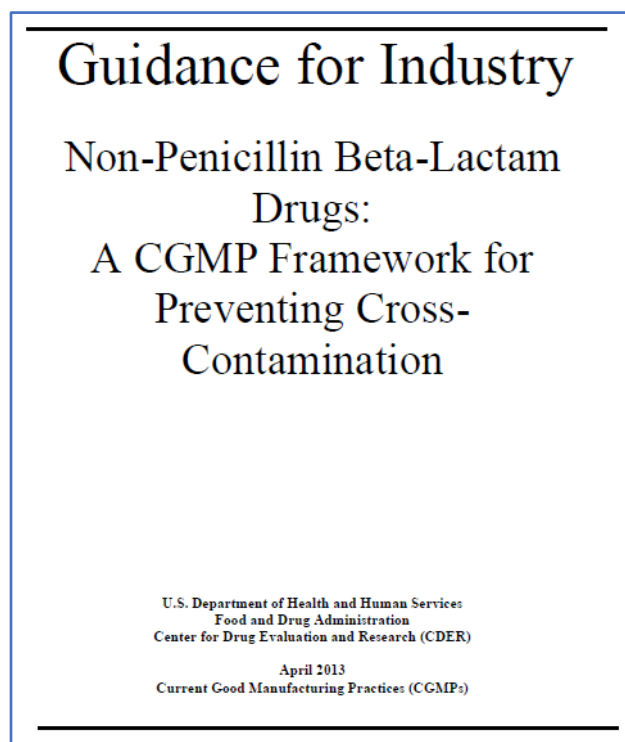


Guidance for Industry  
Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs:  
A CGMP Framework for Preventing Cross- Contamination  
業界向けガイダンス  
非ペニシリン系β-ラクタムの原薬・医薬品 :  
交叉汚染防止に向けてのCGMP的枠組み



Drug (訳注 : US-FDAの定義) : **A drug is defined as: A substance recognized by an official pharmacopoeia or formulary.** A substance intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease. A substance (other than food) intended to affect the structure or any function of the body.

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

**April 2013  
Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)**

# Guidance for Industry Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination

業界向けガイダンス  
非ペニシリン系β-ラクタムの原薬・医薬品  
交叉汚染防止に向けてのCGMP的枠組み

This guidance represents 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、本文書の論題に関してのFDAの現在の考え方を示すものである。この文書は、特定の人について何らかの権利を生み出したり、与えたりするものではなく、そしてFDAや国民を拘束するための運営を意図したものでない。もしあるアプローチがその適用される法令 (statutes) と規則 (regulations) の要求に合致するものであれば、その別のアプローチを使用することが出来る。もし、ある別のアプローチを議論したいと望むのであれば、このガイダンスの実施に責任を持つFDAスタッフとコンタクトをされたい。もし、適切なFDAスタッフを特定出来ないのであれば、このガイダンスのタイトル頁にリストされている適切な番号 (訳注: このガイダンスの2頁目に掲載されている。対訳文からは削除) を呼び出しされたい。

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

このガイダンスは、FDAの「Center for Drug Evaluation and Research : CDER」におけるOffice of Complianceのうちの、Office of Manufacturing and Product Qualityが作成した。

## 目 次

<b>I. INTRODUCTION</b>	はじめに	3
<b>II. BACKGROUND</b>	背景	5
<b>A. Regulatory Framework</b>	法的枠組み	5
<b>B. Beta-Lactam Antibiotics</b>	β-ラクタム抗生物質	7
<b>C. Beta-Lactamase Inhibitors</b>	β-ラクタマーゼ抑制剤	11
<b>D. Beta-Lactam Intermediates and Derivatives</b>	β-ラクタム中間体と誘導體	11
<b>III. RECOMMENDATIONS</b>	推奨	13

## I. INTRODUCTION はじめに

This guidance describes the importance of implementing manufacturing controls to prevent cross-contamination of finished pharmaceuticals and active pharmaceutical ingredients (APIs) with non-penicillin beta-lactam drugs. This guidance also provides information regarding the relative health risk of, and the potential for, cross-reactivity in the classes of sensitizing beta-lactams (including both penicillins and non-penicillin beta-lactams). Finally, this guidance clarifies that manufacturers generally should utilize separate facilities for the manufacture of non-penicillin beta-lactams because those compounds pose health risks associated with cross-reactivity.

