

Synthetisch ingrediënt voor kauwgombasis (Gantrez SF)

Synthetic chewing gum base ingredient (Gantrez SF)

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. 2011-03 BNV, Den Haag, 14 juli 2011

No. 2011-03 BNV, The Hague, July 14, 2011

Inhoudsopgave

Samenvatting en conclusies	4
1 Inleiding	6
2 Volledigheid en juistheid van het dossier	7
2.1 Administratieve gegevens	7
2.2 Algemene beschrijving van het voedingsmiddel	7
2.3 Classificatie van het voedingsmiddel voor beoordeling	7
2.4 Informatievergaring over het voedingsmiddel	7
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager	8
2.6 Overige beoordelingen	8
2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager	8
3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens	9
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel	9
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocedé op het voedingsmiddel	10
3.3 III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedingsmiddel gebruikte organisme	10
3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedingsmiddel	10
3.5 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedingsmiddel	12
3.6 XII Microbiologische informatie over het voedingsmiddel	12
3.7 XIII Toxicologische informatie over het voedingsmiddel	13
BIJLAGEN	
Literatuur / Literature	30
De commissie / The Committee	32
Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier	34

Contents (English translation)

Summary and conclusions	17
1 Introduction	19
2 Completeness and accuracy of the dossier	20
2.1 Administrative details	20
2.2 General description of the food	20
2.3 Classification of the food for assessment	20
2.4 Collection of information regarding the food	20
2.5 Brief summary provided by the applicant	21
2.6 Other assessments	21
2.7 The applicant's labelling proposal	21
3 Interpretation and evaluation of the data submitted	22
3.1 I Specification of the novel food	22
3.2 II Effects of the production process applied to the food	23
3.3 III History of the organism used as the source of the food	23
3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food	23
3.5 XI Nutritional information on the food	25
3.6 XII Microbiological information on the food	25
3.7 XIII Toxicological information on the food	26
APPENDICES	
Literatuur / Literature	30
De commissie / The Committee	32
Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier	34

Samenvatting en conclusies

De aanvrager, de firma Reading Scientific Services, Ltd. (RSSL) heeft een veiligheidsdossier ingediend over het gebruik van een synthetisch polymeer als ingrediënt voor kauwgombasis (het onoplosbare deel van de kauwgom). Het ingrediënt wordt geproduceerd door een andere firma, International Specialty Products (ISP). Het betreft een copolymeer van methyl vinyl ether (MVE) en maleic acid (MA), dat door de aanvrager wordt aangeduid als Gantrez SF. Korthedshalve wordt die aanduiding ook in dit rapport gebruikt. Volgens het dossier zal dit polymeer aan kauwgom worden toegevoegd tot een gehalte van 2% (w/w), waardoor resten van deze kauwgom gemakkelijker van allerlei oppervlakken te verwijderen zouden zijn. De aanvraag, die oorspronkelijk ook gedeeltelijk gehydrateerde polymeren betrof, is later beperkt tot de anhydride-vorm van deze polymeren. Daarvan kunnen twee varianten worden geproduceerd (type A en type B), die verschillen in de gemiddelde ketenlengte. Andere chemische vormen van deze copolymeren zijn volgens het dossier eerder gebruikt in mondverzorgingsproducten (tandpasta en kleefpasta voor kunstgebitten).

In het oorspronkelijke dossier was een zeer beperkte productspecificatie opgenomen. Na vragen van de commissie VNV heeft de aanvrager een uitgebreidere specificatie opgesteld. Deze specificatie omvat criteria voor het identificeren van het product en voor de specifieke viscositeit ervan. Verder zijn grenswaarden opgenomen voor residuen van de uitgangsstoffen MVE en MA (anhydride vorm) en voor het gehalte aan water. Ook voor een aantal contaminanten zijn grenswaarden vastgelegd (zware metalen, acetaldehyde, methanol). Daarnaast maken microbiologische criteria deel uit van de specificatie. Aan polymeren van type B zal een gespecificeerde hoeveelheid van een geschikte stabilisator worden toegevoegd. De aanvrager toont aan dat zes productbatches volgens de specificatie zijn geproduceerd. Later zijn ook analyseresultaten toegevoegd voor de teststof, die werd gebruikt in een recent 90-dagen toxicologisch onderzoek in ratten. De commissie VNV was kritisch over het feit dat de grenswaarden voor bepaalde onzuiverheden in de specificatie aanmerkelijk hoger lagen dan de werkelijke gehalten in de onderzochte productbatches. De aanvrager stelde dat enige ruimte nodig is in verband met het opschalen van het productieproces, maar heeft op een aantal punten de productspecificatie aangescherpt. Ook leverde men aanvullende analyseresultaten van vijf nieuwe proefbatches van het product.

Het productieproces van Gantrez SF omvat de koppeling van de beide uitgangsstoffen onder geschikte omstandigheden, waarbij gebruik wordt gemaakt van een peroxide als initiator. Criteria voor de zuiverheid van de uitgangsstoffen zijn vermeld in het dossier. De opzuivering van het product na de synthese is beperkt tot het verwijderen van de overmaat MVE.

Kauwgom wordt bij normaal gebruik niet ingeslikt. Toch is voor het beoordelen van de veiligheid van een nieuw kauwgomingrediënt een schatting nodig van de hoogte van de inname. In het dossier zijn resultaten opgenomen van een onderzoek uit de Verenigde Staten naar het gebruik van verschillende vormen van kauwgom. Het betreft gebruiksgegevens verzameld in een periode van vijf jaar, eindigend in 2004. In het

dossier worden gegevens uit dit onderzoek gebruikt, die betrekking hebben op het gebruik van kauwgom gedurende een periode van drie tot vier weken door meer dan 1000 personen. De gemiddelde inname van kauwgom werd bepaald op 0,7 g per dag, voor het 95^e percentiel bedroeg de inname 2,1 g per dag. Uit de gegevens voor verschillende leeftijdsgroepen blijkt dat de inname door jonge kinderen onder dit gemiddelde ligt. De aanvrager hanteert een denkbeeldige hogere inname van 10 g kauwgom per dag voor het berekenen van veiligheidsfactoren.

Mocht kauwgom onbedoeld toch worden doorgeslikt, dan is het vanwege de chemische structuur van het nieuwe ingrediënt onwaarschijnlijk dat deze polymeren in het lichaam zullen worden afgebroken. Dit wordt bevestigd door het feit dat de polymeren niet werden afgebroken door verschillende spijsverteringsenzymen *in vitro*. Bij het beoogde gebruik van van Gantrez SF tot 2% w/w in kauwgom is het verder onwaarschijnlijk dat het ingrediënt voedingskundig relevante interacties met voedingsstoffen zou hebben.

Twee proefdierstudies die in het dossier werden beschreven zijn volgens de commissie VNV slechts van beperkte waarde voor de veiligheidsbeoordeling vanwege methodologische beperkingen. Het betreft een onderzoek uit 1962 naar de verdeling van radioactief gelabelde Gantrez polymeren in de rat na orale toediening en een 90-dagen toxicologisch onderzoek in de rat uit 1963. De aanvrager heeft als aanvullende informatie de resultaten overlegd van een nieuwe 90-dagen studie in de rat, die wel volgens moderne richtlijnen is uitgevoerd. Op basis van deze studie werd een NOAEL-waarde bepaald voor orale toediening van 3530 mg/kg bw/d voor de mannetjes en 4109 mg/kg bw/d voor de vrouwtjes, overeenkomend met het hoogste onderzochte gehalte Gantrez SF in het voer. Op basis van de waarde van 3530 mg/kg bw/d en de hoge schatting van het gebruik van 10 g kauwgom per dag (0,2 g Gantrez SF per dag) kan een veiligheidsmarge worden berekend van 353 voor een kind van 20 kg of 1060 voor een volwassene van 60 kg. Daarnaast onderbouwt de aanvrager de veiligheid van Gantrez SF ten aanzien van een aantal laagmoleculaire mogelijke onzuiverheden (MVE, acetaldehyde, methanol en de gebruikte initiator).

Er werden geen aanwijzingen gevonden voor mutagene activiteit van Gantrez SF in een *in vitro* onderzoek in bacteriën (Ames test). Ook beschrijft het dossier de resultaten van een micronucleustest in het beenmerg van muizen, waarbij geen aanwijzingen werden gevonden voor genotoxische effecten. Ook zijn er geen aanwijzingen dat het product allergene eigenschappen zou kunnen hebben.

De commissie VNV komt tot de eindconclusie dat de veiligheid van het beoogde gebruik van Gantrez SF in kauwgom voldoende is onderbouwd in het dossier, in combinatie met de door de aanvrager verstrekte aanvullende informatie.

1 Inleiding

Het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen (BNV) van het Agentschap voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert het ministerie van VWS over de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen. Deze advisering is onderdeel van de Europese toelatingsprocedure voor nieuwe voedingsmiddelen die is vastgelegd in EU verordening 258/97 (EC97). Dit rapport is het verslag van een zogenoemde eerste beoordeling volgens deze procedure. De tekst van het rapport is opgesteld door het Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, in nauwe samenspraak met de Commissie Veiligheidsbeoordeling Nieuwe Voedingsmiddelen (commissie VNV).

