
Bt11-maïs (pZO1502)

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

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies Bt11-maïs (pZO1502)
Uw kenmerk : GZB/VVB-993428 en 9986
Ons kenmerk : 2000/2VNV, U1052/JW/cb/622-Z
Bijlagen : -
Datum : 27 april 2000

Mevrouw de minister,

Hierbij bied ik u een advies aan dat 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 voedselingredienten. Het advies is een zogenoemde eerste beoordeling, conform de Europese verordening EG258/97, van het product Bt11-maïs (pZO1502). Deze beoordeling is verricht door de Commissie 'Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen' van de Gezondheidsraad. Ik heb dit advies heden ook aangeboden aan de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij.

Hoogachtend,

w.g.

prof. dr JGAJ Hautvast

Bt11-maïs (pZO1502)

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

Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 2000/02VNV, Den Haag, 27 april 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen.

Bt11-maïs (pZO1502). Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/02VNV.

auteursrecht voorbehouden

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 7

1 Inleiding 9

2 Volledigheid en juistheid van het dossier 10

2.1 Administratieve gegevens 10

2.2 Algemene beschrijving van het voedingsmiddel 10

2.3 Classificatie van het voedingsmiddel voor beoordeling 10

2.4 Informatievergaring over het voedingsmiddel 11

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager 12

2.6 Overige beoordelingen van het gewas 12

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager 12

3 Interpretatie en evaluatie van voorgelegde gegevens 13

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel (NV) 13

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het NV 14

3.3 III Geschiedenis van het als bron voor het NV gebruikte organisme 14

3.4 IV Effect van de genetische modificatie op de eigenschappen van het gastheerorganisme 14

3.5 V Genetische stabiliteit van het als bron voor het NV gebruikte genetisch gemodificeerde organisme (GGO) 15

3.6 VI Specificiteit van de expressie van het nieuwe genetisch materiaal 15

3.7 VII Overdracht van genetisch materiaal vanuit het GGO 15

3.8	IX	Verwachte opname en gebruikfrequentie van het NV	16
3.9	X	Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het NV of zijn bron	16
3.10	XI	Informatie over de voedingswaarde van het NV	16
3.11	XII	Microbiologische informatie over het NV	17
3.12	XIII	Toxicologische informatie over het NV	17

Literatuur 20

Bijlagen 22

A	De adviesaanvraag	23
B	De commissie	25
C	EU-procedure	27
D	Samenvatting dossier	29

Engelse vertaling 32

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Het door de aanvrager opgestelde veiligheidsdossier van de suikermaïslijn Bt11 bevat moleculair-biologische, voedingskundige en toxicologische informatie. Als referentie dient een conventionele suikermaïslijn welke een geschiedenis heeft van veilig gebruik in de Europese Unie. Het verschil tussen de gemodificeerde maïslijn en een conventionele lijn zit in twee genen, het *pat*-gen en het *Btk*-gen, en hun expressieproducten. Beide genen zijn afkomstig van bacteriën. Het *pat*-gen zorgt ervoor dat de maïsplant bestand is tegen het herbicide glyfosinaat ammonium. Het *Btk*-gen maakt de plant weerbaar tegen de maïsboorder, een vraatinsect. Er zijn geen aanwijzingen dat de aangebrachte genetische modificatie tot nadelige bijeffecten, zogenoemde pleiotrope effecten leidt. Er zijn ook geen aanwijzingen dat de PAT- en Bt-eiwitten in de voorkomende concentraties toxisch of allergeen zijn voor de mens. Variaties in de overige onderzochte maïscomponenten blijven binnen literatuurwaarden en hebben gezondheidskundig gezien geen consequenties.

De commissie acht deze informatie volledig en juist. De ingediende gegevens zijn in het dossier correct geïnterpreteerd en geëvalueerd volgens de huidige stand van de wetenschap.

Het oordeel van de commissie luidt dat consumptie van Bt11-suikermaïs en daaruit geproduceerde voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten voor de mens even veilig is als consumptie van niet genetisch gemodificeerde maïs en maïsproducten.

