

腎不全患者における Cefepime の体内動態

今川 章夫・筒井 信博・古川 敦子・沼田 明

高松赤十字病院腎センター*

上 間 健 造・香 川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室

中 名 生 宏

ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社前臨床研究所

血液浄化症例を含むさまざまな腎機能低下症例を対象に cefepime (CFPM) の体内動態について検討した。対象は creatinine clearance (Ccr) によって 5 群に分類した (正常群: >50 ml/min, 軽度低下群: 30~50 ml/min, 中等度低下群: 10~30 ml/min, 高度低下群: <10 ml/min, 血液浄化群)。CFPM は血液浄化群を除いて P.M. 1:00 に, 血液浄化群には治療前に 0.5 g を 1 回静脈内投与した。各群の血清中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) は正常群では 1.82 ± 0.06 時間, 軽度低下群では 5.50 ± 0.80 時間, 中等度低下群では 10.01 ± 1.58 時間, 高度低下群では 15.63 ± 5.56 時間であった。血液浄化群の治療中の $T_{1/2\beta}$ は血液透析 (hemodialysis: HD) 2.17 ± 0.39 時間, 血液濾過 (hemofiltration: HF) 1.74 ± 0.13 時間, 持続的腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) 15.25 ± 2.76 時間であった。以上の結果より本剤の投与方法を検討すると, Ccr 10~50 ml/min の患者には 1 日 2 回 0.5 g の投与, Ccr 10 ml/min 以下の患者には 1 日 1 回 0.5 g の投与で有効な血清中濃度が得られると考えられた。また, HD, HF 患者には治療前後と非透析日にそれぞれ 0.5 g の投与, CAPD 患者には 1 日 1 回 0.5 g の投与が望ましいと考えられた。

Key words : Cefepime, 吸収・排泄, 腎不全

ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で合成された新しい注射用セファロsporin系抗生物質 cefepime (CFPM) ¹⁾ はグラム陽性菌, グラム陰性菌に強い抗菌力を示し, 各種の β -lactamase に対して安定であり臨床効果が期待できる。

しかし, 腎排泄型抗生物質を腎機能の低下した患者に投与する場合, その蓄積性に注意する必要がある, また血液浄化療法を行っている患者においてはその透析性が問題となる。

そこで, 腎機能の低下した患者およびさまざまな血液浄化療法を行っている患者における CFPM の体内動態を検討し, 投与方法について考察したので報告する。

1. 対象および方法

対象はさまざまな程度に腎機能の低下した患者 21 名および血液浄化療法を行っている患者 9 名で, 全例最近 1 か月間に抗生物質の投与は受けていない。

腎機能の低下した患者を以下の 4 群にわけた。Creatinine clearance (Ccr) 50 ml/min 以上 3 例 (正

常群), 30~50 ml/min 4 例 (軽度低下群), 10~30 ml/min 6 例 (中等度低下群), 10 ml/min 以下 8 例 (高度低下群) で, 年齢は 25~90 歳 (平均 61.2 ± 16.5 歳), 体重は 38.5~79.0 kg (平均 56.8 ± 10.8 kg) である。各症例の Ccr を Table 1 に示す。

血液浄化療法を行っている患者の内訳は血液透析 (hemodialysis: HD) 4 例, 血液濾過 (hemofiltration: HF) 3 例, 持続的腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) 2 例で, 原疾患は慢性糸球体腎炎 6 例, 糖尿病性腎症 2 例, 嚢胞腎 1 例, 年齢は 51~82 歳 (平均 68.9 ± 11.4 歳), 体重は 35.0~59.3 kg (平均 44.3 ± 7.0 kg) である。なお, HD は 4 例とも 4 時間透析で, dialyzer は FB 110 MGA (ニプロ), CDAK 3500 (Cordis-Dow) を使用した。HF は 3 例とも hemofilter として PAN 1200 (旭メディカル) を使用し, NY-3 (ニプロ) にて HF ソリタ (清水) 18L の置換を行った。CAPD の 1 例は 1 日 4 回, 他の 1 例は 1 日 3 回 2L の灌流液: ペリセート 360 (日本メディ

