

Fytosterolen (5)

Phytosterols (5)

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. 2006-01 BNV, Den Haag, 22 maart 2006
No. 2006-01 BNV, The Hague, 22 March 2006

Inhoudsopgave

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen	4
1 Inleiding	6
2 Volledigheid en juistheid van het dossier	7
2.1 Administratieve gegevens	7
2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt	7
2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling	7
2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt	8
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager	8
2.6 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager	9
3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens	10
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt	10
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt	11
3.3 III Achtergrondinformatie over de voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen	13
3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt	13
3.5 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron	14
3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt	15
3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt	15
3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt	15
Bijlagen	
Literatuur	29
De commissie	32
Samenvatting dossier	34

Contents (English translation)

Executive summary	17
1 Introduction	19
2 Completeness and accuracy of the dossier	20
2.1 Administrative details	20
2.2 General description of the food ingredient	20
2.3 Classification of the food ingredient for assessment	20
2.4 Collection of information regarding the food ingredient	21
2.5 Summary provided by the applicant	21
2.6 The applicant's labelling proposal	22
3 Interpretation and evaluation of the data submitted	23
3.1 I Specification of the novel food ingredient	23
3.2 II Effects of the production procedure applied to the food ingredient	24
3.3 III History of the organism used as the source of the food ingredient	25
3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient	26
3.5 X Information from previous human exposure to the food ingredient or its source	27
3.6 XI Information on the nutritional value on the food ingredient	27
3.7 XII Microbiological information on the food ingredient	28
3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient	28
Appendices	
Literature	29
The Committee	32
Summary dossier	34

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De aanvrager Enzymotec Ltd heeft een veiligheidsdossier samengesteld van een nieuw voedsel ingrediënt met fytosterolesters genaamd CardiaBeatTM. Ook bevat het product bepaalde bestanddelen van plantaardige vetten, voornamelijk di- en triacylglycerolen. De firma vraagt toestemming om CardiaBeat op de Europese markt te brengen als ingrediënt van bepaalde levensmiddelen. Het dossier met alle productinformatie is voorgelegd aan de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen. Het nieuwe ingrediënt wordt bereid met behulp van standaardtechnieken uit commercieel beschikbare preparaten met fytosterolen (en fytostanolen) en plantaardige oliën. De kwaliteit van het product lijkt gewaarborgd.

De verschillende bestanddelen van CardiaBeat maken al lang deel uit van onze dagelijkse voeding, al dan niet kunstmatig toegevoegd. De commissie stelt vast dat de fytosterolen^a van CardiaBeat identiek zijn aan die van reeds toegelaten fytosterolenmengsels. De mate waarin de fytosterolen veresterd zijn, of de exacte samenstelling van de vetzuurcomponenten van deze esters, is niet vastgelegd in Europese wetgeving; de enige voorwaarde is dat deze geproduceerd zijn met behulp van voor levensmiddelen geschikte plantaardige[#] oliën. Voor de toepassingen die de aanvrager voor het nieuwe ingrediënt voorstelt, zal de dagelijkse inname van diacylglycerolen van dezelfde orde van grootte zijn als de hoeveelheid die men met de gewone voeding binnenkrijgt (via natuurlijke vetten en toegevoegde emulgatoren). De commissie concludeert dat CardiaBeat vanuit het oogpunt van voedselveiligheid niet wezenlijk verschilt van de gebruikte uitgangsmaterialen.

De aanvrager beperkt de toepassing tot die categorieën levensmiddelen die binnen de Europese Unie reeds zijn goedgekeurd voor verrijking met fytosterolen. Dit is vastgelegd in verschillende Europese toelatingsvergunningen. Daarnaast zal het nieuwe ingrediënt in voedingssupplementen worden verwerkt. Formeel valt deze laatste toepassing niet onder de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EC) 258/97 omdat supplementen met fytosterolen reeds voor 15 mei 1997 op de Europese markt waren.

De commissie concludeert dat CardiaBeat geschikt is voor menselijke consumptie. De diacylglycerolcomponent van CardiaBeat brengt bij het voorgestelde gebruik geen bezwaren met zich mee vanuit veiligheidsoverwegingen. Het nieuwe ingrediënt kan veilig worden toegepast mits de dagelijkse geconsumeerde hoeveelheid fytosterolen niet meer is dan 3 gram. Voorschriften inzake gebruik en etikettering zoals vastgelegd in Verordening 608/2004 moeten worden nageleefd. Zolang niet overtuigend is gebleken uit wetenschappelijk onderzoek dat chronische blootstelling geen aanleiding tot bezorgdheid geeft, blijft de commissie aandringen op beheersmaatregelen om inname van fytosterolen

^a Fytosterolen, fytostanolen, fytosterolesters en fytostanolesters vormen een groep van equivalente verbindingen, die in dit rapport kortweg worden aangeduid met fytosterolen tenzij de verschillende bestanddelen expliciet aan de orde komen.

[#] In Bijlage II van de toelatingsvergunningen (EC04a – EC04e) is het als volgt gedefinieerd: Fytosterolen en fytostanolen zijn sterolen, respectievelijk stanolen, die uit planten zijn geëxtraheerd en als vrije sterolen en stanolen of veresterd met vetzuren van levensmiddelenkwaliteit kunnen worden aangeboden.

boven het geadviseerde niveau van 3 gram per dag tegen te gaan. Zij beveelt aan om levensmiddelen met toegevoegde fytosterolen te voorzien van de tekst dat deze producten niet in combinatie met fytosterolsupplementen gebruikt moeten worden.

1 Inleiding

Op 4 mei 2005 vroeg de minister van VWS het oordeel van de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen, hierna te noemen 'de commissie', over de veiligheid voor de consument van het nieuwe product met fytosterolesters genaamd CardiaBeat™. Gezien de afwijkende samenstelling van de vetbestanddelen in vergelijking met bestaande fytosterolpreparaten heeft de firma Enzymotec Ltd toestemming voor marktintroductie gevraagd, volgens Verordening 258/97 van het Europese Parlement en de Raad inzake nieuwe voedingsmiddelen (EC97). Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV), van het Agentschap College ter beoordeling van geneesmiddelen, heeft het rapport van de veiligheidsbeoordeling van CardiaBeat opgesteld. Dit rapport is getoetst door de commissie.

De beoordelingsprocedure is als volgt verlopen. BNV oordeelde dat de informatie in het oorspronkelijke dossier, waarin de veiligheid van het nieuwe product wordt geëvalueerd, op een aantal punten te kort schoot. BNV heeft op 18 augustus 2005 een herziene versie van het dossier ontvangen (Enz05). Dit is op 15 september voor het eerst kort besproken met de commissie. Hierna volgde een meer uitvoerige bespreking op 3 november waarin de commissie concludeerde dat de aanvrager voldoende informatie heeft verstrekt. In haar eerste vergadering van 2006, op 9 februari, stemde de commissie in met het beoordelingsrapport waarin haar bevindingen zijn weergegeven.

2 Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De firma Enzymotec Ltd is de producent van het nieuwe ingrediënt. De aanvrager namens de firma is Iris Meiri-Bendek van de afdeling Regulatory Affairs, 5 Hataasia St., Ramat Gavriel Industrial Park, Migdal HaEmeq, Israël 23106.

2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt

In deze aanvraag gaat het om voedselingrediënten die naast fytosterolen, fytostanolen en hun veresterde vormen^b, ook andere oliebestanddelen kunnen bevatten. De aanvrager wil dit type ingrediënten onder de naam CardiaBeatTM op de Europese markt brengen en verhandelen. Deze producten zullen door levensmiddelenfabrikanten worden toegepast in voedings supplementen en in allerlei soorten (eind)producten die binnen de Europese Unie zijn goedgekeurd voor verrijking met fytosterolen.

Fytosterolen zijn plantaardige stoffen. Aan fytosterolen verwante verbindingen zijn de fytostanolen ('verzadigde fytosterolen'). Door hun structurele gelijkenis met cholesterol hinderen zij de (her)opname van cholesterol door het lichaam wat leidt tot verlaging van de bloedcholesterolconcentratie. Deze verbindingen kunnen ook gekoppeld zijn aan vetzuren, zogeheten fytosterolesters en fytostanolesters, die een vergelijkbare cholesterolverlagende werking hebben.

2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling

Volgens de aanvrager valt het nieuwe product onder categorie f van de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EC97). Dit zijn voedingsmiddelen en voedselingrediënten waarop een weinig gebruikt productieprocédé is toegepast, voor zover dit procédé wijzigingen in de samenstelling of de structuur van de voedingsmiddelen of voedselingrediënten veroorzaakt die significant zijn voor hun voedingswaarde, hun metabolisme of hun gehalte aan ongewenste stoffen. In deel I van de Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a) worden zes klassen nieuwe voedingsmiddelen onderscheiden om de veiligheidsbeoordeling te vergemakkelijken. De aanvrager deelt het nieuwe product in klasse 6 in waartoe voedingsmiddelen en voedselingrediënten behoren die volgens een nieuw procédé zijn geproduceerd. Het nieuwe product is afkomstig van bronnen die binnen de Europese Gemeenschap al eerder voor de voeding zijn gebruikt.

De commissie heeft kennis genomen van de argumenten waarop de aanvrager deze indeling baseert. Gezien de afwijkende samenstelling van het nieuwe voedingsmiddel voor wat betreft de doelbewust aanwezige bijproducten in vergelijking met verschillende

^b Fytosterolen, fytostanolen, fytosterolesters en fytostanolesters vormen een groep van equivalente verbindingen, die in dit rapport kortweg worden aangeduid met fytosterolen tenzij de verschillende bestanddelen expliciet aan de orde komen.

reeds toegelaten fytosterolingrediënten^c, heeft de aanvrager gekozen voor een autorisatieprocedure. De commissie verwijst naar paragraaf 3.1 en 3.2 voor een toelichting inzake de technische aspecten. Volledigheidshalve merkt zij op dat de classificatie niet van invloed is op de veiligheidsbeoordeling; de thema's die de commissie heeft geëvalueerd zijn gelijk aan die voor nieuwe producten uit klasse 1 of klasse 2 (eenvoudig of complex mengsel van chemische stoffen, of complex voedingsmiddel, afkomstig van bronnen die binnen de Europese Gemeenschap al eerder voor de voeding zijn gebruikt).

