

咪唑立宾治疗药物监测在肾移植术后患者中的应用进展

陈攀¹, 傅茜², 黄秋玲¹, 李军², 陈杰¹, 陈孝¹, 王长希², 李晶洁³

(中山大学附属第一医院 1. 药学部, 2. 器官移植中心, 广东 广州 510080;

3. 中山大学附属第六医院生殖医学中心, 广东 广州 510655)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2017.07.003

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2017)07-0896-04

中国图书分类号:R-05;R394.2;R617;R699.2;R979.5

摘要:咪唑立宾(mizoribine, MZR)作为口服免疫抑制剂,在临床上用于预防肾移植术后排斥反应的发生。MZR的生物利用度个体差异大,因此需要个体化给药。但相对其他免疫抑制剂,MZR的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)工作在我国开展相对滞后。目前国内外尚未见针对MZR的TDM的综述报道。该文首先分析MZR的药动学特征,然后针对MZR的检测方法、监测指标与治疗窗选择予以总结和建议,最后评价目前的MZR基因多态性与群体药动学研究。该文可为后续在肾移植术后患者中开展MZR的TDM工作提供方案制定参考。

关键词:咪唑立宾;治疗药物监测;肾移植;药动学;基因多态性;群体药动学;免疫抑制剂

收稿日期:2017-02-08,修回稿日期:2017-03-01

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 81503156,81601347);广东省自然科学基金资助项目(No 2014A030310096);广东省公益基金资助项目(No 2016A020218006)

作者简介:陈攀(1985-),男,博士,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail:cepal@163.com;

李晶洁(1985-),女,博士,主治医师,硕士生导师,研究方向:生殖医学,通讯作者,E-mail:comic12@163.com

咪唑立宾(mizoribine, MZR)是从霉菌 *E-upeniallum brefeldianum* M2166 培养液中分离出来的咪唑核苷类化合物^[1]。作为嘌呤合成抑制剂,MZR可选择性抑制淋巴细胞如T细胞、B细胞的增殖与分化,进而发挥免疫抑制作用^[2]。1984年MZR在日本批准上市,目前该药在中国批准的适应症是预防肾移植术后免疫排斥反应的发生。但是MZR个体间药动学特征存在显著性的差异^[3-4],同时治疗窗相对较窄^[5],因此有必要开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)工作。目前我院在国内领先开展MZR在中国肾移植术后患者的PK/PD临床研究,发现国内外尚未见针对MZR的TDM综述报道。笔者就MZR的药动学特征、监测方案、基因多态性、群体药动学等方面作系统阐述总结,并给出相应TDM方案制订的建议。

1 MZR 的药动学研究

1.1 吸收 MZR为亲水性强的弱酸性药物,口服吸收迅速,肾移植稳定期受者的生物利用度(bioavailability, *F*)均值在44.8%(四分位范围在37.8%~61.5%)^[6]。有文献报道MZR为肠道上皮细胞中富集型核苷转运体(concentrative nucleoside transporter, CNT)1和CNT2的底物,因此核苷类药物如吉西他滨(CNT1的底物)和利巴韦林(CNT2的底物)可竞争性抑制MZR的肠道吸收^[7-8]。一项纳入8例健康志愿者的临床研究发现盐分摄入会增加MZR的肠道吸收^[8]。此外,MZR的吸收与年龄存在相关性,儿童患者MZR的吸收较成人患者低,因此儿童患者需要更大的剂量来获得更好的免疫抑制治疗效果^[9]。健康志愿者口服MZR后达峰时间(peak time, t_{max})为2~3h,在

Recent advances in research of gut microbiota and Alzheimer's disease

MA Li-na, LIU Jian-gang, LI Hao

(Xiyuan Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease of the central nervous system, and its pathogenesis is very complex. As a large number of microorganisms in the human digestive tract, intestinal flora is the important environmental factor in the process of human health and disease. The brain-gut axis is a bidirectional information regulation system which connects the brain and the gastrointestinal. The intestinal microbes can participate in the brain-gut axis activity, and influence the brain function and some related behaviors under physiological and pathological conditions. Recent studies have shown that intestinal microorganisms are closely related to AD, and they in-

teract with each other through immune, endocrine and vagal pathways to form complex networks. Many reports have shown that probiotics or traditional Chinese medicine can regulate the state of intestinal microflora and improve AD symptoms. Therefore, in order to provide a new research idea and method for the clinical prevention and treatment of AD, it is necessary to further study the interaction between intestinal microbes, traditional Chinese medicine and AD.

