

業界向けガイダンス

非ペニシリン系 β -ラクタム化合物の
リスクアセスメント： CGMP での枠組み
ガイダンス案 2011 年3月

Guidance for Industry

Non-Penicillin Beta-Lactam Risk Assessment: A CGMP Framework

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Edwin Melendez 301-796-3284.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

March 2011
Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)

この訳文は、上記ドラフトガイダンスの社内検討用であり、十分な校正を行っていません。特に専門用語に検討が必要です（原語を併記している）。訳文は必ず、誤謬やミスタイプがあるので、行動や判断は、原文によって下さい。



(2 頁目の表紙)

Guidance for Industry

Non-Penicillin Beta-Lactam Risk Assessment: A CGMP Framework

*Additional copies are available from:
Office of Communications
Division of Drug Information, WO51, Room 2201
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave.
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714
druginfo@fda.hhs.gov*

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**March 2011
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)**

TABLE OF CONTENTS (目次)

I. INTRODUCTION (はじめに)	1
II. BACKGROUND (背景)	2
III. RECOMMENDATIONS (推奨事項)	6



Guidance for Industry 業界向けガイダンス (注1)

Non-Penicillin Beta-Lactam Risk Assessment: A CGMP Framework

非ペニシリン系β-ラクタム化合物のリスクアセスメント： CGMP での枠組み ガイダンス案

(注1) : This guidance was developed by the Office of Compliance, Division of Manufacturing and Product Quality, in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

このガイダンスの作成は、FDA（食品医薬品庁）の医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research : CDER）組織における、法規制遵守部（Office of Compliance）内の、製造および製品品質部（Division of Manufacturing and Product Quality）により制定したものである。

This draft guidance, when finalized, will represent the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

このガイダンスは、それが最終化された場合に、当該事項に関する食品医薬品庁（FDA）の現在の考えを示すものである。このガイダンスは、何人に対しても権利を創出や付与するものではなく、FDAや公衆を法的に拘束するものでもない。もし当該ガイダンスの適用される法令や規則の要件を満たすアプローチがあるならば、その代替するアプローチを用いることができる。代替的アプローチについて話し合いたい場合には、このガイダンスの実施に責任を有するFDAの担当職員に連絡いただきたい。該当するFDAの担当職員を特定できない場合は、このガイダンスのタイトルページに掲載されている番号に電話していただき

I. INTRODUCTION (はじめに)

This guidance describes the importance of implementing appropriate steps during the manufacturing process to prevent cross-contamination of finished pharmaceuticals and active pharmaceutical ingredients (APIs) with non-penicillin beta-lactam antibiotics. This guidance also provides information regarding the relative health risk of, and the potential for, cross reactivity in the classes of sensitizing beta-lactams (penicillins and non-penicillin beta-lactams). This guidance is intended to assist manufacturers in assessing whether separate facilities should be used based on the relative health risk of cross-reactivity.

このガイダンスは、非ペニシリン系β-ラクタム抗生物質の最終製品（finished pharmaceuticals）および原薬（active pharmaceutical ingredients ; APIs）の交叉汚染を防ぐために、製造のプロセス中



に、適切なステップを行うことの重要性を述べている。このガイダンスはまた、感作性 β -ラクタム抗生物質（ペニシリン類および非ペニシリン β -ラクタム類）の各クラスにおける交叉反応性（cross reactivity）に関する相対的健康リスク、およびそれら交叉反応性の可能性についての情報もまた与えるものである。当該ガイダンスは、交叉反応性の関連する相対的健康リスク（relative health risk）に基づき、別個の施設（separate facilities）を使用すべきか否かの評価を行う場合について、製造業者の判断を助けることを目的としている。

Drug cross-contamination is the contamination of one drug with one or more different drugs. Penicillin can be a sensitizing agent that triggers a hypersensitive exaggerated allergic immune response in some people. Accordingly, developing strategies to prevent cross-contamination of other drugs with penicillin is a key element of manufacturing penicillin. Non-penicillin beta lactam drugs may also be sensitizing agents, and cross-contamination with non-penicillin beta lactam drugs can initiate drug-induced hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, an allergic reaction that may be a life-threatening event. As with penicillin, a critical aspect of manufacturing non-penicillin beta-lactam drugs is preventing cross-contamination to reduce the potential for drug-induced, life-threatening allergic reactions.

