

新規抗菌薬 cefiderocol の PK/PD プロファイル

勝部 孝行¹⁾¹⁾ 塩野義製薬株式会社医薬開発本部メディカルサイエンス部臨床薬理部門*

受付日：2024 年 11 月 12 日 受理日：2024 年 12 月 26 日

Cefiderocol (CFDC) はカルバペネム耐性のグラム陰性菌に対して *in vitro* および *in vivo* で優れた抗菌活性を示す。第 1 相試験の結果、CFDC 100 mg から 2,000 mg の用量の範囲で C_{max} および薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は用量比例的に増大し、半減期は約 2~3 時間であった。CFDC は他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に薬物曝露時間依存的に作用を示し、遊離薬物濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超える割合 (%fT > MIC) が薬効を予測する薬力学的 (PD) 指標となることが示された。薬物動態学的/薬力学的 (PK/PD) モデルにより、 $MIC \leq 4 \mu\text{g/mL}$ である標的菌種に対して %fT > MIC を 100% 達成するために必要な用法・用量として、通常、成人には CFDC として 1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注することが承認された。CFDC では、健康成人に投与した場合と同等の AUC を達成するために、腎機能低下患者、腎機能亢進患者、小児などさまざまな患者に対して用法・用量が設定されていることから、原則として血中薬物濃度のモニタリングは不要である。また、重症肺炎患者においても薬効発現に必要な肺組織への移行性を確認しており、通常投与量にて治療可能であることが報告されている。CFDC の PK プロファイルは、腎機能にかかわらずさまざまな患者層へ投与可能であり、第 1 相から第 3 相の臨床試験において有効性および安全性が確認されている。

Key words: cefiderocol, Gram-negative bacteria, drug resistant bacteria, β -lactamase, PK/PD

はじめに

カルバペネム耐性の非発酵性グラム陰性菌と Enterobacterales の世界的な蔓延は憂慮すべきレベルに達しており、あらゆるタイプの感染症における大きな課題となっている^{1,2)}。カルバペネム耐性の主要なメカニズムとして、カルバペネム系抗菌薬を分解しうる β -ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ) の産生による抗菌薬の加水分解が挙げられる。これまでに報告された β -ラクタマーゼは Ambler の分類により分類されている。カルバペネム耐性菌に対して近年承認された β -ラクタム/ β -ラクタマーゼ阻害剤 (BL/BLI) は、Ambler クラス A, C, D の β -ラクタマーゼの阻害活性を示したが、クラス B のメタロ- β -ラクタマーゼを有するグラム陰性菌に対しては活性を示さないことが報告されている^{2,3)}。Ce-

fiderocol (CFDC) は、すべての Ambler クラスの β -ラクタマーゼを産生するグラム陰性菌に対して単剤にて活性を示すことが報告されており、本邦における新たな治療選択肢として期待されている。

新規抗菌薬の治療効果 (生菌数など) を予測するためには、非臨床動物モデルと臨床試験の両方において、どのような薬力学的 (PD) パラメータが薬効と最も相関するかを理解することが不可欠である。感染症を対象とする抗菌薬には、感染部位において病原体の最小発育阻止濃度 (MIC) を超える曝露量に到達し、それを維持しうる薬物動態学的/薬力学的 (PK/PD) プロファイルが求められる^{1,4)}。

I. 健康成人における PK データ

CFDC の第 1 相試験は、単回投与試験 40 例、反復投与試験 30 例で行われた⁵⁾。単回投与試験では、被験者はすべて日本人であり、40 例のうち 30 例は

