

Guidance for Industry

비페니실린 베타-락탐 의약품: 교차 오염 방지를 위한

CGMP 프레임워크

(Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP
Framework for Preventing Cross-Contamination)

gmpeye

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
비페니실린 베타-락탐 의약품: 교차 오염 방지를 위한
CGMP 프레임워크
(Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP
Framework for Preventing Cross-Contamination)

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)

April 2013
Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

gmpeye

**Guidance for Industry¹
Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs:
A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination**

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.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

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.

비페니실린 베타락탐 의약품에 의한 완제의약품과 API의 교차 오염을 방지하기 위한 제조 관리 대책을 구축하는 것이 중요함을 설명한다. 또한 감작성 베타 락탐(페니실린과

¹ 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.

이 가이드 문서는 FDA CDER OMPQ의 OC가 작성했다.

비페니실린 베타 락탐 모두 포함) 클래스의 교차 반응 가능성과 그에 따른 상대 건강 리스크와 관련된 것도 살펴본다. 이와 같은 화합물이 교차 반응성과 관련된 건강 리스크를 유발하므로, 비페니실린 베타 락탐 제품 제조 시설을 별도로 운영해야 함을 이 가이드 문서에서 명확히 한다.

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.

의약품 교차 오염은 한 의약품이 하나 이상의 다른 의약품에 의해 오염되는 것을 의미한다. 페니실린은 감작성 물질로써 일부 사람에서 과도한 알레르기 면역 반응을 유발할 수 있다. 그에 따라 다른 의약품이 페니실린에 의해 교차 오염되지 않도록 방지하기 위한 방법을 구축하는 것이 페니실린 제조에서 중요한 요소이며, CGMP 규정도 이와 같은 방법의 활용을 요구한다. 예를 들어 21 CFR §§ 211.42(d), 211.46(d), 211.176을 참조한다. 비페니실린 베타락탐 의약품도 감작성 물질이며, 비페니실린 베타락탐 의약품이 교차 오염되는 경우에 치명적인 알레르기 반응을 포함해 페니실린이 유발하는 것과 동일한 종류의 약물 유도 과민 반응이 나타날 수 있다. 그러므로 비페니실린 베타락탐 의약품 제조업체는 교차 오염 방지를 위하여 유사한 관리 전략을 수립하고 운영하여, 약물에 의한 치명적인 알레르기 반응이 나타날 가능성을 감소시켜야 한다.

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.

이 가이드 문서의 정보는 재포장업체를 포함하여 완제 의약품과 API 제조업체 모두를 대상으로 한다. 조제 약국 같이 의약품을 취급하는 다른 시설에도 도움이 될 수 있다.

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.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성이 없다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

A. 규제 프레임워크(Regulatory Framework)

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.

연방식품의약품화장품법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351(a)(2)(B))에 의하면, 일부 예외를 제외하고 모든 의약품을 CGMP 기준에 부합하게 제조해야 한다. CGMP 기준에 부합하지 않은 의약품은 불량 의약품으로 간주된다. 또한 완제의약품은 21 CFR 파트 210/211의 CGMP 규정에 부합해야 한다.

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.

시설/설비의 관리 및 세척과 직접적으로 관련된 CGMP 규정이 많다. 예를 들어 § 211.42(c)는 전반적으로 의약품의 교차 오염을 방지할 수 있게 건물과 시설을 관리할 것을 요구한다. 예를 들어 다음과 같은 기준이 있다. 제조, 가공, 포장, 보관, 유지 시에 "혼입이나 오염 방지를 위하여 필요에 따라 별도 또는 지정 지역을 두거나 기타 관리 시스템을 구비"해야 한다.

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 manufactured². 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.³

페니실린과 관련하여 § 211.42(d)에 의하면, "페니실린의 제조, 가공, 포장과 관련된 작업은 다른 사람 의약품용 시설과 분리된 시설에서 해야 한다". 하지만 제조 시설 가운데 페니실린 제조를 위한 부분이 비페니실린 제품 제조 지역으로부터 분리(즉, 완벽하고 포괄적으로 분리)되어 있는 경우, FDA는 별도 건물이 필요하지 않을 수도 있음을 명확히 했다. § 211.46(d)에 따르면 다른 사람 의약품용 공조 시스템과 페니실린 공조 시스템이 완전히 분리되어야 한다. 이외에도 교차오염에 노출될 가능성이 존재하는 경우에 비페니실린 제품을 대상으로 페니실린 시험을 실시하고, 검출 가능한 수준의 페니실린이 발견되는 경우에는 해당 제품을 판매해서는 안 된다는 기준이 § 211.176에 있다.

