

Sucromalt

Sucromalt

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

*Assessment of safety for the consumer, in accordance with European Regulation 258/97
concerning novel foods and novel food ingredients*

aan/to:

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

Nr. 2009-05 BNV, Den Haag, 17 september, 2009
No. 2009-05 BNV, The Hague, September 17, 2009

Inhoudsopgave

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen	4
1 Inleiding	6
2 Volledigheid en juistheid van het dossier	7
2.1 Administratieve gegevens	7
2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt	7
2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling	7
2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt	8
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager	8
2.6 Overige beoordelingen	9
2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager	9
3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens	10
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt	10
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt	11
3.2.1 Glucosyltransferase uit <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	11
3.2.2. Productieproces	11
3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme	12
3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt	12
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	14
3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt	14
3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt	14
3.8.1 Inleiding	14
3.8.2 Absorptie, digestie, metabolisme en excretie (ADME)	15
3.8.3 Verteerbaarheid van Sucromalt	15
3.8.4 Preklinisch toxicologisch onderzoek	16
3.8.5 Humaan onderzoek	17
BIJLAGEN	
Literatuur	34
De commissie	36
Samenvatting van het dossier	38

Contents (English translation)

Summary, conclusions and recommendations	19
1 Introduction	21
2 Completeness and accuracy of the dossier	22
2.1 Administrative details	22
2.2 General description of the food ingredient	22
2.3 Classification of the food ingredient for assessment	22
2.4 Collection of information regarding the food ingredient	23
2.5 Brief summary provided by the applicant	23
2.6 Other assessments	24
2.7 The applicant's labelling proposal	24
3 Interpretation and evaluation of the data submitted	25
3.1 I Specification of the novel food ingredient	25
3.2 II Effects of the production process applied to the food ingredient	26
3.2.1 Glucosyltransferase from <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	26
3.2.2. Production process	26
3.3 III History of the organism used as the source of the food ingredient	27
3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient	27
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	29
3.7 XII Microbiological information on the food ingredient	29
3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient	29
3.8.1 Introduction	29
3.8.2 Absorption, digestion, metabolism and excretion (ADME)	29
3.8.3 Digestibility of Sucromalt	30
3.8.4 Preclinical toxicological research	30
3.8.5 Research with human subjects	32
APPENDICES	
Literature	34
The Committee	36
Summary of the dossier	38

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De aanvrager, de firma Cargill, heeft een veiligheidsdossier ingediend voor een siroop met een complex mengsel van koolhydraten, die kan worden gebruikt als voedselingrediënt. Dit product wordt door de firma aangeduid als Sucromalt, een naam die korthedshalve ook in dit rapport wordt gebruikt.

Voor de productie van Sucromalt worden gangbare voedselingrediënten gebruikt (sucrose en een zetmeelhydrolysaat, dat rijk is aan maltose). Door toepassing van het enzym alternansucrase worden daaruit oligosacchariden gevormd met α -(1→3) en α -(1→6) glycosidische bindingen. De andere hoofdbestanddelen van Sucromalt zijn fructose en het disaccharide leucrose, die als bijproducten ontstaan bij deze omzetting. Na de enzymatische omzetting wordt het eindproduct opgezuiverd zoals beschreven in het dossier. De aanvrager heeft verklaard dat het enzym alternansucrase uit twee verschillende bronnen kan worden verkregen. Het oorspronkelijke dossier beschrijft het gebruik van alternansucrase dat wordt geïsoleerd uit het cultuurmedium van het micro-organisme *Leuconostoc mesenteroides*. Volgens aanvullende informatie bij het dossier kan het enzym uit *Leuconostoc mesenteroides* ook worden geproduceerd een recombinante stam van het productie-organisme *Bacillus licheniformes*. Het laatstgenoemde enzympreparaat wordt geproduceerd door een andere firma. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de aanvrager Sucromalt volgens de opgegeven specificatie kan produceren met elk van de deze beide enzympreparaten.

Door de productieomstandigheden kan de exacte samenstelling van Sucromalt variëren binnen grenzen die zijn vastgelegd in de productspecificatie. Volgens die specificatie is Sucromalt een siroop met een vochtgehalte van 20-25%, en bestaat de droge stof in Sucromalt uit fructose (35-40%), het disaccharide leucrose (7-15%), andere disacchariden (tot 3%) en hogere sacchariden (40-60%). Verder zijn algemene kwaliteitscriteria onderzocht voor enkele productbatches, en werden tevens gehalten bepaald voor een aantal mycotoxines, pesticiden en zware metalen. Controle op de microbiologische veiligheid van Sucromalt maakt deel uit van het HACCP-systeem, dat de aanvrager hanteert.

Het dossier bevat een schatting voor de inname van Sucromalt door consumenten bij de voorgestelde toepassing als vervanger van suiker in een groot aantal verschillende voedingsmiddelen. Voor deze schatting is een database met voedselconsumptiegegevens uit het Verenigd Koninkrijk gebruikt. De gemiddelde consumptie van Sucromalt wordt zo geschat op ongeveer 20 to 30 gram per dag, afhankelijk van de onderzochte leeftijdscategorie. Voor grootgebruikers (het 97,5^e percentiel) zou de inname ongeveer drie maal zo groot kunnen zijn.

In het dossier wordt beschreven dat de koolhydraten in Sucromalt *in vitro* volledig worden gesplitst door darmenzymen uit de rat. Ook worden de resultaten weergegeven van een onderzoek in proefpersonen met een ileostoma. Daarbij bleek dat na consumptie van 100 gram Sucromalt het overgrote deel van de koolhydraten was geabsorbeerd. Ook bij proeven in gezonde vrijwilligers werden geen aanwijzingen gevonden voor het optreden van malabsorptie na consumptie van Sucromalt. Op verzoek van de commissie VNV heeft de aanvrager aanvullend experimenteel onderzoek gedaan, waarbij werd vastgesteld dat consumptie van Sucromalt ook bij kinderen niet leidt tot malabsorptie.

In het dossier worden de resultaten beschreven van twee proefdierstudies in ratten, waarbij Sucromalt werd toegediend via het voer gedurende respectievelijk 7 en 28 dagen. Bij deze onderzoeken werden geen nadelige effecten waargenomen ten gevolge van de consumptie van Sucromalt. Daarom concludeert de aanvrager dat een NOAEL-waarde voor Sucromalt kan worden afgeleid van bijna 20 g/kg bw/d, overeenkomstig de hoogste geteste dosis in de 28-dagen studie. Op verzoek van de commissie VNV heeft de aanvrager nader beargumenteerd waarom deze firma meent dat het voor dit nieuwe ingrediënt niet noodzakelijk is om langduriger proefdieronderzoek uit te voeren. Verder bespreekt de aanvrager relevante gegevens uit de literatuur over fructose en leucose. Naar aanleiding van een gepubliceerd veiligheidsonderzoek voor leucose heeft de commissie VNV de aanvrager gevraagd naar de afzonderlijke onderzoeksrapporten die in deze publicatie worden besproken. De aanvrager heeft echter laten weten dat deze gegevens niet beschikbaar zijn vanwege een eigendoms kwestie. Sucromalt was niet mutageen in een zogenoemde Ames-test. Het dossier beschrijft verder verschillende onderzoeken, waarbij Sucromalt werd geconsumeerd door vrijwilligers. Hierbij werden geen aanwijzingen gevonden voor nadelige effecten van de consumptie van Sucromalt.

Volgens de commissie VNV bevat het dossier voldoende informatie over de productiewijze en over de specificatie van Sucromalt. Ook heeft de aanvrager een degelijke schatting gemaakt van de mogelijke consumptie van Sucromalt bij een brede toepassing van dit ingrediënt als vervanger van suiker. De commissie vindt het te betreuren dat details van het gepubliceerde veiligheidsonderzoek voor leucose niet beschikbaar waren. Toch meent de commissie dat het dossier en de aanvullende informatie samen volstaan voor het beoordelen van de veiligheid van dit product. Gegevens over de aard van het product en het uitgevoerde onderzoek *in vitro*, bij proefdieren en bij mensen (zowel volwassenen als kinderen) vormen samen voldoende onderbouwing voor de veiligheid van Sucromalt bij het voorgestelde gebruik als nieuw voedsel ingrediënt.

1 Inleiding

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 nieuwe product Sucromalt.

Sucromalt is de naam van een mengsel van sacchariden, dat ontstaat door een enzymatische omzetting van sucrose en een zetmeelhydrolysaat dat rijk is aan maltose. De uitgangsstoffen worden daartoe in een bepaalde verhouding gemengd en behandeld met het enzym alternansucrase. Dit enzym is afkomstig van de bacterie *Leuconostoc mesenteroides* en wordt direct geproduceerd door die bacterie, of door een recombinante stam van het productieorganisme *Bacillus licheniformis*. Bij de reactie worden oligosacchariden gevormd met α -(1→3) en α -(1→6) glycosidische bindingen, die in de EU nog niet in significante mate werden geconsumeerd vóór 15 mei 1997, toen de verordening voor nieuwe voedingsmiddelen in werking trad. Daarnaast bevat het product een aanzienlijke hoeveelheid van het disaccharide leucose, dat slechts in geringe hoeveelheden in andere voedingsmiddelen voorkomt. De firma Cargill vraagt daarom toestemming voor marktintroductie conform de hierboven genoemde wetgeving. BNV heeft dit adviesrapport opgesteld, dat 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 bij dit rapport.

De beoordelingsprocedure is als volgt verlopen. In maart 2006 heeft BNV het dossier ontvangen, waarin de veiligheid van het nieuwe product wordt geëvalueerd (Car06). Het dossier werd een aantal malen besproken in vergaderingen van de commissie VNV of van een werkgroep uit de commissie. Desgevraagd ontving BNV in augustus 2006 een aantal ontbrekende gegevens bij het dossier (Car06a). Latere vragen van BNV hadden vooral betrekking op de productspecificatie, de beschikbaarheid van veiligheidsgegevens over leucose, het uitsluiten van malabsorptie (vooral bij kinderen), en het bronorganisme voor het gebruikte enzym. Deze vragen werden door de firma beantwoord in januari 2007 (Car07), juni 2007 (Car07a), en november 2007 (Car07b). In maart 2009 beantwoordde de firma de laatste openstaande vragen, waarbij resultaten van aanvullend experimenteel onderzoek werden overlegd (Car09). Uit dit antwoord bleek dat de firma ook een ander enzympreparaat wilde gebruiken voor de productie van Sucromalt. Op een vraag van BNV beargumenteerde de aanvrager waarom de informatie in het veiligheidsdossier voor Sucromalt ook van toepassing zou zijn bij gebruik van dit enzympreparaat (Car09a). De commissie VNV besprak het dossier voor de laatste keer in een vergadering op 16 juni 2009. Dit rapport is de weergave van de bevindingen van de commissie.

2 Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De firma Cargill Incorporated (15407 McGinty Road West, Wayzata, Minnesota 55391, USA) is de producent van het nieuwe ingrediënt. Het dossier is opgesteld door een Europese vestiging van Cargill (Havenstraat 84, B-1800 Vilvoorde, België).

