

Geconjugerd linolzuurrijke olie (2)

Conjugated linoleic acid rich oil (2)

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

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

aan/to:

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

Nr. 2008-04BNV, Den Haag, 30 september 2008
No. 2008-04BNV, The Hague, 30 September, 2008

Inhoudsopgave

Beoordeling (Nederlands)	3
Engelse vertaling	5
De commissie	7
Bijlagen	
A Samenvatting van het dossier	10
B Eerste beoordeling (vertrouwelijk)	15

Contents

Assessment (Dutch)	3
English courtesy translation	5
The Committee	7
Annexes	
A Executive summary of the dossier	10
B First assessment (restricted)	15

Beoordeling

Inleiding

Aan de orde is een tweede beoordeling volgens de Europese Verordening 258/97, over het gebruik van een olie rijk aan geconjugeerd linolzuur (CLA) als nieuw voedselingrediënt. Het Zwitserse bedrijf Bioresco doet de aanvraag namens de firma Cognis Deutschland GmbH & Co KG. Het nieuwe product met merknaam Tonalin[®] TG 80 is afkomstig van saffloerolie. De CLA-rijke olie is een levensmiddeleningrediënt en niet direct beschikbaar voor de consument. Het kan bijvoorbeeld verwerkt worden in producten op basis van melk, yoghurt of vruchtensap.

Voedingssupplementen met CLA waren al op de markt in de EU voordat op 15 mei 1997 de verordening in werking trad. Voor een meer uitgebreide toepassing in gewone levensmiddelen is echter een veiligheidsbeoordeling als nieuw voedingsmiddel vereist. In het kader van de desbetreffende Europese toelatingsprocedure is deze tweede beoordeling uitgevoerd door het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Het bureau heeft hiervoor de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen geraadpleegd, hierna genoemd 'de commissie VNV'.

CLA is een verzamelnaam voor een groep meervoudig onverzadigde vetzuren met 18 koolstofatomen. De plaats in de keten van de twee dubbele koolstofbindingen kan variëren, maar ze komen altijd in geconjugeerde vorm voor, dat wil zeggen gescheiden door maar één enkele binding. De dubbele bindingen zijn van het cis- óf trans-type. Deze vetzuren zijn isomeren van het essentiële vetzuur linolzuur (C18:2).

De olie Tonalin[®] TG 80 bestaat uit triglyceriden en tenminste 78 % van de vetzuren hierin bestaan uit CLA. Elke gram olie bevat tenminste 0,7 gram CLA. De belangrijkste CLA isomeren, cis-9,trans-11 en trans-10,cis-12, zijn in gelijke hoeveelheden aanwezig en vormen samen tenminste 75 % van de vetzuren. De meest voorkomende andere vetzuren zijn oliezuur, palmitinezuur en stearinezuur.

Eerste beoordeling

De eerste beoordeling van de aanvraag voor markttoelating is verricht in Spanje door *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)*, het Spaanse Agentschap voor Voedselveiligheid en voeding. De Spaanse beoordelaars stemmen niet in met het voorstel van de aanvrager die een dagelijkse consumptie van 3,5 gram CLA aanbeveelt.

De AESAN stelt vast dat een dagelijks gebruik van 3 à 4 gram CLA bij volwassenen in onderzoekssituaties in het algemeen niet tot ongewenste effecten leidt. Gebaseerd op het totaal aan gegevens houdt de AESAN een inname van 2,4 gram CLA per dag aan als veilige bovengrens¹. Dit komt overeen met 3 gram van de nieuwe CLA-rijke olie. De AESAN lijkt geen bezwaar te hebben tegen een dagelijks gebruik van deze hoeveelheid door de doelgroep, te weten gezonde volwassenen die de nieuwe producten gaan gebruiken bij gewichtsbeheersing.

¹ Het is de Nederlandse deskundigencommissie niet duidelijk hoe de Spaanse beoordelaars deze bovengrens hebben afgeleid.

Om verschillende redenen meent de AESAN dat een aanvullende beoordeling door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA, European Food Safety Authority) noodzakelijk is. Niet alleen is de dagelijkse inname die de aanvrager voorstelt meer dan wat de AESAN als veilig beschouwt, ook is men terughoudend om CLA breed beschikbaar te maken omdat er voor bepaalde, mogelijk meer gevoelige bevolkingsgroepen geen zekerheid is over de veiligheid. De AESAN meent daarom dat er op het etiket een waarschuwing moet staan dat het product niet bedoeld is voor zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en diabetici. Een ander belangrijk punt van zorg is dat de aanvrager de levensmiddelen, waarin CLA zal worden verwerkt, niet specificeert. Volgens de aanvrager is gerichte informatie over het gebruik op het etiket voldoende om overconsumptie te voorkomen, maar de AESAN betwijfelt dit. De AESAN is daarnaast van mening dat alleen die producten voor verrijking met CLA in aanmerking komen, waarvan is aangetoond dat het nieuwe ingrediënt stabiel blijft gedurende de houdbaarheidsperiode van het betreffende levensmiddel.

