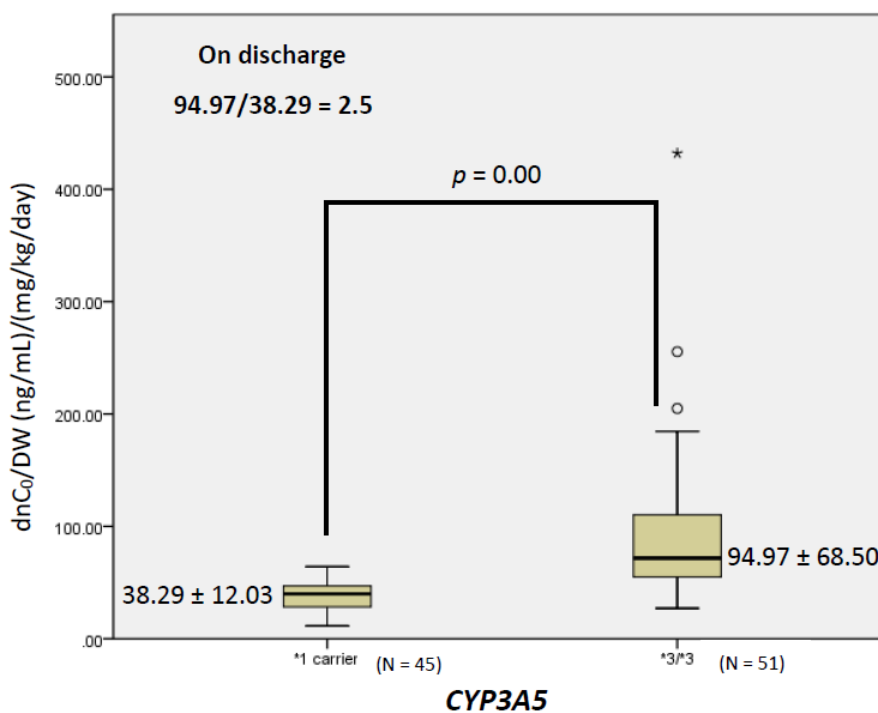


圖 2 TAC dnC₀ (/DW), CYP3A5 expressers vs. nonexpressers (on discharge, exclude 2 patients receiving ciprofloxacin)

Box plot



Box plot

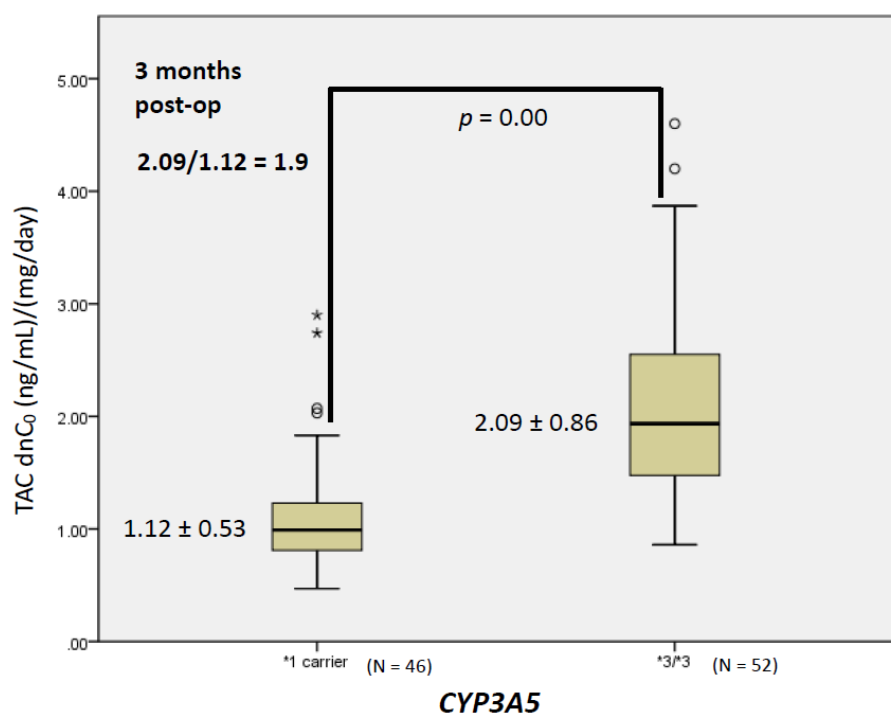


Independent *t*-test

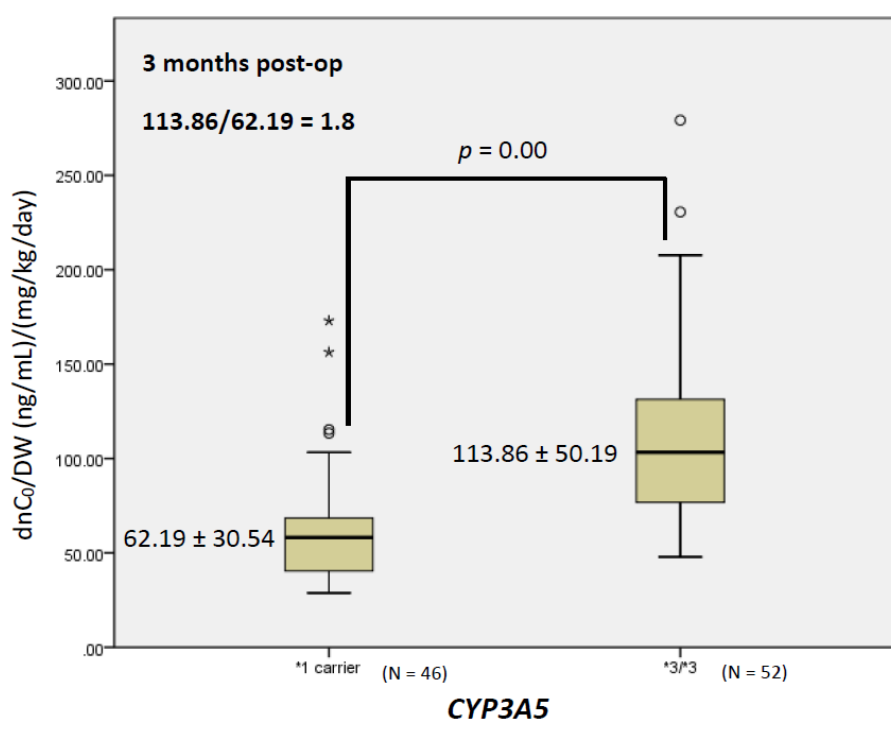


圖 3 TAC dnC₀ (/DW), CYP3A5 expressers vs. nonexpressers (3 months post-op)

Box plot



Box plot

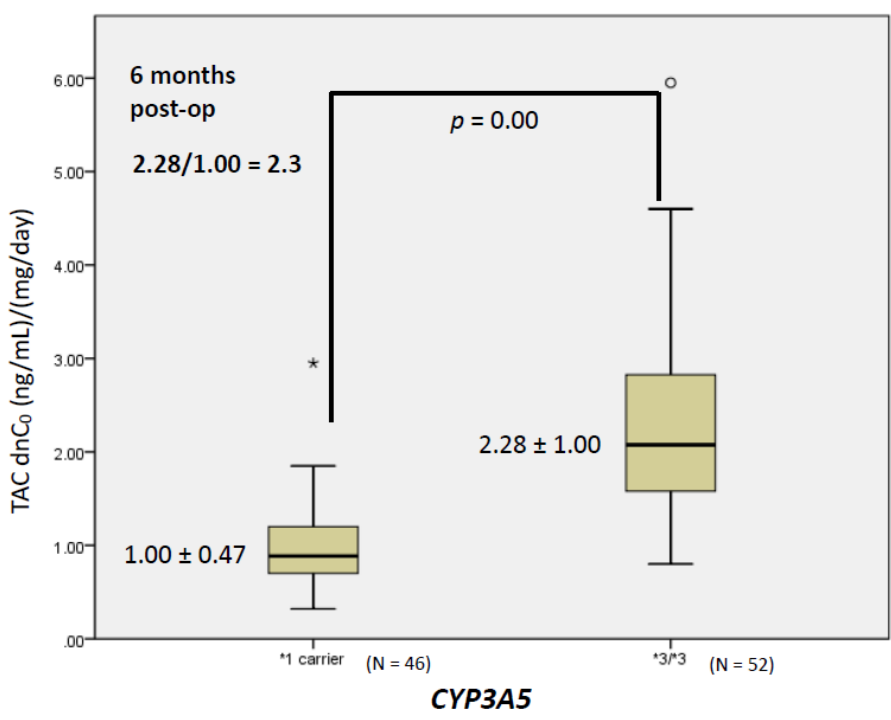


Independent *t*-test

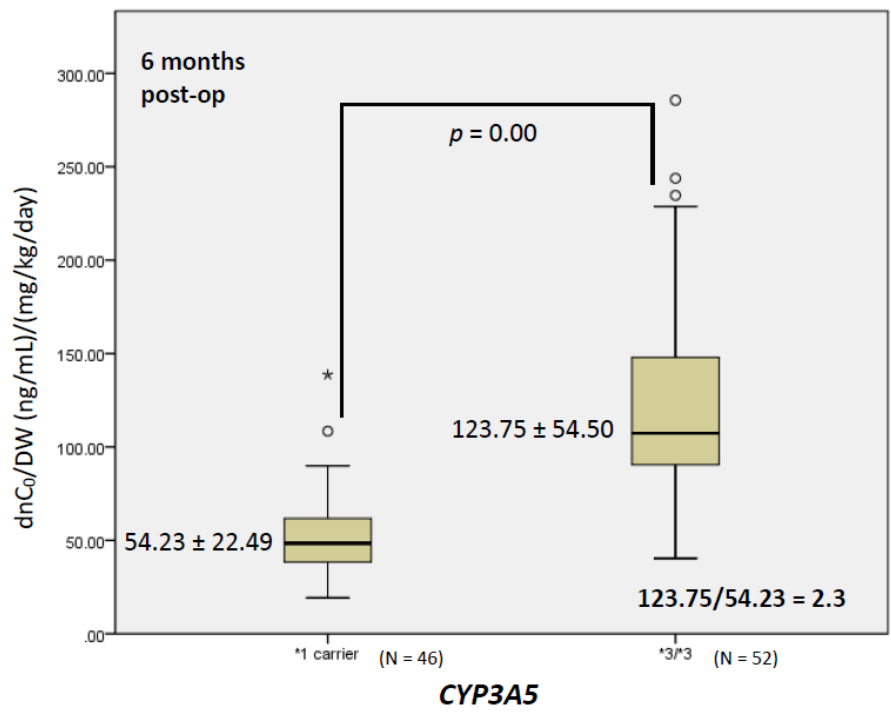


圖 4 TAC dnC₀ (/DW), CYP3A5 expressers vs. nonexpressers (6 months post-op)

Box plot



Box plot



Independent *t*-test

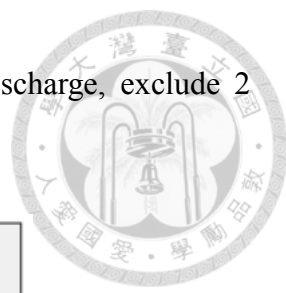
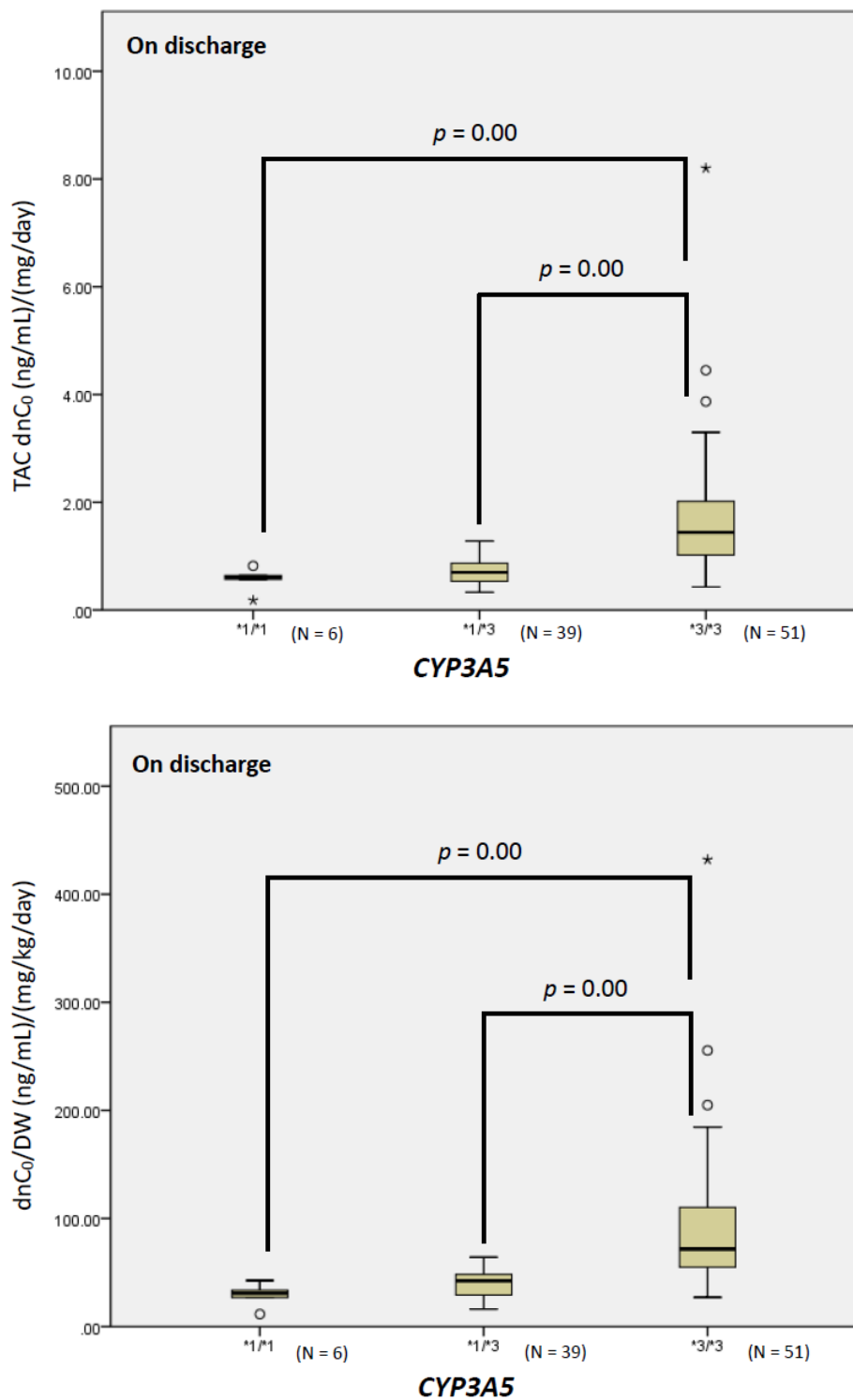


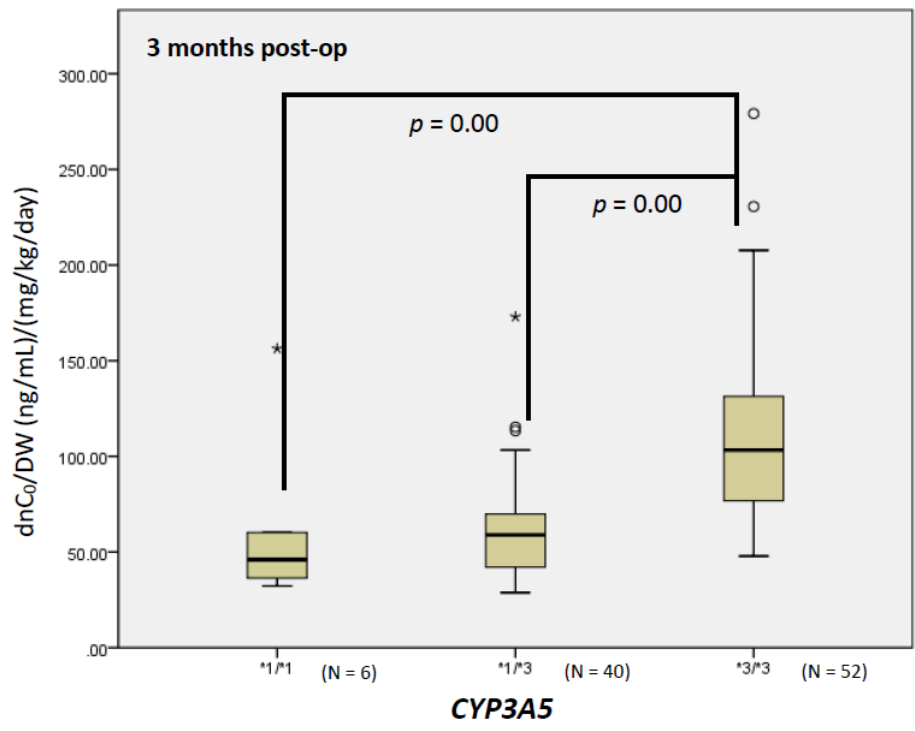
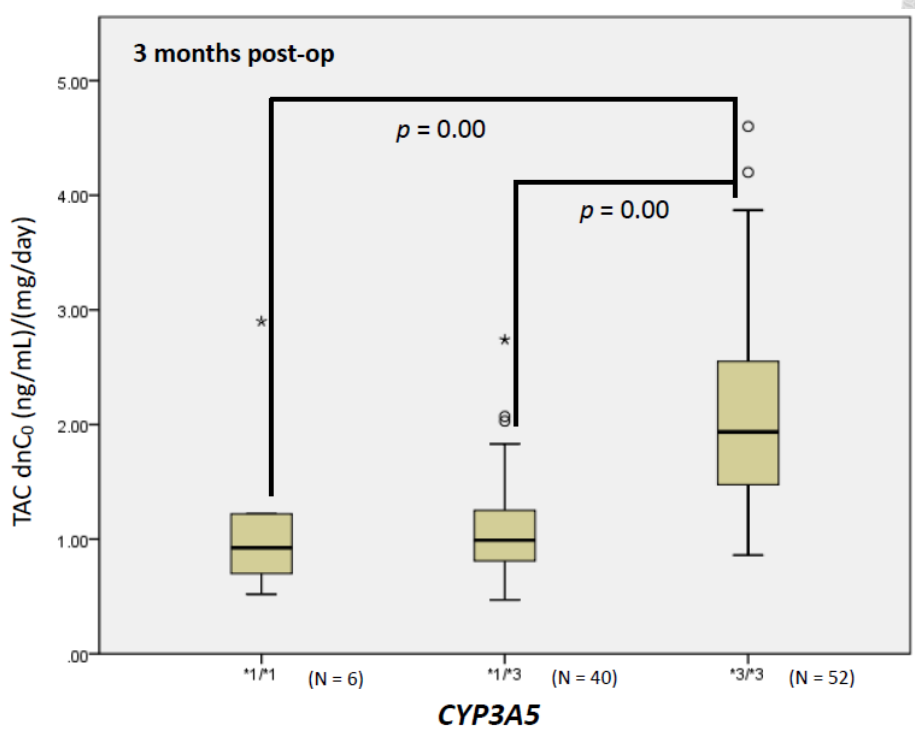
圖 5 TAC dnC₀ (/DW) for different *CYP3A5* genotypes (on discharge, exclude 2 patients receiving ciprofloxacin)



