

## Anatabine

Beoordeling van de veiligheid voor de consument, volgens de Europese verordening 258/97  
betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingredienten

*Assessment of safety for the consumer, in accordance with European Regulation 258/97  
concerning novel foods and novel food ingredients*

aan/to:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport/  
the Minister of Health, Welfare and Sport

Nr. 2015-05 BNV, Utrecht, 25 juni 2015  
No. 2015-05 BNV, Utrecht, June 25, 2015

## Inhoudsopgave

Beoordeling (Nederlands)	3
Engelse vertaling	6
De Commissie	9
<b>Bijlagen</b>	
A Samenvatting van het dossier	11

---

## Contents

Assessment (Dutch)	3
English courtesy translation	6
The Committee	9
<b>Annexes</b>	
A Executive summary of the dossier	11

## Beoordeling

### Inleiding

Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV) van het Agentschap voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert het ministerie van VWS over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. Deze advisering is onderdeel van de Europese toelatingsprocedure voor nieuwe voedingsmiddelen, die is vastgelegd in EU verordening 258/97 (EU97). Dit rapport is het verslag van een zogenoemde eerste beoordeling volgens deze procedure. De tekst van het rapport is opgesteld door het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, in nauwe samenspraak met de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen (commissie VNV).

Op 22 september 2014 ontving het BNV de eerste versie van het veiligheidsdossier voor het product anatabine. De aanvrager is de firma Rock Creek Pharmaceuticals LLC, te Sarasota (FL) in de Verenigde Staten van Amerika. Het dossier werd ingediend door de firma Emas Pharma te Hitchin (Hertfordshire) in het Verenigd Koninkrijk, waarmee BNV ook de verdere correspondentie voerde. Op 17 oktober 2014 vroeg BNV om een nieuwe versie van het dossier, op basis van een aantal geconstateerde tekortkomingen in de beschikbare informatie. Deze nieuwe versie van het dossier ontving BNV op 15 januari 2015. De commissie VNV besprak het product in plenaire vergaderingen in september 2014 en maart 2015, en in een afzonderlijke werkgroep vergadering in april 2015. De commissie VNV stelde vervolgens het advies vast in de plenaire vergadering van de commissie in mei 2015. Dit rapport is het verslag van haar bevindingen.

### Beschrijving van het product

De stof anatabine is een pyridine-alkaloïde (verwant aan nicotine), dat voorkomt in planten uit de nachtschadefamilie (*Solanaceae*). Volgens het dossier wordt de mens vooral blootgesteld aan anatabine via tabaksproducten. Hoewel publicaties hierover ontbreken, stelt de aanvrager dat volgens eigen onderzoek ook geringe hoeveelheden anatabine voorkomen in bepaalde voedingsmiddelen, afkomstig van planten uit de nachtschadefamilie. Deze aanvraag heeft echter geen betrekking op anatabine uit natuurlijke bron, maar op een anatabine-preparaat dat via chemische synthese wordt gemaakt, en dat volgens het dossier in de Verenigde Staten sinds 2010 op de markt is geweest als voedingssupplement. De huidige aanvraag voor toelating als nieuw voedingsmiddel in de EU betreft ook uitsluitend het gebruik als voedingssupplement. Afhankelijk van het lichaamsgewicht bedraagt de voorgestelde dosis 6-12 mg anatabine per dag, overeenkomend met een blootstelling van 0,10-0,15 mg/kg bw/d volgens het doseringsschema in het dossier.

### Bevindingen van de Commissie VNV

Op basis van informatie op de websites van de aanvrager en van de US FDA constateert de commissie VNV dat het product in de Verenigde Staten inmiddels van de markt is gehaald als voedingssupplement. Ook blijkt dat de firma in een aantal landen klinisch onderzoek doet voor een toepassing als geneesmiddel. Gegevens uit het dossier maken ook aannemelijk dat de stof een farmacologische werking kan hebben. Hoewel deze feiten suggereren dat de

firma dit product juist als geneesmiddel wil positioneren, heeft men toch een aanvraag ingediend voor een toelating als nieuw voedingsmiddel op de Europese markt.