Op 10 juli 2008 ontving het BNV de eerste versie van het veiligheidsdossier voor het product "Synthetisch ingrediënt voor kauwgombasis (Gantrez SF)" (RSSL08). Na vragen van BNV leverde de aanvrager aanvullingen op het dossier in september 2008 (RSSL08a), november 2008 (RSSL08b), maart 2009 (RSSL09), september 2009 (RSSL09a), november 2009 (RSSL09b en RSSL09c), februari 2010 (RSSL10), februari 2011 (RSSL11), mei 2011 (RSSL11a) en juni 2011 (RSSL11b). In de laatstgenoemde aanvulling is de definitieve productspecificatie opgenomen. De commissie VNV besprak het dossier in een aantal vergaderingen. Dit rapport is het verslag van haar bevindingen.

2 Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De aanvrager is de firma Reading Scientific Services Ltd. (Reading Science Centre, Whiteknights Campus, Pepper Lane, Reading, RG6 6LA, Verenigd Koninkrijk). Het ingrediënt wordt geproduceerd door de firma International Specialty Products uit de Verenigde Staten van Amerika.

2.2 Algemene beschrijving van het voedingsmiddel

De aanvraag betreft een synthetisch polymeer, door de producent aangeduid als Gantrez SF, voor gebruik als ingrediënt in kauwgombasis. Het polymeer bestaat uit ketens van alternerende methyl vinyl ether (MVE) en maleic anhydride (MA) eenheden. Volgens de aanvrager kunnen resten van kauwgom waarin het nieuwe ingrediënt is gebruikt gemakkelijker worden verwijderd van allerlei oppervlakken. De aanvrager stelt dat Europese wetgeving voor voedseladditieven niet van toepassing is op een dergelijk product, maar dat een beoordeling als nieuw voedingsmiddel is aangewezen. Uit de *procedural manual* van het Codex Alimentarius Committee kan worden afgeleid dat een stof gebruikt als kauwgombasis niet als additief wordt gezien, maar wel als voedingsmiddel (Cod07). Omdat Gantrez SF geen geschiedenis van veilig gebruik in de voeding binnen de EU heeft, is een beoordeling van de veiligheid van dit product als nieuw voedingsmiddel aangewezen.

2.3 Classificatie van het voedingsmiddel voor beoordeling

De aanvrager beargumenteert in het dossier dat het nieuwe voedingsmiddel volgens Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a) moet worden geclassificeerd als behorende tot klasse 1, subklasse 1.2. Dat wil zeggen: het betreft een eenvoudig mengsel uit een niet genetisch gemodificeerde bron die binnen de Europese Gemeenschap niet eerder voor de voeding is gebruikt.

De commissie VNV is het eens met de voorgestelde classificatie, omdat het een nieuw synthetisch bestanddeel betreft.

2.4 Informatievergaring over het voedingsmiddel

De informatie die essentieel is voor de beoordeling van de veiligheid van consumptie van het voedingsmiddel in klasse 1, subklasse 1.2, is gespecificeerd aan de hand van de onderstaande thema's die zijn voorgeschreven in Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EC97a):

- I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel
- II Effecten van het gevolgde productieprocedé op het voedingsmiddel
- III Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedingsmiddel gebruikte organisme
- IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedingsmiddel
- XI Informatie over de voedingswaarde van het voedingsmiddel
- XII Microbiologische informatie over het voedingsmiddel
- XIII Toxicologische informatie over het voedingsmiddel

De aanvrager bespreekt in het dossier de bovenstaande thema's uit de Europese aanbeveling. Het dossier is echter op een andere manier gestructureerd. Op pagina 4 en 5 van het dossier is het verband uiteengezet tussen de genoemde thema's en de hoofdstukindeling van het dossier.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

Het dossier bevat een samenvatting die aan de andere EU lidstaten is toegezonden, zoals is vereist volgens Verordening (EG) nr. 258/97 (EC97). Deze samenvatting is ook als bijlage bij dit rapport gevoegd.

2.6 Overige beoordelingen

Er zijn de commissie geen andere beoordelingen van dit product bekend. Wel noemt de aanvrager in de hoofdstukken 1 en 8 van het dossier dat vergelijkbare polymeren al lange tijd worden toegepast in tandpasta (in een gehalte tot ongeveer 2%) en in kleefpasta voor kunstgebitten (in een gehalte tot ongeveer 27%).

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Artikel 8 van Verordening (EG) nr. 258/97 (EC97) beschrijft aanvullende specifieke voorschriften voor etikettering van nieuwe voedingsmiddelen. BNV vroeg een toelichting op het feit dat de aanvrager geen etiketteringsvoorstel heeft opgenomen in het dossier. De aanvrager stelde in antwoord hierop dat het nieuwe ingrediënt onderdeel uitmaakt van de kauwgombasis. Omdat hiervoor volgens richtlijn 2000/13/EG (EC00) de algemene vermelding "gom" volstaat, is een specifieke vermelding van het nieuwe ingrediënt volgens de aanvrager niet nodig (RSS11b). De commissie VNV is van mening dat een eventuele specifieke etikettering los staat van de veiligheid van het beoogde gebruik van dit nieuwe ingrediënt, en spreekt zich daarom niet uit over dit aspect.

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedingsmiddel

Het dossier bevatte oorspronkelijk een summier specificatie van het product. Deze specificatie bestond uit een beschrijving van het uiterlijke voorkomen van de stof, gecombineerd met grenswaarden voor de zuiverheid (tenminste 99,5%) en het gemiddelde molecuulgewicht (tenminste 400.000 Dalton) (RSSL08). Verder waren beknopte specificaties opgenomen voor de uitgangsstoffen MVE en MA (de twee monomeren die bij de synthese worden gebruikt). In antwoord op vragen van de commissie VNV heeft de aanvrager de productspecificatie uitgebreid (RSSL09). Daarbij werden grenswaarden opgenomen voor zware metalen, voor residuen van MVE en MA, voor acetaldehyde (een mogelijke verontreiniging van MVE), voor water en voor een aantal microbiële parameters. In het oorspronkelijke dossier ging de aanvrager ervan uit dat ook gedeeltelijk gehydrateerde vormen zouden worden gebruikt van de methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymeren, maar later heeft de firma de aanvraag beperkt tot de anhydride-vorm van het product (RSSL09). Uit hetzelfde document blijkt dat wel twee versies van die anhydride-vorm kunnen worden gemaakt (type A en type B). De twee typen onderscheiden zich door een verschil in specifieke viscositeit, veroorzaakt door een verschil in gemiddeld molecuulgewicht van de polymeren. Beide typen product kunnen als ingrediënt in kauwgom worden gebruikt en moeten voldoen aan dezelfde specificatie, alleen wordt aan type B een geschikte stabilisator toegevoegd. Op verzoek van de commissie VNV heeft de firma in de uiteindelijke productspecificatie ook een grenswaarde opgenomen voor deze stabilisator. Dat is ook het geval voor methanol, dat volgens het dossier als verontreiniging kan voorkomen in MVE, en voor het peroxide, dat als initiator bij de synthese wordt gebruikt (RSSL11b).

In de aanvullende informatie zijn resultaten opgenomen van de analyse van zes productbatches, waaruit bleek dat het product reproduceerbaar volgens de opgestelde tussentijdse specificatie kon worden geproduceerd (RSSL09). Daaraan zijn later ook analyseresultaten toegevoegd voor een proefbatch, die werd gebruikt voor toxicologisch onderzoek (RSSL09c). De commissie VNV was kritisch over het verschil tussen de maximumwaarden voor enkele laagmoleculaire componenten in de specificatie en de lagere daadwerkelijke gehalten voor die stoffen in de onderzochte productbatches. De aanvrager stelde dat een ruimere specificatie nodig is met het oog op variaties bij de toekomstige commerciële productie van het nieuwe ingrediënt. De commissie VNV benadrukte echter het belang van een voldoende strikte specificatie, om te waarborgen dat de teststof voor de onderzoeken in het dossier representatief is voor het toekomstige commerciële product. Uiteindelijk heeft de aanvrager op enkele punten de productspecificatie verder kunnen aanscherpen (RSSL11b), en heeft men aanvullende analyses van vijf recentere proefbatches overlegd, die voldoen aan deze specificatie (RSSL11).

Gedurende de beoordelingsprocedure heeft de commissie VNV steeds het belang benadrukt van een goede specificatie voor dit product. Na de synthese wordt slechts een

beperkte zuivering uitgevoerd van het eindproduct, waardoor naast de polymeren ook laagmoleculaire componenten uit het reactiemengsel aanwezig kunnen zijn. In het dossier en de aanvullende informatie heeft de aanvrager geïdentificeerd welke stoffen van belang zijn als mogelijke onzuiverheden in het product. De consequenties hiervan voor de veiligheidsbeoordeling komen aan de orde in paragraaf 3.7 van dit rapport. De aanvrager heeft analyseresultaten verstrekt voor in totaal 12 productbatches, en heeft in de loop van het beoordelingsproces de productspecificatie uitgebreid en aangescherpt. De commissie VNV is van mening dat het product in de uiteindelijke specificatie goed wordt beschreven.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieproces op het voedingsmiddel

Het productieproces is beknopt beschreven in het dossier (RSSLO8) en is op verzoek van de commissie VNV verder toegelicht in de aanvullende informatie (RSSLO9). De kern van deze informatie is dat de gewenste polymeren worden gevormd door de reactie van MVE en MA-anhydride onder geschikte condities. Daarbij wordt een peroxide gebruikt als initiator. Specificaties voor deze drie uitgangsstoffen zijn opgenomen in een bijlage van het dossier, inclusief een ondergrens voor de zuiverheid. Zoals eerder vermeld heeft de firma de aanvraag in de loop van de beoordelingsprocedure beperkt tot de anhydridevorm van de polymeren. Afhankelijk van de reactieomstandigheden wordt een eindproduct gemaakt dat wordt aangeduid als type A of type B. Aan type B, dat wordt gekenmerkt door een hogere viscositeit, wordt een geschikte stabilisator toegevoegd. Na de reactie is het opzuiveren van het eindproduct beperkt tot het verwijderen van de overmaat MVE.

