

小児および特殊病態下の患者に対する cefiderocol の投与について —症例報告を中心とした検討—

石和田稔彦¹⁾・中嶋 一彦²⁾・早川佳代子³⁾・吉田耕一郎⁴⁾

¹⁾ 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野*

²⁾ 兵庫医科大学病院感染制御部

³⁾ 国立国際医療研究センター国際感染症センター総合感染症科

⁴⁾ 近畿大学病院安全管理センター感染対策部

受付日：2025 年 1 月 29 日 受理日：2025 年 2 月 18 日

細菌の能動的な鉄輸送システムを利用する新しい抗菌薬である cefiderocol (CFDC) は、既存の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性菌による感染症に効果を示すことが第Ⅱ相および第Ⅲ相試験で確認され、欧米および日本において承認されている。本総説では第Ⅱ相および第Ⅲ相試験で臨床効果が検討されていない部位の感染症や、小児および特殊病態下の患者に対する CFDC の使用実態について症例報告を中心に紹介する。

小児入院患者を対象とした PEDI-CEFI 試験においては CFDC の良好な忍容性が最近確認され、成人と同等の薬物血中濃度時間曲線下面積を達成するための用量として、体重 34 kg 未満の症例に対しては 1 回 60 mg/kg、体重 34 kg 以上の症例に対しては 1 回 2 g をいずれも 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴投与することが妥当と考えられた。

特殊病態下の患者として、体外式膜型人工肺 (ECMO) は抗菌薬の薬物動態に影響を与える可能性があるが、CFDC は回路への吸着などの影響がないことが報告され、承認された用法・用量を適応できると考えられた。一方で、持続血液濾過透析 (CHDF) を行っている患者では、患者の残存腎機能および流量によりクリアランスが変動し CFDC の曝露量が低下することを考慮して用量を調整する必要がある。

中枢神経系感染症においては、CFDC の髄液中への移行が報告されており、その有効性が報告されている。眼感染症においては、硝子体に到達可能で十分な臨床効果を期待できる抗菌薬として meropenem 以外の選択肢が必要とされているが、CFDC の硝子体への浸透性、点眼投与の可能性については十分なデータはない。皮膚軟部組織感染症に対しては、CFDC が皮膚および筋肉に十分な浸透性をもつことが報告されており、有用性が報告されている。免疫不全患者における多剤耐性菌による感染症に対して、CFDC により奏効した事例が報告されている。しかし、CFDC を単独で使用するべきか、他の抗菌薬と併用すべきかについては結論が得られていない。

CFDC はカルバペネム耐性菌による各種感染症の適応を有しているが、検討中の小児試験や種々の症例報告から、CFDC の小児感染症への適応拡大が期待される。また、ECMO や CHDF 施行患者などの特殊病態下の患者や、第Ⅱ相および第Ⅲ相試験で臨床効果が検討されていない中枢神経系、骨、皮膚軟部組織などの感染症においても、CFDC が治療選択肢となり得ることが示唆されている。

Key words: cefiderocol, Gram-negative bacteria, antimicrobial resistance, child dose, dialysis

*千葉県千葉市中央区玄鼻 1 丁目 8-1

はじめに

Cefiderocol (CFDC) は、細菌の能動的な鉄輸送システムを利用する新しい抗菌薬であり¹⁾、既存の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性菌に対して活性を有することが確認されている²⁾。グラム陰性菌による複雑性尿路感染症患者を対象とした第 II 相試験である APEKS-cUTI 試験では高用量 imipenem/cilastatin に対する非劣性が検証された³⁾。第 III 相試験である APEKS-NP 試験では経験的な抗菌薬治療に抵抗性のグラム陰性菌による院内肺炎患者を対象とし、高用量持続点滴の meropenem (MEPM) に対する非劣性が検証された⁴⁾。さらに、第 III 相試験である CREDIBLE-CR 試験では、カルバペネム耐性グラム陰性菌による複雑性尿路感染症、血流感染症/敗血症、院内肺炎に対する CFDC の有効性と安全性が確認された⁵⁾。

一方で、小児患者や体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) および持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) などの外部回路を使用している症例など、一般に薬物動態 (pharmacokinetics : PK) に影響があると考えられる患者における CFDC の至適投与量は明らかになっていない。また、中枢神経系 (central nervous system : CNS)、眼、骨、および皮膚組織の感染症では、CFDC の組織への移行率が検討されておらず CFDC の標準的な用量では不十分である可能性も考えられる。さらに、免疫不全状態にある患者に対して CFDC が使用可能であるかなど特殊な患者における CFDC の有効性および安全性は明らかになっていない。

本総説では、上述の第 II 相および第 III 相試験で十分検討されていない部位の感染症や、小児や特殊な病態の症例に対する CFDC の使用実態について紹介する。

I. 小児におけるグラム陰性菌感染症および CFDC 使用例

世界保健機関 (World Health Organization : WHO) の推計では、1990 年から 2021 年にかけて、薬剤耐性菌感染症による死亡は 5 歳未満の小児で 50% 以上減少したとされているが⁶⁾、一方で新生児や早産児を含む小児における多剤耐性グラム陰性菌感染症の有病率が上昇しているとも報告されてい

る⁷⁻⁹⁾。小児のグラム陰性菌感染症治療における十分な臨床的エビデンスは少なく、また小児に使用できる新規抗菌薬の開発も進んでいないのが現状である。日本でも、単施設における小児 IMP 型カルバペネマーゼ産生グラム陰性菌感染症例の 5 例のうち 1 例が死亡したとの報告があり¹⁰⁾、予後の悪さから最適な治療方法の検討が望まれている。

現在、CFDC は国内外で成人にのみ承認されているが⁸⁾、小児への CFDC 使用例がいくつか報告されている。小児患者から分離されたグラム陰性菌に対する CFDC の *in vitro* 活性は成人患者での報告と同様である¹¹⁾。これらの状況をふまえ、CFDC の小児への使用可能性を検討すべく、小児集団における CFDC 最適用量と治療期間を検討するためにいくつかの試験が欧米で進行中である。小児における PK、安全性および忍容性を確認することを目的に、米国を中心とした生後 3 カ月～18 歳未満の尿路感染症、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎を対象とした試験 (ClinicalTrials.gov ID : NCT04215991) や、生後 3 カ月未満の小児を対象とした試験 (ClinicalTrials.gov ID : NCT06086626) などがあるが、本総説では 2024 年に中間報告が公表された PEDI-CEFI 試験 (ClinicalTrials.gov ID : NCT04335539) の内容を紹介する¹²⁾。

