

Lycopen bevattend tomatenextract

Tomato extract with lycopene

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

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. 2008-01 BNV, Den Haag, 4 juni 2008
No. 2008-01 BNV, The Hague, 4 June 2008

Inhoudsopgave

Samenvatting en conclusies	4
1 Inleiding	6
1.1 Nederlands beoordelingsprocedure	6
1.2 Begripsbepaling	6
2 Volledigheid en juistheid van het dossier	8
2.1 Administratieve gegevens	8
2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt	8
2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling	8
2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt	8
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager	9
2.6 Overige beoordelingen	9
2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager	9
3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens	11
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt	11
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt	12
3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme	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	16
3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt	17
3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt	17
BIJLAGEN	
Literatuur	35
De commissie	38
Samenvatting van het dossier	39

Contents (English translation)

Executive summary	20
1 Introduction	21
1.1 Dutch assessment procedure	21
1.2 Definitions	
2 Completeness and accuracy of the dossier	23
2.1 Administrative details	23
2.2 General description of the food ingredient	23
2.3 Classification of the food ingredient for assessment	23
2.4 Collection of information regarding the food ingredient	23
2.5 Brief summary provided by the applicant	24
2.6 Other assessments	24
2.7 The applicant's labelling proposal	24
3 Interpretation and evaluation of the data submitted	26
3.1 I Specification of the novel food ingredient	26
3.2 II Effects of the production process applied to the food ingredient	27
3.3 III History of the organism used as the source of the food ingredient	28
3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient	28
3.5 X Information from previous human exposure to the food ingredient or its source	28
3.6 XI Nutritional information on the food ingredient	31
3.7 XII Microbiological information on the food ingredient	31
3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient	32
APPENDICES	
Literature	35
The Committee	38
Summary of the dossier	39

Samenvatting en conclusies

De aanvrager, de firma LycoRed, heeft een veiligheidsdossier samengesteld over een tomatenextract met 5 -15 % lycopen. De firma vraagt toestemming om dit tomatenextract op de Europese markt te brengen als ingrediënt van dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden. Het dossier met alle productinformatie is voorgelegd aan de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen.

De gebruikte tomaten zijn afkomstig van een speciaal tomatenras dat verkregen is door traditionele veredeling en hebben een lycopengehalte dat tweemaal hoger is dan dat van commercieel beschikbare tomaten. In het productieproces worden de tomatenbestanddelen eerst geconcentreerd tot een pulp waarna dit wordt geëxtraheerd. Hierbij worden gebruikelijke technieken uit de levensmiddelenindustrie toegepast. De kwaliteit en stabiliteit van het lycopen bevattend tomatenextract lijken gewaarborgd. De commissie concludeert dat het tomatenextract geen verontreinigingen bevat die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

Lycopen is een natuurlijk, plantaardig pigment dat verschillende soorten groente en fruit hun rode of oranje kleur geeft. Het behoort tot de groep van carotenoïden en is een normaal bestanddeel van onze dagelijkse voeding. Lycopen wordt door het menselijke lichaam geabsorbeerd op dezelfde wijze als andere carotenoïden en vetoplosbare vitamines. Lycopen zou functioneren als antioxidant waardoor het volgens de aanvrager gezondheidsbevorderende eigenschappen bezit. De commissie benadrukt dat zij de vermeende werkzaamheid niet heeft beoordeeld. Ook doet zij geen uitspraak over hoeveel lycopen mensen dagelijks nodig zouden hebben.

De belangrijkste voedselbron van lycopen zijn tomaten en bewerkte tomatenproducten waarvan de consumptie sterk fluctueert in Europa. Uit een aantal gepubliceerde voedselconsumptiemetingen concludeert de aanvrager dat inwoners van West-Europa dagelijks gemiddeld één tot enkele milligrammen lycopen uit natuurlijke bronnen binnenkrijgen. De commissie constateert dat een lycopeninname van 15 mg op één dag niet ongewoon is bij liefhebbers van tomatenproducten.

Het streven van de aanvrager is de lycopenstatus van patiënten die deels of volledig afhankelijk zijn van medische voeding op het niveau te brengen van dat van gezonde individuen. Om dit te bereiken zou de inname van lycopen via de dieetvoeding volgens de aanvrager ten minste 0,6 mg per dag moeten bedragen en ten hoogste 5 mg per dag, afhankelijk van de soort dieetvoeding en de behoefte van de patiënt. Dit komt overeen met ten hoogste 83 mg tomatenextract per dag voor het commerciële product met het laagste lycopengehalte, te weten 6 %. De commissie tekent aan dat het niet duidelijk is hoe de aanvrager er op toe ziet dat de inname van lycopen beperkt zal blijven tot 5 mg per dag.

Uit alle beschikbare onderzoeken met het lycopen bevattend tomatenextract, zowel toxicologische proefdieronderzoeken als uiteenlopende soorten mensgebonden onderzoeken, komen geen bijzonderheden naar voren die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling. Hoewel er alleen bacteriële mutatie testen zijn uitgevoerd, concludeert de commissie dat er ten aanzien van genotoxiciteit geen problemen zijn. De

veiligheidsmarge van 3200, gebaseerd op het 13 weken onderzoek bij ratten, is voldoende groot ten opzichte van de dagelijkse inname van ten hoogste 83 mg tomatenextract.

De commissie concludeert dat het lycopen bevattend tomatenextract veilig gebruikt kan worden als dagelijkse bron van lycopen in medische voeding in hoeveelheden zoals die normaliter met een gevarieerde dagelijkse voeding worden geconsumeerd.

1 Inleiding

1.1 Nederlands beoordelingsprocedure

Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV) van het Agentschap voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen adviseert de minister van VWS over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. Deze advisering is onderdeel van de Europese toelatingsprocedure voor nieuwe voedingsmiddelen die is vastgelegd in Verordening 258/97 (EC97). Dit rapport is het verslag van een zogenoemde eerste beoordeling volgens deze procedure, inzake de veiligheid voor de consument van het voedsel ingrediënt 'lycopen bevattend tomatenextract'.

Lycopen werd voor 15 mei 1997 toen de verordening in werking trad niet als ingrediënt in levensmiddelen toegepast. Om het tomatenextract als bron van lycopen te gebruiken in medische voeding heeft de firma LycoRed toestemming voor marktintroductie gevraagd conform de hierboven genoemde wetgeving. BNV heeft het rapport van de veiligheidsbeoordeling opgesteld. Dit rapport is getoetst door de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen, hierna te noemen 'de commissie'. De samenstelling van deze commissie is beschreven in één van de bijlagen van dit rapport.

Aan lycopen worden antioxidatieve eigenschappen toegeschreven die volgens de aanvrager ten grondslag liggen aan de veronderstelde gezondheidsbevorderende werking van lycopen. In het dossier worden in dit verband onder andere kanker, hart- en vaatziekten en UV-geïnduceerde huidschade genoemd. De commissie merkt met nadruk op dat evaluatie van de veronderstelde gezondheidsbevorderende werking geen onderdeel is van deze veiligheidsbeoordeling.

De beoordelingsprocedure is als volgt verlopen. Op 28 februari 2007 heeft BNV het dossier, waarin de veiligheid van het nieuwe product wordt geëvalueerd, ontvangen (Lyc07). De firma heeft een aantal onderdelen van het dossier nader toegelicht in antwoord op een brief met vragen van BNV van 31 oktober 2007 (Lyc07a). Dit betrof onder andere de specificatie van het tomatenextract, de lycopenanalyses, het brongewas, en de teststoffen die in de mensgebonden onderzoeken zijn gebruikt. Het dossier met aanvullende informatie is voor het eerst besproken in de plenaire vergadering van de commissie op 29 november 2007. De commissie vervolgde haar besprekingen in 2008, in vergaderingen op 22 februari en 20 maart. Op 28 maart 2008 beantwoordde de firma de brief van de commissie van 19 december 2007 over *Alternaria* mycotoxinen (Lyc08). Het beoordelingsrapport is eind april 2008 definitief vastgesteld.

1.2 Begripsbepaling

In dit rapport wordt met 'het nieuwe voedsel ingrediënt' het lycopen bevattend tomatenextract bedoeld, of kortweg het tomatenextract. Kwantitatief gezien is lycopen niet het belangrijkste bestanddeel hierin, maar het is voor de aanvrager wel de verbinding

waarop de aanvraag berust. De commissie omschrijft hieronder de verschillende termen voor lycopen.

Lycopen. Deze term wordt gebruikt voor de chemische stof lycopen ongeacht de herkomst en configuratie (door de aanwezigheid van dubbele bindingen in het molecuul bestaan er meerdere isomeren van lycopen). Het staat voor het totaal aan *all-trans*-isomeren en *cis*-isomeren.

- All-trans-lycopen. Door biosynthese in de natuur wordt alleen *all-trans*-lycopen gevormd. Van dit molecuul komen alle dubbele koolstofbindingen in de *trans*-vorm voor. *All-trans*-lycopen is de chemische verbinding zoals gedefinieerd in het CAS register onder nummer 502-65-8 (CAS, *Chemical Abstracts Service*).
- Cis-lycopen. Het totaal aan lycopenmoleculen met één of meer dubbele koolstofbindingen in de *cis*-vorm.
- Natuurlijk lycopen. Pigment dat wordt gevormd door biosynthetische processen in plantaardig weefsel, bijvoorbeeld de tomaat. Het is als naaldvormige kristallen aanwezig in de chromoplasten.

2 Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De Israëlische firma LycoRed, Natural Products Industries Ltd is de producent van het nieuwe ingrediënt. De aanvrager namens de firma is de heer P. Berry Ottaway van Berry Ottaway and Associates Ltd, 1A Fields Yard, Plough Lane, Hereford HR4 OEL, Verenigd Koninkrijk.

2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt

Het lycopen bevattend tomatenextract wordt verkregen uit rijpe rode tomaten. Het extract bestaat uit tomatenolie waarin naast natuurlijk lycopen ook andere plantaardige bestanddelen zijn opgelost (Engels: *tomato oleoresin*). De aanvrager zal het tomatenextract onder de merknaam Lyc-O-Mato® op de Europese markt brengen. Het zal als bron van lycopen worden toegevoegd aan dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden om de lycopeninname met de dagelijkse voeding aan te vullen.

Lycopen behoort tot de groep van carotenoïden maar bezit geen (pro)vitamine A activiteit. Het is een natuurlijk, plantaardig pigment dat verschillende soorten groente en fruit hun rode of oranje kleur geeft.

2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling

De commissie stelt vast dat het nieuwe ingrediënt valt onder categorie e 'voedingsmiddelen geïsoleerd uit planten' van artikel 1, lid 2, van de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EC97). In deel I van de Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a) worden zes klassen nieuwe voedingsmiddelen onderscheiden om de beoordeling van de veiligheid en de voedingsaspecten te vergemakkelijken. De commissie is het eens met de aanvrager dat het nieuwe product moet worden beschouwd als een complex voedselingrediënt afkomstig van een niet-genetisch gemodificeerd organisme (klasse 2). Het tomatenextract behoort tot subklasse 2.1 omdat het brongewas binnen de Europese Gemeenschap al eerder voor de voeding is 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 productieproces op het voedselingrediënt
- III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme
- 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, en verwijst voor de gebruikte gegevens naar bijlagen of wetenschappelijke artikelen. Het dossier inclusief aanvullende gegevens bevat voldoende informatie om de veiligheid van het nieuwe ingrediënt te kunnen beoordelen. Ook heeft de commissie wetenschappelijke literatuur geraadpleegd.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

Het dossier bevat een samenvatting die aan de EU lidstaten is toegestuurd conform artikel 6, lid 2, van de Europese Verordening 258/97 (EC97). Deze samenvatting is als bijlage opgenomen in dit rapport (zie pagina's 39-47).

2.6 Overige beoordelingen

De firma LycoRed heeft een dossier ingediend bij de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten waarin de zogeheten GRAS (*generally recognized as safe*) status van het 'tomaten lycopen extract 6 %' wordt onderbouwd. In februari 2005 heeft de FDA de premarkt kennisgeving van dit product als voedselingrediënt geaccepteerd (FDA05).