*大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

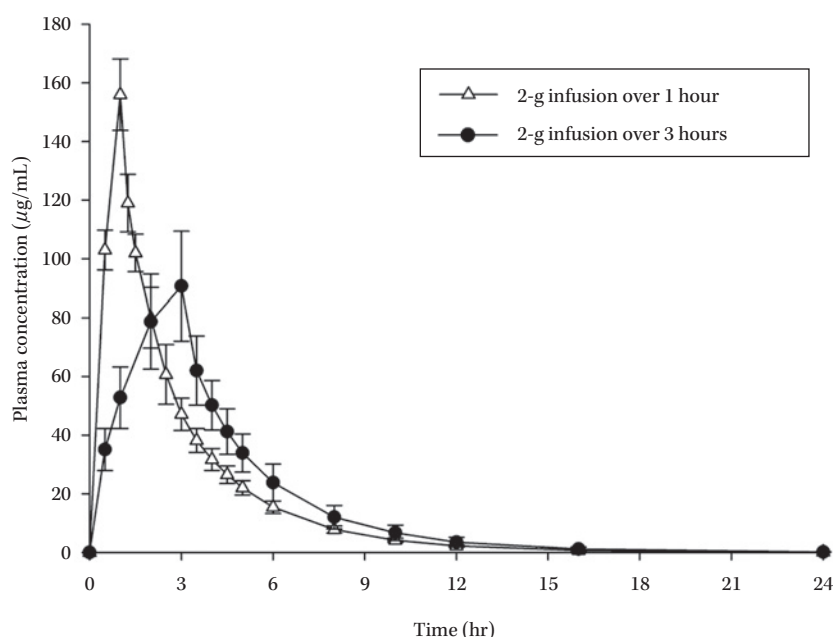


Fig. 1. Mean plasma concentrations of cefiderocol following intravenous infusion of cefiderocol 2 g over 1 or 3 hours.

※Number of subjects

1-hour infusion group: 6 Japanese subjects; 3-hours infusion group: 43 foreign subjects

CFDC を、10 例はプラセボを投与された。CFDC を投与された 30 例は、6 例ずつ 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1,000 mg および 2,000 mg の 5 群に分けられた。

CFDC の C_{max} および薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、100 mg, 250 mg, 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg の点滴静注で用量比例的に増大した⁵⁾。CFDC は主に腎臓から排泄され、未変化体の尿中排泄率は 90.6% である。半減期は 1.98~2.74 時間であり、半減期、クレアチニンクリアランス (Ccr) は 100~2,000 mg の用量範囲で用量依存性を示さなかった。ヒトでのタンパク結合率は約 58% であり⁶⁾、年齢、性別、人種によらず同程度の値を示した。CFDC 2 g を 1 時間または 3 時間かけて点滴静注したときの平均血漿中濃度を Fig. 1 に示す。

反復投与試験の 30 例は日本人 23 例、白人 7 例を対象とし、CFDC 1 回 2 g を 8 時間ごと、1 時間または 3 時間かけて点滴静注投与した結果、 C_{max} および AUC は用量に比例した増大を示した。血漿中濃度は 1 日以内に定常状態に達した。また、10 日間投与した際の PK パラメータは単回投与時とほぼ同程度であり、8 時間ごとの投与による C_{max} および

AUC の蓄積性は認められなかった⁵⁾。

II. 目標達成確率 (Probability of Target Attainment : PTA)

好中球減少マウス感染モデルを用いた試験の結果により、CFDC は他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に薬物曝露時間依存的に作用を示すことが明らかになった。すなわち、CFDC の殺菌効果と関連する PD パラメータは、投与間隔のうち遊離薬物濃度が MIC を超える割合 (%fT > MIC) であることが示唆された^{7~10)}。Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, および *Stenotrophomonas maltophilia* のカルバペネム感受性株と耐性株を用いた好中球減少マウス大腿部感染モデルおよび肺感染モデルでは、%fT > MIC が約 40~70% で静菌効果が、%fT > MIC が約 55~88% で殺菌効果 ($\geq 1 \log_{10}$ 減少) が示された¹¹⁾。

臨床における薬効発揮が期待できる PTA を検討するために、静菌効果および殺菌効果の指標として、%fT > MIC が 50% および 75% を目標とする PTA を算出した。健常人を対象として PK モデルが構築された。PK モデルは、健常人 54 人から収集した 1,348 時点の血漿中濃度データと 276 時点の

尿中濃度データ、および腎機能の異なる37人から収集した633時点の血漿中濃度データと30時点の透析液中濃度データに基づいて、3-コンパートメントモデルとして構築された¹²⁾。非臨床試験⁶⁾およびβ-ラクタム系抗菌薬の臨床的治癒率に関する臨床試験に基づき¹³⁾、CFDCの投与レジメンとしては長時間の3時間点滴の有用性が検討された。健康人を対象としたPTAの解析において、共に1回2g、8時間ごとの用量にて、点滴時間を1時間と3時間で比較した場合、3時間点滴の投与条件にて、MIC ≤ 4 μg/mLの菌株による感染症に対して、PTAが90%以上となることから、本用法が選択された¹²⁾。