Independent *t*-test



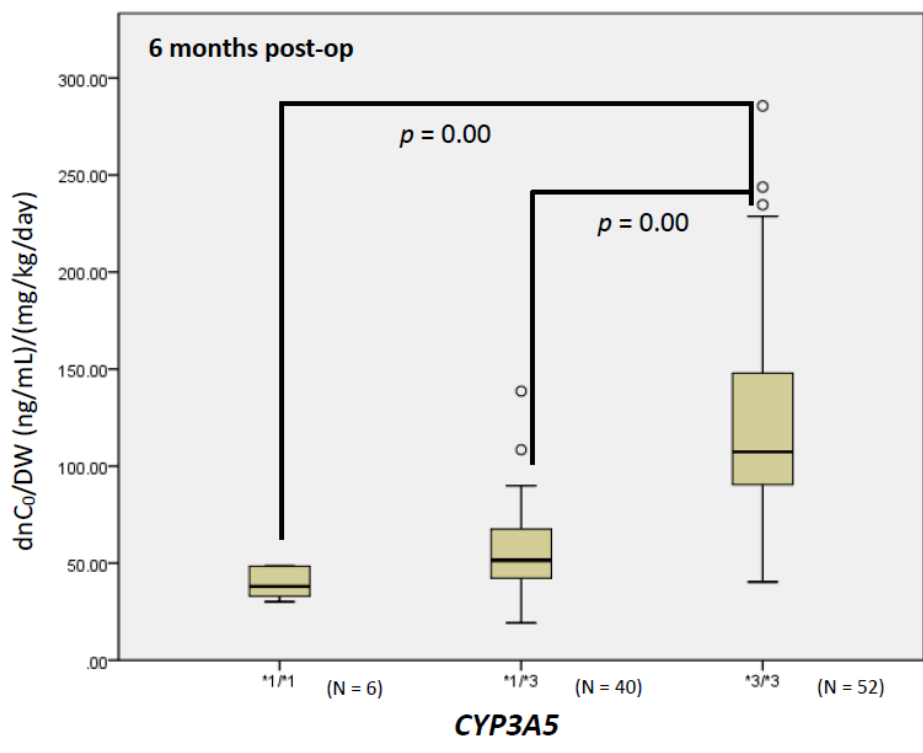
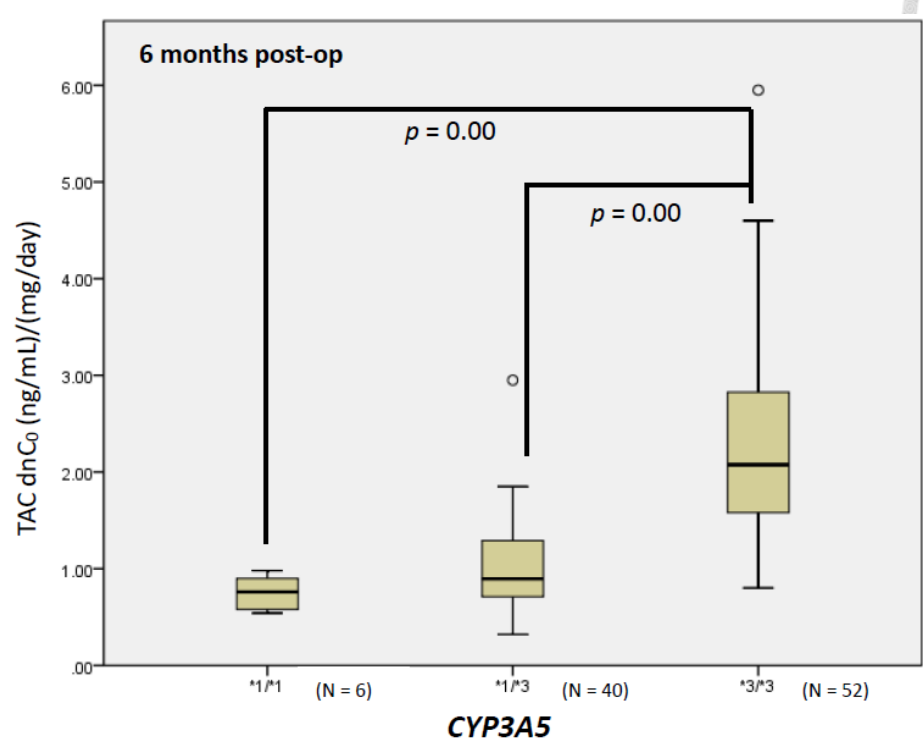
圖 6 TAC dnC₀ (/DW) for different *CYP3A5* genotypes (3 months post-op)



Independent *t*-test



圖 7 TAC dnC₀ (/DW) for different *CYP3A5* genotypes (6 months post-op)



Independent *t*-test

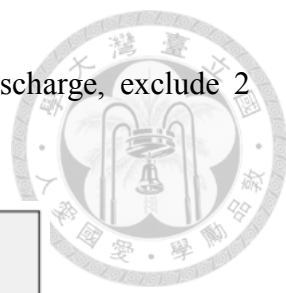


圖 8 TAC dnC₀ (/DW) for different *ABCB1* haplotypes (on discharge, exclude 2 patients receiving ciprofloxacin)

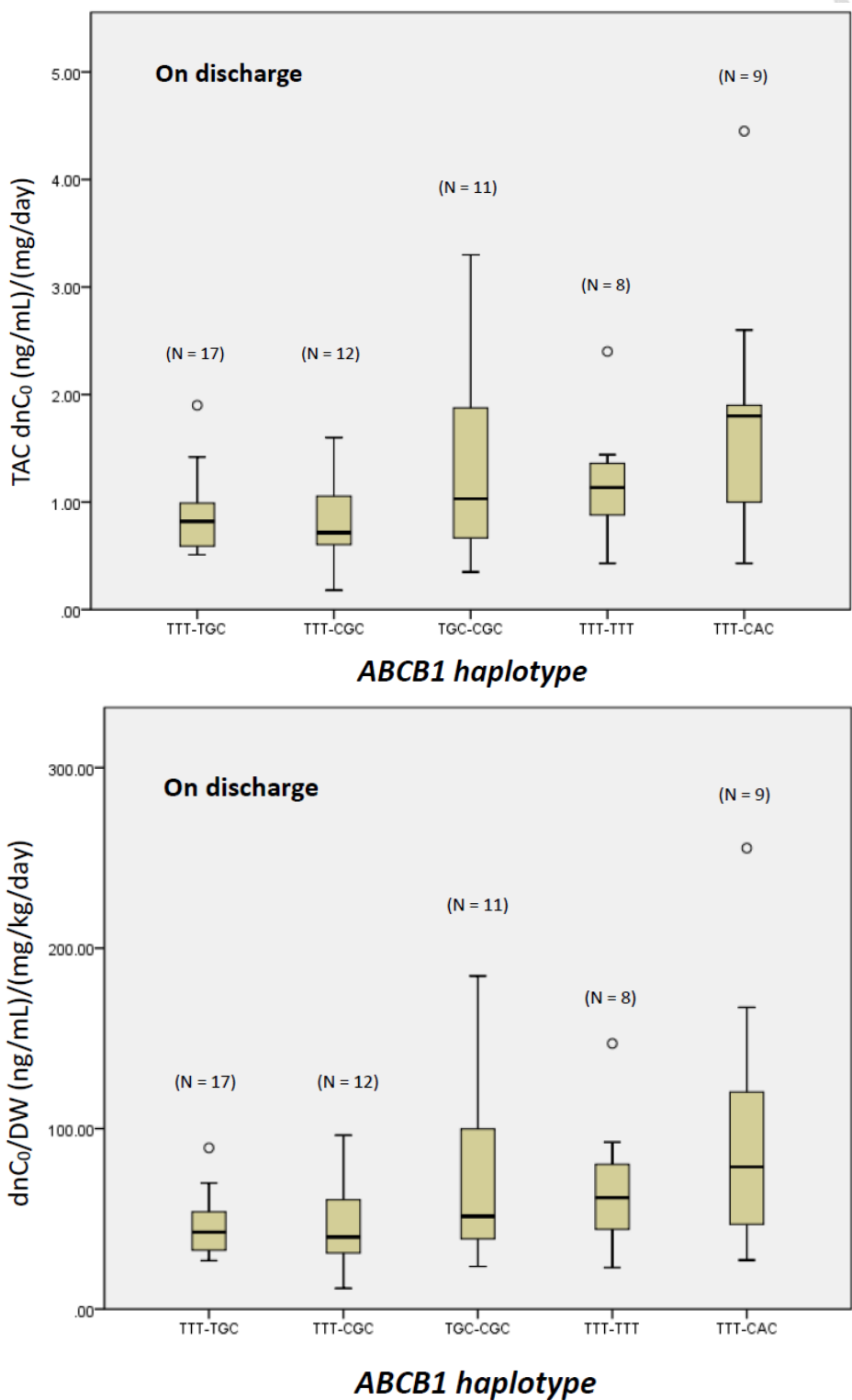




圖 9 TAC dnC₀ (/DW) for different *ABCB1* haplotypes (3 months post-op)

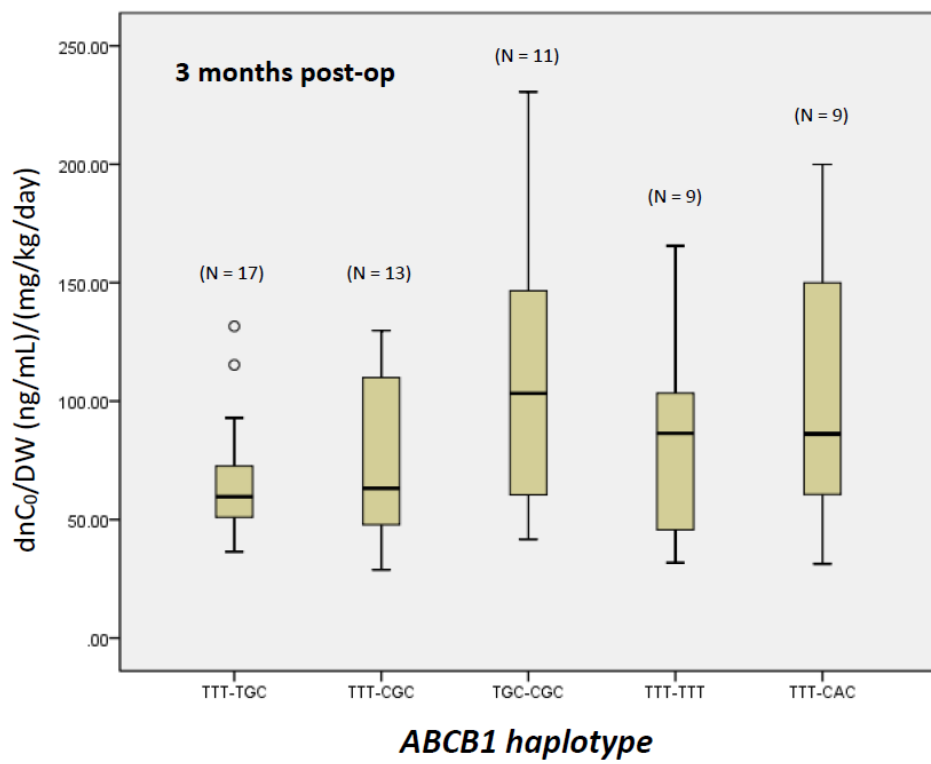
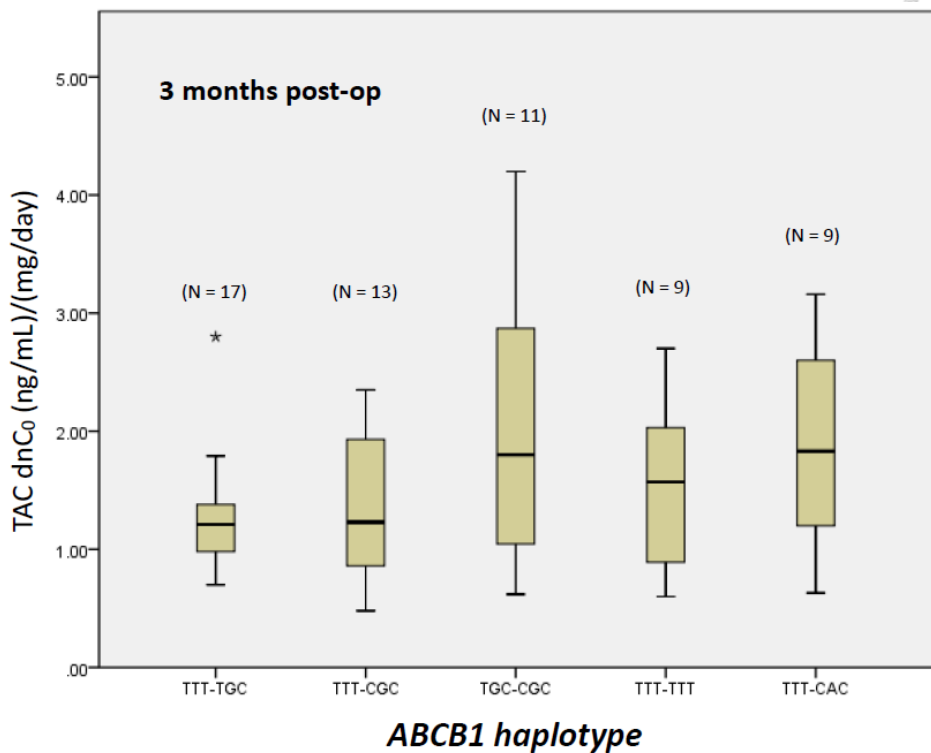
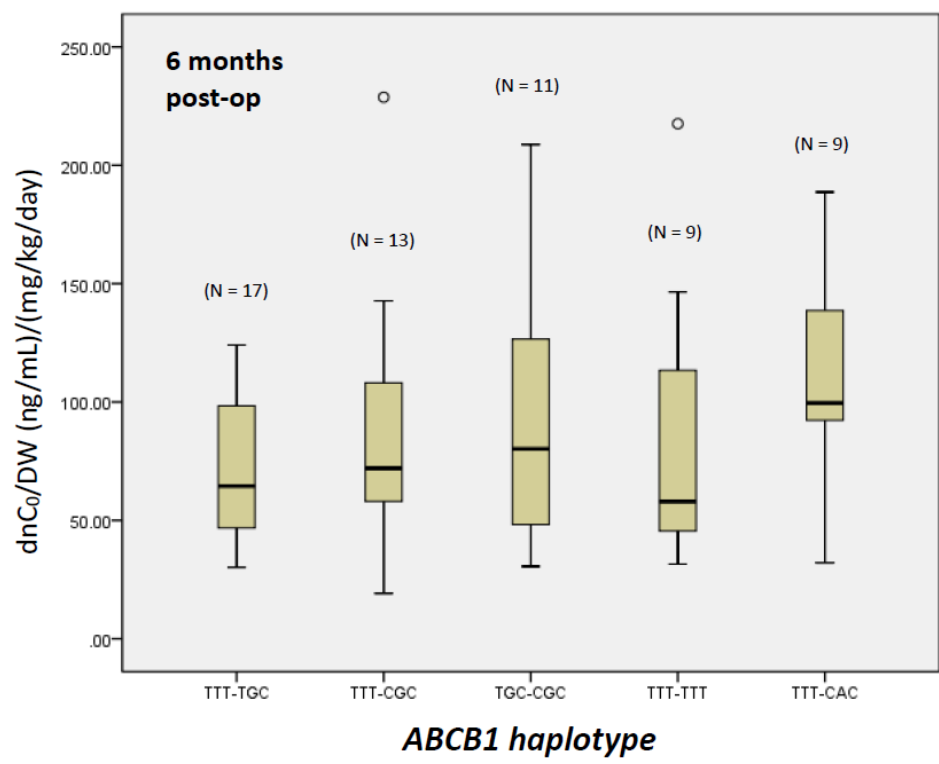
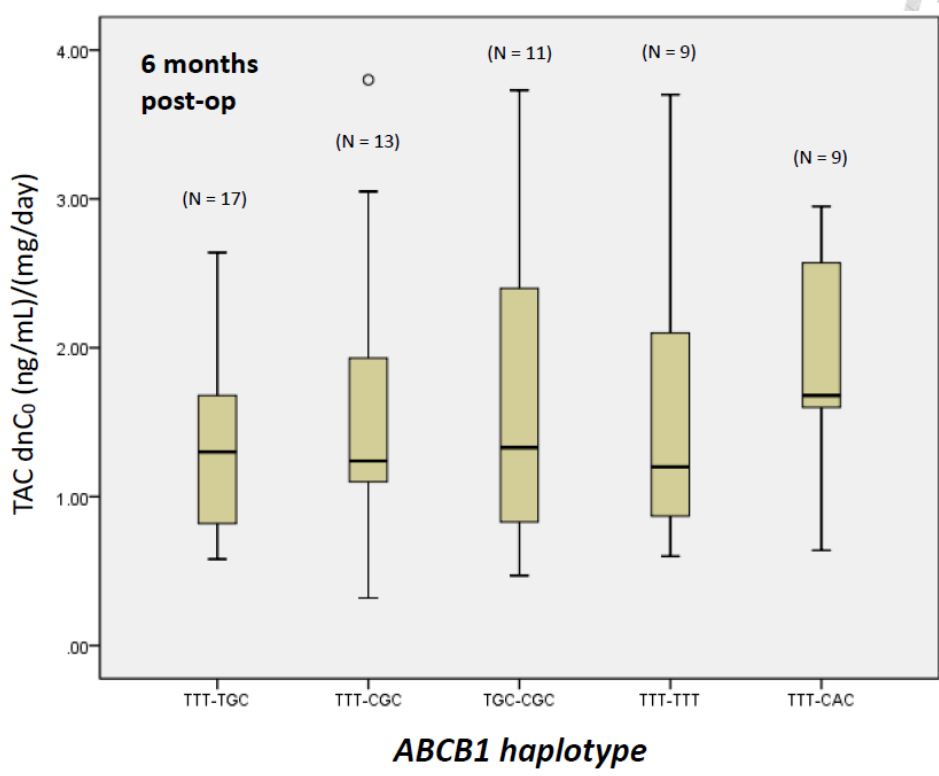




圖 10 TAC dnC₀ (/DW) for different *ABCB1* haplotypes (6 months post-op)