2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt

De aanvrager heeft de informatie die essentieel is voor de beoordeling van de geschiktheid voor de consumptie van het voedselingrediënt gestructureerd volgens onderstaande thema's die zijn voorgeschreven in Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a):

- I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt
- II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt
- III Achtergrondinformatie voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen
- IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt
- X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron
- XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt
- XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt
- XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

De aanvrager bespreekt op overzichtelijke wijze elk van deze thema's. Het dossier bevat voldoende informatie om de veiligheid van het nieuwe ingrediënt te kunnen beoordelen.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

De oorspronkelijke samenvatting van het dossier is aan de lidstaten toegestuurd conform artikel 6, lid 2, van de Europese Verordening 258/97 (EC97). De aanvrager heeft de productnaam gewijzigd nadat het dossier officieel was ingediend (Enz05, Enz05a). Een hierop aangepaste versie van de samenvatting is in tweede instantie verstrekt aan het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen en als bijlage toegevoegd aan dit rapport, zie pagina's 34-50.

^c Het ingrediënt met fytosterolen en fytosterolesters dat de firma ADM (Archer Daniels Midland Company) verhandelt (EC04a), bevat ten hoogste 10 % aan totaal mono-, di- en triacylglycerolen. De commissie verwijst hiervoor naar haar in 2002 verschenen rapport 'Fytosterolen (2)' (CBG05).

2.6 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Etikettering dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2000/13/EG (EC00) en artikel 8 van Verordening 258/97 (EC97). Daarnaast moet het voldoen aan Verordening 608/2004 inzake de etikettering van voedingsmiddelen en voedselingrediënten met toegevoegde fytosterolen, fytosterolesters, fytostanolen en/of fytostanolesters (EC04). Het etiketteringsvoorstel wordt in Nederland in het Regulier Overleg Warenwet besproken en wordt daarom niet beoordeeld in dit advies.

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt

Het gaat in deze aanvraag om een complex mengsel van plantaardige stoffen. De aanvrager specificeert het nieuwe ingrediënt als volgt (gehalten zijn uitgedrukt in gewichtsprocenten):

- Fytosterolen en fytostanolen 10 – 60 %, waarvan >80 % aanwezig is in de vorm van fytosterolesters en fytostanolesters^d
- Vrije vetzuren (uitgedrukt als oliezuur) < 2 %
- Transvetzuren < 2 %
- Monoacylglycerolen < 10 %
- Diacylglycerolen < 25 %
- Triacylglycerolen vormen de restfractie ('balance')

De aanvrager definieert het nieuwe ingrediënt als een mengsel van twee componenten, te weten een oliefractie, die bestaat uit verschillende mono-, di- en triacylglycerolen, en een fytosterolfraction. Deze laatste fractie bestaat uit verschillende fytosterolen en fytostanolen met het hoogste gehalte aan β -sitosterol. Daarnaast kunnen campesterol, stigmasterol en β -sitostanol een aanzienlijk deel uitmaken van het product. Campestanol, brassicasterol en andere sterolen/stanolen komen in geringe hoeveelheden voor. De hiervoor genoemde fytosterolen en fytostanolen zijn voor het overgrote deel gekoppeld aan vetzuren door middel van verestering (zie paragraaf 3.2 voor meer informatie). Vanwege productietechnische redenen bevat het nieuwe product restanten onveresterde (vrije) fytosterolen en fytostanolen.

Van diacylglycerolen bestaan twee stereoisomere vormen, te weten 1,3-diacylglycerol en 1,2-diacylglycerol (hetzelfde als 2,3-diacylglycerol). De veresteringsreactie leidt tot geringe verschuivingen in de verhouding van deze diacylglycerolen in het nieuwe product ten opzichte van de olie die als bron van vetzuren is gebruikt (details zijn beschreven in de vertrouwelijke dossierinformatie).

Het karakteristieke van het nieuwe product betreft niet de synthese van de fytosterolesters zelf maar de wijze van opzuiveren. De gevormde fytosterolesters worden namelijk niet gescheiden van de overgebleven vetcomponenten (triacylglycerolen) en bijproducten (mono- en diacylglycerolen), zie paragraaf 3.2. Gezien de levensmiddelenkwaliteit van het uitgangsmateriaal en het soort productieproces in combinatie met de specifieke toepassingen, acht de aanvrager het niet noodzakelijk om deze componenten uit het product te verwijderen. De aanvrager constateert dat deze technische kwestie niet expliciet aan de orde wordt gesteld in de Europese beschikkingen of rapporten van de veiligheidsbeoordeling van reeds toegelaten fytosterolingrediënten. Vanuit het oogpunt van voedselveiligheid heeft de commissie er geen bezwaar tegen dat

^d Eén gram fytosterolen/fytostanolen komt overeen met 1,6 – 1,8 gram fytosterolen/fytostanolen in veresterde vorm, afhankelijk van de vetzuursamenstelling van de plantaardige olie die bij de verestering is gebruikt.

mono-, di- en triacylglycerolen onderdeel van de wisselende samenstelling uitmaken. Dit is in paragraaf 3.5 en 3.8 verder toegelicht.

De aanvrager houdt doelbewust de productspecificatie zo breed mogelijk om verschillende levensmiddelenfabrikanten optimaal te kunnen bedienen. De exacte samenstelling van het nieuwe ingrediënt hangt af van het gebruikte uitgangsmateriaal, zie voor meer informatie paragraaf 3.2. Zo wordt de keuze van de plantaardige olie, als bron van vetzuren, afgestemd op het soort levensmiddel waarin CardiaBeat zal worden verwerkt. De aanvrager illustreert aan de hand van samenstellingsgegevens van producten die relatief veel of weinig veresterde fytosterolen bevatten, dat de samenstelling per producttype redelijk consistent is. Hiervoor werden individuele analyseresultaten van drie productiepartijen van één type product (*high grade*) en vier productiepartijen van een ander type product (*low grade*) verstrekt.

De commissie erkent dat er geen minimum gehalte aan fytosterolen/fytostanolen (of esters hiervan) is voorgeschreven voor de reeds toegelaten ingrediënten, mits deze zijn geïsoleerd uit voor levensmiddelen geschikte plantaardige oliën. Voor de individuele fytosterolen/fytostanolen zijn alleen bovengrenzen vastgelegd; individuele gehalten kunnen aanzienlijk variëren als gevolg van verschillen in bronmateriaal. De commissie stelt vast dat in dit opzicht CardiaBeat voldoet aan Europese eisen zoals gedefinieerd in Bijlage II van de beschikkingen van de Europese Commissie inzake fytosterolen (EC04a - EC04e).

Het dossier bevat de chemische karakteristieken van het nieuwe product, maar geen beschrijving van de analytische methoden waarmee de verschillende bestanddelen worden geïdentificeerd. De commissie neemt aan dat hiervoor gevalideerde standaardtechnieken zijn gebruikt (EC04a t/m EC04e: Bijlage II).

De commissie merkt op dat sinds de herfst van 2005 de producent Enzymotec in het bezit is van een GMP goedkeuring (*Good Manufacturing Practice*, goede productiepraktijken) waarvoor onder andere een operationeel systeem voor kwaliteitsbeheersing (HACCP) vereist is. De kwaliteit van het product lijkt daardoor gewaarborgd.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingsrediënt

Het nieuwe ingrediënt wordt bereid uit grondstoffen van levensmiddelenkwaliteit. De aanvrager selecteert een commercieel verkrijgbaar preparaat met fytosterolen (en fytostanolen) in combinatie met een plantaardige olie als bron van triacylglycerolen. Deze grondstoffen worden gemengd en voor de veresteringsreactie wordt een gangbare katalysator in de vet- en olie-industrie toegevoegd. Tijdens de reactie wordt een vetzuurketen verplaatst van een triacylglycerol naar een fytosterol/fytostanol molecuul. De aanvrager meldt dat het ruwe product na de veresteringsstap wordt gezuiverd volgens traditionele processen zoals toegepast in de levensmiddelenindustrie. Niet alleen wordt de katalysator verwijderd, ook kleurstoffen, en ongewenste geur- en smaakstoffen worden eruit gehaald. Tot deze laatste categorie behoren ook de vrijgekomen vetzuren. Tot slot

worden één of meerdere geschikte antioxidanten, die in de EU zijn toegelaten als levensmiddelenadditief, toegevoegd.

Om te illustreren dat ongewenste reactieproducten voldoende zijn geëlimineerd, vermeldt de aanvrager van zeven productiepartijen het gehalte vrije vetzuren (< 2 %) en de peroxidewaarde. Deze laatste kwam in zes gevallen uit onder de 0,5 meq/kg dat aangeeft dat er nauwelijks primaire en secundaire oxidatieproducten aanwezig zijn (de specificatie vermeldt een bovenwaarde van 5 meq/kg).

Het dossier vermeldt dat het product stabiel is indien het wordt bewaard bij kamertemperatuur. Uit analyseresultaten van twee representatieve productiepartijen, die gedurende acht weken bij een matig verhoogde temperatuur werden opgeslagen, blijkt dat de kwaliteit behouden blijft. Volgens de aanvrager leiden temperaturen die bij bakken en braden worden gebruikt niet tot substantiële veranderingen in de productsamenstelling.

De aanvrager koopt reeds toegelaten ingrediënten met fytosterolen (en fytostanolen) in. Deze preparaten zijn meestal afkomstig van zaadoliën, bijvoorbeeld sojabonolie. Fytosterolen verkregen uit naaldhoutpulp ('wood-source') zijn ook toegelaten. De commissie stelt vast dat door het productieproces de onderlinge verhouding van de verschillende fytosterolen (en fytostanolen) aanwezig in dit uitgangsmateriaal niet wordt gewijzigd. Evenzo is de vetzuursamenstelling^e van het nieuwe product niet wezenlijk anders dan die van de gebruikte plantaardige olie. De aanvrager heeft dit met analyseresultaten onderbouwd. Het procédé heeft geen consequenties voor de belangrijkste voedingsstoffen (vetzuren) en fytosterolen. De commissie concludeert dat er vanuit het oogpunt van voedselveiligheid geen wezenlijke verschillen zijn met de uitgangsmaterialen.

