

RIVM rapport 620110 008

**Inter- en intraspeciesextrapolatie: inzichten uit
geneesmiddelendossiers**

Een samenvatting

M.N. Pieters, M. Schaddelee, W. Slob

Maart 2001

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van Directoraat Generaal Milieu, in het kader van project 620110, Effect assessment mens.

Abstract

In toxicology uncertainty factors are applied to account for differences between experimental animals and humans (interspecies variation) and to account for interindividual variation. Human drug dossiers contain studies on experimental animals as well as on humans. As such, these dossiers may contain valuable information to elucidate interspecies and intraspecies variation. This report shows that there is no adequate information available to study interspecies differences. However, data in human drug dossiers may be valuable for intraspecies comparison. The results favour the distribution of intraspecies variation as proposed by Slob and Pieters in earlier work.

Samenvatting

In de toxicologie worden onzekerheidsfactoren voor interspecies en intraspecies extrapolatie toegepast. Geneesmiddeldossiers bevatten veelal studies in zowel proefdieren als mensen en kunnen dus een bruikbare bron vormen voor het onderbouwen van genoemde onzekerheidsfactoren. Uit dit rapport blijkt dat de gegevens beschikbaar in geneesmiddeldossiers ontoereikend zijn voor het bepalen van de interspecies variatie. Alleen in geval van de kinetiek zouden extrapolatiefactoren kunnen worden afgeleid.

De gegevens in de geneesmiddelen dossiers blijken wel geschikt te zijn voor de bepaling van de intraspecies variatie (de variatie tussen individuen) alhoewel ook hier de bruikbare gegevens gelimiteerd zijn. De verkregen verdeling is consistent met de door Slob en Pieters (1997, 1998) op theoretische gronden voorgestelde verdeling. Het verdient daarom aanbeveling deze verdeling te gebruiken in geval van probabilistische risicoschattingen.

Inhoud

1. Inleiding	5
1.1 <i>Gehanteerde selectiecriteria</i>	6
1.2 <i>Bruikbaarheid van geneesmiddeldossiers voor de analyse van interspecies en intraspecies variatie</i>	7
2. Analyse van intraspecies variatie	9
3. Resultaten	11
4. Conclusie	12
Literatuur	13
Bijlage 1. Afleiding van een probabilistische humane grenswaarde	14
Bijlage 2. Verzendlijst	17

1 Inleiding

De afleiding van humane grenswaarden zoals de ‘acceptable daily intake’ (ADI) gaat uit van een, veelal dierexperimenteel bepaalde, No-observed-adverse-effect level (NOAEL) en default onzekerheidsfactoren. Deze internationaal aanvaarde methodiek heeft een *conservatief* karakter dat voornamelijk wordt bepaald door de vermenigvuldiging van de verschillende onzekerheidsfactoren. In geval van een volledig dierexperimenteel dossier wordt in het algemeen een factor 100 (10 voor interspecies variatie, 10 voor intraspecies variatie) toegepast. Indien humane gegevens voorhanden zijn, kan de interspeciesfactor geheel of gedeeltelijk verdwijnen. Bij ontbrekende gegevens kunnen ook extra factoren gebruikt, bij voorbeeld voor de extrapolatie van subchronische naar chronische expositie.