Although FDA has not issued CGMP regulations specific to APIs, the Agency has provided guidance to API manufacturers in the guidance for industry, ICH⁴ Q7, *Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7 guidance).⁵ Because some

² Preamble to the final rule, "Current Good Manufacturing Practice, Processing, Packing, or Holding," 43 FR 45014 at 45038 (September 29, 1978).

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

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>.

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.⁶

FDA가 API CGMP 규정을 발행하지 않았지만, 업계 가이드 문서 ICH Q7 API GMP 문서를 통해 가이드라인을 API 제조업체에 제시했다. 일부 API는 감작성 화합물이어서 아나필락시스 쇼크를 유발할 가능성이 있으므로, API 교차 오염 방지는 완제의약품 교차 오염 방지만큼 중요하다. 페니실린과 세파로스포린 같은 고감작성 물질을 생산할 때는, 시설, 공조 설비, 공정 설비를 포함해 전용 생산 지역을 갖출 것을 ICH Q7 가이드 문서에서 권고한다.

B. 베타 락탐 항생제(Beta-Lactam Antibiotics)

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.⁷ Beta-lactam antibiotics include the following five classes⁸:

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. 가이드 문서 웹 페이지에서 최신 버전의 가이드 문서를 확인하기 바란다.

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

ICH Q7 가이드 문서의 섹션 IV.D 차폐(4.4) 참조.

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.

승인 받은 베타 락탐 항생제 리스트는 FDA의 "치료 동등성 평가를 거쳐 승인 받은 의약품"(또는 오렌지북)을 참조한다(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>). 주성분 명칭으로 오렌지북을 검색할 수 있으며, 새로운 의약품이 추가되면 업데이트된다.

⁸ Yao, JDC, and RC Moellering, Jr., Antibacterial agents, in *Manual of Clinical*

페니실린과 비페니실린 클래스를 포함하여 베타락탐 항생제의 기본 화학 구조는 탄소 3개와 질소 1개로 구성된 사이클 형태의 아민 구조인 베타락탐 고리이다. 베타락탐 고리의 측쇄는 다양한데, 펩타이드 결합에 의해 핵심 구조에 부착된다. 측쇄의 종류에 따라 항생균 활성이 달라진다. 이 문서의 발행 일자를 기준으로, FDA는 34개 이상의 베타락탐 화합물을 사람 의약품의 주성분으로 승인했다. 베타락탐 항생제 종류는 다음과 같이 5개이다.

- penicillins (e.g., ampicillin, oxacillin)
페니실린(예, 암피실린, 옥사실린)
- cephalosporins (e.g., cephalexin, cefaclor)
세파로스포린(예, 세팔렉신, 세파클러)
- penems (e.g., imipenem, meropenem)
페넴(예, 이미페넴, 메로페넴)
- carbacephems (e.g., loracarbef)
카바세펴(예, 로라카베프)
- monobactams (e.g., aztreonam)
모노박탐(예, 아즈트레오남)

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.⁹

Microbiology, 9th edition, edited by PR Murray et al., Washington D.C., ASM Press, 2007.

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

페니실린 및 비페니실린 베타락탐 의약품과 관련된 알레르기 반응은 발진부터 치명적인 아나필락시스까지 다양하다. IgE 항체가 즉각적인 과민 반응을 매개하는데, 고초열, 천식, 두드러기, 아나필락시스 쇼크 등 다양한 증상이 발생한다. IgE 매개 과민 반응이 문제인데, 높은 이환율/사망률과 관련이 있기 때문이다. 페니실린 과민증 이력이 있는 환자가 세파로스포린과 페넴 같은 다른 베타락탐 성분에도 IgE 매개 과민 반응을 보이기도 한다는 증거가 있다.

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,¹⁰ the hazard posed is present¹¹ 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:

비페니실린 베타락탐 모두가 감작성을 가지며, 이후 페니실린 노출 시에 일부 환자에서 심각한 알레르기 반응이 발생하기도 한다. 베타락탐 클래스 사이의 교차 반응성에 의한 과민 반응 빈도는 특정 클래스 내부의 리스크보다 적을 수 있으나, 위해 요소가 분명히 존재하며 때로는 생명에 위협이 될 수 있다. 그러므로 비페니실린 베타락탐 의약품의 건강 위해는 페니실린과 유사하다. 비페니실린 베타락탐과 페니실린의 유사성을 다음과 같이 정리할 수 있다.

- It is difficult to define the minimal dose below which allergic responses are unlikely to occur in humans.¹²
사람에서 알레르기 반응이 나타나지 않을 것으로 판단되는 최소 용량을 정하기 어렵다.