*〒760 高松市番町 4-1-3

Table 1. Age, sex, weight and Ccr in voluntary patients

No.	Age (y)	Sex	Weight (kg)	Ccr (ml/min)
1	39	M	74.0	75.8
2	25	F	53.4	73.2
3	68	M	62.0	55.6
4	69	M	54.8	37.9
5	78	M	54.0	35.6
6	90	M	48.0	35.4
7	73	M	67.0	34.7
8	33	F	75.0	28.0
9	57	F	58.2	16.7
10	71	M	53.5	14.5
11	47	M	79.0	13.8
12	60	M	59.0	11.3
13	51	F	58.6	11.0
14	71	F	38.5	9.7
15	71	M	48.0	9.0
16	62	M	57.6	8.8
17	69	F	40.3	6.4
18	41	M	63.8	6.4
19	62	M	55.6	6.4
20	79	M	45.0	5.9
21	70	F	46.6	3.1

Table 2. Age, sex, weight and treatment of uremic patients undergoing blood purification

No.	Age (y)	Sex	Weight (kg)	Treatment
22	66	M	39.6	HD
23	81	F	48.6	HD
24	73	F	46.3	HD
25	82	M	35.0	HD
26	52	M	44.0	HF
27	71	F	39.7	HF
28	66	F	41.3	HF
29	51	M	59.3	CAPD
30	78	M	45.3	CAPD

HD: hemodialysis

HF: hemofiltration

CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis

カル・サプライ)の交換を行った。各症例の profile を Table 2 に示す。

薬剤の投与は血液浄化群をのぞき P.M. 1:00 に、

Table 3. Serum levels of cefepime after intravenous administration of 0.5g in patients ($\mu\text{g/ml}$)

No.	1/4h	1/2h	1h	4h	24h
1	43.5	29.2	22.0	7.1	< 0.5
2	40.7	37.1	27.5	9.6	< 0.5
3	39.9	29.7	22.4	6.8	< 0.5
4	39.6	33.5	27.6	14.5	1.2
5	36.4	30.8	26.5	18.2	2.2
6	42.9	36.0	29.9	17.5	1.2
7	47.5	35.5	29.0	15.2	0.8
8	41.8	31.9	26.7	17.1	3.5
9	55.7	49.7	43.1	28.5	4.7
10	46.5	40.6	35.7	27.1	7.3
11	31.1	27.3	26.3	20.5	6.6
12	42.6	40.0	35.1	24.6	6.9
13	40.7	39.3	35.1	25.4	6.4
14	53.4	48.5	45.1	34.7	12.5
15	52.3	43.1	35.6	21.4	2.9
16	43.4	39.9	36.6	28.4	13.2
17	76.0	60.9	53.1	38.7	12.7
18	45.2	41.1	34.4	27.6	10.2
19	41.2	36.3	33.5	28.3	16.8
20	65.8	52.2	47.4	38.5	17.4
21	40.3	38.9	35.7	28.6	12.4

Table 4. Serum levels of cefepime after intravenous administration of 0.5g in uremic patients undergoing blood purification ($\mu\text{g/ml}$)

No.	1/12h	1/4h	1/2h	1h	2h	4h	24h
22	93.9	41.6	30.1	23.8	16.6	10.8	-
23	89.1	45.2	33.3	21.2	14.4	8.3	-
24	120.3	54.4	38.9	27.1	17.1	7.9	-
25	96.5	47.4	34.3	26.8	19.0	11.1	-
26	86.4	46.8	32.6	19.7	10.9	5.2	-
27	68.5	38.0	29.6	20.6	12.5	6.0	-
28	77.1	42.7	31.0	22.3	13.5	7.3	-
29	43.7	35.3	30.8	28.7	26.6	24.6	11.1
30	81.1	53.0	44.4	39.0	34.2	27.4	10.8

HD, HF では開始直後に、CAPD では新しい灌流液の注入終了と同時に CFPM 0.5 g を生理食塩水液 20 ml に溶解し、約 3 分間で静注した。

静注開始後、HD, HF は 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4

Table 5. Mean serum levels of cefepime after intravenous administration of 0.5g in patients ($\mu\text{g/ml}$)

Ccr (ml/min)	1/4h	1/2h	1h	4h	24h
>50	41.4 \pm 1.9	32.0 \pm 4.4	24.0 \pm 3.1	7.8 \pm 1.5	<0.5
30~50	41.6 \pm 4.7	34.0 \pm 2.4	28.3 \pm 1.5	16.4 \pm 1.8	1.4 \pm 0.6
10~30	43.1 \pm 8.0	38.1 \pm 7.8	33.7 \pm 6.3	23.9 \pm 4.3	5.9 \pm 1.5
<10	52.2 \pm 12.8	45.1 \pm 8.2	40.2 \pm 7.3	30.8 \pm 6.0	12.3 \pm 4.5