Een alternatieve benadering om te komen tot humane grenswaarden is voorgesteld door Slob en Pieters (1997, 1998 (zie Bijlage 1)). In plaats van een NOAEL wordt door middel van dosis-respons analyse een ‘kritische effect dosis’ (‘critical effect dose’, CED) bepaald. Dit is die dosis waarbij een bepaalde mate van effect verwacht kan worden. De keuze van de effectmaat kan bijvoorbeeld liggen op het grensvlak van wat wel/niet acceptabel (‘adverse’) bevonden wordt. De onzekerheid in de schatting van deze kritische effect dosis komt tot uiting in de breedte van de verdeling. Als alternatief voor het gebruik van default onzekerheidsfactoren van 10 worden *verdelingen* van onzekerheidsfactoren (hierna aangeduid als extrapolatiefactoren, zie Slob en Pieters (1998)) gebruikt. De keuze van de verdelingen is gebaseerd op evaluaties van historische gegevens, huidige wetenschappelijke inzichten en/of gangbare aannames in de risicoschatting. De verdeling van de kritische effectdosis wordt vervolgens op probabilistische wijze gecombineerd met de verschillende verdelingen van de onzekerheidsfactoren. Het resultaat is een verdeling van de No-adverse-effect level in de gevoelige mens. Appendix 1 geeft een samenvatting van deze methode. Met behulp van het speciaal hiervoor op het RIVM ontwikkelde software-programma PROAST (Possible Risk Obtained from Animal Studies) kan de hierboven beschreven analyse worden uitgevoerd.

De in PROAST gebruikte verdelingen voor extrapolatiefactoren voor interspecies en intraspecies variatie, zijn gebaseerd op de huidige wetenschappelijke inzichten en/of aannames die momenteel in de reguliere praktijk gangbaar zijn. Om de verdelingen beter te kunnen onderbouwen, is onderzocht in hoeverre gegevens ontleend aan geneesmiddeldossiers hier meer inzicht in kunnen geven. In tegenstelling tot de toxicologische dossiers van chemische stoffen, bevatten geneesmiddeldossiers zowel studies met proefdieren als studies met humane vrijwilligers. In dit rapport worden de belangrijkste bevindingen van het onderzoek samengevat.

Voor het uitvoeren van deze studie heeft de heer Broekmans, Directeur van het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG, Den Haag) zijn toestemming verleend.

1.1 Gehanteerde selectiecriteria

Interspecies variatie

Inzicht in interspecies variabiliteit kan worden verkregen door voor meerdere eindpunten (toxicologische en farmacologische effecten) dosis-respons-relaties van dier en mens te verkrijgen. De interspecies extrapolatiefactor wordt gedefinieerd als de ratio van de dosis in de rat en de dosis in vrijwilliger die nodig is om een bepaald respons te bereiken. Door voldoende ‘koppels’ dosis-respons-relaties te verzamelen kan een verdeling van interspecies extrapolatiefactoren worden opgesteld. Op eenzelfde wijze kunnen gegevens over verschillen tussen mensen leiden tot inzicht in intraspecies variabiliteit.

Aangezien in de toxicologie de rat het meest gebruikte proefdier is, is van dit proefdier uitgegaan. Verder nemen we aan dat de gezonde volwassen vrijwilliger een representant is van de gemiddelde mens. Voor het bepalen van interspecies variatie waren de selectiecriteria:

1. Effecten gemeten bij rat en vrijwilliger
2. Vergelijkbare methodieken bij vrijwilliger en rat
3. Relatief nieuwe geneesmiddelen.

De extrapolatie van rat naar vrijwilliger is alleen mogelijk wanneer gelijke effecten gemeten zijn in rat en in vrijwilliger. Belangrijk hierbij is dat de gebruikte methodiek bij de rat overeenkomstig is met de methodiek die gebruikt wordt bij de mens. Het derde selectie criterium is noodzakelijk doordat in de loop der tijd steeds meer eisen aan fabrikanten van geneesmiddelen worden gesteld. Hoe nieuwer een geneesmiddeldossier, hoe uitgebreider deze is. Voor de huidige vraagstelling zijn alleen uitgebreide (dus recente) geneesmiddeldossiers bruikbaar.

Intraspecies variatie

Om inzicht te verkrijgen in intraspecies variabiliteit is het noodzakelijk dat het geneesmiddel in zowel vrijwilligers als patiënten wordt toegediend en bij beiden resulteert in een meetbaar effect. De extrapolatie van vrijwilliger naar patiënt is alleen mogelijk wanneer de studie-opzet bij vrijwilligers en bij patiënten vergelijkbaar zijn. Door dosis-respons relaties van vrijwilligers en patiënten met elkaar te vergelijken kan een intraspecies factor worden afgeleid.