薬物の交叉汚染は、ある薬物が1つ以上の別の薬物により汚染されることである。ペニシリンは、ある種の人々においては、過敏性過剰アレルギー免疫反応（訳注：正式な専門用語不明）（hypersensitive exaggerated allergic immune response）の引き金となる感作性物質（sensitizing agent：訳注「増感剤」とする辞書もあり）となる。したがって、ペニシリンと他の薬剤との交叉汚染を防ぐための開発戦略は、ペニシリンを製造する際の重要な要素である。非ペニシリン β -ラクタムの薬物類もまた感作性物質となりえるものであり、非ペニシリン β -ラクタムの薬物類との交叉汚染は、薬物に誘引される過敏性反応（drug-induced hypersensitivity reactions）を引き起こすことができる。これには、アナフィラキシー（anaphylaxis）も含まれる。アナフィラキシーは、生命を脅かす事態になるかも知れないアレルギー反応（an allergic reaction that may be a life-threatening event）である。ペニシリンと同様に、非ペニシリン β -ラクタムの薬物類の製造の重要な側面は、薬物によって誘導される生命を脅かすようなアレルギー反応の可能性を減少させるために、交叉汚染を防ぐことである。

The information in this guidance is intended for manufacturers of finished pharmaceuticals and APIs, including repackagers. Other establishments that handle drugs, such as pharmacy compounders, may find this information useful. FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidance documents describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in FDA guidance means that something is suggested or recommended, but not required.



このガイダンスの情報は、最終製剤（finished pharmaceuticals）および原薬（APIs）の製造業者向けを目的としており、再包装業者（repackagers）も含まれる。薬局の調剤室（訳注：訳語は辞書にないので、仮の訳語）（pharmacy compounders）といった薬物を取り扱う他の施設が、この情報を見ることは有益なものであろう。このガイダンスを含め、FDAのガイダンスは、法的な強制力を持つ責任を定めるものではない。そのようなものではないが、ガイダンス文書は、ある主題についてのFDAの現時点の考え方を述べているものであり、推奨事項であるとしてのみ、これを見るべきである。ただし、特定の法令要求（regulatory or statutory requirements）を引用している場合は、推奨事項とならない。FDAガイダンスにおける「*should*（～すること）」という用語の使用は、何らかの事項についての示唆、あるいは推奨を意味するものであって、要求ではない、

II. BACKGROUND（背景）

Section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) requires that, with few exceptions, all drugs be manufactured in compliance with current good manufacturing practices (CGMPs). Drugs that are not in compliance with CGMPs are considered to be adulterated. Furthermore, finished pharmaceuticals are required to comply with the CGMP regulations at 21 CFR parts 210 and 211.

合衆国食品医薬品化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; FD&C Act）（21 U.S.C. 351(a)(2)(B)）のSection 501(a)(2)(B)は、幾つかの例外を除き、全ての医薬品（drugs）は、最新優良製造実践規範（current good manufacturing practices ; CGMPs）を順守して製造することを要求している。更に、最終製剤（finished pharmaceuticals）は、21 CFR parts 210 and 211の規則を順守することが要求されている。

Several CGMP regulations directly address facility and equipment controls and cleaning. For example, § 211.42(c) requires building and facility controls in general to prevent cross contamination of drug products. Specifically, the regulation states, “[t]here shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm’s operations as are necessary to prevent contamination or mix-ups” during manufacturing, processing, packaging, storage, and holding processes.

