

---

## **Fytosterolen (2)**

## **Phytosterols (2)**

---

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

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

---



Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

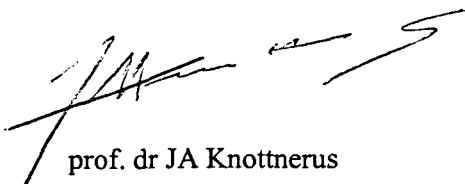
Onderwerp : Aanbieding advies Fytosterolen (2)  
Uw kenmerk : GZB/VVB-2221849  
Ons kenmerk : 2001/04VNV, U2380/MR/cb/622-BC  
Bijlagen : -  
Datum : 13 december 2001

Mevrouw de Minister,

Hierbij bied ik u een advies aan in het kader van de door u mede namens de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij aan de Gezondheidsraad voorgelegde adviesaanvraag over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Het advies is een zogenoemde eerste beoordeling, conform de Europese verordening 258/97, van de producten fytosterolen en fytosterolesters. Deze beoordeling is verricht door de Commissie 'Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen' van de Gezondheidsraad.

Ik heb dit advies heden ook aangeboden aan de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij.

Hoogachtend,



prof. dr JA Knottnerus

---

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.

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen. Fytosterolen (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/04VNV.

---

auteursrecht voorbehouden

Dit advies bevat bedrijfsvertrouwelijke gegevens. Een openbare versie van dit advies is in te zien via de website van de Gezondheidsraad: [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

---

1 Inleiding 11

---

2 Volledigheid en juistheid van het dossier 13

2.1 Administratieve gegevens 13

2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt 13

2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling 14

2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt 14

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager 14

2.6 Overige beoordelingen 15

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager 15

---

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens 17

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt 17

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt 18

3.3 III Achtergrondinformatie over de voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen 18

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt 19

3.5 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron 21

3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt 21

3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt 23

---

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt 23

---

Literatuur 25

---

Bijlagen 27

- A De adviesaanvraag 29
- B De commissie 31
- C EU-procedure 33
- D Samenvatting dossier 35

---

Engelse vertaling 43

---

## Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

---

De aanvrager 'Archer Daniels Midland Company (ADM)' heeft een veiligheidsdossier samengesteld over de nieuwe voedsel ingrediënten fytosterolen en fytosterolesters. Deze verbindingen zijn biologisch gezien vergelijkbaar en worden bereid uit plantaardige oliën met behulp van standaardtechnieken. Door zorgvuldige productie en zuivering lijkt de kwaliteit van het product gewaarborgd. De aanvrager verstrekt voldoende informatie over de samenstelling. De voedingskundige en toxicologische informatie in het dossier is geheel gebaseerd op de resultaten van onderzoek met fytosterolmengsels die als ingrediënt van bepaalde levensmiddelen al zijn toegelaten op de Europese en Amerikaanse markt.

De aanvrager vraagt toestemming voor toepassing van fytosterolen, al dan niet in veresterde vorm, in verschillende soorten levensmiddelen en gaat ervan uit dat een dagelijkse consumptie van hoogstens 130 mg fytosterolequivalenten per kg lichaamsgewicht veilig is. Dit is afgeleid uit proefdieronderzoek en komt overeen met 9,1 g per dag voor iemand van 70 kg. De aanvrager veronderstelt echter dat voedingsbewuste consumenten hun dagelijkse fytosterolinname zullen beperken tot een lagere hoeveelheid die al voldoende is om het gewenste cholesterolverlagend effect te bewerkstelligen.

Fytosterolen en vergelijkbare verbindingen zijn al eerder onderworpen aan toxicologisch onderzoek met proefdieren en veiligheidsonderzoek met mensen. De aanvrager baseert zijn conclusies op deze vakliteratuur. Dat is volgens de commissie geoorloofd, omdat hij heeft aangetoond dat de fytosterolen in de voorliggende aanvraag vergelijkbaar zijn met die in de al eerder beoordeelde fytosterolmengsels. De commissie meent

---

daarom dat de nieuwe ingrediënten van ADM tot een maximaal gehalte van 8 % (w/w) fytosterolequivalenten in smeerbare vetten kunnen worden toegelaten op de Europese markt. Een vergelijkbare toepassing is als veilig voor menselijke consumptie beoordeeld (EG00a, SCF00). Heden ten dage zijn er geen wetenschappelijke aanwijzingen dat consumptie van dit soort ingrediënten in een beperkte toepassing een risico voor de volksgezondheid oplevert. De commissie acht markttoelating van de andere producten die de aanvrager met fytosterolen wil verrijken, ongewenst. Enerzijds wordt door verbreiding van het productassortiment de kans op een ongewenst hoge inname van fytosterolen door de doelgroep groter, anderzijds wordt de kans dat ook andere consumenten worden blootgesteld aan fytosterolen groter. Over het risico van overconsumptie is onvoldoende bekend.

Hoewel de concentratie van  $\beta$ -caroteen (provitamine A) in het bloed daalt met 20% bij langdurige consumptie van ongeveer 2 g fytosterolen per dag (in smeerbare vetten) lijkt dit geen nadelige effect voor de gezondheid met zich mee te brengen. Er is echter onvoldoende zekerheid over het langetermijneffect van dit soort fysiologische veranderingen veroorzaakt door consumptie van fytosterolen. De commissie concludeert dat de veilige bovengrens die de aanvrager hanteert op basis van toxicologisch onderzoek met ratten, overstreden is gezien het hierboven genoemde effect in mensen. Vooralsnog acht de commissie het onwenselijk, dat mensen die geen baat hebben bij een cholesterolverlagend effect, zoals kinderen en zwangere vrouwen, met fytosterol verrijkte levensmiddelen consumeren. Ook acht zij het onwenselijk dat de doelgroep meer fytosterolen inneemt dan nodig voor het bereiken van het plateau van het cholesterolverlagend effect (ongeveer 2 g/dag). Uitkomsten van de marktmonitoring voor twee al op de markt zijnde producten, verrijkt met fytosterolen, duiden erop dat de doelgroep de aanbevolen consumptie daadwerkelijk bereikt, en dat consumptie buiten de doelgroep beperkt is. Dit pleit voor het handhaven van assortimentsbeperking en strikte etikettering.

Resumerend maakt de Commissie VNV bezwaar tegen het op de Europese markt toelaten van een zeer breed levensmiddelenassortiment met fytosterolen en verwante verbindingen. Er zullen aanvullende garanties moeten komen dat de fytosterolenconsumptie tot de doelgroep beperkt blijft. Ook zal duidelijker een veilig consumptieniveau voor fytosterolen bij levenslange inname door de doelgroep moeten worden bepaald.

---

# Inleiding

---

Het voorgestelde consumptieniveau van de fytoosterolen die de firma ADM in Europa wil vermarkten is substantieel hoger dan de hoeveelheid die de Europese bevolking gemiddeld binnenkrijgt. De firma heeft daarom toestemming voor marktintroductie gevraagd volgens Verordening 258/97 van het Europese Parlement en de Raad inzake nieuwe voedingsmiddelen (bijlage C).

In 2000 heeft het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding geconcludeerd dat fytoosterolen met een gehalte van maximaal 8 % in smeersels op basis van gele vetten veilig zijn voor menselijke consumptie (SCF00). Deze beoordeling kwam overeen met een eerdere Nederlandse beoordeling door de voorlopige Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen, en waarin werd geadviseerd een bovengrens aan de toepassing van dit soort nieuwe ingrediënten te stellen.

De beoordelingsprocedure van de producten van ADM is als volgt verlopen. In augustus 2001 zond de firma het dossier naar het Ministerie van VWS (ADM01). Op 11 oktober 2001 ontving de Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen ('de commissie') een adviesaanvraag van VWS om de fytoosterolen en -sterolesters van ADM te beoordelen op veiligheid voor de consument, volgens eerder genoemde Europese Verordening nieuwe voedingsmiddelen 258/97 (EG97) en de bijbehorende aanbevelingen van de Europese Commissie 97/618 (EG97a).

De commissie besprak het dossier in één van haar bijeenkomsten. Zij heeft de producent nadere vragen gesteld over de vergelijkbaarheid van de nieuwe ingrediënten met eerder beoordeelde, analoge producten op basis waarvan de producent de nutritionele en toxicologische veiligheid heeft vastgesteld. Nadat aanvullende informatie is

---



ontvangen, heeft de commissie in december 2001 de beoordeling afgerond. Dit advies is een weergave van haar bevindingen.

## **Volledigheid en juistheid van het dossier**

---

### **2.1 Administratieve gegevens**

De naam en het adres van de fabrikant en aanvrager zijn als volgt: Archer Daniels Midland Company (ADM), 1001 N. Brush College Road, Decatur, IL, 62521, USA.

---

### **2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt**

Fytosterolen zijn plantaardige stoffen. Door hun structurele gelijkenis met cholesterol hinderen zij de (her)opname van cholesterol door het lichaam wat leidt tot verlaging van de bloedcholesterolconcentratie.

De nieuwe voedselingrediënten, plantensterolen en –sterolesters, die de aanvrager op de Europese markt wil brengen en verhandelen (hierna aangeduid met ‘ADM-fytosterolen’) zijn afkomstig van diverse zaadoliën. Deze ingrediënten wil de aanvrager door levensmiddelenfabrikanten laten toepassen in de volgende (eind)producten: smeerbare vetten, salade dressing, gezondheidsrepen, gezondheidsdranken, yoghurtachtige producten en bewerkte vleesproducten. Deze levensmiddelen verrijkt met fytosterol kunnen bijdragen aan de verlaging van het cholesterolgehalte bij dagelijks gebruik.

---

### **2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling**

De aanvrager deelt het nieuwe product in klasse 1, subklasse 1.1 in zoals beschreven in deel I van Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EG97a). Dit betekent dat het een eenvoudig mengsel is van chemische stoffen afkomstig van niet-genetisch gemodificeerde bronnen en dat deze bronnen binnen de Europese Gemeenschap al eerder voor de voeding gebruikt zijn.

De commissie is het eens met de aanvrager dat de ADM-fytosterolen vallen onder categorie e 'voedselingrediënten geïsoleerd uit planten' van de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EG97), en behoort tot klasse 1.1.

---

### **2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt**

De aanvrager heeft de informatie, die essentieel is voor de beoordeling van de geschiktheid voor de consumptie van het voedselingrediënt, gestructureerd volgens de thema's die zijn voorgeschreven in Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EG97a):

- I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt
- II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt
- III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme
- IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt
- X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron
- XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt
- XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt
- XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

Het dossier bevat voldoende biochemische, voedingskundige en toxicologische informatie om de veiligheid van het nieuwe voedselingrediënt te kunnen beoordelen. Tevens heeft de commissie wetenschappelijke literatuur geraadpleegd.

---

### **2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager**

Het dossier, inclusief de samenvatting, is aan de lidstaten is toegestuurd conform artikel 6, lid 2 van de Europese Verordening (EG) 258/97 (EG97).