De selectiecriteria voor geneesmiddelengegevens voor het bepalen intraspecies variatie waren:

1. Effecten gemeten bij vrijwilliger en patiënt
2. Vergelijkbare studie-opzet bij vrijwilliger en patiënt
3. Relatief nieuwe geneesmiddelen.

1.2 Bruikbaarheid van geneesmiddelendossiers voor de analyse van interspecies en intraspecies variatie

Interspecies variatie

Het onderzoek naar interspecies variatie tussen rat en mens werd met name bemoeilijkt doordat geneesmiddelendossiers weinig gegevens bevatten van de ‘normale, gezonde’ rat. In de farmacologie wordt vaak gewerkt met speciale diersmodellen, bijvoorbeeld ratten met een verhoogde bloeddruk om het effect van cardiovasculaire farmaca te kunnen testen. Verder worden vaak andere proefdieren dan de rat gebruikt, zoals cavia, konijn, hond en aap. Verder worden de gegevens van ratten regelmatig vermeld als gemiddelden zonder standaard deviaties. In dit laatste geval is het niet mogelijk de betrouwbaarheid te berekenen van de extrapolatiefactoren.

Het is van belang dat de methodieken toegepast op proefdier of mens vergelijkbaar zijn. Dit is veelal het geval voor de bepaling van met name biochemische parameters (bijvoorbeeld hormoonspiegels, enzymactiviteiten). Daarnaast zijn cardiovasculaire parameters, zoals bloeddruk, “cardiac output”, hartslag, ECG-parameters ook vaak op vergelijkbare wijze bepaald. Regelmatig komt het echter voor dat bepaalde effecten wel bij de rat maar niet bij de mens worden gemeten. Bij sommige effectparameters komt dit doordat de rat na het experiment wordt opgeofferd, waardoor het mogelijk is om effecten op bijv. organen te onderzoeken. In andere gevallen worden bepaalde meetmethoden om ethische redenen niet toegepast bij de mens.

Een ander probleem wordt gevormd door het feit dat doseringen in proefdieren vaak orden van grootte hoger zijn dan die in mens. Hierdoor kunnen in ratten effecten optreden die bij de mens (nog) niet worden waargenomen. Bovendien zijn veel waarnemingen in de vrijwilligersstudies kwalitatief van aard. Voorbeelden zijn bijwerkingen zoals misselijkheid, oprispingen en hoofdpijn. Dergelijke gegevens zijn bij proefdieren niet voorhanden en kunnen dus niet geanalyseerd worden.

Voor het vergelijken van effecten tussen rat en mens zijn studies benodigd met een vergelijkbare studieduur. Het is echter moeilijk studies te vinden (bijvoorbeeld éénmalige doseringen) die zowel bij de rat als de mens effecten beschrijven. Zelfs als studies met vergelijkbare effecten gevonden kunnen worden, ontbreekt vaak het inzicht in de dosis-respons-relatie. Vaak worden in ratten de geneesmiddelen getest in slechts één doseringsgroep, zodat de constructie van een dosis-respons-curve onmogelijk is. In het geval dat wel meerdere doseringsgroepen getest zijn, is slechts in een aantal gevallen een duidelijke dosis-respons-relatie aanwezig.

Conclusie

Het blijkt niet eenvoudig te zijn om in geneesmiddelendossiers effecten te vinden die in zowel ratten als vrijwilligers zijn gemeten. Het grootste probleem wordt gevormd door de beperkte beschikbaarheid van ‘normale’ rat gegevens. Het verkrijgen van inzicht in interspecies variabiliteit (externe dosis naar effect) met behulp van geneesmiddelendossiers is dus een moeizame weg. Door samenwerking met de industrie zou de hoeveelheid bruikbare gegevens kunnen toenemen.

Alleen op het gebied van de kinetiek (van externe dosis naar interne dosis) zou het mogelijk moeten zijn om een verdeling te verkrijgen.

