

October 2004

codex alimentarius commission



FOOD AND AGRICULTURE
ORGANIZATION
OF THE UNITED NATIONS

WORLD
HEALTH
ORGANIZATION



JOINT OFFICE: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Agenda Item 6(b)

CX/RVDF 04/15/4A-Add.1
Original Language Only

JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME

CODEX COMMITTEE ON RESIDUES OF VETERINARY DRUGS IN FOODS

Fifteenth Session

Washington, DC (metro area), (United States of America), 26- 29 October 2004

PROPOSED DRAFT MAXIMUM RESIDUE LIMITS FOR VETERINARY DRUGS

Additional comments submitted by Australia, European Community and Malaysia in response to CL 2004/17-RVDF.

AUSTRALIA

Lipid Soluble Residues of Veterinary Drugs with MRLs in Milk

The question of the expression of MRLs in milk has always been surrounded by controversy, especially for chemicals that are lipophilic. Should the MRLs be on a whole-milk basis, or should they be on a milk-fat basis? Frequently the octanol/water partition coefficients are used to classify a chemical, but there are always those chemicals that are neither lipophilic nor hydrophilic.

The expression of an MRL becomes critical when concentration of the residues can occur through processing in such commodities as cheese, butter and ice cream. The exposure does not change, but the measuring against an MRL does for a lipophilic chemical.

The macrocyclic lactones enable some of the complexities to be identified. The following table illustrates the log K_{ow} against the concentration factor for them, based on data held by the Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA).

CHEMICAL	Log K_{ow}	Ratio of residue in milk fat:whole milk
Ivermectin	3.2	25
Doramectin	4.4	30
Abamectin	4.5	~15
Moxidectin	4.8	14
Eprinomectin	5.4	14

There are obviously other factors that affect the partitioning of chemicals in milk, otherwise all of the above macrocyclic lactones would have a ratio around 25-30, as they all except ivermectin could be considered lipophilic, by the FAO definition, as their log K_{ow} s are greater than 4.

The expression of MRLs in milk for veterinary drug residues could be handled in such a way as to state MRLs on both a whole-milk and a milk-fat basis, where there is any concentration of the residues in the fat. This would take account of any differences in the ratio of whole milk residues to milk fat residues when converting from milk to butter fat using the standard factor of 25. It is believed that JMPR considered this proposal in recent times also. This would mean that milk residues data submitted for consideration should include data that demonstrates the partitioning of a chemical between the skim milk and the milk fat.

Australia encourages JECFA to consult with the JMPR on this issue, as well, and implement a system of listing milk MRLs on both a whole milk and a milk fat basis.

Statistical Methods for the Estimation of MRLs

Australia supports a statistical approach to setting of MRLs as described by JECFA in JECFA/62/SR. Recent examples of this include the milk residue considerations of cefuroxime, as it detailed the confidence that JECFA had in its proposed MRLs. The openness of such detail of the basis for the MRL proposals can only be an advantage in the JECFA process, and should be helpful to the CCRVDF when considering recommendations from the JECFA.

Australia also supports and encourages the publication of the statistical tool and peer review of the proposed JECFA approach. This would also allow the testing and validation of the tool and give greater confidence in the methods used.

EUROPEAN COMMUNITY (Comments in English, Spanish and French)

English

The European Community would like to present the following comments to the recommendation on maximum residue limits for veterinary drugs arising from the 60th and 62nd meetings of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives. It should be pointed out that the detailed reports from the 62nd meeting were not available for a final opinion regarding the substances considered at that meeting.