PEDI-CEFI 試験は多施設共同第 II 相試験であり、欧州・アジア地域における生後 3 カ月～18 歳未満のグラム陰性菌による感染が確認または疑われ、標準的な抗菌薬の治療を受けた小児入院患者 53 例を対象に、CFDC 単回および反復投与時の PK、安全性、忍容性を評価した試験である。CFDC の投与は体重と腎機能に基づいて設定され、いずれも 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注した (Table 1)。

単回投与を行った 24 例の年齢の中央値は 6.2 歳 (範囲 : 0.3～15.8 歳)、反復投与を行った 29 例では 5.3 歳 (範囲 : 0.4～11.9 歳) であった。反復投与群における投与期間の中央値は 8.0 日 (範囲 : 2～15 日) で、86.2% が CFDC 5～14 日間の治療を受けた。CFDC の血中濃度プロファイルにおいて、ピーク濃度と考えられる 3 時間の点滴終了時の幾何平均濃度は、単回投与群で 72.7～97.1 $\mu\text{g/mL}$ 、反復投与群では 88.8～106.0 $\mu\text{g/mL}$ であり、成人における 3 時間の点滴投与時の C_{max} と同様であった。また、反復投与群では次の点滴前のトラフ濃度と考えられ

Table 1. Planned dosing schedule for cefiderocol in pediatric patients in the single-dose phase (patients with normal renal function or mild renal impairment) and multiple-dose phases (all renal function groups)

	Dose	
	Body weight ≥ 34 kg	Body weight < 34 kg
Single-dose phase		
Normal renal function or mild renal function impairment (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m ² or eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m ²)	2,000 mg	60 mg/kg*
Multiple-dose phase (q8h)		
Normal renal function or mild renal function impairment (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m ² or eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m ²)	2,000 mg	60 mg/kg*
Moderate renal function impairment (eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m ²)	1,500 mg	45 mg/kg*
Severe renal function impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m ²)	1,000 mg	30 mg/kg*

*The maximum dose of cefiderocol should not exceed 2,000 mg
eGFR, estimated glomerular filtration rate; q8h, every 8 hours.

Table 2. PEDI-CEFI study: safety in pediatric patients receiving a single dose or multiple doses of cefiderocol

System Organ Class, n (%)	Single dose (n = 24)	Multiple doses (n = 29)
Patients with any TEAEs*	5 (20.8)	7 (24.1)
Blood and lymphatic system disorders	1 (4.2)	1 (3.4)
Cardiac disorders	1 (4.2)	0
Congenital, familial and genetic disorders	1 (4.2)	0
Gastrointestinal disorders	4 (16.7)	0
General disorders and administration-site conditions	1 (4.2)	0
Infections and infestations**	1 (4.2)	4 (13.8)
Investigations	1 (4.2)	1 (3.4)
Product issues	1 (4.2)	0
Renal and urinary disorders	0	2 (6.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (3.4)

*TEAEs, treatment-emergent adverse events

**In each group, one patient had two infections.

Five patients experienced 12 TEAEs in the single-dose group and 7 patients experienced 10 TEAEs in the multiple-dose group.

る投与8時間後の幾何平均濃度は、単回投与後で7.86~10.8 µg/mL、反復投与後で9.64~18.1 µg/mLであり、投与期間を通じて各種グラム陰性菌の感受性ブレイクポイントを上回る血漿中濃度の定常状態が維持されていた。なお、本試験により単回投与群に5例(12件)、反復投与群に7例(10件)の有害事象が報告されたが(Table 2)、重症度はいずれも軽度または中等度であり、治療に関連した死亡や中止はなかった。本検討により小児に対するCFDCの忍容性は良好であることが確認され、成人と同等のAUCを達成するための用量として、体重34 kg未満の症例に対しては1回60 mg/kg、体重34 kg以上の症例に対しては1回2 gをいずれも8時間ごとに3時間かけて点滴投与することが妥当と考えられた。小児患者においてもCFDCは成人同様に多

剤耐性およびカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の選択肢となることが示唆された¹²⁾。

小児での特殊なCFDC使用症例として、髄膜脳炎、ECMO装着例などが報告されている(Table 3)。Funcielloらはcolistin(CL)とCFDCのみに感受性を示すVIM型メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生多剤耐性*Pseudomonas aeruginosa*による髄膜脳炎を発症した乳児に対して、CFDCによる治療を行った結果、有害事象はなく微生物学的に有効であったことを報告している¹³⁾。CFDCの有効性の薬力学(pharmacodynamics: PD)パラメータとして選択されているfCmin/最小発育阻止濃度(MIC)比は、耐性菌の出現を抑制して殺菌効果を得るために、4以上であれば至適、1以上4未満であれば準至適との報告があるが¹⁴⁾、本報告では2.53であり、小児

