

【原著・臨床】

腎障害患者に対する cefepime の用法・用量の検討

吉次 広如・桜井 隆雄・平岡 聖樹・中名生 宏
ブリストル・マイヤーズ株式会社研究開発本部開発研究部*

(平成 17 年 2 月 7 日受付・平成 17 年 3 月 29 日受理)

腎排泄型薬剤である cefepime (CFPM) の腎障害患者に対する適切な用法・用量を検討した。薬物動態に関しては、母集団薬物動態 (PPK) 解析法により平均的な血清中濃度推移および薬物動態パラメータを推定した。PPK モデルは体重および Ccr を共変量として含み、解析の際の患者背景については体重および Ccr を 40~90 kg および 5~50 mL/min に設定した。用法・用量は CFPM 0.5~2 g を 1 日 1 回 (QD) あるいは 2 回 (BID) の 30 分間静脈内点滴投与とした。血液透析患者については Ccr を 5 mL/min に設定し、透析は週 3 回各 4 時間、初回投与を 1 g、以後を 0.5 g QD とし、透析日には透析直後に CFPM を投与するスケジュールで 1 週間の血清中濃度を予測した。薬力学的効果の指標として、投与間隔のうち起炎菌の MIC 値以上の血中濃度を示す時間の割合 ($T > MIC$) を用い、*Pseudomonas aeruginosa* の 90% 最小発育阻害濃度 (MIC_{90}) 値から $T > MIC$ を算出した ($T > MIC_{90}$)。

この結果、

①非透析患者では、Ccr が 50 mL/min を超える場合には CFPM 2 g BID、10~50 mL/min では 0.5 g~1 g BID、10 mL/min 未満では 0.5 g~1 g QD の投与スケジュールで、安全性が懸念される薬物の顕著な蓄積なしに、目標とする $T > MIC_{90}$ に達すると考えられた。

②血液透析患者では、透析を週 3 回各 4 時間とし、初回投与が 1 g、以後 0.5 g QD で、透析日には透析後に投与することにより、透析に伴う血清中濃度ならびに $T > MIC_{90}$ の低下を回避でき、十分な薬力学的効果が得られると考えられた。

③体重 40~90 kg の範囲では、体重による血清中濃度推移および $T > MIC_{90}$ の変動の程度は血液透析および非透析患者のいずれにおいても著しいものではなく、この範囲内では用法・用量調節の必要はないと考えられた。

Key words: cefepime, population PK, renal impairment, dose

Cefepime (CFPM) は注射用セフェム系抗菌薬であり、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌から *Escherichia coli*, Enterobacter 属や *P. aeruginosa* 等のグラム陰性菌を含む広域スペクトラムを有し、臨床に広く使用されている。本薬剤は腎排泄型で、腎機能の低下に伴い尿中排泄率が低下し、血中からの消失が遅延し、area under the curve (AUC) が増大する^{1,2)}。このような薬物では、安全性の面で蓄積性に注意し、かつ血液透析の影響を含めて臨床効果を得るのに十分な血中濃度を維持する用法・用量を設定することが重要である。

CFPM の薬力学 (PD) すなわち抗菌力については、市販後も継続して検討された感受性サーベイランスにおいて、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力が確認されている³⁾。しかし、適切な投与スケジュールを設定するためには Pharmacokinetics (PK) あるいは Pharmacodynamics (PD) の情報のみでは不十分であり、PK と PD の

情報を結びつけた臨床的に意義のあるパラメータから臨床効果を予測することが重要である。Craig および Ambrose^{4,5)} は、CFPM を含むセファロsporin 系薬の臨床効果は MIC 以上の濃度維持時間 ($T > MIC$) に依存し、 $T > MIC$ は投与計画を立てる際に有用な PK/PD パラメータであることを報告している。

そこで、母集団薬物動態 (population pharmacokinetic: PPK) 解析法を用いて、腎機能に障害のある患者の PK、ならびに PK/PD パラメータとして $T > MIC$ を予測し、血液透析患者を含む腎機能障害患者に適切な用法・用量を検討したので報告する。

I. 材料と方法

健康成人または腎機能低下症例を対象とした CFPM の第 I 相臨床試験成績として報告⁶⁻¹²⁾されている 77 例の被験者から得られた CFPM 0.25~2 g の 3, 30 分あるいは 60 分間静脈内点滴投与後の血清中濃度値 (883 検体) を用い、PPK モデルを構築した (Table 1)。なお、被

