
Trehalose

Tweede beoordeling van de veiligheid voor de consument, volgens de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten

Second opinion regarding consumer safety, in accordance with European Regulation 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients

Gezondheidsraad:
Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (VNV)

Health Council of the Netherlands:
Committee on the Safety assessment of novel foods

aan/to:

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

de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij
the State Secretary for Agriculture, Nature management and Fisheries

Nr 2000/05VNV, Den Haag, 15 december 2000
No. 2000/05VNV, The Hague, December 15, 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen.

Trehalose. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/05VNV.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on the Safety assessment of novel foods.

Trehalose. The Hague: Health council of the Netherlands, 2000; publication no.

2000/05VNV.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

Inhoud/Contents

Brief aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport 5

Letter to the Minister of Health, Welfare and Sport 7

Literatuur/Literature 9

Bijlagen/Annexes 11

- A De adviesaanvraag/Request for advice 13
 - B De commissie/The committee 15
 - C EU-procedure/EU-procedure 17
 - D Samenvatting dossier/Executive summary of the dossier 21
 - E Eerste beoordeling/ First assessment 29
-

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Tweede beoordeling veiligheid trehalose
Uw kenmerk : GZB/VVB-993428 en -2121786
Ons kenmerk : 2000/05VNV, U2709/JW/cb/622-AP
Datum : 15 december 2000

Mevrouw de minister,

Dit schrijven dient ter beantwoording van de door u mede namens de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij aan de Gezondheidsraad voorgelegde adviesaanvraag over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten. Aan de orde is een zogenoemde tweede beoordeling, conform de Europese verordening 258/97, van het product trehalose. Deze beoordeling is verricht door de Commissie 'Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen' van de Gezondheidsraad (Commissie VNV).

De eerste beoordeling berustte bij de Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP) van het Verenigd Koninkrijk. De ACNFP heeft trehalose (diglucose) beoordeeld als veilig voor de toepassing als voedselingrediënt, mits de trehalose voldoet aan de specificaties zoals beschreven door de Joint Expert Committee on Food Additives van de WHO/FAO (JECFA) en de toepassing beperkt blijft tot de in het dossier genoemde voedingsmiddelen.

De Commissie VNV baseert haar oordeel op het rapport van de eerste beoordeling door de ACNFP en op in het dossier vervatte informatie voorzover die niet vertrouwelijk is. Het productieproces is zorgvuldig opgezet en voorzien van voldoende kwaliteitsborging. Het eindproduct trehalose wordt per batch gecontroleerd volgens JECFA-specificaties. De trehalose bleek niet-toxisch en niet-mutageen in de gebruikelijke onderzoeken naar genotoxiciteit, teratogeniteit/embryotoxiciteit, reproductietoxiciteit en subchronische toxiciteit. De veiligheidsmarge tussen de verwachte gemiddelde consumptie

door mensen en de hoogste veilige dosis in proefdieronderzoek is voldoende. Hierbij is van belang dat de toepassing beperkt wordt tot de in het dossier genoemde producten in de categorieën bakkerijproducten, drankjes, snoep, fruitjam, ontbijtgranen, rijst en noedels.

Volgens de huidige Europese etiketteringsrichtlijn 2000/13/EG staat trehalose apart vermeld op de ingrediëntendeclaratie en valt het niet onder de categorie-aanduiding 'Suiker'. De Commissie VNV is het eens met de aanbeveling van de eerste beoordeelaar dat via de gebruikelijke kanalen diabetici worden voorgelicht over trehalose als een bron van glucose.

De twee belangrijkste enzymen die in het productieproces worden gebruikt, zijn wel getest op mutageniteit en acute toxiciteit, maar niet geheel volgens de JECFA-standaarden voor algemeen gebruik van enzymen in voeding. De Commissie VNV is het eens met de aanbeveling van de eerste beoordelaar dat dit nog moet gebeuren. De aanvrager maakt wel aannemelijk dat theoretisch voorstelbare toxinen in het enzympreparaat niet in relevante hoeveelheden aanwezig zullen zijn in het eindproduct.