De commissie signaleert dat de indieners van veiligheidsdossiers voor nieuwe voedingsmiddelen geholpen zouden zijn met concrete aanwijzingen voor wat betreft de te onderzoeken voedingsstoffen en secundaire plantenmetabolieten en de aantallen monsters,

locaties en periodes die voor de kwantitatieve analyses nodig zijn. De commissie zal deze aanbeveling zelf uitwerken en inbrengen in internationaal overleg.

Inleiding

Novartis zaden BV vroeg op 6 april 1998 naar de mening van de (toenmalige) voorlopige commissie Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen (vVNV) over wezenlijke gelijkwaardigheid van voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten gemaakt uit genetisch gemodificeerde Bt11-suikermaïs en uit conventionele maïs. In overleg met het Ministerie van VWS en de vVNV besloot Novartis de aanvraag te wijzigen in de richting van een volledige beoordeling van de veiligheid van de Bt11-suikermaïs voor de consument, zowel vers als bewerkt (Nov98). Deze aanvraag bereikte de vVNV in november 1998 en is daar niet meer besproken.

Per 1 januari 1999 ging het dossier over naar de Commissie 'Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen' van de Gezondheidsraad, hierna te noemen 'de commissie'. Op 13 januari 1999 ontving deze commissie een adviesaanvraag van VWS om de Bt11-suikermaïs te beoordelen op veiligheid voor de consument, volgens verordening 258/97 van het Europees Parlement en de Raad en de bijbehorende aanbevelingen van de Europese Commissie 97/618.

De commissie wijdde enkele bijeenkomsten aan de bespreking van het dossier. Zij stelde nadere vragen aan de producent over de onderbouwing van de beweringen over de veiligheid van het zogeheten PAT-eiwit en vroeg om nadere analyse van een vijftal secundaire plantstoffen (Nov99, Nov00). In april 2000 rondde de commissie de beoordeling af. Dit rapport is de weergave van haar bevindingen.

Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De naam en het adres van de aanvrager, tevens de fabrikant van het nieuwe voedingsmiddel zijn als volgt: Novartis Zaden BV, postbus 26, 1600 AA Enkhuizen, Nederland.

2.2 Algemene beschrijving van het voedingsmiddel

De aanvraag betreft het op de Europese markt brengen en verhandelen van Bt11-suikermaïs voor directe consumptie, voor consumptie van ingeblikte en ingevroren maïskorrels en voor verdere bewerking tot maïsmeel. De commissie heeft ervoor gekozen de genetisch gemodificeerde maïskorrels te beoordelen op de veiligheid voor consumptie en acht die uitkomst ook van toepassing op verder bewerkte maïs.

2.3 Classificatie van het voedingsmiddel voor beoordeling

Het dossier bevat een beargumenteerde indeling in klasse 3.1, een van de zes hoofdklassen en subklassen van nieuwe voedingsmiddelen zoals genoemd in tabel 1 in deel I van Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (97/618/EG) (EG97a). Het gaat hier om een genetisch gemodificeerde plant, waarvan de conventionele variant een geschiedenis van veilig gebruik heeft in de Europese Unie. De commissie is het eens met deze indeling.

2.4 Informatievergaring over het voedingsmiddel

De aanvrager specificceert de informatie die essentieel is voor de beoordeling van de geschiktheid voor de consumptie van een voedingsmiddel in klasse 3.1 aan de hand van de in de aanbeveling van de Europese Commissie (97/618/EG) voorgeschreven selectie uit de volgende thema's:

- I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel (NV)
- II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het NV
- III Achtergrondinformatie over het als bron voor het NV gebruikte organisme
- IV Effect van de genetische modificatie op de eigenschappen van het gastheerorganisme
- V Genetische stabiliteit van het als bron voor het NV gebruikte genetisch gemodificeerde organisme (GGO)
- VI Specificiteit van de expressie van het nieuwe genetische materiaal
- VII Overdracht van genetisch materiaal vanuit het GGO
- IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het NV
- X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het NV of zijn bron
- XI Informatie over de voedingswaarde van het NV
- XII Microbiologische informatie over het NV
- XIII Toxicologische informatie over het NV.