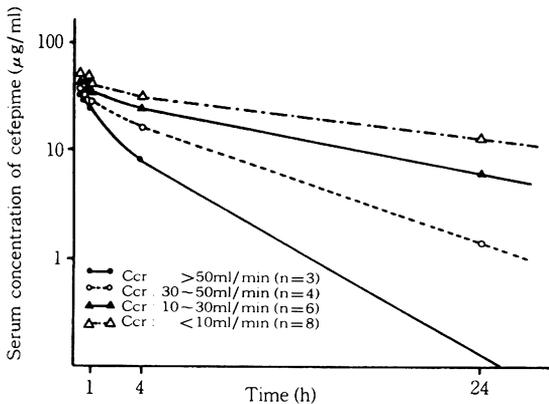


Fig. 1. Mean serum levels of cefepime after intravenous administration of 0.5g in patients

時間目に動脈側回路より血液を採取し、CAPDは1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 24時間目に、その他の患者は1/4, 1/2, 1, 4, 24時間目に末梢静脈血を採取し、血清中濃度を測定した。また、血液浄化群以外の患者では投与後2時間まで、2~4時間、4~24時間の3回に分けて分割尿を採取し、尿中濃度を測定して尿中回収率を求めた。CAPDに使用した灌流液は24時間目までの3回あるいは4回の排液を全量採取し、灌流液中濃度を測定して灌流液中への回収率を求めた。

試料中濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC法)で行った。HPLC法はInertsil ODS-5カラムを使用し、流速1 ml/minにて、UV 254 nmで検出した。これらのデータをもとにtwo-compartment open modelにより非線形最小二乗法 (Multi)を用いて、各患者毎に薬動学的パラメータを求めた。

II. 成績

全症例の測定値を Tables 3, 4 に示す。

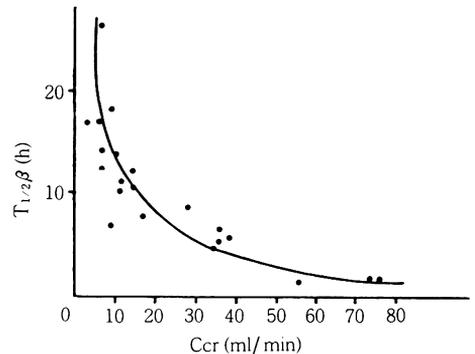
1. 各種腎機能患者群における検討

各群の平均血清中濃度の時間的推移を Table 5 および Fig. 1 に示す。正常群では投与15分後に41.4 \pm 1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後速やかに低下して24時間後には全例で検出限界以下となった。各群ごとに血清中濃度

Table 6. Pharmacokinetic parameters of cefepime after intravenous administration of 0.5g in patients (two-compartment open model)

Ccr (ml/min)	Pharmacokinetic parameter		
	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	CL_T (ml/min)
>50	1.82 \pm 0.06	102.8 \pm 16.5	82.4 \pm 12.3
30~50	5.50 \pm 0.80	229.3 \pm 30.6	36.9 \pm 4.7
10~30	10.01 \pm 1.58	465.0 \pm 82.3	18.5 \pm 4.2
<10	15.63 \pm 5.56	852.5 \pm 269.8	11.2 \pm 5.6

$T_{1/2\beta}$: half-life
AUC: area under the curve
 CL_T : total body clearance

Fig. 2. Correlation between Ccr and $T_{1/2\beta}$ of cefepime in patients

の時間的推移を比較すると、Ccrの低い群ほど血清中濃度の低下が延長する傾向がみられ、特に高度低下群では24時間後でも12.3 \pm 4.5 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

各群の薬動学的パラメータを Table 6 に示す。 β -phaseの血清中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) は正常群では1.82 \pm 0.06時間、軽度低下群では5.50 \pm 0.80時間、中等度低下群では10.01 \pm 1.58時間、高度低下群では15.63 \pm 5.56時間とCcrが低い群ほど延長する傾向がみられた。同様に、Ccrが低い群ほどarea under the curve (AUC) は高値を示し、全身クリアランス (CL_T) は低値を示した。また、各症例についてCcrと $T_{1/2\beta}$ の関係をみると、Fig. 2に示すように両者間に双曲線的な相関関係が認められた。

Table 7. Mean urine levels and recovery rate of cefepime after intravenous administration of 0.5g in patients