CFDCは、幅広いグラム陰性菌に抗菌力を有しており、非臨床の検討において菌種または菌株によって、薬効発現に必要な%fT > MICはばらつきを認めたため、すべての菌株に対して薬効が期待できる%fT > MICとして100%を目標とするよう設定された。後述の臨床試験において得られた感染症患者における血中濃度推移に基づきモンテカルロシミュレーションを行った結果、MIC ≤ 4 μg/mLの菌株による感染症に対しては、PTAが90%以上であるとの結果が得られ、臨床において高い有効性が期待できることを示すものであった¹⁴⁾。

これら、非臨床PK/PD解析の結果、および後述する臨床試験成績に基づいて、臨床現場において抗菌薬を選択するうえで重要な指標である薬剤感受性ブレイクポイント（臨床において効果が期待できるMIC値）は、2019年に米国において抗菌薬の感受性試験の標準化を図る組織である臨床検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute：CLSI）により公表された^{15,16)}。2021年2月、CLSIはCFDCの薬剤感受性ブレイクポイントをEnterobacterales、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter*属に対しては4 μg/mL、*S. maltophilia*に対しては1 μg/mLと承認した¹⁷⁾。一方で、欧州の機関であるEUCAST（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing）においては、Enterobacteralesと*P. aeruginosa*については臨床成績も加味して2 μg/mLの薬剤感受性ブレイクポイントが設定されているが、*Acinetobacter*属と*S. maltophilia*については臨床エビデンスが不十分であるとの判断から、非臨床PK/PD解析に基づくブレイクポイントとして2 μg/mLが推奨されている¹⁸⁾。

III. 腎機能低下、および腎機能亢進患者でのPK・用量

腎機能障害患者を対象とした第1相試験は20歳から80歳の計38人を対象に、米国で実施された¹⁹⁾。推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）により分類された軽度（eGFR 60～<90 mL/分/1.73 m²）、中等度（eGFR 30～<60 mL/分/1.73 m²）、重度（eGFR < 30 mL/分/1.73 m²）、血液透析を必要とする末期腎不全（End-Stage Renal Disease：ESRD）と、中等度腎機能障害患者に年齢、体格指数および性別をマッチングした健康人が組み入れられた。CFDCは、大部分が腎臓から尿中に排泄される薬剤であり、総クリアランスと消失半減期は上述したeGFRに基づく軽度、中等度、重度の腎機能の指標と相関していた。腎機能障害を有する被験者におけるAUCの比（90%CI）は、腎機能が正常な被験者と比較して、軽度、中等度、重度、ESRDではそれぞれ1.0（0.8～1.3）、1.5（1.2～1.9）、2.5（2.0～3.3）、4.1（3.3～5.2）であり、腎障害の重症度が悪化するにつれてAUCが増加することが示された。一方で、C_{max}は73.4～80.1 μg/mLの範囲であり、腎機能障害の程度にかかわらず腎機能正常被験者のC_{max} 81.0 μg/mLと同程度であった。また、タンパク結合率は、1時間後および8時間後に53%から65%の範囲であり、腎機能障害患者と腎機能正常被験者で同程度であった。

3～4時間の血液透析により、CFDCの約60%が除去されることから¹⁹⁾、十分な血中曝露を得るためには透析実施後できるだけ速やかに投与する必要がある。間欠的な血液透析を必要とする患者においては、標準的な4時間の血液透析実施後に0.75 gを投与することで、90%以上のPTAが得られることが確認されている¹²⁾。米国の添付文書においては持続透析の場合には濾過液もしくは透析液の流入速度によって推奨用量が設定されている。これは、CFDCのような低分子化合物は濾過されるため、持続透析によるCFDCの膜透過クリアランスは濾過液もしくは透析液の流入速度に比例することが示されたためである²⁰⁾。米国における推奨用量は、腎機能が障害されていない患者におけるAUCを達成することを目指し、臨床的に採用されうる流入速度ごとに設定されている。