Volgens de commissie VNV is het productieproces voldoende beschreven in het dossier en de aanvullende informatie. De gebruikte uitgangsstoffen zijn voldoende zuiver. De aanvrager heeft methanol en acetaldehyde geïdentificeerd als mogelijke verontreinigingen in de uitgangsstoffen en heeft de consequenties hiervan voor de veiligheid van het eindproduct besproken. Dit komt verder aan de orde in paragraaf 3.7.

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

Omdat Gantrez SF een synthetisch product is, bevat het dossier geen informatie over dit aspect.

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedingsmiddel

Hoewel kauwgom doorgaans niet zal worden ingeslikt, zijn kwantitatieve gegevens over het gebruik belangrijk vanwege de mogelijke aanwezigheid van verschillende laagmoleculaire componenten. Volgens het dossier zal Gantrez SF worden gebruikt in kauwgom tot een maximaal gehalte van 2%. Voor een schatting van het gebruik van kauwgom maakt de aanvrager gebruik van een onderzoek dat werd uitgevoerd in opdracht van de kauwgomindustrie. De resultaten van dit onderzoek zijn als bijlage bij het dossier gevoegd. De aanvrager gebruikt hieruit cijfers over de consumptie in een periode van drie tot vier weken van alle soorten kauwgom samen. De gegevens betreffen

consumptie door 1087 individuen en zijn verzameld binnen een periode van vijf jaar, eindigend in 2004. De gemiddelde consumptie van kauwgom in dit onderzoek bedroeg 0,7 g/d. Voor het 95^e en 97,5^e percentiel van de inname werden waarden vastgesteld van respectievelijk 2,1 g/d en 3,2 g/d. De aanvrager gebruikt het getal voor het 90^e percentiel in het oorspronkelijke dossier en het getal voor het 95^e percentiel in de aanvullende informatie (RSSL09). De aanvrager gebruikt verder voor enkele berekeningen een denkbeeldige hoge inname van kauwgom van 10 g/d (RSSL08), en incidenteel zelfs een nog hogere waarde voor volwassenen van ruim 15 g/d (RSSL09b, RSSL09c).

In het onderzoek werden ook consumptiecijfers vastgesteld voor een kortere periode (één week), en werd een onderverdeling gemaakt naar leeftijdsgroepen en verschillende vormen van kauwgom. Deze aspecten worden niet in detail besproken in het dossier. De commissie VNV heeft geen bezwaar tegen de keuze van de aanvrager om voor de veiligheidsbeoordeling vooral de cijfers te gebruiken voor alle soorten kauwgom gezamenlijk, en voor consumptie gedurende een periode van drie tot vier weken. De commissie vindt het echter wel belangrijk om apart stil te staan bij de inname in verschillende leeftijdsgroepen. De commissie heeft navraag gedaan over de (meest afwijkende) hoge waarde die werd gevonden voor consumptie door personen ouder dan 50 jaar (gemiddeld 1,6 g/d, maar oplopend tot 4,8 g/d voor het 95^e percentiel en 23,1 g/d voor het 97,5^e percentiel). Volgens de aanvrager gaat het hier om een statistische afwijking, die samenhangt met het geringe aantal personen binnen die leeftijdscategorie (RSSL09). Verder wijst men erop dat er nog steeds een grote marge bestaat tussen een dergelijke hoge inname en de NOAEL uit het toxicologisch onderzoek in proefdieren. Volgens de commissie VNV blijkt uit de cijfers dat de hoge waarden voor deze leeftijdsgroep door echte uitschieters worden bepaald.

Voor kinderen zijn afzonderlijke innamecijfers vastgesteld voor de leeftijdsgroepen 3-5 jaar, 6-7 jaar, 8-12 jaar en 13-17 jaar. De gemiddelde inname en de inname voor het 95^e en 97,5^e percentiel blijft voor al deze groepen onder de overeenkomstige waarden voor de hele onderzoekspopulatie. De aanvrager heeft de innamecijfers voor kinderen niet apart omgerekend naar inname per kg lichaamsgewicht. In plaats daarvan gebruikt men een denkbeeldige hoge inname van 10 g/d om te berekenen dat dit overeen zou komen met een inname van 3,3 mg/kg bw/d voor een volwassene van 60 kg, of 10 mg/kg bw/d voor een kind van 20 kg. In vergelijking met de gepresenteerde onderzoeksresultaten resulteert deze aanpak in een overschatting van de inname van kauwgom door kinderen.

De commissie VNV is zich ervan bewust dat juist een mogelijke onderschatting van kauwgomgebruik als aandachtspunt is genoemd tijdens het beoordelingsproces voor een ander kauwgomingrediënt als nieuw voedingsmiddel. Voor dat ingrediënt werd bij een aanvullende beoordeling rekening gehouden met een mogelijke hoge consumptie van 14,5 g kauwgom per dag (EFSA11). De commissie VNV is echter van mening dat een degelijke schatting van het kauwgomgebruik in dit dossier is opgenomen. Door te rekenen met een theoretische hoge inname van 10 g kauwgom per dag houdt de aanvrager volgens de commissie VNV voldoende rekening met hogere innamecijfers die voor grootgebruikers worden genoemd in de weinige andere beschikbare bronnen voor gegevens over kauwgomgebruik.

3.5 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedingsmiddel

Volgens de aanvrager zijn geen relevante voedingskundige effecten te verwachten van de toevoeging van het nieuwe ingrediënt aan kauwgom, omdat het zelf geen nutriënten levert. Het nieuwe ingrediënt zal worden gebruikt in het onoplosbare deel van een kauwgom en zal daarom doorgaans niet worden ingeslikt. De aanvrager meent verder dat het onwaarschijnlijk is dat de polymeren voedingsstoffen zouden binden, en tevens dat een dergelijk effect in omvang verwaarloosbaar zou zijn als het toch zou optreden. Ook noemt men het feit dat polymeren groter dan 1000 Dalton in het algemeen niet als toxicologisch relevant worden gezien, omdat absorptie van deze moleculen onwaarschijnlijk is. De aanvrager stelt verder dat afbraak van langere ketens tot dergelijke oligomeren in het lichaam onwaarschijnlijk is, omdat de polymeren gebaseerd zijn op een keten van koolstof-koolstofbindingen. Desondanks heeft de aanvrager ook experimenteel onderzocht of de polymeren in het lichaam zouden kunnen worden afgebroken. Gantrez SF werd daartoe *in vitro* behandeld met een aantal verschillende spijsverteringsenzymen (α -amylase, pepsine en een combinatie van pancreatine, lipase en galextract). Die behandelingen werden uitgevoerd in opeenvolgende stappen, steeds bij een geschikte pH. Om te zien of laagmoleculair materiaal was gevormd, werd de oplossing vervolgens gedialyseerd en werd het dialysaat geanalyseerd door gelpermeatiechromatografie, in combinatie met verschillende detectiemethoden (GPC-ELSD en vier GPC-LCMS methoden). Bij drie methoden werden geen verschillen waargenomen tussen dit dialysaat en een controle-oplossing. De GPC-ELSD chromatogrammen verschillen volgens de aanvrager door wat hoogmoleculair materiaal, maar niet door afbraakproducten. Bij één van de gebruikte GPC-LCMS methoden werd wel een wat afwijkend patroon gezien, maar uit aanvullend onderzoek blijkt volgens de aanvrager dat die verschillen niet zijn toe te schrijven aan afbraak van polymeren. In de rest van dit hoofdstuk bespreekt de aanvrager theoretische overwegingen over de absorptie van bepaalde polymeren ondanks hun grootte.

Gezien de samenstelling van het product en de wijze waarop kauwgom wordt gebruikt voorziet de commissie VNV geen ongewenste effecten op de beschikbaarheid van nutriënten bij het voorgestelde gebruik van dit nieuwe ingrediënt.

3.6 XII Microbiologische informatie over het voedingsmiddel

Het dossier vermeldt dat geen micro-organismen worden gebruikt voor de productie van Gantrez SF. Ook verwacht de aanvrager niet dat micro-organismen op deze stof kunnen groeien. De commissie VNV heeft gevraagd om een experimentele bevestiging daarvan. In reactie daarop heeft de aanvrager microbiologische criteria opgenomen in de nieuwe specificatie van het product (RSSL09). De onderzochte batches van het product voldoen aan deze criteria, die afkomstig zijn uit de Amerikaanse Farmacopee.

Volgens de commissie VNV is de microbiologische veiligheid van het nieuwe ingrediënt voldoende gegarandeerd door de criteria in de productspecificatie.

3.7 XIII Toxicologische informatie over het voedingsmiddel

Het dossier beschrijft in een bijlage een onderzoek in ratten, waarin de verdeling van radioactiviteit werd bepaald na het toedienen van Gantrez polymeren (*Gantrez resin salt*) met een ¹⁴C-label. Bij dit experiment werd de radioactiviteit vrijwel uitsluitend teruggevonden in de feces. Er werd geen radioactiviteit gevonden in de onderzochte lichaamsdelen, 84 uur na de toediening van de teststof. Een zeer klein deel van de radioactiviteit werd in urine en uitgeademde CO₂ teruggevonden. De aanvrager concludeert daaruit dat de kleine fractie van de teststof, die wel is opgenomen, het lichaam ook weer verlaat. De commissie VNV is van mening dat dit resultaat met enige terughoudendheid moet worden gezien, omdat de gebruikte methoden tegenwoordig niet als toereikend worden gezien.