幾つかのCGMP規則は、設備および機器の管理とクリーニングに、直接的に言及している。例えば、§ 211.42(c)は、医薬品（drug products）の交叉汚染を防ぐために、一般論として、建物および設備の管理に言及している。特に、当該規則は、製造（manufacturing）、加工（processing）、包装（packaging）、保管（storage）および保持工程（holding processes）中に、“汚染あるいは異種混同を防ぐために必要となるような、当該企業の作業に関して「分離された、または明確

に規定された区域 (separate or defined areas)」、あるいは他の管理システムを持つこと”と述べている。

With respect to penicillin, § 211.42(d) requires that “[o]perations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.” However, FDA has clarified that separate buildings may not be necessary, provided that the section of the manufacturing facility dedicated to manufacturing penicillin is structurally isolated (i.e., completely and comprehensively separated) from the areas of the facility in which non-penicillin products are manufactured (注2). Under § 211.46(d), manufacturers must completely separate air handling systems for penicillin from those used for other drugs for human use. Similarly, § 211.176 requires manufacturers to test non-penicillin drug products for penicillin where the possibility of exposure to cross contamination exists, and prohibits manufacturers from marketing such products if detectable levels of penicillin are found (注3).

ペニシリンに関しては、§ 211.42(d) が、“ペニシリンの製造、加工および包装は、他のヒト用医薬品に使用するものから分離された施設 (facilities) において行うこと”を要求している。しかしながら、FDAは、ペニシリンの製造に専用の製造施設が、非ペニシリン製剤を製造している施設の区域から構造的に分離しているならば (すなわち、完全に、かつ包括的に分離されている)、分離した建物 (separate buildings) は、必要ないであろうことを明確にしている (注2)。§ 211.46(d)は、製造業者が、ペニシリン用の空調システム (air handling systems) をヒト用の他の医薬品に使用するものから、完全に別にすべきことを述べている。同様に、§ 211.176は、交叉汚染に暴露される可能性がある場合には、非ペニシリン医薬品は、ペニシリンについての試験をすること、および、もし検出し得るレベルのペニシリンが認められた (訳注) ならば、製造業者はそのような製品を市場から排除することを、製造業者に要求している (注3)。

(注2) : Preamble to the final rule, “Current Good Manufacturing Practice, Processing, Packing, or Holding,” published in the FEDERAL REGISTER of September 29, 1978 (43 FR 45014 at 45038).

(注3) : See “A Review of Procedures for the Detection of Residual Penicillins in Drugs” (Appendix I, *Procedures for Detecting and Measuring Penicillin Contamination in Drugs*, FDA By-Lines No. 8 (November 1977)), available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM095812.pdf>.

(訳注) : “detectable levels of penicillin are found” という表現は、微妙なものである。一般には、最新の分析法を用いて「検出レベル以下」とされる量である。しかし、分析法は進歩するものであり、分析法バリデーションをいかに行うかという問題がある。

§ 211.176に規定する分析のためには、FDAの認める分析法が幾つか存在するようである。

Although FDA has not issued CGMP regulations specific to APIs, the Agency has provided guidance to API manufacturers in the guidance for industry, ICH (注4) Q7, *Good*



Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7 guidance) (注5). Because some APIs are sensitizing compounds that may cause anaphylactic shock, preventing cross contamination in APIs is as important as preventing cross-contamination in finished products. The ICH Q7 guidance recommends using dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment, and/or processing equipment, in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins and cephalosporins (注6).

FDAは、原薬 (APIs) に特定した (このことに関する) CGMPをまだ公布していないが、当局 (FDA) は、業界向けガイダンスとして、ICH (注4) Q7のQ7, *Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7 guidance)を、原薬製造業者に対するガイダンスとして与えている (注5)。ある種の原薬は、アナフィラキシー・ショックの原因となるかも知れない感作性化合物である。原薬における交叉汚染を避けることは、最終製剤 (finished products) における交叉汚染を防ぐために重要である。ICH Q7のガイドラインは、専用の製造区域 (dedicated production areas) を使用することを推奨しており、これには、ペニシリン類 (penicillins) およびセファロスポリン類 (cephalosporins) の様な高度に感作性を持つ物質の製造における、施設 (facilities)、空調機器 (air handling equipment)、および/またはプロセス用機器 (processing equipment) が含まれる (注6)。

(注4) : International Conference on Harmonization.

(注5) : We update guidance documents periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the Guidance Page at

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

(注6) : See section IV.D Containment (4.4) of the ICH Q7 guidance.