De commissie VNV heeft kennis genomen van het hele dossier, maar concentreert zich in deze beoordeling op het gepresenteerde klinische onderzoek, omdat de uitkomsten daarvan bepalend zijn voor het eindoordeel van de commissie over de veiligheid van het voorgestelde gebruik. Het meest veelzeggend is een dubbelblind placebo-gecontroleerd fase-2 onderzoek in patiënten met de ziekte van Hashimoto, een auto-immuunziekte, waarbij de schildklier ontstoken raakt. Dit onderzoek, dat in negen centra in de Verenigde Staten is uitgevoerd, wordt in detail beschreven in een bijlage bij het dossier, en is ook gepubliceerd (Sch 14). De doeldosering voor anatabine bij dit onderzoek bedroeg, afhankelijk van het lichaamsgewicht, 9-24 mg/d (overeenkomend met 0,17-0,25 mg/kg bw/d). Dat is niet veel hoger dan bij de voorgestelde toepassing als nieuw voedingsmiddel. De dagdosis werd gedurende 12 weken in drie porties verspreid over de dag ingenomen. Alle deelnemers begonnen met een dosering van 9 mg/d in de eerste week van het onderzoek, om eventuele bijwerkingen te voorkomen. Bij aanvang werden 84 patiënten ingedeeld in de anatabine-groep, waarvan er 70 het onderzoek voltooiden. In de placebogroep voltooiden 76 van de 81 patiënten het onderzoek. De onderzoekers constateerden 30 gevallen van duizeligheid in de anatabine-groep, tegen 2 gevallen in de placebogroep. Ook misselijkheid werd vaker gerapporteerd, al was dat verschil minder opvallend, met 7 gevallen in de anatabine-groep tegen 2 gevallen in de placebogroep. Verder is het totale aantal bijwerkingen dat wordt beschreven als “*moderate or severe treatment-emergent Adverse Effect*” aanzienlijk hoger in de anatabine-groep dan in de placebogroep (23 tegen 11). Er werd één “*serious Adverse Effect*” beschreven in de anatabine-groep, maar dit betrof een geval van pneumonie, dat als niet relevant moet worden beschouwd. Het is verder opvallend dat 7 deelnemers in de anatabine-groep zich terugtrokken uit het onderzoek, tegen 1 persoon in de placebogroep. Verder werd de dosis gereduceerd vanwege het optreden van bijwerkingen bij 29 van de 84 deelnemers in de anatabine-groep, tegen 2 van de 81 in de placebogroep.

Een andere bijlage bij het dossier beschrijft een niet-placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. Daarbij werd een aantal bijwerkingen opgemerkt bij blootstelling aan een oplopende dosis anatabine van 6-18 mg/d gedurende drie weken. Hoewel er sprake lijkt te zijn van overeenkomsten met de bevindingen bij het hierboven beschreven onderzoek in patiënten, en de aard van de gerapporteerde bijwerkingen in beide onderzoeken zou kunnen passen bij een nicotine-achtige verbinding, kunnen uit het onderzoek bij vrijwilligers geen harde conclusies worden getrokken vanwege het ontbreken van een placebogroep.

## Conclusie

De bijwerkingen van de inname van anatabine, die in het klinische onderzoek met dit product werden waargenomen, zijn volgens de commissie VNV onacceptabel bij het voorgestelde gebruik als voedingssupplement. De commissie adviseert dan ook om een toelating als nieuw voedingsmiddel te weigeren.