---

---

## 2.6 Overige beoordelingen

Unilever gebruikt ADM-fytosterolen als één van de fytosterolingrediënten in hun smeerbaar vetproduct. Dit product is beoordeeld conform de Europese Verordening nieuwe voedingsmiddelen 258/97 (SCF00) en in 2000 toegelaten tot de Europese markt (EG00a).

De ADM-fytosterolen zijn in april 2001 door de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten (US FDA) erkent als '*generally recognized as safe*' (GRAS). De toepassing betreft verwerking in smeerbare vetten, salade dressings, gezondheidsrepen, gezondheidsdranken en yoghurtachtige producten zodanig dat per portie 1 gram fytosterolequivalent wordt geconsumeerd.

Fytosterolen van ADM Nutraceutical (USA) zijn onderdeel van het fytosterolenmengsel dat de firma Oy Karl Fazer Ab wil toepassen in bakkerijproducten, broodvervangers en drop. Hiervoor is in 2000 een aanvraag voor markttoelating in Europa gedaan en die is in behandeling conform Verordening (EG) 258/97 en Aanbeveling 97/618/EG (GR01).

---

## 2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Etikettering dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2000/13/EG (EG00) en artikel 8 van Verordening (EG) 258/97 (EG97). Het etiketteringsvoorstel wordt in Nederland in het Regulier Overleg Warenwet besproken en in het voorliggende advies niet beoordeeld.



## Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

### 3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt

Het gaat in deze aanvraag om een mengsel van fytoosterolen, of een mengsel van de overeenkomstige veresterde vormen (zie paragraaf 3.2), en bevat hoofdzakelijk  $\beta$ -sitosterol, campesterol en stigmasterol. De aanvrager specificeert zijn product als volgt:

- totaal fytoosterolen > 90 %
- $\beta$ -sitosterol 40-58 %
- campesterol 20-30 %
- stigmasterol 14-22%
- brassicasterol 0-6 %
- sitostanol 0-5 %

Daarnaast bevat het product <15 mg/g aan tocoferolen en minder dan 10 mg zware metalen per kg. De exacte samenstelling hangt af van de soorten plantaardige oliën die worden gebruikt en van de teeltomstandigheden van de bronnen die van jaar-tot-jaar variëren.

Het dossier bevat de fysische karakteristieken van het fytoosterolenmengsel, maar geen beschrijving van de toegepaste analytische methoden of gegevens over de chemische stabiliteit. De commissie neemt aan dat hiervoor gevalideerde standaardtechnieken zijn gebruikt.

De commissie concludeert uit de verstrekte samenstellingsgegevens van vijf fytoosterolmengsels, dat er weinig variatie is binnen een productieperiode van één jaar. Zij

---

gaat ervan uit dat de productspecificatie representatief is voor de op de markt te brengen voedselingrediënten ADM-fytosterolen.

---

### 3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt

De toegepaste olie-extractie en zuiveringprocedures zijn volgens de aanvrager traditionele processen in de levensmiddelenindustrie. Fytosterolen zijn een bijproduct van plantaardige olieraffinage. De ruwe plantaardige olie wordt ontdaan van oplosmiddelen, lecithinen, vrije vetzuren, kleurstoffen en ongewenste geur- en smaakstoffen. De oliefractie na stoomdestillatie bevat de fytosterolen en fytosterolesters. Vervolgens worden de natuurlijk veresterde fytosterolen omgezet in vrije fytosterolen, en daarna worden alle fytosterolen geïsoleerd en verder gezuiverd door kristallisatie in heptaan. Met de vrije fytosterolen als eindproduct kunnen weer fytosterolesters worden gesynthetiseerd volgens standaard esterificatietechnieken. Hierbij worden vetzuren uit plantaardige oliën gebruikt.

De aanvrager vermeldt dat behalve fytosterolen, een geringe hoeveelheid andere oliebestanddelen aanwezig blijven na opzuiveren (<10 %): mono-, di- en triglyceriden, en intermediairen in de biosynthese van sterolen (squalenen). Het product voldoet aan de Europese kwaliteitseisen voor levensmiddelen (EG93).

Analyses van een twintigtal gechloreerde koolwaterstoffen hebben aangetoond dat er geen meetbare residuen van pesticiden aanwezig zijn.

De informatie in het dossier geeft de commissie voldoende inzicht in de verschillende fasen van het productieproces. De gebruikte technieken zijn bekend uit de spijsolieindustrie. Zij concludeert dat het fytosterolenmengsel geen verontreinigingen bevat die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

---

### 3.3 III Achtergrondinformatie over de voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen

De fytosterolen zijn afkomstig van zaden van verschillende planten. Het uitgangsmateriaal dat de firma gebruikt is een mengsel van ruwe spijsoliën, waarvan het hoofdbestanddeel sojabonenolie is (afkomstig van *Glycine max*),

Daarnaast worden ook zaadoliën van maïs (*Zea mays*), raapzaad (*Brassica campestris*) en palm (*Elaeis guineensis*) verwerkt.

De vetzuren voor de verestering zijn meestal afkomstig van sojaolie, zonnebloemolie, saffloerolie en canolaolie, maar soms worden ook maïsolie, katoenzaadolie, palmolie en pindaolie gebruikt.

De commissie bevestigt dat de fytosterolbronnen een geschiedenis van veilig gebruik hebben en wereldwijd worden toegepast in de olie- en vetindustrie.

---

---

### 3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt

Fytosterolen verminderen de cholesterolopname in de darm. Het is de bedoeling om deze nieuwe ingrediënten toe te voegen aan diverse voedingsmiddelen om bij te dragen aan een verlaging van de bloedcholesterolspiegel en die verlaging in stand te houden. Bij de samenstelling van de verschillende eindproducten, heeft de aanvrager de fytosterolconcentratie gebaseerd op onderstaande gegevensbestanden over voedselconsumpties:

- Eurostat Data Shop (rapport 1998-99) bevat gegevens uit 8 Europese landen gebaseerd op bruto verbruiksgegevens, die de reële productinname zullen overschatten. De aanvrager gebruikt de gemiddelde waarden.
- Rapport van TNO Voeding over voedselconsumptiepeilingen onder de Nederlandse bevolking in 1997-98.

Voor de toepassing van fytosterolen in smeerbare vetten gaat de aanvrager uit van een verrijking met 8 % zoals aanbevolen door het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding (SCF00). Volgens Eurostat is het gemiddelde 'gebruik' van smeerbare vetten in Europa 27 g/dag (variërend van 2 g in Engeland tot 65 g in België). Dit komt overeen met het 90 percentiel van de inname volgens voedselconsumptiepeilingen door het Instituut van Europese Studies en is iets hoger dan de 22 g/dag voor de Nederlanders (TNO rapport). De verwachte inname van fytosterolen via smeerbare vetten is 2,2 g/dag ( $27 \times 0,08$ ).

De beoogde inname van fytosterolen via de andere verrijkte producten wordt op 1 gram per dagelijks portie gesteld. Voor salade dressings moet bij een dagelijks inname van 14 g (Eurostat: dressing en mayonaise) het fytosterolgehalte 7,1 % zijn. Voor yoghurtachtige producten moet bij een dagelijks inname van 30 g (Eurostat) het fytosterolgehalte 3,3 % zijn. Hiermee worden ook producten op basis van soja of andere eiwitten bedoeld. De aanvrager definieert gezondheidsrepen als 'graanrepen met veel eiwitten en/of veel energie en/of verrijkt met vitamines en mineralen en/of met verlaagd vetgehalte, die door voedingsbewuste personen worden geconsumeerd'. Hiervan zijn geen gegevens over consumptie in Europa beschikbaar. De aanvrager gaat uit van een dagelijkse inname van 50 g (vergelijk 40-60 g in de Verenigde Staten) en dus wordt het fytosterolgehalte op 2 % gesteld. Onder gezondheidsdranken verstaat de aanvrager behalve sportdrankjes ook vloeibare en instant maaltijdvervangers, en andere producten in poedervorm die moeten worden opgelost. Gegevens over consumptie hiervan ontbreken in Europa. De aanvrager gaat uit van een dagelijkse inname van 250 g (ongeveer ¼ liter) en dus wordt het fytosterolgehalte op 0,4 % gesteld. Voor bewerkte

---



vleesproducten zoals worstjes, ham, smeerworst en paté, moet bij een dagelijks inname van 50 g (Eurostat) het fytosterolgehalte 2 % zijn.

De aanvrager gaat uit van een maximaal veilig innameniveau van 7,8 g fytosterolequivalenten per persoon van 60 kg per dag (of wel 130 mg/kg lichaamsgewicht/dag; zie paragraaf 3.8). De aanvrager acht overconsumptie van fytosterolen niet waarschijnlijk, omdat gebruikers van de voorgestelde producten zeer voedingsbewust zouden zijn. Zelfs als een gehele set verrijkte levensmiddelen dagelijks geconsumeerd wordt, in de hoeveelheden die de consument gemiddeld eet, dan bedraagt de totale hoeveelheid fytosterolequivalenten 7,2 g (inclusief die uit de gewone voeding). Dit valt dus nog onder de veilige bovengrens die de aanvrager hanteert. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat overconsumptie kan worden voorkomen, door op het etiket van het eindproduct aan te geven wat de fytosterolhoeveelheid per portie is. Dit etiket zou ook moeten vermelden dat het product niet bestemd is voor kinderen, zwangere vrouwen en mensen met fytosterolemie (een zeldzame verstoorde vetopslag).

De commissie heeft kennis genomen van de wijze waarop het fytosterolgehalte voor de verschillende producten is afgeleid. De consumptie van bepaalde producten blijkt echter zeer sterk uit een te lopen tussen de verschillende Europese lidstaten (voor smeerbare vetten, zie hierboven; voor yoghurt, zie GR01) of is zelfs onbekend in het geval van gezondheidsrepen en -dranken. De inname gegevens zijn onvoldoende onderbouwd en de commissie meent daarom dat het gemiddelde van de Europese inname dat de aanvrager opgeeft, niet gerechtvaardigd is. Ook is de commissie niet overtuigd dat de consument bij een breed aanbod van fytosterol-verrijkte levensmiddelen nog zo voedingsbewust zal zijn als voorgesteld door de aanvrager.

Recent zijn de resultaten gepresenteerd door Unilever van de marktmonitoring van de consumptie van de halvarine 'Becel pro.activ' met fytosterolesters (8 g fytosterolequivalent per 100 g; Hep01). Dit onderzoek in 5 West-Europese landen omvat 2000 huishoudens die dit product hebben aangeschaft. Deze huishoudens bestaan voor het overgrote deel uit 1 à 2 personen waarbij hooguit 20 g halvarine per dag wordt geconsumeerd door meestal één hoofdgebruiker. De meeste Becel pro.activ gebruikers zijn cholesterol-bewust en ouder dan 45 jaar (87 %) wat er op duidt dat de doelgroep wordt bereikt. Daarnaast blijkt dat er in zo'n 10-20 % van deze huishoudens jonge kinderen aanwezig zijn. Deze resultaten laten zien dat de werkelijke consumptie van het product door de doelgroep in grote lijnen overeenkomt met de gewenste inname. De commissie merkt hierbij op dat ook nu bij een smal productassortiment, fytosterol-verrijkte producten door mensen buiten de doelgroep worden geconsumeerd. Discussie over uitbreiding van het productassortiment met deze nieuwe ingrediënten kan derhalve pas plaatsvinden nadat betrouwbare gegevens over consumptiepatronen in de verschillende Europese lidstaten zijn verzameld.

