

Synthetisch lycopeen

Synthetic lycopene

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

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

aan/to:

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

Nr. 2006-02 BNV, Den Haag, 19 oktober 2006
No. 2006-02 BNV, The Hague, 19 October 2006

Inhoudsopgave

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen	4
1 Inleiding	6
1.1 Nederlands beoordelingsprocedure	6
1.2 Begripsbepaling	7
2 Volledigheid en juistheid van het dossier	8
2.1 Administratieve gegevens	8
2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt	8
2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling	8
2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt	9
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager	9
2.6 Overige beoordelingen	9
2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager	10
3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens	11
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt	11
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt	12
3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme	15
3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt	15
3.5 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron	16
3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt	18
3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt	20
3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt	21
BIJLAGEN	
Literatuur	44
De commissie	47
Samenvatting van het dossier	49

Contents (English translation)

Executive summary	24
1 Introduction	26
1.1 Dutch assessment procedure	26
1.2 Definitions	27
2 Completeness and accuracy of the dossier	28
2.1 Administrative details	28
2.2 General description of the food ingredient	28
2.3 Classification of the food ingredient for assessment	28
2.4 Collection of information regarding the food ingredient	29
2.5 Brief summary provided by the applicant	29
2.6 Other assessments	29
2.7 The applicant's labelling proposal	30
3 Interpretation and evaluation of the data submitted	31
3.1 I Specification of the novel food ingredient	31
3.2 II Effects of the production process applied to the food ingredient	32
3.3 III History of the organism used as the source of the food ingredient	35
3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food ingredient	35
3.5 X Information from previous human exposure to the food ingredient or its source	36
3.6 XI Nutritional information on the food ingredient	38
3.7 XII Microbiological information on the food ingredient	40
3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient	41
APPENDICES	
Literature	44
The Committee	47
Summary of the dossier	49

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De aanvrager, de firma BASF AG, heeft een veiligheidsdossier samengesteld over synthetisch lycopenen. De firma vraagt toestemming om preparaten met synthetisch lycopenen, genaamd LycoVit, op de Europese markt te brengen als ingrediënt van voedingssupplementen, dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden en gewone levensmiddelen. Het dossier met alle productinformatie is voorgelegd aan de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen.

Synthetisch lycopenen bestaat voornamelijk uit de twee isomeren *all-trans*-lycopenen en 5-*cis*-lycopenen. Op basis van toxicologisch onderzoek meent de commissie dat het synthetisch lycopenen in LycoVit ten hoogste 9 % verwante verbindingen mag bevatten. De kwaliteit en stabiliteit van de preparaten met synthetisch lycopenen lijken gewaarborgd.

Lycopenen is een van nature voorkomend pigment aanwezig in rode vruchten en groenten. Het behoort tot de groep van carotenoïden en is een normaal bestanddeel van onze dagelijkse voeding. De aanvrager schat dat inwoners van West-Europa 1 tot 8 mg lycopenen per dag consumeren uit natuurlijke bronnen.

Het streven van de aanvrager is de lycopeninname met de dagelijkse voeding aan te vullen met 15 mg synthetisch lycopenen per dag. LycoVit zal worden toegevoegd aan (fris)dranken, maaltijdvervangers, zuivelproducten uitgezonderd melk, ontbijtgranen, smeerbare vetten en saladedressings. Op basis van voedselconsumptie-onderzoek schat de aanvrager dat de dagelijkse inname van synthetisch lycopenen bij kinderen 15 mg zal zijn, bij tieners 18 mg en bij volwassenen 9 mg. Hierbij is er vanuit gegaan dat uitsluitend de voorgestelde levensmiddelen mét synthetisch lycopenen zullen worden genuttigd in het huidige eetpatroon (*worst-case scenario*). Voor grootverbruikers varieert de inname van 23 tot 37 mg (95 percentiel) afhankelijk van de leeftijd. Indien consumenten naast levensmiddelen met toegevoegd lycopenen ook voedingssupplementen met synthetisch lycopenen gaan gebruiken, dan kan de totale dagelijkse inname van synthetisch lycopenen de 40 mg overschrijden. Een dergelijke inname is van dezelfde grootte orde als de lycopenconsumptie bij grootverbruikers van lycopenrijke, natuurlijke producten.

Door het gebruik van vruchten- en frisdranken zal de inname van synthetisch lycopenen bij jongeren beduidend hoger zijn dan die bij volwassenen. De commissie beveelt aan het lycopengehalte per eenheid energie vast te leggen. Een dergelijk aanpak zou overconsumptie van lycopenen via caloriearme dranken kunnen beperken.

De meeste wetenschappelijke informatie over de absorptie en biologische rol van lycopenen bij proefdieren en mensen is verkregen met lycopenen uit natuurlijke bronnen. Lycopenen zou functioneren als antioxidant waardoor het volgens de aanvrager gezondheidsbevorderende eigenschappen bezit. De commissie benadrukt dat alleen de veiligheid is beoordeeld en niet de werkzaamheid van lycopenen. Het menselijke lichaam absorbeert lycopenen net als andere carotenoïden en vetoplosbare vitaminen. De wijze waarop synthetisch en natuurlijk lycopenen worden verwerkt is vergelijkbaar. De commissie concludeert dat beide verbindingen voedingskundig gezien gelijkwaardig zijn. Volgens de commissie zijn er geen aanwijzingen dat een dagelijkse inname van 15 mg synthetisch lycopenen, de absorptie van andere carotenoïden en vetoplosbare vitaminen vermindert.

In haar evaluatie gaat de commissie uit van langdurige dagelijkse inname van synthetisch lycopen door voedingsbewuste consumenten. Met LycoVit is geen veiligheidsonderzoek uitgevoerd bij mensen. Onderzoekers die de absorptie of werkzaamheid van synthetisch lycopen bij mensen hebben bestudeerd maken geen melding van nadelige effecten. Ook komen uit de mensgebonden onderzoeken met lycopen uit natuurlijke bronnen geen bijzonderheden naar voren die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling. Dit betreft zowel interventie-onderzoeken met natuurlijk lycopen bij gezonde vrijwilligers en patiënten, als observationele en epidemiologische onderzoeken betreffende lycopeninname met de dagelijkse voeding. De commissie concludeert dat de beschikbare gegevens over hoge lycopeninname geen aanleiding geven tot bezorgdheid voor de volksgezondheid.

Toxicologisch onderzoek toont aan dat LycoVit niet mutageen is en geen chromosoomschade veroorzaakt. Bij proefdieren is LycoVit onderzocht op genetische, subchronische en reproductie toxiciteit en er zijn geen ongewenste effecten waargenomen. Chronisch of carcinogeniteitsonderzoek met LycoVit bij proefdieren ontbreekt en daarom zijn de veiligheidsmarges berekend op basis van het 13 weken toxicologisch onderzoek met ratten. De hoogst geteste dosis synthetisch lycopen is ongeveer een factor 1200 hoger dan de voorgestelde dagelijkse consumptie van 15 mg door een persoon met een lichaamsgewicht van 60 kg. Volgens het voedselconsumptie-onderzoek van de aanvrager zullen jonge kinderen per kg lichaamsgewicht het meeste synthetisch lycopen binnen krijgen. Voor deze groep ligt de blootstelling in het geval van een *worst-case* scenario een factor 100 à 150 onder het hoogste blootstellingsniveau van het hierboven genoemde toxicologisch proefdieronderzoek. De commissie vindt de veiligheidsmarges voldoende en stelt vast dat het gebruik van synthetisch lycopen, in de toepassingen die de aanvrager voorstelt, veilig is. Ongewenste langetermijneffecten als gevolg van langdurig verhoogde consumptie van synthetisch lycopen acht de commissie niet waarschijnlijk.

Gebaseerd op het huidige totaal aan beschikbare gegevens verwacht de commissie geen nadelige gezondheidseffecten bij mensen die dagelijks 15 mg synthetisch lycopen consumeren.

1 Inleiding

1.1 Nederlands beoordelingsprocedure

Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV) van het Agentschap voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen adviseert de minister van VWS over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. Deze advisering is onderdeel van de Europese toelatingsprocedure voor nieuwe voedingsmiddelen die is vastgelegd in Verordening 258/97 (EC97). Dit rapport is het verslag van een zogenoemde eerste beoordeling volgens deze procedure, inzake de veiligheid voor de consument van nieuwe producten genaamd LycoVit. LycoVit bevat synthetisch lycopen, een stof die voor 15 mei 1997 toen de verordening in werking trad niet in levensmiddelen werd toegepast. De firma BASF heeft daarom toestemming voor marktintroductie gevraagd conform de hierboven genoemde wetgeving. BNV heeft het rapport van de veiligheidsbeoordeling opgesteld. Dit rapport is getoetst door de commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen, hierna te noemen 'de commissie'. De samenstelling van deze commissie is beschreven in één van de bijlagen van dit rapport.

Lycopen is een carotenoïde waaraan antioxidatieve eigenschappen worden toegeschreven. De veronderstelde gezondheidsbevorderende werking die lycopen daardoor zou bezitten vormt de basis van de marktaanvraag voor LycoVit. De aanvrager noemt in dit verband onder andere kanker, hart- en vaatziekten en UV-geïnduceerde huidschade. De commissie merkt met nadruk op dat evaluatie van de veronderstelde gezondheidsbevorderende werking geen onderdeel is van deze veiligheidsbeoordeling. Wel spreekt zij haar bezorgdheid uit omdat de gezondheidsclaims onvoldoende lijken te zijn onderbouwd (Dav05).

De beoordelingsprocedure is als volgt verlopen. Op 27 oktober 2005 heeft BNV het dossier, waarin de veiligheid van het nieuwe product wordt geëvalueerd, ontvangen (BASF05). In antwoord op een brief met vragen van BNV van 21 december 2005, heeft de firma een aantal onderdelen van het dossier nader toegelicht (BASF06a). Dit betrof onder andere de geschatte toekomstige inname, de specificatie en stabiliteit van de verschillende preparaten LycoVit, en de teststoffen die in de proefdieronderzoeken zijn gebruikt. BNV heeft op 9 februari 2006 het dossier met aanvullende informatie voor het eerst kort met de commissie besproken. Hierna volgde een meer uitvoerige bespreking op 11 april 2006 (BASF06b). Omdat de commissie bezorgd was over de mogelijkheid dat een verhoogde lycopenconsumptie de opname van vetoplosbare voedingstoffen nadelig beïnvloedt, heeft de aanvrager over deze kwestie aanvullende gegevens verstrekt op 30 mei 2006 (BASF06c). In een daaropvolgende bespreking met BNV op 5 juli 2006, concludeerde de commissie dat zij over voldoende informatie beschikt. Het beoordelingsrapport werd definitief vastgesteld in de vergadering van de commissie op 21 september 2006.

1.2 Begripsbepaling

In dit rapport wordt met 'het nieuwe voedselingrediënt' synthetisch lycopen bedoeld. De commissie definieert de verschillende termen die zij in dit rapport gebruikt als volgt:

- Lycovit®. Hiermee wordt het samengestelde ingrediënt bedoeld dat synthetisch lycopen bevat. Dit lycopen is omhuld met combinaties van gelatine, suiker en zetmeel of het is gesuspenderd in zonnebloemolie.
- Lycopen. Deze term wordt gebruikt om de eigenschappen van het molecuul te beschrijven ongeacht de herkomst en configuratie (door de aanwezigheid van dubbele bindingen in het molecuul bestaan er meerdere isomeren van lycopen). Het staat voor het totaal aan *all-trans*-isomeren en cis-isomeren.
 - All-trans-lycopen. Door biosynthese in de natuur wordt alleen *all-trans*-lycopen gevormd. Van dit molecuul komen alle dubbele koolstofbindingen in de transvorm voor. *All-trans*-lycopen is de chemische verbinding zoals gedefinieerd in het CAS register onder nummer 502-65-8 (CAS, *Chemical Abstracts Service*).
 - Cis-lycopen. Het totaal aan lycopenmoleculen met één of meer dubbele koolstofbindingen in de cis-vorm. Net als in het veiligheidsdossier, maakt de commissie geen onderscheid tussen de verschillende cis-isomeren van lycopen, tenzij bepaalde isomeren expliciet worden genoemd.
 - Natuurlijk lycopen. Pigment dat wordt gevormd door biosynthetische processen in plantaardig weefsel, bijvoorbeeld de tomaat. Het is als naaldvormige kristallen aanwezig in de chromoplasten.
 - Lycopen uit *Blakeslea trispora*. Kristallijn lycopen geproduceerd door de schimmel *Blakeslea trispora* (EFSA05, GR04).
 - Synthetisch lycopen. Kristallijn lycopen verkregen door chemische synthese.

2 Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De firma BASF Aktiengesellschaft is de producent van het nieuwe ingrediënt. De aanvrager namens de firma is de heer H.-U. Wekel van de afdeling Fine Chemicals en het adres is Agrarzentrum Limburgerhof, 67117 Limburgerhof, Duitsland.

2.2 Algemene beschrijving van het voedselingsrediënt

Het lycopen in de voorliggende aanvraag wordt chemisch gesynthetiseerd en zal onder de naam LycoVit® op de Europese markt worden gebracht. De aanvrager verwerkt synthetisch lycopen in drie soorten preparaten, te weten LycoVit® 10%, LycoVit® 10 CWD, en LycoVit® Dispersion 20% (zie paragraaf 3.1 en 3.2 voor meer informatie). Naast het gebruik als voedingssupplementen, is het de bedoeling van de aanvrager dat levensmiddelenfabrikanten LycoVit® ook zullen verwerken in verschillende eindproducten. De aanvrager stelt de volgende categorieën levensmiddelen voor: (fris)dranken, maaltijdvervangers, zuivelproducten uitgezonderd melk, ontbijtgranen, smeerbare vetten, saladedressings en dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden

Lycopen behoort tot de groep van carotenoïden maar bezit geen (pro)vitamine A activiteit. Het is een natuurlijk, plantaardig pigment dat verschillende soorten groente en fruit hun rode of oranje kleur geeft.

2.3 Classificatie van het voedselingsrediënt voor beoordeling

De commissie is het eens met de aanvrager dat synthetisch lycopen als nieuw ingrediënt moet worden beschouwd omdat er een nieuw productieproces wordt toegepast. Dit betekent dat het valt onder categorie f van artikel 1, lid 2, van de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EC97). In deel I van de Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a) worden zes klassen nieuwe voedingsmiddelen onderscheiden om de beoordeling van de veiligheid en de voedingsaspecten te vergemakkelijken. Volgens de omschrijving van de bijbehorende klasse 6 geldt de classificatie "nieuw" als het procédé wijzigingen veroorzaakt in de chemische samenstelling of structuur van het voedselingsrediënt die gevolgen kunnen hebben voor hun voedingswaarde, hun metabolisme of hun gehalte aan ongewenste stoffen. De commissie richt zich hierbij vooral op het laatst genoemde aspect in verband met mogelijke introductie van verontreinigingen of bijproducten, maar heeft ook de cis/trans verhouding in beschouwing genomen.

De firma vermeldt dat synthetisch lycopen een hogere mate van zuiverheid heeft dan lycopen bereid uit traditionele bronnen. De commissie noemt in dit verband dat de voedselmatrix ontbreekt bij synthetisch lycopen, waardoor het zich onderscheidt van natuurlijk lycopen aanwezig in voedsel.