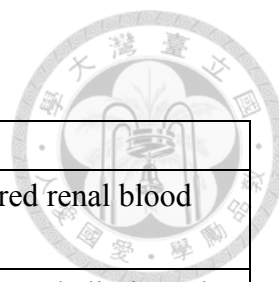


表 1 影響 tacrolimus 藥動學之臨床因素

Factors	dnC ₀	Interpretation
S _{Cr} ↑	↑	High S _{Cr} /BUN may serve as a surrogate of altered renal blood flow resulting from subclinical hepatic injury
BUN ↑		
AST ↑	↑	Tacrolimus is primarily metabolized in the liver and eliminated through biliary excretion
ALT ↑		
GGT ↑		
ALP ↑		
T-bil ↑		
INR ↑		
HBV		
HCV		
Alb ↑	↑	In plasma, tacrolimus is highly bound (98.8%) to proteins
TP ↑		
Hb ↑	↑	Because of the high concentration of FKBP12 that is found in red blood cell, tacrolimus extensively bound to erythrocytes
Hct ↑		
Sex	↑ (male)	CYP3A activity in women exceeds that in men
Age ↑	↑	In the elderly, liver size diminished
POD ↑	↑	Increase in hematocrit and albumin as patients' clinical state improves with time after surgery

Alb, albumin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen, S_{Cr}, serum creatinine; dnC₀, dose normalized trough; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized ratio; P-gp, P-glycoprotein; POD, post-operative day; T-bil, total bilirubin; TP, total protein

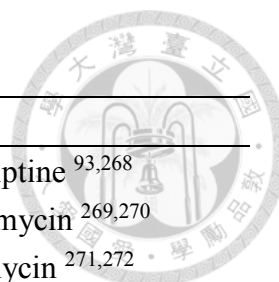


表 2 tacrolimus 的藥品交互作用

對 TAC 的影響	機轉	藥品
暴露量 ↑	抑制 CYP3A	bromocriptine ^{93,268}
		clarithromycin ^{269,270}
		erythromycin ^{271,272}
		cyclosporine ^{273,274}
		danazol ²⁷⁵
		clotrimazole ²⁷⁶
		metronidazole ²⁷⁷⁻²⁷⁹
		fluconazole ²⁸⁰⁻²⁸²
		itraconazole ^{283,284}
		ketoconazole ^{22,285}
		voriconazole ^{286,287}
		posaconazole ²⁸⁸
		omeprazole ²⁸⁹
		lansoprazole ^{290,291}
		cimetidine ²⁹²
		verapamil ²⁶⁸
		diltiazem ²⁹³⁻²⁹⁵
		nicardipine ^{296,297}
		nefazodone ²⁹⁸
		theophylline ²⁹⁹
protease inhibitors ³⁰⁰⁻³⁰²		
amiodarone ³⁰³		
	皆為 CYP3A4 的受質	nifedipine ³⁰⁴
	皆為 CYP3A4 和 P-gp 的受質	amlodipine ^{305,306}
暴露量 ↓	誘導 CYP3A	chloramphenicol ^{307,308}
		phenobarbital ^{309,310}
		phenytoin ^{309,310}
		carbamazepine ^{309,310}
		rifabutin ^{310,311}
	誘導 CYP3A 與 P-gp	rifampin ³¹²⁻³¹⁵

CYP, cytochromes P450; P-gp, P-glycoprotein; TAC, tacrolimus

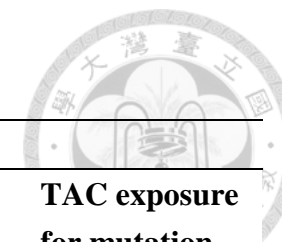


表 3 基因多型性對 tacrolimus 藥動學的影響

Influences of genotypes on the pharmacokinetics of tacrolimus

Gene	Polymorphism	Allele	Effects of mutation	TAC exposure for mutation
<i>CYP3A5</i>	<i>CYP3A5*3 (A6986G)</i>	Wild type: <i>A (*1)</i>	<i>CYP3A5*3/*3</i> : absence of CYP3A5 enzyme (CYP3A5 non-expressers) <i>CYP3A5*1/*1</i> and <i>CYP3A5*1/*3</i> : CYP3A5 expressers	↑
		Mutant type: <i>G (*3)</i>		
<i>CYP3A4</i>	<i>CYP3A4*1G (G20230A)</i>	Wild type: <i>G (*1)</i>	Mutation: high expression of CYP3A4 enzyme	↓
		Mutant type: <i>A (*1G)</i>		
	<i>CYP3A4*18B (T878C)</i>	Wild type: <i>T (*1)</i>	Mutation: high expression of CYP3A4 enzyme	↓
		Mutant type: <i>C (*18B)</i>		
<i>ABCB1</i>	<i>ABCB1 (C3435T)</i>	Wild type: <i>C</i>	Mutation: diminished P-gp expression	↑
		Mutant type: <i>T</i>		
	<i>ABCB1 (C1236T)</i>	Wild type: <i>C</i>	Mutation: diminished P-gp expression	↑
	<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>	Wild type: <i>G</i>	Mutation: diminished P-gp expression	↑
		Mutant type: <i>T/A</i>		
<i>POR</i>	<i>POR*28 (C1508T)</i>	Wild type: <i>C (*1)</i>	Mutation: increase CYP3A4 and CYP3A5 activity	↓
		Mutant type: <i>T (*28)</i>		

Nomenclature: e.g. *A6986G* means A to G transition at position 6986

CYP, cytochromes P450; P-gp, P-glycoprotein; TAC, tacrolimus



表 4 基因型之引子 (primer)

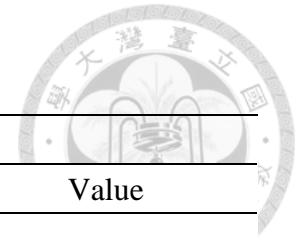
Gene	Variation	rs number	Primer
<i>ABCB1</i>	3435 C>T	rs1045642	F 5' TGTTTTTCAGCTGCTTGATGG 3' R 3' CACAAGGAGGGTCAGGTGAT 5'
	1236 C>T	rs1128503	F 5' AGAGTGGGCACAAACCAGAT 3' R 3' CATCTCACCATCCCCTCTGT 5'
	2677 G>T/A	rs2032582	F 5' AGCAAATCTTGGGACAGGAA 3' R 3' GTCCAAGAAGCTGGCTTTGCT 5'
<i>CYP3A4*1G</i>	20230 G>A	rs2242480	F 5' CAGAGCCAGCACGTTTTACA 3' R 3' CGTGGCCCAATCAATTATCT 5'
<i>CYP3A4*18B</i>	878 T>C	rs28371759	F 5' TTCCTCCTGCAGTTTCTGCT 3' R 3' ACCCCCAGTGTACCTCTGAA 5'
<i>CYP3A5*3</i>	6986 A>G	rs776746	F 5' ACTGCCCTTGCAGCATTTAG 3' R 3' CCAGGAAGCCAGACTTTGAT 5'
<i>POR*28</i>	1508 C>T	rs1057868	F 5' AAGAGGCCCTGGGTGAGT 3' R 3' GCTCCTGGATGAAGCCTATG 5'

Nomenclature: e.g. 6986 A>G means A to G transition at position 6986

rs number: reference SNP, an identification tag to a group of SNPs that map to an identical location

F: forward primers; R: reverse primers

表 5 腎臟移植病人之人口學資料



Demographics of kidney transplant recipients (N = 98)	
Variable	Value
Gender, N (%)	
Female	54 (55.1)
Male	44 (44.9)
Dosing weight, kg	55.14 ± 7.15
Actual body weight, kg	
Transplant hospital stay	60.73 ± 11.38
Post-transplant 3 months	58.76 ± 10.62
Post-transplant 6 months	58.90 ± 10.57
Height, cm	162.86 ± 8.41
BMI, kg/m ²	
Mean ± SD	22.82 ± 3.44
<18.5	9 (9.2)
≥18.5 and <23	46 (46.9)
≥23 and <25	15 (15.3)
≥25	28 (28.6)
HBV, N (%)	1 (1.0)
HCV, N (%)	5 (2.2)
Age at transplant, year	44.16 ± 11.90
Days after transplantation at first assessment	14.30 ± 6.14
Primary kidney disease, N (%)	
Alport syndrome	1 (1.0)
Atrophic kidney disease	6 (6.1)
Diabetes mellitus	7 (7.1)
Drug-induced end-stage renal disease	8 (8.2)
Focal segmental glomerulosclerosis	1 (1.0)
Glomerulonephritis	9 (9.2)
Hypertensive nephropathy	7 (7.1)
IgA nephropathy	8 (8.2)
Interstitial nephritis	1 (1.0)
Membranous nephropathy	2 (2.0)
Nephrolithiasis	1 (1.0)
Polycystic kidney disease	3 (3.1)
Poststreptococcal glomerulonephritis	1 (1.0)



Systemic lupus erythematosus	5 (5.1)
Vesicoureteral reflux	2 (2.0)
Unknown	36 (36.7)

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as frequency (percentage)

BMI, body mass index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 6 腎臟移植病人之 TAC 劑量與血中濃度的變化

Time after transplantation	On discharge	3 months post-op	6 months post-op	<i>p</i> -value (RM-ANOVA)
Daily dose (mg/day)	7.46 ± 3.17	5.21 ± 2.27*	4.32 ± 1.96†‡	0.00
DW-normalized daily dose (mg/kg/day)	0.14 ± 0.05	0.09 ± 0.04*	0.08 ± 0.04†‡	0.00
C ₀ (ng/mL)	7.01 ± 2.36	7.05 ± 2.04	5.85 ± 1.97†‡	0.00
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)				0.00
Mean ± SD	1.24 ± 1.06	1.63 ± 0.87*	1.68 ± 1.02†	
Q1	0.63	0.98	0.89	
Q2	0.97	1.44	1.49	
Q3	1.52	2.05	2.17	
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)				0.00
Mean ± SD	67.70 ± 57.48	89.61 ± 49.28*	91.12 ± 54.89†	
Q1	37.16	58.05	48.51	
Q2	49.43	72.63	77.92	
Q3	74.10	109.98	113.16	

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as frequency (percentage)

C₀, trough concentrations; DW, dosing weight; dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; Q1-Q3, first, second and third quartiles

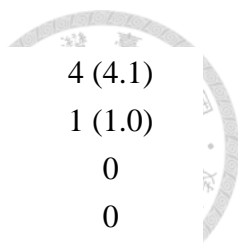
* On discharge vs. 3 months post-op: *p* < 0.05

† On discharge vs. 6 months post-op: *p* < 0.05

‡ 3 months post-op vs. 6 months post-op: *p* < 0.05

表 7 腎臟移植病人之用藥

Concurrent medications of study cohort (N = 98)			
Kidney transplantation	On discharge	3 months post-op	6 months post-op
Number of drugs, N			
Mean ± SD	10.13 ± 2.93	6.39 ± 2.13	5.37 ± 2.05
Max	23	12	13
Min	5	2	2
Steroids use			
N (%)	96 (98.0)	98 (100.0)	98 (100.0)
Prednisolone dose (mg/day)	19.18 ± 3.57	5.10 ± 1.13	4.38 ± 1.27
Prednisolone dose (mg/kg/day)	0.36 ± 0.08	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.03
MMF/MPS, N (%)			
MMF/MPS	72 (73.5)	74 (75.5)	77 (78.6)
MMF	53 (54.1)	51 (52.0)	50 (51.0)
MPS	19 (19.4)	23 (23.5)	27 (27.6)
MMF, mg/day	1509.43 ± 317.60	1372.55 ± 385.27	1320.00 ± 388.09
MPS, mg/day	1023.16 ± 216.77	1001.74 ± 241.65	880.00 ± 270.38
Everolimus			
N (%)	6 (6.1)	6 (6.1)	7 (7.1)
mg/day	1.67 ± 0.52	1.50 ± 0.55	1.00 ± 0.41
Sirolimus			
N (%)	5 (5.1)	11 (11.2)	12 (12.2)
mg/day	0.90 ± 0.22	0.75 ± 0.36	0.72 ± 0.30
Immunosuppressive regimens, N (%)			
Prograf	2 (2.0)	0	0
Prograf + MMF	0	0	0
Prograf + MPS	0	0	0
Prograf + PRED	17 (17.3)	14 (14.3)	11 (11.2)
Prograf + MMF + PRED	52 (53.1)	48 (49.0)	45 (45.9)
Prograf + MPS + PRED	16 (16.3)	19 (19.4)	23 (23.5)
Prograf + EVL + PRED	6 (6.1)	6 (6.1)	6 (6.1)
Prograf + SRL + PRED	1 (1.0)	4 (4.1)	4 (4.1)
Prograf + MMF + SRL + PRED	1 (1.0)	3 (3.1)	4 (4.1)



Prograf + MPS + SRL + PRED	3 (3.1)	4 (4.1)	4 (4.1)
Prograf + MMF + EVL + PRED	0	0	1 (1.0)
Prograf + MPS + EVL + PRED	0	0	0
Clinical trial of Advagraf	0	0	0
Concurrent medication ¹			
Infection, N (%)	14 (14.3)	3 (3.1)	0
Cefazolin	3 (3.1)	0	0
Cephalexin	1 (1.0)	0	0
Cefuroxime	0	1 (1.0)	0
Cefmetazole	3 (3.1)	0	0
Cefepime	1 (1.0)	0	0
Amoxicillin/clavulanate	4 (4.1)	1 (1.0)	0
Ciprofloxacin	2 (2.0)	0	0
Clindamycin	0	1 (1.0)	0
Fluconazole	0	0	0
Pipemidic Acid	0	0	0
Diabetes mellitus, N (%)	12 (12.2)	14 (14.3)	13 (13.3)
Calcium channel blocker use, N (%)	55 (56.1)	31 (31.6)	29 (29.6)
Amlodipine	23 (23.5)	18 (18.4)	17 (17.3)
Diltiazem	0	0	0
Felodipine	29 (29.6)	12 (12.2)	11 (11.2)
Nifedipine	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)
Proton pump inhibitor use, N (%)	29 (29.6)	4 (4.1)	4 (4.1)
Dexlansoprazole	1 (1.0)	0	0
Esomeprazole	24 (24.5)	2 (2.0)	1 (1.0)
Lansoprazole	0	0	0
Omeprazole	0	0	0
Pantoprazole	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (3.1)
Rabeprazole	1 (1.0)	1 (1.0)	0

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as frequency (percentage)

¹ Use at the time of trough measurement

EVL, everolimus; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; PRED, prednisolone; SRL, sirolimus

表 8 基因多型性分析之病人基因型分布

Allele frequencies of 98 kidney transplant recipients in genetic study			
Gene	Type	Frequency, N (%)	<i>p</i> -value of HWE
<i>ABCB1</i> 3435			0.81
<i>CC</i>	Homozygous wild-type	41 (41.8)	
<i>CT</i>	Heterozygous mutant-type	47 (48.0)	
<i>TT</i>	Homozygous mutant-type	10 (10.2)	
<i>ABCB1</i> 1236			0.73
<i>CC</i>	Homozygous wild-type	10 (10.2)	
<i>CT</i>	Heterozygous mutant-type	48 (49.0)	
<i>TT</i>	Homozygous mutant-type	40 (40.8)	
<i>ABCB1</i> 2677			0.96
<i>GG</i>	Homozygous wild-type	23 (23.5)	
<i>GA/GT</i>	Heterozygous mutant-type	50 (51.0)	
<i>AT/TT</i>	Homozygous mutant-type	25 (25.5)	
<i>CYP3A4*1G</i>			1.00
<i>GG</i>	Homozygous wild-type	55 (56.1)	
<i>GA</i>	Heterozygous mutant-type	37 (37.8)	
<i>AA</i>	Homozygous mutant-type	6 (6.1)	
<i>CYP3A5</i>			0.90
<i>*1/*1 (AA)</i>	Homozygous wild-type	6 (6.1)	
<i>*1/*3 (AG)</i>	Heterozygous mutant-type	40 (40.8)	
<i>*3/*3 (GG)</i>	Homozygous mutant-type	52 (53.1)	
<i>POR*28</i>			1.00
<i>CC</i>	Homozygous wild-type	38 (38.8)	
<i>CT</i>	Heterozygous mutant-type	46 (46.9)	
<i>TT</i>	Homozygous mutant-type	14 (14.3)	
<i>CYP3A4*18B</i>			0.94
<i>TT</i>	Homozygous wild-type	92 (93.9)	
<i>CT</i>	Heterozygous mutant-type	6 (6.1)	
<i>CC</i>	Homozygous mutant-type	0 (0)	

Hardy–Weinberg equilibrium (HWE)

表 9 基因多型性分析之受贈者等位基因型分布

Allele frequencies of 98 kidney transplant recipients in genetic study				
Gene	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)
Ethnic	Our study	Southern Han ³¹⁶	Han Chinese ³¹⁶	Japanese ³¹⁶
<i>ABCB1 3435</i>				
<i>C</i>	0.6582	0.6952	0.6214	0.5192
<i>T</i>	0.3418	0.3048	0.3786	0.4808
<i>ABCB1 1236</i>				
<i>C</i>	0.3469	0.3667	0.3010	0.3990
<i>T</i>	0.6531	0.6333	0.6990	0.6010
<i>ABCB1 2677</i>				
<i>T</i>	0.3776	0.3429	0.4078	0.4135
<i>G</i>	0.4898	0.5286	0.4369	0.4375
<i>A</i>	0.1327	0.1286	0.1553	0.1490
<i>CYP3A4*1G</i>				
<i>G</i>	0.7500	0.7619	0.7524	0.7260
<i>A</i>	0.2500	0.2381	0.2476	0.2740
<i>CYP3A5</i>				
<i>A</i>	0.2653	0.2714	0.3107	0.3235
<i>G</i>	0.7347	0.7286	0.6893	0.6765
<i>POR*28</i>				
<i>C</i>	0.6224	0.6048	0.6602	0.5962
<i>T</i>	0.3776	0.3952	0.3398	0.4038
<i>CYP3A4*18B</i>				
<i>T</i>	0.9694	0.9857	1.000	0.9856
<i>C</i>	0.0306	0.0143	0.000	0.0144

表 10 腎臟移植病人之生化檢驗值變化

Time after transplantation	On discharge	3 months post-op	6 months post-op	<i>p</i> -value (RM-ANOVA)
BUN (mg/dL)	28.63 ± 13.45	20.53 ± 7.26*	20.34 ± 7.16†	0.00
S _{Cr} (mg/dL)	1.39 ± 0.70	1.33 ± 0.38	1.30 ± 0.46	0.30
AST (U/L)	25.27 ± 17.45	24.52 ± 11.02	22.66 ± 9.15	0.16
ALT (U/L)	60.83 ± 73.81	25.91 ± 21.66*	22.84 ± 16.98†	0.00
GGT (U/L)	53.55 ± 90.93	45.95 ± 84.37	40.77 ± 84.31†	0.02
ALP (U/L)	138.05 ± 112.72	178.96 ± 123.71*	193.27 ± 174.75†	0.00
T-bil (mg/dL)	0.51 ± 0.19	0.57 ± 0.25*	0.69 ± 0.31†‡	0.00
D-bil (mg/dL)	0.12 ± 0.08	0.12 ± 0.06	0.16 ± 0.11†‡	0.00
Alb (g/dL)	3.70 ± 0.40	4.55 ± 0.33*	4.56 ± 0.27†	0.00
TP (g/dL)	6.21 ± 0.74	6.85 ± 0.45*	6.95 ± 0.52†‡	0.00
Hb (g/dL)	9.66 ± 1.58	12.26 ± 1.78*	12.65 ± 1.86†‡	0.00
Hct (%)	29.28 ± 4.77	37.97 ± 4.94*	39.25 ± 5.06†‡	0.00
INR	0.97 ± 0.07	0.98 ± 0.07	0.98 ± 0.07	0.09