---

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

Fytosterolen zijn natuurlijke componenten, aanwezig in fruit, groenten, peulvruchten, zaden, noten en granen. In Europa wordt normaliter met de gewone voeding 0,2 g fytosterolen per dag ingenomen. Bij vegetariërs is dit 0,3 – 0,4 g per dag. De beoogde dagelijkse inname van de ADM-fytosterolen is 5 à 10 maal meer.

De aanvrager vermeldt dat in de grootschalige mensgebonden onderzoeken van de laatste decennia met fytosterolen geen klinisch relevante bijwerkingen zijn waargenomen. Daarnaast refereert de aanvrager aan andere commerciële producten, met fytosterolen en verwante verbindingen, die al zijn toegelaten tot de Amerikaanse en Europese markt. Bij de gebruikers, die 0,7 – 3,0 g fytosterolequivalent per dag consumeerden zijn geen belangrijke ongewenste effecten gerapporteerd.

De commissie is ervan op de hoogte dat bij het huidige gebruiksniveau geen klinisch relevante bijwerkingen zijn gerapporteerd.

---

### **3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt**

De aanvrager vat de wetenschappelijke gegevens ter verklaring van het cholesterolverlagend effect samen. In het menselijk lichaam wordt hooguit 10 % van de fytosterolen, als zodanig geconsumeerd of vrijgekomen in het maagdarmkanaal na enzymatische hydrolyse van fytosterolesters, geabsorbeerd. Deze worden vervolgens onveranderd weer uitgescheiden in de gal en verlaten het lichaam via de feces, samen met de niet-geabsorbeerde fytosterolen. Fytosterolen hebben zelf geen directe voedingswaarde maar verdringen het cholesterol uit de micellen (vetbolletjes) in de dunne darm en verlagen hierdoor de cholesterol (her)opname in het bloed. Een verlaagd cholesterolgehalte wordt als gunstig beschouwd omdat dit het risico van hart- en vaatziekten vermindert.

De bezorgdheid over de mogelijke consequenties van het effect van fytosterolen op de opname van vetoplosbare (pro)vitamines wordt door de aanvrager uitgebreid geëvalueerd. In mensgebonden onderzoek is duidelijk aangetoond dat blootstelling aan fytosterolen de plasmaspiegels van bepaalde carotenoïden kan verlagen, zelfs als rekening is gehouden met de veranderingen in plasmavetconcentraties. Dit betreft in het bijzonder de meest lipofiele carotenoïden,  $\alpha$ - en  $\beta$ -caroteen (provitamines A) en lycopene. De aanvrager verklaart dat deze carotenoïden voor hun absorptie afhankelijk zijn van de micelvetsamenstelling net als cholesterol. Gegeven het feit dat de verlaging van de plasmaspiegel van deze carotenoïden door consumptie van fytosterolen op hetzelfde mechanisme gebaseerd is als bij cholesterol, moet de vraag worden beantwoord

in hoeverre dit van betekenis is, in het bijzonder op de langetermijn, voor de volksgezondheid en voedingstatus.

De aanvrager concludeert op basis van een zevental argumenten, die uitvoerig worden toegelicht, dat de waargenomen verlaging van carotenoïden geen risico oplevert voor de volksgezondheid in Europa.

In de evaluatie van mogelijk nadelige effecten van fytosterolen op bloedspiegels van vetoplosbare vitamines concentreert de aanvrager zich op  $\alpha$ -caroteen,  $\beta$ -caroteen en lycopene omdat veranderingen in bloedspiegels van andere carotenoïden en vitamine A, D, E en K vooralsnog niet duidelijk zijn aangetoond. De commissie is het hiermee eens. De commissie beschikt over recent gepubliceerde onderzoeksresultaten (Dav01) waaruit blijkt dat een dagelijkse consumptie van 9 gram fytosterolen over een periode van 8 weken de  $\alpha$ - en  $\beta$ -caroteen plasmaspiegels significant verlaagt (en na correctie voor plasma totaal cholesterolspiegel alleen voor  $\beta$ -caroteen). De lagere doseringen van 3 en 6 g/dag hadden dit effect niet. Geen van de drie doseringen had een significant effect op de plasmaspiegels van vetoplosbare vitamines A, D, E, en K. De commissie merkt echter op dat langer durende consumptie (1 jaar) van 1,6 g fytosterolen per dag de serumwaarde van  $\beta$ -caroteen met 20 % verlaagt, zelfs als de fytosterolhoudende halvarine verrijkt is met carotenoïden (GR01, SCF00).

In de genoemde onderzoeken blijven de bloedcarotenoïdeconcentraties nog wel binnen de normale waarden, die mede door de normale seizoensvariatie (40%) worden bepaald (1ste argument aanvrager). Volgens de commissie is het echter onbekend in hoeverre dit ook geldt na zeer langdurige of levenslange consumptie van fytosterolen in een breed productassortiment (Gra00).

De aanvrager beredeneert dat een verlies van 25 % van de carotenoïden (provitamine A) overeenkomt met mogelijk maar 2 % van de totale vitamine A status. De grote vitamine A voorraad in de lever speelt een belangrijke rol, en is waarschijnlijk mede verantwoordelijk voor het feit dat de vitamine A plasmaspiegel niet daalt door langdurige consumptie van fytosterolen. De commissie is het eens met de aanvrager dat in personen die met de voeding voldoende vitamine A binnen krijgen, de verminderde bijdrage van carotenoïden aan vitamine A geen probleem is.

Mogelijk hebben carotenoïden, afgezien van hun rol in de vitamine A productie, positieve gezondheidseffecten. Interventieonderzoeken met hoge dosis  $\beta$ -caroteen hebben echter geen causaal verband aangetoond tussen  $\beta$ -caroteen en een verminderde kans op hart- en vaatziekten of bepaalde vormen van kanker (Gra00, Wat01).

Alleen met betrekking tot de beperkte fytosterolconcentratie in smeerbare vetten kan de commissie instemmen met de conclusie van ADM dat de daling van  $\beta$ -caroteen geen aanleiding geeft tot bezorgdheid voor de volksgezondheid. De aanvrager wil echter de nieuwe ingrediënten in een breder assortiment levensmiddelen toepassen, waardoor de kans op hogere en bredere inname groter wordt.

---

### 3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt

De commissie is het eens met de aanvrager dat het onwaarschijnlijk is dat micro-organismen in het fytosterolenmengsel aanwezig zijn, omdat in het productieproces hoge temperaturen worden gebruikt en het vochtgehalte van oliën in het algemeen zeer gering is.

---

### 3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

De aanvrager stelt dat allergeniciteit veroorzaakt door fytosterolen nooit is gerapporteerd. Ook zijn er ten gevolge van het stringente productieproces geen eiwitfragmenten meer aanwezig in het nieuwe ingrediënt.

De aanvrager verstrekt geen resultaten van eigen toxicologisch onderzoek. Hij refereert aan de conclusie van deskundigen, die de GRAS status van fytosterolesters hebben beoordeeld in opdracht van de firma Lipton, dat fytosterolesters veilig zijn voor menselijke consumptie. De aanvrager heeft de paragraaf over voedselveiligheid van dit dossier van Lipton, op basis waarvan de FDA in 1999 de GRAS status heeft bevestigd, toegevoegd aan het dossier van de aanvraag in kwestie. Dit bevat een uitgebreide evaluatie van de wetenschappelijke literatuur en de resultaten van toxicologisch onderzoek door Unilever betreffende de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van fytosterolen, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en subchronische blootstelling. De aanvrager aanvaardt de ADI\* zoals die door het Lipton's panel van deskundigen is afgeleid: 130 mg fytosterolen/kg lichaamsgewicht/dag. Deze is gebaseerd op de NOAEL van 3,9 g fytosterolen/kg/dag, wat de gemiddelde inname was in subchronisch onderzoek met de langstdurende blootstelling (13 weken) bij ratten waarbij geen nadelig effect is waargenomen.

Genotoxiciteitsonderzoek wordt door de aanvrager niet expliciet besproken. De commissie benadrukt hier dat de uitkomsten van uitgebreid genotoxisch onderzoek geen enkele aanwijzing levert voor genotoxische eigenschappen van fytosterol en cholesterolmetabolieten (GR01a). Volgens enkele wetenschappers (Gra00) is het denkbaar dat door specifieke veranderingen in de vetsamenstelling in het darmkanaal later dikkedarmafwijkingen zouden kunnen ontstaan. De commissie meent echter dat er geen aanwijzingen zijn dat consumptie van fytosterolen in de aanbevolen hoeveelheden kan leiden tot dergelijke afwijkingen. Ook blijkt uit een verkennend epidemiologisch on-

---

\* Volgens de commissie wordt deze term niet terecht gebruikt. De ADI (acceptable daily intake of wel 'maximaal toegestane hoeveelheid') is door de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) gedefinieerd als 'the amount of a food additive, expressed on a body weight basis that can be ingested over a lifetime without appreciable risk'.

---

derzoek dat er geen duidelijk positief of negatief verband is tussen de fytosterolinname en de kans op kanker van de dikke darm of het rectum (Nor01).

Daarnaast refereert de aanvrager aan het rapport van het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding die de veiligheid van fytosterolesters heeft beoordeeld als een nieuw voedselingrediënt waarvan markttoelating was aangevraagd door Unilever (ADM01, SCF00). De aanvrager citeert dat op basis van uitgebreid *in vitro* en *in vivo* toxicologisch onderzoek geconcludeerd is, dat blootstelling aan fytosterolen geen reden voor bezorgdheid is.

Het effect van fytosterolenconsumptie op de absorptie en plasmaspiegels van vetoplosbare vitamines en carotenoïden is in paragraaf 3.6 besproken.

De commissie gaat akkoord met verwijzingen door de aanvrager naar al eerder gerapporteerde veiligheidsbeoordelingen van fytosterolesters toegepast in gele smeerbare vetten, op basis van de onderstaande argumenten:

- 1 De specificatie van het fytosterolenmengsel zoals de aanvrager die vermeldt in het dossier, komt overeen met die in de dossiers van Unilever en dochterbedrijf Lipton waaraan gerefereerd wordt (ADM01, SCF00). De commissie is het eens met de aanvrager dat onderzoeksgegevens over orale blootstelling aan fytosterolen en fytosterolesters beiden relevant zijn gezien hun fysiologisch gedrag in het maag-darmkanaal. Zij bevestigt dat de vrije en veresterde vorm biologisch gezien vergelijkbaar zijn op basis van hun vergelijkbare capaciteit om de bloedcholesterolconcentratie, alsmede die van de carotenoïden, te verlagen.
- 2 Voor zover aan de commissie bekend zijn er geen gegevens gerapporteerd uit nieuwe, meer recente onderzoeken met fytosterolen (en verwante verbindingen zoals fytostanolen en veresterde vormen) die de al geëvalueerde onderzoeksgegevens niet ondersteunen.