このガイダンスは、非ペニシリンのベータラクタムのドラッグ (non-penicillin beta-lactam drugs) (訳注 : “Drug” の定義は、薬局方および公的な処方集に掲載されている原薬と製剤。先頭頁のFDAの“Drug” の定義を参照のこと) での、最終製品 (finished pharmaceuticals) および原薬 (active pharmaceutical ingredients : APIs) の交叉汚染を避けるために、製造管理の実施の重要性を述べたものである。このガイダンスはまた、感作性ベータラクタム類 (sensitizing beta-lactams) (ペニシリン類と非ペニシリンβ-ラクタム類の両者を含む) の各クラスにおける交差反応性 (cross-reactivity) に関しての相対的健康リスクと、その可能性に関して情報もまた提供している。このガイダンスは、最終的に「製造業者は一般的に、非ペニシリンβ-ラクタム類の製造に関しては、分離された施設 (separate facilities) を使用すること」を明確にしたものである。なぜならば、それら化合物は交差反応 (cross-reactivity) に関わる健康リスクを有するからである。

訳注 : [ファルマ・ソリューションズ㈱のHPの技術資料のページ](#)には、本文書とも関連する多くのFDAのβ-ラクタム系抗生物質に関わる対訳資料が、以下の通り掲載されている。

2011年10月	【対訳】FDA警告書 Ranbaxy Laboratories Limited
2011年10月	【対訳】FDA警告書 ペニシリン製剤の包装
2011年10月	【対訳】FDAガイド_非ペニシリン抗生物質のリスクアセスメント (この文書のDraft版の対訳である)
2010年02月	【対訳】FDA : ペニシリンとは何か?

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, implementing methods for preventing cross-contamination of other drugs with penicillin is a key element of manufacturing penicillin and current good manufacturing practice (CGMP) regulations require the use of such methods. See, e.g., 21 CFR §§ 211.42(d), 211.46(d), and 211.176. Non-penicillin beta-lactam drugs also may be sensitizing agents and cross-contamination with non-penicillin beta-lactam drugs can initiate the same types of drug-induced hypersensitivity reactions that penicillins can trigger, including life-threatening allergic reactions. Therefore, manufacturers of non-penicillin beta-lactam drugs should employ similar control strategies to prevent cross-contamination, thereby reducing the

potential for drug-induced, life-threatening allergic reactions.

ドラッグの交叉汚染とは、ある一つのドラッグが、1つ以上の異なったドラッグでの汚染を受けることである。ペニシリンは、ある人々において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。従って、ペニシリンと他のドラッグの交叉汚染を防ぐために実施する方法は、ペニシリンを製造する上での重要な要素であり、CGMP（current good manufacturing practice）規則は、そのような方法の使用を要求している。これについては、21 CFR §§ 211.42(d)、211.46(d) および 211.176を参照のこと。非ペニシリンβ-ラクタム・ドラッグはまた、感作性物質（sensitizing agent：訳注「増感剤」とする辞書もあり）となり得るものである。そして非ペニシリンβ-ラクタム・ドラッグでの交叉汚染は、ドラッグ誘導の過敏性反応の誘発させる可能性がある。この過敏性反応は、生命を脅かすアレルギー反応（life-threatening allergic reactions）の引き金となり得るものであり、ペニシリン類が引き金となるものと、同じタイプのものである。それゆえ、非ペニシリンβ-ラクタム・ドラッグの製造業者は、交叉汚染を防ぐために、（訳注：ペニシリン類と）同様な管理戦略を使用すること。それによって、ドラッグ誘発性の生命を脅かすアレルギー反応（life-threatening allergic reactions）の可能性を減少させること。

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.

このガイダンスの情報は、再包装業者を含め、最終医薬品および原薬の製造業者に対して意図したものである。調剤薬局（pharmacy compounders）のようなドラッグを取扱う他の施設も、このガイダンスで有用な情報を見出すであろう。

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.