Intraspecies variatie

De intraspecies extrapolatie is onderzocht door het verschil in gevoeligheid tussen vrijwilligers en tussen vrijwilliger en patiënt te bepalen. Hierbij wordt aangenomen dat de patiënt representatief is voor een 'gevoelig' individu. Om de verschillen in gevoeligheid tussen individuen te kunnen bepalen, zijn meerdere metingen (doseringen) bij hetzelfde individu nodig.

Het onderzoek naar de intraspecies variatie werd met name bemoeilijkt doordat de beschikbaarheid van effectgegevens in vrijwilligers beperkt was. Dit komt doordat geneesmiddelen vaak een zeer specifiek werkingsmechanisme hebben. Hierdoor leidt de toediening van zo'n geneesmiddel in een 'gezonde' vrijwilliger tot weinig of geen effecten. Verder zijn veel geneesmiddelen pas werkzaam nadat het gedurende enige tijd is ingenomen. In het algemeen worden vrijwilligers maar éénmalig gedoseerd.

Een ander complicerende factor is dat vrijwilligersstudies met meerdere metingen per individu (de zogenaamde 'cross over' studies) zeldzaam zijn. Meestal is maar één meting per individu beschikbaar. Doordat de dosis-respons-curven (per individu) onbekend zijn, is het moeilijk het verschil in gevoeligheid tussen individuen te bepalen.

Conclusie

Ook voor het bepalen van de intraspecies variatie blijken geneesmiddelendossiers verschillende beperkingen te hebben. Het blijkt echter mogelijk om voor verschillende geneesmiddelen redelijk bruikbare gegevens te verkrijgen. Aangezien alleen relatief recente dossiers bruikbaar zijn vanwege hun uitgebreidheid, is het aanbod van dergelijke dossiers beperkt.

2 Analyse van intraspecies variatie

De onzekerheidsfactor voor intraspecies extrapolatie wordt gebruikt om te extrapoleren van het gemiddelde individu naar het gevoelige individu. Een gevoelig individu zal een bepaald effect bij een lagere dosis of een kortere blootstellingstijd bereiken dan het gemiddelde individu. Het is dus van belang om de variatie in de *dosis* te bepalen en niet, zoals in het algemeen in de literatuur wordt gedaan, de variatie in de respons.

Het concept van de afleiding van extrapolatiefactoren voor intraspecies variatie wordt weergegeven in figuur 1.

