



## NOTAT

**Til** Fødevarestyrelsen, Kemi og Fødevarekvalitet

**Vedr.** Anmodning om risikovurdering af nyt næringsstof til kosttilskud, Fødevarestyrelsens journalnr.: 2019-29-7100-00048

**Fra** DTU, Fødevareinstituttet

02. oktober 2019

j.nr. 19/10333226

---

## Risikovurdering af piperin, 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 (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 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:

Bilag6-ANM-SSG-Deklaration-DK\_SPEC

Bilag10-ANM-SSG-Piperinnavnformelvaegt\_SPEC

Bilag11a-ANM-SSG-PiperinDatablad\_SPEC

Bilag11b-ANM-SSG-PiperinCoA\_SPEC  
Bilag12a-ANM-SSG-PiperinFlowskema\_SPEC  
Bilag12b-ANM-SSG- Flowskema\_SPEC  
Bilag13a-ANM-SSG-PiperinVKM-vurdering  
Bilag13b-ANM-SSG-PiperinJECFAvurdering

## Vurdering

DTU Fødevareinstituttet er af Fødevarestyrelsen blevet bedt om at lave en risikovurdering af stoffet piperin, 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, CASr<sub>n</sub> 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 10, 11a, 11b) samt fremstilling af piperin (bilag 12a, 12b). Til risikovurdering af piperin er fremsendt JECFA's ("Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives") vurdering af piperin som aromastof<sup>1</sup> samt det Norske VKM's (Vitenskabskomiteen for mattrygghet) risikovurdering af piperin som kosttilskud (1,5 mg/dag til børn fra 10 år og opefter).

JECFA evaluerede anvendelsen af piperin som aromastof i 2005 som sikkert på baggrund af et 56-dages studie i hanrotter (Bhat & Chandrasekhara 1986), hvor grupper af hanrotter (6 hanrotter/gruppe) blev fodret med foder der indeholdt hhv. sort peber (2000 ppm), oleoresin (110, 220 eller 440 ppm) eller piperin (100 ppm). Idet det antoges at mængden af piperin i oleoresin udgør ca 45%, svarer det til ca 50, 100 og 200 ppm piperin i foderet, der bliver omregnet til et indtag på 5, 10 og 20 mg piperin/kg kropsvægt per dag. For foderet med 100 ppm piperin beregnes et indtag på ca 10 mg piperin/kg kropsvægt per dag. Kontrolgruppen fik almindeligt foder. I forsøget sås ingen effekter af indtaget af piperin, hverken som piperin, oleoresin eller som sort peber på foder indtaget, på følgende organ vægte (lever, nyrer, milten eller fedtvæv), på hæmatologiske parametre (hæmoglobin, røde og hvide blodlegemer, lymfocytter og neutrofiler) eller på kliniske parametre (total protein mængde, albumin/globulin forholdet, glukose, kolesterol, aspartat, alanin aminotransferase og fosfatase aktivitet). Der sås nogle ikke-dosisafhængig variationer i dyrenes nitrogen og fedt optag (absorption) samt nitrogen balancen (et mål for kroppens protein metabolisme). I 2008, gennemgår EFSA (EFSA, 2008) JECFA's vurdering af piperin og er i sin vurdering uenig med JECFA om kvaliteten af dyreforsøg som JECFA anvendte for at fastsætte en NOEL ("No observed effect level") for piperin på ca. 20 mg/kg legemsvægt/dag i deres vurdering af piperin som aromastof.

---

<sup>1</sup> Den af virksomheden fremsendte JECFA rapport er den tekniske del, hvor evalueringen af piperin anvendt som aromastof beskrives. De toksikologiske studier, der ligger til grund for evalueringen af piperin er publiceret i monografien "Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives" Series No. 56, 2006. Det er monografien der ligger til grund for ovenstående gennemgang af JECFA vurderingen.

DTU Fødevareinstituttet er enig med EFSA i deres vurdering af relevans af studiet idet blandt andet den pågældende NOEL på 20 mg/kg legemsvægt pr dag er baseret på den højeste dosis testet i studiet og denne gav ikke anledning til nogen effekt, dvs. det er ikke en toksikologisk effekt, der ligger til grund for NOEL. Herudover testes der kun i hanrotter og der er en lang række organer, der ikke undersøges, ligesom der mangler målinger af både hæmatologiske og kliniske parametre. Herudover er der, som EFSA også noterer, ikke lavet histopatologiske undersøgelser, der kan fortælle om der er ændringer af organvævet.

På baggrund af denne EFSA vurdering i 2008, blev der efterfølgende fremsendt et 90-dages forsøg i rotter, der blev vurderet af EFSA i 2014. Studiet er et 90-dages OECD guideline studie 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 5 mg/pers/dag, svarende til en eksponering på 0,07 (0,0714) mg/kg legemsvægt pr dag for en voksen på 70 kg. MoS beregnes herefter til ca. 70 [idet  $\text{MoS} = \text{NOAEL} (5 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}) \text{ divideret med eksponeringen } (0,07 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}) = 70$ ]. 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 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

### Norsk risikovurdering af et kosttilskud indeholdende 1,5 mg piperin/dag

DTU Fødevareinstituttet noterer at der i materialet fra virksomheden også er medsendt en norsk risikovurdering af et kosttilskud indeholdende 1,5 mg piperin/dag lavet af det Norske VKM, som i deres risikovurdering også har brugt EFSA's vurdering fra 2015, og sammenholdt NOAEL 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 vurdere 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  $10 \cdot 10$ ). 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 effekter<sup>2</sup>" for de tre aldersgrupper. VKM inkluderer ligeledes ikke andre kilder, såsom bidrag fra kosten i vurderingen. Idet 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.

### Humant studie

Badmaev et al. (2000) har i et lille studie givet 5 mg piperin/dag i 21 dage til en gruppe raske mænd, der var på deres sædvanlige kost. Studiet så på plasma koncentrationen af Q10 i en gruppe der fik Q10 sammen med piperin (6 mænd) eller sammen med en placebo (6 mænd), for at undersøge om piperin øgede optaget af Q10, hvilket det gjorde. Der blev ikke undersøgt for andre effekter. Det er på baggrund af dette forsøg ikke muligt at sige om et daglig indtag af 5 mg piperin i længere tid end 21 dage vil kunne give skadelige effekter. DTU Fødevareinstituttet har ikke fundet human studier, hvor der rapporteres om effekter ved indtag af tilsvarende mængder piperin gennem længere tid.

### Biotilgængelighed

Kosttilskuddet indeholdende 5 mg piperin indeholder også selen. Piperin øger biotilgængelighed af en række stoffer ved oralt indtag, blandt andet selen i form af L-selenmethionin (Badmaev et al., 2000; Butt et al., 2013). Den øget biotilgængelighed skyldes at piperin ændrer tarmens optagelse (absorption) af

<sup>2</sup> Citeret fra VKM rapporten, dog oversat til dansk.

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). Øget optagelsen af stoffer er set ved samtidig indtagelse af 5 mg piperin (Badmaev et al., 2000). Der kan således forventes en øget optagelse af selen. Der gøres opmærksom på at der formentlig også er et øget optag af de andre ingredienser samt 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: 109113.
- 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.
- Bhat BG, Chandrasekhara N, 1986. Lack of adverse influence of black pepper, its oleoresin and piperine in the weanling rat. *Journal of Food Safety* 7, 215-223.
- 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
- EFSA (2008). Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 86, (FGE.86) Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting) *The EFSA Journal* (2008) 745, 1-45
- 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