このガイダンスを含め、FDAのガイダンス文書は、法的強制力を伴う責任（legally enforceable responsibilities）の制定を目指すものではない。それよりむしろ、ガイダンス文書はある論題に関してのFDA当局の現時点の考え方を述べるものであり、特定の規則あるいは法令の要求を引用した部分でない箇所については、推奨としてのみ、レビューをされるべきものである。FDAガイダンスにおいて“**should**”という用語の使用は、“**示唆（suggested）**”あるいは“**推奨（recommended）**”するものであって、要求をしている（required）ものではない。

## II. BACKGROUND 背景

### A. Regulatory Framework 法的枠組み

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.

合衆国連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic 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、全てのドラッグはcurrent good manufacturing practices (CGMPs)を順守して製造することを要求している。CGMPsを順守していないドラッグは、不良医薬品 (adulterated drug) であると見なされる。それに加えて、最終医薬品 (finished pharmaceuticals) は、21 CFR parts 210 および 211のCGMP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. 幾つかのCGMP規則の項目は、施設および機器の管理とクリーニング（清浄化）に直接的に言及している。例えば、§ 211.42(c)は、通例、医薬品の交叉汚染の防止に対する建物および設備の管理を要求している。特に当該規則は、製造中、プロセスでの加工中、包装中、貯蔵 (storage) 中、そして一時的な保管 (holding) 中での「その企業の操業に関して、分離あるいは明確な区域、またはそのような他の管理システムが存在すること。これは、汚染およびミックスアップ (mix-ups : 異種混同) を避けるために必要だからである」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 isolated (i.e., completely and comprehensively separated) from the areas of the facility in which non-penicillin products are manufactured.<sup>2</sup> Under § 211.46(d), manufacturers must completely separate air handling systems for penicillin from those used for other drugs for human use. Additionally, § 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.<sup>3</sup>

ペニシリンに関して、§ 211.42(d)は「ペニシリンの製造、プロセス加工および包装に関わる作業は、ヒト用の他の医薬品に使用するものとは分離された施設 (facilities separate from) において行うこと」を要求している。しかしながら、FDAは、もしペニシリンの製造に専用製造設備の区画 (section) が、非ペニシリン製剤を製造する区域から分離していれば (すなわち、完全かつ包括的に分離されている (completely and comprehensively separated) ) のであれば、分離している建物は必要とされないであろうことを明確にしている<sup>2</sup>。§ 211.46(d)の下では、製造業者はペニシリン用空調システムを、ヒト用の他のドラッグに使用する空調システムとは完全に分離しなければならない。それに加えて、§ 211.176は、交叉汚染への曝露の可能性が存在する場合は、非ペニシリン・ドラッグを試験すること、そしてもしペニシリンの検出し得るレベルが発見されたのであれば、そのような医薬品は市場への出荷を禁止する (prohibits) こと<sup>3</sup>を、製造業者に要求している。

<sup>2</sup> Preamble to the final rule, “Current Good Manufacturing Practice, Processing, Packing, or Holding.” 43 FR 45014 at 45038 (September 29, 1978).

<sup>3</sup> 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>. NB: This link works as of 5/18/2012.

Although FDA has not issued CGMP regulations specific to APIs, the Agency has provided guidance to API manufacturers in the guidance for industry, ICH<sup>4</sup> Q7, *Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7 guidance).<sup>5</sup> 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 processing equipment, in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins and cephalosporins.<sup>6</sup>

FDAはAPIs (原薬) に特化したCGMP規則を発行していないが、FDA当局は、業界向けガイダンスの、ICH<sup>4</sup> Q7, *Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7 guidance)<sup>5</sup> (訳注: 一般的に「原薬GMP」と呼ばれている) を、ガイダンスとして原薬製造業者に提示している。ある種の前薬は、アナフィラキシー・ショック (anaphylactic shock) の原因となり得る感作性化合物 (sensitizing compounds) であるので、前薬の交叉汚染を防ぐことは、最終製品での交叉汚染を防ぐためにも重要である。このICH Q7ガイダンスは、ペニシリン類 (penicillins) およびセファロsporin (cephalosporins) のような、非常に感作性の高い物質の製造では、専用製造区域を使用することを推奨している<sup>6</sup>。その専用製造区域とは、施設 (facilities) 、空調設備 (air handling equipment) およびプロセス加工機器 (processing equipment) を含むものである

- 4 International Conference on Harmonization.
- 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>.
- 6 See section IV.D Containment (4.4) of the ICH Q7 guidance.