Beta-lactam antibiotics share a basic chemical structure that includes a three-carbon, one nitrogen cyclic amine structure known as the beta-lactam ring. The side chain associated with the beta-lactam ring is a variable group attached to the core structure by a peptide bond. The side chain variability contributes to antibacterial activity.

β -ラクタム抗生物質は、 β -ラクタム環 (beta-lactam ring) として知られる環状アミン構造 (3つの炭素原子と、1つの窒素原子を持つ) を含む基本的な化学構造を有している (訳注)。 β -ラクタム環に付属する側鎖は、ペプチド結合 (peptide bond) により基本構造 (core structure) に結合して様々なグループを形作っている。側鎖の変動性は、抗菌活性に関与している。

訳注：これらに関する情報は、June 29, 2009 に、次の内容で FDA の HP に掲載された次の文書

を参照されたい。: Guidance for Industry: [Questions and Answers on Current Good](#)

[Manufacturing Practices \(cGMP\) for Drugs](#) (Level 2 guidance on Penicillin Drugs)

なお、訳文はファルマ・ソリューションのホームページ (下記参照) から入手可能である。



http://www.ph-s.com/technology/pdf/tech20100223_6.pdf

As of the date of this publication, FDA has approved over 34 beta-lactam compounds as active ingredients in drugs for human use (注7). Beta-lactam antibiotics include the following five classes:

このガイダンスを公刊した時点では、FDAは、ヒト用医薬品の原薬成分として、34種のβ-ラクタム化合物を承認している(注7)。β-ラクタム抗生物質は、以下の通り、5つのクラスを包括している。

- penicillins (e.g., ampicillin, oxacillin)
ペニシリン類 (例えば、アンピシリン、オキサシリン)
- cephalosporins (e.g., cephalexin, cefaclor)
セファロスポリン (例えば、セファレキシン、セファクロル)
- penems (e.g., imipenem, meropenem)
ペネム類 (例えば、イミペネム、メロペネム)
- carbacephems (e.g., loracarbef)
カルバセフェム類 (例えば、ロラカルベフ)
- monobactams (e.g., aztreonam) (注8)
モノバクタム類 (例えば、アズトレオナム) (注8)

The penicillins, cephalosporins, penems, and carbacephems share a characteristic bicyclic core structure, which is believed to initiate allergic reactions. The monobactam aztreonam has a unique monocyclic beta-lactam nucleus and rarely cross-reacts with penicillins and cephalosporins (注9). Aztreonam and ceftazidime have a common side chain, and cross-reactivity between aztreonam and ceftazidime has been reported (注10).

ペニシリン類、セファロスポリン類、ペネム類、およびカルバペネム類は、特徴的な二重の環状のコアとなる構造を有しており、これらがアレルギー性反応を起こさせると考えられている。モノバクタムのアズトレオナムは、独特な一重のβ-ラクタム核を持っており、まれに、ペニシリン類およびセファロスポリン類と交叉反応を起こす(注9)。アズトレオナムとセフトジジムは、共通の側鎖を持っていて、アズトレオナムとセフトジジム間の交叉反応性が報告されている(注10)。

(注7) : Approved beta-lactam antibiotics are listed in FDA's *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*, generally known as the *Orange Book* (available on the Internet at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>). The Orange Book is searchable by active ingredient and updated as newer drug products are added.

(注8) : Yao, JDC, and RC Moellering, Jr., *Antibacterial agents*, in *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition, edited



by PR Murray et al., Washington D.C., ASM Press, 2007.

(注9) : American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, 1999, Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 83(supp): S665-S700.

(注10) : Perez Pimiento, A, M Gomez Martinez, A Minguez Mena, A Trampal Gonzalez, S de Paz Arranz, and M Rodriguez Mosquera, 1998, Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity, *Allergy*, 53:624-625.

Beta-lactam antibiotics inhibit bacterial cell wall synthesis. Many bacteria produce beta-lactamases, which are enzymes that degrade and inactivate beta-lactam antibiotics. Beta-lactam compounds such as clavulanic acid, tazobactam, and sulbactam have weak antibacterial activity but are irreversible inhibitors of many beta-lactamases; they are used in combination with specific beta-lactam agents to preserve antibacterial activity.

