

γ -Cyclodextrine

γ -Cyclodextrin

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

Second opinion regarding consumer safety, in accordance with European Regulation 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients
(confidential version)

aan/to:

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

Nr. 2010-05 BNV, Den Haag, 17 september 2010
No. 2010-05 BNV, The Hague, September 17, 2010

Inhoudsopgave

Beoordeling (Nederlands)	3
Engelse vertaling	8
De Commissie	13

Bijlagen

A	Samenvatting van het dossier	15
B	Eerste beoordeling	23

Contents

Assessment (Dutch)	3
English courtesy translation	8
The Committee	13

Annexes

A	Executive summary of the dossier	15
B	Initial assessment	23

Beoordeling

Inleiding

Aan de orde is een tweede beoordeling volgens de Europese Verordening 258/97 (EG97), over het gebruik als nieuw voedingsmiddel van γ -cyclodextrine. Dit is een cyclisch α -(1 \rightarrow 4) oligosaccharide, bestaande uit acht glucose-eenheden, dat wordt geproduceerd uit zetmeel via een enzymatische reactie. De aanvraag is ingediend door Wacker Chemie GmbH uit Duitsland, en betreft het gebruik van γ -cyclodextrine als nieuw macro-ingrediënt (vervanger van andere koolhydraten in uiteenlopende voedingsmiddelen). In het dossier wordt dit product besproken als een nieuw voedingsmiddel in klasse 1.2: zuivere chemische stoffen of eenvoudige mengsels uit niet genetisch gemodificeerde bronnen, waarvan de bron binnen de Gemeenschap nog niet eerder voor de voeding is gebruikt (EG97a). In het rapport van de eerste beoordeling wordt echter aangegeven dat er wel een geschiedenis van gebruik in de voeding bestaat voor de bron van het nieuwe voedingsmiddel, zodat het product in klasse 1.1 moet worden ingedeeld. In het kader van de desbetreffende Europese toelatingsprocedure is deze tweede beoordeling uitgevoerd door het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Het bureau heeft hiervoor de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen geraadpleegd, hierna genoemd 'de commissie VNV'.

Eerste beoordeling

De eerste beoordeling van de aanvraag voor markttoelating is verricht in Ierland door de Ierse Voedselveiligheidsautoriteit (FSAI). In het rapport van de eerste beoordeling geeft de FSAI aan geen bezwaren te zien ten aanzien van de veiligheid van het product. Men volgt de redenering van de aanvrager dat het niet nodig is om een productassortiment te specificeren voor het gebruik van γ -cyclodextrine. Die redenering is gebaseerd op gegevens uit het dossier over het toxicologisch onderzoek met γ -cyclodextrine en over schattingen van de inname bij volledige of gedeeltelijke vervanging van de koolhydraten in de dagelijkse voeding door γ -cyclodextrine. Volgens de FSAI zijn de gehalten voor de mogelijke verontreinigingen 8-cyclohexadecen-1-one (CHDC) en *n*-decaan voldoende laag voor een veilig gebruik van het nieuwe voedingsmiddel.

Bevindingen van de Commissie VNV

De Commissie VNV heeft geen bezwaar tegen de toelating als nieuw voedingsmiddel van γ -cyclodextrine, en is het eens met de positieve beoordeling door de FSAI. Zij maakt daarbij wel enkele kanttekeningen. De commissie VNV heeft haar oordeel gebaseerd op de informatie in het dossier, waarvan de samenvatting is opgenomen als bijlage A, en de eerste beoordeling door de FSAI, toegevoegd als bijlage B.

Productspecificatie. Het dossier en het rapport van de eerste beoordeling verwijzen naar de specificatie voor γ -cyclodextrine, die is opgesteld door de *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA). Daarin is ondermeer opgenomen dat de zuiverheid van het product tenminste 98% w/w moet zijn (op basis van droge stof). De analyseresultaten van vijf partijen γ -cyclodextrine zijn in overeenstemming met de specificatie, afgezien van enkele kleine technische verschillen in de onderzochte parameters. Zo worden afzonderlijke waarden vermeld voor de mogelijke contaminanten 8-cyclohexadecen-1-one (CHDC) en *n*-decaan, in plaats van een totaalwaarde voor vluchtige organische stoffen. Voor de