De aanvrager doorloopt op duidelijke wijze de stroomschema's bij elk thema en verwijst voor de gebruikte gegevens naar bijlagen of naar de literatuur. De commissie acht de verstrekte moleculair-biologische, voedingskundige en toxicologische informatie voldoende om haar beoordeling te kunnen uitvoeren.

De gegevens voor de beoordeling van wezenlijke gelijkwaardigheid en de toxicologische informatie over het nieuwe voedingsmiddel schoten aanvankelijk tekort. Ze zijn op verzoek van de commissie door de aanvrager aangevuld. De commissie vindt het belangrijk dat bij de onderbouwing van de wezenlijke gelijkwaardigheid van de gemodificeerde en de conventionele maïskorrels niet alleen de gegevens over macro- en micronutriënten maar ook de secundaire plantenstoffen aandacht krijgen. De aanvrager heeft analyses verricht om de gehalten te bepalen van furfural, *p*-cumaarzuur, ferulinezuur, raffinose en fytinezuur.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

Het dossier bevat een beknopt overzicht dat aan de lidstaten kan worden toegestuurd, vereist volgens artikel 6, lid 2 van de EG-verordening 258/97.

2.6 Overige beoordelingen van het gewas

In het kader van de richtlijn 90/220/EEG inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu zijn de moleculair-biologische aspecten van dit nieuwe voedingsmiddel al eerder uitgebreid beoordeeld door de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) op verzoek van het Ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer.

In het kader van de vrijwillige toets op veevoederveiligheid heeft Novartis het dossier ook aangemeld bij het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij. Het Rijksinstituut voor de Kwaliteitsbeoordeling van Land- en Tuinbouwproducten heeft de beoordeling van de veevoederveiligheid verricht.

De toestemming voor het in het veld behandelen van deze maïs met Basta (glufosinaat ammonium) ligt bij het College voor de toelating van bestrijdingsmiddelen, dat ook een residutolerantie vaststelt voor de afgeleide voedingsmiddelen. De ongevoeligheid voor glufosinaat ammonium wordt tot nu toe door de aanvrager alleen gebruikt als merker om de genetisch gemodificeerde maïsplanten te kunnen selecteren. In Europa is het gebruik van Basta op maïsakkers niet toegestaan.

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Het dossier bevat een etiketteringsvoorstel conform EG-verordening 1139/98 betreffende de verplichte opneming in de etikettering van bepaalde met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen van andere gegevens dan die waarin de EG-richtlijn 79/112 voorziet. Het etiketteringsvoorstel wordt in Nederland in het Regulier Overleg Warenwet besproken en in het voorliggende advies niet beoordeeld.

Interpretatie en evaluatie van voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel (NV)

Het gaat in deze aanvraag om een maïslijn, waarin twee genen, afkomstig van bacteriën, zijn geïntroduceerd. Het ene gen is afkomstig van de bodembacterie *Streptomyces viridochromogenes*. Dit gen codeert voor het enzym fosfinocitrine-*N*-acetyltransferase (afgekort tot *pat*) en maakt de plant tolerant voor het gebruik van het herbicide glufosinaat ammonium. Het *pat*-enzym zet het herbicide om in afbraakproducten. Glufosinaat ammonium verstoort de glutaminesynthese in planten. Tolerantie voor glyfosinaat ammonium wordt gebruikt als selectiemerker. Als gekweekte maïsplantjes behandeld worden met Basta (glufosinaat ammonium) zullen de gemodificeerde maïsplanten minder lijden dan de ongemodificeerde omdat hun metabolisme nauwelijks verstoord wordt.

Het andere gen, het *Btk*-gen, is afkomstig van de bodembacterie *Bacillus thuringiensis*. Het gen is aangepast om het in planten, zoals maïs, tot expressie te brengen. Het in het plantenweefsel aangemaakte eiwit beschermt de maïsplant tegen vraat door larven van de maïsboorder. In de darm van deze insecten wordt het Bt-eiwit actief, veroorzaakt poriën in het celmembraan en verstoort zo de osmotische balans, waardoor de cellen lyseseren.

Suikermaïs wordt gegeten in de vorm van hele maïskorrels of als poeder in bijvoorbeeld soepen.

