

Taxifolinerijk extract uit *Larix gmelinii*

Taxifolin-rich extract from *Larix gmelinii*

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

Second opinion regarding consumer safety, 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. 2011-04 BNV, Den Haag, 20 december 2011
No. 2011-04 BNV, The Hague, December 20, 2011

Inhoudsopgave

| | |
|--------------------------------|----|
| Beoordeling (Nederlands) | 3 |
| Engelse vertaling | 7 |
| De Commissie | 11 |
| Bijlagen | |
| A Samenvatting van het dossier | 13 |
| B Eerste beoordeling | 16 |

Contents

| | |
|------------------------------------|----|
| Assessment (Dutch) | 3 |
| English courtesy translation | 7 |
| The Committee | 11 |
| Annexes | |
| A Executive summary of the dossier | 13 |
| B Initial assessment | 16 |

Beoordeling

Inleiding

Aan de orde is een tweede beoordeling volgens de Europese Verordening 258/97 (EG97), over het gebruik als nieuw voedingsmiddel van een preparaat dat voornamelijk bestaat uit de stof taxifoline, ofwel (2R,3R) trans-dihydroquercetine. Het preparaat is een extract uit het hout van een larixsoort (*Larix gmelinii*). De aanvraag is ingediend door Ametis JSG uit Rusland, en betreft het gebruik van dit extract als nieuw ingrediënt in een breed assortiment samengestelde voedingsmiddelen en in voedingssupplementen. Het product werd bij de eerste beoordeling besproken als een nieuw voedingsmiddel in klasse 2: complexe nieuwe voedingsmiddelen uit niet genetisch gemodificeerde bron (EG97a).

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 het Verenigd Koninkrijk door de *Advisory Committee on Novel Foods and Processes* (ACNFP). In het rapport van de eerste beoordeling concludeert de ACNFP dat taxifoline veilig kan worden geconsumeerd bij het gebruik dat in het dossier wordt beschreven. Wel wijst de ACNFP erop dat de aanvrager door het uitvoeren van regelmatige controles het risico op verontreiniging met mycotoxines moet beheersen.

Bevindingen van de Commissie VNV

De Commissie VNV maakt bezwaar tegen de toelating als nieuw voedingsmiddel van dit taxifoline-preparaat, omdat er onvoldoende gegevens zijn om de veiligheid te kunnen beoordelen. De commissie VNV heeft haar oordeel gebaseerd op de informatie in het dossier (waarvan de samenvatting is opgenomen als bijlage A), aanvullende informatie van de firma aan de ACNFP (Ame10 en Ame11), en de eerste beoordeling door de ACNFP (toegevoegd als bijlage B).

Productspecificatie. Uit het dossier en de eerste beoordeling blijkt dat het product een tamelijk zuiver preparaat van de stof taxifoline is. In de specificatie van het product zijn grenswaarden opgenomen voor het vochtgehalte, voor enkele zware metalen, voor DDT en metaboliëten daarvan, en voor ethanol en andere oplosmiddelen. Op verzoek van de ACNFP heeft de aanvrager aanvullende informatie verstrekt over andere bestanddelen, die in geringe mate voorkomen in het product. Daarbij gaat het om andere flavonoïden en om saponines. De ACNFP accepteert de redenering dat deze stoffen in veel plantaardige voedingsmiddelen voorkomen, en dat de aanwezigheid ervan geen aanleiding geeft tot zorg. Ook werd weinig variatie in samenstelling gevonden bij de analyse van vijf productbatches.

De commissie VNV heeft geen opmerkingen over de productspecificatie.

Productieproces. Het uitgangsmateriaal voor de productie van taxifoline bestaat uit boomstronken van de soort *Larix gmelinii*. Het productieproces omvat een aantal relatief eenvoudige bewerkingen, waarbij ethanol en water worden gebruikt. De ACNFP concludeert

dat voldoende aandacht aan kwaliteitscontrole wordt besteed. De stabiliteit van taxifoline is afzonderlijk onderzocht, maar niet als onderdeel van samengestelde voedingsmiddelen.

