
Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen

Safety assessment of novel foods



Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen'
Uw kenmerk : GZB/VVB 993428
Ons kenmerk : 2002/05VNV, U-1303/JW/ra/622-BR
Bijlagen : 5 exemplaren
Datum : 7 oktober 2002

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u het advies Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen aan in het kader van de door uw ambtsvoorganger mede namens de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij aan de Gezondheidsraad voorgelegde adviesaanvraag over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingredienten.

Het voorzorgbeginsel is in Nederland en Europa de basis voor een sinds 1997 bestaande wetenschappelijke veiligheidsbeoordeling vóór marktintroductie van nieuwe exotische voedingsmiddelen, voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong en voedingsmiddelen met nieuwe specifiek bio-actieve componenten. De veiligheidsbeoordeling verloopt niet volgens een gedetailleerd uitgewerkt protocol. Er is een Europees richtsnoer en daarbinnen is sprake van een *case by case* en *step by step* benadering. Dat maakt een multidisciplinaire commissie van wetenschappelijke experts noodzakelijk.

De Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen van de Gezondheidsraad heeft vanaf 1999 de beoordeling van concrete dossiers verzorgd. Vanuit deze ervaring formuleert de commissie de eisen die op basis van de huidige stand van wetenschap aan een dossier gesteld worden. Hiermee wordt duidelijk hoe het wetenschappelijke deskundigenoordeel over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen in Nederland tot stand komt. Tevens wordt aangegeven hoe deze adviezen een rol spelen in de Europese besluitvorming.

Zowel beoordeling van concrete dossiers als het adviseren over beoordelingskaders zal in de nabije toekomst waarschijnlijk toenemen, gezien de tendens om ook de veiligheid en werkzaamheid van 'oude' voedingsmiddelen met een claim te toetsen, de komst van de tweede generatie genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen, de blijvende vraag naar transparantie en openheid over voedselveiligheid en de vraag naar consumptie monitoring.

Onderwerp : aanbieding advies 'Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen'
Ons kenmerk : 2002/05VNV, U-1303/JW/ra/622-BR
Pagina : 2
Datum : 7 oktober 2002

Dit advies is opgesteld door de Commissie 'Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen' van de Gezondheidsraad en getoetst in de Beraadsgroep Voeding en de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving. Ik heb dit advies heden ook aangeboden aan de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij.

Hoogachtend,



Prof. dr JGAJ Hautvast

Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

nr 2002/05VNV, Den Haag, 10 oktober 2002

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit advies downloaden van www.gr.nl.

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/05VNV.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-450-X

Inhoud

Samenvatting, conclusie en aanbevelingen 9

1 Inleiding 15

1.1 Voorzorg bij nieuwe voedingsmiddelen 15

1.2 Adviesaanvraag en commissie 15

1.3 Categorieën nieuwe voedingsmiddelen 16

1.4 Procedure voor marktintroductie 18

1.5 Beoordelingssystematiek 18

2 Exotische nieuwe voedingsmiddelen 21

2.1 Inleiding 21

2.2 Voedingskundig en samenstellingsonderzoek 21

2.3 Consumptieonderzoek 22

2.4 Toxicologisch onderzoek 22

2.5 Onderzoek met mensen 23

3 Voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong 25

3.1 Inleiding 25

3.2 Traditionele veredeling en moderne biotechnologie 25

3.3 Voedingskundig en samenstellingsonderzoek 26

3.4 Consumptieonderzoek 28

3.5 Moleculair-biologisch onderzoek 28

3.6	Update oude dossiers	31
3.7	Toxicologisch onderzoek	32
3.8	Onderzoek met mensen	32
3.9	Overige beoordelingen	33
<hr/>		
4	Voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten	35
4.1	Inleiding	35
4.2	Voedingskundig en samenstellingsonderzoek	36
4.3	Consumptieonderzoek	37
4.4	Toxicologisch onderzoek	37
4.5	Onderzoek met mensen	38
<hr/>		
5	Toekomst	43
5.1	Categorieën van nieuwe voedingsmiddelen	43
5.2	Procedures	44
5.3	Beoordelingssystematiek	45
<hr/>		
	Literatuur	49
<hr/>		
	Bijlagen	53
A	De adviesaanvraag	55
B	De commissie	57
C	Uitgebrachte adviezen VNV	59
<hr/>		
	Engelse vertaling/English translation	61

Samenvatting, conclusie en aanbevelingen

Doel van het advies

Sinds 1997 dient een producent van een nieuw voedingsmiddel een compleet veiligheidsdossier te overleggen, voordat marktintroductie kan plaatsvinden. Deze pre-markt veiligheidsbeoordeling geeft gestalte aan het voorzorgprincipe, een belangrijk uitgangspunt voor het Europese voedselveiligheidsbeleid.

Vanuit de praktijk van de veiligheidsbeoordeling kunnen we spreken over drie soorten nieuwe voedingsmiddelen: de exotische nieuwe voedingsmiddelen die elders in de wereld al worden geconsumeerd, de voedingsmiddelen afkomstig van een genetisch gemodificeerde bron, en de voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve ingrediënten, ook wel *functional foods* genoemd.

De Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (commissie VNV) van de Gezondheidsraad beoordeelt op basis van de huidige stand van de wetenschap of de door de fabrikant geleverde gegevens juist en volledig zijn en of zij het eens is met de conclusies van de fabrikant. Zij maakt een verslag van haar bevindingen en biedt dat de ministers van VWS en van LNV aan. Voor de beoordeling van veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen bestaat geen protocol waarin precies is vastgelegd welke onderzoeken dienen plaats te vinden en hoe de uitkomsten geïnterpreteerd dienen te worden. Er is gekozen voor een *case by case, step by step* benadering.

De commissie wil door middel van dit advies verduidelijken wat de eisen zijn die aan een dossier gesteld worden en hoe het wetenschappelijke deskundigenoordeel over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen tot stand komt.

Onderzoeksmethoden

Bij de beoordeling gaat het om vijf soorten onderzoek; chemisch-analytisch, voedingskundig, moleculair-biologisch, toxicologisch en epidemiologisch. De uitkomsten van de verschillende soorten onderzoeken worden geïntegreerd tot een afgewogen eindoordeel. De conclusie dat een product veilig is, wordt gebaseerd op bewezen afwezigheid van nadelige kenmerken die met de huidige wetenschappelijke kennis te bepalen zijn en op de mate van overeenkomst met bekende, als veilig ervaren “oude” voedingsmiddelen.

Exotische nieuwe voedingsmiddelen

Voor exotische nieuwe voedingsmiddelen wordt allereerst gekeken naar de samenstelling, de grootte van inneming, een geschiedenis van veilig gebruik buiten de EU, mogelijke interacties, hygiënische aspecten van de productiemethode, de reproduceerbaarheid van het productieproces, en de aanwezigheid van contaminanten. Voor het beoordelen van toxicologische aspecten is vrijwel altijd een subchronisch onderzoek met ratten vereist en zeker een basisset *in vitro* testen voor genotoxiciteit.

Voedingsmiddelen uit genetisch gemodificeerde bron

Voedingsmiddelen uit een genetisch gemodificeerde bron vormen een eigen categorie nieuwe voedingsmiddelen, omdat naast de voedingskundige en toxicologische gegevens de biomoleculaire karakterisering van groot belang is om de veiligheid te beoordelen. Een belangrijke stap in de veiligheidsbeoordeling is de vergelijking van een nieuw genetisch gemodificeerd gewas met de conventionele ouderlijn. De bedoelde en eventueel onbedoelde verschillen worden opgespoord en geïnterpreteerd in termen van veiligheid van het product voor de consument.

De Commissie VNV baseert bij de veiligheidsbeoordeling haar keuze voor macro- en micronutriënten op het Nederlandse voedingsstoffenbestand. Het gaat met name om voedingskundig belangrijke stoffen, waarvan een aanzienlijk deel van de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid door het gewas geleverd wordt. Bekende antinutriënten en toxinen worden vanzelfsprekend voor elk gewas bekeken. Voor secundaire plantenstoffen geldt dat die stoffen gekozen worden die van belang zijn voor de vergelijking van het genetisch gemodificeerde gewas met het conventionele gewas, omdat ze karakteris-

tiek zijn voor bepaalde metabole routes in dat gewas. De producent dient een inschatting te maken van de totale blootstelling van de consument aan het nieuwe eiwit. De geschatte blootstelling wordt vergeleken met gegevens uit acute toxiciteitsproeven met het eiwit en subchronisch proefdieronderzoek met de hele soja- of graankorrel.

Met molecuair-biologische technieken kunnen de verschillen worden geïdentificeerd tussen het DNA van de transgene plant en de conventionele lijn. Het basisgegeven is de basenvolgorde van het nieuw ingebrachte DNA en het flankerende DNA in de transgene plant. Tevens is van belang hoe de transformatie is uitgevoerd, hoe de expressie is van de nieuwe genen en of er effecten zijn te voorzien van de integratie op planteigen genen. Daarnaast worden molecuair-biologische technieken gebruikt om aan te tonen dat het nieuwe DNA stabiel aanwezig blijft in opeenvolgende generaties. Het nieuwe eiwit dat in de genetisch gemodificeerde plant aanwezig is en zorgt voor de nieuwe, gewenste eigenschap, zoals herbicidetolerantie of bescherming tegen insectenvraat, wordt getest op allergene kenmerken en in een proefdieronderzoek voor acute toxiciteit.

Een nieuwe eis die de commissie heeft ingevoerd sinds duidelijk is dat de molecuair-biologische data en de samenstellingsanalyse geen volledig inzicht geven in het genetisch gemodificeerde gewas, is een subchronisch onderzoek met ratten (volgens protocol OECD 408). De commissie acht voor de huidige generatie genetisch gemodificeerde landbouwgewassen het pakket aan molecuair-biologische, samenstellings-, voedingskundige en toxicologische onderzoeken zoals zij dit formuleert voldoende om daarop een oordeel over de veiligheid voor de consument te baseren.

Specifieke bio-actieve ingrediënten

De veiligheid van producten met specifiek bio-actieve ingrediënten wordt beoordeeld aan de hand van een combinatie van voedingskundige, toxicologische en epidemiologische onderzoeken. Daarnaast is net als bij exotische nieuwe voedingsmiddelen een reproduceerbare en hygiënische productiewijze van belang, zonder insleep van contaminanten. Een van de zorgen van de Commissie VNV is dat als een specifiek bio-actief ingrediënt aan allerlei voedingsmiddelen wordt toegevoegd, er overdosering of stapeling kan optreden. Consumptieschattingen zijn van groot belang als er steeds meer producten met specifiek bio-actieve stoffen op de markt gebracht worden.

De commissie vraagt in het algemeen om de resultaten van een subchronisch onderzoek (90 dagen) met ratten en een *in vitro* test voor genetische toxiciteit. De toxicologische eindpunten die de Commissie VNV kiest voor haar beoordeling, zijn afhankelijk van de aard van het ingrediënt dat beoordeeld wordt. Om de veiligheid van een voedingsmid-

del met een nieuw bio-actief ingrediënt te beoordelen zijn de uitkomsten van onderzoeken met gezonde vrijwilligers zeer waardevol. Daarbij is de keuze van biomarkers van groot belang. Bij voedings- of werkzaamheidsonderzoek wordt soms een beperkte set parameters geanalyseerd. Bij veiligheidsonderzoek dienen echter ook tenminste de algemene hematologische en klinisch chemische parameters meegenomen te worden. Nog beter zijn biomarkers die voor de gezondheid nadelige veranderingen al in een vroeg stadium kunnen weergeven.

Marktmonitoring

Marktmonitoring is gemakkelijker te realiseren voor specifiek bio-actieve ingrediënten dan voor voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong. Bij bio-actieve ingrediënten kan namelijk gericht worden gekeken naar de te verwachten effecten. Tevens kan gemakkelijker worden onderzocht of de door de producent geschatte inneming klopt. Fabrikanten van specifiek bio-actieve ingrediënten zullen marktmonitoring vooral willen gebruiken om de effectiviteit van het product aan te tonen. Marktmonitoring zal daarom vaak gericht zijn op een combinatie van het meten van effectiviteit en van veiligheid. Actieve monitoring, direct volgend uit de pre-markt veiligheidsanalyse is aangewezen als sprake is van de volgende omstandigheden: het nieuwe voedingsmiddel bevat een specifiek bio-actieve stof die een fysiologisch effect heeft, verdergaand dan het effect van een macronutriënt, er treedt een neveneffect op in mensen en/of proefdieren bij een inneming die dicht bij de reële inneming ligt, en het eerst optredende neveneffect kan worden gezien als nadelig voor de gezondheid voor tenminste een deel van de populatie.

Toekomstverwachtingen

De commissie VNV verwacht voor de komende jaren aanvragen voor met name tropische groenten en fruit, complexere – ook dierlijke – genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen met toegevoegde waarde voor de boer, maar vooral ook voor de consument, en voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten met milde mentale effecten, invloed op het immuunsysteem, de hormonenbalans en het maagdarmkanaal en verlaging van risicofactoren die samenhangen met kanker en hart- en vaatziekten.

De commissie merkt op dat de pre-marktbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen veel verder is uitgewerkt dan de monitoring van op de markt gebrachte producten. In de EG aanbeveling (97/618/EG) wordt enkele malen aan marktmonitoring gerefereerd als waardevolle optie bij de veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen, maar de aanbeveling bevat geen concrete richtlijnen voor de uitvoering hiervan. Met behulp

van marktmonitoring kan de consumptie van voedingsmiddelen worden geanalyseerd zoals deze in de realiteit plaatsvindt.

De commissie stelt een voedingsmonitoringssysteem voor met vier zwaartepunten. Het eerste zwaartepunt is een door de overheid gefaciliteerde klachtenlijn voor alle consumentenklachten die te maken hebben met gezondheid en voedingsmiddelen. Hiermee kunnen onverhoopte neveneffecten van een product worden opgespoord die voldoende snel volgen op consumptie en opvallen, zoals voedselallergie. Hierbij is wel een geprotocolleerde opzet en uitwerking noodzakelijk. Het tweede zwaartepunt in het voedselmonitoringssysteem is een continue monitoring van consumptiegegevens. Voorwaarde daarbij is dat een gedetailleerde vertaling van individuele producten naar ingrediënten mogelijk is (tot op het moleculair-biologische niveau bij voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong). Derde zwaartepunt zijn lange termijn epidemiologische prospectieve cohortonderzoeken naar de relatie tussen chronische ziekten en voeding. Vierde zwaartepunt is een actieve marktmonitoring voor nieuwe voedingsmiddelen met bio-actieve ingrediënten door bedrijven om de vooronderstelde – veilige – inneming door de doelgroep te controleren.

De maatschappelijke vraag naar voedingsmonitoring is aanwezig (ook bij voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong), maar de commissie is er niet zeker van of er een wetenschappelijk verantwoorde opzet mogelijk is. Dat wil zeggen dat het systeem niet teveel vals positieve of vals negatieve signalen mag opleveren. Dit kan met een grootschalige en meerjarige proef worden onderzocht.

Conclusie en aanbevelingen

De commissie concludeert dat de pre-markt veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen in de afgelopen jaren een uitgebreide en consistente wetenschappelijke onderbouwing heeft gekregen. De inbreng van een multidisciplinair team van onafhankelijke deskundigen is en blijft van groot belang om de dossiervereisten *up to date* te houden en de uitkomsten van de diverse typen wetenschappelijk onderzoek te integreren tot een afgewogen eindoordeel over de risico's. De commissie heeft voor haarzelf en haar internationale netwerk van collega's enkele aandachtspunten voor de nabije toekomst geformuleerd.

- Evalueren van het bestaande eisenpakket voor het veiligheidsdossier voor complexe genetisch gemodificeerde gewassen en dieren
 - Beoordelen van inzetbaarheid van resultaten van genomics technieken bij de veiligheidsbeoordeling van voedingsmiddelen
 - Ontwikkelen van een protocol voor proefdieronderzoek met complexe voedingsmiddelen in plaats van zuivere ingrediënten
-

- Operationaliseren van het begrip geschiedenis van veilig gebruik.

Aanbevelingen die zij niet zelf ter hand kan nemen zijn:

- Onderzoek naar biomerkers voor veiligheidsonderzoek van verschillende categorieën nieuwe voedingsmiddelen in de mens
- Ontwikkelen en implementeren van een geprotocolleerd monitoringssysteem voor gezondheidsklachten met betrekking tot voedingsmiddelen
- Traceren van genetisch gemodificeerde ingrediënten en bio-actieve componenten tot op het innameniveau van de individuele consument
- Uniformeren van voedsel consumptieonderzoek in Europa.

Inleiding

1.1 Voorzorg bij nieuwe voedingsmiddelen

Tot 1997 werden nieuwe voedingsmiddelen niet onderworpen aan een systematische beoordeling van de veiligheid door de overheid, voordat ze op de Europese markt kwamen*. Vanaf mei 1997 dient de producent echter een compleet veiligheidsdossier te overleggen, voordat marktintroductie kan plaatsvinden (EG97). Bij toelating geldt de marktintroductie voor de hele Europese Unie. Zolang de beoordelende instantie vragen heeft over de veiligheid, wordt het product echter niet toegelaten. Dit biedt meer ruimte voor voorzorg dan de oude situatie, waarin de overheid alleen kon ingrijpen bij concrete aanwijzingen voor nadelige gevolgen op de gezondheid. Ingrijpen als een product eenmaal op de markt is, is in de nieuwe situatie overigens ook nog steeds mogelijk. In 2000 verscheen het Europese Witboek voor Voedselveiligheid, waarin het voorzorg-principe nog eens werd benadrukt (EG00). Een van de manieren waarop het voorzorg-principe in de Europese wetgeving concreet is gemaakt, is de pre-markt veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen.

1.2 Adviesaanvraag en commissie

In de adviesaanvraag van de minister van VWS aan de voorzitter van de Gezondheidsraad van 18 augustus 1999 (GZB/VVB 993428) schreef zij dat haar beleid er op is ge-

* Engeland en Nederland hadden wel al enkele jaren een nationale regeling.

richt een zo groot mogelijke openheid en transparantie te realiseren van de procedure bij de beoordeling van nieuwe voedingsmiddelen. Zij verzocht de Gezondheidsraad hieraan bij te dragen door bijvoorbeeld inzage te geven in de veiligheidsdossiers die worden voorgelegd, waarbij bedrijfsvertrouwelijke gegevens worden beschermd. Zij verzocht de Gezondheidsraad tevens om de criteria waarop de veiligheid wordt beoordeeld te publiceren, en zodoende het beoordelingskader, zoals gegeven in de Europese Verordening, verder uit te werken. Bijlage A vermeldt de volledige tekst van de adviesvraag.

De vice-voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr JGAJ Hautvast, heeft in februari 1999 de Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (Commissie VNV) geïnstalleerd. De commissie bestaat uit voedingskundigen, toxicologen, epidemiologen, moleculair biologen, klinici en een statisticus. Bijlage B bevat de volledige samenstelling van de commissie.

De commissie heeft ruim drie jaar ervaring opgebouwd met de veiligheidsbeoordeling van zeer uiteenlopende nieuwe voedingsmiddelen. Zij streeft naar een zekere mate van voorspelbaarheid en consistentie in de dossiereisen die zij stelt. Op basis van haar ervaring geeft zij in dit advies voor verscheidene productcategorieën aan welke onderzoeksgegevens minimaal vereist zijn om een veiligheidsbeoordeling te kunnen uitvoeren en hoe de commissie bij de beoordeling te werk gaat. Ter illustratie plaatst de commissie enige observaties bij individuele dossiers in aparte kaders.

De adviezen van de Commissie VNV zijn direct toegankelijk via de website van de Gezondheidsraad. Daar is ook te zien welke dossiers in behandeling zijn. Dossiers kan men op verzoek inzien in de bibliotheek van de Gezondheidsraad. De individuele commissieleden melden belangen die van invloed kunnen zijn op hun oordeelsvorming over bepaalde dossiers en onthouden zich in zo'n geval van advies.