De commissie heeft kennis genomen van het toxicologisch onderzoek met proefdieren. Zij meent echter dat de uitkomst hiervan niet voldoende basis is voor het afleiden van de maximaal toegestane hoeveelheid (ADI, acceptable daily intake). De veilige bovengrens, van 9,1 g fytosterolen voor iemand van 70 kg, die de aanvrager hanteert is wetenschappelijk onvoldoende onderbouwd. Niet alleen bij dit innameniveau, maar ook bij de aanbevolen, veel lagere doseringen kunnen wel degelijk biologische effecten optreden bij mensen (zie ook paragraaf 3.6). Vooralsnog is er onvoldoende inzicht in de klinische relevantie hiervan op de lange termijn.

---

## Literatuur

- ADM01 Archer Daniels Midland Company. Dossier: Plant sterols and sterol esters as novel food ingredients. Decatur (USA), ADM 2001.
- Dav01 Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, e.a. Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 307-319.
- EG93 Richtlijn 93/43/EEG van de Raad van 14 juni 1993 inzake levensmiddelenhygiëne. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1993; L 175: 1-11.
- EG97 Verordening (EG) 258/97 van het Europees parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingsrediënten. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.
- EG97a Aanbeveling 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 voedselingsrediënten 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. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L253: 1-36.
- EG00 Richtlijn 2000/13/EG van het Europese Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L109: 29-42.
-

- EG00a Beschikking 2000/500/EG van de Commissie van 24 juli 2000 houdende verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van "smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytosterol-esters" als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedsel ingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L 200: 59 – 60.
- 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, publicatienummer 1992/03.
- GR01 Fytosterolen. Den Haag, Gezondheidsraad 2001, publicatienummer 2001/01 VNV.
- GR01a Genotoxiciteit van fytosterol(esters). Den Haag, Gezondheidsraad 2001, publicatienummer 2001/02 VNV.
- Gra00 de Graaf J, Stalenhoef AFH. Het gebruik van margarine verrijkt met fytosterolen als functioneel voedingsmiddel. Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144: 918–921.
- Hep01 Hepburn, P. Post launch monitoring of vegetable oil spreads containing phytosterol-esters (pro.active). Presentatie van onderzoekgegevens in de vergadering van de werkgroep Nieuwe Voedingsmiddelen van het Permanente Comité voor levensmiddelen (4 oktober 2001, Brussel).
- Nor01 Normén AL, Brants HAM, Voorrips LE, e.a. Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. Am J Clin Nutr 2001; 74: 141-148.
- 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.
- OECD00 Report of the task force for the safety of novel foods. Paris, OECD 2000.
- 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.
- Wat01 Watzl B, Bub A. Carotenoïde. Ernährungs-Umschau 2001; 48: 71-74.
- 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.
-

- 
- A De adviesaanvraag
  - B De commissie
  - C EU-procedure
  - D Samenvatting van het dossier

---

## 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 (nutraceutica). 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 gevolge 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; Academisch Ziekenhuis Utrecht
  - Ir EJ Kok  
toxicoloog; RIKILT-DLO Wageningen
  - Dr CF van Kreijl  
moleculair-bioloog; RIVM Bilthoven
  - Prof. dr P van der Laan  
hoogleraar statistiek; Technische Universiteit Eindhoven
  - Dr B Loos, *adviseur*  
COGEM, Den Haag
  - Prof. dr FM Nagengast  
gastro-enteroloog; Academisch Ziekenhuis Nijmegen
  - Dr ir JMA van Raaij  
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit and Researchcentrum
  - Prof. dr ir G Schaafsma  
hoogleraar voeding; TNO Voeding, Zeist
  - Prof. dr EG Schouten  
hoogleraar epidemiologie; Wageningen Universiteit and 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; TNO Voeding, Zeist
- Dr ir M Rutgers, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

Administratieve ondersteuning: C Nederpelt-Brussee; Gezondheidsraad, Den Haag

---

## EU-procedure

---

Als een fabrikant een nieuw voedingsmiddel op de markt brengt, dient de veiligheid voor de consument gewaarborgd te zijn. In 1997 werd de Europese verordening van kracht waarin de procedure is geregeld voor de goedkeuring voor marktintroductie van een nieuw voedingsmiddel (EG97). Bij deze procedure zijn verschillende actoren betrokken. De aanvrager moet beoordelen of het product werkelijk 'nieuw' is, dat wil zeggen dat het nog niet eerder in de Europese Unie in substantiële mate voor menselijke voeding is gebruikt en ook niet wezenlijk gelijkwaardig is aan een bestaand product. (Voor een wezenlijk gelijkwaardig product kan worden volstaan met een kennisgeving van de marktintroductie.) Ook moet het niet gaan om een levensmiddelenadditief, aroma of extractiemiddel, omdat deze producten op een andere wijze worden beoordeeld. Voor een nieuw voedingsmiddel in de zin van de Europese verordening moet de aanvrager een veiligheidsdossier overleggen volgens aanbevelingen van de Europese Commissie (EG97a). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op rapporten van verschillende instanties die zich met het onderwerp nieuwe voedingsmiddelen bezighouden, te weten de OECD (OECD93, OECD96) en de WHO/FAO (WHO91, FAO96). Ook de Gezondheidsraad heeft zich al eerder over dit onderwerp gebogen (GR92). Sinds het verschijnen van de aanbevelingen van de EU wordt in internationaal verband (FAO01, SCF99, SSC99, OECD98, OECD00, WHO00) gewerkt aan explicitering en aanpassing aan de stand van de wetenschap.

De fabrikant 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 veiligheidsbeoordelingsautoriteit in actie. In Nederland is dat de Minister van Volksgezond-

---

heid, Welzijn en Sport. Zij heeft de Gezondheidsraad verzocht haar van advies te dienen. De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft hiertoe de commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (commissie VNV) ingesteld.

De commissie 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 diens conclusies. Zij maakt een verslag van haar bevindingen — ook volgens de Europese aanbevelingen (EG97a, deel III) — en biedt dat de minister aan. De minister formuleert het Nederlandse oordeel over een voedingsmiddel en brengt dat in bij het Europese overleg in het Permanent Comité voor levensmiddelen. Alle Europese lidstaten worden uitgenodigd hun oordeel (de zogeheten tweede beoordeling) te geven over het dossier en over de eerste beoordeling alvorens genoemd Comité een eindoordeel 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.

---

Bijlage

**D**

---

## **Samenvatting dossier**

---



08/31/01

**PLANT STEROLS AND STEROL ESTERS  
AS NOVEL FOOD INGREDIENTS**

**A Novel Food Application presented to  
the European Union (The Netherlands)  
by:**

**Archer Daniels Midland Company  
1001 N. Brush College Road  
Decatur, IL 62521, U.S.A.**

## TABLE OF CONTENTS

|  | <u>Page</u> |
|--|-------------|
| SUMMARY  | 3           |
| I - Introduction   | 8           |
| II - Background Information  | 8           |
| III - Scheme I: Specifications of plant sterols  | 11          |
| IV - Scheme II: Production process   | 13          |
| V - Scheme III: History of the source organism of plant sterols  | 16          |
| VI - Scheme IX: Anticipated intake/extent of use   | 18          |
| VII - Scheme X: Human exposure to plant sterols  | 28          |
| VIII - Scheme XI: Nutrition information  | 29          |
| IX - Scheme XII: Microbiological information   | 36          |
| X - Scheme XIII: Toxicological information   | 36          |
| XI - Conclusions   | 38          |
| XII - References   | 40          |
| XIII - Appendices  |             |
| 1. Report of the EU Scientific Committee on Foods (SCF)  |             |
| 2. FDA letter acknowledging ADM notification of ADM self affirmation of GRAS status of sterols             |             |
| 3. Structural formulas of phytosterols   |             |
| 4. Process diagram for phytosterol manufacture   |             |
| 5. Pesticide residues in final product   |             |
| 6. PCR analyses of ADM phytosterols  |             |
| 7. Lipton's report submitted to U.S. FDA as part of GRAS notification for sterol esters (January 11, 1999) |             |

## SUMMARY

In accordance with the European Union (EU) Novel Food Regulations (EC-258/97), Archer Daniels Midland Company (ADM), located in Decatur, Illinois, U.S.A., is applying for the approval to place plant sterols and sterol esters derived from oil seed processing on the Community market as novel food ingredients. The intended use of these compounds is to enrich the following food products: fat spreads, salad dressings, health bars, health drinks, yoghurt type products and processed meats at a level designed to provide about 1-3 g/day of phytosterols. Free sterols may also be provided to the food or pharmaceutical industry to be used as starting material for esterification to produce sterol esters, or for chemical hydrogenation, to produce stanols. This request for approval is based on the claim of substantial equivalency of ADM sterols with regard to both the chemical nature of phytosterol ingredients of enriched products already on the market and a production process similar to traditional procedures used for the extraction and purification of sterol compounds from oil seeds. Under Commission Recommendation 97/618/EC, for the purpose of this application, we have classified ADM plant sterols as class 1, subclass 1.1. That is: "Pure chemicals or simple mixtures from non-GM sources when such sources already have a history of food use in the European Community."

The primary source of ADM plant sterols is crude edible soy oil. However, the sterols may also come from other edible oil sources such as corn, rapeseed and palm. After oil extraction and purification, the derived phytosterols are a mixture of mainly  $\beta$ -sitosterol (40-55%), campesterol (20-28%) and stigmasterol (14-23%). Other minor components may include brassicasterol (0-6%),  $\Delta^5$ -avenasterol (0-4%),  $\beta$ -sitostanol (0-4%) and campestanol (0-2%). At room temperature

they are yellow semi-solid substances and melt above 60°C. They are insoluble in water and soluble in oils (2-3 g/100 g of oil at 37°C). Their solubility in fat increases when they are esterified with fatty acids, and they may also be emulsified with surfactants such as lecithin.

Physiologically, these compounds are minimally absorbed by the human digestive track (only about 10%), practically not metabolized, and primarily excreted in the feces. However, their consumption at levels of 1-3 g/day can significantly lower the plasma levels of total cholesterol and LDL-cholesterol, without affecting the levels of HDL-cholesterol. The active compounds are free sterols, and sterol esters that are hydrolyzed to the free sterol after lipase hydrolysis in the gut. Thus, the end cholesterol lowering agent is the same compound whether consumed as a free sterol or sterol ester.

In their industrial production process, ADM sterols are by-products of vegetable oil refining. The oil seeds are pressed or solvent extracted to remove the crude oil. The oil then undergoes a series of refining processes to remove solvents, lecithins, free fatty acids, color bodies, off-odors and off-flavors. In one of the steps the oil is deodorized by steam distillation at reduced pressure, and the resulting distillate contains the phytosterol fraction. The phytosterols are then separated and further purified by standard purification and crystallization procedures using food grade materials and good manufacturing practices. All the extraction and purification steps used by ADM to manufacture phytosterols are similar (or substantially equivalent) steps used traditionally by the food industry, including Unilever in the EU, for the industrial production of these type of materials. Hence, this is not a novel process, and it is not expected that it would alter the chemical, physical, physiological or nutritional characteristics of ADM phytosterols.