2.2 Algemene beschrijving van het voedselingsrediënt

De naam Sucromalt wordt gebruikt voor een complex mengsel van sacchariden, dat via een enzymatische reactie wordt geproduceerd uit sucrose en een hydrolysaat van zetmeel. Bij dit proces worden glucose eenheden gekoppeld aan sacchariden uit het zetmeelhydrolysaat door een enzym, geproduceerd door de bacterie *Leuconostoc mesenteroides* of door een recombinante stam van het productieorganisme *Bacillus licheniformis*. De oligosacchariden die zo ontstaan, worden gekenmerkt door de aanwezigheid van zogenaamde α -(1→3) en α -(1→6) glycosidische bindingen. Het totale product is een siroop die naast deze oligosacchariden vooral fructose bevat, maar tevens het disaccharide leucrose en andere disacchariden. Sucromalt is bedoeld als vervanger voor suiker in een breed assortiment voedingsmiddelen.

2.3 Classificatie van het voedselingsrediënt voor beoordeling

Uit het dossier blijkt dat Sucromalt als nieuw voedingsmiddel moet worden gezien vanwege de aanwezigheid van oligosacchariden met α -(1→3) en α -(1→6) glycosidische bindingen. Zulke verbindingen zijn niet eerder in significante mate geconsumeerd. Tevens wijst de aanvrager op het feit dat Sucromalt ook een aanzienlijke hoeveelheid bevat van het disaccharide leucrose. Deze stof komt weliswaar voor in een aantal gewone voedingsmiddelen, maar dan slechts in geringe hoeveelheden. De aanvrager stelt dat het product kan worden beschouwd als een nieuw voedingsmiddel in categorie c volgens artikel 1 (2) van de verordening voor nieuwe voedingsmiddelen (EC97). Deze categorie heeft betrekking op voedingsmiddelen met een nieuwe of doelbewust gemodificeerde primaire molecuulstructuur. Ook categorie f zou volgens de aanvrager van toepassing kunnen zijn. Kort gezegd is voor die categorie het centrale criterium dat een weinig gebruikt productieprocedé wordt toegepast, dat significante wijzigingen veroorzaakt in de structuur of samenstelling van het voedingsmiddel.

In deel I van 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. Volgens tabel I uit deze aanbeveling komen de eerder genoemde categorieën c en f respectievelijk overeen met klasse 1 en 6. Klasse 1 betreft zuivere chemische stoffen of eenvoudige mengsels uit niet genetisch gemodificeerde bronnen. De aanvrager deelt het product echter in bij klasse 2, omschreven als complexe nieuwe voedingsmiddelen uit niet genetisch gemodificeerde bronnen. Daarbinnen zou het product vallen onder subklasse 2.1, die van toepassing is als de bron van het nieuwe

voedingsmiddel binnen de EU al eerder voor de voeding is gebruikt. Klasse 6 betreft volgens een nieuw procedé geproduceerde voedingsmiddelen.

De commissie VNV deelt de mening van de aanvrager dat een indeling in zowel klasse 2.1, als in klasse 6 mogelijk is. In hoofdstuk 4 van Aanbeveling 97/618 worden complexe koolhydraten genoemd als voorbeeld voor nieuwe voedingsmiddelen in klasse 2, maar tevens wordt opgemerkt dat klasse 6 van toepassing kan zijn als nieuwe door enzymen gekatalyseerde procedés worden gebruikt. De commissie merkt op dat voor deze beide klassen nieuwe voedingsmiddelen dezelfde stroomschema's worden aanbevolen, zodat de keuze tussen de klassen 2.1 en 6 geen gevolgen heeft voor de veiligheidsbeoordeling.

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 productieprocedé 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. Daarnaast heeft de commissie relevante 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 (2) van de Europese Verordening 258/97 (EC97). Deze samenvatting is als bijlage opgenomen in dit rapport.

2.6 Overige beoordelingen

In de Verenigde Staten heeft Sucromalt de GRAS-status (Generally Recognized As Safe), hetgeen terug te vinden is op de website van de FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=grasListing>).

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

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). 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. Wel moet worden opgemerkt dat een indicatie van de aanwezigheid van fructose van belang is voor een bijzondere groep consumenten, zoals wordt besproken in paragraaf 3.8.2.

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt

De naam Sucromalt is een samentrekking van sucrose en maltose. De aanvrager definieert Sucromalt als “de gezuiverde en geconcentreerde waterige oplossing van sacchariden, verkregen uit een oplossing van suiker en een zetmeelhydrolysaat dat rijk is aan maltose, met een verhouding van sucrose:maltose van 8:1 tot 11:1 (op basis van drooggewicht), door toepassing van een enzymatisch proces waarbij alternansucrase wordt gebruikt. De ontstane siroop bevat fructose en leucose als hoofdbestanddelen, en andere sacchariden met afwisselend α -(1→6) en α -(1→3) bindingen. De verhouding totaal glucose tot totaal fructose varieert tussen 10:8 en 13:11 (op basis van drooggewicht)” (volgens de gewijzigde definitie in Car07).

Het dossier beschrijft de chemische structuur van de sacchariden die tijdens het productieproces worden gevormd. Tijdens de productie worden glucose-eenheden uit sucrose door het gebruikte enzym gekoppeld aan maltose, waarbij tevens fructose vrijkomt. Uit onderzoek van de aanvrager blijkt dat bij deze reactie suikerketens ontstaan met vooral α -(1→3) en α -(1→6) glycosidische bindingen. Aan het begin van de keten blijft de α -(1→4) binding aanwezig, die al bestond in het maltose molecuul. Uit de verstrekte gegevens is af te leiden dat er ook vertakkingen voorkomen in de suikerketens. Er is ook gepubliceerde literatuur over de producten van het alternansucrase (Cot82 en Cot06). Bij de reactie ontstaat fructose, waaraan door het enzym een glucose-eenheid kan worden gekoppeld. Op die manier ontstaat als bijproduct het disaccharide leucose.

Het dossier beschrijft voor drie productbatches bepalingen voor gehalten aan vaste stof, vocht, as, en vrije zwaveldioxide, evenals pH-waarde, geleidbaarheid, aanzicht en smaak. In het dossier worden alleen deze gegevens gepresenteerd onder de noemer “specificatie van het product”. Twee van deze batches werden (samen met een andere derde batch) ook gebruikt voor analyses van de aanwezige koolhydraten, stikstofgehalte en eventuele contaminanten. Door HPLC-analyse van deze batches is de verdeling van de ketenlengte van de sacchariden onderzocht. Op die manier zijn afzonderlijke waarden bepaald voor het gehalte aan fructose, leucose, andere disacchariden, oligomeren en polymeren. Voor deze drie productbatches is ook het gehalte bepaald van een aantal contaminanten, namelijk de zware metalen arseen, cadmium, lood en kwik, en de mycotoxines aflatoxine B1, B2, G1, G2 en Ochratoxine A. In een bijlage bij het dossier zijn ook gegevens opgenomen over een screening op residuen van een aantal bestrijdingsmiddelen. Ook is het stikstofgehalte van deze drie productbatches vastgesteld.

De commissie VNV vroeg de firma om meer duidelijkheid te verschaffen over de productspecificatie. De firma stelde in het dossier dat het product volledig kon worden gedefinieerd aan de hand van het productieproces. De firma heeft die definitie van Sucromalt in de aanvullende informatie enigszins aangepast (Car07). De commissie was van mening dat tenminste boven- en ondergrenzen voor het gehalte fructose, leucose en oligosacchariden in de productspecificatie zouden moeten worden opgenomen. Dit is door de aanvrager overgenomen (Car07a). In de aanvullende gegevens bij het dossier heeft de

firma ook aangegeven een ander preparaat van het enzym alternansucrase te willen gebruiken. Om aan te tonen dat dit product vergelijkbaar is met het product uit de oorspronkelijke aanvraag, heeft de firma een volledige set analyseresultaten opgenomen van een aantal batches die met de beide enzympreparaten zijn gemaakt (Car09a).

Volgens de commissie VNV blijkt uit het dossier en de aanvullende informatie dat Sucromalt reproduceerbaar kan worden gefabriceerd volgens de gehanteerde productspecificatie. De twee enzympreparaten die in het dossier aan de orde komen leveren een vergelijkbaar product op. De koolhydraatsamenstelling van het eindproduct kan enigszins variëren ten gevolge van verschillen in de verhouding van de uitgangsstoffen of verschillen in andere omstandigheden tijdens het productieproces. De productspecificatie staat daarom een ruimere spreiding toe voor deze parameters dan werd waargenomen voor de aanvankelijk in het dossier beschreven proefbatches.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieproces op het voedsel ingrediënt

3.2.1 Glucosyltransferase uit *Leuconostoc mesenteroides*

Het dossier bevat een beschrijving van de isolatie van dit extracellulaire enzym als geconcentreerd filtraat van het cultuurmedium van de bacterie *Leuconostoc mesenteroides*. Het enzym werd in het dossier aanvankelijk aangeduid als glucosyltransferase, maar dit is slechts een algemene benaming. De systematische naam voor dit speciale enzym is sucrose:1,6(1,3)- α -D-glucan 6(3)- α -D-glucosyltransferase. (EC 2.4.1.140 volgens de IUBMB nomenclatuur, zie <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>) In de literatuur wordt het enzym meestal aangeduid als alternansucrase (Cot82).

In de aanvullende informatie heeft de aanvrager laten weten ook een ander alternansucrase preparaat te willen gebruiken voor de productie van Sucromalt. Dat preparaat wordt gemaakt door het alternansucrase van *Leuconostoc mesenteroides* tot expressie te brengen in een recombinante stam van de bacterie *Bacillus licheniformes*. Dit enzym wordt niet geproduceerd door de aanvrager zelf, maar door de firma Novozymes. Die firma heeft separaat een document over de veiligheid van het enzympreparaat aangeleverd (Nov09). De aanvrager geeft ook een samenvatting van veiligheidsgegevens over dit enzympreparaat in de aanvullende informatie bij het dossier (Car09).

Volgens de commissie geeft de beschikbare informatie over de beide enzympreparaten in het dossier en de aanvullende informatie geen aanleiding tot bedenkingen ten aanzien van de veiligheid van het eindproduct.

3.2.2. Productieproces

De hierboven beschreven enzymoplossing wordt toegevoegd aan een oplossing van sucrose en een maltoserijk zetmeelhydrolysaat in waterig milieu. Na een incubatie onder gecontroleerde omstandigheden wordt het enzym geïnactiveerd en worden eiwitten en andere verontreinigingen uit het mengsel verwijderd door middel van gebruikelijke technieken. Vervolgens wordt het product geconcentreerd door indamping. De firma verklaart dat de productie plaatsvindt onder GMP-omstandigheden en dat volgens het HACCP-plan de microbiologische kwaliteit van het product maandelijks zal worden gecontroleerd. Ook zullen jaarlijks bepalingen worden gedaan voor pesticiden en zware

metalen en zal de afwezigheid van eiwitten worden gecontroleerd door bepaling van het stikstofgehalte.

Op basis van de beschikbare informatie over het door de aanvrager gehanteerde kwaliteitssysteem heeft de commissie geen reden om te twijfelen aan de veiligheid van het productieproces.