Table 1. Population pharmacokinetic model and parameters based on 2-compartment model

Population pharmacokinetic model		Population parameter			
Fixed effect model		Parameter	Estimate	SE	%RSE
TVCL = $\theta_1 \times \text{Ccr} + \theta_2 \times \text{BW}$	(L/h)	1	1.14	0.0319	2.80
TVV1 = 3	(L)	2	0.00225	0.00109	48.4
TVQ = 4 × BW	(L/h)	3	9.29	0.341	3.76
TVV2 = 5 × BW	(L)	4	0.0848	0.00684	8.07
Random effect model		5	0.0939	0.00415	4.42
$\text{CL}_j = \text{TVCL} \times \text{EXP}(\epsilon_1)$	(L/h)	Interindividual variability			
$\text{V1}_j = \text{TVV1} \times \text{EXP}(\epsilon_2)$	(L)	$\epsilon_1 = 19.6\%$, $\epsilon_2 = 20.8\%$, $\epsilon_3 = 26.9\%$			
$\text{Q}_j = \text{TVQ}$	(L/h)	Intraindividual residual variability			
$\text{V2}_j = \text{TVV2} \times \text{EXP}(\epsilon_3)$	(L)	Exponential $\epsilon_1 = 11.0\%$			
$\text{C}_{ij} = \text{C}_{\text{mij}} \times \text{EXP}(\epsilon_1 + \epsilon_2)$	($\mu\text{g/mL}$)	Additive $\epsilon_2 = 0.196 \mu\text{g/mL}$			

Ccr and BW indicate creatinine clearance (L/h) and body weight (kg). TVCL, TVV1, TVQ, and TVV2 are typical population values for each parameter. CL_j , V1_j , Q_j , and V2_j represent PK parameters for the j th individual. C_{ij} and C_{mij} indicate the observed and predicted concentration at i th observation time for the j th individual. ϵ_1 and ϵ_2 are independent identically distributed random error of mean 0 and variance σ^2 and σ^2 .

験者の年齢は19~90歳、体重は35~82kgの範囲で、8例が女性であった。腎障害患者28例のCcrは3.1~75 mL/min(0.19~4.5 L/h)の範囲であった。健康成人については100 mL/min(6.0 L/h)と設定した。構造モデルとして2コンパートメントモデルを採用し、全身クリアランス(CL)にはCcrおよび体重を、コンパートメント間のクリアランス(Q),末梢コンパートメント分布容積(V2)には体重を共変量として一次式で組み込んだ。個体間変動には比例誤差モデル、残差変動には比例誤差と絶対誤差の混合モデルを採用した。

このPPKモデルを用いて腎障害患者における平均的な血清中濃度を予測した。血清中濃度の推定にはNONMEM version V Level 1.1(倍精度版)のライブラリPREDDP Version IV Level 1.1(倍精度版)のADVAN3およびTRANS4サブルーチンを使用した¹³⁾。体重は40, 60, 90 kgとし、Ccrは5, 10, 30, 50, 100 mL/minに設定した。CFPMの投与スケジュールは0.5, 1, 2 g BIDまたはQDとし、30分間の静脈内点滴投与とした。また、得られた血清中濃度から定常状態におけるCmax, AUCおよびトラフ濃度(Cmin)を算出した。

松井²⁾は、血液透析患者16例における透析クリアランス(CLHD)が65.3 mL/minであり、算出可能であった4例の非透析時の全身クリアランスは4.6 mL/minであったと報告している。また、透析中に血液からCFPMが除去され、急速に血中濃度が低下することから、血液透析終了後の投与を提案している。そこで、血液透析患者ではCcrを5 mL/minと設定し、透析日には透析直後にCFPMを投与するスケジュールで1週間の平均的な血清中濃度を予測した。透析は週3回各4時間とし、CFPMの投与量は初回の負荷投与を1 g、以後は0.5 g QDとした。この時のPPKモデルのCLを式1に示す。

$$\text{CL} = (\theta_1 \times \text{Ccr} + \theta_2 \times \text{体重}) + \text{CLHD} \times \text{CASE} \quad (\text{式1})$$

ここで、 θ_1 および θ_2 は、それぞれCcrおよび体重を共変量とした時の係数の母集団平均値である。CASEは透析時と非透析時を分別するカテゴリー変数であり、血液透析時はCASE=1、非透析時はCASE=0とした。また、CLHDは65.3 mL/minに設定した。