The oil seeds used for the production of ADM sterols are not grown specifically for phytosterol production. The seeds are procured from the world oil seed supply, and therefore, some seeds may potentially come from genetically modified plant varieties approved in the EU.

The introduction of ADM sterols as a novel food in the EU will not be replacing any important food in the diet and therefore, it will not be depriving the European population of any already existing nutritional benefits of the customary diet.

The anticipated levels of intake of ADM sterols have been determined based on recommendations of health authorities such as the European Scientific Committee on Foods (SCF), the opinion of expert scientists, and the available European food consumption data on those food items to be used as vehicles for sterol enrichment. For example, in the case of fat spreads, the level of sterol enrichment recommended by the EU Scientific Committee on Foods (SCF) is 8% (w/w). In Europe, based on Eurostat 1998-99 data, the estimated consumption of fat spread margarine is 27 grams per day. Thus, the consumption of sterols, using the SCF recommendation of 8% (w/w), will be 2.2 g/d of sterols ( $0.08 \times 27$ ).

In salad dressings, considering an intake of 14 g/day and using a 7.1% enrichment level, the sterol contribution would be 1.0 g of sterols/day ( $0.071 \times 14$ ). This adjustment to a value of 1 g/day is based on technical feasibility and the fact that even sterol levels as low as 0.8 g/day can effectively lower plasma cholesterol. The addition of sterols to yoghurt type products is proposed at 1.0 g of sterol per day. This is considering the incorporation of 1.0 gram of sterols to a consumption amount of 30 g/day of yoghurt. Health bars are expected to be fortified at a level

of 1 g of sterols per 50 g/bar. The contribution from this source will then be 1.0 g of sterol per day. Health drinks are also expected to be potentially enriched with 1.0 g of sterols per serving size of 250 ml. Finally, processed meats (e.g. sausages and other cured meats) will also be enriched at a level of about 1.0 g of sterols/serving/day, considering a processed meat consumption of 50 g/day.

It would be very unlikely that all these sterol enriched foods can be consumed in the same day by the same individual. If this were to happen, the combined exposure, based on the previous proposed figures, would still be 7.4 g of sterol/day (including 0.2 g from natural food sources). This is a level below the proposed Acceptable Daily Intake (ADI) for sterols of 130 mg/kgBW/day set by Lipton's Generally Recognized As Safe (GRAS) panel in the U.S.. For the European standard of a 60 kg reference man, this ADI translates into 7.8 g/person/day.

The safety of phytosterol is well established, based on the following facts:

- a) Since ancient times, humans have been exposed to the consumption of phytosterol from natural sources.
- b) Numerous studies in animals and humans using phytosterol doses up to 25 g/day for periods of time up to 3 years have shown no clinically important adverse effects. This includes studies that have addressed reproduction, estrogenic potential, genotoxicity and sub-clinical toxicity.
- c) All the existing toxicological and safety data has been carefully reviewed and evaluated by expert panels and by health authorities in both the U.S.A. and Europe. Their conclusion

has been that sterols are safe for human use.

- d) There are now in the market different functional foods enriched with plant sterols. No significant adverse effects have been observed.
- e) There is no risk of allergenicity due to the consumption of sterols.
- f) The plasma levels of carotenoids, and in some cases, also the levels of certain fat soluble vitamins tend to decrease when sterols are consumed. However, no physiological alterations have been associated to this phenomenon. In addition, despite the drop on plasma carotenoids, such levels remain within the normal range, and Vitamin A deficiency is not a public health concern in European countries. Therefore, this observation has been considered unimportant in terms of its public health significance.

No other nutritional adverse effects can be identified by incorporating an increased amount of plant sterols into the European diet. On the contrary, this increased consumption can be beneficial in lowering levels of blood cholesterol in the population.

---

## **Phytosterols (2)**

## **Fytosterols (2)**

---

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

Beoordeling van de veiligheid voor de consument, volgens de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten (vertrouwelijke versie)



---

## **Letter to the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport**

---

On December 13, 2001, professor JA Knottnerus, President of the Health Council of the Netherlands wrote as follows to the Minister of Health, Welfare and Sport:

Herewith I present you an advisory report that is prepared in response to your request, also on behalf of the Minister of Agriculture, Nature Management and Fisheries regarding the safety of phytosterols and phytosterolesters for the consumer. This advice is a so called initial assessment in the context of European Regulation (EC) 258/97, concerning novel foods and novel food ingredients. The assessment is carried out by the Committee on the Safety assessment of novel foods of the Health Council of the Netherlands.

This advisory report is also presented to the Minister of Agriculture, Nature management and Fisheries.

signed  
professor JA Knottnerus

---

## **Phytosterols (2)**

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

---

Health Council of the Netherlands:  
Committee on the Safety assessment of novel foods

---

to:

the Minister of Health, Welfare and Sport

the Minister of Agriculture, Nature management and Fisheries

---

No. 2001/04VNV, The Hague, December 13, 2001

---

---

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 Preservation & 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.

---

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on the Safety assessment of novel foods. Phytosterols (2). The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001/04VNV.

---

all rights reserved.

This advisory report contains confidential business information. A public version of this advisory report can be found on the website of the Health Council of the Netherlands: [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

---

# Contents

---

Executive summary, conclusions and recommendations 51

---

1 Introduction 53

---

2 Completeness and accuracy of the dossier 55

2.1 Administrative data 55

2.2 General description of the novel food ingredient 55

2.3 Classification of the food ingredient for assessment 55

2.4 Information about the food 56

2.5 Brief summary by the applicant 56

2.6 Other assessments 56

2.7 Proposal for labelling by the applicant 57

---

3 Interpretation and evaluation of the data presented 59

3.1 I Specification of the novel food ingredient 59

3.2 II Effect of the production process applied to the food ingredient 60

3.3 III History of the organism used as the source of the food ingredient 60

3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient 61

3.5 X Information from previous human exposure to the food ingredient or its source 63

3.6 XI Nutritional information on the food ingredient 63

3.7 XII Microbiological information on the food ingredient 65

3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient 65

---

---

Literature 67

---

Annexes 69

- A Request for advice 71
- B The committee 73
- C EU procedure 75
- D Executive summary of the dossier 77

---

## **Executive summary, conclusions and recommendations**

---

The applicant, Archer Daniels Midland Company (ADM), has compiled a dossier on the safety of the novel food ingredient, phytosterols and phytosterol esters. These compounds are equivalent from a biological perspective, and are prepared from vegetable oils using standard procedures. Careful production and purification appears to guarantee the quality of the product. The applicant provides sufficient information about the composition. The nutritional and toxicological information in the dossier is based entirely on the scientific information on phytosterol mixtures that are added to certain foods, which have already been authorized on the European and American markets.

The applicant requests permission to use phytosterols (as such or in esterified form) in a variety of foods on the assumption that daily consumption of up to 130 mg of phytosterol equivalents per kg of body weight is safe. This is derived from investigations using experimental animals and corresponds with 9.1 grams per day for a person weighing 70 kg. But the applicant assumes that nutritional conscious consumers will limit their daily intake of phytosterols to a lower quantity, which is already sufficient to achieve the intended cholesterol-lowering effect.

Phytosterols and related compounds have already been subjected to toxicological studies in experimental animals and safety studies in humans. The applicant bases its conclusions on this scientific literature. According to the Committee, this is justified since ADM has demonstrated that the phytosterols in this application are the same as those in the phytosterol mixtures previously assessed. The Committee concludes that ADM's novel food ingredient can be placed on the European market up to a maximum

---

level of 8% (w/w) phytosterol equivalents in fat spreads. Such an application was already assessed to be safe for human consumption (EC00a; SCF00). At the present time there is no scientific evidence that consumption of this type of food ingredient in a limited application presents a public health risk. The Committee is of the opinion that the other products, which the applicant wishes to be enriched with phytosterols, should not be allowed on the market. On the one hand, expansion of the product assortment increases the chance of an undesirably high intake of phytosterols by the target group; on the other, it increases the chance that other consumers will also be exposed to phytosterols. Furthermore, the committee has insufficient information on the risk of excessive consumption.

Although the concentration of  $\beta$ -carotene in the blood declines by 20% with long-term consumption of around 2g of phytosterols per day (in fat spreads), at the moment this does not appear to have adverse effects on health. However, there is not enough certainty about the long-term effects of such physiological changes due to the consumption of phytosterols. The Committee concludes that the safe upper limit, adopted by applicant on the basis of toxicological research in rats, is debatable given the above-mentioned effect in humans. For the time being, the Committee disapproves that people who will not benefit in any way from cholesterol reduction, such as children and pregnant women, consume phytosterol-enriched foods. The Committee also considers it undesirable for the target group to ingest more phytosterols than necessary to reach the plateau of the effect (around 2g/dag). Results of market research for two products already on the market indicate that the consumption among the target group does actually reach this level, and that consumption outside the target group is limited. The Committee advises to carry on with the restriction on the product assortment and with strict labeling.

To summarize, the Committee on the Safety assessment of novel foods therefore objects to authorize on the European market a very wide assortment of foods containing phytosterols and related compounds. Better guarantees are needed to ensure that the consumption of phytosterols remains confined to the target group. It is also necessary to establish a clear safe level of consumption of phytosterols for lifetime exposure for the target group.

---

## Introduction

---

The proposed level of consumption of the phytosterols that the firm ADM wants to market in Europe is substantially higher than the quantity that the European population ingests on average. The firm has therefore requested permission to introduce them on the market in accordance with Regulation 258/97 of the European Parliament and of the Council concerning novel foods (appendix C).

In 2000 the European Scientific Committee on Food concluded that phytosterols are safe for human consumption up to a maximum level of 8% in yellow fat spreads (SCF00). This finding accords with a previous assessment of the Netherlands preliminary advisory Committee on the safety of novel foods, which advised establishing an upper limit on the use of these types of novel food ingredients.

The assessment procedure for ADM's products proceeded as follows. In August 2001 the firm sent the dossier to the Minister of Health, Welfare and Sport (ADM01). On 11 October 2001 the Committee on the Safety assessment of novel foods ('the Committee') received a request from the Minister of Health, Welfare and Sport for advice regarding the safety of ADM's phytosterols and phytosterol esters for the consumer, in accordance with the previously mentioned European novel food Regulation 258/97 (EC97) and the accompanying Recommendation of the European Commission 97/618 (EC97a).

The Committee discussed the dossier at one of its meetings. It submitted further questions to the producer concerning the equivalence of the novel food ingredients with similar products assessed earlier, on the basis of which the producer had established the nutritional and toxicological safety. After receiving additional

---



information, the Committee completed its assessment in December 2001. This report presents its findings.

## **Completeness and accuracy of the dossier**

---

### **2.1 Administrative data**

The name and address of the producer and applicant are: Archer Daniels Midland Company (ADM), 1001 N. Brush College Road, Decatur, IL, 62521, USA.