## Referenties

- EG97 Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.
- EG97a Aanbeveling (EG) nr. 97/618/EG van de Commissie van 29 juli 1997 betreffende de wetenschappelijke aspecten en de presentatie van de informatie die nodig is om aanvragen voor het in de handel brengen van nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten te ondersteunen alsmede het opstellen van de verslagen van de eerste beoordeling uit hoofde van Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L253: 1-36.
- Sch 14 Schmeltz LR, Blevins TC, Aronoff SL, Ozer K, Leffert JD, Goldberg MA, Horowitz BS, Bertenshaw RH, Troya P, Cohen AE, Lanier RK, Wright C 4th. Anatabine supplementation decreases thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):E137-42.

## Assessment (courtesy translation)

### Introduction

The Novel Foods Unit of the Medicines Evaluation Board Agency (MEB) advises the Ministry of Health, Welfare and Sport on the safety of novel foods. It does so in the context of the European approval procedure for novel foods, as governed by European Regulation 258/97 (EU97). This report describes a so-called 'initial assessment' under that procedure. The report has been prepared by the Novel Foods Unit, in close consultation with the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee).

On 22 September 2014, the Novel Foods Unit received the first version of the safety dossier for the product anatabine. The applicant is a company called Rock Creek Pharmaceuticals LLC, of Sarasota (FL) in the United States of America. The dossier was submitted by a company called Emas Pharma, of Hitchin (Hertfordshire) in the United Kingdom, with whom the Novel Foods Unit also conducted the further correspondence relating to the application. On 17 October 2014, having observed a number of shortcomings in the information made available, the Novel Foods Unit requested a new version of the dossier. A new version of the dossier was accordingly received by the Novel Foods Unit on 15 January 2015. The VNV Committee discussed the dossier at its plenary meetings in September 2014 and March 2015, and at a separate working group meeting in April 2015. The VNV Committee then adopted the report at its plenary meeting in May 2015. The VNV Committee's findings are summarized in this report.

### Description of the product

Anatabine is a pyridine-alkaloid (related to nicotine) found in plants of the nightshade family (Solanaceae). According to the dossier, humans are exposed to anatabine mainly via tobacco products. Although no scientific literature on the subject is available, the applicant states that its own research indicates that small quantities of anatabine also occur in certain foods derived from plants of the nightshade family. However, the application did not relate to anatabine from a natural source, but to an anatabine preparation made by chemical synthesis, which the dossier says has been marketed as a food supplement in the United States since 2010. The current application for approval as a novel food in the EU relates exclusively to the use of anatabine as a food supplement. Depending on bodyweight, the proposed dose is 6-12 mg anatabine per day, which equates to an exposure of 0.10-0.15 mg/kg bw/d according to the dosage table in the dossier.

### Findings of the VNV Committee

On the basis of information on the websites of the applicant and the US FDA, the VNV Committee notes that the product has since been withdrawn from the market in the United States as food supplement. It also appears that the company is conducting clinical trials of anatabine as a medicinal product in several countries. Data provided in the dossier also indicate that the substance can have a pharmacological effect. Although those facts suggest that the company wishes to position the anatabine preparation as a medicinal product, an