腎クリアランス低下と同様に、腎クリアランス増

Table 1. Proposed dose regimens based on the renal function

Renal function	Proposed dose regimens
Augmented renal function (Ccr $\geq$ 120 mL/min)	2 g every 6 h, 3 h infusion
Normal renal function (Ccr 90 to < 120 mL/min)	2 g every 8 h, 3 h infusion
Mild renal function impairment (Ccr 60 to < 90 mL/min)	2 g every 8 h, 3 h infusion
Moderate renal function impairment (Ccr 30 to < 60 mL/min)	1.5 g every 8 h, 3 h infusion
Severe renal function impairment (Ccr 15 to < 30 mL/min)	1 g every 8 h, 3 h infusion
ESRD (Ccr < 15 mL/min)	0.75 g every 12 h, 3 h infusion
Patient requiring intermittent hemodialysis	0.75 g every 12 h, 3 h infusion ^a

Ccr, creatinine clearance estimated by the Cockcroft-Gault equation; ESRD, end-stage renal disease.

^a The supplemental dose of 0.75 g infused over 3 h should be administered after the completion of intermittent hemodialysis on dialysis days.

加もCFDCのPKに大きな影響を与えるため、腎クリアランスが亢進した患者においても用法・用量を調節する必要がある。敗血症などの重症感染症患者においては、全身的な炎症反応の結果としての心血管系の亢進状態から糸球体濾過量が増加し、過大腎排泄（Augmented Renal Clearance：ARC）が発生する場合があることが知られている²¹⁾。Cockcroft-Gault式で計算したCcrが120 mL/分以上185 mL/分までのARC患者においては、より頻回にCFDCを投与（すなわち、6時間ごとに2 g、3時間かけて点滴静注）すれば、MICが4 μ g/mL以下の菌株に対して薬効を期待しうる100% fT > MICを目標としたPTAが90%以上となることが確認されている（Table 1）¹²⁾。

このように透析患者を含めた腎機能障害のある患者や腎クリアランスが亢進した患者では、PKに影響を与える条件ごとに細かく推奨用量が設定されており、添付文書にも明記されている。したがって、CFDCの投与にあたって薬物血中濃度を経時的に測定して投与量を調整する薬物治療モニタリングは原則として不要である。

IV. 肺移行性

健康成人および入院肺炎患者を対象とした肺移行性試験が実施された^{22, 23)}。健康成人に、CFDC 2 gを1時間かけて単回点滴静注したときの気道上皮被覆液（ELF）中濃度は血漿中濃度と並行して推移した。血漿中での非結合型CFDCのAUCに対するELF中および肺泡マクロファージ中のAUC比は、それぞれ0.239および0.0419であった²²⁾。肺炎治療において人工呼吸器を装着している患者に、CFDC 2 g（または腎機能に応じた用量）を8時間ごと、あ

るいは腎機能が亢進している患者では6時間ごとに3時間かけて点滴静注したときのELF中濃度は、点滴開始3時間後（点滴終了時）で3.10～20.7 μ g/mL、点滴開始5時間後（点滴終了2時間後）で7.19～15.9 μ g/mLであった。入院肺炎患者におけるELF中/血漿中非結合型CFDC濃度比の幾何平均値は、点滴終了時点で0.212、点滴終了2時間後で0.547であり、健康成人と比べて、点滴終了時点では同程度、点滴終了2時間後では高かった²³⁾。

健康成人および肺炎患者から得られたELF中濃度を用いてPK/PDモデルを構築し、ELF中濃度が75% fT > MICを達成するPTAは、すべての腎機能群においてMIC 2 μ g/mLに対して99.6%以上、MIC 4 μ g/mLに対して87.7%以上と高く、肺炎患者においても推奨用量での投与によって薬効が期待されると考えられた²⁴⁾。

V. 小児に対する用量

2024年現在CFDCは成人に対して承認されており、小児に対する投与は承認外用法となるが、小児患者に対するPKと安全性を評価するPEDI-CEFI試験が、3カ月以上2歳未満、2歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満の4つの群、合わせて53名により実施された²⁵⁾。