---

### **2.2 General description of the novel food ingredient**

Phytosterols are vegetable substances. Because of their structural similarity to cholesterol they prevent the (re-)absorption of cholesterol by the body which leads to reduction of the blood cholesterol concentration.

The novel food ingredients, plant sterols and sterol esters, which the applicant wishes to introduce and trade on the European market (ADM01) (hereinafter referred to as 'ADM phytosterols'), are derived from various oil seeds. It is the aim of the applicant that food manufacturers will use these ingredients in the following (end)products: fat spreads, salad dressings, health bars, health drinks, yoghurt-type products and processed meat products. At a daily intake, these foods can help to lower the blood cholesterol level.

---

### **2.3 Classification of the food ingredient for assessment**

The applicant classifies the new product in Class 1, subclass 1.1 as defined in part 1 of Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a). This means that it is a

---

simple mixture of chemical substances from non-genetically modified sources and that these sources already have a history of food use in the European Community.

The Committee agrees with the applicant that the ADM phytosterols fall under category e, 'food ingredients isolated from plants', in the novel food regulation (EC97), and fall into class 1.1.

---

## 2.4 Information about the food

The applicant structured the information that is essential for a safety assessment of food ingredient consumption in accordance with the themes prescribed in Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a):

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

The dossier contains sufficient biochemical, nutritional and toxicological information to assess the safety of the novel food ingredient. The Committee also consulted scientific literature.

---

## 2.5 Brief summary by the applicant

The dossier, including the executive summary, was sent to the member states in accordance with article 6, section 2 of the European Regulation (EC) 258/97 (EC97).

---

## 2.6 Other assessments

Unilever uses ADM phytosterols as one of the phytosterol ingredients in their fat spread. This product was assessed in accordance with the European novel food regulation 258/97 (SCF00) and authorized for placing on the European market in 2000 (EC00a).

In April 2001 the ADM phytosterols were certified by the Food and Drug Administration in the United States (US FDA) as '*generally recognized as safe*' (GRAS). These phytosterols will be added to fat spreads, salad dressings, health bars,

health drinks and yoghurt-type products, such that per serving 1 gram phytosterol equivalent is consumed.

Phytosterols from ADM Nutraceutical (USA) are a component of the phytosterol mixture that the firm Oy Karl Fazer Ab wants to use in bakery products, grain based snacks and gum arabic pastilles. An application to introduce these novel ingredients to the European market was made in 2000, which is being dealt with in accordance with Regulation 258/97 and Recommendation 97/618/EC (HCN01).

---

## **2.7 Proposal for labeling by the applicant**

Labeling should comply with Directive 2000/13/EC (EC00) and article 8 of Regulation (EC) 258/97 (EC97). In the Netherlands, the labeling proposal is being discussed at the Regular Consumer Goods Act Consultations and is not assessed in this advisory report.



---

## Interpretation and evaluation of the data presented

---

### 3.1 I Specification of the novel food ingredient

This application concerns a mixture of phytosterols, or a mixture of the corresponding esterified forms (see section 3.2), and consists primarily of  $\beta$ -sitosterol, campesterol and stigmasterol. The specification of the product provided by the applicant is:

- total phytosterols > 90 %
- $\beta$ -sitosterol 40-58 %
- campesterol 20-30 %
- stigmasterol 14-22%
- brassicasterol 0-6 %
- sitostanol 0-5 %

The product also contains <15 mg/g of tocopherols and less than 10 mg of heavy metals per kg. The ranges found are caused by the natural variation in phytosterol content arising from different input oilseed crops, and from seasonal growing condition variations.

The dossier contains the physical characteristics of the phytosterol mixture, but no description of the analytical methods used nor data on the chemical stability. The Committee assumes that validated standard procedures were followed for this.

The Committee concludes from the data provided for the composition of five phytosterol mixtures that there is little variation within a production period of one

---

year. It assumes that the product specifications are representative for the ADM phytosterol food ingredients to be placed on the market.

---

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

According to the applicant, the oil extraction and purification procedures followed are traditional processes in the food industry. Phytosterols are a by-product of vegetable oil refining. Solvents, lecithins, free fatty acids, color bodies, off-odors and off-flavors are removed from the crude vegetable oil. The oil fraction remaining after steam distillation contains the phytosterols and phytosterol esters. The naturally esterified phytosterols are then converted into free phytosterols and subsequently all phytosterols are isolated and further purified by crystallization from a heptane solution. With the free phytosterols as end-product, phytosterol esters can again be synthesized by standard esterification processes using fatty acids from vegetable oils.

The applicant reports that apart from phytosterols, a small quantity of other oil constituents remain after purification (<10 %): mono-, di- and triglycerides, and intermediates in the biosynthesis of sterols (squalene). The product meets European quality standards for food (EC93).

Analyses of twenty organochlorine compounds demonstrated that no measurable residues of pesticides are present.

The information in the dossier provides the Committee with sufficient insight in the various phases of the production process. The procedures used are familiar in the edible oil industry. It concludes that the phytosterol mixture contains no contaminants that are harmful for public health.

---

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

The phytosterols are derived from the seeds of various plants. The primary material that the firm uses is a mixture of crude edible oils, whose main component is soybean oil (from *Glycine max*). In addition, seed oils from corn (*Zea mays*), rapeseed (*Brassica campestris*) and palm (*Elaeis guineensis*) are incorporated.

The fatty acids for the esterification derive preferentially from soybean oil, sunflower oil, safflower oil and canola oil, but corn oil, cotton seed oil, palm oil and peanut oil may also be used as sources.

The Committee confirms that the phytosterol sources have a history of safe use and are used worldwide in the oil and fat industry.

---

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

Phytosterols reduce the absorption of cholesterol in the intestines. The intention is to add these novel food ingredients to various foods to help lower the blood cholesterol level and keep it at this lower level. The applicant has based the phytosterol enrichment levels of the end products on the following European food intake data sources:

- Eurostat Data Shop (report 1998-99) includes data from 8 European countries based on production and availability of foods, which will overestimate the actual intake. The applicant uses the average values.
- Report by TNO Nutrition and Food Research on food consumption surveys among the Dutch population in 1997-98.

For the use of phytosterols in fat spreads the applicant proposes an enrichment level of 8% as recommended by the European Scientific Committee on Food (SCF00). According to Eurostat, the average 'consumption' of fat spreads in Europe is 27g/day (ranging from 2g in England to 65g in Belgium). This corresponds with the 90th percentile of the intake according to food consumption surveys by the Institute of European Studies and is slightly higher than the 22 g/day for Dutch people (TNO report). The anticipated intake of phytosterols from fat spreads is 2.2 g/day (27 x 0.08).

The anticipated intake of phytosterols from the other enriched products is stated to be 1 gram per daily serving. For salad dressings, at a daily intake of 14 grams (Eurostat: dressing and mayonnaise) the phytosterol level should be 7.1%. For yoghurt-type products, with a daily intake of 30 grams (Eurostat) the phytosterol concentration should be 3.3%. These products may also include soy-based and other protein-based formulations. The applicant defines health bars as 'cereal bars containing high protein and/or high energy and/or fortified with vitamins and minerals and/or reduced or low in fat, consumed by nutritionally-conscious individuals'. There are no data available on consumption of these bars in Europe. The applicant assumes daily intake of 50g (compared with 40-60g in the United States) and so the phytosterol enrichment level becomes 2%. The category of health drinks may include liquid and reconstituted meal replacements and dry powder non-reconstituted products, as well as sport drinks. There are no intake data of these products in Europe. The applicant assumes a daily consumption of 250g (approximately ¼ liter) and so fixes the phytosterol concentration at 0.4%. For processed meat products such as sausages, prepared ham, meat pastes and pates, with a daily intake of 50g (Eurostat) the phytosterol enrichment level should be 2%.

---



The applicant assumes a maximum safe daily intake level of 7.8g of phytosterol equivalents per person weighing 60 kg (or 130 mg/kg body weight per day; see section 3.8). The applicant believes excessive consumption of phytosterols is unlikely since consumers of the proposed products are well educated and nutritional conscious. Even if an entire set of enriched products is consumed each day, in amounts that are normally expected to be consumed, the total phytosterol exposure would be 7.2 g (including dietary intake from natural sources). In other words, it still falls under the safe upper limit adopted by the applicant. The applicant also suggests that appropriate labeling of the end product can prevent excessive exposure by indicating the phytosterol quantity per portion. This label could also indicate that the product is not intended for children, pregnant women or people with phytosterolemia (a rare abnormal storage of fat).

The Committee has noted the way in which the phytosterol enrichment levels for the various products was derived. However, the consumption of certain products appears to vary greatly between the various European member states (for fat spreads, see above; for yoghurt, see HCN01), and in the case of health bars and drinks is even unknown. Furthermore, part of the intake data is not based on sound scientific results. The Committee therefore concludes that the averages for the intake in Europe reported by the applicant are not justified. The Committee is also not convinced that with an expanded assortment of phytosterol-enriched products, the consumer will be as nutritionally conscious as the applicant suggests.

Unilever recently presented the results of market research (so called post launch monitoring) of the consumption of the fat spread 'Becel pro.active' with phytosterol esters (8 g phytosterol equivalent per 100 g; Hep01). This study in five West European countries covered 2,000 households that have bought this product. The majority of these households consist of 1 or 2 persons, and no more than 20 g fat spread was daily consumed, predominantly by one person. Most consumers of Becel pro.active are cholesterol-conscious and older than 45 (87%), which suggests that the target group is being reached. In addition, it appears that in 10-20% of these households there are young children. These results show that the actual consumption of the product by the target group roughly corresponds with the recommended intake. The Committee notes that even now with a limited product assortment, people outside the target group consume phytosterol-enriched products. Discussion about expanding the range of products containing these novel food ingredients can only take place, after reliable consumption pattern analysis for the different EU member states have been collected.

---

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

Phytosterols are natural components in fruit, vegetables, legumes, seeds, nuts and grains. In Europe, 0.2g of phytosterols per day are usually ingested with the normal diet. Vegetarians consume about 0.3–0.4g per day. The anticipated daily intake of ADM phytosterols is 5 to 10 times greater.

The applicant reports that in the numerous human studies with phytosterols in recent decades no clinically relevant adverse side-effects have been observed. In addition, the applicant refers to other commercial products, with phytosterols and related compounds, which have already been authorized on the American and European markets. No significant adverse effects were reported among the users, who consumed 0.7–3.0g phytosterol equivalent per day.

The Committee is aware that at the current level of use no adverse side-effects have been reported that are considered of clinical importance.

---

### **3.6 XI Nutritional information on the food ingredient**

The applicant summarizes the scientific data explaining the cholesterol-reducing effect. In the human body only about 10% of phytosterols, consumed as such or released in the gastrointestinal tract after enzymatic hydrolysis of phytosterol esters, are absorbed. These are then quickly eliminated by the liver and excreted (via the bile) with the feces together with the unabsorbed phytosterols. Phytosterols themselves have no direct nutritional value but displace the cholesterol in the micelles in the small intestine, and consequently lower the absorption of cholesterol in the blood. A lower cholesterol level is regarded as beneficial because it reduces the risk of cardiovascular disease.

