

介紹《基于健康的暴露限值(HBEL)的推导》ASTM E3219 標準指南

作者：By Andrew Walsh, Thomas Altmann, Joel Bercu, Ph.D., Alfredo Canhoto, Ph.D., David G. Dolan Ph.D., Andreas Flueckiger, M.D., Igor Gorsky, Jessica Graham, Ph.D., Ester Lovsin Barle, Ph.D., Ovais Mohammad, Mariann Neverovitch, and Osamu Shirokizawa

21 世紀系列：清潔確效

本文詳細介紹利用臨床前和臨床資料得出毒理學家在過去幾 10 年(一直在使用的)“HBEL”推導法。還介紹 ASTM E3219“HBEL”推導法。¹ 新發佈的 HBEL 標準能有效協助專業人員推導(可接受的)殘留水平，應使用 ASTM E3106 標準指南(基於科學和風險的清潔工藝開發和確效)應用於清潔工藝的風險評估²

FDA 於 1996 (對 GMP 的)修訂建議

如本系列的前 2 篇文章^{3,4}所述，Barr Labs 法案⁵於 1996 修訂的 GMPs 中發揮重要作用，⁶導致 Risk-MaPP⁷指導文件的發展。簡言之，FDA 對 Barr Labs, Inc. 多次檢查致對 Risk- MaPP 指導文件的反復觀察。沮喪的是，Barr Labs 對 FDA 提起訴訟。FDA 請求法院對 Barr Labs 發出禁令。這場(法律鬥爭的)結果是現在著名的“Barr Labs 決議案”。Alfred M. Wolin 法官在決定中發現 FDA 對 Barr Labs 的所有主張是有根據的，並同意 GMP 要求進行製程確效和清潔確效。“Barr Labs 決議案”成為適用整個產業。同時，Wolin 法官還批評 GMP 含糊不清，對 Barr Labs 的抱怨“對 FDA (顯然是)反復無常且不可預測的執法，不甚詳細”表達同情。回應 (Wolin 法官的)批評時，FDA 在 1996 提出對“(先前建立的)GMP”的變更。⁸ (這些提議的)變更中，FDA 規定，除青黴素外，“某些類別”的化合物，含“細胞毒性”或“其他抗生素”...，需在專用設施中製造。在(擬議變更的)序言中，FDA 表示

“FDA 避免建立(不可接受的)風險性藥物或藥品清單，因清單很快就會過時.....。FDA 希望製造商識別出是否存在具交叉污染風險之藥物，採取必要措施以消除這種風險。FDA 認識到，取決於藥品，可採取多種措施來消除交叉污染。然，某些情況，缺少專用設施或設備是不夠的”

產業在“滿足(潛在)專用設施要求”遇到許多困難，僅生產單一產品的產線設置成本。更複雜的是，許多公司已無法執行 Fourman 和 Mullen 在 1993⁹ 發佈的清潔確效限值標準(即治療劑量的 1/1,000，不超過 10ppm，且目視乾淨)，(通常)導致低風險產品的限量非常低。若清潔程序無法減少殘留物，以滿足(這些)低風險產品的非必要性低限值，(那麼)即使對低風險產品，也(可能)需考量使用專用設備

Risk-MaPP (第 1 版)

2004 成立小組，應對 (1996 GMP 修訂版的)挑戰。該小組(最終)撰寫《ISPE 基於風險的藥品製造指南》(Risk-MaPP)，該指南引用 1 種(有效的)方法，用於確定製藥人員接觸藥物的職業暴露限值(OEL)，

作為“(共用設備的)藥物交叉污染帶來患者危害”之風險評估模型。Risk-MaPP (描述的)方法：使用最初開發的“每日可接受攝入量(ADI)”估算食物中化學品的安全口服攝入量，以計算“每日可接受暴露量(ADE)”限值。Risk-MaPP 定義 ADE 為

“在一生中，個人每天(以任何方式)暴露(或低)於該劑量，(不太可能)造成不利影響”

Risk-MaPP(第 1 版)於 2010 發佈之 ADE 限量計算，公式(Equation 1)

$$\text{ADE (mg/day)} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{BW}}{\text{UF}_c \times \text{MF} \times \text{PK}} \quad \text{Equation 1}$$

where

ADE=每日可接受暴露量(mg/day)

NOAEL=無觀察到不良反應的水平值(mg/kg/day)

BW=體重(kg)

UF_c=綜合不確定因子

MF=修改因子

PK=藥物動力學調整

可付費獲得 Risk-MaPP 第 1 版，並提供約 6.5 頁(關於)推導 ADE 的說明。(有助於)建立推導安全水平框架。然，仍存在(來自專業人事的)問題，含調整因子(adjustment factor, AF)(如：特殊化合物)及 MF 的選擇和(正確)使用，以考量(潛在的)生物積累