Volgens de commissie is van maïs genoeg bekend om de veiligheid van deze variant te beoordelen. De specificatie van deze maïslijn is zodanig dat de in dit dossier geleverde

gegevens representatief geacht worden voor de op de markt gebrachte producten onder de naam 'Bt11-maïs (pZO1502)'.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het NV

De aanvrager geeft aan dat de maïskorrels gekookt, gestoomd, geroosterd of geblancheerd worden voor consumptie. Ze worden aan de kolf, ingeblikt of ingevroren verkocht. Soms worden maïskorrels gedehydrateerd tot poeder dat vervolgens als voedselingredient dient. Deze bekende productieprocessen zijn voor de nieuwe en de conventionele maïsvarianten gelijk.

3.3 III Geschiedenis van het als bron voor het NV gebruikte organisme

De bron voor het nieuwe voedingsgewas is een op conventionele wijze geteeld maïsras (*Zea mays L.*). Aan het genetische materiaal van de oorspronkelijke maïslijn zijn twee bacteriële genen toegevoegd. De aanvrager toont overtuigend aan dat maïs reeds lang een breed verbouwd gewas is en een wereldwijde toepassing kent.

3.4 IV Effect van de genetische modificatie op de eigenschappen van het gastheerorganisme

De oorspronkelijke Bt11-veldmaïslijn is gemaakt met behulp van het NotI-fragment van het pZO1502-plasmide. Dit fragment bevat een promotor (P35S), een intron (IVS6), het *Btk*-gen en een terminator (*Tnos*) en daarnaast een promotor (P35S), een intron (IVS2), het *pat*-gen en een terminator (*Tnos*). Daarna is de gemodificeerde veldmaïslijn op de conventionele manier met enkele gewone suikermaïsrassen gekruist, met name met Jubilee, Bonus en Empire. Dit leidde tot de drie gemodificeerde suikermaïshybriden Bt 95-0943, Bt 95-0937 en Bt 95-0941.

Met de geleverde gegevens toont de aanvrager aan dat de aangebrachte genetische modificatie in de Bt11-suikermaïslijnen niet alleen het beoogde maar ook het enige verschil is met de conventionele maïslijnen. De manier waarop de insertie van het gemodificeerde gen heeft plaatsgevonden en de karakterisering van de gemodificeerde lijnen geven de commissie geen aanleiding tot nadere vragen of het signaleren van onduidelijkheden.

3.5 V Genetische stabiliteit van het als bron voor het NV gebruikte genetisch gemodificeerde organisme (GGO)

De aanvrager toont aan dat het GGO onder normale omstandigheden voldoende stabiel is. Dit baseert hij op het patroon van overerving van de glufosinaat- en maïsboordertole-

rantie in vier generaties nakomelingen van Bt11. Dit patroon is kenmerkend voor een monogene eigenschap. Door middel van DNA-analyses is de aanwezigheid en stabiliteit van het gen in planten van verschillende generaties bevestigd.

3.6 VI Specificiteit van de expressie van het nieuwe genetisch materiaal

De aanvrager beschrijft de expressie van het *Btk*- en het *pat*-gen in maïskorrels en overige plantendelen. Uit de analyse van de samenstelling blijkt dat de expressie zoals verwacht tot productie van het bedoelde eiwit leidt. Op het moment van oogsten is het Btk-eiwit in alle delen van de maïsplant aanwezig, in de korrels ongeveer 1,6 µg per gram vers gewicht. Het eiwit is niet detecteerbaar in ingeblikte maïs, waarbij de detectielimiet bij 2 ng Btk-eiwit per gram versgewicht lag.

Het PAT-eiwit is niet detecteerbaar in maïskorrels (detectielimiet 1 ng/ml extract).

