

COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



Organisation des Nations Unies
pour l'alimentation
et l'agriculture



Organisation
mondiale de la Santé

F

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie - Tél: (+39) 06 57051 - Courrier électronique: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

CL 2026/10-RVDF
Janvier 2026

- AUX:** Points de contact du Codex
Points de contact d'organisations internationales ayant le statut d'observateur auprès du Codex
- DU:** Secrétariat, Commission du Codex Alimentarius,
Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires
- OBJET:** **Demande d'observations à l'étape 6 sur les limites maximales de résidus pour les médicaments vétérinaires dans les aliments:**
LMR pour la dicyclohexylamine (DCH) de fumagilline dans les poissons (filets) et le miel
- DATE LIMITE:** 28 février 2026

GÉNÉRALITÉS

LMR pour la dicyclohexylamine (DCH) de fumagilline dans les poissons (filets) et le miel

Discussions menées lors de la 98^e réunion du JECFA

1. La 98^e réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA, 2024) faisait partie d'un ensemble de réunions similaires organisées expressément pour examiner les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Le Comité avait pour tâches d'élaborer plus avant les principes d'évaluation de la sécurité sanitaire des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, d'établir des doses journalières admissibles (DJA) et des doses de référence aiguë (DrfA), de recommander des limites maximales de résidus (LMR) pour ces résidus lorsque les médicaments considérés sont administrés à des animaux producteurs d'aliments conformément aux bonnes pratiques vétérinaires (BPV), d'évaluer la sécurité sanitaire des résidus de certains médicaments vétérinaires, et de répondre aux demandes spécifiques émanant du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF).¹
2. La 98^e réunion du JECFA a évalué la sécurité sanitaire de deux médicaments vétérinaires: le clopidol et la dicyclohexylamine de fumagilline (DCH).
3. Le rapport de cette réunion a été publié dans la Série de rapports techniques de l'OMS (SRT 1055). Les monographies de toxicologie contenant des résumés des données examinées par la 98^e réunion du JECFA pour l'établissement de DJA seront publiées dans la Série Additifs alimentaires de l'OMS n° 89. Les monographies sur les résidus contenant des résumés des données examinées par la 98^e réunion du JECFA pour la recommandation de LMR seront publiées dans les Monographies FAO JECFA n° 33. Le rapport de synthèse² de la 98^e réunion du JECFA est d'ores et déjà disponible sur les sites internet de la FAO et de l'OMS. Le rapport complet³ de cette réunion est disponible sur le site internet de l'OMS.

Discussions menées lors de la vingt-septième session du CCRVDF

4. La 27^e session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF, 2024) a examiné les LMR pour la DCH de fumagilline. Elle a ainsi permis de longues discussions sur la pertinence de l'utilisation de la DCH en tant que résidu marqueur pour la fumagilline dans les produits précédemment cités, qui sont résumées ci-après. L'intégralité des discussions est disponible dans le rapport⁴ de la session.
5. Plusieurs pays membres et organisations ont exprimé de fortes inquiétudes quant à l'utilisation de la DCH en tant que résidu marqueur dans le miel. La DCH ne constitue pas un marqueur réservé à la fumagilline. Elle peut provenir de sources environnementales et industrielles, ce qui complique le respect de la conformité réglementaire et peut éventuellement conduire à une mauvaise interprétation de l'utilisation de la fumagilline

¹ Les documents du JECFA tels que les rapports ou encore les monographies sont disponibles sur les sites internet de la FAO et de l'OMS aux adresses suivantes:

- FAO: <https://www.fao.org/food-safety/scientific-advice/jecfa/en/>
- Site internet de l'OMS: [https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa))
<https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/03c7c879-e048-4452-833a-28ae6a13fb3e/content>
- ³ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095533>
- ⁴ [REP24/RVDF27](#), par. 39-49, 53

dans les produits alimentaires. Le caractère approprié de la DCH en tant que marqueur a aussi été remis en question dans le cadre d'une future utilisation d'autres sels de fumagilline. En outre, l'absence de données exhaustives sur la toxicologie, le métabolisme et la déplétion des résidus a fait naître des incertitudes concernant l'évaluation de la sécurité sanitaire, amenant certains membres à s'abstenir de soutenir les LMR proposées jusqu'à ce que des données régionales supplémentaires et un examen des monographies du JECFA soient mis à disposition.