Het dossier beschrijft ook een toxicologisch onderzoek in ratten, waarbij *Gantrez resin salt* gedurende 90 dagen werd toegediend via het voer, in gehalten van 0,5% en 3%. De testgroepen bestonden uit 15 mannelijke en 15 vrouwelijke ratten. Er werden geen nadelige effecten gerapporteerd, die toe te schrijven waren aan de toediening van de teststof. Door een algemene conversiefactor te gebruiken leidt de aanvrager uit het gehalte van de teststof in het voer een NOEL-waarde af van 3000 mg/kg bw/d. De commissie VNV constateerde dat het een oud onderzoek betrof, uit de tijd dat er nog geen internationaal erkende richtlijnen bestonden voor dit type experimenten. Ook ten aanzien van de identiteit van de teststof zou er twijfel kunnen bestaan over de relevantie van dit onderzoek voor het huidige dossier. De commissie heeft de aanvrager geattendeerd op deze beperkingen en heeft ter compensatie gevraagd naar meer gegevens over het eerdere gebruik van dit type polymeren in mondverzorgingsproducten.

De aanvrager heeft daarop dit eerdere gebruik toegelicht (RSSLO9), maar heeft later tevens de resultaten overlegd van een nieuw toxicologisch onderzoek, waarbij Gantrez SF gedurende 90 dagen oraal aan ratten werd toegediend (RSSLO9a). Dit is een recent onderzoek, dat wel voldoet aan de huidige internationale richtlijnen (FDA Redbook 2000 en OECD Guideline 408). De teststof, Gantrez SF, werd toegevoegd aan het voer tot gehalten van 10.000, 25.000 of 50.000 ppm. De drie testgroepen en een controlegroep bestonden ieder uit 20 mannetjes en 20 vrouwtjes. De dieren werden dagelijks gecontroleerd op eventuele klinische verschijnselen, en werden wekelijks onderworpen aan een gedetailleerd lichamelijk onderzoek. Er was geen sprake van sterfte gedurende de testperiode en er werden geen klinische verschijnselen waargenomen, die konden worden toegeschreven aan consumptie van de teststof. Het lichaamsgewicht en de consumptie van voedsel en water werden wekelijks individueel geregistreerd. Het gewicht van dieren in de verschillende dosisgroepen was vergelijkbaar met de controle. Variaties in voedselinname en gewichtstoename tijdens het experiment waren gering in omvang en sporadisch in voorkomen, en werden daarom niet gezien als indicatie voor toxiciteit van de teststof. Voor zowel mannetjes als vrouwtjes in de hoogste dosisgroep was sprake van een verhoogde waterinname. Dit effect werd toegeschreven aan de hoge dosering van de teststof in het voer en niet gezien als toxicologisch relevant. Van elke groep van 20 dieren werden 10 dieren gebruikt voor observatie van gedrag en bewegingen in een

standaardproefopzet in week 12 van het onderzoek. Bij dit onderzoek werden geen afwijkende resultaten gevonden voor de testgroepen. In week 1 en week 6 werd bloed afgenomen van 10 dieren uit elke groep van 20 voor hematologische bepalingen en voor analytisch chemische bepalingen aan het serum. Aan het einde van de studieperiode werd dit herhaald voor dezelfde dieren, waarbij tevens bloedstollingsparameters werden onderzocht en urine werd geïsoleerd voor analytisch chemische bepalingen. Bij mannetjes in de hoogste dosisgroep was sprake van een lagere gemiddelde concentratie aan calcium in het serum in week 1, 6 en 13. Vergeleken met de controlegroep werd een lagere gemiddelde concentratie fosfor in het serum gemeten voor mannetjes in elke dosisgroep in week 1, 6 en 13. In de meeste overeenkomstige situaties werden voor de vrouwtjes geen verschillen met de controlegroep geconstateerd. Volgens het onderzoeksrapport gaat het hier om geringe verschillen, die vallen binnen het historische bereik voor zulke analyses. Verder zijn de verschillen niet geassocieerd met microscopische veranderingen in de nieren, maar vallen ze wel samen met een verhoogde inname van water. Op basis hiervan zien de onderzoekers deze bevindingen niet als nadelige effecten. Zij beargumenteren tevens dat andere statistisch significante verschillen tussen dosisgroepen en controlegroepen niet gerelateerd zijn aan de toediening van de teststof. Aan het eind van de studieperiode werd sectie verricht op alle dieren, waarbij alle zichtbare afwijkingen werden geregistreerd en het gewicht werd vastgesteld van een aantal vooraf bepaalde organen. Voor de controlegroep en de hoogste dosisgroep werd microscopisch onderzoek gedaan aan een aantal vooraf bepaalde weefsels. Verder werden de geconstateerde zichtbare afwijkingen uit alle groepen microscopisch onderzocht. Er werden geen afwijkingen gevonden die aan de toediening van de teststof waren toe te schrijven. Op basis van deze resultaten beschouwen de onderzoekers het niveau van inname in de hoogste dosisgroep als NOAEL-waarde voor Gantrez SF (3530 mg/kg bw/d voor de mannetjes en 4109 mg/kg bw/d voor de vrouwtjes). *De commissie VNV deelt deze conclusie.* Uitgaande van een NOAEL van 3530 mg/kg bw/d en een theoretische hoge inname van 10 g kauwgom per dag (oftewel 0,2 g Gantrez SF per dag) is sprake van een veiligheidsmarge van 1060 voor een volwassene van 60 kg, en van 353 voor een kind van 20 kg. De commissie VNV vindt deze marge voldoende hoog. Die conclusie blijft ongewijzigd indien men uitgaat van een schatting voor het 95^e percentiel van inname door tieners in het Verenigd Koninkrijk van 14 g kauwgom per dag (EFSA11). De commissie constateerde wel dat de productspecificatie ruimte laat voor hogere gehalten van enkele contaminanten in vergelijking met het product dat als teststof bij dit onderzoek is gebruikt. De commissie heeft in de loop van de beoordelingsprocedure steeds aangedrongen op het opnemen van voldoende strikte grenswaarden voor alle relevante contaminanten. Dit is gerealiseerd in de uiteindelijke productspecificatie, die door de commissie VNV is geaccepteerd.

In antwoord op een vraag van de commissie heeft de aanvrager een aanvullende argumentatie gegeven over het belang van de residuele gehalten aan MVE en acetaldehyde voor de veiligheid van langdurige consumptie van kauwgom met dit nieuwe ingrediënt (RSSL09c). Voor MVE is alleen een samenvatting beschikbaar van een beperkte set onderzoeken (een toxicologisch onderzoek in de rat bij respiratoire

blootstelling gedurende 28 dagen, een Ames-test en een micronucleustest in de muis). Uit deze samenvatting blijkt volgens de aanvrager dat er geen aanleiding bestaat om te twifelen aan de veiligheid van inname van zeer lage hoeveelheden MVE via kauwgom met Gantrez SF. Over acetaldehyde is meer informatie beschikbaar. De aanvrager verwijst naar een document van de Amerikaanse FDA, en stelt dat acetaldehyde weliswaar carcinogeen is gebleken in knaagdieren bij inhalatie, maar dat een carcinogene werking ervan bij oraal gebruik onwaarschijnlijk is. En zelfs als hiervan toch sprake zou zijn, zou een levenslange blootstelling via het nieuwe ingrediënt slechts een zeer klein risico vertegenwoordigen. In het *11th Report on Carcinogens* wordt de stof acetaldehyde geklassificeerd als “reasonably expected to be a human carcinogen” (NTP08). In hetzelfde document wordt echter informatie gegeven over het wijdverbreide natuurlijke voorkomen van acetaldehyde. Blootstelling vindt onder meer plaats via de voeding, waarin acetaldehyde van nature kan voorkomen of als toegevoegde smaakstof. Het document vermeldt een maximaal gehalte van acetaldehyde in de voeding van 0,047% (470 ppm). Hierbij vergeleken resulteert de beoogde toepassing van het nieuwe ingrediënt slechts tot een geringe blootstelling, zelfs bij het maximale gehalte van 500 ppm volgens de specificatie (wat leidt tot een gehalte van 10 ppm in kauwgom).

De in het dossier beschreven toevoeging van een stabilisator aan Gantrez SF (type B) leidt tot een gehalte van deze stof in kauwgom, dat volgens de Europese wetgeving voor voedseladditieven toelaatbaar is (EC95).

Voor methanol, dat als verontreiniging in de uitgangsstof MVE kan voorkomen, heeft de aanvrager een maximale gehalte van 500 ppm in de specificatie vastgelegd. Gebruik van het nieuwe ingrediënt zou in dat geval kunnen leiden tot de aanwezigheid van 10 ppm methanol in kauwgom, een gehalte dat in de EU ook is toegestaan na gebruik als extractiemiddel (EC09).