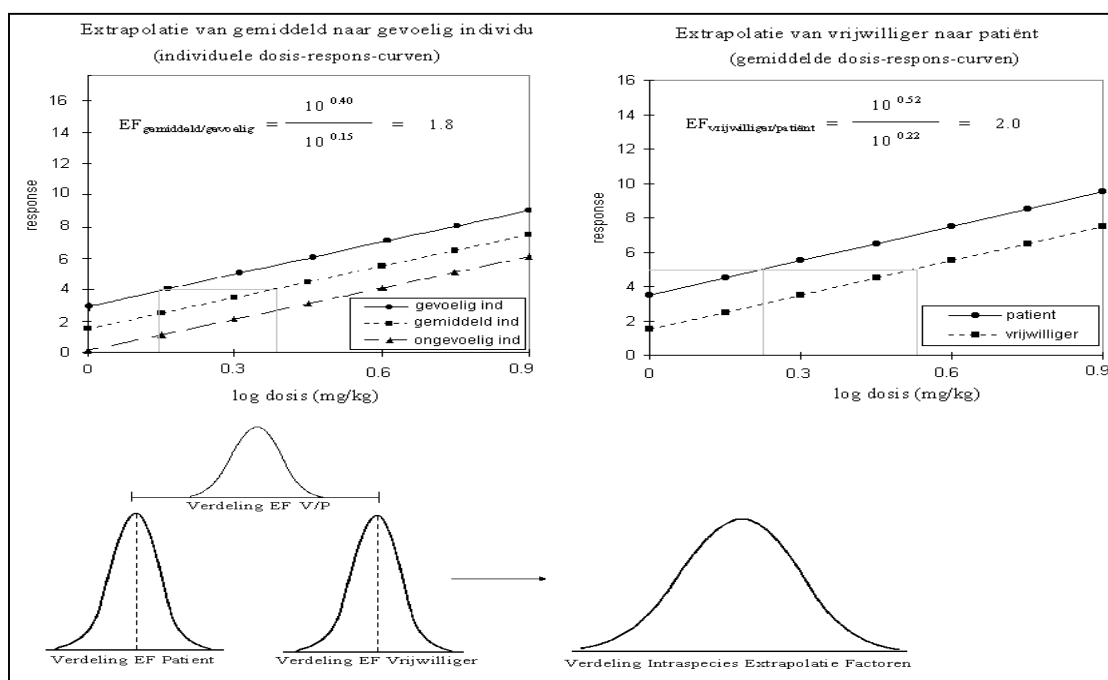


Fig. 1. Conceptuele weergaven van de afleiding van een verdeling voor intraspecies extrapolatie. Een verdeling van intraspecies EF kan worden opgesteld wanneer voldoende de intraspecies EF (tussen vrijwilligers en tussen vrijwilliger en patiënt) zijn afgeleid.

In deze studie is de intraspecies variatie bepaald op basis van gegevens van gezonde vrijwilligers en geselecteerde risicogroepen. Deze groepen bestonden uit: ouderen of milde patiënten, d.w.z. patiënten met een lichte nier- of leverschade. Hoewel het niet noodzakelijk is dat deze risicogroepen gevoeliger zijn dan gezonde vrijwilligers, zullen dergelijke geselecteerde groepen beleidsmatig gezien ook horen tot de ‘normale’ humane populatie die beschermd dient te worden tegen mogelijke schadelijke effecten van chemische stoffen.

In totaal zijn circa 100 registratiedossiers doorzocht naar bruikbare informatie. Voor het bepalen van interindividuele verschillen binnen een bepaalde groep (bijvoorbeeld vrijwilligers) zijn dosis-respons relaties van individuen met elkaar vergeleken. Hiertoe zijn studies geselecteerd waarbij een individu meerdere doseringen ontving (cross-over studies). Om verschillen tussen groepen (vrijwilligers vs. patiënten) te kunnen analyseren is uitgegaan van studies met een vergelijkbare studieopzet en waarbij dezelfde effectparameter is gemeten.

Uiteindelijk zijn er 4 databanken gevormd die geschikt waren voor het bepalen van:

1. de verschillen in farmacokinetiek bij gezonde vrijwilligers (11 studies)
2. de verschillen in totale gevoeligheid (farmacokinetiek plus -dynamie) bij gezonde vrijwilligers (12 studies)
3. de verschillen in farmacokinetiek tussen gezonde vrijwilligers en geselecteerde risicogroepen (22 studies)
4. de verschillen in totale gevoeligheid (farmacokinetiek plus -dynamie) tussen gezonde vrijwilligers en geselecteerde risicogroepen (5 studies).

Als responsmaat voor de kinetiek is uitgegaan van de Area-under-the-curve (AUC) en de maximale concentratie (C_{max}). In geval van de bepaling van de variatie in 'overall' gevoeligheid (i.e. kinetiek plus dynamie) werden verschillende effectparameters (bv. hartslag) geanalyseerd. De analyses werden uitgevoerd met behulp van verschillende modellen, waarbij rekening werd gehouden met de experimentele onzekerheid.

3 Resultaten

Uit de analyses van intraspecies variatie kwamen de volgende algemene bevindingen naar voren:

- de verschillen in gevoeligheid tussen mannen en vrouwen was relatief klein.
- ouderen waren gevoeliger dan jongere volwassenen
- het meest gevoelig bleken de patiënten met milde nier- of leverschade.

Uit de resultaten (zie tabellen 1 en 2) konden verdelingen van de extrapolatiefactoren worden geconstrueerd.