De aanvrager is zich ervan bewust dat de gehalten aan mogelijk aanwezige milieuverontreinigingen in de uitgangsmaterialen moeten voldoen aan de normen in Verordening 466/2001 tot vaststelling van maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen. Dit wordt bevestigd door de analyseresultaten van zware metalen, pesticiden en verschillende andere verontreinigingen van een aantal representatieve uitgangsmaterialen die in het dossier zijn opgenomen. Dioxinen en furanen waren niet detecteerbaar. Daarnaast heeft de aanvrager de afwezigheid van zware metalen waaronder kwik, cadmium, arseen en lood aangetoond in vier productiepartijen van het nieuwe ingrediënt. De commissie meent dat de hierbij gehanteerde detectiegrenzen voldoende laag zijn.

De commissie maakt de kanttekening dat de stabiliteitsgegevens beperkt zijn onderbouwd. Zij gaat er echter vanuit dat voor het nieuwe product de normale criteria voor houdbaarheid en kwaliteit van oliën en vetten worden nageleefd.

De commissie concludeert dat nieuwe product geen verontreinigingen bevat die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

^e De gebruikte plantaardige oliën bevatten ten hoogste 1 % transvetzuren van het totaal aan vetzuren.

3.3 III Achtergrondinformatie over de voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen

Het uitgangsmateriaal (commercieel verkrijgbare preparaten met fytosterolen/fytostanolen en plantaardige oliën) is afkomstig van traditionele of genetisch gemodificeerde plantaardige gewassen. De commissie bevestigt dat de traditionele plantaardige bronnen veilig zijn voor menselijke consumptie en wereldwijd worden toegepast in de in de voeding- en olie-industrie. De commissie heeft geen bezwaar tegen het gebruik van olie afkomstig van genetisch gemodificeerde gewassen, mits deze oliën zijn goedgekeurd voor menselijke consumptie via een autorisatie of notificatieprocedure binnen de EU.

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt

De aanvrager stelt voor om het nieuwe ingrediënt toe te voegen aan levensmiddelen die behoren tot de productcategorieën die reeds zijn toegelaten op de Europese markt (EC04a t/m EC04e). Dit betreft gele vetsmeersels, slasauzen, producten op basis van melk, producten op basis van gefermenteerde melk (bijvoorbeeld yoghurt), vruchtendranken op basis van melk, sojadranken, kaasachtige producten en kruidensauzen. Daarnaast zal het nieuwe ingrediënt in voedingssupplementen worden verwerkt. De aanvrager heeft formeel gelijk als hij stelt dat deze laatst genoemde toepassing reeds is toegestaan. Supplementen met fytosterolen waren voor 15 mei 1997 op de Europese markt en vallen daarom niet onder de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EC97).

De commissie concludeert dat het gebruik van CardiaBeat zich beperkt tot die levensmiddelen die reeds met fytosterolen verrijkt mogen worden (zie ook de samenvatting van het dossier op pagina 34 van dit advies). De beschrijvingen van de eindproducten in het dossier voldoen aan de beschrijvingen van bedoelde producten in Bijlage I van de verschillende Europese toelatingsvergunningen (EC04a t/m EC04e). De commissie stelt vast dat supplementen met fytosterolen als hoofdbestanddeel niet in Nederland op de markt zijn, maar wel bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk. De Engelse autoriteiten hebben bevestigd dat deze supplementen een geschiedenis van gebruik voor mei 1997 hebben. Het dossier bevat geen informatie over de voorgestelde hoeveelheden fytosterolen die als supplement op de markt zullen komen en consumptiegegevens van dergelijke producten ontbreken. Het is onbekend welke bevolkingsgroep, en in welke mate, gebruik maakt van fytosterolsupplementen.

Uit de verstrekte informatie blijkt dat de aanvrager zich bewust is van de geldende eisen ten aanzien van portieverpakking en etikettering van voedingsmiddelen met toegevoegde fytosterolen. Verordening 608/2004 (EC04) verplicht de producenten op het etiket te vermelden dat het product uitsluitend bedoeld is voor mensen die hun bloedcholesterolgehalte willen verlagen en dat consumptie van meer dan 3 gram fytosterolen per dag moet worden vermeden. In combinatie met de uitgebreide etiketteringsvoorschriften die zijn vastgelegd in de supplementenrichtlijn 2002/46/EC (EC02), is de consument volgens de aanvrager voldoende geïnformeerd om overconsumptie te voorkomen. De commissie is het hiermee niet eens omdat sommige

cholesterol-bewuste consumenten de neiging kunnen hebben om meer dan de aanbevolen hoeveelheid fytosterolbevattende producten te gaan gebruiken. Zij meent dat aanvullende beheersmaatregelen nodig zijn om te garanderen dat het gecombineerde gebruik van supplementen en verrijkte levensmiddelen de 3 gram fytosterolen per dag niet zal overschrijden.

De oliefractie van CardiaBeat zal een overeenkomstige hoeveelheid vet van de beoogde levensmiddelen gaan vervangen waardoor de totale vetinname niet zal veranderen. Voor wat betreft de diacylglycerolen zal de inname ten hoogste 7,5 gram bedragen bij een maximale dagelijkse hoeveelheid van 3 gram fytosterolen (en ten hoogste 3 gram voor monoacylglycerolen). Aangezien dit is berekend voor een preparaat met 10 % fytosterolen en 25 % diacylglycerolen (zie paragraaf 3.1) is de commissie het eens met de aanvrager dat de diacylglycerolinname in de praktijk veelal lager zal zijn.

3.5 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedsel ingrediënt of zijn bron

Fytosterolen zijn natuurlijke componenten, aanwezig in allerlei plantaardige producten. In Europa wordt normaliter met de gewone voeding 0,2 gram fytosterolen per dag ingenomen. Bij vegetariërs is dit 1,5 á 2 maal meer. De commissie stelt vast dat in grootschalige mensgebonden onderzoeken van de laatste decennia met fytosterolen geen klinisch relevante ongewenste bijwerkingen zijn waargenomen. De afgelopen jaren zijn er steeds meer producten met toegevoegde fytosterolen beschikbaar gekomen op de Europese markt^f. Voor zover bekend bij de commissie, zijn er ook bij het huidige gebruiksniveau van 1,0 tot 3,0 gram fytosterolen per dag geen klinisch relevante ongewenste bijwerkingen gerapporteerd (CBG05, EFSA05, Kat03, Kri05).

De aanvrager vermeldt dat diacylglycerolen en monoacylglycerolen van nature aanwezig zijn in plantaardige en dierlijke oliën. Daarnaast zijn monoacylglycerolen en diacylglycerolen toegestaan als voedseladditieven (emulgatoren) zoals vastgelegd in de Europese Richtlijn 95/2/EC betreffende levensmiddelenadditieven. De consument krijgt hierdoor met de dagelijkse voeding in totaal zo'n 1-10 gram diacylglycerolen binnen. De commissie concludeert dat de dagelijks inname van diacylglycerolen, in de toepassingen die de aanvrager voor het nieuwe ingrediënt voorstelt, vergelijkbaar is met de gezamenlijke inname via natuurlijke vetten en toegevoegde emulgatoren. Uit resultaten van beschikbare mensgebonden onderzoeken blijkt dat een dergelijke verdubbeling van de dagelijkse inname van diacylglycerolen geen nadelige effecten op de gezondheid heeft (GR02, EFSA04).

^f Producten met fytostanolen en fytostanolesters waren reeds voor 1997 beschikbaar en zijn daarmee geen nieuwe voedingsmiddelen volgens de Verordening (EC) 258/97. De commissie verwijst naar haar advies inzake Fytostanolesters, gepubliceerd onder nummer 1999/5VNV, Gezondheidsraad, Den Haag.

3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt

De aanvrager beschrijft de overeenkomst met reeds toegelaten fytosterolpreparaten en licht toe dat verrijking met CardiaBeat geen noemenswaardige gevolgen heeft voor het totale vetgehalte van de eindproducten.

De commissie concludeert dat de voedingswaarde van het nieuwe product niet verschilt van de uitgangsmaterialen in de gekozen verhoudingen.

3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt

De aanvrager heeft de aanwezigheid van een aantal ongewenste micro-organismen bepaald (schimmels, gisten, coliformen, *Salmonella* en *Staphylococcus aureus*). Het dossier bevat de analyseresultaten van vier productiepartijen van het nieuwe ingrediënt. De commissie concludeert dat het product voldoet aan de normen voor voedselveiligheid.

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

Het dossier bevat een zestal wetenschappelijke rapporten inzake fytosterolen, fytostanolen en hun esters die zijn opgesteld in de periode 2000 - 2003 door het Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding van de Europese Commissie of door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid. Deze rapporten bevestigen volgens de aanvrager de veiligheid van fytosterolen en verwante verbindingen.

De commissie beoordeelde zelf al eerder de veiligheid van fytosterolen, zie referentie CBG05 voor een overzicht. Zij heeft hierbij de rapporten van het Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding die in 2002 zijn verschenen over verhoogde inname van fytosterolen in beschouwing genomen (SCF02, SCF02a). De commissie meent dat voor wat betreft de fytosterolen het nieuwe ingrediënt identiek is aan de gebruikte bronnen. Zij is het eens met de aanvrager dat, vanuit toxicologisch oogpunt, deze component van CardiaBeat niet nieuw is. De commissie plaatst wel enkele kanttekeningen. Zij brengt onder de aandacht dat het niet is uitgesloten dat sommige cholesterol-bewuste consumenten meer dan de aanbevolen hoeveelheid fytosterolverrijkte producten gaan gebruiken. De Nederlandse deskundigencommissie wil hier nogmaals het belang benadrukken van aanvullend onderzoek naar mogelijke langetermijneffecten van blootstelling aan verhoogde niveaus aan fytosterolen (en fytostanolen). Dit punt werd ook door het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding in 2002 naar voren gebracht (SCF02). De commissie is niet op de hoogte van initiatieven ten aanzien van onderzoek naar effecten van chronische blootstelling.