veiligheidsbeoordeling zijn gegevens over deze individuele verontreinigingen overigens informatief. Ook is een grenswaarde van 4 ppm voor zware metalen gehanteerd in plaats van een grenswaarde van 1 ppm voor lood. De aanvrager laat zien dat vijf productbatches voldoen aan de samenstellingseisen uit de specificatie. Van de andere batches die zijn gebruikt als teststof in de veiligheidsstudies, worden alleen gegevens verstrekt over de zuiverheid, het gehalte *n*-decaan en het gehalte aan de gebruikte complexvormer. Volgens de productspecificatie is dat de stof CHDC, maar voor de toxicologische onderzoeken van één en twee jaar in ratten, is een batch gebruikt, waarin de stof cyclopentadecanolide (CPD) als verontreiniging voorkomt, omdat die stof als complexvormer is gebruikt in plaats van CHDC. In de eerste beoordeling wordt geen commentaar gegeven op de productspecificatie. De commissie VNV merkt op dat in de specificatie geen aparte grenswaarden voor de verontreinigingen CHDC en *n*-decaan zijn opgenomen. Dat betekent dat men bij berekeningen ten aanzien van de veiligheid van elk van deze verontreinigingen dan moet uitgaan van een maximaal gehalte van 20 mg/kg (de grenswaarde voor het totaal aan vluchtige organische stoffen in de specificatie).

Productieproces. Het productieproces voor γ -cyclodextrine wordt in het rapport van de eerste beoordeling kort beschreven op basis van de informatie uit het dossier. Als grondstof wordt zetmeel van voedselkwaliteit gebruikt, dat wordt behandeld met het enzym *cyclodextrin glycosyltransferase* (CGTase). Dit enzym is afkomstig uit een recombinante *E. coli* K12 stam en is verantwoordelijk voor de synthese van cyclodextrines. Tijdens de daaropvolgende processtappen wordt het enzym geïnactiveerd en wordt het γ -cyclodextrine uit het reactiemengsel gewonnen door specifieke complexvorming met CHDC en extractie met *n*-decaan, gevolgd door verdere zuivering van het product. In het dossier wordt op deze plaats ook afzonderlijk ingegaan op de veiligheid van het gebruikte enzympreparaat en de contaminanten CHDC en *n*-decaan. Dit aspect wordt in het rapport van de eerste beoordeling besproken bij de toxicologische informatie. De commissie VNV ziet in de beschrijving van het productieproces geen andere aandachtspunten ten aanzien van de veiligheid.

Geschatte inname. De aanvrager is van mening dat γ -cyclodextrine geschikt is om als macro-ingrediënt in de voeding te gebruiken, net als zetmeel en andere bekende koolhydraten. Op basis van kostprijs, technologische eigenschappen en smaak verwacht de firma dat het gebruik van γ -cyclodextrine beperkt zal blijven tot een aantal toepassingen, die in de eerste beoordeling worden aangehaald. De aanvrager maakt echter geen inschatting van een te verwachten inname op basis van die aanname. In plaats daarvan, stelt men dat de hoogst denkbare inname van γ -cyclodextrine (180 g/d) voort zou komen uit het gebruik van een volledige (medische) voeding met deze stof als enige bron van koolhydraten. Een inname van 180 g γ -cyclodextrine per dag komt overeen met 3 g/kg bw/d voor een persoon van 60 kg, en dat is ruwweg drie maal **lager** dan de NOAEL-waarde voor γ -cyclodextrine in het uitgevoerde éénjaars toxicologisch onderzoek in de rat. Volgens de aanvrager is deze veiligheidsmarge toch voldoende, omdat het product volledig zal worden afgebroken tot glucose. Men rekent echter verder op basis van de aanname dat één derde deel van de koolhydraten door γ -cyclodextrine zal worden vervangen, overeenkomend met een inname van 60 g γ -cyclodextrine per dag (ofwel 1g/kg bw/d). In dat geval zou er sprake zijn van een veiligheidsmarge van ongeveer 10, wat volgens de aanvrager ruim voldoende is voor dit type product. De FSAI ondersteunt die conclusie. De commissie VNV is geen voorstander van

een onbeperkte toelating van stoffen als nieuw voedingsmiddel, en betreft het dat de aanvrager geen zorgvuldige onderbouwing heeft aangeleverd van de te verwachten inname bij een realistisch gebruik van γ-cyclodextrine als nieuw ingrediënt voor samengestelde voedingsmiddelen. De commissie heeft echter geen bezwaar tegen een inname die tien maal lager zou zijn dan de NOAEL waarde uit het éénjaars toxicologisch onderzoek in de rat.