Key words: Alzheimer's disease; gut microbiota; brain-gut axis; nervous system; probiotics; traditional Chinese medicine

6 mg · kg⁻¹给药剂量下,给药5 d后的稳态达峰浓度(peak concentration, C_{max})均值为4.6 mg · L⁻¹[10]。

1.2 分布 MZR体内的蛋白结合率较低(2.3%),血液透析可清除本品[11]。MZR的稳态表观分布容积均值为0.21 L · h⁻¹ · kg⁻¹[10]。大鼠实验显示,口服给药后,肾、胃内分布浓度最高,肝、膀胱、小肠、脾和胸腺内浓度也高于血浆浓度。药物可通过胎盘进入胎仔体内,也可分泌入大鼠的乳汁中,脑内几乎没有药物分布。连续给予大鼠MZR 21 d后,未见药物蓄积。

1.3 代谢 MZR不经肝脏代谢,但在细胞内经腺苷激酶代谢为5'-磷酸MZR发挥药效[12]。

1.4 排泄 85%的MZR以原型药物形式经尿液排出,9.7%通过粪便排出,不足1%通过胆汁排泄。肾功能恢复稳定的肾移植患者,口服MZR 100 mg后,6 h内的尿排泄率约80%。肾功能正常或轻度异常患者,消除半衰期为2~5 h,肾移植患者肌酐清除率(creatinine clearance, CL_{cr})低于50 mL · min⁻¹时,本品在体内有明显蓄积。

2 MZR的TDM监测方案

2.1 检测方法 检测方法的选用主要取决于实验室或医院的仪器设备以及实验目的。目前报道最多的检测方法是高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)法及HPLC-质谱(mass spectrometry, MS)法。Ren等[13]建立了测定血浆中MZR的HPLC方法,选用阿糖胞苷作为内标,采用反相C₁₈柱,流动相为含10 mmol · L⁻¹高氯酸的10 mmol · L⁻¹磷酸二氢钾缓冲溶液(pH=6.3),流速为1.5 mL · min⁻¹,波长设定为280 nm。该法的线性范围在0.02~10 mg · L⁻¹,最低检测浓度为0.02 mg · L⁻¹,该方法被应用于肾移植术后患者的MZR药动学特征分析。此外,戴青等[14]也使用HPLC法测定32名健康志愿者血浆中的MZR浓度,波长设定为280 nm,色谱柱采用氨基柱,流动相为乙腈-水-冰醋酸(30:70:0.3, V/V),其线性范围为0.1~10 mg · L⁻¹,最低检测浓度为0.02 mg · L⁻¹,回收率良好,但此方法未应用内标物。国外文献中,Choi等[15]也是采用HPLC法测定了24名健康男性志愿者血清中MZR的浓度,波长设定为275 nm,选择3-甲基黄嘌呤作为内标,色谱柱为C₁₈柱,流动相为磷酸氢二钠和甲醇(93:7, V/V, pH=3),线性范围为0.1~4 mg · L⁻¹,定量下限为0.1 mg · L⁻¹。Zhao等[16]采用LC-ESI-MS/MS法,以血清为样本,内标物为甲砒霉素,采用反相C₁₈柱,流动相为0.1%醋酸铵水溶液-甲醇(47:53, V/V),MZR测定浓度在0.02~2 mg · L⁻¹内呈良好线性,定量限为0.02 mg · L⁻¹。HPLC法虽然有特异性强、检测浓度范围广等优势,但因其所需仪器设备价格较贵,目前多用于基础研究或者在大型的医院应用[17-18]。

还有一种新的酶测定法检测血清MZR的活性代谢产物5'-磷酸MZR浓度[19],该方法原理是一种连续偶合反应,由两个独立的酶促反应组成,MZR先由腺苷激酶催化生成5'-磷酸MZR,后者抑制次黄嘌呤单磷酸脱氢酶(hypoxanthine monosodium phosphate dehydrogenase, IMPDH),该酶可减少还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的生成。因为5'-磷酸MZR抑制

