

Docosahexaeenzuurrijke algenolie (4)

Docosahexaenoic acid rich algal oil (4)

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

Assessment of substantial equivalence for a notification, in accordance with European
Regulation 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients

aan/to:

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

Nr. 2016-05BNV, Utrecht, 2 november 2016
No. 2016-05BNV, Utrecht, November 2, 2016

Inleiding

Dit rapport is het verslag van de beoordeling van de wezenlijke gelijkwaardigheid van docosahexaeenzuurrijke (DHA-rijke) algenolie van de firma NovoSana (Europe) B.V. met DHA-rijke algenolie afkomstig van *Schizochytrium sp* die al in de Europese Unie is toegelaten. Het referentieproduct van de firma DSM Nutritional Products¹ (VK01) werd oorspronkelijk in 2003 goedgekeurd. Deze toelating is gecombineerd met twee meer recent goedgekeurde aanvragen voor uitbreiding van het gebruik in uitvoeringsbesluit 2014/463/EU (EU14) en hiermee is de algenolie van DSM toegestaan in een uitgebreid assortiment levensmiddelen.

De aanvrager NovoSana (Europe) B.V. heeft op 10 februari 2016 een dossier ingediend bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) met het voorstel voor een zogenoemde notificatie (kennisgeving), conform artikel 5 van de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten (EG97). Volgens de aanvrager is deze verkorte toelatingsprocedure van toepassing omdat de DHA-rijke olie van deze firma wezenlijk gelijkwaardig zou zijn aan reeds toegelaten DHA-rijke olie voor wat betreft de samenstelling, gehalte aan ongewenste stoffen, voedingswaarde, metabolisme en beoogd gebruik. Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV) heeft deze claim van wezenlijke gelijkwaardigheid wetenschappelijk getoetst. Dit bureau is onderdeel van het Agentschap ten behoeve van het CBG en adviseert de minister van VWS ten aanzien van de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. BNV voert haar beoordelingen uit in nauwe samenspraak met de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen (commissie VNV).

De commissie VNV baseert haar oordeel zowel op informatie in het notificatiedossier als op informatie in de dossiers van opeenvolgende aanvragen van het referentieproduct (EC00, VK01). Daarnaast worden relevante samenstellingsgegevens van het referentieproduct vermeld in het dossier van een aanvraag door DSM in 2013 (VK13). Deze aanvraag betreft een soortgelijke DHA-rijke olie, afkomstig van een andere *Schizochytrium* algenstam, die overigens in tegenstelling tot het referentieproduct ook is toegelaten voor gebruik in zuigelingenvoeding (EU15). Tevens heeft de commissie VNV gebruik gemaakt van gegevens in het notificatiedossier van een vergelijkbare olie, waarvan de wezenlijke gelijkwaardigheid positief is beoordeeld in het Verenigd Koninkrijk (VK12).

De Nederlandse beoordelingsprocedure is als volgt verlopen. De commissie VNV heeft het dossier voor het eerst besproken in haar plenaire vergadering van 17 maart 2016 en constateerde een aantal tekortkomingen in de verstrekte informatie. In antwoord op vragen hierover leverde de aanvrager aanvullende informatie op 18 mei en 22 augustus 2016. De nieuwe informatie betrof onder andere enkele onderdelen van de productspecificatie en de kwaliteitsborging. In de plenaire vergadering van 20 september heeft de commissie VNV haar beoordeling afgerond en haar bevindingen zijn hieronder weergegeven.

¹ De oorspronkelijk aanvraag in 2001 was van de firma OmegaTech GmbH, Dit bedrijf is overgenomen door Martek Biosciences dat sinds 2011 in handen is van DSM Nutritional Products.

Samenstelling

Voor het beoordelen van wezenlijke gelijkwaardigheid qua samenstelling kijkt de commissie VNV naar informatie over bronidentificatie, productspecificatie en productieproces (GR07). Deze onderdelen worden afzonderlijk behandeld in dit advies.