Tabel 1. Variatie bij gezonde vrijwilligers

	GM	95% dispersiefactor	<i>n</i>
kinetiek	1.7	1.8	11
kinetiek + literatuur*	1.9	2.5	90
kinetiek + dynamie	1.8	2.0	12

* De resultaten verkregen uit de kinetiek analyses werden gecombineerd met de gegevens berekend uit Hattis et al. (1987) en Renwick (1991, 1993).

Tabel 2. Variatie tussen gezonde vrijwilligers en geselecteerde risicogroepen

	GM	95% dispersiefactor	<i>n</i>
kinetiek	1.6	2.5	22
kinetiek + dynamie	3.0	2.8	5

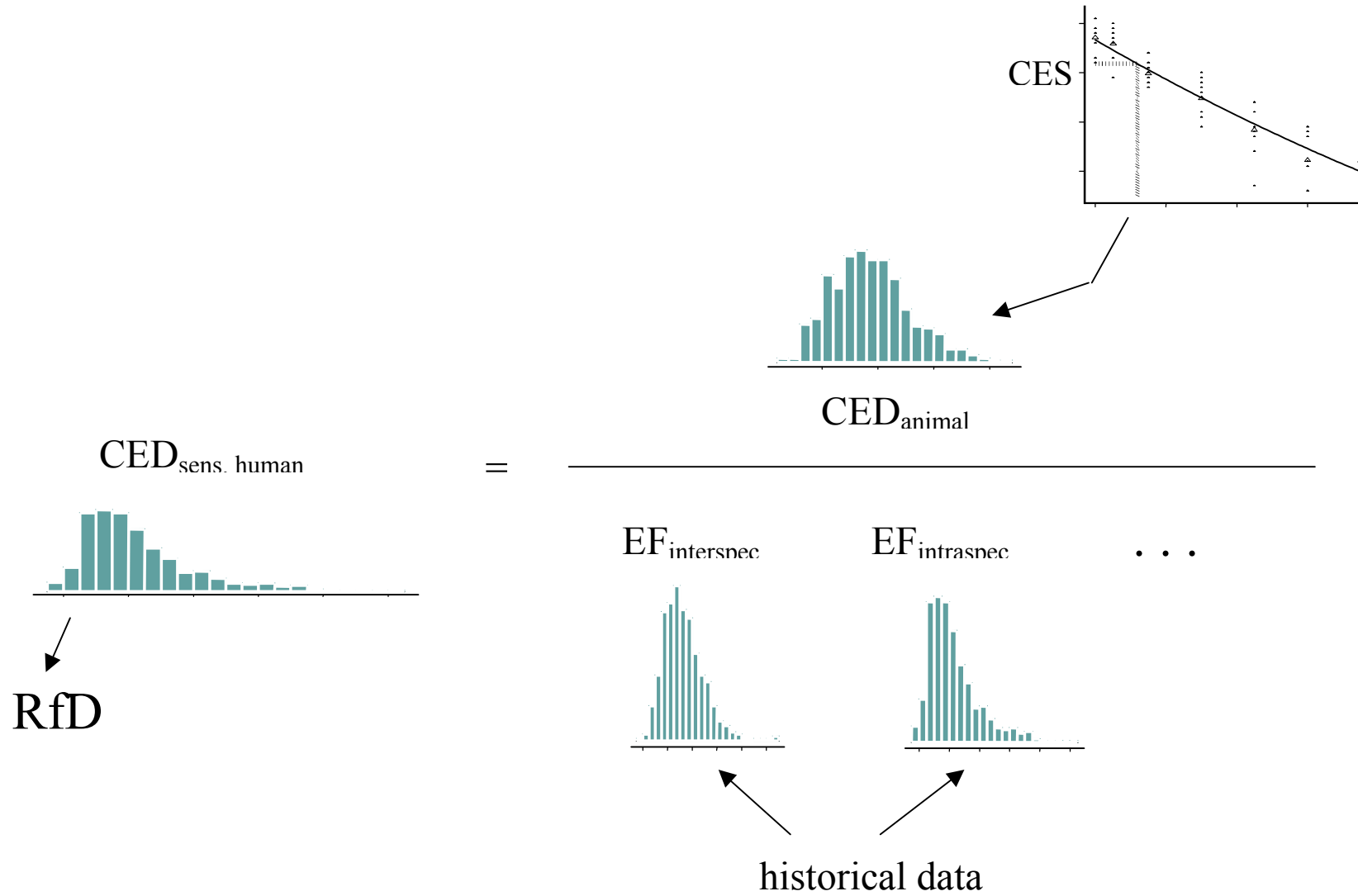
4 Conclusie

Hoewel het aantal extrapolatiefactoren voor intraspeciesvariatie dat is afgeleid uit geneesmiddeldossiers beperkt is, zijn de resultaten consistent met de in Slob en Pieters (1997, 1998) voorgestelde verdeling. Deze verdeling heeft een mediaan van 4 en een 1% onder- en bovengrens van respectievelijk 2 en 10. Hoewel de bestudeerde groep (gezonde vrijwilligers en milde patienten) mogelijk niet geheel representatief zijn voor de humane populatie, verdient het de aanbeveling om de voorgestelde verdeling voor intraspecies extrapolatie, zoals momenteel geprogrammeerd in PROAST, te handhaven.

Literatuur

- Hattis, D., Erdreich, L., and Ballew, M. (1987). Human variability in susceptibility to toxic chemicals-a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. *Risk Anal.* 7, 415-426.
- Renwick, A.G. (1991). Safety factors and establishment of acceptable daily intakes. *Food Addit. Contam.* 8, 135-149.
- Renwick, A.G. (1993). Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit. Contam.* 10, 275-305.
- Slob, W. and Pieters, M.N. (1997). A probabilistic approach for deriving human RfDs and human health risks from toxicological studies: general framework. RIVM report 620110 005, Bilthoven, The Netherlands
- Slob, W., M.N. Pieters (1998). A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: general framework. *Risk Analysis* 18, 787-798.