Ook van het peroxide, dat als initiator bij de synthese wordt gebruikt, zouden restanten in het eindproduct aanwezig kunnen zijn. Er bleken weinig specifieke gegevens over deze stof beschikbaar te zijn, die bruikbaar zijn voor een veiligheidsbeoordeling. In de aanvullende informatie heeft de aanvrager uitgebreid de veiligheid besproken van andere peroxiden (met name benzoyl peroxide) en de aanwezigheid van geringe hoeveelheden van deze stoffen in bestaande voedingsmiddelen (RSS11). Ook heeft de aanvrager de grenswaarde voor het peroxide in de productspecificatie verlaagd (RSS11a). Volgens de commissie VNV heeft de aanvrager in de aanvullende informatie voldoende onderbouwd dat de restgehalten voor mogelijke contaminanten in Gantrez SF geen bezwaren opleveren ten aanzien van de veiligheid van het gebruik van dit nieuwe ingrediënt.

In het dossier zijn verder resultaten opgenomen van twee onderzoeken naar eventuele genotoxiciteit. Het eerste onderzoek is een Ames-test, waarbij de teststof werd aangeduid als Gantrez S-97 BF (volgens het dossier de zure vorm van de Gantrez polymeren). Bij dit onderzoek werden vijf stammen *Salmonella typhimurium* gebruikt. Zes gehalten van de teststof werden gebruikt, met en zonder metabole activatie met S9-homogenaat. In geen van de combinaties in dit onderzoek werd een toename gevonden van het aantal revertanten. Dezelfde teststof werd ook gebruikt in de

mammalian micronucleus essay. Daarbij werd de stof in drie verschillende hoeveelheden toegediend aan groepen van vijf mannelijke en vijf vrouwelijke ICR muizen. Na 24, 48 of 72 uur werden de dieren gedood, waarna het beenmerg microscopisch werd onderzocht. Daarbij werd geen toename gevonden van de hoeveelheid micronucleï in polychromatische erythrocyten (PCE). Een verlaging van de verhouding PCE:NCE (NCE=normochromatische erythrocyten) werd geconstateerd voor enkele testgroepen. De onderzoekers concluderen dat er geen aanwijzingen zijn voor genotoxiciteit van de teststof. De commissie VNV deelt die conclusie van de aanvrager. De commissie ziet de genoemde verlaging van de verhouding PCE:NCE als een mogelijk artefact van de hoge dosering en de lange duur van het experiment, dat volgens een oud protocol is uitgevoerd.

In het dossier werd niet apart ingegaan op eventuele allergene eigenschappen van het nieuwe ingrediënt. Na een vraag van de commissie hierover heeft de aanvrager verklaard dat het nieuwe ingrediënt geen allergenen bevat die zijn opgenomen in richtlijn 2006/142/EC. Verder verklaart men dat het product niet in contact zal komen met eiwitten met allergene eigenschappen (RSSL09c). Op basis van deze uitspraken en de beschikbare gegevens over de productiewijze en het eerdere gebruik van soortgelijke polymeren in mondverzorgingsproducten meent de commissie VNV dat voldoende is onderbouwd dat geen allergische reacties te verwachten zijn als gevolg van het beoogde gebruik van Gantrez polymeren in kauwgom.

In de literatuur zijn enkele geïsoleerde praktijkgevallen beschreven van obstructie in het maag-darmkanaal door ingeslikte kauwgom (Mil98). De commissie VNV heeft nagevraagd of toevoeging van Gantrez SF aan kauwgom het risico zou kunnen vergroten op het optreden van een dergelijk effect. Volgens de aanvrager houden deze sporadische meldingen echter verband met het doorslikken van grote hoeveelheden kauwgom en niet zozeer met specifieke bestanddelen ervan (RSSL09b). De aanvrager ziet geen aanwijzingen dat het toevoegen van 2% (w/w) Gantrez SF aan kauwgom hierop invloed zou hebben. De commissie VNV accepteert deze zienswijze.

Summary and conclusions

The applicant, a company named Reading Scientific Services, Ltd. (RSSL), submitted a safety dossier on the use of a synthetic polymer as an ingredient for chewing gum base material (or 'gum base', the insoluble component of chewing gum). The ingredient is produced by another company, International Specialty Products (ISP). It is a copolymer of methyl vinyl ether (MVE) and maleic acid (MA), referred to by the applicant as Gantrez SF. For convenience, this name has been adopted for use in this report. According to the dossier, the polymer is to be added to chewing gum at a level of up to 2 per cent (by weight), with a view to making gum easier to remove from a variety of surfaces. The application originally related to both partially hydrated polymers and the polymers in their anhydride form, but was subsequently restricted to the latter. Two variants of the anhydride polymers can be produced. These variants, known as type A and type B, differ in their average chain length. Other chemical forms of these copolymers have previously been used in oral care products (toothpaste and denture adhesive), the dossier states.

The original dossier contained a very brief product specification. At the request of the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee), the applicant compiled a more detailed specification. This specification contained criteria for identification of the product and for its specific viscosity. In addition, limits were specified for residues of the starting materials MVE and MA (anhydride form) and for the water content. Limits were also defined for a number of contaminants (heavy metals, acetaldehyde, methanol). Microbiological criteria were included in the specification as well. A specified quantity of a suitable stabiliser is added to type B polymers. The applicant demonstrated that six product batches meeting the specification had been produced. Subsequently, the dossier was supplemented by data from analysis of the test substance, used in a recent 90-day toxicological study with rats. The VNV Committee was critical of the fact that the specified limits for certain impurities were considerably higher than the actual levels in the analysed product batches. In response, the applicant indicated that leeway was required in connection with the scaling up of the production process, but nevertheless made the product specification more exacting in a number of respects. The applicant also provided analytical data regarding five new pilot batches of the product.

The process by which Gantrez SF is produced involves linking the two starting materials under appropriate circumstances, using a peroxide as an initiator. Criteria for the purity of the starting materials are included in the dossier. Post-synthesis product purification consists merely of removing surplus MVE.

Chewing gum is not normally swallowed. Nevertheless, a consumption estimate is necessary for assessment of a novel chewing gum ingredient's safety. The dossier included the results of a study into the use of various forms of chewing gum, undertaken in the USA. Consumption data were collected over a period of five years, ending in 2004. The dossier cites the findings of this study, which investigated the use of chewing gum over a period of three to four weeks by more than a thousand individuals. The average

consumption of chewing gum was found to be 0.7 g per day; at the 95th percentile consumption was 2.1 g per day. The age-group specific findings indicated that consumption in young children was below the overall average. The applicant used a notional higher consumption rate of 10 g of chewing gum per day to calculate the safety factors.

If chewing gum is unintentionally swallowed, the chemical structure of the novel ingredient is such that it is unlikely that the polymers will be broken down in the body. This supposition is supported by the fact that the polymers were not broken down by various digestive enzymes *in vitro*. Furthermore, given the intention to use Gantrez SF in chewing gum at a level of up to 2 per cent by weight, it is unlikely that the ingredient will be involved in any significant interactions with nutrients.

Two animal studies described in the dossier are not considered by the VNV Committee to be of any great value for safety assessment purposes, because of methodological shortcomings. The studies in question are a 1962 study into the distribution of radioactively labelled Gantrez polymers in rats following oral administration and a 90-day toxicological study with rats, carried out in 1963. By way of additional information, the applicant submitted the results of a new 90-day rat study designed in accordance with modern guidelines. On the basis of that study, NOAEL values were calculated for oral administration: 3530 mg/kg bw/d for males and 4109 mg/kg bw/d for females, corresponding to the highest investigated level of Gantrez SF in the feed. On the basis of the value of 3530 mg/kg bw/d and the high intake estimate of 10 g of chewing gum per day (0.2 g Gantrez SF per day), a safety margin can be calculated of 353 for a child weighing 20 kg or 1060 for an adult weighing 60 kg. The applicant also provided evidence of the safety of Gantrez SF in relation to a number of low-molecular-weight impurities that could be present (MVE, acetaldehyde, methanol and the applied initiator).

An *in vitro* study in bacteria (Ames test) found no evidence to indicate that Gantrez SF has a mutagenic effect. The dossier also describes the results of a micronucleus test on the bone marrow of mice, which revealed no evidence of genotoxic effects. Nor are there any indications that the product might have allergenic properties.

The ultimate conclusion of the VNV Committee is that the safety of Gantrez SF for use in chewing gum as intended is adequately demonstrated by the evidence presented in the dossier, in combination with the additional information provided by the applicant.

1 Introduction

The Novel Foods Unit (BNV) of the Medicines Evaluation Board (CBG) advises the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) on the safety of novel foods. This advisory mechanism is part of the European authorisation procedure for novel foods, as provided for in EU Regulation 258/97 (EC97). This report concerns a so-called ‘initial assessment’ under this procedure. The report has been prepared by the Novel Foods Unit, in close consultation with the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (VNV Committee).

On 10 July 2008, the BNV received the first version of the safety dossier for the product “Synthetic ingredient for gum base (Gantrez SF)” (RSSL08). In response to enquiries by the BNV, the applicant provided additional information to supplement the dossier in September 2008 (RSSL08a), November 2008 (RSSL08b), March 2009 (RSSL09), September 2009 (RSSL09a), November 2009 (RSSL09b and RSSL09c), February 2010 (RSSL10), February 2011 (RSSL11), May 2011 (RSSL11a) and June 2011 (RSSL11b). The last supplement included the definitive product specification. The VNV Committee discussed the dossier at several meetings. This report reflects the VNV Committee’s findings.