腎機能正常患者として体重を60 kg、Ccrを100 mL/minに設定した時、2 g BIDのCmax, AUCおよびCminは、それぞれ162.1 $\mu\text{g/mL}$, 573.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ および1.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。CFPMの著しい蓄積を回避するため、この腎機能正常患者の平均的なCmaxを基準値として、以下の条件に合致する用法・用量を選択した。

$$\text{Cmax} < 200 \mu\text{g/mL} \quad (\text{基準値の約120\%})$$

$$\text{Cmin} < 40 \mu\text{g/mL} \quad (\text{基準値の約25\%})$$

セファロsporin系薬を含む β ラクタム系薬の臨床効果はT>MICに依存し、グラム陰性桿菌については35~60%のT>MICが必要であると考えられている^{4,5)}。そこで、重症感染症の起炎菌として分離頻度が高く、 β ラクタム系薬には一般的に感受性の低い*Pseudomonas aeruginosa*を対象に、T>MICを指標として臨床での薬力学的効果を予測した。市販後調査として実施された各種臨床分離菌のCFPMに対する感受性サーベイランスで、*P. aeruginosa*(41株)のMIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/mL}$ であった³⁾。この値を基準に、予測された血清中濃度推移からT>MIC₉₀を算出し、T>MIC₉₀が臨床での薬力学的効果が十分に期待できる、40~60%を超える用法・用量を選択した^{4,5)}。

II. 結 果

1. 腎障害患者における検討

体重を60 kgと設定した時、Ccrが30 mL/minの場合

Table 2. Steady state PK parameters predicted at each dose regimen by Ccr

Ccr (mL/min)	Dose ^a (g)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (0-24 h) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)	T>MIC ₉₀ ^b (%)
50	0.5 BID	45.9	281.3	2.3	34.2
	1 BID	91.9	562.6	4.7	60.8
	2 BID	183.7	1,125.2	9.3	88.3
	2 QD	175.9	562.6	0.67	42.5
30	0.5 BID	52.1	457.2	7.2	65.8
	1 BID	104.2	914.5	14.4	100.0
	2 BID	208.4	1,829.0	28.8	100.0
	1 QD	92.9	475.2	2.3	48.8
	2 QD	185.8	914.5	4.7	70.0
10	0.5 BID	81.9	1,221.0	35.9	100.0
	1 BID	163.7	2,442.0	71.7	100.0
	0.5 QD	59.0	610.5	12.4	98.8
	1 QD	118.0	1,221.0	24.7	100.0
	2 QD	235.9	2,442.0	49.4	100.0
5	0.5 QD	76.0	1,048.2	29.0	100.0
	1 QD	151.9	2,096.4	58.1	100.0

Body weight was fixed at 60 kg.

^aIntravenous infusion for 30 min.

^bCalculated for MIC₉₀ of *P. aeruginosa* (= 12.5 $\mu\text{g/mL}$)³⁾.

の2 g BID投与および10 mL/minの場合の2 g QD投与でCmaxは200 $\mu\text{g/mL}$ を超えると予測され、10 mL/minの場合の1 g BIDおよび5 mL/minの場合の1 g QD投与でCminは40 $\mu\text{g/mL}$ を超えると予測された。これら以外はすべてPK上の条件を満たした。また、Ccrが50 mL/minの場合の0.5 g BID投与を除き、検討したすべての投与スケジュールでT>MIC₉₀は40~60%を超える結果となった (Table 2)。

次に、体重を40 kgおよび90 kgに設定し、Ccrが50 mL/minの場合の1 g BIDおよび2 g BID、30 mL/minの場合の0.5 g BIDおよび1 g BID、10 mL/minの場合の0.5 g BID、0.5 g QDおよび1 g QDについて血清中濃度、PKパラメータおよびT>MIC₉₀を推定した。代表的な血清中濃度推移を体重ごとにFig. 1およびFig. 2に示す。検討したいずれの投与スケジュールにおいても体重の血清中濃度推移に対する顕著な影響はみられなかった。体重60 kgに対して40 kgおよび90 kgの場合のCmax、Cmin、AUCの範囲は、それぞれ92~105%、79~126%および88~110%、T>MIC₉₀は93~110%であった。いずれもPKとT>MIC₉₀の条件を満足した。

