

NOTAT

Til (Kemi og Fødevarekvalitet, Fødevarestyrelsen)

Vedr. Anmodning om risikovurdering af palmitoylethanolamid til kosttilskud, Fødevarestyrelsens j.nr.: 2018-29-7100-00439

Fra (DTU Fødevareinstituttet)
(DTU Fødevareinstituttet)
(DTU Fødevareinstituttet)
(DTU Fødevareinstituttet)

17. August 2018

j.nr. 18/10479

Risikovurdering af palmitoylethanolamid til kosttilskud

Forespørgsel

Fødevarestyrelsen, Kemi og Fødevarekvalitet, har anmodet DTU Fødevareinstituttet om at foretage en risikovurdering af tilsætningen af palmitoylethanolamid (PEA) til et kosttilskud (1200 mg pr anbefalet daglig dosis), samt angivelse af en almindeligt accepteret specifikation for renhed, anbefalet af internationale organer, som kan gælde for stoffet. Hvis en sådan ikke forefindes, skal der udarbejdes en specifikation for stoffet. Det er en gebyrbelagt anmeldelse i henhold til bekendtgørelse nr. 1398 af 28. november 2016 om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer.

Konklusion

DTU Fødevareinstituttet vurderer at der under de forudsætninger, der er beskrevet i de medsendte studier, ikke er rapporteret skadelige effekter af PEA (Nestmann, 2017; Gatti et al., 2012; Paladini et al., 2016 og Skaper, 2017).

På baggrund af data fra 90-dages studiet i rotter (Nestmann, 2017) kan der beregnes et sikkert indtag på 5 mg/kg legemsvægt pr dag for PEA. Dette svarer til 350 mg pr daglig dosis for en voksen på 70 kg. Det er ikke muligt ud fra de medsendte data, at konkludere hvorvidt et dagligt indtag på 1200 mg, i en kortere eller længere periode, kan give anledning til sundhedsmæssig bekymring.

De to human-studier (Gatti et al., 2012 og Paladini et al., 2016) har kun inkluderet patienter, der ikke kan indgå i risikovurderingen af et kosttilskud, der formodes at være til raske mennesker.

Baggrund

DTU Fødevareinstituttet har modtaget følgende dokumenter til brug for risikovurderingen af PEA samt etableringen af specifikationer:

Appendiks 1: *Free Sale Declaration*

Appendiks 2: *Summary of report standing committee March 2017*

Appendiks 3: *Analytical method palmitoylethanolamide english 24-04-2018*

Appendiks 4: *Specification_TDS_*

Appendiks 5: *IR reference PEA*

Appendiks 6: *Flowchart*

Appendiks 7: *Nestmann-2017-Food_Science__Nutrition*

Appendiks 8: *Gattietal_2012_Palmitoylethanolamidetreatmentofchronicpaincausedbydifferent*

Appendiks 9: *Paladinietal2016Metaanalysis*

Appendiks 10: *Skaper2017*

Følgrebrev: *Følgrebrevansøgning PEA250418*

Annex 3 information: *PEA-Information for application of other substances*

Artikel om betydning af partikelstørrelse: *Khadka et al. Pharm particle technologies*

Partikelstørrelse analyse: *Particle size distribution*

Appendiks 7-10 indgår i risikovurderingen af PEA.

Med reference til appendiks 1 og 2 oplyser virksomheden at PEA tidligere har været godkendt til fødevarer til særlige medicinske formål samt at PEA ikke er novel food. Virksomheden beskriver også at PEA forefindes i kosten (æggeblommer og hørfrø), men ikke i hvilke koncentrationer.

Virksomheden oplyser i sin ansøgning, at der er tale om en tilsætning af 1200 mg PEA pr anbefalet daglig dosis.

Vurdering

DTU Fødevareinstituttet er af Fødevarestyrelsen blevet bedt om at lave en risikovurdering af det pågældende kosttilskud. En risikovurdering indebærer udelukkende en vurdering af et produkts potentielle skadelige effekter.

