



NOTAT

Til Fødevarestyrelsen, Kemi og Fødevarekvalitet

Vedr. Anmodning om risikovurdering af nyt næringsstof til kosttilskud, Fødevarestyrelsens journalnr.:2019-29-7100-00057

Fra DTU, Fødevareinstituttet

04. oktober 2019

j.nr. 19/1030445

Risikovurdering af piperin, 2,5 mg, i kosttilskud

Forespørgsel

Fødevarestyrelsens enhed for kemi og fødevarekvalitet har anmodet DTU Fødevareinstituttet om at foretage en risikovurdering vedrørende tilsætningen af stoffet piperin til kosttilskud (2,5 mg piperin pr. anbefalet daglig dosis). Derudover skal der angives en almindeligt accepteret specifikation for renhed, anbefalet af internationale organer, som kan gælde for stoffet. Hvis dette ikke forefindes, skal der udarbejdes en specifikation for stoffet.

Det er en gebyrbelagt ansøgning i henhold til bekendtgørelse nr. 1342 af 28. november 2018 om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer.

Konklusion

DTU Fødevareinstituttet konkluderer på baggrund af dels det fremsendte materiale gennemgået her, dels den seneste vurdering fra EFSA (2015) af piperin, at for den ansøgte tilsætning af stoffet piperin på 2,5 mg per daglig dosis er grænsen for et sikkert indtag overskredet og en sundhedsmæssig risiko kan ikke udelukkes, men risikoen vurderes som meget lav.

Baggrund

DTU Fødevareinstituttet har modtaget følgende dokumenter til brug for risikovurderingen af piperin samt information om specifikation:

Ansøgning (GDPR)

Bilag1-DKFI 315g_
Bilag2-DKFI 315g_s

Bilag3-UKSENO 330g_
Bilag4-UKSENO 330g_
Bilag5-Belgique_NOT_NFS_Substances_1308
Bilag6-Authority-2012-EFSA_Journal
Bilag7-BlackPepperExtract32Piperine-NIGESpecification-nutritional-allergen
Bilag8-BlackPepperExtract32-NIGE-FlowChart
Bilag9-Riskassessmentof_othersubstances_Piperine

Vurdering

DTU Fødevareinstituttet er af Fødevarestyrelsen blevet bedt om at lave en risikovurdering af stoffet piperin, 2,5 mg/dag, hvor der i risikovurderingen ikke tages hensyn til eksponering via andre kilder. En risikovurdering indebærer udelukkende en vurdering af et stofs potentielle skadelige effekter. Piperin (E,E-piperin, CASrn 94-62-2) er et alkaloid som findes i sort peber (*Piper nigrum L.*) og det er ansvarligt for pebers karakteristiske skarpe smag.

Det fremsendte materiale indeholder oplysninger relevant for udarbejdelse af specifikation (bilag 7) samt fremstilling af piperin (bilag 8). Til risikovurdering af piperin er fremsendt det Norske VKM's (Viten-skabskomiteen for mattrygghet) risikovurdering af piperin som kosttilskud (1,5 mg/dag til børn fra 10 år og opefter) (bilag 9). Endvidere er der fremsendt information om indhold af ingredienser i kosttilskuddet til markedsførelse (Danmark og Finland (bilag 1 og 2), Norge, Sverige og England (bilag 3 og 4)) samt en liste fra Belgien over stoffer der ikke vurderes at være "novel food" (bilag 5) og EFSA's kompendie over planter/plantedele der kan indeholde potentiel skadelige stoffer (bilag 6).