Bevindingen van de commissie VNV

Vanuit veiligheidsoverwegingen heeft de commissie VNV geen bezwaar tegen het verwerken van CLA in levensmiddelen omdat er geen aanwijzingen zijn dat het dagelijks gebruik van 3,5 gram zoals de aanvrager voorstelt, de volksgezondheid ongunstig beïnvloedt. Het dossier bevat echter geen omschrijving van het productassortiment. De commissie is het daarom eens met de Spaanse beoordelaars dat er onvoldoende gegevens zijn om de veiligheidsbeoordeling te kunnen afronden, omdat niet duidelijk is hoe de consument zijn inname kan regelen bij een breed aanbod van producten. Gegevens van grootschalig veiligheidsonderzoek bij mensen met hogere doseringen dan 3 à 4 gram ontbreken. Er zijn daarom beheersmaatregelen nodig om overconsumptie te voorkomen. Dit betekent dat niet alleen het productassortiment beperkt en goed omschreven moet zijn, ook zullen portiegroottes duidelijk moeten worden gedefinieerd.

De commissie VNV baseert haar oordeel op de informatie in het dossier (waarvan de samenvatting is opgenomen als bijlage A) en de eerste beoordeling door de AESAN (bijlage B). De commissie adviseerde eerder over het gebruik van CLA in het kader van de autorisatieaanvraag van het nieuwe ingrediënt ClarinolTM van de firma Lipid Nutriton². Deze CLA-rijke olie is net als Tonalin[®] TG 80 afkomstig van olie uit zaden van de saffloer maar wordt met een andere gangbare techniek geproduceerd. Omdat de uiteindelijke samenstellingen volgens de commissie voldoende vergelijkbaar zijn maakt zij voor de veiligheidsbeoordeling geen onderscheid tussen de twee producten, ook omdat de beide oliën op dezelfde manier zullen worden toegepast. Zij verwijst daarom naar het eerder verschenen rapport² waarin zij haar oordeel uiteen heeft gezet dat gebaseerd is op relevante onderzoeksgegevens verkregen met CLA preparaten van beide firma's. Volgens de Spaanse beoordelaars is de informatie over de stabiliteit van CLA in levensmiddelen beperkt. De commissie gaat er echter vanuit dat voor CLA-rijke oliën de normale criteria voor houdbaarheid en kwaliteit van eetbare oliën en vetten worden nageleefd.

² Het beoordelingsrapport 'Geconjugerd linolzuurrijke olie' van 22 juli 2008 is gepubliceerd op de website <http://www.cbg-meb.nl/> onder 'Aferonde beoordelingen nieuwe voedingsmiddelen'

Assessment - English courtesy translation (October 9, 2008)

Introduction

The subject in question is a so-called second assessment, in accordance with European Regulation 258/97, regarding the use of an oil that is rich in conjugated linoleic acid (CLA) as a novel food ingredient. The applicant is the Swiss company Bioresco on behalf of Cognis Deutschland GmbH & Co KG. The novel product, which bears the brand name of Tonalin[®] TG 80, is derived from safflower oil. The CLA-rich oil is a food ingredient and not directly available to consumers. The oil can be incorporated into foods such as milk-type, yoghurt-type or fruit juice-type products.

Food supplements containing CLA were already being marketed in the EU prior to 15 May 1997, when the regulation came into effect. However, a novel food safety assessment is required for its more extensive use in ordinary foods. In the framework of the relevant European approval procedure, this second assessment was prepared by the Novel Foods Unit of the Medicines Evaluation Board. To this end, the Unit consulted the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (hereafter referred to as 'the VNV Committee').

CLA is a collective term for a group of polyunsaturated fatty acids containing 18 carbon atoms. The exact locations on the chain of the two double carbon bonds can vary, but they are always conjugated, i.e. separated only by a single bond. The double bonds can be of the *cis* or *trans* type. These fatty acids are isomers of the essential fatty acid linoleic acid (C18:2).

The oil Tonalin[®] TG 80 consists of triglycerides. CLA isomers account for at least 78 % of the esterified fatty acids and one gram of oil contains at least 0.7 gram CLA. The two major CLA isomers, *cis*-9,*trans*-11 and *trans*-10,*cis*-12, account for at least 75 % of the esterified fatty acids in equal amounts. The other fatty acids present are mostly oleic acid, palmitic acid, and stearic acid.

Initial assessment

The initial assessment of the application for market authorisation was carried out in Spain by the *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)*, the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition. AESAN does not agree with the proposal by the applicant who recommends a daily intake of 3.5 gram CLA.