β -ラクタム抗生物質は、細菌細胞壁の合成を抑制する。多くの細菌は、 β -ラクタマーゼ (beta-lactamases) を産生し、この酵素は β -ラクタム抗生物質を分解して不活化する。クラバン酸 (clavulanic acid)、タゾバクタム (tazobactam) およびスルバクタム (sulbactam) のような β -ラクタム化合物は弱い抗菌性を有しているが、多くの β -ラクタマーゼに対する不可逆的阻害剤 (irreversible inhibitors) である。：これらの化合物は、 β -ラクタム剤と組み合わせて、抗菌活性を保存するために使用されている。

Allergic reactions associated with penicillins and non-penicillin beta-lactam antibiotics range from rashes to life-threatening anaphylaxis. Immunoglobulin E (IgE) antibodies mediate the immediate hypersensitivity reactions that are responsible for the symptoms of hay fever, asthma, hives, and anaphylactic shock. IgE-mediated hypersensitivity reactions are of primary concern because they may be associated with significant morbidity and mortality. There is evidence that patients with a history of hypersensitivity to penicillin may also experience IgE-mediated reactions to cephalosporins and penems (注11) . Cross-reactivity (cross-sensitivity) between beta-lactam products has been and continues to be a major concern in the manufacture of drugs.

ペニシリン類および非ペニシリン β -ラクタム抗生物質と関連するアレルギー反応は、発疹 (rashes) から、生命に関わるアナフィラキシー (life-threatening anaphylaxis) までの、広い範囲にわたっている。免疫グロブリン E (IgE) 抗体は、即時型アレルギー過敏反応 (immediate hypersensitivity reactions) の仲立ちをする。この即時型アレルギー過敏反応は、花粉症 (hay fever)、ぜんそく (asthma)、じん麻疹 (hives)、およびアナフィラキシー・ショック (anaphylactic shock) に関与する。IgEの介在する過敏反応 (IgE-mediated hypersensitivity reactions) は、大きな懸念が持たれている。というのは、それらが疾病率 (morbidity) および死亡率 (mortality) の大きく関わるかもしれないからである。ペニシリンに対する過感受性 (hypersensitivity) の病歴を持つ患者が、セファロsporin類およびペネム類に対する IgE 介在反応 (IgE-mediated reactions)



もまた、経験するかもしれないとの証拠が見られる (注11)。β-ラクタム製品の間での交叉反応 (cross-reactivity ; cross-sensitivity) は、医薬品の製造における主要な懸念事項であり、また今後もそれが続くであろう。

All non-penicillin beta-lactam antibiotics also have the potential to sensitize individuals, and subsequent exposure to penicillin may result in severe allergic reactions in some patients. Although the frequency of hypersensitivity reactions due to cross-reactivity between beta-lactam classes can be lower than the risk within a class (注12), the hazard posed is present (注13) and potentially life-threatening. The potential health hazard of non-penicillin beta-lactam drugs is therefore similar to that of penicillins. Further similarities between non-penicillin beta-lactam antibiotics and penicillins are as follows:

非ペニシンのβ-ラクタム抗生物質の何れもまた、ヒトを感作する可能性を持っており、感作されたことにより、その後に、ペニシリンに暴露されると、ある種の患者は重篤なアレルギー性反応を生じるかもしれない。β-ラクタムのクラスの間での交叉反応による過感作反応 (hypersensitivity reactions) の頻度は、クラス内でのリスクより低い (注12) であろうが、それによる危害 (hazard) が存在し (注13)、生命に関わる重篤さを持つ可能性がある。非ペニシリンβ-ラクタム医薬品の潜在的な健康危害は、それゆえに、ペニシリン類のそれと類似している。非ペニシリンβ-ラクタム抗生物質とペニシリン類の間での同様な類似性は、次の通りである。

- It is difficult to define the minimal dose below which allergic responses are unlikely to occur in humans (注14) .