Ccr (ml/min)		0~2h	2~4h	4~24h	Total (0~24h)
>50	DC (μg/ml)	1254.7±383.2	640.0±389.2	125.5± 59.3	80.4± 4.2
	V (ml)	183.3± 58.0	200.0±165.2	900.0±360.6	
	RR (%)	43.1± 1.2	17.5± 4.6	19.8± 1.5	
30~50	DC (μg/ml)	938.5±510.8	723.3±734.2	190.8±149.3	63.9±12.5
	V (ml)	116.3± 72.6	140.0± 70.4	1100.0±371.9	
	RR (%)	16.7± 4.6	13.0± 3.4	34.3± 11.3	
10~30	DC (μg/ml)	333.4±314.5	263.0±208.8	109.5± 60.3	41.9± 9.8
	V (ml)	168.3± 85.2	149.2± 73.4	1510.0±637.8	
	RR (%)	7.5± 2.1	6.1± 2.3	28.3± 6.7	
<10	DC (μg/ml)	168.3± 97.2	157.6± 84.2	97.5± 42.1	27.7±15.7
	V (ml)	116.3± 47.6	143.8± 49.9	948.1±320.8	
	RR (%)	4.1± 3.9	4.8± 3.4	18.8± 9.2	

DC : drug concentration
V : volume
RR : recovery rate

Table 8. Mean serum levels of cefepime after intravenous administration of 0.5g in uremic patients undergoing blood purification (μg/ml)

Method	1/12h	1/4h	1/2h	1h	2h	4h	24h
HD	100.0±13.9	47.2± 5.4	34.2±3.6	24.7±2.8	16.8±1.9	9.5±1.7	-
HF	77.3± 9.0	42.5± 4.4	31.1±1.5	20.9±1.3	12.3±1.3	6.2±1.0	-
CAPD	62.4±26.4	44.2±12.5	37.6±9.6	33.9±7.3	30.4±5.4	26.0±2.0	11.0±0.2

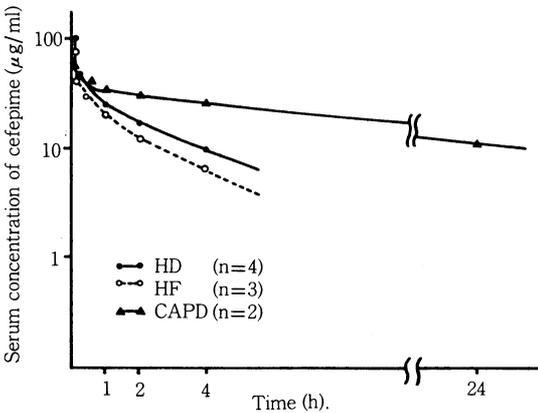


Fig. 3. Mean serum levels of cefepime after intravenous administration of 0.5g in uremic patients undergoing blood purification

Table 9. Pharmacokinetic parameters of cefepime after intravenous administration of 0.5g in uremic patients undergoing blood purification (two - compartment open model)

Method	Pharmacokinetic parameter		
	T _{1/2β} (h)	AUC (μg·h/ml)	CL _T (ml/min)
HD	2.17±0.39	122.0±12.2	68.9±7.1
HF	1.74±0.13	87.6± 7.2	95.6±7.5
CAPD	15.25±2.76	727.5± 0.7	11.5±0.1

等度低下群では 41.9±9.8 %、高度低下群では 27.7±15.7 %と Ccr が低い群ほど尿中回収率が低下する傾向がみられた。また尿中排泄の経時変化について比較すると、投与後 24 時間までの排泄量に対する投与後 4 時間までの排泄量の割合は正常群では 75.3±2.2 %、軽度低下群では 47.0±9.8 %、中等度低下群では 32.5±6.7 %、高度低下群では 30.6±7.9 %と Ccr が低い群ほど尿中排泄が遅延する傾向がみられた。

各群の平均尿中回収率を Table 7 に示す。各群ごとに投与後 24 時間までの尿中回収率を比較すると、正常群では 80.4±4.2 %、軽度低下群では 63.9±12.5 %、中

2. 血液浄化療法患者群における検討

Table 10. Dialysate levels and recovery rate of cefepime after intravenous administration of 0.5g in CAPD patients