Identiteit van de bron. De aanvrager verklaart dat voor de productie van de DHA-rijke olie de microalg *Schizochytrium sp.*, aangeduid met stamnummer XM028, wordt gebruikt. De identificatie van het productieorganisme is uitgevoerd door het 'Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences'. Van dit testrapport is een Engelstalige versie opgenomen in het dossier, inclusief een verklaring van de beëdigde vertaler dat het een getrouwe Engelse vertaling van de Chinese tekst betreft. Gebaseerd op de uitgebreide analyses van onder andere microscopische kenmerken van de algen in kweek en van de DNA sequenties voor 18S ribosomaal RNA, identificeert de aanvrager de alg als *Schizochytrium sp.* Uit de sequentieanalyse blijkt bovendien dat er 99% overeenkomst is met de DNA sequentie voor 18S ribosomaal RNA van de *Schizochytrium* stam ATCC20888 die de referentie-olie produceert. De aanvrager geeft aan dat deze bevindingen zullen worden opgenomen in de GenBank-database², een openbare verzameling van DNA-sequenties. Volgens het kwaliteitsplan van de producent wordt elke twee jaar de identiteit van de gebruikte microalg opnieuw bevestigd. De aanvrager heeft de gebruikte productiestam niet aangeboden voor opname in een officiële Nationale collectie.

De commissie VNV concludeert dat de productiestam van de aanvrager (*Schizochytrium* XM028) zeer nauw verwant is met de microalg die de firma DSM gebruikt. Vorming van algentoxinen is daarom onwaarschijnlijk.

Productspecificatie. De aanvrager vermeldt dat de nieuwe olie bestaat uit triglyceriden en dat tenminste 40 % van het totaal aan vetzuren bestaat uit DHA. Drie afzonderlijk geproduceerde partijen olie van 2 september 2015 zijn door de aanvrager uitgebreid onderzocht. De meest voorkomende vetzuren³, uitgedrukt in percentage van het totaal aan vetzuren, zijn DHA (47-50 %), palmitinezuur (15-17 %), docosapentaeenzuur (12-13 %) en linolzuur (10-12 %). Verder is 4-5 % oliezuur aanwezig. Tenslotte komen ook geringe hoeveelheden myristinezuur, eicosapentaeenzuur (EPA), vacceenzuur en stearinezuur voor, variërend van 0,5 tot 1,4 %. Behalve een gedetailleerd overzicht van de vetzuursamenstelling, bevat het dossier ook analyseresultaten voor andere parameters zoals het totaal aan onverzeepbare bestanddelen (0,01-0,5 % w/w) en transvetzuren (0,2-0,4 % van totaal vetzuren). Het gehalte aan vocht en vluchtige bestanddelen is ten hoogste 0,01 %. Verder zijn de waarden voor het zuurgetal en peroxiden, die indicatoren zijn voor de houdbaarheid, respectievelijk 0,10-0,13 mg KOH per g olie en maximaal 0,1 meq per kg olie. De olie bevat geen meetbare hoeveelheid eiwit bij een detectiegrens van 0,1 % w/w van de gebruikte analysemethode. Ook hexaan is niet aantoonbaar bij een detectiegrens van 1 mg/kg.

Volgens de commissie VNV komt het vetzuurprofiel in grote lijnen overeen met dat van de reeds toegelaten DHA-rijke olie (VK01). In tegenstelling tot de referentie-olie, bevat het

² GenBank® is the NIH genetic sequence database, an annotated collection of all publicly available DNA sequences (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)

³ De vetzuren genoemd in dit advies zijn myristinezuur (C14:0), palmitinezuur (C16:0), stearinezuur (C18:0), vacceenzuur (C18:1n-7), oliezuur (C18:1n9), linolzuur (C18:2n6), eicosapentaeenzuur (EPA; C20:5n3), docosapentaeenzuur (C22:5n6) en docosahexaeenzuur (DHA; C22:6n3).

product van de aanvrager nauwelijks myristinezuur en is ook de concentratie palmitinezuur veel lager. Anderzijds zijn wel aanzienlijke hoeveelheden oliezuur en linolzuur aanwezig in de nieuwe olie, terwijl van deze vetzuren geen significante hoeveelheden zijn gerapporteerd voor de referentie-olie. Ook is het DHA-gehalte van de nieuwe algenolie beduidend hoger dan de 37 % w/w die indertijd voor de referentie-olie werd gerapporteerd (VK01). Anderzijds is meer recent voor de referentie-olie een DHA-gehalte van ongeveer 43 % vermeldt in het autorisatiedossier van een andere, maar soortgelijke algenolie van DSM (VK13). De commissie VNV merkt hierbij op dat bij de toelating van de referentie-olie geen bovengrens voor het DHA-gehalte is vastgelegd maar alleen een minimum van 32 gewichtsprocent (EU14). De waargenomen verschillen in concentraties van bepaalde vetzuren in de nieuwe olie ten opzichte van de referentie-olie, zouden het gevolg kunnen zijn van verschillen in fermentatieomstandigheden tijdens de productie. De commissie VNV beschouwt dit niet als een wezenlijk verschil tussen beide oliën en concludeert dat het product van de aanvrager qua vetzuursamenstelling voldoende vergelijkbaar is met de reeds toegelaten DHA-rijke olie. Verder heeft de aanvrager aangetoond dat eiwit afwezig is met een analysemethode die even gevoelig is als die gebruikt is voor de referentie-olie. Ook voldoen de kwaliteitskenmerken van de nieuwe olie, zoals zuurgetal en peroxidewaarde, ruimschoots aan de normen die voor de toegelaten olie zijn vastgelegd (EU14).