2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt

De aanvrager heeft de informatie die essentieel is voor de beoordeling van de geschiktheid voor de consumptie van het voedselingrediënt gestructureerd volgens onderstaande thema's die zijn voorgeschreven in Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a):

- I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt
- II Effecten van het gevolgde 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

De aanvrager bespreekt op overzichtelijke wijze elk van deze thema's, en verwijst voor de gebruikte gegevens naar bijlagen of wetenschappelijke artikelen. Het dossier inclusief aanvullende gegevens bevat voldoende informatie om de veiligheid van het nieuwe ingrediënt te kunnen beoordelen. Ook heeft de commissie wetenschappelijke biomedische literatuur geraadpleegd.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

Het dossier bevat een samenvatting die aan de EU lidstaten is toegestuurd conform artikel 6, lid 2, van de Europese Verordening 258/97 (EC97). Deze samenvatting is als bijlage opgenomen in dit rapport (zie pagina's 49-54).

2.6 Overige beoordelingen

In de Verenigde Staten van Amerika wordt LycoVit reeds toegepast in voedingssupplementen. In mei 2003 heeft de Food and Drug Administration de premarkt kennisgeving van BASF's synthetisch lycopen als voedselingrediënt geaccepteerd (FDA05). De aanvrager vermeldt dat LycoVit is toegelaten in verscheidene Aziatische landen als ingrediënt van supplementen en levensmiddelen (BASF06a).

De Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) heeft tijdens haar 67^{ste} vergadering in juni 2006 de veiligheid van synthetisch lycopen als voedseladditief geëvalueerd (FAO06). Volgens de aanvrager was hetzelfde pakket toxicologische onderzoeken verstrekt voor de beoordeling van synthetisch lycopen als additief of als nieuw voedselingrediënt. De commissie verwijst naar paragraaf 3.8 van dit rapport voor meer informatie.

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Etikettering dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2000/13/EG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame, en met artikel 8 van Verordening 258/97 (EC97). Etiketteringsvoorstellen worden in Nederland in het Regulier Overleg Warenwet besproken. Een beoordeling van het etiket maakt daarom geen deel uit van de veiligheidsbeoordeling van de commissie.

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedsel ingrediënt

Lycopenen is een carotenoïde zonder eindstandige ringstructuren en met 11 opeenvolgende geconjugeerde dubbele koolstofbindingen^a. De aanvrager synthetiseert lycopenen met een zuiverheid van tenminste 96 % totaal lycopenen. Van de bijproducten wordt alleen het C₂₅-aldehyde-lycopenengehalte apart gespecificeerd en bedraagt ten hoogste 0,19 % (w/w). De aanvrager beschrijft de belangrijkste fysische en chemische karakteristieken van het synthetisch lycopenen. Het is een rood pigment en lost niet op in water. De chemische formule is C₄₀H₅₆ en het molecuulgewicht 537 Dalton. Geconcentreerd, puur synthetisch lycopenen komt als zodanig niet op de markt.

In deze aanvraag gaat het om synthetisch lycopenen dat gecombineerd met andere, gangbare ingrediënten als LycoVit op de markt zal komen. Volgens de specificatie in het dossier bestaat dit lycopenen uit tenminste 65 % *all-trans*-lycopenen en ten hoogste 23 % 5-*cis*-lycopenen. Andere *cis*-lycopenen (samen minder dan 3,5 %) en carotenoïdachtige verbindingen zoals rhodopine kunnen voorkomen met een gezamenlijk gehalte van hoogstens 14 % (BASF05, BASF06a, BASF06c). Het totale gehalte aan zware metalen is ten hoogste 10 mg per kg LycoVit.

Het dossier beschrijft de samenstelling van drie formuleringen LycoVit (zie ook paragraaf 3.2) die zijn afgestemd op verdere verwerking in verschillende typen levensmiddelen. Er zijn twee poedervormpreparaten met een lycopenengehalte van 10-12 %. Het ene 'LycoVit 10 %' wordt bereid op basis van visgelatine, sucrose en maïszetmeel en het andere 'LycoVit 10 CWD' op basis van visgelatine en glucose. Daarnaast bevatten deze preparaten twee of drie toegelaten antioxidanten, te weten α -tocoferol, ascorbylpalmitaat en/of natriumascorbinezuur, en het toegelaten antiklontermiddel tricalciumfosfaat. Het derde preparaat genaamd 'LycoVit Dispersion 20 %' is een suspensie van lycopenen, met een gehalte van 20-22 %, in zonnebloemolie.

Het dossier bevat duidelijke beschrijvingen van de spectrofotometrische methode om het gehalte totaal lycopenen te bepalen, en van de HPLC-UV methode om de verschillende isomeren en verwante bestanddelen te analyseren.

De aanvrager verstrekt de samenstellingsgegevens van drie representatieve partijen puur kristallijn lycopenen die in het najaar van 2003 gesynthetiseerd zijn. Omdat deze informatie niet duidelijk correspondeerde met die van de verschillende preparaten LycoVit heeft de aanvrager, op verzoek van de commissie, de samenstellingsgegevens van elk type preparaat nader toegelicht. Dit betreft één of meerdere partijen die in 2003 en 2004 geproduceerd zijn (BASF06a, BASF06c). Het lycopenen in al deze LycoVit producten bestaat uit ongeveer 75 % *all-trans*-lycopenen, ongeveer 20 % 5-*cis*-lycopenen en 6-9 % verwante verbindingen en voldoet aan de gespecificeerde zuiverheidscriteria. Bij navraag van de commissie laat de aanvrager weten het gehalte van 14 % aan verwante verbindingen, dat wil

^a Geconjugeerde dubbele koolstofbindingen zijn dubbele bindingen gescheiden door één enkele binding. Door de aanwezigheid van dubbele bindingen bestaan er zogeheten *cis*- en *trans*-configuraties van het molecuul.

zeggen anderen dan *all-trans* en 5-cis-lycopeen, te willen handhaven in de productspecificatie. Dit houdt verband met harmonisatie van internationale specificaties van lycopenpreparaten (BASF06c). De commissie heeft hier vanuit veiligheidsoverwegingen bezwaar tegen, omdat het synthetisch lycopen in de preparaten die getest zijn in toxicologische proefdieronderzoeken een lager gehalte aan verwante verbindingen bevatte. De commissie meent daarom dat het synthetisch lycopen in LycoVit niet meer dan 9 % verwante verbindingen mag bevatten. Gezien de geringe variatie tussen de productiepartijen zou dit voor de aanvrager geen probleem moeten zijn, omdat het gehalte aan verwante verbindingen in de praktijk beduidend lager uitvalt dan 14 % (zie hierboven).

De commissie concludeert dat de zuiverheid en kwaliteit van synthetisch lycopen, dat de aanvrager verwerkt in de commerciële preparaten LycoVit, door de productinformatie in het dossier betrouwbaar worden weergegeven.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt

3.2.1 Synthese proces

Het dossier beschrijft de verschillende stappen van de chemische synthese van lycopen uit kleinere moleculen. Het is een driestapsproces. In de eerste fase wordt een C₁₅-verbinding gesynthetiseerd en opgelost in methanol. In de tweede fase wordt een C₁₀-verbinding gesynthetiseerd in kristallijne vorm. In de laatste fase worden deze twee intermediaire verbindingen samengebracht en wordt, onder invloed van een katalysator en verhoogde temperatuur, lycopen gevormd. Na afloop wordt het reactorvat gekoeld, het ruwe product gefiltreerd en herhaaldelijk gewassen met water en methanol. Het gesynthetiseerde materiaal wordt verder gezuiverd door het nog tweemaal met alleen methanol te wassen. Na de laatste filtratie wordt het product met warme stikstof gedroogd. Het zo verkregen kristallijne lycopen vormt het uitgangsmateriaal van LycoVit. Omdat geconcentreerd kristallijn lycopen onder invloed van zuurstof en licht degradeert wordt het opgeslagen in luchtdichte containers onder een inert gas en afgeschermd van daglicht.

Door synthetisch lycopen in te bedden in geselecteerde bestanddelen, geschikt voor levensmiddelen, wordt het beschermd tegen oxidatie en isomerisatie. In alle gevallen wordt het kristallijn lycopen zodanig vermalen dat de deeltjes kleiner zijn dan 20 µm in diameter (en < 0,5 µm in het geval LycoVit 10 %). Voor het poederpreparaat LycoVit 10 % worden de lycopendeeltjes ingebed in een matrix van visgelatine en sucrose, met de noodzakelijke antioxidanten om het lycopen te stabiliseren. Een dun laagje maïszetmeel dekt het deeltje af. Voor LycoVit 10 CWD wordt, behalve een andere formuleringstechniek, ook een iets andere matrix gebruikt, namelijk alleen visgelatine met glucose. Hierdoor is het poeder als colloïdale oplossing stabiel in koud water (CWD: *Cold Water Dispersable*). Voor LycoVit Dispersion 20 % worden lycopendeeltjes gemengd met zonnebloemolie waarbij het mengsel verwarmd en voortdurend geschud wordt.

De commissie heeft kennis genomen van het productieproces. Omdat de kritische processtappen niet in het dossier zijn beschreven, heeft de commissie geen inzicht in hoe de aanvrager de verschillende stappen bewaakt om de kwaliteit van de verschillende (tussen)producten te garanderen. De aanvrager volstaat met de vermelding dat LycoVit geproduceerd wordt volgens erkende procedures voor kwaliteitsbeheersing, te weten GMP

(Good Manufacturing Practice, goede productiepraktijken) en HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point). De commissie neemt aan dat gezondheidsrisico's in bereidings- en behandelingsprocessen daarmee voldoende worden beheerst.

Voor wat betreft het methanolgehalte in LycoVit verwijst de commissie naar Richtlijn 88/344 inzake het gebruik van extractiemiddelen in levensmiddelen of bestanddelen daarvan (en gewijzigd bij 92/115/EEC). Hierin wordt voor methanol de maximale toegestane concentratie van 10 mg per kg (restgehalte) vermeld.

3.2.2. Ongewenste bestanddelen

De aanvrager controleert van alle producten het totaal gehalte aan zware metalen, en het arseengehalte afzonderlijk. Ook werden lood, kwik en cadmium in enkele representatieve partijen van synthetisch lycopenen en LycoVit 10 CWD gemeten. Uit de analyseresultaten in het dossier blijkt dat er geen meetbare hoeveelheden zware metalen aanwezig zijn in drie onderzochte partijen synthetisch lycopenen. Hetzelfde geldt voor de verschillende preparaten LycoVit waarvan één tot drie productiepartijen zijn onderzocht. De gehanteerde detectiegrenzen zijn volgens de commissie voldoende laag (BASF05, BASF06a).

De commissie merkt op dat tijdens de reactie ook andere carotenoidachtige verbindingen gevormd kunnen worden, waarvan geringe hoeveelheden in het eindproduct kunnen achterblijven. In aanvullende informatie die op verzoek van de commissie is verstrekt (BASF06b), licht de aanvrager toe dat de aanwezigheid van C₂₅-aldehyde-lycopenen, synoniem met apo-12'-lycopenal, geen gezondheidsrisico oplevert mits de stabiliteit van het preparaat gegarandeerd is. Cruciaal is dat degradatie van dit bijproduct moet worden voorkomen, omdat er anders potentieel genotoxische verbindingen ontstaan (McCl03, BASF06b). De commissie is het eens met de aanvrager dat de gevormde bijproducten geen aanleiding geven tot bezorgdheid voor de gezondheid van de consument bij het voorgestelde gebruik van LycoVit.

3.2.3 Stabiliteit

De aanvrager heeft op verzoek van de commissie de stabiliteitsgegevens in het dossier toegelicht en aangevuld met informatie over de houdbaarheid van LycoVit verwerkt in voedingsmiddelen (BASF06a, BASF06c).

Onderzoek met drie partijen LycoVit 10 % toont aan dat het totale lycopenengehalte over een periode van drie jaar constant blijft indien de opslag plaatsvindt bij kamertemperatuur en normale luchtvochtigheid (RH 60 %), mits het ingrediënt is afgeschermd voor invloeden van lucht en daglicht. Van het lycopenen in beide andere type preparaten (elk één batch getest) werd geen meetbare afbraak waargenomen gedurende een opslagperiode van 12 maanden onder standaardcondities, of 6 maanden bij verhoogde temperatuur en luchtvochtigheid.

Tevens illustreert de aanvrager aan de hand van analyseresultaten van multivitaminetabletten met LycoVit 10 % dat het synthetisch lycopenen stabiel blijft tijdens de eerste 6 maanden, als dit voedingssupplement droog bij kamertemperatuur wordt bewaard onder normale gebruikscondities. In de periode hierna neemt het lycopenengehalte af, ongeveer 5-10 % over 6 tot 18 maanden (BASF06a). Eenzelfde afname werd al na twee maanden vastgesteld indien de tabletten waren opgeslagen bij een verhoogde temperatuur

en luchtvochtigheid. Onder dergelijke omstandigheden blijkt zo'n 20 % van het lycopenen te zijn afgebroken na 3 à 6 maanden. Volgens de aanvrager is de stabiliteit van synthetisch lycopenen in de hierboven genoemde tabletten vergelijkbaar met andere bestanddelen in de voeding die gevoelig zijn voor oxidatie, zoals bepaalde vitaminen en beta-caroteen.

De aanvrager heeft twee toepassingen van LycoVit 10 CWD getest, te weten een drankconcentraat (*squash*) en frisdrank (*lemonade*). Het totale lycopenengehalte, gerelateerd aan de waarde voordat de dranken gedurende één minuut bij 90 °C gepasteuriseerd werden, bleek stabiel over een opslagperiode van één jaar bij kamertemperatuur zowel in daglicht als bij neonlicht.

Volgens de commissie is het synthetisch lycopenen aanwezig in de verschillende preparaten LycoVit voldoende stabiel. Zij plaatst wel enkele kanttekeningen. Ten eerste blijkt dat informatie ontbreekt over de inter- en intra-assay variatie van de spectrofotometrische methode om het gehalte totaal lycopenen te bepalen (BASF06a). Belangrijker is het feit dat volgens de commissie deze methode geen goede maat is voor de totale hoeveelheid lycopenen in stabiliteitsonderzoek omdat de transisomere vorm, door een hogere extinctiecoëfficiënt, relatief meer bijdraagt aan de spectrofotometrische lycopenebepaling (BASF06a). Zij realiseert zich echter dat het vanuit veiligheidsoogpunt geen kritische factor is. De commissie stelt vast dat er bij de stabiliteitstesten geen individuele isomeren van lycopenen geanalyseerd zijn, met uitzondering van één serie metingen aan LycoVit Dispersion 20 %. Na 6 maanden opslag bleek de verhouding tussen cis- en transisomeren van lycopenen onveranderd (BASF06a). De aanvrager is van mening dat de isomerisatieprocessen tijdens opslag niet wezenlijk anders zijn dan de chemische veranderingen van natuurlijk lycopenen, die plaatsvinden bij bijvoorbeeld het bewerken en koken van tomaten en tomatenproducten (BASF06a). De commissie is het hiermee eens.

