

Cefiderocol の実臨床における使用報告

高橋 聡¹⁾・志馬 伸朗²⁾・大毛 宏喜³⁾

¹⁾ 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座*

²⁾ 広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学

³⁾ 広島大学病院感染症科

受付日：2025 年 1 月 21 日 受理日：2025 年 2 月 10 日

Cefiderocol (CFDC) は 3 つの国際共同治験 (APEKS-cUTI 試験, APEKS-NP 試験, CREDIBLE-CR 試験) においてグラム陰性菌による各種感染症における有効性及び安全性が評価され、日本でも 2023 年に承認されたことでカルバペネム耐性菌による難治性感染症の新たな治療選択肢として期待されている。

既に欧米を中心とする実臨床での CFDC の使用に基づく結果として、データベース研究や観察研究、またこれらをもとにしたメタアナリシスが報告されている。米国で実施された多施設共同観察研究である PROVE 研究では、グラム陰性菌感染症に対して実臨床で初めて CFDC による治療を受けた入院患者を対象とした診療情報が報告された。中間解析では 244 例を対象とし、臨床的治癒率は 64.8% (158/244 例)、臨床的奏効率は 74.2% (181/244 例) と 3 つの国際共同治験の報告と同程度であった。

CREDIBLE-CR 試験においては、原因は明確ではないものの、*Acinetobacter baumannii* に感染した被験者の全死因死亡率に違いがみられ CFDC 群で高かった。カルバペネム耐性 *A. baumannii* 感染症に対する CFDC 単剤または併用療法を行った患者と、最善の治療を行った患者との有効性を比較するために、2 つの独立したグループからランダム化比較試験および観察研究を対象としたメタアナリシスの結果が報告されている。これらの結果では CREDIBLE-CR 試験とは異なり、CFDC で治療された患者の 30 日全死因死亡率は、最善の治療を受けた患者群と比較していずれも有意に低かった。

CFDC の国際共同治験では、プロトコルで設定した集団に対する有効性・安全性データしか評価されていないため、実臨床での多様な患者背景での使用方法の情報を含むエビデンスの価値は高い。一方で、患者背景の調整がなされていないなど研究の限界もあるため解釈には注意が必要である。

Key words: cefiderocol, *Acinetobacter baumannii*, Gram-negative bacteria, carbapenem-resistant, real-world evidence

はじめに

カルバペネム耐性グラム陰性菌は、世界的な抗菌薬の薬剤耐性対策において優先される課題である。新規シデロフォア・セファロsporin系抗菌薬である cefiderocol (CFDC) は、ブドウ糖発酵菌の腸内細菌目細菌 (Enterobacterales) およびブドウ糖非発酵菌の *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* などに対して幅広い活性を示すだけで

なく、これらのカルバペネム耐性株に対しても活性を維持する。特に NDM 型や IMP 型を含むメタローβ-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌に対しても活性は維持されている。この新しい抗菌薬の登場は、多剤耐性グラム陰性菌による感染症の治療に新たな選択肢を提供し、世界的な抗菌薬に対する薬剤耐性への対策に重要な進展をもたらす可能性がある。

CFDC の開発段階において実施された 3 つの国際共同治験である APEKS-cUTI 試験¹⁾, APEKS-NP

*北海道札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

試験²⁾、および CREDIBLE-CR 試験³⁾では、それぞれグラム陰性菌による複雑性尿路感染症、院内肺炎、カルバペネム耐性グラム陰性菌による各種感染症における有効性および安全性が評価され、CFDC はカルバペネム耐性菌による難治性感染症の新たな治療選択肢として期待される。一方で、2010 年代のこれらの試験計画当時にはカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症を適応症とする承認薬が存在しなかったため、APEKS-cUTI 試験、APEKS-NP 試験ではカルバペネム感性のグラム陰性菌感染症に対して対照薬（カルバペネム系抗菌薬）と比較しており、CREDIBLE-CR 試験のみ、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症を対象に、試験参加国のそれぞれで利用可能な最大 3 剤までの併用からなる最善の治療（best available therapy : BAT）群と比較している。また、臨床試験では一般に研究対象集団をプロトコル上で設定しているため、実臨床での使用患者と背景が異なる可能性がある。CREDIBLE-CR 試験では原因は明確ではないものの、*A. baumannii* に感染した被験者の全死因死亡率が比較対照群より高かったため、実臨床における有効性、安全性についてさらなる検討が求められている。本総説では、欧米を中心とする CFDC の実臨床での使用報告（real-world evidence : RWE）に基づいて、現在までに集積された知見を紹介する。