設定健康暴露限值(HEL)的 EMA 指南¹⁰，2014/11 EMA 發佈新指南建議以 1 種方法審查和評估單一活性物質(AS)的藥理和毒理學資料，從而能遵循 GMP 指南以確定閾值水平。(這些)水平作為風險識別工具，也可作為清潔確效中的交叉污染限量。

說明：EMA 指南意指“安全閾值”，如同 ASTM E3106 中的最大安全殘留量(MSC)。2 者皆由作者 Walsh 所創。(許多)專業人士已採用 MSC，是更具知識性的術語，(明顯)取代 MAC。EMA 2014 指南含 HBEL(aka PDE)的計算，公式 2 (Equation 2)

$$\text{PDE (mg/day)} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}} \quad \text{Equation 2}$$

where

F1=(物種間外推的)計算因子

F2=(個體間差異的)計算因子

F3=(短期重複劑量毒性研究的)計算因子

F4=(嚴重毒性情況下可應用的)計算因子，如：非遺傳毒性的致癌性、神經毒性或致畸性

F5=(若無影響的)水平值尚未建立 · (可使用的)計算因子

(儘管)EMA 指南中的計算與Risk-MaPP 略不同，然該指南指出“PDE 和ADE 本質上是同義詞”

EMA 指南約4 頁篇幅，參考ICH Q3C(R4)和VICH GL 18 指南，以供(有關)選擇“調整因子F1 和F4”的更多信息

ADE 補充資料

2015，來自數家(製藥廠和顧問公司的)毒理學家開會，提供有關開發ADE (各方面的)技術細節，該ADE再次視為PDE 的代名詞。會議目的是討論如何推導HBEL 的科學基礎和技術細節，發佈以供業界參考。2016 在《法規毒理學和藥理學》上共撰寫並發表10 篇文章，作為“ADE 補充資料”。¹¹⁻²⁰ (這些)文章涵蓋的主題，含得出起始點(PoD)、選擇AF、毒動學和毒效學、指定終點(Special Endpoint)和(特定產品的)考量

Risk-MaPP (第2 版)

2015再次成立團隊調整Risk-MaPP-V1，以反映法規最新變化，特別是EMA 指南(如上所述)中提出的(那些)變化。Risk-MaPP(第2 版)於2017 發佈，其中含對ADE值的計算(略有)變更，如公式3

之前，第1 版需以NOAEL作為計算起點，然並非總是可用。另，其他毒理學和臨床資料(有時)更合適且(可能)更優。故，Risk-MaPP(第2 版)，將NOAEL 變更為PoD，並將不確定性因子(UF)變更為AF，如下(公式3)

$$\text{ADE (mg/day)} = \frac{\text{PoD} \times \text{BW}}{\text{AF}_c \times \text{MF} \times \text{PK}} \quad \text{Equation 3}$$

where

ADE=每日可接受暴露量(mg/day)

PoD=起始點(e.g., NOAEL, LOAEL) (mg/kg/day)

BW=體重(kg)

AF_c=綜合調整因子

MF=修改因子

PK=藥動學調整

Risk-MaPP(第2 版)提供約7 頁半的說明，其中含1 張表格，該表將EMA 指南中提出的AF與第1 版中(提出的)AF進行比較

ASTM E3219

ISPE 屬(非公認的)標準制定組織，實際上阻礙(廣泛的)採用HBEL，故限制監管機構採用Risk-MaPP (規定的)可能性。另，儘管業界擁有Risk-MaPP 和EMA HBEL 指導文件，然如何正確使用準則仍存在

疑問，(業界)專業人員呼籲進一步**統一**HBEL 方法和(使其)系統化

為**解決**(這些)差距，於2017/7 成立(由**毒理學家**和在HBEL 推導和應用方面具豐富經臨床前和臨床經驗的)醫師(製藥廠相關)組成的團隊，**制定**HBEL共識標準。團隊含製藥和醫器業界的利益相關者 (Table 1)