Voor wat betreft de houdbaarheid van voedingsmiddelen met synthetisch lycopenen, wijst de commissie erop dat het de verantwoordelijkheid is van de aanvrager om de levensmiddelenfabrikanten te instrueren inzake de gevoeligheid van dit carotenoïde voor zuurstof en licht. De commissie heeft de aanvrager erop gewezen dat LycoVit bevattende producten onbedoeld door koken of bakken aan hoge temperaturen kunnen worden blootgesteld (BASF06c). Volgens de aanvrager vinden dezelfde (afbraak)processen plaats bij temperatuurverhoging van natuurlijk en synthetisch lycopenen. Dit betreft voornamelijk isomerisatie van lycopenen bij matige verwarming gebruikelijk bij voedselbereiding. Omdat temperaturen boven de 100 °C leiden tot lycopenafbraak wordt verhitten, zoals frituren, niet aanbevolen voor lycopenhoudende voedingsmiddelen in het algemeen. Informatie echter over het lot van belangrijke bijproducten van synthetisch lycopenen onder deze omstandigheden ontbreekt (zie ook paragraaf 3.2.2) (BASF06c).

Samenvattend concludeert de commissie dat de aanvrager voldoende onderbouwt dat de samengestelde ingrediënten met synthetisch lycopenen geen ongewenste verbindingen bevatten die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

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

Het lycopenen in de preparaten LycoVit wordt niet uit een biologische bron verkregen maar chemisch gesynthetiseerd.

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt

De aanvrager stelt de gewenste inname van synthetisch lycopenen op 15 mg per dag. De verschillende preparaten LycoVit zijn bedoeld om de lycopeneninname met de dagelijkse voeding aan te vullen. LycoVit zal worden verwerkt in voedingssupplementen, dieetvoeding voor bijzondere medische doeleinden en gewone levensmiddelen. Deze laatste categorie omvat verschillende type dranken (zoals vruchtensap, frisdrank, sportdrank en zuiveldrink), maaltijdvervangers, zuivelproducten uitgezonderd melk, ontbijtgranen, smeerbare vetten en saladedressings. De voorgestelde maximumconcentraties synthetisch lycopenen liggen tussen de 2,5 à 8 mg per 100 g eindproduct, of 15 mg per tablet of capsule in het geval van voedingssupplementen.

De aanvrager heeft een schatting gemaakt van de hoeveelheid synthetisch lycopenen die de consument binnenkrijgt gebaseerd op het hierboven beschreven productassortiment. Het onderzoeksrapport met Nederlandse voedselconsumptiegegevens van zeven, qua leeftijd en geslacht verschillende, bevolkingsgroepen is door TNO opgesteld in 2005 en als bijlage opgenomen in het dossier. Bij het berekenen van de lycopeneninname is ervan uitgegaan dat Nederlandse consumenten uitsluitend de voorgestelde levensmiddelen mét synthetisch lycopenen zullen nuttigen in het huidige eetpatroon (*worst-case scenario*). De gemiddelde lycopeneninname komt neer op ongeveer 15 mg voor kinderen in de leeftijd 4 tot 9 jaar, 18 mg voor tieners en 9 mg voor volwassenen (18 jaar en ouder). De populatiegroep met de hoogste absolute inname, uit het door de aanvrager voorgestelde productassortiment, zijn jongens van 10-18 jaar oud. Grootverbruikers onder hen (95 percentiel) zouden zo'n 37 mg synthetisch lycopenen per dag consumeren. Bij volwassen mannen en vrouwen bedraagt dit respectievelijk 25 en 23 mg. Met het scenario dat de aanvrager schetst blijkt dat per kg lichaamsgewicht jonge kinderen in de leeftijd van één tot drie jaar het meeste synthetisch lycopenen zullen binnen krijgen, te weten 2.2 mg per kg per dag (95 percentiel; per individu komt dit neer op 29.5 mg per dag).

De commissie bevestigt dat de verstrekte resultaten zijn gebaseerd op de meest recente voedselconsumptiepeiling uitgevoerd door TNO in 1997-1998 en representatief voor de toenmalige gehele Nederlandse bevolking (Hul98). Echter, consumptie van bepaalde producten kan sterk uiteen lopen in verschillende EU lidstaten. Deze resultaten hoeven daarom niet representatief te zijn voor consumenten elders in de EU. Gegevens over het gebruik van levensmiddelen bestemd voor 'Bijzondere voeding' waaraan synthetisch lycopenen is toegevoegd ontbreken. De aanvrager merkt terecht op dat het onbekend is in hoeverre consumptie hiervan de te verwachten dagelijkse lycopeneninname zal doen stijgen.

De commissie merkt op dat de lycopeneninname door jongeren relatief hoog is in vergelijking met die door volwassenen als gevolg van het gebruik van vruchten- en frisdranken (BASF06a). Gegeven de *worst-case* benadering van de onderzoeksmethode

realiseert de commissie zich dat de berekende lycopeninname wordt overschat. Maar daar staat tegenover dat de huidige jonge generatie waarschijnlijk nog meer (fris)drank gebruikt dan indertijd is vastgesteld. De Gezondheidsraad heeft namelijk over de periode 1988-1998 een duidelijke stijging gesignaleerd van de consumptie van, in het bijzonder suikervrije, frisdranken en vruchtensappen bij mensen tussen de 13 en 35 jaar (GR02). Deze algemene trend lijkt zich te hebben voortgezet en daarom beveelt de commissie aan om het lycopenegehalte per eenheid energie uit te drukken om overconsumptie van lycopenen via caloriearme dranken te voorkomen.

De commissie wijst erop dat het niet kan worden uitgesloten dat consumenten naast levensmiddelen met toegevoegd lycopenen nog een voedingssupplement met 15 mg synthetisch lycopenen gaan gebruiken plus een multivitaminepreparaat dat 1 mg synthetisch lycopenen bevat. Volgens het *worst-case* scenario kan de totale dagelijkse inname van synthetisch lycopenen bij volwassen mannen en vrouwen daarom oplopen tot 41 mg, en bij jongens van 10 tot 18 jaar tot 53 mg.

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

3.5.1 Huidige blootstelling

Het dossier vermeldt dat lycopenen een vetoplosbaar plantaardig pigment is en aanwezig in rode vruchten en groente zoals tomaten, watermeloen, papaja, roze grapefruit en abrikozen. Tomaten vormen de belangrijkste bron van lycopenen in de gewone voeding. Door biosynthese wordt in de natuur alleen *all-trans*-lycopenen gevormd, dat onder invloed van omgevingsfactoren kan isomeriseren. De aanvrager licht toe dat het *cis*-isomeergehalte van lycopenen in bewerkte tomatenproducten (gekookt, bevroren of ingeblikt) kan oplopen tot zo'n 33 %.

De aanvrager geeft een overzicht van de hoeveelheden lycopenen die dagelijks via natuurlijke bronnen worden geconsumeerd. Hiervoor zijn gepubliceerde rapporten geraadpleegd gebaseerd op voedselconsumptiesgegevens van een aantal Europese landen. Het dossier bevat twee onderzoeken die een indicatie geven van de consumptie van lycopenen door de Nederlandse bevolking. In een nationaal cohortonderzoek bij ouderen, werd de inname van individuele carotenoïden bepaald op basis van consumptiegegevens bij de start van het onderzoek in 1986. De gemiddelde inname van lycopenen bedroeg bij mannen 1,05 mg per persoon per dag (SD 1,56) en bij vrouwen 1,33 mg per persoon per dag (SD 1,88). De 95 percentiel van de inname kwam respectievelijk uit op 2,8 en 3,5 mg per persoon per dag (BASF2006a). Volgens een ander, Europees onderzoeksproject met personen van 25 tot 45 jaar blijkt de mediane inname in Nederland 4,9 mg lycopenen per persoon per dag te zijn (spreiding 2,8 – 7,5 mg). Deze hoeveelheid komt overeen met de waarden vastgesteld voor Britse, Ierse en Franse individuen. Andere onderzoekers rapporteren dat Britse vrouwen van 50 tot 65 jaar gemiddeld 1,0 mg lycopenen per dag consumeren. Afgezien van de verschillen in leeftijd van de onderzochte bevolkingsgroepen, zijn de verschillende resultaten volgens de aanvrager te verklaren door verschillen in de methodieken van de voedselconsumptiemetingen en in de carotenoïdconcentraties van de verschillende voedingsstoffenbestanden.

Ter vergelijking presenteert de aanvrager ook innamegegevens van buiten Europa. Zo zouden inwoners van Canada gemiddeld 6,4 mg lycopenen (SD 11,8 mg) per dag consumeren. De commissie wijst op een ander onderzoeksrapport dat in het dossier is opgenomen (Aga01), waaruit blijkt dat Canadezen gemiddeld 25 mg lycopenen binnenkrijgen met de dagelijkse consumptie van tomaten en tomaten producten. In het algemeen consumeren inwoners van de Verenigde Staten van Amerika ruwweg tweemaal zoveel lycopenen met de dagelijks voeding in vergelijking met de Europese bevolking. Als hoogste waarde vermeldt de aanvrager de 95 percentiel van de lycopeninname bij Amerikaanse mannen in de leeftijd van 19-30 jaar, te weten 47,5 mg per persoon per dag.

In Europa zijn er voedingssupplementen op de markt met dagdoseringen van maximaal 20 mg natuurlijk lycopenen. In de Verenigde Staten van Amerika wordt ook synthetisch lycopenen verwerkt in voedingssupplementen (BASF06a). Producten die de aanvrager daar vermarkt bevatten een aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 5 à 15 mg synthetisch lycopenen of 0,25 à 2 mg lycopenen per multivitaminetablet. Het dossier bevat geen gegevens over het gebruik van voedingssupplementen.

De commissie meent dat de aanvrager duidelijk in kaart heeft gebracht dat lycopenen een normaal bestanddeel is van onze dagelijkse voeding en wat het huidige blootstellingsniveau is. De commissie stelt vast dat de lycopeninname van liefhebbers van tomatenproducten beduidend hoger is dan van personen die maar zelden deze producten gebruiken. Verschillen in voedingspatronen spelen hierbij een belangrijke rol, niet alleen tussen individuen maar ook tussen lidstaten. Consumptie van meer dan 15 mg lycopenen op één dag is niet ongewoon. De commissie realiseert zich dat de inname van synthetisch lycopenen, berekend volgens het in paragraaf 3.4 geschetste *worst-case* scenario van het gebruik van levensmiddelen met toegevoegd lycopenen, van dezelfde grootte orde is als de lycopenconsumptie door liefhebbers van lycopenrijke, natuurlijke producten.

3.5.2 Mensgebonden onderzoek

De aanvrager bespreekt de resultaten van verschillende onderzoeken bij mensen onder thema XI 'voedingswaarde' en in een aparte Bijlage A. Het dossier bevat geen onderzoek dat is opgezet om de veiligheid van LycoVit bij mensen te evalueren. De aanvrager heeft wel ander onderzoek gedaan bij 8 gezonde vrouwen in de leeftijd van 50 tot 70 jaar die dagelijks 12 mg synthetisch lycopenen innamen gedurende 56 dagen (Zha06). Bijzonderheden worden niet gemeld. Ook traden er geen nadelige effecten op in het onderzoek naar de absorptie van synthetisch lycopenen dat in paragraaf 3.6 is beschreven (dagelijks 15 mg gedurende 28 dagen). Daarnaast zijn er gepubliceerde gegevens van derden die een ander synthetisch lycopeneproduct uitgebreid hebben onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Deze onderzoekers hebben de biologische beschikbaarheid bepaald bij 6 individuen die dagelijks 20 mg innamen gedurende 8 dagen. Ook hebben zij de werkzaamheid bestudeerd bij 12 personen die dagelijks 12 mg innamen gedurende 12 weken.

De aanvrager verstrekt een overzicht van ruim 20 interventie-onderzoeken die zijn uitgevoerd (dubbelblind, placebo-gecontroleerd) bij gezonde vrijwilligers die dagelijks een bepaalde hoeveelheid natuurlijk lycopenen consumeerden. Dit was bijvoorbeeld aanwezig in gewone levensmiddelen of werd als voedingssupplement op basis van tomaten genuttigd.

De langste blootstellingsperiode was 12 weken met dagelijks 10 mg lycopenen. De andere blootstellingsregimes varieerde van dagelijks 25 mg gedurende 8 weken, 40 mg gedurende 3 weken, 75 mg gedurende maximaal 4 weken en 150 mg gedurende één week. In enkele van deze onderzoeken werden veiligheidsgerelateerde standaardkenmerken geanalyseerd en hierbij kwamen geen bijzonderheden aan het licht. Naast deze evaluatie bij gezonde personen, geeft de aanvrager ook een samenvatting van de resultaten van 10 interventie-onderzoeken bij patiënten die werden behandeld met verschillende lycopenpreparaten afkomstig van tomaten. De langste blootstellingsperiode was 6 maanden met dagelijks 4 mg lycopenen, maar ook zijn dagelijkse hoeveelheden van 8 à 10 mg over een periode van 3 maanden onderzocht of 30 mg gedurende één tot 3 weken. Geen van de gepubliceerde wetenschappelijke onderzoeken rapporteert nadelige effecten (Sha06). De commissie tekent hierbij aan dat ongewenste bijwerkingen in de meeste onderzoeken niet systematisch zijn bijgehouden. Zij constateert dat er blijkbaar geen duidelijke klachten optreden bij langdurig verhoogde lycopenconsumptie.

De commissie heeft kennis genomen van de resultaten van observationele en epidemiologische onderzoeken die in het dossier zijn opgenomen. De meesten hiervan zijn gewijd aan de relatie tussen de inneming van lycopen met de voeding en het ontstaan van verschillende vormen van kanker, of van hart- en vaatziekte. Hieruit komen geen bijzonderheden naar voren die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling.

Samenvattend concludeert de commissie dat de gegevens over veiligheidsgerelateerde kenmerken na blootstelling aan lycopen in geconcentreerde vorm bij mensen beperkt zijn. Hoewel de commissie geen aanwijzingen heeft dat jarenlange dagelijkse inneming van synthetisch lycopen tot ongewenste effecten zou leiden, merkt zij op dat er geen onderzoeksgegevens zijn die dit bevestigen. Het totaal aan beschikbare resultaten van mensgebonden onderzoeken geeft echter geen aanleiding tot bezorgdheid voor de volksgezondheid.

3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingsrediënt

Lycopen behoort chemisch gezien tot de carotenoïden maar bezit geen provitamine A activiteit. De belangrijkste rol van lycopen in het menselijke lichaam is die van antioxidant. Op basis van de informatie in wetenschappelijke publicaties licht de aanvrager toe dat lycopen membranen en DNA in het menselijke lichaam kan beschermen tegen allerlei schadelijke gevolgen van oxidatieve stress. Daarnaast speelt lycopen volgens de aanvrager een rol in andere biologische processen die mogelijk ten grondslag liggen aan bepaalde ziekteprocessen.

De aanvrager constateert dat de informatie over absorptie, metabolisme en uitscheiding van lycopen als zodanig bij mensen beperkt is. De voedingskundige informatie is samengevat in Bijlage A van het dossier. Hierin wordt beknopt beschreven hoe het menselijke lichaam lycopen opneemt en verwerkt. Het wordt net als andere carotenoïden en vetoplosbare vitaminen geabsorbeerd. Lycopen moet worden vrij gemaakt uit de matrix (voedsel of synthetisch preparaat) en met vetten geëmulgeerd. Darmwandcellen absorberen lycopen uit de gevormde vetbolletjes (micellen) en verpakken het in chylomicronen (lipoproteïne-deeltjes). Deze worden via de lymfe naar de lever getransporteerd, waarna een

groot deel van het lycopen in de lipoproteïnenfractie van het bloed terechtkomt. Lycopen komt in verschillende weefsels voor met de hoogste concentratie in de lever.