3.7 VII Overdracht van genetisch materiaal vanuit het GGO

De aanvrager stelt dat er DNA aanwezig zal zijn in sommige van Bt11-maïs afgeleide voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten en niet in andere, afhankelijk van het bewerkingsproces. Het gaat hier echter om de beoordeling van eventuele risico's van overdracht van dit DNA. De commissie stelt dat mensen dagelijks grote hoeveelheden plantaardig en dierlijk DNA innemen. Het is voorstelbaar dat delen van dit DNA in de vorm van intacte genfragmenten in de dikke darm terechtkomen en daar aan de residente microflora worden overgedragen. Als dit al gebeurt, zullen in de praktijk deze genen nauwelijks of niet tot expressie komen, omdat er geen goede promotor aan gekoppeld is. Als deze genen toch tot expressie zouden komen, bieden ze in veruit de meeste gevallen de betreffende bacteriën geen competitief voordeel, en de gastheer geen nadeel. Er kan eigenlijk alleen een probleem optreden in het geval van overdracht van antibioticaresistentiemarkergenen, waarbij dan ook nog de darmflora in de consument onder selectiedruk moet staan door antibioticagebruik. In de Bt11-suikermaïslijnen is geen antibioticaresistentiegen meer aanwezig.

3.8 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het NV

Het gebruik van maïs voor voedingsmiddelen is wijdverbreid. Er is voldoende informatie beschikbaar over de inname en gebruiksfrequentie. De genetische modificatie is van agronomisch belang, en het is niet aannemelijk dat verandering optreedt in de huidige consumptiepatronen van maïs en afgeleide producten.

3.9 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het NV of zijn bron

Conventionele maïs heeft een lange historie van veilig gebruik in de Verenigde Staten en in Europa.

3.10 XI Informatie over de voedingswaarde van het NV

De aanvrager heeft in totaal vier verschillende onderzoeken laten uitvoeren om de samenstelling van genetisch gemodificeerde en controleplanten te vergelijken. Een maïskorrel bestaat voor het grootste deel uit zetmeel (71%), eiwit (10%), olie (4,5%) en vezel (3%) (Wat87). In het eerste onderzoek zijn voedingskundige analyses gedaan op vochtgehalte, eiwit, vet, as, suikers, totale koolhydraten, calorieën, vezel, vitamine A, vitamine C, natrium, kalium, calcium en ijzer. In dat onderzoek zijn vergelijkingen gemaakt tussen aan de ene kant drie variëteiten van Bt11-suikermaïs en aan de andere kant de meest gelijkende niet-gemodificeerde variëteiten (isogene controles). Deze waren alle op dezelfde locatie in Californië gekweekt in 1996. Van elke variëteit werden tien aren geoogst. De firma liet geen statistische analyse doen vanwege het geringe aantal monsters. De commissie vindt in het algemeen dat een statistische analyse niet mag ontbreken. In dit geval, kijkende naar de getallen in het dossier, is het duidelijk dat de samenstelling van conventionele en genetisch gemodificeerde maïs slechts marginaal verschillend is voor de gerapporteerde componenten. Het is overigens door de aanvrager niet beargumenteerd waarom geen onderzoek is gedaan naar de gehalten fosfor, zwavel, chloor, jood, zink, fluor, mangaan, koper, lood, cadmium, chroom, selenium, kobalt en kwik. Vooral fosfor en zwavel komen in vrij hoge gehalten voor in maïskorrels (Wat87). De commissie zag graag beargumenteerd waarom juist voor de geanalyseerde micronutriënten is gekozen, maar vindt de wel geleverde gegevens voldoende voor een oordeel.

In een tweede onderzoek werden vocht, totaal stikstof, as, zetmeel, cellulose, Xanthofyl, en verscheidene vetzuren en aminozuren bepaald. Hierbij zijn een homozygote en een heterozygote Bt-veldmaïsplant vergeleken met hun respectievelijke controles. De planten werden in de kas gekweekt. Ongeveer 50 aren werden geoogst van elke variant en er werd een representatief monster genomen van 500 g per genotype. De gemiddelden van twee analyses werden vergeleken, waarbij tevoren een acceptabel geacht verschil werd aangegeven. Er is een verschil in stikstof(eiwit)gehalte tussen de homozygote Bt-veldmaïs en z'n controle, dat op de rand van het geaccepteerde verschil ligt, 0,6%. Alle planten waren erg rijk aan stikstof, waarschijnlijk door gebruik van kunstmest in de kas.