The applicant extensively evaluates the concerns about the possible consequences of the effect of phytosterols on the intake of fat-soluble vitamins or carotenoids. Human studies have clearly demonstrated that exposure to phytosterols can lower the plasma levels of certain carotenoids, even if changes in plasma lipid concentrations have been taken into account. This relates in particular to the most hydrophilic carotenoids,  $\alpha$ - and  $\beta$ -carotene (pro-vitamins A) and lycopene. The applicant explains that, like cholesterol, these carotenoids depend for their absorption on the micelle lipid composition. Given the fact that the decrease in the plasma level of these carotenoids through consumption of phytosterols is based on the same mechanism as with cholesterol, the question is whether this phenomenon has any nutritional or public health significance, particularly in the long term.

---

The applicant concludes on the basis of seven arguments, which are discussed in detail, that the observed decrease in carotenoids does not represent a public health risk in the European population.

In the evaluation of potentially adverse effects of phytosterols on blood levels of fat-soluble vitamins, the applicant concentrates on  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene and lycopene because changes in the blood levels of other carotenoids or vitamins A, D, E and K have not yet been clearly demonstrated. The Committee agrees. The Committee has evaluated recently published research results (Dav01) which show that daily consumption of 9 grams of phytosterols over a period of 8 weeks significantly reduces the  $\alpha$ - and  $\beta$ -carotene plasma levels (which only holds for  $\beta$ -carotene after correction for plasma total cholesterol level). The lower doses tested of 3 and 6 g/day did not have this effect. None of the three doses had a significant effect on the plasma levels of fat-soluble vitamins A, D, E, and K. The Committee notes, however, that prolonged consumption (1 year) of 1.6 grams of phytosterols per day reduces the serum  $\beta$ -carotene level by 20%, even if the fat spread containing the phytosterols is enriched with carotenoids (HCN01, SCF00).

In these studies the blood carotenoid concentrations still remained within the normal ranges, which are determined in part (1st argument of the applicant) by the normal seasonal variation (40%). According to the Committee, however, it is not known to what extent this also applies after long-term or lifetime consumption of phytosterols from a wide variety of products (Gra00).

The applicant argues that a loss of 25% of the carotenoids possibly corresponds with just 2% of the total vitamin A nutrition. The large supply vitamin A in the liver plays an important role, and is probably part of the reason why the vitamin A plasma level does not decline through long-term consumption of phytosterols. The Committee agrees with the applicant that the reduced contribution of carotenoids to vitamin A is not a problem in individuals with an adequate vitamin A intake.

Apart from their role in the production of vitamin A, carotenoids may have positive health effects. But intervention studies with high doses of  $\beta$ -carotene have not shown a causal relationship between  $\beta$ -carotene and a reduced risk of cardiovascular disease or certain forms of cancer (Gra00, Wat01).

The Committee can agree with ADM's conclusion that the decrease in  $\beta$ -carotene does not cause a public health concern, but only with respect to the limited phytosterol concentration in fat spreads. However, the applicant wants to use the novel ingredient in a wider range of foods, which increases the chance of higher and broader (ie. outside the target group) intake.

---

### 3.7 XII Microbiological information on the food ingredient

The Committee agrees with the applicant that microorganisms are unlikely to be present in the phytosterol mixture, because of the high temperatures used in the production process and the generally very low moisture content of oils.

---

### 3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient

The applicant states that there is no report of allergenicity caused by phytosterols. There are no protein fragments present in the novel food ingredient, thanks to the strenuous processing conditions.

The applicant provides no results of own toxicological investigations. It refers to the conclusion of experts, who assessed the GRAS status of phytosterol esters for the firm Lipton, that phytosterol esters are safe for human consumption. ADM submitted, together with its application, the food safety section from Lipton's dossier on the basis of which the FDA confirmed the GRAS status in 1999. This contains an extensive evaluation of the scientific literature and the results of toxicological research by Unilever concerning the absorption, distribution, metabolism and excretion of phytosterols, genotoxicity, reproduction toxicity, and sub-chronic exposure. The applicant adopts the ADI\* that was determined by Lipton's panel of experts: 130 mg phytosterols / kg of body weight / day. This is based on the NOAEL of 3.9 g phytosterols/kg/day, which was the average intake in sub-chronic studies with the longest-lasting exposure (13 weeks) in rats in which no negative effects were observed.

The applicant does not explicitly discuss genotoxic research. The Committee stresses that the results of detailed genotoxic studies have not produced any indication that phytosterol and cholesterol metabolites have genotoxic properties (HCN01a). According to some scientists (Gra00), it is conceivable that as a result of specific changes in the lipid composition in the intestinal tract, abnormalities in the large intestine could arise later. The Committee is of the opinion, however, that there are no indications that the consumption of phytosterols in the recommended quantities can lead to such aberrations. It also emerges from exploratory epidemiological research that there is no clear negative or positive correlation between phytosterol intake and the risk of cancer of the colon or rectum (Nor01).

---

\* According to the Committee, this term is used incorrectly. The ADI (acceptable daily intake) is defined by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) as 'the amount of a food additive, expressed on a body weight basis that can be ingested over a lifetime without appreciable risk'.

---

In addition, the applicant refers to the report of the European Scientific Committee on Food which assessed the safety of phytosterol esters as a novel food ingredient for which Unilever requested authorization for placing on the market (ADM01, SCF00). The applicant quotes that it was concluded, on the basis of extensive *in vitro* and *in vivo* toxicological research, that exposure to phytosterols is no reason for safety concerns.

The effect of phytosterol consumption on the absorption and hence the plasma levels of fat-soluble vitamins and carotenoids was discussed in section 3.6.

The Committee agrees to references by the applicant to earlier reported safety assessments of phytosterol esters, used in yellow fat spreads, on the basis of the following arguments:

- 1 The specification of the phytosterol mixture provided in the ADM dossier corresponds with those in the dossiers of Unilever and its daughter company Lipton to which the applicant refers (SCF00, ADM01). The Committee agrees with the applicant that scientific data on oral exposure to phytosterols and phytosterol esters are both relevant given their physiological behaviour in the gastrointestinal tract. It confirms that the free and esterified forms are equivalent in biological terms, on the basis of their comparable capacity to lower the blood cholesterol concentration as well as that of the carotenoids.
- 2 So far as the Committee is aware, no data have been reported from new, more recent studies with phytosterols (and related compounds such as phytostanols and esterified forms) that do not support the scientific data already evaluated.

The Committee has noted the toxicological studies using experimental animals. However, it is of the opinion that the outcome of these studies does not provide sufficient basis to establish an ADI, acceptable daily intake. There is insufficient scientific support for the safe upper limit of 9.1 g of phytosterols for a person weighing 70 kg, which the applicant adopts. Biological effects do occur in humans, not only at this level of intake but also at the far lower recommended doses. There is not yet sufficient insight into the clinical relevance of these effects in the long term (see also section 3.6).

---

# Literature

- 
- ADM01 Archer Daniels Midland Company. Dossier: Plant sterols and sterol esters as novel food ingredients. Decatur (USA), ADM 2001.
- Dav01 Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, *et al.* Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 307–319.
- EC93 Directive 93/43/EEG (van de Raad van 14 juni 1993 inzake levensmiddelenhygiëne. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1993; L 175: 1-11)
- EC97 Regulation (EG) 258/97 (van het Europees parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingredienten. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-60)
- EC97a Recommendation 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 voedselingredienten 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. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L253: 1-36)
- EC00 Directive 2000/13/EG (van het Europese Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L109: 29-42)
-

- EC00a Decision 2000/500/EG (van de Commissie van 24 juli 2000 houdende verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van "smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytosterol-esters" als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedselingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L 200: 59 – 60)
- 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.
- HCN92 Commissie Toxicologische aspecten van biotechnologisch bereide producten. Productveiligheid bij nieuwe biotechnologie. The Hague, Health Council of the Netherlands, 1992, publication number 1992/03.
- HCN01 Phytosterols. The Hague, Health Council of the Netherlands 2001, publication number 2001/01 VNV.
- HCN01a Genotoxicity of phytosterol(esters). The Hague, Health Council of the Netherlands 2001, publication number 2001/02 VNV.
- Gra00 de Graaf J, Stalenhoef AFH. Use of margarine fortified with phytosterols as a therapeutic food. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2000; 144: 918–921.
- Hep01 Hepburn, P. Post launch monitoring of vegetable oil spreads containing phytosterol-esters (pro.active). Presentation of research data in the meeting of the working party Novel Foods of the Standing Committee on Foodstuffs (4 october 2001, Brussel).
- Nor01 Normén AL, Brants HAM, Voorrips LE, *et al.* Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 141-148.
- 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.
- OECD00 Report of the task force for the safety of novel foods. Paris, OECD 2000.
- SCF99 Opinion concerning the scientific basis for determining whether food products, derived from genetically modified maize, could be included in a list of foodproducts 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.
- Wat01 Watzl B, Bub A. Carotenoide. *Ernährungs-Umschau* 2001; 48: 71-74.
- 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
-

- 
- A Request for advice
  - B The committee
  - C EU-procedure
  - D Executive summary of the dossier

---

## Annexes

---





---

## Request for advice

---

On 18 August 1999, the Minister of Health, Welfare and Sport wrote as follows to the President of the Health Council (under reference GZB/VVB 993428):

Since May 1977, Regulation (EC) 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients has been in force in the European Union. Under the Regulation, the safety of novel foods has to be assessed as part of a community procedure.

Following discussions regarding the possibility of the Health Council making such assessments, the State Secretary for Agriculture, Nature Management and Fisheries and I wish the Council to take responsibility for safety assessment for a period of several years during the first phase of implementation of European Regulation (EC) 258/97. It is considered appropriate that the Health Council should initially take on this role because the assessment activities will be of an experimental nature, involving both a new form of assessment (i.e. pre-marketing assessment) and, in many cases, new categories of foodstuff (primarily foodstuffs with a genetically modified basis and functional foods or nutraceuticals). We also feel that if assessments are made by a body with the Council's independent scientific status, this will support the validity of the Netherlands' opinion in the eyes of the European Committee and other member states. My wish is to make the procedure and the assessment as open and transparent as possible, so as to enhance consumer trust in the safety of novel foods. I would like the Health Council to support this objective by, for example, allowing perusal of applicants (insofar as consistent with the need to protect the

---

confidentiality of commercially sensitive information) and publishing the criteria upon which safety assessments are made.

The Minister of Health, Welfare and Sport,  
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; Academic Hospital Utrecht
  - Ir EJ Kok  
toxicologist; State Institute for Quality Control of Agricultural Products,  
Wageningen
  - Dr CF van Kreijl  
molecular biologist; National Institute of Public Health and the Environment,  
Bilthoven
  - Prof. dr P van der Laan  
professor of statistics; Technical University Eindhoven
  - Dr B Loos, *advisor*  
Committee on Genetic Modification, The Hague
  - Prof. dr FM Nagengast  
gastro enterologist; Academic Hospital Nijmegen
  - Dr ir JMA van Raaij  
food physiologist; Wageningen University and Research centre
  - Prof. dr ir G Schaafsma  
professor of nutrition; TNO Nutrition and Food Research, Zeist
  - Prof. 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
- Ir 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 ir M Rutgers, *executive secretary*  
Health Council of the Netherlands, The Hague

Administrative assistance: C Nederpelt-Brussee; Health Council of the Netherlands, The Hague.