1. 各種グラム陰性菌感染患者に対する観察研究

CFDC は、米国において、2019 年と 2020 年にそれぞれ、本剤に感受性のグラム陰性菌に起因する複雑性尿路感染症（腎盂腎炎含む）、および院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎を対象に承認された。2020 年には欧州において、治療選択肢が限られたグラム陰性菌感染症を対象に承認された。日本での承認は、2023 年であり、その間に欧米での実臨床における使用経験が集積され、その一部が RWE として報告されている。本稿では多数の症例で検討された観察研究の結果について紹介する（Table 1）。

Chou らは、米国での CFDC の承認直後の 2019 年から 2022 年の期間に米国退役軍人保健局にて CFDC を処方された患者計 48 例のカルテの情報をデータベースより抽出し、記述的解析を行った⁴⁾。CFDC が処方された感染症例の内訳は、下気道感染症が 47.9%、尿路感染症が 29.2% であり、うち 62.5% が *P. aeruginosa* による感染であった。同研

究では臨床的失敗を、死亡または感染症ごとに設定した感染症状の兆候および治療薬の中止と定義した。当該集団における臨床的失敗率は 35.4%（17/48 例）、30 日以内の細菌学的失敗率は 29.2%（14/48 例）、30 日全死因死亡率は 27.1%（13/48 例）であった。

Balandin らは、スペイン 14 施設の共同研究として、ICU 入院患者 63 例を対象とした、CFDC による治療成績を報告した⁵⁾。63 例の感染部位の内訳は、院内肺炎が 60.3%、皮膚および皮膚軟部組織が 9.5%、腹腔内感染が 7.9% の順に多く、15 例（23.8%）の患者は血流感染を伴っていた。ほとんどの患者が人工呼吸器や昇圧薬、腎代替療法などの臓器サポートを必要とする重篤な患者であった。原因菌は、*P. aeruginosa* が 57.1%、Enterobacterales が 20.6% であり、うち 90.4% がカルバペネム耐性であった。良好な臨床反応を示した割合は 79.4%（50/63 例）、30 日全死因死亡率は 28.6%（18/63 例）であった。

Giacobbe らは 2022 年 8 月からイタリアでの多施設間共同観察研究として CEFI-SITA 試験を実施しており、中間解析として CFDC 投与患者 200 例での使用方法、適応、患者の特徴などについて記述的解析で報告した⁶⁾。CFDC が投与され解析の対象となった 200 例のうち、50.5%（101 例）が単剤療法として、49.5%（99 例）が他剤との併用療法として処方されていた。また、27.5%（55 例）が経験的治療として、72.5%（145 例）が標的治療として使用された。経験的治療として処方された 55 例のうち、36 例（65.5%）は敗血症であり、下気道感染症が 10 例（18.2%）であった。標的治療として処方された 145 例では、63 例（43.4%）が下気道感染症、56 例（38.6%）が血流感染症であった。標的治療のうち、122 例が単一細菌感染であり、*A. baumannii* が 54.9%、*P. aeruginosa* が 20.5%、*Klebsiella* spp. が 14.8% の順に多く、分離株において *A. baumannii* の 91.9%、*P. aeruginosa* の 95.5%、*Klebsiella* spp. の 93.8% が、カルバペネム耐性菌であった。カルバペネム耐性菌のうち、42.1%（51/121 例）でカルバペネマーゼ産生またはカルバペネマーゼ遺伝子の発現が確認され、これらのうち 51.0%（26/51 例）が MBL を産生していた。30 日全死因死亡率は、*A. baumannii*、Enterobacterales、*P. aeruginosa*、これらのうちの MBL 産生菌でそれぞれ 45.0%、19.8%、20.7%、22.7% であった。

Table 1. Real-world evidence regarding the use of cefiderocol in patients with Gram-negative bacterial infections