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

De uitgangsstoffen bij de productie zijn gebruikelijke voedselingrediënten (sucrose en een zetmeelhydrolysaat rijk aan maltose). Ten aanzien van de bron van het gebruikte enzym wijst de aanvrager erop dat *Leuconostoc mesenteroides* een lange geschiedenis van veilig gebruik kent in de voeding. De bacterie wordt gebruikt bij de productie van verschillende gefermenteerde voedingsmiddelen. De productie van dextraan uit sucrose door deze bacterie is al in 1878 beschreven, en zulk dextraan is in 2001 als nieuw voedingsmiddel toegelaten in Europa. Omdat in het dossier zowel de naam *Leuconostoc mesenteroides* voorkomt als de naam *Leuconostoc citreum*, heeft de commissie gevraagd om uitleg over de identiteit van het gebruikte micro-organisme. Uit het antwoord van de firma (Car07a) en de informatie in het dossier zelf concludeert de commissie dat de identiteit en de herkomst van het gebruikte organisme goed bekend is, en dat het gebruik van de twee namen voor het organisme alleen een taxonomische achtergrond heeft.

Ten aanzien van het tweede alternansucrase preparaat dat in de aanvullende informatie wordt genoemd, heeft de commissie afzonderlijk informatie ontvangen van de firma Novozymes over de veiligheid van het productie-organisme *Bacillus licheniformis* (Nov09).

*Volgens de commissie VNV is voldoende onderbouwd dat de micro-organismen *Leuconostoc mesenteroides* en *Bacillus licheniformis* veilig kunnen worden gebruikt voor de productie van alternansucrase, waarmee Sucromalt wordt geproduceerd.*

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt

De aanvrager stelt in het dossier dat Sucromalt gebruikt kan worden als vervanger van suiker in een breed assortiment aan eindproducten. Men heeft laten onderzoeken tot welke inname van Sucromalt een dergelijk gebruik zou kunnen leiden (bijlage 4 van het dossier). De basis voor de schatting van de inname van Sucromalt bij het voorgestelde gebruik wordt gevormd door de *National Diet and Nutrition Survey* in het Verenigd Koninkrijk. Deze dataset onderscheidt de volgende groepen consumenten: jonge kinderen van 1½-4½ jaar; kinderen van 4-10 jaar; vrouwelijke tieners van 11-18 jaar; mannelijke tieners van 11-18 jaar; vrouwelijke volwassenen van 16-64 jaar en mannelijke volwassenen van 16-64 jaar. De gegevens over jonge kinderen zijn verzameld in 1992/1993; die voor de volwassenen in 2001/2002 en voor de overige groepen in 1997. De individuele dagelijkse innamegegevens zijn verzameld als een gewogen gemiddelde over 7 dagen (voor de jongste kinderen omgerekend vanuit een gewogen gemiddelde voor 4 dagen). In de verstrekte gegevens wordt een onderscheid gemaakt tussen waarden berekend op de totale omvang van de

groepen (*all persons*) en waarden op basis van de gegevens voor uitsluitend gebruikers van producten waarin Sucromalt zou kunnen worden verwerkt (*all users*). De overeenkomstige cijfers voor deze beide typen berekening verschillen slechts weinig van elkaar, omdat het percentage gebruikers in alle groepen hoog is (van 85,4% tot 99,5%). De schatting voor de gemiddelde inname (*all users*) varieert voor de verschillende groepen tussen 19,8 g/persoon/dag (vrouwelijke volwassenen) en 30,4 g/persoon/dag (kinderen van 4-10 jaar). Tevens zijn cijfers berekend voor het 90^e, 95^e en 97,5^e percentiel van de inname. Voor de laatstgenoemde groep varieert de inname (*all users*) van 61,8 g/persoon/dag (vrouwelijke volwassenen) tot 86,3 g/persoon/dag (mannelijke tieners). Behalve per persoon, zijn ook innamegegevens per kg lichaamsgewicht berekend. Op deze manier uitgedrukt varieert de gemiddelde inname (*all users*) van 0,25 g/kg/dag (mannelijke volwassenen) tot 1,42 g/kg/dag (kinderen van 1½-4½ jaar). Voor het 97,5^e percentiel loopt de inname van 0,84 g/kg/dag (vrouwelijke volwassenen) tot 4,72 g/kg/d (kinderen van 1½-4½ jaar).

Vergelijkbare voedselconsumptiegegevens zijn niet voor de gehele EU beschikbaar. Omdat Sucromalt als vervanger van suiker is bedoeld, redeneert de aanvrager echter dat de resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd op basis van gegevens over de consumptie van suiker in verschillende landen. Zo komt men tot de conclusie dat het gemiddelde verbruik van suiker tussen Nederland en het Verenigd Koninkrijk ruwweg overeenkomt, en ligt rond 100 gram per dag per hoofd van de bevolking. Met een andere methodiek zijn cijfers verkregen voor de gemiddelde inname van toegevoegde suiker door gebruikers in Frankrijk, Zweden, Denemarken, Finland, IJsland en Noorwegen. Deze cijfers zijn vergelijkbaar tussen de genoemde landen en komen uit rond 50 gram per persoon per dag.

Deze informatie is relevant voor de geschatte gemiddelde inname van Sucromalt, maar de aanvrager spreekt zich niet uit over de vraag of de consumptie van de verschillende genoemde productcategorieën tussen landen vergelijkbaar zou zijn. Dat is van belang omdat de bijdrage van bepaalde productgroepen aan de totale inname van Sucromalt onevenredig groot kan zijn. Zo blijkt bijvoorbeeld uit tabel A-6 van bijlage 4 van het dossier dat gebruik van maaltijdvervangers op melkbasis door drie personen resulteert in een hoge inname van Sucromalt. (55,90 g/dag gemiddeld voor deze drie personen). In deze bijlage wordt ook ingegaan op de bijdrage van andere productgroepen aan de totale inname. De aanvrager stelt dat de innameschatting voor Sucromalt een overschatting zal zijn van de werkelijke consumptie, omdat een aantal conservatieve aannames zijn gehanteerd.

Volgens de commissie heeft de aanvrager een degelijke schatting gemaakt van de mogelijke inname van Sucromalt bij het voorgestelde gebruik. Omdat het product toegevoegde suiker zou kunnen gaan vervangen in een groot aantal voedingsmiddelen, kan de inname theoretisch hoog zijn (op basis van de gebruikte voedselconsumptiegegevens uit het Verenigd Koninkrijk gemiddeld ongeveer 20 tot 30 gram per persoon per dag). De werkelijke inname zal na een toelating in de EU sterk afhankelijk zijn van marktontwikkelingen. De toepassing van Sucromalt in bepaalde typen producten, zoals maaltijdvervangers, kan leiden tot een extra hoge individuele inname door gebruikers van deze producten. Verder is de geschatte inname per kg lichaamsgewicht het hoogst voor de jongste kinderen.

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

De aanvrager noemt hier dat de uitgangsstoffen voor de productie van Sucromalt conventionele voedselingrediënten zijn, namelijk sucrose en een zetmeelhydrolysaat rijk aan maltose. Ook merkt men op dat dextranen geproduceerd door *Leuconostoc mesenteroides* als nieuw voedingsmiddel in de EU zijn toegelaten (tot een gehalte van 5% in bakkerijproducten, waarbij dextraan in poedervorm tot 9,2 % leucose kan bevatten).

3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt

Sucromalt wordt volgens de aanvrager in het lichaam volledig gesplitst in glucose en fructose en vervolgens geheel geabsorbeerd. Voor de onderbouwing hiervan wordt verwezen naar een onderzoek bij ileostomie-patiënten, beschreven in sectie XIII van het dossier. Naast de karakteristieke oligosacchariden bevat Sucromalt fructose, leucose, en andere disacchariden zoals sucrose en maltose. Fructose komt van nature voor in fruit en in honing. Daarnaast wordt glucose/fructose siroop veel als ingrediënt gebruikt. De aanvrager stelt dat de veiligheid van fructose consumptie is vastgesteld. Alleen voor mensen met een bepaalde erfelijke aandoening is er een risico op ongewenste effecten. Dit wordt besproken in paragraaf 3.8.2. Leucose is een isomeer van sucrose, en komt in lage gehalten voor in honing. Leucose zou in het lichaam worden gesplitst in glucose en fructose.

Volgens de commissie heeft Sucromalt een vergelijkbare energie-inhoud als andere suikers, indien het volledig in monosacchariden wordt gesplitst in de dunne darm van de mens. Dit aspect wordt verder besproken in paragraaf 3.8.3.

3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt

De micro-organismen waarvan het alternansucrase afkomstig is, zijn al eerder besproken. Ten aanzien van de microbiële kwaliteit van het eindproduct stelt de aanvrager dat deze wordt gewaarborgd door het gehanteerde HACCP-systeem. Voor een voorbeeld van de kwaliteitscontrole op dit aspect verwijst men naar een testrapport voor drie productbatches in bijlage 5 van het dossier.

Op basis van de informatie in het dossier voorziet de commissie VNV geen problemen voor de microbiële veiligheid van het product.

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

3.8.1 Inleiding

De aanvrager betoogt dat de veiligheid van Sucromalt voor een belangrijk deel is terug te voeren op de gedocumenteerde kennis over het gebruik van verschillende sacchariden in de menselijke voeding. Daarnaast is er door de firma specifiek onderzoek uitgevoerd met Sucromalt, dat op een enkele uitzondering na is geproduceerd uitgaande van een verhouding sucrose:maltose van 9:1. De aanvrager stelt dat de gegevens in het dossier van toepassing zijn op alle producten die met een uitgangsverhouding van 8:1 tot 11:1 worden

geproduceerd. Informatie in het dossier toont aan dat zulke variaties in de sucrose:maltose verhouding een beperkte invloed hebben op de koolhydraatsamenstelling van het eindproduct, binnen de grenzen die in de productspecificatie zijn opgenomen.

3.8.2 Absorptie, digestie, metabolisme en excretie (ADME)

De aanvrager stelt dat een enzymstelsel in de darmmucosa (het sucrase-isomaltase complex) verantwoordelijk is voor de splitsing van de oligosacchariden in Sucromalt, waardoor glucose wordt vrijgemaakt. Vrij glucose wordt geabsorbeerd door de darmmucosa en gemetaboliseerd volgens bekende routes. Sucromalt bevat veel fructose, dat ook wordt opgenomen in de darm. Opname van fructose kan onder bepaalde omstandigheden onvolledig zijn, waardoor gastro-intestinale klachten kunnen optreden. Een gelijktijdige opname van glucose zou volgens sommige publicaties de opname van fructose bevorderen. Er zijn twee zeldzame erfelijke aandoeningen bekend van het fructosemetabolisme, waarbij vermijding van consumptie van fructose is aangewezen (EFSA05). Eventuele ongewenste effecten door fructose malabsorptie in gezonde personen kunnen door aanpassingen in de voeding worden vermeden. Leucrose zou in de darm efficiënt worden gesplitst in glucose en fructose (Zie89). Volgens een overzichtsartikel dat door de aanvrager wordt aangehaald, wijzen ook andere onderzoeken in die richting (Eli96).

3.8.3 Verteerbaarheid van Sucromalt

Uit onderzoek door Cargill zou blijken dat de uitgangsverhouding bij de productie van Sucromalt invloed heeft op de verteerbaarheid *in vitro* door enzymen uit de darm van de rat. In de range van 8:1 tot 10:1 zou de verteerbaarheid in dit systeem echter niet verschillen en ca. 30% bedragen van de maximale theoretische productie van glucose uit de sacchariden in het preparaat. De commissie VNV was kritisch over de rapportage van dit onderzoek, maar de aanvrager leverde later nieuwe resultaten van een soortgelijk *in vitro* digestie experiment, volgens een verbeterd protocol (Car07a). De afbraak van verschillende batches Sucromalt verliep in dit experiment langzamer dan voor maltose of isomaltulose, maar na 4 uur incubatie was het product volledig afgebroken.

