

Docosahexaeenzuurrijke algenolie (5)

Docosahexaenoic acid rich algal oil (5)

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

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

aan/to:

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

Nr. 2017-05BNV, Utrecht, 14 juni 2017

No. 2017-05BNV, Utrecht, June 14, 2017

Inleiding

Dit rapport is het verslag van de beoordeling van de wezenlijke gelijkwaardigheid van docosahexaeenzuurrijke (DHA-rijke) algenolie geproduceerd door de firma Changsha Sunnycare Inc 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, de firma Changsha Sunnycare Inc, heeft op 21 januari 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 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 2 juni 2016. Dit betrof onder andere onderdelen van het productieproces, samenstellingsgegevens en kwaliteitsborging. Daarna heeft de aanvrager dit antwoord op verzoek van BNV verder toegelicht en aangevuld op 22 augustus 2016. Tenslotte verstrekte de aanvrager, op verzoek van de commissie VNV, aanvullende gegevens over de identificatie van het productieorganisme op 5 december 2016. In de plenaire vergadering van 11 april 2017 heeft de commissie VNV de 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. Het dossier vermeldt dat voor de productie van de DHA-rijke olie de microalg *Schizochytrium limacinum* (HNU608) wordt gebruikt. Dit is een *Schizochytrium* wildtype stam die door het 'China General Microbiological Culture Collection Center' is geïdentificeerd, gebaseerd op onder andere microscopische kenmerken van de algen in kweek en analyse van de DNA sequentie voor 18S ribosomaal RNA. De aanvrager verklaart dat er 98% overeenkomst is tussen de DNA sequenties voor 18S ribosomaal RNA van het productie organisme (stam HNU608) en van *Schizochytrium limacinum*. Ook heeft de aanvrager met documenten ondersteund dat het Chinese onderzoeksrapport over de identificatie van de stam betrouwbaar is vertaald in het Engels. De aanvrager heeft de gebruikte productiestam niet aangeboden voor opname in een officiële Nationale collectie.

De commissie VNV heeft geen reden te betwijfelen dat de nieuwe DHA-rijke olie van Changsha Sunnycare afkomstig is van de algensoort *Schizochytrium limacinum*. In de aanvullende informatie van 5 december 2016 heeft de aanvrager een fylogenetische stamboom opgenomen, die de verwantschappen illustreert van *Schizochytrium* soorten op basis van DNA sequenties voor 18S ribosomaal RNA (zogenoemde 'Neighbor Joining' methode). Hieruit blijkt dat de DNA sequentie van het 18S-RNA van de productiestam van de aanvrager (*Schizochytrium* HNU608) voor 100% overeenkomt met *Schizochytrium limacinum* en ook zeer nauw verwant is met de micro-alg die de referentie-olie produceert (*Schizochytrium* ATCC20888). Vorming van toxinen door het productie organisme is daarom onwaarschijnlijk.

Productspecificatie. Het dossier vermeldt dat de nieuwe olie lichtgeel tot oranje van kleur is en bestaat uit triglyceriden. Het DHA gehalte volgens de specificatie is minstens 40 gewichtsprocent. De aanvrager heeft drie partijen olie, die in juni 2015 zijn geproduceerd, uitgebreid onderzocht en het DHA-gehalte hiervan bleek steeds 50 % gewichtsprocent. De meest voorkomende vetzuren², uitgedrukt in percentage van het totaal aan vetzuren, zijn DHA (52-53 %), palmitinezuur (19 %), docosapentaeenzuur (10-11%) en oliezuur (9-10 %). Verder zijn geringe hoeveelheden aanwezig van myristinezuur, stearinezuur, linolzuur en eicosapentaeenzuur (EPA), variërend van 0,6 tot 1,5 %. Behalve een gedetailleerd overzicht van de vetzuursamenstelling, bevat het dossier ook de meetwaarden van andere parameters zoals het totaal aan onverzeepte bestanddelen (0,6-0,7 %), transvetzuren (0,7 g/100 g) en vochtgehalte (ten hoogste 0,03%). Voor het zuurgetal vermeldt de aanvrager meetwaarden van 0,15-0,16 mg KOH per g olie en voor peroxiden 0,5 meq per kg olie. Deze parameters zijn indicatoren zijn voor de houdbaarheid. De olie bevat geen meetbare hoeveelheid eiwit bij een detectiegrens van 0,5 % w/w van de gebruikte analysemethode.