No.		Dialysate 1	Dialysate 2	Dialysate 3	Dialysate 4	Total
1	DC ($\mu\text{g/ml}$)	2.55	6.00	4.19	4.69	—
	V (ml)	2160	2220	2240	2110	—
	RR(%)	1.1	2.7	1.9	2.0	7.7
2	DC ($\mu\text{g/ml}$)	4.12	9.95	8.30	—	—
	V (ml)	2250	2250	2350	—	—
	RR(%)	1.9	4.5	3.9	—	10.3

各群の平均血清中濃度の時間的推移を Table 8 および Fig. 3 に示す。HD, HF は投与 5 分後にそれぞれ 100.0 ± 13.9 , $77.3 \pm 9.0 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し、以後速やかに低下して 4 時間後 (透析終了時) にはそれぞれ 9.5 ± 1.7 , $6.2 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ となった。これに対し、CAPD では患者の平均体重が多いため、投与 5 分後は $62.4 \pm 26.4 \mu\text{g/ml}$ と HD, HF に比べ低値であったが、4 時間後は $26.0 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し、24 時間後でも $11.0 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

各群の薬動学的パラメータを Table 9 に示す。 $T_{1/2\beta}$ は HD では 2.17 ± 0.39 時間、HF では 1.74 ± 0.13 時間と大差はなかったが、CAPD では 15.25 ± 2.76 時間と延長していた。また CAPD では AUC で高値を、 CL_T で低値を示した。

CAPD 患者における灌流液中濃度と灌流液中回収率を Table 10 に示す。投与後 24 時間までの灌流液中濃度は $2.55 \sim 9.95 \mu\text{g/ml}$ 、灌流液中累積回収率は 7.7 および 10.3 % であった。

III. 考 察

腎不全患者の感染防御機能は低下し²⁻⁴⁾、同時に原疾患による特有の感染症発生の危険性や血液浄化療法時の種々の操作による感染も多く、腎不全患者に抗生物質を投与する機会が多い。しかし、多くの抗生物質は主要排泄経路が腎であり、同時にさまざまな血液浄化療法による除去特性が異なることから、その投与については慎重でなければならない。

CFPM の腎機能低下患者における $T_{1/2\beta}$ は Ccr が低い群ほど延長する傾向がみられた。また、Ccr が低い群ほど 24 時間までの尿中回収率は低下し、尿中排泄も遅延する傾向がみられたことにより、本剤は肝排泄型の cefoperazone (CPZ) や desacetyl 体を作り抗菌活性を失う cephalothin (CET), cefotaxime (CTX)⁵⁾ と異なり腎排泄型薬剤と考えられる。しかし、高度低下群 (Ccr 10 ml/min 以下) における $T_{1/2\beta}$ は 15.63 ± 5.56 時間と健康人の約 8.6 倍であり、本剤は $T_{1/2\beta}$ が 15 倍以上に延長する完全な腎排泄型薬剤である cefmet-

azole (CMZ)⁶⁾, flomoxef sodium (FMOX)⁷⁾ と腎不全時には腎以外からの排泄が増加することが仮定されている cefotetan (CTT)⁸⁾ の中間に位置する薬剤であることが示唆された。

今回の結果より本剤の投与法を考察すると、軽度および中等度低下群 (Ccr 10~50 ml/min) では 4 時間後は $14.5 \sim 28.5 \mu\text{g/ml}$ であったが、24 時間後が $0.8 \sim 7.3 \mu\text{g/ml}$ と低下していたため 1 日 2 回 0.5 g の投与が、高度低下群では 24 時間後が $2.9 \sim 17.4 \mu\text{g/ml}$ であったので 1 日 1 回 0.5 g の投与が必要であると思われた。

また、連用による蓄積性については今回は検討していないが、本剤は完全な腎排泄型薬剤ではないので蓄積性は少ないと考えられる。

ついで、各種血液浄化療法時の $T_{1/2\beta}$ は HD で 2.17 ± 0.39 時間、HF で 1.74 ± 0.13 時間と除去効率が良いであったが、本剤は分子量 571.50 と比較的大きいが、血清蛋白結合率が 16 % と非常に低く、FMOX の半分以下であることに関与していると考えられる。このことは HD よりも、溶質が溶媒と共に移動し除去される治療法である HF で $T_{1/2\beta}$ が短いことから明らかである。したがって、HD, HF の終了時には血清中濃度が低下するので、終了時に 0.5 g を投与する必要性が示唆された。よって、HD, HF 患者には治療前後と非透析日にそれぞれ 0.5 g の投与が望ましいと考えられた。