Eerder gebruik. De informatie in het dossier over dit onderwerp is beperkt. Als grondstof voor de productie van γ-cyclodextrine wordt zetmeel van voedselkwaliteit gebruikt. Een eerder gebruik van γ-cyclodextrine in de voeding in de EU is niet beschreven. Wel is de veiligheid van het gebruik van γ-cyclodextrine als additief beoordeeld door de JECFA (WHO99, WHO00). Voor een dergelijk gebruik als additief werd een schatting gemaakt van de dagelijkse inname van γ-cyclodextrine van 4,1 g/d gemiddeld tot 8,8 g/d voor het 90^e percentiel. Als een gemiddelde over drie dagen wordt berekend, zijn de waarden respectievelijk 4 g/d en 7,5 g/d. Deze berekening gaat uit van een gelijktijdige toepassing tot het maximale gehalte in alle voorgestelde productgroepen. De JECFA kende de status “*ADI not specified*” toe (ADI = *Acceptable Daily Intake*). Dit betekent dat de JECFA op basis van de beschikbare informatie over de eigenschappen en het voorgestelde gebruik van deze stof geen gezondheidsrisico voorziet¹. De stof is ook genotificeerd als *Generally Recognized As Safe* (GRAS) in de Verenigde Staten, voor gebruik zoals beschreven in de JECFA-beoordeling. Voor hetzelfde gebruik is γ-cyclodextrine in Australië en Nieuw-Zeeland toegelaten als nieuw voedingsmiddel. Men schatte daarbij de gemiddelde inname voor Australië op 3,6 g/d gemiddeld en 9,5 g/d voor het 96^e percentiel. Voor Nieuw-Zeeland werd 4,1 g/d gemiddeld en 10,8 g/d voor het 95^e percentiel berekend (FSANZ03).

Voedingskundige informatie. Volgens het dossier wordt het nieuwe ingrediënt in het lichaam op een vergelijkbare manier omgezet als lineaire dextrines, en wordt de stof uiteindelijk volledig verteerd. Men vindt het niet waarschijnlijk dat de biologische beschikbaarheid van andere stoffen in gevaar zou komen. Een eventuele vorming van complexen met bepaalde essentiële voedingsstoffen zou reversibel zijn, maar ook van voorbijgaande aard door de afbraak van het γ-cyclodextrine in het maag-darmstelsel. De commissie VNV vindt de beschrijving van dit onderwerp in het dossier nogal summier, maar ziet in de beschikbare informatie geen aanwijzingen voor specifieke zorgen over ongewenste voedingskundige effecten.

Microbiologische informatie. In de productspecificatie zijn geen microbiologische parameters opgenomen. De aanvrager betoogt dat het gebruikte enzympreparaat vrij is van *E.coli*, en dat hittebehandeling gedurende de productie van γ-cyclodextrine ook zorgt voor afwezigheid van levende micro-organismen. De FSAI voegt daar aan toe dat de grondstof (zetmeel van voedselkwaliteit) een gunstig microbiologisch profiel heeft. De commissie VNV ziet ook geen bezwaren ten aanzien van de microbiologische veiligheid van het product.

Toxicologische informatie. In de eerste beoordeling worden gegevens uit het dossier samengevat over een groot aantal proefdierstudies met γ-cyclodextrine. Onder meer worden een aantal orale toxiciteitstudies in ratten, muizen, honden en konijnen beschreven. Bij het

¹ Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm>)