## B. Beta-Lactam Antibiotics β-ラクタム抗生物質

Beta-lactam antibiotics, including penicillins and the non-penicillin classes, 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. As of the date of this publication, FDA has approved over 34 beta-lactam compounds as active ingredients in drugs for human use.<sup>7</sup> Beta-lactam antibiotics include the following five classes<sup>8</sup>:

ペニシリン類および非ペニシリンのクラスを含むβ-ラクタム抗生物質は、β-ラクタム環 (beta-lactam ring) として知られている3つの炭素原子と一つの窒素原子を持つアミン構造を含む基本的な化学構造を有している。β-ラクタム環につながる側鎖は、ペプチド結合 (訳注: アミド結合のうちアミノ酸同士が脱水縮合して形成される結合) によってコアの構造へと接続する様々なグループを形成している; 側鎖の変動性 (variability) は、抗菌性活性に関わってくる。このガイダンスの公表時点 (訳注: 2013年4月) では、FDAはヒト用の医薬品の活性成分として34以上のβ-ラクタム化合物を承認している<sup>7</sup>。β-ラクタム抗生物質は、以下に述べる5つのクラスを含んでいる<sup>8</sup>。:

- penicillins (e.g., ampicillin, oxacillin)  
ペニシリン類 (e.g., ampicillin, oxacillin)
- cephalosporins (e.g., cephalexin, cefaclor)  
セファロスポリン類 (e.g., cephalexin, cefaclor)
- penems (e.g., imipenem, meropenem)  
ペネム類 (e.g., imipenem, meropenem)
- carbacephems (e.g., loracarbef)  
カルバペネム類 (e.g., loracarbef)
- monobactams (e.g., aztreonam)  
モノバクタム類 (e.g., aztreonam)

- 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.

- 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.

Allergic reactions associated with penicillins and non-penicillin beta-lactams 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 other beta-lactams, such as cephalosporins and penems.<sup>9</sup>

ペニシリン類および非ペニシリンβ-ラクタム類に関わるアレルギー反応は、発疹 (rashes) から、生命を脅かすアナフィラキシー (life-threatening anaphylaxis) にまでわたっている。免疫グロブリンE (IgE) 抗体 (Immunoglobulin E (IgE) antibodies) は、枯草熱 (hay fever) 、喘息 (asthma) 、じんましん (hives) そしてアナフィラキシー・ショック (anaphylactic shock) の症状 (symptoms) の原因となる即時型アレルギー過敏反応 (immediate hypersensitivity reactions) に介在している。IgE 介在する過敏反応は、それらが主要な疾病率 (morbidity) と死亡率 (mortality) と関連する可能性があるために、主要な懸念事項である。ペニシリンに対する過感受性 (hypersensitivity) の履歴を持つ患者が、セファロスポリン類およびペネム類のような他のβ-ラクタム類に対して IgE が介在する反応 (IgE-mediated reactions) を経験していることの証拠が存在している<sup>9</sup>。

- 9 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.