De aanvrager verwijst naar de conclusie van de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA04) dat een nieuwe olie van plantaardige herkomst die voor tenminste 80 % uit diacylglycerolen bestaat veilig is voor menselijke consumptie. De Nederlandse deskundigencommissie refereert aan haar eigen veiligheidsbeoordeling van deze olie waarbij zij een veilige bovengrens voor mensen heeft vastgesteld van 2 gram diacylglycerolie per kg lichaamsgewicht per dag (GR02). De commissie concludeert dat

het maximum van 7,5 gram diacylglycerolen per dag die met CardiaBeat zal worden ingenomen geen risico voor de volksgezondheid met zich mee brengt.

Executive summary

The applicant, Enzymotec Ltd, has compiled a safety dossier for a novel food ingredient containing phytosterol esters, known as CardiaBeat™. The product also contains certain components of vegetable fats, principally diacylglycerols and triacylglycerols. The company has requested approval for CardiaBeat to be placed on the European market as an ingredient of certain foodstuffs. The dossier containing full product information has been submitted to the Committee on Safety Assessment of Novel Foods. The novel ingredient is prepared, using standard techniques, from commercially available preparations incorporating phytosterols (and phytostanols) and vegetable oils. The quality of the product appears to have been safeguarded.

The various ingredients of CardiaBeat have been present in our daily diet for many years, either naturally or in the form of artificial additives. The Committee has determined that the phytosterols^a contained in CardiaBeat are identical to those in phytosterol mixtures that have already been admitted to the market. Neither the extent to which the phytosterols have been esterified, nor the exact composition of the fatty acid moiety of these esters, has been set down in European legislation. The only condition is that these have been produced with food grade vegetable[#] oils. With regard to the applications proposed by the applicant for the novel ingredient, the daily intake of diacylglycerols will be of the same order of magnitude as the amount ingested by people as part of their normal diet (via natural fats and added emulsifying agents). The Committee concludes that, from the point of view of food safety, CardiaBeat is not fundamentally different from the starting materials used.

The applicant has restricted application to the categories of foodstuffs that have already been approved, within the European Union, for enrichment with phytosterols. This has been set down in various European Commission decisions. The novel ingredient will also be incorporated into food supplements. In formal terms, the latter application does not come under the novel food regulation (EC) 258/97. This is because supplements containing phytosterols were already present on the European market prior to 15 May 1997.

The Committee concludes that CardiaBeat is suitable for human consumption. There are no objections on safety grounds with regard to the diacylglycerol component of CardiaBeat, when used as described in the proposal. The novel ingredient can be safely used provided that the daily consumption of phytosterols does not exceed 3 grams. There must be compliance with regulations concerning use and labelling, as embodied in Regulation 608/2004. In the absence of convincing evidence from scientific research that chronic exposure gives no cause for concern, the Committee continues to insist on risk management measures to counter a phytosterol intake in excess of the recommended

^a Phytosterols, phytostanols, phytosterol esters, and phytostanol esters make up a group of equivalent compounds, simply referred to in this report as phytosterols, unless specific reference is made to the various ingredients.

[#] The definition in Annex 2 of the decisions of the European Commission (EC04a – EC04e) is: Phytosterols and phytostanols are sterols and stanols that are extracted from plants and may be presented as free sterols and stanols or esterified with food grade fatty acids.

level of 3 grams per day. It recommends that foodstuffs with added phytosterols be furnished with a statement that these products should not be used in combination with phytosterol supplements.

1 Introduction

On 4 May 2005, the Minister of Health, Welfare and Sport requested the advice of the Committee on Safety Assessment of Novel Foods, hereafter referred to as 'the Committee', concerning the safety to consumers of a novel product incorporating phytosterol esters, known as CardiaBeat™. In view of the fact that the composition of the fat components differs from that of current phytosterol preparations, Enzymotec Ltd has requested permission for market introduction, in accordance with Regulation 258/97 of the European Parliament and of the Council, regarding novel foods (EC97). The Novel Foods Unit (NFU) of the Medicines Evaluation Board Agency, drew up the report on the safety assessment of CardiaBeat. This report has been reviewed by the Committee.

Details of the assessment procedure are given below. The NFU expressed the view that the information in the original dossier, in which the safety of the novel product is evaluated, was inadequate in a number of areas. NFU received a revised version of the document on 18 August 2005 (Enz05). This was first discussed, in brief, by the Committee on 15 September. This was followed by a more comprehensive discussion on 3 November, in which the Committee concluded that the applicant had supplied sufficient information. At its first meeting of 2006, on 9 February, the Committee concurred with the assessment report setting out its findings.

2 Completeness and accuracy of the dossier

2.1 Administrative details

Enzymotec Ltd is the producer of the novel ingredient. The applicant representing the company is Iris Meiri-Bendek of the department of Regulatory Affairs, 5 Hataasia St., Ramat Gavriel Industrial Park, Migdal HaEmeq, Israel 23106.

2.2 General description of the food ingredient

This application concerns food ingredients that, in addition to phytosterols, phytostanols and their esterified forms^b, contain other oil components. The applicant wants to place ingredients of this type on the European market under the name CardiaBeatTM. These novel products will be used by food producers in food supplements and in all types of (end)products that have been approved, within the European Union, for enrichment with phytosterols.

Phytosterols are plant substances. The phytostanols ('saturated phytosterols') are related to the phytosterols. Due to their structural similarity to cholesterol, they impede the uptake (or re-uptake) of cholesterol by the body. This leads to a reduction in blood cholesterol concentration. These compounds can also be linked to fatty acids, so-called phytosterol esters and phytostanol esters, which have a comparable cholesterol-lowering effect.

2.3 Classification of the food ingredient for assessment

According to the applicant, the novel product falls into category f of the novel food regulation (EC97). This comprises foods and food ingredients to which has been applied a production process not currently used, where that process gives rise to significant changes in the composition or structure of the foods or food ingredients which affect their nutritional value, metabolism or level of undesirable substances. In Part I, section 4, of the Commission Recommendation 97/618 (EC97a) six classes of novel foods have been identified to facilitate safety and nutritional evaluation. The applicant takes the view that the novel product belongs to class 6 'Foods produced using a novel process'. The source of the novel product has a history of food use in the European Community.

The Committee has examined the arguments on which the applicant based this classification. The planned presence of by-products in the novel food means that its

^b Phytosterols, phytostanols, phytosterol esters, and phytostanol esters make up a group of equivalent compounds, simply referred to in this report as phytosterols, unless specific reference is made to the various ingredients

composition differs from that of various phytosterol ingredients^c that have already been admitted to the market. In view of this fact, the applicant has opted for a full authorisation procedure. For an explanation of the technical aspects, the Committee refers the reader to sections 3.1 and 3.2. In the interests of completeness, it notes that the classification has no influence on the safety assessment. The themes evaluated by the Committee are the same as those for novel products in classes 1 or 2 (simple or complex mixtures of chemical substances, or complex foodstuffs, derived from sources previously used for foods within the European Community).

2.4 Collection of information regarding the food ingredient

The applicant specified the information that is essential for a safety assessment of consumption of the novel ingredient in accordance with the themes prescribed in Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a).

- I Specification of the novel food ingredient
- II Effect of the production process applied to the food ingredient
- III History of the organism used as the source of the food ingredient
- IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient
- X Information from previous human exposure to the food ingredient or its source
- XI Nutritional information on the food ingredient
- XII Microbiological information on the food ingredient
- XIII Toxicological information on the food ingredient

The applicant presents a well-organised discussion of each of these topics. The dossier contains sufficient information for an assessment of the safety of the novel food ingredient to be carried out.

2.5 Summary provided by the applicant

The dossier's original summary has been sent to the member states, as required under Article 6, paragraph 2 of European Regulation 258/97 (EC97). The applicant amended the product name after the dossier had officially been submitted (Enz05, Enz05a). A new version of the summary, taking this modification into account, was subsequently submitted to the Dutch Novel Foods unit. This version has been enclosed in this report in the form of an appendix, see pages 33-50.

^c The ingredient containing phytosterols and phytosterol esters traded by the ADM company (Archer Daniels Midland Company) (EC04a), contains no more than 10 % in terms of total monoacylglycerols, diacylglycerols and triacylglycerols. For further details, the Committee refers the reader to the report that it published in 2002, entitled 'Phytosterols (2)' (CBG05).

2.6 The applicant's labelling proposal

Labelling should conform to Directive 2001/13/EC (EC00) and Article 8 of Regulation 258/97 (EC97). In addition, it must comply with Regulation 608/2004 concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols, phytosterol esters, phytostanols and/or phytostanol esters (EC04). The labelling proposal is discussed in the Netherlands in the context of the Regular Consultations on the Commodity Act and is not therefore assessed by the Committee.

3 Interpretation and evaluation of the data submitted

3.1 I Specification of the novel food ingredient

This application concerns a complex mixture of plant substances. The applicant specifies the novel ingredient as follows (contents are expressed as percentages by weight):

- Phytosterols and phytosterols 10 – 60 %, of which >80 % is present in the form of phytosterol esters and phytosterols esters^d
- Free fatty acids (expressed as oleic acid) < 2 %
- Trans fatty acids < 2 %
- Monoacylglycerols < 10 %
- Diacylglycerols < 25 %
- Triacylglycerols make up the balance

The applicant defines the novel ingredient as a mixture of two components, namely an oil fraction (consisting of various monoacylglycerols, diacylglycerols and triacylglycerols) and a phytosterol fraction. The latter fraction consists of various phytosterols and phytosterols, and the highest concentration of β -sitosterol. Campesterol, stigmasterol and β -sitosterol may also make up a substantial part of the product. Campestanol, brassicasterol and other sterols/stanol are present at low concentrations. The above-mentioned phytosterols and phytosterols are largely linked to fatty acids by means of esterification (see section 3.2 for more information). For technical reasons connected to production, the novel product contains residues of unesterified (free) phytosterols and phytosterols.

Diacylglycerols have two stereoisomeric forms, namely 1,3-diacylglycerol and 1,2-diacylglycerol (the same as 2,3-diacylglycerol). The esterification reaction leads to slight shifts in the ratio of these diacylglycerols in the novel product relative to the oil that was used as a source of fatty acids (details are contained in the confidential dossier).