Het dossier beschrijft tevens een onderzoek *in vivo* bij vier ileostomie-patiënten. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 100 g Sucromalt (=81,56 g drooggewicht) bij het ontbijt werden op verschillende tijdstippen monsters genomen van de ontlasting uit de ileostoma. Door HPLC-analyse werden de daarin aanwezige sacchariden bepaald. Vervolgens werd hieruit berekend dat in de proefpersonen 92 tot 99% van de sacchariden zou zijn geabsorbeerd (gemiddeld 95%). De commissie VNV had kritiek op enkele aspecten van dit onderzoek, met name op de selectie van proefpersonen en op de berekening van correctiewaarden voor voedingsmiddelen die door de proefpersonen als lunch werden geconsumeerd tijdens het onderzoek. Op deze beide onderwerpen heeft de aanvrager vervolgens een toelichting gegeven (Car07a en Car07b), waardoor de bezwaren van de commissie werden weggenomen. De verteerbaarheid van Sucromalt in gezonde proefpersonen wordt verder besproken in paragraaf 3.8.5.

3.8.4 Preklinisch toxicologisch onderzoek

Voor een 7-dagen *dose-ranging study* in ratten (volgens GLP) werd Sucromalt toegevoegd aan het voer (*ad libitum*) in gehalten van 0, 10%, 15% en 20%. Per onderzochte dosis werden groepen van vier mannelijke en vier vrouwelijke ratten gebruikt. De dieren werden dagelijks onderzocht op klinisch relevante symptomen. Aan het begin en einde van de testperiode vond een meer gedetailleerd lichamenlijk onderzoek plaats. Er werden geen klinische verschijnselen gevonden, die waren gerelateerd aan de toediening van de teststof. De inname van voer was groter in de testgroepen dan in de controlegroep, maar dit had geen effect op het lichaamsgewicht.

Vervolgens werd ook een 28-dagen toxicologisch onderzoek in ratten uitgevoerd (volgens GLP en FDA Red Book II). Ook bij deze studie werd Sucromalt toegevoegd aan het voer, nu in gehalten van 0, 5%, 10% en 20%. Alle dosisgroepen bestonden uit 10 mannelijke en tien vrouwelijke ratten. De dieren werden dagelijks onderzocht op klinisch relevante symptomen en een uitgebreid lichamenlijk onderzoek werd wekelijks uitgevoerd. Lichaamsgewicht en voedselconsumptie werden ook wekelijks bepaald. In de derde week van het onderzoek werden vijf mannelijke en vijf vrouwelijke dieren uit elke dosisgroep gebruikt voor onderzoek van gedrag en motorische activiteit. In de eerste en derde week van de testperiode werd een beoordeling uitgevoerd van het oog (ophthalmoscopie). Klinisch chemische analyses van bloed en urine en hematologisch onderzoek werden uitgevoerd aan het eind van de testperiode. Na sectie werd het gewicht bepaald van een aantal organen. Van de dieren uit de controlegroep en de hoogste dosisgroep werden een groot aantal weefsels histopathologisch onderzocht. In de dosisgroepen bleek in veel gevallen sprake te zijn van een verhoogde voederinname en een verhoogd lichaamsgewicht. Omdat het gemiddelde lichaamsgewicht aan het einde van de testperiode in de hoogste dosisgroep slechts 2-5% hoger was dan in de controlegroep, achtten de onderzoekers dit niet toxicologisch relevant. Op basis van de resultaten werd een NOAEL voor orale toediening vastgesteld van 18,562 g/kg bw/d voor mannelijke ratten en 19,797 g/kg bw/d voor vrouwelijke ratten (in het dossier zelf afgerond op 20 g/kg bw/d). De commissie VNV was kritisch over het feit dat de duur van dit toxicologisch onderzoek in ratten beperkt was tot 28 dagen, terwijl in het algemeen een blootstellingsduur van 90 dagen toepasselijk wordt geacht voor een nieuw macro-ingrediënt in de voeding (EC97a). De firma stelde in haar reactie (Car07) dat dit onderzoek volstaat, gelet op de veiligheidsmarge die uit het beschikbare proefdieronderzoek zou blijken, de relatie met het uitgevoerde onderzoek met Sucromalt in proefpersonen, de beschikbare kennis over fructose en leucose, en de gegevens over de verteerbaarheid van de sacchariden in Sucromalt. In een latere reactie heeft de firma uitgebreid beargumenteerd waarom enkele statistisch significante verschillen in dit onderzoek (in ALT, AST en MCV-waarden) niet van invloed zijn op de NOAEL-waarde. In de loop van de beoordeling heeft de commissie VNV gevraagd naar details van het veiligheidsonderzoek over leucose (beschreven in Eli96), maar de aanvrager heeft laten weten dat deze gegevens niet te verkrijgen waren vanwege een eigendomskwestie (Car09)

Het dossier beschrijft ook de resultaten van een Ames-test met Sucromalt (met of zonder metabole activatie door S9-extract). In die proefopzet was het product niet mutageen voor vijf stammen van *Salmonella typhimurium*.

Volgens de commissie VNV blijken er geen nadelige effecten uit het gepresenteerde proefdieronderzoek. Gezien de aard van het nieuwe ingrediënt en de totale beschikbare informatie over Sucromalt en de bestanddelen fructose en leucose is het volgens de commissie niet noodzakelijk om langduriger proefdieronderzoek uit te voeren. Wel betreurt de commissie het feit dat het niet mogelijk is gebleken om details uit het veiligheidsonderzoek voor leucose te verkrijgen. De commissie is verder van mening dat de beschreven Ames-test volstaat voor het uitsluiten van mutageniteit, gezien de aard van de bestanddelen van Sucromalt.

3.8.5 Humaan onderzoek

Het dossier beschrijft een onderzoek bij tien gezonde vrijwilligers, vijf mannen en vijf vrouwen. Ieder van deze proefpersonen onderging drie behandelingen, waarbij men als ontbijt een drank consumeerde met 80 g sacchariden. Die sacchariden bestonden één keer uit Sucromalt, één keer uit een *High Fructose Corn Syrup* (HFCS, 42% fructose en 58% glucose) en één keer uit 56 g van deze HFCS plus 24 g inuline. Op verschillende tijdstippen werd bloed afgenomen voor bepaling van glucose, insuline en vrije vetzuren. Ook werd op verschillende tijdstippen het waterstofgehalte in de uitgeademde lucht gemeten en werden waarden bepaald voor het respiratoir quotiënt. Volgens de aanvrager is het voor de veiligheidsbeoordeling van belang dat na consumptie van Sucromalt niet meer waterstof werd uitgeademd dan na consumptie van HFCS. Na consumptie van inuline werd wel meer waterstof uitgeademd. In het rapport zelf wordt er echter al op gewezen dat niet in alle gevallen van malabsorptie ook een verhoogde uitademing van waterstof wordt gemeten. Hoewel dit experiment dus geen aanwijzingen geeft voor het optreden van malabsorptie, wordt dit ook niet uitgesloten. Uit de antwoorden op een vragenlijst bleken overigens geen nadelige bijeffecten van de consumptie van Sucromalt.

In een ander onderzoek consumeerden tien gezonde proefpersonen (zeven mannen en drie vrouwen) op verschillende momenten drie verschillende oplossingen met ieder 50 gram sacchariden. Eén ervan bevatte HFCS, en de overige twee bevatten enzymatisch gemodificeerde siropen (Sucromalt), gemaakt uit uitgangsverhoudingen van 4:1 en 9:1. Ook in dit geval werden geen significante verschillen gevonden in de uitgeademde hoeveelheid waterstof.

In een derde experiment werd onderzocht of triatleten gastro-intestinale klachten ondervonden na het consumeren van vier verschillende sacchariden bevattende dranken tijdens het hardlopen en tijdens het fietsen. De verschillende dranken bevatten respectievelijk 9% sucrose, 3,6% trehalose + 5,4% isomaltulose, 9% isomaltulose en 9% Sucromalt. Van de proefpersonen consumeerden er 42 alle vier de dranken tijdens het hardlopen op verschillende momenten (5 vrouwen en 37 mannen). Bij het fietsen waren er 46 proefpersonen (2 vrouwen en 44 mannen) die alle vier dranken consumeerden. De deelnemers vulden een vragenlijst in over het optreden van gastro-intestinale klachten. Daarbij vonden de onderzoekers geen opvallende verschillen tussen de verschillende dranken.

Het dossier beschrijft ook een onderzoek dat was gericht op het bepalen van de glycemische Index van Sucromalt. Daartoe consumeerden elf proefpersonen (zes mannen

en vijf vrouwen) twee Sucromalt-oplossingen en een glucose oplossing. Alle sacchariden werden geconsumeerd als oplossingen van 50 gram in 300 ml water. Volgens de aanvrager werden er geen nadelige effecten gerapporteerd die samenhangen met de consumptie van de teststof, maar de opzet van het onderzoek was er ook niet op gericht zulke effecten te achterhalen. In een tweede onderzoek naar de glycemische index van Sucromalt gebruikten 20 proefpersonen vier typen Sucromalt en HFCS als controle (50 gr drooggewicht). Ook deze studie was niet gericht op veiligheidsparameters.

De commissie vroeg de aanvrager om speciale aandacht te besteden aan de mogelijkheid van malabsorptie bij gebruik door kinderen. Daarop stelde de aanvrager dat er geen aanleiding bestond om aan te nemen dat de vertering van Sucromalt bij kinderen problemen zou kunnen opleveren. Na consultatie van een externe deskundige besloot de commissie VNV dat toch experimenteel moest worden bevestigd dat Sucromalt volledig wordt geabsorbeerd na consumptie door kinderen. In antwoord hierop heeft de aanvrager de resultaten overlegd van een waterstofbepaling in de uitgedemde lucht na consumptie van Sucromalt door tien gezonde kinderen in de leeftijd van 8 tot 10 jaar (Car09). Ieder kind consumeerde eenmalig een hoeveelheid van 30 g Sucromalt of 15 g inuline als positieve controle. Alle kinderen bleken te reageren op consumptie van inuline door het uitademen van waterstof. Na consumptie van Sucromalt was geen ontwikkeling van waterstof meetbaar voor negen van de tien kinderen. Bij het tiende kind werd een geringe waterstofontwikkeling gemeten, maar die bleek niet reproduceerbaar en werd als een toevallige afwijking gezien. De aanvrager concludeerde dat consumptie van Sucromalt ook bij kinderen geen aanleiding geeft tot malabsorptie.

De commissie VNV constateerde dat er in de beschreven onderzoeken geen nadelige bijeffecten van consumptie van Sucromalt werden gevonden, ook niet in het onderzoek bij kinderen.

Summary, conclusions and recommendations

The applicant, a company named Cargill, submitted a safety dossier for a syrup containing a complex mixture of carbohydrates, which can be used as a food ingredient. The applicant refers to the product as 'Sucromalt'. For convenience, this name has been adopted for use in this report.