These comments relate to positions for draft MRLs for the following substances:

- Neomycin for bovine tissues and milk (at step 6),
- Imidocarb for bovine tissues and milk (at step 3),
- Dicyclanil for ovine tissues (at step 6),
- Trichlorfon/metrofonate (step 6)
- Carbadox for porcine tissues (withdrawn),
- Cerfuroxime for bovine milk (step 5 – withdrawn)
- Flumequine for bovine, ovine, porcine, chicken, trout and shrimp tissues (at step 6 and 3)
- Lincomycin for cattle tissues (no proposal from JECFA)
- Pirlimycin for bovine tissues and milk (step 3)
- Cypermethrin and alphacypermethrin for bovine and ovine tissues and bovine milk (at step 3)
- Doramectin for bovine milk (at step 3)
- Phoxim for caprine tissues (at step 6)
- Melengestrol acetate for bovine tissues (at step 6)
- Ractopamine for bovine and porcine tissues (at step 3)
- Cyhalothrin for bovine, ovine and porcine tissues and bovine milk provided that a validated analytical method is available.

The maximum residue limits proposed for **neomycin, imidocarb, dicyclanil, flumequine, pirlimycin, cyhalothrin, cypermethrin, alphacypermethrin** and **phoxim** provide for appropriate protection of consumer safety and are therefore acceptable.

The proposals to withdraw the previous draft maximum residue limits for **carbadox** and **cefuroxime** are supported. Likewise, there was no proposal for new maximum residue limits from JECFA for **lincomycin** and the conclusions are supported.

The proposed maximum residue limits for the following substances can not be supported due reasons provided for each substance:

- **Trichlorfon/Metrifonate:** The European Community cannot accept the adoption of maximum residue limits for this substance, due to clear evidence of mutagenicity both *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, there is evidence, which JECFA has accepted, that it is a germ cell aneugen *in vivo*. There is no evidence of a NOEL for these effects and no new information suggesting that these data are not valid. There are a number of other reasons against the proposed Acceptable Daily Intake (ADI) and marker residue for trichlorfon/metrofonate:
 - The derivation of a No (Low) Effect Level (N(L)OEL) of 0.2 mg trichlorfon/kg bodyweight in human patients from a small increase of acetylcholine esterase inhibition after the reduction of the dose from 0.5 mg/kg to 0.2 mg/kg is not based on sound scientific considerations. It is inappropriate to base an ADI on a LOEL from clinical trial data involving a diseased sub-set of an aged sub-group of the human population.
 - There is no clear overall NOEL for developmental toxicity due to effects on brain hypoplasia in pigs. There is evidence that such effects may be due to effects on DNA that are unclear and for which no NOEL is evident.
 - There is evidence of delayed neurotoxicity, albeit at high doses in humans and primates. Such effects are generally regarded as non-threshold effects.
 - The major active metabolite of trichlorfon is dichlorvos. No ADI for this substance has been proposed.
 - The marker residue identified by JECFA was the parent substance. Assessment of data on the pharmacokinetics of trichlorfon suggests that the parent substance has a short half-life of only 1 to 2 hours, indicating that it would be unsuitable as a marker residue.
- **Doramectin:** The proposed ADI and maximum residue limits for bovine milk could in principle be acceptable. The European Community, however, shares the concerns raised by JECFA that the resulting long discard periods of 10 to 20 days may not be complied with in practice, leading to concerns about consumer safety. The proposal for establish maximum residue limits for bovine milk are therefore not supported.
- **Melengestrol acetate and ractopamine:** The substances were evaluated by JECFA for use as growth promoters. Such use of hormones with estrogenic, androgenic or gestagenic action and beta agonists are prohibited in the European Union.

Concerning melengestrol acetate, the concerns are that by excess intake of hormone residues and their metabolites, endocrine, developmental, immunological, neurobiological, immunotoxic, genotoxic and carcinogenic effects could be envisaged, in particular for susceptible risk groups. The European Community can therefore not support the adoption of the proposal for maximum residue limits for this substance.

Ractopamine is a beta-agonist. It has been evaluated earlier by JECFA in 1993. In the publicly available report it was noted that:

- (a) *some β -adrenoceptor agonists were carcinogenic;*
- (b) *no long-term studies had been conducted in rodents; and*
- (c) *there were no data relating to the long-term exposure of humans to ractopamine.*

JECFA therefore requested additional data to assess the safety of ractopamine in the areas of genotoxicity, pharmacology and long-term effects on human beings. In particular data was requested on in vivo genotoxicity, sufficient data to determine the most sensitive indicator for the establishment of a pharmacological NOEL and a survey of all non-therapeutic effects that follow long-term β -adrenoceptor agonist use in humans, to assist in the prediction of the consequences of the long-term intake of residues of ractopamine by consumers of animal meat. JECFA concluded “*that depending on the results of the above investigations, it may be necessary to perform other studies to explore further the potential carcinogenicity of ractopamine*”.