Een bredere toepassing van hetzelfde product is eerder beoordeeld in het Verenigd Koninkrijk door de *Advisory Committee on Novel Foods and Processes* (ACNFP) van de voedselautoriteit *Food Standard Agency* (FSA05). De Engelse beoordelaars concludeerden dat het nieuwe ingrediënt geen aanleiding geeft tot bezorgdheid over toxiciteit of allergeniteit. Het komt er op neer dat dagelijkse consumptie van maximaal 750 mg van het tomatenextract, als ingrediënt in verschillende soorten levensmiddelen, veilig zou zijn. De beoogde categorieën zijn zuivelproducten, bakkerijproducten, soepen en sauzen, niet-alcoholische drankjes, graanproducten en smeerbare vetten. Omdat niet alle EU lidstaten hiermee konden instemmen heeft de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (*European Food Safety Authority*, EFSA) de veiligheid herbeoordeeld in opdracht van de Europese Commissie. EFSA concludeert in haar rapport van 24 april 2008 het volgende. Door een extra inname van gemiddeld 12 mg lycopen per dag uit producten verrijkt met het tomatenextract zal de totale dagelijkse lycopeninname, waaronder lycopen afkomstig van natuurlijke bronnen en voedingskleurstoffen, de veilige bovengrens van lycopeninname niet overschrijden (zie hoofdstuk 3.8) (EFSA08).

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Het dossier bevat geen etiketteringsvoorstel. Etikettering dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2000/13/EG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der

lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame, en met artikel 8 van Verordening 258/97 (EC97). Voor het eindproduct dienen tevens de verplichte bijzonderheden zoals aangegeven in Artikel 4 van Richtlijn 1999/21/EG (EG99) betreffende dieetvoeding voor medisch gebruik op het etiket te worden vermeld. De commissie wijst erop dat bepalingen inzake verplichte informatie voor de consument op levensmiddelen binnenkort worden aangepast als de huidige richtlijnen 2000/13/EG en 90/496/EEG (inzake voedingswaarde-etikettering) zullen worden vervangen door één verordening over verstrekking van voedselinformatie (EC08).

Etiketteringsvoorstellen worden in Nederland in het Regulier Overleg Warenwet besproken. Een beoordeling van het etiket maakt daarom geen deel uit van de veiligheidsbeoordeling van de commissie.

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt

Het nieuwe product is een extract van de pulp van rijpe tomaten van een speciale variëteit geheten *Lycopene Rich Tomatoes* (LRT). Het is een roodbruine, heldere visceuze vloeistof. Het tomatenextract bevat lycopen, dat een carotenoïd is zonder eindstandige ringstructuren en met een groot aantal dubbele koolstofbindingen. De aanvrager specificeert zijn product als volgt (de gehalten geven gewichtsprocenten weer).

- ◆ 60 – 75 % vetzuren
De meeste vetzuren maken deel uit van mono-, di- en tri-acylglycerolen en van fosfolipiden. Ongeveer 5 - 10 % van alle vetzuren is aanwezig in vrije vorm (Lyc07a).
- ◆ 13 - 20 % onverzeepbare bestanddelen
 - 6,5 -15,5 % totaal carotenoïdachtige verbindingen, waarvan 5 - 15 % lycopen en 1 - 2,5 % carotenoïden anders dan lycopen
 - 1,2 – 3,2 % tocoferolen (natuurlijke antioxidanten)
 - < 2,5 % fytosterolen
 - andere vetoplosbare stoffen
- ◆ De restfractie bevat wateroplosbare verbindingen (2,7 – 4,8 %), kleine hoeveelheden water (<1 %), organisch fosfor, stikstof en sulfaat-as.

Het lycopen in het tomatenextract bestaat voor 90-95 % uit *all-trans*-lycopen. De aanvrager gaat ervan uit dat de rest van het lycopen bestaat uit verschillende *cis*-isomeren. Het dossier bevat beschrijvingen van de spectrofotometrische methode om het gehalte totaal carotenoïden te bepalen en van de HPLC-UV methode om lycopen afzonderlijk te analyseren (Lyc07a). De aanvrager licht toe dat het gehalte aan lycopen en andere bestanddelen per partij verschilt omdat de samenstelling van de tomaten onderhevig is aan natuurlijke variatie. Uit de analysegegevens van 79 partijen, geproduceerd tussen 1995 en 2006, blijkt dat het lycopengehalte varieert van 5,8 tot 11,1 %. De commissie merkt op dat het gespecificeerde maximum van 15 % lycopen gebaseerd is op de opbrengst van één partij uit 2003 (Lyc07, Lyc07a).

De aanvrager onderzoekt elke geproduceerde partij op een aantal ongewenste schadelijke bestanddelen. Uit de analysesresultaten van enkele tientallen partijen uit de productieperiode 1998 tot 2006 blijkt dat de concentraties van verschillende zware metalen voldoen aan de door de aanvrager gespecificeerde grenswaarden, te weten minder dan 2 mg/kg voor lood en arseen en minder dan 1 mg/kg voor kwik, cadmium, nikkel en

molybdeen. Dit geldt ook voor het pesticidengehalte (< 3 mg/kg) in deze partijen die met de multiresiduemethode zijn gescreend. De commissie tekent aan dat de normstelling voor contaminanten volop in discussie is en dat de aanvrager zich heeft te houden aan de toegestane grenswaarden zoals die meest recent zijn vastgelegd. Voor bewerkte groenteproducten zijn er geen aparte limieten opgenomen in Verordening 1881/2006 (EC06), maar volgens de commissie zijn de door de aanvrager gespecificeerde bovengrenzen van verontreinigingen voldoende laag.

De commissie concludeert dat de productinformatie betrouwbaar weergeeft wat de samenstelling is van het te vermarkten tomatenextract. Het nieuwe ingrediënt bevat geen verontreinigingen die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt

Het productieproces omvat twee fasen die elk in detail worden beschreven in het dossier. Dit is hieronder kort weergegeven. Rode rijpe tomaten worden gewassen, vermalen en verwarmd (90°C). Deze tomatenbrij wordt gecentrifugeerd om zoveel mogelijk vocht te verwijderen. De zo verkregen tomatenpulp wordt ingevroren (-18 °C) en opgeslagen, mits het lycopengehalte meer is dan 1200 mg/kg. In de tweede fase van het proces wordt de tomatenpulp herhaaldelijk geëxtraheerd met ethylacetaat. Het tomatenextract wordt tweemaal gefilterd en vervolgens onder vacuüm ingedampt bij 40-60 °C om het extractiemiddel te verwijderen. De aanvrager analyseert de samenstelling van elke geproduceerde partij. Als het tomatenextract voldoet aan de specificatie wordt het, zonder verdere toevoegingen, in speciale verpakkingen onder stikstofatmosfeer opgeslagen bij 4°C. Producten met bijvoorbeeld een afwijkend lycopengehalte worden herbewerkt of vermengd met andere partijen.

De commissie heeft kennis genomen van het productieproces. De aanvrager vermeldt dat het nieuwe ingrediënt geproduceerd wordt volgens erkende procedures voor kwaliteitsbeheersing, te weten GMP (Good Manufacturing Practice, goede productiepraktijken). Het dossier bevat geen documentatie hierover maar de commissie gaat ervan uit dat de kritische processtappen voldoende worden bewaakt om de kwaliteit van de tussenproducten te waarborgen.

De commissie bevestigt dat het gebruik van het extractiemiddel ethylacetaat geoorloofd is in de levensmiddelenindustrie zoals vastgelegd in Richtlijn 88/344/EEG (en gewijzigd bij 92/115/EEC). Het dossier bevat analyseresultaten van bijna 200 partijen waaruit blijkt dat de hoeveelheid ethylacetaat die achterblijft in het tomatenextract minder is dan het gehalte van 50 mg per kg dat in de productspecificatie vermeld staat.

De commissie is het eens met de aanvrager dat de stabiliteit van het tomatenextract over een lange periode is gegarandeerd. Uit onderzoeksgegevens van acht partijen die bij 4 °C of 37 °C werden opgeslagen, blijkt dat zowel het gehalte totaal carotenoïden als dat van lycopen zelf niet noemenswaardig verandert gedurende een periode van 18 tot 37 maanden (Lyc07, Lyc07a). Bij 4°C blijft het lycopen in het tomatenextract minimaal 5 jaar stabiel (Lyc7b). Het dossier bevat geen gegevens over de stabiliteit van het tomatenextract verwerkt in medische voeding. De commissie wijst erop dat het de verantwoordelijkheid is

van de aanvrager om de fabrikanten van levensmiddelen te instrueren betreffende de houdbaarheid van het tomatenextract in verband met de gevoeligheid van carotenoïden voor zuurstof en licht.

Samenvattend concludeert de commissie dat de gebruikte productietechnieken geen aanleiding geven tot bezorgdheid voor de volksgezondheid.

3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme

De aanvrager gebruikt tomaten met een verhoogd gehalte lycopen (150 - 250 mg/kg) die afkomstig zijn van een hybride tomatenras. Deze lycopenrijke tomaten (LRT) variëteit van de tomatenplant (*Lycopersicon lycopersicum* (L.) Karst. ex Farw^a) is verkregen door traditionele veredeling. LRT tomaten zelf zijn niet beschikbaar voor de consument.

De commissie constateert dat het lycopengehalte van LRT tomaten minstens het dubbele is in vergelijking met tomaten van huidige commerciële tomatenrassen. Het dossier bevat geen uitgebreide informatie over dit speciale plantenras^b. De commissie vindt dit niet bezwaarlijk omdat het te vermarkten tomatenextract eenduidig is beschreven. Op basis van aanvullende informatie concludeert de commissie dat het niet gebruikelijk is dat LRT tomaten worden verwerkt tot reguliere producten zoals tomatenpuree (Lyc07a).

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt

De aanvrager wil, naast andere carotenoïden uit natuurlijke bron, het nieuwe tomatenextract als bron van lycopen toevoegen aan dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden. Het doel is de lycopenpiegel in het bloed van patiënten op het niveau te brengen van dat van gezonde mensen door individuen die afhankelijk zijn van bijvoorbeeld sondevoeding een hoeveelheid carotenoïden aan te bieden die vergelijkbaar is met die in de dagelijkse voeding. Voor dit laatste gaat de aanvrager uit van beschikbare consumptiegegevens van lycopen (zie paragraaf 3.5.1 voor meer informatie) en de algemene aanbeveling in de 'Westerse wereld' dat consumptie van groente en fruit omhoog zou moeten. De aanvrager onderbouwt zijn doelstelling met onderzoek van derden waaruit blijkt dat verschillende type patiënten, die volledig afhankelijk zijn van sondevoeding zonder toegevoegde carotenoïden, aanzienlijk lagere lycopenpiegels in het bloed hebben dan gezonde mensen. Hierbij veronderstelt de aanvrager ook een verhoogde behoefte aan lycopen (en andere carotenoïden) door ziekte, ontstekingen en verwondingen, waardoor patiënten meer nodig zouden hebben in vergelijking met gezonde individuen. De aanvrager concludeert dat een qua voedingswaarde volledige dieetvoeding dagelijks 5 mg lycopen zou moeten leveren aan een volwassen patiënt. De aanvrager stelt de gewenste inname van lycopen via de dieetvoeding op 0,6 à 5

^a Als wetenschappelijk soortnaam van gecultiveerde tomaten worden *Lycopersicon lycopersicum* en *Lycopersicon esculentum* als synoniemen gebruikt, zie ook voetnoot b.

^b High lycopene tomato variety and the use thereof. Patent cooperation treaty application, August 2005, available from <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=WO2005072515&F=0&QPN=WO2005072515>

mg per dag. Dit komt overeen met ten hoogste 83 mg tomatenextract voor het laagste lycopengehalte van het commerciële product, te weten 6% (Lyco7a). Volgens de aanvrager is het erg onwaarschijnlijk dat de lycopeninname de voorgestelde hoeveelheid zal overschrijden, omdat in Richtlijn 1999/21 betreffende dieetvoeding voor medisch gebruik is vastgelegd dat toediening van deze voeding onder medisch toezicht moet plaatsvinden (EC99).

