小児期発症腎疾患患者におけるミゾリビンの 薬物動態と投与設計に関する検討

富家 俊弥^{*1}・阿部 祥英^{*2}・三川 武志^{*2}・大戸 秀恭^{*2}
岩崎 順弥^{*2}・辻 祐一郎^{*3}・渡邊修一郎^{*4}・板橋家頭夫^{*2}

(受付日：平成19年9月4日 採用日：平成19年10月29日)

要 旨

小児腎疾患に対してミゾリビン (MZR) を使用する際、有効な血中濃度を得るためには成人よりも単位体重あたりの投与量を多くする必要がある。その要因には分布容積や吸収率の違いがあるが、詳細な検討は少ない。今回、小児期発症腎疾患患者10症例と、過去に報告された成人関節リウマチ患者7症例における MZR の薬物動態パラメータを用いて、その要因に関する検討を行った。その結果、年齢と分布容積の間に負の相関 (相関係数 -0.44 , p 値 0.0042) があったが、年齢と尿中排泄率の間に相関はなかった (相関係数 0.14 , p 値 0.41)。MZR は水溶性で代謝を受けない腎排泄型の薬物であり、尿中排泄率はその吸収率を反映する。今回の検討で吸収率ではなく、小児と成人における分布容積の違いが単位体重あたりの MZR 投与量の違いに強く関わると判断された。分布容積が大きい場合は、単位体重あたりの MZR

投与量を多くする必要がある。

序 言

近年、小児期発症の腎疾患に対するミゾリビン (MZR) の有用性が数多く報告されている^{1)~9)}。小児腎疾患の治療において有効な血中 MZR 濃度を得るためには、成人よりも単位体重あたりの投与量を多くすることが必要であることは知られているが^{10)~12)}、その要因となる薬物動態 (Pharmacokinetics; PK) に関する検討は少ない^{10)~12)}。

今回、当科で診療した小児期発症腎疾患患者10症例から得られたMZRのPKパラメータを、過去に報告された成人関節リウマチ患者7症例¹³⁾における MZR の PK パラメータと合わせ、MZR の PK、特に MZR の定常状態分布容積 (V_d^{ss}) と尿中排泄率 (f_u) を解析してその要因に関する検討を行った。小児腎疾患患者に対する MZR 投与設計において有用な情報が得られたので報告する。

対象および方法

対象は、昭和大学病院小児科に入院した小児期発症の腎疾患患者10症例と、過去に蔵らが報告した成人関節リウマチ患者7例である¹³⁾。なお、データの使用に関しては蔵らの許可を得ている。

当科で診療した10症例の内訳は、男6例、女4例、平均年齢は 10.8 ± 4.1 歳 (2~19歳) であった。疾患の内訳はループス腎炎3例、微小変化型ネフローゼ症候群3例、IgA 腎症2例、紫斑病性腎炎1例、巣状糸球体硬化

^{*1}昭和大学病院薬剤部

(〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8)

^{*2}昭和大学医学部小児科

^{*3}せんぼ東京高輪病院小児科

^{*4}渡辺こどもクリニック

Pharmacokinetics and Administration Planning of Mizoribine in Pediatric-onset Renal Disease Patients

Toshiya Fuke^{*1}, Yoshifusa Abe^{*2}, Takeshi Mikawa^{*2},
Hideyasu Oto^{*2}, Junya Iwasaki^{*2}, Yuichiro Tsuji^{*3},
Shuichiro Watanabe^{*4}, Kazuo Itabashi^{*2}