The distinctive feature of this novel product is not the synthesis of the phytosterol esters as such, but the purification method used. This is because the synthesized phytosterol esters are not separated from the remaining fat components (triacylglycerols) and by-products (monoacylglycerols and diacylglycerols), see section 3.2. Given the food quality of the starting material and the type of production process used, in combination with the specific applications involved, the applicant takes the view that it is not necessary to remove these components from the product. The applicant observes that this technical issue is not explicitly dealt with in the European Commission decisions or reports associated with the safety assessments of phytosterol ingredients that have already been authorised on the market. From the point of view of food safety, the Committee has no objection to the fact that monoacylglycerols, diacylglycerols and triacylglycerols make up part of the variable composition. This issue is further explained in sections 3.5 and 3.8.

^d One gram of phytosterols/phytosterols corresponds to 1.6 – 1.8 grams of phytosterols/phytosterols in esterified form, dependent on the fatty acid composition of the vegetable oil that was used for the esterification.

The applicant has deliberately kept the product specification as broad as possible, to best meet the needs of various food producers. The exact composition of the novel ingredient depends on the starting material used. See section 3.2 for further details. The type of vegetable oil selected as a source of fatty acids is therefore tailored to the type of food into which CardiaBeat is to be incorporated. Using data on the composition of products which either contain relatively large amounts of esterified phytosterols or very small amounts, the applicant has shown that the composition per product type is reasonably consistent. In support of this, the applicant provided individual sets of analysis results for three production lots of one type of product (high grade) and four production lots of another type of product (low grade).

The Committee acknowledges that no minimum levels for phytosterols/phytosterols (or their esters) have been specified for the ingredients that have already been authorised on the market, provided that these substances were obtained from vegetable oils that are suitable for use in foodstuffs. Upper levels only have been established for each of the individual phytosterols/phytosterols. The actual content of these components may vary considerably, as a result of differences in the source materials used. The Committee has found that, in this respect, CardiaBeat meets the European requirements as defined in Appendix II of the Commission Decisions regarding phytosterols (EC04a - EC04e).

Although the dossier contains details of the chemical characteristics of the novel product, there is no description of the analytical methods used to identify the various components. The Committee assumes that validated standard techniques were used for this purpose (EC04a to EC04e: Appendix II).

The Committee notes that the production company Enzymotec has held a GMP (Good Manufacturing Practice) certificate since the autumn of 2005. One requirement for such certification is an operational system for quality control (HACCP). In view of this, the quality of the product appears to have been safeguarded.

3.2 II Effects of the production procedure applied to the food ingredient

The novel ingredient is prepared from food-grade raw materials. The applicant selects a commercially available preparation of phytosterols (and phytosterols) in combination with a vegetable oil as a source of triacylglycerols. Once these raw materials have been mixed together, a catalyst commonly used in the fat and oil industry is added to promote the esterification reaction. During the reaction, a fatty acid chain is transferred from a triacylglycerol molecule to a phytosterol/phytosterol molecule. The applicant states that, following the esterification step, the crude product is purified using common processes used in the food industry. In addition to removing the catalyst, this includes bleaching and deodorisation. The latter purification step also eliminates the fatty acids released. Finally, one or more suitable (authorised in the EU for use as food additives) antioxidants are added.

In order to demonstrate that any undesirable reaction products have been adequately eliminated, the applicant has supplied data on the levels of free fatty acids (< 2 %) and the peroxide value in seven production lots. In six cases, the latter value was less than 0.5

meq/kg, which indicates that virtually no primary or secondary oxidation products are present (the specification cites an upper value of 5 meq/kg).

The dossier states that the product is stable when stored at room temperature. The results obtained from an analysis of two representative production lots that were stored at a slightly elevated temperature for eight weeks show that there is no loss of quality. According to the applicant, the temperatures used for deep frying do not lead to substantial changes in product composition.

The applicant purchases phytosterol and phytostanol-containing ingredients that have already been authorised on the market. These preparations are mainly derived from seed oils, such as soybean oil. Wood-source phytosterols, extracted from tall oil of coniferous trees, have also been authorised. The Committee has determined that the relative ratio of the various phytosterols (and phytostanols) in the starting material does not change as a result of the production process. Similarly, the fatty acid composition^e of the novel product is not fundamentally different from that of the vegetable oil used. The applicant has provided analysis results which demonstrate that this is in fact the case. The manufacturing process has no effect on the major nutrients (fatty acids) and phytosterols. The Committee concludes that, from the point of view of food safety, there are no fundamental differences relative to the starting materials used.

The applicant is aware that the levels of any environmental contaminants that may be present in the starting materials must comply with the standards set out in Regulation 466/2001, which sets maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. The dossier contains confirmation of this, in the form of analysis results for the levels of heavy metals, pesticides and various other contaminants in a number of representative starting materials. There were no detectable levels of dioxins or furans. The applicant has also analysed samples from four production lots of the novel ingredient and has shown them to be free of various heavy metals, such as mercury, cadmium, arsenic and lead. The Committee takes the view that the detection limits used in this case are sufficiently low.

The Committee commented that the evidence provided in support of the stability data was relatively limited. It assumes, however, that the novel product will comply with the normal shelf-life and quality criteria for oils and fats.

The Committee concludes that the novel product contains no contaminants that are harmful to public health.

3.3 III History of the organism used as the source of the food ingredient

The starting material (commercially available preparations containing phytosterols/phytostanols and vegetable oils) is derived from traditional or genetically modified vegetable crops. The Committee confirms that the traditional vegetable sources are safe for human consumption, and that these are used throughout the world in the food and oil industries. The Committee has no objection to the use of oil derived from

^e Of the total amount of fatty acids in the vegetable oils used, no more than 1% are trans fatty acids.

genetically modified crops, provided that these oils have been approved for human consumption via an authorisation or notification procedure within the EU.

3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient

The applicant proposes that the novel ingredient be added to foodstuffs belonging to product categories that have already authorised on the European market (EC04a to EC04e). This involves yellow fat spreads, salad dressings, milk-type products, products based on fermented milk (such as yoghurt), milk-based fruit drinks, soya drinks, cheese-type products, and spicy sauces. The novel ingredient will also be incorporated into food supplements. The applicant is formally correct in asserting that the latter application does not require authorisation. This is because supplements containing phytosterols were already available on the European market prior to 15 May 1997 and do not, therefore, fall within the scope of the novel food regulation (EC97).

The Committee concludes that the use of CardiaBeat is restricted to those foodstuffs for which enrichment with phytosterols is permitted (see also the summary of the dossier on page 34 of this advisory report). The descriptions of the end products contained in the dossier comply with the descriptions of the products in question in Appendix I of the various European Commission decisions (EC04a to EC04e). The Committee has determined that while supplements containing phytosterols as the main ingredient are not available on the Dutch market, they have already been introduced to the market in the United Kingdom, for example. The British authorities have confirmed that these supplements have a history of use that commenced prior to May 1997. The dossier contains no information about the proposed amounts of phytosterols to be marketed as supplements, nor indeed is there any consumption data pertaining to the use of similar products. Issues such as which population group will use phytosterol supplements and the extent to which they will do so have yet to be determined.

The information provided shows that the applicant is aware of the current requirements regarding the packaging of foods into portions, portions sizes and labelling of foodstuffs with added phytosterols. Regulation 608/2004 (EC04) requires that producers include a statement on the label to the effect that the product is intended exclusively for those who wish to reduce their blood cholesterol level, and that people should avoid consuming more than 3 grams of phytosterols per day. The applicant takes the view that this, in conjunction with the extensive labelling rules set out in food supplement Directive 2002/46/EC (EC02), means that consumers have been sufficiently well informed to avoid over-consumption. The Committee does not concur with this view, since some cholesterol-conscious consumers tend to use more than the recommended quantity of phytosterol-containing products. It feels that supplementary control measures are needed, to guarantee that anyone using both supplements and enriched foodstuffs does not exceed the 3-gram daily limit for phytosterols.

CardiaBeat's oil fraction will replace a corresponding amount of fat in the foodstuffs in question, which means that there will be no increase in total fat intake. With regard to diacylglycerols, daily intake will not exceed 7.5 grams in people who achieve the upper

intake level of 3 grams of phytosterols (and no more than 3 grams in the case of monoacylglycerols). In view of the fact that this was calculated for a preparation consisting of 10 % phytosterols and 25 % diacylglycerols (see section 3.1), the Committee concurs with the applicant that the diacylglycerol intake will usually be lower in practice.

3.5 X Information from previous human exposure to the food ingredient or its source

Phytosterols are natural components, which are present in all sorts of vegetable products. In Europe, consumers ingest 0.2 grams of phytosterols per day as part of their normal diet. Vegetarians consume one-and-a-half to twice this amount. The Committee has determined that various large-scale studies conducted during the past ten or twenty years have investigated the effects of phytosterols in human subjects. In none of these studies were any clinically relevant adverse effects observed. In recent years, increasing numbers of products containing added phytosterols have become available on the European market^f. As far as the Committee is aware, no clinically relevant adverse effects have been reported in conjunction with the current usage level of 1.0 to 3.0 grams of phytosterols per day (CBG05, EFSA05, Kat03, Kri05).

The applicant states that diacylglycerols and monoacylglycerols are naturally present in animal and vegetable oils. In addition, monoacylglycerols and diacylglycerols have been approved for use as food additives (emulsifying agents), as set out in Directive 95/2/EC, which deals with food additives. As a result, consumers have a total intake of around 1-10 grams of diacylglycerols, as part of their daily diet. The Committee concludes that the daily intake of diacylglycerols, in the applications proposed by the applicant for the novel ingredient, is comparable to the joint intake via natural fats and added emulsifying agents. The results of available studies on human subjects show that such a doubling of the daily intake of diacylglycerols has no adverse effects on health (GR02, EFSA04).

3.6 XI Nutritional information on the food ingredient

The applicant describes the correspondence with phytosterol preparations that have already been authorised on the market, adding that enrichment with CardiaBeat has no appreciable implications for the total fat content of the end products.