Given that the detailed report from the 62nd JECFA meeting is not yet available, it is impossible to verify whether these issues have been sufficiently addressed in the recent JECFA evaluation and therefore to form a final opinion on the safety of the substance. The European Community can therefore not support the proposal for maximum residue limits for this substance.

Español

La Comunidad Europea desearía presentar las siguientes observaciones con respecto a las recomendaciones sobre límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios resultantes de la 60^a y la 62^a reunión del Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Debe señalarse que los informes detallados de la 62^a reunión no estaban disponibles para poder emitir un dictamen definitivo con respecto a las sustancias analizadas en esa reunión.

Las presentes observaciones se refieren a la posición de la Comunidad Europea con respecto al proyecto de límites máximos de residuos (LMR) para las siguientes sustancias:

- Neomicina para tejidos y leche de bovinos (en el trámite 6)
- Imidocarbo para tejidos y leche de bovinos (en el trámite 3)
- Diciclanil para tejidos de ovinos (en el trámite 6)
- Triclorfón/Metrifonato (trámite 6)
- Carbadox para tejidos de porcinos (retirado)
- Cefuroxima para la leche de bovinos (trámite 5; retirado)
- Flumequina para tejidos de bovinos, ovinos, porcinos, pollo, trucha y gambas (en los trámites 6 y 3)
- Lincomicina para tejidos de vacuno (no hay propuesta del JECFA)
- Pirlimicina para tejidos y leche de bovinos (trámite 3)
- Cipermetrín y alfa-cipermetrín para tejidos de bovinos y ovinos y para leche de bovinos (en el trámite 3)
- Doramectina para leche de bovinos (en el trámite 3)
- Foxima para tejidos de caprinos (en el trámite 6)
- Acetato de melengestrol para tejidos de bovinos (en el trámite 6)
- Ractopamina para tejidos de bovinos y porcinos (en el trámite 3)
- Cihalotrín para tejidos de bovinos, ovinos y porcinos y para leche de bovinos, a condición de que se disponga de un método analítico validado.

Los límites máximos de residuos propuestos para las sustancias **neomicina, imidocarbo, diciclanil, flumequina, pirlimicina, cihalotrín, cipermetrín, alfa-cipermetrín y foxima** ofrecen una protección adecuada de la seguridad de los consumidores y son, por lo tanto, aceptables.

Se apoyan las propuestas de retirar los anteriores proyectos de límites máximos de residuos para el **carbadox** y la **cefuroxima**. El JECFA tampoco propuso nuevos límites máximos de residuos para **lincomicina**; a este respecto, se apoyan sus conclusiones.

No pueden aceptarse los límites máximos de residuos propuestos para las siguientes sustancias, por las razones que se exponen respecto a cada una de ellas.