Het valt buiten het mandaat van de commissie om uitspraken te doen over hoeveel lycopen mensen dagelijks nodig zouden hebben. Tot op heden wordt lycopen niet tot de onmisbare voedingsstoffen gerekend zoals vitamines, mineralen en sporenelementen. De commissie tekent aan dat het niet duidelijk is hoe de aanvrager er op toe ziet dat de inname van lycopen beperkt zal blijven tot 5 mg per dag. Dit zal in belangrijke mate afhangen van de eindconcentratie van het tomatenextract in de verrijkte dieetvoeding en het type medische voeding. De commissie vindt het de verantwoordelijkheid van de aanvrager om de fabrikanten van dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden te instrueren over het juiste gebruik van het tomatenextract. Omdat de doelgroep niet nader is gespecificeerd gaat de commissie ervan uit dat het nieuwe product ook voor zuigelingen en peuters zal worden gebruikt. Bij een dergelijke toepassing wijst de commissie ten overvloede op de strengere maximumgehalten van verontreinigingen in grondstoffen bedoeld voor voeding van deze kwetsbare bevolkingsgroep (EC06, EC06a).

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

3.5.1 Huidige blootstelling

De aanvrager concludeert dat tomaten en bewerkte tomatenproducten de belangrijkste bron vormen van lycopen in de gewone voeding. Consumptie hiervan fluctueert sterk in Europa, gemiddeld bijvoorbeeld in Nederland 16 gram per dag en in Griekenland 164 gram per dag. Inname van lycopen via andere natuurlijke bronnen zoals watermeloen, rode palmolie, guave en rode grapefruit is relatief gering.

De aanvrager geeft een indicatie van de hoeveelheden lycopen die dagelijks via natuurlijke bronnen worden geconsumeerd. Hiervoor zijn gepubliceerde rapporten geraadpleegd gebaseerd op voedselconsumptiegegevens van een aantal Europese landen. In een nationaal cohortonderzoek bij ouderen in Nederland, werd de inname van individuele carotenoïden bepaald op basis van consumptiegegevens bij de start van het onderzoek in 1986. De gemiddelde inname van lycopen bedroeg bij mannen 1,05 mg per persoon per dag (SD 1,56) en bij vrouwen 1,33 mg per persoon per dag (SD 1,88). Andere onderzoekers rapporteren dat Britse vrouwen van 50 tot 65 jaar gemiddeld 1,1 mg lycopen per dag consumeren. Nog lagere lycopeninname met de gewone dagelijkse voeding, variërend van gemiddeld 0,26 tot 0,9 mg, worden gerapporteerd in Zweden en Finland. Ter vergelijking presenteert de aanvrager ook innamegegevens van inwoners van de Verenigde Staten van Amerika die gemiddeld ongeveer 3,7 mg lycopen per dag met de dagelijkse voeding binnen krijgen.

De commissie meent dat de aanvrager duidelijk in kaart heeft gebracht dat lycopen een normaal bestanddeel is van onze dagelijkse voeding en dat het huidige blootstellingsniveau verschilt voor de verschillende Europese lidstaten. Afgezien van de verschillen in voedingspatronen en leeftijd van de onderzochte bevolkingsgroepen, zijn de verschillende resultaten volgens de commissie deels ook te verklaren door verschillen in de methodieken van de voedselconsumptiemetingen en in de carotenoïdconcentraties van de geraadpleegde voedingsstoffenbestanden. Om een indruk te krijgen hoeveel lycopen liefhebbers van tomaten en tomatenproducten dagelijks consumeren, refereert de commissie aan recent voedselconsumptieonderzoek bij Nederlandse jongvolwassenen. De gemiddelde inname door gebruikers van tomaten, tomatenpuree (Engels: *tomato paste*), tomatenketchup en kant-en-klare tomatensauzen is respectievelijk 32, 15, 13 en 31 gram per dag (Hul04). De 90 percentiel van deze consumpties blijkt ongeveer tweemaal zo hoog. Voor de consumptie van lycopen^c betekent dit dat 15 mg op één dag door grootverbruikers van bijvoorbeeld tomatenpuree niet ongewoon is.

In Europa kan de consument beschikken over voedingssupplementen met dagdoseringen van maximaal 20 mg natuurlijk lycopen. Voedingssupplementen met het tomatenextract van de aanvrager waren al in de Europese Unie op markt vòordat de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EC97) in werking trad^d. Uit verkoopcijfers van het lycopen bevattend tomatenextract blijkt dat er 18 ton in voedingssupplementen is verwerkt in de periode 1995 tot 1997, 37 ton in de periode 2000 tot 2003, en 72 ton in de periode 2004 tot 2007 (Lyc07a). De commissie veronderstelt dat het gebruik van dit voedingssupplement niet leidt tot klachten maar het is haar niet bekend of de aanvrager eventuele klachten van gebruikers registreert.

3.5.2 Mensgebonden onderzoek

De aanvrager bespreekt de resultaten van verschillende onderzoeken bij mensen onder thema XI 'voedingswaarde' met Bijlage A, en onder thema XIII 'toxicologische informatie' met Bijlage B.

Op verzoek van de commissie heeft de aanvrager de gegevens van het mensgebonden onderzoek met lycopen bevattend tomatenextract duidelijker gestructureerd (Lyc07a). Dit betrof 24 zeer uiteenlopende soorten onderzoeken, waarvan de meesten in wetenschappelijke tijdschriften zijn gepubliceerd. Zes hiervan werden uitgevoerd met patiënten en 18 met gezonde vrijwilligers. De toegediende dagelijkse dosis uitgedrukt als

^c De commissie gebruikt de volgende lycopengehalten gebaseerd op verschillende gegevensbestanden (EFSA05): 0,08 mg per gram rijpe tomaten, 0,50 mg per gram tomatenpuree, 0,13 mg per gram ketchup en 0,15 mg per gram tomatensauzen (en 0,10 mg per gram tomatensap).

^d Een veilige geschiedenis van gebruik als voedingssupplement is op zichzelf onvoldoende om een veilig gebruik als voedingsmiddel te rechtvaardigen. Dit onderscheid is in 2002 vastgelegd door de lidstaten in het Permanent Comité voor de Voedselketen en de Diergezondheid, zie: http://ec.europa.eu/food/committees/regulatory/scfcah/general_food/summary14_en.pdf (onder agendapunt 10).

lycopen varieerde van 4 tot 150 mg. De periode waarover de personen het tomatenextract kregen toegediend liep uiteen van één week tot één jaar. In 2006 heeft Clark de resultaten van een dosisescalatie onderzoek gepubliceerd (Cla06). Dit onderzoek bij patiënten met recidief prostaatkanker kenmerkt zich volgens de commissie door het meest intensieve doseringsregime van de beschreven onderzoeken. Alle patiënten werden één jaar lang dagelijks blootgesteld aan het tomatenextract met 6 % lycopen. De hoogst geteste dosering was 2 gram extract dat overeenkomt met 120 mg lycopen. Elke dosisgroep omvatte zes patiënten en ongewenste bijwerkingen werden systematisch gedocumenteerd. De commissie is het eens met de aanvrager dat uit geen van de genoemde onderzoeken bijzonderheden naar voren komen die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling. De commissie concludeert dat er geen duidelijke klachten optreden bij langdurige dagelijkse consumptie van het tomatenextract in hoeveelheden die minstens tien maal groter zijn dan voorgesteld in deze aanvraag.

Over lycopen zelf concludeerde de commissie in haar eerdere adviezen (GR04, CBG06) dat er bij een dagelijks gebruik van 15 tot 20 mg lycopen voldoende grote veiligheidsmarges bestaan ten opzichte van de hoogst geteste dosis die bij proefdieren geen nadelige gezondheidseffecten te weeg brengt. De aanvrager refereert aan het overzichtsartikel van Shao en Hathcock uit 2006 (Sha06) waarin de veiligheid van bepaalde voedingssupplementen wordt geëvalueerd. Deze onderzoekers concluderen dat 75 mg lycopen per dag, afkomstig van het product van de aanvrager en onderzocht bij gezonde vrijwilligers, beschouwd kan worden als de veilige bovengrens van inname. De commissie stelt vast dat gegevens over hoge lycopeninname door mensen niet op gezondheidsrisico's duiden.

Het totaal aan beschikbare resultaten van mensgebonden onderzoeken geeft geen aanleiding tot bezorgdheid over het gebruik van lycopen bevattend tomatenextract in medische voeding als dagelijkse bron van lycopen in hoeveelheden die gezonde individuen met een gevarieerde voeding, die rijk is aan groente en fruit, binnenkrijgen.

3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedsel ingrediënt

Volgens de aanvrager is het lycopen bevattend tomatenextract voedingskundig gezien gelijkwaardig aan tomaten en bewerkte tomatenproducten. De voedingskundige informatie is samengevat in Bijlage A van het dossier. Lycopen wordt door het menselijke lichaam geabsorbeerd op dezelfde wijze als andere carotenoïden en vetoplosbare vitaminen. Het dossier geeft een overzicht van wetenschappelijke onderzoeken bij mensen, waarin de biologische beschikbaarheid van lycopen wordt onderzocht na consumptie van LycoRed's tomatenextract of andere natuurlijke lycopenbronnen. De aanvrager wijst erop dat de biologische beschikbaarheid van lycopen in bewerkte tomatenproducten hoger is dan die van verse tomaten. Ook bevordert een gelijktijdige vetinname de opname van lycopen.

Op basis van de informatie in wetenschappelijke publicaties licht de aanvrager toe dat lycopen een effectieve antioxidant is, en membranen en DNA in het menselijke lichaam zou kunnen beschermen tegen allerlei schadelijke gevolgen van oxidatieve stress. Daarnaast

speelt lycopen volgens de aanvrager een rol in andere biologische processen die mogelijk ten grondslag liggen aan bepaalde ziekteprocessen.

De commissie heeft kennis genomen van recente wetenschappelijke onderzoeken bij mensen over de vertering, absorptie en biologische rol van lycopen. Lycopen behoort chemisch gezien tot de carotenoïden maar bezit geen provitamine A activiteit en is geen essentiële microvoedingsstof, zie ook paragraaf 3.4. De commissie is het eens met de aanvrager dat een dagelijkse inname van de voorgestelde hoeveelheid lycopen geen nadelige effecten heeft op de absorptie van andere carotenoïden zoals zeaxanthine, beta-caroteen, en luteïne (CBG06).

3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt

De zorgvuldige productie van het nieuwe ingrediënt voorkomt volgens de aanvrager dat er besmettingen met micro-organismen optreden. Resultaten van periodiek onderzoek naar mogelijke aanwezigheid van biologische verontreinigingen zijn niet in het dossier opgenomen. Wel vermeldt de productspecificatie grenswaarden voor verschillende soorten micro-organismen en bijhorende analysemethode. Hieruit concludeert de commissie dat de aanvrager de microbiologische risico's goed beheerst. De microbiologische kwaliteit van het lycopen bevattend tomatenextract voldoet aan de normen voor voedselveiligheid.

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

De aanvrager heeft de toxicologische informatie van lycopen bevattend tomatenextract geëvalueerd in een aparte Bijlage B van het dossier. Het tomatenextract is onderzocht op mutageniteit in bacteriële testsystemen, en op acute en subchronische toxiciteit in ratten. De rapporten van deze standaardonderzoeken zijn als bijlagen in het dossier opgenomen. Uit de toxicologische onderzoeken komen geen bijzonderheden naar voren. Volgens de commissie is het lycopen bevattend tomatenextract dat in deze onderzoeken gebruikt is, representatief voor het op de markt te brengen product.

De commissie verwijst naar paragraaf 3.1 voor een evaluatie van mogelijke chemische verontreinigingen. Voor wat betreft biologische verontreinigingen, is aantasting door schimmels van het geslacht *Alternaria* de meest voorkomende schimmelinfectie bij tomaten. Het dossier bevat geen informatie over hoe de aanvrager de afwezigheid van mycotoxinen controleert. Omdat de commissie bezorgd was dat schadelijke metabolieten van *Alternaria* schimmels (Har79) kunnen ophopen in het tomatenextract, heeft de aanvrager het nieuwe product hierop onderzocht. De mycotoxinen waarvan bekend is dat zij door schadelijke *Alternaria* soorten het meest worden geproduceerd, werden niet aangetroffen in drie recente productiepartijen (Lyc08). De bepaalbaarheidsgrens van de gebruikte analysemethode is 2 µg alternariol per kg en 5 µg alternariol monomethylether per kg (Mot00). Voor deze mycotoxinen zijn geen wettelijke normen vastgesteld maar de commissie accepteert deze gegevens als onderbouwing van afwezigheid van metabolieten van schadelijke *Alternaria* schimmels. De commissie wijst erop dat de problematiek van contaminatie door *Alternaria* mycotoxinen relevant is voor tomatenproducten in het algemeen en mogelijk bredere

aandacht verdient. Ook heeft de aanvrager van enkele productiepartijen uit 2003 en 2007 negatieve testresultaten van aflatoxinen B1, B2, G1 en G2 verstrekt (elk < 0,2 µg/kg). De commissie is het eens met de aanvrager dat de afwezigheid van meetbare hoeveelheden mycotoxinen in het tomatenextract de goede productiepraktijken onderbouwt (*Good Manufacturing Practice, GMP*).