1.3 Categorieën nieuwe voedingsmiddelen

Nieuwe voedingsmiddelen zijn voedingsmiddelen of voedselingrediënten die tot 1997 in de Europese Gemeenschap niet in significante mate voor menselijke voeding zijn gebruikt en die vallen onder een zestal categorieën (EG97):

- Voedingsmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen in de zin van Richtlijn 90/220/EEG bevatten of uit dergelijke organismen bestaan
 - Voedingsmiddelen en -ingrediënten die zijn geproduceerd met genetisch gemodificeerde organismen maar deze niet bevatten
 - Voedingsmiddelen en -ingrediënten met een nieuwe of doelbewust gemodificeerde primaire molecuulstructuur
 - Voedingsmiddelen en voedselingrediënten bestaande of geïsoleerd uit micro-organismen, schimmels of algen
-

- Voedingsmiddelen en -ingrediënten bestaande uit of geïsoleerd uit planten alsmede voedselingrediënten die uit dieren zijn geïsoleerd, met uitzondering van voedingsmiddelen en voedselingrediënten die volgens traditionele vermeerderings- of teeltmethodes zijn verkregen en die sinds lang veilig voor voedingsdoeleinden worden gebruikt
- Voedingsmiddelen en -ingrediënten waarop een weinig gebruikt productieprocédé is toegepast, voor zover dit procédé wijzigingen in de samenstelling of de structuur van de voedingsmiddelen of voedselingrediënten veroorzaakt die significant zijn voor hun voedingswaarde, hun metabolisme of hun gehalte aan ongewenste stoffen.

Deze definitie en categorisering biedt niet in alle gevallen duidelijkheid. Zo blijft discussie mogelijk over de term significant en over de volledigheid van de categorieën. Hele dieren vallen er bijvoorbeeld buiten en bij de uitzondering in de vijfde categorie is niet duidelijk of het veilige gebruik hier ook buiten de EU kan hebben plaatsgevonden. Bovendien is veilig gebruik niet nader gedefinieerd. De Novel Food Verordening wordt nu geëvalueerd en daarbij worden deze zaken verbeterd. Sommige discussies blijven voorlopig echter bestaan. Zo kan een bio-actieve stof in het ene land te boek staan als geneesmiddel en in het andere land als voedingsmiddel.

Ook kan het onduidelijk zijn of een product een additief of een ingrediënt is. Nieuwe levensmiddelenadditieven, aroma's en extractiemiddelen zijn echter geen nieuwe voedingsmiddelen in de zin van de EU Verordening, omdat deze producten op een andere wijze worden beoordeeld, namelijk rechtstreeks door het Europees Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding.

Ook is niet altijd duidelijk voor aanvragers dat nieuwe voedingsmiddelen, net als alle andere voedingsmiddelen, moeten voldoen aan de Europese hygiëne-, contaminanten- en etiketteringsrichtlijnen. Ook is er voor bepaalde categorieën voedingsmiddelen specifieke nationale en Europese wetgeving. Voorbeelden zijn zuigelingenvoeding, medische voeding, dieetvoeding en voedingssupplementen. Nieuwe producten voor deze toepassingen dienen ook te voldoen aan de richtlijnen voor deze specifieke categorieën.

Vanuit de praktijk van de veiligheidsbeoordeling kunnen we spreken over drie soorten nieuwe voedingsmiddelen. Om te beginnen de exotische nieuwe voedingsmiddelen. Dit zijn veelal producten die reeds elders in de wereld, buiten Europa, worden geconsumeerd. Hierbij zijn op voorhand geen grote veiligheidsproblemen te verwachten. Deze voedingsmiddelen kunnen dan ook worden beoordeeld met een basisset gegevens of een goed gedocumenteerde geschiedenis van veilig gebruik. De tweede soort nieuwe voedingsmiddelen zijn de voedingsmiddelen afkomstig van genetisch gemodificeerde

bron. In het overzicht dat hierboven staat vormen zij de eerste twee categorieën. De derde soort zijn de nieuwe voedingsmiddelen of ingrediënten die vanuit de wetenschap of de industrie worden ontwikkeld met het oogmerk de gezondheid te behouden en te verbeteren. Deze voedingsmiddelen worden ook wel *functional foods* genoemd. Veel van zulke nieuwe voedingsmiddelen bevatten hogere concentraties specifiek bio-actieve ingrediënten die bijzondere aandacht behoeven bij de beoordeling van de veiligheid.

1.4 Procedure voor marktintroductie

Voor een nieuw voedingsmiddel moet de fabrikant of handelaar die het op de markt wil brengen een veiligheidsdossier overleggen volgens aanbevelingen van de Europese Commissie (EG97a). De aanvrager levert het volgens de richtlijnen samengestelde dossier in bij het land waar het product het eerst op de markt zal komen. Daarop komt de nationale beoordelingsautoriteit in actie. In Nederland is dat de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Zij heeft, mede namens de minister van LNV, de Gezondheidsraad verzocht haar van advies te dienen.

De Gezondheidsraadcommissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen beoordeelt op basis van de huidige stand van de wetenschap of de door de fabrikant geleverde gegevens juist en volledig zijn en of zij het eens is met de conclusies van de fabrikant ('eerste beoordeling'). Zij maakt een verslag van haar bevindingen en biedt dat de minister aan. De minister brengt het Nederlandse oordeel over een voedingsmiddel in bij het Europese overleg in het Permanent Comité voor Levensmiddelen. Alle Europese lidstaten worden uitgenodigd hun oordeel, de zogenaamde tweede beoordeling, te geven over het dossier en over de eerste beoordeling, alvorens het Comité een oordeel velt. Als een dossier veel vragen oproept, gaat er een adviesvraag van de Europese Commissie naar het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding. Komt men dan nog niet tot overeenstemming, dan beslist de Europese Ministerraad.

Voor een product dat wezenlijk gelijkwaardig is aan een ander product kan volstaan worden met een notificatie van de marktintroductie. Dit betekent dat één van de lidstaten de notificatie toetst, maar dat het product al wel op de markt gebracht kan worden.

1.5 Beoordelingssystematiek

Voor de beoordeling van veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen bestaat geen protocol waarin precies is vastgelegd welke onderzoeken dienen plaats te vinden en hoe de uitkomsten geïnterpreteerd dienen te worden. Er is gekozen voor een *case by case, step by step* benadering*. De beoordeling van veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen levert daarmee een aantal wetenschappelijke uitdagingen op. Bij de beoordeling gaat

het om vijf soorten onderzoek; chemisch-analytisch, voedingskundig, moleculair biologisch, toxicologisch en epidemiologisch. Het veiligheidsdossier is opgebouwd volgens de aanbeveling van de Europese Commissie (EG97a). Deze noemt de volgende thema's:

- I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel (NV)
- II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het NV
- III Achtergrondinformatie over het als bron voor het NV gebruikte organisme
- IV Effect van de genetische modificatie op de eigenschappen van het gastheerorganisme.
- V Genetische stabiliteit van het als bron voor het NV gebruikte genetisch gemodificeerde organisme (GGO)
- VI Specificiteit van de expressie van het nieuwe genetische materiaal
- VII Overdracht van genetisch materiaal vanuit het GGO
- VIII Vermogen van het GGO om in het maagdarmkanaal van de mens te overleven en dit te koloniseren
- IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het NV
- X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het NV of zijn bron
- XI Informatie over de voedingswaarde van het NV
- XII Microbiologische informatie over het NV
- XIII Toxicologische informatie over het NV.

Deze thema's zijn gebaseerd op rapporten van verschillende instanties die zich met het onderwerp nieuwe voedingsmiddelen bezighouden, te weten de WHO/FAO (FAO96, WHO91) en de OECD (OECD93, OECD96). Ook de Gezondheidsraad heeft zich al eerder over dit onderwerp gebogen (GR92), evenals de Voedingsraad (VR93).

Sinds het verschijnen van de aanbevelingen van de EC wordt in internationaal verband (FAO01, OECD98, OECD00, SCF99, SSC99, WHO00) gewerkt aan explicitering en aanpassing aan de stand van de wetenschap. Voor de voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde bron is ook in de wereldwijd geldende Codex Alimentarius een conceptrichtlijn opgesteld voor de veiligheidsbeoordeling (CA02).

Het veiligheidsdossier wordt aangeleverd door de aanvrager. Daarom gelden strenge kwaliteitsregels voor de dossiers. Onderzoekingen om data te genereren voor veiligheidsbeoordelingen moeten zijn ontworpen en uitgevoerd volgens deugdelijke wetenschappelijke principes en richtlijnen, en waar van toepassing volgens Good Laboratory Practices. Primaire data dienen op verzoek aan de beoordelende instantie te worden ge-

* Deze benadering is ook op andere gebieden actueel, zie "Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering. Gezondheidsraad 2001/24.

leverd. Ze moeten volgens wetenschappelijke methoden zijn verkregen en met de juiste statistische technieken geanalyseerd. De gevoeligheid van de analytische technieken dient gedocumenteerd te zijn.

De uitkomsten van de verschillende soorten onderzoeken worden geïntegreerd tot een afgewogen eindoordeel. De conclusie dat een product veilig is, is gebaseerd op bewezen afwezigheid van nadelige kenmerken die met de huidige wetenschappelijke kennis te bepalen zijn, en op de mate van overeenkomst met bekende, als veilig ervaren “oude” voedingsmiddelen.

Exotische nieuwe voedingsmiddelen

2.1 Inleiding

Exotische nieuwe voedingsmiddelen zijn veelal producten die reeds elders in de wereld, buiten Europa, worden geconsumeerd. Deze voedingsmiddelen kunnen worden beoordeeld met een basisset gegevens of een goed gedocumenteerde geschiedenis van veilig gebruik. In afzonderlijke paragrafen geeft de commissie voor de verschillende typen wetenschappelijk onderzoek aan welke gegevens het dossier dient te bevatten en hoe zij hierover oordeelt.

2.2 Voedingskundig en samenstellingsonderzoek

Bij de veiligheidsbeoordeling van exotische voedingsmiddelen wordt allereerst gekeken naar de reproduceerbaarheid van het productieproces, de hygiënische aspecten van de productiemethode, en de aanwezigheid van contaminanten. Dan wordt de vraag gesteld of het nieuwe voedingsmiddel via de samenstelling invloed heeft op de voedings-toestand van de bevolking, die een verslechtering zou kunnen betekenen ten opzichte van een traditioneel voedingsmiddel in dezelfde categorie. De samenstelling van het product dient uitgesplitst te zijn voor eiwitten, vetten, koolhydraten, vitaminen, mineralen, antinutriënten en toxische stoffen. De keuze van te onderzoeken macro- en micro-nutriënten komt overeen met het Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO01).

2.3 Consumptieonderzoek

Om te kunnen beoordelen hoe groot de blootstelling van de mens zal zijn als het exotische nieuwe voedingsmiddel op de markt komt en om te beoordelen of er sprake zal zijn van een nadelige verschuiving in het voedingspatroon, moeten de huidige voedselconsumptiepatronen bekend zijn. De inschattingen van de producenten zijn daar echter niet altijd op gebaseerd. Zij verschillen in de aandacht die zij in hun dossier besteden aan de verwachte blootstelling.

De commissie beoordeelt of de inschatting van de producent aannemelijk is. De moeilijkheid daarbij is de grote variatie in consumptiepatronen binnen Europa. In de VS zijn grote databases beschikbaar met informatie over wat verschillende bevolkingsgroepen eten (USDA02). In Nederland is de landelijke voedselconsumptiepeiling de enige openbare bron (Löw94, Löw97). Hierin wordt tot nu toe eens per vijf jaar gerapporteerd wat de Nederlandse consument gemiddeld eet alsmede de frequentieverdelingen van consumptie. De gegevens zijn ingedeeld naar productgroep, regio en leeftijds-geslachtsgroep. Met behulp van de voedselconsumptiepeiling kan een eerste inschatting worden gemaakt van de omvang van de consumptie van een nieuw voedsel-ingrediënt, door terug te rekenen vanuit de inneming van het product waarin het ingrediënt verwerkt wordt. Voor een volstrekt nieuw voedingsmiddel, zoals een waterplant, kan voor consumptiecijfers uitgegaan worden van een groente of vers kruid met vergelijkbare toepassing.

2.4 Toxicologisch onderzoek

Voor het toxicologische onderzoek van exotische nieuwe voedingsmiddelen is bijna altijd een subchronisch (90 dagen) onderzoek bij ratten vereist, uitgevoerd volgens internationale richtlijnen, zoals bijvoorbeeld OECD 408. Hierbij is aandacht voor klinische en functionele observatie, lichaamsgewicht, voedsel en waterinname, hematologische parameters, biochemische parameters in bloed en urine, macroscopie en microscopie van organen en weefsels. Er wordt bij dit onderzoek niet specifiek naar neurotoxicologische, reproductietoxicologische of immunotoxicologische parameters gekeken, maar wel naar *early indicators* van dit type effecten. Bij aanwijzingen daarvoor vindt gedetailleerder onderzoek plaats.

Bij het 90 dagen-proefdieronderzoek kunnen effecten die alleen optreden bij jarenlange of levenslange consumptie, of effecten die alleen in bijzondere bevolkingsgroepen optreden, gemist worden. Ook eventuele zeldzame bijwerkingen, zoals specifieke voedselallergieën, worden met dit onderzoek moeilijk opgespoord. Om deze onzekerheden

te verkleinen wordt gebruik gemaakt van veiligheidsfactoren om het geteste innamenniveau in proefdieren te vertalen naar een veilige bovengrens voor consumptie door mensen. Vaak wordt een factor 10 als standaard extrapolatiefactor gebruikt. Dat wil zeggen: voor extrapolatie van gegevens van proefdier naar mens een factor 10, voor de intermenselijke variatie nog een factor 10 en ook voor het verschil tussen subchronische proefdieronderzoek en een levenslange blootstelling van de mens een factor 10. Dit komt op een totale factor van 1000 (10x10x10) tussen de hoogste dosis bij proefdieren zonder nadelig effect (NOAEL) in een subchronisch onderzoek en de tolereerbare bovengrens bij mensen (TDI). Bij proefdieronderzoek met voedingsmiddelen is het soms niet mogelijk om voldoende hoog te doseren om een veiligheidsfactor 1000 tussen NOAEL en verwachte consumptie te realiseren. In de praktijk is dan de laagste te testen dosis vergelijkbaar met de consumptie door de mens en de hoogste dosis met de fysiologisch maximaal mogelijke dosis (Kui01). De commissie merkt op dat er nog geen internationale richtlijn is voor de opzet van dierproeven met hele voedingsmiddelen. Daar is wel behoefte aan.

Het beoordelen van mutagene eigenschappen gebeurt in eerste instantie met een basisset van *in vitro* testen voor genotoxiciteit. Op grond van de uitkomst hiervan en op basis van de chemische structuur van een ingrediënt kan tot verder onderzoek besloten worden.

Een nieuw soort vruchtensap had een hoge energetische waarde, maar nauwelijks voedingswaarde. De maximale dosering in een dierproef was volgens de aanvrager beperkt omdat de proefdieren anders te weinig voedingsstoffen binnen kregen. Dan kan men ervoor kiezen om door bijvoorbeeld vriesdrogen toch de dosis in de dierproef te verhogen óf door onderzoek in mensen de benodigde veiligheidsfactor te verkleinen óf de consumptie door mensen te beperken door middel van etikettering en aangepaste portieverpakking.

2.5 Onderzoek met mensen

Juist bij de exotische nieuwe voedingsmiddelen merken aanvragers soms op dat het voedingsmiddel al jarenlang door de bevolking van een ander continent gegeten wordt en dat dat volgens hen te beschouwen is als een geschiedenis van veilig gebruik. Ook zeggen zij wel dat zijzelf en hun familie al een jaar de bijzondere planten gebruiken en daar geen enkele last van ondervinden, integendeel, dat zij zich juist gezonder voelen. Of ze melden dat een plant al heel goed als veevoer blijkt te voldoen. In alle drie gevallen is er echter geen sprake van systematisch en goed gedocumenteerd humaan onder-

zoek en dient dit voor de commissie slechts als indicatie van de afwezigheid van acute toxiciteit. Alleen als het nieuwe voedingsmiddel uit onverdachte, bekende bron afkomstig is en volgens een gestandaardiseerde veilige productiewijze analytisch zuiver vervaardigd wordt, is onderzoek met mensen niet altijd nodig.

Overigens is de opzet van onderzoek met mensen voor het vaststellen van de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen niet eenvoudig. Er is een set van standaard klinische parameters voor bloed- en urineonderzoek en mensen kunnen zelf rapporteren of ze bijvoorbeeld hoofdpijn of maagdarmlachten hebben. De commissie heeft echter behoefte aan biomerkers die voor de gezondheid nadelige veranderingen al in een vroeg stadium kunnen weergeven (Ama02).

Voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong

3.1 Inleiding

Voedingsmiddelen uit een genetisch gemodificeerde bron vormen een aparte categorie nieuwe voedingsmiddelen, omdat naast de voedingskundige en toxicologische gegevens de bio-moleculaire karakterisering van groot belang is om de veiligheid te beoordelen. In de volgende paragraaf gaat de commissie in op het verschil tussen de conventionele veredeling en moderne biotechnologie, daarna geeft de commissie in afzonderlijke paragrafen voor de verschillende typen wetenschappelijk onderzoek aan welke gegevens het dossier dient te bevatten en hoe zij hierover oordeelt.

3.2 Traditionele veredeling en moderne biotechnologie

Veel veranderingen waar de Commissie VNV bij haar veiligheidsbeoordeling van genetisch gemodificeerde gewassen alert op is, kunnen ook (ongezien) plaatsvinden bij conventionele kweektechnieken. Er is echter nauwelijks onderzoek gedaan waarbij de biomoleculaire veranderingen bij traditionele veredeling worden vergeleken met die van moderne biotechnologische technieken. Het verschil tussen traditionele veredeling en moderne biotechnologie is overigens niet zo groot als chemische en radiologische mutagenese en celfusie in beschouwing worden genomen, technieken die tot de traditionele veredeling gerekend worden, maar een forse ingreep in het genetisch materiaal van de ouderlijn inhouden.

Een belangrijke stap in de veiligheidsbeoordeling is de vergelijking van een nieuw genetisch gemodificeerd gewas met de conventionele ouderlijn. De bedoelde en eventueel onbedoelde verschillen worden opgespoord en geïnterpreteerd in termen van veiligheid van het product voor de consument. Hierbij wordt de conventionele lijn beschouwd als een historische, veilige controle (CA02). Conventionele gewassen hebben een zogenoemde geschiedenis van veilig gebruik. Producten van conventionele veredeling worden vooral fenotypisch beoordeeld: hoe staan ze in het veld, hoe smaken ze? Daarnaast worden de meest bekende toxische stoffen gemeten die van nature in gewassen voorkomen. Voorbeelden zijn solanines in aardappelen en erucazuur in koolzaadolie.

Over de vergelijkende benadering, en met name het daarbij gehanteerde begrip ‘substantial equivalence’ is veel verwarring ontstaan. In de Europese Unie mag een voedingsmiddel dat ‘substantially equivalent’ is naar oordeel van één lidstaat, onmiddellijk op de markt gebracht worden via een zogeheten notificatie (zie paragraaf 1.4) (EC97). Dit is bijvoorbeeld gebeurd bij verregaand geraffineerde producten zoals soja- of koolzaadolie, afkomstig van bepaalde genetisch gemodificeerde gewassen. Zij bevatten geen aantoonbare hoeveelheden eiwit en zijn in hun chemisch analytische samenstelling en voedingswaarde identiek aan oliën van conventionele gewassen. Deze zijn dan ook direct op de markt gebracht.

Nadeel van deze benadering is echter dat dan niet alle landen inzicht hebben in het dossier en daarmee in de moleculair-biologische veranderingen in het gewas. Daarmee is ook onduidelijk wat de kans is op onbedoelde nadelige veranderingen in de samenstelling waarnaar in de chemische analyse niet gezocht wordt. Nederland heeft al snel een volledige beoordeling bepleit van alle producten van genetisch gemodificeerde oorsprong, zodat meer openheid en transparantie geboden wordt. Dit is ook de huidige praktijk in Europa.

3.3 Voedingskundig en samenstellingsonderzoek

Bij het vergelijken van een genetisch gemodificeerd gewas met zijn conventionele tegenhanger wordt de samenstelling van het gewas bekeken. De discussie over welke componenten van elk landbouwgewas bekeken dienen te worden wordt in OECD-verband gevoerd. Het afgelopen jaar heeft de Commissie VNV, in samenwerking met de Amerikaanse FDA en het RIKILT, een consensusdocument voor de OECD opgesteld over maïs (OECD02). In dit document wordt beschreven welke nutriënten en andere stoffen gemeten worden bij de veiligheidsbeoordeling van genetisch gemodificeerde maïs. Er worden ranges in aangegeven van concentraties van de componenten in conventionele maïslijnen. Andere landen stelden consensusdocumenten over koolzaad, soja, aardappelen, suikerbieten en tarwe op. Rijst, zonnebloemen en hop staan op de rol.

De Commissie VNV heeft bij de veiligheidsbeoordeling haar keuze voor macro- en micronutriënten gebaseerd op het Nederlandse voedingsstoffenbestand (NEVO01). Het gaat met name om voedingskundig belangrijke stoffen, waarvan een aanzienlijk deel van de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid door het gewas geleverd wordt. Antinutriënten en toxinen worden vanzelfsprekend voor elk gewas bekeken.