Appendiks 7: Nestmann, 2017

Undersøgelse af genotoksicitet, akut og subkronisk toksicitet af mikroniseret PEA (mikroPEA) (partikelstørrelse: 0,5-10 µm). Studiet er sponsoreret af Prismic Pharmaceuticals, Inc.

Virksomheden har oplyst at det pågældende produkt, der ønskes risikovurderet, ikke er mikroniseret og har en partikelstørrelse på 138 µm (median) rangerende fra 19 µm (P10) til 355 µm (P90). DTU Fødevareinstituttet accepterer brugen af studier med mikroPEA til risikovurderingen af PEA.

Genotoksicitet

In vitro genotoksiciteten af mikroPEA blev undersøgt i Ames test og mikrokernetest. Studierne er udført i overensstemmelse med OECD test guidelines nr. 471 (Ames test) og 487 (mikrokernetest). Ifølge Nestmann (2017) blev der ikke observeret nogen effekter af mikroPEA i hverken Ames test eller mikrokernetest.

DTU Fødevareinstituttet vurderer at mikroPEA ikke er klastogen ifølge mikrokernetesten, men at det ikke kan vurderes hvorvidt mikroPEA er mutagen ud fra Ames testen, da validiteten af denne test ikke kan bekræftes. MikroPEA beskrives i Nestmann (2017) som værende *uniformly suspended in Plutonic F68*, det vil sige at teststoffet ikke var opløst i Plutonic F68. Ames test er ikke velegnet til at teste partikler, der ikke er i opløsning, da partiklerne ikke kan trænge ind i bakterierne og dermed ikke udøve en potentiel skadelig effekt på DNA.

DTU Fødevareinstituttet bemærker at der ifølge *Ashby Structural Alerts for DNA Reactivity* ikke er strukturelle egenskaber ved PEA, der tyder på at stoffer skulle være genotoksisk (Danish QSAR database, 2018).

Akut toksicitet

LD50 (dødbringende dosis hvor 50% af dyrene dør) er for mikroPEA > 2000 mg/kg legemsvægt. Studiet er udført i overensstemmelse med OECD test guideline nr. 425.

DTU Fødevareinstituttet vurderer at mikroPEA ikke er akut toksisk.

Subkronisk toksicitet

Undersøgt i et 90-dages studie i rotter doseret via mavesonde med 0, 250, 500 eller 1000 mg mikroPEA pr kg legemsvægt per dag. Studiet er udført i overensstemmelse med OECD test guideline nr. 408 (1998). Doserne er udvalgt efter dose-rangning forsøg udført i overensstemmelse med OECD test guideline nr. 407 (2008), hvor der blev givet 0, 100, 300 eller 1000 mg/kg legemsvægt pr dag. Der blev ifølge Nestmann (2017) ikke observeret skadelige effekter som resultat af behandlingen, hverken i dose-rangning forsøget eller 90-dages studiet, og det konkluderes at et No Observed Effect Level (NOEL) for mikroPEA er 1000 mg/kg legemsvægt pr dag, dvs. den højeste dosis i testen.

DTU Fødevareinstituttet er enig i konklusionen i Nestmann (2017). 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 NOEL og det anbefalede

daglige indtag af PEA. Virksomheden oplyser det anbefalede daglige indtag til at være 1200 mg, svarende til 17 mg/kg legemsvægt pr dag for en voksen på 70 kg. MoS beregnes som NOEL (1000 mg/kg legemsvægt pr dag) divideret med eksponeringen (17 mg/kg legemsvægt pr dag) og er lig med 59. For at eksponeringen kan anses for at være uden risiko skal MoS være større end sikkerhedsfaktoren på 200. Den maksimale mængde PEA, der ikke medfører en sikkerhedsfaktor på mindre end 200 vil, baseret på det pågældende 90-dages studie, være 5 mg/kg legemsvægt pr dag. Dette svarer til 350 mg pr daglig dosis for en voksen på 70 kg.