6. Le CCRVDF s'est penché sur plusieurs propositions afin de relever les défis liés au choix des marqueurs, à l'évaluation des risques et à l'établissement de LMR relatives à la DCH de fumagilline.
7. Pour le miel, étant donné que la fumagilline ne constitue pas un marqueur stable, la DCH a été proposée comme seul marqueur viable, compte tenu du fait que les résidus issus de bonnes pratiques vétérinaires resteraient inférieurs aux LMR, et que les sources environnementales ne causeraient vraisemblablement pas d'excès. D'autres suggestions incluaient l'ajout d'une note pour clarifier le caractère non unique de la DCH, et l'utilisation de la fumagilline elle-même en tant que marqueur avec une LMR fixée au double de la limite de quantification, conformément aux décisions précédentes du Comité et à la faveur de recherches menées au Canada.
8. Pour le poisson, il a été proposé d'avancer la LMR reposant sur la relation équimolaire entre la fumagilline et la DCH, permettant ainsi un rétrocalcul justifié sur le plan scientifique et fondé sur la dose journalière admissible. Ce calcul a démontré que les niveaux potentiels de DCH dans le poisson seraient nettement inférieurs à tout seuil de risque, ce qui garantirait une limite de résidus prudente et protectrice.
9. Ces propositions n'ont pas reçu le soutien nécessaire, principalement en raison de l'insuffisance des données de suivi pour évaluer l'impact des sources environnementales de DCH, ce qui pourrait causer des difficultés d'ordre réglementaire en cas de dépassement des LMR. En outre, le passé a montré que le simple ajout d'une note sur le caractère non unique de la DCH s'avérait inefficace pour régler les problèmes commerciaux ou empêcher le rejet de produits conformes. Par ailleurs, l'instabilité de la fumagilline dans le miel ne permet pas d'envisager cette dernière comme un résidu marqueur adapté. En parallèle, des preuves supplémentaires ont été requises pour justifier le fait que la cinétique de la déplétion des résidus de la fumagilline serait identique à celle de la DCH. Des questions restées sans réponse concernant la toxicologie du composé et l'évaluation des résidus ont accentué la nécessité de poursuivre les études. En outre, il a été constaté que, pour de nombreux composés, des marqueurs étaient utilisés même lorsque aucun résidu n'est attendu, et que des LMR avaient été établies sans que la présence d'un marqueur soit nécessaire, ce qui a soulevé de nouvelles interrogations sur le choix de la DCH plutôt que la fumagilline – bien qu'il ne s'agisse pas d'un marqueur unique – en tant que marqueur de remplacement dans ce cas.
10. Le Secrétariat du JECFA à la FAO a expliqué les raisons sous-tendant les recommandations du JECFA malgré le peu d'informations disponibles (tel que décrit aussi dans le rapport de la 98^e réunion du JECFA, les monographies et le CRD08), comme suit:
 - Des options limitées s'offraient au JECFA, car la fumagilline n'est pas un marqueur stable dans le miel. Par conséquent, le JECFA a recommandé la DCH en tant que résidu marqueur dans le miel. Le JECFA a examiné des informations sur des sources potentielles de contamination environnementale, mais il n'a pas pu déterminer la quantité qui serait transférée dans le miel.
 - Il a été supposé que, si le composé était utilisé conformément aux bonnes pratiques vétérinaires (BPV), les résidus seraient inférieurs à la LMR proposée. Il a aussi été observé que le CCRVDF pourrait envisager différentes décisions de gestion des risques, par exemple, en choisissant d'autres résidus marqueurs pour le suivi.
 - La 26^e session du CCRVDF a demandé que le JECFA évalue de manière spécifique la DCH de fumagilline plutôt qu'un autre sel et que, à la connaissance du JECFA, la fumagilline soit uniquement utilisée sous cette forme particulière de sel.
 - D'autres données sont requises pour répondre aux observations et aux préoccupations des membres.
11. Le Secrétariat du JECFA à l'OMS a apporté les éclaircissements suivants en réponse aux observations concernant les lacunes en matière de données toxicologiques pour l'évaluation de la DCH de fumagilline:
 - Le dossier toxicologique soumis pour la DCH de fumagilline n'était pas complet. Cependant, grâce à l'arbre décisionnel d'analyse des risques, le JECFA a su tirer des conclusions sur les niveaux acceptables de résidus de fumagilline et de DCH découlant d'une utilisation en tant que médicament vétérinaire.
 - Des études subchroniques chez les rats ont été mises à disposition pour la DCH de fumagilline et la DCH. Bien que le JECFA se soit trouvé dans l'incapacité d'évaluer de manière définitive les dangers cancérigènes