Maar ook secundaire plantenstoffen worden beoordeeld, omdat die van belang zijn voor de vergelijking van het genetisch gemodificeerd gewas met het conventionele gewas. Ze zijn namelijk karakteristiek voor bepaalde metabole routes in dat gewas. Het chemisch-analytisch bepalen van enkele secundaire plantenstoffen is te beschouwen als een voorloper van zogenoemde profiling methoden: technieken om inzicht te geven in de metabole routes van een plant en veranderingen daarin door groei en ontwikkeling onder verschillende omstandigheden of door genetische modificatie. Secundaire plantenstoffen geven extra informatie over eventuele onbedoelde gevolgen van de genetische modificatie.

De samenstellingsgegevens van een genetisch gemodificeerde plant en de meest relevante referentieplant dienen afkomstig te zijn van meerdere locaties, die representatief zijn voor de gebieden waar het betreffende ras commercieel zal worden geteeld. Vooral de te verwachten plaats van commerciële teelt moet de keuze bepalen; het is immers niet doenlijk om temidden van alle mogelijke variatie in omstandigheden (bodem, weersgesteldheid) vanuit de theorie een bindende uitspraak te doen over een vereist aantal locaties. Teelt gedurende meerdere seizoenen per locatie is aan te bevelen. Per locatie dienen voldoende deelexperimenten te worden opgenomen, waardoor het mogelijk is per locatie voor elke bepaalde component een gemiddelde, spreidingsmaat en bereik vast te stellen voor de genetisch gemodificeerde plant en de controleplant.

Statistisch significante verschillen tussen genetisch gemodificeerde en controleplant dienen door de aanvrager te worden geïnterpreteerd in relatie tot de waargenomen variatie tussen locaties, waarbij tevens een vergelijking kan worden gemaakt met gegevens uit de literatuur. Mogelijk kan vanuit de theorie later een voorschrift gegeven worden voor het aantal deelexperimenten. Hoe kleiner het verschil dat met een grote mate van zekerheid aangetoond moet worden, hoe meer deelexperimenten nodig zijn. De samenstellingsgegevens dienen ook om vast te stellen of er geen onbedoelde effecten zijn opgetreden door de genetische modificatie. Daarnaast is deze analyse van belang voor genetisch gemodificeerde gewassen waarin doelbewust een nutritioneel belangrijk verschil in samenstelling wordt nagestreefd. Als er concrete aanwijzingen bestaan dat specifieke klimatologische omstandigheden effecten hebben op de samenstelling van het betreffende gewas die voor de beoordeling van de voedselveiligheid van belang zijn, kan aanvullend experimenteel onderzoek worden gevraagd. Doel daarvan moet zijn

eventuele verschillen tussen genetisch gemodificeerde en controleplant te beoordelen onder extreme omstandigheden, waarvan bij commerciële toepassing van het genetisch gemodificeerde gewas echter wel degelijk sprake zou kunnen zijn.

3.4 Consumptieonderzoek

Er is meestal voldoende informatie beschikbaar over de inneming en gebruiksfrequentie van landbouwgewassen, hoewel bijvoorbeeld maïs- en sojafracties een zeer breed en uiteenlopend toepassingsgebied hebben. Bij de huidige generatie genetisch gemodificeerde landbouwgewassen is de aangebrachte verandering meestal alleen agronomisch van belang, en is het niet aannemelijk dat verandering optreedt in de huidige consumptiepatronen. Inneminggegevens zijn van belang om het verschil te bepalen tussen de geteste doseringen van het nieuwe eiwit en de werkelijke consumptie. De producent dient een inschatting te maken van de totale te verwachten blootstelling van de consument aan het nieuwe eiwit.

De geschatte blootstelling wordt vervolgens vergeleken met gegevens uit acute toxiciteitsproeven met het eiwit en subchronisch proefdieronderzoek met de hele soja- of graankorrel.

Bij de beoordeling van een oliezuurverrijkte soja concludeerde de commissie dat door consumptie van deze soja een verandering in het consumptiepatroon van vetzuren kan optreden. De inneming van meervoudig onverzadigde vetzuren zou enigszins dalen, maar de inneming van enkelvoudig onverzadigde vetzuren zou toenemen. Deze geringe verschuiving heeft geen gezondheidkundige consequenties.

3.5 Moleculair-biologisch onderzoek

Met moleculair-biologische technieken kunnen de verschillen worden geïdentificeerd tussen het DNA van de transgene plant en de conventionele lijn. Het basisgegeven is de basenvolgorde van het nieuw ingebrachte DNA en het flankerende DNA in de transgene plant. Tevens is van belang hoe de transformatie is uitgevoerd, hoe de expressie is van de nieuwe genen en of er effecten zijn te voorzien van de integratie op planteigen genen. Ook worden moleculair-biologische technieken gebruikt om aan te tonen dat het nieuwe DNA stabiel aanwezig blijft in opeenvolgende generaties.

Over het nieuw ingebrachte stukje DNA, het insert, dient veel informatie beschikbaar te zijn. Het insert is immers de kern van de verandering die de producent in het gewas heeft aangebracht. Als insert wordt in de praktijk meestal een stuk DNA gebruikt dat

vermenigvuldigd is in bacteriën. Vaak analyseert een producent het insert in de transgene plant met behulp van een Southern Blot-analyse. De Commissie VNV geeft er echter de voorkeur aan dat deze analyse wordt verfijnd door de bepaling van de basepaarsamenstelling van het nieuwe DNA, de insertsequentie. Dit behoort tot de standaardset gegevens die de commissie aan een producent vraagt bij de veiligheidsbeoordeling.

De Commissie VNV concludeert uit haar ervaringen met het beoordelen van genetisch gemodificeerde gewassen dat er regelmatig onverwachte veranderingen in een plant optreden. Daarbij kan het onder meer gaan om onvolledige insertie van het bedoelde nieuwe DNA of om duplicatie van delen ervan. Soms zijn extra delen overgedragen van het (plasmide)-DNA dat in bacteriën is vermenigvuldigd, of zijn extra herschikkingen opgetreden van het DNA van de plant. Dit hoeft niet te leiden tot een minder veilig product, maar dit maakt het wel nodig een nauwkeurige pre-markt beoordeling uit te voeren om een onderbouwd veiligheidsoordeel te geven. Overigens kan ook de klassieke veredeling van planten gepaard gaan met onbedoelde veranderingen in het DNA van de plant. Herschikkingen in het DNA treden vaak op aan de randen van het insert. Ze kunnen echter ook op locaties ver van de insertieplaats optreden, vaak gekoppeld aan een deelfragment van de vector. Extra kopieën van (delen van) het insert kunnen worden opgespoord door middel van Southern Blot-analyse. Deze methode heeft wel een detectielimiet, waardoor heel korte DNA-fragmenten niet kunnen worden opgemerkt. Eventuele herschikkingen aan de randen van het primaire insert of van extra inserties kunnen worden onderzocht door de sequentie van het DNA op die plaats te bepalen.

De fabrikant dient een interpretatie van de sequentiegegevens te geven, waaruit duidelijk wordt of onbedoeld nieuwe eiwitten kunnen worden gevormd en of de normale expressie van naastgelegen plantengenen zou kunnen worden verstoord. In het insert dat de producent in de plant inbrengt, heeft elk gen zijn eigen regelementen bij zich, in ieder geval een promoter en een terminatorsequentie. Door de integratie in het planten-DNA en door eventueel optredende herschikkingen kunnen soms in theorie fusie-eiwitten ontstaan. Op basis van de bepaalde sequentie van het insert en het naastgelegen DNA kan door gebruik te maken van de bioinformatica worden voorspeld in welke eiwitproducten dit DNA zou kunnen worden vertaald. Ook kan worden voorspeld of in het DNA de regelementen voorkomen die noodzakelijk zijn voor de werkelijke productie van een mogelijk vertalingsproduct.

Als eerste stap in de analyse is de bioinformatica zeer waardevol. Als de uitkomst is dat er een allergeen of anderszins nadelig eiwit gevormd kan worden, dient dit door experimentele gegevens te worden bevestigd. Voordat conclusies over de veiligheid kunnen worden getrokken, moet eerst experimenteel worden vastgesteld of het eiwit ook werkelijk wordt gemaakt. Daartoe moet worden onderzocht of de overeenkomstige

boodschapper-RNA moleculen in de plant voorkomen en of er een eiwitproduct wordt gevormd.

De Commissie VNV vraagt op dit moment aan een fabrikant duizend basenparen aan weerszijden van het insert te sequensen. Het gaat erom herschikkingen of mogelijke effecten op naastgelegen plantengenen op te sporen. Alle verschillen met de ouderplant dienen geïnterpreteerd te worden.

Bij de analyse van een genetisch gemodificeerde suikerbiet bleek het insert onvolledig in het DNA terecht te zijn gekomen. In theorie zou er een nieuw soort eiwit gevormd kunnen worden, door vertaling van een deel van het bedoelde insert en het DNA dat toevallig naast de insertieplaats aanwezig was. Dergelijke fusieproducten kunnen onbekende eigenschappen hebben en zijn daarom een belangrijk aandachtspunt in de veiligheidsbeoordeling door de Commissie VNV. De betreffende firma is gevraagd aan te tonen dat het fusie-eiwit niet gevormd wordt.

De Commissie VNV is steeds alert op theoretisch mogelijke onbedoelde vorming van extra eiwitten. Naarmate de moleculair-biologische informatie meer vraagtekens oproept, neemt het belang van blootstellingproeven in proefdieren en het testen van allergene eigenschappen toe.

Een van de zorgen bij de consumptie van genetisch gemodificeerde gewassen is de vraag of het nieuwe DNA of eiwit tot veranderingen kan leiden in de microflora in de darm. Mensen krijgen dagelijks grote hoeveelheden plantaardig en dierlijk DNA binnen via de voeding. Het is voorstelbaar dat fragmenten van dit DNA worden overgedragen aan de microflora in de darm. Door het ontbreken van een geschikte promoter zullen deze DNA-fragmenten in de praktijk gewoonlijk niet tot expressie komen. Indien ze wel tot expressie komen, zal dit geen competitief voordeel opleveren voor het micro-organisme en geen gevaar voor de gastheer. Theoretisch zou wel een probleem kunnen optreden bij overdracht van antibioticaresistentie-merker genen in combinatie met klinische toepassing van het betreffende antibioticum. Dit type merker genen wordt inmiddels dan ook niet meer toegestaan. In Nederland verleent het kabinet geen goedkeuring meer voor de marktintroductie van genetisch gemodificeerde organismen die antibioticumresistentiegenen bevatten (TK00).

Bij nadere analyse van een van de eerste op de Europese markt toegelaten genetisch gemodificeerde sojalijnen (beschikking 96/281/EG) werd in 2000 ontdekt dat extra kopiën van delen van het insert op twee andere plekken in het genoom waren terechtgekomen, één ervan direct naast het primaire insert. Deze soja was toegelaten vóór de Europese verordening voor nieuwe voedingsmiddelen via een ad hoc procedure (Warenwetontheffing nr GZB/VVB/961116). De minister van VWS vroeg de commissie VNV alsnog naar het dossier te kijken en een oordeel te geven over de veiligheid van deze soja voor de consument. De commissie VNV merkte in haar advies van juli 2000 (2000/03VNV) op dat bij deze twee DNA-stroken de vorming van nieuwe eiwitten niet aannemelijk is. Bovendien waren geen sequenties aanwezig die overeenkomen met die voor bekende allergenen, toxinen of farmacologisch actieve eiwitten. De commissie vroeg wel verduidelijking van de inbedding van de stroken in het plantengenoom, omdat er geen eenduidig overzicht werd gegeven waar het DNA van de nieuwe sojalijn overeenstemde met dat van de ouderlijn en waar niet. De commissie achtte het waarschijnlijk dat bij de genetische modificatie meer splinters van het insert op diverse plaatsen in het plantengenoom terecht waren gekomen. Verdere analyse van het flankerende DNA bracht nog een andere onbedoelde herschikking in het DNA van deze soja aan het licht (Win01). Bij nader onderzoek door de aanvrager bleek het planteigen DNA van elders te betreffen, dat vlakbij het insert terecht is gekomen. De aanvrager onderzocht de mogelijkheid van vorming van nieuwe eiwitten door deze herschikking. Het betreffende DNA-fragment bleek wel afgeschreven te worden als onderdeel van een langer messenger-RNA, maar het is zeer onwaarschijnlijk dat dit in een onbedoeld nieuw eiwit wordt vertaald. Nog afgezien daarvan, bleek geen enkele van de theoretisch mogelijke vertalingsproducten van dit DNA overeen te komen met bekende toxische of allergene eiwitten. Mede op basis van dit dossier stelt de commissie dat het bij de huidige stand van de moleculair-biologische techniek niet mogelijk is volledige zekerheid te krijgen dat in dit soort genetisch gemodificeerde gewassen geen onbekende DNA-fragmenten of extra eiwit wordt gevormd.

De commissie eist daarom nu een uitgebreidere moleculair-biologische karakterisering en samenstellingsanalyse en subchronisch toxiciteitsonderzoek van genetisch gemodificeerde gewassen die nu nog op de markt zijn en waarvan het dossier in de jaren negentig is opgesteld.

3.7 Toxicologisch onderzoek

Het nieuwe eiwit dat in de genetisch gemodificeerde plant aanwezig is en zorgt voor de nieuwe, gewenste eigenschap, zoals herbicidetolerantie of bescherming tegen insectenvraat, wordt getest op acute toxiciteit in een proefdier. Ook wordt getest op allergene kenmerken. Belangrijk hierbij is de afbraak – vertering – van het eiwit in maagsap. Verloopt die afbraak snel dan is de kans op allergene werking klein. Ook wordt de samenstelling van het eiwit vergeleken met die van bekende allergene eiwitten. Is er geen overeenkomst met een bekend allergeen én breekt het eiwit snel af in de maag, dan wordt het als veilig beschouwd.

Er zijn voorstellen voor een uitgebreider testprotocol voor allergeniciteit (FAO01). Probleem daarbij is dat het gebruik van humane sera voor routinescreening in de praktijk niet haalbaar is, en dat er nog geen voldoende gevalideerd proefdiermodel beschikbaar is. De commissie is van mening dat de huidige benadering in de pre-markt beoordeling voor de eerste generatie genetisch gemodificeerde gewassen voldoet (Tay01).

Een nieuwe eis die de commissie heeft ingevoerd sinds duidelijk is dat de moleculair-biologische data en de samenstellingsanalyse geen volledig inzicht geven in het genetisch gemodificeerde gewas, is een subchronisch onderzoek met ratten (volgens protocol OECD 408). Bij genetisch gemodificeerde gewassen gaat het vaak om maïs en soja. Deze gewassen worden in de zogenaamde standaard “lab chow” voor proefdieren gebruikt in concentraties tot 30%. Bij het testen van genetisch gemodificeerde gewassen kunnen de conventionele lijn en de gemodificeerde lijn eventueel ook nog met de historische gegevens worden vergeleken.

3.8 Onderzoek met mensen

Tot nu toe wordt er geen onderzoek met genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen gedaan bij mensen in de pre-marktonderzoeksfase. Voor de tot nu toe aangeboden genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen acht de commissie het pakket aan moleculair-biologische, samenstellings-, voedingskundige en toxicologische onderzoeken zoals zij in dit advies formuleert voldoende om daarop een oordeel over de veiligheid voor de consument te baseren.

3.9 Overige beoordelingen

Genetisch gemodificeerde gewassen worden in Nederland ook beoordeeld door de CO-GEM (Commissie genetische modificatie) in het kader van de richtlijn 90/220/EEG (binnenkort 2001/18/EEG) inzake doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. De toepassing van herbiciden op genetisch gemodificeerde gewassen wordt beoordeeld door het College voor de toelating van bestrijdingsmiddelen (CTB), dat ook een residutolerantie vaststelt voor de afgeleide voedingsmiddelen.

Voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten

4.1 Inleiding

De veiligheid van producten met nieuwe of sterk geconcentreerde specifiek bio-actieve ingrediënten wordt beoordeeld aan de hand van een combinatie van samenstellings-, voedingskundige, toxicologische en epidemiologische onderzoeken. Specifiek bio-actieve ingrediënten kunnen koolhydraten, eiwitten, vetten, mineralen en vitamines zijn of andere dierlijke of plantaardige stoffen. Ook voor deze categorie producten is een reproduceerbare en hygiënische productiewijze van belang, zonder insleep van contaminanten.

Voedingssupplementen vallen in Nederland onder de Warenwet, maar in andere Europese landen niet. Een voedingsmiddel onderscheidt zich van een geneesmiddel door de presentatie van het product, de formulering en de verpakking.

Voedingsmiddelen mogen niet gepresenteerd worden met de pretentie ziekten te genezen of te voorkómen (medische claims). Voedingsmiddelen mogen wel gepresenteerd worden met een bewering over het verbeteren of handhaven van de gezondheid, maar het is op basis van de Warenwet verboden de consument te misleiden met gezondheidsclaims die niet onderbouwd zijn. De formulering van een bio-actieve stof voor een voedingsmiddel zal veelal aansluiten op de traditionele samenstelling van dat voedingsmiddel en de vorm hebben van verrijking met een beperkte factor. Een bio-actieve stof in medicinale vorm zal doorgaans veel sterker geconcentreerd zijn in de vorm van pillen, poeders en tabletten. Bij voedingsmiddelen accepteert men bij een normale consumptie geen bijwerkingen, bij geneesmiddelen soms wel. Voorlopig vallen nieuwe

voedingssupplementen in Europa onder de Novel Food verordening. Later zullen ze worden gereguleerd via de Europese verordening voor voedingssupplementen. Als eerste zijn daarin regels voor vitaminen- en mineralenmengsels opgenomen. Later volgen de andere stoffen met een nutritionele of fysiologische functie. In afzonderlijke paragrafen geeft de commissie voor de verschillende typen wetenschappelijk onderzoek aan welke gegevens het dossier dient te bevatten en hoe zij hierover oordeelt.

4.2 Voedingskundig en samenstellingsonderzoek

Voedingsmiddelen met bio-actieve ingrediënten zijn niet altijd nieuw in de zin van de Novel Food verordening. Een voedingsmiddel is nieuw als het gehalte van het bio-actieve ingrediënt toeneemt met een factor groter dan x ten opzichte van het oorspronkelijke voedingsmiddel, of als het bio-actieve ingrediënt in dat voedingsmiddel meer dan een y -percentage van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid of van de veilige bovengrens voor zijn rekening gaat nemen. x en y zijn afhankelijk van de aard van de bio-actieve component. Voorbeelden van voedingsmiddelen waaraan bio-actieve ingrediënten zijn toegevoegd zijn smeerbare vetten met cholesterolverlagende plantensterolen en -stanolen.

Behalve door toevoegen kan verandering en verrijking van voedingsmiddelen ook worden bereikt door gewassen te veredelen. Voorbeelden hiervan zijn wortelsoorten die een grote hoeveelheid lycopen bevatten, een stof die normaal bijna niet in wortels voorkomt. Een ander voorbeeld van “natuurlijke verrijking” is het beïnvloeden van de samenstelling van vlees, melk of eieren door toedienen van speciale veevoeders. Koeien bijvoorbeeld, die een vetzuurrijke alg in het voer krijgen toegediend, geven melk die rijk is aan dat vetzuur. Kippen die bepaalde algen toegediend krijgen in het voer, leggen eieren met acht maal meer docosahexaeenzuur (DHA). Varkensvlees bevat normaal geen DHA, maar door algen aan het voer toe te voegen worden er hoge concentraties DHA in het vlees bereikt. Deze waarde dient te worden getoetst aan de veilige bovengrens en de totale inneming via het voedselpakket.

Bij de beoordeling van de veiligheid kijkt de Commissie VNV naar de samenstelling van het uiteindelijke product. Daarbij is niet van belang of de bioactieve ingrediënten rechtstreeks aan het product zijn toegevoegd of daar via de voeding van het landbouwhuisdier in terecht zijn gekomen.

Een bio-actieve stof kan op meerdere plaatsen aangrijpen en behalve positieve ook, soms indirect, negatieve effecten hebben. Voedingsmiddelen kunnen elkaar beconcurreren. Zo kan het toevoegen van extra zink ten koste gaan van de ijzerresorptie in de

darm. Op die manier kan door het aanpakken van het ene probleem een heel ander probleem ontstaan. De commissie let er bij haar beoordeling op of de resorptie van andere voedingsstoffen niet in gevaar komt en of er geen scheve verhoudingen in de inneming van voedingsstoffen kunnen ontstaan.