IMPDH有浓度依赖性,可以根据分光光度法测定NADH的形成,该方法适用于全自动临床分析仪,浓度范围为0.1~13.6 mg · L⁻¹。此方法敏感性与特异性高,但未来需要更多的实验来验证。

2.2 监测指标与治疗窗的选择 对于肾移植术后的患者而言,MZR的TDM时机通常是在肾小球滤过率恢复至稳定期(出现不良反应需实时监测除外)。目前理想的反映给药期间MZR在体内暴露水平的监测指标是药时曲线下面积(area under the curve, AUC),该指标对肾移植术后患者排斥反应的发生具有良好的预测性。MZR的给药频次为1 d两次,结合其药动学特征,用于推算AUC的时间点设计以给药前0h以及给药后0.5、1、2、3、4、5、6、8和12 h较为适宜[10]。以AUC为监测指标的治疗窗尚无明确研究,后续仍需更多研究来探讨。

AUC作为监测指标,具有样本采集繁杂、患者依从性低、临床反馈时间长等特点。针对此,目前有较多报道采用有限取样(limited sample strategy, LSS)法推算AUC值。Ishida等[20]通过6点抽样的药代动力学研究得出48例肾疾病儿童MZR的血清浓度曲线,通过Bayesian和LSS法分析对比,AUC的预测效果在2个时间点(3 h和6 h)取样最理想,简化AUC计算公式为: $AUC = 0.958 + 2.489 \times C_3 + 6.038 \times C_6$ ($r^2 = 0.991$)。

虽然LSS法较好的简化了监测环节,但仍不利于MZR在临床上的普及应用。后续研究表明,单点的谷浓度(trough concentration, C_0)可作为良好的监测指标。Sonda等[21]开展46例日本肾移植术后稳定期患者的MZR药动学分析,并评价MZR的 C_0 水平与AUC的相关性,结果显示当 CL_{cr} 大于50 mL · min⁻¹, $r = 0.87$;当 CL_{cr} 在30 mL · min⁻¹和50 mL · min⁻¹之间, $r = 0.93$;当 $CL_{cr} < 30$ mL · min⁻¹, $r = 0.94$,这表明 C_0 与AUC的相关性良好。因此, C_0 可作为反映AUC的监测指标。

该研究还进行MZR对人混合淋巴细胞的抑制实验,提出MZR能够发挥免疫抑制的治疗浓度范围为0.1~3 mg · L⁻¹,但是MZR C_0 在0.1、1和5 mg · L⁻¹时,其免疫抑制效果分别为36.4%、52.6%和62.2%,这提示MZR发挥免疫抑制效果的浓度范围相对较广,但要达到50%以上抑制效果,仍需要浓度维持在1 mg · L⁻¹以上[21];另有一项体外研究发现MZR要达到抑制50% T淋巴细胞增殖的程度,其浓度应在0.5 mg · L⁻¹以上[22]。有一项临床试验纳入90例肾移植术后患者,统计数据示MZR的 C_0 维持在1~2 mg · L⁻¹时可发挥充分的免疫抑制效果并控制不良反应的发生[23]。此外,一项评价MZR安全性与有效性的报道提出MZR的 C_0 在3 mg · L⁻¹以上时,出现骨髓抑制、肝损伤及感染等不良反应的几率增加[10]。因此,综合现有研究,MZR的 C_0 治疗窗建议设定在1~3 mg · L⁻¹较为适宜。但值得注意的是,我国MZR说明书中的初始给药剂量设定在2~3 mg · kg⁻¹,低于文献报道日本临床试验中采用的高剂量6~8 mg · kg⁻¹。我们在工作中发现,2~3 mg · kg⁻¹的剂量较难达到1 mg · L⁻¹的 C_0 ,因此,针对我国现有给药剂量,MZR的 C_0 治疗窗下限可考虑降低至0.5 mg · L⁻¹,是否该浓度可满

足肾移植术后预防免疫排斥反应效果,还需通过扩大患者例数的 PK/PD 研究来确定。

另外,MZR 主要经肾脏排泄, C_0 与 CL_{cr} 呈现负相关性,因此上述治疗窗的前提是肾移植术后的患者 CL_{cr} 处于稳定水平。而对于肾移植术后早期的患者,其 CL_{cr} 有一个不断上升的恢复过程,药物的蓄积导致 MZR 浓度一般会比稳定期偏高。因此该治疗窗不适用于术后早期,建议这段期间应密切监测浓度导致的不良反应发生。