Sucromalt is made from conventional food ingredients (sucrose and a starch hydrolysate that is rich in maltose). The enzyme alternansucrase is added to these ingredients to form oligosaccharides with α -(1→3) and α -(1→6) glycosidic bonds. The other primary ingredients of Sucromalt are fructose and the disaccharide leucrose, which are formed as by-products of the conversion process described. Following the enzymatic conversion, the end product is purified as described in the dossier. According to the applicant, the enzyme alternansucrase can be obtained from two different sources. The original dossier refers to the use of alternansucrase isolated from cultures of the micro-organism *Leuconostoc mesenteroides*. Supplementary information provided to support the dossier indicates that the enzyme from *Leuconostoc mesenteroides* can also be produced from a recombinant strain of the production organism *Bacillus licheniformes*. The latter enzyme preparation is produced by another company. From the available data, it appears that the applicant can produce Sucromalt that meets the relevant specification by using either of these two enzyme preparations.

Subject to the production conditions, the precise composition of Sucromalt may vary within certain limits, which are defined in the product specification. According to the specification, Sucromalt is a syrup with a moisture content of 20-25%; its dry matter consists of fructose (35-40%), the disaccharide leucrose (7-15%), other disaccharides (up to 3%) and higher saccharides (40-60%). Furthermore, general quality criteria have been investigated for several product batches, and the levels of a number of mycotoxins, pesticides and heavy metals have been determined. The microbiological safety of Sucromalt is checked in the context of the HACCP system that the applicant operates.

The dossier contains estimates of the consumer Sucromalt intakes likely to be associated with use of the product as a sugar replacement in a wide variety of foods, as envisaged in the application. The calculations made use of food consumption data from the UK. It is thus estimated that average Sucromalt intake would be about 20 to 30 grams per day, depending on age. A high-level consumer (at the 97.5th consumption percentile) could take in about three times that amount, however.

The dossier describes how, *in vitro*, the carbohydrates in Sucromalt were fully broken down by intestinal enzymes from rats. The results of a study involving subjects with ileostomies are also presented in the dossier. The study found that, following the consumption of 100 grams of Sucromalt, most of the carbohydrate was absorbed. In other studies, no evidence of malabsorption was found in healthy volunteers following the consumption of Sucromalt. At the request of the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee), the applicant undertook additional experimental research to verify that Sucromalt consumption was not associated with malabsorption in children either.

The dossier additionally describes the results of two animal studies, in which Sucromalt was added to the feed given to rats for periods of, respectively, seven and twenty-eight days. In neither study were any adverse effects of Sucromalt consumption observed. The applicant therefore concludes that a NOAEL of almost 20 g/kg bw/d – the exposure level corresponding to the highest experimental dose administered in the twenty-eight-day study – was determined for Sucromalt. At the VNV Committee's request, the applicant submitted an explanation of its reasons for believing that there was no need to undertake longer-duration research into the effects of its novel food ingredient. The applicant also commented on relevant published data on fructose and leucrose. Prompted by the published findings of a study into the safety of leucrose, the VNV Committee asked the applicant for copies of the individual research reports referred to in this publication. However, the applicant indicated that the data in question were not available for proprietary reasons. A so-called Ames test found no evidence to suggest that Sucromalt had mutagenic properties. The dossier describes various other studies, in which Sucromalt was consumed by volunteers. None of the studies concerned yielded any evidence that the consumption of Sucromalt had adverse effects.

The VNV Committee considers that the dossier adequately describes the Sucromalt production process and the product's specification. Furthermore, the applicant has made a reasonable estimate of the Sucromalt consumption levels likely to be associated with widespread use of the ingredient as a sugar replacement. On the other hand, the Committee considers it regrettable that details of the published safety research into leucrose were not made available. Nevertheless, the Committee considers that the dossier and the supplementary information together provide an adequate basis upon which to assess the safety of this product. Data on the nature of the product and the results of research performed *in vitro*, with laboratory animals and with human subjects (including both adults and children) are collectively sufficient to substantiate that Sucromalt is safe for use as novel food ingredient, as proposed by the applicant.

1 Introduction

The Novel Foods Unit (BNV) of the Medicines Evaluation Agency (CBG) advises the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) on the safety of novel foods. This advisory mechanism is part of the European admission procedure for novel foods, as provided for in EU Regulation 258/97 (EC97). This report concerns a so-called 'initial assessment' (as provided for under this procedure) of the safety of the novel food product Sucromalt for the consumer.

Sucromalt is the name given to a mixture of saccharides formed by the enzymatic conversion of sucrose and a starch hydrolysate that is rich in maltose. The production process involves mixing the starting ingredients in certain proportions and treating the mixture with the enzyme *alternansucrase*. This enzyme derives from the bacterium *Leuconostoc mesenteroides*; it may be a product either of that bacterium itself, or of a recombinant strain of the production organism *Bacillus licheniformis*. The reaction involves the formation of oligosaccharides with α -(1→3) and α -(1→6) glycosidic bonds, which were not consumed to any significant extent in the EU prior to 15 May 1997, when the Regulation on Novel Foods came into effect. The product also contains a considerable quantity of the disaccharide leucrose, which is found in other foods only in small quantities. Therefore, in accordance with the legislation referred to above, Cargill has applied for permission to place the product on the market. This advisory report has been compiled by the BNV and reviewed by the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee). The members of the VNV Committee are listed in one of the appendices to this report.

The main events in the assessment procedure were as follows. In March 2006, the BNV received the dossier, in which the safety of the novel food product was evaluated (Car06). The dossier was discussed at several meetings of the VNV Committee and one of its subcommittees. Certain data missing from the original dossier were submitted to the BNV, at its request, in August 2006 (Car06a). The BNV subsequently raised a number of questions, mainly concerning the product specification, the availability of data on the safety of leucrose, exclusion of the possibility of malabsorption (particularly in children), and the source organism for the enzyme used in production. These questions were answered by the applicant in January 2007 (Car07), June 2007 (Car07a) and November 2007 (Car07b). In March 2009, the applicant answered the final outstanding questions and submitted the results of supplementary experimental research (Car09). From the information provided at this time, it was apparent that the applicant also intended to use an alternative enzyme preparation for the production of Sucromalt. At the BNV's request, the applicant then submitted evidence to support its contention that the information in the safety dossier for Sucromalt was equally applicable in relation to use of this alternative enzyme preparation (Car09a). The VNV Committee discussed the dossier for the last time at its meeting on 16 June 2009. This report reflects the findings of the VNV Committee.

2 Completeness and accuracy of the dossier

2.1 Administrative details

The producer of the novel food ingredient is a company named Cargill Incorporated (15407 McGinty Road West, Wayzata, Minnesota 55391, USA). The dossier was prepared by a European Cargill subsidiary (Havenstraat 84, B-1800 Vilvoorde, Belgium).

2.2 General description of the food ingredient

The name Sucromalt is applied to a complex mixture of saccharides, which is produced from sucrose and a hydrolysate of starch by an enzymatic reaction. In this reaction, glucose units are linked to saccharides from the starch hydrolysate by an enzyme produced by the bacterium *Leuconostoc mesenteroides* or by a recombinant strain of the production organism *Bacillus licheniformis*. The oligosaccharides thus formed are characterised by the presence of so-called α -(1→3) and α -(1→6) glycosidic bonds. The complete product is a syrup, whose main constituent – other than the oligosaccharides – is fructose, but which also contains the disaccharide leucrose and other disaccharides. Sucromalt is intended for use as a replacement for sugar in a wide range of foods.

2.3 Classification of the food ingredient for assessment

From the dossier, it is apparent that Sucromalt should be regarded as a novel food, because of the presence of oligosaccharides with α -(1→3) and α -(1→6) glycosidic bonds. Such compounds have not previously been consumed in significant quantities. Furthermore, the applicant points out that Sucromalt also contains a considerable quantity of the disaccharide leucrose. The latter substance is found in various familiar foods, but only in small quantities. The applicant contends that the product may be regarded as a novel food in category c, as referred to in Article 1 (2) of the Regulation on Novel Foods (EC97), i.e. a food with a novel or intentionally modified primary molecular structure. According to the applicant, the product could also be considered to fall within category f: foods whose principal defining characteristic is that they are made by an unusual production process, which significantly changes the structure or composition of the food.

Part I of Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a) defines six classes of novel food, in order to facilitate assessment of the safety and nutritional characteristics of such foods. According to table I in this recommendation, novel food categories c and f correspond to classes 1 and 6, respectively. Class 1 covers pure chemical substances or simple mixtures from non-genetically modified sources. However, the applicant places the product in class 2 (complex novel foods from non-genetically modified sources) and more specifically subclass 2.1 (class 2 novel foods whose source has previously been used for foods consumed within the EU). Class 6 covers foods produced using a novel process.

The VNV Committee shares the applicant's view that the product could in principle be placed either in class 2.1 or in class 6. In Chapter 4 of Recommendation 97/618, a complex carbohydrate is mentioned as an example of a class 2 novel food, but it is also stated that a novel food may fall into class 6 if it is produced by the application of a new process catalyzed by enzymes. However, the VNV Committee notes that the same flow charts are recommended for both classes of novel food, so it makes no difference to the safety assessment procedure whether the product is placed in between class 2.1 or class 6.

2.4 Collection of information regarding the food ingredient

The applicant organised the information required for assessing the suitability of the food ingredient for consumption on the basis of the themes listed below, which are defined in European Commission Recommendation 97/618 (EC97a):

- I Specification of the novel food ingredient
- II Effects 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 deals with each theme in a transparent way, and the presented data are referenced to appendices or scientific articles. The dossier and the supplementary data together serve as an adequate basis for assessing the safety of the novel food ingredient. Furthermore, the VNV Committee consulted relevant scientific literature in connection with its deliberations.

2.5 Brief summary provided by the applicant

The dossier contains a summary that has been sent to the other EU member states, as required by Article 6 (2) of EC Regulation 258/97 (EC97). The summary is appended to this report.

2.6 Other assessments

In the USA, Sucromalt has GRAS (Generally Recognized As Safe) status, as indicated on the website of the FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=grasListing>).

2.7 The applicant's labelling proposal

Labelling should 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 Regulation 258/97 (EC97). In the Netherlands, labelling proposals are considered by the Regular Food and Commodities Act Consultative Committee. The VNV Committee's safety assessment did not therefore include an assessment of the applicant's labelling proposal. Nevertheless, it should be pointed out that reference to the presence of fructose is important for one particular group of consumers, as indicated in subsection 3.8.2.

3 Interpretation and evaluation of the data submitted

3.1 I Specification of the novel food ingredient

The name 'Sucromalt' is a contraction of 'sucrose' and 'maltose'. The applicant defines Sucromalt as 'the purified and concentrated aqueous solution of nutritive saccharides obtained from a solution of sugar and starch hydrolysate rich in maltose, in which the ratio of sucrose:maltose (on dry substance) is between 8:1 and 11:1 respectively, by an enzymatic process using alternansucrase. The resulting syrup contains fructose and leucrose, as main components, and other saccharides with alternating α -(1 \rightarrow 6) and α -(1 \rightarrow 3) linkages, with a ratio of total glucose on total fructose (on dry substance) ranging between 10:8 and 13:11 respectively.' (according to the modified definition in Car07).