4.3 Consumptieonderzoek

Een van de zorgen van de Commissie VNV is dat als een specifiek bio-actief ingrediënt aan allerlei voedingsmiddelen wordt toegevoegd, er overdosering of stapeling kan optreden. Consumptieschattingen zijn van groot belang als er steeds meer producten met specifiek bio-actieve stoffen op de markt gebracht worden. En dat staat wel te gebeuren, want diverse fabrikanten hebben plannen om hun nieuwe ingrediënten in tal van voedingsmiddelen te verwerken. In een aantal gevallen heeft de Commissie VNV dit afgeraden. Fytosterolen bijvoorbeeld mogen vooralsnog alleen aan smeerbare vetten worden toegevoegd. De toepassing in onder andere worst, drop en bakkerijproducten is door de commissie afgewezen.

Voedselconsumptie kan men inschatten aan de hand van navraagmethoden en opschrijftechnieken. Er is voor de meeste voedingsstoffen nog geen objectieve marker beschikbaar voor het bepalen van de inneming. Het berekenen van de inneming van voedselbestanddelen is moeilijk, omdat men rekening moet houden met verschillen in voedingspatronen. De Voedselconsumptiepeilingen geven wel inzicht in wat de “gemiddelde” consument eet, maar voor bevolkingsgroepen die anders eten zijn de consequenties minder duidelijk. Zo heeft een fabrikant die vele soorten levensmiddelen met DHA wil verrijken de consumptiepatronen van verschillende Europese landen met elkaar vergeleken. Hierbij heeft hij de Nationale voedselbalansen van de FAO gebruikt. Deze informatie geeft slechts aan hoeveel voedsel per hoofd van de bevolking beschikbaar is en niet meer specifieke informatie over de inneming van bepaalde ingrediënten of voedingsstoffen die met behulp van voedselconsumptie-onderzoek kan worden verkregen (Löw94, Löw97). Ook het vergelijken van gegevens van voedselconsumptie-onderzoek uit verschillende Europese landen is vrijwel onmogelijk, omdat de methoden van onderzoek verschillen en er geen uniformiteit is in de rapportage van de verzamelde gegevens.

4.4 Toxicologisch onderzoek

De commissie vraagt bij nieuwe voedingsmiddelen met bioactieve ingrediënten minimaal om de resultaten van een subchronisch onderzoek (90 dagen) met ratten en een basisset *in vitro*-testen voor genotoxiciteit. De toxicologische eindpunten van het sub-

chronisch onderzoek die de commissie kiest voor haar beoordeling, zijn afhankelijk van de aard van het ingrediënt dat beoordeeld wordt. Indien het bijvoorbeeld een nieuw vet betreft, wordt onder andere gelet op eventuele ongunstige verschuivingen in de vetzuur- en in de vitaminebalans. Bij toxicologisch onderzoek met visolievetzuren dienen de bloedstollingsparameters te worden meegenomen. Bij de veiligheidsbeoordeling van een koolhydraat wordt speciaal gekeken naar de energetische waarde en de verteerbaarheid. En betreft het een eiwit, dan wordt rekening gehouden met enzym-activiteit en immunologische effecten.

De keuze voor toxicologische onderzoeksprotocollen en eindpunten is behalve van de aard van het ingrediënt ook afhankelijk van de doelgroep die de producent voor ogen heeft. Nieuwe voedingsmiddelen zijn niet altijd bedoeld voor de algemene bevolking. Voor vetzuren die aan zuigelingenvoeding kunnen worden toegevoegd, zoals arachidonzuur en docosahexaeenzuur, bestaat sinds de jaren negentig veel wetenschappelijke belangstelling. Sinds 1994 zijn door internationale panels van deskundigen en de FAO aanbevelingen op dit gebied gedaan, die door anderen zijn bevestigd. Bij onderzoek naar producten die voor zuigelingen zijn bedoeld, eist de Commissie VNV minimaal een uitgebreide een-generatietest. Dit betreft subchronisch onderzoek uitgevoerd met jonge dieren, die al van tevoren in de baarmoeder en tijdens het zogen worden blootgesteld. De commissie heeft bijvoorbeeld om een dergelijke test gevraagd toen een producent een aanvraag deed voor toelating van een arachidonzuurrijke olie uit een niet eerder gebruikt bronorganisme, bedoeld voor te vroeg geboren en voldragen zuigelingen. De commissie maakt bij voorkeur gebruik van gegevens uit onderzoeken waarvoor een OECD protocol bestaat, maar in het geval van dit product gaf deze testvariant meer informatie dan een standaard 90 dagen-test. Een volledig reproductietoxicologisch onderzoek was niet nodig. Als er echter onzekerheid is over mogelijke nadelige effecten op latere leeftijd ten gevolge van blootstelling op jonge leeftijd (of tijdens de prenatale fase), eist de Commissie een tweegeratie-reproductietest volgens richtlijn OECD 416, met de toevoeging dat de F1-generatie minstens zes maanden moet worden blootgesteld.

4.5 Onderzoek met mensen

4.5.1 *Veiligheidsonderzoek in vrijwilligers*

Om de veiligheid van een voedingsmiddel met een nieuw bio-actief ingrediënt te beoordelen, zijn de uitkomsten van onderzoeken met gezonde vrijwilligers zeer waardevol. Op dit moment hanteert de Commissie VNV geen standaardvoorschriften voor de opzet van vrijwilligersstudies. Wel is voor veiligheidsonderzoek aan vetten bijvoor-

beeld gerefereerd aan een bepaald vrijwilligersonderzoek dat is uitgevoerd door Meijer en Weststrate (Meij97).

De keuze van biomerkers in vrijwilligersonderzoek is van groot belang. Bij voedings- of werkzaamheidsonderzoek met een vetzuur wordt soms een beperkte set parameters geanalyseerd, zoals het triglyceriden- en cholesterolgehalte in het bloed. Bij veiligheidsonderzoek dienen echter ook tenminste de algemene hematologische en klinisch chemische parameters meegenomen te worden.

Een fabrikant diende een aanvraag in voor de toepassing van een specifiek geherstructureerd vet in sondevoeding voor patiënten op de intensive care en voor patiënten met de ziekte van Crohn. Het vet wordt gemaakt uit kokosnotenolie en sardineolie. De Commissie VNV vroeg de fabrikant een blootstellingsonderzoek bij mensen te verrichten. De commissie was van mening dat de resultaten uit onderzoek bij vrijwilligers relevanter waren dan die uit een 28 dagen-toxiciteitstest met ratten. Een van de overwegingen van de commissie was dat het vetzuurmetabolisme van rat en mens aanzienlijk van elkaar verschillen.

4.5.2 Marktmonitoring

Marktmonitoring is gemakkelijker te realiseren voor specifiek bio-actieve ingrediënten dan voor genetisch gemodificeerde gewassen. Bij bio-actieve ingrediënten kan gericht worden gekeken naar de te verwachten effecten. Tevens kan gemakkelijker worden onderzocht of de door de producent geschatte inneming klopt, omdat het voedingsmiddel met een bio-actief ingrediënt beter herkenbaar is voor de consument. Fabrikanten van specifiek bio-actieve ingrediënten zullen marktmonitoring vooral willen gebruiken om de effectiviteit van het product aan te tonen. Een marktmonitoring zal daarom vaak gericht zijn op een combinatie van het meten van effectiviteit en van veiligheid.

Actieve monitoring, direct volgend uit de pre-markt veiligheidsanalyse moet worden overwogen als sprake is van de volgende omstandigheden: het nieuwe voedingsmiddel bevat een specifiek bio-actieve stof die een fysiologisch effect heeft, verdergaand dan het effect van een macronutriënt én er treedt een neveneffect op in mensen en/of proefdieren bij een inneming die dicht bij de reële inneming van de consument ligt én het eerst optredende neveneffect kan worden gezien als nadelig voor de gezondheid voor tenminste een deel van de populatie.

Door het bij voorkeur consumeren van voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve ingrediënten kan een verschuiving in de voedingsgewoonten van de consument optreden. Dit zou ook in de voedselconsumptiepeiling naar voren moeten komen. Specifiek bio-actieve ingrediënten worden nu echter in zeer beperkte mate meegenomen in de voedselconsumptiepeiling.

Interessante voorbeelden van voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten zijn de smeerbare vetten met fytosterolesters en fytostanolesters en yoghurt met fytostanolesters. De stoffen verminderen de cholesterolopname, waardoor het LDL-cholesterolgehalte in het bloed daalt. In klinisch pre-markt onderzoek is aangetoond dat door deze stoffen een verlaging van het β -caroteengehalte in het bloed optreedt vanaf doseringen die te verwachten zijn bij een realistische consumptie (SCF00, Lic02). Bij de toelating van fytosterolesters is door het Europese Wetenschappelijke Comité voor de menselijke voeding de voorwaarde gesteld dat marktmonitoring moet worden uitgevoerd, omdat het belangrijk is de inneming van de producten te volgen en eventuele effecten vast te stellen.

Voor de fytostanolen, die al voordat de Novel Food verordening van toepassing werd op de markt waren in Finland, is bij introductie van een nieuw product (yoghurt) op de Nederlandse markt door de Commissie VNV verzocht om aanvullend monitoringsonderzoek. Consumptie van voldoende fytosterolen of fytostanolen leidt tot cholesterolverlaging. Consumptie van bio-actieve ingrediënten resulteert vaak in meer dan één fysiologisch effect. Zo kan er bij de geadviseerde consumptie fytosterolen/fitostanolen een verlaging optreden in bepaalde vetoplosbare pro-vitaminen, carotenoiden genaamd (met name β -caroteen, een pro-vitamine A). De verlaging is echter beperkt en lijkt geen nadelig effect voor de gezondheid met zich mee te brengen. Naar aanleiding van dit effect is wel de hoeveelheid fytosterolen of fytostanolen in broodsmeersels beperkt. Daarnaast zijn de cholesterolverlagende voedingsmiddelen ontwikkeld voor een bepaalde doelgroep. Het is niet de bedoeling dat personen die geen baat hebben bij cholesterolverlaging, deze producten consumeren. Dit geldt met name voor personen die wel nadeel kunnen ondervinden van een daling van concentraties van vetoplosbare vitaminen in hun bloed, zoals kinderen en zwangere vrouwen. Het monitoringsonderzoek moest informatie leveren over de inneming van fytosterolen en fytostanolen in de dagelijkse praktijk en een schatting geven van de mate waarin het product de beoogde doelgroep bereikt.

In Finland is een uitgebreide marktmonitoring gedaan voor fytostanolen in smeerbare vetten. Het betreft een samenvoeging van twintig verschillende onderzoeken waarin is gekeken naar het profiel van de gebruiker en naar ziekenhuisopnamen, hoofdpijn en darmklachten. Helaas zijn de gehalten van carotenoiden in het bloed niet onderzocht. Er zijn geen onverwachte medisch relevante effecten gezien.

Toekomst

5.1 Categorieën van nieuwe voedingsmiddelen

5.1.1 *Exotische nieuwe voedingsmiddelen*

De Commissie VNV verwacht voor de komende jaren een in omvang beperkte, maar gestage stroom van producten die reeds elders op de wereld worden geconsumeerd, met name van tropische groenten en fruit.

5.1.2 *Voedingsmiddelen uit genetisch gemodificeerde bron*

Tot nu toe heeft de Commissie VNV vrijwel alleen producten bekeken die genetisch zijn gemodificeerd met het oog op verbetering van de teelt. De commissie voorziet in de nabije toekomst ook aanvragen voor gewassen die combinaties van eigenschappen bevatten, zoals weerstand tegen insecten én herbicidentolerantie. Een voorbeeld van een product waar bewust in de samenstelling van het eindproduct veranderingen zijn aangebracht, is de sojaboon met een verhoogd oliezuurgehalte. Het is te verwachten dat meer van dergelijke producten ontwikkeld zullen worden. Ook dieren worden genetisch gemodificeerd. Er zijn al proeven gaande met zalm en met varkens.

Een voorbeeld van een product dat niet direct van belang is voor Nederland, maar dat aangeeft welke ontwikkelingen gaande zijn, is genetisch gemodificeerde rijst met een verhoogd caroteengehalte (*golden rice*). Sommige mensen zijn ervan overtuigd dat dit

een gezondheidsprobleem in een aantal landen kan reduceren, maar er zijn nog veel onzekerheden. Er is namelijk niet bekend of langdurig gebruik van dit product ook daadwerkelijk tot een verbetering van de vitamine A status zal leiden. In een aantal landen heeft men, vanwege de potentiële gezondheidswinst, besloten de rijst toe te staan en af te wachten wat de gevolgen zijn.

5.1.3 *Voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten*

Er zullen meer voedingsmiddelen met bio-actieve ingrediënten op de markt komen. Veel producenten zullen zich gaan richten op producten voor de ouder wordende mens, die bijvoorbeeld het concentratievermogen verbeteren. Ook producten die effect hebben op het immuunsysteem staan in de belangstelling. De voedingsmiddelenindustrie is daarnaast geïnteresseerd in het ontwikkelen van voedingsmiddelen die beschermen tegen de effecten van vrije radicalen en daarmee mogelijk het risico op kanker verkleinen, voedingsmiddelen die een of meer risicofactoren voor hart- en vaatziekten verlagen en producten die de darmfysiologie beïnvloeden (Dip99). In de nabije toekomst verwacht de commissie aanvragen voor toelating van producten verrijkt met carotenoiden en isoflavonen, waaronder fyto-oestrogenen.

5.2 **Procedures**

De Europese regelgeving op het gebied van de nieuwe voedingsmiddelen is in beweging. De Novel Food Verordening wordt herzien. Er is een voorstel voor een aparte verordening voor genetisch gemodificeerd voedsel en veevoer. Ook is er een voorstel voor verdergaande traceerbaarheid en etikettering. De Europese milieu-toelatingsprocedure is al aangescherpt (EC01).

In Nederland is sprake van ontwikkeling van een integraal ethisch toetsingskader voor genetisch gemodificeerde planten en dieren door de COGEM. Voor de voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten komt er naast de veiligheidstoets misschien een werkzaamheidstoets. De minister van VWS heeft de Gezondheidsraad gevraagd deze mogelijkheid te verkennen en eventueel wetenschappelijke beoordelingscriteria op te stellen.

Het uitgangspunt bij alle regelgeving blijft de beoordeling van de veiligheid van individuele nieuwe voedingsmiddelen vóór markttoelating. Zijn er hiaten in het veiligheidsdossier dan volgt er géén toelating.

5.3 Beoordelingssystematiek

5.3.1 *Pre-marktbeoordeling en marktmonitoring*

De commissie merkt op dat de pre-marktbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen veel verder is uitgewerkt dan de monitoring van op de markt aanwezige producten. In de EG-aanbeveling (97/618/EG) wordt enkele malen aan marktmonitoring gerefereerd als waardevolle optie bij de veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen, maar de aanbeveling bevat geen concrete richtlijnen voor de uitvoering hiervan. Met behulp van marktmonitoring kan de consumptie van voedingsmiddelen worden geanalyseerd zoals deze in de realiteit plaatsvindt. Gegevens over de werkelijke consumptie zijn namelijk van belang als er een voorbehoud is gemaakt in het pre-marktonderzoek naar de hoogte van de consumptie, of naar de consumptie door bepaalde groepen. Marktmonitoring biedt daarnaast de mogelijkheid gevolgen van consumptie te bestuderen in een grote groep mensen die representatief is voor de gehele bevolking. Het maakt onderzoek mogelijk naar langduriger gebruik, zeldzame effecten en veranderingen in het consumptiepatroon door nieuwe voedingsmiddelen.

De commissie stelt een voedingsmonitoringssysteem voor met vier zwaartepunten.

Het eerste zwaartepunt is een door de overheid gefaciliteerde klachtenlijn voor alle consumentenklachten die te maken hebben met gezondheid en voedingsmiddelen. Hiermee kunnen onverhoopte neveneffecten van een product worden opgespoord die voldoende snel volgen op consumptie en die opvallen, zoals voedselallergie. Hierbij is een geprotocolleerde opzet en uitwerking noodzakelijk. Dit monitoringssysteem zal geen causale verbanden aantonen. Wel kan het hypothesegenererend werken, dus signalen genereren van mogelijke gezondheidsproblemen en leiden tot gericht vervolgonderzoek.

Het tweede zwaartepunt in het voedselmonitoringssysteem is een continue monitoring van innamegegevens van voedingsmiddelen door overheid en industrie samen. Voorwaarde daarbij is dat een gedetailleerde vertaling van individuele producten naar ingrediënten mogelijk is, bij voedingsmiddelen of –ingrediënten van genetisch gemodificeerde bron tot op het moleculair-biologische niveau.

Derde zwaartepunt zijn de lange termijn epidemiologische prospectieve cohortonderzoeken naar de relatie tussen chronische ziekten en voeding. Voorbeelden hiervan zijn de Nederlandse cohort studie naar voeding en kanker (NLCS) van TNO, de monitoring van risicofactoren en gezondheid in Nederland (MORGEN) van het RIVM, het epidemiologisch preventief onderzoek Zoetermeer (EPOZ), en het bevolkingsonderzoek

Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen (ERGO) van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Op basis hiervan zal echter zelden een relatie gelegd kunnen worden tussen een concreet voedingsmiddel en een gezondheidseffect.

Vierde zwaartepunt is een actieve marktmonitoring voor nieuwe voedingsmiddelen met bio-actieve ingrediënten door bedrijven, om de vooronderstelde –veilige- inneming door de doelgroep te controleren.

De maatschappelijke vraag naar marktmonitoring is dus aanwezig (bijvoorbeeld bij voedingsmiddelen van genetisch gemodificeerde oorsprong), maar de commissie is er niet zeker van of er een wetenschappelijk verantwoorde opzet mogelijk is. Dat wil zeggen dat het systeem niet teveel vals positieve of vals negatieve signalen mag opleveren. Dit kan met een grootschalige en meerjarige proef worden onderzocht.

5.3.2 *Exotische nieuwe voedingsmiddelen*

Ook in de toekomst zal voor deze categorie nieuwe voedingsmiddelen vaak wel een geschiedenis van gebruik bestaan, maar geen gedocumenteerde geschiedenis van veilig gebruik (zie paragraaf 2.5). De basis voor de veiligheidsbeoordeling blijft het dossier zoals dat is beschreven in hoofdstuk 2. Via het voedingsmonitoringssysteem zal een gevoelige subgroep die er niet uitkomt in de pre-marktbeoordeling snel geïdentificeerd worden.

5.3.3 *Voedingsmiddelen uit genetisch gemodificeerde bron*

De Commissie VNV volgt de wetenschappelijke ontwikkelingen op genomics gebied met grote belangstelling. Als technieken zoals transcriptomics, proteomics en metabolomics verder ontwikkeld zijn, kunnen ze dienen als vervanging van een deel van de moleculair-biologische en samenstellingsanalyses en de proefdierexperimenten die nu onderdeel zijn van het veiligheidsdossier. Dit zal kosten, tijd en proefdieren kunnen sparen. Een ander voordeel is dat er meerdere genproducten in één keer kunnen worden geanalyseerd in de vergelijking van de gemodificeerde plant met de conventionele tegenhanger.

Een andere goede ontwikkeling is dat er over het genoom van economisch belangrijke gewassen meer basisinformatie beschikbaar komt, waardoor betere voorspellingen mogelijk zijn over de eventuele effecten van de plaats van de insertie van nieuw DNA. Deze kennis kan door producenten mogelijk ook worden gebruikt om veel gericht nieuw DNA te inserteren of om specifiek bepaalde transformanten te selecteren.

In de Europese voorstellen voor de nieuwe verordening voor genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen wordt besproken hoe deze kunnen worden getraceerd in de voedselketen. Dit dient ter controle van de etikettering als waarborg voor de keuzevrijheid van de consument. Uit voedselveiligheidsoverwegingen is traceerbaarheid nuttig voor monitoring. Op dit moment wordt bij een voedselincident waarbij de volksgezondheid in het geding kan zijn bekeken in welke producten het betreffende ingrediënt aanwezig is. Dat proces kan versneld worden door een database paraat te hebben, met daarin een overzicht van alle eindproducten met hun specifieke genetisch gemodificeerde ingrediënt. Als er een up-to-date database beschikbaar is, is direct duidelijk of bij bijvoorbeeld een cluster van allergene klachten dat samenhangt met bepaalde voedingsmiddelen, consumenten nieuwe typen eiwitten hebben geconsumeerd.

Tot nu toe is er echter geen systematisch overzicht van specifieke ingrediënten van genetisch gemodificeerde oorsprong en hun toepassingen in consumentenproducten. Het is onduidelijk of in het geval van incidenten, zoals in de Verenigde Staten met de Starlink maïs, de industrie deze informatie snel beschikbaar kan maken. Als het Europese etiketteringsvoorstel doorgang vindt zullen voor de handhaving alle genetisch gemodificeerde gewassen getraceerd moeten kunnen worden, vanaf het veld tot in het eindproduct.