除单点监测 C_0 外,也有研究推荐使用 C_{max} 作为监测指标^[3]。Ishida 等^[20] 检测 48 例肾疾病儿童 MZR 的药动学特征,通过 Bayesian 和 LSS 法分析对比,发现给药后 3 h (C_3) 适宜作为 C_{max} 的采血时间点选择。另有研究提出 MZR 有效地抑制混合淋巴细胞反应的 C_{max} 浓度范围为 3~6 mg·L⁻¹,当 C_{max} 高于 6 mg·L⁻¹ 时更容易导致骨髓抑制^[21]。

3 MZR 的基因多态性研究

MZR 的基因多态性研究集中在肠道上皮细胞的核苷转运体。Naito 等^[6] 通过检测 24 h 尿蛋白含量评估 34 例稳定期的日本肾移植受者口服 MZR 的 F ,并检测 SLC28A1 和 SLC28A2 的基因多态性,发现 SLC28A1 565GG/GA 和 AA 的基因频率分别为 20.6%、55.9% 和 23.5%,其中 SLC28A1 565GG 的 F 为 62.4%,明显高于 SLC28A1 565GA 和 AA 的 F (42.0% 和 41.4%)。但 C_0 在 3 种基因型的患者之间差异无显著性,同时研究还发现 SLC28A2 基因多态性与 F 和 C_0 均无相关性,该研究提示 SLC28A1 的基因多态性为影响 MZR 血浆处置的个体性差异因素之一。另有一项纳入 30 例日本健康青年男性志愿者的临床研究检测了 SLC28A1 G565A、ABCG2 C421A 和 ABCC4 G2269A 的基因多态性,同样也只有发现 SLC28A1 的基因多态性影响 MZR 的 F ,其中 565GG 基因型携带者 F 也明显高于 565AA (分别为 90.1% 和 75.4%)^[24]。从两个研究结果对比发现,健康志愿者 MZR 的 F 明显高于肾移植术后患者,但目前仍不清楚移植肾自身或原发疾病是否对 SLC28A1 的表达或肠道功能有影响。目前关于 MZR 基因多态性的研究结果相对较少,但检测 SLC28A1 G565A 的基因多态性,并结合后续的 TDM 结果,可更好地为临床制定个体化 MZR 给药方案提供参考。

4 MZR 的群体药动学研究

Ishida 等^[25-26] 通过非线性混合效应模型 (nonlinear mixed effect model, NONMEM) 法分别分析 114 例和 51 例肾移植术后成人及儿童患者的药动学特征。MZR 采用一室模型和一级吸收分析,如 Tab 1 所示,肾移植成人患者的平均吸收滞后时间 (absorption lag time, ALAG) 为 0.581 h,平均吸收速率常数 (absorption rate constant, K_A) 为 0.983 h⁻¹。与肾移植儿童患者群体药动学参数 (ALAG, 0.363 h; K_A , 0.554 h⁻¹) 相比,成人肾移植患者吸收较快。此外,体重 (body weight, WT) 校正下的成人肾移植患者平均表观分布容积 (apparent distribution volume, V/F) 为 0.858 · WT L, CL_{cr} 校正下的平均口服清除率 (oral clearance, CL/F) 为 1.80 · CL_{cr} mL·min⁻¹,而儿童肾移植患者 V/F 为 1.03 · WT L, CL/F 为 2.81 · CL_{cr} mL·min⁻¹,提示儿童肾移植患者需要 MZR 的剂量更大。研究发现无论在成人及儿童肾移植患者中,

CL/F 与 V/F 均呈现出正相关性,提示 MZR 的 F 个体间差异性大。因此,以上研究提出肾排泄率和肠道吸收程度是 MZR 个体药动学差异大的两大重要因素。

Tab 1 Population pharmacokinetics of MZR in adult and pediatric renal transplant recipients

Parameters	Adult recipients	Pediatric recipients
	of renal transplantation	of renal transplantation
Enrolled number (F/M)	114 (48/66)	51 (19/32)
ALAG (h)	0.581	0.363
K_A (h ⁻¹)	0.983	0.554
V/F (L)	0.858 · WT	1.03 · WT
CL/F (mL·min ⁻¹)	1.80 · CL_{cr}	2.81 · CL_{cr}