à partir des données disponibles, sur la base de l'absence de génotoxicité de la DCH de fumagilline ou de la DCH dans des études fiables et de l'absence de modifications préneoplasiques après leur administration subchronique, le JECFA a pu conclure au risque probable de carcinogénicité en cas d'exposition aux résidus de l'une ou de l'autre des deux fractions. Cette approche ressemble à l'approche proposée par plusieurs organes d'évaluation des risques, comme le United Kingdom Committee on Carcinogenicity¹² et l'Organisation de coopération et de développement économiques.

- Concernant les analyses de toxicité reproductive, seules des études de toxicité sur le développement étaient disponibles pour la DCH de fumagilline, mais une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction était disponible pour la DCH. Des informations sur la toxicité (ou l'absence de toxicité) sur les organes reproducteurs étaient disponibles pour les deux composés dans des études menées pendant 90 jours. Par conséquent, au travers d'une approche semblable à celle utilisée pour évaluer le risque de carcinogénicité, le JECFA a conclu que, même si aucune conclusion définitive sur le danger n'a pu être établie, il était possible d'évaluer le risque probable de toxicité pour la reproduction à partir de l'exposition aux résidus de fumagilline et de DCH.
 - Aucune étude de toxicité chronique n'était disponible, mais l'utilisation d'un facteur d'incertitude supplémentaire (généralement 3) au point de départ d'une étude de 90 jours pour pallier cette absence de données serait monnaie courante.
 - Des essais cliniques subaigus (2-4 semaines avec suivi) chez les sujets humains étaient également disponibles pour la fumagilline. Par conséquent, le JECFA a estimé que, dans l'ensemble, l'application d'un facteur de sécurité égal à 5 couvrirait les incertitudes associées à l'absence de certaines études, y compris chez les chiens.
12. Compte tenu des questions et des préoccupations exprimées par les membres, la présidence a indiqué que les principes d'analyse des risques appliqués par le CCRVDF autorisaient la soumission de formulaires de notification de réserves jusqu'à un mois suivant la fin de la session. Le formulaire de notification de réserves sert à soumettre des questions ou des préoccupations, y compris des données et des informations, sur le processus d'évaluation des risques qui a conduit à l'établissement de la LMR, pour examen par le JECFA. Cela améliorerait aussi la communication entre le CCRVDF et le JECFA.
13. Les États-Unis d'Amérique et le Canada ont donc diffusé un formulaire de notification de réserves, accompagnant la présente lettre circulaire à titre informatif (annexe III).

DEMANDE D'OBSERVATIONS

14. Les membres et observateurs du Codex souhaitant développer ou compléter les observations et questions présentées dans le formulaire de notification de réserves fourni par le Canada et les États-Unis d'Amérique, ou apporter des observations ou des questions supplémentaires en lien avec d'autres questions spécifiques devraient le faire tout en exposant une justification pertinente accompagnée de données ou d'informations applicables le cas échéant, et dans la mesure du possible, la confirmation des dates de disponibilités des données.
15. Si cela s'avère approprié, les membres du Codex peuvent étayer leurs questions en soumettant des formulaires de notification de réserves conformément au modèle fourni à l'annexe B de la section «Principes d'analyse des risques appliqués par le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments» du *Manuel de procédure de la Commission du Codex Alimentarius*, et reproduit à l'annexe II pour plus de facilité.
16. La soumission des formulaires de notification de réserves accompagnant les questions supplémentaires (autres questions non identifiées dans le formulaire de notification de réserves du Canada et des États-Unis d'Amérique) facilitera l'examen de ce point par le CCRVDF, notamment en définissant la demande d'évaluation des risques par le JECFA, l'établissement des priorités pour réévaluation par le JECFA dans le cadre du point 10 de l'ordre du jour, ainsi que l'examen ultérieur des LMR par le JECFA à sa prochaine réunion.