2 Completeness and accuracy of the dossier

2.1 Administrative details

The applicant is a company called Reading Scientific Services Ltd. (Reading Science Centre, Whiteknights Campus, Pepper Lane, Reading, RG6 6LA, UK). The ingredient is produced by a company called International Specialty Products, of the USA.

2.2 General description of the food

The application concerns a synthetic polymer, referred to by the producer as Gantrez SF, intended for use as an ingredient in chewing gum base material. The polymer consists of chains of alternating methyl vinyl ether (MVE) and maleic anhydride (MA) units. According to the applicant, residues of chewing gum made with the novel ingredient are easier to remove from a variety of surfaces. The applicant contended that European law on food additives did not apply to products of this kind, which should instead be assessed as novel foods. On the basis of the *procedural manual* of the Codex Alimentarius Committee, it may be concluded that a substance used as gum base should not be regarded as an additive, but as a food (Cod07). Because Gantrez SF has no history of safe use in foodstuffs in the EU, it is necessary to assess the safety of this product as a novel food.

2.3 Classification of the food for assessment

In the dossier, the applicant argues that Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a) requires that the novel food be placed in class 1, subclass 1.2. Such classification implies that the food is a simple mixture of material from a non-genetically modified source, which has not previously been used in foodstuffs within the European Community.

The VNV Committee agrees with the proposed classification, because the product is a new synthetic ingredient.

2.4 Collection of information regarding the food

The information that is required for assessment of the safety of the consumption of a food belonging to class 1, subclass 1.2, is listed below. The topics are as specified in Recommendation 97/618 of the European Commission (EC97a).

- I Specification of the novel food
- II Effects of the production process applied to the food
- III History of the organism used as the source of the food
- IX Anticipated intake and extent of use of the food
- XI Nutritional information on the food
- XII Microbiological information on the food
- XIII Toxicological information on the food

The applicant's dossier addresses the European recommendation topics listed above. However, the dossier is structured somewhat differently. On pages 4 and 5 of the dossier, the applicant indicates which passages of the dossier correspond to the above-mentioned topics.

2.5 Brief summary provided by the applicant

The dossier contains a summary that has been sent to the other EU member states, as required under EU Regulation 258/97 (EC97). The summary is appended to this report.

2.6 Other assessments

The Committee is not aware of any other assessments of this product. However, in Sections 1 and 8 of the dossier, the applicant states that similar polymers have long been used in toothpaste (containing roughly 2 per cent) and in denture adhesive (containing roughly 27 per cent).

2.7 The applicant's labelling proposal

Article 8 of EU Regulation 258/97 (EC97) lays down special requirements regarding the labelling of novel foods. The BNV asked the applicant why the dossier contained no labelling proposal. In reply, the applicant stated that the novel ingredient formed part of the gum base and that Directive 2000/13/EC (EC00) permitted use of the general descriptor "gum base" to cover these components. Hence, the applicant argued, no specific reference to the novel ingredient was required (RSSL11b). The VNV Committee considers the specific labelling of the product to be a separate issue from the safety of the intended use of this novel ingredient, and has therefore chosen to express no view regarding the former.

3 Interpretation and evaluation of the data submitted

3.1 I Specification of the novel food

The dossier originally contained only a summarised specification of the product. This specification consisted of a description of the substance's appearance, a minimum purity value (99.5 per cent) and a minimum average molecular weight (400,000 daltons) (RSSL08). The dossier also contained brief specifications of the starting materials MVE and MA (the two monomers that are used to synthesise the polymer). In response to enquiries by the VNV Committee, the applicant added to the product specification (RSSL09). The expanded specification included limits on the levels of heavy metals, MVE and MA residues, acetaldehyde (a possible contaminant in MVE), water and various microbial parameters. In the original dossier, the applicant assumed that partially hydrated forms of the methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymers would also be used. Subsequently, however, the company limited the scope of its application to the anhydride form of the product (RSSL09). The document in question indicated, however, that two variants of the anhydride form could be created (type A and type B). The two types differ in their specific viscosity, due to differences in the polymers' average molecular weight. Both types of product can be used as chewing gum ingredients and have to meet the same specification, but a suitable stabiliser is added to type B. At the VNV Committee's request, the company's final product specification additionally included maximum levels for this stabiliser, for methanol (which the dossier says can enter the product as a contaminant of MVE), and for the peroxide (which is used to initiate synthesis) (RSSL11b).

The additional information included the results of analyses of six product batches, demonstrating that the product was reproducible on the basis of the specification effective at that time (RSSL09). Subsequently, data were added from the analysis of a pilot batch used for toxicological research (RSSL09c). The VNV Committee was critical of the degree to which the maximum values given in the specifications for a number of low-molecular-weight components exceeded the actual levels of the relevant substances found in the investigated product batches. The applicant responded that more generous leeway was required to accommodate possible differences in the future commercial production of the novel ingredient. However, the VNV Committee emphasised the importance of applying reasonably exacting specifications, in order to ensure that the substance investigated in the studies reported in the dossier was representative of the future commercial product. The applicant accordingly modified certain values in the final product specification (RSSL11b) and submitted data from further analyses of five more recent pilot batches, demonstrating that the batches conformed to the updated specifications (RSSL11).

Throughout the assessment procedure, the VNV Committee repeatedly emphasised the importance of a good product specification. Little post-synthesis purification is intended, meaning that, in addition to the polymers, certain low-molecular-weight substances from the reaction mixture may be present in the end product. In the dossier and the additional information, the applicant identified the substances that could

be present in the product as significant impurities. The safety implications of the presence of these impurities are considered in subsection 3.7 of this report. The applicant provided the results of the analysis of a total of twelve product batches, and, during the course of the assessment process, extended the product specification and made it more exacting. The VNV Committee considers that the final specification adequately defines the product.

3.2 II Effects of the production process applied to the food

The production process was described briefly in the dossier (RSSL08) and, at the VNV Committee's request, additional information about the process was subsequently provided (RSSL09). The crux of the information is that the desired polymers are formed by the reaction of MVE and MA anhydride under appropriate conditions. A peroxide is used to initiate the reaction. Specifications for these three starting materials, including minimum purity values, are given in an annex to the dossier. As indicated above, the company decided during the course of the assessment procedure to confine its application to the anhydride forms of the polymers. Depending on the reaction conditions, the process results in one of two end product types, referred to as type A or type B. In the production of type B, which is more viscous than type A, suitable stabiliser is added. Post-reaction purification of the end product is confined to the removal of surplus MVE.

The VNV Committee considers the production procedure to be adequately described in the dossier and the additional information. The starting materials used are sufficiently pure. The applicant stated that methanol and acetaldehyde might be present in the starting materials as contaminants and described the potential implications for the safety of the end product. This point is covered in more detail in subsection 3.7.

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

Because Gantrez SF is a synthetic product, the dossier contains no information on this topic.

3.4 IX Anticipated intake and extent of use of the food

Although chewing gum is not normally swallowed, quantitative data on its use are important because of the possible presence of various low-molecular-weight components. According to the dossier, Gantrez SF will be used in chewing gum at a level of up to 2 per cent. The applicant estimated the use of chewing gum on the basis of a proprietary study conducted by the chewing gum industry. The survey findings were made available as an annex to the dossier. The applicant based its calculations on data regarding overall consumption of all types of chewing gum over a period of three to four weeks. The data relate to consumption by 1087 individuals and were collected over a period of five years, ending in 2004. Average chewing gum consumption among the subjects was 0.7 g/d. At the 95th and 97.5th consumption percentiles, the values were 2.1 g/d and 3.2 g/d, respectively. The figures presented by the applicant in the original dossier were based on the 90th percentile and those in the additional information on the 95th percentile

(RSSL09). The applicant additionally made some calculations on the basis of a notional high chewing gum consumption figure of 10 g/d (RSSL08), and an extreme adult consumption figure of more than 15 g/d (RSSL09b, RSSL09c).

The cited study also yielded consumption figures for a shorter period (one week), and for various age groups and forms of chewing gum. These variations were not covered in any detail in the dossier. The VNV Committee has no objection to the applicant's decision to base its safety assessment primarily on the overall consumption figures for all types of chewing gum over a period of three to four weeks. However, the Committee does regard it as important to consider consumption in the various age groups separately. The Committee enquired about the (most abnormally) high level of consumption observed in people over the age of fifty (average 1.6 g/d, but rising to 4.8 g/d at the 95th percentile and 23.1 g/d at the 97.5th percentile). The applicant characterised the cited figures as a statistical anomaly, attributable to the small number of people within the relevant age category studied (RSSL09). The point was also made that there remained a substantial margin between the very high reported levels of consumption and the NOAEL established by toxicological research in animals. According to the VNV Committee, the data confirms that the high values for this age group are attributable to a handful of truly exceptional figures.

Separate consumption figures were calculated for children in the age groups three to five years, six to seven years, eight to twelve years and thirteen to seventeen years. In all these age groups, average consumption and consumption at the 95th and 97.5th percentiles were lower than the corresponding values for the research population as a whole. The applicant did not convert the various consumption figures for children into rates of consumption per kilo bodyweight. Instead, it was calculated that a notional high consumption figure of 10 g/d would correspond to consumption of 3.3 mg/kg bw/d in an adult weighing 60 kg, or 10 mg/kg bw/d in a child weighing 20 kg. The cited research results indicate that this approach overestimated the consumption of chewing gum by children.