Table 1 - ASTM E3219 Standard Guide Team Members

Team Member	Company	Industry Expertise
Lisa Bailey	Gradient Corp	Medical Device
Ralph Basile	Healthmark Industries Co	Medical Device Stakeholder
Joel Bercu, Ph.D., DABT	Gilead Sciences	Pharmaceutical
Joel Cohen, Ph.D.	Gradient Corp	Medical Device
Dave Dolan, Ph.D.	Amgen	Pharmaceutical
Andreas Flueckiger, MD	Roche	Pharmaceutical
Igor Gorsky	ValSource	Pharmaceutical Stakeholder
Jessica Graham, Ph.D., DABT	Toxicologist	Pharmaceutical
Ester Lovsin-Barle, Ph.D., ERT	Takeda Pharmaceuticals	Pharmaceutical
Ovais Mohammad	Consultant	Pharmaceutical Stakeholder
Isaac Mohar, Ph.D., DABT	Gradient Corp	Medical Device
Rodney Parker	Stryker Instruments	Medical Device Stakeholder
Stephen Spiegelberg, Ph.D.	Cambridge Polymer Group	Medical Device Stakeholder
Andrew Walsh	Center for Pharmaceutical Cleaning Innovation	Pharmaceutical Stakeholder

ASTM 國際組織為制定該標準的組織，因ASTM 國際組織是**滿足**1995 美國國家技轉(the U.S. National Technology Transfer)和先進法案(Advancement Act)要求的全球共識標準發展組織(global consensus standard developing organizations)之一，故FDA **認可並採用**ASTM 標準。ASTM E3219 團隊**使用**“ADE 補充資料”中制定的(許多)概念，**提供**(有關)推導HBEL 來開發新標準的技術建議。新標準作為推導HBEL 的官方參考，並(力求)**協調**整個業界使用的各種方法和命名

2018/7 ASTM **完成**標準草案並於E55 製藥標準委員會中投票。解決(業界提出的)初步意見後，於2019 /12 **重新**投票和批准。(新的)ASTM E3219 標準含(廣泛的)指導原則，以**協助**推導HBEL，篇幅達30 頁，含範例，計算HBEL作為**記錄**HBEL 的範本(如：HBEL 個論/monograph)。ASTM HBEL標準於2020/5 (正式)發佈，可參考ASTM 網站(<https://www.astm.org/Standards/E3219.htm>)

ASTM E3219 範圍

E3219 的主要範圍是“**在藥品殘留限量的活性物質(AS)和中間體下，仍能確保患者的用藥安全**”。標準亦可用於動物用藥及其他不希望(或限量)殘留的物質

E3219 (描述)以科學方程**評估**(所有)與活性藥物成分(API)有關的資料，及**選擇**起始點(PoD)，以**告知**推導該API HBEL的信息

- 該HBEL應用於(共用設備中製造不同產品之交叉污染的)**QRM**
- 指南中的原理應用於開發和商業量產之**小分子**、**大分子**及(經純化的)**中間體**藥物
- 應用於**評估**化合物的危害
- 使用在**計算**HBEL 和**記錄**時，不僅用於**API**(含生物製劑)，且適用於**中間體**、**清潔劑**、**賦形劑**和(其他)**化學品**(即**試劑**、製程殘留等)之清潔確效

- 指南可單獨使用，亦可與其他ASTM 標準(如：E3106²)併用

合格專家

建立HBEL 是一個過程，需要專業知識，且需由合格專家完成，且(若可能)應由(相關)主題專家(SME)同行評審。ASTM E3219 將“合格專家”定義

在毒理學/藥理學/藥物療法和風險評估領域，接受特定教育和培訓，且能將毒理學原理應用於推導HBEL 之專業人員

EMA 和PIC/S 關於“HBEL Q&A # 4”的內容^{21,22}

HBEL應由毒理學/藥理學方面具(足夠)專業知識和經驗，且決策應由熟悉藥物且具HBEL(如：職業暴露水平(OEL)或每日許可暴露量(PDE))經驗的人員執行。另，(關於)使用外部毒理學顧問，EMA 和PIC/S 聲明

若與專家簽約以提供HBEL，於工作前，應簽訂(符合Ch7要求的)合約/協議。製造商“購買 HBEL 評估而未記錄對提供商(含特定技術專家)作合格合約商適合性評估”，是不接受的

取得HBEL 資格，評估(個人)，應含

- 應要求提供簡歷，以證明具教育背景(如：毒理學、藥理學、醫學或其他(與健康有關的)學科)
- (專業領域的)經驗及年資
- 推導HBEL的經驗及年資

以下專業資訊(可能有用)，可為參考

- 認證，如：美國毒理學委員會文憑(DABT)或歐洲註冊毒理學家(ERT)
- 出版(與該領域相關的)刊物

擁有認證和/或出版刊物不能(直接)證明(推導HBEL 的)能力。然，認證註冊機構(通常)需相關學科的學位，毒理學(主要領域的)基礎知識，(至少5 年的)相關毒理學經驗，是否適合註冊(如：經由發表作品、報告或評估)，及(目前從事毒理學實務的)專業人士。故，擁有證書確實是支持是否接受個人資格的參考