De commissie VNV is het eens met de aanvrager dat de nieuwe algenolie voldoet aan de specificatie van DHA-rijke olie die in bijlage I van de handelsvergunning (EU14) is beschreven.

Productieproces. Het dossier bevat een korte beschrijving van de verschillende onderdelen van het productieproces dat plaatsvindt in één van de productiebedrijven van de firma Xiamen Kingdomway Group Company, Inner-Mongolia, China. Het fermentatieproces van de algen vindt onder gecontroleerde condities (zuurgraad, temperatuur en beluchting) plaats in speciale kweekvloeistof met de benodigde voedingsstoffen, mineralen en een antischuimmiddel. Als door verhitting het fermentatieproces is gestopt, wordt de ontstane DHA-rijke biomassa met hexaan geëxtraheerd. De zo verkregen ruwe olie wordt in de tweede fase van het proces grondig gezuiverd met technieken die volgens de aanvrager gebruikelijk zijn bij de industriële opwerking van plantaardige oliën. Tot slot wordt, om de olie te beschermen tegen oxidatie, natuurlijk vitamine E toegevoegd waarna de olie wordt verpakt.

Volgens de aanvrager voldoet de productie van de algenolie door Xiamen Kingdomway Group Company aan de normen van internationaal erkende procedures voor kwaliteitsbeheersing en is dit bedrijf gecertificeerd voor FSSC 22000, het managementsysteem voor voedselveiligheid. Volgens de aanvrager betekent dat onder meer dat de grondstoffen en gebruikte materialen van levensmiddelenkwaliteit zijn. Daarnaast bevat het dossier een recent GMP certificaat op naam van het productiebedrijf. Dit document refereert aan NSF/ANSI⁴ standaarden voor voedingssupplementen en de aanvrager verklaart dat alles wat deze fabriek produceert voldoet aan de eisen voor goede productiepraktijken ('good manufacturing practice', GMP).

De commissie VNV ziet geen opvallende verschillen in de manier waarop de firma's Novosana en DSM de DHA-rijke olie produceren. Zo worden beide oliën door hexaanextractie van de algen verkregen en zijn de zuiveringstappen allemaal

⁴ NSF International Standard / American National Standards Institute

standaardbewerkingen bij de industriële productie van consumptieoliën. Verder wijst de commissie VNV erop dat in de EU uitsluitend toegelaten levensmiddelenadditieven als antioxidanten mogen worden gebruikt. De commissie VNV meent dat er sprake is van een deugdelijk productieproces maar zij benadrukt dat de aanvrager volledig verantwoordelijk is voor de kwaliteitsbewaking om te zorgen dat het product vrij is van chemische of microbiologische verontreinigingen (zie ook de paragraaf hieronder).

Gehalte aan ongewenste stoffen

De aanvrager heeft de mogelijke aanwezigheid van verschillende ongewenste chemische verbindingen in de drie productiepartijen van september 2015 onderzocht. Uit de testresultaten blijkt dat de olie geen meetbare hoeveelheden van de zware metalen arseen, cadmium en lood bevat bij de detectiegrenzen ($\mu\text{g}/\text{kg}$) van de gebruikte methoden, respectievelijk 15,1 en 5. Voor kwik en ijzer varieerden de meetwaarden respectievelijk van 2 tot 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en van 0,43 tot 0,61 mg/kg . Het kopergehalte was ten hoogste 0,13 mg/kg . Verder heeft de aanvrager eigen normen voor de genoemde metalen, voor zover van toepassing gebaseerd op Europese limieten voor levensmiddelen (EC06), vastgelegd in de productspecificatie. Deze grenswaarden (mg/kg) zijn als volgt: 0,2 arseen, 0,02 cadmium, 0,05 lood, 0,2 kwik, 0,5 koper en 1,0 ijzer. Het dossier bevat ook analyseresultaten voor verontreinigingen zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) en polychloorbifenylen (PCB's). Alleen voor enkele verbindingen uit de groep PAK's zijn meetbare hoeveelheden van ten hoogste 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gerapporteerd. PCB's worden niet aangetroffen. Volgens de aanvrager is hiermee voldaan aan de Europese normen voor dit type verontreinigingen in plantaardige oliën en vetten (EC06).