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

De commissie VNV merkt op dat het vetzuurprofiel lijkt af te wijken van dat van de reeds toegelaten DHA-rijke olie³ (VK01). Zo blijkt het DHA-gehalte (50 % w/w) in de nieuwe olie hoger dan indertijd beschreven voor de referentie-olie (32-37 % w/w). Ook is een aanzienlijke hoeveelheid oliezuur aanwezig, maar van dit vetzuur is geen significante hoeveelheid gerapporteerd voor de referentie-olie. Anderzijds bevat het product van de aanvrager zeer weinig myristinezuur in vergelijking met de referentie-olie en zijn de gehalten palmitinezuur en docosapentaeenzuur ook lager. De aanvrager verklaart het aanwezige oliezuur doordat men zogeheten 'zonnebloemolie met hoog oliezuurgehalte' toevoegt aan de geraffineerde, pure algenolie (zie ook paragraaf Productieproces hieronder). Om dit verder toe te lichten heeft de aanvrager de vetzuursamenstelling van het huidige commerciële product van DSM geanalyseerd. Hiervoor is een batch DHA-rijke olie gebruikt die DSM in juni 2015 heeft geproduceerd en dat resulteerde in de volgende meetwaarden (percentage van het totaal aan vetzuren): 43 % DHA, 17 % docosapentaeenzuur, 14,5 % palmitinezuur, 13 % oliezuur, 5 % myristinezuur en geringe hoeveelheden van stearinezuur, linolzuur en EPA, variërend van 0,9 à 1,4 %. Tevens heeft de aanvrager een productspecificatie van 'Martek DHA™-S' uit 2010 verstrekt. Hierin staat als ingrediënt niet alleen DHA algenolie vermeld, maar ook zonnebloemolie met hoog oliezuurgehalte.

Op verzoek van BNV heeft de aanvrager informatie verstrekt over de samenstelling en de relatieve hoeveelheid van de zonnebloemolie die is gebruikt voor de drie onderzochte partijen. Op basis hiervan concludeert de commissie VNV dat een deel van het aanwezige oliezuur in het product van de aanvrager inderdaad afkomstig moet zijn van de toegevoegde plantaardige olie. Hoewel de nieuwe olie en de referentie-olie verschillen qua onderlinge verhouding van bepaalde vetzuren, vindt de commissie VNV dit acceptabel en concludeert dat het product van de aanvrager qua vetzuursamenstelling voldoende vergelijkbaar is met de reeds toegelaten DHA-rijke olie.

De commissie noemt dat de methode die is gebruikt om afwezigheid van eiwit in de referentie-olie is bevestigen, een detectiegrens heeft van 0,1 gewichtsprocent (VK01). Hoewel de analysemethode van de aanvrager minder gevoelig is, heeft de commissie geen reden om aan te nemen dat de nieuwe olie meer eiwit bevat dan de referentie-olie gezien de grondige zuivering van het product. Verder voldoen de kwaliteitskenmerken als zuurgetal en peroxidewaarde aan de normen die voor de referentie-olie zijn gespecificeerd (EU14).

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

Productieproces. Het dossier bevat een korte beschrijving van de verschillende onderdelen van het productieproces. Het fermentatieproces van de algen vindt onder gecontroleerde condities (zuurgraad, temperatuur en beluchting) plaats in speciale kweekvloei-stof met de benodigde voedingsstoffen, vitaminen en mineralen. De aanvrager vermeldt dat al deze bestanddelen van levensmiddelenkwaliteit zijn. Nadat het fermentatieproces is gestopt door te koelen, wordt de DHA-rijke biomassa enzymatisch gehydrolyseerd. Vervolgens wordt de ruwe DHA-olie gescheiden van het water en cellulair materiaal. De zo verkregen algenolie wordt in de tweede fase van het proces grondig gezuiverd. Om de olie te beschermen tegen

³ Voor het vetzuurprofiel van de referentie olie, kunnen de distributiepercentages worden berekend uit de absolute gehalten (meetwaarden uitgedrukt in 'mg vetzuur per 100 g olie') en het totaal gehalte aan vetzuren (uitgedrukt in 'mg per 100 g olie') zoals vermeld in het oorspronkelijk dossier van OmegaTech (VK01).