Reference/ study	Study period	Target patients/ countries	Study design	n	Main types of infection	Main causative organ- ism	Clinical results	30-day mortality
Chou A, et al. 2023 ⁴⁾	2019-2022	VHA medical center patients who received CFDC for ≥ 2 days/US	Prospective, observa- tional descriptive study	48	LRTI: 47.9% UTI: 29.2% EI: 18.8% BJI: 8.3%	<i>P. aeruginosa</i> : 62.5% Enterobacterales: 35.4% <i>A. baumannii</i> : 20.8% <i>S. maltophilia</i> : 6.3%	Clinical failure rate: 35.4% Microbiologic failure rate: 29.2%	27.1%
Balandín B, et al. 2024 ⁵⁾	2020-2022	ICU admis- sions in 14 facilities/ Spain	Multicenter, retrospec- tive, observa- tional study	63	HAP: 60.3% SSTI: 9.5% IAI: 7.9% Bronchitis: 6.3% UTI: 4.7%	<i>P. aeruginosa</i> : 57.1% Enterobacterales: 20.6% <i>K. pneumoniae</i> : 12.7% <i>A. baumannii</i> : 9.5% <i>S. maltophilia</i> : 7.9% <i>S. marcescens</i> : 6.3%	Response rate: 79.4% HAP: 73.6% Bacteremia: 9.5% UTI: 100%	28.6%
Giacobbe D R, et al. 2024 ⁶⁾ (CEFI- SITA study)	Aug 2022- Dec 2025 (Enrolled: Aug 2022- Sep 2023)	Italian hospi- tal patient data (platform) / Italy	Multicenter, prospective study	200	Empirical therapy (n = 55) Sepsis: 65.5% LRTI: 18.2% IAI: 10.9% Targeted therapy (n = 145) LRTI: 43.4% BSI: 38.6% UTI: 4.8%	Targeted therapy (n = 122) <i>A. baumannii</i> : 54.9% <i>P. aeruginosa</i> : 20.5% <i>Klebsiella</i> spp: 14.8%	Cure rates at days 14 (CFDC monotherapy): <i>A. baumannii</i> : 54% (15/28) <i>P. aeruginosa</i> : 85% (11/13) Enterobacterales: 72% (18/25) MBL-producing: 77% (17/22)	<i>A. baumannii</i> : 45.0% Enterobacterales: 19.8% <i>P. aeruginosa</i> : 20.7% MBL-producing: 22.7%
Clancy C J, et al. 2024 ⁷⁾ (PROVE study)	Nov 2020- Mar 2023	Hospitalized patients who received first CFDC treatment for ≥ 72 hours/US	Multicenter, retrospec- tive chart- review study	244	Respiratory: 55.7% SSTI: 16.8% BSI: 9.8% UTI: 6.1% IAI: 4.9% BJI: 5.7%	Monomicrobial infections (n = 169) <i>P. aeruginosa</i> : 33.6% <i>A. baumannii</i> : 17.6% Enterobacterales: 10.7% <i>S. maltophilia</i> : 4.1%	Clinical cure rate*: 64.8% Clinical response at EOT*: 74.2% Relapse or re-infection rate: 9.4%	18.4% <i>P. aeruginosa</i> : 25.6% <i>A. baumannii</i> : 18.6%

VHA: Veterans Health Administration, CFDC: cefiderocol, LRTI: lower respiratory tract infection, UTI: urinary tract infection, EI: endo-vascular infection, BJI: bone/joint infection, HAP: hospital-acquired pneumonia, SSTI: skin and soft tissue infection, IAI: intra-abdominal infection, BSI: bloodstream infection.

*Clinical cure (defined as resolution or improvement of signs/symptoms at the end of treatment [EOT] without a later relapse as judged by the physician; patients who died during therapy or had a relapse or reinfection due to the same pathogen after the EOT during their current hospital stay were considered to be a clinical failure)

**Clinical response at the EOT (defined as resolution or improvement of signs/symptoms at the EOT as judged by the physician, excluding patients who died during therapy)

塩野義製薬株式会社は、2020 年より CFDC が上市された米国および欧州各国を対象に、多施設共同観察研究として、PROVE 研究を進めている。本研究は、各参加施設でのグラム陰性菌感染症に対して実臨床で初めて CFDC による治療を受けた入院患者を対象とし、診療情報を集積している。米国の 15 の施設にて 2020 年 11 月から 2023 年 3 月の期間中に集積された 244 例を対象として中間解析を実施し

た⁷⁾。CFDC の処方頻度が高い感染部位としては、呼吸器が 55.7% (136/244 例)、皮膚および皮膚軟部組織が 16.8% (41/244 例)、血液が 9.8% (24/244 例) の順であった。臨床的治癒率 (医師の判断により治療終了時に症状の消失または改善、かつ再発なし) は 64.8% (158/244 例)、臨床的奏効率 (医師の判断により治療終了時に症状の消失または改善) は 74.2% (181/244 例)、再発/再感染率 (CFDC を