Volgens de Commissie VNV zijn de gehalten van de onderzochte metalen in de nieuwe algenolie allemaal lager (of vergelijkbaar in het geval van ijzer) dan die indertijd zijn gerapporteerd voor onderzochte batches van de referentie-olie (VK01). Ook bevat de nieuwe algenolie minder van deze metalen (met uitzondering van koper) in vergelijking met de meer recent geproduceerde referentie-olie zoals beschreven in 2013 (VK13). Het is de commissie VNV bekend dat er afzonderlijke Europese wetgeving bestaat voor het beheersen van relevante contaminanten in gespecificeerde typen voedingsmiddelen (EG06 en wijzigingen hierop). Normen voor nieuwe voedingsmiddelen zijn hierin niet opgenomen, maar voor bijvoorbeeld voedingssupplementen zijn wel grenswaarden voor de zware metalen cadmium, kwik en lood vastgelegd. Ook is voor de categorie 'vetten en oliën' een norm voor lood opgenomen in de hierboven genoemde Europese wetgeving (EC06). De commissie VNV concludeert dat de grenswaarden voor cadmium, kwik en lood in de productspecificatie van de aanvrager waaraan iedere productiepartij moet voldoen, lager zijn dan deze Europese limieten. Voor arseen in levensmiddelen is geen Europese limiet vastgelegd. Wel blijkt dat voor de vier zware metalen, de normen van de aanvrager tenminste even streng zijn als die oorspronkelijk vermeld zijn voor de referentie-olie (VK01). En voor cadmium, kwik en lood zelfs strenger dan de grenswaarden die de huidige producent DSM gebruikt voor een soortgelijke algenolie (VK13). Over de criteria voor ijzer en koper heeft de commissie geen opmerkingen.

Het dossier noemt dat de kans op groei van vreemde micro-organismen door de condities bij verschillende processtappen minimaal is. Volgens de aanvrager zijn indertijd geen microbiologische normen opgenomen in het dossier van de referentie-olie (VK01). Wel heeft de huidige producent DSM voor een soortgelijke algenolie (VK13), grenswaarden

gespecificeerd voor verschillende categorieën micro-organismen en de aanvrager hanteert vergelijkbaar strenge criteria. De commissie VNV stelt vast dat de kiemgetallen van de drie partijen geproduceerd door Xiamen Kingdomway Group Company voldoen aan deze normen.

Beoogd gebruik

De aanvrager noemt dat de nieuwe olie gebruikt mag worden zoals beschreven in bijlage II van de huidige handelsvergunning (EU14). Behalve in voedingssupplementen mag DHA-rijke olie verwerkt worden in verschillende categorieën voedingsmiddelen, waaronder bepaalde typen diëtvoeding. De commissie VNV heeft geen opmerkingen.

Voedingswaarde en metabolisme

Conform artikel 3(4) van de Europese verordening 258/97 is informatie over voedingswaarde en metabolisme relevant voor een beoordeling van wezenlijke gelijkwaardigheid. Omdat in dit geval de nieuwe olie van NovoSana (Europe) qua samenstelling niet wezenlijk verschilt van de reeds toegelaten DHA-rijke olie meent de commissie VNV dat ook de voedingswaarde en het metabolisme niet zullen verschillen van het referentieproduct.

Conclusie

De commissie VNV stelt vast dat DHA-rijke algenolie van de aanvrager NovoSana (Europe) B.V. qua samenstelling gelijkwaardig is aan de eerder toegelaten olie van DSM (EU14). Beide oliën verschillen daarom ook niet qua voedingswaarde en metabolisme. De commissie VNV heeft geen aanwijzingen dat er verschillen zijn in de gehalten aan ongewenste stoffen ten opzichte van het referentieproduct. Ook zal de nieuwe olie op dezelfde wijze worden gebruikt.

Samenvattend concludeert de commissie VNV dat de DHA-rijke algenolie van de firma NovoSana (Europe) B.V. wezenlijk gelijkwaardig is aan de reeds toegelaten DHA-rijke algenolie zoals bedoeld in artikel 3(4) van de verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten.