CAPD における溶質除去特性は HD や HF と異なり、中分子量物質以上の物質も除去しうるが、小分子量物質の除去は緩徐であり、しかも持続的であるとされている。今回の CFPM においても、CAPD 時の $T_{1/2\beta}$ が 15.25 ± 2.76 時間と高度低下群と同等であり、灌流液中濃度が $2.55 \sim 9.95 \mu\text{g/ml}$ と低く、投与後 24 時間までの灌流液中累積回収率も 7.7 および 10.3 % と低いことはこの特性によると理解される。したがって、CAPD では 1 日 1 回 0.5 g の投与で十分な血清中濃度が維持できるが、灌流液中への移行が FMOX ほど良好でないため⁷⁾、腹膜炎の治療に CFPM の静脈内投与

が有効であるかどうかについては今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E, Leitner F : Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 207~216, 1985
- 2) 今川章夫, 海部泰夫, 中島幹夫 : 慢性透析患者の感染防御能, 第1報血液免疫グロブリンおよび補体蛋白量。西日泌尿 53 : 341~345, 1978
- 3) 今川章夫, 海部泰夫, 辻村玄弘 : 慢性透析患者の感染防御能, 第2報 Phytohemagglutinin 皮内テスト。西日泌尿 53 : 483~486, 1978
- 4) 今川章夫 : 慢性透析患者の感染防御能, 第3報血清殺菌能。西日泌尿 53 : 487~490, 1978
- 5) 赤澤誠二, 太田輝和, 今川章夫, 岸田さとみ, 田端滋, 横地武敏, 片桐勤也 : 高度腎機能障害患者に対する Cefotaxime の投与法について。泌尿紀要 29 : 677~682, 1983
- 6) 今川章夫, 玉置俊晃, 米沢正隆, 桑原守正 : 泌尿器科領域における Cefmetazole に関する検討。西日泌尿 56 : 1287~1290, 1981
- 7) 筒井信博, 沼田 明, 今川章夫, 上間健造, 尾立源昭, 黒川一男, 園山高康, 松田繁雄 : 腎不全患者における血液浄化療法時の 6315-S (Flomoxef) の体内動態。Chemotherapy 35 (S-1) : 518~522, 1987
- 8) 橋本寛文, 今川章夫, 太田輝和, 小野 武, 小宮正行 : CAPD 患者における Cefotetan の血清中濃度および尿中・透析液中への排泄への排泄動態。新薬と臨床 33 : 1612~1615, 1984

PHARMACOKINETICS OF CEFEPIME IN UREMIC PATIENTS

Akio Imagawa¹⁾, Nobuhiro Tsutsui¹⁾, Atsuko Furukawa¹⁾, Akira Numata¹⁾,
Kenzo Uema²⁾, Susumu Kagawa²⁾, Hiroshi Nakanomyo³⁾

¹⁾Kidney Center, Takamatsu Red Cross Hospital,
4-1-3 Ban-cho, Takamatsu 760, Japan

²⁾Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

³⁾Preclinical Research Laboratories, Bristol-Myers Research Institute Ltd.

A pharmacokinetic study of cefepime (CFPM), a recently developed antibiotic, was performed in voluntary patients with various degrees of renal dysfunction and on those undergoing blood purification. They were divided into 5 groups according to creatinine clearance (Ccr) (>50 ml/min, 30~50 ml/min, 10~30 ml/min, <10 ml/min, patients undergoing blood purification). CFPM was given in a single i.v. dose of 0.5 g in patients at the same time (1:00 pm) except in those undergoing blood purification : who received the same dose once prior to the hemodialysis. The half-lives ($T_{1/2\beta}$) of CFPM were 1.82 ± 0.06 h (Ccr : >50 ml/min), 5.50 ± 0.80 h (Ccr : 30~50 ml/min), 10.01 ± 1.58 h (Ccr : 10~30 ml/min) and 15.63 ± 5.56 h (Ccr : <10 ml/min), respectively. The half-lives during hemodialysis (HD), hemofiltration (HF) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) were 2.17 ± 0.39 h, 1.74 ± 0.13 h and 15.25 ± 2.76 h, respectively. These findings suggest that CFPM should be administered to patients with Ccr of 10~50 ml/min at a dosage of 0.5 g twice a day, and to those with Ccr of <10 ml/min at a dosage of 0.5 g once a day. Furthermore, it should be administered to uremic patients undergoing HD or HF at a dosage of 0.5 g before and after termination of blood purification and once on non-dialysis days, and to those undergoing CAPD at a dosage of 0.5 g once a day.