éénjaars toxicologisch onderzoek in de rat werd een NOAEL-waarde vastgesteld van 8,7 g/kg bw/d voor de mannetjes en van 10,8 g/kg bw/d voor de vrouwtjes. Dit komt overeen met het hoogste onderzochte gehalte van 20% γ -cyclodextrine in het voer. Hetzelfde gehalte werd ook gebruikt in een 90-dagen toxicologisch onderzoek in de rat, waarbij de NOAEL werd vastgesteld op 11,4 g/kg bw/d voor de mannetjes en 12,7 g/kg bw/d voor de vrouwtjes. Ook wordt een tweejarige carcinogeniteitsstudie in de rat beschreven, evenals mutageniteitsstudies en studies naar embryotoxiciteit/teratogeniteit, waarbij volgens de FSAI geen problemen werden gerapporteerd. In twee studies in proefpersonen werd de inname van een eenmalige dosis γ -cyclodextrine van 8 g of 50 g vergeleken met een overeenkomstige dosis maltodextrine. Bij dit onderzoek werden geen aanwijzingen voor intolerantie gevonden. In het rapport van de eerste beoordeling wordt verder toxicologisch onderzoek genoemd naar het gebruikte CGTase en naar de stoffen CHDC en *n*-decaan (uitgebreid beschreven in hoofdstuk 4.3 van het dossier). Hoewel componenten uit het GCTase-preparaat grotendeels zullen worden verwijderd tijdens het productieproces, beschrijft het dossier ook veiligheidsonderzoek met het ruwe enzympreparaat, dat geen aanleiding geeft tot zorgen. Op basis van de NOAEL-waarde uit een 28-dagen toxicologisch onderzoek in de rat met CHDC, en op basis van een voorgestelde *Reference Dose* voor *n*-decaan, concludeert de aanvrager dat deze verontreinigingen in γ -cyclodextrine geen probleem voor de veiligheid vormen. Daarbij gebruikt men een berekening die uitgaat van gemeten gehalten voor deze contaminanten en een maximale inname van 60 g γ -cyclodextrine per dag. De commissie VNV wijst erop dat de productspecificatie hogere gehalten van deze contaminanten toestaat (tot 20 mg/kg voor het totaal aan vluchtige organische stoffen). Het totaal aan onderzoek dat met het eindproduct is uitgevoerd biedt echter voldoende garanties voor de veiligheid ten aanzien van deze verontreinigingen. Wel wijst de commissie VNV erop dat *n*-decaan in de EU niet is toegelaten als extractiemiddel bij de productie van voedingsmiddelen (EU09, EU10). Bij een eventuele toelating van γ -cyclodextrine als nieuw voedingsmiddel zal immers ook moeten worden voldaan aan de vigerende wetgeving voor extractiemiddelen.

Conclusie

De commissie VNV deelt de eindconclusie van de FSAI dat γ -cyclodextrine veilig kan worden gebruikt als bron van koolhydraten in de voeding. De commissie ziet geen bezwaar tegen een inname van γ -cyclodextrine van 60 g/d, wat tien maal lager zou zijn dan de NOAEL-waarde uit het éénjaars toxicologisch onderzoek in de rat. De commissie is geen voorstander van onbeperkte toelatingen van stoffen als nieuw voedingsmiddel, en betreurt het dat de te verwachten inname bij een realistisch gebruik van γ -cyclodextrine als nieuw ingrediënt in het dossier niet zorgvuldiger is onderbouwd. Verder wijst de commissie erop dat geen afzonderlijke grenswaarden voor *n*-decaan en CHDC zijn opgenomen in de productspecificatie, waardoor bij berekeningen in het dossier het theoretisch mogelijke gehalte aan deze stoffen wordt onderschat. Ook constateert de commissie dat de stof *n*-decaan in het productieproces voor γ -cyclodextrine wordt gebruikt als extractiemiddel, terwijl de stof in de EU vooralsnog niet is toegelaten voor die toepassing.

Referenties

- EG97 Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.
- EG97a 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 voedsel ingrediënten 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.
- EU09 Richtlijn 2009/32/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 april 2009 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake het gebruik van extractiemiddelen bij de productie van levensmiddelen en bestanddelen daarvan (Herschikking). Publicatieblad van de Europese Unie 2009; L141: 3-11.
- EU10 Richtlijn 2010/59/EU van de Commissie van 26 augustus 2010 tot wijziging van Richtlijn 2009/32/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake het gebruik van extractiemiddelen bij de productie van levensmiddelen en bestanddelen daarvan. Publicatieblad van de Europese Unie 2010; L225: 10-12.
- FSANZ03 Food Standards Australia New Zealand. Gamma cyclodextrin as a novel food ingredient / food additive. Final assessment report, 19 March 2003.
(http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/A438_gamma_cyclodextrin_FAR.pdf)
- WHO99 Safety evaluation of certain food additives. 51st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 42: 183-202.
- WHO00 Safety evaluation of certain food additives. 53rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 44: 101-104.