5.3.4 *Voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten*

Het ligt in de lijn van de verwachting dat bij nieuwe voedingsmiddelen met specifiek bio-actieve componenten meer chronisch proefdieronderzoek nodig zal zijn en meer op veiligheid gericht onderzoek bij mensen. Naast de pre-markt veiligheidsbeoordeling is bij deze categorie nieuwe voedingsmiddelen ook marktmonitoring reeds toegepast. De producent dient het eigen product te monitoren om te controleren of het vooronderstelde veilige consumptiepatroon ook werkelijkheid wordt. De overheid zal bij voortgaande verbreding van het productassortiment met dezelfde bio-actieve stof willen controleren of er geen overschrijding van de veilige inneming optreedt.

Bij de producten waarvoor actieve marktmonitoring moet worden uitgevoerd, ligt de consumptie waarbij het gewenste effect optreedt vrij dicht bij het innameniveau waarop ook andere, negatieve effecten gaan meewegen. Als er een betrouwbare dosis-effectrelatie beschikbaar is voor het eerst optredende neveneffect vanuit het pre-markt veiligheidsonderzoek, kan volstaan worden met analyse van inneming. In eerste instantie kan dit voor veel voedingsmiddelen worden uitgevoerd met behulp van aankooppanels. Geven de resultaten aanleiding voor meer onderzoek, dan kan een gedetailleerder beeld van inneming worden geschetst met behulp van een methode gebaseerd op navraag, of gebaseerd op het bijhouden van consumptie in een dagboek. Als het effect

van een nieuw voedingsmiddel op de gezondheid wordt bepaald door de context waarin het nieuwe voedingsmiddel wordt geconsumeerd en het mogelijk is dat er een negatief effect optreedt, afhankelijk van de context, dan kan besloten worden om het effect direct in de populatie te meten aan bepaalde parameters. Het is echter zeer onwaarschijnlijk dat tot dit onderzoek besloten wordt want als er onduidelijkheid bestaat over het optreden van een neveneffect en de ernst, wordt in de pre-markt analyse doorgaans besloten het product niet toe te laten op de markt. Wordt er geen nadelig effect verwacht in een brede consumptierange, dan wordt er geen actieve marktmonitoring gevraagd.

Literatuur

-
- Ama02 Amacher DE. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Human & Exp Tox* 2002; 21: 253-62.
- CA02 Codex Alimentarius. Report of the third session of the Codex ad hoc intergovernmental task force on foods derived from biotechnology. Alinorm 03/343. Codex Alimentarius Commission, Geneva 2002.
- Dip99 ILSI: Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, e.a. Scientific Concepts of functional food in Europe: consensus document. *B J Nutr* 1999; 81: suppl 1.
- EG00 Witboek over Voedselveiligheid. COM (1999) 719 def., 12 januari 2000.
- EG01 Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad. *Pulicatieblad van de Europese Gemeenschappen* 2001; L106: 1-38.
- EG97 Verordening (EG) nr 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten. *Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen* 1997; L43: 1-6.
- EG97a Aanbeveling 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 voedselingrediënten 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 1997; L253: 1-36.
- FAO96 Biotechnology and Food Safety. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Rome, FAO 1996.
- FAO01 Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. Rome, FAO 2001.
-

- GR92 Commissie Toxicologische aspecten van biotechnologisch bereide producten. Productveiligheid bij nieuwe biotechnologie. Den Haag, Gezondheidsraad 1992, publicatie nummer 1992/03.
- Hel95 Hellenäs KE, Branzell C, Johnsson H, e.a. High levels of glycoalkaloids in the established Swedish potato variety "Magnum Bonum". *J Sci Food Agric* 1995; 23: 520-23.
- Kui01 Kuiper HA, Kleter GA, Noteborn HPJM, Kok EJ. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant J* 2001; 27(6): 503-28.
- Lic02 Lichtenstein, AH. Plant sterols and blood lipid levels. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 147-52.
- Löw94 Löwik MRH, Brussaard JH, Hulshof KFAM, e.a. Adequacy of the diet in the Netherlands in 1987-1988 (Dutch Nutrition Surveillance System). *Int J Food Sci Nutr* 1994; 45(Suppl. 1): S1-S62.
- Löw97 Löwik MRH, Hulshof KFAM, Heyden LJM van der, e.a. Changes in the diet in the Netherlands: 1987-1988 to 1992 (Dutch Nutrition Surveillance System), *Int J Food Sci Nutr* 1997.
- Meij97 Meijer GW, Weststrate JA. Interesterification of fats in margarine; effect on blood lipids, blood enzymes, and hemostasis parameters. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 527-534.
- NEVO01 Nederlands Voedingsstoffenbestand 2001. Stichting NEVO. Den Haag, Voedingscentrum 2001.
- OECD93 Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology. Concepts and principles. Parijs, OECD 1993.
- OECD96 OECD Workshop on Food Safety Evaluation. Paris, OECD 1996.
- OECD98 Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. Parijs, OECD 1998.
- OECD98a Guideline for the testing of chemicals. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. Parijs, OECD 1998.
- OECD00 Report of the task force for the safety of novel foods and feeds. Parijs, OECD 2000.
- OECD02 Consensus document on compositional considerations for new varieties of maize (zea mays): key food and feed nutrients, anti-nutrients and secondary plant metabolites. Parijs, OECD 2002.
- SCF99 Opinion concerning the scientific basis for determining whether food products, derived from genetically modified maize, could be included in a list of food products which do not require labelling because they do not contain (detectable) traces of DNA or protein. Brussel, Scientific Committee on Food of the EU, 1999.
- SCF00 Opinion of the Scientific Committee on Food on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads. Brussel, Scientific Committee on Food of the EU, 2000.
- SSC99 Opinion of the Scientific Steering Committee on microbial resistance, Brussel, Scientific Steering Committee of the EU, 1999.
- Tay01 Taylor SL, Hefle SL. Will genetically modified foods be allergenic? *J Allergy Clin Immunol* 2001 May;107(5): 765-71.
- TK00 Beleidsnota Biotechnologie. Ministers van VROM, EZ, VWS, LNV en OCW. Den Haag, Tweede Kamer der Staten Generaal 2000; 27428 nr 1.
- Tru90 Trumble JT, Dercks W, Puiros CF, e.a. Host plant resistance and linear furanocoumarine content of *Apium* accessions. *J Econ Entomol* 1990; 83: 519-25.
- USDA02 Continuing surveys of food intakes by individuals, 89-92CSFII. United States Department of Agriculture.
-

- VR93 Commissie Biotechnologie. Advies inzake Biotechnologie. Den Haag, Voedingsraad 1993, publicatie nummer 707.
- WHO91 Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Geneva, WHO 1991.
- WHO00 Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology. Geneva, WHO 2000.
- Win01 Windels, P, Taverniers I, Depicker A, e.a. Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur Food Res Technol 2001; 213: 107-112.
- Zit70 Zitnak A, Johnston GR. Glycoalkaloid content of B5141-6 potatoes. Am Potato J 1970; 47: 256-60.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Uitgebrachte adviezen VNV

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 18 augustus 1999 schreef de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GZB/VVB 993428):

Sinds mei 1997 is in de Europese Unie de Verordening (EG) 258/97 van kracht inzake nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Daarmee werd de veiligheidsbeoordeling onderdeel van een communautaire procedure.

Met u is reeds de mogelijkheid besproken de beoordeling door de Gezondheidsraad te laten uitvoeren. Ik verzoek u dan ook mede namens de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, in deze eerste fase van uitvoering van de Europese Verordening (EG) 258/97 gedurende een aantal jaren, de veiligheidsbeoordeling gestalte te geven. Voor het onderbrengen bij de Gezondheidsraad pleit het experimentele karakter dat de beoordeling de eerste jaren zal hebben. Dit experimentele karakter komt voort uit het feit dat het een nieuw soort beoordeling betreft van deels nieuwe categorieën van voedingsmiddelen of voedsel ingrediënten. Het is namelijk een veiligheidsbeoordeling vóór het op de markt brengen van met name voedingsmiddelen van een genetisch gemodificeerde oorsprong en zogenaamd functional foods (nutriceutica). Daarnaast ga ik ervan uit dat de onafhankelijke wetenschappelijke advisering door de Gezondheidsraad het vertrouwen van de Europese Commissie en de andere lidstaten in het Nederlandse oordeel nog versterkt.

Mijn beleid is erop gericht een zo groot mogelijke openheid en transparantie te realiseren van de gevolgde procedure en de beoordeling om de consument vertrouwen te geven in de veiligheid van de nieuwe voedingsmiddelen. Ik verzoek de Gezondheidsraad hieraan bij te dragen door bijvoorbeeld inzage te geven in de dossiers waarvoor een aanvraag wordt ingediend, waarbij uiteraard bedrijfsvertrouwelijke gegevens worden beschermd en door de criteria, waarop de veiligheid zal worden beoordeeld, te publiceren.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- prof. dr LM Schoonhoven, *voorzitter*
emeritus hoogleraar entomologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - prof. dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
hoogleraar dermatologie/allergologie; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
 - dr ir MMC Gielkens (en dr B Loos), *adviseur*
COGEM-VROM
 - ir EJ Kok
toxicoloog; RIKILT, Wageningen
 - dr CF van Kreijl
moleculair-bioloog; RIVM, Bilthoven
 - prof. dr P van der Laan
wiskundige, natuurkundige, Statisticus, TU Eindhoven
 - dr F Nagengast
gastro-enteroloog; Academisch Ziekenhuis Nijmegen
 - dr ir JMA van Raaij
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - prof. dr ir G Schaafsma
Voedingskundige, TNO-voeding
 - prof. dr EG Schouten
hoogleraar epidemiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - dr GJA Speijers
toxicoloog; RIVM, Bilthoven
-

- prof. dr WJ Stiekema
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- ir R Top, *adviseur*
Ministerie van VWS; Den Haag
- prof. dr WM de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- dr RA Woutersen
Toxicoloog-patholoog, TNO-voeding
- dr JAG van de Wiel, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr ir M Rutgers, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr CMA van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Administratieve ondersteuning: C Nederpelt-Brussee en RA Aksel; Gezondheidsraad, Den Haag.

Layout: J van Kan; Gezondheidsraad, Den Haag.

Uitgebrachte adviezen VNV

1999/01VNV	Herbicide resistente maïs (GA-21)
1999/02VNV	Oliezuurverrijkte soja (260-05)
1999/03VNV	Fracties van graanzemelen
1999/04VNV	Bacterieel dextraan
1999/05VNV	Fytostanolesters
1999/06VNV	Lemna minor Horst 1
2000/01VNV	Salatrim
2000/02VNV	Bt11-maïs (pZO1502)
2000/03VNV	Herbicide-resistente soja (GTS 40-3-2)
2000/04VNV	Gecoaguleerd aardappeliwit en –hydrolysaten
2000/05VNV	Trehalose
2001/01VNV	Fytosterolen
2001/02VNV	Genotoxiciteit van fytosterol(esters)
2001/03VNV	Nonisap
2001/04VNV	Fytosterolen (2)
2002/01VNV	Maïskiemolie met fytosterolen en vitamine E
2002/02VNV	Raapzaadolie met fytosterolen en vitamine E
2002/03VNV	Docosahexaeenzuurrijke olie
2002/04VNV	Herbicide-tolerante maïs (NK603)

Dossiers in behandeling in Nederland

Herbicidetolerante suikerbiet, eerste beoordeling
Maïskruising MON810xGA21, eerste beoordeling
Maïskruising T25xMON810, eerste beoordeling
Insectenresistente maïs, eerste beoordeling
Herbicidetolerante maïs, eerste beoordeling
Diglyceride-olie, eerste beoordeling.
Cetylmyristoleaatpreparaat, eerste beoordeling
DHA-rijke olie, tweede beoordeling
Jodiumrijke eieren, tweede beoordeling

In Europa toegelaten producten onder de novel foods verordening

Fosfolipiden uit eierdooier
Smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytosterolesters
Dextraanbereiding geproduceerd door *Leuconostoc mesenteroides* als nieuw voedings-
ingrediënt in bakkerijproducten
Trehalose
Hoge druk vruchtenbereidingen
Gecoaguleerd aardappelwit en hydrolysaten

In Europa niet toegelaten producten onder de novel foods verordening

Stevia rebaudiana Bertoni: planten en gedroogde bladeren
Nangainoten (*Canarium indicum* L.)

Safety assessment of novel foods

Letter to the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport

On October 10, 2002, professor dr JGAJ Hautvast, Vice-President of the Health Council of the Netherlands wrote as follows to the Minister of Health, Welfare and Sport:

Herewith I present you the advisory report 'Safety assessment of novel foods' that is prepared in response to your predecessor's request for advice regarding the safety of novel foods and novel food ingredients, also made on behalf of the Minister of Agriculture, Nature Management and Fisheries.

The precautionary principle is the fundament of the science based pre market safety assessment of novel exotic foods, foods from genetically modified crops and foods with specific bioactive components. This pre market safety assessment was started in 1997. There is no detailed protocol for the safety assessment but there is a European guidance document and within that framework a case by case and step by step approach is followed. This makes a multidisciplinary committee of scientific experts a necessity.

From 1999 the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods of the Health Council has executed the assessment of concrete dossiers. Based on this experience the committee formulates the dossier requirements based on the current scientific knowledge and hence it becomes clear how the scientific expert judgement is accomplished. It is also mentioned how these advisory reports play a role in the European decision-making process.

Assessment of concrete dossiers as well as advice on more general guidelines will probably be needed even more in the near future. There is a tendency to assess both safety and efficacy of 'old' foods with a health claim. Also the second generation of genetically modified foods will be developed. There is a lasting demand for transparency and openness about food safety and food surveillance.

This advisory report is formulated by the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods of the Health Council of the Netherlands. It has been reviewed by the Standing Committee on Food and the Standing Committee on Health and Environment of the Health Council. This advisory report is also presented to the Minister of Agriculture, Nature Management and Fisheries.

Signed

Professor dr JGAJ Hautvast

Safety assessment of novel foods

to:

the minister of Health, Welfare and Sport

the minister of Agriculture, Nature management & Fisheries

No. 2002/05VNV, The Hague, 10 October 2002

The Health Council of the Netherlands, established in 1902, is an independent scientific advisory body. Its remit is “to advise the government and Parliament on the current level of knowledge with respect to public health issues” (Section 21, Health Act).

The Health Council receives most requests for advice from the Ministers of Health, Welfare & Sport, Housing, Spatial Planning & the Environment, Social Affairs & Employment, and Agriculture, Nature management & Fisheries. The Council can publish advisory reports on its own initiative. It usually does this in order to ask attention for developments or trends that are thought to be relevant to government policy.

Most Health Council reports are prepared by multidisciplinary committees of Dutch or, sometimes, foreign experts, appointed in a personal capacity. The reports are available to the public.

This report can be downloaded from www.healthcouncil.nl

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Safety assessment of novel foods. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/05VNV.

all rights reserved

ISBN: 90-5549-450-X

Contents

Executive summary *69*

- 1 Introduction *75*
 - 1.1 Precaution and novel foods *75*
 - 1.2 Request for advice and Committee *75*
 - 1.3 Categories of novel foods *16*
 - 1.4 Procedure for market introduction *18*
 - 1.5 Assessment system *18*
-

- 2 Exotic novel foods *81*
 - 2.1 Introduction *81*
 - 2.2 Nutritional and compositional studies *81*
 - 2.3 Consumption study *22*
 - 2.4 Toxicological studies *22*
 - 2.5 Human studies *83*
-

- 3 Foods that result from genetic modification *85*
 - 3.1 Introduction *85*
 - 3.2 Traditional improvement and modern biotechnology *85*
 - 3.3 Nutritional and compositional studies *26*
 - 3.4 Consumption study *28*
 - 3.5 Molecular biology studies *28*
-

3.6	Update old dossiers	91
3.7	Toxicological studies	32
3.8	Human studies	93
3.9	Other assessments	93
<hr/>		
4	Foods with specific bio-active components	95
4.1	Introduction	95
4.2	Nutritional and compositional studies	36
4.3	Consumption study	97
4.4	Toxicological studies	97
4.5	Human studies	38
<hr/>		
5	Future	101
5.1	Categories of novel foods	101
5.2	Procedures	42
5.3	Assessment system	103
<hr/>		
	Literature	107
<hr/>		
	Annexes	111
A	The request for advice	113
B	The committee	115
C	Published VNV advisory reports	117

Executive summary

Aim of the advisory report

Since 1997, the manufacturers of novel foods have been required to submit a complete safety dossier before they are allowed to launch these products onto the market. This pre-market safety assessment is an expression of the principle precautionary, a major cornerstone of European food safety policy.

The everyday practice of safety assessments shows that there are three types of novel foods. Firstly there are exotic novel foods which are already being consumed elsewhere in the world, then there are foods that are derived from a genetically modified source, and finally there are foods (also referred to as functional foods) which include specific bio-active ingredients.

The Health Council Committee on Safety Assessment of Novel Foods (Committee VNV) assesses on the basis of the current scientific knowledge, whether the data supplied by the manufacturer are complete and accurate, and whether it concurs with the manufacturer's conclusions. The Committee drafts a report of its findings, which it then submits to the Minister of Public Health, Welfare and Sports and the Minister of Agriculture, Nature and Fisheries. For those assessing the safety of novel foods, there is no protocol setting out exactly which studies must be conducted and how their results should be interpreted. It has been decided that a case by case, step by step approach should be adopted.

In producing this report, the Committee's aim is to clarify the requirements which dossiers must meet and the means by which an expert scientific opinion on the safety of novel foods is reached.

Study methods

The assessment involves five types of studies. These correspond to the disciplines of analytical chemistry, nutrition, molecular biology, toxicology and epidemiology. The results of the various types of studies are integrated into a well-considered final opinion. The conclusion that a product is safe is based on the proven absence of all adverse characteristics that are detectable by means of current scientific knowledge, and on the extent to which the product corresponds to well-known, 'traditional' foods which are seen as safe.

Exotic novel foods

In the case of exotic novel foods, the initial checks cover aspects such as composition, amount of intake, possible interactions, hygienic aspects related to the method of production, reproducibility of the production process and the presence of contaminants. The evaluation of toxicological aspects almost always requires the use of subchronic studies in rats, and certainly a base set of *in vitro* genotoxicity tests.

Foods from genetically modified sources

Foods from genetically modified sources represent a distinct category of novel foods, since biomolecular characterisation (in addition to the usual nutritional and toxicological data) is of major importance when assessing safety. A major step in the safety assessment procedure is the comparison of a new genetically modified crop with the conventional parental line. The intended differences (as well as any unintended ones) are traced and interpreted in terms of the product's safety for consumers.

In carrying out a safety assessment, the VNV Committee bases its selection of macronutrients and micronutrients on the Netherlands Nutrient Databank. This primarily concerns substances of nutritional importance, whereby a substantial proportion of the recommended daily dietary allowance of such substances is provided by the crop in question. Each crop is of course investigated for the presence of well-known anti-nutrients and toxins. With regard to secondary plant substances, those substances are selected that are of importance when comparing the genetically modified crop to the conventional crop, since they are characteristic of given metabolic routes in that crop. The manufacturer must make an estimate of the consumer's total

exposure to the new protein. The estimated level of exposure is compared against data from acute toxicity tests on the protein and on subchronic experimental animal studies using the whole soy grain or maize grain.

Molecular biology techniques can be used to identify the differences between the DNA of the transgenic plant and that of the conventional line. The data of fundamental importance here is the base sequence of the newly inserted DNA and that of the flanking DNA in the transgenic plant. Furthermore, the way in which the transformation was carried out is also of importance, as is the expression of the new genes and whether their integration into the genome can be anticipated to have effects on the plant's original genes. In addition, molecular biology techniques are used to demonstrate that the new DNA maintains a stable presence through succeeding generations. In the genetically modified plant, the new protein that provides the novel and desirable property in question (such as herbicide tolerance or protection against damage by insects) is tested for allergenic characteristics using an experimental animal study for acute toxicity.

The Committee has introduced a new requirement since it became clear that the molecular biology data and the compositional analysis do not provide a complete picture of the genetically modified crop. This new requirement is for a subchronic study in rats, in accordance with the OECD 408 protocol. The Committee considers for this generation of genetically modified foods the entire package of molecular biology, compositional, nutritional and toxicological studies as it is now formulated a sufficiently good basis for them to reach an opinion on whether the product is safe for consumers.

Specific bio-active ingredients

The safety of products containing specific bio-active ingredients is assessed using a combination of nutritional, toxicological and epidemiological studies. In addition, as with exotic novel foods, it is essential that the production process be reproducible and hygienic, and that no contaminants are introduced. One of the VNV Committee's concerns is that the addition of a specific bio-active ingredient to a wide range of foods may result in overdose or accumulation. Estimates of consumption are extremely important as ever more products containing specific bio-active substances are being placed on the market.