Referenties

- EC00 Zie autorisatie aanvragen onder nummer 31, 88 en 147 van de Europese lijst 'Applications under Regulation (EC) N° 258/97 of the European Parliament and of the Council' (http://ec.europa.eu/food/safety/docs/novel-food_applications-status_en.pdf).
- EG97 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. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1997R0258:20090807:NL:PDF>)
- EG06 Verordening (EG) nr. 1881/2006 van de Commissie van 19 december 2006 tot vaststelling van de maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 2006; L 364: 5-24. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:NL:PDF>). Een geconsolideerde versie is beschikbaar via <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1881-20140701&qid=1418118392649&from=NL>.

- EU14 2014/463/EU: Uitvoeringsbesluit van de commissie van 14 juli 2014 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van olie van de microalg Schizochytrium sp. als nieuw voedselingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van de Beschikkingen 2003/427/EG en 2009/778/EG. Publicatieblad van de Europese Unie 2014; L 209: 55-58.
(<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014D0463&from=EN>)
- EU15 Uitvoeringsbesluit (EU) 2015/545 van de commissie van 31 maart 2015 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van olie van de microalg Schizochytrium sp. (ATCC PTA-9695) als nieuw voedselingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie 2015; L 90: 7-10.
(<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0545&from=EN>)
- GR07 Gezondheidsraad. Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/23 (<http://www.cbg-meb.nl/mensen/nieuwe-voedingsmiddelen/documenten/publicaties/2007/10/25/nv-advies-veiligheidsbeoordeling-deel-2>).
- VK01 Autorisatie aanvraag in het Verenigd Koninkrijk (2001) door OmegaTech GmbH: "Application for the Approval of DHA-rich Oil". Een openbare versie van dit dossier is beschikbaar via <http://acnfp.food.gov.uk/assess/fullapplies/60694>.
- VK12 Notificatie aanvraag in het Verenigd Koninkrijk (2012) door Ocean Nutrition (tegenwoordig DSM): "Application from Ocean Nutrition for an opinion on the equivalence of a DHA-rich algal oil, compared with a DHA-rich algal oil from the microalgae *Schizochytrium sp* produced by Martek Biosciences". Voor een openbare versie van het dossier, zie <http://acnfp.food.gov.uk/assess/simproc/dharich>.
- VK13 Autorisatie aanvraag in het Verenigd Koninkrijk (2013) door DSM Nutritional Products 'Application for the approval of DHA-rich algal oil from Schizochytrium sp.(DHA-B) as a novel food ingredient under Regulation (EC) no 258/97'. Dit betreft het dossier van een soortgelijke olie als de referentie-olie maar afkomstig van een nieuwe productiestam (zie EU15 voor de toelating van deze olie). Een openbare versie van het ingediende dossier is beschikbaar via <http://acnfp.food.gov.uk/assess/fullapplies/dhaoilinfant>.

English courtesy translation

Introduction

This report documents the assessment made of the substantial equivalence of docosahexaenoic acid rich (DHA-rich) algal oil supplied by the company NovoSana (Europe) BV, with DHA-rich algal oil derived from *Schizochytrium sp* that has already been authorised in the European Union. The reference product from DSM Nutritional Products (UK01) was originally approved in 2003.¹ This authorisation is combined with two more recently approved applications for an extension of use in implementing decision 2014/463/EU (EU14), and as a result DSM's algal oil is authorised for use in a wide range of foods.

The applicant, NovoSana (Europe) BV, submitted a dossier to the Medicines Evaluation Board (MEB) on 10 February 2016, together with a proposal for a notification in accordance with Article 5 of European Regulation 258/97, concerning novel foods and novel food ingredients (EC97). The applicant takes the view that a simplified authorisation procedure is appropriate because this company's DHA-rich oil is substantially equivalent to the DHA-rich oil that has already been authorised, in terms of composition, level of undesirable substances, nutritional value, metabolism and intended use. The Novel Foods Unit (NFU) has made a scientific assessment of this claim of substantial equivalence. The Unit, which is part of the Medicines Evaluation Board Agency (MEB Agency), advises the Minister of Health, Welfare and Sport regarding the safety of novel foods. The NFU performs its assessments in close consultation with the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee).

The VNV Committee bases its views on the data contained in the notification dossier and on the information in the dossiers relating to a series of applications concerning the reference product (EC00, UK01). In addition, relevant compositional data on the reference product were reported in the dossier for an application made by DSM in 2013 (UK13). That application concerns a similar DHA-rich oil, derived from another strain of the algae *Schizochytrium*, which, unlike the reference product, has also been authorised for use in infant formula (EU15). The VNV Committee has also made use of data from the notification dossier of a similar oil, the substantial equivalence of which was given a positive assessment in the United Kingdom (UK12).