The VNV Committee is aware that the possibility of chewing gum consumption being underestimated was identified as a point of concern during assessment of the safety of another chewing gum ingredient as a novel food. In the context of an additional assessment of that ingredient, allowance was made for the possibility of high chewing gum consumption being 14.5 g per day (EFSA11). However, the VNV Committee believes that the estimate of chewing gum consumption contained in the dossier under review is reasonable. In the Committee's view, by basing its calculations on a notional high consumption figure of 10 g of chewing gum per day, the applicant has made sufficient allowance for the higher figures reported for high consumers in the few other available sources of data on chewing gum consumption.

3.5 XI Nutritional information on the food

According to the applicant, addition of the novel ingredient to chewing gum is not expected to have any nutritionally relevant effect, because the ingredient contains no nutrients. The novel ingredient is to be incorporated into the insoluble component of chewing gum and will not therefore normally be swallowed. The applicant also considers it unlikely that the polymers will bind nutrients, and argues that, even if binding were to occur, the quantities involved would be negligible. Attention was also drawn to the fact that polymers larger than 1000 daltons are not generally considered to be toxicologically relevant, because the absorption of such large molecules is unlikely. The applicant also suggested that the breakdown of longer chains into such oligomers in the body is unlikely, because the polymers are based on a chain of carbon-carbon bonds. Nevertheless, the applicant investigated whether the polymers could be broken down in the body by performing experimental research. The research involved the *in vitro* exposure of Gantrez SF to a number of different digestive enzymes (α -amylase, pepsin and a combination of pancreatine, lipase and bile extract). Exposure was in a succession of steps, each at an appropriate pH. To establish whether any low-molecular-weight material had been formed, the solution was then dialysed and the dialysate analysed by gel permeation chromatography, in combination with various detection methods (GPC-ELSD and four GPC-LCMS methods). Using three of the methods, no differences were observable between the experimental dialysate and a control solution. According to the applicant, the GPC-ELSD chromatograms differed in terms of some of the high-molecular-weight material detected, but not in terms of decomposition products. Although one of the GPC-LCMS methods used did reveal a somewhat unusual pattern, further investigations found that the observed differences were not attributable to the breakdown of polymers, the applicant reported. In the remainder of the relevant section of the dossier, the applicant addresses certain theoretical points regarding the absorption of certain polymers despite their size.

In view of the product's composition and the way in which chewing gum is used, the VNV Committee does not expect use of this novel ingredient to have any undesirable effect on nutrient availability.

3.6 XII Microbiological information on the food

The dossier states that no micro-organisms are used in the production of Gantrez SF. Nor does the applicant expect that micro-organisms will be able to grow on the substance. The VNV Committee asked for experimental confirmation of this assertion. In response, the applicant amended the product's specification to include microbiological criteria (RSSLO9). The investigated batches of the product satisfy these criteria, which is derived from the US Pharmacopeia.

The VNV Committee believes that the microbiological safety of the novel ingredient is adequately assured by the criteria in the product specification.

3.7 XIII Toxicological information on the food

An annex to the dossier describes a study with rats, in which the distribution of radioactivity was ascertained following administration of Gantrez polymers (*Gantrez resin salt*) with a ^{14}C label. In this experiment, radioactivity was detected almost exclusively in the animals' faeces. No radioactivity was found in the examined body parts 84 hours after administration of the test substance. A very small amount of radioactivity appeared in the animals' urine and exhaled CO_2 . From these observations, the applicant concluded that the small fraction of the test substance that was absorbed did not remain in the body. The VNV Committee considers that the findings should be interpreted with caution, because the methods used by the investigators were not consistent with modern standards.

The dossier also describes a toxicological study with rats, in which *Gantrez resin salt* was administered to the animals in their feed for ninety days, at levels of 0.5 per cent and 3 per cent. The test groups consisted of fifteen male and fifteen female rats. No adverse effects attributable to administration of the test substance were observed. Using a general conversion factor, the applicant calculated that the level of the test substance in the animals' feed equated to a NOEL value of 3000 mg/kg bw/d. The VNV Committee noted that the study dated from a period when there were no internationally accepted protocols for such experiments. Furthermore, uncertainty about the identity of the test substance used may cast doubt on the relevance of this experiment for the current application. The Committee drew the applicant's attention to these drawbacks and asked that they be mitigated by providing more data about the previous use of such polymers in oral care products.

In response, the applicant provided further details of previous use (RSSL09), and subsequently also submitted the results of a new toxicological study, in which Gantrez SF was administered orally to rats for ninety days (RSSL09a). The study in question was carried out recently, in compliance with the current international guidelines (FDA Redbook 2000 and OECD Guideline 408). The test substance, Gantrez SF, was added to the animals' feed at levels of 10,000, 25,000 and 50,000 ppm. The three test groups and a control group each consisted of twenty males and twenty females. The animals were checked daily for clinical signs and examined thoroughly once a week. There was no mortality during the test period and no clinical signs were observed which could be attributed to consumption of the test substance. Each individual animal's bodyweight and consumption of feed and water was recorded on a weekly basis. The weight of the animals in the various dose groups was found to be comparable to the control group. During the study period, only minor and sporadic variations in food consumption and weight gain were observed. It was therefore concluded that the variations were unlikely to be indicative of test substance toxicity. In both males and females in the highest dose group, water consumption was elevated. This effect was attributed to the high test substance dosage in the feed and not considered to be toxicologically relevant. In week 12 of the study, the behaviour and movement of ten of the twenty animals in each group were checked, using a standard observational model. Nothing abnormal was observed in any of the test groups. In week 1 and week 6, blood samples were taken from ten animals

in each group of twenty. The samples underwent haematological analysis and chemical serum analyses. At the end of the study period, the tests were repeated on fresh samples from the same animals; at this point coagulation parameters were also investigated and urine samples taken for chemical analysis. In the males in the highest dose group, a comparatively low average serum calcium concentration was observed in weeks 1, 6 and 13. In weeks 1, 6 and 13, the average phosphorus concentration in the serum of the males in all dose groups was found to be lower than in the control group. In most cases, no corresponding differences were seen between test-group females and control-group females. According to the research report, the observed differences were small and within the historically normal range for such analyses. Moreover, the differences were not accompanied by any microscopic renal changes, but were associated with elevated water consumption. The researchers accordingly concluded that the observed phenomena did not qualify as adverse effects. They also argued that other statistically significant differences between the dose groups and control groups were unrelated to administration of the test substance. At the end of the study period, all the animals were dissected; all visible abnormalities were recorded and various predetermined organs were weighed. In addition, samples of certain predetermined tissues taken from the control group and the highest dose group underwent microscopic examination. In all groups, microscopic follow-up examinations were also performed wherever abnormalities were observed in the context of visual examination. No abnormalities were found that could be attributed to administration of the test substance. On the basis of the results, the researchers concluded that the level of consumption in the highest dose group represented a NOAEL value for Gantrez SF (3530 mg/kg bw/d for males and 4109 mg/kg bw/d for females). The VNV Committee supports this conclusion. Assuming a NOAEL of 3530 mg/kg bw/d and a notional high consumption rate of 10 g of chewing gum per day (or 0.2 g of Gantrez SF per day), safety margins can be calculated of 1060 for an adult weighing 60 kg, and 353 for a child weighing 20 kg. The VNV Committee considers these margins to be sufficiently high. Indeed, the margins remain adequate even if one repeats the calculations using the 95th consumption percentile estimated for teenagers in the UK, namely 14 g of chewing gum per day (EFSA11). The Committee nevertheless observed that the product specification does not preclude the presence of certain contaminants at higher levels than those found in the test article used in the reported research. Over the course of the assessment procedure, the Committee repeatedly stressed the importance of including in the specification sufficiently exacting limits for all relevant contaminants. Such limits were indeed included in the final product specification accepted by the VNV Committee.

In response to a question posed by the Committee, the applicant submitted additional material concerning the significance of the residual levels of MVE and acetaldehyde for the safety of the prolonged consumption of chewing gum containing the novel ingredient (RSSL09c). Where MVE was concerned, the only available information was a summary of a small number of studies (a 28-day inhalation study in rats, an Ames test and a micronucleus test in mice). From this summary, the applicant concluded that there was nothing to give rise to doubts regarding the safety of consuming very small quantities of MVE in chewing gum containing Gantrez SF. More information is available

regarding acetaldehyde. The applicant highlighted a document from the US FDA, and argued that, although inhaled acetaldehyde had been found to be carcinogenic in rodents, the substance was unlikely to have a carcinogenic effect following oral exposure. Even if there were a carcinogenic effect, lifelong exposure via the novel ingredient would constitute a very small risk. In the *11th Report on Carcinogens*, acetaldehyde is classified as “reasonably expected to be a human carcinogen” (NTP08). In the same document, however, information is presented regarding the substance’s widespread natural occurrence. Exposure occurs through various channels, including food, in which acetaldehyde may be present naturally or in the form of added flavouring. The document gives a maximum acetaldehyde level figure for food of 0.047 per cent (470 ppm). By comparison, use of the novel ingredient as intended would result in a very low level of exposure, even at the maximum level of 500 ppm permitted by the specification (corresponding to a level of 10 ppm in the chewing gum).

The addition of a suitable stabiliser to Gantrez SF (type B), as described by the applicant, will lead to a level of this substance in the chewing gum, which is permitted according to European legislation for food additives (EC95).

The applicant’s product specification limits the level of methanol, which may be present as a contaminant in the starting material MVE, to 500 ppm. At that level, use of the novel ingredient could lead to the presence of methanol in chewing gum at a level of 10 ppm, which is permitted in the EU following the substance’s use as an extraction solvent (EC09).