Den pågældende NOEL på 1000 mg/kg legemsvægt pr dag er som nævnt baseret på den højeste dosis testet i 90-dages studiet og denne gav ikke anledning til nogen effekt, dvs. det er ikke en toksikologisk effekt, der ligger til grund for NOEL. Det er på dette datagrundlag ikke muligt at vurdere om en større dosis ville give samme resultat eller resultere i toksikologiske effekter. Ifølge OECD test guideline nr. 408 (1998 og 2018) anbefales det at teste en større dosis end 1000 mg/kg legemsvægt pr dag, hvis dette niveau har vist sig at ikke resultere i toksiske effekter (som set ved dose-ranging forsøget) og hvis den forventede humane eksponering er stor, som i tilfældet med PEA.

Appendiks 8 og 9: Gatti et al., 2012 og Paladani et al., 2016

Gatti et al., 2012 er et observationsstudie med 610 patienter med smerter, der fik 1200 mg PEA (Normast®, Epitech Group, Saccolongo, Pauda, Italy) i de første tre uger og 600 mg PEA dagligt i de efterfølgende fire uger. I alt fuldførte 564 patienter. Ifølge forfatterne skyldes årsagen til frafald ikke behandlingen og der blev ikke rapporteret nogen bivirkninger relateret til behandlingen i de tilbageværende patienter. Det er ikke beskrevet hvorledes bivirkninger blev rapporteret.

Paladani et al., 2016 er en meta-analyse af 12 kliniske studier med administration af mikroniseret/ultra mikroniseret PEA til patienter med kroniske og/eller neuropatiske smerter. Ifølge teksten i resultatafsnittet på side 14 varede studierne mellem 21 og 60 dage med daglige doser fra 300 til 1200 mg mikroniseret eller ultra-mikroniseret PEA administreret til i alt 1188 patienter. I tabel 2 (også side 14) nævnes to studier af længere varighed, der tilsyneladende ikke indgår i disse resultater. Ifølge Paladani et al., 2016 blev der ikke observeret/rapporteret bivirkninger af nogen art som følge af behandlingerne i de inkluderede studier. Ud af de i alt 12 studier er der dog fire upublicerede studier og yderligere tre studier, der kun er publiceret som poster abstract. Data fra disse studier har dermed ikke været igennem peer-review processen og der foreligger ikke offentlig tilgængelig information om bivirkninger fra disse i alt syv studier.

DTU Fødevareinstituttet bemærker at ingen af human-studierne (Gatti et al., 2012 og Paladani et al., 2016) har inkluderet raske individer, som formodes at være målgruppen for kosttilskuddet. Gatti et al., 2012 inkluderede patienter med kroniske smerter forårsaget af en række sygdomme inklusiv kræft-

sygdomme og rygsmerter. Paladani et al., 2016 har i deres meta-analyse inkluderet studier med patienter, der lider af kroniske og/eller neuropatiske smerter. De undersøgte doser af PEA varierer fra 300 til 1200 mg pr dag og studierne fokuserer på, hvorvidt PEA kan afhjælpe smerter foranlediget af en række sygdomme. De er således ikke designet til at undersøge mulige toksiske effekter.

Appendiks 10: Skaper, 2017

Skaper (2017) er et kapitel fra bogen *Endocannabinoids and Lipid Mediators in Brain Functions* og beskriver patologien af neuroinflammation samt det terapeutiske potentiale af PEA for at behandle systemisk inflammation, hvorunder den endogene produktion, aktivitet og nedbrydning af PEA også beskrives kort. DTU Fødevareinstituttet vurderer at der ikke er noget i Skaper (2017), der omhandler konsekvensen af et supplement på 1200 mg PEA pr dag til raske mennesker.

Referencer

Danish QSAR database, 2018. <http://qsar.food.dtu.dk/> Hjemmeside tilgået d. 15/8, 2018.

Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain Caused by Different Etiopathogenesis. *Pain Medicine* 2012; 13: 1121-1130.

Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Science & Nutrition* 2017; 5(2): 292-309.

Paladani A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician* 2016; 19:11-24.

Skaper SD. Mast Cells and Glia as Targets for the Anandamide Congener Palmitoylethanolamide: an Anti-inflammatory and Neuroprotective Lipid Signaling Molecule. *Endocannabinoids and Lipid Mediators in Brain Functions*, M. Melis (ed.), Springer International Publishing AG 2017.