The Committee generally requires the results of subchronic studies (90 days) in rats and an *in vitro* test for genetic toxicity. The toxicological end points that the VNV Committee has selected for its assessment are dependent on the nature of the ingredient

that is being assessed. The results of studies on healthy volunteers are of great value when assessing the safety of food containing a novel bio-active ingredient. The type of biomarkers selected is a matter of great importance in this regard. Some nutritional studies or efficacy studies into fatty acids analyse a limited set of parameters, such as the levels of triglycerides and cholesterol in the blood. At the very least, however, safety studies should also include the general haematological and clinical chemistry parameters. Better yet are biomarkers capable of highlighting, at an early stage, changes that can have adverse effects on health.

Market monitoring

It is easier to implement market monitoring for specific bio-active ingredients than for foods from a genetically modified source. This is because, with bio-active ingredients, it is possible to focus more closely on the anticipated effects. Also, it is more easy to determine whether the manufacturer's intake-level estimates are correct. The manufacturers of specific bio-active ingredients will be particularly keen to use market monitoring to demonstrate the product's effectiveness. For this reason, market monitoring will often be a combination of effectiveness measuring and safety. Active monitoring, following directly on from the pre-market safety analysis, is required if the novel food contains a specific bio-active substance that has a physiological effect exceeding that of a macronutrient. It is also required where an intake that is close to the realistic intake produces a side effect in humans and/or animals. Finally, monitoring of this kind is required where the first-occurring side effect can be considered as damaging to the health of at least a part of the population.

Projected future developments

The VNV Committee expects that, during the next few years, there will be applications specifically on behalf of tropical vegetables and fruit, as well as for more complex genetically modified foods and animals with added value for farmers and especially for consumers. Other applications will be made for foods with specific bio-active components which produce mild mental effects on the immune system, the hormone balance and the gastrointestinal tract, as well as reducing risk factors associated with cancer and cardiovascular diseases.

The Commission notes that the pre-market assessment for novel foods has been worked out in much greater detail than the monitoring of products that have already been placed on the market. Commission Recommendation 97/618/EC makes several references to market monitoring as a valuable option in the safety assessment of novel

foods. However, this recommendation contains no guidelines on how this approach should be implemented. Market monitoring can be used to analyse the consumption of foods in a real situation.

The Committee proposes the use of a food surveillance system with four pivotal points. The first such point would be a government-supported complaints line for all consumer complaints associated with health and foods. This would enable any side effects produced by a product to be traced, provided that they arise soon after consumption and that they attract attention. One such example is food allergies. The second pivotal point in the food monitoring system is a continual monitoring of consumption data. A precondition here is that this must facilitate a detailed breakdown of data on individual products into information on their ingredients (down to the molecular biology level, in the case of genetically modified foods). The third pivotal point is long-term epidemiological, prospective, cohort studies into the relationship between chronic diseases and diet. The fourth pivotal point is an active market monitoring programme, carried out by companies, for novel foods that contain bio-active ingredients. The aim here is to check the accuracy of the presumed (safe) intake by the target group.

While there is a social demand for food surveillance monitoring (for example, in the case of foods that result from genetic modification) the Committee is unsure whether it is possible to do this within the framework of a sound scientific design. This means that the system should not generate too many false positive or false negative signals. This can be investigated by means of a large-scale, long-term study.

Conclusion and recommendations

The Committee concluded that, in recent years, the pre-market safety assessment of novel foods has evolved and is now built on a comprehensive and consistent scientific foundation. The input of a multidisciplinary team of independent experts continues to be of importance in this regard, especially when it comes to keeping the dossier requirements up to date and integrating the results of various types of scientific research into a well-considered final opinion.

The Committee formulates a set of points of special interest to work on in the near future in international collaboration with colleagues:

- Evaluation of the existing set of requirements for the safety dossiers of complex genetically modified crops and animals
 - Assessment of the utility of results of genomics techniques for the safety assessment of foods
 - Development of a protocol for experimental animal studies with complex foodstuffs in stead of pure ingredients
-

- Make the concept of history of safe use operational.

Recommendations that are not in the hands of the Committee:

- Research on biomarkers in humans and experimental animals for safety research of different categories of novel foods
- Development and implementation of a monitoring system for health complaints in relation to food stuffs with a protocolled intake and follow up
- Tracing of genetically modified ingredients and bio-active components down to the intake level of the individual consumer
- Uniformize food surveillance in Europe.

Introduction

1.1 Precaution and novel foods

Prior to 1997, foods were not subject to systematic government safety assessments before they entered the European market*. Since May 1997, however, food producers have been required to submit a complete safety dossier before the product in question can be introduced to the market. Once approval has been granted, the product can be placed on any market within the European Union. However, the product is not admitted until the assessing body is fully satisfied that it is safe. This provides greater scope for taking precautions than did the old situation. Then, the government was only able to intervene if there was hard evidence of adverse health effects. In the new situation, for that matter, intervention is still possible even after a product has been placed on the market. The European White Paper on Food Safety, which was published in the year 2000, placed further emphasis on the principle of precaution (EG00). The pre-market safety assessment is just one of the ways in which the principle of precaution has been given some clout, by means of European legislation.

1.2 Request for advice and Committee

In the request for advice from the Minister of Public Health, Welfare and Sports to the President of the Health Council, dated 18 August 1999 (GZB/VVB 993428), she wrote

* For several years, however, the United Kingdom and the Netherlands each had appropriate national regulations.

that her policy was intended to achieve the greatest possible openness and transparency with regard to the assessment procedure for novel foods. She requested that the Health Council should contribute to this by, for instance, permitting the inspection of any safety dossiers that have been submitted (while at the same time ensuring that confidential company information is protected). She also asked the Health Council to publish the safety criteria that are used in the assessment procedure and, in this way, to further elaborate the assessment framework as set out in the European Directive. Appendix A contains the full text of the request for advice.

In February 1999, Prof. JGAJ Hautvast, vice-president of the Health Council, set up the Committee on Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee). The Committee consists of nutritional scientists, toxicologists, epidemiologists, molecular biologists, clinicians and a statistician. Appendix B gives full details of the make-up of the Committee.

During the past three years, the Committee has gained experience in assessing the safety of a wide variety of novel foods. They endeavour to achieve a certain degree of predictability and consistency in the requirements that they impose on dossiers. In this report they have drawn on their experience to indicate, for a variety of product categories, the minimum study data that is required to perform a safety assessment. They also show how the Committee tackles such an assessment. For the purposes of illustration, the Committee has appended some observations to individual dossiers in separate frameworks.

The VNV Committee's recommendations can be directly accessed via the Health Council's website. The information available there shows which dossiers are currently being processed. Dossiers can be inspected on request, at the Health Council's library. The individual members of the Committee give notification whenever they have any interests that might influence them in reaching a opinion on given dossiers. In such instances they take no further part in framing the recommendation.

1.3 Categories of novel foods

Novel foods are foods or food ingredients that, prior to 1997, were not used to any significant extent in the European Community as part of the human diet and which fall into one of six categories (EG97):

- Foods that contain genetically modified organisms within the meaning of Directive 90/220/EEC, or that consist of such organisms
 - Foods and food ingredients that have been produced using genetically modified organisms but which do not contain such organisms
 - Foods and food ingredients with a new, or purposefully modified, primary molecular structure
-

- Foods and food ingredients consisting of, or isolated from, microorganisms, fungi or algae
- Foods and food ingredients consisting of, or isolated from, plants as well as food ingredients that have been isolated from animals, with the exception of foods and food ingredients obtained by traditional augmentation or cultivation methods and which have long been safely used for dietary purposes
- Foods and food ingredients that have been subjected to a little-used production process, where this process brings about changes in the composition or the structure of the food or food ingredients which significantly affect their nutritional value, their metabolism or the amount of undesirable substances that they contain.

This definition and categorisation does not provide sufficient clarity in all cases. Accordingly both the meaning of the term 'significant' and the completeness of the categories continue to be debatable. For example, whole animals are excluded and the description of the exception in the fifth category does not make it clear whether or not safe use outside the EU is admissible. In addition 'long been safely used' is not defined. The Novel Food Regulation is currently under evaluation, and these matters will be improved as part of that process. Some debatable issues, however, remain to be dealt with. For example, a given bio-active substance can be registered as a medicine in one country and as a food in another.

It may also be unclear whether a product is an additive or an ingredient. Food additives, aromas and extraction agents, however, are not novel foods within the meaning of the EU Directive. This is because these products are assessed in a different way. They are directly assessed by the European Commission's Scientific Committee for Human Nutrition.

Nor is it always clear to applicants that novel foods, like all other foods, must comply with European hygiene, contaminant and labelling directives. Certain categories of foods are covered by specific national and European legislation. Some examples are infant formula, medical diets, dietary foods and food supplements. New products for use in these categories also have to meet the guidelines for these specific categories.

Everyday practice in safety assessment shows that there are three types of novel foods. Firstly, there are exotic novel foods. These are often products that are already being consumed elsewhere in the world, outside Europe. With regard to these foods, no major safety problems are anticipated. Accordingly, foods of this type are assessed using either a basic set of data or a well-documented history of safe use. The second type of novel foods are foods derived from genetically modified sources. These make up the first two categories in the summary shown above. The third type are novel foods or

ingredients that have been developed by science or industry itself in order to maintain and improve health. These foods are also known as *functional foods*. Many of these novel foods contain higher concentrations of specific bio-active ingredients that merit special consideration when conducting a safety assessment.

1.4 Procedure for market introduction

Any manufacturer or dealer wishing to introduce a novel food to the market must first submit a safety dossier, in accordance with European Commission recommendations (EG97a). The applicant submits the dossier (which has been compiled in accordance with the guidelines) in the country where the product will first be introduced to the market. The national assessment authority will take over at this point. In the Netherlands, this is the Minister of Health, Welfare and Sport. On behalf of herself and the Minister of Agriculture, Nature and Fisheries, she has requested the Health Council's advice in this matter.

The Health Council Committee on Safety Assessment of Novel Foods makes its assessment on the basis of the current scientific situation, whether the data supplied by the manufacturer are complete and accurate and whether it concurs with the manufacturer's conclusions ('first assessment'). The Council draws up a report of its findings and submits this to the minister. The minister raises the Dutch opinion on a food in consultations at European level, in the Standing Committee on Foodstuffs. All European member states are invited to give an opinion (the so-called second assessment) about the dossier and about the first assessment before the Committee passes judgement. If a dossier raises numerous questions then the European Commission requests advice from the Scientific Committee for Human Nutrition. If there is still no agreement then a decision is taken by the European Council of Ministers.

In the case of a product that is essentially equivalent to another product, a notification of market introduction is sufficient. This means that one of the member states tests the notification, but that the product's introduction to the market can go ahead anyway.

1.5 Assessment system

For those assessing the safety of novel foods, there is no protocol setting out exactly which studies must be conducted and how their results should be interpreted. It has been decided that a case by case, step by step approach should be adopted*. In this connection, the safety assessment of novel foods gives rise to a number of scientific

* This approach is currently being applied in other areas, see 'Toxicology testing: a more efficient approach' Health Council 2001/24.

challenges. The assessment involves five types of study. These correspond to the disciplines of analytical chemistry, nutrition, molecular biology, toxicology and epidemiology. The safety dossier is structured in accordance with the relevant European Commission recommendations (EG97a). The latter cites the following topics:

- I Specification of the novel food (NF)
- II Effects of the production process used on the NF
- III Background information on the organism used as a source for the NF
- IV Effect of the genetic modification on the characteristics of the host organism
- V Genetic stability of the genetically modified organism (GMO) used as a source for the NF
- VI Specificity of expression of the new genetic material
- VII Transfer of genetic material from the GMO
- VIII Ability of the GMO to survive in the human gastrointestinal tract, and to colonise this region of the body
- IX Expected intake and frequency of use of the NF
- X Information on the basis of previous human exposure to the NF or its source
- XI Information on the nutritional value of the NF
- XII Microbiological information on the NF
- XIII Toxicological information on the NF.

These themes are based on reports from various bodies working in the area of novel foods, namely the WHO/FAO (WHO91, FAO96) and the OECD (OECD93, OECD96). The Health Council has also considered this topic in the past (GR92), as has the Food and Nutrition Council (VR93).

Since the publication of the EC recommendations, work has been under way at international level (FAO01, SCF99, SSC99, OECD98, OECD00, WHO00) to make them more explicit and to adapt them to the scientific situation. A draft guideline has been drawn up in the Codex Alimentarius, which is valid throughout the world, for the safety assessment of foods from genetically modified sources (CA02).

The safety dossier is submitted by the applicant. This is why the dossiers are subject to strict quality rules. Studies should have been conducted to generate data for safety assessments. Their design and implementation must comply with sound scientific principles and guidelines, and with Good Laboratory Practice (where applicable). Primary data should be made available to the assessment body upon request. They must have been obtained by scientific methods and analysed using appropriate statistical techniques. The sensitivity of the analytical techniques used must be documented.

The results of the various types of study are integrated into a well-considered final opinion. The conclusion that a product is safe is based on the proven absence of all adverse characteristics that are detectable by means of current scientific knowledge, and on the extent to which the product corresponds to well-known, 'traditional' foods which are seen as safe.

Exotic novel foods

2.1 Introduction

Exotic novel foods are often products that are already being consumed elsewhere in the world, outside Europe. Foods of this type are assessed using either a basic set of data or a well-documented history of safe use. For each type of scientific study, the Committee indicates what data should be contained in the dossier and how it reaches its opinion. This information is set out in a series of separate sections.

2.2 Nutritional and compositional studies

When conducting a safety assessment of exotic foods, the first topics to be investigated are the reproducibility of the production process, hygienic aspects of the production method and the presence of contaminants. The assessors then have to determine whether the effect of the novel food's composition on the population's nutritional status is adverse relative to a traditional food belonging to the same category. The product's composition should be dealt with using separate categories for proteins, fats, carbohydrates, vitamins, minerals, anti-nutrients and toxic substances. The range of specific macronutrients and micronutrients to be investigated corresponds to the Netherlands Nutrient Databank (NEVO01).

2.3 Consumption study

Knowledge of current food consumption patterns is required in order to be able to assess the extent of human exposure once the exotic novel food enters the market and to determine whether or not this will result in an adverse shift in dietary pattern. However, producer's estimates are not always based on this. They differ in terms of the degree to which their dossiers focus on expected levels of exposure.

The Committee determines whether the producer's estimates are plausible. One major difficulty here is the enormous variation in consumption patterns within Europe. In the US, large databases are available which contain information on the diets of different population groups (USDA02). The only public source of such information in the Netherlands is the national Food Consumption Survey (Löw94, Löw97). This is normally updated every five years with information on the average diet of Dutch consumers (and the frequency distribution of consumption). The data is subdivided into product groups, region and age-sex groups. Using the Food Consumption Survey it is possible to make an initial estimate of the scale on which a novel food ingredient is being consumed. This is done by calculating backwards from intakes of products containing the ingredient in question. In the case of an entirely novel food, such as an aquatic plant, use can be made of the consumption figures for a vegetable or fresh herb that is consumed in a comparable way.

2.4 Toxicological studies

Toxicological studies of exotic novel foods almost always require a subchronic study (of 90 days' duration) in rats, carried out in accordance with international guidelines such as OECD 408. These emphasise clinical and functional observation, body weight, food and water intake, haematological parameters, biochemical parameters in the blood and urine, as well as the macroscopy and microscopy of organs and tissues. These studies do not specifically investigate parameters that are neurotoxicological, reproduction-toxic or immunotoxicological in nature, but they do examine early indicators of such effects. If any evidence for such effects is found then a more detailed study is carried out.

Experimental animal studies lasting 90 days can fail to spot effects that result from consumption spanning many years, or an entire lifetime, or effects that only occur in specific population groups. In addition, any rare adverse effects, such as specific food allergies, may pass unnoticed during such studies. In order to reduce these uncertainties, safety factors are used to translate the intake level used in experimental

animals into a safe upper intake level for humans. A factor of 10 is often used as a standard extrapolation factor. This means that a factor of 10 is used when extrapolating from experimental animals to humans, another factor of 10 is used for inter-human variation and yet another factor of 10 is used to allow for the difference between a subchronic experimental animal study and lifelong human exposure. This amounts to a total factor of 1000 (10x10x10) between the highest dose administered to an experimental animal in the course of a subchronic study, without producing any adverse effects (NOAEL, or No Observed Adverse Effect Level), and the tolerable upper intake limit in humans (TDI, or Tolerable Daily Intake). In experimental animal studies on foods it is sometimes difficult to administer a sufficiently high dose to achieve a safety factor of 1000 between the NOAEL and actual expected consumption. In practice, the lowest dose tested is then comparable with the level of human consumption while the highest dose is comparable to the physiological maximum possible dose (Kui01). There is not yet an international guideline for experimental animal studies with whole foods.

The assessment of mutagenic characteristics is initially carried out using a basic set of *in vitro* tests for genotoxicity. The results of these tests, combined with the chemical structure of an ingredient, provide a basis for deciding on whether to carry out additional investigations.

A new kind of fruit juice had a high caloric value, but hardly any nutritional value. According to the applicant the maximum dose that could be used in an animal experiment was therefore limited, large doses would cause nutritional imbalance to the test animals. In such cases it is possible either to increase the dose by lyophilizing the product or to perform an experiment with human volunteers to lower the safety factor needed, or to limit human consumption of the product by labelling it and using small portion packages.

2.5 Human studies

In the case of exotic novel foods in particular, applicants sometimes comment that the food in question has been consumed by the population of another continent for many years and that, in their view, this constitutes a history of safe use. They also claim that they and their families have been consuming the special plants for a year and that this has not caused them any problems, on the contrary, they feel much healthier. Some state that a given plant has apparently already proved its worth as cattle feed. None of these cases involve systematic, well-documented human studies. Their only value, as

far as the Committee is concerned, is as an indication that there is no acute toxicity involved. Only in those cases where the novel food in question is derived from an unimpeachable source and where it is manufactured to an analytically pure grade, using a standardized safe means of production, are human studies not always necessary.

It should be mentioned that it is no simple matter to design a human study to establish the safety of novel foods. There is a set of standard clinical parameters for blood and urine tests, and people are quite capable of reporting effects such as headache or gastrointestinal symptoms, for example. However, the Committee requires biomarkers that are capable of highlighting, at an early stage, changes that can have adverse effects on health (Ama02).

Foods that result from genetic modification

3.1 Introduction

Foods from genetically modified sources represent a distinct category of novel foods, since biomolecular characterisation (in addition to the usual nutritional and toxicological data) is of major importance when assessing safety. In the following section, the Committee explores the difference between conventional improvement and modern biotechnology. For each type of scientific study, the Committee then indicates what data should be contained in the dossier and how it reaches its opinion. This information is set out in a series of separate sections.

3.2 Traditional improvement and modern biotechnology

In the course of its safety assessment of genetically modified crops, the VNV Committee is particularly alert for certain specific changes. However, many of these changes can also occur, albeit unnoticed, in the course of conventional improvement techniques. However, very few studies indeed have compared the biomolecular changes associated with traditional improvement to those associated with modern biotechnology techniques. The difference between traditional improvement and modern biotechnology is, after all, not as large if chemical and radiological mutagenesis, and cell fusion are taken into account. Such techniques, which are now part and parcel of traditional improvement, involve making radical changes to the genetic material of the parental line.

A major step in the safety assessment procedure is the comparison of a new genetically modified crop with the conventional parental line. The intended differences (as well as any unintended ones) are traced and interpreted in terms of the product's safety for consumers. Here, the conventional line is seen as a historic, safe check (CA02). Conventional crops have what is referred to as a 'history of safe use'. Products created by conventional improvement are mainly assessed in phenotypic terms: are they physically hardy in the field, do they taste good? In addition, measurements are made of the most well known toxic substances that occur naturally in crops. Some examples are solanines in potatoes and erucic acid in rapeseed oil.

The comparative approach in general, and the associated concept of 'substantial equivalence' in particular, has given rise to a great deal of confusion. In the European Union, a food that one of the member states considers to be 'substantially equivalent', can immediately be placed on the market via a so-called notification (see section 1.2) (EC97). This happened, for example, in the case of highly refined products such as soy bean oil or rapeseed oil that have been derived from certain genetically modified crops. They contain no demonstrable amounts of protein and, in terms of their composition (as determined by chemical analysis) and nutritional value, they are identical to the oils produced by conventional crops. Accordingly, these are immediately placed on the market.

The disadvantage of this approach, however, is that some states are unable to inspect the dossier and so are unaware of the changes in the crop's molecular biology. Another unknown factor is the risk of unplanned adverse changes in composition that might slip through undetected because the chemical analysis procedures used had targeted other components. The Netherlands was quick to advocate the full assessment of all products that result from genetic modification, in the interests of openness and transparency. This is also current practice within Europe.