The dossier describes the chemical structure of the saccharides formed during the production process. During production, glucose units from sucrose are bonded to maltose by the enzyme, also resulting in the release of fructose. Research by the applicant indicates that, in this reaction, sugar chains are formed, which predominantly have α -(1 \rightarrow 3) and α -(1 \rightarrow 6) glycosidic bonds. At the start of the chain, one α -(1 \rightarrow 4) bond remains from the original maltose molecule. From the data submitted by the applicant, it is also apparent that the sugar chains can be branched. There is also literature in the public domain concerning the products of alternansucrase (Cot82 and Cot06). The reaction results in the production of fructose, to which the enzyme is able to attach a glucose unit, thus creating the by-product disaccharide leucrose.

The dossier contains analytical data obtained from three product batches, concerning the levels of total solids, moisture, ash and free sulphur dioxide, as well as pH value, conductivity, appearance and taste. No other data are presented in the dossier under the heading 'specification of the product'. Two of these three batches (plus a different third batch) were also analysed to determine the levels of carbohydrates, nitrogen and possible contaminants. These batches underwent HPLC analysis to determine the chain length distribution of the saccharides, thus enabling separate values to be calculated for fructose, leucrose, other disaccharides, oligomers and polymers. In addition, the levels of a number of contaminants in these three product batches were determined. The contaminants in question were the heavy metals arsenic, cadmium, lead and mercury, and the mycotoxins aflatoxin B1, B2, G1, G2 and ochratoxin A. Data from screening tests for residues of a number of pesticides were also appended to the dossier. Furthermore, the nitrogen content of the three product batches was determined.

The VNV Committee asked the applicant to further clarify the product specification. The applicant originally stated in the dossier that the product could be defined entirely on the basis of the production process, and subsequently submitted supplementary information in which the definition was revised slightly (Car07). The VNV Committee took the view that the product specification should at least include upper and lower limits on the levels of fructose, leucrose and oligosaccharides. This was accepted by the applicant and the specification modified accordingly (Car07a). In the supplementary data, the applicant also indicated that the intention was to make use of another preparation of the enzyme alternansucrase as well.

In order to demonstrate that product made using the alternative enzyme preparation was comparable to the product described in the original application, the applicant submitted a comprehensive dataset obtained from the analysis of several batches made using each of the enzyme preparations (Car09a).

The VNV Committee considers that the dossier and the supplementary information contain sufficient data to support the conclusion that Sucromalt can be reproducibly manufactured in conformance with the product specification. The two enzyme preparations referred to in the dossier result in a comparable product. The carbohydrate composition of the end product is liable to vary slightly, as a result of differences in the proportions of the starting ingredients used or differences in other conditions during the production process. The product specification therefore allows for a greater spread in the relevant parameter values than that observed in test batches described in the dossier.

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

3.2.1 Glucosyltransferase from *Leuconostoc mesenteroides*

The dossier describes how this extracellular enzyme is isolated in the form of a concentrated filtrate of the culture medium of the bacterium *Leuconostoc mesenteroides*. The enzyme was initially referred to in the dossier as glucosyltransferase, but this is merely a generic name. The systematic name for this particular enzyme is sucrose:1,6(1,3)- α -D-glucan 6(3)- α -D-glucosyltransferase (EC 2.4.1.140 according to the IUBMB nomenclature, see <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>). In the literature, the enzyme is usually referred to as alternansucrase (Cot82).

In the supplementary information, the applicant indicated that the intention was also to use another alternansucrase preparation for the production of Sucromalt. The other preparation in question is made by expressing the *Leuconostoc mesenteroides* alternansucrase in a recombinant strain of the bacterium *Bacillus licheniformes*. The latter enzyme is not produced by the applicant, but by a company called Novozymes, which separately submitted a document on the safety of the enzyme preparation (Nov09). The applicant also summarised the safety data on the enzyme preparation in the supplementary information submitted in support of the dossier (Car09).

The VNV Committee considers that the information on the two enzyme preparations contained in the dossier and the supplementary information gives no cause for concern regarding the safety of the end product.

3.2.2. Production process

The enzyme solution referred to above is added to an aqueous solution of sucrose and a maltose-rich starch hydrolysate. After incubation under controlled circumstances, the enzyme is inactivated and proteins and other contaminants are removed from the mixture by means of conventional techniques. The product is then concentrated by evaporation. The applicant states that production will take place under conditions consistent with GMP and that the microbiological quality of the product will be checked once a month in accordance with the HACCP plan. Furthermore, annual analyses will be performed to check for pesticides and

heavy metals and the effective removal of proteins will be verified by determining the nitrogen concentration.

On the basis of the available information regarding the quality system operated by the applicant, the VNV Committee sees no reason to doubt the safety of the production process.

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

The starting ingredients of the production process are conventional food ingredients (sucrose and a maltose-rich starch hydrolysate). With regard to the source of the enzyme used in the process, the applicant points out that *Leuconostoc mesenteroides* has a long history of safe use in food production. The bacterium is used in the production of various fermented foods. The production of dextran from sucrose by means of this bacterium was described as long ago as 1878, and such dextran was admitted to the European market as novel food in 2001. Because the dossier refers to both *Leuconostoc mesenteroides* and *Leuconostoc citreum*, the VNV Committee asked the applicant to clarify the identity of the micro-organism used in the production process. In view of the applicant's response (Car07a) and the information in the dossier itself, the VNV Committee is satisfied that the identity and origin of the organism is adequately understood, and that the use of the two names for the same organism is merely a taxonomical matter.

With regard to the second alternansucrase preparation referred to in the supplementary information, the VNV Committee was separately provided with information on the safety of the production organism *Bacillus licheniformis* by the company Novozymes (Nov09).

*The VNV Committee considers that sufficient evidence has been provided to support the conclusion that the micro-organisms *Leuconostoc mesenteroides* and *Bacillus licheniformis* can be safely used for the production of alternansucrase, which is used to make Sucromalt.*

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

In the dossier, the applicant states that Sucromalt is suitable for use as a sugar replacement in a wide range of end products. The levels of Sucromalt intake liable to result from such use have been investigated and the findings are presented in appendix 4 to the dossier. The applicant's estimates of the Sucromalt intake liable to result from use in the proposed manner are based upon data from the UK's *National Diet and Nutrition Survey*. The dataset distinguishes the following groups of consumers: children between 1½ and 4½ years old; young people between four and ten years old; female teenagers between eleven and eighteen years old; male teenagers between eleven and eighteen years old; female adults between sixteen and sixty-four years old and male adults between sixteen and sixty-four years old. The data on young children were collected in 1992/1993; those on adults in 2001/2002 and those on the other groups in 1997. The individual daily intake data were collected as weighted seven-day averages (in the case of the youngest children extrapolated from a weighted four-day average). In the data provided, distinction is made between values calculated for the relevant group as a whole ('all persons') and values derived from data concerning only the consumers of products in which Sucromalt might be used ('all users').

The two sets of figures do not actually differ greatly, because all groups contain a high percentage of users (between 85.4 and 99.5 per cent). The estimated average intake for all users varies across the various groups, from 19.8 g/person/day (female adults) to 30.4 g/person/day (young people aged four to ten). Figures have also been calculated for the 90th, 95th and 97.5th intake percentiles. At the latter percentile, all-user intake is put at between 61.8 g/person/day (female adults) and 86.3 g/person/day (male teenagers). In addition to the personal intake figures, intake levels per kilo bodyweight were also calculated. Thus, the average all-user intake was put at between 0.25 g/kg/day (male adults) and 1.42 g/kg/day (children aged 1½ to 4½). At the 97.5th percentile, the forecast intake level was between 0.84 g/kg/day (female adults) and 4.72 g/kg/d (children aged 1½ to 4½).

Comparable food consumption data are not available for the EU as a whole. However, because Sucromalt is intended for use as a sugar replacement, the applicant argues that the results can be extrapolated on the basis of data on the consumption of sugar in various countries. The applicant concludes that average sugar consumption in the Netherlands is roughly the same as in the UK, at about 100 grams per day per head of the population. Using a different method, figures have been calculated for the average intakes of added sugar amongst users in France, Sweden, Denmark, Finland, Iceland and Norway. The figures for the six countries are similar, at about 50 grams per person per day.

This information is relevant for estimating the average intake of Sucromalt, but the applicant does not indicate whether consumption of the various product categories referred to in the dossier is similar across the various countries. That is an important issue, because the contribution that certain product groups make to overall Sucromalt intake may differ from country to country. For example, from the data presented in table A-6 in appendix 4 to the dossier, it is apparent that the consumption of milk-based meal replacements by three individuals resulted in a high Sucromalt intake (an average of 55.90 g/day for the three people in question). Appendix 4 also considers the contribution that other product groups make to overall intake levels. The applicant suggests that the Sucromalt intake forecasts are likely to be overestimates, since they are based upon a number of conservative assumptions.

The VNV Committee considers that the applicant has made reasonable estimates of the Sucromalt intake levels liable to result from the proposed use. Because the product is intended to replace added sugar in a large number of foods, intake could theoretically be quite high (on the basis of the food consumption data from the UK, an average of about 20 to 30 grams per person per day). Actual intake following admission to the EU market will depend largely on market developments. The use of Sucromalt in certain types of product, such as meal replacements, could lead to particularly high intake levels amongst individuals who consume such products. The VNV Committee also notes that the estimated intake per kilogram bodyweight is highest amongst the youngest children.

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

In this context, the applicant points out that the starting ingredients for the production of Sucromalt are conventional food ingredients, namely sucrose and a maltose-rich starch hydrolysate. The point is also made that dextrans produced by *Leuconostoc mesenteroides*

have been authorized in the EU as a novel food (in concentrations of up to 5 per cent in bakery products, with leucrose accounting for up to 9.2 per cent of the powdered dextran).

3.6 XI Nutritional information on the food ingredient

According to the applicant, Sucromalt is completely digested in the body into glucose and fructose and then fully absorbed. In support of this assertion, the applicant cites a study involving ileostomy patients (section XIII of the dossier). As well as the characteristic oligosaccharides, Sucromalt contains fructose, leucrose and other disaccharides such as sucrose and maltose. Fructose is a naturally occurring substance found in fruit and honey. Furthermore glucose/fructose syrup is widely used as an ingredient. The applicant states that fructose is known to be safe for consumption. Consumption is associated with adverse effects only where people with a particular hereditary condition are concerned; this is considered in subsection 3.8.2. Leucrose is an isomer of sucrose, which occurs in honey in low concentrations and is supposedly digested into glucose and fructose in the body.

The VNV Committee concludes that, in terms of its energy content, Sucromalt is similar to other sugars, assuming that in humans it is fully broken down into monosaccharides in the small intestine. This topic is considered in more detail in subsection 3.8.3.

3.7 XII Microbiological information on the food ingredient

The micro-organisms from which the alternansucrase originates are dealt with above. The applicant states that the microbial quality of the end product will be assured by the HACCP system operated. To illustrate the quality control exercised in this field, the applicant cites a test report for three product batches, which is presented in appendix 5 of the dossier.

On the basis of the information in the dossier, the VNV Committee does not anticipate any problems with the microbial safety of the product.