oxidatie wordt tenslotte een geschikte antioxidant toegevoegd en wordt vervolgens het eindproduct verpakt onder stikstof. Gelijktijdig met de antioxidant wordt gewoonlijk een hoeveelheid zonnebloemolie bijgemengd, waarmee de eindconcentratie DHA wordt verlaagd zodat dit voldoet aan de kwaliteitsnorm die de aanvrager hanteert, te weten 40-55% w/w. De zonnebloemolie die hiervoor wordt gebruikt bevat een hoog oliezuurgehalte en de specificatie met samenstellingsgegevens is aan het dossier toegevoegd, evenals een verklaring dat deze olie van levensmiddelenkwaliteit is.

De commissie VNV constateert dat er technische verschillen zijn in de manier waarop de firma's Changsha Sunnycare en DSM de DHA-rijke oliën produceren. Om de olie uit de algen te isoleren gebruikt de aanvrager een enzym, terwijl de referentie-olie middels een hexaanextractie wordt geïsoleerd. De beschreven technieken en zuiveringstappen zijn volgens de commissie VNV gebruikelijk in de industriële opwerking van consumptieoliën. Zij concludeert dat de verschillen in productieproces niet relevant zijn voor deze beoordeling omdat hierdoor geen wezenlijke verschillen in productsamenstelling ontstaan. Ook wordt de methode die de aanvrager gebruikt om de olie te isoleren, toegepast bij een soortgelijke DHA-rijke olie die al is toegelaten (EU15, VK13). Hoewel niet noodzakelijk voor het aantonen van wezenlijke gelijkwaardigheid zijn uitgebreide stabiliteitsgegevens opgenomen in het dossier. Tot slot wijst de commissie VNV erop dat in de EU uitsluitend toegelaten levensmiddelen-additieven als antioxidanten mogen worden gebruikt.

De aanvrager monitort een aantal kritische beheerspunten in het productieproces en vindt dat dit, in combinatie met de eigen productnormen, de veiligheid van de nieuwe olie voldoende waarborgt. De aanvrager heeft een recent certificaat verstrekt, waaruit blijkt dat de firma Changsha Sunnycare voor de productie van algenolie voldoet aan de normen van kwaliteitsmanagement ISO 9001:2015.

De commissie VNV meent dat er sprake is van een deugdelijk productieproces maar zij benadrukt dat de aanvrager volledig verantwoordelijk is voor de kwaliteitsbewaking zodat het product vrij is van chemische of microbiologische verontreinigingen (zie ook de paragraaf hieronder).

Gehalte aan ongewenste stoffen

De aanvrager heeft drie productiepartijen uit 2015 onderzocht op de mogelijke aanwezigheid van verschillende ongewenste chemische verbindingen. Uit de testresultaten blijkt dat de olie geen meetbare hoeveelheden van de zware metalen arseen, cadmium, kwik en lood bevat en ook niet van koper en ijzer. De detectiegrenzen (mg/kg) van de gebruikte analysemethoden waren 0,1 voor arseen, koper en ijzer, 0,05 voor lood, 0,01 voor cadmium en 0,005 voor kwik. Voor deze metalen heeft de aanvrager eigen grenswaarden (mg/kg) vastgelegd in de productspecificatie, te weten 0,1 voor arseen, cadmium, lood en koper, 0,04 voor kwik en 0,2 voor ijzer. Daarnaast heeft de aanvrager de olie uitgebreid gecontroleerd op bepaalde andere verontreinigingen. Dit betreft verschillende type verbindingen waarvoor Europese limieten voor de aanwezigheid in voedingsmiddelen bestaan zoals marine toxinen, aflatoxinen en pesticiden. Waarden boven de detectiegrens kwamen niet voor.

Volgens de commissie VNV zijn de gehalten van de onderzochte metalen in de nieuwe algenolie allemaal lager (of gelijk in het geval van lood) dan die indertijd 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. Verder stelt zij vast dat de normen van de aanvrager voor de vier zware metalen minstens even streng zijn als die oorspronkelijk vermeld werden voor de referentie-olie (VK01). En voor kwik is deze norm zelfs strenger dan de grenswaarde die de huidige producent DSM gebruikt voor een soortgelijke algenolie (VK13). Over de criteria voor ijzer en koper heeft de commissie geen opmerkingen.