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD)

BUN, blood urea nitrogen; S_{Cr}, serum creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamic transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase; T-bil, total bilirubin; D-bil, direct bilirubin; Alb, albumin; TP, total protein; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; INR, international normalized ratio

* On discharge vs. 3 months post-op: *p* < 0.05

† On discharge vs. 6 months post-op: *p* < 0.05

‡ 3 months post-op vs. 6 months post-op: *p* < 0.05

表 11 測量濃度對數轉換後常態分布檢測

Tacrolimus dose normalized concentration normal distribution analysis after log transformation (kidney transplantation, N=98)

Variable	<i>p</i> -value ^d
On discharge^a	
dnC ₀ (ng/mL)/ (mg/day)	0.00
ln dnC ₀ (ng/mL)/ (mg/day)	0.09
dnC ₀ /DW (ng/mL)/ (mg/kg/day)	0.00
ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/ (mg/kg/day)	0.05
3 months post-op	
dnC ₀ (ng/mL)/ (mg/day)	0.00
ln dnC ₀ (ng/mL)/ (mg/day)	0.20
dnC ₀ /DW (ng/mL)/ (mg/kg/day)	0.00
ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/ (mg/kg/day)	0.20
6 months post-op	
dnC ₀ (ng/mL)/ (mg/day)	0.00
ln dnC ₀ (ng/mL)/ (mg/day)	0.20
dnC ₀ /DW (ng/mL)/ (mg/kg/day)	0.00
ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/ (mg/kg/day)	0.20

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations

^aexclude 2 patients receiving ciprofloxacin, n=96

^dKolmogorov-Smirnov test, *p* > 0.05 is considered as normal distribution

表 12 腎臟移植病人之單變項分析 (on discharge)

Correlation between different factors and tacrolimus concentration by univariate linear regression (kidney transplantation, N = 96)

On discharge Parameter	ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day) ^a			ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day) ^a		
	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value
HBV (Y/N)	0.25 (-0.50, 0.99)	0.01	0.51	0.22 (-0.51, 0.94)	0.00	0.56
HCV (Y/N)	-0.98 (-2.24, 0.28)	0.03	0.13	-0.89 (-2.13, 0.34)	0.02	0.15
Sex (M/F)	-0.05 (-0.31, 0.21)	0.00	0.68	0.13 (-0.12, 0.39)	0.01	0.30
Transplant age (yr)	0.01 (0.00, 0.02)	0.04	0.05	0.01 (0.00, 0.02)	0.04	0.05
Posttransplant days	0.01 (-0.01, 0.03)	0.01	0.32	0.01 (-0.01, 0.03)	0.02	0.21
MMF/MPS (Y/N)	0.25 (-0.03, 0.54)	0.03	0.08	0.21 (-0.07, 0.49)	0.02	0.14
EVL (Y/N)	-0.25 (-0.78, 0.28)	0.01	0.36	-0.21 (-0.73, 0.32)	0.01	0.44
SRL (Y/N)	-0.13 (-0.78, 0.52)	0.00	0.69	-0.20 (-0.83, 0.43)	0.00	0.53
Steroids (Y/N)	-0.05 (-0.96, 0.86)	0.00	0.91	-0.21 (-1.09, 0.68)	0.00	0.64
Infection (Y/N)	-0.04 (-0.43, 0.35)	0.00	0.85	0.03 (-0.36, 0.41)	0.00	0.90
Calcium channel blocker (Y/N)	0.06 (-0.21, 0.32)	0.00	0.68	0.07 (-0.18, 0.33)	0.00	0.57
Diabetes mellitus (Y/N)	-0.03 (-0.42, 0.36)	0.00	0.87	0.04 (-0.34, 0.43)	0.00	0.82
Proton pump inhibitors (Y/N)	0.24 (-0.04, 0.52)	0.03	0.09	0.24 (-0.04, 0.51)	0.03	0.09
MMF/MPS (mg/day)	0.00 (0.00, 0.00)	0.05	0.04	0.00 (0.00, 0.00)	0.04	0.04
Steroids (mg/day)	0.00 (-0.03, 0.04)	0.00	0.82	0.00 (-0.04, 0.03)	0.00	0.86
Steroids (mg/kg/day)	1.07 (-0.52, 2.65)	0.02	0.19	-0.08 (-1.64, 1.49)	0.00	0.92
EVL (mg/day)	-0.10 (-0.41, 0.21)	0.00	0.52	-0.07 (-0.38, 0.23)	0.00	0.63
SRL (mg/day)	-0.11 (-0.83, 0.61)	0.00	0.77	-0.23 (-0.93, 0.48)	0.00	0.53
BUN (mg/dL)	-0.01 (-0.01, 0.01)	0.01	0.34	-0.01 (-0.01, 0.01)	0.01	0.32

SCr (mg/dL)	-0.18 (-0.36, 0.00)	0.04	0.05	-0.13 (-0.31, 0.05)	0.02	0.15
AST (U/L)	0.01 (0.00, 0.01)	0.03	0.11	0.01 (0.00, 0.01)	0.03	0.11
ALT (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.01	0.31	0.00 (0.00, 0.00)	0.01	0.33
GGT (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.06	0.02	0.00 (0.00, 0.00)	0.05	0.03
ALP (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.06	0.02	0.00 (0.00, 0.00)	0.05	0.03
Total bilirubin (mg/dL)	0.06 (-0.62, 0.74)	0.00	0.86	0.15 (-0.52, 0.82)	0.00	0.65
Direct bilirubin (mg/dL)	1.32 (-0.32, 2.97)	0.03	0.11	1.57 (-0.03, 3.17)	0.04	0.05
Albumin (g/dL)	0.03 (-0.31, 0.36)	0.00	0.88	0.11 (-0.22, 0.44)	0.01	0.50
Total protein (g/dL)	-0.02 (-0.20, 0.16)	0.00	0.80	0.01 (-0.17, 0.18)	0.00	0.96
Hemoglobin (g/dL)	0.00 (-0.09, 0.08)	0.00	0.95	0.01 (-0.07, 0.09)	0.00	0.85
Hematocrit (%)	0.00 (-0.03, 0.03)	0.00	0.97	0.00 (-0.02, 0.03)	0.00	0.82
INR	0.27 (-1.57, 2.12)	0.00	0.77	0.21 (-1.59, 2.02)	0.00	0.82

^a exclude 2 patients receiving ciprofloxacin

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; EVL, everolimus; SRL, sirolimus

表 13 腎臟移植病人之單變項分析 (移植後 3 個月)

Correlation between different factors and tacrolimus concentration by univariate linear regression (kidney transplantation, N = 98)						
3 months post-op Parameter	ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)			ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		
	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value
HBV (Y/N)	0.34 (-0.26, 0.93)	0.01	0.27	0.30 (-0.30, 0.90)	0.01	0.32
HCV (Y/N)	-0.18 (-1.21, 0.85)	0.00	0.73	-0.08 (-1.11, 0.96)	0.00	0.88
Sex (M/F)	0.06 (-0.14, 0.27)	0.00	0.54	0.25 (0.05, 0.45)	0.06	0.02
Transplant age (yr)	0.01 (0.00, 0.02)	0.06	0.02	0.01 (0.00, 0.02)	0.05	0.02
MMF/MPS (Y/N)	0.16 (-0.08, 0.40)	0.02	0.19	0.13 (-0.11, 0.37)	0.01	0.28
EVL (Y/N)	-0.16 (-0.59, 0.27)	0.01	0.46	-0.12 (-0.55, 0.32)	0.00	0.60
SRL (Y/N)	0.08 (-0.25, 0.41)	0.00	0.63	0.01 (-0.32, 0.34)	0.00	0.97
Steroids (Y/N)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Infection (Y/N)	-0.25 (-0.85, 0.35)	0.01	0.40	-0.27 (-0.87, 0.34)	0.01	0.38
Calcium channel blocker (Y/N)	-0.28 (-0.50, -0.07)	0.07	0.01	-0.27 (-0.48, -0.05)	0.06	0.02
Diabetes mellitus (Y/N)	0.03 (-0.27, 0.33)	0.00	0.84	0.08 (-0.21, 0.38)	0.00	0.58
Proton pump inhibitors (Y/N)	0.31 (-0.22, 0.83)	0.01	0.25	0.32 (-0.20, 0.84)	0.02	0.23
MMF/MPS (mg/day)	0.00 (0.00, 0.00)	0.02	0.20	0.00 (0.00, 0.00)	0.02	0.22
Steroids (mg/day)	-0.06 (-0.15, 0.03)	0.02	0.18	-0.06 (-0.15, 0.03)	0.02	0.19
Steroids (mg/kg/day)	-1.40 (-5.97, 3.16)	0.00	0.54	-4.21 (-8.70, 0.28)	0.04	0.07
EVL (mg/day)	-0.09 (-0.36, 0.18)	0.01	0.51	-0.06 (-0.34, 0.21)	0.01	0.65
SRL (mg/day)	-0.08 (-0.47, 0.31)	0.00	0.68	-0.15 (-0.54, 0.24)	0.01	0.44
BUN (mg/dL)	0.00 (-0.01, 0.02)	0.00	0.93	0.00 (-0.01, 0.02)	0.00	0.90
SCr (mg/dL)	0.07 (-0.20, 0.34)	0.00	0.62	0.21 (-0.06, 0.48)	0.02	0.13

AST (U/L)	0.01 (0.00, 0.02)	0.02	0.19	0.00 (-0.01, 0.01)	0.01	0.47
ALT (U/L)	0.00 (0.00, 0.01)	0.01	0.42	0.00 (0.00, 0.01)	0.00	0.57
GGT (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.03	0.10	0.00 (0.00, 0.00)	0.02	0.19
ALP (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.03	0.10	0.00 (0.00, 0.00)	0.03	0.11
Total bilirubin (mg/dL)	0.45 (0.05, 0.85)	0.05	0.03	0.54 (0.14, 0.94)	0.07	0.01
Direct blibrubin (mg/dL)	1.45 (-0.19, 3.09)	0.03	0.08	1.93 (0.31, 3.55)	0.06	0.02
Albumin (g/dL)	0.12 (-0.20, 0.43)	0.01	0.47	0.18 (-0.13, 0.50)	0.01	0.26
Total protein (g/dL)	-0.28 (-0.50, -0.06)	0.06	0.01	-0.24 (-0.46, -0.01)	0.04	0.04
Hemoglobin (g/dL)	0.01 (-0.05, 0.07)	0.00	0.83	0.03 (-0.03, 0.09)	0.01	0.31
Hematocrit (%)	0.00 (-0.02, 0.03)	0.00	0.74	0.01 (-0.01, 0.03)	0.01	0.34
INR	-0.65 (-2.18, 0.87)	0.01	0.40	-0.34 (-1.87, 1.19)	0.00	0.66

NA, not applicable; dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; EVL, everolimus; SRL, sirolimus

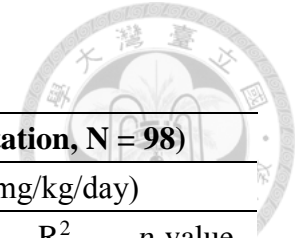


表 14 腎臟移植病人之單變項分析 (移植後 6 個月)

Correlation between different factors and tacrolimus concentration by univariate linear regression (kidney transplantation, N = 98)

6 months post-op Parameter	ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)			ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		
	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value
HBV (Y/N)	0.41 (-0.28, 1.09)	0.01	0.24	0.38 (-0.29, 1.04)	0.01	0.26
HCV (Y/N)	-0.48 (-1.66, 0.70)	0.01	0.42	-0.38 (-1.52, 0.77)	0.00	0.52
Sex (M/F)	-0.13 (-0.36, 0.11)	0.01	0.29	0.06 (-0.17, 0.29)	0.00	0.62
Transplant age (yr)	0.01 (0.00, 0.02)	0.03	0.08	0.01 (0.00, 0.02)	0.03	0.07
MMF/MPS (Y/N)	0.28 (-0.01, 0.56)	0.04	0.06	0.26 (-0.02, 0.54)	0.04	0.06
EVL (Y/N)	-0.29 (-0.74, 0.17)	0.02	0.22	-0.26 (-0.71, 0.18)	0.01	0.24
SRL (Y/N)	-0.01 (-0.37, 0.35)	0.00	0.96	-0.07 (-0.42, 0.28)	0.00	0.68
Steroids (Y/N)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Calcium channel blocker (Y/N)	-0.04 (-0.30, 0.22)	0.00	0.77	0.00 (-0.26, 0.25)	0.00	0.98
Diabetes mellitus (Y/N)	0.07 (-0.28, 0.42)	0.00	0.69	0.10 (-0.24, 0.44)	0.00	0.57
Proton pump inhibitors (Y/N)	-0.18 (-0.78, 0.42)	0.00	0.55	-0.17 (-0.76, 0.41)	0.00	0.55
MMF/MPS (mg/day)	0.00 (0.00, 0.00)	0.04	0.07	0.00 (0.00, 0.00)	0.03	0.08
Steroids (mg/day)	-0.14 (-0.23, -0.05)	0.09	0.00	-0.14 (-0.23, -0.06)	0.10	0.00
Steroids (mg/kg/day)	-3.60 (-8.08, 0.87)	0.03	0.11	-5.75 (-9.98, -1.52)	0.07	0.01
EVL (mg/day)	-0.28 (-0.70, 0.15)	0.02	0.20	-0.24 (-0.65, 0.18)	0.01	0.26
SRL (mg/day)	-0.05 (-0.52, 0.41)	0.00	0.82	-0.12 (-0.57, 0.33)	0.00	0.59
BUN (mg/dL)	0.00 (-0.01, 0.02)	0.00	0.62	0.01 (-0.01, 0.02)	0.01	0.40
Sc _r (mg/dL)	-0.13 (-0.39, 0.13)	0.01	0.31	0.01 (-0.24, 0.26)	0.00	0.96
AST (U/L)	0.00 (-0.01, 0.01)	0.00	0.89	0.00 (-0.02, 0.01)	0.00	0.74

ALT (U/L)	0.00 (-0.01, 0.01)	0.00	0.84	0.00 (-0.01, 0.01)	0.00	0.96
GGT (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.05	0.03	0.00 (0.00, 0.00)	0.04	0.06
ALP (U/L)	0.00 (0.00, 0.00)	0.03	0.08	0.00 (0.00, 0.00)	0.03	0.09
Total bilirubin (mg/dL)	0.27 (-0.11, 0.66)	0.02	0.17	0.31 (-0.06, 0.69)	0.03	0.10
Direct bilirubin (mg/dL)	1.22 (0.20, 2.23)	0.06	0.02	1.32 (0.34, 2.29)	0.07	0.01
Albumin (g/dL)	-0.01 (-0.44, 0.43)	0.00	0.98	0.10 (-0.32, 0.52)	0.00	0.64
Total protein (g/dL)	-0.22 (-0.44, 0.01)	0.04	0.06	-0.15 (-0.37, 0.07)	0.02	0.18
Hemoglobin (g/dL)	0.03 (-0.04, 0.09)	0.01	0.37	0.06 (0.00, 0.12)	0.04	0.07
Hematocrit (%)	0.01 (-0.01, 0.04)	0.02	0.23	0.02 (0.00, 0.05)	0.04	0.04
INR	-1.19 (-2.81, 0.44)	0.02	0.15	-0.99 (-2.57, 0.59)	0.02	0.22

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; EVL, everolimus; SRL, sirolimus

表 15 基因型與對數轉換後 tacrolimus dnC₀ 之相關性

Parameter	ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)			ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		
	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value
On discharge ^a						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.32 (-0.58, -0.07)	0.06	0.01	-0.30 (-0.55, -0.05)	0.06	0.02
<i>ABCB1</i> (C1236T)	-0.05 (-0.48, 0.37)	0.00	0.81	0.00 (-0.42, 0.41)	0.00	0.99
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	-0.23 (-0.53, 0.07)	0.03	0.12	-0.21 (-0.50, 0.09)	0.02	0.16
<i>CYP3A4*1G</i>	0.62 (0.39, 0.85)	0.24	0.00	0.62 (0.40, 0.84)	0.25	0.00
<i>CYP3A5*3</i>	0.81 (0.61, 1.01)	0.41	0.00	0.79 (0.59, 0.98)	0.40	0.00
<i>POR*28</i>	0.10 (-0.16, 0.37)	0.01	0.44	0.11 (-0.15, 0.37)	0.01	0.39
<i>CYP3A4*18B</i>	0.07 (-0.47, 0.60)	0.00	0.81	0.13 (-0.39, 0.66)	0.00	0.62
3 months post-op						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.24 (-0.45, -0.04)	0.06	0.02	-0.22 (-0.42, -0.01)	0.04	0.04
<i>ABCB1</i> (C1236T)	-0.03 (-0.37, 0.31)	0.00	0.85	-0.02 (-0.33, 0.36)	0.00	0.92
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	-0.31 (-0.55, -0.07)	0.07	0.01	-0.29 (-0.52, -0.05)	0.07	0.02
<i>CYP3A4*1G</i>	0.44 (0.25, 0.63)	0.18	0.00	0.44 (0.25, 0.63)	0.18	0.00
<i>CYP3A5*3</i>	0.64 (0.47, 0.80)	0.38	0.00	0.61 (0.45, 0.78)	0.36	0.00
<i>POR*28</i>	0.02 (-0.19, 0.23)	0.00	0.86	0.03 (-0.18, 0.24)	0.00	0.79
<i>CYP3A4*18B</i>	0.03 (-0.40, 0.46)	0.00	0.89	0.10 (-0.34, 0.53)	0.00	0.66
6 months post-op						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.24 (-0.48, 0.00)	0.04	0.05	-0.21 (-0.44, 0.02)	0.03	0.07
<i>ABCB1</i> (C1236T)	-0.01 (-0.40, 0.38)	0.00	0.96	0.04 (-0.34, 0.42)	0.00	0.83

<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>	-0.21 (-0.49, 0.07)	0.02	0.13	-0.19 (-0.46, -0.08)	0.02	0.17
<i>CYP3A4*1G</i>	0.60 (0.40, 0.81)	0.26	0.00	0.60 (0.41, 0.80)	0.28	0.00
<i>CYP3A5*3</i>	0.83 (0.67, 1.00)	0.51	0.00	0.81 (0.65, 0.97)	0.51	0.00
<i>POR*28</i>	0.09 (-0.16, 0.33)	0.01	0.49	0.10 (-0.14, 0.33)	0.01	0.43
<i>CYP3A4*18B</i>	0.10 (-0.40, 0.59)	0.00	0.70	0.16 (-0.32, 0.64)	0.01	0.50

^a exclude 2 patients receiving ciprofloxacin

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations

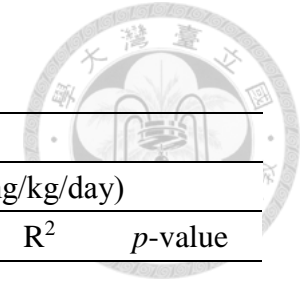
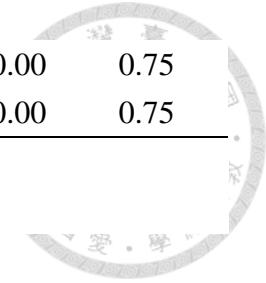