Assessment

Introduction

The subject in question is a second opinion, in accordance with European Regulation 258/97 (EC97), regarding the use of γ -cyclodextrin as a novel food ingredient. This is a cyclic α -(1 \rightarrow 4) oligosaccharide, consisting of eight glucose units, which is produced from starch by an enzymatic reaction. The application was submitted by Wacker Chemie GmbH of Germany. It concerns the use of γ -cyclodextrin as a novel macro-ingredient (substitute for other carbohydrates) in various foods. The dossier describes this product as a Class 1.2 novel food (Pure chemicals or simple mixtures from non-GM sources, whose source has no history of food use in the Community) (EC97a). However, the initial assessment report indicated that the source of the novel food did in fact have a history of food use. The product must therefore be placed in Class 1.1. In the framework of the relevant European approval procedure, this second opinion was prepared by the Novel Foods Unit of the Medicines Evaluation Board. To this end, the Unit consulted the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (hereafter referred to as 'the VNV Committee').

Initial assessment

The initial assessment of the application for market authorization was made in Ireland by the Food Safety Authority of Ireland (FSAI). In its initial assessment report, the FSAI stated that it had no objections to this product on safety grounds. It shares the applicant's reasoning that, with regard to the use of γ -cyclodextrin, there is no need to specify a product range. That reasoning is based on data from the dossier, concerning toxicological studies of γ -cyclodextrin and intake estimates assuming full or partial replacement of carbohydrates in the daily diet by γ -cyclodextrin. According to the FSAI, the potential contaminants 8-cyclohexadecen-1-one (CHDC) and *n*-decane are present in sufficiently low concentrations to allow the novel food to be used safely.

Findings of the VNV Committee

The VNV Committee has no objection to the authorisation of γ -cyclodextrin as a novel food, and concurs with the positive assessment by the FSAI. However, it has added a few comments in this connection. The VNV Committee bases its views on the information in the dossier (the summary of which is included as Annex A), and on the initial assessment by the FSAI (appended as Annex B).

Product specification. The dossier and the initial assessment report refer to the specification for γ -cyclodextrin drawn up by the *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA). This document includes the provision that the product must be at least 98% pure (w/w; based on dry matter). Five batches of γ -cyclodextrin were analysed. Aside from some minor technical differences in the parameters under examination, the results were in compliance with the specification. Instead of an overall value for volatile organic compounds, individual values are given for the potential contaminants 8-cyclohexadecen-1-one (CHDC) and *n*-decane. In connection with the safety assessment, it is worth noting that the data on these individual contaminants is more informative. Furthermore, a limit value of 4 ppm is used for heavy metals, instead of a limit value of 1 ppm for lead. The applicant shows that five product batches met the composition requirements set out in the specification. With regard to the other batches used as test article in the safety studies, the only data provided

relates to purity, and to the concentrations of *n*-decane and of the complexing agent used. According to the product specification, the substance in question is CHDC. However, the one-year and two-year toxicological studies in rats used a batch in which cyclopentadecanolide (CPD) occurs as a contaminant, as this substance was used as a complexing agent instead of CHDC. The initial assessment makes no comments on the product specification. The VNV Committee notes that the specification does not include separate limit values for the contaminants CHDC and *n*-decane. This means that safety calculations for each of these contaminants should be based on a maximum concentration of 20 mg/kg (the overall limit value cited in the specification for volatile organic compounds).

Production process. The initial assessment report's brief description of the γ -cyclodextrin production process is based on information obtained from the dossier. The raw material (food-grade starch) is treated with the enzyme cyclodextrin glycosyltransferase (CGTase). This enzyme, which is derived from a recombinant *E. coli* K12 strain, is responsible for the synthesis of cyclodextrins. During the subsequent stages of this process, the enzyme is inactivated and γ -cyclodextrin is isolated from the reaction mixture by specific complex formation with CHDC and extraction with *n*-decane, followed by further purification of the product. At this point, the dossier also separately examines the safety of the enzyme preparation used, as well as the contaminants CHDC and *n*-decane. This aspect is discussed in the toxicological information section of the initial assessment report. In the view of the VNV Committee, the description of the production process gives rise to no further concerns with regard to safety.