De biologische beschikbaarheid van lycopen is niet alleen afhankelijk van de samenstelling van de matrix waar het in zit, maar ook van andere levensmiddelen die min of meer gelijktijdig worden geconsumeerd. In zijn algemeenheid bevordert een gelijktijdige vetinname de lycopenopname en ook het bewerken of koken van levensmiddelen werkt gunstig. Het dossier bevat een overzicht met resultaten van wetenschappelijke onderzoeken bij mensen, waarin de biologische beschikbaarheid van lycopen na consumptie van bepaalde preparaten met natuurlijk lycopen of tomatenproducten wordt vergeleken. Daarnaast heeft de aanvrager onderzoek gedaan met groepen van 12 gezonde vrijwilligers die gedurende vier weken dagelijks 15 mg synthetisch lycopen consumeerden tijdens de hoofdmaaltijd. Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat de biologische beschikbaarheid van synthetisch lycopen in LycoVit 10 % niet verschilt van die van natuurlijk lycopen uit tomaten bewerkt tot voedingssupplement (Hop03). Mensgebonden onderzoek van derden ondersteunt de bevinding van de aanvrager. Zo is de absorptie van synthetisch lycopen afkomstig van een andere firma, vergeleken met natuurlijk lycopen in bewerkte tomatenproducten zoals soep of puree. Gedurende acht dagen werd 20 mg lycopen per dag ingenomen. Uitgebreide plasma-analyses tonen aan dat lycopen met een halfwaardetijd van ongeveer vijf dagen uit het bloed verdwijnt. Volgens de onderzoekers zouden steady-state plasmaconcentraties na zo'n 20 tot 25 dagen bereikt worden bij ononderbroken dagelijkse doseringen lycopen. In beide hiervoor genoemde onderzoeken was de lycopenconcentratie in het bloed ruim verdubbeld ten opzichte van het uitgangsniveau.

De commissie heeft kennis genomen van de recente wetenschappelijke onderzoeken bij mensen over de vertering, absorptie en biologische rol van lycopen. Op basis van gelijksoortige onderzoeken bij proefdieren die de aanvrager bespreekt, constateert de commissie dat het totaal aan gegevens vrij beperkt is.

Ongeveer de helft van de carotenoïden in ons bloed bestaat uit lycopen. Farmacokinetisch onderzoek met synthetisch lycopen bij mensen ontbreekt. De aanvrager refereert aan uitgebreid onderzoek waarbij voor elke dosering vijf gezonde vrijwilligers een lycopenrijke drank op basis van tomatenpuree consumeerden vlak voor het ontbijt. Onder de gecontroleerde testomstandigheden bleek de geabsorbeerde hoeveelheid lycopen (gemiddeld 4,7 mg) niet significant te verschillen tussen doseringen variërend van 10 tot 120 mg lycopen. Een toename van de lycopenconsumptie boven de 10 mg leidt blijkbaar niet tot een evenredige stijging van de lycopenconcentratie in het bloed wat duidt op een mogelijk verzadiging van de lycopenabsorptie. Vervolgonderzoek heeft aangetoond dat de voorspellingen van het mathematische model gebaseerd op deze eenmalige lycopeninname, goed in overeenstemming zijn met de gemeten lycopenplasmaspiegels tijdens langdurige consumptie over 15 tot 28 dagen, waarbij dagelijks een hoeveelheid lycopen tussen de 20 en 70 mg werd ingenomen (Dav05).

Een belangrijk aandachtspunt van de commissie is het feit dat carotenoïden, en andere vetoplosbare voedingsstoffen, de absorptie van elkaar kunnen beïnvloeden. De aanvrager heeft hierover aanvullende informatie verstrekt (BASF06c) en concludeert, op basis van de

resultaten van drie recente onderzoeken met mensen, dat een dagelijkse inname van 15 mg synthetisch lycopen geen nadelige effecten heeft op de absorptie van andere carotenoïden zoals zeaxanthine, beta-caroteen, en luteïne (BASF06c; Hop03, Zha06). De langst geëvalueerde periode hierbij was 6 maanden en onderdeel van een nog niet gepubliceerd onderzoek met 19 mannelijke patiënten van middelbare leeftijd. De aanvrager beargumenteert dat ook de beschikbaarheid van vetoplosbare vitaminen A, D, E, en K, waarvoor experimentele gegevens ontbreken, niet ongunstig zal worden beïnvloed door inname van LycoVit (BASF06c). Dit wordt ondersteund door onderzoek van derden waaruit blijkt dat dagelijkse inname van tomatenextracten met 13 of 15 mg lycopen gedurende 12 tot 16 weken, de plasmaspiegels van α -tocoferol (vitamine E) of retinol (vitamine A) niet verlaagt. Volgens de commissie zijn er geen aanwijzingen dat de voorgestelde consumptie van 15 mg synthetisch lycopen per dag, de absorptie van andere carotenoïden en vetoplosbare vitaminen vermindert, in ieder geval voor wat betreft de middellange termijn bij het gebruik van een gevarieerde voeding.

Circulerend lycopen bestaat gewoonlijk voor ongeveer de helft uit cis-isomeren. De aanvrager verwijst naar onderzoeken met verschillende lycopenbronnen waaruit blijkt dat de cis/trans verhouding van lycopen in plasma beduidend hoger is dan die van het geconsumeerde lycopen. Behalve dat *all-trans*-lycopen kan isomeriseren tijdens of na absorptie, zijn er aanwijzingen dat cis-lycopen beter wordt geabsorbeerd dan de transvorm en dat *all-trans*-lycopen relatief sneller wordt geklaard. De commissie meent dat voor lycopen de cis/trans isomerie voedingskundig gezien niet relevant is. Of cis- en trans isomeren verschillen voor wat betreft de biologische effecten die aan lycopen worden toegeschreven is onbekend. Fundamenteel wetenschappelijke onderzoek hierover ontbreekt (IOM00). De commissie meent dat de wijze waarop synthetisch lycopen door het menselijke lichaam wordt verwerkt niet wezenlijk anders is dan bij natuurlijk lycopen. Voedingskundig gezien beschouwt zij natuurlijk en synthetisch lycopen gelijkwaardig en nadelige effecten worden niet verwacht bij een dagelijks gebruik van 15 mg synthetisch lycopen, in de toepassingen zoals de aanvrager voorstelt.

3.7 XII Microbiologische informatie over het voedsel ingrediënt

Volgens de aanvrager is het risico op besmetting van puur synthetisch lycopen met micro-organismen verwaarloosbaar. Ook zijn besmettingen van de preparaten LycoVit met micro-organismen onwaarschijnlijk gezien de hygiënische omstandigheden waaronder deze worden geproduceerd. Analyses ter controle op mogelijk aanwezige micro-organismen vinden regelmatig plaats. Het dossier bevat de resultaten van enkele onderzochte partijen LycoVit 10 % en LycoVit 10 CWD (BASF05, BASF06a). De aanvrager stelt dat dergelijke controles overbodig zijn voor LycoVit 20 % Dispersion gezien de levensmiddelenkwaliteit van de gebruikte zonnebloemolie en het soort productieproces.

De commissie concludeert dat de microbiologische kwaliteit van LycoVit voldoet aan de normen voor voedselveiligheid.

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

De aanvrager heeft de toxicologische informatie van LycoVit geëvalueerd in een aparte Bijlage B van het dossier. Synthetisch lycopen van de firma BASF is onderzocht op genetische, acute, subchronische en reproductie toxiciteit. De rapporten van deze standaardonderzoeken zijn als bijlagen in het dossier opgenomen en twee hiervan zijn ook gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Naast LycoVit 10 CWD dat in alle onderzoeken werd getest, is LycoVit 10% getest in het 13 weken toxicologisch onderzoek met ratten, en in het onderzoek naar de teratogeniteit en embryotoxiciteit bij ratten en konijnen. Bij de proefdieren werd LycoVit altijd direct in de maag toegediend. LycoVit Dispersion 20 % is niet afzonderlijk toxicologisch onderzocht.

Uit de informatie die de aanvrager in tweede instantie heeft verstrekt (BASF06a), blijkt dat het productieproces van de teststoffen in de jaren 1999-2000 verschilt van die van het huidige commerciële preparaat. Dit betreft het soort organisch oplosmiddel dat voor de zuivering van synthetisch lycopen wordt gebruikt. Volgens de aanvullende informatie bestaat het oorspronkelijk geproduceerde, pure synthetisch lycopen uit ongeveer 82 % *all-trans*-lycopen, ongeveer 16 % 5-*cis*-lycopen en ongeveer 0.06 % C₂₅-aldehyde-lycopen (BASF06a). Van alle individuele preparaten LycoVit die als teststof zijn gebruikt vermeldt de aanvrager het totale gehalte synthetisch lycopen, en van twee batches ook de afzonderlijke waarden van *all-trans*- en 5-*cis*-lycopen. De commissie concludeert dat het synthetisch lycopen gebruikt in de toxicologische proefdieronderzoeken representatief is voor dat in de commerciële preparaten LycoVit.

De commissie concludeert dat de aanvrager de resultaten van de toxiciteitstesten correct heeft geïnterpreteerd en noemt hieronder de belangrijkste resultaten.

LycoVit is niet mutageen en veroorzaakt geen chromosoomschade. Dit blijkt uit drie verschillende *in vitro* genotoxiciteitstesten. Ook onderzoek naar eventuele schade aan erfelijk materiaal van ratten en muizen die LycoVit kregen toegediend, was negatief (DNA *repair* in rattenlevercellen, micronucleustest in beenmerg van muizen).

In het 13 weken toxicologisch onderzoek met ratten werden geen behandelingsgerelateerde effecten waargenomen en de hoogst geteste dosis was 3000 mg LycoVit per kg lichaamsgewicht per dag. Dit komt overeen met 300 mg lycopen per kg per dag. In onderzoek naar de teratogeniteit en embryotoxiciteit bij ratten en konijnen veroorzaakte de hoogst geteste doseringen van LycoVit geen nadelige effecten. Deze was bij ratten gelijk aan die in het 13 weken onderzoek en bij konijnen was de hoogst geteste dosering 2000 mg LycoVit per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 200 mg lycopen per kg per dag).

De behandeling van proefdieren met LycoVit heeft geen nadelige effecten^b aan het licht gebracht. De aanvrager neemt het 13 weken toxicologisch onderzoek als uitgangspunt voor het berekenen van veiligheidsmarges. De commissie is het hiermee eens gezien de duur van

^b Volledigheidshalve noemt de commissie dat regelmatige inname van extreem hoge hoeveelheden lycopen leidt tot een oranje verkleuring van de huid (en ontlasting) zowel bij proefdieren als mensen. Dit is onschadelijk en volledig omkeerbaar.

de blootstelling. Zij concludeert dat de inname van synthetisch lycopenen die in proefdieren geen nadelige gezondheidseffecten te weeg brengt ongeveer een factor 1200 hoger is dan de voorgestelde dagelijkse consumptie van 15 mg door een persoon met een lichaamsgewicht van 60 kg. Uitgaande van de 95 percentiel van de geschatte toekomstige inname via levensmiddelen waaraan synthetisch lycopenen is toegevoegd en gecombineerd met een inname via verschillende type supplementen, is de veiligheidsmarge ongeveer 450 voor volwassenen en 300 voor jongens van 10 tot 18 jaar (*worst-case scenario*, zie paragraaf 3.4). Voor kinderen in de leeftijd van één tot 3 jaar komt de veiligheidsmarge uit tussen 100 en 150, afhankelijk of er met de consumptie van 15 mg lycopenen in een supplement^c rekening wordt gehouden. De commissie vindt deze marges voldoende en stelt vast dat het gebruik van synthetisch lycopenen, in de toepassingen die de aanvrager voorstelt, veilig is.

De aanvrager heeft voor lycopenen als zodanig -ongeacht de herkomst- veiligheidsmarges afgeleid op basis van de achtergrondinname met de gewone voeding (zie paragraaf 3.4) plus een inname van 21 mg lycopenen in het geval van gecombineerd gebruik van voedingssupplementen en multivitaminetabletten die beschikbaar zijn op de huidige markt. Deze berekening is alleen voor volwassenen uitgevoerd, omdat gegevens over de achtergrondinname voor andere leeftijdsgroepen ontbreken, en komt neer op ongeveer 350 voor vrouwen en 420 voor mannen. Ter ondersteuning van de eigen veiligheidsgegevens refereert de aanvrager aan toxicologisch onderzoek met lycopenen uit *Blakeslea trispora* waaruit geen bijzonderheden naar voren zijn gekomen (EFSA05). De commissie bevestigde in haar veiligheidsbeoordeling van dit laatstgenoemde product (GR04), dat er nog altijd een veiligheidsmarge van 2000 bestaat tussen de dosis die bij proefdieren geen nadelige gezondheidseffecten te weeg brengt en de inname door het gebruik van reeds op de markt zijnde voedingssupplementen met 20 mg lycopenen. De commissie wijst in dit verband op de recente conclusie van de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) dat lycopenen uit *Blakeslea trispora* toxicologisch gezien gelijkwaardig is aan chemisch gesynthetiseerd lycopenen (FAO06).

De commissie stelt vast dat er geen chronisch of carcinogeniteitsonderzoek met LycoVit bij proefdieren is uitgevoerd. Bij gebrek aan deze informatie kan de commissie formeel gezien geen veilige bovengrens afleiden. In tegenstelling tot de Nederlandse deskundigen Commissie, beschikt de JECFA over meer uitgebreide toxicologische gegevens van andere lycopenenproducten. Deze internationale deskundigen commissie heeft in haar vergadering in juni 2006 de veiligheid geëvalueerd van synthetisch lycopenen geproduceerd door twee

^c Het etiket van een voedingssupplement moet een waarschuwing bevatten, dat de producten buiten bereik van jonge kinderen moeten worden bewaard. Dit verplichte element is vastgelegd in Artikel 6.3 van Richtlijn 2002/46/EG inzake voedingssupplementen (EC02).

verschillende firma's, en lycopene uit *Blakeslea trispora*. Voor deze groep is een ADI^d vastgesteld van 0-0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag, gebaseerd op toxicologisch onderzoek waarin ratten gedurende twee jaar aan synthetisch lycopene werden blootgesteld. Van dit onderzoek is in 2003 een samenvatting opgenomen in het overzichtsartikel van McClain en Bausch (McCl03). Hierin evalueren de auteurs de uitkomsten van een groot aantal veiligheidsonderzoeken met synthetisch lycopene dat door een andere firma dan BASF is geproduceerd. Deze gepubliceerde resultaten ondersteunen de bevindingen van de aanvrager voor dit type lycopene. De commissie realiseert zich dat de blootstelling van kinderen met een lichaamsgewicht onder de 30 kg die dagelijks 15 mg synthetisch lycopene zouden consumeren, boven de ADI uitkomt. Zij tekent hierbij aan dat ten gevolge van de gehanteerde onzekerheidsfactoren de afgeleide ADI 'voorzichtig' te noemen is en gebaseerd op permanente blootstelling. Op basis van het totaal aan gegevens over LycoVit, voorziet de commissie bij een eventuele tijdelijke overschrijding van deze bovengrens geen gezondheidskundige problemen.