Table 3. Case reports of pediatric patients treated with cefiderocol

Reference/ countries	Patients	Main types of infection/ Main causative organism	Results Clinical/ Microbio- logic	Clinical Course
Funiciello E, et al. 2023 ¹³⁾ / Italy	A 1-month- old infant	Meningoen- cephalitis <i>P. aeruginosa</i>	Cured/ Culture- negative	The patient was admitted with progressive neurological symptoms two weeks after being diagnosed as having <i>P. aeruginosa</i> meningitis, and was started on empirical broad-spectrum antimicrobial treatment with IV VCM (15 mg/kg q6h), AMK (15 mg/kg q24h) and MEPM (30 mg/kg q6h). On day 9, CSF culture isolated VIM MBL-producing <i>P. aeruginosa</i> that was only susceptible to CL and CFDC. AMK was substituted with IV CL combined with AZT, due to their <i>in vitro</i> synergistic activity. On day 18, because of radiological worsening, the treatment was switched to CFDC (60 mg/kg by 3-h intravenous infusion q8h). CFDC treatment was continued for 8 weeks without event, with progressive improvement of the findings on MR images, and eventually, negative results of CSF culture. At 30 months after completion of the antibiotic therapy, CSF cultures remain negative and the patient is in good general condition.
Mercadante S, et al. 2023 ¹⁵⁾ /Albania	An 8-month- old girl under ECMO and CHDF	VAP and BI <i>P. aeruginosa</i>	Cured/ Culture- negative	The patient was admitted for respiratory failure complicating viral bronchiolitis, and required ECMO and CHDF. Stool culture revealed colonization by VIM MBL-producing <i>P. aeruginosa</i> . She was identified as having VAP and her bronchoalveolar lavage (BAL) fluid culture showed a high bacterial load of VIM MBL-producing <i>P. aeruginosa</i> resistant to MEPM (MIC > 16 µg/mL) and AVI/CAZ (MIC > 16/4 µg/mL), intermediate susceptibility to AZT (MIC = 1 µg/mL), and susceptibility to AMK (MIC = 8 µg/mL) and CL (MIC = 1 µg/mL). Therefore, she was promptly started on combined therapy with AVI/CAZ (50 mg/kg q8h) plus AZT (120 mg/kg/day) in 3 divided doses administered q8h. Subsequently, blood and BAL fluid cultures isolated an AZT-resistant strain (MIC = 32 µg/mL). Therefore, the combination therapy was switched to CFDC, because the strain was demonstrated as being susceptible to CFDC (MIC = 1 µg/mL). After 14 days of CFDC therapy, all cultures turned negative. No adverse effects were observed during the treatment. The patient was discharged from the pediatric ICU after 27 days of hospitalization, and did not need readmission for at least the subsequent 28 days. Three months after discharge, the patient was in good clinical condition.
Koirala A, et al. 2023 ¹⁶⁾ / Australia	A female neo- nate born at 21 days of life (gestational age: 26 weeks 6 days)	VAP <i>S. maltophilia</i>	Improved/ NR	The neonate developed VAP at 21 days of life and was started on treatment with a corticosteroid, VCM and CAZ, but failed to show improvement. Sputum cultures grew <i>S. maltophilia</i> resistant to ST, CPFX and CAZ, and potentially susceptible to CFDC. In view of the worsening respiratory and hemodynamic status, the antibiotic treatment was switched to CFDC monotherapy at 30 mg/kg/dose administered q8h. Within 72 hours of the start of CFDC administration, the patient was successfully extubated to variable-flow continuous positive airway pressure ventilation and continued to show clinical improvement.

IV, intravenous; CSF, cerebrospinal fluid; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; CHDF, continuous hemodiafiltration; MBL, metallo- β -lactamase; VAP, ventilator-associated pneumonia; BI, bloodstream infection; MIC, minimum inhibitory concentration; ICU, intensive care unit; VCM, vancomycin; AMK, amikacin; MEPM, meropenem; CL, colistin; AZT, aztreonam; CFDC, cefiderocol; AVI/CAZ, avibactam/ceftazidime; CAZ, ceftazidime; ST, sulfamethoxazole/trimethoprim; CPFX, ciprofloxacin

患者に対する 1 回 60 mg/kg 8 時間ごとの投与方法が CNS 領域感染症に対しても適切であったと述べている。脳脊髄液への浸透率は 69.5% であり、成人で報告された値 (10%) よりも高かったが、患者は臨床的に重篤な状態であり、血液脳脊髄関門の透過性が高かったことが要因であると著者は推察している¹³⁾。

Mercadante らは生後 8 カ月の女児に発症した、

多剤耐性 VIM 型 MBL 産生 *P. aeruginosa* による人工呼吸器関連肺炎に CFDC を投与し、改善した症例を報告している¹⁵⁾。本症例は ECMO 装着および CHDF 施行中であったが、小児集団を対象として推奨される 8 時間ごとの投与レジメンが選択された。血中濃度トラフ値は 51.39 mg/L であり、Cmin/MIC が 4 以上を達成していたと著者は報告している。

Koirala らは、在胎 26 週 6 日で出生し、人工呼吸

器を使用していた女兒が、生後 21 日目に人工呼吸器関連肺炎を発症したため、CFDC を投与した症例を報告している¹⁶⁾。本症例は、当初、副腎皮質ステロイド、vancomycin (VCM)、ceftazidime (CAZ) の投与が開始されたが、状態は改善しなかった。喀痰培養からは、sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST 合剤)、ciprofloxacin、CAZ に耐性の *Stenotrophomonas maltophilia* が検出され、CFDC に感受性があったことから CFDC 単剤（1 回 30 mg/kg を 8 時間ごと）の投与が行われた。CFDC 投与開始から 72 時間以内に、可変流量持続陽圧呼吸器への移行が可能となり、臨床的改善がみられた。現在、新生児が抗菌薬の臨床試験に組み入れられることはほとんどなく、多くの抗菌薬の PK および臨床転帰データが制限されているため、CFDC においても新生児における使用データを明らかにすることは重要である¹⁷⁾。

II. 体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) 装着患者における感染症

ECMO による肺機能のサポートを受けている患者は、多剤耐性菌による感染症の発生率が高いことから¹⁸⁾、幅広い活性をもつ抗菌薬を投与されることが多い。しかし、ECMO は投与された薬剤の回路への吸着やプライミングによる血液希釈などから PK パラメータを変動させる可能性があり、抗菌薬が至適投与量とならない可能性がある¹⁹⁾。

Riera らは SARS-CoV-2 感染症の 64 歳男性が、集中治療室 (intensive care unit : ICU) で ECMO 装着中に MEPM、tazobactam/ceftolozane および avibactam/ceftazidime (AVI/CAZ) 耐性の *P. aeruginosa* と *S. maltophilia* が下気道検体から検出されたため、CFDC による治療を行ったところ改善したと報告している。CFDC は ECMO 回路へは吸着されず、血漿中濃度は *P. aeruginosa* の MIC を上回っていたことから、CFDC は ECMO 治療中の患者であっても通常の用法・用量を適用できることを示唆している²⁰⁾。