5 结论

MZR 在中国被批准的唯一临床适应症为预防肾移植术后排斥反应,自上市以来,多项临床试验表明其 MZR 的药效与其同类药物霉酚酸相似,但不良反应的发生率相对较低。因此,MZR 在临床上作为霉酚酸的替代药物,应用越来越广泛。MZR 的生物利用度个体差异大,同时治疗窗窄,使得临床上有必要开展 MZR 的 TDM 工作。但 MZR 的 TDM 工作在我国开展相对滞后。目前我院在国内领先开展 MZR 在中国肾移植术后患者的 PK/PD 临床研究,发现国内外尚无针对 MZR 的 TDM 的综述报道。

结合自身工作经验及国内外文献,在制定 MZR 的 TDM 方案时,建议监测血清中原型药物的 C_0 ,以 1~3 mg·L⁻¹ 治疗窗调整剂量 (鉴于目前我国 MZR 给药剂量低,下限可调整至 0.5 mg·L⁻¹),并注意该治疗窗设定是以肾移植术后肾功能恢复稳定水平为前提。检测方法可采用 HPLC 法,有条件者可串联质谱检测器。同时,MZR 在鉴于 MZR 吸收过程中存在肠道转运体的基因多态性,建议可检测 SLC28A1 G565A 基因型,指导 MZR 初始给药剂量的制定。此外,MZR 的药动学特征在肾移植术后成人和儿童患者中存在显著性的差异,儿童肾移植患者需要 MZR 的剂量更大。

参考文献:

- [1] Mizuno K, Tsujino M, Takada M, et al. Studies on bredinin. I. Isolation, characterization and biological properties [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1974, **27**(10): 775-82.
- [2] Yokota S. Mizoribine; mode of action and effects in clinical use [J]. *Pediatr Int*, 2002, **44**(2): 196-8.
- [3] Fuke T, Abe Y, Hibino S, et al. Mizoribine requires individual dosing due to variation of bioavailability [J]. *Pediatr Int*, 2012, **54**(6): 885-91.
- [4] Kokado Y, Takahara S, Ishibashi M, et al. Pharmacokinetics of mizoribine in renal transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 1994, **26**(4): 2111-3.
- [5] Oshiro Y, Nakagawa K, Hoshinaga K, et al. A Japanese multi-center study of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroid in renal transplantation (the fourth report) [J]. *Transplant Proc*, 2013, **45**(4): 1476-80.