Details of the Dutch assessment procedure are given below. The VNV Committee first discussed this dossier on 17 March 2016, during a plenary meeting. It concluded that there were a number of shortcomings in the information provided. In response to questions on this matter, additional information was provided by the applicant on 18 May and 22 August 2016. The new information covered issues such as various elements of the product specification, as well as quality assurance. The VNV Committee completed its assessment during its plenary meeting on 20 September. Its findings are set out below.

Composition

When assessing substantial equivalence in terms of composition, the VNV Committee examines information relating to source identification, to the product specification and to the production process (HC07). Each of those topics is considered separately in this report.

¹ The original application, in 2001, was by OmegaTech GmbH, a company acquired by Martek Biosciences, which itself was acquired by DSM Nutritional Products in 2011.

Identity of the source. The applicant states that the microalgae *Schizochytrium sp* (designated strain number XM028) is used for the production of the DHA-rich oil. The identification of the production organism was carried out by the Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences. An English version of this test report is appended to the dossier, together with a declaration by the sworn translator in question that it is a faithful English translation of the Chinese text. The applicant identifies the algae as *Schizochytrium sp* based on the extensive analyses of factors such as the microscopic characteristics of the cultured algae and the DNA sequences for 18S ribosomal RNA. The sequence analysis also shows that there is 99% homology with the DNA sequence for 18S ribosomal RNA in the ATCC20888 strain of *Schizochytrium*, which produces the reference oil. The applicant indicates that these findings will be recorded in the GenBank database², a public collection of DNA sequences. According to the producer's quality plan, the identity of the microalgae used will be re-confirmed every two years. The applicant has not submitted the production strain used for inclusion in an official national collection.

The VNV Committee concludes that the applicant's production strain (*Schizochytrium XM028*) is very closely related to the microalgae used by DSM. Accordingly, the synthesis of algal toxins is unlikely to occur.

Product specification. The applicant states that the novel oil consists of triglycerides, and that DHA makes up at least 40% of the total fatty acid content. The applicant has extensively analysed three batches of oil that were produced separately on 2 September 2015. The most common fatty acids³, expressed as a percentage of the total fatty acid content, are DHA (47%-50%), palmitic acid (15%-17%), docosapentaenoic acid (12%-13%) and linoleic acid (10%-12%). Oleic acid is also present (4%-5%). Finally, there are also small amounts present of myristic acid, eicosapentaenoic acid (EPA), vaccenic acid and stearic acid, ranging in concentration from 0.5% to 1.4%. In addition to a detailed breakdown of the oil's fatty acid composition, the dossier also contains analysis results for other parameters, such as total unsaponifiable matter (0.01%-0.5% w/w) and trans fatty acids (0.2%-0.4% of the total fatty acid content). The oil's moisture and volatile matter content is, at most, 0.01%. Furthermore, the acid value and the peroxide value, *which are indicators of shelf life*, are 0.10 mg to 0.13 mg KOH per g of oil and up to 0.1 mEq per kg of oil, respectively. With the analytical method used, which has a detection limit of 0.1% w/w, the oil was found to contain no measurable amounts of protein. Nor was any hexane detectable, at a detection limit of 1 mg/kg.

According to the VNV Committee, the fatty acid profile is broadly similar to that of the DHA-rich oil that has already been authorised (UK01). In contrast to the reference oil, the applicant's product contains virtually no myristic acid and it also has a much lower concentration of palmitic acid. On the other hand, substantial amounts of oleic acid and linoleic acid are present in the novel oil, while no significant amounts of these fatty acids have been reported for the reference oil. The DHA content of the novel algal oil is also significantly higher than the 37% w/w reported for the reference oil at the time (UK01). On the other hand, a DHA content of about 43% was more recently reported for the reference oil in

² GenBank[®] is the NIH genetic sequence database, an annotated collection of all publicly available DNA sequences (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)

³ The fatty acids referred to in this report are myristic acid (C14:0), palmitic acid (C16:0), stearic acid (C18:0), vaccenic acid (C18: 1n-7), oleic acid (C18:1n9), linoleic acid (C18:2n6), eicosapentaenoic acid (EPA; C20:5n3), docosapentaenoic acid (C22:5n6) and docosahexaenoic acid (DHA; C22:6n3).

the authorisation dossier of a different, but similar algal oil supplied by DSM (UK13). In this connection, the VNV Committee points out that, with regard to the authorisation of the reference oil, no upper limit was established for the DHA content, only a minimum value of 32% by weight (EU14). The observed differences in the levels of certain fatty acids in the novel oil, relative to the reference oil, could be the result of differences in fermentation conditions during production. The VNV Committee does not regard this difference between the two oils as significant. It has concluded that, in terms of its fatty acid composition, the applicant's product is sufficiently comparable to the DHA-rich oil that has already been authorised. The applicant has also demonstrated the absence of any protein, using a method of analysis that is equally sensitive to the one used for the reference oil. In addition, the novel oil's quality characteristics, such as its acid value and peroxide value amply meet the standards set for the authorised oil (EU14).