De aanvrager meent dat door de zorgvuldige procescontrole, de hoge temperatuur bij bepaalde zuiveringsstappen en het zeer lage watergehalte er geen reële kans is op aanwezigheid van vreemde micro-organismen. De aanvrager heeft dit voor drie productiebatches onderbouwd met meetwaarden voor een aantal microbiële criteria, te weten totaal aerobe bacteriën, schimmels, coliformen, *E. coli*, coagulase-positieve Staphylococci en *Salmonella*. Kiemgetallen voldoen aan de grenswaarden die de aanvrager hanteert in de eigen productspecificatie. Ook gebruikt de firma een eigen kwaliteitsplan voor periodieke controles, waarin nog drie extra microbiologische criteria zijn opgenomen.

De commissie VNV stelt vast dat er geen microbiologische normen voor de referentie-olie zijn beschreven in de oorspronkelijke aanvraag (VK01). De grenswaarden die de huidige producent DSM gebruikt voor soortgelijke oliën (VK13) zijn vergelijkbaar met de kwaliteitsnormen van de aanvrager, behalve voor totaal aerobe bacteriën en schimmels waarvoor DSM strengere criteria hanteert. De commissie VNV heeft, ook gezien het productieproces, geen reden om aan te nemen dat het nieuwe product qua microbiologische veiligheid afwijkt van dat van de referentie olie.

Beoogd gebruik

De aanvrager noemt dat de nieuwe olie gebruikt mag worden zoals beschreven in bijlage II van de in 2014 gepubliceerde handelsvergunning (EU14). Behalve in voedingssupplementen mag DHA-rijke olie verwerkt worden in verschillende categorieën voedingsmiddelen, waaronder bepaalde typen dieetvoeding. 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 Changsha Sunnycare 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 Changsha Sunnycare 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 voor verschillen in het gehalte aan ongewenste stoffen ten opzichte van reeds toegelaten DHA-rijke olie. Ook zal de nieuwe olie op dezelfde wijze worden gebruikt.

Samenvattend concludeert de commissie VNV dat de DHA-rijke algenolie van de firma Changsha Sunnycare Inc 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 voedselingsrediënten.

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 voedselingsrediënten. 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 voedselingsrediënt 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 voedselingsrediënt 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> (zie EU14 voor de toelating van deze olie).
- 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 deze olie is afkomstig van een nieuwe productiestam. Een openbare versie van het ingediende dossier is beschikbaar via <http://acnfp.food.gov.uk/assess/fullapplies/dhaoilinfant> (zie EU15 voor de toelating van deze olie).

English courtesy translation

Introduction

This report documents the assessment made of the substantial equivalence of docosahexaenoic acid rich (DHA-rich) algal oil produced by the applicant company, Changsha Sunnycare Inc, with DHA-rich algal oil derived from *Schizochytrium sp* that has already been authorised in the European Union. The reference product from DSM Nutritional Products¹ (UK01) was originally approved in 2003. 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 company, Changsha Sunnycare Inc, submitted a dossier to the Medicines Evaluation Board (MEB) on 21 January 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 Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee).

The VNV Committee bases its opinion 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 2 June 2016. This included parts of the production process, compositional data and quality assurance. After that, at the request of the NFU, the applicant further explained and supplemented this answer on 22 August 2016. Finally, at the request of the VNV Committee, the applicant provided additional information concerning the identification of the production organism on 5 December 2016. The VNV Committee completed its assessment during its plenary meeting on 11 April 2017. Its findings are set out below.

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.

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.

Identity of the source. The dossier states that the microalgae *Schizochytrium limacinum* (HNU608) is used for the production of the DHA-rich oil. The China General Microbiological Culture Collection Center identified the algae as a *Schizochytrium* wild type strain, based on factors such as the microscopic characteristics of the cultured algae and on an analysis of the DNA sequence for 18S ribosomal RNA. The applicant states that there is a 98% match between the production organism's (strain HNU608) DNA sequence for 18S ribosomal RNA and that of *Schizochytrium limacinum*. The applicant has also provided supporting documentation to verify that the Chinese research report on the identification of the strain has been faithfully translated into English. The applicant has not submitted the production strain used for inclusion in an official national collection.