- **Triclorfón/Metrifonato:** La Comunidad Europea no puede apoyar la adopción de límites máximos de residuos para esta sustancia, debido a que existen pruebas claras de su mutagenicidad tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, existen pruebas, aceptadas por el JECFA, de que es un agente aneugénico de la célula germinativa *in vivo*. No existen pruebas de un nivel sin efectos observados (NOEL) para estas sustancias, ni información nueva que reste validez a estos datos. Pero hay también otras razones contra la ingesta diaria admisible (IDA) y el residuo marcador propuestos para el triclorfón/metrifonato:
- La determinación de un nivel sin efectos observados (NOEL) o con efectos mínimos observados (LOEL) de 0,2 mg de triclorfón/metrifonato/kg de peso corporal en pacientes humanos a partir de un ligero incremento de la inhibición de la acetilcolina esterasa tras reducir la dosis de 0,5 mg/kg a 0,2 mg/kg no tiene un fundamento científico sólido. Es impropio basar una IDA en un LOEL a partir de datos de ensayos clínicos relacionados con un subconjunto enfermo de un subgrupo de población humana de edad avanzada.
 - *No existe un NOEL global establecido con claridad en relación con la toxicidad para el desarrollo debida a efectos sobre la hipoplasia cerebral en cerdos. Hay pruebas de que esos efectos pueden deberse a una acción sobre el ADN que no está clara y para la que no existe un NOEL que sea evidente.*
 - *Existen pruebas de neurotoxicidad retardada en humanos y primates, si bien a dosis altas. Estos efectos suelen considerarse estocásticos.*
 - *El principal metabolito activo del triclorfón es el diclorovós, sustancia para la cual no se ha propuesto ninguna IDA.*
 - El residuo marcador identificado por el JECFA era la sustancia madre. La evaluación de los datos sobre la farmacocinética del triclorfón sugieren que la sustancia madre tiene una semivida breve, de sólo una a dos horas, lo que significa que no valdría como residuo marcador.
- **Doramectina:** La IDA y los límites máximos de residuos propuestos para la leche de bovinos podrían, en principio, aceptarse. Sin embargo, a la Comunidad Europea le preocupa, como al JECFA, el hecho de que los largos periodos resultantes en los que se debe desechar la leche, que van de diez a veinte días, no podrán respetarse en la práctica, lo cual puede afectar a la seguridad de los consumidores. No se apoya, por tanto, la propuesta de establecer límites máximos de residuos para la leche de bovinos.
- **Acetato de melengestrol y ractopamina:** El JECFA evaluó estas sustancias para su uso como promotores del crecimiento. El uso de hormonas de acción estrogénica, androgénica o gestagénica y de β -agonistas está prohibido en la Unión Europea.

En cuanto al acetato de melengestrol, lo que preocupa es que, con una ingesta excesiva de residuos de hormonas y sus metabolitos, podrían darse efectos endocrinos, congénitos, inmunológicos, neurobiológicos, inmunotóxicos, genotóxicos y cancerígenos, sobre todo en grupos de riesgo vulnerables. La Comunidad Europea no puede, por tanto, apoyar la adopción de la propuesta de límites máximos de residuos para esta sustancia.

La ractopamina es un β -agonista, que el JECFA evaluó ya en 1993. En el informe publicado se indicaba lo siguiente:

- a) *algunos agonistas de los receptores adrenérgicos β son cancerígenos;*
- b) *no se han efectuado estudios a largo plazo sobre roedores; y*
- c) *no se tienen datos referidos a la exposición prolongada de los humanos a la ractopamina.*

En consecuencia, el JECFA pidió datos adicionales para evaluar la seguridad de la ractopamina en cuanto a genotoxicidad, farmacología y efectos a largo plazo sobre los seres humanos. En particular, solicitó datos sobre genotoxicidad *in vivo*, así como información suficiente para poder determinar el indicador más sensible para el establecimiento de un NOEL farmacológico y, finalmente, un estudio de todos los efectos no terapéuticos que se derivan de un uso prolongado de agonistas de los receptores adrenérgicos β en los humanos, para, con ayuda de todos esos datos, poder predecir las consecuencias de una ingesta prolongada de residuos de ractopamina por los consumidores de carne. El JECFA concluía que, en función de los resultados de las investigaciones mencionadas, quizá fuera necesario realizar otros estudios para ahondar en los posibles efectos cancerígenos de la ractopamina.

Puesto que aún no está disponible el informe detallado de la 62ª reunión del JECFA, es imposible verificar si estas cuestiones se han tratado con la suficiente atención en la reciente evaluación del JECFA y, por lo tanto, tampoco se puede emitir un dictamen definitivo sobre la seguridad de esta sustancia. Así pues, la Comunidad Europea no puede apoyar la propuesta de límites máximos de residuos para la ractopamina.