In een derde onderzoek is gekeken naar veldmaïskorrelgrootte, dichtheid, zetmeel, eiwit, olie, vezel, vetzuur- en aminozuurprofielen met behulp van nabij-infraroodspectrometrie. Van vroege-oogst- en late-oogstlijnen zijn twee Bt-veldmaïsvarianten en hun controles in duplo op drie veldlocaties gekweekt. Per variant werden per locatie 2-5 kolven geoogst. De korrels werden tot meel verwerkt voor de analyses. Er waren geen relevante verschillen, behalve dan dat het eiwitgehalte in de Bt11-veldmaïsplanten van de vroege-oogstvarianten significant lager was dan hun controles. De gevonden waarden vielen ruim binnen de literatuurwaarden voor maïs en de commissie acht ze daarom niet problematisch (Wat87).

Bij de vergelijking van de vetzuren en aminozuren was er voor vier componenten een significant verschil (drempel 5%). Dit betrof palmitinezuur (Bt-variant meer dan controle), stearinezuur, cysteïne en arginine (controle meer dan Bt-variant). Gezien de grotere variaties tussen de verschillen conventionele lijnen, acht de aanvrager deze verschillen niet relevant. De commissie is het hiermee eens.

Het vierde onderzoek betrof mineralen en vitaminen. Hier werden analysewaarden van drie locaties voor elke veldmaïsvariant gemiddeld. Er waren geen statistisch significante verschillen (drempel 5%) tussen de genetisch gemodificeerde veldmaïslijn en zijn isogene controle. De commissie vindt het beter om ook de gegevens per locatie in het dossier op te nemen en heeft deze alsnog opgevraagd.

3.11 XII Microbiologische informatie over het NV

Het is niet te verwachten dat er op de nieuwe maïs of afgeleide producten andere micro-organismen voorkomen of dat er een ander microbieel metabolisme plaatsvindt.

3.12 XIII Toxicologische informatie over het NV

De aanvrager levert een voldoende uitgebreid dossier aangaande de veiligheid van het gewas. De mate van wezenlijke gelijkwaardigheid van twee genetisch gemodificeerde maïslijnen met de conventionele ouderlijn wordt onderbouwd door vergelijking van de samenstelling in voedingskundig opzicht (zie XI) en door nadere analyse van een vijftal secundaire plantestoffen. Hierbij werden gehalten bepaald van furfural (Ada97, Fer91, Lee96), raffinose (Aun93, Nac97, Vor98), myo-inositol/fytinezuur (Har95, Har99) en *p*-coumarinezuur en ferulinezuur (Cli99, Rad98, Ros95). Er zijn monsters genomen van drie gemodificeerde Bt11-maïslijnen en van de bijbehorende niet-gemodificeerde ouderlijnen. Ze zijn allemaal op één locatie gekweekt. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de GGO-maïslijnen en de conventionele maïslijnen (drempel 5%).

Na de vaststelling van wezenlijke gelijkwaardigheid van de rest van de plant met de conventionele ouderlijn zijn de onderzoeken gericht op het expressieproduct van het gemodificeerde gen. Zowel toxiciteit als allergeniteit komen daarbij aan de orde.

De fabrikant heeft de toxicologische informatie terecht toegespitst op de beide nieuwe eiwitten die in de maïs geproduceerd worden. De aanvrager bespreekt de gegevens over het Bt-eiwit en het PAT-eiwit uit de wetenschappelijke literatuur en voert vervolgens met beide eiwitten een verteringsexperiment uit en een oraal onderzoek op acute toxiciteit bij muizen. Ten slotte geeft hij aan waarom hij onderzoek op chronische toxiciteit niet nodig acht.