---

## **EU-procedure**

---

When manufacturers bring novel foodstuffs onto the market, consumer safety has to be assured. In 1997, a European Regulation (EC97) came into force, laying down the procedure for approving the market introduction of novel foodstuffs. The procedure recognises various actors. The applicant must decide whether a product is a novel foodstuff, i.e. a substance that has not previously been available for human consumption to any substantial extent within the European Union and is not substantially equivalent to any existing product. (If a foodstuff is substantially equivalent to any existing product, it is sufficient to inform the authorities of its market introduction). Foodstuff additives, aromas and extracts are excluded from the provisions of the directive, since they fall within the scope of an established assessment regime. Before marketing a novel foodstuff, the applicant must compile a safety dossier that complies with the Recommendations of the European Commission (EC97a). These Recommendations are based on reports by a number of bodies that have studied the issue of novel foodstuffs, in particular the OECD (OECD93, OECD96) and the WHO/FAO (WHO91, FAO96). The Health Council of the Netherlands has also considered the question earlier (HCN92). Since publication of the EU recommendations, international efforts have been made to clarify and adapt the latest scientific knowledge in the field (FAO01, SCF99, SSC99, OECD98, OECD00, WHO00).

Having compiled a dossier in line with the guidelines, the manufacturer has to submit it to the competent authority in the country where the product is to be marketed first. This dossier is assessed by the national safety assessment authority. In the

---

Netherlands, this is the Minister of Health, Welfare and Sport, who is advised by the Health Council. The President of the Health Council has created a Committee on the Safety assessment of novel foods (VNV) to advise the minister on behalf of the Council.

On the basis of the scientific state of the art, the committee has to decide whether the information provided by the manufacturer is accurate and complete and whether the manufacturer's conclusions are sound. The committee then draws up a report on its findings for the minister; this report must also comply with the European Recommendation (EC97a, part III). After considering the report, the minister formulates the Netherlands' opinion regarding the foodstuff in question, which is discussed at European level in the Standing Committee on Foodstuffs. All other European member states are invited to express a 'second opinion' regarding the dossier and the first opinion. The Standing Committee then arrives at a final judgement. If a dossier is particularly contentious, the European Commission calls upon the Scientific Committee on Food for advice. If consensus still cannot be reached, the issue is referred to the European Council of Ministers.

---

Annex

# D

---

## Executive summary of the dossier

---



08/31/01

**PLANT STEROLS AND STEROL ESTERS  
AS NOVEL FOOD INGREDIENTS**

**A Novel Food Application presented to  
the European Union (The Netherlands)  
by:**

**Archer Daniels Midland Company  
1001 N. Brush College Road  
Decatur, IL 62521, U.S.A.**

## TABLE OF CONTENTS

|  | <u>Page</u> |
|--|-------------|
| SUMMARY  | 3           |
| I - Introduction   | 8           |
| II - Background Information  | 8           |
| III - Scheme I: Specifications of plant sterols  | 11          |
| IV - Scheme II: Production process   | 13          |
| V - Scheme III: History of the source organism of plant sterols  | 16          |
| VI - Scheme IX: Anticipated intake/extent of use   | 18          |
| VII - Scheme X: Human exposure to plant sterols  | 28          |
| VIII - Scheme XI: Nutrition information  | 29          |
| IX - Scheme XII: Microbiological information   | 36          |
| X - Scheme XIII: Toxicological information   | 36          |
| XI - Conclusions   | 38          |
| XII - References   | 40          |
| XIII - Appendices  |             |
| 1. Report of the EU Scientific Committee on Foods (SCF)  |             |
| 2. FDA letter acknowledging ADM notification of ADM self affirmation of GRAS status of sterols             |             |
| 3. Structural formulas of phytosterols   |             |
| 4. Process diagram for phytosterol manufacture   |             |
| 5. Pesticide residues in final product   |             |
| 6. PCR analyses of ADM phytosterols  |             |
| 7. Lipton's report submitted to U.S. FDA as part of GRAS notification for sterol esters (January 11, 1999) |             |

## SUMMARY

In accordance with the European Union (EU) Novel Food Regulations (EC-258/97), Archer Daniels Midland Company (ADM), located in Decatur, Illinois, U.S.A., is applying for the approval to place plant sterols and sterol esters derived from oil seed processing on the Community market as novel food ingredients. The intended use of these compounds is to enrich the following food products: fat spreads, salad dressings, health bars, health drinks, yoghurt type products and processed meats at a level designed to provide about 1-3 g/day of phytosterols. Free sterols may also be provided to the food or pharmaceutical industry to be used as starting material for esterification to produce sterol esters, or for chemical hydrogenation, to produce stanols. This request for approval is based on the claim of substantial equivalency of ADM sterols with regard to both the chemical nature of phytosterol ingredients of enriched products already on the market and a production process similar to traditional procedures used for the extraction and purification of sterol compounds from oil seeds. Under Commission Recommendation 97/618/EC, for the purpose of this application, we have classified ADM plant sterols as class 1, subclass 1.1. That is: "Pure chemicals or simple mixtures from non-GM sources when such sources already have a history of food use in the European Community."

The primary source of ADM plant sterols is crude edible soy oil. However, the sterols may also come from other edible oil sources such as corn, rapeseed and palm. After oil extraction and purification, the derived phytosterols are a mixture of mainly  $\beta$ -sitosterol (40-55%), campesterol (20-28%) and stigmasterol (14-23%). Other minor components may include brassicasterol (0-6%),  $\Delta^5$ -avenasterol (0-4%),  $\beta$ -sitostanol (0-4%) and campestanol (0-2%). At room temperature

they are yellow semi-solid substances and melt above 60°C. They are insoluble in water and soluble in oils (2-3 g/100 g of oil at 37°C). Their solubility in fat increases when they are esterified with fatty acids, and they may also be emulsified with surfactants such as lecithin.

Physiologically, these compounds are minimally absorbed by the human digestive track (only about 10%), practically not metabolized, and primarily excreted in the feces. However, their consumption at levels of 1-3 g/day can significantly lower the plasma levels of total cholesterol and LDL-cholesterol, without affecting the levels of HDL-cholesterol. The active compounds are free sterols, and sterol esters that are hydrolyzed to the free sterol after lipase hydrolysis in the gut. Thus, the end cholesterol lowering agent is the same compound whether consumed as a free sterol or sterol ester.

In their industrial production process, ADM sterols are by-products of vegetable oil refining. The oil seeds are pressed or solvent extracted to remove the crude oil. The oil then undergoes a series of refining processes to remove solvents, lecithins, free fatty acids, color bodies, off-odors and off-flavors. In one of the steps the oil is deodorized by steam distillation at reduced pressure, and the resulting distillate contains the phytosterol fraction. The phytosterols are then separated and further purified by standard purification and crystallization procedures using food grade materials and good manufacturing practices. All the extraction and purification steps used by ADM to manufacture phytosterols are similar (or substantially equivalent) steps used traditionally by the food industry, including Unilever in the EU, for the industrial production of these type of materials. Hence, this is not a novel process, and it is not expected that it would alter the chemical, physical, physiological or nutritional characteristics of ADM phytosterols.

The oil seeds used for the production of ADM sterols are not grown specifically for phytosterol production. The seeds are procured from the world oil seed supply, and therefore, some seeds may potentially come from genetically modified plant varieties approved in the EU.

The introduction of ADM sterols as a novel food in the EU will not be replacing any important food in the diet and therefore, it will not be depriving the European population of any already existing nutritional benefits of the customary diet.

The anticipated levels of intake of ADM sterols have been determined based on recommendations of health authorities such as the European Scientific Committee on Foods (SCF), the opinion of expert scientists, and the available European food consumption data on those food items to be used as vehicles for sterol enrichment. For example, in the case of fat spreads, the level of sterol enrichment recommended by the EU Scientific Committee on Foods (SCF) is 8% (w/w). In Europe, based on Eurostat 1998-99 data, the estimated consumption of fat spread margarine is 27 grams per day. Thus, the consumption of sterols, using the SCF recommendation of 8% (w/w), will be 2.2 g/d of sterols ( $0.08 \times 27$ ).

In salad dressings, considering an intake of 14 g/day and using a 7.1% enrichment level, the sterol contribution would be 1.0 g of sterols/day ( $0.071 \times 14$ ). This adjustment to a value of 1 g/day is based on technical feasibility and the fact that even sterol levels as low as 0.8 g/day can effectively lower plasma cholesterol. The addition of sterols to yoghurt type products is proposed at 1.0 g of sterol per day. This is considering the incorporation of 1.0 gram of sterols to a consumption amount of 30 g/day of yoghurt. Health bars are expected to be fortified at a level

of 1 g of sterols per 50 g/bar. The contribution from this source will then be 1.0 g of sterol per day. Health drinks are also expected to be potentially enriched with 1.0 g of sterols per serving size of 250 ml. Finally, processed meats (e.g. sausages and other cured meats) will also be enriched at a level of about 1.0 g of sterols/serving/day, considering a processed meat consumption of 50 g/day.

It would be very unlikely that all these sterol enriched foods can be consumed in the same day by the same individual. If this were to happen, the combined exposure, based on the previous proposed figures, would still be 7.4 g of sterol/day (including 0.2 g from natural food sources). This is a level below the proposed Acceptable Daily Intake (ADI) for sterols of 130 mg/kgBW/day set by Lipton's Generally Recognized As Safe (GRAS) panel in the U.S.. For the European standard of a 60 kg reference man, this ADI translates into 7.8 g/person/day.

The safety of phytosterol is well established, based on the following facts:

- a) Since ancient times, humans have been exposed to the consumption of phytosterol from natural sources.
- b) Numerous studies in animals and humans using phytosterol doses up to 25 g/day for periods of time up to 3 years have shown no clinically important adverse effects. This includes studies that have addressed reproduction, estrogenic potential, genotoxicity and sub-clinical toxicity.
- c) All the existing toxicological and safety data has been carefully reviewed and evaluated by expert panels and by health authorities in both the U.S.A. and Europe. Their conclusion

has been that sterols are safe for human use.

- d) There are now in the market different functional foods enriched with plant sterols. No significant adverse effects have been observed.
- e) There is no risk of allergenicity due to the consumption of sterols.
- f) The plasma levels of carotenoids, and in some cases, also the levels of certain fat soluble vitamins tend to decrease when sterols are consumed. However, no physiological alterations have been associated to this phenomenon. In addition, despite the drop on plasma carotenoids, such levels remain within the normal range, and Vitamin A deficiency is not a public health concern in European countries. Therefore, this observation has been considered unimportant in terms of its public health significance.

No other nutritional adverse effects can be identified by incorporating an increased amount of plant sterols into the European diet. On the contrary, this increased consumption can be beneficial in lowering levels of blood cholesterol in the population.