Anticipated intake. The applicant feels that γ -cyclodextrin is suitable for use as a macro-ingredient in the diet, just like starch and other familiar carbohydrates. Based on cost price, technological properties, and taste, the company expects that the use of γ -cyclodextrin will be limited to the applications cited in the initial assessment. However, the applicant gives no estimate of the intake that might be anticipated on the basis of this assumption. Instead, it is suggested that the highest conceivable intake of γ -cyclodextrin (180 g/d) would result from the use of a (complete) formula diet with this substance as the sole source of carbohydrate. An intake of 180 g of γ -cyclodextrin per day is equivalent to 3 g/kg bw/d for an individual weighing 60 kg. This is roughly three times lower than the NOAEL value for γ -cyclodextrin derived from the one-year toxicological study carried out in rats. According to the applicant, this is nevertheless an adequate safety margin, as the product will be entirely broken down into glucose. Further calculations have been carried out, however, based on the assumption that one third of carbohydrates will be replaced by γ -cyclodextrin, corresponding to an intake of 60 g of γ -cyclodextrin per day (or 1 g/kg bw/d). That would give a safety margin of about 10, which, according to the applicant, is amply sufficient for this type of product. The FSAI supports that conclusion. The VNV Committee is not in favour of the unrestricted approval of substances as novel foods. It regrets that the applicant has not provided a rigorous justification of the anticipated intake associated with a realistic level of use of γ -cyclodextrin as a novel ingredient in formulated foods. However, the Committee has no objection to an intake that is ten times lower than the NOAEL value derived from the one-year toxicological study in rats.

Previous use. The dossier contains only a limited amount of information on this topic. Food-grade starch is the raw material used in the production of γ -cyclodextrin. There are no records of a previous history of food use in the EU for γ -cyclodextrin. However, the safety of

using γ -cyclodextrin as an additive was assessed by the JECFA (WHO99, WHO00). The mean one-day intake of γ -cyclodextrin, when used as an additive in this way, was estimated at 4.1 g/d to 8.8 g/d for the 90th percentile. If an average is calculated over three days, the values are 4 g/d and 7.5 g/d respectively. This calculation is based on simultaneous use, up to the maximum concentration, in all of the proposed product groups. The JECFA assigned a status of "ADI not specified" (ADI = Acceptable Daily Intake). This means that, on the basis of available information concerning the properties and proposed use of this substance, the JECFA does not envisage any hazard to health¹. The substance has also been notified as Generally Recognized As Safe (GRAS) in the United States, for use as described in the JECFA assessment. Australia and New Zealand have also approved γ -cyclodextrin as a novel food, for the same use. The estimated average intake for Australia was 3.6 g/d, and 9.5 g/d for the 96th percentile. For New Zealand, the average was calculated to be 4.1 g/d, and 10.8 g/d for the 95th percentile (FSANZ03).

Nutritional information. According to the dossier, the novel ingredient resembles linear dextrans in the way it is processed in the body, and the substance is ultimately fully digested. It is considered unlikely that the bioavailability of other substances would be jeopardized. Any formation of complexes with certain essential nutrients would be reversible. It would also be transient, due to the breakdown of γ -cyclodextrin in the gastrointestinal tract. While the VNV Committee feels that the description of this topic in the dossier is rather brief, the available information contains nothing that might give rise to specific concerns about adverse nutritional effects.

Microbiological information. The product specification contains no microbiological parameters. The applicant submits that the enzyme preparation used is free of *E.coli*, and that heat treatment during the production of γ -cyclodextrin also ensures that no live micro-organisms are present. The FSAI adds that the raw material (food-grade starch) has a favourable microbiological profile. The VNV Committee, too, has no objections regarding the product's microbiological safety.

Toxicological information.