The VNV Committee concurs with the applicant that the novel algal oil meets the specification for DHA-rich oil, as set out in Annex I of the marketing authorisation (EU14).

Production process. The dossier contains a brief description of the various elements of the production process that is carried out at one of the production plants belonging to the Xiamen Kingdomway Group Company, Inner Mongolia, China. The algal fermentation process takes place under controlled conditions (pH, temperature and aeration) in a special liquid culture medium containing the requisite nutrients and minerals, as well as an anti-foaming agent. After the fermentation process has been terminated by heating, hexane is used to extract oil from the resultant DHA-rich biomass. In the second stage of the process, the crude oil obtained in this way is thoroughly purified, using techniques which – according to the applicant – are commonly used in the industrial refining of vegetable oils. Finally, natural vitamin E is added to protect the oil from oxidation, after which the oil is packaged.

According to the applicant, the production of algal oil by the Xiamen Kingdomway Group Company complies with the standards for internationally accredited quality control procedures and this company is certified for the FSSC 22000 food safety management system. According to the applicant, one of the requirements involved is that the raw materials and materials used must be of food grade. In addition, the dossier includes a recent GMP certificate in the name of the production plant in question. This document refers to the NSF/ANSI⁴ standards for food supplements. Furthermore, the applicant declares that everything produced in this plant is compliant with the requirements of good manufacturing practice (GMP).

The VNV Committee sees no significant differences between the ways in which Novosana and DSM produce their DHA-rich oil. For instance, both oils are extracted from the algae using hexane, and the purification steps are all standard procedures used in the industrial production of edible oils. Furthermore, the VNV Committee points out that, in the EU, only authorised food additives may be used as antioxidants. While it believes that the production process is sound, the VNV Committee stresses that the applicant is fully responsible for the quality control needed to ensure that the product is free of chemical or microbiological contaminants (see also the section below).

⁴ NSF International Standard / American National Standards Institute

Level of undesirable substances

The applicant has investigated the three batches produced in September 2015 for the possible presence of various undesirable chemical compounds. The test results show that, within the detection limits of the methods used (15 µg/kg, 1 µg/kg and 5 µg/kg, respectively), the oil contains no measurable amounts of the heavy metals arsenic, cadmium and lead. With regard to mercury and iron, the measured values ranged from 2 µg/kg to 15 µg/kg and from 0.43 mg/kg to 0.61 mg/kg, respectively. The copper content did not exceed 0.13 mg/kg. Furthermore, the applicant has its own standards for these metals, based – where applicable – on European limits for foodstuffs (EC06), as defined in the product specification. These limit values (mg/kg) are as follows: 0.2 arsenic, 0.02 cadmium, 0.05 lead, 0.2 mercury, 0.5 copper, and 1.0 iron. The dossier also contains the results of tests for contaminants, such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). Only a few compounds from the PAH group were detected in measurable amounts, not exceeding 1 µg/kg. No PCBs were detected. According to the applicant, this complies with European standards for contaminants of this kind in vegetable oils and fats (EC06).

According to the VNV Committee, the concentrations of the metals investigated in the novel algal oil are all lower (or comparable – in the case of iron) than those reported for tested batches of the reference oil at the time (UK01). The novel algal oil also contains lower levels of these metals (except for copper) than those reported in 2013 for the more recently-produced reference oil (UK13). The VNV Committee is aware that there is separate European legislation for the management of relevant contaminants in specified types of foods (EC06 and amendments thereto). Standards for novel foods are not included here, but limit values for the heavy metals cadmium, mercury and lead have been established for food supplements, for example. Also, in the European legislation referred to above (EC06), a standard for lead has been included for the ‘fats and oils’ category. The VNV Committee concludes that the limit values for cadmium, mercury and lead in the applicant’s product specification (which must be met by every production batch) are lower than these European limits. There is no European limit for levels of arsenic in food. In the case of the four heavy metals, however, it appears that the applicant’s standards are at least as stringent as those originally reported for the reference oil (UK01). With regard to cadmium, mercury and lead, they are even more stringent than the limit values used by the current manufacturer, DSM, for a similar algal oil (UK13). Concerning the criteria for iron and copper, the Committee has no comments.