3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient

3.8.1 Introduction

The applicant asserts that, to a significant extent, the safety of Sucromalt may be deduced from documented information on the use of various saccharides in human food that is already in the public domain. In addition, the applicant has undertaken specific research involving Sucromalt, mostly produced using a sucrose:maltose ratio of 9:1. The applicant states that the data in the dossier are applicable to all products manufactured using a starting ratio of between 8:1 and 11:1. Information in the dossier indicates that such variations in the sucrose:maltose ratio have a limited influence on the carbohydrate composition of the end product, which will remain within the limits defined in the product specification.

3.8.2 Absorption, digestion, metabolism and excretion (ADME)

The applicant states that an enzyme system in the intestinal mucosa (the sucrase-isomaltase complex) is responsible for digesting the oligosaccharides in Sucromalt, thus releasing glucose. Free glucose is absorbed by the intestinal mucosa and metabolised via familiar

routes. Sucromalt contains a lot of fructose, which is also absorbed from the intestines. Under certain circumstances, absorption of fructose can be incomplete, which may lead to gastro-intestinal problems. Some authors have argued that the simultaneous absorption of glucose promotes the absorption of fructose. However, two rare hereditary conditions are known, which involve impaired fructose metabolism. For people with these conditions, it is advisable to avoid eating fructose (EFSA05). In healthy people, any adverse effects of fructose malabsorption can be prevented by dietary adaptation. Leucrose is apparently efficiently broken down into glucose and fructose in the intestines (Zie89). According to a review cited by the applicant, other studies also support that conclusion (Eli96).

3.8.3 Digestibility of Sucromalt

Research by Cargill would indicate that the starting ratios used in the production of Sucromalt influence the product's digestibility, as modelled *in vitro* using enzymes from the intestines of rats. However, variations in the range between 8:1 and 10:1 appeared to have no effect on digestibility in this system, which is put at roughly 30 per cent of the maximum theoretical production of glucose from the saccharides in the preparation. The VNV Committee was critical of the way the research in question was reported, but the applicant subsequently provided further data from a similar *in vitro* digestion experiment, based on an improved protocol (Car07a). In the latter experiment, the breakdown of Sucromalt from various batches was slower than the breakdown of maltose or isomaltulose, but after a four-hour incubation period, the product had been completely broken down.

The dossier also describes an *in vivo* study involving four ileostomy patients. Each subject was given a single dose of 100 g of Sucromalt (=81.56 g dry weight) at breakfast; samples of excreta from the ileostomy were subsequently collected at certain intervals and subjected to HPLC analysis to determine their saccharide content. From the findings, it was calculated that the subjects had absorbed 92 to 99 per cent of the saccharides (with an average of 95 per cent). The VNV Committee was critical of certain aspects of this research, in particular the way that the subjects were selected and the way that correction was made for what the subjects ate for lunch during the study. The applicant responded by providing explanatory information on both points (Car07a and Car07b), which allayed the Committee's reservations. The digestibility of Sucromalt in healthy subjects is considered further in subsection 3.8.5.

3.8.4 Preclinical toxicological research

For a seven-day dose-ranging study in rats (performed according to GLP), Sucromalt was added to the animals' feed (*ad libitum*) at levels of 0, 10, 15 and 20 per cent. A group of four male and four female rats was used for each experimental dose. Clinical examinations were performed daily and detailed physical examinations were performed at the start and conclusion of the test period. No clinical phenomena attributable to administration of the test substance were detected. The animals in the test groups consumed more feed than those in the control group, but this had no effect on their bodyweight.

Subsequently, a twenty-eight-day toxicological study was carried out using rats (in accordance with GLP and the FDA Red Book II). Again, Sucromalt was added to the animals' feed, this time at levels of 0, 5, 10 and 20 per cent. Each dose group consisted of

ten male and ten female rats. Clinical examinations were performed daily and detailed physical examinations were performed approximately once a week. Bodyweight and food consumption were also determined on a weekly basis. In the third week of the study, five male and five female animals from each dose group underwent behavioural and motor activity assessment. In the first and third week of the test period, ophthalmic examinations were performed. Haematological analyses and clinical chemical analyses of the animals' blood and urine were carried out at the end of the test period. After necropsy, the weight of various organs was ascertained. Furthermore, microscopic examination was performed on numerous tissue samples from the animals from the control group and the highest dose group. In many cases, the animals in the dose groups exhibited increased food intake and increased bodyweight. However, because at the end of the test period the average bodyweight of the animals in the highest dose group was only 2 to 5 per cent higher than those in the control group, the researchers considered that this was not toxicologically relevant. On the basis of the results, it was concluded that, in male rats, 18.562 g/kg bw/d constituted a NOAEL for oral administration; the corresponding figure for female rats was put at 19.797 g/kg bw/d (rounded up in the dossier to 20 g/kg bw/d). The VNV Committee was critical of the fact that the study was only twenty-eight days in duration, given that an exposure duration of ninety days is generally considered appropriate for new macro food ingredients (EC97a). In response, the applicant stated (Car07) that the study was sufficient, in view of the safety margin deducible from the conducted animal research, the relationship with the research involving the administration of Sucromalt to human subjects, what was already known about fructose and leucrose, and the data on the digestibility of the saccharides in Sucromalt. Subsequently, in a further response, the applicant explained in more detail why certain statistically significant variations in this study (in the ALT, AST and MCV values) had no influence on the NOAEL. In the course of its assessment, the VNV Committee asked for details of the research into the safety of leucrose (described in Eli96), but the applicant indicated that the information was not available for proprietary reasons (Car09).

The dossier also describes the results of an Ames test with Sucromalt (both with and without metabolic activation by S9 extract). The conclusion of the test was that the product was not mutagenic for five strains of *Salmonella typhimurium*.

The VNV Committee concludes that the reported animal research revealed no evidence that Sucromalt consumption has adverse effects. In view of the nature of the novel food ingredient and the entire body of information available concerning Sucromalt and its constituents fructose and leucrose, the VNV Committee does not consider that longer-duration animal research is necessary. Nevertheless, the VNV Committee considers it regrettable that details of the safety research into leucrose could not be obtained. Taking the nature of Sucromalt's constituents into account, the VNV Committee also considers the findings of the above-mentioned Ames test sufficient to exclude the possibility of mutagenicity.

3.8.5 Research with human subjects

The dossier describes a study involving ten healthy volunteers, five men and five women. Each subject received three courses of treatment, each involving the consumption of a drink containing 80 g of saccharides. On one occasion, the saccharides were in the form of Sucromalt, on another they were in the form of High Fructose Corn Syrup (HFCS, 42 per cent fructose and 58 per cent glucose) and on the third they were in the form of 56 g of HFCS plus 24 g inulin. Blood samples were subsequently taken at various intervals and analysed to determine their glucose, insulin and free fatty acid concentrations. In addition, samples of exhaled air were taken at various intervals and analysed to establish their hydrogen concentration; respiratory quotient values were also determined. According to the applicant, it is important for the safety assessment that the consumption of Sucromalt did not result in higher breath hydrogen levels than consumption of HFCS. In contrast, the breath hydrogen level was elevated following the consumption of inulin. However, as the report pointed out, malabsorption does not always result in elevated breath hydrogen levels. Therefore, although the experiment found no evidence of malabsorption, it did not exclude the possibility of malabsorption. In a questionnaire, the subjects reported no adverse effects of Sucromalt consumption.

In another study, ten healthy subjects (seven men and three women) consumed three different solutions, each containing 50 grams of saccharides, at various junctures. One of the solutions was based on HFCS, while the other two were based on enzymatically modified syrups (Sucromalt), one produced using a starting ratio of 4:1 and the other using a starting ratio of 9:1. Again, no significant differences were observed in breath hydrogen levels.

A third experiment sought to establish whether triathletes experienced gastrointestinal problems after consuming four different saccharide-containing drinks while running and cycling. The drinks contained, respectively, 9 per cent sucrose, 3.6 per cent trehalose + 5.4 per cent isomaltulose, 9 per cent isomaltulose and 9 per cent Sucromalt. Forty-two of the subjects (five women and thirty-seven men) consumed all four drinks at various times while running; forty-six subjects (two women and forty-four men) drank all four while cycling. After the event, the participants completed a questionnaire about gastrointestinal problems. From the responses, the researchers were not able to discern any significant differences between the various drinks.

The dossier also describes a study that was carried out to determine the glycaemic index of Sucromalt. Eleven subjects (six men and five women) consumed two Sucromalt solutions and a glucose solution. All the saccharides were taken in the form of solutions of 50 grams in 300 ml of water. According to the applicant, no adverse effects were reported that could be attributed to consumption of the test solution, but the study was not designed to show up such effects. In a second study concerning the glycaemic index of Sucromalt, twenty subjects consumed four types of Sucromalt and HFCS as a control (50 g dry weight). Again, this study was not intended to shed light on safety parameters.

The VNV Committee asked the applicant to pay particular attention to the possibility of malabsorption in children. In response, the applicant stated that there was no reason to believe that Sucromalt could lead to digestive problems in children. After consulting an external expert in the field, the VNV Committee decided that it was nevertheless necessary

to confirm experimentally that children were able to fully absorb Sucromalt. In response, the applicant submitted the results of a study which involved determination of breath hydrogen levels after consumption of Sucromalt by ten healthy children between eight and ten years old (Car09). Each child ingested either 30 g of Sucromalt or 15 g inulin as a positive control. All the children responded to the consumption of inulin by exhaling hydrogen, but no hydrogen production was discernable in nine of the ten children after consuming Sucromalt. In the tenth child, a low level of breath hydrogen was detected, but the finding proved not to be reproducible and was therefore concluded to be a chance occurrence. The applicant concluded that Sucromalt consumption does not lead to malabsorption in children.

The VNV Committee notes that none of the described studies found any evidence that Sucromalt consumption has adverse effects in adults or children.

Literatuur / Literature

- Car06 Application for the approval of Sucromalt. Regulation (EC) no 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. Cargill/Cerestar (Vilvoorde, Belgium), March 10, 2006.
- Car06a Additional information. Letter in reply to the request of the Dutch Novel Foods Unit dated July 11, 2006. Cargill (Vilvoorde, Belgium), August 22, 2006.
- Car07 Additional information. Letter in reply to the request of the Dutch Novel Foods Unit dated December 12, 2006. Cargill (Vilvoorde, Belgium), January 31, 2007.
- Car07a Response to VNV committee comments on sucromalt. 14 June 2007.
- Car07b Letter in reply to the request of the Dutch Novel Foods Unit dated July 24, 2007. Cargill (Vilvoorde, Belgium), 23 november 2007
- Car09 Submission addressing the VNV committee's remaining information requirements for the evaluation of sucromalt as a novel food. Cargill (Vilvoorde, Belgium), 6 March 2009.
- Car09a Submission addressing the VNV committee's request for data to bridge sucromalt safety conclusions to sucromalt manufactured with an alternative source of enzyme. Cargill (Vilvoorde, Belgium), 6 May 2009.
- Cot82 Côté GL, Robyt JF. Isolation and partial characterization of an extracellular glucansucrase from *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-1355 that synthesizes an alternating (1→6), (1→3)-α-D-glucan. Carbohydr Res. 101 (1982) 57-74.
- Cot06 Côté GL, Sheng S. Penta-, hexa-, and heptasaccharide acceptor products of alternansucrase. Carbohydr Res. 341(2006) 2066-72.
- EC97 Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. Official Journal of the European Communities 1997; L43: 1-6.
Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.
- EC97a 97/618/EC. Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament of the Council. Official Journal of the European Communities 1997; L253: 1-36.
Aanbeveling (EG) nr. 97/618/EG van de Commissie van 29 juli 1997 betreffende de wetenschappelijke aspecten en de presentatie van de informatie die nodig is om aanvragen voor het in de handel brengen van nieuwe

voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten te ondersteunen alsmede het opstellen van de verslagen van de eerste beoordeling uit hoofde van Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L253: 1-36.