^{*1} Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

^{*2} Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

^{*3} Department of Pediatrics, Sempo Tokyo Takanawa Hospital

^{*4} Watanabe Children's Clinic

Key words : ミゾリビン

血中濃度

腎疾患

薬物動態

分布容積

表 1 対象患者

症例	性別	臨床病名	診断	発症年齢	MZR投与 開始年齢	MZR血中濃度 測定年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	標準体重 (kg)	TP (g/dL)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	CCr (mL/min/1.73m ²)	投与量 (mg/day)	単位体重あたりの投与量 (mg/kg/回)	併用薬
1	女	LN	WHO Vb	11	13	15	145.0	49.8	35.0	5.3	6.1	0.4	219.7	250 分2	2.5	PSL
2	男	NS	FSGS	6	6	19	147.3	40.6	41.0	7.2	17.6	0.6	104.4	300 分2	3.7	PSL
3	男	AGN	IgAN	9	9	10	137.4	27.9	34.0	6.6	19.5	0.4	175.6	100 分2	1.8	PSL
							142.2	34.4	37.5	7.0	15.1	0.4	186.2	150 分2	2.2	
4	男	HSPN	ISKDC III	7	8	8	120.7	20.6	23.5	6.7	17.6	0.5	137.2	80 分2	1.9	PSL
							123.5	21.0	25.0	6.7	13.5	0.3	65.8	80 分2	1.9	-
5	男	NS	MCNS	9	11	9	125.5	24.6	27.5	6.6	11.9	0.3	262.5	150 分2	3.0	PSL
							148.2	33.4	42.0	6.4	18.0	0.5	-	100 分2	1.5	CsA, PSL
6	男	NS	MCNS	2	2	2	92.2	15.8	13.5	6.5	8.7	0.3	-	60 分2	1.9	CsA, PSL
7	女	LN	WHO IV G (A)	11	12	14	142.0	28.2	36.5	6.9	12.1	0.4	363.3	200 分2	3.5	
			WHO III (C)			15	142.8	31.5	37.0	7.1	14.1	0.5	193.2	200 分1	7.1	PSL
							142.8	31.9		7.2	12.2	0.4	163.5	200 分1	6.3	
8	女	NS	IgAN	8	8	8	121.8	20.6	24.0	6.3	7.4	0.2	171.4	100 分2	2.4	PSL
						10	122.0	23.0	24.0	6.7	5.7	0.3	139.2	100 分2	2.2	
							131.6	27.2	29.5	7.2	8.6	0.4	224.9	100 分2	1.8	
9	男	NS	MCNS	13	18	18	168.6	52.4	59.5	6.7	10.2	0.7	61.2	200 分2	1.9	CsA, PSL
							133.5	28.2	31.0	5.4	9.5	0.3	-	150 分2	2.7	
10	女	LN	WHO IV G (A)	8	8	9	133.0	33.4	30.5	7.1	12.6	0.4	127.2	150 分1	4.5	PSL
							133.3	35.6	30.5	6.7	10.9	0.4	-	300 分1	8.4	

LN, lupus nephritis; HSPN, Henoch-Schönlein purpura nephritis; MCNS, minimal-change nephrotic syndrome;
 NS, nephrotic syndrome; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; SKDC, International Study of Kidney Disease in Children;
 AGN, acute glomerulonephritis; IgAN, IgA nephropathy; WHO, World Health Organization;
 CsA, cyclosporine;
 PSL, prednisolone

表 2

	小児期発症腎疾患患者 平均 ± 標準偏差	成人関節リウマチ患者 平均 ± 標準偏差	Mann-Whitney U 検定 p 値
年齢	10.9 ± 4.0 (n=28)	55.1 ± 9.0 (n=14)	<0.01
1 回投与量 (mg/kg)	3.1 ± 1.8 (n=28)	1.5 ± 0.5 (n=14)	0.00013
Tmax (hr)	2.9 ± 0.8 (n=28)	3.3 ± 0.7 (n=14)	0.20
Cmax (μg/ml)	1.48 ± 1.09 (n=28)	1.10 ± 0.54 (n=14)	0.56
T1/2 (hr)	2.00 ± 0.84 (n=28)	2.71 ± 1.04 (n=14)	0.012
AUC _{0-∞} (μg·h/ml)	8.81 ± 6.20 (n=28)	7.44 ± 3.50 (n=14)	0.96
Vd ^{ss} /F (ℓ/kg)	1.96 ± 0.76 (n=28)	1.37 ± 0.43 (n=14)	0.011
1 回投与当たりの尿中排泄率 (%)	52.2 ± 19.9 (n=25)	55.4 ± 17.7 (n=13)	0.67