儘管“合格專家”不需(所有)上述條件。然，有關(這些領域的)適當文件，能證明擁有(在該領域工作所需的)專業知識

ASTM E3219 推導HBEL 步驟

ASTM E3219 提出：決策HBEL 步驟**描述**”建立PDE 的方法(EMA 指南)”及”建立ADE 的方法(ISPE 的Risk-MaPP)”及科學文獻中概述原理(見ASTM E3219，以**獲取**詳細列表)。圖1 為推導步驟

E3219 中，如公式4：推導HBEL步驟(公式4)。注意，公式4 **彙整**EMA 和ISPE 等之前所提HBEL 計算方法

$$\text{HBEL} = \frac{\text{PoD}}{F_T * \text{PK-AF} * \alpha} = \text{mg/day}$$

Equation 4

where

PoD=起始點

FT=綜合調整因子

PK-AF=積累因子

α =生體利用度的暴露途徑

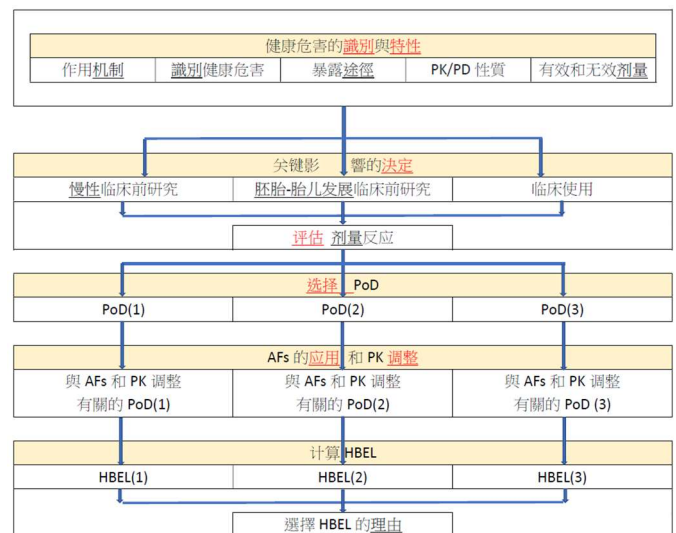
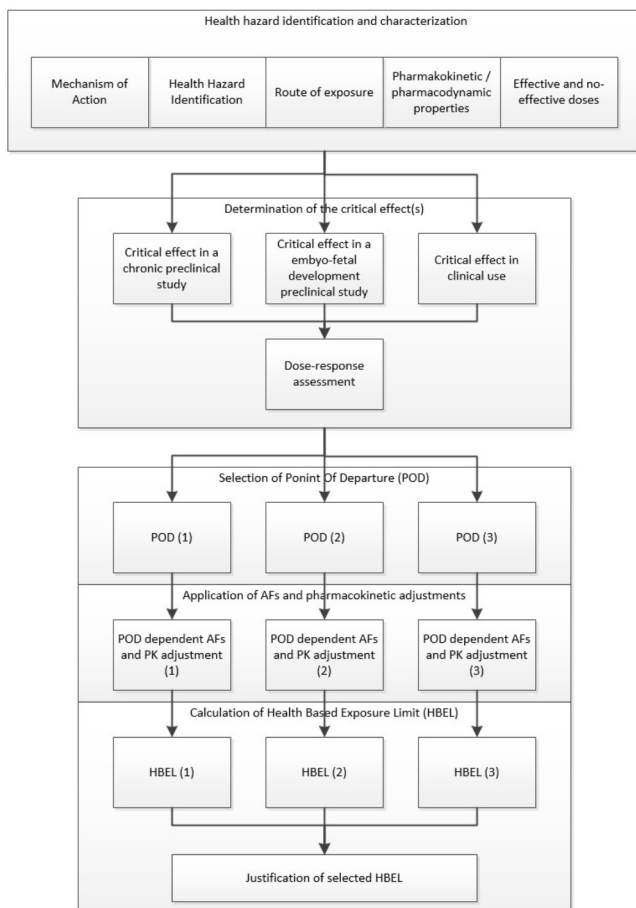


圖1：ASTM E3219 選定(最終)HBEL的步驟示例(轉載自ASTM E3219-20 標準指南”推導HBEL”，版權ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken, PA 19428, USA, www.astm.org)

危害識別與特性

計算HBEL 的**第1步**是化合物的危害識別與特性。**識別**(發揮毒性的)作用機制及劑量關係、途徑、持續時間和暴露時間，並**評估**關聯性、可靠性和對標的族群(患者)。**評估**(所有特定物質的)資訊**總結**(含**導致**(危害的)特性和安全性的全面**了解**)