Den norske risikovurdering af et kosttilskud indeholdende 1,5 mg piperin/dag lavet af det Norske VKM, har i deres risikovurdering brugt EFSA's vurdering af et dyreforsøg med piperin fra 2015 (EFSA, 2015; se DTU Fødevareinstituttets vurdering af dette forsøg længere nede), og sammenholdt NOAEL fra dette forsøg på 5 mg piperin/kg kropsvægt/dag i rotter, med eksponeringen for 1,5 mg piperin/dag for at beregne en "margin of exposure" (MoE), der anvendes til at vurderer om der er tilstrækkelig stor sikkerhedsmargen mellem mængden af (i dette tilfælde) piperin indtaget som kosttilskud og den mængde piperin der ikke giver effekter i dyreforsøg (NOAEL). VKM anvender 100 som en acceptable MoE for at der ikke er sundhedsmæssig bekymring (baseret på en sikkerhedsfaktor for at tage højde for variationen mellem dyr og mennesker (faktor 10), samt variationen mellem mennesker (faktor 10), dvs 10*10). VKM skriver at for at eksponeringen kan anses for at være uden risiko skal MoE være større end sikkerhedsfaktoren på 100. Deres beregning viser at MoE er over 100 for de tre aldersgrupper, der undersøges (MoE = 145 for børn mellem 10 og 14 år, MoE = 204 for unge mellem 14 og 18 år og MoE = 234 for folk over 18 år), hvorfor de konkluderer at det er "usandsynligt at en daglig dosis på 1,5 mg piperin fra kosttilskud forårsager negative effekter¹" for de tre aldersgrupper. VKM inkluderer ligeledes ikke andre

¹ Citeret fra VKM rapporten, dog oversat til dansk.

kilder, såsom bidrag fra kosten i vurderingen. I det MoE og MoS (Margin of Safety) kan sidestilles, noterer DTU Fødevareinstituttet at den norske vurdering i modsætning til instituttet, ikke korrigerer for at studiet er subkronisk (faktor 2). Anvendte de denne korrektion, dvs en sikkerhedsfaktor på 200, ville indtaget af 1,5 mg piperin overskride MoE for børn mellem 10 og 14 år, men ikke for de større børn eller for de voksne.

EFSA har i 2014 vurderet et 90-dages OECD guideline studie (EFSA, 2015) i han og hun rotter (10 dyr/køn/gruppe), hvor hannerne eksponeredes for 4,8; 14,5 og 47,8 mg piperin/kg legemsvægt/dag og hunnerne for 4,8; 14,6 og 48,4 mg/kg legemsvægt/dag, hvilket gav et gennemsnitligt dagligt indtag på 0 (vehikel), 5, 15 eller 50 mg piperin/kg legemsvægt/dag for han og hun rotter. De ændringer der sås på vægt og foder indtag og som kunne tilskrives piperin var nedsat kropsvægtøgning (20% reduktion) hos hannerne og der var en reduktion i foderindtag hos både hanner (15% reduktion) og hunner (12% reduktion) ved 50 mg piperin/kg kropsvægt/dag. Dette skyldes formentlig det høje piperin mængde i foderet, der kan have ændret smagen af foderet. Sidst i forsøget var der dog ingen forskel på dyrenes vægt ifh til kontrolgrupperne. Der sås ingen kliniske eller oftalmologiske ændringer, ingen ændringer på organer eller væv, ingen patologiske ændringer, eller ændringer i organvægt som kunne tilskrevet administrationen af piperin. Der var små dosis uafhængige ændringer i parametre for hæmatologi, koagulation og klinisk biokemi, der var statistisk signifikante, men disse var inden for historiske kontrolværdier og ansås derfor ikke relevante. Der blev ikke observeret ændringer i organvægte eller relativ organvægte hos hanner og hunner, bortset fra en reduktion i den relative vægt af bitestiklen ved 5 og 50 mg piperin/kg legemsvægt/dag hos hannerne. Denne ændring var lille og ikke dosisafhængig og derfor af begrænset toksikologisk relevans. En statistisk signifikant og dosisafhængig stigning i kolesterol på 30% og 55% sås hos hanner doseret hhv 15 og 50 mg piperin/kg legemsvægt/dag. Der blev ikke observeret nogen effekt på kolesterol hos hunnerne. Baseret på den dosisafhængige stigning i kolesterolniveauer hos hanner i mellem- og højdosis, besluttede EFSA at det laveste dosisniveau på 5 mg piperin/kg legemsvægt/dag skulle betragtes som NOAEL. DTU Fødevareinstituttet er enig i konklusionen.