Français

La Communauté européenne souhaite présenter les commentaires suivants concernant la recommandation relative aux limites maximales de résidus applicables aux médicaments vétérinaires, telles qu'elles ressortent des 60^{ème} et 62^{ème} sessions du comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires. Il convient de souligner que les rapports détaillés de la 62^{ème} session n'étaient pas disponibles pour pouvoir émettre un avis final sur les substances examinées lors de cette réunion.

Les présentes observations portent sur les positions prises au sujet des propositions de LMR concernant les substances suivantes:

- Néomycine pour les tissus et le lait de bovins (à l'étape 6),
- Imidocarbe pour les tissus et le lait de bovins (à l'étape 3),
- Dicyclanile pour les tissus d'ovins (à l'étape 6),
- Trichlorfon/métrifonate (à l'étape 6),
- Carbadox pour les tissus de porcins (retiré),
- Céfuroxime pour le lait de bovins (à l'étape 5 – retiré),
- Fluméquine pour les tissus de bovins, d'ovins, de porcins, de poulets, de truites et de crevettes (à l'étape 6 et 3),
- Lincomycine pour les tissus du bétail (pas de proposition du CMEAA),
- Pirlimycine pour les tissus et le lait de bovins (à l'étape 3),
- Cyperméthrine et alpha-cyperméthrine pour les tissus et le lait de bovins et d'ovins (à l'étape 3),
- Doramectine pour le lait de bovins (à l'étape 3),
- Phoxime pour les tissus de caprins (à l'étape 6),
- Acétate de mélangestrol pour les tissus de bovins (à l'étape 6),
- Ractopamine pour les tissus de bovins et de porcins (à l'étape 3),
- Cyhalothrine pour les tissus de bovins, d'ovins et de porcins et le lait de bovins à condition de disposer d'une méthode analytique dûment validée.

Les limites maximales de résidus proposées pour **néomycine, imidocarbe, dicyclanile, fluméquine, pirlimycine, cyhalothrine, cyperméthrine, alphacyperméthrine** et **phoxime** ne compromettent pas la sécurité du consommateur et sont donc acceptables.

Les propositions de retirer les projets de limites maximales de résidus pour **carbadox** et **céfuroxime** sont acceptées. De même, le CMEAA n'a pas présenté de proposition pour de nouvelles limites maximales de résidus pour la **lincomycine** et les conclusions sont soutenues.

Les limites maximales de résidus proposées pour les substances suivantes ne peuvent être défendues pour les motifs indiqués pour chacune des substances:

- **Trichlorfon/Métrifonate:** la Communauté européenne ne peut pas accepter l'adoption de limites maximales de résidus pour cette substance en raison de la preuve formelle de sa mutagénicité tant *in vitro* et *in vivo*. En outre, il existe des preuves, reconnues par le CMEAA, qu'il s'agit d'une cellule germinale aneugène *in vivo*. Il n'y a pas de preuve d'un niveau d'effet non observé pour ces substances, ni d'information nouvelle suggérant la non validité de ces données. Mais il existe bien d'autres raisons contre la dose journalière admissible (DJA) proposée et le résidu marqueur pour trichlorfon/métrifonate:

- Le calcul du niveau d'effet non observé ou du niveau minimal d'effet observé de 0,2 mg de trichlorfon par kilogramme de poids corporel chez les humains à partir d'une faible augmentation de l'inhibition d'estérase acétylcholine après la réduction de la dose de 0,5 mg/kg à 0,2 mg/kg ne se fonde pas sur des considérations scientifiques solides. Il est inapproprié d'établir une DJA sur un niveau minimal d'effet observé à partir de données d'essais cliniques impliquant un sous-ensemble malade d'un sous-groupe âgé de la population humaine.
 - Il n'existe pas de niveau d'effet nul global et clairement établi quant à la toxicité sur le développement due aux effets sur l'hypoplasie cérébrale chez les porcs. Il existe des preuves que ces effets peuvent être dus aux effets sur l'ADN qui ne sont pas clairs et pour lesquels aucun niveau d'effet nul n'est évident.
 - Il existe des preuves d'une neurotoxicité différée à doses élevées chez les humains et les primates. Ces effets sont généralement considérés comme des effets dépourvus de seuil.
 - Le principal métabolite actif du trichlorfon est le dichlorvos, substance pour laquelle aucune DJA n'a été proposée.
 - Le résidu marqueur identifié par le CMEAA était la substance mère. L'évaluation des données sur la pharmacocinétique de trichlorfon laisse penser que la substance mère a une demi-vie courte de une à deux heures seulement, ce qui signifie qu'elle serait inappropriée comme résidu marqueur.
- **Doramectine:** la DJA et les limites maximales de résidus proposées pour le lait de bovins pourraient en principe être acceptables. La Communauté européenne partage cependant l'inquiétude du CMEAA que les longues périodes de rejet qui s'ensuivent, de dix à vingt jours, peuvent ne pas être respectées dans la pratique, ce qui fait naître des inquiétudes quant à la sécurité des consommateurs. La proposition visant à établir des limites maximales de résidus pour le lait de bovins n'est donc pas soutenue.
- **Acétate de mélangestrol et ractopamine:** le CMEAA a évalué ces substances pour leur utilisation comme facteurs de croissance. Cette utilisation d'hormones à action oestrogène, androgène ou gestagène et de substances β -agonistes est interdite dans l'Union européenne.

Pour ce qui est d'acétate de mélangestrol, il existe des inquiétudes quant au fait qu'une absorption excessive de résidus d'hormones et de leurs métabolites pourrait entraîner des effets endocriniens, génétiques, immunologiques, neurobiologiques, immunotoxiques, génotoxiques et cancérigènes, en particulier pour les divers groupes à risques vulnérables. La Communauté européenne ne peut donc pas soutenir l'adoption de la proposition visant à établir des limites maximales de résidus pour cette substance.

La ractopamine est une substance β -agoniste. Dès 1993, elle a fait l'objet d'une évaluation par le CMEAA. Le rapport public indiquait que:

(a) *certaines agonistes beta-adrénergiques sont cancérigènes;*

(b) *aucune étude à long terme n'a été menée chez les rongeurs; et*

(c) *il n'existe pas de données relatives à l'exposition prolongée des humains à la ractopamine.*

Le CMEAA a donc demandé des données supplémentaires afin d'évaluer la sécurité de la ractopamine quant à la génotoxicité, à la pharmacologie et aux effets à long terme sur les êtres humains. On a en particulier demandé des données sur la génotoxicité in vivo, des données suffisantes pour déterminer l'indicateur le plus sensible afin d'établir un niveau pharmacologique d'effet non observé et réaliser une étude de tous les effets non thérapeutiques qui font suite à l'utilisation prolongée d'agonistes beta-adrénergiques chez les humains afin d'aider à prévoir les conséquences de l'absorption prolongée de résidus de ractopamine par les consommateurs de viande animale. Le CMEAA a conclu que, en fonction des résultats des recherches précitées, il peut s'avérer nécessaire de mener d'autres études afin d'explorer plus avant la cancérogénicité de la ractopamine.

Étant donné que le rapport détaillé de la 62^{ème} réunion du CMEAA n'est pas encore disponible, il est impossible de vérifier si ces questions ont été suffisamment traitées dans l'évaluation récente du CMEAA et donc de se forger un avis définitif sur la sécurité de cette substance. La Communauté européenne ne peut donc pas soutenir la proposition visant à fixer des limites maximales de résidus pour cette substance.

MALAYSIA

MRL for the antimicrobial agent Neomycin-

The 60th JECFA meeting recommended that the MRL for the antimicrobial agent Neomycin in milk to be 15000 µg/kg which is about 3 folds increased when compared to the current MRL of 500 µg/kg.

On this point, Malaysia would like to seek clarification on the reason on JECFA's recommendation for the increase in MRL for Neomycin in milk, whereas for the other tissues of liver and kidney, their MRLs are reduced to 500 and 10,000 µg/kg respectively, while the MRL in muscle and fat is maintained at 500 µg/kg.