識別“關鍵影響”

目的是**確定**(最有可能)與標的族群(患者)和標的暴露途徑(口服、腸胃外的、其他)之生物學有關的**顯著**性影響。**關鍵影響**定義

*“認為與人有關的**(最敏感的)**不良反應”或“隨著劑量**增加**而觀察到的**第1個**臨床上**(顯著的)**不良反應”和“在劑量/濃度**遞增**時，發生**第1個**不良反應或**(已知的)**前趨性症狀”*

若**非**臨床數據說明**關鍵影響**，須**確保**關鍵影響與臨床相關。為**評估**(不良反應的)臨床相關性，須**評估**動物物種與人種間的**相似性**，及動物模組與人種間的**同源性**

決定起始點 (PoD)

選擇PoD 需**建立**在決定(收集的)數據、(評估的)劑量反應和關鍵影響。PoD 是(**未**觀察到或**預期**關鍵影響的)**最高**劑量(如：mg/kg 或mg/人)，或(觀察到或**預期**關鍵影響的)**最低**劑量

決定PoD 時，須**評估**(所有相關的)終點(Endpoints)，含**非**臨床和**臨床**數據。理想情況，PoD 基於(對關鍵影響之)最敏感和/或最相關的“**未**觀察到的不良反應水平(NOEL)”或“**未**觀察到的反應水平(NOEL)”

當**無**NOEL 或NOEL可用時，“**最低**觀察到的不良反應水平(LOEL)”或“**最低**觀察到的反應水平(LOEL)”可為PoD

續之，**調整**PoD：需**考量**不確定性和藥動學特性，推導出(與人體暴露有關的)適當HBEL

應用調整因子(AF)

一旦識別PoD，與標的族群(建立HBEL目的為**保護**標的族群/患者可能產生的)影響相比，在關鍵研究中**測得**(各種參數的)不確定性和可變性就應採用**AF**，進行**調整**。**AF**可**解決**各種不確定性，從而**推斷**人類的NOEL，應用於**清潔確效**限量計算

藥動學(PK)調整因子

PK 因子的計算和應用

- **吸收**因子(α , PK-ABS)

- **累積因子(PK-AF)**

吸收因子(α , PK-ABS)：用於推斷**不同**給藥途徑。如：當參考**口服**生體可用率(BA)時，(腸胃外的)HBEL 值可從口服數據推導得知

累積因子(PK-AF)：對於推導**間歇**給藥的HBEL(也是)重要的。HBEL 定義為每日服藥劑量，故可**降低**因間歇給藥的每日劑量，以反映此點

調整因子(AF)

詳述如下

- **外推**物種間的AFs (F1; UFA)
- **個體**差異; **同物種**差異; **人種**差異(F2; UF_H)
- 特定化學物AFs (CSAF)
- **敏感體質**之亞族群
- 暴露時間(Exposure length)(AF); 亞慢性到慢性(F3; UF_S)
- 影響的**嚴重性**; 嚴重性(F4)
- LOAEL 外推至NOAEL (F5; UF_L)
- 資料庫**完整性**(UF_D)或修改因子(MF)
- 具(**高度**不確定性的)**不完整性**資料庫
- (體內)暴露途徑
- 後續產品(Subsequent Product)的HBEL

此目的，**非**要求毒理學家須**提供**(詳盡的)AF清單，而是**提供**一種工具：能將PoD (嚴謹地)外推至適當的HBEL。總體目標是在(可能的)情況下，使用化合物的**特定數據**，獲得(基於科學的)AF

(高度不確定性的)不完整性資料庫

研究用藥物(IMP)：受限於非臨床和臨床數據(有限數據)，不確定性**無法**降低(如：綜合評估因子³ 5000)，**無法**發展出(基於數據推導的)HBEL¹⁷。另，如：化合物(純化的/isolated中間體)，無法經由(廣泛的)安全測試。本章節說明：在**數據有限**的情況，如何(保守)**決策**HBEL 的方法

暴露途徑

(2 種典型推導HBEL 的)暴露途徑：**口服**和**靜脈**給藥。靜脈給藥的HBEL 可用於其他腸胃外途徑，如：皮下(subcutaneous)、肌內(intramuscular)或皮內(intradermal)。若HBEL需替代法(如：眼、皮或吸入)，本章節說明推導HBEL 的途徑(圖2 是局部**眼用**藥品的推導示例)

接續產品的HBEL

HBEL 假設原料藥A 在任何原料藥B(被汙染標的)中都(可能)殘留。原料藥B 的考量範疇如：給藥途徑、服(給)藥時間、患者人數、及(體內)停留時間

指定終點(Special Endpoint)