Marin-Cerezuela らは、ECMO 装着症例 4 例を含む重症感染症患者 10 名を対象に、CFDC の標準用量である 1 回 2 g を 3 時間かけて 8 時間ごとに投与した際の PK を報告している²¹⁾。患者の血中遊離 CFDC 濃度は、fCmin が 25.2 $\mu\text{g/mL}$ 、fCmax は 46.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、ECMO 装着患者と非 ECMO 装着

患者でこれらの値に差は認められなかった。薬効に相関する PD パラメータとして、遊離 CFDC 濃度が MIC を超える時間 (fT>MIC) の投与間隔に対する割合 (%fT>MIC) が確立されており、微生物学的治癒と臨床転帰を最適化するためには、100%fT>MIC、あるいは ICU 患者では 100%fT>4×MIC を目標とすることが支持されている²²⁾。この報告においては、すべての患者が 100%fT>4×MIC を達成した。上記より、CFDC は ECMO 回路への吸着による影響がないことが示され、ECMO を装着した重症感染症患者においても標準用量にて薬効を発揮し得る血中曝露が維持されていると報告している。

III. 持続血液濾過透析 (continuous hemodialysis and filtration : CHDF) 患者における感染症

Kobic らは末期肝疾患、末期腎不全を有し、CHDF を受けている患者が肝臓・腎臓の同時移植術後に多剤耐性 *P. aeruginosa* による肺炎、および多剤耐性 *P. aeruginosa* と VCM 耐性 *Enterococcus faecium* が検出された複数の腹腔内膿瘍に対して、他剤に加え CFDC を投与した症例を報告している。本症例では腎機能は残存していなかったが、CFDC の MIC が 4 $\mu\text{g/mL}$ と高かったことから添付文書で推奨される投与量（1 回 1.5 g を 12 時間ごとに投与）よりも多い 1 回 2 g を 8 時間ごとに投与する方法が選択された。この結果、PK データから十分な曝露量（すなわち、fT>MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ の期間が 98%）が得られた。一方で、腎機能が残存している仮定の下で添付文書どおりの投与がなされたシミュレーションでは fT>MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ となる期間が 65% であり、曝露量が不十分であったことが示されている²³⁾。この症例報告では、CHDF 実施中の重症患者に対して抗菌薬を投与する際には、MIC の上昇、薬剤の安全性、患者の残存腎機能など、積極的な治療の適応となるかを考慮したうえで、過量投与による副作用だけでなく過少投与がもたらす結果も念頭に置く必要があると述べている²³⁾。

CFDC は、米国の添付文書²⁴⁾上で CHDF の透析液の流入速度によって推奨用量が設定された初めての抗菌薬である (Table 4)。Fouad らは、CHDF 患者 14 名に対して、米国の添付文書での推奨のとおりに透析液流速に従った用量を投与し、血中の PK を検討した。その結果、MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ の菌種に対

Table 4. Recommended dosage of cefiderocol for patients undergoing CHDF

Effluent flow rate*	Recommended dosage of cefiderocol**
2 L/hr or less	1.5 grams q12h
2.1 to 3 L/hr	2 grams q12h
3.1 to 4 L/hr	1.5 grams q8h
4.1 L/hr or greater	2 grams q8h

The dose of cefiderocol is based on the effluent flow rate in CHDF. These recommendations are intended for the initial dose in patients undergoing CHDF. Dosing regimens may need to be tailored based on the residual renal function and patient's clinical status.

* Ultrafiltrate flow rate for CVVH, dialysis flow rate for CVVHD, ultrafiltrate flow rate plus dialysis flow rate for CVVHDF

** Recommended US dosage for FETROJA

CHDF, continuous hemodiafiltration; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration

して有効性を発揮するためのPD目標値である100% $fT > MIC$ を達成するとともに、第III相試験で認められた血中濃度の範囲内に収まることから、透析液流速に基づいて設定された推奨用量の妥当性が確認されたとしている²⁵⁾。日本の添付文書でもCHDF施行中の患者においてCFDCの曝露量が低下する恐れがあると注意を行っている。

IV. 中枢神経系 (central nervous system : CNS) 領域感染

脳神経外科領域における手術部位感染症の治療も他の感染症と同様に早期に開始すべきである。また、地域の原因菌疫学調査結果やアンチバイオグラムなどを参考に十分量の投与設計を立てなければならない。CFDCで治療されたCNS感染症例をTable 5に示す。

Bavaroらによる減圧開頭術後の手術創部から分離された多剤耐性 *P. aeruginosa* によるCNS感染症において、fosfomycin (FOM) とCFDCの併用療法が奏効した事例や²⁶⁾、ColomboらによるKPC型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* による術後髄膜脳炎においてAVI/CAZ耐性株に対して感受性であるCFDCとST合剤の併用療法による奏効例が報告されている²⁷⁾。また、Marceloらは開頭腫瘍切除後のVIM型MBL産生 *P. aeruginosa* による脳室炎に対し、aztreonam (AZT) 静脈注射とCL髄腔内注射を併用したもののAZT耐性株が検出されたため、CFDCとCLの静脈注射に切り替えて3週間投与して奏効した症例を報告した。本症例は髄液中へのCFDCの移行が確認され、CNS

感染に対するCFDCの有効性が示された²⁸⁾。

多剤耐性菌によるCNS感染症に対する治療薬の選択に際して、血液脳関門を通過する抗菌薬が限られる点が問題である。Sollimaらは、Colombo²⁷⁾らおよびMarceloら²⁸⁾の報告を含むCNS感染症の治療にCFDCを用いた5例について報告し、CFDCの平均髄液移行率を8.5%と推定しているが、報告されている数は依然として少なく文献によってばらつきが大きいことを指摘している²⁹⁾。この要因として、髄膜の炎症の程度がCFDCのCNSへの浸透率に影響を与えることが示唆される。

V. 人工涙液による眼感染

2023年、米国において多剤耐性 *P. aeruginosa* に汚染した人工涙液により、失明および死亡を含む多数の眼感染者が発生し大きな社会問題となった。眼感染症における抗菌薬治療の課題は、硝子体への浸透性の低さと角膜の無血管性である。*P. aeruginosa* に活性を有し、硝子体に到達可能な抗菌薬はMEPMのみである³⁰⁾。