AESAN concludes that clinical studies in adults have shown that a daily consumption of 3 to 4 gram CLA did in general not result in any adverse effects. Based on all available data, AESAN determines the safe upper intake level at 2.4 gram CLA per day¹. This corresponds with 3 gram of the novel CLA-rich oil. AESAN does not seem to object to daily use of this amount by the target group, which consists of healthy adults who intend to use the novel products for weight management.

¹ It is not clear to the Dutch expert Committee how the Spanish assessors have established this upper level of CLA intake.

For several reasons, however, AESAN considers that an additional assessment by the European Food Safety Authority (EFSA) is required. Apart from the fact that the proposed intake level exceeds the safe upper level derived by AESAN, the authorities are reluctant to make CLA widely available. Because some individuals might be more sensitive to the effect of CLA, its safe use has not been established with certainty for particular groups within the population. AESAN therefore feels that a warning should be included on the label, stating that products with added CLA are not intended for children, pregnant and breastfeeding women, or diabetics. Another major concern of AESAN is that no food categories for CLA-enriched products have been specified. According to the applicant, clear instructions for use on the label would ensure that consumers will consume the novel ingredient in the intended amounts. AESAN doubts, however, whether such a labeling measure would be effective to prevent over-consumption. AESAN furthermore concludes that products would only be suitable for incorporation of CLA if the stability of the novel ingredient has been demonstrated during the shelf life of the food product in question.

Findings of the VNV Committee

On safety grounds, the VNV Committee does not object to the incorporation of CLA in foods, because there is no evidence to suggest that daily use of 3.5 gram CLA, proposed by the applicant, adversely affects public health. The application dossier, however, does not contain a clear description of the product assortment. The VNV Committee therefore concurs with AESAN that sufficient data to complete the safety assessment are lacking, because it is not clear how consumers will be able to regulate their daily CLA intake, once a great number of products with added CLA are available. Since there is no data from large-scale safety studies in humans involving doses in excess of 3 to 4 gram, control measures are required to prevent over-consumption. Therefore, the product range should be limited and well described, and portion sizes should be clearly defined.

The VNV Committee bases its views on the information contained in the dossier (the summary of which is contained in Annex A) and on the first assessment by AESAN (Annex B). The Committee has previously assessed the use of CLA as part of the authorisation procedure of the novel ingredient ClarinolTM manufactured by the company Lipid Nutriton². Like Tonalin[®] TG 80, this CLA-rich oil is derived from safflower seed oil, but it is produced with a different process commonly used. With regard to the safety assessment, the VNV Committee does not discriminate between the two oils because the chemical compositions are sufficiently similar. Furthermore both novel products will be applied in the same way. The VNV Committee therefore refers to the previously published report², containing its opinion based on data from relevant studies in which CLA preparations from both companies have been used. According to AESAN, limited information on the stability of CLA in foods is available. The VNV Committee assumes, however, that CLA-rich oils will comply with the normal shelf-life and quality criteria for edible oils and fats.

² The assessment report 'Conjugated linoleic acid rich oil' dated July 22, 2008, has been published on the website <http://www.cbq-meb.nl/CBG/en/>, see 'Novel Foods, finished assessments'

De commissie / The Committee

- 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
- Dr. ir. M. Dekker
levensmiddelentechnoloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
food technologist; Wageningen University and Research Centre
- Dr. 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

- Drs. A.I. Vilorio Alebesque, *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
- Prof. dr. R.A. Woutersen
hoogleraar translationele toxicologie / toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
professor translational toxicology / 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*
- Ir. E. Ensink, *beoordelaar botanicals / scientific assessor botanicals*
- Drs. E. van Galen, *hoofd BNV/ head NFU*
- Mr F. Zaidi, *management assistent/ management assistant*

Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier

Tonalin[®] TG 80
Conjugated Linoleic Acid Triglycerides

Application submitted on behalf of
Cognis Deutschland GmbH & Co KG
for evaluation pursuant to Regulation (EC) No. 258/97
on novel foods and novel food ingredients

Executive Summary

Author: Albert Bär PhD

Date: April 27, 2007

Introduction

Tonalin TG 80 is a food ingredient consisting of triglycerides of conjugated linoleic acid (CLA) isomers. The two dominating isomers, which together account for at least 75% of the esterified fatty acids, are the [cis-9, trans-11] and the [trans-10, cis-12] isomers. These two isomers occur in Tonalin TG 80 in a characteristic, approximately 50:50 ratio. The only other quantitatively important fatty acid in Tonalin TG 80 is oleic acid (10 - 20% of total fatty acids). Other fatty acids (palmitic, stearic and linoleic acid; other CLA isomers) are present at very low concentrations only.