E3219 含HBEL 計算示例，提供如下指南

- 提高敏感度(Sensitization)，含：對於高致敏原料，設置專用設施
- 遺傳毒性(致突變性生殖/發育毒性)
- 細胞毒性
- 活性分子(Potent Molecules)，如：抗體偶聯類/ADCs
- 非人類標的類(Non-human targets)：抗寄生蟲類、抗病毒類、抗生素類
- 疫苗類、溶瘤病毒類(Oncolytic Viruses)、基因治療類
- 非處方類
- 起始原料和中間體
- 其他化學物質
- 醫器的考量

HBEL 計算示例

圖2 顯示2 種化合物 (替莫洛爾(Timolol)和酮替芬(Ketotifen)) 基於關鍵影響的推導，PoD和AF

HBEL的文件

推導(HBEL的)文件是必須的，有助於瞭解“對適當族群(患者)的保護”。HBEL個論，說明推導和記錄HBEL原理的必要資訊。HBEL 個論提供1種有效溝通工具，能分享於利益相關者(stakeholders)，基於科學原理推導及記錄的HBEL 文件，允許審核員和監管機構檢查。E3219 提供(HBEL 個論的)範本示例

結論

ASTM E3219 提供推導HBEL 的標準

- 讀者藉以瞭解該標準的價值和用途，及創建基礎
- 作者相信，(大多數)風險管理下，評估品質風險過程中使用HBEL，呈現
 - 推導HBEL 中(顯著的)優勢
 - (基於科學的)重要性及在HBEL 個論的發展過程
 - 使用合格專家(qualified experts)的必要性
- 考量到(當前)缺乏專業知識和經驗，作者正在計畫舉辦講習班和培訓課程

Steps in HBEL determination		Timolol		Ketotifen	
1. Hazard identification		Oral	Ocular	Oral	Ocular
		Timolol is a non-selective beta-adrenergic antagonist. Timolol is non-genotoxic and non-carcinogenic compound. Reproduction and fertility studies in rats showed no adverse effects on male or female fertility at oral doses of 300 and 450 mg/kg/day, respectively. No teratogenic effects or embryo-fetal toxicity was observed in mice, rats or rabbits after oral doses up to 50 mg/kg/day. Timolol did not cause any effects on peri- and postnatal development in mice and rats when administered orally at doses of up to 1000 and 500 mg/kg/day, respectively.		Ketotifen is a histamine (H1) receptor antagonist. Ketotifen is non-genotoxic and non-carcinogenic compound. Adverse effects on male rat fertility were seen at high tested doses (50 mg/kg/day), whereas the fertility of female rats was not adversely affected by ketotifen treatment. There was no indication of a teratogenic potential of ketotifen in embryo-fetal developmental studies in rats and rabbits. Peri- and postnatal development of the offspring was unaffected by ketotifen treatment of pregnant rats up to a dose of 10 mg/kg/day.	
2. Identification of the "critical effect(s)"		Hypotension	Decrease in intraocular pressure	Agitation, irritability, insomnia, nervousness	Headaches and rhinitis
3. Determination of the point of departure (POD)		Minimum oral therapeutic dose: 10 mg/day	Lowest human ocular dose: 0.125 mg/day/eye	Lowest pharmacologically active dose: 1 mg/day	Lowest human ocular dose: 0.025 mg/day/eye
4. Determination of relevant adjustment factors (AF)	Interspecies variability (F1; UFA)	1 POD is human dose		1 POD is human dose	
	Intraspecies variability (F2; UFH)	10 Default factor for human variability in population (EMA, 2014)		10 Default factor for human variability in population (EMA, 2014)	
	LOAEL to NOAEL (F5; UFL)	2 Default factor when no NOAEL is defined (ECHA, 2012; ISPE, 2010)	3 Default factor when no NOAEL is defined (ECHA, 2012; ISPE, 2010)	2 Default factor when no NOAEL is defined (ECHA, 2012; ISPE, 2010)	3 Default factor when no NOAEL is defined (ECHA, 2012; ISPE, 2010)
	Exposure Length (F3; UFs)	1 Chronic treatment duration		1 Chronic treatment duration	
	Database completeness (UFd)	1 Dataset complete, quality of data sufficient		1 Dataset complete, quality of data sufficient	
	Severity of effect (F4)	1 Based on company guidance		1 Based on company guidance	
	Accumulation Factor (PK-AF)	1 Not reported		1 Not reported	
	Absorption (α; PK-ABS)	1 Not required		1 Not required	
	Composite Adjustment Factor (F _T) → Multiplication of all AFs	20	30	12	30
	5. Calculation of the PDE HBEL=POD/F _T	500 µg/day	4.2 µg/day/eye	85 µg/day	1 µg/day/eye
HBEL 決策步驟		Timolol		Ketotifen	
		口服	眼用	口服	眼用
1	危害辨識	Timolol 是一种非选择性的 β-肾上腺素能拮抗剂， <u>非遗传毒性</u> 和 <u>非致癌性</u> 化合物。從大鼠生殖和生育能力的研究，口服劑量 300 和 450mg/kg/day 时，对雄性或雌性生育能力均 <u>无</u> 副作用。口服剂量达 50mg/kg/day 后，在小鼠、大鼠或兔子中 <u>未</u> 观察到致畸作用或胚胎胎儿毒性。当分别以最高 1000 和 500mg/kg /day 的口服剂量		Ketotifen 是组胺(H1)受体拮抗剂， <u>非遗传毒性</u> 和 <u>非致癌性</u> 化合物。高剂量 (50mg/kg/day) 对雄性大鼠的生育能力 <u>有</u> 不利影响，Ketotifen 治疗对雌性大鼠的生育能力 <u>无</u> 不利影响。在大鼠和兔子的 <u>胚胎-胎儿发育</u> 研究中， <u>無迹象</u> 顯示有致畸的可能。Ketotifen 治疗剂量高达 10mg/kg/day 的怀孕大鼠后代的 <u>围产期</u> 和 <u>产后发育</u> <u>不受</u> 影响。	