All non-penicillin beta-lactams 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,<sup>10</sup> the hazard posed is present<sup>11</sup> and potentially life-threatening. The potential health hazard of non-penicillin beta-lactams therefore is similar to that of penicillins. Further similarities between non-penicillin beta-lactams and penicillins are as follows:

全ての非ペニシリンβ-ラクタム類もまた、ヒト (individuals) を感作させる可能性を有し、その後のペニシリンへの曝露は、重篤なアレルギー反応を生じる可能性をもつ。β-ラクタムのクラス間の交叉反応による過感受性 (hypersensitivity) による発生頻度は、そのクラス内でのリスクより低いものである<sup>10</sup>が、それが有する危害 (hazard) は存在しており<sup>11</sup>、かつ生命を脅かす可能性を持つものである





る。それゆえ、非ペニシリンβ-ラクタム類の潜在的な健康危害もまた、ペニシリン類のそれと類似するものである。非ペニシリンβ-ラクタム類とペニシリン類の間の異なる類似性は、以下に述べる通りである：

- It is difficult to define the minimal dose below which allergic responses are unlikely to occur in humans. **12**  
アレルギー反応がヒトで生じる可能性がないという、最小の投与量を規定することは、困難である。 **12**
- There is a lack of suitable animal or receptor testing models that are predictive of human sensitivity. **13**  
ヒトへの感受性を予測するような、適切な動物あるいは、レセプターの試験モデルが欠如している **13**。
- The threshold dose at which allergenic response could occur is extremely low and difficult to detect with current analytical methods. **14**  
アレルギー反応を起こすかも知れないという閾値投与量 (threshold dose) は、非常に低いものであり、現在の分析方法で検出することは困難である **14**。

**10** 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.

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

**12** 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.

**13** 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.

**14** 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; Shepard, GM, 1991, Allergy to B-lactam antibiotics, Immunol Allergy Clin North Am, 11(3):611-633.

While beta-lactam antibiotics are similar to one another in many ways, they may differ in pharmacokinetics, antibacterial activity, and potential to cause serious allergic reactions. Because allergy testing methods have not been well-validated, **15** 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多くの面で類似性を有する反面、重大なアレルギー反応の原因となる薬物動態 (pharmacokinetics)、抗菌活性、および重篤なアレルギー反応の原因となる潜在性 (potential to cause serious allergic reactions) で、異なっている可能性がある。アレルギーの試験方法は十分にバリデートされていない<sup>15</sup>ので、ヒトにおけるβ-ラクタム抗生物質間の交差反応の発生と比率を決定するのは、臨床的に困難である。それゆえ交差反応性に関しての、原因を突き止められないか、あるいは実際よりは頻度の少ない症例報告 (undiagnosed or underreported cases) が存在している。幾つかのβ-ラクタム抗生物質は、他のクラスのβ-ラクタム類との交差反応性の可能性が無視し得るほど低い (negligible potential) が、他のβ-ラクタム化合物は、抗菌活性を付与する側鎖を挿入する以前から、誘導体 (derivatives) としての感作反応性を示す可能性を有している。

<sup>15</sup> Bernstein, IL, JT Li, DI Bernstein, et al., 2008, Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100:S1-S148.

Regardless of the rate of cross-reactivity between beta-lactam drugs or the mechanism of action by which such cross-reactivity may occur, the potential health risk to patients indicates that drug manufacturers should take steps to control for the risk of cross-contamination for all beta-lactam products.<sup>16</sup>

β-ラクタム・ドラッグ間の交差反応の割合、あるいはその様な交差反応を生じさせるであろう作用のメカニズムに関わらず、患者に対するこの潜在的な健康リスクは、ドラッグ製造業者が、全てのβ-ラクタム製品に関しての交叉汚染リスクを制御するためのステップをとるべきことを示している<sup>16</sup>。

<sup>16</sup> Following publication of the draft version of this guidance (76 FR 14024), several commenters suggested that monobactams, specifically aztreonam, have a lower risk profile than other beta-lactam products and therefore should be exempted from the separation and control recommendations set forth in this guidance. We have reviewed relevant scientific and medical literature and determined that the relative risk of cross-reactivity associated with aztreonam, when compared to other beta-lactams, is a matter of scientific uncertainty. Accordingly, at this time, FDA does not recommend manufacturing controls that treat aztreonam differently from other beta-lactam products. As with any non-binding recommendations offered in guidance to industry, manufacturers can use an alternative approach if the alternative approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. Manufacturers who wish to discuss an alternative separation and control strategy for a non-penicillin beta-lactam such as aztreonam with FDA are invited to do so through the application submission and review process.