3.3 Nutritional and compositional studies

The comparison of a genetically modified crop with its conventional counterpart involves an investigation of the crop's composition. Within the OECD, there is a debate about which components of each agricultural crop should be examined. During the past year, the VNV Committee (in collaboration with America's FDA and the RIKILT - Institute of Food Safety) has drawn up a consensus report for the OECD on the subject of maize (OECD02). This report identifies those nutrients and other substances that are measured in the course of a safety assessment of genetically modified maize. It provides details of the concentration ranges of components in conventional maize lines. Other countries drew up consensus documents about

rapeseed, soy, potatoes, sugar beet and wheat. Future documents are planned for rice, sunflowers and hops.

In carrying out a safety assessment, the VNV Committee bases its selection of macronutrients and micronutrients on the Netherlands Nutrient Databank (NEVO01). This primarily concerns substances of nutritional importance, whereby a substantial proportion of the recommended daily dietary allowance of such substances is provided by the crop in question. Each crop is of course investigated for the presence of anti-nutrients and toxins.

Secondary plant substances are also assessed, since these are important when comparing the genetically modified crop with the conventional crop. They are characteristic of certain metabolic pathways in that crop. The use of analytical chemistry to measure various secondary plant substances can be seen as a forerunner of so-called profiling methods. The latter are techniques for elucidating a plant's metabolic pathways and for changing them by varying the conditions under which growth and development take place, or by the use of genetic modification. Secondary plant substances provide additional information about any unplanned offshoots of the genetic modification.

Data on the composition of a genetically modified plant and that of the most relevant reference plant should be obtained from a series of different sites, all of which are representative of those areas in which the variety in question will be commercially cultivated. The deciding factor here must be the site of commercial cultivation. Given the huge range of possible variation in conditions (soil, type of weather), it is not possible to make an absolute statement regarding the requisite number of sites on the basis of theory alone. It is recommended that cultivation should be continued for several seasons at each site. At each location, sufficient sub-experiments should be included to allow a mean, a measure of dispersion and a range to be established at each site for each specific component in both the genetically modified plant and the control plant.

Applicants should interpret statistically significant differences between genetically modified and control plants in relation to the observed variation between sites, thereby enabling a comparison to be made with data from the literature. At a later stage it may prove possible to derive a regulation, based on theoretical considerations, for the number of sub-experiments required. The smaller the difference to be demonstrated (with a high degree of certainty), the more sub-experiments will be required. The data on composition is also used to determine whether the genetic modification has resulted in any unplanned effects. Furthermore, this analysis is important in the case of crops

that have been genetically modified in a deliberate attempt to achieve a nutritionally significant difference in composition. If there are solid indications that specific climatological circumstances have effects on the composition of the crop in question which might have major implications for food-safety assessment, then supplementary experimental research can be requested. The objective here should be to assess, under extreme conditions, any differences between control plants and those that have been genetically modified. However, the conditions used must reflect those that the genetically modified crop could be expected to encounter in the course of commercial cultivation.

3.4 Consumption study

Sufficient information is usually available concerning the intake and frequency of use of agricultural crops, although maize and soy fractions for example have an extremely wide and varied area of application. Induced changes in the present generation of genetically modified agricultural crops are usually of only agronomic importance. They are unlikely to bring about any changes in the current patterns of consumption. Intake data are important in determining the difference between the tested doses of the new protein and actual consumption. The manufacturer must make an estimate of the consumer's total exposure to the new protein.

The estimated level of exposure is then compared against data from acute toxicity tests on the protein and on subchronic experimental animal research using the whole soy grain or maize grain.

When assessing an oleic-acid-enriched soy, the Committee concluded that consumption of this soy could result in a change in the pattern of fatty-acid consumption. This would cause a slight decline in the intake of polyunsaturated fatty acids, but an increase in the intake of monounsaturated fatty acids. This slight shift would have no repercussions in terms of public health.

3.5 Molecular biology studies

Molecular biology techniques can be used to identify the differences between the DNA of the transgenic plant and that of the conventional line. The data of fundamental importance here is the base sequence of the newly inserted DNA and that of the flanking DNA in the transgenic plant. Furthermore, the way in which the transformation was carried out is also of importance, as is the expression of the new genes and whether their integration into the genome can be anticipated to have effects

on the plant's original genes. In addition, molecular biology techniques are used to demonstrate that the new DNA maintains a stable presence through succeeding generations.

A great deal of information must be available concerning the insert, the newly introduced piece of DNA. After all, the insert represents the very essence of the change that the producer has brought about in the crop. The inserts that are used in practice are usually pieces of DNA that have been amplified in bacteria. Producers often analyse the insert in the transgenic plant by means of a Southern Blot analysis. However, the VNV Committee prefers this analysis to be refined by adding a determination of the base-pair composition of the new DNA, the insert sequence. This is part of the standard set of data that the Committee requires producers to submit as part of the safety assessment.

On the basis of its experience in the assessment of genetically modified crops, the VNV Committee concludes that unplanned changes often occur in such plants. This can result, for example, from incomplete insertion of the new DNA in question or from the duplication of certain parts of it. Additional portions of the (plasmid) DNA that was amplified in bacteria are occasionally transferred. Alternatively, there may be extra rearrangements of the plant's DNA. This need not necessarily lead to a product that is less safe, however it does require that an accurate pre-market assessment be carried out so that a properly supported safety opinion can be issued. It should be mentioned that the classical methods of plant improvement can also be associated with unplanned changes in the plant's DNA. Rearrangement of the DNA often occurs at the edges of the insert. Such rearrangement can also occur at sites far removed from the point of insertion, often linked to a partial fragment of the vector. Extra copies of the insert (or parts of it) can be traced by means of a Southern Blot analysis. This method does have a detection limit, however. As a result, very short fragments of DNA cannot be detected. Any rearrangement at the edges of the primary insert or at the edges of extra insertions can be investigated by determining the DNA sequences of these sites.

The manufacturer is required to submit an interpretation of the sequence data. This should clearly show whether unplanned new proteins can be formed and whether the normal expression of adjacent plant genes could be disrupted. In the insert which the manufacturer has introduced into the plant, each gene is accompanied by its own regulatory elements. At the very least, these consist of a promotor sequence and a terminator sequence. The process of integration into the plant's DNA, together with any resultant rearrangements, could theoretically result in the production of fusion proteins. If bioinformatics techniques are applied to the data on the sequence of the

insert and that of the adjacent DNA, it is possible to predict which protein products could be produced when this DNA is translated.

All possible translation products are then compared to databases of allergens and toxins, and to databases containing information on all known proteins that are known to have a particular function. It is also possible to predict whether the DNA contains the regulatory elements required for the actual production of a possible translation product.

Bioinformatics is extremely valuable as an initial step in the analysis. If the results show that an allergen (or another protein with adverse effects) could be formed, then this must be confirmed by experimental data. Before conclusions can be drawn concerning safety, experimental confirmation is needed to determine whether the protein is actually being synthesised. This entails finding out whether the corresponding messenger RNA molecules occur in the plant and whether a protein product is formed.

The VNV Committee currently requires manufacturers to sequence one thousand base pairs on each side of the insert. The purpose of this is to detect DNA rearrangement or possible effects on nearby plant genes. All differences to the parent plant should be interpreted.

The analysis of a genetically modified sugar beet showed that the insert had not fully combined with the DNA. In theory, a new type of protein could be formed by translation of a part of the insert in question together with the DNA that is coincidentally located next to the insertion site. Such fusion products could have unknown properties. For this reason, they are a major focus of attention in the VNV Committee's safety assessment. The company in question was asked to demonstrate that no fusion protein had been formed.

The VNV Committee remains alert to the theoretical possibility of the unplanned production of additional proteins. As the molecular biological information raises ever more questions, exposure studies in experimental animals and testing for allergenic properties become increasingly important.

One of the concerns associated with the consumption of genetically modified crops is the question of whether the new DNA or protein might cause changes in the intestinal microflora. People ingest large amounts of animal and vegetable DNA each day, as part of their food. Fragments of this DNA could conceivably be transferred to the intestinal microflora. In practice, the lack of a suitable promotor will mean that these DNA fragments are not expressed. Even if they were to be expressed, however,

this would provide no competitive advantage for the microorganism in question, not would it be a hazard to the host. In theory, a problem might well arise if antibiotic-resistant marker genes were to be transferred and if this were to coincide with the clinical use of the antibiotic in question. Accordingly, marker genes of this type are no longer permitted. In the Netherlands, the government no longer grants approval for genetically modified organisms which contain antibiotic-resistant genes to be introduced to the market (TK00).

3.6 Update old dossiers

In the year 2000, further analysis of one of the first genetically modified soy lines (decision 96/281/EC) to be introduced to the European market showed that extra copies of parts of the insert were present at two other sites in the genome. One of which was immediately adjacent to the primary insert itself. This soy was admitted via an ad hoc procedure (Commodities Act exemption no. GZB/VVB/961116), prior to the European regulation concerning novel foods. The Minister of Health, Welfare and Sport asked the VNV Committee to re-examine the dossier and to give its opinion about whether or not this soy could safely be used by consumers. In its advisory report of July 2000 (2000/03VNV), the VNV Committee noted that it was unlikely that the presence of the two strips of DNA in question would result in the production of new proteins. Furthermore, none of the sequences present corresponded to those of known allergens, toxins or pharmacologically active proteins. The Committee requested clarification concerning the embedding of the strips in the plant genome, since there was no clear summary of the similarities and differences between the DNA of the new soy line and that of the parent line. The Committee considered it likely that, during the process of genetic modification, additional splinters of the insert had become lodged in various areas of the plant genome. Further analysis of the flanking DNA revealed another unplanned re-arrangement of this soy's DNA (Win01). Further research carried out by the applicant showed that this was original plant DNA from elsewhere, which had become incorporated in the vicinity of the insert. The applicant investigated the possibility that this rearrangement might result in the formation of new proteins. It emerged that the DNA fragment in question had been transcribed as part of a lengthy messenger RNA molecule. However it is extremely unlikely that this could be translated into an unplanned new protein. Furthermore, none of the translation products that could theoretically be produced by this DNA corresponded to known toxic or allergenic proteins. The committee states that, given the current techniques used in molecular biology, it is not possible to be completely sure that no unknown DNA fragments or additional proteins are being synthesised in genetically modified crops of this type.

The Committee now requires a more extensive molecular biological characterisation and compositional analysis as well as a subchronic toxicity study of genetically modified crops of which the dossier were established in the nineties.

3.7 Toxicological studies

In the genetically modified plant, the new protein that provides the novel and desirable property in question (such as herbicide tolerance or protection against damage by

insects) is tested for acute toxicity in an experimental animal. Testing for allergenic characteristics is also carried out. An important aspect here is the degree to which the protein is broken down (digested) by the gastric juices. If such breakdown occurs rapidly, then there is only a small risk of allergenic activity. In addition, the composition of the protein is compared to that of known allergenic proteins. If the protein does not correspond to any known allergen and if it breaks down rapidly in the stomach, then it is considered to be safe.

Proposals have been put forward for a more extensive test protocol for allergenicity (FAO01). One problem with this approach is that the use of human serum for routine screening is not feasible in practice, another is that no sufficiently validated experimental animal model is yet available. The Committee feels that the current approach to the pre-market assessment of the first generation of genetically modified crops is satisfactory (Tay01).

The Committee has introduced a new requirement since it became clear that the molecular biology data and the compositional analysis do not provide a complete picture of the genetically modified crop. This new requirement is for a subchronic study in rats, in accordance with the OECD 408 protocol. The crop plants that are most often used for genetic modifications are maize and soy. These crops are used in the standard diet given to experimental animals (the so-called 'lab chow') at concentrations of up to 30%. When testing genetically modified crops, the conventional line and the modified line can be compared to the historical data.

3.8 Human studies

To date, there have been no human studies of genetically modified foods in the pre-market stage of investigation. With regard to the genetically modified foods that have been submitted to date, the Committee considers that the entire package of studies as formulated in this report (molecular biology, analytical chemistry, nutritional and toxicological) provides an adequate foundation on which to base a opinion concerning the product's safety for consumers.

3.9 Other assessments

Genetically modified crops in the Netherlands are also evaluated by the COGEM (Committee on Genetic Modification) within the framework of Directive 90/220/EEC (soon 2001/18/EEC), concerning the deliberate introduction of genetically modified organisms into the environment. The use of herbicides on genetically modified crops is

assessed by the Board for the Authorization of Pesticides (CTB), which also sets a residue tolerance for the foods derived from such organisms.

Foods with specific bio-active components

4.1 Introduction

The safety of products containing novel or highly concentrated, specific bio-active ingredients is assessed using a combination of analytical, nutritional, toxicological and epidemiological studies. Specific bio-active ingredients could be carbohydrates, proteins, fats, minerals and vitamins, or other animal or plant substances. With this category of products too, it is important that the production process be reproducible and hygienic, and that it keep the products free of contaminants.

In the Netherlands, unlike other European countries, food supplements are subject to the Commodities Act. A food is differentiated from a medicinal product by the presentation of the product, its formulation and the packaging.

Foods may not be presented with the pretence that they can prevent or cure diseases (medical claims). Foods can be presented with a claim about the improvement or maintenance of health, but misleading consumers with unsupported health claims is prohibited under the Commodities Act. The formulation of a bio-active substance as a food will usually be in keeping with the traditional composition of the food in question, while taking the form of enrichment with a limited factor. A bio-active substance in medicinal form will be much more highly concentrated, in the form of pills, powders and tablets. Given normal consumption levels, it is considered unacceptable for foods to produce adverse effects. This is not the case with medicines. In Europe, novel food supplements are currently subject to the Novel Food Regulation. At a later date, they will be regulated via the European regulation on food supplements. Firstly, they

incorporate rules concerning mixtures of vitamins and minerals. This will be followed, at a later date, by other substances, which have either a nutritional or physiological function. For each type of scientific study, the Committee indicates what data should be contained in the dossier and how it reaches its opinion. This information is set out in a series of separate sections.

4.2 Nutritional and compositional studies

Foods containing bio-active ingredients are not always novel, within the meaning of the Novel Food Regulation. A food is considered to be novel if the concentration of the bio-active ingredient increases by a factor greater than 'x' relative to that in the original food, or if the bio-active ingredient in that food now exceeds 'y' percent either of the recommended daily dietary allowance or of the safe upper intake level. The values of 'x' and 'y' are dependent on the nature of the bio-active ingredient in question. Some examples of foods to which bio-active ingredients have been added are spreadable fats containing cholesterol-lowering plant sterols and plant stanols.

In addition to adding ingredients, foods can also be modified and enriched by means of crop improvement. Some examples of this are certain types of carrots which contain large amounts of lycopene, a substance that is usually almost completely absent from carrots. Another example of 'natural enrichment' involves influencing the composition of meat, milk or eggs by feeding livestock on special animal feeds. When, for example, an alga that is rich in fatty acids is added to the feed given to cows, they produce milk that is also rich in fatty acids. When certain algae are added to chicken feed, the hens lay eggs containing eight times the normal amount of docosahexaenoic acid (DHA). Pork does not normally contain DHA, but adding algae to pig feed produces high concentrations of DHA in the meat. This value should be tested against the safe upper intake level and total intake via the diet.

When assessing safety, the VNV Committee examines the composition of the final product. In this regard, it is not important whether the bioactive ingredients are added directly to the product or whether they were incorporated via the diet fed to the productive livestock.

A bio-active substance can exert its effect in more than one place. Its effects are not always beneficial, they can also be indirect and adverse. Foods can compete with one another. One such example is the addition of extra zinc, which can impede the resorption of iron in the intestines. In this way, tackling one problem can give rise to a new and completely different problem. In making its assessment, the Committee checks

to ensure that the resorption of other nutrients is not endangered and that there is no possibility that the relative intakes of other nutrients will become unbalanced.

4.3 Consumption study

One of the VNV Committee's concerns is that the addition of a specific bio-active ingredient to a wide range of foods may result in overdose or accumulation. Estimates of consumption are extremely important as ever more products containing specific bio-active substances are being placed on the market. This is something that is certainly going to happen, since various manufacturers are planning to incorporate their novel ingredients in a whole range of foods. The VNV Committee has advised against this, in a number of cases. Phytosterols, for example, can only be added to spreadable fats. Applications to use them in foods such as sausages, liquorice and confectionery products have been rejected by the committee.

Estimates of food consumption can be made using enquiry methods and note-taking techniques. Most nutrients still have no objective marker that can be used to determine intake. It is difficult to calculate the intake of food components, since differences in dietary patterns must be taken into account. The Dutch Food Consumption Surveys provide some insight into what the 'average' consumer eats, but the repercussions for population groups with different diets are less clear. Accordingly, manufacturers wishing to enrich many different types of foodstuffs with DHA will compare the patterns of consumption of various European countries. In doing so, they will make use of the FAO's National Food Balances. This information only indicates how much food is available per head of population. It does not provide more specific information concerning the intake of various ingredients or nutrients. Such information can only be obtained by means of a food-consumption survey (Löw94, Löw97). It is also difficult to compare food-consumption survey information from different European countries. This is because different survey methods are used and because there is no uniformity in the way in which reports are compiled from the data that has been collected.

4.4 Toxicological studies

In the case of novel foods containing bio-active ingredients, the Committee's minimum requirement is a base set of *in vitro* tests for genotoxicity and the results of a sub-chronic study (90 days) using rats. The toxicological end points of the sub-chronic study that the VNV Committee has selected for its assessment are dependent on the nature of the ingredient that is being assessed. In the case of a novel fat, for example, consideration is given to a range of factors including possible adverse shifts in the

fatty-acid balance and the vitamin balance. When dealing with toxicological studies of fish-oil fatty acids, details of blood-coagulation parameters should be included. When conducting a safety assessment of a carbohydrate, special attention is paid to its energy value. If the product in question is a protein, then the possibility of enzymatic activity and immunological effects must be borne in mind.

Aside from the nature of the ingredient in question, the particular target group that the manufacturer has in mind also influences the choice of toxicological study-protocol and end-points. Not all novel foods are intended for the general population. Since the 1990s, there has been considerable scientific interest in fatty acids that can be added to infant formula, such as arachidonic acid and docosahexaenoic acid. International panels of experts and the FAO have produced a number of recommendations in this area since 1994, and these have been confirmed by others. The VNV Committee requires that studies into products that are intended for infants should, at the very least, include an extensive one-generation test. This involves a subchronic study using young animals which had been previously exposed while in the uterus and while suckling. For instance, the Committee requested a study of this kind when a producer submitted a request for the admission of an oil rich in arachidonic acid, which was intended for premature and full-term infants. The Committee prefers to use data from studies for which there is an existing OECD protocol. In the case of this product, however, this test variant provided more information than a standard 90-day test. As a result, a full reproduction toxicity study was not required. If, however, there is uncertainty about possible adverse effects during later life as a result of exposure during the early years (or during the prenatal stage), then the Committee requires a two-generation test, in accordance with the OECD 416 guideline. There is also the additional requirement that the F1 generation should have been exposed for at least six months.

4.5 Human studies

4.5.1 *Safety studies in volunteers*

The results of studies on healthy volunteers are of great value when assessing the safety of food containing a novel bio-active ingredient. The VNV Committee has no standard regulations pertaining to the design of volunteer studies. However, in the case of safety studies on fats, for example, reference is made to one particular volunteer study that was carried out by Meijer and Weststrate (Meij97).

In volunteer studies, the selection of biomarkers is a matter of the greatest importance. Some nutritional studies or efficacy studies into fatty acids analyse a limited set of

parameters, such as the levels of triglycerides and cholesterol in the blood. At the very least, however, safety studies should also include the general haematological and clinical chemistry parameters.

One manufacturer submitted a request for a specifically restructured fat to be used in gavage (liquid food administered via a stomach tube) for intensive care patients and for Crohn's disease patients. The fat was made from coconut oil and sardine oil. The VNV Committee asked the manufacturer to carry out a human exposure study. The Committee felt that the results of a study using volunteers would be more relevant than those of a 28-day toxicity study on rats. One consideration for the Committee was that fatty-acid metabolism in the rat is substantially different from that in humans.

4.5.2 Market monitoring

It is easier to implement market monitoring for specific bio-active ingredients than for genetically modified crops. This is because, with bio-active ingredients, it is possible to focus more closely on the anticipated effects. Also, it is easier to find out whether the producer's intake estimates are correct, since foods with a bio-active ingredient are more easily recognisable for consumers. The manufacturers of specific bio-active ingredients will be particularly keen to use market monitoring to demonstrate the product's effectiveness. For this reason, market monitoring will often be used to spotlight a combination of effectiveness measuring and safety.