Tot slot, gegevens over hoge lycopeneinname door mensen duiden niet op gezondheidsrisico's. Voor een evaluatie van de mensgebonden onderzoeken verwijst de commissie naar paragraaf 3.5.2. Volgens de commissie is het niet waarschijnlijk dat het dagelijkse gebruik van hoge doseringen lycopene zal leiden tot ongewenste langetermijneffecten.

^d De ADI (*acceptable daily intake* of wel 'maximaal toegestane dagelijkse 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*'

Executive summary

The applicant, BASF Aktiengesellschaft, has compiled a safety dossier on synthetic lycopene. The company has applied for permission for preparations containing synthetic lycopene, known as LycoVit, to be placed on the European market as an ingredient of food supplements, dietary foods intended for special medical purposes and ordinary foods. The dossier containing full product information has been submitted to the Committee on Safety Assessment of Novel Foods.

Synthetic lycopene primarily consists of the two isomers *all-trans* lycopene and 5-*cis* lycopene. Based on the toxicological investigations, the Committee takes the view that the synthetic lycopene in LycoVit should not contain more than 9 % of related compounds. The quality and stability of the preparations containing synthetic lycopene appears to have been safeguarded.

Lycopene is a naturally occurring pigment present in red fruits and vegetables. It is a member of the carotenoid group and is a normal component of our daily diet. According to the applicant, estimates of lycopene intake from natural sources by Western European populations vary from 1 to 8 mg per day.

The applicant's aim is to supplement the lycopene intake in the daily diet with 15 mg of synthetic lycopene per day. LycoVit will be added to drinks (especially soft drinks), meal replacements, dairy products with the exception of milk, breakfast cereals, spreadable fats and salad dressings. On the basis of food-consumption surveys, the applicant estimates the daily intake of synthetic lycopene in children at 15 mg, in adolescents at 18 mg, and in adults at 9 mg. This is based on the assumption that only the proposed foods containing synthetic lycopene will be consumed in the current eating pattern (worst-case scenario). For 'heavy users', intake varies from 23 to 37 mg (95th percentile) dependent on age. If, in addition to foods containing added lycopene, consumers also use food supplements containing synthetic lycopene, then the total daily intake of synthetic lycopene can exceed 40 mg. This level of intake is of the same order of magnitude as the lycopene consumption seen in 'heavy users' of natural products rich in lycopene.

Given their consumption of fruit juice drinks and soft drinks, young people will have a substantially higher intake of synthetic lycopene than adults. The Committee therefore recommends that lycopene content should be laid down per unit of energy. Such an approach could prevent the overconsumption of lycopene in low-calorie drinks.

Most of the scientific information about the absorption of lycopene and its biological role, both in laboratory animals and in humans, was obtained using lycopene from natural sources. Lycopene is said to act as an antioxidant. The applicant claims that this is the basis of its health promoting properties. The Committee emphasises that it only assessed the safety of lycopene, not its efficacy. The human body absorbs lycopene, just as it does other carotenoids and fat-soluble vitamins. Synthetic lycopene and natural lycopene are processed by the human body in the same way. The Committee concludes that, in nutritional terms, both compounds are equivalent. The Committee feels that there is no evidence to suggest that a daily intake of 15 mg synthetic lycopene reduces the absorption of other carotenoids and fat-soluble vitamins.

The committee bases its evaluation on the prolonged daily intake of synthetic lycopene by nutritionally conscious consumers. No safety testing in humans has been carried out with regard to the consumption of LycoVit. Researchers who have studied the absorption or efficacy of synthetic lycopene in humans make no mention of adverse effects. Studies in human subjects of lycopene from natural sources produced no details of relevance to a safety assessment. These included intervention studies with natural lycopene in healthy volunteers and in patients, as well as observational studies and epidemiological studies of lycopene intake in the daily diet. The Committee concludes that the available data on high lycopene intake gives no cause for concern with regard to public health.

Toxicological testing has shown that LycoVit is not mutagenic and that it does not cause chromosomal damage. Using laboratory animals, LycoVit has been tested for genetic, subchronic and reproduction toxic properties. No adverse effects were observed. There have been no long-term studies or carcinogenicity tests of LycoVit in laboratory animals. Accordingly, the safety margins have been calculated on the basis of the 13-week toxicological study in rats. The highest dose of synthetic lycopene that has been tested is approximately a factor of 1200 higher than the proposed daily consumption of 15 mg by an individual with a body weight of 60 kg. According to the applicant's food-consumption survey, young children will ingest the most synthetic lycopene per kg body weight. In the worst-case scenario, the exposure experienced by this group would be a factor of 100 to 150 below the highest exposure level of the above-mentioned toxicological study in laboratory animals. The Committee concludes that the safety margins are adequate. It has decided that, in the applications proposed by the applicant, the use of synthetic lycopene is safe. The Committee considers it unlikely that the prolonged consumption of elevated levels of synthetic lycopene will result in long-term adverse effects.

On the basis of the currently available body of data, the Committee does not anticipate that individuals consuming 15 mg of synthetic lycopene per day will experience any adverse health effects.

1 Introduction

1.1 Dutch assessment procedure

The Novel Foods Unit (NFU) of the Medicines Evaluation Board Agency advises the Minister of Health, Welfare and Sport regarding the safety of novel foods. This advice is given within the context of the European authorisation procedure for novel foods, which is set out in Regulation 258/97 (EC97). This document is the report of a so-called initial assessment which was carried out in accordance with this procedure, concerning the safety for consumers of novel products by the name of LycoVit. LycoVit contains synthetic lycopene, a substance that was not used in foods prior to 15 May 1997, when the Regulation came into effect. The BASF Company has therefore requested permission for market introduction, in accordance with the above-mentioned legislation. NFU drew up the report on the safety assessment. This report has been reviewed by the Committee on Safety Assessment of Novel Foods, hereafter referred to as 'the Committee'. The make-up of this committee is set out in one of the appendices to this report.

Lycopene is a carotenoid to which antioxidative properties have been attributed. The presumed health-promoting effects that lycopene is supposed to derive from this, form the basis of the market application for LycoVit. In this connection, the applicant cites conditions such as cancer, cardiovascular diseases, and UV-induced skin damage. The Committee wishes to emphasise that an evaluation of these claims regarding health-promoting effects does not fall within the scope of this safety assessment. However, it would like to express its concern, as there appears to be insufficient support for the health claims in question (Dav05).

Details of the assessment procedure are given below. On 27 October 2005, NFU received the dossier in which the safety of the novel product is evaluated (BASF05). In reply to a letter containing a number of questions from FNU, and dated 21 December 2005, the company has provided further details concerning a number of components of the dossier (BASF06a). This included topics such as estimated future intake, specification and stability of the various LycoVit preparations, and test substances that were used in the laboratory animal studies. NFU first briefly discussed the dossier and additional information with the Committee on 9 February 2006. This was followed by a more extensive discussion on 11 April 2006 (BASF06b). On 30 May 2006, in response to the Committee's concerns about the possibility that elevated levels of lycopene consumption might adversely affect the uptake of fat-soluble nutrients, the applicant provided additional data on this matter (BASF06c). In a subsequent discussion with FNU on 5 July 2006, the Committee concluded that it had sufficient information. The assessment report was officially approved in the Committee meeting of 21 September 2006.

1.2 Definitions

In this report “the novel food ingredient” refers to synthetic lycopene. The Committee defines the various terms that it uses in this report as follows:

- Lycovit®. This refers to the composite ingredient which contains synthetic lycopene. This lycopene is enclosed by a matrix consisting of combinations of gelatin, sugar and starch, or it is suspended in sunflower oil.
- Lycopene. This term is used to describe the properties of the molecule, regardless of its origin and configuration (since the molecule contains double bonds, there are several different isomeric forms of lycopene). This represents the total of *all-trans* isomers and *cis* isomers.
 - All-trans lycopene. Only the *all-trans* form of lycopene is created by biosynthesis in the natural environment. All of the double carbon bonds of this molecule exist in the *trans* form. *All-trans* lycopene is the chemical compound as defined in the CAS register under number 502-65-8 (CAS, Chemical Abstracts Service).
 - Cis lycopene. The total of lycopene molecules with one or more double carbon bonds in the *cis* form. As in the safety dossier, the Committee does not distinguish between the various *cis* isomers of lycopene, unless certain isomers are specifically mentioned.
 - Natural lycopene. A pigment that is formed by biosynthetic processes in the tissue of plants, such as the tomato. It is found in the chromoplasts, in the form of needle-shaped crystals.
 - Lycopene from *Blakeslea trispora*. Crystalline lycopene produced by the fungus *Blakeslea trispora* (EFSA05, GR04).
 - Synthetic lycopene. Crystalline lycopene obtained by chemical synthesis.

2 Completeness and accuracy of the dossier

2.1 Administrative details

BASF Aktiengesellschaft is the manufacturer of this novel ingredient. The applicant representing the company is Mr H.-U. Wekel of the Fine Chemicals department, and the address is Agrarzentrum Limburgerhof, 67117 Limburgerhof, Germany.

2.2 General description of the food ingredient

The lycopene in the application under consideration is chemically synthesised. It will be introduced to the European market under the name LycoVit®. The applicant incorporates synthetic lycopene in three types of preparations: LycoVit® 10%, LycoVit® 10 CWD, and LycoVit® Dispersion 20% (see sections 3.1 and 3.2 for further details). In addition to its use in food supplements, the applicant also wants food producers to incorporate LycoVit® into various end products. The applicant proposes the following categories of foods: beverages (especially soft drinks), meal replacements, dairy products with the exception of milk, breakfast cereals, spreadable fats, salad dressings, and dietary foods intended for special medical purposes.

Lycopene is a member of the carotenoid group, but without vitamin A activity (or pro-vitamin A activity). It is a natural, plant pigment which gives various species of fruit and vegetable their red or orange colour.

2.3 Classification of the food ingredient for assessment

The Committee agrees with the applicant's view that synthetic lycopene should be considered a novel ingredient, since it is made by means of a novel production process. It therefore falls within category f, as referred to in article 1, section 2, of the novel food regulations (EC97). In Part I, section 4, of the Commission Recommendation 97/618 (EC97a) six classes of novel foods have been identified to facilitate safety and nutritional evaluation. According to the definition of the corresponding class 6, a food or food ingredient should be regarded as 'novel' if the process brings about changes in its chemical composition or structure, which may affect its nutritional value, metabolism or level of undesirable substances. In this context, the Committee is focusing primarily on the latter aspect, in connection with the possible introduction of contaminants or by-products. However, it has also given due consideration to the *cis/trans* ratio.

BASF states that synthetic lycopene has a higher degree of purity than lycopene prepared from traditional sources. In this connection, the Committee refers to synthetic lycopene's lack of a food matrix, which distinguishes it from the natural lycopene that is present in food.

2.4 Collection of information regarding the food ingredient

The applicant specified the information that is essential for a safety assessment of consumption of synthetic lycopene 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 applicant provided an accessible commentary on each topic, with references to supporting data contained in appendices or scientific publications. Together with the additional data, the dossier as a whole contains sufficient information for assessment of the safety of the novel food ingredient. The Committee has also consulted other biomedical scientific literature.

2.5 Brief summary provided by the applicant

The dossier included a brief summary, a copy of which was sent to each EU member state, in accordance with Article 6, section 2, of European Regulation (EC) 258/97 (EC97). It is appended to this advisory report on pages 49-54.

2.6 Other assessments

In the United States of America, LycoVit is already being used in food supplements. In May 2003, the Food and Drug Administration accepted the premarketing notification for BASF's synthetic lycopene as a food ingredient (FDA05). The applicant states that LycoVit is marketed as an ingredient of supplements and foods in various Asian countries (BASF06a).

On the occasion of its 67th meeting in June 2006, the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) evaluated the safety of synthetic lycopene as a food additive (FAO06). According to the applicant, the package of toxicological tests submitted for the evaluation of synthetic lycopene as an additive was the same as for its evaluation as a novel food ingredient. For further information, the Committee refers the reader to section 3.8 of this report.

2.7 The applicant's labelling proposal

Labelling has to comply with Directive 2000/13/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs, and with Article 8 of European Regulation (EC) 258/97 (EC97). In the Netherlands, a labelling proposal is discussed in the Regular Consultation on the Commodities Act. This is why the Committee's safety assessment does not include an evaluation of the label.

3 Interpretation and evaluation of the data submitted

3.1 I Specification of the novel food ingredient

Lycopene is a carotenoid which has 11 sequential conjugated double carbon bonds^a and no terminal ring structures. The applicant synthesises lycopene with a purity of at least 96% total lycopene. With regard to the by-products, only the C₂₅-aldehyde lycopene content is specified separately. It is stated that this does not exceed 0.19 % (w/w). The applicant describes the most important physical and chemical characteristics of synthetic lycopene. It is a red pigment and does not dissolve in water. The chemical formula is C₄₀H₅₆ and the molecular weight is 537 dalton. Synthetic lycopene will not be marketed in a concentrated, pure form.

The application under consideration relates to synthetic lycopene which will be marketed -in a combined form with other, common ingredients- as LycoVit. According to the specification in the dossier, lycopene consists of at least 65 % *all-trans* lycopene and no more than 23 % *5-cis* lycopene. Other *cis* lycopenes (collectively < 3.5 %) and carotenoid-like compounds, such as rhodopsin, can be present at joint concentrations of up to 14 % (BASF05, BASF06a, BASF06c). The total heavy metal content is no more than 10 mg per kg LycoVit.

The dossier gives details of the composition of three LycoVit formulations (see also section 3.2) tailored to further incorporation into various types of foods. There are two powder preparations with a lycopene content of 10-12 %. One of these, 'LycoVit 10 %', is prepared on the basis of fish gelatin, sucrose and maize starch. The other, 'LycoVit 10 CWD', is prepared on the basis of fish gelatin and glucose. These preparations also contain two or three antioxidants, specifically α -tocopherol, ascorbyl palmitate and/or sodium ascorbate, as well as the anticoagulant tricalcium phosphate (all being authorised in the EU for use as food additives). The third preparation, 'LycoVit Dispersion 20 %', is a suspension of lycopene in sunflower oil. It has a lycopene content of 20-22 %.

The dossier contains clear descriptions of the spectrophotometric method used to measure the total lycopene content, and of the HPLC-UV method used in the analysis of the various isomers and related components.

The applicant provided compositional data on three representative batches of pure crystalline lycopene synthesised in the autumn of 2003. Since this information did not clearly correspond to that of the various LycoVit preparations, at the Committee's request, the applicant has provided further details concerning the compositional data of each type of preparation. This concerns one or more batches that were produced in 2003 and 2004 (BASF06a, BASF06c). The lycopene in all of these LycoVit products consists of approximately 75 % *all-trans* lycopene, approximately 20 % *5-cis* lycopene, and 6-9 % related compounds. It thus complies with the specified purity criteria. Following an enquiry

^a Conjugated double carbon bonds are double bonds separated by one single bond. Since the molecule contains double bonds, it can exist as so-called *cis*- and *trans*- configurations.

by the Committee, the applicant indicated a willingness to maintain the concentration of related compounds, i.e. other than *all-trans* and *5-cis* lycopene, in the product specification at 14 %. This is related to the harmonisation of international specifications for lycopene preparations (BASF06c). The Committee objects to this on safety grounds, as the synthetic lycopene in the preparations tested in toxicological studies in laboratory animals has a lower concentration of related compounds. The Committee therefore takes the view that the synthetic lycopene in LycoVit should not contain more than 9 % of related compounds. In view of the limited variation between the production batches, this should not pose any problems for the applicant. This is because, in practice, the concentration of related compounds is substantially lower than 14 % (see above).