The Committee concludes that, for the ratios selected, the nutritional value of the novel product is no different from that of the starting materials.

^f Products containing phytosterols and phytosterol esters were available prior to 1997. Accordingly, they do not constitute novel foods within the meaning of Regulation (EC) 258/97. The Committee refers the reader to its advisory report concerning phytosterol esters, which was published as number 1999/5VNV, The Health Council of the Netherlands, The Hague.

3.7 XII Microbiological information on the food ingredient

The applicant has tested for the presence of a number of undesirable microorganisms (moulds, yeasts, coliforms, *Salmonella* and *Staphylococcus aureus*). The dossier contains the analysis results for four production lots of the novel ingredient.

The Committee concludes that the product complies with food safety standards.

3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient

The dossier contains six scientific reports concerning phytosterols, phytostanols and their esters, which were drawn up in the period from 2000 to 2003 by the European Commission's Scientific Committee on Food or by the European Food Safety Authority. The applicant takes the view that these reports confirm the safety of phytosterols and related compounds.

The Dutch expert committee has itself previously assessed the safety of phytosterols, see reference CBG05 for a list of reports in question. In this context, it has considered the reports published by the Scientific Committee on Food in 2002, concerning the elevated intake of phytosterols (SCF02, SCF02a). In terms of phytosterols, the Committee concludes that the novel ingredient is identical to the sources used. It concurs with the applicant's view that, from the toxicological point of view, this component of CardiaBeat is nothing new. However, the Committee would like to add a few comments. It would like to point out that the possibility cannot be excluded that some cholesterol-conscious consumers will use more than the recommended amount of phytosterol-fortified products. The Dutch expert committee would like to take this opportunity to emphasise, once again, the importance of additional research into the possible long-term effects of exposure to elevated levels of phytosterols (and phytostanols). This point was raised by the European Commission's Scientific Committee on Food in 2002 (SCF02). The Committee is not aware of any initiatives concerning research into the effects of chronic exposure.

The applicant makes reference to the European Food Safety Authority's conclusion (EFSA04) that a novel oil of vegetable origin, at least 80% of which consists of diacylglycerols, is fit for human consumption. The Dutch expert committee refers to its own safety assessment of this oil, in which it set a safe upper intake level for humans of 2 grams of diacylglycerol oil per kg of body weight per day (GR02). The Committee concludes that the maximum amount of 7.5 grams of diacylglycerols per day that will be ingested by those using CardiaBeat does not pose a risk to public health.

Literature/ Literatuur

- CBG05 Advisory reports of the Committee on Safety Assessments on Novel Foods (www.novel-foods.nl, search under Assessments). Publications of the Health Council of The Netherlands, The Hague:
- Fytostanolesters, publicatienummer 1999/5VNV (only in Dutch).
 - Fytosterolen / Phytosterols, 15 May 2001, publication no. 2001/01VNV.
 - Genotoxiciteit van fytosterol(esters) / Genotoxicity of phytosterol(esters), 13 December 2001, publication no. 2001/02VNV.
 - Fytosterolen (2) / Phytosterols (2), 13 December 2001, publication no. 2001/04VNV.
 - Fytosterolen (3) / Phytosterols (3), 13 February 2003, publication no. 2003/01VNV.
- Publications of the Novel Food Unit, Medicines Evaluation Board, The Hague:
- Fytosterolen (4) / Phytosterols (4), 1 July 2005, publication no. 2005-02BNV.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- EC02 Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Official Journal of the European Communities 2002; L183: 51 – 57.
- Richtlijn 2002/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 10 juni 2002 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake voedingssupplementen. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 2002; L183: 51 – 57.
- EC04 Commission Regulation (EC) No 608/2004 of 31 March 2004 concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols, phytosterol esters, phytostanols and/or phytostanol esters. Official Journal of the European Communities 2004; L97: 44 – 45.
- Verordening (EG) nr. 608/2004 van de Commissie van 31 maart 2004 inzake de etikettering van voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten met toegevoegde fytosterolen, fytosterolesters, fytostanolen en/of fytostanolesters. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; L97; 44 – 45.
- EC04a 2004/333/EC: Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, salad dressings, milk type products, fermented milk type products, soya drinks and cheese type products with added phytosterols/phytostanols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities 2004; L105: 40 – 42.
- (2004/333/EG: Beschikking van de Commissie van 31 maart 2004 tot verlening van een

vergunning voor het in de handel brengen van gele vetsmeersels, slasauzen, producten op basis van melk, producten op basis van gefermenteerde melk, sojadranken en kaasachtige producten met toegevoegde fytosterolen/fytostanolen als nieuwe voedingsmiddelen of nieuwe voedselingrediënten krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; L105: 40 – 42)

- EC04b 2004/334/EC: Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, milk type products, yoghurt type products, and spicy sauces with added phytosterols/phytostanols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities 2004; L105: 43 – 45.
(2004/334/EG: Beschikking van de Commissie van 31 maart 2004 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van gele vetsmeersels, melkachtige producten, yoghurtachtige producten en kruidensauzen met toegevoegde fytosterolen/fytostanolen als nieuwe voedingsmiddelen of nieuwe voedselingrediënten krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; L105: 43 – 45)
- EC04c 2004/335/EC: Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of milk type products and yoghurt type products with added phytosterol esters as novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities 2004; L105: 46 – 48.
(2004/335/EG: Beschikking van de Commissie van 31 maart 2004 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van melk- en yoghurtachtige producten met toegevoegde fytosterolesters als nieuwe voedselingrediënten krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; L105: 46 -48)
- EC04d 2004/336/EC: Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, milk based fruit drinks, yoghurt type products and cheese type products with added phytosterols/phytostanols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities 2004; L105: 49 – 51.
(2004/336/EG: Beschikking van de Commissie van 31 maart 2004 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van gele vetsmeersels, vruchtendranken op basis van melk, yoghurtachtige producten en kaasachtige producten met toegevoegde fytosterolen/fytostanolen als nieuwe voedingsmiddelen of nieuwe voedselingrediënten krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; L105: 49 -51)
- EC04e 2004/845/EC: Commission Decision of 12 November 2004 on authorising the placing on the market of milk based beverages with added phytosterols/phytostanols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Communities 2004; L366: 14 – 16.
(2004/845/EG: Beschikking van de Commissie van 12 november 2004 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van dranken op basis van melk met toegevoegde fytosterolen/fytostanolen als nieuwe voedingsmiddelen of nieuwe voedselingrediënten krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2004; L366: 14 – 16)
- EFSA04 Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to an application to market Enova oil as a novel food in the EU. European Food safety Authority, 2 December 2004,
http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/752/opinion_enova_oil-08-02-051.pdf

- EFSA05 Opinion of the NDA Panel related to two scientific publications concerning aspects of serum levels of phytosterols. European Food safety Authority, adopted 21 April 2005, http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/950/nda_op_ej211_phytosterol_en1.pdf
- Enz05 Application for the approval of CardiaBeatTM. Enzymotec Ltd, Israel, August 8, 2005 (This dossier replaced the one originally submitted in April 2005)
- Enz05a Letter to dr. van der Heide of the ministry of Health, Welfare and Sports concerning the change of trade name. Enzymotec Ltd, Israel, May 18, 2005.
- GR02 Health Council of the Netherlands: Committee on the Safety Assessment of Novel Foods. 'Diacylglycerol oil'. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/07VNV, see <http://www.cbg-meb.nl/nl/docs/nwvoeding/diacylglycerololie.pdf> (Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen. Diacylglycerololie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr. 2002/07VNV)
- Kat03 Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels, Mayo Clin Proc 2005; 78: 965-978.
- Kri05 Kritchevsky and Chen, Phytosterols – health benefits and potential concerns: a review, Nutrition Research 25 2005; 25: 413-428.
- SCF02 General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of elevated levels of phytosterols from multi dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene (opinion expressed on 26 september 2002). Brussels, Scientific Committee on Food of the EU, 2002.
- SCF02a Opinion of the Scientific Committee on Food on a report on Post Launch Monitoring of “yellow fat spreads with added phytosterol-esters” (expressed on 26 september 2002). Brussels, Scientific Committee on Food of the EU, 2002.

The Committee/ De commissie

- Prof. dr GJ Mulder, *voorzitter / chairman*
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden
professor emeritus toxicology, Leiden University
- Prof. dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
hoogleraar dermatologie/allergologie; UMC Utrecht
professor of dermatology/allergology; University Medical Centre Utrecht
- Ir EJ Kok
toxicoloog; RIKILT Instituut voor Voedselveiligheid, Wageningen
toxicologist; RIKILT, Institute of Food Safety, Wageningen
- Dr CF van Kreijl
moleculair-bioloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
molecular biologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr P van der Laan
emeritus hoogleraar statistiek; Technische Universiteit Eindhoven
professor emeritus of statistics; Technical University Eindhoven
- Dr FM Nagengast
gastro-enteroloog; UMC St Radboud, Nijmegen
gastro-enterologist; University Medical Centre St Radboud, Nijmegen
- Dr ir JMA 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
- Prof. dr ir G Schaafsma
hoogleraar voeding; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of nutrition; Wageningen University and Research Centre
- Dr GJA Speijers
toxicoloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
toxicologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr WJ Stiekema
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre
- Dr JW Tas, *adviseur / advisor*
Ministerie van VWS, Den Haag
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- Prof. dr WM de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Dr RA Woutersen
toxicoloog, toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
toxicologist, toxicologic pathologist; TNO Quality of Life, Zeist

- Dr CMA van Rossum, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG, Den Haag
Novel Foods Unit, Medicines Evaluation Board, The Hague
- Dr M Rutgers, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG, Den Haag
Novel Foods Unit, Medicines Evaluation Board, The Hague

APPLICATION FOR THE APPROVAL OF CARDIABEAT™

Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients

SUMMARY DOCUMENT

NON-CONFIDENTIAL

Enzymotec Ltd.
P.O. Box 6, Migdal HaEmeq
Israel 23106

Summary Drafted

August 2005

APPLICATION FOR THE APPROVAL OF **CARDIABEAT™**

Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients

Table of Contents

	Page
GENERAL INTRODUCTION	1
I. SPECIFICATIONS OF CARDIABEAT™	3
II. EFFECT OF THE PRODUCTION PROCESS APPLIED TO CARDIABEAT™	4
III. HISTORY OF THE SOURCE ORGANISM(S)	5
IX. INTAKE/EXTENT OF USE OF CARDIABEAT™	6
X. INFORMATION FROM PREVIOUS HUMAN EXPOSURE TO CARDIABEAT™	8
XI. NUTRITIONAL INFORMATION ON CARDIABEAT™	9
XII. MICROBIOLOGICAL INFORMATION ON CARDIABEAT™	10
XIII. TOXICOLOGICAL INFORMATION ON CARDIABEAT™	11
EVALUATION AND CONCLUSION	12
REFERENCES	13
Table 1 Specifications of CardiaBeat™	3

APPLICATION FOR THE APPROVAL OF **CARDIABEAT™**

Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients

GENERAL INTRODUCTION

In accordance with Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients, Enzymotec is seeking Novel Food Approval for **CardiaBeat™**. **CardiaBeat™** is an ingredient that is rich in partial glycerides (mono- and di-glycerides) and phytosterol and phytostanol esters. The production of **CardiaBeat™** involves chemical esterification of a natural food-grade oil with phytosterol and phytostanols from a single source (e.g., soya or wood oil).