- EFSA05 Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the evaluation of fructose for labelling purposes. The EFSA Journal 2005; 279; 1-8.
- Eli96 Elias PS *et al.*, Safety evaluation studies of leucrose. J. Am. Coll. Tox. 15 (1996), 205-218.
- Nov09 Safety information regarding Sucrozyme®, an alternansucrase enzyme preparation produced by Novozymes A/S. Novozymes, March 2009.
- Zie89 Ziesenitz SC *et al.*, Nutritional assessment in humans and rats of leucrose [D-glucopyranosyl- α (1 \rightarrow 5)-D-fructopyranose] as a sugar substitute. J. Nutrition 119 (1989), 971-978.

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 (*tot 1 januari 2009 / until 1 January 2009*)
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 tot 3 maart 2009 / advisor until 3 March 2009*
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre

- Drs. A.I. Viloría 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*
- F. Zaidi, *management assistent/ management assistant*

Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier



SUMMARY OF THE

APPLICATION FOR THE APPROVAL OF SUCROMALT

***EVALUATION PURSUANT TO REGULATION (EC) NO 258/97 OF
THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE
COUNCIL OF 27TH JANUARY 1997 CONCERNING NOVEL FOODS
AND NOVEL FOOD INGREDIENTS***

APPLICANT

The application is submitted by:

Cargill, Incorporated,
a Delaware corporation,
with its principal place of business at
15407 McGinty Road West, Wayzata,
Minnesota 55391 (USA),

Acting through,
Cargill Sweetness Solutions,
one of its Business Units,

c/o Cerestar
Vilvoorde Research and Development Centre
Havenstraat 84
B-1800 Vilvoorde
Belgium

Contact person:

Yves Le Bail-Collet
Tel: 32(0)22 57 06 11
Fax: 32(0)22 57 07 40
yves_le-bail-collet@cargill.com

APPLICATION FOR THE APPROVAL OF SUCROMALT USE AS A NOVEL FOOD INGREDIENT IN EUROPE

Table of Contents

NOVEL FOOD CLASSIFICATION.....	2
APPLICATION.....	3
INFORMATION REQUIREMENTS	3
SUMMARY OF DATA IN THE FULL DOSSIER	4
<i>Specification of the novel food.....</i>	4
<i>Effect of the production process applied to the novel food.....</i>	4
<i>History of the organism used as the source of the novel food.....</i>	4
<i>Anticipated intake/extent of use of the novel food.....</i>	4
<i>Information from previous human exposure to the NF or its source</i>	5
<i>Nutritional information on the novel food.....</i>	5
<i>Microbiological information on the novel food</i>	5
<i>Toxicological information on the novel food.....</i>	5
<i>Conclusion</i>	5

NOVEL FOOD CLASSIFICATION

Cargill proposes to market sucromalt, for use as a novel food ingredient in Europe. Approval is sought under *Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients* (hereafter referred to as EC 258/97). Accordingly, a submission covering the safety aspects has been prepared pursuant to the *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* (hereafter referred to as the Commission Recommendation of 1997) and this document is the summary of the full dossier.

Article 1(2) of EC 258/97 states that the regulation "...shall apply to the placing on the market within the Community of foods and food ingredients which have not hitherto been used for human consumption to a significant degree within the Community..." and which fall under 1 of 6 categories of novel foods and novel food ingredients. Sucromalt contains novel oligosaccharides and significant levels of the disaccharide leucrose which have hitherto been consumed in minor amounts in the EU, and could therefore be considered as falling under "c) foods and food ingredients with a new or intentionally modified primary structure". Moreover, the process and starting materials suggests that sucromalt could be considered under category "(f)

foods and food ingredients to which has been applied a production process not currently used, where that process gives rise to significant changes in the composition or structure of the foods or food ingredients which affect their nutritional value, metabolism or level of undesirable substances”.

APPLICATION

Sucromalt is intended for use as a replacement for sugars in various food products. The typical food uses and use levels in the EU are shown in Table 1.

Table 1 Summary of the Typical Food-Uses and Use-Levels for Sucromalt in the EU		
Food Category	Proposed Food-Uses	Use-Level (%) (% as is-weight**)
Beverages	Energy, Sport, and Isotonic Drinks	8
	Soft Drinks, Reduced/Low Sugars/Calorie	7
Cereal and Cereal Products	Cereal Bars	10
	Energy and Meal Replacement Bars	45
	Ready-to-Eat Cereals	30
Dietary Supplements	Meal Replacement Beverages	12
	Milk Based Meal Replacement Beverages	10
Milk and Milk Products	Ice Cream	18
	Milk Shakes	10
	Yoghurt	14
Miscellaneous	Ketchup	24
	Salad Dressing	15
Sugar, Preserves, and Confectionery	Chew-type Candy	58
	Ice Cream Topping Sauce	20
	Jam	58
	Maple Flavoured Syrup	60

** sucromalt is typically 80% dry matter.

INFORMATION REQUIREMENTS

Section 4 of the Commission Recommendation of 1997 outlines recommendations made by the Scientific Committee for Food (SCF) pertaining to the “Scientific Classification of Novel Foods for the Assessment of Wholesomeness”, which facilitates the safety and nutritional evaluation of a given novel food/food ingredient. Of the 3 classes identified, sucromalt would be allocated a Class 6 designation – “Foods produced using a novel process”. Sucromalt is further classified under sub-class 2.1 “the source of the NF has a history of food use in the community” of the SCF categorisation.

The structured schemes outlined for the assessment of a class 2.1 or 6 novel food ingredient, such as sucromalt, are listed below and discussed in detail in the full

submission dossier “*Application for the approval of sucromalt*” and summarised in this document.

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

Summary of data in the full dossier

Specification of the novel food

Sucromalt is a purified aqueous solution of nutritive saccharides. The main components are fructose, leucrose, other disaccharides and higher saccharides, mainly oligosaccharides. The moisture content is between 20-25%. Batch analysis of 3 batches representative of commercial product demonstrated that the batches complied with the sucromalt specifications. Contaminants such as heavy metals and mycotoxins were not detected.

Effect of the production process applied to the novel food

Sucromalt is produced from reactions between sugar and starch hydrolysate rich in maltose using glycosyltransferase from a strain of *Leuconostoc mesenteroides*. Glucosyltransferases transfer glucose units from sucrose to acceptors such as maltose, maltotriose, and higher oligomers in the starch hydrolysate rich in maltose, and release fructose into the medium. Leucrose is synthesized by the glycosyltransferase via glucosyl transfer from sucrose to fructose at the end of reaction when the fructose concentration in the reaction mixture is high. The processing steps, the facility, and the controls used in the manufacturing of sucromalt are in conformity of current good manufacturing practices (GMP) for human food in accordance with the applicable regulations.

History of the organism used as the source of the novel food

Leuconostoc mesenteroides is a lactic acid bacterium commonly found on fruits and vegetables, and used in some dairy and bread dough fermentations. The microorganism is non-pathogenic and non-toxicogenic. Dextran preparations produced from *L. mesenteroides* have been approved as Novel Food ingredients since 2001. However, it should be noted such dextrans are produced by direct fermentation with *L. mesenteroides*, whereas the purpose of this process is to isolate the glucosyltransferase from the fermentation broth and then use it as a biocatalyst to convert sucrose and maltose to produce sucromalt. That is to say that the risk of consumer exposure to residues of *L. mesenteroides* from its use in the manufacture of dextrans is potentially greater than from the manufacture of sucromalt.

Anticipated intake/extent of use of the novel food

Sucromalt will be used in conventional food as a nutritive sweetener. Estimates for the intake of sucromalt in the EU were based on the typical use-levels (i.e. as per

specification containing typically 80% dry matter) and food consumption data collected as part of the UK's National Diet and Nutrition Survey programme. In summary, on an all-user basis, the highest mean and 97.5th percentile intakes of sucromalt by the U.K. population from all typical food-uses in the EU, was observed in male teenagers and male adults, respectively. The greatest 97.5th percentile estimated intakes of sucromalt were identified in male teenagers at 86.3 g/person/day (1.81 g/kg body weight/day). On a body weight basis, children consumed the greatest amount of sucromalt with mean and 97.5th percentile all-user intakes of 1.42 and 4.72 g/kg body weight/day, respectively.

Information from previous human exposure to the NF or its source

Sucromalt is a novel product. The principal carbohydrate components of sucromalt are fructose, leucrose, other disaccharides and oligosaccharides. Sucromalt is produced from two conventional food ingredients, *i.e.* the source is sugar and starch hydrolysate rich in maltose.

Nutritional information on the novel food

Sucromalt is completely digested and absorbed in the same way as its starting materials, sugar and starch hydrolysate rich in maltose. Sucromalt is therefore nutritionally equivalent to other sugars and therefore it has an energy value of 4 kcal/g on dry basis. Due to the content of fructose in sucromalt and that glucose is released during digestion, we have also proposed the following labelling: In a prominently displayed footnote related to the designation sucromalt by means of an asterisk (*) the words 'sucromalt is a source of glucose and fructose' shall be displayed. The words shall have a typeface of at least the same size as the list of ingredients itself.

Microbiological information on the novel food

The enzyme used in the production of sucromalt is obtained from a non-genetically modified microorganism. The microorganism is non-pathogenic and non-toxicogenic. Sucromalt is manufactured under HACCP controls and is routinely monitored for microbial contamination. A full independent laboratory test report from routine analysis is submitted with the full dossier.

Toxicological information on the novel food

The safety of sucromalt is supported primarily by the long-time safe presence of its constituent saccharides glucose, fructose and leucrose in the human diet. The absorption, digestion, metabolism and excretion of sucromalt follow identical metabolic pathways to glucose, sucrose, fructose, and other mono-, di-, oligo- and polysaccharides. The safety of sucromalt has been assessed and further supported in a number of toxicological studies designed for that purpose, and in human clinical studies. A 28-day oral feeding study in the rat showed no adverse effects. Sucromalt was also shown not to be mutagenic *in vitro*. Several human clinical studies predominately designed to look at digestion and glycaemic response to sucromalt have shown no malabsorption and no adverse physical events.

Conclusion

In conclusion, there is a substantial body of evidence to support the safety of sucromalt. Pre-clinical toxicology studies in the rat show no adverse effects. Sucromalt was also shown not to be mutagenic *in vitro*. Several human clinical studies predominately designed to look at digestion and glycaemic response to

Non-confidential summary

March 8, 2006

sucromalt have shown no malabsorption and no adverse physical events compared to control sugars. Based on the comparison of sucrose consumption across several EU Member States, it can be seen that the predicted intake of sucromalt for the U.K. are representative of the European consumption, and indeed could arguably be considered over-estimations of the practical use of sucromalt. Therefore, on the basis of the available toxicology data and its nutritional equivalence to sucrose, it is concluded that sucromalt does not present a significant risk for human health at the intake, which would result from its use as food ingredient.