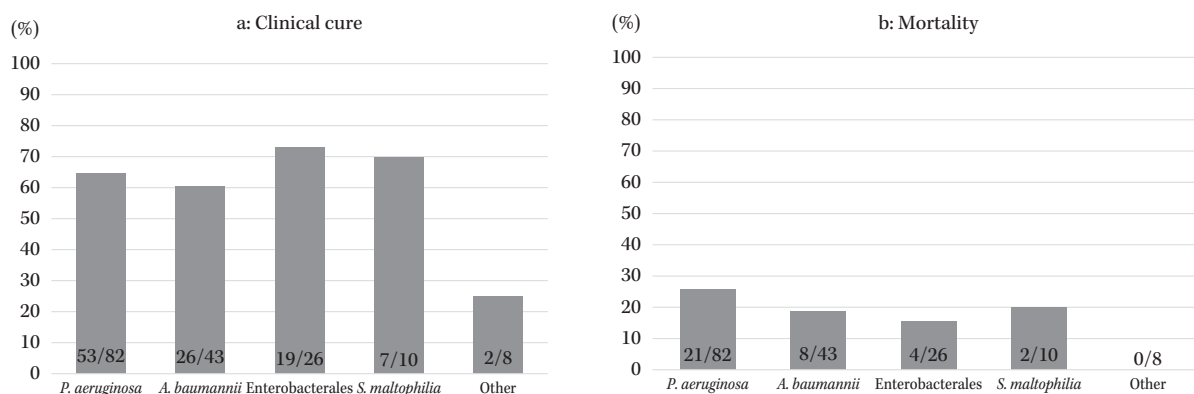


Fig. 1. Clinical cure and 30-day in-hospital all-cause mortality in the PROVE study

The interim analysis of the PROVE study included 244 cases from 15 hospitals in the United States. Clinical cure was defined as resolution or improvement of symptoms at the end of cefiderocol treatment as judged by the physician. Patients who died during therapy or had a relapse or reinfection due to the same pathogen after the end of treatment during their current hospital stay were considered to be a clinical failure.

投与した同じ病原体による再発または再感染)は9.4% (23/244 例)であった。全解析対象のうち69.3% (169/244)は単一細菌による感染であり、*P. aeruginosa*が33.6% (82/244 例)、*A. baumannii*が17.6% (43/244 例)、Enterobacteralesが10.7% (26/244 例)、*Stenotrophomonas maltophilia*が4.1% (10/244 例)であった。30.7% (75/244)は複数菌感染であり、このうち最も多い組み合わせは*P. aeruginosa*とEnterobacteralesの混合感染で8.2% (20/244)であった。*P. aeruginosa*単独感染の82例中、臨床的治癒率は64.6% (53/82 例)、臨床的奏効率は74.4% (61/82 例)であり、30日院内全死因死亡率は25.6% (21/82 例)であった。*A. baumannii*単独感染の43例では、臨床的治癒率は60.5% (26/43 例)、臨床的奏効率は74.4% (32/43 例)であり、30日院内全死因死亡率は18.6% (8/43 例)であった。CFDCの臨床的治癒率および奏効率は過去の観察研究と同等であり、死亡率は相対的に低かった(Fig. 1)。なお、本試験は現在も進行中である。

II. *Acinetobacter* 属感染症患者に対する観察研究

日本国内における薬剤耐性 *Acinetobacter* 感染症の年間届出数は、2015年の38例の後は減少傾向にあり、2021年は6例、その後2022年は13例となっている⁸⁾。一方、欧米では1990年代から多剤耐性 *Acinetobacter* による感染事例が問題となり、その後はアジア地域でも蔓延するなど臨床上大きな障害となっている⁹⁾。CREDIBLE-CR試験では、CFDC

群の45.7%、BAT群の44.7%が *A. baumannii* 感染患者であった。CFDCは良好な臨床的・細菌学的効果を示したが、BAT群に比し全死因死亡率に違いがみられた [CFDC群: 33.7% (34/101 例)、BAT群: 18.4% (9/49 例)]³⁾。CREDIBLE-CR試験における全死因死亡率の差は主にカルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) を原因菌とする肺炎と血流感染症の患者での差に起因する可能性が確認され、カルバペネム耐性 Enterobacterales を原因菌とする感染症の患者では差を認めなかった。事後解析により、*A. baumannii* に感染した患者のうち、無作為化時または無作為化31日以内にショックがみられた割合や無作為化時にICUに在室していた割合がCFDC群において高く、ベースライン時に死亡リスクが高かったことが示唆された³⁾。またレスキュー治療の実施頻度にも違いがみられ、全死因死亡率に影響した可能性も考えられた³⁾。これらの背景から *Acinetobacter* 属感染症に対するCFDCの実臨床における有効性、安全性についてさらなる検討が求められている。