表 16 CYP3A5 表現者基因型與對數轉換後 tacrolimus dnC₀ 之相關性

Correlation between different genotype and tacrolimus concentration in genetic study (46 CYP3A5*1 carriers)

Parameter	ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)			ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		
	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value
On discharge ^a						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.09 (-0.33, 0.15)	0.01	0.44	-0.10 (-0.32, 0.12)	0.02	0.36
<i>ABCB1</i> (C1236T)	0.22 (-0.25, 0.69)	0.02	0.35	0.14 (-0.29, 0.57)	0.01	0.52
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	0.03 (-0.33, 0.26)	0.00	0.82	-0.06 (-0.33, 0.21)	0.00	0.68
<i>CYP3A4*1G</i>	0.07 (-0.24, 0.38)	0.01	0.66	0.09 (-0.19, 0.37)	0.01	0.54
<i>POR*28</i>	-0.02 (-0.27, 0.23)	0.01	0.86	0.04 (-0.19, 0.26)	0.00	0.73
<i>CYP3A4*18B</i>	-0.03 (-0.44, 0.39)	0.00	0.90	0.02 (-0.36, 0.40)	0.00	0.90
3 months post-op						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.05 (-0.31, 0.21)	0.00	0.69	-0.06 (-0.32, 0.20)	0.01	0.65
<i>ABCB1</i> (C1236T)	-0.04 (-0.48, 0.55)	0.00	0.89	-0.04 (-0.56, 0.47)	0.00	0.86
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	-0.14 (-0.45, 0.18)	0.02	0.39	-0.16 (-0.48, 0.15)	0.02	0.30
<i>CYP3A4*1G</i>	-0.14 (-0.47, 0.19)	0.02	0.41	-0.12 (-0.45, 0.22)	0.01	0.48
<i>POR*28</i>	-0.13 (-0.39, 0.13)	0.02	0.32	-0.07 (-0.34, 0.19)	0.01	0.58
<i>CYP3A4*18B</i>	-0.09 (-0.53, 0.36)	0.00	0.70	-0.04 (-0.49, 0.41)	0.00	0.87
6 months post-op						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.08 (-0.34, 0.18)	0.01	0.52	-0.09 (-0.33, 0.14)	0.01	0.44
<i>ABCB1</i> (C1236T)	0.23 (-0.28, 0.74)	0.02	0.37	0.15 (-0.31, 0.62)	0.01	0.51
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	0.01 (-0.31, 0.33)	0.00	0.96	-0.02 (-0.31, 0.27)	0.00	0.91
<i>CYP3A4*1G</i>	0.08 (-0.26, 0.41)	0.01	0.66	0.09 (-0.21, 0.40)	0.01	0.54



<i>POR*28</i>	-0.10 (-0.36, 0.17)	0.01	0.47	-0.04 (-0.28, 0.20)	0.00	0.75
<i>CYP3A4*18B</i>	0.02 (-0.43, 0.47)	0.00	0.93	0.07 (-0.34, 0.48)	0.00	0.75

^a exclude 1 patients receiving ciprofloxacin

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations

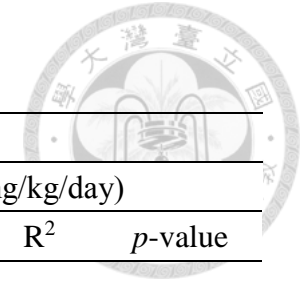
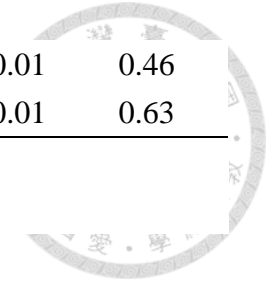


表 17 CYP3A5 不表現者基因型與對數轉換後 tacrolimus dnC₀ 之相關性

Correlation between different genotype and tacrolimus concentration in genetic study (52 CYP3A5*3/*3 carriers)

Parameter	ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)			ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		
	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value	Coefficients (95% CI)	R ²	p-value
On discharge ^a						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.44 (-0.74, -0.14)	0.15	0.00	-0.39 (-0.70, -0.08)	0.12	0.02
<i>ABCB1</i> (C1236T)	0.05 (-0.42, 0.52)	0.00	0.84	0.15 (-0.32, 0.62)	0.01	0.52
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	-0.24 (-0.59, 0.12)	0.04	0.18	-0.18 (-0.54, 0.18)	0.02	0.32
<i>CYP3A4*1G</i>	-0.08 (-0.68, 0.52)	0.00	0.79	0.00 (-0.60, 0.61)	0.00	0.99
<i>POR*28</i>	0.12 (-0.21, 0.44)	0.01	0.47	0.09 (-0.24, 0.42)	0.01	0.58
<i>CYP3A4*18B</i>	-0.26 (-1.08, 0.57)	0.01	0.53	-0.14 (-0.98, 0.70)	0.00	0.73
3 months post-op						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.35 (-0.55, -0.15)	0.20	0.00	-0.29 (-0.51, -0.08)	0.13	0.01
<i>ABCB1</i> (C1236T)	0.11 (-0.21, 0.44)	0.01	0.48	0.22 (-0.11, 0.55)	0.03	0.19
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	-0.33 (-0.56, -0.09)	0.14	0.01	-0.27 (-0.52, -0.02)	0.09	0.03
<i>CYP3A4*1G</i>	0.04 (-0.33, 0.42)	0.00	0.82	0.11 (-0.28, 0.50)	0.01	0.59
<i>POR*28</i>	0.05 (-0.17, 0.27)	0.00	0.65	0.02 (-0.21, 0.26)	0.00	0.84
<i>CYP3A4*18B</i>	-0.14 (-0.71, 0.44)	0.01	0.63	-0.02 (-0.62, 0.58)	0.00	0.95
6 months post-op						
<i>ABCB1</i> (C3435T)	-0.29 (-0.51, -0.08)	0.13	0.01	-0.24 (-0.47, -0.01)	0.08	0.04
<i>ABCB1</i> (C1236T)	0.11 (-0.23, 0.45)	0.01	0.51	0.22 (-0.12, 0.56)	0.03	0.20
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)	-0.22 (-0.48, 0.03)	0.06	0.08	-0.17 (-0.43, 0.09)	0.03	0.20
<i>CYP3A4*1G</i>	-0.18 (-0.56, 0.21)	0.02	0.37	-0.11 (-0.51, 0.28)	0.01	0.57



<i>POR*28</i>	0.12 (-0.12, 0.35)	0.02	0.32	0.09 (-0.15, 0.32)	0.01	0.46
<i>CYP3A4*18B</i>	-0.27 (-0.86, 0.33)	0.02	0.38	-0.15 (-0.76, 0.46)	0.01	0.63

^a exclude 1 patients receiving ciprofloxacin

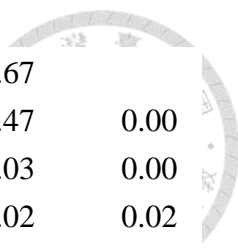
dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations

表 18 腎臟移植病人多變項分析



Correlation between different factors and tacrolimus concentration by multivariate linear regression with stepwise method (98 kidney transplant recipients)

Variable	Coefficients (95% CI)	R ² /Partial R ²	p-value
On discharge ^a			
ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)		0.51	
<i>CYP3A5*3</i>	0.76 (0.58, 0.95)	0.36	0.00
<i>ABCB1 (C3435T)</i>	-0.27 (-0.46, -0.09)	0.05	0.00
MMF/MPS (mg/day)	0.00 (0.00, 0.00)	0.04	0.01
Transplant age (yr)	0.01 (0.00, 0.02)	0.03	0.03
ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		0.47	
<i>CYP3A5*3</i>	0.77 (0.58, 0.96)	0.38	0.00
<i>ABCB1 (C3435T)</i>	-0.25 (-0.43, -0.06)	0.04	0.01
Direct bilirubin (mg/day)	1.36 (0.16, 2.56)	0.03	0.03
3 months post-op			
ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)		0.54	
<i>CYP3A5*3</i>	0.62 (0.48, 0.77)	0.36	0.00
Total bilirubin (mg/dL)	0.49 (0.20, 0.78)	0.06	0.00
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>	-0.26 (-0.43, -0.09)	0.05	0.00
Steroids (mg/day)	-0.07 (-0.14, -0.01)	0.03	0.02
Transplant age (yr)	0.01 (0.00, 0.01)	0.02	0.03
ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		0.59	
<i>CYP3A5*3</i>	0.61 (0.47, 0.75)	0.35	0.00
Total bilirubin (mg/dL)	0.45 (0.17, 0.74)	0.04	0.00
Sex (M/F)	0.26 (0.12, 0.40)	0.06	0.00
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>	-0.26 (-0.42, -0.09)	0.04	0.00
Steroids (mg/day)	-0.08 (-0.14, -0.02)	0.03	0.01
Transplant age (yr)	0.01 (0.00, 0.01)	0.03	0.02
6 months post-op			
ln dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)		0.64	
<i>CYP3A5*3</i>	0.80 (0.65, 0.95)	0.45	0.00
MMF/MPS (Y/N)	0.28 (0.10, 0.46)	0.04	0.00
Steroids (mg/day)	-0.08 (-0.14, -0.02)	0.03	0.01
Direct bilirubin (mg/dL)	0.77 (0.11, 1.42)	0.02	0.02
<i>ABCB1 (C3435T)</i>	-0.16 (-0.31, -0.01)	0.02	0.04



ln dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)		0.67	
<i>CYP3A5</i> *3	0.79 (0.65, 0.92)	0.47	0.00
Steroids (mg/day)	-0.09 (-0.14, -0.03)	0.03	0.00
Direct bilirubin (mg/dL)	0.73 (0.11, 1.35)	0.02	0.02
MMF/MPS (Y/N)	0.30 (0.13, 0.47)	0.04	0.00
Hematocrit (%)	0.02 (0.01, 0.04)	0.03	0.00

^a exclude 2 patients receiving ciprofloxacin

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium

表 19 Comparison between CYP3A5 expressers and nonexpressers (on discharge)

On discharge	CYP3A5 expressers	CYP3A5 nonexpressers	P value*
	(*1/*1 & *1/*3) (N = 45)	(*3/*3) (N = 51)	
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	0.70 ± 0.24	1.75 ± 1.25	0.00
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	38.29 ± 12.03	94.97 ± 68.50	0.00
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.61
CC	40.00	45.10	
CT/TT	60.00	54.90	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			0.26
CC	6.70	13.70	
CT/TT	93.30	86.30	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.39
GG	20.00	27.50	
AT/GT/AG/TT	80.00	72.50	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.00
GG	17.80	92.20	
GA/AA	82.20	7.80	
<i>POR*28</i>			0.57
CC	35.60	41.20	
CT/TT	64.40	58.80	
<i>CYP3A4*18B</i>			0.32
TT	91.10	96.10	
CT/CC	8.90	3.90	
Sex (M/F)			0.57
Female	51.10	56.90	
Male	48.90	43.10	
Transplant age (yr)	41.22 ± 11.50	43.45 ± 12.25	0.36
Posttransplant days	13.96 ± 4.33	14.55 ± 7.48	0.64
MMF/MPS (Y/N)			0.71
Yes	71.10	74.50	
No	28.90	25.50	
EVL (Y/N)			0.87
Yes	6.70	5.90	

No	93.30	94.10	
SRL (Y/N)			0.90
Yes	4.40	3.90	
No	95.60	96.10	
Steroids (Y/N)			0.18
Yes	100.00	96.10	
No	0.00	3.90	
Infection (Y/N)			0.82
Yes	13.30	11.80	
No	86.70	88.20	
Calcium channel blocker (Y/N)			0.17
Yes	48.90	37.30	
No	51.10	62.70	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.82
Yes	13.30	11.80	
No	86.70	88.20	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.48
Yes	26.70	33.30	
No	73.30	66.70	
MMF/MPS (mg/day)	971.56 ± 687.23	1050.20 ± 705.66	0.54
Steroids (mg/day)	19.56 ± 1.79	18.82 ± 4.65	0.57
Steroids (mg/kg/day)	0.36 ± 0.07	0.35 ± 0.09	0.59
EVL (mg/day)	0.09 ± 0.36	0.12 ± 0.48	0.92
SRL (mg/day)	0.03 ± 0.17	0.04 ± 0.20	0.92
BUN (mg/dL)	28.50 ± 12.35	29.24 ± 14.48	0.81
S _{Cr} (mg/dL)	1.45 ± 0.85	1.35 ± 0.54	0.73
AST (U/L)	25.51 ± 19.89	25.59 ± 15.33	0.52
ALT (U/L)	64.82 ± 75.95	58.80 ± 73.55	0.62
GGT (U/L)	37.31 ± 38.06	68.86 ± 119.40	0.19
ALP (U/L)	124.02 ± 96.17	154.24 ± 125.24	0.14
Total bilirubin (mg/dL)	0.51 ± 0.18	0.50 ± 0.20	0.76
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.05	0.12 ± 0.10	0.46
Albumin (g/dL)	3.71 ± 0.35	3.71 ± 0.42	0.96
Total protein (g/dL)	6.26 ± 0.82	6.20 ± 0.65	0.73
Hemoglobin (g/dL)	9.78 ± 1.65	9.62 ± 1.52	0.63
Hematocrit (%)	29.65 ± 5.00	29.16 ± 4.55	0.61
INR	0.97 ± 0.07	0.96 ± 0.07	0.78

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

* Independent *t*-test or Mann-Whitney U test, Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized C₀; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; EVL, everolimus; SRL, sirolimus

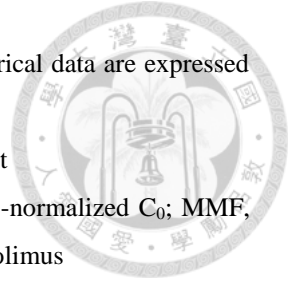


表 20 Comparison between CYP3A5 expressers and nonexpressers (3 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between CYP3A5 expressers and nonexpressers

3 months post-op	CYP3A5 expressers	CYP3A5 nonexpressers	P value*
	(*1/*1 & *1/*3) (N = 46)	(*3/*3) (N = 52)	
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.12 ± 0.53	2.09 ± 0.86	0.00
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	62.19 ± 30.54	113.86 ± 50.19	0.00
MMF/MPS (Y/N)			0.73
Yes	73.90	76.90	
No	26.10	23.10	
EVL (Y/N)			1.00
Yes	6.50	5.80	
No	93.50	100.00	
SRL (Y/N)			0.59
Yes	13.00	9.60	
No	87.00	90.40	
Infection (Y/N)			0.60
Yes	4.30	1.90	
No	95.70	98.10	
Calcium channel blocker (Y/N)			0.13
Yes	39.10	25.00	
No	60.90	75.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.80
Yes	15.20	13.50	
No	84.80	86.50	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.62
Yes	2.20	5.80	
No	97.80	94.60	
MMF/MPS (mg/day)	952.17 ± 636.27	946.92 ± 646.49	0.96
Steroids (mg/day)	5.05 ± 0.83	5.14 ± 1.35	1.00
Steroids (mg/kg/day)	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.42
EVL (mg/day)	0.09 ± 0.35	0.10 ± 0.41	0.90
SRL (mg/day)	0.11 ± 0.31	0.06 ± 0.22	0.76
BUN (mg/dL)	19.73 ± 6.65	21.24 ± 7.77	0.40
S _{Cr} (mg/dL)	1.34 ± 0.37	1.33 ± 0.40	0.59

AST (U/L)	24.98 ± 12.90	24.12 ± 9.16	0.79
ALT (U/L)	27.57 ± 25.97	24.44 ± 17.09	0.90
GGT (U/L)	35.20 ± 38.59	55.46 ± 109.68	0.44
ALP (U/L)	161.26 ± 114.01	194.62 ± 130.79	0.12
Total bilirubin (mg/dL)	0.59 ± 0.22	0.56 ± 0.28	0.42
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.05	0.12 ± 0.07	0.50
Albumin (g/dL)	4.59 ± 0.35	4.52 ± 0.31	0.17
Total protein (g/dL)	6.94 ± 0.50	6.77 ± 0.39	0.03
Hemoglobin (g/dL)	12.53 ± 1.82	12.01 ± 1.72	0.13
Hematocrit (%)	38.89 ± 4.89	37.17 ± 4.89	0.09
INR	0.99 ± 0.06	0.97 ± 0.07	0.10

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

* Independent *t*-test or Mann-Whitney U test, Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; EVL, everolimus; SRL, sirolimus

表 21 Comparison between CYP3A5 expressers and nonexpressers (6 months post-op)

6 months post-op	CYP3A5 expressers	CYP3A5 nonexpressers	<i>P</i> value*
	(*1/*1 & *1/*3) (N = 46)	(*3/*3) (N = 52)	
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.00 ± 0.47	2.28 ± 1.00	0.00
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	54.23 ± 22.49	123.75 ± 54.50	0.00
MMF.MPS (Y/N)			0.38
Yes	80.40	76.90	
No	19.60	23.10	
EVL (Y/N)			1.00
Yes	8.70	5.80	
No	91.30	94.20	
SRL (Y/N)			0.71
Yes	15.20	9.60	
No	84.80	90.40	
Calcium channel blocker (Y/N)			0.49
Yes	32.60	26.90	
No	67.40	73.10	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.71
Yes	15.20	11.50	
No	84.80	88.50	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.49
Yes	4.30	3.80	
No	95.70	96.20	
MMF/MPS (mg/day)	925.65 ± 581.26	907.31 ± 624.42	0.99
Steroids (mg/day)	4.54 ± 1.37	4.23 ± 1.17	0.28
Steroids (mg/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.66
EVL (mg/day)	0.09 ± 0.30	0.06 ± 0.26	0.58
SRL (mg/day)	0.12 ± 0.30	0.06 ± 0.22	0.38
BUN (mg/dL)	19.16 ± 5.61	21.39 ± 8.21	0.20
S _{Cr} (mg/dL)	1.31 ± 0.46	1.30 ± 0.47	0.91
AST (U/L)	23.80 ± 10.87	21.65 ± 7.27	0.45
ALT (U/L)	24.93 ± 20.06	20.98 ± 13.64	0.64
GGT (U/L)	30.65 ± 28.32	49.71 ± 112.42	0.42

ALP (U/L)	179.13 ± 145.58	205.77 ± 197.59	0.39
Total bilirubin (mg/dL)	0.68 ± 0.29	0.70 ± 0.32	0.73
Direct bilirubin (mg/dL)	0.15 ± 0.08	0.17 ± 0.14	0.96
Albumin (g/dL)	4.57 ± 0.28	4.55 ± 0.27	0.79
Total protein (g/dL)	7.04 ± 0.62	6.87 ± 0.39	0.42
Hemoglobin (g/dL)	12.70 ± 2.00	12.62 ± 1.74	0.83
Hematocrit (%)	39.26 ± 5.30	39.24 ± 4.89	0.98
INR	0.99 ± 0.07	0.97 ± 0.07	0.15