In het 13 weken toxicologisch onderzoek met ratten werden geen behandelingsgerelateerde effecten waargenomen. Het lycopen bevattend tomatenextract werd direct in de maag toegediend en de hoogst geteste dosis was 4500 mg per kg lichaamsgewicht per dag. De aanvrager heeft bevestigd dat het geteste preparaat 5 % lycopen bevatte (Lyc07a). Het dossier vermeldt echter herhaaldelijk een lycopengehalte van 6 % en dit wordt door de aanvrager gebruikt om de veiligheidsfactor te berekenen ten opzichte van de voorgestelde dagelijkse lycopeninname. De commissie gaat bij haar berekening echter uit van het tomatenextract zelf en redeneert als volgt. Om de voorgestelde lycopeninname van 5 mg te realiseren voor het laagst gespecificeerde lycopengehalte van 5 % zal de dagelijkse consumptie ten hoogste 100 mg tomatenextract bedragen. De veiligheidsmarge voor mensen met een lichaamsgewicht van 60 kg is dus 2700 ten opzichte van de, bij ratten, hoogst geteste dosis van 4500 mg tomatenextract per kg per dag. Volgens aanvullende informatie bevat het huidige commerciële product minimaal 6 % lycopen (Lyc07a) en in dit geval is er een veiligheidsmarge van ruim 3200 ten opzichte van de dagelijkse inname van ten hoogste 83 mg tomatenextract.

Het dossier vermeldt dat de Joint *FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* in 2006 voor lycopen een ADI^e heeft vastgesteld van 0-0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag (FAO07). Deze veiligheidsbeoordeling is gebaseerd op bijna zuivere lycopenpreparaten verkregen uit andere bronnen.

De *Advisory Committee on Novel Foods and Processes* (ACNFP) van de Engelse voedselautoriteit heeft in 2005 de toxiciteit van hetzelfde lycopen bevattend tomatenextract uitgebreid geëvalueerd, zie ook paragraaf 2.5 (FSA05). De Nederlandse deskundigencommissie VNV is het eens met de Engelse beoordelaars dat er geen nadelige effecten aan het licht zijn gebracht.

De aanvrager heeft de onverzeepbare fractie niet volledig gekarakteriseerd. De commissie heeft hier geen bezwaar tegen omdat er in het 13 weken toxicologisch onderzoek bij ratten geen nadelige effecten zijn waargenomen waardoor aanwezigheid van schadelijke verbindingen onwaarschijnlijk is.

De commissie realiseert zich dat bij een nieuw plantenras dat verkregen is met conventionele veredelings technieken ('natuurlijke veredeling') het niet met zekerheid uit te sluiten is, dat potentieel genotoxische verbindingen in significant hogere concentraties aanwezig kunnen zijn in vergelijking met de traditionele soort (Kok08, OECD06). Voor nieuwe voedingsmiddelen is echter niet formeel in detail vastgelegd welke

^e De ADI (*acceptable daily intake* of wel 'maximaal toegestane dagelijkse hoeveelheid') is door de Joint *FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) gedefinieerd als 'the amount of a food additive, expressed on a body weight basis that can be ingested over a lifetime without appreciable risk'.

De Europese beoordelingsautoriteit concludeert dat deze ADI ook geldt voor lycopen uit tomaten (EFSA08).

genotoxiciteitstesten moeten worden uitgevoerd. Het dossier bevat alleen *in vitro* bacteriële mutatie testen waaruit blijkt dat het nieuwe product niet mutageen is. De aanvrager meent dat het tomatenextract ook bij zoogdieren geen schade aan het erfelijk materiaal toebrengt, gebaseerd op verschillende onderzoeken bij proefdieren en mensen die zijn uitgevoerd door derden (Lyc07a). Volgens de commissie zijn deze onderzoeken niet geschikt om *in vivo* genotoxiciteit vast te stellen. De commissie heeft echter geen reden om genotoxiciteit in het tomatenextract te verwachten en is het in principe eens met de aanvrager dat uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek met zoogdiercellen niet noodzakelijk is. Haar belangrijkste overweging is dat het product afkomstig is van tomaten die bewerkt zijn met technieken die niet ongebruikelijk zijn in de levensmiddelenindustrie. In combinatie met de samenstellingsgegevens van het tomatenextract is er geen bezorgdheid over de veiligheid van het nieuwe product.

In de tomatenplant zijn van nature ook schadelijke stoffen aanwezig te weten tomatine, calystegine en nicotine (And99, And02, And03). Specifieke informatie over dergelijke antinutriënten bij de gebruikte tomatenvariëteit is de commissie niet bekend.

Tomatine is een ongewenst alkaloïde en komt in onrijpe tomaten voor. Op basis van wetenschappelijke literatuur concludeert de aanvrager dat de rijpe tomaten die voor de productie van het tomatenextract worden gebruikt geen tomatine meer bevatten. Ter onderbouwing meldt de aanvrager dat tomatine niet kon worden aangetoond in twee productiepartijen waarbij een detectiegrens van 1 mg per kg werd gehanteerd (Lyc07a). Deze aanvullende informatie ging niet vergezeld van laboratoriumgegevens. De aanvrager verwacht niet dat tomatine, gezien de chemische eigenschappen, in het extractiemiddel terechtkomt. Voor een ander alkaloïde, calystegine, refereert de aanvrager aan onderzoek van derden waaruit blijkt dat verse tomaten, in vergelijking met andere voedselgewassen, relatief weinig calystegine bevatten (enkele mg per kg). Ook zou er na de hittebehandeling die deel uitmaakt van het productieproces, geen significante hoeveelheden achterblijven in het extract. Volgens de commissie is het aannemelijk dat tomatine en calystegine, die goed wateroplosbaar zijn, in de waterfase zullen achterblijven bij de door de aanvrager gebruikte extractiemethode.

Voor het meer stabiele nicotine verwachtte de commissie dat het, net als lycopen, zal worden geconcentreerd tijdens het productieproces. Er is echter geen reden tot bezorgdheid want gepubliceerde wetenschappelijke gegevens die in het dossier zijn opgenomen geven aan dat de nicotinegehalten in rijpe tomaten gering zijn. De commissie leidt hieruit af dat het nieuwe ingrediënt geen significante hoeveelheid nicotine zal bevatten. Zij is het eens met de aanvrager dat de voorgestelde dagelijkse inname van het tomatenextract geen belangrijke bijdrage zal leveren aan de nicotine-inname in vergelijking met die via de gewone dagelijkse voeding.

De commissie stelt vast dat het tomatenextract geen ongewenste verbindingen bevat die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

Executive summary

The applicant, the company LycoRed, has composed a safety dossier on a tomato extract with 5 – 15% lycopene. The company is requesting permission to bring this tomato extract onto the European market as an ingredient for dietary foods for special medical purposes. The dossier containing all product information was submitted to the Committee on Safety Assessment of Novel Foods.

The tomatoes used are of a special type, obtained through traditional breeding, and have lycopene concentrations twice as high as commercially available tomatoes. During the manufacturing process, tomato components are first concentrated into a pulp, after which the lycopene is extracted. Standard food industry technology is used for this process. The quality and stability of the tomato extract with lycopene seem safeguarded. The committee concludes that the tomato extract does not contain any contaminants that are harmful to public health.

Lycopene is a natural, plant-based pigment that gives various types of fruits and vegetables their red or orange colour. It belongs to the group of carotenoids, and is a normal component of our daily diet. Lycopene is absorbed by the human body in the same way as other carotenoids and fat-soluble vitamins. Lycopene is said to be an antioxidant, which according to the applicant means it has health-promoting properties. The committee emphasises it has not assessed the supposed efficacy. It also does not pass judgement on how much lycopene humans should consume on a daily bases.

The most important food source of lycopene are tomatoes and processed tomato products, the consumption of which fluctuates greatly within Europe. Based on a number of published food consumption surveys, the applicant concludes that inhabitants of Western Europe obtain between one and a few milligrams of lycopene from natural sources per day. The committee notes that lycopene intake of 15 mg on one day is not unusual for individuals who are particularly fond of tomato products.

The applicant's objective is to bring the lycopene status of patients who are partially or fully dependent on medical diets to the same level as that of healthy individuals. In order to achieve this, the applicant claims lycopene intake via dietary foods should be at least 0.6 mg per day and at most 5 mg per day, depending on the type of dietary food and patient needs. This corresponds to at most 83 mg of tomato extract per day for the commercial product with the lowest lycopene concentration, namely 6%. The committee notes that it remains unclear how the applicant will ensure that lycopene intake will be limited to 5 mg per day.

All published studies involving tomato extract with lycopene, both toxicological animal studies and a variety of human studies, produce no details of relevance to the safety assessment. While only bacterial mutation tests have been performed, the committee concludes that there are no problems related to genotoxicity. The safety margin of 3200, based on the 13 week study in rats, is sufficiently large relative to the daily intake of a maximum of 83 mg of tomato extract.

The committee concludes that the tomato extract with lycopene may be safely used as a daily source of lycopene in medical foods in quantities corresponding to those normally consumed in a varied daily diet.

1 Introduction

1.1 Dutch assessment procedure

The Novel Foods Unit of the Medicines Evaluation Board advises the minister of Health, Welfare and Sport on the safety of novel foods. This advisory role is part of the European authorisation procedure for novel foods as recorded in EU Regulation 258/97 (EC97). This document is the report of a so-called initial assessment according to this procedure, examining safety for the consumer of the food ingredient 'tomato extract with lycopene'.

Lycopene was not used as a food ingredient prior to 15 May 1997, when the Regulation came into force. In order to use the tomato extract as a source of lycopene in medical food, company LycoRed has asked for marketing authorisation in accordance with the legislation named above. The Novel Foods unit has drafted the safety assessment report. This report was reviewed by the Committee on Safety Assessment of Novel Foods, hereafter referred to as 'the committee'. The membership of this committee is described in one of the appendices to this report.

Lycopene is claimed to have antioxidant products, which according to the applicant are the basis for the supposed health-promotion properties of lycopene. In this context, the dossier lists, among other things, cancer, cardiovascular disease and UV-induced skin damage. The committee wishes to emphasise that evaluation of the supposed health-promoting properties are not part of this safety assessment.

The assessment procedure proceeded as follows. On 28 February 2007, the Novel Foods Unit received dossier containing the assessment of the safety of the novel product (Lyc07). The company provided further comment on a number of dossier sections in response to a letter with questions from the Novel Foods Unit dated 31 October 2007 (Lyc07a). These questions related to, among other things, the specifications of the tomato extract, the lycopene analyses, the source crop and the test substances used in the human trials. The dossier with additional information was first discussed in the plenary meeting of the committee on 29 November 2007. The committee continued its deliberations in 2008 during meetings on 22 February and 20 March. On 28 March 2008, the company replied to the committee's letter of 19 December 2007 regarding *Alternaria* mycotoxins (Lyc08). The assessment report was finalised at the end of April 2008.

1.2 Definitions

The 'novel food ingredient' referred to in this report is the tomato extract with lycopene, also referred to as the tomato extract. Quantitatively, lycopene is not the main component of the tomato extract, but it is the substance for which the application has been filed. The committee describes the various terms that it uses for lycopene below.

Lycopene. This term is used to describe the chemical compound lycopene, regardless of its origin and configuration (since the molecule contains double bonds, there are several different isomeric forms of lycopene). This represents the total of *all-trans* isomers and *cis* isomers.