De Commissie VNV heeft verder geen aanvullende vragen of opmerkingen bij het dossier en onderschrijft de door de ACNFP uitgebrachte eerste beoordeling.

Dit aldus geformuleerde advies heb ik heden ook aangeboden aan de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij.

Hoogachtend,

w.g.

prof. dr JGAJ Hautvast

Letter to the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport

On December 15, 2000, professor JGAJ Hautvast, Vice-president of the Health Council of the Netherlands wrote as follows to the Minister of Health, Welfare and Sport:

This document has been prepared in response your request, also on behalf of the State Secretary for Agriculture, Nature Management and Fisheries for advice regarding the safety of novel foods and food ingredients. This assessment is a second opinion in the context of European Regulation 258/97, of the product trehalose. The assessment was performed by the Committee on the Safety assessment of novel foods of the Health Council of the Netherlands (Committee VNV).

The initial safety assessment was carried out by the UK's Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP). The ACNFP judged trehalose (diglucose) safe for use as a food ingredient, provided that the trehalose meets the specifications stated by the Joint Expert Committee on Food Additives of the WHO/FAO (JECFA) and the application is limited to the foodstuffs mentioned in the dossier.

The Committee VNV founds its judgement on the first assessment by the ACNFP and the information provided in the dossier except for the confidential annexes. The production process is set up carefully and is monitored by a quality assurance system. Every batch of trehalose produced is checked to be in accordance with JECFA specifications. Trehalose proved to be non-toxic and non-mutagenic in the usual studies on genotoxicity, teratogenicity/embryotoxicity, reproduction toxicity and subchronic toxicity. The margin of safety between the expected average consumption of trehalose and the highest

safe dose in experimental animal studies is sufficient. In this context it is of importance that application is limited to products within the categories mentioned in the dossier. These are bakery products, beverages, confectionery, fruit jam, breakfast cereals, rice and noodles.

According to the European labelling directive 2000/13/EC trehalose is mentioned separately on the list of ingredients and is not covered within the category 'Sugar'. The Committee VNV agrees with the recommendation of the first assessor to inform diabetics about trehalose as a source of glucose via the usual canals.

The two most important enzymes that are used in the production process are already tested on mutagenicity and acute toxicity, but were not evaluated completely to JECFA standards for general food safety. The Committee VNV agrees with the first assessor that the applicant should be strongly encouraged to submit the enzyme preparations for formal evaluation. The applicant makes it plausible that theoretically conceivable toxins in the enzyme preparation are reduced to toxicologically irrelevant amounts during processing.

The Committee VNV has no additional questions or remarks on the dossier and endorses the first assessment of the ACNFP.

This advice is also presented to the State secretary for Agriculture, Nature management and Fisheries.

(signed) professor JGAJ Hautvast

Literatuur/Literature

-
- EG97 Verordening (EG) nr 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingsrediënten. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.
- EG97a Aanbeveling 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 voedselingsrediënten 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 1997; L253: 1-36.
- EG00 Richtlijn 2000/13/EG van het Europees Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en de presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L109: 29-42.
- FAO96 Biotechnology and Food Safety. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Rome, FAO 1996.
- GR92 Commissie Toxicologische aspecten van biotechnologisch bereide producten. Productveiligheid bij nieuwe biotechnologie. Den Haag, Gezondheidsraad 1992, publicatienummer 1992/03.
- JEC00 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Guide to Specifications: FAO Food and Nutrition Paper 52, edition 8, 2000.
- OECD93 Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology. Concepts and principles. Paris, OECD 1993.
- OECD96 OECD Workshop on Food Safety Evaluation. Paris, OECD 1996.
- OECD98 Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. Paris, OECD 1998.
-

- OECD00 Report of the task force for the safety of novel foods and feeds. Paris, OECD 2000.
- SCF99 Opinion concerning the scientific basis for determining whether food products, derived from genetically modified maize, could be included in a list of food products which do not require labelling because they do not contain (detectable) traces of DNA or protein. Brussels, Scientific Committee on Food of the EU 1999.
- SSC99 Opinion of the Scientific Steering Committee on microbial resistance, Brussels, Scientific Steering Committee of the EU 1999.
- WHO91 Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Geneva, WHO 1991.