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

* Independent *t*-test or Mann-Whitney U test, Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; EVL, everolimus; SRL, sirolimus

表 22 Comparison between MPS and EVL (on discharge)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MPS/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone

On discharge	MPS	EVL	p-value
MPS/Prograf/prednisolone (N = 15) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.11 ± 0.65	1.22 ± 1.59	0.27 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	58.45 ± 32.09	70.00 ± 91.11	0.30 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.11 ± 0.65	1.22 ± 1.59	0.81 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	58.45 ± 32.09	70.00 ± 91.11	0.77 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.34 ^c
CC	46.70	16.70	
CT/TT	53.30	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			0.53 ^c
CC	20.00	0.00	
CT/TT	80.00	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.53 ^c
GG	20.00	0.00	
AT/GT/AG/TT	80.00	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			1.00 ^c
GG	53.30	50.00	
GA/AA	46.70	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	53.30	50.00	
GG	46.70	50.00	
<i>POR*28</i>			0.66 ^c
CC	53.30	66.70	
CT/TT	46.70	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	93.30	100.00	
CT/CC	6.70	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	6.30	0.00	
No	93.30	100.00	
HCV (Y/N)			0.29 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.33 ^c
Female	66.70	33.30	
Male	33.30	66.70	
Transplant age (yr)	46.07 ± 9.54	39.33 ± 15.19	0.35 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.64 ^c
Yes	46.70	66.70	
No	53.30	33.30	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.28 ^c
Yes	26.70	0.00	
No	73.30	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.64 ^c
Yes	53.30	33.30	
No	46.70	66.70	
Steroids (mg/day)	19.00 ± 2.07	20.00 ± 0.00	0.52 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.36 ± 0.07	0.35 ± 0.03	0.87 ^b
BUN (mg/dL)	29.48 ± 18.73	23.65 ± 8.74	0.52 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.51 ± 1.32	1.52 ± 0.68	0.34 ^a
AST (U/L)	24.40 ± 14.27	28.67 ± 17.86	0.57 ^b
ALT (U/L)	72.93 ± 92.60	82.17 ± 98.60	0.97 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.45 ± 0.15	0.35 ± 0.06	0.12 ^b
Direct bilirubin (mg/dL)	0.10 ± 0.04	0.08 ± 0.01	0.13 ^a
Albumin (g/dL)	3.58 ± 0.42	3.65 ± 0.24	0.71 ^b
Total protein (g/dL)	6.45 ± 0.68	5.92 ± 0.62	0.18 ^a
Hemoglobin (g/dL)	9.57 ± 1.35	9.58 ± 1.80	0.99 ^b
Hematocrit (%)	29.29 ± 4.21	29.07 ± 5.09	0.92 ^b
INR	0.97 ± 0.08	0.95 ± 0.04	0.47 ^b

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 23 Comparison between MPS and EVL (3 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MPS/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone

3 months post-op	MPS	EVL	p-value
MPS/Prograf/prednisolone (N = 19) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.61 ± 0.82	1.33 ± 0.62	0.51 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	89.87 ± 49.82	76.48 ± 36.80	0.56 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.61 ± 0.82	1.33 ± 0.62	0.46 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	89.87 ± 49.82	76.48 ± 36.80	0.55 ^b
<i>ABCB1</i> (C3435T)			0.62 ^c
CC	36.80	16.70	
CT/TT	63.20	83.30	
<i>ABCB1</i> (C1236T)			0.55 ^c
CC	15.80	0.00	
CT/TT	84.20	100.00	
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)			0.54 ^c
GG	21.10	0.00	
AT/GT/AG/TT	78.90	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			1.00 ^c
GG	52.60	50.00	
GA/AA	47.40	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	40.10	50.00	
GG	59.90	50.00	
<i>POR*28</i>			0.66 ^c
CC	52.60	66.70	
CT/TT	47.40	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	89.50	100.00	
CT/CC	10.50	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	5.30	0.00	
No	94.70	100.00	
HCV (Y/N)			0.24 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.38 ^c
Female	57.90	33.30	
Male	42.10	66.70	
Transplant age (yr)	48.84 ± 10.63	39.33 ± 15.19	0.10 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.63 ^c
Yes	31.60	50.00	
No	68.40	50.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.29 ^c
Yes	26.30	0.00	
No	73.70	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.55 ^c
Yes	15.80	0.00	
No	84.20	100.00	
Steroids (mg/day)	5.00 ± 1.44	5.00 ± 0.00	0.88 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.88 ^a
BUN (mg/dL)	22.61 ± 9.16	20.68 ± 4.82	0.63 ^b
S _{Cr} (mg/dL)	1.35 ± 0.53	1.50 ± 0.41	0.54 ^b
AST (U/L)	26.53 ± 13.20	22.33 ± 5.20	0.64 ^a
ALT (U/L)	31.89 ± 20.65	20.17 ± 6.65	0.12 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.61 ± 0.25	0.44 ± 0.08	0.18 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.02	0.06 ^a
Albumin (g/dL)	4.45 ± 0.43	4.72 ± 0.34	0.18 ^b
Total protein (g/dL)	6.83 ± 0.46	7.07 ± 0.37	0.27 ^b
Hemoglobin (g/dL)	11.90 ± 1.94	12.28 ± 1.66	0.67 ^b
Hematocrit (%)	37.00 ± 5.53	37.92 ± 3.54	0.71 ^b
INR	0.98 ± 0.08	0.95 ± 0.04	0.56 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 24 Comparison between MPS and EVL (6 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MPS/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone

6 months post-op	MPS	EVL	p-value
MPS/Prograf/prednisolone (N = 23) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.63 ± 0.87	1.11 ± 0.27	0.02^b
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	88.37 ± 44.98	62.78 ± 13.35	0.03^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.63 ^c
CC	34.80	16.70	
CT/TT	65.20	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	13.00	0.00	
CT/TT	87.00	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.55 ^c
GG	21.70	0.00	
AT/GT/AG/TT	78.30	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			1.00 ^c
GG	43.50	50.00	
GA/AA	56.50	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			0.67 ^c
AA/AG	39.10	50.00	
GG	60.90	50.00	
<i>POR*28</i>			0.66 ^c
CC	52.20	66.70	
CT/TT	47.80	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	87.00	100.00	
CT/CC	13.00	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.30	0.00	
No	95.70	100.00	
HCV (Y/N)			0.21 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	
Sex (M/F)			0.39 ^c
Female	56.50	33.30	

Male	43.50	66.70	
Transplant age (yr)	46.78 ± 11.93	40.67 ± 13.34	0.28 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.67 ^c
Yes	39.10	50.00	
No	60.90	50.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	17.40	16.70	
No	82.60	83.30	
Proton pump inhibitors (Y/N)			1.00 ^c
Yes	13.00	16.70	
No	87.00	83.30	
Steroids (mg/day)	4.30 ± 1.21	4.17 ± 1.29	0.85 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.58 ^b
BUN (mg/dL)	21.34 ± 9.37	19.55 ± 4.54	0.90 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.36 ± 0.66	1.27 ± 0.28	1.00 ^a
AST (U/L)	23.39 ± 8.76	23.67 ± 5.96	0.66 ^a
ALT (U/L)	26.52 ± 16.65	21.17 ± 5.71	0.69 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.65 ± 0.24	0.52 ± 0.15	0.33 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.14 ± 0.07	0.09 ± 0.04	0.06 ^a
Albumin (g/dL)	4.55 ± 0.27	4.55 ± 0.29	0.98 ^b
Total protein (g/dL)	6.91 ± 0.46	7.08 ± 0.49	0.44 ^b
Hemoglobin (g/dL)	12.85 ± 1.27	12.95 ± 2.22	0.92 ^b
Hematocrit (%)	39.87 ± 3.70	39.50 ± 6.29	0.85 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.96 ± 0.03	0.51 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 25 Comparison between MMF and EVL (on discharge)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone

On discharge	MMF	EVL	p-value
MMF/Prograf/prednisolone (N = 52) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.44 ± 1.25	1.22 ± 1.59	0.09 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	77.93 ± 67.03	70.00 ± 91.11	0.10 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.44 ± 1.25	1.22 ± 1.59	0.69 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	77.93 ± 67.03	70.00 ± 91.11	0.79 ^b
<i>ABCB1</i> (C3435T)			0.39 ^c
CC	40.40	16.70	
CT/TT	59.60	83.30	
<i>ABCB1</i> (C1236T)			1.00 ^c
CC	9.60	0.00	
CT/TT	90.40	100.00	
<i>ABCB1</i> (G2677T/A)			0.32 ^c
GG	28.80	0.00	
AT/GT/AG/TT	71.20	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.68 ^c
GG	59.60	50.00	
GA/AA	40.40	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	42.30	50.00	
GG	57.70	50.00	
<i>POR*28</i>			0.20 ^c
CC	36.50	66.70	
CT/TT	63.50	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.30	100.00	
CT/CC	7.70	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	3.80	0.00	
No	96.20	100.00	
HCV (Y/N)			0.10 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.39 ^c
Female	57.70	33.30	
Male	42.30	66.70	
Transplant age (yr)	41.25 ± 11.92	39.33 ± 15.19	0.72 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			1.00 ^c
Yes	57.70	66.70	
No	42.30	33.30	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	11.50	0.00	
No	88.50	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.62 ^c
Yes	23.10	33.30	
No	76.90	66.70	
Steroids (mg/day)	19.52 ± 2.85	20.00 ± 0.00	0.83 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.36 ± 0.07	0.35 ± 0.03	0.27 ^a
BUN (mg/dL)	28.18 ± 13.21	23.65 ± 8.74	0.35 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.30 ± 0.47	1.52 ± 0.68	0.45 ^a
AST (U/L)	27.48 ± 20.13	28.67 ± 17.86	0.89 ^a
ALT (U/L)	60.90 ± 75.62	82.17 ± 98.60	0.72 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.53 ± 0.21	0.35 ± 0.06	0.04^b
Direct bilirubin (mg/dL)	0.13 ± 0.09	0.08 ± 0.01	0.10 ^a
Albumin (g/dL)	3.75 ± 0.38	3.65 ± 0.24	0.58 ^a
Total protein (g/dL)	6.20 ± 0.68	5.92 ± 0.62	0.35 ^a
Hemoglobin (g/dL)	9.61 ± 1.58	9.58 ± 1.80	0.97 ^b
Hematocrit (%)	29.18 ± 4.80	29.07 ± 5.09	0.96 ^b
INR	0.97 ± 0.08	0.95 ± 0.04	0.43 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 26 Comparison between MMF and EVL (3 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone

3 months post-op	MMF	EVL	p-value
MMF/Prograf/prednisolone (N = 48) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.74 ± 0.98	1.33 ± 0.62	0.30 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	94.14 ± 55.20	76.48 ± 36.80	0.53 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.74 ± 0.98	1.33 ± 0.62	0.33 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	94.14 ± 55.20	76.48 ± 36.80	0.45 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.40 ^c
CC	39.60	16.70	
CT/TT	60.40	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	10.40	0.00	
CT/TT	89.60	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.32 ^c
GG	27.10	0.00	
AT/GT/AG/TT	72.90	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.67 ^c
GG	62.50	50.00	
GA/AA	37.50	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	45.80	50.00	
GG	54.20	50.00	
<i>POR*28</i>			0.21 ^c
CC	37.50	66.70	
CT/TT	62.50	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	93.80	100.00	
CT/CC	6.20	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.20	0.00	
No	95.80	100.00	
HCV (Y/N)			0.11 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.39 ^c
Female	58.30	33.30	
Male	41.70	66.70	
Transplant age (yr)	40.04 ± 11.30	39.33 ± 15.19	0.89 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.35 ^c
Yes	27.10	50.00	
No	72.90	50.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	12.50	0.00	
No	87.50	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.20	0.00	
No	95.80	100.00	
Steroids (mg/day)	5.00 ± 0.89	5.00 ± 0.00	0.95 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.23 ^a
BUN (mg/dL)	19.46 ± 5.87	20.68 ± 4.82	0.63 ^b
S _{Cr} (mg/dL)	1.30 ± 0.34	1.50 ± 0.41	0.26 ^a
AST (U/L)	23.54 ± 12.00	22.33 ± 5.20	0.64 ^a
ALT (U/L)	24.54 ± 24.79	20.17 ± 6.65	0.44 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.58 ± 0.26	0.44 ± 0.08	0.07 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.02	0.06 ^a
Albumin (g/dL)	4.52 ± 0.28	4.72 ± 0.34	0.29 ^a
Total protein (g/dL)	6.81 ± 0.45	7.07 ± 0.37	0.12 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.15 ± 1.62	12.28 ± 1.66	0.85 ^b
Hematocrit (%)	37.93 ± 4.58	37.92 ± 3.54	1.00 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.95 ± 0.04	0.37 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 27 Comparison between MMF and EVL (6 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone

6 months post-op	MMF	EVL	p-value
MMF/Prograf/prednisolone (N = 45) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.91 ± 1.23	1.11 ± 0.27	0.11 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	103.38 ± 67.50	62.78 ± 13.35	0.20 ^a
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.91 ± 1.23	1.11 ± 0.27	0.00^b
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	103.38 ± 67.50	62.78 ± 13.35	0.00^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.38 ^c
CC	44.40	16.70	
CT/TT	55.60	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	11.10	0.00	
CT/TT	88.90	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.32 ^c
GG	26.70	0.00	
AT/GT/AG/TT	73.30	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.68 ^c
GG	60.00	50.00	
GA/AA	40.00	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	48.90	50.00	
GG	51.10	50.00	
<i>POR*28</i>			0.38 ^c
CC	40.00	66.70	
CT/TT	60.00	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	95.60	100.00	
CT/CC	4.40	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.40	0.00	
No	95.60	100.00	
HCV (Y/N)			0.12 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.40 ^c
Female	55.60	33.30	
Male	44.40	66.70	
Transplant age (yr)	40.49 ± 11.54	40.67 ± 13.34	0.97 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.34 ^c
Yes	26.70	50.00	
No	73.30	50.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	15.60	16.70	
No	84.40	83.30	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.12 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	
Steroids (mg/day)	4.39 ± 1.43	4.17 ± 1.29	0.83 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.35 ^a
BUN (mg/dL)	20.92 ± 7.29	19.55 ± 4.54	0.66 ^b
S _{Cr} (mg/dL)	1.32 ± 0.42	1.27 ± 0.28	0.99 ^a
AST (U/L)	22.13 ± 11.08	23.67 ± 5.96	0.21 ^a
ALT (U/L)	22.11 ± 20.33	21.17 ± 5.71	0.19 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.74 ± 0.33	0.52 ± 0.15	0.12 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.19 ± 0.14	0.09 ± 0.04	0.01^a
Albumin (g/dL)	4.57 ± 0.26	4.55 ± 0.29	0.85 ^a
Total protein (g/dL)	6.96 ± 0.57	7.08 ± 0.49	0.54 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.33 ± 1.92	12.95 ± 2.22	0.47 ^b
Hematocrit (%)	38.46 ± 5.39	39.50 ± 6.29	0.66 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.96 ± 0.03	0.52 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 28 Comparison between MMF/MPS and EVL (on discharge)

Comparison of tacrolimus C ₀ to dose ratio between MMF or MPS/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone			
On discharge	MMF/MPS	EVL	p-value
MMF or MPS/Prograf/prednisolone (N = 67) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.37 ± 1.14	1.22 ± 1.59	0.10 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	73.57 ± 61.30	70.00 ± 91.11	0.11 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.37 ± 1.14	1.22 ± 1.59	0.77 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	73.57 ± 61.30	70.00 ± 91.11	0.90 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.39 ^c
CC	41.80	16.70	
CT/TT	58.20	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	11.90	0.00	
CT/TT	88.10	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.33 ^c
GG	26.90	0.00	
AT/GT/AG/TT	73.10	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.69 ^c
GG	58.20	50.00	
GA/AA	41.80	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	44.80	50.00	
GG	55.20	50.00	
<i>POR*28</i>			0.39 ^c
CC	40.30	66.70	
CT/TT	59.70	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.50	100.00	
CT/CC	7.50	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.50	0.00	
No	95.50	100.00	
HCV (Y/N)			0.08 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.39 ^c
Female	59.70	33.30	
Male	40.30	66.70	
Transplant age (yr)	42.33 ± 11.54	39.33 ± 15.19	0.56 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.69 ^c
Yes	55.20	66.70	
No	44.80	33.30	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.59 ^c
Yes	14.90	0.00	
No	85.10	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			1.00 ^c
Yes	29.90	33.30	
No	70.10	66.70	
Steroids (mg/day)	19.40 ± 2.69	20.00 ± 0.00	0.51 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.36 ± 0.07	0.35 ± 0.03	0.30 ^a
BUN (mg/dL)	28.47 ± 14.48	23.65 ± 8.74	0.36 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.35 ± 0.74	1.52 ± 0.68	0.38 ^a
AST (U/L)	26.79 ± 18.92	28.67 ± 17.86	0.81 ^a
ALT (U/L)	63.60 ± 79.14	82.17 ± 98.60	0.78 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.51 ± 0.20	0.35 ± 0.06	0.01^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.09	0.08 ± 0.01	0.09 ^a
Albumin (g/dL)	3.71 ± 0.39	3.65 ± 0.24	0.70 ^a
Total protein (g/dL)	6.25 ± 0.68	5.92 ± 0.62	0.27 ^a
Hemoglobin (g/dL)	9.60 ± 1.52	9.58 ± 1.80	0.81 ^a
Hematocrit (%)	29.20 ± 4.64	29.07 ± 5.09	0.95 ^b
INR	0.97 ± 0.08	0.95 ± 0.04	0.40 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 29 Comparison between MMF/MPS and EVL (3 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF or MPS/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone			
3 months post-op	MMF/MPS	EVL	p-value
MMF or MPS/Prograf/prednisolone (N = 67) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.70 ± 0.93	1.33 ± 0.62	0.32 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	92.93 ± 53.39	76.48 ± 36.80	0.50 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.70 ± 0.93	1.33 ± 0.62	0.35 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	92.93 ± 53.39	76.48 ± 36.80	0.46 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.40 ^c
CC	38.80	16.70	
CT/TT	61.20	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	11.90	0.00	
CT/TT	88.10	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.33 ^c
GG	25.40	0.00	
AT/GT/AG/TT	74.60	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.69 ^c
GG	59.70	50.00	
GA/AA	40.30	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	44.80	50.00	
GG	55.20	50.00	
<i>POR*28</i>			0.39 ^c
CC	41.80	66.70	
CT/TT	58.20	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.50	100.00	
CT/CC	7.50	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.50	0.00	
No	95.50	100.00	
HCV (Y/N)			0.08 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.39 ^c
Female	58.20	33.30	
Male	41.80	66.70	
Transplant age (yr)	42.54 ± 11.74	39.33 ± 15.19	0.53 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.39 ^c
Yes	31.30	50.00	
No	68.70	50.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.58 ^c
Yes	16.40	0.00	
No	83.60	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			1.00 ^c
Yes	6.00	0.00	
No	94.00	100.00	
Steroids (mg/day)	5.00 ± 1.07	5.00 ± 0.00	0.80 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.34 ^a
BUN (mg/dL)	20.35 ± 7.03	20.68 ± 4.82	0.64 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.31 ± 0.40	1.50 ± 0.41	0.23 ^a
AST (U/L)	24.39 ± 12.33	22.33 ± 5.20	0.84 ^a
ALT (U/L)	26.63 ± 23.77	20.17 ± 6.65	0.94 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.59 ± 0.26	0.44 ± 0.08	0.08 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.02	0.05^a
Albumin (g/dL)	4.50 ± 0.33	4.72 ± 0.34	0.28 ^a
Total protein (g/dL)	6.81 ± 0.45	7.07 ± 0.37	0.14 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.08 ± 1.70	12.28 ± 1.66	0.78 ^b
Hematocrit (%)	37.66 ± 4.84	37.92 ± 3.54	0.90 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.95 ± 0.04	0.38 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 30 Comparison between MMF/MPS and EVL (6 months post-op)