図 1 MZR 投与量と C_{max} の相関。◇成人関節リウマチ患者，◆小児期発症腎疾患患者。破線は成人関節リウマチ患者の回帰式，実線は小児期発症腎疾患患者の回帰式を表す。

症 1 例であった。詳細を表 1 に示す。表 1 の身長，体重，血液データは MZR 血清中濃度測定時の値である。MZR の用法用量は 60～300mg/日 (1.5～8.4mg/kg/回) であった。

いずれの症例も MZR の投与と血清中濃度および fu の測定に関して保護者からのインフォームドコンセントを得た。また，本検討の内容については昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。

MZR の血清中濃度測定にあたり，留置針にて静脈を確保し，MZR 内服直前 (症例 1 を除く)，内服後 0.5～12 時間に 7～10 回にわたって血液を採取後，血清を分離して濃度測定に供するまで凍結保存した。尿は MZR 内服後から次の内服まで蓄尿して採取後，凍結保存した。MZR 濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) を用いて旭化成ファーマで測定した。

MZR の PK パラメータはノンコンパートメントで解析した¹⁴⁾。すなわち，最高濃度到達時間 (T_{max})，最高血中濃度 (C_{max}) は実測値を用いた。生物学的半減期 ($T_{1/2}$)

は，消失相の傾き (kel) を最小二乗法により算出し， $\ln(2)/kel$ より求めた。血中濃度下面積 (Area under serum concentration-time curve; AUC) は，最終測定時点 t までの面積を台形法により算出した (AUC_{0-t})。 $AUC_{0-\infty}$ は， AUC_{0-t} に最終測定実測値 C_t を kel で除すことにより求めた面積を加算することで求めた。平衡状態分布容積 (steady-state volume of distribution: Vd^{ss}/F) は，平均滞留時間を求めて算出した。MZR の fu は蓄尿から得られた尿中未変化体排泄量を 1 回投与量で除して百分率で示した。

表 1 に示した 10 症例を対象に MZR 血中濃度の推移を延べ 28 回測定し得た (症例 1，症例 3，症例 4 は 3 回，症例 7 は 5 回，症例 10 は 4 回，症例 8 は 6 回測定した)。尿中濃度は延べ 25 回測定し得た (症例 2，症例 5，症例 9 は 1 回，症例 1，症例 3 は 2 回，症例 4 は 3 回，症例 10 は 4 回，症例 7 は 5 回，症例 8 は 6 回測定した)。腎機能障害を認めた症例や消化器手術を受けた症例はな

図2 MZR 投与量と $AUC_{0-\infty}$ の相関。◇成人関節リウマチ患者, ◆小児期発症腎疾患患者。

図3 年齢と Vd^{ss}/F の相関および年齢と1回投与当たりの尿中排泄率の相関。◇成人関節リウマチ患者, ◆小児期発症腎疾患患者。

図4 1回投与当たりの尿中排泄率と C_{max} の相関および1回投与当たりの尿中排泄率と $AUC_{0-\infty}$ の相関。◇成人関節リウマチ患者、◆小児期発症腎疾患患者。

かった。

得られたデータを過去に蔵らが報告した成人関節リウマチ7例(男3例,女4例,平均年齢 55.1 ± 9.0 歳,MZR血清中濃度測定延べ14回,MZR尿中排泄率測定延べ13回)のデータ¹³⁾と合わせ,年齢と Vd^{ss}/F ,年齢と f_u における相関の有無を検討した。

データは平均値±標準偏差で示した。統計解析はMann-Whitney U 検定(危険率5%),Spearman順位相関係数検定(危険率5%)で行い,回帰式は単回帰分析を用いて求めた。

結 果

小児期発症腎疾患患者10例と成人関節リウマチ7例か

ら得られたPKパラメータの比較を表2に示す。

1. MZR投与量と C_{max} ,MZR投与量とAUCの相関

小児期発症腎疾患患者と成人関節リウマチ患者ともにそれぞれ投与量と C_{max} との間に強い相関を認めた。両者間の投与量と C_{max} の関係を比較すると,同じ投与量でも小児期発症腎疾患患者の方が成人関節リウマチ患者よりも C_{max} が低値であった(図1)。