- Vermeire, T., Stevenson, H., Pieters, M.N., Rennen, M., Slob, W., Hakkert, B.C. (1999). Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Critical reviews in Toxicology* 29, 5, 439-490

Bijlage 1 Afleiding van een probabilistische humane grenswaarde



Toelichting:

Het schema illustreert de probabilistische afleiding van een humane grenswaarde op basis van toxiciteitsgegevens verkregen in een proefdier. Indien humane gegevens voorhanden zijn, dan vervalt de extrapolatiestap EFinter (van dier naar mens).

Eerst worden de toxiciteitsgegevens door middel van dosis-respons analyse door een curve beschreven. Hiebij wordt uit een familie van modellen het best passende model gekozen. De selectie van het best passende dosis respons model gebeurt op basis van een zogenaamde 'likelihood ratio' test. Hierbij wordt getest of het toevoegen van één modelparameter meer een significant beter 'fit' wordt verkregen. Het gekozen model vormt de basis voor verdere extrapolatie.

Voorts dient een 'Critical Effect Size' (CES) te worden gedefinieerd. Hieronder wordt verstaan die mate van effect die als 'acceptabel' wordt beschouwd. Er kan bijvoorbeeld in geval van lichaamsgewichtreductie voor een effectgrootte van 5% worden gekozen. Dit wil zeggen dat een 5% afname van het lichaamsgewicht nog net als acceptabel wordt beschouwd. Een effectgrootte boven deze 5% wordt als "adverse" aangemerkt. De CES kan per effectparameter verschillen. Het is bijvoorbeeld reëel om voor bepaalde biochemische parameters in het bloed (bijvoorbeeld ALAT) een hogere CES te kiezen. Welke waarde voor de CES wordt gekozen is echter een vorm van 'expert judgement', waarbij internationale consensusvorming gewenst zou zijn. Voordeel van deze vorm van 'expert judgement' is dat heel expliciet voor een bepaalde waarde wordt gekozen.