ORIENTATIONS CONCERNANT LA PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS

17. Les observations devraient être présentées dans le système OCS, par l'intermédiaire des Points de contact des membres et observateurs du Codex.
18. Les Points de contact des membres et observateurs du Codex peuvent accéder au système OCS et au document ouvert aux observations en sélectionnant «Entrer» dans la page «Mes révisions», disponible après avoir accédé au système.
19. Les Points de contact des membres et des organisations ayant le statut d'observateur du Codex doivent fournir des propositions de changements et des observations/justifications sur un paragraphe spécifique (dans les catégories : rédactionnels, de fond, techniques et traduction) et/ou au niveau du document (observations

générales ou observations récapitulatives). Des conseils supplémentaires sur les catégories et les types d'observations de l'OCS se trouvent dans la rubrique [OCS Foire aux questions](#).

20. Des directives supplémentaires sur le système OCS, notamment le Manuel de l'utilisateur et le Petit guide, sont disponibles sur le site du Codex: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/ocs/fr/>
21. Les éventuelles questions sur le système OCS peuvent être adressées à Codex-OCS@fao.org

ANNEXE I**LMR POUR LA DCH DE FUMAGILLINE DANS LES POISSONS (FILETS) ET LE MIEL
(pour recueil d'observations à l'étape 6)****DICYCLOHEXYLAMINE DE FUMAGILLINE (DCH) (mycotoxine)**

La fumagilline est administrée exclusivement sous forme de sels de dicyclohexylamine (DCH) dans les médicaments vétérinaires. Étant donné que les sels de DCH de fumagilline se dissocient en deux fractions, les consommateurs seraient exposés aux résidus des deux composants. La 98^e réunion du JECFA (2024) a évalué à la fois la fumagilline et la dicyclohexylamine.

Pour information

Évaluation du JECFA	98 ^e (2024)
Dose journalière admissible	<p>Pour la fumagilline, 0-0,003 mg/kg p.c. sur la base d'une dose sans effet nocif observé (NOAEL) de 1,73 mg/kg p.c. par jour pour une diminution du gain pondéral au cours d'une étude de 13 semaines chez le rat et pour la perte post-nidation, la réduction du poids fœtal, et les altérations morphologiques associées dans une étude de toxicité développementale chez le rat à 4,32 mg/kg p.c. par jour. Un facteur de sécurité de 500 a été utilisé, dont un facteur de 100 pour les différences interespèces et intra-espèces, et un facteur supplémentaire de 5 pour l'incertitude liée aux bases de données.</p> <p>Pour la DCH, 0-0,02 mg/kg p.c. sur la base d'une NOAEL de 10 mg/kg p.c. par jour pour les altérations hématologiques et biochimiques à 30 mg/kg p.c. par jour dans une étude de toxicité de 13 semaines chez le rat. Un facteur de sécurité de 500 a été utilisé, dont un facteur de 100 pour les différences interespèces et intra-espèces, et un facteur supplémentaire de 5 pour l'incertitude liée aux bases de données.</p>
Dose de référence aiguë	<p>Pour la fumagilline, la DrfA est inutile.</p> <p>Pour la DCH, 0,7 mg/kg p.c. sur la base d'une NOAEL de 70 mg/kg p.c. par jour pour les signes cliniques et la mortalité à 4 jours à 200 mg/kg p.c. par jour dans une étude de toxicité de 28 jours chez le rat. Un facteur de sécurité de 100 a été utilisé pour tenir compte des différences interespèces et intra-espèces.</p>
Exposition chronique par la voie alimentaire estimée	<p>Sur la base des résidus potentiels de fumagilline dans le filet de poisson et le miel, l'estimation globale de l'exposition alimentaire chronique (GECDE) est:</p> <ul style="list-style-type: none"> pour les adultes et les personnes âgées: 0,06 µg/kg p.c. par jour; pour les enfants et les adolescents: 0,10 µg/kg p.c. par jour; pour les nourrissons et les jeunes enfants: 0,11 µg/kg p.c. par jour <p>(ce qui représente respectivement 2 %, 3 % et 4 % de la limite supérieure de la DJA de 3 µg/kg p.c.).</p>
Définition du résidu	<p>Le résidu marqueur de la DCH de fumagilline dans le filet de poisson est la fumagilline.</p> <p>Le résidu marqueur de la DCH de fumagilline dans le miel est la dicyclohexylamine (DCH).</p>