De commissie is het eens met de redenering van de aanvrager en bespreekt hier alleen de verteringstest en de orale test op acute toxiciteit met de proefdieren. Gedetailleerde verslagen waren aanvankelijk niet opgenomen in het dossier, maar zijn op verzoek van de commissie beschikbaar gesteld. Het onderzoek is gedaan met in bacteriën geproduceerd Bt-eiwit dat aantoonbaar lijkt op het in de maïsplant geproduceerde Bt-eiwit. Voor wat betreft het Bt-eiwit toonde de verteringstest aan dat onder invloed van maagsap meer dan 90% van het Bt-eiwit na twee minuten incubatie is afgebroken. De bioactiviteit verminderde met 74-90%. Incubatie met darmsap had nauwelijks effect. De test op acute orale toxiciteit was opgezet volgens EPA-richtlijnen uit 1982 voor het testen van biochemische pesticiden. Er waren drie testgroepen van tien mannelijke en tien vrouwelijke albinomuizen (stam CD-1) en een controlegroep. De doses van het op activiteit geteste eiwit waren 0, 400, 1000 en 4000 mg/kg lichaamsgewicht. De muizen werden twee keer per dag geobserveerd op eventuele toxische verschijnselen. Na het afmaken van de dieren werden de organen bekeken. Dit leverde volgens de commissie adequate gegevens op die goed interpreteerbaar zijn in termen van toxiciteit. De rapportage bevat geen aanwijzingen voor toxiciteit van het product zoals het getest is.

De redenering over de veiligheid van het PAT-eiwit was aanvankelijk niet voldoende onderbouwd met literatuurreferenties. De aanvrager stuurde op verzoek nadere onderbouwing van de gevolgde redenering. Daaruit bleek volgens de commissie afdoende dat volstaan kon worden met een verteringstest en een orale test op acute toxiciteit. De tests werden uitgevoerd met een bacterieel geproduceerd PAT-eiwit dat lijkt op het PAT-eiwit in maïs. De verteringstest liet een snelle afbraak zien in maagsap van menselijke herkomst.

Voor het beoordelen van de allergene potentie van het Bt- en het PAT-eiwit vergeleek de aanvrager karakteristieken van deze eiwitten met de karakteristieken van bekende allergenen. Kenmerkend voor allergenen is een molecuulgewicht van 10-70 kD, het door glycosidering beschermd zijn tegen afbraak, een beperkte afbraak in het maagdarmkanaal, bestand zijn tegen allerlei raffinageprocessen en in hoge concentratie aanwezig zijn in een bepaald voedingsmiddel. Het Bt- en het PAT-eiwit hebben wel een molecuulgewicht tussen de 10 en de 70 kD, maar vertonen geen van de andere karakteristieken van

een allergeen en hebben daarmee ook geen verwantschap op basis van analyse van hun structuur.

De commissie is van oordeel dat er, voorzover de ingebrachte genen en hun expressieproducten in het nieuwe voedingsmiddel of daarvan afgeleide voedselingrediënten aanwezig zijn, geen aanleiding is enige toxiciteit of allergeniteit te verwachten.

Den Haag, 27 april, 2000,
voor de commissie

JAG van de Wiel,
secretaris

LM Schoonhoven,
voorzitter

Literatuur

-
- Ada97 Adams TB, Doull J, Goodman JI e.a. The FEMA GRAS assessment of furfural used as a flavour ingredient. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 739-51.
- Aun93 Aung LH, Fouse DC, Brandl DG e.a. Effects of imbibition and modified atmospheres on the soluble sugar content of supersweet sweet corn embryo and endosperm. *J Hort Sc* 1993; 68(1): 37-43.
- Clif99 Clifford MN. Review of chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 1999; 79: 362-72.
- EG79 EG. Richtlijn 79/112/EEG van de Raad van 18 december 1978 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake etikettering en presentatie van levensmiddelen bestemd voor de eindverbruiker alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame. *Publikatiebl Eur Gemeensch* 1979; L33: 1-14.
- EG90 EG. Richtlijn 90/220/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. *Publikatiebl Eur Gemeensch* 1990; L117: 15-27.
- EG97 Verordening (EG) nr 258/97 van het Europees parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. *Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen* 1997; L43: 1-6.
- EG97a Aanbeveling (EG) nr 97/618/EC 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 1997; L253: 1-36.
- EG98 EG. Verordening (EG) nr 1139/98 van de Raad van 26 mei 1998 betreffende de verplichte opneming in de etikettering van bepaalde met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen van andere gegevens dan die waarin Richtlijn 79/112/EEG voorziet. *Publicatiebl Eur Gemeensch* 1998; L159: 4-7.
- FAO96 Biotechnology and Food Safety. Report of a joint FAO/WHO Consultation. FAO, Rome, 1996
- Fer91 Feron VJ, Til HP, de Vrijer F. Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mut Res* 1991; 259: 363-85.
- GR92 Commissie Toxicologische aspecten van biotechnologisch bereide producten. Productveiligheid bij nieuwe biotechnologie. Den Haag, Gezondheidsraad 1992, publicatienummer 1992/03
- Har95 Harland BF en Morris ER. Phytate: a good or a bad food component. *Nut Res* 1995; 15(5): 733-54.
-