Gianellaらは2020~2021年の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック下に欧州で実施された *Acinetobacter* 属感染症患者に対するCFDCの後方視的観察コホート研究 (ARES試験) を報告した¹⁰⁾。解析対象の147例のうち、55.6% (70/126 例) が敗血症性ショック、81.6% (120/147 例) がCOVID-19合併例であるという背景を有していた。また、85.0% (125/147 例) がCFDCの投与前

にグラム陰性菌治療を受けており、解析対象症例の治療のうち 61.2% (90/147 例) が 2 種類以上の抗菌薬投与を要し、CFDC 単剤投与は 33.3% (49/147 例) であった。14 日目における感染症の臨床的治癒または 28 日目の生存を臨床的成功と定義したが、全体の臨床的成功率は 53.1% (78/147 例) で、CFDC を第一選択治療として使用した場合の臨床的成功率は 68.2% (15/22 例) であった。

先に紹介した Giacobbe らのイタリアでの多施設間研究 (CEFISITA 試験) においては、菌種ごとに 30 日全死因死亡率が *A. baumannii*, Enterobacterales, *P. aeruginosa*, MBL 産生菌感染症に対して、それぞれ 45.0%, 19.8%, 20.7%, 22.7% であることが報告されており、*A. baumannii* 感染症患者の全死因死亡率が他の菌種より高かった⁶⁾。しかし、*A. baumannii* 感染症の患者では、敗血症性ショックなどを有する重度の臨床症状を示す患者が多かったことから、症状の重症度や基礎疾患の合併などの要因により交絡の影響が生じていた可能性がある。

ICU 患者への救済療法として、*A. baumannii* およびその他カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する CFDC 投与の報告がある¹¹⁾。対象は、菌血症または人工呼吸器関連肺炎のいずれかを呈した重篤な ICU 患者で、以前の抗菌薬レジメンによる治療失敗や重篤な有害事象を経験した 10 例を前向きに調査した。感染症発症後 30 日時点での生存、症状の消失、および再発または細菌学的失敗がないことを複合エンドポイントとした臨床的成功率は 70.0% (7/10 例) で、生存率は 90.0% (9/10 例) であり、細菌学的無効例は 2 例のみであった。

III. カルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) 感染症に対するメタアナリシス

CRAB 感染症に対する CFDC の臨床的有効性を評価した 2 つのメタアナリシスの報告を紹介する。

Gatti らは CFDC ベースのレジメンと CFDC ベース以外のレジメンの臨床的有効性を比較したランダム化比較試験 (RCT) または観察研究について主要アウトカムを死亡率として評価した¹²⁻¹⁴⁾。530 件の論文がスクリーニングされ、死亡率のデータを提供している 5 件の研究 (RCT 1 件、観察研究 4 件) を解析した¹²⁾。さらに最新の 2 つの観察研究を追加し、患者合計 710 例を解析対象とした。その結

果 CFDC を含まない治療法 (主にコリスチンベース) と比較して、CFDC で治療された患者で死亡リスクが低いことが報告された (OR 0.53; 95%CI 0.41~0.68; $I^2=0.0\%$) (Fig. 2)¹⁴⁾。

また、Onorato らは CRAB 感染症に対する CFDC 単剤または併用療法と、BAT の有効性を比較するために、RCT および観察研究を対象として、ランダム効果モデルを用いてリスク比をプールしたメタアナリシスを実施した¹⁵⁾。801 件の原著論文をスクリーニングし、RCT 2 件を含む 18 件の研究を解析対象とした。CFDC を投与された患者は 733 例、BAT を受けた患者は 473 例であった。17 件の研究による CFDC 治療患者の 30 日死亡率は 42% (95%CI 38~47%)、10 件の研究による CFDC の細菌学的無効 (CFDC 治療後の細菌検査陽性として定義) 率は 48% (95%CI 31~65%)、臨床的無効率は 43% (95%CI 32~55%)、有害事象発生率は 3% (95%CI 1~6%) であった。CFDC と BAT を比較した 8 件の研究によるメタアナリシスでは、CFDC 治療患者の 30 日死亡率は 42.0% (145/345 例) であり、BAT 治療患者の 60.0% (273/455 例) と比較して有意に低かった (RR 0.74, 95%CI 0.57~0.95, $p=0.02$) (Fig. 3)。また、30 日死亡率は CFDC 併用療法で治療した患者 (55.5% : 101/182 例) と比較して、CFDC 単剤療法を受けた患者 (35.1% : 54/154 例) でより低かった (RR 0.64, 95%CI 0.43~0.91, $p=0.024$)。研究間で統計的に有意な異質性が示されたが ($I^2=59.2\%$, $p=0.016$)、ファンネルプロットの目視検査では出版バイアスの証拠はみられなかった。