Pour recueil d'observations**Limites maximales de résidus (LMR)**

Espèce	Filet (µg/kg)	Remarques
Poissons	10 (pour le résidu marqueur [MR] fumagilline)	Les résidus de DCH (y compris tout métabolite éventuel) devraient être suivis lorsque des préparations à base de DCH de fumagilline sont utilisées dans le poisson afin de veiller à ce que la concentration reste < 1 000 µg/kg, taux cible compatible avec la limite supérieure de la DJA. Une méthode d'analyse permettant de déterminer la DCH dans les filets de poisson devrait être élaborée (98 ^e réunion du JECFA, 2024).

Espèce	Miel (µg/kg)
-	20 (pour le résidu marqueur [MR] DCH)

ANNEXE II**MODÈLE DESTINÉ À LA SOUMISSION DES FORMULAIRES DE NOTIFICATION DE RÉSERVES**

(à soumettre en réponse à la présente lettre circulaire afin d'étayer les questions évoquées dans le paragraphe 14 de la lettre circulaire CL 2026/10-RVDF, d'étayer les questions supplémentaires, et d'indiquer la disponibilité et le calendrier des données et des informations)

1. Présenté par: (Nom de la délégation)
2. Date:
3. Médicament vétérinaire:
4. Denrée (espèce et tissus):
5. LMR (mg/kg):
6. Étape en cours:
7. Description de la préoccupation:
8. Résumé de la documentation justificative qui sera soumise au JECFA (toxicologie, résidus, microbiologie, évaluation de l'exposition alimentaire):

ANNEXE III
(Disponible uniquement en anglais)
CONCERN FORM SUBMITTED BY CANADA AND THE UNITED STATES OF AMERICA
(For information)

**CONCERN FORM SUBMITTED BY THE UNITED STATES OF AMERICA AND CANADA FOR MAXIMUM RESIDUE LIMITS
RECOMMENDED BY THE 98TH MEETING OF THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES FOR
FUMAGILLIN DICYCLOHEXYLAMINE IN FISH FILLET AND HONEY**

Submitted by: United States of America and Canada

Date: 08 November 2024

Veterinary Drug: Fumagillin dicyclohexylamine (DCH)

Commodity (species and tissues): Fish (fillet) and honey

MRL ($\mu\text{g}/\text{kg}$): Fumagillin: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in fish fillet

DCH: 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in honey

Present step: 6 (for comments) and 7 (for consideration by CCRVDF28 in 2026)

Description of the concern:

The United States and Canada have reviewed the report and the FAO monograph from the 98th JECFA meeting where the Committee established health-based guidance values (HBGVs) and maximum residue limits (MRLs) for fumagillin DCH. We note that, because the report provides only a summary of the toxicological studies, the details regarding the hazard assessment are not fully described. Nevertheless, based on the available information, we suggest that JECFA request comprehensive, high-quality dossiers to enable robust risk assessments and risk management recommendations. The approach used by JECFA in the Guidance for the safety evaluation of residues of veterinary drugs with incomplete data packages should be used in very limited situations as outlined in the guidance. Although JECFA indicated that this Guidance was used when recommending HBGVs and MRLs for fumagillin DCH, the overall approach used for fumagillin DCH does not follow the practices used in current, modern risk assessments, including those outlined as harmonized procedures in VICH and OECD documents. Specifically, for fumagillin DCH, there is a lack of several critical toxicology, metabolism, and residue chemistry studies that are generally recognized as needed for contemporary risk assessments. Additionally, the marker residue selected for fumagillin DCH in honey is not a unique marker; therefore, when monitoring honey, it will not be known if the source of DCH in honey is from use of fumagillin DCH as a veterinary drug or from other sources. This can cause trade disruptions for honey as noted by multiple delegations at CCRVDF27. We recommend that JECFA provide a list of studies and data needed to conduct a robust risk assessment for fumagillin DCH that has less uncertainty. Below are our specific concerns based on the information available in the report and FAO monograph.