In the initial assessment, data from the dossier are summarized across a large number of laboratory animal studies into γ -cyclodextrin. These descriptions include a number of oral toxicity studies in rats, mice, dogs and rabbits. The one-year toxicological study in rats found NOAEL values of 8.7 g/kg bw/d for males and 10.8 g/kg bw/d for females. This corresponds to the highest tested level, a γ -cyclodextrin concentration of 20% in the feed. The same level was used in a 90-day toxicological study in rats, which found NOAEL values of 11.4 g/kg bw/d for males and 12.7 g/kg bw/d for females. There is also a description of a two-year carcinogenicity study in rats, as well as mutagenicity studies and embryotoxicity/teratogenicity studies. According to the FSAI, no problems were reported in connection with these studies. In two human studies, the intake of a single dose of 8 g or 50 g of γ -cyclodextrin was compared to an equivalent dose of maltodextrin. This research

¹ Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm>)

found no evidence of intolerance. The initial assessment report cites additional toxicological studies of the CGTase used, as well as of CHDC and *n*-decane (described in detail in Chapter 4.3 of the dossier). Components of the GCTase preparation are largely removed during the production process. Nevertheless, the dossier also describes safety studies into the crude enzyme preparation, the results of which gave no cause for concern. Based on the NOAEL value derived from a 28-day toxicological study of CHDC in rats, and on a proposed Reference Dose for *n*-decane, the applicant concludes that these contaminants in γ -cyclodextrin pose no safety problems. The calculation used for this purpose is based on measured concentrations of these contaminants and on a maximum daily intake of 60 g γ -cyclodextrin. The VNV Committee points out that the product specification allows higher levels of these contaminants (up to an overall level of 20 mg/kg for volatile organic compounds). The entire body of research into the final product, however, offers sufficient safety guarantees with respect to these contaminants. However, the VNV Committee would like to point out that *n*-decane has not been approved as an extraction solvent in the production of food in the EU (EU09, EU10). Any authorisation for the use of γ -cyclodextrin as a novel food will involve compliance with current legislation on extraction solvents.

Conclusion

The VNV Committee shares the FSAI's final conclusion that γ -cyclodextrin can be safely used as a source of carbohydrate in the diet. The Committee has no objection to a γ -cyclodextrin intake of 60 g/d, which is ten times lower than the NOAEL value derived from the one-year toxicological study in rats. The Committee is not in favour of the unrestricted approval of substances as novel foods. It regrets that the dossier does not contain a more rigorous justification of the anticipated intake associated with a realistic level of use of γ -cyclodextrin as a novel ingredient. Furthermore, the Committee would like to point out that the specification did not include separate limit values for *n*-decane and CHDC. As a result, calculations in the dossier may have underestimated the theoretically possible levels of these substances. The Committee also notes that *n*-decane is used as extraction solvent in the γ -cyclodextrin production process, while the use of this substance for that purpose has not yet been approved in the EU.

References

- EG97 Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. Official Journal of the European Communities 1997; L43: 1-6.
- EG97a 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.
- EU09 Directive 2009/32/EC of the European Parliament and of the Council of 23 April 2009 on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients (Recast). Official Journal of the European Union 2009; L141: 3-11.

EU10 Commission Directive 2010/59/EU of 26 August 2010 amending Directive 2009/32/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients. Official Journal of the European Union 2010; L225: 10-12.

FSANZ03 Food Standards Australia New Zealand. Gamma cyclodextrin as a novel food ingredient / food additive. Final assessment report, 19 March 2003.
(http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/A438_gamma_cyclodextrin_FAR.pdf)

WHO99 Safety evaluation of certain food additives. 51st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 42: 183-202.

WHO00 Safety evaluation of certain food additives. 53rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 44: 101-104.

De commissie / The Committee

- 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, *adviseur / advisor*
hoogleraar dermatologie/allergologie; UMC Utrecht
professor of dermatology/allergology; University Medical Centre Utrecht
- Dr. ir. M. Dekker
levensmiddelentechnoloog; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
food technologist; Wageningen University and Research Centre
- Dr. A.F.M. Kardinaal
voedingskundige; TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
nutritional expert; TNO Quality of Life, Zeist
- Dr. 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
- 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
- Dr. G.J.A. Speijers
toxicoloog (gepensioneerd); RIVM Bilthoven
toxicologist (retired); National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr. ir. E.H.M. Temme
voedingskundige; RIVM Bilthoven
nutritional expert; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Drs. A.I. Vilorio Alebesque, *adviseur / advisor*
Ministerie van VWS, Den Haag
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- 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*

A Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier

B Eerste beoordeling / Initial assessment