IV. 考察

PROVE 研究の中間解析では、*P. aeruginosa* をはじめとした多様なグラム陰性菌感染症での臨床的治癒率は、3 つの国際共同治験と同程度であり、全死因死亡率も相対的に低かった。*Acinetobacter* 属感染症に対する効果では、CREDIBLE-CR 試験にて CFDC 治療群で死亡率が高い傾向が認められたが、RWE におけるメタアナリシスでは、CFDC を含む治療法の死亡率が低いと報告された。ただし、本メタアナリシスではいずれも患者背景の調整がなされていないという研究の限界があることに注意が必要である。日本での PMDA における薬事承認審査においては、「CREDIBLE-CR 試験にて本剤群で

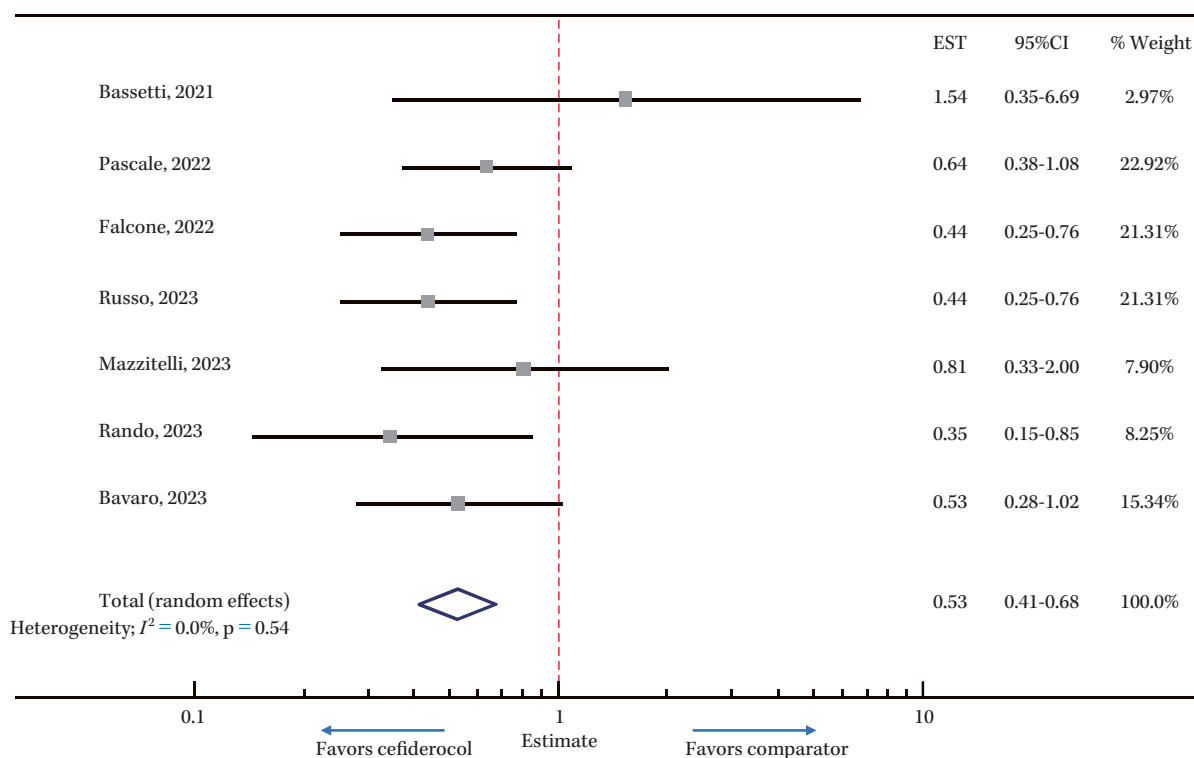


Fig. 2. Mortality rate of patients with CRAB infections treated with cefiderocol-based regimens vs. non-cefiderocol-based regimens

Gatti et al. (2024) included 7 studies (1 RCT and 6 observational studies that adjusted for confounders) and a total of 710 patients in their analysis. The analysis was performed by using a random-effects model and the inverse variance method.