De commissie VNV ziet in de beschrijving van het productieproces geen bijzondere aandachtspunten ten aanzien van de veiligheid.

Informatie over de bron. In het dossier wordt verwezen naar eerder gebruik van arabinogalactan en van medicinale bereidingen uit andere larixsoorten, maar de relevantie hiervan voor de veiligheidsbeoordeling van taxifoline is twijfelachtig.

Geschatte inname. In het dossier gaat men uit van het gebruik van taxifoline als ingrediënt in een groot aantal samengestelde voedingsmiddelen (dranken, graanproducten, vleesproducten, zuivelproducten, chocolade en boter). Daarnaast wil de aanvrager taxifoline ook toepassen in voedingssupplementen en in producten voor bijzondere voeding (met name in sportvoeding). Men gebruikt vervolgens voedselconsumptiegegevens uit de NDNS-database uit het Verenigd Koninkrijk om een schatting te maken van de gemiddelde inname bij de voorgestelde toepassing in samengestelde voedingsmiddelen. Daarbij heeft men alleen een schatting gemaakt van de gemiddelde inname door volwassen gebruikers (circa 65 mg per dag, als wordt aangenomen dat taxifoline in alle voorgestelde productgroepen aanwezig is). De aanvrager berekent geen hoge inname uit de database, maar hanteert het dubbele van de gemiddelde inname als een maat voor het 97,5^e percentiel van de inname. Schattingen voor de inname binnen andere leeftijdsgroepen zijn gebaseerd op de inname door volwassenen in de database, niet op daadwerkelijke gegevens voor kinderen en jongeren. De schattingen worden door de aanvrager vergeleken met een gepostuleerde ADI-waarde (*acceptable daily intake*). De ACNFP stelt tekortkomingen vast in de innameschatting door de aanvrager, maar is van mening dat dit leidt tot een overschatting van de inname, terwijl die inname uit veiligheidsoogpunt binnen een acceptabel bereik zou blijven.

Ook de commissie VNV ziet tekortkomingen in de innameschatting, met name als het gaat om cijfers voor hoge consumptie en voor verschillende leeftijdscategorieën. Daarentegen doet de aanvrager wel een aantal conservatieve aannames bij de berekeningen. De commissie neemt afstand van de suggestie in het dossier dat een ADI is vastgesteld voor dit product.

Eerder gebruik. In het dossier en de eerste beoordeling wordt de consumptie besproken van voedingsmiddelen met toegevoegd taxifoline buiten de EU. Volgens de aanvrager zijn er geen aanwijzingen voor ongewenste reacties bekend. De ACNFP onderschrijft dat geringe hoeveelheden taxifoline voorkomen in bestaande voedingsmiddelen (olijfolie, rode uien, citrusvruchten en druiven).

De commissie VNV merkt op dat één enkele referentie in het dossier een veel hoger gehalte taxifoline in één geteste appel van een onvolledig getypeerde variëteit beschrijft (Veg09). Hierbij zou slechts een klein deel van het taxifoline bestaan uit de (2R,3R)-enantiomeer. Deze publicatie biedt dan ook onvoldoende basis om aan te nemen dat er sprake zou kunnen zijn van een aanzienlijke achtergrondinname van taxifoline via de normale voeding, temeer omdat de commissie geen andere gegevens kent uit de literatuur die dit bevestigen.

Voedingskundige informatie. De ACNFP wijst erop dat de aanvrager voornamelijk spreekt over vermeende gunstige effecten, die niet worden beoordeeld in het kader van de toelating

van nieuwe voedingsmiddelen. Er moet een aparte procedure worden gevolgd voor de beoordeling van voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen.

De commissie VNV deelt dit standpunt van de ACNFP.