The VNV Committee sees no reason to doubt that the novel DHA-rich oil from Changsha Sunnycare Inc is derived from the algal species *Schizochytrium limacinum*. In the additional information provided on 5 December 2016, the applicant has included a phylogenetic tree illustrating the relationships between *Schizochytrium* species based on DNA sequences for 18S ribosomal RNA (the Neighbour Joining method). This shows that the DNA sequence for 18S RNA in the applicant's production strain (*Schizochytrium* HNU608) is a 100% match for that in *Schizochytrium limacinum*, which is also very closely related to the microalgae that produces the reference oil (*Schizochytrium* ATCC20888). Accordingly, the production organism is unlikely to synthesise any toxins.

Product specification. The dossier states that the novel oil is light yellow to orange in colour, and that it consists of triglycerides. According to the specification, it has a DHA content of at least 40% by weight. The applicant has extensively tested three batches of oil, which were produced in June 2015. In each case, the DHA content was found to be 50% by weight. The most common fatty acids², expressed as a percentage of the total fatty acid content, are DHA (52%-53%), palmitic acid (19%), docosapentaenoic acid (10%-11%) and oleic acid (9%-10%). Small amounts of myristic acid, stearic acid, linoleic acid and eicosapentaenoic acid (EPA) are also present, ranging from 0.6% to 1.5%. In addition to a detailed breakdown of the oil's fatty acid composition, the dossier also contains measurements of other parameters, such as total unsaponifiable matter (0.6%-0.7% w/w), trans fatty acids (0.7g/100g), and moisture content (no more than 0.03%). The applicant reports an acid value and peroxide value of 0.15-0.16 mg KOH per g of oil and 0.5 mEq per kg of oil, respectively. These parameters are indicators for shelf life. With the analytical method used, which has a detection limit of 0.5% w/w, the oil was found to contain no measurable amounts of protein.

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

The VNV Committee notes that the fatty acid profile appears to deviate from that of the DHA-rich oil³ that has already been authorised (UK01). More specifically, the DHA content (50% w/w) of the novel oil appears to be higher than that of the reference oil (32%-37% w/w), as described at the time. A considerable amount of oleic acid is also present, but no significant amounts of this fatty acid were reported for the reference oil. On the other hand, the applicant's product contains very little myristic acid compared to the reference oil, and the levels of palmitic acid and docosapentaenoic acid are also lower. The applicant attributes the presence of oleic acid to the addition of so-called 'high oleic acid sunflower oil' to the refined pure algal oil (see also Production Process section below). To further explain this, the applicant has analysed the fatty acid composition of DSM's current commercial product. A batch of DHA-rich oil that DSM had produced in June 2015 was used for this purpose. The following measurements were obtained (percentage of total fatty acid content): 43% DHA, 17% docosapentaenoic acid, 14.5% palmitic acid, 13% oleic acid, 5% myristic acid and small amounts of stearic acid, linoleic acid and EPA, ranging from 0.9% to 1.4%. The applicant also provided a product specification of 'Martek DHA™-S', dating from 2010. The listed ingredients include both DHA algal oil and high oleic acid sunflower oil.

At the request of the NFU, the applicant has provided information on the composition of the three batches tested, and on the relative amount of sunflower oil used. On this basis, the VNV Committee concludes that part of the oleic acid present in the applicant's product must indeed have originated from the added vegetable oil. Although the novel oil and the reference oil differ in terms of the ratios of certain fatty acids, the VNV Committee considers this acceptable and concludes 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 VNV Committee points out that the method used to confirm that no protein is present in the reference oil has a detection limit of 0.1% by weight (UK01). Although the applicant's analytical method is less sensitive, the Committee has no reason to believe that (given that the product has been thoroughly purified) the novel oil contains more protein than the reference oil. In addition, the novel oil's quality characteristics, such as its acid value and peroxide value, meet the standards set for the reference oil (EU14).

