

Isomaltulose (2)

Isomaltulose (2)

Beoordeling van wezenlijke gelijkwaardigheid bij een kennisgeving (notificatie)
volgens de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe
voedsel ingrediënten

Assessment of substantial equivalence for a notification, 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. 2007-04BNV, Den Haag, 20 september 2007
No. 2007-04BNV, The Hague, September 20, 2007

Inleiding

Dit rapport is het verslag van de beoordeling van de wezenlijke gelijkwaardigheid van isomaltulose geproduceerd door de firma Mitsui Sugar Co Ltd met isomaltuloseproducten die al in de Europese Unie verhandeld mogen worden.

Isomaltulose is een structurele isomeer van sucrose (suiker). Beide verbindingen bestaan uit één glucose- en één fructosemolecuul, maar de chemische koppeling van deze moleculen verschilt. Isomaltulose is sinds april 2005 toegelaten op de Europese markt als nieuw voedselingrediënt voor gebruik in verscheidene levensmiddelen. Er zijn momenteel twee firma's met een handelsvergunning voor isomaltulose, te weten Cargill Incorporated¹ en Südzucker AG².

TNO Kwaliteit van Leven heeft namens de aanvrager in kwestie, de Japanse firma Mitsui Sugar Co Ltd, op 16 mei 2007 een dossier ingediend bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) met het voorstel voor een zogenoemde notificatie (kennisgeving), conform artikel 5 van de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en voedselingrediënten³. De aanvrager meent dat deze verkorte toelatingsprocedure van toepassing is omdat het isomaltulose wezenlijk gelijkwaardig zou zijn aan de reeds toegelaten isomaltuloseproducten voor wat betreft de samenstelling, gehalte aan ongewenste stoffen, voedingswaarde, metabolisme en beoogd gebruik. Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen heeft deze claim van wezenlijke gelijkwaardigheid wetenschappelijk getoetst. Dit bureau is onderdeel van het Agentschap ten behoeve van het CBG en adviseert de minister van VWS ten aanzien van de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen voert haar beoordelingen uit in nauwe samenspraak met de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen (Commissie VNV).

De Commissie VNV baseert haar oordeel zowel op de informatie in het notificatiedossier als op de informatie in de autorisatiedossiers van Cargill Incorporated en Südzucker AG. Ook heeft zij eerder de veiligheid van isomaltulose beoordeeld⁴. De beoordelingsprocedure is als volgt verlopen. De Commissie VNV heeft het dossier kort besproken in haar vergadering van 19 juni 2007. Op 30 juli 2007 heeft de aanvrager aanvullende informatie verstrekt over enkele onderdelen van het productieproces in antwoord op vragen van het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (dd 28 juni 2007). In de vergadering van 18 september 2007 heeft de Commissie VNV haar beoordeling afgerond en haar bevindingen zijn hieronder weergegeven.

Productspecificatie

De aanvrager meldt dat het isomaltulosegehalte van 85 partijen die sinds januari 2006 zijn geproduceerd met de merknaam Palatinose schommelt tussen de 99,3 en 99,7 % met een gemiddelde van 99,5 %. Hiermee voldoet het product aan de vereiste zuiverheid van minstens 98 % zoals vermeld in de handelsvergunningen van isomaltulose^{1, 2}.

Isomaltulose wordt gemaakt door chemische omvorming van sucrose met behulp van een enzym uit de bacterie *Protaminobacter rubrum*. *Protaminobacter rubrum* heeft geen ziekteverwekkende eigenschappen en kent een geschiedenis van gebruik in de EU sinds 1984, toen de zoetstof isomalt werd toegelaten (E-nummer 953). Bij de industriële bereiding van dit voedseladditief is isomaltulose een tussenproduct. De Commissie VNV is het eens

met de aanvrager dat dit een belangrijke ondersteuning is voor de veilige toepassing van het gebruikte enzympreparaat. Alle drie firma's, Mitsui Sugar, Cargill en Südzucker, gebruiken hetzelfde bacteriële enzym. De chemische technieken waarmee de bacterien worden bewerkt verschillen echter enigszins. Daarmee samenhangend verschilt ook de wijze waarop het gevormde isomaltulose wordt gezuiverd. Volgens de Commissie VNV blijven er geen chemische of biologische stoffen achter in Mitsui Sugars isomaltulose die schadelijk zijn voor de volksgezondheid. Zij concludeert daarom dat de verschillen in productieproces niet relevant zijn voor deze beoordeling.

Gehalte aan ongewenste stoffen

De aanvrager onderzoekt periodiek de geproduceerde partijen isomaltulose op ongewenste schadelijke bestanddelen. De productspecificatie van Mitsui Sugar vermeldt dat het totaal aan zware metalen (uitgedrukt als lood) ten hoogste 1 mg per kg is. Van arseen wordt afzonderlijk een lager limiet gespecificeerd (0,1 mg per kg). Deze detectiegrenzen die de aanvrager hanteert zijn volgens de Commissie VNV voldoende laag. Daarnaast wijst de commissie op de huidige handelsvergunningen^{1, 2} die vermelden dat isomaltulose ten hoogste 0,1 mg lood per kg mag bevatten (de aanvrager heeft het gehalte van lood niet afzonderlijk geanalyseerd).