Wangらは、汚染された人工涙液によるVIM型MBL産生 *P. aeruginosa* 眼窩蜂巣炎例に対してCFDC点滴静注による治療を行い、炎症は収まったものの眼球摘出にいたった事例を報告している³¹⁾。また、MorelliらはCFDCのみに感受性を示す多剤耐性 *P. aeruginosa* による角膜潰瘍に対してCFDC点滴静注に加えてimipenem点眼による3週間の治療を行い、前房蓄膿および上皮欠損は治癒したにもかかわらず視力低下をきたした事例を報告している³²⁾。

Table 5. Case reports of central nervous system (CNS) infections treated with cefiderocol

Reference/ countries	Patient Information*	Results Clinical/ Microbiologic	Clinical Course
Bavaro D F, et al. 2021 ²⁶⁾ / Italy	A 64-year-old man SSI <i>P. aeruginosa</i>	Cured/ Culture negative	The patient underwent a right craniectomy with parietal bone excision and was started on broad-spectrum antimicrobial therapy (MEPM, GM, and VCM) while awaiting the results of microbiological tests. After 15 days of IV antimicrobial treatment, he was discharged from the hospital on oral CVA/AMPC. However, the bone culture later tested positive for <i>P. aeruginosa</i> resistant to all the tested antimicrobials, except FOM and CL. Therefore, targeted antimicrobial therapy was initiated with CL and FOM, but the infection failed to resolve fully. As the isolate was susceptible to CFDC, the patient was started on combined treatment with CFDC (6 g daily in 3 divided doses, each administered by 3 hour IV infusion) and FOM, which led to rapid improvement and complete resolution of the SSI. After completion of 14 days of antimicrobial therapy, the patient was discharged without further antibiotic therapy. No adverse events related to CFDC were reported, and there was no relapse of the infection until at least 30 days after discharge.
Colombo F, et al. 2022 ²⁷⁾ / Italy	A 44-year-old man Post-surgical meningitis <i>K. pneumoniae</i>	Improved/ Culture-negative	The patient was admitted with severe polytrauma sustained in a road traffic accident. Colorectal screening swabs confirmed colonization with carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> (CPKP). After the patient was transferred to a rehabilitation clinic, his neurological status deteriorated, and he was started on empirical therapy with AVI/CAZ, FOM, and LZD. After three days, a CSF culture grew CPKP that was resistant to AVI/CAZ. Therefore, the antibiotic treatment was switched to CFDC (2 g administered by 3-h IV infusion q6h) administered in combination with ST. After one week of CFDC plus ST therapy, the CSF culture turned negative and the patient's condition improved steadily. The therapy was continued for another 14 days, with notable improvement in the patient's clinical as well as neurological condition.
Marcelo C, et al. 2022 ²⁸⁾ / Spain	A 63-year-old man Ventriculitis <i>P. aeruginosa</i>	Improved/ Culture-negative	The patient developed an external CSF fistula and had a fever following a frontal craniotomy. The fever failed to respond to empirical antimicrobial therapy. VIM carbapenemase-producing <i>P. aeruginosa</i> susceptible to AZT and CL isolated from CSF cultures. The patient was diagnosed as having secondary nosocomial ventriculitis, and the treatment was then modified to include AZT and intrathecal CL. Due to <i>in vitro</i> resistance to AZT and susceptibility to CFDC identified in subsequent CSF cultures, the treatment was further switched to IV CL plus CFDC (2 g administered by 3-hour IV infusion q6h). The patient showed clinical improvement with this treatment, and the CSF cultures turned negative. IV CL was stopped, and CFDC was continued for 3 weeks after the first sterile CSF culture. Until now, 3 months after completion of this treatment, there has been no relapse of the infection.

* Patient background, main types of infection, main causative organism

SSI, surgical site infection; CSF, cerebrospinal fluid; IV, intravenous; MEPM, meropenem; GM, gentamicin; VCM, vancomycin; CVA/AMPC, clavulanic acid/amoxicillin; FOM, fosfomycin; CL, colistin; CFDC, cefiderocol; AVI/CAZ, avibactam/ceftazidime; LZD, linezolid; ST, sulfamethoxazole/trimethoprim; AZT, aztreonam

動物モデルではRomanowskiらは、多剤耐性 *P. aeruginosa* によるウサギ角膜炎モデルに対して、CFDCの点眼投与（日本承認外用法）による有効性、およびウサギ角膜表面に対する忍容性を報告している^{33, 34)}。

汚染された人工涙液によるアウトブレイクの発生により、多剤耐性菌による眼感染症への治療薬の必要性が認識された。グラム陰性菌による眼感染症により、失明や死亡などの不良な転帰にいたる可能性もあるため、MEPM以外にも十分な臨床効果を期待できる抗菌薬の選択肢が必要であろう。CFDCの硝子体への浸透性、点眼投与の可能性については

臨床および非臨床にてまだ十分なデータはなく、引き続き研究の蓄積が求められる。

VI. 骨関節疾患

症例報告としては少ないが、骨関節部位におけるグラム陰性菌感染症へのCFDC使用例も報告されている。

Dagherらは骨折の治療後に発症した多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* による骨髓炎を来した症例について報告している。外科的デブリードマンに加えて経験的にVCM, polymyxin B, minocycline (MINO) による治療を行ったが奏効せず、感受性試験の結果FOM, CL, CFDC以外の抗菌薬に対し

Table 6. Case reports of infections in immunocompromised patients treated with cefiderocol