The Committee concludes that the product information contained in the dossier reliably reflects the purity and quality of synthetic lycopene, which the applicant is incorporating into the LycoVit commercial preparations.

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

3.2.1 Synthesis

The dossier gives details of the various steps in the chemical synthesis of lycopene from smaller molecules. The process involves three steps. In the first phase, a C₁₅ compound is synthesised and then dissolved in methanol. In the second phase, a C₁₀ compound is synthesised in crystalline form. In the final phase, these two intermediate compounds are mixed together at a high temperature, in the presence of a catalyst, and lycopene is formed. When this process is complete, the reaction vessel is cooled. The crude product is then filtered out and washed repeatedly with water and methanol. The synthesised material is then further purified by washing it twice more with methanol alone. Following the final filtration, the product is dried using warm nitrogen. The crystalline lycopene obtained in this way is the starting material for LycoVit. Since concentrated crystalline lycopene degrades under the influence of oxygen and light, it is stored in airtight containers, under an inert gas, and shielded from daylight.

By embedding it in selected components that are suitable for use in foods, synthetic lycopene is protected against oxidation and isomerisation. In all cases, the crystalline lycopene is milled such that the particles are less than 20 µm in diameter (and < 0.5 µm in the case of LycoVit 10 %). For the powder preparation LycoVit 10 %, the lycopene particles are embedded in a matrix of fish gelatin and sucrose, together with the antioxidants needed to stabilise lycopene. The particle is covered by a thin layer of maize starch. A different formulation technique is used for LycoVit 10 CWD, as well as a slightly different matrix, in this case one consisting of just fish gelatin and glucose. This confers stability when the powder is mixed with cold water to create a colloidal solution (CWD: Cold Water Dispersable). In the case of LycoVit Dispersion 20 %, particles of lycopene are mixed with sunflower oil while the mixture is being heated and continually shaken.

The Committee has examined the production process. The critical process steps are not described in the dossier. Accordingly, the Committee has no knowledge of the way in which the applicant monitors the various steps in order to guarantee the quality of the

assorted products (and intermediate products). The applicant simply states that LycoVit is produced in accordance with recognised quality control procedures, such as GMP (Good Manufacturing Practice) and HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point). The Committee assumes that these measures will enable the health risks associated with preparatory and treatment processes to be adequately managed.

With regard to the methanol content of LycoVit, the Committee refers the reader to Directive 88/344 on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients (and amended in 92/115/EEC). This gives a maximum permitted concentration for methanol of 10 mg per kg (residual content).

3.2.2. Undesirable substances

The applicant makes separate checks of the total heavy metal content and the arsenic content of all products. Measurements were also made of lead, mercury and cadmium levels in several representative batches of synthetic lycopene and LycoVit 10 CWD. The analysis results contained in the dossier show that no measurable quantities of heavy metals are present in the three batches of synthetic lycopene that were investigated. The same is true of the various LycoVit preparations, one to three production batches of which were investigated. According to the Committee, the detection limits used in this case are sufficiently low (BASF05, BASF06a).

The Committee notes that, during the reaction other carotenoid-like compounds could also be formed, small amounts of which may remain in the end product. In supplementary information provided at the Committee's request (BASF06b), the applicant adds the clarification that the presence of C₂₅-aldehyde lycopene, synonymous with apo-12'-lycopenal, does not pose any health risk provided that the stability of the preparation is guaranteed. It is crucial that this by-product be prevented from degrading, otherwise potentially genotoxic compounds could be created (McCl03, BASF06b). The Committee agrees with the applicant that the by-products formed give no cause for concern with regard to the health of consumers, in connection with the proposed use of LycoVit.

3.2.3 Stability

At the Committee's request, the applicant has provided further details concerning the stability data in the dossier. He has also supplemented this with information concerning the storage life of LycoVit incorporated into foods (BASF06a, BASF06c).

Tests conducted on three batches of LycoVit 10 % show that the total lycopene content remains constant over a period of three years if the ingredient is stored at room temperature and normal relative humidity (RH 60 %), and provided that it is shielded from the effects of air and daylight. With regard to the lycopene in both other types of preparations (one batch of each was tested) no measurable signs of degradation were observed throughout a storage period of 12 months under standard conditions, or six months at elevated temperature and relative humidity.

In addition, the applicant uses the analysis results for multivitamin tablets containing LycoVit 10 % to show that synthetic lycopene remains stable throughout the first six months, if this food supplement is stored dry, at room temperature, under normal

conditions of use. In the subsequent period, the lycopene content falls by approximately 5 to 10 % over six to 18 months (BASF06a). If the tablets were stored at elevated temperature and relative humidity, a similar decline was found after as little as two months. Under conditions such as these, it was found that about 20 % of the lycopene had degraded after three to six months. According to the applicant, the stability of synthetic lycopene in the above-mentioned tablets is comparable to that of other components in the food that are susceptible to oxidation, such as certain vitamins and beta-carotene.

The applicant has tested two applications of LycoVit 10 CWD, specifically a drink concentrate (squash) and a soft drink (lemonade). The total lycopene content, related to the value before the drinks were pasteurised for one minute at 90 °C, was found to be stable for a storage period of one year at room temperature, both in daylight and under neon lighting.

According to the Committee, the synthetic lycopene in the various LycoVit preparations exhibits adequate stability. However, it would like to add a few comments. Firstly it was found that information was missing concerning the inter-assay and intra-assay variation of the spectrophotometric method used to measure the total lycopene content (BASF06a). More importantly, the Committee feels that this method is not a reliable way of measuring the total amount of lycopene in stability tests. This is because the *trans* isomer form has a higher extinction coefficient, which means that it makes a relatively greater contribution to the spectrophotometric measurement of lycopene (BASF06a). However, it is aware of the fact that from the point of view of safety, this is not a critical factor. The Committee has determined that, with the exception of one series of measurements on LycoVit Dispersion 20 %, the stability tests did not involve the analysis of individual isomers of lycopene. The ratio between *cis*- and *trans*- isomers of lycopene remained unchanged after six months of storage (BASF06a). The applicant feels that the isomerisation processes occurring during storage are not fundamentally different from the chemical changes seen in natural lycopene, which take place for instance during the processing and cooking of tomatoes and tomato products (BASF06a). The Committee agrees with this view.

With regard to the storage life of foods containing synthetic lycopene, the Committee would like to point out that it is the applicant's responsibility to instruct the food producers concerning the susceptibility of this carotenoid to oxygen and light. The Committee has drawn the applicant's attention to the fact that products containing LycoVit can unintentionally be exposed to high temperatures during cooking or baking (BASF06c). According to the applicant, the same processes (and degradation processes) occur when natural and synthetic lycopene are exposed to increased temperatures. This mainly concerns the isomerisation of lycopene in response to the moderate heating that is usually applied in food processing. Since temperatures in excess of 100 °C lead to the degradation of lycopene, heating (such as deep frying) is not recommended for lycopene-containing foods in general. However, there is no information about what happens to major by-products of synthetic lycopene under these conditions (see also section 3.2.2) (BASF06c).

In summary, the Committee concludes that the applicant has adequately demonstrated that the composite ingredients containing synthetic lycopene do not contain any undesirable compounds that are harmful to public health.

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

The lycopene manufactured by BASF does not have a biological source, but is chemically synthesised.

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

The applicant proposes that the intake of synthetic lycopene should be 15 mg per day. The various LycoVit preparations are intended to supplement the lycopene intake in the daily diet. LycoVit will be incorporated into food supplements, dietary foods intended for special medical purposes and ordinary foods. The latter category includes various types of drinks (such as fruit juices, soft drinks, energy drinks and dairy fruit drinks), meal replacements, dairy products with the exception of milk, breakfast cereals, spreadable fats, and salad dressings. The proposed maximum concentrations of synthetic lycopene are between 2.5 and 8 mg per 100 g end product, or 15 mg per tablet or capsule in the case of food supplements.

The applicant has prepared an estimate of the amount of synthetic lycopene ingested by consumers, based on the product range described above. A report drawn up by the Dutch organisation TNO Quality of Life (formerly TNO Nutrition and Food Research) in 2005 has been appended to the dossier. It describes a study of Dutch food consumption data derived from seven population groups, each distinct in terms of age and gender. In calculating lycopene intake, it was assumed that Dutch consumers will only consume the proposed foods containing synthetic lycopene in the context of their current eating pattern (worst-case scenario). Average lycopene intake will be approximately 15 mg for children aged 4 to 9, 18 mg for adolescents, and 9 mg for adults (aged 18 and above). The population group with the highest absolute intake of products from the range proposed by the applicant are boys aged 10-18. The 'heavy users' among them (95th percentile) would consume approximately 37 mg of synthetic lycopene per day. The equivalent values for adult men and women are 25 mg and 23 mg respectively. The scenario outlined by the applicant shows that young children aged one to three will ingest the most synthetic lycopene per kg of body weight, specifically 2.2 mg per kg per day (95th percentile; this amounts to 29.5 mg per individual per day).

The Committee confirms that the results provided are based on the most recent Dutch Food Consumption Survey, carried out by TNO in 1997-1998, and that they are representative of the entire Dutch population at that time. However, the consumption of certain products can differ substantially from one EU member state to another. Accordingly, these results need not be representative of consumers elsewhere in the EU. There is no data concerning the use of foods intended for a particular nutritional purpose

to which synthetic lycopene has been added. The applicant correctly states that it is not known to what extent the consumption of such foods will boost the anticipated daily lycopene intake.

The Committee notes that, as a result of the consumption of fruit-juice drinks and soft drinks, lycopene intake by young people is relatively high in comparison to that of adults (BASF06a). Given the worst-case approach of the study method used, the Committee is aware of the fact that the calculated lycopene intake is an overestimate. On the other hand, the current generation of young people probably consumes even greater amounts of drinks (and soft drinks) than was shown to be the case at that time. This view derives from the fact that the Health Council of the Netherlands has identified a clear increase in the consumption of soft drinks (particularly sugar free) and fruit juices by people aged 13 to 35 in the period from 1988 to 1998 (GR02). This general trend appears to have continued. The Committee therefore recommends that lycopene content should be expressed per unit of energy, in order to prevent the overconsumption of lycopene in low-calorie drinks.

The Committee points out that the possibility cannot be excluded that, in addition to foods containing added lycopene, consumers may also use food supplements containing 15 mg synthetic lycopene plus a multivitamin preparation that contains 1 mg synthetic lycopene. The worst-case scenario indicates that this may cause the total daily intake of synthetic lycopene in adult men and women to rise to 41 mg, while the equivalent figure in boys aged 10 to 18 would be 53 mg.

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

3.5.1 Current exposure

The dossier states that lycopene is a fat-soluble plant pigment that is present in red fruits and vegetables such as tomatoes, water melons, papaya, pink grapefruit and apricots. Tomatoes are the major source of lycopene in the normal diet. Only the *all-trans* form of lycopene is created by biosynthesis in the natural environment, where the influence of environmental factors can cause it to undergo isomerisation. The applicant adds that the lycopene *cis*-isomer content of processed tomato products (cooked, frozen or tinned) can be as high as about 33 %.

The applicant has provided a summary of the estimated daily intake of lycopene from natural sources. This material was derived from published reports based on food consumption data in a number of European countries. The dossier contains two studies that give an indication of lycopene consumption by the Dutch population. In a national cohort study in the elderly, the intake of individual carotenoids was estimated at the start of the study in 1986, on the basis of consumption data. In men, average lycopene intake was 1.05 mg per individual per day (SD 1.56). In women, it was 1.33 mg per individual per day (SD 1.88). The 95th percentile for the intake came to 2.8 and 3.5 mg per individual per day, respectively (BASF2006a). According to another, European research project involving subjects aged from 25 to 45, the median intake in the Netherlands was found to be 4.9 mg lycopene per individual per day (range 2.8 – 7.5 mg). This amount corresponds

to the values found in British, Irish and French individuals. Other researchers report that British women aged 50 to 65 consume an average of 1.0 mg lycopene per day. Leaving aside the age differences in the population groups investigated, the applicant claims that the different results can be explained by differences in the methods used in the measurements of food consumption and in the carotenoid concentrations of the various food composition tables.

For the purposes of comparison, the applicant has also presented intake data from non-European countries. This appears to indicate that the inhabitants of Canada consume an average of 6.4 mg lycopene (SD 11.8 mg) per day. The Committee would like to draw attention to another research report contained in the dossier (Aga01), which shows that Canadians ingest an average of 25 mg lycopene in the course of their daily consumption of tomatoes and tomato products. In general, the inhabitants of the United States of America consume roughly twice as much lycopene in their daily diet as their European counterparts. The highest value reported by the applicant here is the 95th percentile of the lycopene intake among American men aged 19 to 30, which amounts to 47.5 mg per individual per day.

In Europe, commercially available food supplements provide daily doses of up to 20 mg of natural lycopene. In the United States of America, synthetic lycopene is also being incorporated into food supplements (BASF06a). Products marketed there by the applicant contain a recommended daily dose of 5 to 15 mg synthetic lycopene or 0.25 to 2 mg lycopene per multivitamin tablet. The dossier contains no data concerning the use of food supplements.

The Committee considers that the applicant has clearly shown that lycopene is a normal component of our daily diet, while giving a clear indication of the current level of exposure. The Committee has determined that individuals who are particularly fond of tomato products have a substantially higher lycopene intake than those who seldom consume such products. Differences in dietary patterns between individuals play an important part in this, as do differences between member states. The consumption of more than 15 mg lycopene in a single day is not unusual. The Committee is aware of the fact that the intake of synthetic lycopene, calculated in accordance with the worst-case scenario for the consumption of foods with added lycopene outlined in section 3.4, is of the same order of magnitude as the level of lycopene consumption found in individuals who are particularly fond of lycopene-rich, natural products.

3.5.2 Research involving human subjects

The applicant discusses the results of various studies in human subjects under heading XI 'nutritional value' and in a separate appendix to the dossier (Appendix A). The dossier contains no details of any research designed to evaluate the safety of LycoVit for humans. The applicant has, however, carried out another investigation in eight healthy women aged 50 to 70, who ingested a daily dose of 12 mg synthetic lycopene over a period of 56 days (Zha06). Nothing abnormal was reported. Nor did the study of the absorption of synthetic lycopene described in section 3.6 (15 mg per day for 28 days) reveal any adverse effects. There are also details published by third parties who conducted extensive

investigations of another synthetic lycopene product in healthy volunteers. These researchers determined the biological availability of this substance in six individuals who ingested a daily dose of 20 mg for a period of eight days. They also studied its efficacy in 12 individuals who took a daily dose of 12 mg for a period of 12 weeks.