-
- A De adviesaanvraag/Request for advice
-
- B De commissie/The committee
-
- C EU-procedure/EU-procedure
-
- D Samenvatting van het dossier/Executive summary of the dossier
-
- E Eerste beoordeling/First assessment

Bijlagen/Annexes

De adviesaanvraag/Request for advice

Op 18 augustus 1999 schreef de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GZB/VVB 993428):

Sinds mei 1997 is in de Europese Unie de Verordening (EG) 258/97 van kracht inzake nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Daarmee werd de veiligheidsbeoordeling onderdeel van een communautaire procedure.

Met u is reeds de mogelijkheid besproken de beoordeling door de Gezondheidsraad te laten uitvoeren. Ik verzoek u dan ook mede namens de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, in deze eerste fase van uitvoering van de Europese Verordening (EG) 258/97 gedurende een aantal jaren, de veiligheidsbeoordeling gestalte te geven. Voor het onderbrengen bij de Gezondheidsraad pleit het experimentele karakter dat de beoordeling de eerste jaren zal hebben. Dit experimentele karakter komt voort uit het feit dat het een nieuw soort beoordeling betreft van deels nieuwe categorieën van voedingsmiddelen of voedsel ingrediënten. Het is namelijk een veiligheidsbeoordeling vóór het op de markt brengen van met name voedingsmiddelen van een genetisch gemodificeerde oorsprong en zogenaamd functional foods (nutriceutica). Daarnaast ga ik ervan uit dat de onafhankelijke wetenschappelijke advisering door de Gezondheidsraad het vertrouwen van de Europese Commissie en de andere lidstaten in het Nederlandse oordeel nog versterkt.

Mijn beleid is erop gericht een zo groot mogelijke openheid en transparantie te realiseren van de gevolgde procedure en de beoordeling om de consument vertrouwen te geven in de veiligheid van de nieuwe

voedingsmiddelen. Ik verzoek de Gezondheidsraad hieraan bij te dragen door bijvoorbeeld inzage te geven in de dossiers waarvoor een aanvraag wordt ingediend, waarbij uiteraard bedrijfsvertrouwelijke gegevens worden beschermd en door de criteria, waarop de veiligheid zal worden beoordeeld, te publiceren.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr E. Borst-Eilers

English translation

On 18 August 1999, the Minister of Health, Welfare and Sport wrote as follows to the President of the Health Council (under reference GZB/VVB 003428):

Since May 1977, Regulation (EC) 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients has been in force in the European Union. Under the Regulation, the safety of novel foods has to be assessed as part of a community procedure.

Following discussions regarding the possibility of the Health Council making such assessments, the State Secretary for Agriculture, Nature Management and Fisheries and I wish the Council to take responsibility for safety assessment for a period of several years during the first phase of implementation of European Regulation (EC) 258/97. It is considered appropriate that the Health Council should initially take on this role because the assessment activities will be of an experimental nature, involving both a new form of assessment (i.e. pre-marketing assessment) and, in many cases, new categories of foodstuff (primarily foodstuffs with a genetically modified basis and functional foods or nutraceuticals). We also feel that if assessments are made by a body with the Council's independent scientific status, this will support the validity of the Netherlands' opinion in the eyes of the European Committee and other member states.