MZR投与量と $AUC_{0-\infty}$ に関しては,小児期発症腎疾患患者と成人関節リウマチ患者のデータを合わせて図2に示すが,正の相関を認めた(相関係数0.62, p 値 <0.0001)。

2. 年齢と Vd^{ss}/F ,年齢と f_u の相関

図3に示すとおり,年齢と Vd^{ss}/F の間には負の相関(相関係数 -0.44 , p 値0.0042)を認めたが,年齢と

fu との間には相関を認めなかった (相関係数 0.14, p 値0.41)。なお、異なる時期に同等量の MZR を投与し、複数回 PK パラメータを算出し得た症例 3, 4, 7, 8 については、症例番号の他、括弧内に Vd^{ss}/F の値を併記したが、同一症例内で Vd^{ss}/F の大きな変動は認められなかった (図 3 上段)。

3. fu と C_{max} , fu と $AUC_{0-\infty}$ の相関

図 4 に示すとおり、fu と C_{max} にやや相関を認め (相関係数0.36, p 値0.028), fu と $AUC_{0-\infty}$ との間にも正の相関を認めた (相関係数 0.41, p 値0.012)。

考 案

近年、小児期発症の腎疾患に対する MZR の有効性を示す報告が増えているが³¹⁾⁻⁹⁾、腎炎における MZR の体内薬物動態に関する詳細な報告は、腎移植における報告と比較するとその数は少ない。特に、小児に対する MZR 投与に関して Vd^{ss}/F を含めた薬物動態パラメータを検討している報告は非常に少ない¹¹⁾。

MZR の薬理効果が C_{max} , AUC, トラフ値のいずれに依存するかは議論があるが³⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、Sonda らは、 $1\mu g/ml$ の濃度でリンパ球機能が50%抑制されると報告している¹⁷⁾。また、MZR は、その結合蛋白である14-3-3蛋白に結合してグルココルチコイド受容体転写活性を増強するが、その作用は $10\mu M$ 、つまり、血清中濃度で $2.6\mu g/ml$ 以上で有意であると報告されている¹⁸⁾。さらに、高用量の MZR 投与により、 C_{max} や AUC が上昇して効果があったとする報告があることから⁷⁾⁸⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、一定の血中濃度に到達しないと MZR の効果が発現しないと考えられる。なお、今回の検討で得られた回帰式から算出すると、 C_{max} を $2.6\mu g/ml$ 以上にするためには計算上 $5.4mg/kg$ /回以上の投与量が必要になる。

小児腎疾患の治療において有効な血中 MZR 濃度を得るには、成人よりも単位体重あたりの投与量を多くする必要があるが¹⁰⁾⁻¹²⁾、その要因を検討した報告は少なく、小児腎疾患を加療するうえで、MZR の薬物動態に関する検討は重要である。

MZR は体内で腸管から吸収され、ほとんど代謝を受けずにほぼ全てが未変化体のままで尿中に排泄される¹⁹⁾。したがって、MZR の fu は MZR の吸収率に相当するパラメータと考えられる。

今回の検討で、 Vd^{ss}/F は小児の方が成人よりも大きかったが、MZR は水溶性であり、以前にも報告したとおり、小児は成人よりも細胞外液量が多いことが関与していると考えられた¹¹⁾²⁰⁾。MZR の吸収率に関しては小児と成人の間において差がないことが示唆された。われわ

れは、過去に MZR の吸収率に関して、成人と同等の MZR 投与量でも C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ が低値になる一因として、小児の方が MZR の吸収率が成人よりも低い可能性があるためであると考察し¹⁰⁾¹¹⁾、上村らの報告でも同様の報告がされたが¹²⁾、今回の結果はそれらとは異なるものであった。つまり、成人と同等の C_{max} を得るために小児において単位体重あたりの MZR 投与量を成人よりも多くしなければならないのは、年齢が小さいほど Vd^{ss}/F が大きいためであり、吸収率は関与しない可能性があると考えられた。分布容積が大きい場合は、適正な血清中濃度を得るために単位体重あたりの MZR 投与量を多くする必要がある。