- All-trans lycopene. Only the *all-trans* form of lycopene is created by biosynthesis in the natural environment. All of the double carbon bonds of this molecule exist in the *trans* form. *All-trans* lycopene is the chemical compound as defined in the CAS register under number 502-65-8 (CAS, Chemical Abstracts Service).
- Cis lycopene. The total of lycopene molecules with one or more double carbon bonds in the *cis* form.
- Natural lycopene. A pigment that is formed by biosynthetic processes in the tissue of plants, such as the tomato. It is found in the chromoplasts, in the form of needle-shaped crystals.

2 Completeness and accuracy of the dossier

2.1 Administrative details

The Israeli company LycoRed, Natural Products Industries Ltd is the manufacturer of the novel ingredient. The applicant on behalf of the company is Mr P. Berry Ottaway of Berry Ottaway and Associates Ltd, 1A Fields Yard, Plough Lane, Hereford HR4 OEL, United Kingdom.

2.2 General description of the food ingredient

The tomato extract with lycopene is obtained from ripe red tomatoes. The extract consists of tomato oil, which in addition to natural lycopene also contains other plant-based solutes (tomato oleoresin). The applicant will market the tomato extract in the European market under the brand name Lyc-O-Mato®. It will be added to dietary foods for special medical purposes as a source of lycopene in order to supplement the lycopene intake in daily food.

Lycopene belongs to the group of carotenoids, but does not have any (pro)vitamin A activity. Lycopene is a natural, plant-based pigment that gives various types of fruits and vegetables their red or orange colour.

2.3 Classification of the food ingredient for assessment

The committee finds that the novel ingredient falls under category E 'food ingredients isolated from plants' under Article 1, Paragraph 2 of the Regulation on novel foods (EC97). Part I of Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a) identifies six classes of novel foods in order to simplify the assessment of safety and nutritional aspects. The committee agrees with the applicant's statement that the novel product must be seen as a complex food ingredient stemming from a non-genetically modified organism (class 2). The tomato extract belongs to sub-class 2.1, because the source crop has a history of food use in 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 tomato extract with lycopene 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 discusses each of the themes in a clear manner, referring to appendices or scientific articles for the data used. The dossier, including all additional data, contains sufficient information to allow the safety assessment of the novel ingredient. The committee also consulted scientific publications.

2.5 Brief summary provided by the applicant

The dossier included a brief summary, a copy of which was sent to each EU member state, in accordance with Article 6, section 2, of European Regulation (EC) 258/97 (EC97). It is appended to this advisory report on pages 39-47.

2.6 Other assessments

The company LycoRed has filed a dossier with the Food and Drug Administration (FDA) in the United States of America, supporting the so-called GRAS (generally recognised as safe) status of the 'tomato lycopene extract 6%'. In February 2005, the FDA accepted the pre-marketing notice of this product as a food ingredient (FDA05).

A broader application of the same product has previously been assessed in the United Kingdom by the Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP) of the Food Standard Agency (FSA05). The UK assessment concluded that the novel ingredient does not give rise to any toxicological or allergenic concerns. In summary, they feel that daily consumption of up to 750 mg of the tomato extract, as an ingredient in various types of food, is considered safe. The categories in question are dairy products, baked good, soups and sauces, non-alcoholic beverages, grain products, and spreadable fats. As not all EU member states could agree to this, the safety has been reassessed by the European Food Safety Authority (EFSA) on behalf of the European Committee. Its opinion dated 24 April 2008 focusses on the lycopene component and states the following. The increase in the overall dietary intake of lycopene (including that from natural sources and food additives) due to additional daily intake of on average 12 mg lycopene from foods enriched with the tomato extract, as proposed by the applicant, will be below the safe upper intake limit of lycopene (see paragraph 3.8) (EFSA08).

2.7 The applicant's labelling proposal

Labelling has to comply with Directive 2000/13/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs, and with Article 8 of European Regulation (EC) 258/97 (EC97). In the final product, the required specifications as described in Article 4 of Directive 1999/21/EC (EC99) regarding dietary foods for special medical purposes must be printed on the label. The committee draws attention to the fact that criteria regarding mandatory consumer information on foods will soon be revised, as current directives 2000/13/EC and 90/496/EEC (regarding nutrition labelling) will be replaced by a single regulation on the provision of food information (EC08).

In the Netherlands, a labelling proposal is discussed in the Regular Consultation on the Commodities Act. This is why the committee's safety assessment does not include an evaluation of the label.

3 Interpretation and evaluation of the data submitted

3.1 I Specification of the novel food ingredient

The novel product is an extract of the pulp of ripe tomatoes of a specific variety called Lycopene Rich Tomatoes (LRT). It is a red-brown, clear viscous fluid. The tomato extract contains lycopene, a carotenoid without end ring structures and with a large number of double carbon bonds. The applicant specifies his product as follows (the figures represent percentages by weight).

- ◆ 60 – 75 % fatty acids
Most fatty acids are part of mono-, di- and triglycerides and of phospholipids. About 5 to 10 % of all fatty acids is present in a free form (Lyc07a).
- ◆ 13-20 % unsaponifiable components
 - 6.5 –15.5 % total carotenoid-like substances, of which
5 - 15 % lycopene and 1 – 2.5 % carotenoids other than lycopene
 - 1.2 – 3.2 % tocopherols (natural antioxidants)
 - < 2.5 % phytosterols
 - other fat-soluble substances
- ◆ The remaining fraction contains water-soluble substances (2.7-4.8 %), small amounts of water (<1%), organic phosphorous, nitrogen and sulphate ash.

Ninety to 95% of the lycopene in the tomato extract is *all-trans* lycopene. The applicant assumes the rest of the lycopene consists of various *cis* isomers. The dossier contains descriptions of the spectrophotometric method used to determine the total carotenoid content and of the HPLC-UV method to analyse the lycopene separately (Lyc07a). The applicant notes that the lycopene content and other components vary per batch, as the composition of the tomatoes is subject to natural variation. The analysis data for 79 batches, produced between 1995 and 2006, reveal that the lycopene concentration varies from 5.8 to 11 %. The committee notes that the specified maximum lycopene concentration is based on the yield from a single batch from 2003 (Lyc07, Lyc07a).

The applicant examines each produced batch for a number of undesirable harmful components. The analysis results of a few dozen batches from the production period between 1998 and 2006 shows that concentrations of various heavy metals meet the limit values defined by the applicant, namely less than 2 mg /kg for lead and arsenic and less than 1 mg/kg for mercury, cadmium, nickel and molybdenum. This also applies to pesticide content (< 3 mg/kg) in the batches screened using the multi-residue method. The committee

notes that the norms for contaminants are still actively being discussed, and that the applicant has to adhere to the most recently specified upper limits. No separate limits have been included for processed vegetable products in Regulation 1881/2006 (EC06), but the committee believes the upper limits for contaminants specified by the applicant are sufficiently low.

The committee concludes that the product information reliably represents the composition of the to be marketed tomato extract. The novel ingredient does not contain any contaminants harmful to public health.

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

The manufacturing process consists of two phases, each described in detail in the dossier. This has been summarised below. Ripe red tomatoes are washed, ground up and heated (90 °C). This tomato purée is centrifuged to eliminate most of the water. The resulting tomato pulp is frozen (-18 °C) and stored, only if the lycopene content is greater than 1200 mg/kg. In the second phase of the process, the tomato pulp is repeatedly extracted with ethyl acetate. The tomato extract is filtered twice and subsequently evaporated in a vacuum at 40-60 °C to remove the extraction solvent. The applicant analyses the composition of each produced batch. If the tomato extract meets the specifications, it is stored in special packaging in a nitrogen atmosphere at 4 °C without any other additives. Products with abnormal lycopene concentrations, for example, are reprocessed or mixed with other batches.

The committee has taken note of the production process. The applicant reports that the novel food ingredient is produced according to recognised quality control procedures, namely GMP (Good Manufacturing Practice). The dossier does not contain any documentation on this procedure, but the committee assumes that the critical process steps are monitored sufficiently to ensure the quality of the intermediate products.

The committee confirms that the use of extraction solvent ethyl acetate is allowed in the food industry, as recorded in Directive 88/334/EEC (and modified in 92/115/EEC). The dossier contains analysis results for almost 200 batches, revealing that the amount of ethyl acetate remaining in the tomato extract is less than the 50 mg per kg reported in the product specifications.

The committee agrees with the applicant's statement that the tomato extract's stability is guaranteed for a long period of time. The research data for eight batches stored at 4 °C or 37 °C revealed that both the total carotenoid content and the lycopene content itself do not change significantly over a period of 18 to 37 months (Lyc07, Lyc07a). At 4 °C, the lycopene in the tomato extract remains stable for at least 5 years (Lyc7b). The dossier does not contain any data on the stability of the tomato extract processed in medical foods. The committee would like to point out that it is the applicant's responsibility to instruct food manufacturers regarding the expiration dates for the tomato extract, taking into account the sensitivity of carotenoids to oxygen and light.

In summary, the committee concludes that the manufacturing techniques used give no cause for concern with regard to public health.

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

The applicant uses tomatoes with an elevated lycopene concentration (150-250 mg/kg) originated from a hybrid tomato plant. This Lycopene Rich Tomato (LRT) variety of the tomato plant (*Lycopersicon lycopersicum* L. Karst. ex Farw^a) was obtained through traditional breeding methods. LRT tomatoes themselves are not available to consumers.

The committee notes that the lycopene concentration in LRT tomatoes is at least double that found in fruit of currently available commercial tomato varieties. The dossier does not contain any extensive information on this particular plant variety^b. The committee does not feel this is a problem, as the tomato extract to be marketed has been described unequivocally. Based on additional information, the committee concludes that LRT tomatoes are not commonly processed into regular products such as tomato paste (Lyc07a).

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

The applicant wishes to add the novel tomato extract, in addition to other carotenoids from natural sources, to dietary foods for special medical purposes as a source of lycopene. The objective is to increase the blood lycopene concentration of patients to that of healthy individuals, by offering individuals who are dependent on nutrition by stomach tube (enteral nutrition), for example, an amount of carotenoids comparable to those found in a normal daily diet. To determine this amount, the applicant relies on available consumption data for lycopene (see paragraph 3.5.1 for more information) and on the general recommendation in the 'Western world' that consumption of fruit and vegetables should increase. The applicant supports his goals with research performed by third parties which reveals that various types of patients who are entirely reliant on tube nutrition without added carotenoids, have significantly lower lycopene serum concentrations than healthy individuals. The applicant also assumes an increased demand for lycopene (and other carotenoids) due to inflammation, injury and illness, so that patients supposedly need more compared to healthy individuals. The applicant concludes that a nutritionally complete dietary food should provide 5 mg of lycopene to an adult patient on a daily basis. The applicant states that the desired lycopene intake via dietary foods should be between 0.6 and 5 mg per day. This corresponds to at most 83 mg of tomato extract per day for the commercial product with the lowest lycopene concentration, namely 6% (Lyc07a). According to the applicant, it is highly unlikely lycopene intake will exceed the proposed amount, as Directive 1999/21 regarding dietary foods for special medical purposes states that administration of this food must occur under medical supervision (EC99).

It goes beyond the committee's mandate to comment on the amount of lycopene humans would need on a daily bases. To date, lycopene is not considered one of the

^a The scientific names *Lycopersicon lycopersicum* and *Lycopersicon esculentum* are used as synonyms for cultivated tomatoes, see also footnote b.

^b High lycopene tomato variety and the use thereof. Patent cooperation treaty application, August 2005, available from <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=WO2005072515&F=0&QPN=WO2005072515>

essential nutrients such as vitamins, minerals and trace elements. The committee notes that it remains unclear how the applicant will ensure that lycopene intake will be limited to 5 mg per day. This will depend largely on the final concentration of the tomato extract in the enriched dietary foods and the type of medical food. The committee believes it is the applicant's responsibility to instruct the manufacturers of dietary foods for special medical purposes on the correct use of the tomato extract. Because the target group has not been specified further, the committee assumes the novel product will also be used in infants and toddlers. In case of such an application, the committee wishes to remind the applicant of the more stringent maximum contaminant concentrations in raw materials for the nutrition of this vulnerable population (EC06, EC06a).

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

3.5.1 Current exposure

The applicant concludes that tomatoes and processed tomato products are the most important source of lycopene in the normal diet. Consumption varies strongly in Europe; for example, the average in the Netherlands is 16 grams per day, while in Greece it is 164 grams per day. Lycopene intake via other natural sources such as water melon, red palm oil, guava and red grapefruit is relatively minimal.