My wish is to make the procedure and the assessment as open and transparent as possible, so as to enhance consumer trust in the safety of novel foods. I would like the Health Council to support this objective by, for example, allowing perusal of applicants (insofar as consistent with the need to protect the confidentiality of commercially sensitive information) and publishing the criteria upon which safety assessments are made.

The Minister of Health, Welfare and Sport,
(signed) Dr E. Borst-Eilers

De commissie/The committee

-
- Dr LM Schoonhoven, *voorzitter/chairman*
emeritus hoogleraar entomologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum/
emeritus professor of entomology; Wageningen University and Research Centre
 - Dr JEN Bergmans, *adviseur/advisor*
COGEM, Den Haag/Committee on Genetic Modification, The Hague
 - Dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
hoogleraar dermatologie/allergologie; Academisch Ziekenhuis Utrecht/ professor of
dermatology/allergology; Academic Hospital Utrecht
 - Dr EJ Kok
toxicoloog; RIKILT-DLO Wageningen/ toxicologist; State Institute for Quality Con-
trol of Agricultural Products, Wageningen
 - Dr CF van Kreijl
moleculair-bioloog; RIVM Bilthoven/ molecular biologist; National Institute of Pu-
blic Health and the Environment, Bilthoven
 - Dr F Nagengast
gastro-enteroloog; Academisch Ziekenhuis Nijmegen/ gastro-enterologist; Acade-
mic Hospital Nijmegen
 - Dr JMA van Raaij
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum/ food physiolo-
gist; Wageningen University and Research Centre
-

- Dr G Schaafsma
hoogleraar voeding; TNO voeding, Zeist/ professor of nutrition; TNO Nutrition and Food Research, Zeist
- Dr EG Schouten
hoogleraar epidemiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum/ professor of epidemiology; Wageningen University and Research Centre
- Dr GJA Speijers
toxicoloog; RIVM Bilthoven/ toxicologist; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr WJ Stiekema
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum/ professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre
- Dr R Top, *adviseur/advisor*
Ministerie van VWS; Den Haag/ Ministry of Health, Welfare and Sport; The Hague
- Dr WM de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum/ professor of microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Dr RA Woutersen
toxicoloog; TNO Voeding, Zeist/ toxicologist; TNO Nutrition and Food Research
- Dr JAG van de Wiel, *secretaris/ programme director*
Gezondheidsraad, Den Haag/ Health Council of the Netherlands, The Hague

Administratieve ondersteuning: C Brussee; Gezondheidsraad, Den Haag/ Administrative assistance: C Brussee; Health Council of the Netherlands, The Hague.

EU-procedure/EU-procedure

Als een fabrikant een nieuw voedingsmiddel op de markt brengt, dient de veiligheid voor de consument gewaarborgd te zijn. In 1997 werd de Europese richtlijn van kracht waarin de procedure is geregeld voor de goedkeuring voor marktintroductie van een nieuw voedingsmiddel (EG97). Bij deze procedure zijn verschillende actoren betrokken. De aanvrager moet beoordelen of het product werkelijk ‘nieuw’ is, dat wil zeggen dat het nog niet eerder in de Europese Unie in substantiële mate voor menselijke voeding is gebruikt en ook niet wezenlijk gelijkwaardig is aan een bestaand product. (Voor een wezenlijk gelijkwaardig product kan worden volstaan met een kennisgeving van de marktintroductie.) Ook moet het niet gaan om een levensmiddelenadditief, aroma of extractiemiddel, omdat deze producten op een andere wijze worden beoordeeld. Voor een in deze zin nieuw voedingsmiddel moet de aanvrager een veiligheidsdossier overleggen volgens aanbevelingen van de Europese Commissie (EG97a). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op rapporten van verschillende instanties die zich met het onderwerp nieuwe voedingsmiddelen bezighouden, te weten de OECD (OECD93, OECD96) en de WHO/FAO (WHO91, FAO96). Ook de Gezondheidsraad heeft zich over dit onderwerp gebogen (GR92). Sinds het verschijnen van de aanbevelingen van de EU wordt in internationaal verband (SSC99, SCF99, OECD98, OECD00) gewerkt aan explicitering en aanpassing aan de stand van de wetenschap.

