



《國際 GMP 標準專區》

非青黴素β-內醯胺藥品交叉污染防制之風險評估

過去，已有諸多研究證實青黴素可能誘發人體嚴重過敏反應，是以 PIC/S GMP 第一部條文 3.6 規範高致敏性物質（如青黴素類）的生產應有專用且自足圍堵的設施；但，與青黴素同具有β-內醯胺（β-lactam）化學結構之其他非青黴素類抗生素亦可能是誘發過敏反應，因此，針對「非青黴素β-內醯胺（non-penicillin beta-lactam）」類產品之製造管制要求，已在國際間廣為討論，惟各國未有明確的定論。日前，美國 FDA 發布指引草案，該指引描述非青黴素β-內醯胺類產品防止交叉污染的重要性，及提供各類致敏性β-內醯胺類彼此間的交叉反應性（cross reactivity）之可能性及相關健康風險資訊。以下摘錄該指引內容以作為業者評估是否需使用分開的設施設備進行生產之參考。

現有用於人體之β-內醯胺類抗生素包括以下五個類別：

1. 青黴素類（penicillins，例如 ampicillin、oxacillin）
2. 頭孢子菌素類（cephalosporins，例如 cephalexin、cefaclor）
3. Penem 類（例如，imipenem, meropenem）
4. Carbacephem 類（例如，loracarbef）
5. Monobactam 類（例如，aztreonam）

其中，青黴素、頭孢子菌素、penem 與 carbacephem 四類共有之雙環核心結構，被認為是引發過敏反應之原因。另，經實驗證實 monobactam 類中之 Aztreonam 與具有相同側鏈的 ceftazidime（頭孢子菌素類）具交互反應性。依據研究顯示，非青黴素β-內醯胺類與青黴素類抗生素間有以下的共通點：「很難界定不發生過敏反應的最低劑量、缺乏預測人類過敏性之適當動物或受體的測試模式、可能發生過敏反應的閾劑量極低，且難以現行的分析方法檢測」，更有研究發現，非青黴素β-內醯胺類抗生素都有潛在致敏性，之後再使用青黴素時，可能導致嚴重過敏反應，以及對青黴素有過敏史的病人，可能也會對頭孢子菌素類與 penem 類抗生素產生的 IgE 型過敏。可見，非青黴素β-內醯胺類產品之潛在健康危害與青黴素類相似，因此β-內醯胺不同類產品之間的交互反應性已為藥品生產中的重要議題。

基於與β-內醯胺的交互反應性（交叉敏感性）相關的健康風險，該指引建議，藥廠應評估並建立嚴格管控措施，以防止交叉污染。正如同美國 FDA 對青黴素類產品之生產設施之隔離要求，美國 FDA 也期望製造廠同樣地處理致敏性非青黴素β-內醯胺類產品，故明確建議製藥廠建立經過設計之分離與管制系統，以防

止下列類型的交叉污染：

- 一般產品被非青黴素β-內醯胺污染（例如 aspirin 被 cefaclor 污染）。
- 不同類的非青黴素β-內醯胺產品彼此交叉污染（例如 imipenem 被 cephalexin 污染）。

如同青黴素之管理，專用於製造致敏性非青黴素β-內醯胺類產品（包含原料藥及製劑產品）之生產區域應與製造其他產品之生產區域進行結構上隔離，對於不同類別之致敏性β-內醯胺類產品生產區亦應相互隔離。若為同一類別的β-內醯胺類抗生素（例如同樣為頭孢子菌素類產品）的製造，通常可允許以時段切換生產與清潔作為管控，不強制要求採用分開的設施及空氣處理系統。

* 資料來源：FDA 藥物評估與研究中心（CDER），全文請連結至下列網站 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM246958.pdf>

《活動訊息》

1. 本局訂於 100 年 4 月 25 及 26 日分別於台灣大學凝態科學中心暨物理學館國際會議廳及國立成功大學國際會議廳辦理「GMP 無菌作業技術論壇（一）」（藥事人員繼續教育學分 2.8 小時），意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
2. 本局訂於 100 年 5 月 23 及 25 日分別於台灣大學凝態科學中心暨物理學館演講廳及中國文化大學推管教育部高雄分部辦理「醫用氣體 GMP 品質論壇（一）」（藥事人員繼續教育學分 3 小時），意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
3. 本局為協助國內藥廠提升製造水準與國際接軌，委託社團法人台灣藥物品質協會辦理「藥品製造工廠提出 PIC/S GMP 符合性評鑑輔導」，意者洽該協會報名，電話(02)87928550，簡章下載網址 <http://www.tpqri.org.tw>。
4. 本局為協助國內藥廠提升製造水準與國際接軌，委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「輔導無菌製劑藥廠提出 PIC/S GMP 符合性評鑑申請」及「100 年度醫用氣體廠 GMP 輔導申請」，意者洽該協會報名，電話(02)25509301 或電子郵件 pdatc@ms17.hinet.net。
5. 本局為表揚致力於提升廠內製藥水準符合 PIC/S GMP 之藥廠，將於今年舉辦頒獎典禮，敬邀請西藥業者加快腳步，共同致力於藥品製造品質之提升。

《業者交流》

有關中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商業同業公會及台北市西藥代理商業同業公會等來函針對衛生署於 100 年 2 月 1 日署授食字第 1001100034 號公告「藥物製造業者檢查辦法」第八條、第九條、第十條修正草案提出建議乙

案，衛生署 100 年 4 月 13 日署授食字第 1001100431 號函復如下：

- 一、對於輸入藥物國外製造業者之後續追蹤管理檢查，在現行「藥物製造業者檢查辦法」第九條之條文中，已明訂由中央衛生主管機關對於輸入藥物國外製造業者進行後續追蹤管理之定期檢查相關規定，並非新的法規，合先敘明。
- 二、有關本修正草案係為落實本署 97 年 12 月 31 日全國藥品政策會議中，貴公協會等八大公協會共同之決議事項「應落實國內外藥廠管理之一致性」，明定對於國外製造廠定期檢查之頻率與方式，特此說明。
- 三、各單位所提建議事項，本署將納入後續規劃配套措施時考量。

GMP 電子報 第 25 期

中華民國 100 年 4 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署食品藥物管理局

電話：(02)27878000

11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.fda.gov.tw>

發行人：康照洲

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@fda.gov.tw