Microbiologische informatie. Het dossier vermeldt een aantal microbiologische parameters als onderdeel van de productspecificatie. Volgens de ACNFP biedt dit voldoende garantie voor de afwezigheid van pathogene micro-organismen in het eindproduct. Wel is men van mening dat de aanvrager als onderdeel van de kwaliteitscontrole aanvullende tests zou moeten uitvoeren om de aanwezigheid van mycotoxines uit te sluiten, die zouden kunnen worden gevormd door gisten of schimmels tijdens het productieproces.

De commissie VNV heeft geen opmerkingen bij dit onderdeel.

Toxicologische informatie. Het dossier beschrijft gegevens uit een aantal proefdierstudies, waarbij taxifoline uit verschillende bronnen is gebruikt. In antwoord op vragen van de ACNFP heeft de aanvrager duidelijk gemaakt welk onderzoek is uitgevoerd met het eigen product (Ame10). Ook gaf men informatie over een ander taxifoline-preparaat uit larixhout, dat bij een ander proefdieronderzoek werd gebruikt. Tenslotte werd ook een toelichting gegeven op de GLP-standaarden die bij deze onderzoeken zouden zijn gevolgd. Van beide onderzoeken is alleen een korte samenvatting opgenomen in het dossier. De aanvrager is van mening dat op basis van de daarin beschreven resultaten een ADI-waarde kan worden afgeleid voor het taxifoline-preparaat. In het dossier wordt ook verwezen naar een groot aantal onderzoeken in de mens. Daarbij werd taxifoline toegediend aan een groot aantal proefpersonen met zeer uiteenlopende aandoeningen. Volgens het dossier werden daarbij allerhande gunstige effecten waargenomen, en was er in geen enkel geval sprake van enige bijwerking. Volgens de ACFP is er voldoende onderzoek uitgevoerd om vast te stellen dat er geen risico bestaat voor consumenten bij het voorgestelde gebruik van taxifoline.

De commissie VNV is echter van mening dat de informatie in het dossier over het uitgevoerde proefdieronderzoek veel te summier is. Op basis van de beschikbare informatie betwijfelt de commissie of de opzet van het uitgevoerde onderzoek voldoet aan de gebruikelijke internationaal geaccepteerde standaarden. Ook is niet voldoende detailinformatie beschikbaar om de resultaten van deze onderzoeken te kunnen beoordelen. Deze gegevens zijn daarom ook niet bruikbaar om een ADI-waarde af te leiden voor taxifoline. Verder vindt de commissie de in het dossier genoemde uitkomsten van het onderzoek in de mens ongeloofwaardig.

Conclusie

De commissie VNV is het niet eens met de eindconclusie van de ACNFP dat dit taxifolinerijke extract veilig kan worden gebruikt als ingrediënt in de voeding, zoals voorgesteld in het dossier. Hoewel er geen concrete risico's van dit extract of van de stof taxifoline zijn geïdentificeerd, constateert de commissie VNV ernstige tekortkomingen in de onderbouwing van de veiligheid van het product. De commissie is daarom van mening dat een aanvullende beoordeling van het veiligheidsdossier door EFSA is vereist.

Referenties

Ame10 Response to the points made by the FSA regarding the application for the approval of a taxifolin extract as a novel food ingredient. Ametis JSC, November 19, 2010.

- Ame11 Response to the points made by the FSA regarding the application for the approval of a taxifolin extract as a novel food ingredient. Ametis JSC, March 14, 2011.
- 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.
- Veg09 Vega-Villa KR, Remsberg CM, Ohgami Y, Yáñez JA, Takemoto JK, Andrews PK, Davies NM. Stereospecific high-performance liquid chromatography of taxifolin, applications in pharmacokinetics, and determination in tu fu ling (*Rhizoma smilacis glabrae*) and apple (*Malus x domestica*). Biomed Chromatogr. 2009; 23(6):638-46.

Assessment

Introduction

This report describes a second assessment under European Regulation 258/97 (EG97) of the use as a novel food of a preparation consisting mainly of the substance known as taxifolin, or (2R,3R) trans-dihydroquercetin. The preparation is an extract from the wood of a particular species of larch (*Larix gmelinii*). The application was made by the Russian company Ametis JSG, and related to the use of this extract as novel ingredient in a wide range of food products, including food supplements. In the context of the initial assessment, the product was referred to as a class-2 novel food (class 2 being complex novel foods from non-genetically modified sources; EC97a).