application has been made for approval of the product as a novel food in the EU. Although it has examined the whole dossier, in this assessment the VNV Committee concentrates on the clinical trial data provided, because the findings are decisive in relation to the Committee's final assessment of the safety of the proposed use. The most instructive reported results are those of a double-blind placebo-controlled phase-2 trial in patients suffering from Hashimoto's disease, an auto-immune condition characterized by inflammation of the thyroid. The trial, which took place at nine centres in the United States, is described in detail in an annex to the dossier, and has been the subject of an academic publication (Sch 14). In the trial, the target dose of anatabine was, depending on bodyweight, 9-24 mg/d (corresponding to 0.17-0.25 mg/kg bw/d). That is not much higher than the dose associated with the substance's proposed use as a novel food. Trial participants received the daily dose in three portions spread over the course of the day every day for twelve weeks. All participants began with a dose of 9 mg/d for the first week, in order to prevent possible adverse effects. At the start of the trial, eighty-four subjects were placed in the anatabine group, of whom seventy completed the trial. The placebo group contained eighty-one subjects, of whom seventy-six completed the trial. The researchers observed thirty cases of dizziness in the anatabine group, compared with two in the placebo group. Nausea was also more common, although the difference between the two groups was less marked: seven cases in the anatabine group and two in the placebo group. Furthermore, the total number of adverse effects described as 'moderate or severe treatment-emergent Adverse Effect' was considerably higher in the anatabine group than in the placebo group (twenty-three compared with eleven). One 'serious Adverse Effect' was reported in the anatabine group, but it involved a case of pneumonia, which is very unlikely to have been linked to anatabine. Moreover, it is striking that seven participants in the anatabine group withdrew from the trial, while only one in the placebo group did so. The dose was subsequently reduced due to the observation of adverse effects in twenty-nine of the eighty-four participants in the anatabine group, compared with two out of eighty-one in the placebo group. Another annex to the dossier describes a non-placebo-controlled clinical trial with healthy volunteers. In that trial, a number of adverse effects were observed in association with exposure to an anatabine dose rising from 6 to 18 mg/d over three weeks. Although the findings appear to be in line with the trial involving patients with Hashimoto's disease, and the nature of the adverse effects reported in both studies are consistent with a nicotine-like compound, no definite conclusions can be drawn from the trial with volunteers, because there was no placebo group.

## Conclusion

The VNV Committee regards the adverse effects of consuming anatabine observed in the clinical trial of the product to be unacceptable in the context of the product's proposed use as a food supplement. The Committee accordingly recommends refusal of the application for approval of the product as a novel food.

## References

- EC97 Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. Official Journal of the European Communities 1997; L43: 1-6.
- EC97a 97/618/EC. Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament of the Council. Official Journal of the European Communities 1997; L253: 1-36.
- Sch 14 Schmeltz LR, Blevins TC, Aronoff SL, Ozer K, Leffert JD, Goldberg MA, Horowitz BS, Bertenshaw RH, Troya P, Cohen AE, Lanier RK, Wright C 4th. Anatabine supplementation decreases thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis: a randomized controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan;99(1):E137-42.



## De commissie / The Committee

- Prof. dr. G.J. Mulder, *voorzitter / chairman*  
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden  
professor emeritus toxicology, Leiden University
- Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, *adviseur / advisor*  
hoogleraar dermatologie/allergologie; UMC Utrecht  
professor of dermatology/allergology; University Medical Centre Utrecht
- Dr. ir. M. Dekker  
levensmiddelentechnoloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum  
food technologist; Wageningen University and Research Centre
- Dr. ir. E.J. Kok  
toxicoloog; RIKILT Instituut voor Voedselveiligheid, Wageningen  
toxicologist; RIKILT, Institute of Food Safety, Wageningen
- Dr. C.F. van Kreijl  
moleculair-bioloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven  
molecular biologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr. F.M. Nagengast  
MDL-arts (gepensioneerd); UMC St Radboud, Nijmegen  
gastroenterologist (retired); University Medical Centre St Radboud, Nijmegen
- Dr. ir. J.M.A. van Raaij  
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum; RIVM Bilthoven  
food physiologist; Wageningen University and Research Centre; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr. G.J.A. Speijers  
toxicoloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven  
toxicologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr. ir. E.H.M. Temme  
voedingskundige; RIVM Bilthoven  
nutritional expert; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Drs. A.I. Vioria Alebesque, *adviseur / advisor*  
Ministerie van VWS, Den Haag  
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- Prof. dr. R.A. Woutersen  
hoogleraar translationele toxicologie / toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven, Zeist  
professor translational toxicology / toxicologic pathologist; TNO Quality of Life, Zeist
- Prof. dr. ir. M.H. Zwietering  
Hoogleraar levensmiddelenmicrobiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum  
professor food microbiology; Wageningen University and Research Centre

**Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG/ Novel Foods Unit, MEB**

- Dr. C.M.A. van Rossum, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Dr. ir. M. Rutgers, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Drs. E. van Galen, *hoofd BNV / head NFU*
- Drs. H.W. Buitenhuis, *regulatory project officer*

## **Annex A**

### **Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier**

## A EXECUTIVE SUMMARY

### Introduction

Introduction of synthetic Anatabine on the market as a novel food ingredient in the EU as a physiologically active ingredient in food supplements is proposed by the applicant. Anatabine has not hitherto been used for human consumption to a significant degree within the Community (prior to 15 May 1997) – *article 1 of Regulation (EC) No 258/97*. This application has been prepared in accordance with Commission Recommendation 97/618/EC concerning the scientific information and safety assessment report required for novel foods.

### Manufacture

Synthetic anatabine is manufactured according to Good Manufacturing Practice, in four main steps; preparation of Imine, crude anatabine synthesis, distillation and acid/base purification. A range of analytical methods have been developed and validated to ensure anatabine meets a well-defined specification.

### Intended Use

Anatabine is intended for consumption as a food ingredient in the form of a lozenge, as a dietary supplement, either for short-term use or in a prolonged manner.

### Anticipated Intake

Proposed use levels are between 6.02 mg and 12.04 mg of anatabine per day.

Each lozenge contains 1.003 mg of anatabine (99.0% anhydrous free base equivalents)

Recommended usage is as follows:

Bodyweight	Lozenges per day	Anatabine Intake
45-54 kgs	2 Lozenges 3 times per day	6.02 mg
55 – 77 kgs	2 Lozenges 4 times per day	8.02 mg
78 – 99 kgs	2 Lozenges 5 times per day	10.03 mg
100+ kgs	2 Lozenges 6 times per day	12.04 mg

### Safety Studies

Anatabine has been evaluated for general toxicity, genotoxicity, and developmental effects in multiple GLP animal studies. A 90-day subchronic toxicology study conducted in rats did not reveal any signs of toxicity or target organ toxicities at anatabine doses up to 6 mg/kg/day. The human equivalent dose (HED) based on body surface area is 1 mg/kg, or 70 mg per day for a 70 kg person. Results of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies of anatabine provide a weight of evidence that anatabine does not have genotoxic or carcinogenic risk to humans. In reproductive and developmental toxicity studies in pregnant rats and rabbits, anatabine did not have any embryo-fetal or teratogenic effects at doses up to 6 mg/kg/day (HEDs of 1-2 mg/kg, or 70-140 mg per day for a 70 kg person). Based on the results of these nonclinical studies, anatabine was considered to have a safety profile supporting use as a dietary supplement at recommended doses of up to 0.15 mg/kg bw/day.

Anatabine was also evaluated to establish safety in humans when administered as a dietary supplement for anti-inflammatory support. A total of nine IRB-approved clinical studies of anatabine conducted in the United States involving over 600 subjects demonstrate that it is well-tolerated and adverse event (AE) rates were low overall. Results from these studies are

highly supportive of anatabine being administered as an ingredient of a dietary supplement to aid in immune and anti-inflammatory support.

Anatabine has been widely marketed and used in the United States since 2010 as an ingredient in a nutritional supplement. Anatabine is formulated within a lozenge containing synthesized anatabine, as anatabine citrate. The lozenge is manufactured to USA GMP standards. Since 2010, the exposure in the post-marketing population is approximately 933,933 containers (each containing 20, 200, or 300 tablets) of anatabine tablets, equal to a total distribution of approximately 103,754,280 tablets of anatabine.

### **Conclusions**

The consumption of anatabine, under the proposed conditions of use as a novel food ingredient in a food supplement, does not present a risk to the consumer. This conclusion is supported by a number of GLP animal toxicology studies and by the lack of evidence of potential toxicity and adverse effects in humans. There is a history of safe use in non EU countries and a controlled production process where synthetic anatabine is assessed for quality characteristics and meets a well-defined specification.