De aanvrager beheerst de microbiologische risico's goed. Dit blijkt uit de grenswaarden die gespecificeerd zijn voor mogelijk aanwezige micro-organismen.

Relevant voor deze beoordeling is het feit dat de handelsvergunning die aan Cargill is verleend voor een belangrijk deel berust op toxicologische gegevens verkregen uit proefdieronderzoeken die zijn uitgevoerd met isomaltulose afkomstig van Mitsui Sugar en van Südzucker. De Engelse deskundigencommissie concludeerde indertijd dat de onderzochte isomaltuloseproducten en het isomaltulose geproduceerd door Cargill voldoende vergelijkbaar waren. De Commissie VNV was het hiermee eens⁴.

Beoogd gebruik

Levensmiddelenfabrikanten kunnen isomaltulose gebruiken als vervanging van suiker in verschillende productcategorieën zoals dranken, bakkerijproducten (graanproducten), maaltijdvervangers en zoetwaren. De Commissie VNV concludeert dat de toepassingen die de aanvrager voorstelt overeenkomen met het toegestane gebruik van de isomaltuloseproducten van Cargill en Südzucker. De commissie merkt op dat de producten waarin dit ingrediënt verwerkt mag worden niet in de handelsvergunningen van isomaltulose zijn gespecificeerd^{1, 2}. Wel refereert één van de overwegingen in beide vergunningen aan de voorgestelde toepassing die beschreven is de aanvraag.

Voedingswaarde en metabolisme

Conform artikel 3(4) van de Europese verordening 258/97 is informatie over voedingswaarde en metabolisme relevant voor een beoordeling van wezenlijke gelijkwaardigheid. In het geval van Mitsui Sugars isomaltulose meent de Commissie VNV dat, gezien de zuiverheid van het product, de voedingswaarde en het metabolisme gelijk zijn aan het al toegelaten isomaltulose.

Conclusie

Volgens de Commissie VNV heeft de aanvrager voldoende onderbouwd dat isomaltulose geen chemische of microbiologische verontreinigingen bevat. De kwaliteit van het product is gewaarborgd. De Commissie VNV stelt vast dat isomaltulose van de aanvrager Mitsui Sugar qua samenstelling gelijkwaardig is aan de eerder toegelaten isomaltuloseproducten van de firma's Cargill en Südzucker. Ook zal het 'nieuwe' product op dezelfde wijze worden gebruikt.

Samenvattend concludeert de Commissie VNV dat de isomaltuloseproducten wezenlijk gelijkwaardig zijn zoals bedoeld in artikel 3(4) van de verordening 259/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en voedselingsrediënten.

Referenties

1. 2005/457/EG: Beschikking van de Commissie van 4 april 2005 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van isomaltulose als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedselingsrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad.
(http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2005/l_160/l_16020050623nl00280030.pdf)
2. 2005/581/EG: Beschikking van de Commissie van 25 juli 2005 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van isomaltulose als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedselingsrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad.
(http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2005/l_199/l_19920050729nl00900091.pdf)
3. Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingsrediënten. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.
(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31997R0258:NL:HTML>)
4. Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen. Isomaltulose. Den Haag 2001; publicatie nr. 2004/01VNV.
(<http://www.cbg-meb.nl/nl/docs/nwvoeding/isomaltulose.pdf>)

English courtesy translation

Introduction

This report documents the assessment made of the substantial equivalence of isomaltulose manufactured by Mitsui Sugar Co Ltd with isomaltulose products that have already been approved for trading within the European Union.

Isomaltulose is a structural isomer of sucrose (sugar). Both compounds consist of one glucose molecule and one fructose molecule, but they differ in terms of the chemical bonds that link these molecules together. In April 2005, isomaltulose was admitted to the European market as a novel food ingredient for use in various foods. Two companies currently hold marketing authorisations for isomaltulose; these are Cargill Incorporated¹ and Südzucker AG².

Acting on behalf of the applicant in question (the Japanese company Mitsui Sugar Co Ltd), TNO Quality of Life submitted a dossier to the Medicines Evaluation Board (MEB) on 16 May 2007, together with a proposal for a notification in accordance with Article 5 of European Regulation 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients³. The applicant is of the view that a simplified procedure is appropriate because isomaltulose is substantially equivalent to the isomaltulose products that have already been admitted to the market, in terms of composition, level of undesirable substances, nutritional value, metabolism and intended use. The Novel Foods Unit has made a scientific assessment of this claim of substantial equivalence. The Unit, which is part of the Medicines Evaluation Board Agency (MEB Agency), advises the Minister of Health, Welfare and Sport regarding the safety of novel foods. The Novel Foods Unit performs its assessments in close consultation with the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee).