The applicant has provided a summary of well over 20 intervention studies (double-blind, placebo-controlled) in healthy volunteers who consumed a given amount of natural lycopene each day. This was either contained in ordinary foods, for example, or else it was consumed as food supplements based on tomatoes. The longest period of exposure was 12 weeks, with a daily intake of 10 mg lycopene. The other exposure regimes varied from 25 mg daily for eight weeks, 40 mg for three weeks, 75 mg for a maximum of four weeks, and 150 mg for one week. Some of these studies involved the analysis of safety-related standard characteristics, but this revealed nothing unusual. In addition to this evaluation in healthy individuals, the applicant has also provided a summary of the results of ten intervention studies in patients who were treated with various lycopene preparations derived from tomatoes. The longest period of exposure was six months, with a daily intake of 4 mg lycopene. Other studies examined daily amounts of 8 to 10 mg over a period of three months, or 30 mg for one to three weeks. None of the published scientific studies reported any adverse effects (Sha06). In this connection, the Committee notes that most of the studies did not keep systematic records of undesirable side-effects. Prolonged and elevated levels of lycopene consumption does not apparently trigger any specific health complaints.

The Committee has examined the results of observational studies and epidemiological studies, details of which are contained in the dossier. Most of these deal with the relationship between the intake of lycopene as part of the diet and the development of various forms of cancer, or of cardiovascular disease. These produced no details of relevance to the safety assessment.

In summary, the Committee concludes that there is limited data on safety-related characteristics following human exposure to lycopene in concentrated form. Although the Committee has no evidence that the daily intake of synthetic lycopene over a period of years could lead to adverse effects, it notes that there is no research data to confirm this. However, the body of available results from studies in human subjects gives no cause for concern with regard to public health.

3.6 XI Nutritional information on the food ingredient

In chemical terms, lycopene is a member of the carotenoid group, but without pro-vitamin A activity. The major role of lycopene in the human body is that of an antioxidant. Based on information derived from scientific publications, the applicant explains that lycopene can protect membranes and DNA in the human body against various harmful effects produced by oxidative stress. According to the applicant, lycopene also plays a part in other biological processes that may underpin certain disease processes.

The applicant observes that limited information is available on the absorption, metabolism, and excretion of lycopene in humans. The nutritional information is

summarised in Appendix A of the dossier. This contains a brief description of how the human body absorbs and processes lycopene. It is absorbed just like other carotenoids and fat-soluble vitamins. Lycopene must be separated from the matrix (food or synthetic preparation) and emulsified with fats. The cells of the intestinal wall absorb lycopene from the globules of fat thus formed (micelles) and incorporate it into chylomicrons (lipoprotein particles). These are transported via the lymph to the liver, after which much of the lycopene finds its way into the lipoprotein fraction of the blood. Lycopene occurs in various tissues, but the highest concentrations are found in the liver.

The biological availability of lycopene depends not only on the composition of the matrix containing it, but also on other foods consumed at around the same time. The simultaneous consumption of fat generally promotes lycopene uptake, and the processing or cooking of foods also has a favourable effect. The dossier contains a summary of the results of scientific studies in human subjects, in which the biological availability of lycopene after the consumption of certain preparations is compared to that of natural lycopene or tomato products. The applicant has also carried out research involving groups of 12 healthy volunteers who consumed a daily dose of 15 mg synthetic lycopene during the main meal, over a period of four weeks. The results of this study show that the biological availability of synthetic lycopene in LycoVit 10 % does not differ from that of natural lycopene from tomatoes processed into a food supplement (Hop03). Research involving human subjects carried out by third parties supports the applicant's findings. In one of these studies, the absorption of synthetic lycopene produced by another company was compared to that of natural lycopene in processed tomato products such as soup or purée. Over a period of eight days, 20 mg lycopene per day was ingested. Extensive blood plasma analyses show that lycopene is cleared from the blood with a half-life of approximately five days. The researchers claim that steady-state plasma concentrations are achieved after approximately 20 to 25 days of repeated daily doses of lycopene. In both of the above-mentioned studies, the lycopene concentration in the blood more than doubled relative to the initial level.

The Committee has considered recent scientific studies in human subjects which explored the digestion, absorption, and biological role of lycopene. On the basis of similar studies in laboratory animals discussed by the applicant, the Committee concludes that the entire body of data is quite limited.

Lycopene makes up approximately half of the carotenoid content of our blood. There have been no pharmacokinetic studies of synthetic lycopene in human subjects. The applicant makes reference to an extensive study in which each dose involved five healthy volunteers consuming a lycopene-rich drink (based on tomato purée) just before breakfast. Under the controlled test conditions it was found that the absorbed quantity of lycopene (average 4.7 mg) did not differ significantly between doses varying from 10 to 120 mg lycopene. It appears that an increase in the lycopene consumption above 10 mg does not lead to a proportional increase in the lycopene concentration in the blood. This indicates a possible saturation of lycopene absorption. Follow-up research has shown that the predictions of the mathematical model based on this intake of a single lycopene dose show good agreement with the plasma lycopene concentrations measured during long-

term consumption over 15 to 28 days, which involved the daily ingestion of quantities of lycopene varying from 20 to 70 mg (Dav05).

One of the Committee's major focal points is the fact that carotenoids, and other fat-soluble foods, can affect one another's absorption. The applicant has provided supplementary information on this topic (BASF06c). He concludes, on the basis of the results of three recent studies in human subjects, that a daily intake of 15 mg synthetic lycopene has no adverse effects on the absorption of other carotenoids such as zeaxanthin, beta-carotene, and lutein (BASF06c; Hop03, Zha06). The longest evaluation in this context lasted for six months. It was part of a study, which has yet to be published, involving 19 middle-aged male patients. The applicant argues that the availability of fat-soluble vitamins A, D, E, and K, for which there are no experimental data, will also not be adversely affected by the intake of LycoVit (BASF06c). This is supported by research carried out by third parties which shows that the daily intake of tomato extracts (containing 13 or 15 mg lycopene) for a period of 12 to 16 weeks, does not reduce the blood plasma concentrations of α -tocopherol (vitamin E) or retinol (vitamin A). The Committee feels that there is no evidence to suggest that the proposed consumption of 15 mg synthetic lycopene per day reduces the absorption of other carotenoids and fat-soluble vitamins. This is true, at least, over the medium term, in conjunction with a varied diet.

About half of all circulating lycopene usually consists of *cis*-isomers. The applicant makes reference to studies involving different sources of lycopene, which show that the *cis/trans* ratio of lycopene in plasma is substantially higher than that of the lycopene consumed. In addition to the fact that *all-trans* lycopene can isomerise during or after absorption, there is evidence that *cis* lycopene is absorbed more efficiently than the *trans* form, and that *all-trans* lycopene has a relative faster blood clearance rate. The Committee takes the view that, with regard to lycopene, *cis/trans* isomery is nutritionally irrelevant. It is not known whether *cis*- and *trans* isomers differ in terms of the biological effects attributed to lycopene. No fundamental scientific research has been carried out on this topic (IOM00). The Committee feels that the way in which the human body deals with synthetic lycopene is not fundamentally different from the way in which it deals with natural lycopene. In nutritional terms, it considers natural and synthetic lycopene to be equivalent. Furthermore, in the applications proposed by the applicant, a daily dose of 15mg synthetic lycopene is not expected to produce adverse effects.

3.7 XII Microbiological information on the food ingredient

According to the applicant, the risk of synthetic lycopene becoming contaminated with micro-organisms is negligible. LycoVit preparations are also unlikely to become contaminated with micro-organisms, given the hygienic conditions under which they are produced. Tests to check for the presence of micro-organisms are carried out on a regular basis. The dossier contains the results for several batches of LycoVit 10 % and LycoVit 10 CWD that were investigated (BASF05, BASF06a). The applicant states that checks of this kind are unnecessary in the case of LycoVit 20 % Dispersion, in view of the food-grade sunflower oil used and the nature of the production process.

The Committee concludes that the microbiological quality of LycoVit complies with food safety standards.

3.8 XIII Toxicological information on the food ingredient

The applicant has evaluated the toxicological information on LycoVit in a separate appendix to the dossier (Appendix B). Synthetic lycopene manufactured by the BASF has been tested for genetic, acute, subchronic, and reproduction toxic properties. The reports of these standard tests have been included in the dossier as appendices. Two of them have also been published in scientific journals. LycoVit 10 CWD was tested in all studies. LycoVit 10% was tested in the 13-week toxicological study in rats, and in the study of teratogenicity and embryo toxicity in rats and rabbits. LycoVit was always administered directly into the laboratory animals' stomachs. LycoVit Dispersion 20 % did not undergo separate toxicological testing.

The information submitted by the applicant at a later stage (BASF06a), shows that the production process used in the manufacture of the test substances in 1999 to 2000 differed from that used in the manufacture of the current commercial preparation. This involves the type of organic solvent that is used for the purification of synthetic lycopene. According to the additional information, the pure synthetic lycopene originally produced consisted of approximately 82 % *all-trans* lycopene, approximately 16 % *5-cis* lycopene and approximately 0.06 % C₂₅-aldehyde lycopene (BASF06a). The applicant gives details of the total synthetic lycopene content for all of the individual LycoVit preparations used as test substances. In the case of two batches, he also provides separate values for *all-trans* and *5-cis* lycopene. The Committee concludes that the synthetic lycopene used in the toxicological studies in laboratory animals is representative of that used in the LycoVit commercial preparations.

The Committee concludes that the applicant has correctly interpreted the results of the toxicity tests. The most important results are outlined below.

LycoVit is not mutagenic and does not cause chromosomal damage. This was demonstrated in three different *in vitro* genotoxicity tests. Studies of possible damage to the genetic material of rats and mice given LycoVit also yielded negative results (DNA repair in rat liver cells, mouse bone marrow micronucleus test).

In the 13-week toxicological study in rats, no treatment-related effects were observed. The highest dose tested was 3000 mg LycoVit per kg body weight per day. This is equivalent to 300 mg lycopene per kg per day. In studies of teratogenicity and embryo toxicity in rats and rabbits, no adverse effects were observed at the highest tested doses of LycoVit. In rats this was equivalent to that in the 13-week study. In rabbits, the highest tested dose was 2000 mg LycoVit per kg body weight per day (equivalent to 200 mg lycopene per kg per day).

Treating laboratory animals with LycoVit failed to reveal any adverse effects^b. The applicant used the 13-week toxicological study as a starting point for the calculation of safety margins. The Committee agrees with this view, in view of the duration of exposure. It concludes that the intake of synthetic lycopene which produces no adverse health effects in laboratory animals is approximately a factor of 1200 higher than the proposed daily consumption of 15 mg by an individual with a body weight of 60 kg. Based on the 95th percentile of the estimated future intake via foods to which synthetic lycopene has been added and combined with an intake via various types of supplements, the safety margin is approximately 450 for adults and 300 for boys aged 10 to 18 (worst-case scenario, see section 3.4). For children aged one to three, the safety margin is between 100 and 150, depending on whether the consumption of 15 mg lycopene in a supplement^c has been taken into account. The Committee concludes that these margins are adequate. It has decided that, in the applications proposed by the applicant, the use of synthetic lycopene is safe.

For lycopene as such - regardless of its origin - the applicant has derived safety margins on the basis of the background intake as part of the normal diet (see section 3.4) plus an intake of 21 mg lycopene in the case of the combined use of food supplements and multivitamin tablets that are currently available on the market. This calculation is only carried out for adults, since there is no data for the background intake of other age groups. The value obtained is approximately 350 for women and 420 for men. In support of his own safety data, the applicant refers to a toxicological study of lycopene from *Blakeslea trispora*, which revealed nothing unusual (EFSA05). In its safety assessment of the latter product (GR04), the Committee confirms that there is still a safety margin of 2000 between the dose which produces no adverse health effects in laboratory animals and the intake through the use of food supplements containing 20 mg lycopene that are already commercially available. In this connection, the Committee would like to point out that the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) recently concluded that, in toxicological terms, lycopene from *Blakeslea trispora* is equivalent to chemically synthesised lycopene (FAO06).

The Committee has established that no long-term studies or carcinogenicity tests of LycoVit have been carried out in laboratory animals. In the absence of this information, the Committee is formally unable to derive a safe upper limit. In contrast to the Dutch expert Committee, the JECFA has access to more extensive toxicological data on other lycopene products. On the occasion of its meeting in June 2006, this international expert

^b In the interests of completeness, the Committee would like to point out that excessive intake of lycopene can lead to an orange discoloration of the skin (and faeces), both in laboratory animals and in humans. This is not harmful, and is completely reversible.

^c The label of a food supplement should bear a statement to the effect that the products should be stored out of the reach of young children. This requirement is laid down in Directive 2002/46/EC relating to food supplements (EC02).

committee evaluated the safety of synthetic lycopene produced by two different companies, and that of lycopene from *Blakeslea trispora*. An ADI^d of 0-0.5 mg per kg body weight per day has been established for this group. This is based on a toxicological study in which rats were exposed to synthetic lycopene for a period of two years. In 2003, a summary of this study was incorporated into the survey article by McClain and Bausch (McCla03). In this article, the authors evaluate the results of a large number of safety studies on synthetic lycopene manufactured by a company other than BASF. These published results support the applicant's findings concerning this type of lycopene. The Committee is aware that exposure of children will exceed the ADI if they weigh less than 30 kg and consume daily 15 mg synthetic lycopene. It would like to point out that this ADI is based on continuous exposure, and due to the applied uncertainty factors the value obtained can be described as 'cautious'. Based on the total body of data on LycoVit, the Committee does not anticipate any health problems from temporary exposures that exceed this upper limit.

Finally, data on individuals with a high lycopene intake do not indicate the existence of any health risks. For details of the evaluation of studies in human subjects, the Committee refers the reader to section 3.5.2. The Committee takes the view that the daily consumption of high doses of lycopene is unlikely to give rise to long-term adverse effects.

^d 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'.

Literature / Literatuur

- Aga01 Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao A V. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food* 2001; 4: 9-15. (Is included in the dossier BASF05)
- BASF05 Dossier seeking approval for the novel food ingredients LycoVit® 10%, LycoVit® 10 CWD and LycoVit® Dispersion 20%. Data according to the requirements of Regulation (EC) no 258/97 of the European Parliament and of the Council and prepared in conformance with Commission Recommendation 97/618/EC. Limburgerhof (Germany): BASF Aktiengesellschaft, September 2005.
- BASF06a Additional information. Letter in reply to the request of the Dutch expert Committee dated December 21, 2005. Limburgerhof (Germany): BASF Aktiengesellschaft, January 31, 2006.
- BASF06b Additional information. Letter in reply to the question of the Dutch expert Committee dated March 16, 2006, concerning lycopene C₂₅-aldehyde. Limburgerhof (Germany): BASF Aktiengesellschaft, April 5, 2006.
- BASF06c Additional information. Letter in reply to the request of the Dutch expert Committee dated April 27, 2006. Limburgerhof (Germany): BASF Aktiengesellschaft, May 30, 2006.
- Dav05 Davis CD, Swanson CA, Ziegler RG, Clevidence B, Dwyer JT, Milner JA. Executive Summary Report (conference "Promises and perils of lycopene/tomato supplementation and cancer prevention"). *J Nutr* 2005; 135: 2014S - 2029S.
- EC97 Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. *Official Journal of the European Communities* 1997; L43: 1-6. Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingredienten. *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen* 1997; L43: 1-6.
- EC97a 97/618/EC. Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament of the Council. *Official Journal of the European Communities* 1997; L253: 1-36. Aanbeveling (EG) nr. 97/618/EG van de Commissie van 29 juli 1997 betreffende de wetenschappelijke aspecten en de presentatie van de informatie die nodig is om aanvragen voor het in de handel brengen van nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe 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. *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen* 1997; L253: 1-36.
- EC02 Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Official Journal of the European Communities* 2002; L183: 51-57.