2. 血液透析患者における検討

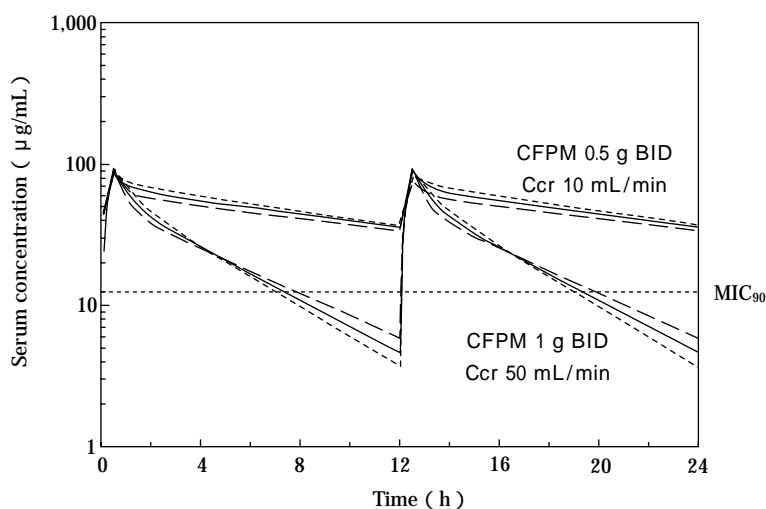
Ccrを5 mL/minとし、CFPMを1 g QDで静脈内点滴投与した時に予測された血清中濃度推移と血液透析患者の実測値との間に顕著な差はみられず、Ccrを5 mL/min

と設定して、透析患者の非透析時の濃度推移を予測できることが確認された (Fig. 3)。

血液透析患者における1週間の血清中濃度推移、PKパラメータおよびT>MIC₉₀に体重はほとんど影響せず、血液透析により血清中濃度は急速に低下するが、透析後に投与すればT>MIC₉₀は93%以上と予測された (Fig. 4およびTable 3)。

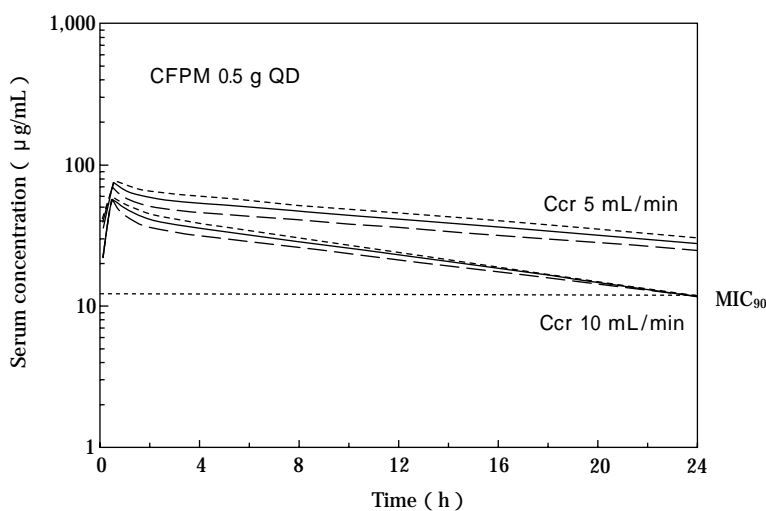
III. 考 察

CFPMは投与量の大部分が腎から排泄され、健康成人では約80%が未変化体として尿中に排泄される。また、腎機能の低下に伴って尿中排泄率が低下し、血中からの消失遅延とともにAUCが増大する。PPK解析でCLにCcr値を組み込んだモデルを用いることにより、腎機能の程度に応じた薬物動態プロファイルの予測を行った。本解析で、腎機能障害患者として種々の条件で予測されたPKプロファイルのうち、CFPMの濃度が高く、著しい蓄積が懸念される用法・用量は、安全性の面から注意が必要である。そこで、Cmaxが腎機能正常時のCmaxの約120%に相当する200 $\mu\text{g/mL}$ 未満、かつCminが正常時のCmaxの約25%に相当する40 $\mu\text{g/mL}$ 未満という条件を設定した。Ccrが30 mL/minの場合の2 g BID、10 mL/minの場合の1 g BIDおよび2 g QD、5 mL/minの場合の1 g QDの投与スケジュールはこの条件を満足せず、過量と考えられた。また、臨床での薬力学的効果を



Solid (—) dotted (·····) and dashed (- - -) lines represent 60, 40, and 90 kg body weight.