アレルギー反応 (allergic responses) がヒトにおいて起こらないであろう最小投与量以下を規定することは、困難である (注14)。

- There is a lack of suitable animal or receptor testing models that are predictive of human sensitivity (注15) .

ヒトの感作性の予測をするような動物あるいはレセプターの適切な試験モデルが欠如している (注15)。

- The threshold dose at which allergenic response could occur is extremely low and difficult to detect with current analytical methods (注16) .

アレルギー反応を生じるであろう閾値 (threshold dose) は極めて低く、現在の分析方法では検出することは困難である (注16)。

(注11): Saxon, A, DC Adelman, A Patel, R Hajdu, and GB Calandra, 1988, Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans, J Allergy Clin Immunol, 82:213-217; Saxon, A, GN Beall, AS Rohr, and DC Adelman, 1987, Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics, Ann Intern Med, 107(2):204-215; Prescott, Jr., WA, DD DePestel, JJ Ellis, and RE Regal, 2004, Incidence of carbapenem-associated allergic-type



reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy, *Clin Infect Dis*, 38:1102-1107.

(注12) : Salkind, AR, PG Cuddy, and JW Foxworth, 2001, Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy, *JAMA*, 285:2498-2505.

(注13) : Khan, D. and R Solensky , 2010, Drug Allergy, *J Allergy Clin Immunol*. 125(2): S131.

(注14) : Dayan, AD, 1993, Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man, *Vet Microbiol*, 35:213-226; Blanca, M, J Garcia, JM Vega, A Miranda, MJ Carmona et al., 1996, Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation, *Clin Exp Allergy*, 26:335-340.

(注15) : Olson, H, G Betton, D Robinson, K Thomas, A Monro et al., 2000, Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals, *Regul Toxicol Pharmacol*, 32:56-67.

(注16) : Perez Pimiento, A, M Gomez Martinez, A Minguez Mena, A Trampal Gonzalez, S de Paz Arranz, and M Rodriguez Mosquera, 1998, Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity, *Allergy*, 53:624625; Shepard, GM, 1991, Allergy to B-lactam antibiotics, *Immunol Allergy Clin North Am*, 11(3):611-633.

Some beta-lactam intermediate compounds and derivatives possess sensitization and cross-reactivity properties. Beta-lactam chemical manufacturing processes including, but not limited to, fermentation and synthesis may create beta-lactam intermediates or derivatives with unknown health consequences. Therefore, the health risk of sensitization and cross-reaction is difficult to predetermine for beta-lactam intermediates, and is not always well-defined.

ある種のβ-ラクタムの中間体 (intermediate compounds) および誘導体 (derivatives) は、感作性 (sensitization) と交叉反応性 (cross-reactivity properties) を有している。β-ラクタムの化学的製造プロセスは、醗酵法および合成法が含まれるが(これだけに限定されるものではないが)、未知の健康への懸念 (unknown health consequences) を持つβ-ラクタム中間体あるいは誘導体を生じるかもしれない。さらに、感作性 (sensitization) および交叉反応性 (cross-reaction) の健康リスクは、β-ラクタム中間体についてあらかじめ定めることは困難であり、したがって、必ずしも十分に規定することができない。

Beta-lactam intermediate compounds are usually API precursor materials that undergo molecular change or purification before use in the manufacture of beta-lactam antibiotic APIs. As a result of these changes, the intermediate compounds may develop antigenic characteristics that can produce allergic reactions. For example, 6-aminopenicillanic acid (6-APA) serves as the intermediate for the formation of all synthetic penicillins that are formed by attaching various side chains. The structure of 6-APA includes unbroken beta-lactam and thiazolidine rings. The beta-lactam ring is relatively unstable, and it commonly breaks open. In the case of 6-APA, this breakage leads to the formation of a penicilloyl moiety, which is also known as the major antigenic determinant of penicillin.



This moiety is thought to be a common cause of penicillin urticarial reaction (注17) . Degradation of 6-APA can also result in the formation of minor antigenic determinants, including penicilloic acids, penaldic acid, and penicillamine. Anaphylactic reactions to penicillins are usually due to IgE antibodies to minor determinants. Therefore, although 6-APA is not a true antibiotic, it still carries with it a potential to induce allergenicity.