しかし、表 2 で示したように、単位体重あたりの投与量が小児は成人の2.1倍 (p 値0.00013) であるのに対し、 Vd^{ss}/F は1.4倍 (p 値0.011) であり、投与量の差に比べ、 Vd^{ss}/F の差が小さかった。この要因については今後のさらなる検討を要する。

上村らの報告とわれわれの検討との間に相違を認めた理由として、尿中排泄率を検討した症例数に違いがあったこと (本検討延べ25例、上村ら延べ15例)、MZR 投与量が平均 $6.0\pm 2.1mg/kg$ /回 ($3.4\sim 10.2mg/kg$ /回) で、われわれの投与量の平均 $3.1\pm 1.8mg/kg$ /回 ($1.5\sim 8.4mg/kg$ /回) と相違を認め (Mann-Whitney U 検定 $p < 0.0001$)、われわれの検討が低用量の患者を含むのに対して、高用量のみの患者の検討であること、上村らの検討では20歳以上の成人例が含まれていないことが考えられる。ただし、データは示していないが、われわれの検討では表 1 に示した症例のみを対象としても年齢と尿中排泄率の間に相関は認められなかった。

fu と $AUC_{0-\infty}$ との間に正の相関が認められ、今後、fu が $AUC_{0-\infty}$ の予測に役立てられる可能性があることが示唆された。

本検討は小児期発症腎疾患患者と成人関節リウマチ患者を比較したものであり、疾患の相違による影響について、詳細な検討は行っていない。また、併用薬物および食事が MZR の薬物動態に与える影響や併用薬物が腎排泄率に与える影響に関する詳細な検討は行っておらず、今後のさらなる検討が必要である。

本検討は、平成18年度昭和大学学術奨励金の援助を受け、要旨については、第42回日本小児腎臓病学会学術集会 (平成19年、横浜) で発表した。

稿を終えるにあたり、データの使用に関してご許可をいただいた藤治言先生、ミゾリピン濃度測定や薬物動態解析にご協力をいただいた旭化成ファーマの吉田健一氏、堀池浩兄氏、鈴木忠清氏、伊東裕通氏に深謝する。