成人にCFDC 2 gを8時間ごとに投与した場合に達成される1日AUCと同等のAUCを達成するべく、体重に基づく小児に対する用法・用量が設定された。すなわち、体重が34 kg以上である場合は2 g、34 kg未満である場合は60 mg/kgを8時間ごとに3時間かけて点滴された。調整された用法・用量では、トラフに対応する8時間後のCFDCの血漿中濃度は、単回投与で7.86～10.8 μ g/mL、反復

投与で9.64~18.1 $\mu\text{g/mL}$ と、標的とするグラム陰性菌のMIC > 4 $\mu\text{g/mL}$ を維持していた。また、CFDCに関連した重篤な有害事象は認められず、CFDCの小児における忍容性が確認された。

VI. 薬物相互作用 (Drug-Drug Interaction : DDI)

2024年現在、CFDCの添付文書でDDIとして注意を行っている薬剤はない。*In vitro* および *in vivo* の非臨床試験では、CFDCと他剤を併用した時に、チトクローム P450 および薬物トランスポーターを介したDDIが起こる可能性は低いことが示された。

In vitro 試験では、有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3, 有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2, 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B3, 多剤・毒素排出 (MATE) 2-Kを介した阻害能が示された。しかしながら、第1相臨床DDI試験では(1) OAT1とOAT3の基質としてのfurosemide, (2) OCT1, OCT2, MATE 2-Kの基質としてのmetformin, (3) OATP1B3の基質としてのrosuvastatinのそれぞれのPKに対して、CFDCは臨床的に有意な影響を与えないことが示された²⁶⁾。

おわりに

CFDCはカルバペネム耐性Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*を含むほとんどのグラム陰性菌に対して*in vitro* および *in vivo* で優れた抗菌活性を示し、第3相試験により有効性と安全性が確認されている。CFDCの殺菌効果と最も密接に関連する主要なPDパラメータは、他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に%fT > MICであることが示された。現在までにPK/PDパラメータと副作用との関連については報告されていない。CFDCは主に腎臓から排泄されるが、腎機能に応じた推奨用量が定義されており、原則として血中薬物濃度のモニタリングは不要である。小児に対しても、体重に基づく推奨用量が設定されており、今後の適応拡大が待たれる。

利益相反自己申告：勝部孝行は塩野義製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) Neuner E A, Gallagher J C: Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017; 8: 440-52
- 2) Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B: How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 2018; 7: 212527
- 3) Wright H, Bonomo R A, Paterson D L: New agents for the treatment of infections with gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 704-12
- 4) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 5) Saisho Y, Katsube T, White S, Fukase H, Shimada J: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin for gram-negative bacteria, in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02163-17
- 6) Matsumoto S, Singley C M, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al: Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00700-17
- 7) Nakamura R, Toba S, Ito A, Tsuji M, Yamano Y, Shimada J: A novel siderophore cephalosporin. V. Pharmacodynamic assessment in murine thigh infection models. Poster presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 5-9 September 2014; Poster F-1559
- 8) Horiyama T, Toba S, Nakamura R, Tsuji M, Yamano Y, Shimada J: A novel siderophore cephalosporin. VII. Magnitude of PK/PD parameter required for efficacy in murine thigh infection model. Poster presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 5-9 September 2014; Poster F-1561
- 9) Horiyama T, Toba S, Nakamura R, Tsuji M, Yamano Y, Shimada J: A novel siderophore cephalosporin. VI. Magnitude of PK/PD parameter required for efficacy in murine lung infection model. Poster presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 5-9 September 2014; Poster F-1560
- 10) Yamano Y, Nakamura R, Sato T, Tsuji M, Echols R: Correlation of cefiderocol between *in vivo* efficacy murine thigh/lung infection models and MIC determined in iron-depleted conditions. Poster presented at: IDWeek, San Diego, CA. 4-8 October 2017; Poster 1524
- 11) Takemura M, Nakamura R, Sato T, Tsuji M, Yamano Y: *In vivo* pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) assessment of cefiderocol