β -ラクタム中間体 (beta-lactam intermediate compounds) は、通常、原薬の前駆物質 (API precursor materials) である。これらは、 β -ラクタム抗生物質の原薬の製造に使用する前に、分子変化 (molecular change) または精製 (purification) が行われる。それらの変化の結果として、中間化合物は、アレルギー反応を生じることのできる、抗原的特徴 (antigenic characteristics) を発現するであろう。例えば、6-aminopenicillanic acid (6-APA)は、全ての合成ペニシリン類の形成のための中間体としてはたらくものであり、様々なペニシリン類は各種の側鎖をつけることによって形成される。6-APAの構造は、未開裂の β -ラクタム環およびチアゾリジン環を含んでいる。 β -ラクタム環は比較的不安定であり、一般的には開裂してしまう。6-APAの場合には、この開裂は penicilloyl moiety (訳注1参照) の形成を導くものである。この penicilloyl moiety は、ペニシリンの主要な抗原決定基 (antigenic determinant) としてもまた知られている。この構成部分 (moiety) (訳注2参照) は、ペニシリンのじん麻疹反応 (penicillin urticarial reaction) の共通する原因であるとして考えられている (注17) 。6-APAの分解 (degradation) はまた、主要な抗原決定基の形成を生じるものであり、これには、penicilloic acids、penaldic acidおよび penicillamine が含まれる。ペニシリンに対するアナフィラキシー反応は、通常、マイナーな抗原決定基に対する IgE 抗体によるものである。更に、6-APAは、真の抗生物質 (true antibiotic) ではないが、それはまだアレルギー性 (allergenicity) を誘導する可能性がある。

(注17) : Middleton Principle of Allergy and Immunology: Principles and Practice, 2009 edition, chapter 68: Drug Allergy, electronic book version, at the sentence above Figure 68.2.

(訳注1) : penicilloyl moiety (あるいは主要な抗原決定基 ; major determinant) は、 β -ラクタム環と外来性タンパク質 (endogenous proteins) との反応から生じるものである。これはハプテンタンパク複合体 (hapten-protein complex) であって、最も多く形成されるが、必ずしも β -ラクタム抗生物質 (beta-lactam antibiotics) から生じる最大の免疫原性抗原 (immunogenic antigen) の、あるいはアレルギー性抗原 (allergiantigen) ではない。出典 : http://anvita.info/wiki/Penicilloyl_Moiety

(訳注2) : Moiety (化学用語), 分子の一部または、分子の官能基 (functional group)

Derivatives are unintended by-products that occur during the manufacturing process (i.e., an impurity or degradant) which could have sensitizing properties. Similar to intermediates, betalactam derivatives may also develop antigenic properties that can produce allergic reactions.

誘導体は、目的としていない副産物 (unintended by-products) であって、これは製造工程中で

生じるものであり（すなわち、不純物(impurity)あるいは劣化物 (degradant) である）、これらは感作性 (sensitizing properties) を有している。同様な中間体 (intermediates) として、 β -ラクタム誘導体もまた、アレルギー反応を生じることのできる抗原特性 (antigenic properties) を示している。

Beta-lactam antibiotics are similar to one another in many ways, but they may differ in pharmacokinetics, antibacterial activity, and potential to cause serious allergic reactions. Because allergy testing methods have not been well-validated (注18), it is clinically difficult to determine the occurrence and rate of cross-reactivity between beta-lactam antibiotics in humans. Therefore, undiagnosed or underreported cases of cross-reactivity likely exist. Some beta-lactam antibiotics have negligible potential for cross-reactivity with beta-lactams of other classes, whereas other beta-lactam compounds may exhibit sensitizing activity as derivatives before the incorporation of side chains that confer antibacterial activity.