Fig. 1. Serum concentration-time profiles of cefepime at a steady state predicted at 0.5 g BID for Ccr of 10 mL/min and at 1 g BID for Ccr of 50 mL/min.



Solid (—) dotted (·····) and dashed (- - -) lines represent 60, 40, and 90 kg body weight.

Fig. 2. Serum concentration-time profiles of cefepime at a steady state predicted at 0.5 g QD for Ccr of 10 and 5 mL/min.

十分に得る条件として、*P. aeruginosa* を対象に $T > MIC_{90}$ を算出し、到達すべき $T > MIC_{90}$ の目標値を 40～60% 以上となるように設定した。体重を 60 kg に設定した時、Ccr が 50 mL/min では、0.5 g BID を除いた投与スケジュール (1 g BID, 2 g BID および 2 g QD) で $T > MIC_{90}$ の条件を満たしており、腎機能正常患者と同じ用法・用量が適用できると考えられた。Ccr が 30 mL/min および 50 mL/min で 1 g BID 投与の場合、ならびに 10 mL/min および 30 mL/min で 0.5 g BID 投与の場合、 $T > MIC_{90}$ はいずれも 60% 以上であった。したがって 10～50 mL/min の範囲では 0.5～1 g BID が適切な投与スケジュールの一つとし

て考えられるが、腎機能の程度に応じて 0.5 g あるいは 1 g を選択する必要があると考えられた。また、Ccr < 10 mL/min の場合には PK および $T > MIC_{90}$ の条件を満たした 0.5 g QD が適切な投与スケジュールであり、10 mL/min 付近の腎機能であれば 1 g まで増加できると考えられた。

それぞれの腎機能の範囲で選択された用法・用量について、体重を 40 および 90 kg に設定し、60 kg の時の血清中濃度、PK パラメータおよび $T > MIC_{90}$ を比較したところ、顕著な差はみられなかった。したがって、この範囲では体重による用法・用量の調整は必要ないと考えられ

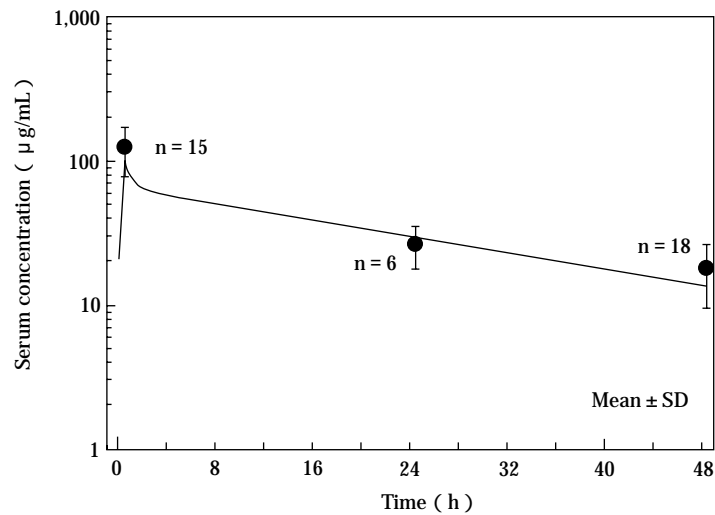
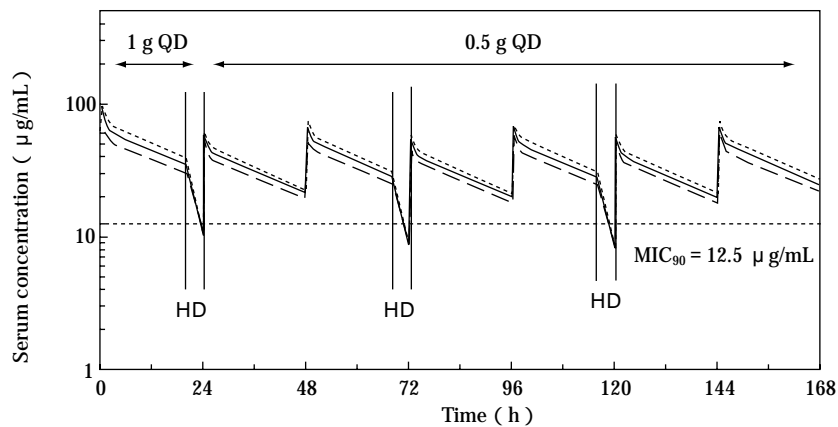


Fig. 3. Predicted and observed serum concentration-time profile of cefepime at the nondialysis phase after 1 g IV-infusion in patients undergoing hemodialysis. The solid line represents the predicted population mean concentration profile for patients weighing 60 kg and given 5 mL/min of Ccr. Black closed circles represent observed mean concentrations reported by Matsui²⁾.