- against *Stenotrophomonas maltophilia* in a neutropenic murine lung infection model. Poster presented at: 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain. 21-24 April 2018; Poster P0189
- 12) Katsube T, Wajima T, Ishibashi T, Arjona Ferreira J C, Echols R: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, for dose adjustment based on renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01381-16
- 13) Vardakas K Z, Voulgaris G L, Maliaros A, Samonis G, Falagas M E: Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 108-20
- 14) Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T: Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients with Pneumonia, Bloodstream Infection/Sepsis, or Complicated Urinary Tract Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e01437-20
- 15) Yamano Y: *In vitro* activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69: S544-51
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 34th edition, CLSI, Wayne, PA, USA. 2024
- 17) Clinical and Laboratory Standards Institute: 15 April 2021. 2021 Winter AST summary minutes. February 4-22, 2021 CLSI AST Subcommittee Meeting [cited 2024 Oct 31] <https://clsi.org/meetings/ast-file-resources/>
- 18) Yamano Y, Takemura M, Longshaw C, Echols R: Differences in interpretative breakpoints between CLSI, FDA and EUCAST impact reporting of susceptibility and resistance to cefiderocol. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7 (Suppl 1): S651
- 19) Katsube T, Echols R, Arjona Ferreira J C, Krenz H K, Berg J K, Galloway C: Cefiderocol, a siderophore cephalosporin for gram-negative bacterial infections: pharmacokinetics and safety in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 584-91
- 20) Wenzler E, Butler D, Tan X, Katsube T, Wajima T: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Dose Optimization of Cefiderocol during Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Pharmacokinet* 2022; 61: 539-52
- 21) Roberts J A, Abdul-Aziz M H, Lipman J, Mouton R P, Vinks A A, Felton T W, et al: Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 498-509
- 22) Katsube T, Saisho Y, Shimada J, Furuie H: Intrapulmonary pharmacokinetics of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1971-4
- 23) Katsube T, Nicolau D P, Rodvold K A, Wunderink R G, Echols R, Matsunaga Y, et al: Intrapulmonary pharmacokinetic profile of cefiderocol in mechanically ventilated patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 2902-5
- 24) Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T, Nicolau D P: Intrapulmonary Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients With Pneumonia and Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2022; 62: 670-80
- 25) Bradley J S, Orchiston E, Portsmouth S, Ariyasu M, Baba T, Katsube T, et al: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose or Multiple-dose Cefiderocol in Hospitalized Pediatric Patients Three Months to Less Than Eighteen Years Old With Infections Treated With Standard-of-care Antibiotics in the PEDICEFI Phase 2 Study. *Pediatr Infect Dis J* 2025; 44: 136-42
- 26) Katsube T, Miyazaki S, Narukawa Y, Hernandez-Illas M, Wajima T: Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 931-8

PK/PD profile of the new antibacterial agent cefiderocol

Takayuki Katsube¹⁾

¹⁾ Clinical Pharmacology & Pharmacokinetics, Shionogi & Co., Ltd., 1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Cefiderocol (CFDC) has been demonstrated to exhibit excellent antibacterial activity against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in both *in vitro* and *in vivo* settings. Phase 1 studies have demonstrated that the $C_{\max}$ and area under the concentration-time curve (AUC) of CFDC increases in a dose-proportional manner in the range of 100 mg to 2,000 mg, with a half-life of about 2-3 hours. Like other β -lactam antibiotics, CFDC exhibits time-dependent effects and the percentage of the free drug concentration exceeding the MIC (%fT > MIC) is predictive of the drug efficacy. Based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling, the approved dosage and administration for achieving 100% %fT > MIC for target bacteria susceptible to the drug at a MIC of $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ is 2 g of CFDC administered by intravenous infusion over 3 hours every 8 hours for adults. The dosage and administration schedule of CFDC to achieve an AUC equivalent to that achieved when administered to healthy adults has been established for various subpopulations of patients, including those with impaired renal function, patients with augmented renal function, and children. Therefore, in principle, monitoring of blood drug concentrations is not necessary. Moreover, it has been demonstrated that even when administered at standard doses, the drug can be transferred to the lung tissue and is efficacious for the treatment of patients with severe pneumonia. The pharmacokinetic profile of CFDC allows for its administration to various patient groups, regardless of the renal function, and its efficacy and safety have been confirmed in Phase 1 to 3 clinical trials.