Reference/ countries	Patients	Main types of infection/ Main causative organism	Results Clinical/ Micro- biologic	Clinical Course
Gras J, et al. 2022 ⁴²⁾ / France	A 59-year- old man	Perineal necrotizing cellulitis and bacteremia <i>P. aeruginosa</i>	Cured/ Culture- negative	The patient developed bacteremia caused by ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> on day 8 after allogeneic HSCT. His fever persisted despite treatment with IPM/CS, and he developed perineal cellulitis. On day 13, blood cultures grew DTR <i>P. aeruginosa</i> . He was transferred to the ICU, and the antibiotic treatment was switched to CFDC plus CL. CFDC was administered for 6 weeks (in combination with FOM and CL during the first 4 weeks), with a favorable outcome. No side effects were recorded, and no bacterial recurrence was observed until at least 6 months of follow-up.
	A 56-year- old man	Catheter- related bloodstream infection <i>P. aeruginosa</i>	Cured/ Culture- negative, then recur- rence	The patient was hospitalized with a catheter-related infection caused by VIM-producing DTR <i>P. aeruginosa</i> , resistant to all antibiotics except CL. The catheter was immediately removed and the antibiotic treatment was switched to CFDC plus CL for 10 days, with rapid improvement of the clinical status and bacterial clearance. The kidney function transiently deteriorated following the initiation of CL. Four months later, despite chronic suppressive antibiotic therapy, the patient developed recurrent DTR <i>P. aeruginosa</i> bacteremia, which was successfully treated with CFDC plus CL administered for 14 days.
Zappulo E, et al. 2022 ⁴³⁾ /Italy	A 69-year- old man with acute myeloid leukemia	Pneumonia <i>S. maltophilia</i>	Died due to hema- tologic disease/ Culture- negative	The patient was admitted to the hematology ward for fever and respiratory failure and was started on empirical treatment with IV MEPM 2 g q8h and TEIC 400 mg q12h × 3 doses, followed by 400 mg q24h. Sputum culture isolated <i>S. maltophilia</i> , sensitive only to CFDC [<0.5 mg/L]. Therefore, treatment was initiated with CFDC 2 g q8h plus LVFX 500 mg daily. After 1 week of therapy, the patient's respiratory condition improved. Culture samples obtained from the respiratory tract after 2 weeks showed negative results for <i>S. maltophilia</i> . The patient was discharged from the hospital after a total of 21 days of treatment with a CFDC-based regimen and full clinical resolution of the infection. Until the follow-up visit at 2 weeks after discharge, there was no evidence of relapse. Unfortunately, the patient died due to recurrence of his hematologic disease the following month.

ESBL, extended spectrum β -lactamase; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; DTR, difficult-to-treat resistance; ICU, intensive care unit; IV, intravenous; IPM/CS, imipenem/cilastatin; CFDC, cefiderocol; CL, colistin; FOM, fosfomycin; MEPM, meropenem; TEIC, teicoplanin; LVFX, levofloxacin

て耐性であったため、CFDC と VCM の併用療法に切り替えた後、効果が得られたと述べている³⁵⁾。

Chambers らは人工膝関節置換術の既往がある患者が骨折の緊急手術を受けた後、*S. maltophilia* による膝関節内感染を来した症例を報告している。分離された株は ST 合剤, levofloxacin (LVFX), MINO に感性を示した。人工関節の完全な交換が難しかったことからデブリードマン後に MINO を充填した生体ビーズを挿入し、静脈注射による LVFX での治療後、経口 LVFX を処方され退院となった。その後創部からの排膿が続いたため再入院したが、デブリードマンの後 8 週間の CFDC と ST 合剤による治療を行い治癒している³⁶⁾。

Alamarat らは多剤耐性 *P. aeruginosa* および ESBL 産生 *K. pneumoniae* による慢性骨髓炎を起こした 15 歳の患者に対して、CFDC 2 g (8 時間ごと 3 時間かけて点滴静注) の 14 週間投与により回

復した症例を報告している。本症例では AZT との併用で CFDC の投与を開始したが、肝機能障害により AZT を 2 週間で中止しその後は CFDC 単独投与を行った。CFDC 投与開始 10 日間は血中濃度のモニタリングを行い、投与開始 7 週後に白血球数減少が認められたが、CFDC の投与量の調節なく自然に回復した³⁷⁾。

骨髓炎に対する抗菌薬治療は通常長期間に及ぶケースが多く、抗菌薬使用においては安全性および耐性菌の出現にも十分注意が必要である。一方で、骨髓炎のようなバイオフィーム感染症では、細菌の鉄の取り込みが活性化していることが知られている³⁸⁾。CFDC はバイオフィーム感染症においても有効性が確認されていることから³⁹⁾、細胞内への薬剤取り込みに、細菌の鉄能動輸送メカニズムを活用した CFDC の有効性が期待される。

VII. 皮膚軟部組織感染症

Mueller らは壊疽性膿皮症に対する免疫抑制療法施行中に創部への耐性 *P. aeruginosa* の定着と、菌血症を発症した患者に CFDC を投与した事例を報告している。分離された株は、amikacin, tobramycin, CFDC にのみ感性であった。CFDC を 1 回 2 g, 8 時間ごとに 3 時間かけて静脈内投与した場合の骨および皮膚・皮下組織における CFDC の濃度はそれぞれ 13.9 および 35.9 $\mu\text{g/mL}$ と十分な浸透が認められたとしている⁴⁰⁾。2024 年の Sanz-Codina らの報告では、CFDC の皮膚および筋肉への組織移行率は、それぞれ 0.99 ± 0.33 および 0.92 ± 0.30 であることが示された⁴¹⁾。CFDC の皮膚および筋肉への組織移行率が高かったことから当該組織の感染症の治療に必要な組織内濃度を得ることが可能と期待される。

VIII. 免疫不全症例

免疫抑制療法を受けるなどで免疫不全状態となっている患者では、繰り返し抗菌薬療法を必要とするなど治療が難治化する場合があります、さらに抗菌薬療法中に *P. aeruginosa* などの多剤耐性菌に菌交代を引き起こすことがある。CFDC で治療された免疫不全症例を示す (Table 6)。

Gras らは耐性 *P. aeruginosa* による重篤な感染症に対して CFDC による治療が奏効した同種造血幹細胞移植の 2 例を報告している⁴²⁾。1 例は基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* による菌血症の治療経過中、薬剤耐性 *P. aeruginosa* も血液培養から検出され、CFDC と CL による治療を 6 週間行い改善した。もう 1 例は VIM 型 MBL 産生 *P. aeruginosa* によるカテーテル感染で入院しており、カテーテル抜去後に CFDC と CL による治療を行い改善した。

Zappulo らは、急性骨髄性白血病に対する細胞障害性治療中の患者に発症した CFDC のみに感性を示す多剤耐性 *S. maltophilia* 肺炎に対して CFDC が奏効したことを報告している⁴³⁾。

CFDC が使用可能になったことで、免疫不全患者における多剤耐性菌による感染症治療に新たな選択肢が追加された。しかし、CFDC を単独で使用するべきか、併用すべきかについては結論が出ておらず、今後のさらなる研究が待たれる。