Comparison of tacrolimus C ₀ to dose ratio between MMF or MPS/Prograf/prednisolone and EVL/Prograf/prednisolone 6 months post-op			
6 months post-op	MMF/MPS	EVL	p-value
MMF or MPS/Prograf/prednisolone (N = 68) vs. EVL/Prograf/prednisolone (N = 6)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.81 ± 1.12	1.11 ± 0.27	0.11 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	98.31 ± 60.89	62.78 ± 13.35	0.19 ^a
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.81 ± 1.12	1.11 ± 0.27	0.00^b
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	98.31 ± 60.89	62.78 ± 13.35	0.00^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.39 ^c
CC	41.20	16.70	
CT/TT	58.80	83.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	11.80	0.00	
CT/TT	88.20	100.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.33 ^c
GG	25.00	0.00	
AT/GT/AG/TT	75.00	100.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.69 ^c
GG	58.80	50.00	
GA/AA	41.20	50.00	
<i>CYP3A5*3</i>			1.00 ^c
AA/AG	45.60	50.00	
GG	54.40	50.00	
<i>POR*28</i>			0.40 ^c
CC	44.10	66.70	
CT/TT	55.90	33.30	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.60	100.00	
CT/CC	7.40	0.00	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.40	0.00	
No	95.60	100.00	
HCV (Y/N)			0.08 ^c
Yes	0.00	16.70	
No	100.00	83.30	

Sex (M/F)			0.40 ^c
Female	55.90	33.30	
Male	44.10	66.70	
Transplant age (yr)	42.62 ± 11.96	40.67 ± 13.34	0.71 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.38 ^c
Yes	30.90	50.00	
No	69.10	50.00	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	16.20	16.70	
No	83.80	83.30	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.29 ^c
Yes	4.40	16.70	
No	95.60	83.30	
Steroids (mg/day)	4.36 ± 1.35	4.17 ± 1.29	0.77 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.36 ^a
BUN (mg/dL)	21.06 ± 7.99	19.55 ± 4.54	0.89 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.33 ± 0.51	1.27 ± 0.28	1.00 ^a
AST (U/L)	22.56 ± 10.31	23.67 ± 5.96	0.30 ^a
ALT (U/L)	23.60 ± 19.16	21.17 ± 5.71	0.45 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.71 ± 0.31	0.52 ± 0.15	0.15 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.17 ± 0.12	0.09 ± 0.04	0.02^a
Albumin (g/dL)	4.56 ± 0.26	4.55 ± 0.29	0.70 ^a
Total protein (g/dL)	6.94 ± 0.53	7.08 ± 0.49	0.51 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.51 ± 1.74	12.95 ± 2.22	0.56 ^b
Hematocrit (%)	38.93 ± 4.90	39.50 ± 6.29	0.79 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.96 ± 0.03	0.48 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test


^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

表 31 Comparison between MMF and MPS (on discharge)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF/Prograf/prednisolone and MPS/Prograf/prednisolone

On discharge	MMF	MPS	p-value
MMF/Prograf/prednisolone (N = 52) vs. MPS/Prograf/prednisolone (N = 15)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.44 ± 1.25	1.11 ± 0.65	0.36 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	77.93 ± 67.03	58.45 ± 32.09	0.38 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.44 ± 1.25	1.11 ± 0.65	0.32 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	77.93 ± 67.03	58.45 ± 32.09	0.28 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.66 ^c
CC	40.40	46.70	
CT/TT	59.60	53.30	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			0.37 ^c
CC	9.60	20.00	
CT/TT	90.40	80.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.74 ^c
GG	28.80	20.00	
AT/GT/AG/TT	71.20	80.00	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.66 ^c
GG	59.60	53.30	
GA/AA	40.40	46.70	
<i>CYP3A5*3</i>			0.45 ^c
AA/AG	42.30	53.30	
GG	57.70	46.70	
<i>POR*28</i>			0.24 ^c
CC	36.50	53.30	
CT/TT	63.50	46.70	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.30	93.30	
CT/CC	7.70	6.70	
HBV (Y/N)			0.54 ^c
Yes	3.80	6.70	
No	96.20	93.30	
HCV (Y/N)			
Yes	0.00	0.00	
No	100.00	100.00	



Sex (M/F)			0.53 ^c
Female	57.70	66.70	
Male	42.30	33.30	
Transplant age (yr)	41.25 ± 11.92	46.07 ± 9.54	0.16 ^b
Posttransplant days	15.00 ± 7.85	14.60 ± 3.68	0.85 ^a
Infection (Y/N)			1.00 ^c
Yes	13.50	13.30	
No	86.50	86.70	
Calcium channel blocker (Y/N)			0.45 ^c
Yes	57.70	46.70	
No	42.30	53.30	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.21 ^c
Yes	11.50	26.70	
No	88.50	73.30	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.05 ^c
Yes	23.10	53.30	
No	76.90	46.70	
Steroids (mg/day)	19.52 ± 2.85	19.00 ± 2.07	0.51 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.72 ^a
BUN (mg/dL)	28.18 ± 13.21	29.48 ± 18.73	0.76 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.30 ± 0.47	1.51 ± 1.31	0.57 ^a
AST (U/L)	27.48 ± 20.13	24.40 ± 14.27	0.58 ^a
ALT (U/L)	60.90 ± 75.62	72.93 ± 92.60	0.61 ^a
GGT (U/L)	57.27 ± 92.40	64.00 ± 123.37	0.82 ^a
ALP (U/L)	153.50 ± 130.42	148.53 ± 85.65	0.89 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.53 ± 0.21	0.45 ± 0.15	0.10 ^b
Direct bilirubin (mg/dL)	0.13 ± 0.09	0.10 ± 0.04	0.31 ^a
Albumin (g/dL)	3.75 ± 0.38	3.58 ± 0.42	0.14 ^a
Total protein (g/dL)	6.20 ± 0.68	6.45 ± 0.68	0.25 ^b
Hemoglobin (g/dL)	9.61 ± 1.58	9.57 ± 1.35	0.85 ^b
Hematocrit (%)	29.18 ± 4.80	29.29 ± 4.21	0.82 ^b
INR	0.97 ± 0.08	0.97 ± 0.08	0.99 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

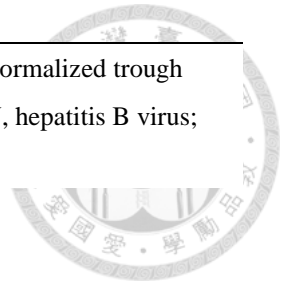


表 32 Comparison between MMF and MPS (3 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF/Prograf/prednisolone and MPS/Prograf/prednisolone

3 months post-op	MMF	MPS	p-value
MMF/Prograf/prednisolone (N = 48) vs. MPS/Prograf/prednisolone (N = 19)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.74 ± 0.98	1.61 ± 0.82	0.67 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	94.14 ± 55.20	89.87 ± 49.82	0.88 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.74 ± 0.98	1.61 ± 0.82	0.62 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	94.14 ± 55.20	89.87 ± 49.82	0.77 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.84 ^c
CC	39.60	36.80	
CT/TT	60.40	63.20	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			0.68 ^c
CC	10.40	15.80	
CT/TT	89.60	84.20	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.76 ^c
GG	27.10	21.10	
AT/GT/AG/TT	72.90	78.90	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.46 ^c
GG	62.50	52.60	
GA/AA	37.50	47.40	
<i>CYP3A5*3</i>			0.78 ^c
AA/AG	45.80	42.10	
GG	54.20	57.90	
<i>POR*28</i>			0.26 ^c
CC	37.50	52.60	
CT/TT	62.50	47.40	
<i>CYP3A4*18B</i>			0.62 ^c
TT	93.80	89.50	
CT/CC	6.20	10.50	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.20	5.30	
No	95.80	94.70	
HCV (Y/N)			
Yes	0.00	0.00	
No	100.00	100.00	

Sex (M/F)			0.97 ^c
Female	58.30	57.90	
Male	41.70	42.10	
Transplant age (yr)	40.04 ± 11.30	48.84 ± 10.63	0.01^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.98 ^c
Yes	31.20	31.60	
No	68.80	68.40	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.27 ^c
Yes	12.50	26.30	
No	87.50	73.70	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.07 ^c
Yes	2.10	15.80	
No	97.90	84.20	
Steroids (mg/day)	5.00 ± 0.89	5.00 ± 1.44	0.68 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.39 ^a
BUN (mg/dL)	19.46 ± 5.87	22.61 ± 9.16	0.10 ^b
S _{Cr} (mg/dL)	1.30 ± 0.34	1.35 ± 0.53	0.98 ^a
AST (U/L)	23.54 ± 12.00	26.53 ± 13.20	0.26 ^a
ALT (U/L)	24.54 ± 24.79	31.89 ± 20.65	0.01^a
GGT (U/L)	50.44 ± 96.75	56.95 ± 102.51	0.55 ^a
ALP (U/L)	203.46 ± 148.86	182.84 ± 92.39	0.93 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.58 ± 0.26	0.61 ± 0.25	0.96 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.06	0.12 ± 0.06	0.93 ^a
Albumin (g/dL)	4.52 ± 0.28	4.45 ± 0.43	0.88 ^a
Total protein (g/dL)	6.81 ± 0.45	6.83 ± 0.46	0.67 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.15 ± 1.62	11.90 ± 1.94	0.59 ^b
Hematocrit (%)	37.93 ± 4.58	37.00 ± 5.53	0.49 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.98 ± 0.08	0.68 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus



表 33 Comparison between MMF and MPS (6 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF/Prograf/prednisolone and MPS/Prograf/prednisolone

6 months post-op	MMF	MPS	p-value
MMF/Prograf/prednisolone (N = 45) vs. MPS/Prograf/prednisolone (N = 23)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.91 ± 1.23	1.63 ± 0.87	0.57 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	103.38 ± 67.50	88.37 ± 44.98	0.73 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.91 ± 1.23	1.63 ± 0.87	0.33 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	103.38 ± 67.50	88.37 ± 44.98	0.34 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.44 ^c
CC	44.40	34.80	
CT/TT	55.60	65.20	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	11.10	13.00	
CT/TT	88.90	87.00	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.66 ^c
GG	26.70	21.70	
AT/GT/AG/TT	73.30	78.30	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.78 ^c
GG	60.00	56.50	
GA/AA	40.00	43.50	
<i>CYP3A5*3</i>			0.45 ^c
AA/AG	48.90	39.10	
GG	51.10	60.90	
<i>POR*28</i>			0.34 ^c
CC	40.00	52.20	
CT/TT	60.00	47.80	
<i>CYP3A4*18B</i>			0.33 ^c
TT	95.60	87.00	
CT/CC	4.40	13.00	
HBV (Y/N)			0.99 ^c
Yes	4.40	4.30	
No	95.60	95.70	
HCV (Y/N)			
Yes	0.00	0.00	
No	100.00	100.00	

Sex (M/F)			0.94 ^c
Female	55.60	56.50	
Male	44.40	43.50	
Transplant age (yr)	40.49 ± 11.54	46.78 ± 11.93	0.04^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.29 ^c
Yes	27.70	39.10	
No	73.30	60.90	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	15.60	17.40	
No	84.40	82.60	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.04^c
Yes	0.00	13.00	
No	100.00	87.00	
Steroids (mg/day)	4.39 ± 1.43	4.30 ± 1.21	0.77 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.28 ^a
BUN (mg/dL)	20.92 ± 7.29	21.34 ± 9.37	0.89 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.32 ± 0.42	1.36 ± 0.66	0.75 ^a
AST (U/L)	22.13 ± 11.08	23.39 ± 8.76	0.22 ^a
ALT (U/L)	22.11 ± 20.33	26.52 ± 16.65	0.02^a
GGT (U/L)	45.40 ± 101.95	47.26 ± 93.71	0.70 ^a
ALP (U/L)	225.62 ± 220.68	198.61 ± 125.38	0.94 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.74 ± 0.33	0.65 ± 0.24	0.41 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.19 ± 0.14	0.14 ± 0.07	0.19 ^a
Albumin (g/dL)	4.57 ± 0.26	4.55 ± 0.27	0.72 ^b
Total protein (g/dL)	6.96 ± 0.57	6.91 ± 0.46	0.93 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.33 ± 1.92	12.85 ± 1.27	0.19 ^b
Hematocrit (%)	38.46 ± 5.39	39.87 ± 3.70	0.27 ^b
INR	0.98 ± 0.07	0.98 ± 0.07	1.00 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus



表 34 Comparison between MMF/MPS user and non-user (on discharge)

Comparison of tacrolimus C ₀ to dose ratio between MMF or MPS/Prograf/prednisolone and Prograf/prednisolone			
On discharge	MMF/MPS	No MMF/MPS	p-value
MMF or MPS/Prograf/prednisolone (N = 67) vs. Prograf/prednisolone (N = 17)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.37 ± 1.14	0.86 ± 0.32	0.05 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	73.57 ± 61.30	49.17 ± 19.84	0.16 ^a
dnC₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.37 ± 1.14	0.86 ± 0.32	0.00^b
dnC₀/DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	73.57 ± 61.30	49.17 ± 19.84	0.01^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.70 ^c
CC	41.80	47.10	
CT/TT	58.20	52.90	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			1.00 ^c
CC	11.90	11.80	
CT/TT	88.10	88.20	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.54 ^c
GG	26.90	17.60	
AT/GT/AG/TT	73.10	82.40	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.70 ^c
GG	58.20	52.90	
GA/AA	41.80	47.10	
<i>CYP3A5*3</i>			0.30 ^c
AA/AG	44.80	58.80	
GG	55.20	41.20	
<i>POR*28</i>			0.41 ^c
CC	40.30	29.40	
CT/TT	59.70	70.60	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.50	94.10	
CT/CC	7.50	5.90	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.50	0.00	
No	95.50	100.00	
HCV (Y/N)			
Yes	0.00	0.00	
No	100.00	100.00	

Sex (M/F)			0.17 ^c
Female	57.70	41.20	
Male	40.30	58.80	
Transplant age (yr)	42.33 ± 11.54	43.59 ± 12.43	0.69 ^b
Posttransplant days	14.91 ± 7.11	12.41 ± 2.37	0.30 ^a
Infection (Y/N)			0.68 ^c
Yes	13.40	5.90	
No	86.60	94.10	
Calcium channel blocker (Y/N)			0.55 ^c
Yes	55.20	47.10	
No	44.80	52.90	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.45 ^c
Yes	14.90	5.90	
No	85.10	94.10	
Proton pump inhibitors (Y/N)			0.77 ^c
Yes	29.90	23.50	
No	70.10	76.50	
Steroids (mg/day)	19.40 ± 2.69	20.00 ± 0.00	0.27 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.04	0.29 ^a
BUN (mg/dL)	28.47 ± 14.48	29.26 ± 10.04	0.35 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.35 ± 0.74	1.36 ± 0.42	0.37 ^a
AST (U/L)	26.79 ± 18.92	22.65 ± 13.70	0.56 ^a
ALT (U/L)	63.60 ± 79.14	57.59 ± 57.53	0.62 ^a
GGT (U/L)	58.78 ± 99.16	53.65 ± 92.93	0.92 ^a
ALP (U/L)	152.39 ± 121.26	137.12 ± 98.62	0.82 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.51 ± 0.20	0.55 ± 0.17	0.33 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.09	0.14 ± 0.07	0.13 ^a
Albumin (g/dL)	3.71 ± 0.39	3.74 ± 0.45	0.59 ^a
Total protein (g/dL)	6.25 ± 0.68	6.28 ± 0.95	0.92 ^b
Hemoglobin (g/dL)	9.60 ± 1.52	10.29 ± 1.69	0.13 ^a
Hematocrit (%)	29.20 ± 4.64	30.98 ± 5.03	0.17 ^b
INR	0.97 ± 0.08	0.95 ± 0.06	0.52 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

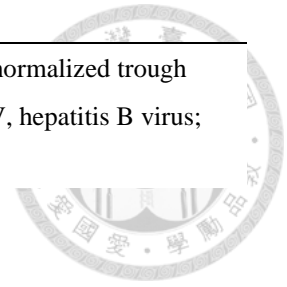


表 35 Comparison between MMF/MPS user and non-user (3 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF or MPS/Prograf/prednisolone and Prograf/prednisolone			
3 months post-op	MMF/MPS	No MMF/MPS	p-value
MMF or MPS/Prograf/prednisolone (N = 67) vs. Prograf/prednisolone (N = 14)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.70 ± 0.93	1.38 ± 0.67	0.29 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	92.93 ± 53.39	81.28 ± 41.95	0.57 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.70 ± 0.93	1.38 ± 0.67	0.23 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	92.93 ± 53.39	81.28 ± 41.95	0.45 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			0.21 ^c
CC	38.80	57.10	
CT/TT	61.20	42.90	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			0.81 ^c
CC	11.90	14.30	
CT/TT	88.10	85.70	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			0.50 ^c
GG	25.40	14.30	
AT/GT/AG/TT	74.60	85.70	
<i>CYP3A4*1G</i>			0.86 ^c
GG	59.70	57.10	
GA/AA	40.30	42.90	
<i>CYP3A5*3</i>			0.72 ^c
AA/AG	44.80	50.00	
GG	55.20	50.00	
<i>POR*28</i>			0.36 ^c
CC	41.80	28.60	
CT/TT	58.20	71.40	
<i>CYP3A4*18B</i>			0.97 ^c
TT	92.50	92.90	
CT/CC	7.50	7.10	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.50	0.00	
No	95.50	100.00	
HCV (Y/N)			
Yes	0.00	0.00	
No	100.00	100.00	