Toxicology

The data package provided to the JECFA was very limited which resulted in significant data gaps. The studies that are typically conducted for the assessment of veterinary drug residues in food were not conducted for fumagillin or DCH, including a chronic oral toxicity study, and studies to properly evaluate any potential concerns for reproductive safety to consumers. Additionally, all studies were conducted in rats which provides a limited view of the potential toxicity of fumagillin and DCH.

Acceptability of using a 90-day study instead of a chronic toxicity study or not requiring a study in a non-rodent species without validated alternative approaches does not allow for the proper evaluation of a compound. The Committee noted the database had uncertainty and added an additional factor of 5 in the calculation; however, some of the basic tests needed to conduct the human food safety evaluation were not available. Based on the mode of action, fumagillin inhibits type 2 methionine aminopeptidase, which affects translation of downstream proteins regulated by eukaryotic initiation factor-2a, involved in many functions such as angiogenesis; therefore, it is important to characterize the potential systemic effects of chronic exposure.

Clinical concentrations of fumagillin used in humans were only administered for up to two weeks, and in those studies, reversible hematological changes were noted even when humans were exposed for a short treatment of duration. Therefore, these studies are not representative of chronic exposure resulting from residues of fumagillin and DCH in food. Consumers can be exposed to fumagillin DCH every day of their lives, and there is no information on the chronic exposure to consumers as well as any potential effects to those which are in reproductive age. The Committee did not thoroughly explain how the factor of 5 was determined to be adequate when substituting the 90-day rodent toxicity test *in lieu* of conducting a chronic toxicity test.

The Committee concluded that, in the absence of genotoxicity and other effects on reproductive organs, residues of fumagillin in the diet from its use as a veterinary drug are unlikely to cause effects on reproduction or on the offspring. However, the information used to make this conclusion was based on only a very limited data set. Using information regarding the genotoxicity or information from repeat-dose studies instead of conducting reproductive studies, leaves a major data gap. The aim of reproductive toxicity testing is to identify possible adverse effects of a substance on any part of this reproductive cycle, including the impairment of the reproductive function in males and females, as well as the effects on the fetus or offspring. Applying uncertainty factors to address the lack of data may not be reliable.

The Committee noted that no data on the metabolism or kinetics of fumagillin in mammalian species was available, only the degradation in honey. This adds additional uncertainty to whether the toxicity for the compounds and its metabolites have been fully characterized. The Committee noted that based on structural considerations they concluded that the degradation products are unlikely to be of greater toxicological concern than fumagillin; however, the details were not described on how this conclusion was made.

For DCH, pharmacokinetic data was found in the public literature indicating that DCH is rapidly absorbed in rats and rabbits after administration by oral gavage. JECFA reported that DCH is extensively metabolized *in vitro*; however, there was no metabolite identification.

Subchronic rat toxicity studies conducted with DCH noted a decrease in ovarian weights and increased testicular weight in a screening test for reproductive toxicity. Additionally, increased stillborn pups, decreased number of liveborn pups, and a reduction in pup weights were also noted in the summary of the preliminary screen. These results bring in question whether further reproductive toxicity testing should be conducted. The GLP reproductive toxicity study was noted as a preliminary test; however, the limitations of the study were not explained.

The ARfD established for DCH was based on mortality noted after 4 days of administration at a dose of 200 mg/kg bw/day, in a repeated dose oral toxicity conducted in rats for 28-days. However, details on which early endpoints were measured in the study were not provided to understand if the NOEL and safety factor selected were appropriate.

Therefore, because of the limited data and information regarding the toxicity of fumagillin and DCH, it is not feasible to determine if the safety factors selected for the ADI for fumagillin and the safety factors selected for the ADI and ARfD for DCH are sufficient to alleviate potential toxicological concerns.