おわりに

実臨床における CFDC の使用経験が集積されるなか、今後の適応拡大が期待される小児感染症をはじめ、ECMO や CHDF 装着例、CNS 感染症、骨髄炎、また免疫不全症例など、第 II、第 III 相試験では十分評価されていない患者および感染部位においても CFDC が治療の有力な選択肢となることが示唆されている。

一方で、眼感染症など有効性が不明な疾患も存在し、またそれぞれの病態に応じた至適投与量や単独投与か併用投与かの選択なども未だ明確となっていないため、引き続きの研究が求められる。

謝 辞

本薬の基礎・臨床試験にご協力いただいた先生方ならびに開発に際して貴重なご意見を賜りました先生方に深くお礼申し上げます。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、上西達氏が担当しました。作成された草稿は、著者である石和田稔彦、中嶋一彦、早川佳代子、吉田耕一郎の責任の下、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：本論文に関する利益相反として石和田稔彦は塩野義製薬株式会社から寄付を受けている。

文献

- 1) Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al: Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 7396-401
- 2) Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al: *In Vitro* Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01454-17
- 3) Portsmouth S, van Veenhuysen 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
- 4) 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
- 5) 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
 - 6) GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators: Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404: 1199-226
 - 7) Venuti F, Romani L, De Luca M, Tripiciano C, Palma P, Chiriacio M, et al: Novel Beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children: A Narrative Review. *Microorganisms* 2023; 11: 1798
 - 8) Bilen N M, Sahbudak Bal Z, Güner Özenen G, Yildirim Arslan S, Ozek G, Ozdemir Karadas N, et al: Risk Factors for Infection and Mortality Associated With *Stenotrophomonas maltophilia* Bloodstream Infections in Children; Comparison With *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: 374-80
 - 9) Chiusaroli L, Liberati C, Casati M, Rulli L, Barbieri E, Giaquinto C, et al: Therapeutic Options and Outcomes for the Treatment of Neonates and Preterms with Gram-Negative Multidrug-Resistant Bacteria: A Systematic Review. *Antibiotics* 2022; 11: 1088
 - 10) Soneda K, Uda K, Araki K, Murakoshi T, Yuza Y, Saito O, et al: Clinical characteristics and treatment of IMP-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bacteremia: Case series and literature review. *J Infect Chemother* 2023; 29: 26-32
 - 11) Nguyen S T, DeJonge B L, Bryowsky J J, Henriksen A, Longshaw C M, Maher J, et al: 2790. Activity of Cefiderocol and Comparator Agents Against Pediatric Isolates of Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus species complex, and *Stenotrophomonas maltophilia* from the SENTRY Surveillance Program (2020-2022). *Open Forum Infect Dis* 2023; 10 (Suppl 2): ofad500.2401
 - 12) 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
 - 13) Funicello E, Mula J, Mignone F, Silvestro E, Ragazzi P, Pilloni G, et al: Plasmatic and CSF concentrations of cefiderocol in an infant with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningoencephalitis. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 2776-8
 - 14) Sumi C D, Heffernan A J, Lipman J, Roberts J A, Sime F B: What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1407-43
 - 15) Mercadante S, Tripiciano C, Romani L, Di Nardo M, Bottari G, Goffredo B M, et al: The Use of Cefiderocol as Salvage Therapy in an Infant Receiving ECMO and Continuous Renal Replacement Therapy. *Antibiotics* 2023; 13: 37
 - 16) Koirala A, Krishnappa B, Banh C, Brandenburg U, Findlay M, Williams P C M: Successful Use of Cefiderocol to Treat a Multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* Ventilator-associated Pneumonia in an Extremely Preterm Neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: 1012-6
 - 17) Yamaguchi D, Katsube T, Wajima T: Evaluation and optimization of sample size of neonates and infants for pediatric clinical studies on cefiderocol using a model-based approach. *Pharmacol Res Perspect* 2024; 12: e70001
 - 18) Boscolo A, Bruni A, Giani M, Garofalo E, Sella N, Pettenuzzo T, et al: Retrospective ANALYSIS of multi-drug resistant Gram-negative bacteria on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. The multicenter RANGER STUDY. *Crit Care* 2024; 28: 279
 - 19) Cheng V, Abdul-Aziz M H, Roberts J A, Shekar K: Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018; 10: S629-41
 - 20) Riera J, Domenech L, Garcia S, Pau A, Sosa M, Domenech J, et al: Pharmacokinetics of cefiderocol during extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *Perfusion* 2023; 38: 40-3
 - 21) Marin-Cerezuela M, Martín-Latorre R, Frasquet J, Ruiz-Ramos J, Garcia-Contreras S, Gordón M, et al: Cefiderocol pharmacokinetics in critically ill patients undergoing ECMO support. *Crit Care* 2024; 28: 337
 - 22) Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al: Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019; 23: 104
 - 23) Kobic E, Gill C M, Mochon A B, Nicolasora N P, Nicolau D P: Cefiderocol Pharmacokinetics in a Patient Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab252
 - 24) US package insert for FETROJA (cefiderocol) 11/2021 [cited 2024 Dec 17]
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209445s004lbl.pdf