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

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.

- There is a lack of suitable animal or receptor testing models that are predictive of human sensitivity.¹³
인체 과민성을 예측하는데 활용할 수 있는 적합한 동물 또는 수용체 시험 모델이 없다.
- The threshold dose at which allergenic response could occur is extremely low and difficult to detect with current analytical methods.¹⁴
알레르기 반응이 발생할 수 있는 한계 용량 수준이 매우 낮으며, 현행 분석 방법으로 검출하기 어렵다.

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.

베타락탐 항생제는 여러 측면에서 서로 유사하지만, PK, 항세균 활성, 중대한 알레르기 반응 유발 가능성 측면에서는 차이가 있다. 알레르기 시험 방법이 충분하게 밸리데이션되지 않았으므로, 인체에서 베타락탐 항생제 사이의 교차 반응 발생과 정도를 파악하기란 임상적으로 매우 어렵다. 그러므로 진단을 받지 못했거나 과소 보고된 교차 반응 사례가 존재할 수 있다. 다른 클래스에 속하는 베타락탐과의 교차 반응성이 무시할 수 있는 수준인 베타락탐 항생제도 있고, 항세균 활성을 부여하는 측쇄가 부착되기 전에 유도체 상태에서 감작 활성을 나타내는 베타락탐 화합물도 있다.

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.

¹⁵ 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.¹⁶

베타락탐 의약품 사이의 교차 반응 발생률이나 그와 같은 교차 반응이 나타나는 작용 메커니즘에 상관없이, 환자의 건강에 미칠 리스크를 생각하면, 의약품 제조업체는 모든 베타락탐 제품에 대하여 교차 오염 리스크 관리 대책을 마련해야 한다.

C. 베타-락타마제 저해제(Beta-Lactamase Inhibitors)

¹⁶ 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.

이 가이드 문서의 초안이 발행된 이후(76 FR 14024), 모노박탐, 특히 아스트레오남은 다른 베타락탐 제품보다 리스크 프로파일이 낮으므로 이 가이드 문서에 기술된 분리 및 관리와 관련된 권고 사항의 적용 대상에서 제외해야 한다는 의견이 있었다. 이에 따라 관련 과학/의학 문헌을 검토했으며, 다른 베타락탐과 비교하여 아스트레오남과 관련된 교차 반응성 상대 리스크가 과학적으로 불확실하다는 결론에 이르렀다. 그러므로 현 시점에서 아스트레오남을 다른 베타락탐 제품과 다르게 취급하는 제조 관리 방법을 권고하지 않는다. 업계 가이드 문서에 기술된 권고 사항은 구속력이 없으며, 해당 법률과 규정의 기준을 만족시키는 다른 방법이 있다면, 제조업체는 그런 다른 방법을 활용할 수 있다. 아스트레오남 같은 비페니실린 베타락탐에 대한 다른 분리/관리 전략을 FDA와 논의하고 싶으면, 신청 문서 제출 시점부터 심사를 거치는 동안에 언제든지 그렇게 할 수 있다.

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.

클라불란산, 타조박탐, 설박탐과 같은 베타락탐 화합물은 항세균 활성이 약하며, 많은 베타락탐마제의 비가역적 저해제이다. 감작성을 유발할 가능성이 있는 이들 화합물은 항세균 활성 유지를 위해 특정 베타락탐 물질과 함께 사용된다(예, amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam). 이들 화합물은 대부분 특정 베타락탐 물질과 함께 사용되므로, 저해제보다는 베타락탐 항생제 때문에 과민 반응이 나타날 가능성이 크다. 베타락탐이기도 한 베타락탐마제 저해제에 대한 아나필락시스 반응을 보여 주는 증례 보고가 없지만, 이들 화합물은 감작성이 있는 물질이므로 제조업체는 다른 베타락탐 제품과 마찬가지로, 베타락탐마제 저해제의 교차 오염 리스크를 감소시키기 위한 관리 대책을 마련해야 한다.

D. 베타락탐 중간체와 유도체(Beta-Lactam Intermediates and Derivatives)

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.¹⁷ Degradation of 6-

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

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.