このガイダンスのドラフト版の公表 (76 FR 14024) の後で、何人かのコメンテーターは、モノバクタム類 (monobactams) は、他のβ-ラクタム製品類よりも、より低いリスクプロファイルを持っているので、それ故に、こ

のガイダンスで示した分離および制御の推奨から免除されるべきと示唆した。我々FDAは、関連する科学的および医学的文献をレビューし、他のβ-ラクタム類と比較した場合に、アズトレオナム (aztreonam : 訳注 モノバクタム系抗生剤) と関連する交差反応の相対的リスクは、科学的に不確かな事案 (matter of scientific uncertainty) であると決定した。したがって、現時点でFDAは、アズトレオナムを他のβ-ラクタム製品類と異なった取扱いをする製造管理を推奨しない。業界向けガイダンスで与えられる推奨は非拘束事項であるので、もし別のアプローチが該当する法令・規則 (statutes and regulations) の要求を満足するものであれば、その別のアプローチを使用することが出来る。アズトレオナムのような非ペニシリンβ-ラクタムに関しての別の分離および管理戦略の議論を、FDAと望む製造業者は、申請の提出とレビューのプロセスというような過程を通して行うことを勧める。

### C. Beta-Lactamase Inhibitors β-ラクタマーゼ抑制剤

Beta-lactam compounds such as clavulanic acid, tazobactam, and sulbactam have weak antibacterial activity but are irreversible inhibitors of many beta-lactamases. These compounds, which are potential sensitizing agents, are typically used in combination with specific beta-lactam agents to preserve antibacterial activity (e.g., amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam). Because these compounds are almost always used in combination with specific beta-lactam agents, any clinical observations of hypersensitivity reactions likely would be attributed to the beta-lactam antibiotic component rather than the inhibitor. Although there have been no case reports confirming anaphylactic reactions to a beta-lactamase inhibitor that is also a beta-lactam, these compounds are potentially sensitizing agents, and manufacturers should implement controls to reduce the risk of cross-contamination with beta-lactamase inhibitors as with all other beta-lactam products.

クラブラン酸 (clavulanic acid) 、タゾバクタム (tazobactam) およびスルバクタム (sulbactam) のようなβ-ラクタム化合物は抗菌活性が弱い、多くのβ-ラクタマーゼについての不可逆的抑制剤 (irreversible inhibitors) である。増感剤である可能性を持つ (potential sensitizing agents) それら化合物は、一般的に、その抗菌活性を保つために、特定のβ-ラクタム剤との組み合わせ (例えば、amoxicillin-clavulanate や piperacillin-tazobactam というように) で使用される。それらの化合物は殆ど常に特定のβ-ラクタム剤との組み合わせで使用されているので、臨床的にみられる過敏性反応 (hypersensitivity reactions) の何れもが、その抑制剤というよりも、そのβ-ラクタム抗生物質に起因するものと思われる。β-ラクタムと同様な、それらのβ-ラクタマーゼ抑制剤のアナフィラキシー反応を確認している症例報告 (case reports) は存在していないが、それらの化合物は潜在的な増感剤 (potentially sensitizing agents) であり、製造業者は他の全てのβ-ラクタム製剤と同様に、β-ラクタマーゼ抑制剤の交叉汚染のリスクを低減する管理を実施すること。

### D. Beta-Lactam Intermediates and Derivatives β-ラクタム中間体と誘導体

Some beta-lactam intermediate compounds and derivatives also possess similar sensitization and cross-reactivity properties. Beta-lactam intermediate compounds usually are 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 the major antigenic determinant of penicillin. This moiety is thought to be a common cause of penicillin urticarial reaction.<sup>17</sup> 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 usually are due to the presence of IgE antibodies to minor determinants in the body. Although 6-APA is not a true antibiotic, it still carries with it a potential to induce allergenicity.