Active monitoring, following directly on from the pre-market safety analysis, should be considered if the novel food contains a specific bio-active substance that has a physiological effect exceeding that of a macronutrient. It is also required where an intake that is close to the realistic intake produces a side effect in humans and/or animals. Finally, monitoring of this kind is required where the first-occurring side effect can be considered as damaging to the health of at least part of the population.

The preferential consumption of foods containing specific bio-active ingredients can result in a shift in consumers' eating habits. This should also be evident from the Dutch Food Consumption Survey. At the moment, however, specific bio-active ingredients are only included in the Dutch Food Consumption Survey to a very limited extent.

Some interesting examples of foods containing specific bio-active components are spreadable fats containing phytosterol esters and phytostanol esters, and yoghurt

containing phytostanol esters. These substances reduce cholesterol absorption, causing LDL-cholesterol levels in the blood to fall. Pre-market clinical studies have shown that these substances produce a reduction of β -carotene levels in the blood, at doses that might be expected to result from realistic consumption levels (SCF00, Lic02). When granting approval for phytosterol esters, the European Commission's Scientific Committee for Human Nutrition imposed the condition that market monitoring should be carried out, as it is important that intake of these products be monitored and possible effects be noticed.

The phytosterols were introduced to the market in Finland before the Novel Food Regulation came into effect. In connection with the introduction of a new phytosterol-containing product (yoghurt) onto the Dutch market, the VNV Committee requested that a supplementary monitoring study be carried out. Phytosterols and phytosteranols are bio-active substances. When consumed in sufficient amounts, phytosterols and phytosteranols have a cholesterol-lowering effect. The consumption of bio-active ingredients often results in more than one physiological effects. Accordingly, the recommended consumption of phytosterols/phytosteranols can result in reduced levels of certain lipid-soluble provitamins known as carotenoids (especially β -carotene, a provitamin A). This reduction is very limited, however, and it does not seem to be accompanied by any adverse health effects. Nevertheless, as a result of this effect, there is a restriction on the amounts of phytosterols and phytosteranols that are permitted to be included in spreads. In addition, the cholesterol-lowering foodstuffs were developed for a specific target group. These products are not intended for those whose cholesterol levels do not need to be reduced. This is particularly applicable to individuals who may suffer adverse effects as a result of a fall in the concentrations of lipid-soluble vitamins in their blood, such as children and pregnant women. The monitoring study is intended to provide information about the intake of phytosterols and phytosteranols in everyday use, and to provide an estimate of the extent to which the product is reaching its intended target group.

In Finland, extensive market monitoring has been carried out into phytosteranols in spreadable fats. This involves the combination of twenty different studies focusing on the profiles of users, instances of hospital admission, headache and intestinal complaints. Unfortunately, carotenoid levels in the blood were not investigated. No unexpected, medically relevant effects were observed.

Future

5.1 Categories of novel foods

5.1.1 *Exotic novel foods*

The VNV Committee expects that in the next few years there will be a limited but steady flow of products that are already consumed elsewhere in the world, particularly tropical fruit and vegetables.

5.1.2 *Foods from genetically modified sources*

To date, the genetically modified products examined by the VNV Committee have been almost entirely limited to those that are intended to provide improved cultivation. The Committee predicts that, in the near future, they will also receive requests for crops with combinations of characteristics, such as resistance to insect pests and herbicide tolerance. One example of a product in which changes have deliberately been made to the composition of the end-product is the soy bean with an elevated oleic acid content. Manufacturers can be expected to develop more products like this. Also animals like salmon and pigs will be genetically modified.

One example of a product that is not of direct importance to the Netherlands, but which is indicative of current developments, is genetically modified rice with an elevated carotene level (golden rice). Some are convinced that this helps solving a major health

problem in a number of countries, but many questions still remain to be answered. For example, it is not known whether the long-term use of this product really will produce an improvement in people's vitamin-A status. In view of the potential health gains, several countries have decided to grant approval to the rice and to adopt a 'wait and see' attitude with regard to the outcome.

5.1.3 *Foods with specific bio-active components*

In the future, still more foods containing bio-active ingredients will appear on the market. Many producers will start to focus on the needs of more elderly people, by developing products to improve their power of concentration, for example. There is also a great deal of interest in products which exert an effect on the immune system. The food industry is also interested in developing foods that offer protection against the effects of free radicals, since this may mean that they can reduce the risk of cancer. The industry is also interested in foods that reduce one or more of the risk factors for cardiovascular diseases and products that can influence intestinal physiology (Dip99). In the near future, the committee anticipates that it will receive requests for the admission of products enriched with carotenoids and isoflavones, including phyto-oestrogens.

5.2 **Procedures**

European legislation in the area of novel foods is in a state of flux. The Novel Food Regulation is now revised. There is a proposal for a separate regulation for genetically modified food and cattle feed. There is also a proposal for more effective traceability and labelling. The European environmental-approval procedure has already been tightened-up (EC01).

In the Netherlands, there have been some reports that an integrated ethical testing system for genetically modified plants and animals is to be developed by COGEM. In addition to a safety test, foodstuffs with specific bio-active components may also be subject to an efficacy test. The Minister of Health, Welfare and Sport has asked the Health Council to explore this option and to draw up a set of possible scientific assessment criteria.

The basic principle for all items of legislation remains the assessment of the safety of individual novel foods prior to their admission to the market. If there are any gaps in the safety dossier, then the product is not granted admission.

5.3 Assessment system

5.3.1 *Pre-market assessment and market monitoring*

The Commission notes that the pre-market assessment for novel foods has been worked out in much greater detail than the monitoring of products that have already been placed on the market. Commission Recommendation 97/618/EC makes several references to market monitoring as a valuable option in the safety assessment of novel foods. However, this recommendation contains no guidelines on how this approach should be implemented. Market monitoring can be used to analyse the consumption of foods in a real situation. Data on actual consumption is considered to be important if the pre-market study includes a restriction regarding the level of consumption or consumption by specific groups. In addition, market monitoring provides an opportunity to study the consequences of consumption in a large group of people that is representative of the entire population. This makes it possible to conduct research into more long-term use, uncommon effects and changes in patterns of consumption caused by novel foods.

The Committee proposes the use of a food monitoring system with four pivotal points.

The first such point would be a government-supported complaints line for all consumer complaints associated with health and foods. This would enable any side effects produced by a product to be traced, provided that they arise soon after consumption and that they attract attention. One such example is food allergies. This monitoring system will not reveal any causal relationships. However, it can be used to generate hypotheses. In this way it would alert people to possible health problems, leading on to a focused, follow-up study.

The second pivotal point in the food monitoring system is a continual monitoring of consumption data for foodstuffs, carried out jointly by government and industry. A precondition here is that this must facilitate a detailed breakdown of data on individual products into information on their ingredients (down to the molecular biology level, in the case of genetically modified foods).

The third pivotal point is long-term epidemiological, prospective, cohort studies into the relationship between chronic diseases and diet. Some examples of this are the Dutch Cohort Study into nutrition and cancer (NLCS) conducted by TNO (Netherlands Organisation for Applied Scientific Research), the monitoring of risk factors and health in the Netherlands (MORGEN) conducted by RIVM (National Institute of Public

Health and the Environment), the Zoetermeer epidemiological preventive study (EPOZ), and the Erasmus Rotterdam population study into health and the elderly (ERGO) conducted by the Erasmus University Rotterdam. On this basis, however, it will seldom be possible to establish a relationship between a specific food and a health effect.

The fourth pivotal point is an active market monitoring programme, carried out by companies, for novel foods that contain bio-active ingredients. The aim here is to check the accuracy of the presumed (safe) intake by the target group.

While there is indeed a social demand for market monitoring (for example, in the case of foods that result from genetic modification) the Committee is unsure whether it is possible to do this within the framework of a sound scientific design. This means that the system should not generate too many false positive or false negative signals. This can be investigated by means of a large-scale, long-term study.

5.3.2 *Exotic novel foods*

In the future too, it will often be the case that this category of novel foods will have a history of use, but no documented history of safe use (see section 2.5). The basis of the safety assessment continues to be the dossier, as described in Chapter 2. The food monitoring system will enable any sensitive subgroups that might have slipped through the pre-market assessment to be swiftly identified.

5.3.3 *Foods from genetically modified sources*

The VNV Committee follows scientific developments in the field of genomics with great interest. Once techniques such as transcriptomics, proteomics and metabolomics have been further developed, they can be used to replace part of the molecular biological analyses, compositional analyses and experimental animal studies that currently make up part of the safety dossier. This will enable savings to be achieved in terms of cost, time and experimental animals. Another advantage is that multiple gene products can be analysed at one go, when comparing the modified plant to its conventional counterpart.

Another beneficial development is that more fundamental information will become available about the genome of economically important crops. This in turn will make it possible to produce better predictions concerning possible effects associated with the

insertion site of the new DNA. Producers may be able to use such knowledge to insert new DNA in a more controlled manner, or to select specific transformed plants.

The European proposals for new regulations concerning genetically modified foods contain details of the ways in which these can be traced in the food chain. This will be used to check the labelling, thus safeguarding the consumer's freedom of choice. From the point of view of food safety, traceability is useful for monitoring. In the present situation, whenever there is a food incident in which public health may be at issue, an investigation is carried out to identify those products that contain the ingredient in question. This process can be accelerated by having immediate access to a database containing a summary of all end-products, together with their respective genetically modified ingredients. If an up-to-date database is available, it is immediately clear whether, for example, a cluster of allergenic symptoms that is associated with certain foodstuffs also involves the consumption of new types of proteins by consumers.

As yet, however, there is no systematic summary of specific ingredients from genetically modified sources and their uses in consumer products. Should incidents occur, like that involving StarLink maize in the United States, it is not clear whether the industry will be able to make this information available quickly. Compliance with the European labelling proposal, if it is given the go-ahead, will mean that it must be possible to trace all genetically modified crops, from the field to the end product.

5.3.4 *Foods with specific bio-active components*

It is generally expected that the appearance of novel foods with specific bio-active components will involve more chronic studies using experimental animals and more safety-oriented studies in human subjects. In addition to the pre-market safety assessment, market monitoring is already being used in conjunction with this category of novel foods. Producers should monitor their own products in order to check that the presumed safe pattern of consumption corresponds to the real situation. Given the continuing expansion of a product range based on the same bio-active substance, the government will want to check that safe intake levels are not exceeded. In the case of products for which active market monitoring is required, the point at which the desired effect occurs is often close to the point at which other, adverse effects begin to appear.

If a reliable dose-effect relationship is available for the first side-effect to emerge from the pre-market safety assessment, then an intake analysis is sufficient. This can initially be carried out for a large number of foodstuffs, using buying panels. If the results indicate that further investigations are required, then a more detailed picture of intake can be obtained using a method based either on enquiry or on recording details

on consumption in a journal. If the health effects of a novel food are determined by the context in which the novel food is consumed, and if it is possible that an adverse effect occurs (dependent on the context), then it may be decided to measure this effect directly in the population, using certain parameters. It is very unlikely, however, that any such study would be given the go-ahead. If it is not clear whether or not a side-effect has occurred and if its degree of severity is unknown, then a decision is taken during the pre-market analysis not to admit the product to the market. If no adverse effects are anticipated across a wide range of consumption, then active market monitoring is not asked.

References

-
- Ama02 Amacher DE. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Human & Exp Tox* 2002; 21: 253-62.
- CA02 Codex Alimentarius. Report of the third session of the Codex ad hoc intergovernmental task force on foods derived from biotechnology. Alinorm 03/343. Codex Alimentarius Commission, Geneva 2002.
- Dip99 ILSI: Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, e.a. Scientific Concepts of functional food in Europe: consensus report. *B J Nutr* 1999; 81: suppl 1.
- EG00 White Paper on Food Safety. COM (1999) 719 def., 12 January 2000.
- EG01 Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. *Official Journal of the European Communities* 2001; L106: 1-38.
- EG97 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.
- EG97a Commission Recommendation No. 97/618/EC of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council; L253:1-36.
- FAO96 Biotechnology and Food Safety. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Rome, FAO 1996.
- FAO01 Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. Rome, FAO 2001.
- GR92 Toxicological aspects of biotechnologically prepared products Committee. Product safety with new biotechnology. The Hague, Health Council 1992, publication number 1992/03.
-

- Hel95 Hellenäs KE, Branzell C, Johnsson H, e.a.. High levels of glycoalkaloids in the established Swedish potato variety "Magnum Bonum". *J Sci Food Agric* 1995; 23: 520-23.
- Kui01 Kuiper HA, Kleter GA, Noteborn HPJM, Kok EJ. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant J* 2001; 27(6): 503-28.
- Lic02 Lichtenstein, AH. Plant sterols and blood lipid levels. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:147-52.
- Löw94 Löwik MRH, Brussaard JH, Hulshof KFAM, e.a. Adequacy of the diet in the Netherlands in 1987-1988 (Dutch Nutrition Surveillance System). *Int J Food Sci Nutr* 1994; 45(Suppl. 1): S1-S62.
- Löw97 Löwik MRH, Hulshof KFAM, Heyden LJM van der, e.a. Changes in the diet in the Netherlands: 1987-1988 to 1992 (Dutch Nutrition Surveillance System), *Int J Food Sci Nutr* 1997.
- Meij97 Meijer GW, Weststrate JA. Interesterification of fats in margarine; effect on blood lipids, blood enzymes, and hemostasis parameters. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 527-534.
- NEVO01 Netherlands Nutrient Databank 2001. NEVO Foundation, Netherlands Nutrition Centre. The Hague, 2001.
- OECD93 Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology. Concepts and principles. Paris, OECD 1993.
- OECD96 OECD Workshop on Food Safety Evaluation. Paris, OECD 1996.
- OECD98 Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. Paris, OECD 1998.
- OECD98a Guideline for the testing of chemicals. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. Paris, OECD 1998.
- OECD00 Report of the task force for the safety of novel foods and feeds. Paris, OECD 2000.
- OECD02 Consensus report on compositional considerations for new varieties of maize (*Zea mays*): key food and feed nutrients, anti-nutrients and secondary plant metabolites. Parijs, OECD 2002.
- SCF99 Opinion concerning the scientific basis for determining whether food products, derived from genetically modified maize, could be included in a list of food products which do not require labelling because they do not contain (detectable) traces of DNA or protein. Brussels, Scientific Committee on Food of the EU 1999.
- SCF00 Opinion of the Scientific Committee on Food on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads. Brussels, Scientific Committee on Food of the EU, 2000.
- SSC99 Opinion of the Scientific Steering Committee on microbial resistance, Brussels, Scientific Steering Committee of the EU 1999.
- Tay01 Taylor SL, Hefle SL. Will genetically modified foods be allergenic? *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May;107(5):765-71. Review.
- TK00 Beleidsnota Biotechnologie. Ministers van VROM, EZ, VWS, LNV en OCW.. Den Haag, Tweede Kamer der Staten Generaal 2000; 27428 nr 1.
- Tru90 Trumble JT, Dercks W, Quiros CF, e.a. Host plant resistance and linear furanocoumarine content of *Apium* accessions. *J Econ Entomol* 1990; 83: 519-25.
- USDA02 Continuing surveys of food intakes by individuals, 89-92CSFII. United States Department of Agriculture.
- VR93 Commissie Biotechnologie. Advies inzake Biotechnologie. Den Haag, Voedingsraad 1993, publicatie nummer 707.
-

- WHO91 Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Geneva, WHO 1991.
- WHO00 Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology. Geneva, WHO 2000.
- Win01 Windels, P, Taverniers I, Depicker A, e.a. Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. Eur Food Res Technol 2001; 213: 107-112.
- Zit70 Zitnak A, Johnston GR. Glycoalkaloid content of B5141-6 potatoes. Am Potato J 1970; 47: 256-60.

-
- A The request for advice
-
- B The committee
-
- C Published VNV advisory reports

Annexes

The request for advice

The Minister of Public Health, Welfare and Sports wrote to the President of the Health Council on 18 August 1999 (letter reference GZB/VVB 993428):

Regulation (EC) 258/97, regarding novel foods and novel food ingredients, came into effect throughout the European Union in May 1997. This meant that safety assessment became part of a Community procedure.

The possibility that such assessments could be carried out by the Health Council has already been discussed with you. I hereby request, also on behalf of the State Secretary for Agriculture, Nature and Fisheries, that you conduct the safety assessments for several years during this initial phase of the implementation of European Regulation 258/97. During the first few years, the assessment procedure will be somewhat experimental in nature. For this reason it is important that the Health Council take on responsibility for its implementation. This experimental aspect derives from the fact that this is a new type of assessment, one that includes novel categories of foods and food ingredients. This is because this safety assessment, which takes place prior to market introduction, is specifically aimed at foodstuffs from genetically modified sources and at functional foods (nutriceuticals). In addition, I assume that the independent scientific advice provided by the Health Council will further enhance the European Commission's confidence, and that of other member states, in Dutch verdicts in these matters.

My policy is intended to achieve the greatest possible openness and transparency with regard both to the procedure followed and to the final opinion. This should give consumers confidence in the safety of novel foods. I request that the Health Council contribute to this by, for example, providing insight into the dossiers for which an application has been submitted (while, of course, ensuring that confidential company information is protected) and by publishing the criteria on the basis of which safety is to be assessed.

The Minister of Public Health, Welfare and Sports,

(signed) Dr E Borst-Eilers

The committee

-
- Prof. Dr LM Schoonhoven, *chairman*
Emeritus Professor of Entomology; Wageningen University and Research Centre
 - Prof. Dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
Professor of Dermatology/Allergology; University Medical Centre Utrecht
 - Dr MMC Gielkens (and Dr B Loos), *consultant*
COGEM-VROM (Committee on Genetic Modification-Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment)
 - EJ Kok
toxicologist; RIKILT (Institute of Food Safety), Wageningen
 - Dr CF van Kreijl
molecular biologist; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
 - Prof. P van der Laan
mathematician, physicist, statistician, Technical University of Eindhoven
 - Dr F Nagengast
gastroenterologist; Nijmegen University Hospital
 - Dr JMA van Raaij
food physiologist; Wageningen University and Research Centre
 - Prof. G Schaafsma
Professor of Nutrition; TNO Nutrition and Food Research, Zeist
 - Dr EG Schouten
Professor of Epidemiology, Wageningen University and Research Centre
-

- Dr GJA Speijers
toxicologist; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. Dr WJ Stiekema
Professor of Bioinformatics, Wageningen University and Research Centre
- R Top, *advisor*
Ministry of Health, Welfare and Sport; The Hague
- Prof. Dr WM de Vos
Professor of Microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Dr RA Woutersen
toxicologist; TNO nutrition and Food Research, Zeist
- Dr JAG van de Wiel, *Senior scientific staff member*
Health Council, The Hague
- Dr M Rutgers, *Scientific staff member*
Health Council, The Hague
- Dr CMA van Rossum, *Scientific staff member*
Health Council, The Hague

Administrative assistance: C Nederpelt-Brussee and RA Aksel; Health Council, The Hague.

Layout: J van Kan; Health Council, The Hague.

Published VNV advisory reports

1999/01VNV	Herbicide-resistant maize (GA-21)
1999/02VNV	High oleic soybeans (260-05)
1999/03VNV	Fractions of cereal brans
1999/04VNV	Bacterial dextran
1999/05VNV	Phytosterol esters
1999/06VNV	Lemna Minor Horst 1
2000/01VNV	Salatrim
2000/02VNV	Bt11-maize (pZO1502)
2000/03VNV	Herbicide-resistant soy (GTS 40-3-2)
2000/04VNV	Coagulated potato protein and -hydrolysates
2000/05VNV	Trehalose
2001/01VNV	Phytosterols
2001/02VNV	Genotoxicity of phytosterol(esters)
2001/03VNV	Noni Juice
2001/04VNV	Phytosterols (2)
2002/01VNV	Maize germ oil with phytosterols and vitamin E
2002/02VNV	Rapeseed oil with phytosterols and vitamin E
2002/03VNV	High docosahexaenoic-acid oil
2002/04VNV	Herbicide-resistant maize (NK603)

Dossiers currently being dealt with in the Netherlands

Herbicide-resistant sugarbeet, first assessment
Traditional crosses of MON 810 x GA21 maize, first assessment
Traditional crosses of T25 x MON 810 maize, first assessment
Insect-resistant maize, first assessment
Herbicide-resistant maize, first assessment
Diglyceride oil, first assessment.

Products admitted in Europe under the novel foods regulation

Phospholipids from egg yolk
Spreads based on yellow fats, with added phytosterol esters
Dextran preparation produced by *Leuconostoc mesenteroides* as a novel food ingredient in confectionary products
Trehalose
High-pressure fruit preparations
Coagulated potato protein and its hydrolysates.

Products not admitted in Europe under the novel foods regulation

Stevia Rebaudiana Bertoni: plants and dried leaves
Nangai nuts (*Canarium indicum* L.)