The VNV Committee concurs with the applicant that the novel DHA-rich oil is produced in accordance with the specification 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. The algal fermentation process takes place under controlled conditions (pH, temperature and aeration) in a special liquid culture medium containing the requisite nutrients, vitamins and minerals. The applicant states that all of these components are food grade. After the fermentation process has been terminated by cooling, the DHA-rich biomass is enzymatically hydrolysed. The crude DHA oil is then separated from the water and cellular material. In the second stage of the process, the algal oil obtained in this way is thoroughly purified. Finally, to protect the oil from oxidation, an appropriate antioxidant is added and the final product is then packaged under nitrogen. As the antioxidant is being added, a quantity of sunflower oil is usually mixed in, to reduce the final concentration of DHA to a level that meets the applicant's quality standard, i.e. 40%-55% w/w. The sunflower oil used for this purpose has

³ For the fatty acid profile of the reference oil, the distribution percentages can be calculated from absolute concentrations (expressed as 'mg of fatty acid per 100 g of oil') and total fatty acid content (expressed as 'mg per 100 g of oil') as stated in OmegaTech's original dossier (UK01).

a high oleic acid content. Its specification and compositional data have been added to the dossier, together with a statement confirming that this oil is food grade.

The VNV Committee notes that there are technical differences between the ways in which Changsha Sunnycare Inc and DSM produce their DHA-rich oil. The applicant uses an enzyme to isolate the oil from the algae, while the reference oil is isolated by means of hexane extraction. According to the VNV Committee, the techniques and purification steps described are commonly used in the industrial refining of edible oils. For this reason, it concludes that the differences in the production processes are not relevant to this assessment, as these would not have resulted in any fundamental differences in product composition. Furthermore, the method used by the applicant to isolate the oil is also used in connection with a similar DHA-rich oil that has already been authorised (EU15, UK13). Even though there is no requirement to demonstrate substantial equivalence, extensive stability data have been included in the dossier. Finally, the VNV Committee would like to point out that, in the EU, food additives may only be used as antioxidants if they have been authorised.

In addition to applying its own product standards, the applicant monitors a number of critical control points in the production process. These measures, it believes, provide sufficient safeguards for the safety of the novel oil. The applicant has provided a recent certificate showing that, with regard to the production of algal oil, Changsha Sunnycare Inc complies with ISO 9001: 2015 quality management standards.

The VNV Committee believes that the production process is sound but it 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).

Level of undesirable substances

The applicant has tested three production batches, dating from September 2015, for the possible presence of various undesirable chemical compounds. The test results show that the oil contains no measurable amounts of the heavy metals arsenic, cadmium, mercury and lead. The same applies to copper and iron. The detection limits (mg/kg) of the analytical methods used were 0.1 for arsenic, copper and iron, 0.05 for lead, 0.01 for cadmium, and 0.005 for mercury. For these metals, the applicant has defined its own limit values (mg/kg) in the product specification, namely 0.1 for arsenic, cadmium, lead and copper, 0.04 for mercury and 0.2 for iron. In addition, the applicant has extensively tested the oil for other specific contaminants. This relates to various types of compounds, such as marine toxins, aflatoxins and pesticides, whose presence in food is subject to European limits. No values were found above the detection limit.

According to the VNV Committee, the concentrations of the metals investigated in the novel algal oil are all lower (or the same – in the case of lead) 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. The Committee has also determined that, in the case of the four heavy metals in question, it appears that the applicant's standards are at least as stringent as those originally reported for the reference oil (UK01). With regard to mercury, this standard is even more stringent than the limit value 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 applicant feels that, given the rigorous process control involved, the high temperature at certain purification steps and the very low water content, there is no realistic risk of any foreign microorganisms being present. The applicant has demonstrated this in three production batches, by means of measurements for a number of microbial criteria, such as total aerobic bacteria, moulds, coliforms, *E. coli*, coagulase positive Staphylococci and *Salmonella*. The plate counts comply with the limit values used by the applicant in its own product specification. The company also uses its own quality plan for periodic testing, which includes three additional microbiological criteria.

The VNV Committee has determined that no microbiological standards for the reference oil were described in the original application (UK01). The limit values used by the current manufacturer (DSM) for similar oils (UK13), are comparable to the applicant's own quality standards, with the exception of total aerobic bacteria and moulds, for which DSM uses stricter criteria. In addition, given the production process involved, the VNV Committee has no reason to believe that the novel product differs from the reference oil in terms of microbiological safety.

Intended use

The applicant states that the novel oil can be used as described in Annex II of the marketing authorisation published in 2014 (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, Changsha Sunnycare Inc'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, Changsha Sunnycare Inc, 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 no evidence of differences in the levels of undesirable substances with respect to DHA-rich oil that has already been authorised. 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 the applicant company, Changsha Sunnycare Inc, 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 Authorisation 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/fullapplics/60694> (see EU14 for the authorization decision)
- 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> .