幾つかのβ-ラクタムの中間化合物 (beta-lactam intermediate compounds) および誘導体 (derivatives) もまた、同じような感作性と交差反応性 (sensitization and cross-reactivity properties) をもっている。β-ラクタム中間化合物は、β-ラクタム抗生物質の原薬の製造での使用の前に、分子変化 (molecular change) または精製を受ける原薬前駆体 (API precursor materials) である。それらの変化結果として、その中間化合物はアレルギー反応を起こすことが出来る抗原特性 (antigenic characteristics) になって行く可能性がある。例えば、6-aminopenicillanic acid (6-APA) は、全ての合成ペニシリンの形成のための中間化合物としての役割を担っているものであり、各種の側鎖を付けることによって合成ペニシリンとなって行く。その6-APAの構造は、開裂していないβ-ラクタム環とチアゾリジン環を含んでいる。β-ラクタム環はかなり不安定であり、通例、開裂を起こす。6-APAの場合は、ペニシリンの主要な抗原決定基 (major antigenic determinant) である所の、penicilloyl moiety (下記訳注参照) の形成を導く。この moiety は、ペニシリン性じんましん反応の一般的な原因であると考えられている<sup>17</sup>。6-APAの分解はまた、minor antigenic determinants (penicilloic acids、penaldic acid およびpenicillamineが含まれる) の形成を起こさせる。ペニシリン類に対するアナフィラキシー反応は、人体内でのminor determinantsに対するIgE抗体の存在によるものである。6-APAは真の抗生物質ではないが、アレルギー (allergenicity) を誘発するそれ (訳注 : minor determinantsか?) のキャリアーである。

訳注 : 以下は、ネットからの資料である。単行書 ([Allergens and Allergen Immunotherapy, Second Edition](#)) の一部である。該当箇所は、[この文章にリンクを埋め込んでいる \(2019.05.27現在\)](#)。原文は英語である。 ;

penicilloyl moietyは、major determinant と呼ばれる。なぜならば、たん白質と不可逆的に結合しているペニシリン分子の約95% (重量として) が、penicilloyl moiety である。Penicilloyl に加えて、penicillenate および penicillamine のような幾つかの他の penicillin determinants もまた、体内で形成される。それらはまたハプテン (haptens) として作用することが出来て、IgE-mediated responses (IgEが存在する生体反応) を引き起こさせる。それらの determinants は、非常に少量が形成されるので、それゆえに minor determinants と呼ばれている。

17 Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. (electronic) (2009). Chapter 68: Drug Allergy.

Derivatives are unintended by-products that occur during the manufacturing process (i.e., an impurity or degradant). Like intermediates, beta-lactam derivatives could have sensitizing properties and may develop antigenic properties that can produce allergic reactions. Beta-lactam chemical manufacturing processes including, but not limited to, fermentation and synthesis, may create beta-lactam intermediates or derivatives with unknown health consequences. Although the health risk of sensitization and cross-reaction is difficult to predetermine for beta-lactam intermediates and derivatives and is not always well-defined, manufacturing controls intended to reduce the risk of cross-contamination should be considered for operations that produce beta-lactam intermediates or derivatives.

誘導体類 (derivatives) は、製造プロセス中に生じる意図していない副産物 (unintended by-products) である。すなわち不純物 (impurity) あるいは分解物 (degradant) である。中間物質 (intermediates) と同様にβ-ラクタム誘導体 (beta-lactam derivatives) は、感作性 (sensitizing properties) をもっているため、アレルギー反応を発現させることが出来る抗原性 (antigenic properties) をもっているであろう。β-ラクタムの化学的製造プロセスは、醗酵および合成を含む（これだけに限定されるものではないが）が、未知の健康上の問題を持つβ-ラクタムの中間物質あるいは誘導体を生じるかも知れない。感作性 (sensitization) および交差反応の健康リスクは、β-ラクタムの中間物質あるいは誘導体に関して予め決定しておくことは困難であり、必ずしも明確に出来るものではないが、交叉汚染リスクを減少させることを目的とした製造管理は、β-ラクタムの中間物質あるいは誘導体を製造する作業に対して考慮しておくべき事項である。

### III. RECOMMENDATIONS 推 奨

Because of the potential health risks associated with cross-reactivity (cross-sensitivity) of beta-lactams, 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 two types of contamination: (1) the contamination of a non-penicillin beta-lactam by any other non-penicillin beta-lactam, and (2) the contamination of any other type of product by a non-penicillin beta-lactam. Accordingly, FDA recommends that the area in which any class of sensitizing beta-lactam is manufactured be separated from areas in which any other products are manufactured, and have an independent air handling system.