Is de CES vastgesteld, dan kan de bijbehorende 'Critical Effect Dosis' (CED) uit de dosis-respons curve worden afgeleid. Met de computer wordt vervolgens het experiment verschillende malen (500-1000 keer) gesimuleerd. Dit wil zeggen dat op basis van de spreiding in de gegevens de computer door aselechte trekking uit deze spreiding een nieuwe dataset genereert van evenveel waarnemingen per dosis. Vervolgens wordt door deze gegenereerde dataset het dosis-respons model gefit. Door bij elke simulatie de CED te bepalen wordt een verzameling, i.e. *verdeling* van de CED verkregen. Een brede verdeling van de CED geeft aan dat de statistische onzekerheid relatief groot is. De beste schatting van de CED is de mediaan van de verdeling. Door de 5%-boven en ondergrens te vermelden, wordt het betrouwbaarheidsinterval rond deze beste schatting aangegeven. Bijvoorbeeld: De CED van 5% lichaamsgewichtafname is 6.3 (1.8 – 10.4). (De 5% betrouwbaarheidsondergrens, in dit voorbeeld 1.8, wordt ook wel de 'benchmark dose' genoemd).

Conform het klassieke model wordt nu de verdeling van de CED_{animal} geëxtrapoleerd naar de mens. In plaats van 'default'factoren van 10 voor interspecies en intraspecies extrapolatie wordt gebruik gemaakt van verdelingen van factoren. Deze verdelingen zijn gedeeltelijk op basis van analyses van historische gegevens, gedeeltelijk op basis van toxicokinetische overwegingen en gedeeltelijk op basis van bestaande aannames omtrent extrapolatie

vastgesteld (zie Vermeire et al, 1999). Door trekkingen te doen uit de verdelingen van CED en EFinter en EFintra (Monte Carlo simulatie) wordt een verdeling van de CED in de gevoelige mens verkregen (CEDsens human)

De verdeling van de CEDsens human geeft de dosis-range aan waarbij, op basis van de gegevens van het dierexperiment, een effectgrootte van 5% lichaamsgewichtreductie in de gevoelige mens te verwachten is. Teneinde de humane populatie zo goed mogelijk te beschermen tegen nadelige gevolgen van blootstelling, wordt vervolgens een waarde aan de onderkant van de verdeling (bijvoorbeeld de 5%-betrouwbaarheidsondergrens) als humane grenswaarde gekozen. In de figuur wordt dit aangegeven als RfD = Reference Dose; deze is vergelijkbaar met bijvoorbeeld een ADI of TDI.

Zie ook:

Slob and Pieters (1998) voor het principe van de probabilistische risicoschatting en Vermeire et al. (1999) voor de onderbouwing van de verdeling van de 'assessment' factoren.

Bijlage 2 Verzendlijst

1. Directoraat-Generaal Milieubeheer, Directeur SAS, tav dr. C. Plug
2. Dr. D Jung, DGM
3. Dr. J. van Zorge, DGM
4. Dr. J. de Stoppelaar, VWS/GZB
5. Dr. P.J. Bos, TNO
6. Dr. B.C. Hakkert, TNO
7. Dr. W.F. ten Berge, DSM, Heerlen
8. Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
9. Directie RIVM
10. Sectordirecteur RMG, RIVM
11. Dr. W.H. Könemann, hCSR
12. Dr. J.W. van der Laan, RIVM/LGM
13. Dr. H. Stevenson, RIVM/LGM
14. Drs. T. Vermeire, RIVM/CSR
15. Dr. A.G.A.C. Knaap, RIVM/CSR
16. Ir. M. Pronk, RIVM/CSR
17. Dr. M.T.M. van Raaij, RIVM/CSR
- 18-21. Auteurs
22. SBD/Voorlichting & Public Relations
23. Bureau Rapportenregistratie
24. Bibliotheek RIVM
- 25-30 Reserve exemplaren