CRAB: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

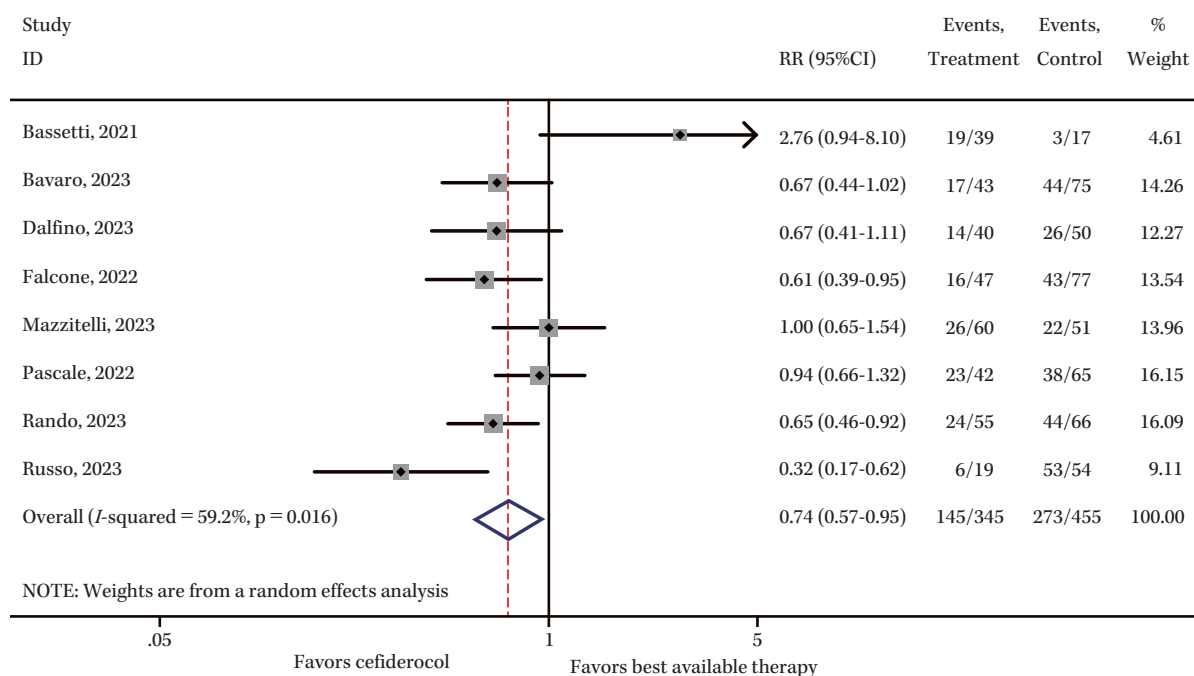


Fig. 3. Risk ratio of 30-day mortality rate of the patients with a CRAB infection who received cefiderocol and who received best available therapy

Onorato et al. (2024) included 8 studies and a total of 800 patients (cefiderocol: 345, best available therapy: 455) in their analysis. Risk ratios were pooled by using random effect models.

CRAB: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

全死因死亡率が高い傾向が認められた理由について、その原因は明確ではなく、偶発的な偏りである可能性は否定できないが、他試験成績から、CRAB に対する一定の有効性は示唆されており、本剤の臨床的位置付けをふまえると、*A. baumannii* に対する本剤投与を制限するまでの必要性は低い」と結論されている。CFDC は代替治療の選択肢がない患者に対する緊急の救命措置として投与されることが多く、死亡率に関する報告の評価には注意が必要である。

おわりに

本総説では、欧米を中心とする CFDC の RWE に基づき、現在までに集積された知見を紹介した。CFDC の 3 つの国際共同治験では、プロトコルにより設定された患者集団に対する有効性・安全性データしか評価されておらず、実臨床での多様な背景を有する患者に対する使用情報を含む RWE 研究の価値は高い。日本に先駆けて承認された欧米での使用経験は、日本での実際の診療上でも参考となる。

謝 辞

本稿の草稿は塩野義製薬株式会社が株式会社ヘルスケアコンサルティングへ執筆を委託し、齋藤優輝氏、上西達大氏が担当しました。作成された草稿は、著者である高橋 聡、志馬伸朗、大毛宏喜の責任の下、本原稿が最終化され投稿いたしました。

利益相反自己申告：高橋 聡は、アボットジャパン合同会社、富士レビオ株式会社より研究費を、株式会社シノテストから寄付を受けている。その他の著者は申告すべきものなし。