β-ラクタム類の交差反応（交差感受性：cross-sensitivity）と関連する潜在的な健康リスクのために、製造業者は、交叉汚染を防ぐための（訳注：リスクに基づく）アセスメントを行い、厳しい管理（stringent controls）（これには、分離を保証する適切な施設設計条項を含み：including appropriate facility design provisions assuring separation）を確立すること。FDAが、ペニシリン類の製造施設の分離（separation）をCGMPに適合していると考えている同じ程度まで、製造業者が感作性を持つ非ペニシリンのβ-ラクタムに基づく製品を、それと同じように取り扱うことを、FDAは期待している。特に、FDAは、製造業者が、適切な分離を行うと共に、次の2つのタイプの汚染を防ぐように設計された管理システムを定めることを推奨する。

- (1) 非ペニシリンのβ-ラクタムが、他の非ペニシリンのβ-ラクタムにより汚染すること
- (2) 他のタイプの製品が、非ペニシリンのβ-ラクタムにより汚染すること。

したがって、FDAは、タイプの感作性のβ-ラクタムの如何なるクラスをも、それを製造する区域は、他の製品を製造する区域と区分し、かつ独立した空調システム（independent air handling system）を持つことを推奨する。

As with penicillin, the section of a facility dedicated to manufacturing a sensitizing non-penicillin beta-lactam should be isolated (i.e., completely and comprehensively separated) from areas in the facility in which other products are manufactured. 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. Manufacturing that is restricted to a specific class of beta-lactam compound (e.g., the cephalosporin family of products) generally would not mandate separate facilities and air handling systems, and could permit production campaigning and cleaning as sufficient control.

ペニシリンと同様に、感作性を持つ非ペニシリンβ-ラクタムを製造するための専用の施設の部分は、他の製品を製造する施設の区域から隔離（すなわち、完全かつ包括的に分離する）こと。この管理は、感作性を持つβ-ラクタム類の5つのクラスの各々に適用される；感作性を持つβ-ラクタムの何れのクラスを製造する区域は、他の製品を製造する区域から分離すること。これは感作性を持つβ-ラクタムの他の如何なるクラスをも含むこと。β-ラクタム化合物の特定のクラス（例えば、セファロsporinのファミリーの製品）に限定している製造は、一般的には分離した施設と（訳注：独立した）空調設備を命じるものではなく、十分な管理をしながらの、キャンペーンをしながら、かつ清浄化をしながらの製造が許されるものであろう。

Finally, as discussed above, beta-lactam intermediates and derivatives may induce allergic reactions and therefore pose risks of cross-contamination. Accordingly, firms that manufacture beta-lactam intermediates or receive them for further processing, as well as firms whose manufacturing processes result in beta-lactam derivatives, should evaluate their manufacturing operations for the possibility of cross-contamination and implement appropriate controls to reduce or mitigate the potential for cross-contamination. As with penicillin and non-penicillin

beta-lactam drugs, such controls could include, but are not limited to, isolation and separation of intermediate and derivative materials, facilities, equipment, and personnel.

最終的には、上で議論したように、β-ラクタムの中間物質と誘導体は、アレルギー反応を誘導するかも知れず、それゆえに、交叉汚染のリスクをもっている。従って、製造プロセスでβ-ラクタムの誘導体をもたらす企業は勿論のこと、β-ラクタムの中間物質を製造したり、更なる加工のためにそれを受領する企業は、交叉汚染の可能性についてその製造作業を評価し、交叉汚染の低減あるいは緩和 (reduce or mitigate) させる適切な管理を行うこと。ペニシリンと非ペニシリンβ-ラクタムのドラッグと同様に、そのような管理を次の事項（ただし、これに限定されるものではない）に対して含めること：「“中間物質と誘導体”、施設、機器および職員 (personnel)」の隔離と分離。

(EOF 2019.05.28邦訳了)