Solid (—) dotted (·····) and dashed (- - -) lines represent 60, 40, and 90 kg body weight.

Fig. 4. Serum concentration-time profile of cefepime predicted after multiple doses in patients undergoing hemodialysis (HD) modeled on Days 2, 4, and 6 at 20 hours postdose.

た。

血液透析患者については、報告されている透析患者におけるCFPMのPK成績²⁾をもとに、透析時のクリアランスを付加したPPKモデルを用いて検討した。Fig. 3に示すように、Ccrを5 mL/minとして予測した血清中濃度推移は慢性腎不全患者の非透析時の実測値とほぼ一致しており、この条件で腎不全患者の平均的なPKを予測可能であった。そこで、Ccrを5 mL/minに設定して得られるPKプロファイル血液透析患者の非透析時のプロファイルとして週3回の透析を含む1週間の平均的な血清中濃度およびT>MIC₉₀を予測した(Table 3およびFig.

4)。体重が40~90 kgの範囲で、初回投与時(1 g)のCmaxは89.5~98.5 µg/mLであり、それ以降(0.5 g QD)は54.4~71.5 µg/mLの範囲であった。また、Cminは8.2~27.0 µg/mLの範囲であった。安全性に関して懸念されるような、反復投与による著しい血清中濃度の増加は予測されなかった。血液透析により血清中濃度は急速に低下するが、透析直後にCFPM投与すれば、いずれの投与回でもT>MIC₉₀の予測値は93.8%以上であったことから、この投与方法で十分に臨床での薬力学的効果が期待できると考えられた。また、体重が40~90 kgの範囲では、体重によるPK/PDパラメータの変動は顕著なものではな

Table 3. Cmax, Cmin, and T > MIC90 predicted at each dose regimen by body weight in patients undergoing 4-hour hemodialysis by schedule^a

Parameter	Body Weight (kg)	Dose ^b (g)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
			1 QD	0.5 QD	0.5 QD	0.5 QD	0.5 QD	0.5 QD	0.5 QD
Cmax (μg/mL)	40		98.5	60.2	71.5	58.0	70.4	57.8	70.3
	60		94.7	58.8	68.2	56.8	67.2	56.5	67.1
	90		89.5	56.4	63.8	54.7	62.9	54.4	62.8
Cmin (μg/mL)	40		10.6 ^c	22.6	8.5 ^c	21.5	8.2 ^c	21.4	27.0
	60		11.0 ^c	21.2	9.0 ^c	20.2	8.7 ^c	20.1	24.8
	90		11.1 ^c	19.3	9.5 ^c	18.4	9.1 ^c	18.3	22.2
T > MIC90 (%)	40		97.1	100.0	93.8	100.0	93.8	100.0	100.0
	60		97.1	100.0	93.8	100.0	94.2	100.0	100.0
	90		96.7	100.0	93.8	100.0	93.8	100.0	100.0

^aHemodialysis was modeled on Day 1, 3, and 5 at 20 hours postdose.^bIntravenous infusion for 30 min.^cPredicted values after hemodialysis.

Table 4. Recommended cefepime dosing schedule for patients with renal impairment

Ccr (mL/min)	Dose
> 50	2 g BID
50-10	0.5 g BID-1 g BID ^a
< 10	0.5 g QD-1 g QD ^a
Hemodialysis ^b	1 g QD (initial loading dose) 0.5 g QD (maintenance dose)

^aDose should be adjusted based on Ccr.^bCFPM should be administered just after hemodialysis.