The resulting compositions of phytosterol-esters, phytostanol-esters, and tri-, di-, and monoglycerides are proposed for use in food supplements and in foods for which the addition of phytosterols and phytostanols (unesterified and esterified) is already permitted in the EU. These foods are covered in Commission Decisions 2004/333-336/EC. Several "full" Novel Food Approvals have been assigned for the use of a variety of phytosterols/phytostanols (unesterified and esterified) in a range of products and a generalised specification and definition for phytosterol/phytostanol products has now been adopted for all new phytosterol/phytostanol product approvals. This generalised specification describes the source phytosterols/phytostanols as follows:

"Phytosterols and phytostanols are sterols and stanols that are extracted from plants and may be presented as free sterols and stanols or esterified with food grade fatty acids". The methods of esterification are not specified, but typically involve the use of a chemical catalyst and either a fatty acid esters or an oil source. Mono-, di-, and triglycerides are clearly not a "novel" component of phytosterols/phytostanols or their esters. Their presence is accepted, but the key control is in the specification of the source free phytosterols/phytostanols. The actual specification of final esters can vary greatly depending on the oil source used etc., consequently there are none laid down in the legislation.

Because, in addition to phytosterol- and phytostanol-esters, **CardiaBeat™** contains significant amounts of tri-, di-, and monoglycerides, the UK Competent Authority held the view that these other constituents precluded the classification of **CardiaBeat™** as "Substantially Equivalent" to those phytosterols/phytostanols that are already approved, and that, instead, the production of **CardiaBeat™** was in harmony with the definition of a "Novel Process". Other Member States

Summary dossier/ Samenvatting dossier

have been less conclusive, so in the interests of administrative speed a full application is hereby made.

Article 1(2.) of EC 258/97 states that the regulation "...shall apply to the placing on the market within the Community of foods and food ingredients which have not hitherto been used for human consumption to a significant degree within the Community and which fall under the following categories... (f) foods and food ingredients to which has been applied a production process not currently used, where that process gives rise to significant changes in the composition or structure of the foods or food ingredients which affect their nutritional value, metabolism or level of undesirable substances. Section 4 of the Commission Recommendation 97/618/EC outlines recommendations made by the Scientific Committee on Food (SCF) pertaining to the "Scientific Classification of Novel Foods for the Assessment of Wholesomeness", which facilitates the safety and nutritional evaluation of a given novel food/food ingredient. Under these recommendations the production process for **CardiaBeaTM** would be classified as **Class 6 – Foods Produced Using a Novel Process...** the source of the NF has a history of food use in the community.

Summary dossier/ Samenvatting dossier

I. SPECIFICATIONS OF CARDIABEAT™

The specifications of **CardiaBeat™** are detailed in Table 1.

Chemical Component	Specification
Total Phytosterols (as free phytosterols)	10-60%, of which at least 80% are esterified
Partial Glycerides (mono- and di-glycerides)	0-35%
FFA	<2%
Triglycerides	Balance
Peroxide Value	<5
FA composition	Same as original oil
Trans fatty acids	<2%

Free phytosterols/phytosterols originate from plant-based sources. These source materials comply with the EU requirements defined in specifications laid down in Commission Decisions 333-336/2004/EC.

Food-grade oil sources are used as appropriate to application. Typically these match and replace existing fat present in the final food product itself.

II. EFFECT OF THE PRODUCTION PROCESS APPLIED TO CARDIABEAT™

The chemically-catalyzed manufacturing process used in the production of **CardiaBeat™** is used widely in the food industry in the synthesis of margarine and fat spreads, confectionary fats, bakery fats, and other fats used in various food applications. The plant sterol/stanol sources as well as the oil sources meet food-grade specifications and contaminants legislation requirements as defined in Commission Regulation 466/2001 (as amended), and are used widely in the production of foods and oils. All processing aids are approved for use in vegetable oil processing and approved antioxidants are added as appropriate in accordance with EU Directive 95/2/EC of Food Additives other than Colourings and Sweeteners (as amended).

The processing methods do not result in selective alterations in the phytosterols/phytosterols or fatty acid compositions, which are generally similar to the source phytosterols/phytosterols and the source oil, respectively.

The composition of **CardiaBeat™** with respect to phytosterol- and phytosterol-esters (by weight) depends on the initial amounts of phytosterols and phytosterols added; nevertheless, the objective is to produce a product which includes 10 to 60% phytosterols, of which at least 80% are esterified, and up to 35% partial glycerides. Batch results indicate that the levels of moisture and heavy metals in **CardiaBeat™** are well within the legislation requirements as defined in the Commission Regulation 466/2001 (as amended); furthermore, significant levels of pesticides, dioxins, and furans are not present in **CardiaBeat™**. Peroxide levels remain within specification (*i.e.*, <5%), even when **CardiaBeat™** is maintained at a temperature of 40°C for 8 weeks, thus attesting to the stability of **CardiaBeat™**.

III. HISTORY OF THE SOURCE ORGANISM(S)

Both free phytosterols/phytosterols and food-grade oils are sourced from either non-GM or approved GM sources. All source organisms are commonly used in the production of food and oil.

IX. INTAKE/EXTENT OF USE OF **CARDIABEAT™**

Enzymotec requests approval for the addition of **CardiaBeat™** in the products covered in Commission Decisions 2004/333-336/EC, namely:

- Yellow fat spreads, as defined by EU Regulation (EC) No 2991/94, excluding cooking and frying fats and spreads based on butter or other animal fat.
- Salad dressings including mayonnaise (in single portions).
- Milk type products such as semi skimmed and skimmed milk type products, possibly with the addition of fruits and /or cereals, fermented milk type products such as yoghurt, soya drinks, and cheese type products (fat content ≤ 12 g per 100 g), where the milk fat and/or protein has been partly or fully replaced by vegetable fat or protein.
- Spicy sauces (in single portions).
- Food Supplements as defined by EU Directive 2002/46/EC.

Yellow-fat spreads, milk type products (including milk-type fruit drinks, yoghurt-type products (fermented milk-type products) and spicy sauces were approved under Commission Decision 2004/334/EC. In addition, other applications for salad dressings, soya drinks and cheese-type products using the same phytosterol specifications as those for Decision 2004/334/EC have been approved under Commission Decision 2004/333/EC. Food Supplements containing phytosterols/phytosteranols are not considered "novel" in the EU, due to their availability on the market prior to May 1997.

Enzymotec is seeking approval for the use of **CardiaBeat™** in foods for which the addition of phytosterols/phytosteranols and/or their esters is already approved. Thus, approval of **CardiaBeat™** would not increase individual exposure to these plant sterols and stanols, as consumers seeking foods containing plant sterols and stanols would have an increased variety of brands, but not an increased variety of plant sterol/stanol containing foods.

The labelling of food products containing **CardiaBeat™** will be consistent with Commission Regulation (EC) No 608/2004 of 31 March 2004 concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols/phytosteranols and/or phytosterol-/phytosteranol-esters. Conformity with this regulation will ensure that consumers are aware of the recommended plant sterol/stanol intakes and that the product is intended for people who need to lower their blood cholesterol level. Food supplements containing phytosterols/phytosteranols will be labelled according to the labelling regulation set forth in Article 3 of EU Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2001 on the laws of the member states relating to food supplements. The additional labelling regulations for food supplements

Summary dossier/ Samenvatting dossier

containing **CardiaBeat™** would prevent the over-consumption of phytosterols and phytostanols in individuals consuming foods containing **CardiaBeat™** as an ingredient.

Food products containing **CardiaBeat™** will be packaged in such a way so as to contain a maximum of 3 g phytosterols/phytostanols for single portion items (salad dressings, spicy sauces) or a maximum of 1 g phytosterols/phytostanols for food items likely to be consumed up to 3 times per day. The phytosterol/phytostanol content of a container of beverages will not exceed 3 g. In addition, the glycerides component of **CardiaBeat™** will be labelled as fat, in accordance with the requirements of the Nutritional Labelling Directive (Council Directive 90/496/EEC, 1990).

The respective intakes of the other components (glycerides) of the final **CardiaBeat™** phytosterols/phytostanols esters ingredient are effectively controlled by the 3 g per day maximum free phytosterols/phytostanols limit described above. **CardiaBeat™** may replace part or all the fat content of the product. Therefore, there is no net effect on total fat or energy content as a result of **CardiaBeat™**; in addition, the intakes of partial glycerides will remain within the normal range of 1 to 10 g per day.

X. INFORMATION FROM PREVIOUS HUMAN EXPOSURE TO CARDIABEAT™

Phytosterols/phytosterols and their esters are naturally present in many oils. This issue has been discussed extensively in various SCF and European Food Safety Authority (EFSA) Opinions and resulted in several approvals in the EU. In addition, phytosterols/phytosterols as dietary supplements are also present on the market.