The VNV Committee bases its views on the data contained in the notification dossier and on the information in the authorisation dossiers supplied by Cargill Incorporated and Südzucker AG. In addition, the Committee has itself previously assessed the safety of isomaltulose⁴. Details of the assessment procedure are given below. The VNV Committee briefly discussed the dossier during its meeting of 19 June 2007. In response to questions from the Novel Foods Unit (dd. 28 June 2007), the applicant provided supplementary information concerning several parts of the production process on 30 July 2007. The VNV Committee completed its assessment when it met on 18 September 2007. Its findings are set out below.

Product specification

The applicant states that the isomaltulose concentration in 85 batches produced since January 2006, under the brand name of Palatinose, varies from 99.3 % to 99.7 %, with an average value of 99.5 %. This means that the product complies with the requisite purity of at least 98 %, as stated in the marketing authorisations for isomaltulose^{1, 2}.

Isomaltulose is produced by the chemical conversion of sucrose, which is mediated by an enzyme of the bacterium *Protaminobacter rubrum*. *Protaminobacter rubrum* is non-pathogenic and has been used in the EU since 1984, when isomalt (a sweetener) was

admitted to the European market (E-number 953). Isomaltulose is an intermediate product in the industrial preparation of this food additive. The VNV Committee concurs with the applicant that this is important evidence of the safety of the enzyme preparation used. All three companies, Mitsui Sugar, Cargill and Südzucker, use the same bacterial enzyme. However, there are some slight differences in the chemical techniques used to process the bacteria. This is reflected by differences in the methods used to purify the isomaltulose produced. The VNV Committee takes the view that Mitsui Sugars' isomaltulose retains no chemical or biological substances that are harmful to public health. For this reason, it concludes that the differences in the production processes are not relevant to this assessment.

Level of undesirable substances

The applicant regularly tests production batches of isomaltulose for the presence of any undesirable harmful components. Mitsui Sugar's product specification states that the total heavy metal content (expressed as lead) does not exceed 1 mg per kg. For arsenic, a lower limit is individually specified (0.1 mg per kg). According to the VNV Committee, these detection limits used by the applicant are sufficiently low. In addition, the Committee would like to draw attention to the current marketing authorisations^{1, 2}, which state that the lead content of isomaltulose must not exceed 0.1 mg per kg (the applicant has not carried out a separate analysis of the lead content).

Furthermore, the limit values specified for the potential presence of microorganisms indicate that the applicant is capable of dealing with the microbiological risks involved.

One fact concerning the marketing authorisation awarded to Cargill is of particular relevance to this assessment. The authorisation in question is largely based on toxicological data derived from studies in laboratory animals that were carried out using isomaltulose obtained from Mitsui Sugar and from Südzucker. At that time, the British expert committee concluded that the isomaltulose products being investigated and the isomaltulose produced by Cargill were sufficiently comparable. The VNV Committee concurred with this view⁴.

Intended use

Food producers can use isomaltulose as a replacement for sugar in various product categories such as drinks, confectionery products (cereal products), meal replacements and sweets. The VNV Committee concludes that the applications proposed by the applicant correspond with the permitted use of Cargill's and Südzucker's isomaltulose products. The Committee notes that the marketing authorisations for isomaltulose do not specify the products into which this ingredient may be incorporated^{1, 2}. Nevertheless, each of these authorisations contains a single recital referring to the proposed use described in the application.

Nutritional value and metabolism

As required under Article 3(4) of European Regulation 258/97, information about nutritional value and metabolism is relevant for an assessment of substantial equivalence. In the case of Mitsui Sugars' isomaltulose the VNV Committee feels that, in view of the purity of the

product, its nutritional value and metabolism are equal to the isomaltulose that has already been admitted to the market.

Conclusion

The VNV Committee takes the view that the applicant has adequately demonstrated that isomaltulose is free of chemical or microbiological contaminants. The quality of the product has been safeguarded. The VNV Committee has determined that, in terms of its composition, the isomaltulose produced by the applicant, Mitsui Sugar, is equivalent to the isomaltulose products manufactured by Cargill and Südzucker that have already been admitted to the market. The “novel” product will also be used in the same way.

In summary, the VNV Committee concludes that the isomaltulose products are substantially equivalent, within the meaning of Article 3(4) of Regulation 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients.

References

1. 2005/457/EC: Commission Decision of 4 April 2005 authorising the placing on the market of isomaltulose as a novel food or novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council.
(http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2005/l_160/l_16020050623en00280030.pdf)
2. 2005/581/EC: Commission Decision of 25 July 2005 authorising the placing on the market of isomaltulose as a novel food or novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council.
(http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2005/l_199/l_19920050729en00900091.pdf)
3. 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 1997; L 43 , 1-6.
(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31997R0258:EN:HTML>)
4. Health Council of the Netherlands. Committee on the Safety Assessment of Novel Foods. Isomaltulose. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/01VNV.
(<http://www.cbg-meb.nl/nl/docs/nwvoeding/isomaltulose.pdf>)