Residues of the peroxide, which is used as a synthesis initiator, may also be present in the end product. There is apparently a paucity of specific data on this substance capable of informing the safety assessment. In the additional information, the applicant devoted considerable attention to the safety of other peroxides (particularly benzoyl peroxide) and to the presence of small quantities of these substances in existing foods (RSSL11). In the final product specification, the applicant also reduced the limit on this peroxide (RSSL11a). The VNV Committee considers that, in the additional information, the applicant presented sufficient evidence to support the view that the residual levels of any contaminants likely to be present in Gantrez SF will not have any significant bearing on the safety of its use.

The dossier also contains data from two studies into the possibility of genotoxic effects. The first study was an Ames test, in which the test substance was referred to as Gantrez S-97 BF (the acidic form of the Gantrez polymers, according to the dossier). The test involved the use of five strains of *Salmonella typhimurium*. These organisms were exposed to the test substance in six different concentrations, with and without metabolic activation by S9-homogenate. None of the investigated combinations were found to be associated with any increase in the number of revertants. The same test substance was also used in a mammalian micronucleus assay. This involved administering three different quantities of the substance to groups of five male and five female ICR mice. The animals were killed 24, 48 or 72 hours after administration and their bone marrow subjected to microscopic examination. No increase in the number of micronuclei was observed in the animals’ polychromatic erythrocytes (PCE). In a small number of test groups, however, a

reduced PCE:NCE ratio was observed (NCE = normochromatic erythrocytes). The researchers concluded that there was no evidence to indicate that the test substance had a genotoxic effect. The VNV Committee supports that conclusion. The Committee regards the observed reduction in the PCE:NCE ratio as a possible artefact of the high dosages and the considerable duration of the experiment, which was set up on the basis of an old protocol.

The dossier does not devote any specific attention to the possibility of the novel ingredient having allergenic properties. In response to a question posed by the Committee, the applicant declared that the novel ingredient contained none of the allergens referred to in Directive 2006/142/EC. It was also declared that the product would not come into contact with proteins that possess allergenic properties (RSSL09c). On the basis of these declarations and the data available regarding the production method and previous use of similar polymers in oral care products, the VNV Committee is persuaded that there is no reason to believe that the intended use of Gantrez polymers in chewing gum might induce allergic responses.

The literature contains few isolated reports of cases involving obstruction of the gastrointestinal tract by swallowed chewing gum (Mil98). The VNV Committee asked the applicant whether the addition of Gantrez SF to chewing gum could increase the risk of gum having such an effect. According to the applicant, the isolated cases of obstruction were characterised mainly by the relatively large amounts of chewing gum swallowed, rather than by the particular composition of the gum involved (RSSL09b). The applicant saw no reason to believe that the addition of Gantrez SF to chewing gum at a rate of 2 per cent (by weight) would have any influence on the likelihood of obstruction. The VNV Committee accepts this view.

Literatuur / Literature

- Cod 07 Codex Alimentarius Commission. 17th Procedural Manual.
http://www.codexalimentarius.net/web/procedural_manual.jsp (definition of food on page 41)
- EC95 European Community. European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners (consolidated version: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1995L0002:20060815:NL:PDF>).
(Richtlijn 95/2/EG van het Europees Parlement en van de Raad van 20 februari 1995 betreffende levensmiddelenadditieven met uitzondering van kleurstoffen en zoetstoffen)
- 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 voedsel ingrediënten. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6)
- EC97a Commission Recommendation 97/618/EC of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. 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 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)
- EC00 Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council of 20 March 2000 on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs. Official Journal of the European Communities 2000; L109:29-42.
(Richtlijn 2000/13/EG van het Europees Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L109:29-42)
- EC09 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. Official Journal of the European Communities 2009; L141: 3-11.
(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. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 2009; L141: 3-11)

- EFSA11 EFSA NDA panel. Scientific Opinion on the safety of a “novel chewing gum base (REV-7)” as a Novel Food ingredient). EFSA Journal 2011; 9(4):2127. (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2127.pdf>)
- Mil98 Milov DE, Andres JM, Erhart NA, Bailey DJ. Chewing gum bezoars of the gastrointestinal tract. Pediatrics. 1998 Aug;102(2):e22.
- NTP08 Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>)
- RSSL08 Gantrez SF (Methyl vinyl ether – maleic anhydride copolymer, or a partially hydrated form thereof). Dossier prepared and submitted by Reading Scientific Services Ltd. (RSSL), for evaluation pursuant to EU novel foods regulation (EC) 258/97 by the College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Date: 30 June 2008.
- RSSL08a Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 15 September 2008.
- RSSL08b Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 11 November 2008.
- RSSL09 Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 9 March 2009.
- RSSL09a Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 18 September 2009.
- RSSL09b Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 6 November 2009.
- RSSL09c Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 27 November 2009.
- RSSL10 Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 22 February 2010.
- RSSL11 Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 18 February 2011.
- RSSL11a Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 23 May 2011.
- RSSL11b Additional information regarding Gantrez SF novel food dossier by RSSL, 13 June 2011 (final product specification).

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, Zeist
nutritional expert; TNO, 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
- Prof. dr. ir. G. Schaafsma (tot 1 januari 2009)
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, *adviseur / advisor* (tot 3 maart 2009)
hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of bioinformatics; Wageningen University and Research Centre
- Dr. ir. E.H.M. Temme
voedingskundige; RIVM Bilthoven
nutritional expert; National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Drs. A.I. Viloría Alebesque, *adviseur / advisor*
Ministerie van VWS, Den Haag
Ministry of Health, Welfare and Sport, The Hague
- Prof. dr. W.M. de Vos (tot 1 januari 2010)
hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
professor of microbiology; Wageningen University and Research Centre
- Prof. dr. R.A. Woutersen
hoogleraar translationele toxicologie / toxicologisch patholoog; TNO Kwaliteit van Leven,
Zeist
professor translational toxicology / 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*

Samenvatting van het dossier / Summary of the dossier

NON-CONFIDENTIAL SUMMARY

GANTREZ SF

(METHYL VINYL ETHER-MALEIC ANHYDRIDE COPOLYMER, OR A PARTIALLY HYDRATED FORM THEREOF)

Dossier prepared and submitted by Reading Scientific Services Ltd. (RSSL), for evaluation pursuant to EU Novel Foods Regulation (EC) 258/97 by the College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Netherlands

Submitted: 30 June 2008

This application seeks authorization of the methyl vinyl ether–maleic anhydride copolymer, including partially hydrated forms thereof, as a novel food ingredient intended for use exclusively in chewing gum. The novel ingredient is also known by the trade name “Gantrez-SF.”

Gantrez SF will be added to chewing gum at levels up to 2% by weight. The purpose of adding Gantrez SF to chewing gum is to render improperly discarded chewing gum less adherent to and more easily cleaned from sidewalks, pavement, and other surfaces. Chemically similar polymers sold under the Gantrez name have been safely used for several decades as components of oral care products such as denture adhesives and toothpaste.

As a high molecular weight, inert, polymeric material, Gantrez SF presents little potential toxicity. Under normal conditions of use, chewing gum containing Gantrez SF will be chewed and then discarded. A significant portion of the Gantrez SF contained in chewing gum will be discarded along with the chewing gum cud after chewing, with only a small amount reasonably expected to be extracted during chewing and ingested. This application nevertheless demonstrates that even if all of it were ingested, Gantrez SF would be safe when added to chewing gum at levels up to 2%.

Among the data and information included in the application are:

1. **Balance Study of Polyvinyl Methyl Ether Maleic Anhydride in Rats**

In this study, rats were administered a single oral dose of C¹⁴-labeled Gantrez Resin Salt. An average of 95.2% ± 10% of the dose material was recovered in the feces, urine, and exhaled CO₂ throughout the 3-day post-dosage period with most of the remaining dosed material being

lost rather than absorbed. No significant radioactivity was found in selected body tissues 84 hours after administration. This study indicates that, as expected, gantrez passes through the digestive tract unabsorbed.

2. 90-Day Dietary Administration in Rats

A summary report of a 90-day rat feeding study is provided. The highest dose level fed, 3.0% in the diet, was determined to be the no-effect-level. As an inert, high molecular weight, polymeric material, Gantrez is not expected to cause adverse effects.

3. Genotoxicity Studies

Reports of two genotoxicity studies are provided, an Ames test and a mouse micronucleus assay. In both studies, the acid form of Gantrez did not exhibit mutagenic potential. An inert, high molecular weight polymer formed from non-genotoxic repeating units is expected to be non-genotoxic.

4. Gut Stability Study

A report of a gut stability study is provided. This study confirms that Gantrez molecules are not expected to break down into smaller, absorbable pieces in the small intestine.

5. Other Factors Indicating Low Toxicity

A high level of certainty is attached to the conclusion that that Gantrez is safe in the proposed application because very high molecular weight substances are not systemically absorbed in the human digestive tract. The application includes a discussion of the insignificant bioavailability of gantrez and similar high molecular weight substances.

6. Safety Evaluation and Conclusion

The limited safety data included in the application are more than adequate to support a conclusion that Gantrez is safe in the proposed application. Most importantly, Gantrez is an inert, high molecular weight polymeric material that is not available for absorption if ingested. Only a small amount of Gantrez is reasonably expected to be extracted from chewing gum and ingested. However, even if all the Gantrez present in chewing gum is assumed to be swallowed, it is demonstrated that a conservative estimated daily intake is well within the acceptable daily intake that can be derived from the 90-day rat feeding study.