The dossier indicates that, due to the conditions maintained at various steps of the process, the risk of the growth of foreign microorganisms is minimal. According to the applicant, no microbiological standards were included in the reference oil’s dossier at the time (UK01). However, in the case of a similar algal oil (UK13), the current manufacturer, DSM, has specified limit values for various categories of microorganisms. The applicant applies comparable, stringent criteria. The VNV Committee has determined that the plate counts for the three batches produced by the Xiamen Kingdomway Group Company do, in fact, comply with these standards.

Intended use

The applicant states that the novel oil can be used as described in Annex II of the current marketing authorisation (EU14). DHA-rich oil may be used in food supplements and in a

range of food categories, including certain types of dietary foods. The VNV Committee has no comments on this matter.

Nutritional value and metabolism

In accordance with Article 3(4) of European Regulation 258/97, information about nutritional value and metabolism is relevant for an assessment of substantial equivalence. As, in this case, NovoSana's novel oil does not differ substantially (in terms of its composition) from the DHA-rich oil that has already been authorised, the VNV Committee feels that its nutritional value and metabolism, too, will not differ from those of the reference product.

Conclusion

The VNV Committee has determined that, in terms of its composition, the DHA-rich algal oil supplied by the applicant, NovoSana (Europe) BV, is equivalent to DSM's oil, which has already been authorised (EU14). Accordingly, these oils do not differ from one another in terms of nutritional value and metabolism. The VNV Committee has found nothing to indicate that there is a difference in the levels of undesirable substances with respect to the reference product. The novel oil will also be used in the same way.

In summary, the VNV Committee concludes that the DHA-rich algal oil supplied by NovoSana (Europe) BV is substantially equivalent to the DHA-rich algal oil that has already been authorised, within the meaning of Article 3(4) of Regulation 258/97 concerning novel foods and food ingredients.

References

- EC00 See authorisation applications under number 31, 88 and 147 of the European list 'Applications under Regulation (EC) N° 258/97 of the European Parliament and of the Council', available via http://ec.europa.eu/food/safety/docs/novel-food_applications-status_en.pdf.
- 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.
(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1997:043:0001:0006:EN:PDF>)
- EC06 Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union 2006; L 364: 5-24. (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:EN:PDF>). A consolidated version is available via <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1881-20151118&from=EN>.
- EU14 2014/463/EU: Commission implementing decision of 14 July 2014 on authorising the placing on the market of oil from the micro-algae *Schizochytrium* sp. as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and repealing Decisions 2003/427/EC and 2009/778/EC. Official Journal of the European Union 2014; L 209: 55-58.
(<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014D0463&from=EN>)
- EU15 Commission implementing decision (EU) 2015/545 of 31 March 2015 authorising the placing on the market of oil from the micro-algae *Schizochytrium* sp. (ATCC PTA-9695) as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament

and of the Council. Official Journal of the European Union 2015; L 90: 7-10.
(<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0545&from=EN>)

- HC07 Health Council of the Netherlands. The safety assessment of novel foods (2).The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/23 (in Dutch, with Executive Summary in English, available via <http://www.cbg-meb.nl/mensen/nieuwe-voedingsmiddelen/documenten/publicaties/2007/10/25/nv-advies-veiligheidsbeoordeling-deel-2>).
- UK01 Autorisation application in the United Kingdom (2001) by OmegaTech GmbH: Application for the Approval of DHA-rich Oil. A public version of the application dossier is available via <http://acnfp.food.gov.uk/assess/fullapplies/60694>.
- UK12 Notification application in the United Kingdom (2012) by Ocean Nutrition (now DSM): "Application from Ocean Nutrition for an opinion on the equivalence of a DHA-rich algal oil, compared with a DHA-rich algal oil from the microalgae *Schizochytrium sp* produced by Martek Biosciences". A public version of the application dossier is available via <http://acnfp.food.gov.uk/assess/simproc/dharich>.
- UK13 Autorisation application in the United Kingdom (2013) by DSM Nutritional Products 'Application for the approval of DHA-rich algal oil from Schizochytrium sp.(DHA-B) as a novel food ingredient under Regulation (EC) no 258/97'.
This deals with a similar oil but derived from a new production strain (see EU15 for the authorization decision). A public version of the submitted dossier is available via <http://acnfp.food.gov.uk/assess/fullapplies/dhaoilinfant> .