文献

- 1) Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira J C A, Ariyasu M, et al: Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1319-28
- 2) Wunderink R G, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye K S, et al: Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 213-25
- 3) Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al: Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 226-40
- 4) Chou A, Ramsey D, Amenta E, Trautner B W: Real-world experience with cefiderocol therapy for *Pseudomonas aeruginosa* and other multidrug resistant gram-negative infections within the Veterans Health Administration, 2019-2022. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2023; 3: e90
- 5) Balandin B, Pintado V, Pérez-Pedrero M J, Martínez-Sagasti F, Sancho-González M, Soriano-Cuesta C, et al: Multicentre study of cefiderocol for treatment of Gram-negative bacteria infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 63: 107121
- 6) Giacobbe D R, Labate L, Russo Artimagnella C, Marelli C, Signori A, Di Pilato V, et al: Use of Cefiderocol in Adult Patients: Descriptive Analysis from a Prospective, Multicenter, Cohort Study. *Infect Dis Ther* 2024; 13: 1929-48
- 7) Clancy C J, Cornely O A, Marcella S W, Nguyen S T, Gozalo L, Cai B: Effectiveness and Safety of Cefiderocol in Clinical Practice for Treatment of Patients with Gram-Negative Bacterial Infections: US Interim Results of the PROVE Study. *Infect Drug Resist* 2024; 17: 4427-43
- 8) 国立感染症研究所：感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況，2022 年 [cited 2024 Dec 15]
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-idwrs/12941-mdra-241022.html>
- 9) 国立感染症研究所：薬剤耐性アシネトバクター感染症 [cited 2024 Dec 15]
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-iasrtpc/10235-493t.html>
- 10) Giannella M, Verardi S, Karas A, Abdel Hadi H, Dupont H, Soriano A, et al: Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* spp Infection in Critically Ill Patients With Limited Treatment Options: A Descriptive Study of Cefiderocol Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10: ofad329
- 11) Falcone M, Tiseo G, Nicastro M, Leonildi A, Vecchione A, Casella C, et al: Cefiderocol as rescue therapy for *Acinetobacter baumannii* and other carbapenem-resistant gram-negative infections in intensive care unit patients. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 2021-4
- 12) Gatti M, Cosentino F, Giannella M, Viale P, Pea F: Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review with meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 63: 107047

- 13) Gill K, Takamichi B, Cooper A: Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: New data from CREDIBLE-CR with an updated meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 63: 107167
- 14) Gatti M, Cosentino F, Giannella M, Viale P, Pea F: In reply to the Letter to the Editor regarding "Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review with meta-analysis". *Int J Antimicrob Agents* 2024; 63: 107168
- 15) Onorato L, de Luca I, Monari C, Coppola N: Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2024; 88: 106113

Use of cefiderocol in real-world clinical practice

Satoshi Takahashi¹⁾, Nobuaki Shime²⁾ and Hiroki Ohge³⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, 16 Nishi, Minami 1-jo, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

²⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

³⁾ Department of Infectious Diseases, Hiroshima University Hospital

The efficacy and safety of cefiderocol (CFDC) in various infections caused by Gram-negative bacteria have been evaluated in three global clinical trials (APEKS-cUTI, APEKS-NP, and CREDIBLE-CR), and CFDC is expected to serve as a new treatment option for refractory infections caused by carbapenem-resistant bacteria. However, since the CREDIBLE-CR study reported higher mortality in the CFDC group than in the control group for patients with infections caused by *Acinetobacter baumannii*, further research is needed to evaluate the efficacy and safety of CFDC in actual clinical practice.

Database studies and observational studies based on real-world clinical practice have been conducted, mainly in Europe and the United States. The PROVE study, a multicenter, retrospective observational study in Europe and the United States, reported clinical information obtained from patients who had received CFDC for the first time in routine clinical practice to treat infections caused by Gram-negative bacteria. The interim analysis of the United States revealed a clinical cure rate in 64.8% (158/244) of the cases and a clinical response rate of 74.2% (181/244), both of which were similar to the results reported by other studies.

The meta-analyses of randomized clinical trials and observational studies were conducted by two independent groups to compare the efficacy of CFDC with the efficacy of the best available therapy for carbapenem-resistant *A. baumannii* infections. In contrast to the findings in the CREDIBLE-CR study, the 30-day mortality rates of the patients treated with CFDC were significantly lower than those in patients receiving best available therapy in both meta-analyses.

The international clinical trials of CFDC have evaluated the efficacy and safety of CFDC in only limited patient populations, thus making real-world evidence that includes diverse patients and evaluation of use in actual clinical practice valuable. However, real-world studies also have limitations, such as the lack of adjustment for patient background, and it is essential to interpret the results carefully.