De fabrikant levert het volgens de richtlijnen samengestelde dossier in bij het land waar het product het eerst op de markt zal komen. Daarop komt de nationale veiligheidsbeoordelingsautoriteit in actie. In Nederland is dat de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Zij heeft de Gezondheidsraad verzocht haar van advies te die-

nen. De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft hiertoe de commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (commissie VNV) ingesteld.

De commissie beoordeelt op basis van de huidige stand van de wetenschap of de door de fabrikant geleverde gegevens juist en volledig zijn en of zij het eens is met diens conclusies. Zij maakt een verslag van haar bevindingen — ook volgens de Europese aanbevelingen (EG97a, deel III) — en biedt dat de minister aan. De minister formuleert het Nederlandse oordeel over een voedingsmiddel en brengt dat in bij het Europese overleg in het Permanente Comité voor levensmiddelen. Alle Europese lidstaten worden uitgenodigd hun oordeel (de zogeheten tweede beoordeling) te geven over het dossier en over de eerste beoordeling alvorens genoemd Comité een eindoordeel velt. Als een dossier veel vragen oproept, gaat er een adviesvraag van de Europese Commissie naar het Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding. Komt men dan nog niet tot overeenstemming dan beslist de Europese Ministerraad.

English translation

When manufacturers bring novel foodstuffs onto the market, consumer safety has to be assured. In 1997, a European Directive (EC97) came into force, laying down the procedure for approving the market introduction of novel foodstuffs. The procedure recognises various actors. The applicant must decide whether a product is a novel foodstuff, i.e. a substance that has not previously been available for human consumption to any substantial extent within the European Union and is not substantially equivalent to any existing product. (If a foodstuff is substantially equivalent to any existing product, it is sufficient to inform the authorities of its market introduction). Foodstuff additives, aromas and extracts are excluded from the provisions of the directive, since they fall within the scope of an established assessment regime. Before marketing a novel foodstuff, the applicant must compile a safety dossier that complies with the Recommendations of the European Commission (EG97a). These Recommendations are based on reports by a number of bodies that have studied the issue of novel foodstuffs, in particular the OECD (OECD93, OECD96) and the WHO/FAO (WHO91, FAO96). The Health Council of the Netherlands has also considered the question (GR92). Since publication of the EU recommendations, international efforts have been made to clarify and adapt the latest scientific knowledge in the field (SSC99, SCF99, OECD98, OECD00).

Having compiled a dossier in line with the guidelines, the manufacturer has to submit it to the competent authority in the country where the product is to be marketed first. This dossier is assessed by the national safety assessment authority. In the Netherlands, this is the Minister of Health, Welfare and Sport, who is advised by the Health Council. The President of the Health Council has created a Committee on the

Safety assessment of novel foods (Committee VNV) to advise the minister on behalf of the Council.

On the basis of the scientific state of the art, the committee has to decide whether the information provided by the manufacturer is accurate and complete and whether the manufacturer's conclusions are sound. The committee then draws up a report on its findings for the minister; this report must also comply with the European Recommendation (EC97a, part III). After considering the report, the minister formulates the Netherlands' opinion regarding the foodstuff in question, which is discussed at European level in the Standing Committee on Foodstuffs. All other European member states are invited to express a 'second opinion' regarding the dossier and the first opinion. The Standing Committee then arrives at a final judgement. If a dossier is particularly contentious, the European Commission calls upon the Scientific Committee on Food for advice. If consensus still cannot be reached, the issue is referred to the European Council of Ministers.

Bijlage

D

**Samenvatting dossier/
Executive summary of the dossier**

Bijlage

E

Eerste beoordeling/First assessment