- 25) Fouad A, Kobic E, Nicolasora N P, Bastin M L T, Adams P M, Shen Y, et al: Validation of Cefiderocol Package Insert Dosing Recommendation for Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Prospective Multicenter Pharmacokinetic Study. *Open Forum Infect Dis* 2024; 11: ofae451
- 26) Bavaro D F, Romanelli F, Stolfa S, Belati A, Diella L, Ronga L, et al: Recurrent neurosurgical site infection by extensively drug-resistant *P. aeruginosa* treated with cefiderocol: a case report and literature review. *Infect Dis* 2021; 53: 206-11
- 27) Colombo F, Waheed A, Panese S, Scarparo C, Solinas M, Parisi S G, et al: Treatment with cefiderocol in *K. pneumoniae* KPC nosocomial external ventricular drainage meningitis: A brief report. *Infez Med* 2022; 30: 454-8
- 28) Marcelo C, de Gea Grela A, Palazuelos M M, Veganzones J, Grandioso D, Díaz-Pollán B: Clinical Cure of a Difficult-to-Treat Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Ventriculitis Using Cefiderocol: A Case Report and Literature Review. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9: ofac391
- 29) Sollima A, Rossini F, Lanza P, Pallotto C, Meschiari M, Gentile I, et al: Role of Cefiderocol in Multidrug-Resistant Gram-Negative Central Nervous System Infections: Real Life Experience and State-of-the-Art. *Antibiotics* 2024; 13: 453
- 30) Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, Zimmerli S, Marzolini C: Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1364-9
- 31) Wang T, Jain S, Glidai Y, Dua P, Dempsey K S, Shakin E, et al: Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* panophthalmitis from contaminated artificial tears. *IDCases* 2023; 33: e01839
- 32) Morelli M K, Kloosterboer A, Fulton S A, Furin J, Newman N, Omar A F, et al: Investigating and Treating a Corneal Ulcer Due to Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2023; 67: e0027723
- 33) Romanowski E G, Mumper S M, Shanks H Q, Yates K A, Mandell J B, Zegans M E, et al: Cefiderocol is an effective topical monotherapy for experimental extensively-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Ophthalmol Sci* 2024; 4: 100452
- 34) Romanowski E G, Mandell J B, Jhanji V, Shanks R M Q: The Efficacy of Topical Cefiderocol Treatment of Experimental Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis Is Dependent upon the State of the Corneal Epithelium. *Antibiotics* 2024; 13: 979
- 35) Dagher M, Ruffin F, Marshall S, Taracila M, Bonomo R A, Reilly R, et al: Case Report: Successful Rescue Therapy of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Osteomyelitis With Cefiderocol. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa150
- 36) Chambers M M, Gutowski C J, Doktor K: Cefiderocol for *Stenotrophomonas maltophilia* prosthetic joint infection: a case report. *Ther Adv Infect Dis* 2023; 10: 20499361231174292
- 37) Alamarat Z I, Babic J, Tran T T, Wootton S H, Dinh A Q, Miller W R, et al: Long-Term Compassionate Use of Cefiderocol To Treat Chronic Osteomyelitis Caused by Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Pediatric Patient. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01872-19
- 38) Kang D, Kirienko N V: Interdependence between iron acquisition and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol* 2018; 56: 449-57
- 39) Pybus C A, Felder-Scott C, Obuekwe V, Greenberg D E: Cefiderocol Retains Antibiofilm Activity in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e01194-20
- 40) Mueller S W, Molina K C, Blass B, Gibson C, Kohler A D, Krsak M, et al: Bone and Skin/Subcutaneous Tissue Concentrations of Cefiderocol During Treatment of Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Burn Care Res* 2024; 45: 808-10
- 41) Sanz-Codina M, van Os W, Pham A D, Jorda A, Wölf-Duchek M, Bergmann F, et al: Target-site cefiderocol pharmacokinetics in soft tissues of healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2024; 79: 3281-8
- 42) Gras J, Villar-Fernandez S, Baylac P, Xhaard A, Valade S, Camelena F, et al: Successful cefiderocol therapy of severe infections due to difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* in two allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Ann Hematol* 2022; 101: 1365-7
- 43) Zappulo E, Grimaldi F, Paolillo R, Pinchera B, Buonomo A R, Picardi M, et al: Successful treatment of MDR *Stenotrophomonas maltophilia*-associated pneumonia with cefiderocol-based regimen in a patient with hematological malignancy. *Ann Hematol* 2022; 101: 2805-6

Use of cefiderocol in pediatric patients and specific populations —Based on case reports—

Naruhiko Ishiwada¹⁾, Kazuhiko Nakajima²⁾, Kayoko Hayakawa³⁾ and Koichiro Yoshida⁴⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases, Medical Mycology Research Center, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, Chiba, Japan

²⁾ Department of Infection Prevention and Control, Hyogo Medical University Hospital

³⁾ Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital

⁴⁾ Division of Infection Control and Prevention, Department of Medical Safety Management, Kindai University Hospital

Cefiderocol (CFDC), a novel antimicrobial agent that utilizes the active iron transport system of bacteria for cell entry, has been demonstrated in the phase II and phase III trials to be safe and effective in patients with infections caused by Gram-negative bacteria, including bacteria resistant to existing antimicrobial agents. This review focuses on case reports of infections that not included in these trials and the use of CFDC in pediatric patients and special patient populations.

The PEDI-CEFI study confirmed favorable tolerability of CFDC in pediatric inpatients, and the dose necessary to achieve an area under the concentration-time curve equivalent to that observed in adults was identified as 60 mg/kg per dose for patients with a body weight of less than 34 kg and 2 g per dose for patients with a body weight of 34 kg or over. The drug (both doses) was administered by intravenous infusion over 3 hours at intervals of 8 hours.

Despite initial concerns that an extracorporeal membrane oxygenator might affect the pharmacokinetics of CFDC, it has been confirmed that CFDC is not adsorbed onto the circuit and that it can be applied at the approved dosages in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. On the other hand, in patients undergoing continuous hemodiafiltration, dosage adjustments are necessary due to the variability in clearance based on the patient's residual renal function and blood flow rates, which may lead to a decrease in exposure to CFDC.

CFDC has been shown to be effective for central nervous system infections, with proven penetration into the cerebrospinal fluid. For ocular infections, meropenem is the only antibacterial agent that has been shown until date to have the ability to penetrate the vitreous body and exert sufficient clinical efficacy, so that other options were needed. However, there is currently insufficient data in regard to the ability of CFDC to penetrate the vitreous body or the possibility of administration of CFDC in the form of eye drops. For skin and soft tissue infections, CFDC has been reported to have the ability to penetrate the skin and muscles, suggesting that it could be a useful treatment option for skin and soft tissue infections. Furthermore, there are case reports of the efficacy of CFDC in immunocompromised patients with infections caused by multidrug-resistant bacteria. However, there is still no consensus on whether CFDC should be used alone or in combination with other antibiotics, or on what the most suitable combination regimen might be.

CFDC is indicated for infections caused by carbapenem-resistant bacteria, and evidence accumulated from studies in pediatric populations and case reports presented here suggests that CFDC may be a useful treatment agent in the following specific populations not included in the phase II and phase III trials.