일부 베타락탐 중간체 화합물과 유도체도 유사한 감각 및 교차 반응 특성을 갖는다. 베타락탐 중간체 화합물은 일반적으로 API 전구체이며, 분자적 변화나 정제를 거쳐 베타락탐 항생제 API 제조에 사용된다. 이러한 변화의 결과로 중간체 화합물이 항원 특성을 갖게 되면서 알레르기 반응을 유발할 수 있다. 예를 들어 6-APA는 여러 가지 측쇄의 부착으로 생성되는 모든 합성 페니실린의 제조를 위한 중간체이다. 6-APA의 구조에 깨지지 않은 베타락탐 고리와 치아졸리딘 고리가 포함되어 있다. 베타락탐 고리는 상대적으로 불안정하여, 일반적으로 고리 구조가 쉽게 깨진다. 6-APA인 경우에 고리 구조가 깨지면서 페니실린의 주요 항원 결정 인자인 페니실로일 부분이 형성된다. 이 부분이 페니실린의 두드러기 반응을 유발하는 것으로 생각된다. 또한 6-APA의 분해에 따라 부 항원 결정 인자(예, penicilloic acids, penaldic acid, penicillamine)가 형성될 수 있다. 일반적으로 부 결정 인자에 대한 IgE 항체 때문에 페니실린에 대한 아나필락시스 반응이 발생한다. 6-APA가 진짜 항생제는 아니지만, 알레르기를 유발할 가능성을 갖고 있다.

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.

제조 공정에서 의도하지 않게 발생한 부산물을 유도체라고 부른다(즉, 불순물 또는 분해산물). 중간체와 마찬가지로 베타락탐 유도체도 감각 특성을 가질 수 있다. 또한 알레르기 반응을 유발하는 항원성을 나타내기도 한다. 발효와 합성을 포함하되 이에 국한되지 않는 베타락탐 화학 물질 제조 공정에서 건강에 어떤 영향을 미칠지 알 수 없는 베타락탐 중간체나 유도체가 생성될 수 있다. 베타락탐 중간체와 유도체에 대하여 감작성과 교차 반응성의 건강 리스크를 미리 파악하기 어렵고 항상 정확히 규정되는 것도 아니지만, 베타락탐 중간체나 유도체를 생산하는 공정 작업에 대하여 교차 오염 리스크를 감소시키기 위한 제조 관리 대책을 고려해야 한다.

III. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

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.

베타락탐의 교차 반응성(교차 과민성) 관련 건강 리스크 문제를 고려하여, 제조업체는 엄격한 교차 오염 방지 대책(분리를 보장하는 적절한 시설 디자인 포함)을 확립해야 한다. 페니실린 생산 시설의 분리가 CGMP 기준에 부합한다고 생각되므로, 제조업체는 감작성 비페니실린 베타락탐 기반 제품도 마찬가지로 취급해야 할 것이다. 특히 (1) 다른 비페니실린 베타락탐에 의한 비페니실린 베타락탐의 오염과 (2) 비페니실린 베타락탐에 의한 다른 제품의 오염 등 2종류의 오염을 방지하기 위하여 적절한 분리/관리 시스템을 확립할 것을 권고한다. 그러므로 감작성 베타락탐을 제조하는 지역을 다른 제품 제조 지역과 분리시키고 독립적인 공조 시스템을 갖출 것을 권고한다.

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.

페니실린과 마찬가지로 제조 시설 가운데 감작성 비페니실린 베타락탐 제조 부분을, 다른 제품 제조 지역과 분리시킨다(즉, 완벽하고 포괄적으로 분리). 이 관리 전략을 감작성 베타락탐 5개 클래스 각각에 적용한다. 특정 클래스의 감작성 베타락탐 제품을 제조하는

지역을, 다른 제품(다른 클래스의 감작성 베타락탐 제품 포함) 제조 지역으로부터 분리시켜야 한다. 특정 클래스의 베타락탐 화합물(예, 세파로스포린 제품군)에 국한하여 제조하는 경우에는 별도 시설과 공조 시스템이 반드시 필요하지 않으며, 캠페인 생산과 세척만으로도 충분할 수 있다.

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.

앞서 설명한 바와 같이 베타락탐 중간체와 유도체도 알레르기 반응을 유도할 수 있으며, 그러므로 교차 오염 리스크가 존재한다. 베타락탐 중간체를 제조하는 업체나 베타락탐 중간체를 받아서 추가 가공을 하는 업체, 그리고 베타락탐 유도체가 생산되는 제조 공정이 있는 업체는, 교차 오염 가능성이 있는 제조 공정을 평가하고, 교차 오염 가능성을 감소 또는 완화시키기 위한 관리 대책을 적절하게 구비해야 한다. 페니실린과 비페니실린 베타락탐 의약품과 마찬가지로, 중간체와 유도체 물질, 시설, 설비, 작업자의 분리를 포함하되 이에 국한하지 않는 여러 가지 관리 대책을 마련할 필요가 있다.