Sex (M/F)			0.04^c
Female	58.20	28.60	
Male	41.80	71.40	
Transplant age (yr)	42.54 ± 11.74	41.64 ± 12.09	0.80 ^b
Infection (Y/N)			0.44 ^c
Yes	3.00	7.10	
No	97.00	92.90	
Calcium channel blocker (Y/N)			0.54 ^c
Yes	31.30	21.40	
No	68.70	78.60	
Diabetes mellitus (Y/N)			1.00 ^c
Yes	16.40	14.30	
No	83.60	85.70	
Proton pump inhibitors (Y/N)			1.00 ^c
Yes	6.00	0.00	
No	94.00	100.00	
Steroids (mg/day)	5.00 ± 1.07	5.71 ± 1.82	0.06 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.70 ^a
BUN (mg/dL)	20.35 ± 7.03	22.05 ± 9.56	0.50 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.31 ± 0.40	1.41 ± 0.35	0.30 ^a
AST (U/L)	24.39 ± 12.33	25.14 ± 6.97	0.17 ^a
ALT (U/L)	26.63 ± 23.77	30.29 ± 20.04	0.23 ^a
GGT (U/L)	52.28 ± 97.67	42.50 ± 58.53	0.68 ^a
ALP (U/L)	197.61 ± 134.89	171.07 ± 104.33	0.58 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.59 ± 0.26	0.66 ± 0.28	0.39 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.06	0.14 ± 0.08	0.46 ^a
Albumin (g/dL)	4.50 ± 0.33	4.78 ± 0.31	0.01^a
Total protein (g/dL)	6.81 ± 0.45	7.06 ± 0.55	0.13 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.08 ± 1.70	13.58 ± 1.85	0.00^b
Hematocrit (%)	37.66 ± 4.84	40.82 ± 5.35	0.03^b
INR	0.98 ± 0.07	0.98 ± 0.06	0.79 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

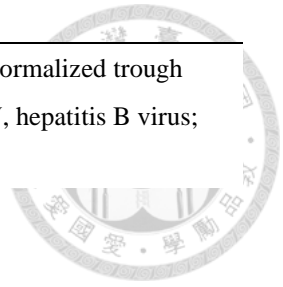


表 36 Comparison between MMF/MPS user and non-user (6 months post-op)

Comparison of tacrolimus C₀ to dose ratio between MMF or MPS/Prograf/prednisolone and Prograf/prednisolone			
6 months post-op	MMF/MPS	No MMF/MPS	p-value
MMF or MPS/Prograf/prednisolone (N = 68) vs. Prograf/prednisolone (N = 11)			
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.81 ± 1.12	1.30 ± 0.64	0.18 ^a
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	98.31 ± 60.89	76.15 ± 39.64	0.33 ^a
dnC ₀ (ng/mL)/(mg/day)	1.81 ± 1.12	1.30 ± 0.64	0.14 ^b
dnC ₀ /DW (ng/mL)/(mg/kg/day)	98.31 ± 60.89	76.15 ± 39.64	0.25 ^b
<i>ABCB1 (C3435T)</i>			1.00 ^c
CC	41.20	45.50	
CT/TT	58.80	54.50	
<i>ABCB1 (C1236T)</i>			0.62 ^c
CC	11.80	18.20	
CT/TT	88.20	81.80	
<i>ABCB1 (G2677T/A)</i>			1.00 ^c
GG	25.00	18.20	
AT/GT/AG/TT	75.00	81.80	
<i>CYP3A4*1G</i>			1.00 ^c
GG	58.80	63.60	
GA/AA	41.20	36.40	
<i>CYP3A5*3</i>			0.75 ^c
AA/AG	45.60	36.40	
GG	54.40	63.60	
<i>POR*28</i>			0.18 ^c
CC	44.10	18.20	
CT/TT	55.90	81.80	
<i>CYP3A4*18B</i>			1.00 ^c
TT	92.60	90.90	
CT/CC	7.40	9.10	
HBV (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.40	0.00	
No	95.60	100.00	
HCV (Y/N)			
Yes	0.00	0.00	
No	100.00	100.00	

Sex (M/F)			0.08 ^c
Female	55.90	27.30	
Male	44.10	72.70	
Transplant age (yr)	42.62 ± 11.96	40.27 ± 12.24	0.55 ^b
Calcium channel blocker (Y/N)			0.49 ^c
Yes	30.90	18.20	
No	69.10	81.80	
Diabetes mellitus (Y/N)			0.35 ^c
Yes	16.20	0.00	
No	83.80	100.00	
Proton pump inhibitors (Y/N)			1.00 ^c
Yes	4.40	0.00	
No	95.60	100.00	
Steroids (mg/day)	4.36 ± 1.35	4.77 ± 0.75	0.22 ^a
Steroids (mg/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.98 ^a
BUN (mg/dL)	21.06 ± 7.99	19.33 ± 5.20	0.91 ^a
S _{Cr} (mg/dL)	1.33 ± 0.51	1.35 ± 0.35	0.57 ^a
AST (U/L)	22.56 ± 10.31	25.00 ± 6.03	0.05^a
ALT (U/L)	23.60 ± 19.16	27.36 ± 13.31	0.08 ^a
GGT (U/L)	46.03 ± 98.54	36.45 ± 50.73	0.89 ^a
ALP (U/L)	216.49 ± 193.16	209.82 ± 147.28	0.76 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0.71 ± 0.31	0.83 ± 0.35	0.29 ^a
Direct bilirubin (mg/dL)	0.17 ± 0.12	0.19 ± 0.11	0.61 ^a
Albumin (g/dL)	4.56 ± 0.26	4.70 ± 0.37	0.09 ^a
Total protein (g/dL)	6.94 ± 0.53	7.17 ± 0.60	0.15 ^a
Hemoglobin (g/dL)	12.51 ± 1.74	14.03 ± 1.75	0.01^b
Hematocrit (%)	38.93 ± 4.90	42.43 ± 4.47	0.03^b
INR	0.98 ± 0.07	0.97 ± 0.07	0.88 ^a

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) whereas categorical data are expressed as percentage

^a Mann-Whitney U test

^b Independent *t*-test

^c Chi-squared test or Fisher's exact test

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; dnC₀/DW, dosing weight and dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

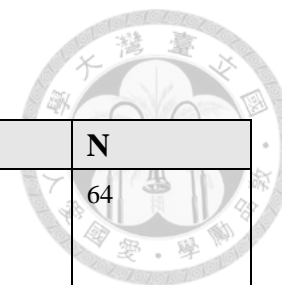
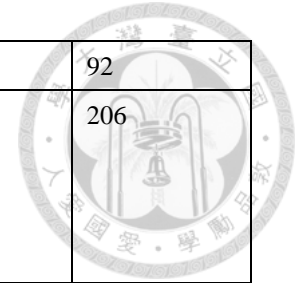
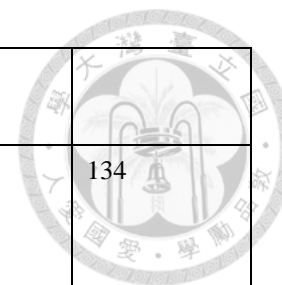


表 37 與 TAC 藥動學相關之基因多型性臨床研究 (依年份排列)

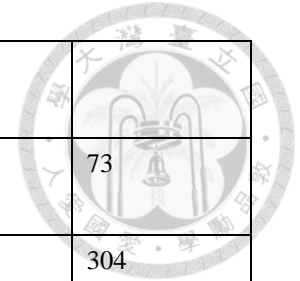
Authors	Year	Gene polymorphisms	Clinical factors	Ethnicity	N
Hesselink et al. ¹⁶⁸	2003	CYP3A4*1B CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	N/R	Asian: 6 Black: 9 Caucasian: 49	64
Thervet et al. ¹⁷⁰	2003	CYP3A5*3	N/R	All Causasian	80
Haufroid et al. ¹⁷¹	2004	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	N/R	All Causasian	50
Tsuchiya et al. ¹⁰⁸	2004	CYP3A5*3	N/R	All Japanese	30
MacPhee et al. ¹⁷²	2005	CYP3A5*3	N/R	Black: 23 Caucasian: 119 Middle Eastern: 12 South Asian: 26	180
Mourad et al. ¹¹¹	2005	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	N/R	All Causasian	85
Zhang et al. ¹⁹	2005	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	N/R	All Chinese	118
Zhao et al. ¹⁷³	2005	CYP3A5*3	N/R	All Chinese	30



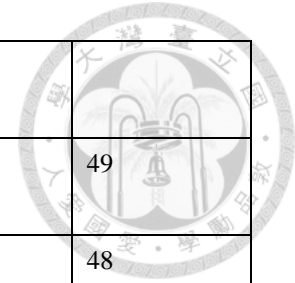
Akbas et al. ³¹⁷	2006	ABCB1 C3435T	N/R	All Turkish	92
Fredericks et al. ¹⁰³	2006	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	N/R	All Caucasian	206
Haufroid et al. ¹⁷⁴	2006	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	N/R	All Caucasian	19
Mourad et al. ⁸⁴	2006	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	Scr, CIT, HLA mismatch, Hct, Hb, TP	All Caucasian	59
Roy et al. ¹⁷⁵	2006	CYP3A4 (8 polymorphisms) CYP3A5 (7 polymorphisms) MDR1 (5 polymorphisms)	N/R	All Caucasian	44
Kuypers et al. ¹⁰¹	2007	CYP3A4*1B CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A	Patient survival, graft survival, Scr, Alb, Hb, steroid dose, MMF dose, AUC	All Caucasian	95
Op den Buijsch et al. ³¹⁸	2007	CYP3A4*1B CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	Hb, Hct, ALT, Alb, Scr, AUC	All Caucasian	63



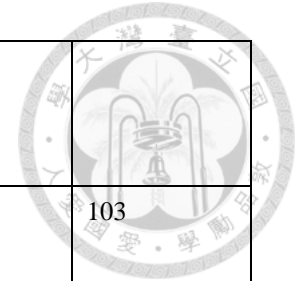
		ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T			
Renders et al. ¹⁷	2007	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T ABCC2 (3 polymorphisms)	AUC	All Caucasian	134
Loh et al. ³¹⁹	2008	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	Alb, Scr, Hb	Chinese: 14 Malay: 3 Indian: 1	18
Quteineh et al. ¹⁵	2008	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A	Age of donor, living donor, HLA mismatch, CIT, DGF, one-month AR, hyperimmunization	Caucasian: 124 African ethnic: 12	136
Tirelli et al. ³²⁰	2008	CYP3A5*3	N/R	All Caucasian	26
Chen et al. ²⁰⁹	2009	CYP3A5*3	AR, histopathologic changes, Scr	All Chinese	67
Jun et al. ²¹⁹	2009	CYP3A4*6 CYP3A4*18 CYP3A5*3 CYP3A5P1*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A	AR, CR	All Koreans	185
Satoh et al. ²¹⁴	2009	CYP3A5*3	Donor sex, donor age, dialysis duration, dialysis modality, HLA	All Japanese	41



			mismatch, cause of ESRD, subclinical AR, Scr, Alb, Hct		
Singh et al. ³²¹	2009	CYP3A5*3 CYP3A4*1B	Donor sex, donor age, HLA mismatch, Scr	All North Indians	73
Kuypers et al. ³²²	2010	CYP3A5*3	DGF, donor Scr, CIT, WIT, BPAR, NODAT, 1-year survival	Caucasian: 273 North African: 24 Hispanic: 3 Asian: 2 African: 2	304
Min et al. ²²⁰	2010	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 C1236T	Donor sex, donor age, dialysis duration, HLA mismatch, PRA>50 %, donor type, basiliximab, AUC, TCR, AMR	All Koreans	62
Rong et al. ¹⁷⁶	2010	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	N/R	All Chinese	63
Zhang et al. ²⁰⁸	2010	CYP3A5*3	HLA mismatch	All Chinese	78
de Jonge et al. ¹⁹¹	2011	CYP3A5*3 POR*28	AR, DGF, NODAT	Caucasian: 267 North African: 24 Hispanic: 3 African: 2 Asian: 2	298
Elens et al. ³²³	2011	CYP3A5*3 CYP3A4*22	Donor type, HLA mismatch, PRA, induction therapy	Caucasian: 164 Asian: 9	185

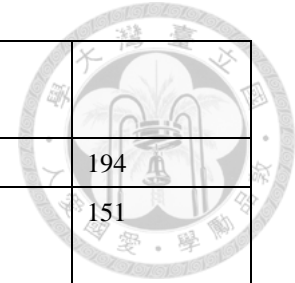


				Black: 8 Other: 4	
Elens et al. ³²⁴	2011	CYP3A5*3 CYP3A4*22	Scr	All Caucasian	49
Ferraris et al. ³²⁵	2011	CYP3A5*3	Donor type, HLA mismatch, AR, CR	All Caucasian	48
Miura et al. ²²⁵	2011	CYP3A5*3 CYP3A4*1G	AST, ALT, Alb, T-bil, Scr, AUC	All Japanese	136
Provenzani et al. ²⁰⁴	2011	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A	N/R	All Caucasian	50
Shi et al. ¹⁸⁶	2011	CYP3A4*18B (*1G) CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	N/R	All Chinese	22
Singh et al. ³²⁶	2011	ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A	N/R	All Indians	75
Tavira et al. ³²⁷	2011	16 gene polymorphisms	N/R	All Caucasian	400
Cho et al. ²¹⁸	2012	CYP3A4*4 CYP3A4*5 CYP3A4*18 CYP3A5*3	HLA mismatch, donor type	All Koreans	70



		ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T			
Gervasini et al. ⁸⁰	2012	CYP2J2 CYP2C8 CYP3A4*1B CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	Scr, duration of dialysis, CIT, HLA mismatch, PRA, DGF	All Caucasian	103
Kim et al. ²⁰	2012	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	Patient survival, graft survival, Scr, Alb, Hct, steroid dose, MMF dose	All Koreans	132
Ro et al. ²²¹	2012	CYP3A5*3	Donor type, donor sex, induction therapy, HLA mismatch	All Koreans	249
Chen et al. ²¹¹	2013	CYP3A5*3	Donor type, HLA mismatch, Scr	All Chinese	120
Elens et al. ³²⁸	2013	CYP3A4*22	N/R	All Caucasian	185
Han et al. ¹²⁸	2013	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	Donor type, Scr, Alb, Hb, Hct, AST, ALT	All Koreans	80
Niioka et al. ²¹⁷	2013	CYP3A5*3	AST, ALT, Hb, Scr, T-bil	All Japanese	97

		ABCB1 C3435T			
Tavira et al. ³²⁹	2013	CYP3A4*1B CYP3A4*22 CYP3A5*3	N/R	All Caucasian	206
Zuo et al. ¹⁸³	2013	CYP3A4*1G CYP3A5*3	Hb, Hct, RBC, TP, AST, ALT, T-bil, BUN, HTN, Post-op days	All Chinese	161
Elens et al. ¹⁹²	2014	POR*28 CYP3A5*3	N/R	All Caucasian	184
Kurzawski et al. ³³⁰	2014	CYP3A4*1B CYP3A4*22 CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	AR, viral infections, NODAT	All Caucasian	241
Li et al. ²⁶²	2015	CYP3A4*1G CYP3A5*3 ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T NR1I2	AST, ALT, Scr, AR	All Chinese	159
Stefanovic et al. ²³²	2015	CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	Donor type, Scr, Ure	All Serbians	53
Zhu et al. ²²⁶	2015	CYP3A4*18B (1G) CYP3A5*3 ABCB1 C3435T	Ure, Scr, Alb, transaminase, T-bil, Hb, Hct, MMF, Pred	All Chinese	216



		ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T			
Chen et al. ²¹²	2016	CYP3A5*3	N/R	All Chinese	194
Genvigir et al. ³³¹	2016	CYP3A4*1G CYP3A5*3 CYP3A5*1D ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	Donor age, donor sex, donor type, donor's ethnicity, CIT, DGF, BPAR	Causisian: 72 Intermediate: 53 African: 18 Other: 8	151
Jannot et al. ¹⁹⁴	2016	CYP3A5*3 POR*28	CIT, cause of donor death	White: 162	229
Kravljaca et al. ²⁶⁶	2016	ABCB1 C3435T ABCB1 G2677T/A ABCB1 C1236T	Donor type, HLA mismatch, AR, DGF	All Serbians	91
Yaowakulpatana et al. ³³²	2016	CYP3A5*3	HLA mismatch, donor type, donor age, DGF, PRA, CIT	All Asians	164
Yousef et al. ³³³	2016	CYP3A4*1G CYP3A5*3	Donor type	All Middle easterns	137
Lloberas et al. ³³⁴	2017	CYP3A4*22 CYP3A5*3	CMV, HLA mismatch, donor type, induction therapy	All Caucasians	272
Soda et al. ³³⁵	2017	CYP3A5*3 ABCB1 G2677T/A	Alb, AST, ALT, Cre, T-bil, WBC, Hct, Neu	All Japanese	38
Zhang et al. ³³⁶	2017	CYP3A5*3	Hct, T-bil, AST, ALT	All Chinese	83

Asempa et al. ³³⁷	2018	CYP3A5*3	KDPI, CIT, HLA mismatch, cPRA, induction therapy, years on dialysis	All African Americans	106
------------------------------	------	----------	---	-----------------------	-----

CIT, cold ischemia time; WIT, warm ischemia time; DGF, delayed graft function; BPAR, biopsy-proven acute rejection; CR, chronic rejection; TCR, T cell-mediated rejection; AMR, antibody-mediated rejection; cPRA, calculated panel reactive antibody

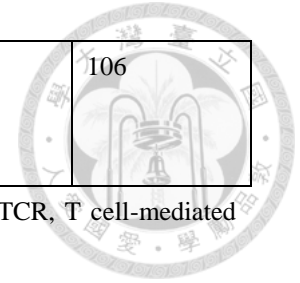




表 38 三個時間點多變項分析顯著因子之 R^2 (ln dnC₀)

Variables	Significant variables and the coefficient of determination at three time points by multivariate linear regression with stepwise method (ln dnC ₀)		
	On discharge ^a	3 months post-op	6 months post-op
	R^2		
<i>CYP3A5</i> *3	0.36	0.36	0.45
<i>ABCB1</i> C3435T	0.05	NS	0.02
<i>ABCB1</i> G2677T/A	NS	0.05	NS
Transplant age (yr)	0.03	0.02	NS
MMF/MPS (Y/N)	NS	NS	0.04
MMF/MPS (mg/day)	0.04	NS	NS
Steroids (mg/day)	NS	0.03	0.03
Total bilirubin (mg/dL)	NS	0.06	NS
Direct bilirubin (mg/dL)	NS	NS	0.02

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium

^aexclude 2 patients receiving ciprofloxacin, n=96



表 39 三個時間點多變項分析顯著因子之 R² (ln dnC₀/DW)

Variables	Significant variables and the coefficient of determination at three time points by multivariate linear regression with stepwise method (ln dnC ₀ /DW)		
	On discharge ^a	3 months post-op	6 months post-op
	R ²		
<i>CYP3A5*3</i>	0.38	0.35	0.47
<i>ABCB1 C3435T</i>	0.04	NS	NS
<i>ABCB1 G2677T/A</i>	NS	0.04	NS
Transplant age (yr)	NS	0.03	NS
Sex (M/F)	NS	0.06	NS
MMF/MPS (Y/N)	NS	NS	0.04
Steroids (mg/day)	NS	0.03	0.03
Total bilirubin (mg/dL)	NS	0.04	NS
Direct bilirubin (mg/dL)	0.03	NS	0.02
Hematocrit	NS	NS	0.03

dnC₀, dose-normalized trough concentrations; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium

^aexclude 2 patients receiving ciprofloxacin, n=96