- Har99 Harland BF en Narula G. Food phytate and its hydrolysis products. *Nut Res* 1999; 19(6): 947-61.
- Lee96 Lee Y, Buchanan BG, Klopman G e.a. The potential of organ specific toxicity for predicting rodent carcinogenicity. *Mut Res* 1996; 358: 37-62.
- Nac97 Naczki M, Amarowicz R, Shahidi F. α -Galactosides of sucrose in foods: composition, flatulence-causing effects and removal. In: *Antinutrients and phytochemicals in food*. Am Chem Soc, 1997.
- Nov98 Novartis Seeds BV. Application under the EU Novel Foods and Novel Food Ingredients Regulation (258/97) Bt11 sweet maize. Enkhuizen: Novartis, 1998.
- Nov99 Novartis Seeds BV. Further information and documents to the application under Novel Foods and Novel Food Ingredients Regulation. Basel: Novartis, 1999.
- Nov00 Novartis Seeds BV. Data on secondary metabolites in Bt11 maize grain. Basel: Novartis, 2000.
- OEC93 Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology. Concepts and principles. OECD, Paris, 1993
- OEC96 OECD Workshop on Food Safety Evaluation. OECD Documents, 1996.
- OEC98 Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. OECD, Paris, 2 June 1998.
- Rad98 Radtke J, Linseisen J, Wolfram G. Phenolsäurezufuhr Erwachsener in einem bayerischen Teilkollektiv des Nationale Verzehrsstudie. *Z Ernährungswiss* 1998; 37: 190-7.
- Ros95 Review: Biocatalytic transformations of ferulic acid: an abundant aromatic natural product. *J Indus Microbiol* 1995; 15: 457-71.
- 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. Scientific Committee on Food, 17 June 1999
- SSC99 Opinion of the Scientific Steering Committee on microbial resistance, 28 May 1999
- Vor98 Voragen AGJ. Technological aspects of functional food-related carbohydrates. *T Food Sc Tech* 1998; 9: 328-35.
- Wat87 Watson SA, 1987, Structure and composition. pp 53-80 In: Watson SA and Ramstad RE (Eds.), *Corn chemistry and Technology*, Am Soc Cereal Chem Inc. St Paul, Minnesota.
- WHO91 Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a joint FAO/ WHO Consultation. Geneva: WHO, 1991.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C EU-procedure

D Samenvatting van het dossier

Bijlagen

De adviesaanvraag

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

De commissie

-
- dr LM Schoonhoven, *voorzitter*
emeritus hoogleraar entomologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - dr JEN Bergmans, *adviseur*
COGEM, Den Haag
 - dr A Brouwer
hoogleraar milieutoxicologie; Vrije Universiteit Amsterdam
 - dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
hoogleraar dermatologie/allergologie; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
 - ir EJ Kok
toxicoloog; RIKILT-DLO, Wageningen
 - dr CF van Kreijl
moleculair-bioloog; RIVM, Bilthoven
 - ir R Top, *adviseur*
Ministerie van VWS, Den Haag
 - dr F Nagengast
gastro-enteroloog; Academisch Ziekenhuis Nijmegen
 - dr ir JMA van Raaij
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - dr EG Schouten
hoogleraar epidemiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - dr GJA Speijers
toxicoloog; RIVM, Bilthoven
-

- dr WJ Stiekema
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- dr WM de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- dr JAG van de Wiel, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Administratieve ondersteuning: C Brussee

EU-procedure

Als een fabrikant een nieuw voedingsmiddel op de markt brengt, dient hij de veiligheid voor de consument te waarborgen. 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 product 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) gewerkt aan explicitering en aanpassing aan de stand van 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 dienen. 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 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 Permanent 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 Raad van Ministers.

Bijlage **D**

Samenvatting dossier