Conjugated linoleic acid (CLA) is a collective term for isomers of linoleic acid (C18:2, cis-9, cis-12), in which the two double-bonds are conjugated. The isomers differ with regard to the position of the two conjugated double bonds along the C-18 chain (from C-6/C-8 to C-12/C-14) and with regard to the cis/trans conformation of the two double bonds. Many of these isomers have been found in nature. However, of practical relevance is mainly the cis-9, trans-11 isomer (ruminic acid) which occurs naturally in dairy products, meat of ruminant animals and, at lower levels, in certain other foods. The combined intake with food of ruminic acid and the other naturally occurring CLA-isomers has been estimated at about 150 - 200 mg/day.

Manufacturing process

Tonalin TG 80 is produced by chemical isomerisation of safflower linoleic acid under alkaline conditions, followed by esterification of the formed CLA with glycerol. A small amount (0.1%) of natural mixed tocopherols (E306) is added for protecting the product from oxidation. The applicant's

specifications of Tonalin TG 80 ensure a constant composition and high purity of the product.

Intended use and estimated daily intake

Tonalin TG 80 is intended to be used as an ingredient of foods such as milk-type, yoghurt-type or fruit juice-type products.

Several clinical studies, involving about 600 subjects in total, have demonstrated that the daily ingestion of Tonalin TG 80 for 3 - 24 months promotes a decrease of body fat without affecting, however, lean body mass. The applied doses varied between the different studies ranging from 1.7 to 6.8 g CLA/day. In general, a daily dose of 4.5 g Tonalin TG 80 (corresponding to about 3.5 g unesterified CLA) was found to be adequate for obtaining the desired effect on body fat mass.

Regulatory status in the EU and abroad

Tonalin TG 80 has been sold in the EU in the form of food supplements in significant amounts prior to 1997. On this basis, the Spanish Food Authority (AESAs) accepted in 2004 and 2005 also the use of Tonalin TG 80 in liquid yoghurt, milk, cheese and orange juice. Since then, such foods are on the market in Spain. However, with the introduction of the food-type, in which an ingredient is used, as a criterion of novelty, the use of Tonalin TG 80 in regular foods could no longer be based on its pre-1997 use which was in food supplements only. With the present novel food application, the applicant, therefore, intends to re-establish the legal basis for the continued marketing of food with added Tonalin TG 80 in the EU.

In the United States, Tonalin TG 80 may be used as a New Dietary Ingredient in food supplements. Furthermore, the use of Tonalin

TG 80 in a range of foods is self-affirmed GRAS based on scientific procedures.

Safety studies

The safety assessment of Tonalin TG can be based on the results of a standard battery of in-vitro genotoxicity tests, a subchronic (90-day) rat toxicity study (NOAEL 2.4 and 2.7 g/kg bw/d for males and females, respectively), and supportive subchronic toxicity tests with CLA methyl- and ethyl esters, a chronic study with rats fed a diet with a CLA product of similar composition as Tonalin TG 80 at a 1% level for 18 months, and a teratogenicity study of CLA methyl- and ethyl esters.

The toxicological data which are pivotal for the safety assessment of Tonalin TG 80, are contained in unpublished reports of toxicological studies contracted by Cognis Deutschland GmbH & Co. KG (Monheim, Germany) and BASF AG (Ludwigshafen, Germany). Some other supportive studies have been published in the open scientific literature.

A comparison of the adequate CLA intake by human adults (3.5 g/d) with the NOAEL of the 90-day rat toxicity reveals a safety margin of about 50. This appears to be a largely adequate factor for a product which is metabolized via essentially the same metabolic pathways as other polyunsaturated fatty acids and for which a high tolerance and absence of adverse effects has been reported from numerous clinical studies.

Certain safety aspects of CLA which have been critically discussed by the French Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) in the context of the assessment of trans-fatty acids, such as the influence of CLA on parameters of lipid metabolism, inflammatory and anti-inflammatory markers, the

regulation of blood glucose levels and the potential reduction of fat levels in human milk, have been examined in the light of the available scientific evidence, including data that might not have been available to AFSSA at the time of their evaluation. It was concluded from this assessment that there were sufficient data to dismiss AFSSA's concerns.

In conclusion, there is a substantial body of evidence to support the safety of Tonalin TG 80 under the conditions of its intended use as a food ingredient. However, in order to ensure that consumers will consume Tonalin TG 80 in adequate amounts, it may be necessary to restrict its use to foods which can easily be divided into portions containing either a maximum of 3.5 g CLA (corresponding to 4.5 g Tonalin TG 80) if the recommended consumption is one portion per day, or a correspondingly smaller amount in case of two or three portions per day.

Eerste beoordeling / First assessment

vertrouwelijke informatie / restricted

Madrid, 1 July 2008

Scientific Committee

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

(Spanish Agency for Food Safety and Nutrition)