参考文献

- 1) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S : A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 58 : 317-324, 2000.
- 2) Hamasaki T, Mori M, Kinoshita Y, Saeki T, Sakano T : Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr. Nephrol.* 11 : 625-627, 1997.
- 3) Nagaoka R, Kaneko K, Ohtomo Y, Yamashiro Y : Mizoribine treatment for childhood IgA nephropathy. *Pediatr. Int.* 44 : 217-223, 2002.
- 4) Tanaka H, Suzuki T, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S : Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin. Nephrol.* 60 : 390-394, 2003.
- 5) Tanaka H, Tsugawa K, Tsuruga K, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, Waga S : Mizoribine for the treatment of lupus nephritis in children and adolescents. *Clin. Nephrol.* 62 : 412-417, 2004.
- 6) Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki H : Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulse therapy. *Am. J. Nephrol.* 24 : 576-581, 2004.
- 7) 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 本田雅敬 : 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量治療の再発抑制効果と安全性. *日腎会誌* 48 : 3365-370, 2006.
- 8) Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, Murakami H, Akashi S, Shimizu T, Kaneko K, Yamashiro Y : High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephritic syndrome with cyclosporin nephrotoxicity. *Pediatr. Nephrol.* 20 : 1744-1749, 2005.
- 9) Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Etoh S, Murai H, Nozawa R, Suzuki H : Efficacy of prednisolone and mizoribine therapy for diffuse IgA nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 24 : 147-153, 2004.
- 10) 阿部祥英, 関真由美, 中田雅之, 三川武志, 伊藤良子, 久野正貴, 辻 祐一郎, 渡邊修一郎, 小田島安平, 板橋家頭夫 : 小児期発症腎疾患におけるミゾリビンの体内動態に関する検討. *日児腎誌* 17 : 85-89, 2004.
- 11) 阿部祥英, 宮沢篤生, 三川武志, 大戸秀恭, 久野正貴, 辻 祐一郎, 渡邊修一郎, 小田島安平, 板橋家頭夫 : 日児腎誌 18 : 91-96, 2005.
- 12) 上村 治, 牛嶋克実, 山田拓司, 金原有里 : 小児におけるミゾリビン内服時の血中濃度および尿中排泄量の検討—bio-availabilityは年齢によって変化する—. *日児腎誌* 20 : 9-13, 2007.
- 13) 蔵 治言, 阿部重人, 近藤啓文, 石原義恕, 菅原幸子, 七川欽次, 塩川優一 : 慢性関節リウマチ患者におけるミゾリビン連続投与時の体内動態. *リウマチ科* 5 : 287-300, 1991.
- 14) 高田寛治 : ノンコンパートメント解析法. *薬物動態学*. じほう, 東京 p.81-96, 2002.
- 15) Tanaka H, Tsugawa K, Nakahata T, Kudo M, Suzuki K, Ito E : Implication of the peak serum level of mizoribine for control of anti-dsDNA antibody titer in patients with lupus nephritis. *Clin. Nephrol.* 63 : 417-422, 2005.
- 16) Abe Y, Tsuji Y, Hisano M, Nakada M, Miura K, Watanabe S, Odajima Y, Iikura Y : Pharmacokinetic Study of mizoribine in an adolescent with lupus nephritis. *Pediatr. Int.* 46 : 597-600, 2004.
- 17) Sonda K, Takahashi K, Tanabe K, Fuchinoue Y, Hayasaki H, Kawaguchi S, Teraoka S, Toma H : Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc.* 28 : 3643-3648, 1996.
- 18) Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, Zillacus J, Itoh H. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 274 : 87-92, 2002.
- 19) 村瀬潤一, 水野公雄, 川井邦男, 西海秀作, 小林洋四郎, 林満男, 守野豊彦, 鈴木忠清, 馬場茂雄 : Bredinin のラットにおける吸収, 分布, 代謝および排泄. *応用薬理* 15 : 829-835, 1978.
- 20) Gladtk E. : The importance of pharmacokinetics for pediatrics. *Eur. J. Pediatr.* 131 : 85-91, 1979.

Pharmacokinetics and Administration Planning of Mizoribine in Pediatric-onset Renal Disease Patients

*¹Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

*²Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

*³Department of Pediatrics, Sempo Tokyo Takanawa Hospital

*⁴Watanabe Children's Clinic

Toshiya Fuke*¹, Yoshifusa Abe*², Takeshi Mikawa*², Hideyasu Oto*²,
Junya Iwasaki*², Yuichiro Tsuji*³, Shuichiro Watanabe*⁴, Kazuo Itabashi*²

It has been reported that pediatric patients with renal disease require a higher dosage of mizoribine (MZR) than that of adult patients to obtain an effective serum concentration. Although the major factor regarding this issue might be responsible for different pattern of pharmacokinetics of MZR between children and adults, a little information has yet been available on this difference. Here, we investigate the difference using the pharmacokinetic parameters of MZR in 10 patients with pediatric-onset renal diseases and 7 adult patients with rheumatic arthritis, for which data were previously reported. As a result, there was a negative correlation between age and distribution volume (correlation coefficient, -0.44 ; *p*-value, 0.0042) ; however, there was no correlation between age and urinary excretion rate (correlation coefficient, 0.14 ; *p*-value, 0.41). Because MZR is mainly excreted from the kidneys, its urinary excretion rate strongly reflects its absorption rate. From the data obtained in this study, it is suggested that the difference in distribution volume between children and adults, but not the difference in the absorption rate of MZR, is strongly correlated to the difference in the dose of MZR required, when it is corrected for body weight. If the distribution volume of MZR is high, the dose of MZR should be increased, after the dose is corrected for body weight.

Key words : mizoribine, serum concentration, renal disease, pharmacokinetics, distribution volume