The second assessment reported here was performed by the Novel Foods Unit of the Medicines Evaluation Board, in accordance with the European authorisation procedure. The Unit consulted the Committee on the Safety Assessment of Novel Foods (referred to below as 'the VNV Committee') regarding its assessment.

Initial assessment

The initial assessment of the application for market authorisation was conducted in the United Kingdom by the Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP). In the report on its initial assessment, the ACNFP concludes that taxifolin can safely be consumed in the manner described in the dossier. The ACNFP nevertheless stressed that the applicant would have to control the risk of contamination with mycotoxins by performing regular checks.

Findings of the VNV Committee

The VNV Committee objects to this taxifolin preparation being authorised for use as a novel food, because insufficient data are available to permit the assessment of its safety. The VNV Committee based its assessment on the information in the dossier, which is summarised in annex A, additional data submitted to the ACNFP by the applicant (Ame10 and Ame11), and the initial assessment by the ACNFP, which forms annex B.

Product specification. From the dossier and the initial assessment, it is apparent that the product is a fairly pure preparation of the substance taxifolin. The product specification includes maximum permitted values for the moisture content, for a small number of heavy metals, for DDT and its metabolites, and for ethanol and other solvents. At the request of the ACNFP, the applicant provided additional information about other substances that are found in the product in small quantities, namely other flavonoids and saponins. The ACNFP accepts the argument that these substances are present in many plant-based foods, and that their presence is not a cause for concern. Furthermore, little compositional variation was detected in the analysis of five product batches.

The VNV Committee makes no comment regarding the product specification.

Production process. The starting material for the production of taxifolin consists of stumps of larch trees, specifically the species *Larix gmelinii*. The production process consists of a number of relatively simple procedures, involving the use of ethanol and water. The ACNFP concludes that sufficient attention is paid to quality control. Taxifolin's stability in isolation has been investigated, but its stability as an ingredient in food products has not.

On the basis of the production process description, the VNV Committee does not foresee any particular safety issues.

Information about the source. The dossier refers to the previous use of arabinogalactan and medicinal preparations from other larch species. The relevance of such examples to the safety assessment of taxifolin is dubious, however.

Estimated intake. In the dossier, it is assumed that taxifolin will be used as an ingredient in numerous food products (drinks, cereal products, meat products, dairy products, chocolate and butter). The applicant is also seeking clearance to use taxifolin in food supplements and in foods for particular nutritional uses (mainly products for sports use). Food consumption data from the UK's NDNS database are then used to estimate the average intake liable to result from the proposed use of taxifolin in food products. Only the average intake by adult users was estimated (at approximately 65 mg per day, assuming that taxifolin is present in all the proposed product groups). The applicant does not use the information in the database to calculate the intake of a 'heavy consumer' of the relevant products, but assumes that double the average intake equates to the 97.5th intake percentile. Estimates of intake in other age groups are derived from the database figures for intake by adults, not from data on the actual intake by children and adolescents. The applicant compares the estimates against a postulated ADI (acceptable daily intake) value. The ACNFP highlights shortcomings in the applicant's intake estimates, but takes the view that these shortcomings are liable to lead to overestimation and that intake may be expected to be within a safe range.

The VNV Committee also sees shortcomings in the intake estimates, in particular the figures for heavy consumers and for the various age groups. On the other hand, the applicant's calculations are based on a number of conservative assumptions. The Committee does not accept the suggestion made in the dossier, that an ADI has been established for this product.

Previous use. The dossier and initial assessment consider the consumption of taxifolin-enriched foods outside the EU. The applicant claims that there are no known reports of adverse reactions. The ACNFP accepts that small amounts of taxifolin are present in existing foods (e.g. olive oil, red onions, citrus fruits and grapes).