The application provides an indication of the amounts of lycopene consumed daily via natural sources. Published reports based on food consumption data for a number of European countries were consulted to obtain these figures. In a national cohort study among elderly people in the Netherlands, the intake of individual carotenoids was determined based on consumption data at the beginning of the trial in 1986. In men, the average lycopene intake was 1.05 mg per person per day (SD 1.56). In women, it was 1.33 mg per person per day (SD 1.88). Other researchers report that British women between the ages of 50 and 65 consume an average of 1.1 mg of lycopene per day. Lower lycopene consumption in normal daily food, varying between 0.26 and 0.9 mg, are reported in Sweden and Finland. For comparative purposes, the applicant also presents intake data for inhabitants of the United States of America, who consume an average of 3.7 mg of lycopene per day with their daily diet.

The committee believes that the applicant has clearly demonstrated that lycopene is a normal component of our daily diet, and that the current level of exposure varies between various European member states. Besides the differences in dietary patterns and age in the studied populations, the committee feels the results may also partly be explained by the different methods used in the measurements of food consumption and in the carotenoid concentrations of the various food composition databases referred to. In order to gain an impression of how much lycopene individuals who are particularly fond of tomatoes and tomato products consume, the committee refers to a recent food consumption survey in Dutch young adults. The average intake for users of tomatoes, tomato paste, tomato ketchup and ready-to-use tomato sauces was respectively 32, 15, 13 and 31 grams per day (Hul04). The 90th percentile of these consumptions was about twice as high. In terms of lycopene

consumption^c, this means that 15 mg in one day is not unusual for heavy users of tomato paste, for example.

In Europe consumers have access to dietary supplements with daily doses of at most 20 mg of natural lycopene. Dietary supplements with the tomato extract made by the applicant were already available on the market in the European Union before the novel foods regulation (EC97) came into force^d. Sales figures of tomato extract with lycopene reveal that 18 tonnes of it were processed in dietary supplements in the period between 1995 and 1997, 37 tonnes between 2000 and 2003, and 72 tonnes between 2004 and 2007 (Lyc07a). The committee assumes that the use of this dietary supplement does not lead to complaints, but it is unknown whether the applicant has a record of any user complaints.

3.5.2 Research involving human subjects

The applicant discusses the result of various studies in humans under theme XI 'nutritional information' including Appendix A, and under theme XIII 'toxicological information' including Appendix B.

On request of the committee, the applicant structured the data for the human trials with tomato extract with lycopene more clearly (Lyc07a). The trials included a very broad array of different types of studies, most of which were published in scientific journals. Six were performed with patients, and 18 with healthy volunteers. The daily dose expressed as lycopene varied between 4 and 150 mg. The period during which the individuals took the tomato extract varied between one week and one year. In 2006, Clark published the results of a dosage escalation trial (Cla06). According to the committee, this trial in patients with relapsing prostate cancer is notable as the most intensive dosage regime described in the submitted studies. All patients were exposed to the tomato extract with 6% lycopene every day for one year. The highest tested dose was 2 grams, corresponding to 120 mg of lycopene. Each dosage group included six patients, and undesirable side effects were documented systematically. The committee agrees with the applicant that none of these trials produced details of relevance to the safety assessment. The committee concludes that there are no clear symptoms that occur in the event of long-term daily consumption of the tomato extract in amounts at least ten times higher than that suggested in this application.

Regarding lycopene itself, the committee has, in its previous opinions (GR04, CBG06), concluded that a daily dose of 15-20 mg of lycopene represents sufficiently great safety margins compared to the highest tested dose that does not have negative health effects in

^c The committee uses the following lycopene concentrations, based on various databases (EFSA05): 0.08 mg per gram of ripe tomatoes, 0.50 mg per gram of tomato paste, 0.13 mg per gram of ketchup and 0.15 mg per gram of tomato sauces (and 0.10 mg per gram of tomato juice).

^d A safe history of use as a dietary supplement is insufficient in itself to warrant safe use as a nutrient. This distinction was recorded in 2002 by the member states in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, available from http://ec.europa.eu/food/committees/regulatory/scfcah/general_food/summary14_en.pdf (under agenda point 10).

animals. The applicant refers to the review article by Shao and Hathcock from 2006 (Sha06) which evaluates the safety of certain dietary supplements. These researchers conclude that 75 mg of lycopene per day, from the applicant's product and studied in healthy volunteers, may be seen as the safe upper limit for intake. The committee notes that data on high lycopene intake by humans does not indicate health risks.

The grand total of available results from human trials does not indicate any cause for concern regarding the use of tomato extract with lycopene in medical foods as a daily source of lycopene in amounts consumed by healthy individuals who eat a varied diet rich in fruit and vegetables.

3.6 XI Nutritional information on the food ingredient

According to the applicant, the lycopene-containing tomato extract is nutritionally equivalent to tomatoes and processed tomato products. The nutritional information is summarised in Appendix A of the dossier. Lycopene is absorbed by the human body in the same way as other carotenoids and fat-soluble vitamins. The dossier provides an overview of scientific trials in humans examining the biological availability of lycopene following consumption of LycoRed's tomato extract or other natural sources of lycopene. The applicant indicates that the increased biological availability of lycopene is greater in processed tomato products than in fresh tomatoes. Concurrent fat intake also promotes lycopene absorption.

Based on the information from scientific publications, the applicant comments that lycopene is an effective antioxidant, and therefore would be able to protect membranes and DNA in the human body from all manner of harmful effects of oxidative stress. Additionally, according to the applicant, lycopene plays a part in other biological processes that may underlie certain disease processes.

The committee has taken note of recent scientific studies in humans on the digestion, absorption and biological role of lycopene. Chemically, lycopene belongs to the carotenoids, but does not have any provitamin A activity and is not an essential micronutrient, see also paragraph 3.4. The committee agrees with the applicant that a daily intake of the proposed amount of lycopene has no adverse effects on the absorption of other carotenoids, such as zexanthine, beta-carotene and luteine (CBG06).

3.7 XII Microbiological information on the food ingredient

According to the applicant, the careful production of the novel ingredient prevents contamination with micro-organisms. Results of periodic testing for the potential presence of biological contaminants have not been included in the dossier. The product specification does, however, list limit values for various types of micro-organisms and corresponding analysis methods. Based on this data, the committee concludes that the applicant has a firm grip on the microbiological risks. The microbiological quality of the tomato extract with lycopene meets the criteria for food safety.

3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient

The applicant has evaluated the toxicological information about tomato extract with lycopene in a separate Appendix B to the dossier. The tomato extract has been studied for mutagenicity in bacterial test systems and for acute and sub-chronic toxicity in rats. The reports of these standardized trials have been included as appendices to the dossier. The toxicological studies do not reveal any findings of note. According to the committee, the tomato extract with lycopene used in these trials is representative for the product to be marketed.

The committee refers to paragraph 3.1 for an assessment of possible chemical contamination. With regard to biological contamination, damage by moulds of genus *Alternaria* is the most common mould infection in tomatoes. The dossier does not include any data on how the applicant checks for the absence of mycotoxins. As the committee was worried that harmful metabolites of *Alternaria* moulds (Har79) could accumulate in the tomato extract, the applicant has tested the novel product for this. The mycotoxins known to be produced most by harmful *Alternaria* species were not found in three recent batches (Lyc08). The quantification limit of the analysis method used is 2 µg alternariol per kg and 5 µg alternariol monomethylether per kg (Mot00). There are currently no statutory limits set for these mycotoxins, but the committee accepts these results to document the absence of metabolites from harmful *Alternaria* species. The committee would like to indicate that *Alternaria* mycotoxin contamination issues are relevant for tomato products in general, and may deserve more widespread attention. The applicant also supplied negative test results for aflatoxins B1, B2, G1 and G2 (all < 0.2 µg/kg) for a number of batches from 2003 and 2007. The committee agrees with the applicant that the absence of measurable amounts of mycotoxins in the tomato extract supports the Good Manufacturing Practice used.

No treatment-related effects were noted in the 13-week toxicological rat study. The tomato extract with lycopene was administered directly in the stomach, and the highest tested dose was 4500 mg per kg of body weight per day. The applicant has confirmed that the tested substance contained 5% lycopene (Lyc07a). However, the dossier repeatedly mentions a lycopene concentration of 6%, which is used by the applicant to calculate the safety factor relative to proposed daily lycopene intake. In its calculations, however, the committee starts from the tomato extract itself and uses the following reasoning. In order to realise the proposed lycopene intake of 5 mg for the lowest specified lycopene concentration of 5%, daily consumption will be at most 100 mg of tomato extract. The safety margin for individuals with a body weight of 60 kg is therefore 2700, compared with the highest tested dose (in rats) of 4500 mg of tomato extract per kg per day. According to the additional information, the current commercial product contains at least 6% lycopene (Lyc07a), in which case the safety margin is over 3200 compared with the daily intake of a maximum of 83 mg of tomato extract.

The dossier reports that the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives determined an ADI^e of 0-0.5 mg per kg of body weight per day for lycopene in 2006 (FAO07). This safety assessment was based on almost pure lycopene preparations obtained from other sources.

The Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP) of the UK Competent Authority extensively examined the toxicity of the same tomato extract with lycopene in 2005, see also paragraph 2.5 (FSA05). The Dutch expert Committee on Safety Assessment of Novel Foods agreed with the British assessors that no harmful effects were observed.

The applicant has not fully characterised the unsaponifiable fraction. The committee does not object to this, as the 13 week toxicological study in rats did not reveal any adverse effects, making the likelihood of harmful substances low.

The committee realises that a new plant species obtained through conventional breeding methods ('natural breeding') cannot be guaranteed not to contain genotoxic substances in significantly higher concentrations to those found in the traditional species (Kok08, OECD06). However, there are no detailed requirements for novel foods formally registered regarding which genotoxicity tests must be performed. The dossier only contains *in vitro* bacterial mutation tests, which show that the novel product is not mutagenic. The applicant believes that the tomato extract will also not damage mammalian DNA, based on various studies in laboratory animals and humans performed by third parties (Lyc07a). According to the committee, these studies are not suitable for determining *in vivo* genotoxicity. The committee has, however, no reasons to expect genotoxicity in the tomato extract, and in principle agrees with the applicant that extensive genotoxicity studies with mammalian cells are not necessary. The key consideration is that the product is derived from tomatoes that have been processed using techniques common in the food industry. Combined with the composition data for the tomato extract, there is no cause for concern regarding the safety of the novel product.

The tomato plant itself normally contains harmful substances, namely tomatine, calystegine and nicotine (And99, And02, And03). Specific information on such antinutrients in the tomato variety used are unknown to the committee.

Tomatine is an undesirable alkaloid that occurs in unripe tomatoes. Based on a review of the scientific literature, the applicant concludes that the ripe tomatoes used for the manufacture of the tomato extract no longer contain any tomatine. As supporting evidence, the applicant reports that tomatine could not be demonstrated in two production batches, using a detection limit of 1 mg per kg (Lyc07a). This additional information was not accompanied by laboratory data. Given its chemical properties, the applicant does not expect tomatine to end up in the extraction solvent. For another alkaloid, calystegine, the applicant

^e The ADI (acceptable daily intake) was defined by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) as 'the amount of a food additive, expressed on a body weight basis that can be ingested over a lifetime without appreciable risk'. The European Food Safety Authority concludes that the group ADI for lycopene should include lycopene from tomatoes as well (EFSA08).

refers to a study performed by third parties showing that fresh tomatoes contain relatively little calystegine (a few mg per kg) compared with other food crops. Furthermore, following the heat treatment that is part of the manufacturing process, no significant amounts would remain in the extract. According to the committee, it is reasonable to believe that tomatine and calystegine, both of which are highly water soluble, will remain behind in the water phase in the extraction method used by the applicant.

The committee expects that the more stable nicotine will, just like lycopene, be concentrated during the production process. However, there is no reason for concern, as published scientific data included in the dossier indicate that the nicotine content in ripe tomatoes is minimal. Based on these facts, the committee deduces that the novel ingredient will not contain a significant amount of nicotine. It agrees with the applicant that the proposed daily intake of tomato extract will not contribute significantly to nicotine intake compared to the amounts ingested with normal daily diet.

The committee concludes that the tomato extract does not contain any substances that could harm public health.