		时, Timolol 对小鼠和大鼠的围产期和产后发育無任何影响			
2	識別關鍵影響	降低血压	降低眼压	烦躁、易怒、失眠、神经紧张	头痛和鼻炎
3	決策 PoD	最低治療劑量： 10mg/day	最低治療劑量： 0.125mg/day/eye	最低药理剂量： 1mg/day	最低治療劑量： 0.025mg/day/eye
4	決策 AFs	F1; UF _A	1 , 人用劑量		1 , 人用劑量
		F2; UF _H	10 , 群族內個體变异性的默认因子 (EMA, 2014)		6 , PK 差异计算 (based on CSAF) (WHO, 2001) 10 , 群族內個體变异性的默认因子 (EMA, 2014)
		F5; UF _L	2 , 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA, 2012; ISPE, 2010)	3 , 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA, 2012; ISPE, 2010)	2 , 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA, 2012; ISPE, 2010) 3 , 未定义 NOAEL 时的默认因子 (ECHA, 2012; ISPE, 2010)
		F3; UF _S	1 , 慢性治疗时间		1 , 慢性治疗时间
		UF _D	1 , 数据集完整, 数据质量高		1 , 数据集完整, 数据质量高
		F4	1 , 基于公司指南		1 , 基于公司指南
		PK-AF	1 , 未报告		1 , 未报告
		α, PK-ABS	1 , 不需要		1 , 不需要
		F _T (所有 AFs 相乘後的商)	20	30	12 30
5	PDE (HBEL=PoD/F _T)	500ug/day	4.2ug/day/eye	85ug/day	1ug/day/eye

圖2：用於眼部適應症的HBEL 推導示例(出處：ASTM E3219-20 標準指南：HBEL的推導，²³ ASTM International 版權，100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken, PA 19428, USA, www.Astm.org.)

同行評審

作者感謝 Sarra Boujelben, Gabriela Cruz 博士, Ioana Gheorghiev 博士, Mallory DeGennaro, Parth Desai, Laurence O'Leary, Tri Nguyen Chanh, Miquel Romero Obon, Prakash Patel, Siegfried Schmitt 博士, Stephen Spiegelberg 博士和 Joel Young, 審閱本篇文章並提供(有見樹的)評論和(有用的)建議

References

1. American Society for Testing and Materials E3219-20 "Standard Guide for Derivation of Health Based Exposure Limits (HBELs)" www.astm.org.
2. American Society for Testing and Materials E3106-18e1 "Standard Guide for Science Based and Risk Based Cleaning Process Development and Validation" www.astm.org.
3. Andrew Walsh, Thomas Altmann, Joel Bercu, Ph.D., Alfredo Canhoto, Ph.D., David G. Dolan Ph.D., Andreas Flueckiger, M.D., Igor Gorsky, Jessica Graham, Ph.D., Ester Lovsin Barle, Ph.D., Ovais Mohammad, Mariann Neverovitch and Osamu Shirokizawa, "Introduction to Science Based and Risk Based Cleaning Validation and the ASTM E3106 and E3219 Standard Guides". Pharmaceutical Online, May 2020
4. Andrew Walsh, Thomas Altmann, Joel Bercu, Ph.D., Alfredo Canhoto, Ph.D., David G. Dolan Ph.D., Andreas Flueckiger, M.D., Igor Gorsky, Jessica Graham, Ph.D., Ester Lovsin Barle, Ph.D., Ovais Mohammad, Mariann Neverovitch and Osamu Shirokizawa "Introduction to the ASTM E3106 "Standard Guide to Science Based and Risk Based Cleaning Process Development and Validation" Pharmaceutical Online, June 2020