The VNV Committee notes that the dossier contains a single reference to a much higher concentration of taxifolin in one tested apple of a sketchily defined variety (Veg09). Only a small proportion of the taxifolin detected apparently consisted of the (2R,3R) enantiomer. Hence, the publication provides insufficient evidence to support the assumption that there is likely to be a significant level of background taxifolin intake through ordinary food. Moreover, the Committee is aware of no other published data that confirm this assumption.

Nutritional information. The ACNFP points out that the applicant mainly provides information regarding the positive effects claimed for the product, which are not taken into account in the context of the novel food assessment process. The assessment of nutritional and health claims regarding foodstuffs requires a separate procedure.

The VNV Committee shares the ACNFP's view on this matter.

Microbiological information. A number of microbiological parameters are included in the product specification presented in the dossier. According to the ACNFP, the specification provides adequate assurance of the absence of pathogenic micro-organisms in the end

product. The ACNFP nevertheless indicates that the applicant should perform additional quality control tests to exclude the possibility that mycotoxins may be present, since it is feasible for such toxins to be produced by yeasts or fungi during the production process.

The VNV Committee makes no comment regarding this point.

Toxicological information. The dossier contains data from a number of animal studies, which involved the use of taxifolin from various sources. In response to questions posed by the ACNFP, the applicant specified which studies involved the use of the applicant's product (Ame10). Information was also provided regarding another taxifolin preparation made from larch wood, which was tested in a separate animal study. Finally, further details were supplied regarding the GLP standards that the relevant studies apparently followed. The dossier includes only a brief summary of each study. It is asserted by the applicant that the documented results provide a basis for the derivation of an ADI value for the taxifolin preparation. The dossier additionally refers to numerous studies with human subjects. In the studies, taxifolin was administered to a large number of subjects with a wide variety of conditions. According to the dossier, a broad range of positive effects were observed by the researchers, and not a single adverse effect was reported. According to the ACNFP, sufficient research has been conducted to conclude that the proposed use of taxifolin entails no risk to consumers.

However, the VNV Committee is of the opinion that the information in the dossier regarding the animal research is far too limited. Also, on the basis of the information that is available, the Committee doubts whether the research methods used would conform to common internationally accepted standards. Moreover, insufficient detail is provided to allow proper review of the research results. The data presented by the applicant do not therefore provide a sound basis for the derivation of an ADI value for taxifolin. In addition, the Committee regards the human research findings presented in the dossier as implausible.

Conclusion

The VNV Committee does not support the ACNFP's final conclusion that the taxifolin-rich extract may safely be used as a food ingredient, as proposed in the dossier. Although neither the particular extract nor taxifolin in general is known to present any material risk, the VNV Committee believes that there are serious shortcomings in the evidence presented regarding the safety of the product. The Committee is therefore of the opinion that additional assessment of the safety dossier by the EFSA is required

References

- Ame10 Response to the points made by the FSA regarding the application for the approval of a taxifolin extract as a novel food ingredient. Ametis JSC, November 19, 2010.
- Ame11 Response to the points made by the FSA regarding the application for the approval of a taxifolin extract as a novel food ingredient. Ametis JSC, March 14, 2011.
- 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.

EC97a 97/618/EC. Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament of the Council. Official Journal of the European Communities 1997; L253: 1-36.

Veg09 Vega-Villa KR, Remsberg CM, Ohgami Y, Yáñez JA, Takemoto JK, Andrews PK, Davies NM. Stereospecific high-performance liquid chromatography of taxifolin, applications in pharmacokinetics, and determination in tu fu ling (*Rhizoma smilacis glabrae*) and apple (*Malus x domestica*). Biomed Chromatogr. 2009; 23(6):638-46.

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
- 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, Zeist
toxicologist, toxicologic pathologist; TNO, Zeist

Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, CBG/ Novel Foods Unit, MEB

- Dr. C.M.A. van Rossum, *beoordelaar voedselveiligheid / scientific assessor food safety*
- Dr. ir. 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