β -ラクタム抗生物質は、色々な意味でお互いに類似しているが、薬物動態学 (pharmacokinetics)、抗菌性 (antibacterial activity) および重篤なアレルギー反応 (serious allergic reactions) の原因となる可能性に関しては、異なっているであろう。アレルギー性の試験方法は、未だ十分に確立されていない (注18) ので、ヒトにおける β -ラクタム抗生物質間の交叉反応の発生とその比率を決定することは、臨床的に困難である。さらに、交叉反応の診断未確定の症例 (undiagnosed cases) や、報告されていない症例 (underreported cases) が、恐らく存在しているであろう。ある種の β -ラクタム抗生物質は、他のクラスの β -ラクタム類との交叉反応性の可能性は無視できる程度に低いものであるが、他の β -ラクタム化合物は、抗菌活性を与える側鎖を挿入する前に、誘導体としての感作作用を示すであろう。

(注18) : Bernstein, IL, JT Li, DI Bernstein, et al., 2008, Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter, Ann Allergy Asthma Immunol, 100:S1-S148.

III. RECOMMENDATIONS (推奨)

Because of the health risks associated with cross-reactivity (cross-sensitivity) of beta-lactams, non-beta-lactam manufacturers should assess and establish stringent controls (including appropriate facility design provisions assuring separation) to prevent cross-contamination. Just as FDA considers the separation of production facilities for penicillins to be current good manufacturing practice, FDA expects manufacturers to treat sensitizing non-penicillin beta lactam-based products similarly. Specifically, FDA recommends that manufacturers establish appropriate separation and control systems designed to prevent the following types of cross contamination:

β -ラクタム類の交叉反応性 (cross-reactivity、あるいは交叉感作性 ; cross-sensitivity) に係



る健康リスクのために、非- β -ラクタム製造業者は、交叉汚染を避けるために、それを査定 (assess) し、厳しい管理（これには分離を保証するような適切な施設デザインの規定も含まれる）を確立すること。FDAは、最新の優良製造実践規範として、ペニシリン類については製造施設の分離を考えていると同時に、FDAは感作性を有する非ペニシリン β -ラクタムに基づく製剤 (sensitizing non-penicillin beta lactam-based products) も同様に取り扱うことを期待している。特に、FDAは、製造業者が、以下に述べるタイプの交叉汚染を防ぐように設計された適切な分離および管理システム (appropriate separation and control systems) を確立することを推奨する。 :

- Non-penicillin beta-lactam contamination in a non-beta-lactam product (e.g., cefaclor in aspirin)
非 β -ラクタム製品中の非ペニシリン β -ラクタム汚染（例えば、アスピリン中のセファクロル）
- Non-penicillin beta-lactam contamination in another non-penicillin beta-lactam (e.g., cephalexin in imipenem)
ある非ペニシリン β -ラクタム製剤中での、他の非ペニシリン β -ラクタム汚染（例えば、イミペネム中のセファレキシン）

As with penicillin, the section of a facility dedicated to manufacturing a sensitizing non penicillin beta-lactam should be structurally isolated (i.e., completely and comprehensively separated) from areas in the facility in which other products are manufactured.

ペニシリンと同様に、感作性の非ペニシリン β -ラクタムを製造するための専用施設の部分は、他の製品を製造する施設の区域から、構造的に隔離する (structurally isolated) こと（すなわち、完全かつ包括的に分離すること）。

This control applies to each of the five classes of sensitizing beta-lactams; the area in which any class of sensitizing beta-lactam is manufactured should be separated from areas in which any other products are manufactured, including any other class of sensitizing beta-lactam or any other non beta-lactam product.

この管理は感作性 β -ラクタム類の5つのクラスの各々に対して適用される。 ;あるクラスの感作性 β -ラクタムを製造する区域は、他の製品を製造する区域から分離すること。これには、他の感作性 β -ラクタム、あるいは他の非 β -ラクタム製品の他のクラスの場合も包含される。

Manufacturing that is restricted to a specific class of beta-lactam compound (e.g., the



cephalosporin family of products) would generally not mandate separate facilities and air handling systems, and could permit production campaigning and cleaning as sufficient control.

ある特定のβ-ラクタム化合物（例えば、セファロスポリンの一群の製品）に限定した製造は、一般的に、別の施設や空調系とすることが命令的なものではなく、十分な管理をしながら、キャンペーンでの製造や清浄化を行うことが許されるものであろう。

(2011年3月18日邦訳)