く、体重を考慮した用法・用量の調節の必要はないと考えられた。

以上の結果から標準的な用法・用量の1例を提案した (Table 4)。腎機能低下患者に対して、あらかじめ標準的な用法・用量を設定しておくことは非常に有用であると考えられる。しかし、脱水症状がみられたり、腎機能が安定していない場合などには、Ccr から予測される CFPM の CL が実際の値から外れる場合もあると考えられるので、慎重で注意深い対応が必要であると思われる。

文 献

- 1) 平岡聖樹, 中名生宏, 高橋紀光: 注射用セフェム剤セフェピムの体内動態。化学療法の領域 12: 467 ~ 472, 1996
- 2) 松井 豊: 塩酸セフェピム(マキシピーム®)の透析・非透析時クリアランスと維持透析患者における用法用量の検討。化学療法の領域 14: 109 ~ 122, 1998
- 3) 井上松久, 荒明美奈子, 平田泰良, 他: 各種臨床分離

株の cefepime に対する感受性サーベイランス。日化療誌 50: 108 ~ 117, 2002

- 4) Craig W A: Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 22: 89 ~ 96, 1995
- 5) Ambrose P G: Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with cefepime. J Antimicrob Chemother 49: 445 ~ 453, 2002
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 他: Cefepime (BMY-28142) の臨床第一相試験。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 104 ~ 116, 1991
- 7) 齋藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朗, 他: Cefepime の体内動態および抗菌力・臨床効果の検討。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 117 ~ 126, 1991
- 8) 柴 孝也, 嶋田甚五郎, 加地正伸, 他: Cefepime に関する臨床的検討。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 147 ~ 153, 1991
- 9) 伊良部勇栄, 普久原浩, 重野芳輝, 他: 新しい注射用セフェム系抗生物質 Cefepime (CFPM) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 198 ~ 205, 1991
- 10) 山下真寿男, 高木伸介, 前田浩志, 他: 泌尿器科領域における Cefepime の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 232 ~ 241, 1991
- 11) 西谷嘉夫, 宇埜 智, 山田大介, 他: 泌尿器科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 242 ~ 252, 1991
- 12) 今川章夫, 筒井信博, 古川敦子, 他: 腎不全患者における Cefepime の体内動態。Chemotherapy 39 (Suppl 2) 253 ~ 258, 1991
- 13) Beal S L, Boeckmann A, Sheiner L B: NONMEM users guides, Part I VIII. Division of Clinical Pharmacology, University of California, San Francisco, 1988 1998

Adjustment of cefepime dosage in patients with renal impairment

Hiroyuki Yoshitsugu, Takao Sakurai, Masaki Hiraoka and Hiroshi Nakanomyo

Early Development, PRI Japan, Bristol-Myers K. K.,
Shinjuku i-Land Tower, 6 5 1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

We studied dose regimens of cefepime (CFPM) in patients with renal impairment using population pharmacokinetic (PPK) modeling. PPK analysis incorporated body weight (BW) and creatinine clearance (Ccr) as covariates and was used to predict serum concentration-time profiles and pharmacokinetic (PK) parameters after 30-minute intravenous infusion at 0.5-2 g of CFPM once (QD) or twice (BID) a day in patients with Ccr from 5 to 50 mL/min and BW between 40 kg and 90 kg. For late-stage renal failure patients undergoing hemodialysis, PK profiles of CFPM after a 1 g loading dose followed by 0.5 g QD dose were estimated in patients with Ccr of 5 mL/min by a PPK model modified with hemodialysis clearance. Hemodialysis was modeled as three times a week just before CFPM 0.5 g QD administration. $T > MIC_{90}$ was used as the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index and calculated using MIC_{90} for *Pseudomonas aeruginosa*. Compared to the PK profile predicted at 2 g BID for patient with normal renal function, results suggest the following:

- 1 . For patients with renal impairment managed without hemodialysis, CFPM 2 g BID for $Ccr > 50$ mL/min, 0.5-1 g BID for $Ccr 10-50$ mL/min, and 0.5-1 g QD for $Ccr < 10$ mL/min show sufficient $T > MIC_{90}$ that predict clinical effects without excessive accumulation.
- 2 . For patients with renal impairment managed with hemodialysis modeled as three times a week, CFPM 1 g loading dose followed by 0.5 g QD dose just after hemodialysis avoids marked $T > MIC_{90}$ decrease and reaches sufficient $T > MIC_{90}$ while hemodialysis removes CFPM from blood and rapidly decreases serum concentrations.
- 3 . No dose adjustment in BW from 40 to 90 kg is required for patients with renal impairment managed with or without hemodialysis since no remarkable changes in PK profiles and $T > MIC_{90}$ were estimated within the BW range.