Richtlijn 2002/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 10 juni 2002 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake voedingssupplementen. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 2002; L183: 51–57.

- EFSA05 Opinion of the NDA Panel related to an application on the use of α -tocopherol-containing oil suspension of lycopene from *Blakeslea trispora* as a novel food ingredient. European Food Safety Authority, adopted 21 April 2005, http://www.efsa.europa.eu/science/nda/nda_opinions/951_en.html
- FDA05 US Food and Drug Administration. Agency response letter, GRAS notice no. GRN 119, April 7, 2005 (This is a correction of the letter issued on May 22, 2003).
- FAO06 Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives, Sixty-seventh meeting, Rome, 20-29 June 2006, Summary and Conclusions (issued 7 July 2006), see <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>
- GR02 Health Council of the Netherlands. Significant trends in food consumption in the Netherlands. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/12, see <http://www.gr.nl/referentie.php?ID=499> (Gezondheidsraad. Enkele belangrijke ontwikkelingen in de voedselconsumptie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/12. pag 47-56, zie <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=498&p=1>)
- GR04 Health Council of the Netherlands: Committee on the Safety Assessment of Novel Foods. Lycopene. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/02VNV, see <http://www.novel-foods.nl>, search under 'Assessments'. (Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen. Lycopen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr. 2004/02VNV, zie <http://www.nieuwevoedingsmiddelen.nl> en zoeken onder 'Beoordelingen').
- Hop03 Hoppe PP, Kramer K, van den Berg H, Steenge G, van Vliet T. Synthetic and tomatobased lycopene have identical bioavailability in humans. *Eur J Nutr* 2003; 42: 272-278. (Is included in the dossier BASF05).
- Hul98 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouman M. De consumptie van groepen voedingsmiddelen door de Nederlandse bevolkingsgroepen – Voedselconsumptiepeiling 1997–1998. TNO-rapport V98.804, Zeist, 1998.
- IOM00 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington: National Academy Press, 2000, <http://www.iom.edu/CMS/3788/4574/8511.aspx>
- McCla03 McClain RM, Bausch J. Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003; 37: 274-285. (Is included in the dossier BASF05)
- Sha06 Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 289 - 298.

Zhao06 Zhao X, Aldini G, Johnson EJ, Rasmussen H, Kramer K, Woolf H, Musaeus N, Krinsky NI, Russell RM, Yeum KJ. Modification of lymphocyte DNA damage by carotenoid supplementation in post-menopausal women. Am J Clin Nutr 2006; 83: 163-169. (The dossier BASF05 included the revised manuscript that was submitted in 2005)

The Committee/ De commissie

- Prof. dr. G.J. Mulder, *voorzitter / chairman*
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden
professor emeritus toxicology, Leiden University
- Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen
hoogleraar dermatologie/allergologie; UMC Utrecht
professor of dermatology/allergology; University Medical Centre Utrecht
- Ir. E.J. Kok
toxicoloog; RIKILT Instituut voor Voedselveiligheid, Wageningen
toxicologist; RIKILT, Institute of Food Safety, Wageningen
- Dr. C.F. van Kreijl
moleculair-bioloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
molecular biologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment,
Bilthoven
- Prof. dr. P. van der Laan
emeritus hoogleraar statistiek; Technische Universiteit Eindhoven
professor emeritus of statistics; Technical University Eindhoven
- Dr. F.M. Nagengast
gastro-enteroloog; UMC St Radboud, Nijmegen
gastro-enterologist; University Medical Centre St Radboud, Nijmegen
- Dr. ir. J.M.A. van Raaij
voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum; RIVM Bilthoven
food physiologist; Wageningen University and Research Centre; National Institute of
Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr. ir. G. Schaafsma
hoogleraar voeding; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of nutrition; Wageningen University and Research Centre
- Dr. G.J.A. Speijers
toxicoloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
toxicologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Prof. dr. W.J. Stiekema
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre
- Dr. J.W. Tas, *adviseur / advisor*
Ministerie van VWS, Den Haag
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- Prof. dr. W.M. de Vos
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Dr. R.A. Woutersen
toxicoloog, toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
toxicologist, toxicologic pathologist; TNO Quality of Life, Zeist

Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG/ Novel Foods Unit, MEB

- Dr. C.M.A. van Rossum, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Dr. M. Rutgers, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Drs. E. van Galen, *hoofd BNV/ head NFU*
- Mw. K.J. Helderma, *management assistente/ management assistant*

Summary of the dossier / Samenvatting van het dossier

.....

Level 1, Overall summary and conclusions

Overall summary and conclusions of the data according to the requirements of Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and performed in conformance with Commission Recommendation 97/618/EC for

LycoVit[®] 10 CWD

LycoVit[®] 10%

LycoVit[®] Dispersion 20%

BASF

January 2006

This summary document is an updated version of the original summary (dated September 2005) containing revised text on page 5 (P95 data are used instead of maximum values)

Overall summary and conclusions

Scope and structure of the dossier

This dossier is submitted for the registration of BASF LycoVit[®] 10%, LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] Dispersion 20% as Novel Food Ingredients. The BASF LycoVit[®] formulations are synthetic lycopene preperates intended to be used as food ingredients in order to increase lycopene intake, since an adequate lycopene intake is associated with a decreased risk of cancer and cardiovascular disease.

This dossier provides a summary and evaluation of the data on the LycoVit[®] formulations in the context of Regulation No 258/97/EC of the European Parliament and of the Council on Novel Foods and Novel Food Ingredients and has been prepared in conformance with Commission Recommendation 97/618/EC.

The safety assessment was prepared by The Netherlands Organisation for Applied Scientific Research (TNO), based on information made available by BASF, as enclosed in level 3 of this dossier.

This dossier has been divided into three levels. At the present level, level 1, the overall summary and conclusions are presented. Level 2 contains a summary and an evaluation of the data submitted for gaining approval for the marketing of the Novel Food Ingredient. The summary of data is based on the detailed information provided in level 3 of this dossier (open literature, study reports etc.). As the nutritional and toxicological summaries and evaluations comprise relatively large parts of the dossier, both have been included as Appendices (A and B, respectively) to level 2. Level 2 is concluded with a safety evaluation in chapter 4.

General aspects

Lycopene is a naturally occurring carotenoid and forms 80-90% of the pigment in ripe tomatoes. An adequate intake of lycopene is regarded to be extremely important, particularly in the prevention of (prostate) cancer. In order to increase the intake of lycopene, BASF intends to market three synthetic lycopene formulations. Synthetic and natural lycopene are considered to be identical to the body.

LycoVit[®] is intended to be used as a dietary supplement and a food ingredient. LycoVit[®] is prepared using a chemical process.

The toxicological assessment is based on the presence of lycopene and does not consider the additional ingredients of the formulations, unless necessary.

According to the EU Novel Food Regulation (EC No. 258/97) and Commission Recommendation 97/618/EC, the synthetic (crystalline) lycopene formulations may be categorised as Category f Class 6 (foods produced using a novel process).

Anticipated intake levels

BASF intends to market LycoVit[®] 10%, LycoVit[®] 10 CWD, and LycoVit[®] Dispersion 20% for using it as dietary supplements, beverage and food applications and fortification for food and dietary supplements, respectively. The aim is an increased intake of lycopene. The intended maximum content levels of LycoVit[®] in foods and beverages vary from 2.5mg/100g to 8mg/100g, supplements may contain up to 15 mg per tablet.

The daily intake of lycopene from LycoVit[®] enriched food products is estimated based on data of the Dutch National Food Consumption Surveys (DNFCS) for seven gender-age categories. Total lycopene intake with LycoVit[®] (not including supplements) may increase to 28-30 mg per day for children (1-9y), 37 mg per day for males and 33 mg per day for females aged 10-18y, and 25 mg per day for males and 23 mg per day for females age over 19y. Of course this is a "worst-case" (P95 values, assuming only consumption of enriched products); the intended use level of BASF is 15 mg additional lycopene per day. The estimated daily intake of dietary lycopene in the Netherlands is approximately 1 to 5 mg and maximum consumption including supplements is estimated to be 47 mg for adult males.

Nutritional assessment

LycoVit[®] is intended to be used as a source of additional lycopene. There are no reasons to assume that lycopene from LycoVit[®] will have different effects on health as compared to lycopene from other sources; no differences in bioavailability were observed. If an existing (non-enriched) food product is replaced by a LycoVit[®] enriched product, the amount and sort of nutrients, except for the lycopene content, will basically be equivalent.

Human intervention studies performed with synthetic lycopene (15 mg/day during 28 days, 12 mg/day during 57 days, 20 mg/day during 8 days, and 10 mg/day for 12 weeks) did not show any adverse physiological effects. Synthetic and natural lycopene are expected to have a similar absorption and metabolism. LycoVit[®] has a slightly higher percentage of *cis*-lycopene compared to natural lycopene sources, but differences in isomer contents between sources are expected to be of minor importance.

Observational and experimental studies indicate that an adequate lycopene intake protects against cancer and cardiovascular disease. Although these findings are supportive, further investigation, in larger scale, controlled intervention studies, is requisite.

Epidemiological studies show an association between consumption of tomato products and a lower prostate cancer risk. If this protective effect is indeed due to lycopene, the intake level should be around 18.8 mg/day (or at least above 6.5 mg/day). Intervention studies in prostate cancer patients show a decreased growth of prostate cancer when treated with tomato products or oleoresin with lycopene dosages between 4 and 30 mg/day. Results for other types of cancer are still inconclusive, although suggestive inverse associations have been reported.

Lycopene was also suggested to protect against coronary heart disease. Although in one study lycopene levels in fat biopsies were found to be protective, overall results are inconclusive. One small, uncontrolled study reported a small LDL-cholesterol lowering effect

of 60 mg lycopene/day. This study needs confirmation in a larger controlled study before conclusions can be drawn.

In addition, tomato paste and tomato oleoresin in amounts equivalent to 10–16 mg lycopene/day were found to protect the skin against UV-dependent damage. A recent study suggests that synthetic lycopene might also be protective. Tomato oleoresin cannot replace a sunscreen, but might increase the basal protection, contributing to defence against UV-dependent skin damage.

Toxicological assessment

The toxicological properties of the LycoVit[®] formulations are evaluated on the basis of information from various toxicological studies. Lycopene, either natural or synthetic, has been thoroughly studied in both animals and humans and revealed no adverse effects, except for a reversible discoloration of skin and faeces observed at high doses, which is considered harmless. Based on ADME (absorption, distribution, metabolism and excretion) data of rats and humans, it was concluded that the rat is an appropriate model for the study of lycopene.

BASF submitted additional toxicity studies performed with LycoVit[®] 10% and LycoVit[®] 10 CWD. An acute oral toxicity study showed no mortality, clinical signs, changes in body weight or abnormalities and resulted in a LD₅₀ of ≥ 5000 mg/kg bw for LycoVit[®] 10 CWD. Acute skin and eye irritation tests showed no toxic effects. A repeated dose 90-day oral toxicity study performed with LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] 10% in rats showed no treatment related effects, except for a red discoloration of the faeces as well as the contents of the gastrointestinal tract. This effect is not considered to be harmful but is due to the red colour of the test substance. The NOAEL was ≥ 3000 mg/kg bw/day for both LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] 10%. Based on the submitted genotoxicity studies it can be concluded that LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] 10% are not genotoxic. Two prenatal developmental toxicity studies (rat and rabbit) performed with LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] 10% showed no treatment related effects indicative of maternal or fetal toxicity, nor influences on gestation parameters. The faecal discoloration of animals treated with LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] 10% was not considered to be an adverse effect but due to the red colour of the test substance. The NOAEL was ≥ 3000 mg/kg bw/day in the rat study and ≥ 2000 mg/kg bw/day in the rabbit study.

For LycoVit[®] Dispersion 20%, no toxicity studies were submitted. However, taking the toxicity data of LycoVit[®] 10% and LycoVit[®] 10 CWD into account, it is possible to assess LycoVit[®] Dispersion 20% as well considering that the same source of (synthetic) crystalline lycopene is used in the formulations, and that sunflower oil, used as vehicle of LycoVit[®] Dispersion 20%, is not of toxicological relevance since it is used as vehicle in many oral *in vivo* toxicity studies. It is noted that all safety data that were obtained for LycoVit[®] Dispersion 20% can be used for the safety assessment of LycoVit[®] Dispersion 10% since this contains a lower amount of lycopene in the same composition.

In conclusion, the results of the toxicity studies submitted by BASF do not give rise to toxicological concerns for the LycoVit[®] 10%, LycoVit[®] 10 CWD and LycoVit[®] Dispersion 20% formulations, which is consistent with the published scientific literature.

In humans, the occurrence of adverse events associated with the use of lycopene or lycopene containing foods is rare and the events reported are harmless and readily reversible (changes in skin colour).

Nutritional and toxicological risk assessment

Lycopene intake from LycoVit[®] was estimated to be 0.32 and 0.35 mg/kg bw/day for men and women, 1.3 and 1.4 mg/kg bw/d for boys and girls aged 4-9 y and 2.2 mg/kg bw/day for children aged 1-3 y in a worst case scenario. Total lycopene intake from regular diet and supplements was estimated to be 0.40 and 0.50 mg/kg bw/day for men and women (assuming a minimum body weight of 60 and 50 kg, respectively). For children, total intake of lycopene from diet and supplements is unknown. Based on the NOAEL from the subchronic study in rat (≥ 3000 mg 10% LycoVit[®] formulation/kg bw/day, which equals ≥ 300 mg lycopene/kg bw/day) and the lycopene intake data, MOSs for LycoVit[®] of 938, 857, 231, 214 and 136 were obtained for men, women, boys (4-9y), girls (4-9y) and children (1-3y), respectively. For men and women, a MOS for total lycopene of 417 and 353 was calculated (see 3.11 in Appendix B). Although no MOS for total lycopene could be determined for children, this MOS is likely below the MOS determined for the 10% LycoVit[®] products. Thus, adults and children aged 4-9 y would not encounter a safety risk when all products intended for enrichment are actually enriched to the intended levels. Children aged 1-3 y may reach intake levels that result in a rather narrow safety margin, meaning that use of the enriched product by children aged 1-3 y may need to be discouraged.

General conclusion

A nutritional and toxicological evaluation and risk assessment was performed and led to the following conclusions:

- Observational and experimental studies support the hypothesis that an adequate lycopene intake protects against cancer and cardiovascular disease.
- Toxicity studies did not show adverse effects.
- No adverse effects are expected for adults at the aimed use level of 15 mg additional lycopene per day. In the worst case scenario (when all products intended for enrichment are actually enriched to the maximum intended content levels), adults will not encounter a safety risk. However, children may reach intake levels that result in a narrow safety margin. Labelling as 'not for children' may be advisable.

These conclusions allow the overall conclusion that there is no indication for any health risk for adults under the conditions of intended use of 15 mg additional lycopene per day via LycoVit[®] 10%, LycoVit[®] 10 CWD or LycoVit[®] Dispersion 10 or 20%.