Literature / Literatuur

- And99 Andersson HC. Glycoalkaloids in tomatoes, eggplants, pepper and two Solanum species growing wild in the Nordic countries. Nordic Council of Ministers, Food, TemaNord 1999:599.
- And02 Andersson HC. Calystegine alkaloids in Solanaceous food plants. Nordic Council of Ministers, Food, TemaNord 2002:513.
- And03 Andersson HC, Wennström P, Gry och Jørn. Nicotine alkaloids in Solanaceous food plants. Nordic Council of Ministers, Food, TemaNord 2003:531.
- CBG06 Publications of the Novel Food Unit, Medicines Evaluation Board, The Hague. Synthetisch lycopen / Synthetic lycopen, 19 October 2006, publication number 2006-02 BNV.
(Available from <http://www.cbg-meb.nl/cbg/en/default.htm> , search under Novel Foods 'Finished assessments')
(<http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl/default.htm> , zoeken onder Nieuwe Voedingsmiddelen 'Afgeronde beoordelingen')
- Cla06 Clark PE, Hall CM, Borden LS, Miller AA, Hu JJ, Leo R, Stindt D, D'agustino R, Lavato J, Harmon M, Torti FM. Phase I-II prospective dose-escalating trial of lycopen in patients with biochemical relapse of prostate cancer after definitive local therapy. Urology 2006; 67: 1257-1261. (Is included in the dossier Lyc07)
- 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 and 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)
- EC99 Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. Official Journal of the European Communities 1999; L91:29-36 (and amended by Directive 2006/141/EC, see EC06a).
(Richtlijn 1999/21/EG van de Commissie van 25 maart 1999 betreffende dieetvoeding voor medisch gebruik. Publicatieblad van de Europese Unie 1999; L91: 29-36; gewijzigd bij Richtlijn 2006/141/EG, zie EC06a)
- EC06 Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Communities 2006; L364; 5-24.
(Verordening (EG) Nr. 1881/2006 van de commissie van 19 december 2006 tot vaststelling van de maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen. Publicatieblad van de Europese Unie 2006; L364; 5-24)

- EC06a Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Communities 2006; L401:1-33. (Richtlijn 2006/141/EG van de Commissie van 22 december 2006 inzake volledige zuigelingenvoeding en opvolgzuigelingenvoeding en tot wijziging van Richtlijn 1999/21/EG. Publicatieblad van de Europese Unie 2006; L401:1-33)
- EC08 Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on the provision of food information to consumers, 30 January 2008, Brussels. (Available from http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/foodlabelling/publications/proposal_regulation_ep_council.pdf (Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende de verstrekking van voedselinformatie aan de consumenten, 30 januari 2008, Brussel. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0040:FIN:NL:PDF>)
- EFSA05 Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to an application on the use of α -tocopherol-containing oil suspension of lycopene from *Blakeslea trispora* as a novel food ingredient, adopted 21 April 2005. The EFSA Journal 2005; 212: 1-29. (Available from http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/nda_op_ej212_lycopen_en_0.pdf see page 9) Information on lycopen content of foods can also be found in:
- Appendix A of the dossier (Lyco07, pages 3-4).
 - Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and *in vivo* antioxidant properties. J Med Food 2001; 4: 9-15.
 - Canene-Adams K, Campbell JK, Zaripheh S, Jeffery EH, Erdman JW. The tomato as a functional food. J Nutr 2005; 135: 1226-1230.
 - Xianquan S, Shi J, Kakuda Y, Yueming J (2005). Stability of lycopene during food processing and storage. J Med Food 2005; 8: 413-422.
- EFSA08 European Food Safety Authority. Safety of lycopene oleoresin from tomatoes - Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA Journal (2008) 675, 1-22. (Available from http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/nda_op_ej675_tomato_oleoresin_lycopen_en.pdf)
- FAO07 Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives. Safety evaluation of certain food additives. Prepared by the sixty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA). WHO food additives series 58. World Health Organization, Geneva, 2007. (Available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf)
- FSA05 Food Standard Agency (2005). Initial opinion on lycopene rich tomato extract. (Available from <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/lycopenrichttomatopinion.pdf>)
- GR04 Health Council of the Netherlands: Committee on the Safety Assessment of Novel Foods. Lycopene. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/02VNV, available from <http://www.cbg-meb.nl/cbg/en/default.htm> , search under Novel Foods 'Finished assessments'). (Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen. Lycopen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr. 2004/02VNV, zie <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl/default.htm> , zoeken onder Nieuwe Voedingsmiddelen 'Afgeronde beoordelingen')
- Har79 Harwig J, Scott PM, Stolz DR, Blanchfield BJ. Toxins of molds from decaying tomato fruit. Applied Environmental

- Microbiology 1979; 38: 267-274.
(Available from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=243476&blobtype=pdf>)
- Fact sheet on *Alternaria* toxins by R. Lawley, available from <http://www.micotoxinas.com.br/alertoxins.htm>
- Hul04 Hulshof KFAM, Ocké MC, van Rossum CTM, Buurma-Rethans EJM, Brants HAM, Drijvers JJMM, ter Doest D. (Results of the food consumption survey 2003; in Dutch; available from http://www.rivm.nl/vcp_en/publications/young_adults/index.jsp)
Resultaten van de voedselconsumptiepeiling 2003. RIVM-rapport 350030002. TNO-rapport V6000. Bilthoven: RIVM, 2004.
- Kok08 Kok EJ, Keijer J, Kleter GA, Kuiper HA. Comparative safety assessment of plant-derived foods. Regul Toxicol Pharmacol 2008; 50: 98-113.
- Lyc07 Application for the Evaluation of Lyc-O-Mato® tomato oleoresin containing lycopene under European Regulation (EC) No. 258/97 for use in Foods for Special Medical Purposes, Beer-Sheva (Israel): LycoRed Natural Products Industries Ltd, February 2007.
- Lyc07a Additional information. Response to queries raised by the Novel Foods Unit (The Netherlands) dated October 31, 2007. Berry Ottaway & Associates Ltd (Hereford, United Kingdom), November 19, 2007.
- Lyc07b Response to EFSA. Safety Assessment of Lyc-O-Mato® oleoresin from tomatoes (EFSA-Q-2006-186). Request for additional information. Berry Ottaway & Associates Ltd (Hereford, United Kingdom), August 13, 2007
- Lyc08 Additional information. E-mail with analyses of *Alternaria* mycotoxins in reply to the request of the Dutch expert Committee dated December 19, 2007. Berry Ottaway & Associates Ltd (Hereford, United Kingdom), March 25, 2008.
- Mot00 Motta, S. da and Soares, L. M. Valente. A method for the determination of two *Alternaria* toxins, alternariol and alternariol monomethyl ether, in tomato products. Braz J Microbiol, 2000; 31:315-320.
(Available from <http://www.scielo.br/pdf/bjm/v31n4/a15v31n4.pdf>)
- OECD06 Organisation for Economic Cooperation and Development (2006). An introduction to the food/feed safety consensus documents of the Task Force. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, no 14, ENV/JM/MONO(2006)10. (Available from [http://appli1.oecd.org/olis/2006doc.nsf/43bb6130e5e86e5fc12569fa005d004c/f6714efc9beea840c1257156005638c2/\\$FILE/JT03207766.PDF](http://appli1.oecd.org/olis/2006doc.nsf/43bb6130e5e86e5fc12569fa005d004c/f6714efc9beea840c1257156005638c2/$FILE/JT03207766.PDF))
- Sha06 Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. Regul Toxicol Pharmacol 2006; 45: 289 – 298. (Is included in the dossier Lyc07)

The Committee/ De commissie

- Prof. dr. G.J. Mulder, *voorzitter / chairman*
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden
professor emeritus toxicology, Leiden University
- Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, *adviseur / advisor*
hoogleraar dermatologie/allergologie; UMC Utrecht
professor of dermatology/allergology; University Medical Centre Utrecht
- Ir. E.J. Kok
toxicoloog; RIKILT Instituut voor Voedselveiligheid, Wageningen
toxicologist; RIKILT, Institute of Food Safety, Wageningen
- Dr. C.F. van Kreijl
moleculair-bioloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
molecular biologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr. F.M. Nagengast
gastro-enteroloog; UMC St Radboud, Nijmegen
gastro-enterologist; University Medical Centre St Radboud, Nijmegen
- Dr. ir. J.M.A. van Raaij
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum; RIVM Bilthoven
food physiologist; Wageningen University and Research Centre; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr. ir. G. Schaafsma
hoogleraar voeding; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of nutrition; Wageningen University and Research Centre
- Dr. G.J.A. Speijers
toxicoloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
toxicologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr. W.J. Stiekema, *adviseur / advisor*
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre
- Dr. J.W. Tas, *adviseur / advisor*
Ministerie van VWS, Den Haag
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- Prof. dr. W.M. de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Dr. R.A. Woutersen
toxicoloog, toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
toxicologist, toxicologic pathologist; TNO Quality of Life, Zeist

Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG/ Novel Foods Unit, MEB

- Dr. C.M.A. van Rossum, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Dr. M. Rutgers, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Drs. E. van Galen, *hoofd BNV/ head NFU*
- Mr F. Zaidi, *management assistent/ management assistant*

Summary of the dossier / Samenvatting van het dossier

By:

Berry Ottaway and Associates Ltd
1A Fields Yard
Plough Lane
Hereford HR4 0EL
United Kingdom

On behalf of the applicant

LycoRed
Natural Products Industries Ltd
PO Box 320
Beer-Sheva
84102 Israel

31st January 2007

A Summary of the Application for the Evaluation of Lyc-O-Mato[®] tomato oleoresin containing lycopene under European Regulation (EC) No. 258/97 for use in Foods for Special Medical Purposes

Purpose of Application

Lyc-O-Mato[®] tomato oleoresin containing lycopene has had an established use as an ingredient in food supplements and as a food colour (E160d) in the European Union (EU) before 1997 and therefore food supplement usage has been accepted as being exempt from the requirements of the Novel Foods Regulations. This application is being made for the extension of use of Lyc-O-Mato[®] to include its addition as a source of lycopene in Foods for Special Medical Purposes (FSMP) as defined in Directive 1999/21/EC. An essential requirement of FSMP is that they must be used under medical supervision. FSMP are often used as nutritionally complete foods, with or without a nutrient-adapted formulation and are frequently the sole source of nutrition for the patient.

The levels of use in such foods will be those necessary to maintain plasma levels of lycopene.

Investigations have shown that the use of Lyc-O-Mato[®] as a lycopene source in a product is highly unlikely to be incremental on any existing use of the substance as a colourant in the product, particularly in the case of patients requiring FSMP.

Scope and Structure of the Application

In this application the safety of Lyc-O-Mato[®] lycopene oleoresin from tomatoes is discussed within the context of its proposed uses, based upon microbiological, toxicological, analytical-chemical and nutritional data. LycoRed Natural Products Industries Ltd is interested in extending the use of Lyc-O-Mato[®], produced from ripe Lycopene Rich Tomato (LRT) varieties, from its current use in food supplements to include use in FSMP. In the case of FSMP, products will be formulated in such a way that they will provide between 0.6 mg and 5.0 mg lycopene (10 to 83 mg Lyc-O-Mato[®] 6%) per daily intake. The daily amount of lycopene to be consumed via FSMP corresponds to the amount of lycopene contained in 23 to 182 g fresh tomato. Per definition FSMP **must** be used under medical supervision. This means that there is a far greater degree of control over consumption than would normally be found with other

foods and therefore the total 'maximum' intake of lycopene is unlikely to exceed that stated above.

The toxicological studies were performed by an independent laboratory.

The specification of Lyc-O-Mato[®] is given in Annex 1 to this summary.

The report is structured following the guidelines as given in EC Regulation No 258/97 on Novel Foods and Novel Food Ingredients, and the order of chapters follows the scheme as presented in the Commission Recommendation 97/618/EC, considering that Lyc-O-Mato[®] is most likely categorised as Category 2.1 'complex novel food from a non-GM source having a history of food use in the Community'. Only the relevant aspects (questions), as mentioned in the Commission Recommendation 97/618/EC, are covered.

More detailed nutritional and toxicological information is presented in appendices A and B of the application. The safety evaluation and conclusions are given in Chapter 11 of the application.