Når et dyrestudie indgår i risikovurderingen af et kemisk stof, anvendes en sikkerhedsfaktor for at tage højde for variationen mellem dyr og mennesker (faktor 10), variationen mellem mennesker (faktor 10) og i dette konkrete tilfælde for at korrigere for at studiet er subkronisk (faktor 2). Dvs. i dette tilfælde bliver sikkerhedsfaktoren 200 ($10 \cdot 10 \cdot 2$). En Margin of Safety (MoS) beregnes derefter ud fra den fastsatte NOAEL (for piperin på 5 mg/kg legemsvægt pr dag i rotter) og det anbefalede daglige indtag af piperin. Virksomheden oplyser det anbefalede daglige indtag til at være 2,5 mg/pers/dag, svarende til en eksponering på 0,036 (0,0357) mg/kg legemsvægt pr dag for en voksen på 70 kg. MoS beregnes herefter til ca. 139 [idet $MoS = NOAEL (5 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}) / \text{indtag} (0,036 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}) = 138,8$]. For at eksponeringen kan anses for at være uden risiko skal MoS være større end sikkerhedsfaktoren på 200. For den ansøgte tilsætning af piperin på 2,5 mg per daglig dosis er grænsen for et sikkert indtag overskredet og en sundhedsmæssig risiko kan ikke udelukkes, men risikoen vurderes som meget lav.

Yderlig information

Virksomheden har fremsendt EFSA's kompendie over planter/plantedele der kan indeholde potentiel skadelige stoffer, hvori piperin listes som et naturligt piperidin alkaloid i frugt og frø fra *Aframomum melegueta* K.Schum der er en art i ingefærfamilien Zingiberaceae. Der er refereret til tre studier, hvor der ses effekter efter indtag af plante dele/ekstrakter: "Ingestion of 0.35 g seeds by human beings resulted in blurred and double vision"² samt "Following administration by gavage of an aqueous extract of the fruits, male rats showed increased sexual arousal"³. EFSA har listet disse effekter under overskriften: "Remarks on toxic/adverse effect(s) not known to be related to the identified chemical(s) of concern", hvilket vil sige at det kan ikke med sikkerhed siges at de registrerede effekter stammer fra piperin. DTU Fødevareinstituttets har kun kunnet fremskaffe artiklen på dyreforsøget (Kamtchouing P et al. 2002), heri fodres hanrotter i 8 dage med ekstrakter af hhv *Aframomum melegueta* 115 mg/kg foder og *P. guineense* (en vest afrikansk art af sort peber) 122.5 mg/kg foder. Det fremgår ikke hvor stor en procentdel der udgøres af piperin og DTU Fødevareinstituttets har som EFSA heller ikke kunnet afgøre om effekten skyldes piperin i ekstraktet. Set i lyset af at der foreligger et veludført 90-dages OECD-guideline studie er informationen fra kompendiet ikke anvendt i DTU Fødevareinstituttets risikovurdering.

Biotilgængelighed

Piperin øger biotilgængelighed af en række stoffer ved oralt indtag (Badmaev et al., 2000; Butt et al., 2013). Den øget biotilgængelighed skyldes at piperin ændrer tarmens optagelse (absorption) af nogle kemiske stoffer samt forårsager ændringer i nogle af leverens enzymsystemer, som har betydning for omsætningen (metabolismen) af kemiske stoffer i leveren (Bano et al. 1991, Srinivasan et al. 2007). Der kan således forventes en øget optagelse af de andre stoffer i kosttilskuddet. Der gøres opmærksom på at der formentlig også er et øget optag af andre stoffer i maden og drikkevarer.

Referencer

Badmaev V, Majeed M, Prakash L., (2000). Piperine derived from black pepper increases the plasma levels of coenzyme Q10 following oral supplementation. *Journal of Nutritional Biochemistry* 11: 109-113.

Bano et al., (1991). Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 41: 615-617.

Butt et al., (2013). Black Pepper and Health Claims: A Comprehensive Treatise, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53:9, 875-886, DOI: 10.1080/10408398.2011.571799

² Igwe SA et al. 1999 Ocular toxicity of *Aframomum melegueta* (alligator pepper) on healthy Igbo of Nigeria. *J Ethnopharmacol* 65: 203-206

³ Kamtchouing P et al. 2002. Effect of *Aframomum melegueta* and *Piper guineense* on sexual behaviour of male rats. *Behav. Pharmacol.* 13, 243-247.



EFSA (2015). Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). EFSA Journal 2015;13(1):3998, 49 pp. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.3998

Srinivasan K, (2007). Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 47: 735-748