Mono- and diglycerides are a natural component of many oils. For example, the diglyceride content of soybean oil, cocoa butter, and fish oil is 1.2%, 1%, and 4 to 52%, respectively. In its *Opinion* on an application from ADM for approval of plant sterol-enriched foods (expressed on 4 April 2003) (SCF, 2003), the Scientific Committee on Foods noted “the plant sterols contain a number of other minor oil constituents, including mono-, di- and triglycerides...”.

Mono- and diglycerides (E471) are permitted as food additives at *quantum satis* for a variety of purposes under the “Miscellaneous Additives Directive” (EU Directive 95/2/EC).

The allergic potential for **CardiaBeat™** is equivalent to that of the phytosterol/phytosterols component and of the respective esterified oil. EU Directive 2000/13/EC (as amended) sets out these requirements.

XI. NUTRITIONAL INFORMATION ON CARDIABEAT™

The benefits of phytosterols/phytosteranols to people who wish to lower their cholesterol levels are well established.

XII. MICROBIOLOGICAL INFORMATION ON CARDIABEAT™

CardiaBeat™ is manufactured under Good Manufacturing procedures for the food ingredients industry; consequently, it has tightly controlled microbiological monitoring. Batch analyses of **CardiaBeat™** show that all microbiological counts are well within specifications.

XIII. TOXICOLOGICAL INFORMATION ON CARDIABEAT™

Numerous scientific opinions from the SCF and EFSA have endorsed the safety of phytosterols/ phytosteranols and their esters.

The intake of diglycerides arising from the consumption of **CardiaBeat™** is within the natural range present in the diet. In addition to this, mono- and diglycerides (E471) are approved food additives in the EU at *quantum satis*. The most recent review of the toxicology of diglycerides (and monoglycerides) is provided in the EFSA review of Enova oil, which contains at least 80% diacylglycerides, up to 20% triglycerides, up to 5% monoglycerides resulting in a mean predicted consumption of approximately 40+ and 10+ grams per person per day of diglycerides and monoglycerides, respectively. EFSA concluded Enova oil and conventional (triacylglycerol) oils of comparable fatty acid composition were nutritionally equivalent with respect to energy value and digestibility and did not affect the absorption of fat soluble vitamins in diets and that the product is safe for human consumption (EFSA, 2004).

EVALUATION AND CONCLUSION

The manufacturing process of **CardiaBeat™** results in the production of a product rich in both phytosterol/phytostanol-esters and partial glycerides. The role of phytosterols and phytostanols (and their esters) in the reduction of cholesterol levels in individuals with elevated cholesterol is well-established. Mono- and diglycerides are naturally present in many oils, and at particularly high levels in Enova oil. The safety of mono- and diglycerides is corroborated by the recent finding by EFSA (2004) that Enova oil is safe for human consumption, as well as the regulation of mono- and diglycerides (E471) as permitted food additives at *quantum satis* for a variety of purposes under the "Miscellaneous Additives Directive" (EU Directive 95/2/EC). From a technological perspective, diglycerides can assist in imparting, in the final product, beneficial properties such as emulsification, "mouthfeel" and textural improvements, depending on the source oil.

Approval is being sought for the use of **CardiaBeat™** in foods and food supplements in which the addition of phytosterols/phytostanols and/or their esters is already permitted; thus, consumers would not be at risk of over-consuming plant sterols/stanols, since they would simply be substituting one brand for another. Compliance with labelling regulations for foods and food supplements containing plant sterols/stanols and/or their esters, and portion packaging with regards to the 3 g/day dietary intake limit for free phytosterols/phytostanols would also safeguard against over-consumption of these ingredients.

Because **CardiaBeat™** is intended to replace all or part of the fat of a product, its use would not increase total fat consumption. Furthermore, the consumption of diglycerides and monoglycerides is effectively controlled within the normal range in the diet of 1 to 10 g per day. Batch analyses of **CardiaBeat™** demonstrate that heavy metals, pesticides, dioxins, furans, and microbial counts are all within specifications, and that the product is extremely stable, even when subjected to prolonged stress. Thus, exposure to undesirable substances with the intake of **CardiaBeat™** is highly unlikely.

REFERENCES

Commission Decision 2004/333/EC (2004). Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, salad dressings, milk type products, fermented milk type products, soya drinks and cheese type products with added phytosterols/phytosterols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Communities* **L105**(14/04/2004):40-42. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2004/l_105/l_10520040414en00400042.pdf.

Commission Decision 2004/334/EC (2004). Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, milk type products, yoghurt type products, and spicy sauces with added phytosterols/phytosterols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Communities* **L105**(14/04/2004):43-45. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2004/l_105/l_10520040414en00430045.pdf.

Commission Decision 2004/335/EC (2004). Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of milk type products and yoghurt type products with added phytosterol esters as novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Communities* **L105**(14/04/2004):46-48. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2004/l_105/l_10520040414en00460048.pdf.

Commission Decision 2004/336/EC (2004). Commission Decision of 31 March 2004 authorising the placing on the market of yellow fat spreads, milk based fruit drinks, yoghurt type products and cheese type products with added phytosterols/phytosterols as novel foods or novel food ingredients under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Communities* **L105**(14/04/2004):49-51. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2004/l_105/l_10520040414en00490051.pdf.

Commission Recommendation 97/618/EC (1997). 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 and of the Council. *Off J Eur Communities* **L253**(16/09/1997):1-36. Available from: http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&Iq=EN&numdoc=31997H0618&model=guichett.

Commission Regulation (EC) No 466/2001 of 8 March 2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Off J Eur Communities* **L77**(16/03/2001):49-51. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/l_077/l_07720010316en00010013.pdf

Commission Regulation (EC) No. 608/2004 (2004). Commission Regulation (EC) No 608/2004 of 31 March 2004 concerning the labelling of foods and food ingredients with added phytosterols, phytosterol esters, phytosterols and/or phytosterol esters. *Off J Eur Communities* **L97**(01/04/2004):44-45. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2004/l_097/l_09720040401en00440045.pdf.

Council Directive 90/496/EEC (1990). Council Directive 90/496/EEC of 24 September 1990 on nutrition labelling for foodstuffs. *Off J Eur Communities* **L 276** (06/10/1990): 40 - 44

Summary dossier/ Samenvatting dossier

EFSA (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to an application to market Enova oil as a novel food in the EU. (European Food Safety Authority Request N° EFSA-Q-2004-089). *EFSA J* **159**:1-19. Available from: http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/752/opinion_enova_oil-08-02-051.pdf.

EU Directive No. 95/2/EC (1995). European Parliament and Council Directive No. 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. *Off J Eur Communities* **L61**(18/03/1995):1-40 [Corrigendum: **L248**(14/10/1995):60]. Available from: http://europa.eu.int/servlet/portail/RenderServlet?search=DocNumber&lg=en&nb_docs=25&do_main=Legislation&coll=&in_force=NO&an_doc=1995&nu_doc=2&type_doc=Directive.

Amendments:

- EU Directive 96/85/EC (1996). Directive 96/85/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996 amending Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners. *Off J Eur Communities* **L86**(28/03/1997):4. Available from: http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=31996L0085&model=guichett.
- EU Directive 98/72/EC (1998). Directive 98/72/EC of the European Parliament and of the Council of 15 October 1998 amending Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners. *Off J Eur Communities* **L295**(04/11/1998):18-30 [Corrigendum; **L307**(17/11/1998):30]. Available from: http://europa.eu.int/servlet/portail/RenderServlet?search=DocNumber&lg=en&nb_docs=25&domain=Legislation&coll=&in_force=NO&an_doc=1998&nu_doc=72&type_doc=Directive.
- EU Directive 2001/5/EC (2001). Directive 2001/5/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2001 amending Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners. *Off J Eur Communities* **L55**(24/02/2001):59-61. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/l_055/l_05520010224en00590061.pdf.
- EU Directive 2003/52/EC (2003). Directive 2003/52/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003 amending Directive 95/2/EC as regards the conditions of use for a food additive E 425 konjac. *Off J Eur Communities* L178(17/07/2003):23. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2003/l_178/l_17820030717en00230023.pdf.
- EU Directive 2003/114/EC (2003). Directive 2003/114/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 amending Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners. *Off J Eur Communities* L24(29/01/2004):58-64. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2004/l_024/l_02420040129en00580064.pdf

Summary dossier/ Samenvatting dossier

EU Directive 2000/13/EC (2000). Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council of 20 March 2000 on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs. *Off J Eur Communities* **L109**(06/05/2000):29-42 [Corrigendum: **L124**(25/05/2000):66]. Available from: http://europa.eu.int/servlet/portail/RenderServlet?search=DocNumber&lg=en&nb_docs=25&do_main=Legislation&coll=&in_force=NO&an_doc=2000&nu_doc=13&type_doc=Directive.

EU Directive 2002/46/EC (2002). Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Off J Eur Communities* **L183**(12/07/2002):51-57. Available from: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2002/l_183/l_18320020712en00510057.pdf.

EU Regulation (EC) No. 258/97 (1997). Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. *Off J Eur Communities* **L43**(14/02/1997):1-6 [Corrigendums: **L173**(01/07/1997):102 & **L187**(20/07/1999):74]. Available from: http://europa.eu.int/servlet/portail/RenderServlet?search=DocNumber&lg=en&nb_docs=25&do_main=Legislation&coll=&in_force=NO&an_doc=1997&nu_doc=258&type_doc=Regulation

EU Regulation (EC) No. 2991/94 (1994). Council Regulation (EC) No 2991/94 of 5 December 1994 laying down standards for spreadable fats. *Off J Eur Communities* **L316**(09/12/1994):2-7 [Corrigendums: **L77**(06/04/1995):38, **L97**(18/04/1996):38, **L8**(11/01/1997):32]. Available from: http://europa.eu.int/servlet/portail/RenderServlet?search=DocNumber&lg=en&nb_docs=25&do_main=Legislation&coll=&in_force=NO&an_doc=1994&nu_doc=2991&type_doc=Regulation.

SCF (2003). *Opinion of the Scientific Committee on Food on an Application From ADM for Approval of Plant Sterol-Enriched Foods* (Expressed on 7 April 2003). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food, Brussels, SCF/CS/NF/DOS/23 ADD 2 Final. Available from: http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out192_en.pdf.