Intake assessment

The intended use of lycopene is based on data suggesting a daily intake of approximately 0.6-2.3 mg lycopene in the current regular diet of the general population depending on factors such as dietary pattern and geographic location. National dietary recommendations in the Western world encourage increased consumption of fruit and vegetables for all age groups. An increased consumption of fruit and vegetables could mean an increase in the average intake of lycopene moving towards 5 mg/day.

Nutritional Aspects

Lycopene is fat-soluble and absorbed in parallel with fat digestion and absorption. Bioavailability studies with Lyc-O-Mato[®] show that it is absorbed and results in a significant increase in serum lycopene level, at least comparable with that obtained from consumption of equivalent amounts of processed tomatoes (tomato puree), using intake levels of at least 5 mg.

The protective, health beneficial effects of lycopene might be related to its antioxidant potential. Experimental (*in vitro*) studies show that lycopene is an excellent singlet oxygen quencher and has high antioxidant capacity. An increased consumption of tomatoes, a rich source of lycopene, was shown to have a positive effect on biomarkers of oxidative stress,

i.e. DNA damage and lipid oxidation. In (other) conditions associated with an increased exposure of free radicals (reactive oxygen species), such as smoking, UV (skin) exposure and inflammation, low serum lycopene levels have been reported.

Experimental and observational (epidemiological) studies indicate that consumption of tomato products, containing lycopene, are associated with lower cancer risk, especially in case of prostate cancer. Lycopene, as tomato oleoresin, has also been demonstrated, both *in vitro* as *in vivo*, to inhibit LDL oxidation and have an inhibitory effect on cholesterol synthesis.

In one case-control multicentre study a negative association between lycopene content in adipose tissue (as a marker for long term exposure) and incidence of myocardial infarction in men was observed. This study together with three other epidemiological studies showed odds ratios between 0.39 and 0.81.

With regard to usage in FSMP, enteral sip and tube feeds do not contain carotenoids despite the rationale that the composition of these feeds should mimic that of a normal dietary intake where feasible and if appropriate. The absence of lycopene, an important carotenoid, means that, in this respect, the enteral feed composition is completely different from the typical dietary composition consumed by the population as a whole. Lycopene is important for human function and health as it has significant anti-oxidant capacity, is involved in cell-to-cell communication and, in addition, has been associated with improvements in immune function and reduced risk of morbidity and mortality from chronic diseases (*e.g.* specific cancers, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis).

The intake of lycopene in patients receiving enteral feeding at present is negligible, particularly if enteral feeds are used as the sole source of nutrition. Consequently, it is no surprise that plasma lycopene concentrations are low or undetectable in patients solely fed by enteral formulas (see Table 1).

These patients' plasma lycopene levels are also significantly lower than sex and age matched healthy subjects. For example, as Figure 1 illustrates, the plasma lycopene concentrations of enterally fed patients may be equivalent to only 8% of those of healthy subjects. This is despite full energy and other nutrient requirements being met by enteral nutrition.

Table 1 shows that clinically stable patients who receive enteral formulas as their sole source of nutrition, in sufficient quantities to meet their energy and protein

requirements, have low or undetectable circulating levels of lycopene. Standard methods for the analysis of lycopene concentrations (using HPLC) were undertaken in these studies. As a comparison, normal plasma concentrations of lycopene are generally around 0.09-0.90 μ mol/l.

Table 1: Low or undetectable circulating plasma lycopene concentrations in patients receiving enteral feeding as the sole source of nutrition (mean (range))

Patients receiving enteral nutrition	Serum lycopene concentrations (μmol/l) Mean (range)*
Cerebrovascular accident patients receiving enteral tube feeding (1-3 weeks; n=12)	0.02 (0.0 – 0.10)
Long-term care clinically stable chronically tube fed elderly (n=40)	0.004 (0.0 – 0.03)
Case study: brain tumour patient after 3 months tube feeding (n=1)	0.12
Men with cancer of the larynx receiving enteral tube feeding (12 days; n=35)	0.05 (0 – 0.5)

*Conversion factor used: To convert μ g/dl to μ mol/l, multiply by 0.01863 (JAMA 2001)

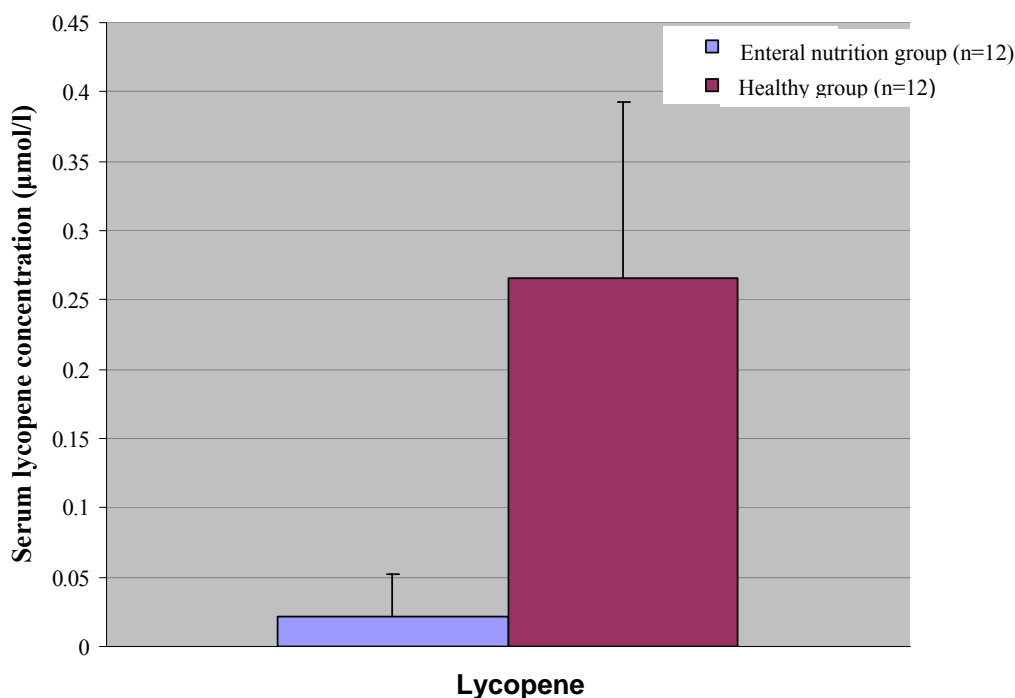


Figure 1: Low circulating plasma lycopene concentrations in patients receiving enteral nutrition

Safety aspects

The relevant information regarding the nutritional, microbiological, and toxicological aspects of Lyc-O-Mato[®] is summarised in the respective chapters 8, 9 and 10 of the application and does not indicate any nutritional, microbiological or toxicological concerns associated with the intended use pattern. Yet, a sensitising potential cannot be totally excluded on the basis of the available information (see Toxicological evaluation below). Results of the toxicological evaluation and risk assessment are summarised below.

Toxicological evaluation

The toxicological safety of Lyc-O-Mato[®] is supported by information from toxicological studies with tomato oleoresin containing 5 or 6% lycopene. The available information allows the following conclusions for Lyc-O-Mato[®] that are relevant as a starting point for the toxicological risk assessment for the intended application.

No relevant differences in toxicokinetic properties were found between humans and animals. The acute oral and dermal toxicity of Lyc-O-Mato[®] in rats was low. In rabbits,

no eye irritating potential could be detected. A skin sensitising potential was established for a batch of tomato oleoresin containing 5% lycopene. A clarification provided by LycoRed was that there had been a problem with contamination of the fermentation, which might have caused the irritating properties and/or sensitising potential in two irritation and one sensitisation study. However, there are no distinct data to substantiate this explanation. Therefore, a possible skin sensitising potential cannot be excluded on the basis of the available information. There is no evidence of significant allergenic potential from oral applications.

A 13-week oral toxicity study (by gavage) was conducted. No relevant effects were observed. The No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) for rats was found to be ca. 4500 mg/kg bw of Lyc-O-Mato[®]. Lyc-O-Mato[®] was negative in an Ames study. One *in vitro* test is usually considered insufficient to generally assess a possible genotoxic effect of xenobiotics. However, in the case of Lyc-O-Mato[®], a number of *in vivo* data were available, both from experimental animals and humans. Biomarkers of DNA damage as measured by the COMET assay or 8-OH DG indicated no genotoxic effects at high lycopene intakes. Lycopene is supposed to protect against prostate cancer and the mechanisms of protection referred to scavenger properties for oxygen free radicals, thereby decreasing DNA damage. Thus *in vivo* human data are consistent with no genotoxic effect of lycopene, and supplementary *in vitro* testing is not really needed. There are no indications for possible reproductive/developmental toxicity and teratogenicity of Lyc-O-Mato[®] 6% or lycopene. Furthermore, no adverse effects of lycopene in humans were reported.

Toxicological risk assessment

The available data are considered sufficient for a toxicological risk assessment, as several studies have been conducted with tomato oleoresin 5 or 6% and did not indicate a toxicological concern.

On the basis of the total weight of the data, summarised above, the NOAEL from the 13-week oral toxicity study in rats is ≥ 4500 mg Lyc-O-Mato[®] 6%/kg bw, equal to 270 mg/kg bw/day of pure lycopene (highest dose tested). This is considered relevant to the intended use of Lyc-O-Mato[®] 6% and is proposed as the overall NOAEL. Taking a safety factor of 10 for extrapolation from sub-acute studies to long-term studies, a factor of 10 for extrapolation from animals to humans, and a factor of 2 for inter-

human population sensitivity, a safety factor of 200 gives a level of 1.35 mg/kg bw for pure lycopene. For a 70 kg person this equates to an intake of 94.5 mg pure lycopene/day, or an intake of 1575 mg Lyc-O-Mato[®] 6%/day.

Conclusion

A nutritional evaluation and risk assessment was performed and indicated that the evidence provided for a beneficial health effect of Lyc-O-Mato[®] at the intended dose levels in FSMP is supportive. No adverse nutritional effects are expected.

A toxicological evaluation and risk assessment were performed and did not indicate a toxicological risk associated with the intended use pattern, maximally 83 mg Lyc-O-Mato[®] 6% per day.

Annex 1

Specifications of Lyc-O-Mato[®]

Analysis	Method	Specification	
Physical State	Observation against standard	Red to dark brown viscous liquid	
Clarity	LAB/123/	Clear solution	
Lycopene identity	LAB/109/ ^a	HPLC retention time	
Total lycopene ^b	LAB/109/ ^a	5.0 to 15.0%	
% trans-Lycopene	LAB/109/ ^a	90 to 95%	
Total carotenoids ^c	LAB/102/ ^a	6.5 to 15.5 %	
Other carotenoids	LAB/118/ ^a	Phytoene: 0.5 to 1.1 % Phytofluene: 0.4 to 0.9 % β-carotene: 0.1 to 0.5%	
Total tocopherols	LAB/118/	1.2 to 3.2%	
Unsaponifiable matter	Study 98/021 ^a	13 to 20%	
Total fatty acids ^d	Study 98/021	60 to 75%	
Phytosterols	Study 98/021	0.5 to 2.5%	
Lycopene crystal particle size	Microscopic	90% < 5μ 99% < 10μ	
Water	Karl Fisher	0.5% max	
Sulphated ash	AOAC 34.104	0.5 to 1.5 %	
Residual solvent (ethyl acetate, ethanol)	LAB/114/ ^a	50 mg/kg max	
Pesticides	DFG-S19 ^e	Below 3 ppm	
Heavy metals	I.C.P. ^e	Pb < 2 mg/kg Cd, Mo, Ni, Hg all <1 mg/kg	
Arsenic	I.C.P. ^e	As < 2 mg/kg	
Microbiology	USP 24 NF 19/<61>	Total viable count Moulds Yeasts Escherichia coli: Salmonella sp Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Clostridium perfringens	< 1000/g < 100/g < 100/g Not detected in 10g Not detected in 10g Not detected in 10g Not detected in 10g Not detected in 10g
^a LycORed Method, SOP available on request ^b Combined cis- and trans-lycopenes ^c Calculated as lycopene ^d Myristic acid (14:0); palmitic acid (16:0); stearic acid (18:0); oleic acid (18:1); linoleic acid (18:2); linolenic acid (18:3); arachidic acid (20:0); behenic acid (22:0); mono-, di- and tri-glycerides; free fatty acids ^e Analysis method SOP available on request			