5. United States vs. Barr Laboratories, Inc. Civil Action No. 92-1744, U.S. District Court for the District of New Jersey: 812 F. Supp. 458. 1993 US Dist. Lexis 1932; 4 February 1993, as amended 30 March 1993.
6. Current Good Manufacturing Practice: Proposed Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals. Federal Register / Vol. 61 No. 87 / Friday, May 3, 1996 / Proposed Rules
7. ISPE. (2010). Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination (First ed. Vol. 7). Tampa, FL: ISPE.
8. Code of Federal Regulations Title 21 Part 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals
9. Fourman, G., and Mullen, M., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharmaceutical Technology, April 1993. Vol. 17 (No. 4): 54-60.
10. EMA. (2014). Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. London, UK: European Medicines Agency, EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012, 20 November 2014.
11. Bercu, J. P., Morinello, E. J., Sehner, C., Shipp, B. K., & Weideman, P. A. (2016). Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S48-56.
12. Faria, E. C., Bercu, J. P., Dolan, D. G., Morinello, E. J., Pecquet, A. M., Seaman, C., Sehner, C., & Weideman, P. A. (2016). Using default methodologies to derive an acceptable daily exposure (ADE). Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S28-38.
13. Gould, J., Callis, C. M., Dolan, D. G., Stanard, B., & Weideman, P. A. (2016). Special endpoint and product specific considerations in pharmaceutical acceptable daily exposure derivation. Regul Toxicol Pharmacol, 79(Suppl 1), S79-S93.
14. Hayes, E. P., Jolly, R. A., Faria, E. C., Barle, E. L., Bercu, J. P., Molnar, L. R., Naumann, B. D., Olson, M. J., Pecquet, A. M., Sandhu, R., Shipp, B. K., Sussman, R. G., & Weideman, P. A. (2016). A harmonization effort for acceptable daily exposure application to pharmaceutical manufacturing – Operational considerations. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S39-47.
15. Olson, M. J., Faria, E. C., Hayes, E. P., Jolly, R. A., Barle, E. L., Molnar, L. R., Naumann, B. D., Pecquet, A. M., Shipp, B. K., Sussman, R. G., & Weideman, P. A. (2016). Issues and approaches for ensuring effective communication on acceptable daily exposure (ADE) values applied to pharmaceutical cleaning. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S19-27.
16. Reichard, J. F., Maier, M. A., Naumann, B. D., Pecquet, A. M., Pfister, T., Sandhu, R., Sargent, E. V., Streeter, A. J., & Weideman, P. A. (2016). Toxicokinetic and toxicodynamic considerations when deriving health-based exposure limits for pharmaceuticals. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S67-78.
17. Sargent, E. V., Flueckiger, A., Barle, E. L., Luo, W., Molnar, L. R., Sandhu, R., & Weideman, P. A. (2016). The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S3-S10.
18. Sussman, R. G., Naumann, B. D., Pfister, T., Sehner, C., Seaman, C., & Weideman, P. A. (2016). A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation - Considerations for application of adjustment factors. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S57-66.
19. Sussman, R. G., Schatz, A. R., Kimmel, T. A., Ader, A., Naumann, B. D., & Weideman, P. A. (2016). Identifying and assessing highly hazardous drugs within quality risk management programs. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S11-18.
20. Weideman, P. A., Pecquet, A. M., & Maier, M. A. (2016). Harmonization efforts for deriving health-based exposure limits in the pharmaceutical industry - Advancing the current science and practice. Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 1, S1-2.
21. European Medicines Agency: Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and "Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities," 19 April 2018 EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018
22. PIC/S. (2020). Questions and Answers on Implementation of Risk-Based Prevention of Cross-Contamination in Production and 'Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities' (PI 053-1).
23. Lovsin Barle E., Glogovac M., Gromek K., Winkler GC, Milton M., Bizec J., Newton R. PDE method development for topical ocular Products Toxicology Letters 258S (2016) S62–S324.

Source

<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/introduction-to-the-astm-e-standard-guide-for-derivation-of-health-based-exposure-limits-hbels-0001>