- [6] Naito T, Tokashiki S, Mino Y, et al. Impact of concentrative nucleoside transporter 1 gene polymorphism on oral bioavailability of mizoribine in stable kidney transplant recipients[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, **106**(4): 310–6.
- [7] Ishida K, Takaai M, Yotsutani A, et al. Membrane transport mechanisms of mizoribine in the rat intestine and human epithelial LS180 cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, **32**(4): 741–5.
- [8] Ishida K, Fukao M, Watanabe H, et al. Effect of salt intake on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, **28**(1): 75–80.
- [9] Nagai T, Uemura O, Kaneda H, et al. The true distribution volume and bioavailability of mizoribine in children with chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016 [Epub ahead of print].
- [10] Stypinski D, Obaidi M, Combs M, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of higher-dose mizoribine in healthy male volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, **63**(4): 459–68.
- [11] Liu D, Kobayashi T, Nagasaka T, et al. Potential value of high-dose mizoribine as rescue therapy for ongoing acute humoral rejection[J]. *Transpl Int*, 2005, **18**(4): 401–7.
- [12] Kusumi T, Tsuda M, Katsunuma T, et al. Dual inhibitory effect of bredinin[J]. *Cell Biochem Funct*, 1989, **7**(3): 201–4.
- [13] Ren B, Fu X H, Zhang Z H, et al. Determination of mizoribine in human plasma using high-performance liquid chromatography: application to a pharmacokinetic study in Chinese renal transplant recipients[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2013, **63**(7): 376–81.
- [14] 戴青, 刘松青, 夏培元, 等. 高效液相色谱法测定人体血浆中咪唑立宾及其药动学研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, **29**(20): 1725–7.
- [14] Dai Q, Liu S Q, Xia P Y, et al. Determination of mizoribine in human plasma by high performance liquid chromatography and its pharmacokinetics study[J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2009, **29**(20): 1725–7.
- [15] Choi S J, Hur H J, Lee S B, et al. A simple HPLC method for the quantification of mizoribine in human serum: pharmacokinetic applications[J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, **22**(11): 1259–64.
- [16] Zhao Y N, Yang J J, Li X H, et al. A sensitive and practical LC-MS/MS method for the determination of mizoribine in human serum and its bioequivalence study on Chinese healthy volunteers[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2010, **45**(9): 1149–54.
- [17] 陈攀, 傅茜, 李晶洁, 等. CYP3A5 基因型对中国肾移植术后患者体内他克莫司缓释剂型药动学参数的影响[J]. *中国药理学通报*, 2016, **32**(11): 1592–5.
- [17] Chen P, Fu Q, Li J J, et al. Impact of CYP3A5 genetic polymorphism on modified releasing tacrolimus pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, **32**(11): 1592–5.
- [18] 刘泽娟, 赵萍, 陈娟, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中甲磺酸雷沙吉兰的浓度及其体内药动学研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, **32**(7): 1017–22.
- [18] Liu Z J, Zhao P, Chen J, et al. Determination of rasagiline mesylate in human plasma by LC-MS/MS and its pharmacokinetics study[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, **32**(7): 1017–22.
- [19] Hiramitsu T, Ota H, Watarai Y, et al. Enzymatic assay method for measuring mizoribine levels in serum[J]. *J Biosci Bioeng*, 2011, **112**(2): 205–7.
- [20] Ishida K, Kaneda H, Uemura O, et al. Evaluation of limited sampling designs to estimate maximal concentration and area under the curve of mizoribine in pediatric patients with renal disease[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, **26**(1): 71–8.
- [21] Sonda K, Takahashi K, Tanabe K, et al. Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients[J]. *Transplant Proc*, 1996, **28**(6): 3643–8.
- [22] Turka L A, Dayton J, Sinclair G, et al. Guanine ribonucleotide depletion inhibits T cell activation. Mechanism of action of the immunosuppressive drug mizoribine[J]. *J Clin Invest*, 1991, **87**(3): 940–8.
- [23] Nishimura K, Uchida K, Yuzawa K, et al. Excellent results with high-dose mizoribine combined with cyclosporine, corticosteroid, and basiliximab in renal transplant recipients: multicenter study in Japan[J]. *Transplant Proc*, 2012, **44**(1): 147–9.
- [24] Fukao M, Ishida K, Sakamoto T, et al. Effect of genetic polymorphisms of SLC28A1, ABCG2, and ABCC4 on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, **26**(5): 538–43.
- [25] Ishida K, Motoyama O, Shishido S, et al. Population pharmacokinetics of mizoribine in pediatric recipients of renal transplantation[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, **16**(5): 799–804.
- [26] Ishida K, Okamoto M, Ishibashi M, et al. Population pharmacokinetics of mizoribine in adult recipients of renal transplantation[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, **15**(6): 900–6.

Therapeutic drug monitoring of mizoribine in renal transplant recipients

CHEN Pan¹, FU Qian², HUANG Qiu-ling¹, LI Jun², CHEN Jie¹, CHEN Xiao¹, WANG Chang-xi², LI Jing-jie³

(1. Dept of Pharmacy; 2. Organ Transplant Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Reproductive Medicine Center, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China)

Abstract: Mizoribine (MZR), as an orally prescribed immunosuppressive agent, has been applied in the prevention of rejection after kidney transplantation. MZR requires individual dosing due to the variation of bioavailability. However, therapeutic drug monitoring (TDM) of MZR is not well developed in China, as compared to other clinically used immunosuppressive agents. To our knowledge, this is the first TDM review of MZR. Pharmacokinetic characteristics, concentration determination methods and

sample selection of MZR were summarized, also the rational therapeutic window was proposed. Furthermore, gene polymorphism and population pharmacokinetics of MZR were estimated. This review will provide reference for TDM-based individual dosing of MZR in renal transplant recipients.

Key words: mizoribine; therapeutic drug monitoring; renal transplantation; pharmacokinetics; gene polymorphism; population pharmacokinetics; immunosuppressor