Residue Metabolism and Depletion

Metabolism

- No data were provided on the metabolism of DCH in fish. Metabolism data are needed to conduct a risk assessment for compounds of toxicological concern to identify toxicologically relevant metabolites and to enable a comparative metabolism evaluation between the target animal species and the species used in the toxicological testing.
 - Without DCH metabolism data in fish and based on the data reported in rabbits and rats demonstrating metabolism of DCH, how did the Committee conclude that there are no DCH metabolites of toxicological concern present in fish fillet?
- The monograph states that almost 50% of the radioactive residues of fumagillin could not be extracted from fish fillet, and that only parent fumagillin was identified in the radioactive residues in fish fillet. Based on these findings, the Committee concluded that fumagillin was not metabolized.
 - If approximately 50% of radioactive residues were extracted and characterized, then approximately 50% were not extracted and characterized. Because extractability is influenced by the physico-chemical properties of a compound, the large ratio of unextracted residues suggests that the unextracted residues were chemically different from parent fumagillin. Knowing that approximately 50% of the radioactive residues were not extracted and characterized, how did the Committee conclude that fumagillin is not metabolized and that there were no metabolites of toxicological concern in the unextracted radioactive residues in fish fillet?
- The monograph states that the tritium radiolabel was unstable during the fumagillin metabolism study in fish.
 - An unstable tritium label suggests that residues of fumagillin could have been present but not detectable because of label loss. How did the Committee determine that the measurements of total fumagillin residues and potential metabolites were accurate? In other words, how did the Committee determine that the measurement of total residues and potential metabolites was not an underestimate of total residue concentrations or that metabolites were not detected because of lost tritium label?

- The monograph states that, for the fumagillin metabolism study in fish, fumagillin “was randomly labelled with tritium; as such, the precise positions of the tritium labels in the fumagillin molecule were unknown.”
 - Current internationally harmonized guidance on metabolism studies calls for the radiolabel site to be a metabolically stable position to ensure that the portions of the parent drug that are likely to be of toxicological concern are labeled and, thus, measured.¹ If the site of tritium label was unknown, how did the Committee determine that portions of parent fumagillin that are likely to be of toxicological concern were labeled and monitored?
 - Did the random labeling of tritium refer to only the fact that the site was unknown, or did it also refer to an unknown number of labeling sites *per* molecule of fumagillin also? If the number of labeling sites *per* molecule of fumagillin was unknown, how was this taken into account when determining total residue concentrations in tissues based on the measured radioactivity and reported specific activity of the test article, because using specific activity typically requires the number of labeling sites *per* molecule to be known?
- The monograph states that no data were provided to the Committee, or available from the published literature, to allow comparison of metabolism between species. The purpose of a comparative metabolism evaluation is to determine if the laboratory animals used for toxicological testing have been exposed to the metabolites that humans can be exposed to from consumption of tissues obtained from treated animals.² This provides the scientific link between the residue data in the target animal species and the toxicological data in the laboratory species.
 - Without comparative metabolism data for fumagillin and DCH, how did the Committee conclude that the laboratory animals used for toxicological testing (in this case, rats) have been exposed to the same metabolites that humans can be exposed to from consumption of fillet from treated fish?

Residue Depletion

- The monograph states that no marker residue or total residue data were submitted for DCH in fish.
 - Without residue data for DCH in fish, how did the Committee estimate the amount of DCH residues present in fish fillet when Good Veterinary Practices (GVP) are followed?
- The monograph reports results from a residue depletion study in honey. Both parent fumagillin and parent DCH were measured. The monograph states, “Validation of the analytical method provided by the sponsor was insufficiently described for fumagillin, and no description of the method and no validation data were available for DCH.”
 - Without acceptable method validation data, how did the Committee determine that the data generated in honey are accurate and suitable for use in a risk assessment?
- The aforementioned residue depletion study in honey was not conducted according to GVP. The applied dosages were reported to be lower (75.6–98.6 percent) than the intended doses, and the treatment duration (4–5 weeks) was shorter than that approved according to GVP (6–8 weeks). Treatment was administered in spring, 1 month before onset of honey flow, and honey samples were taken starting 1 week after onset of honey flow (although GVP requires that the treatment should be finished 4 weeks (28 days) before the start of honey flow). The study indicated that residues of fumagillin and DCH remained quantifiable in honey up to 36 and 42 days, respectively, following the cessation of treatment.
 - In light of the study described above, and in the absence of a residue depletion study conducted according to GVP, how did the Committee conclude that residues of fumagillin and DCH would not be present in honey when fumagillin DCH is used according to GVP?

Marker Residue and Maximum Residue Limits

- The Glossary of Terms used by CCRVDF (CXA 5-1993) defines a marker residue as, “A residue whose concentration decreases in a known relationship to the level of total residues in tissues, eggs, milk or other animal tissues. A specific quantitative analytical method for measuring the concentration of the residue with the required sensitivity must be available (See Note 3).”³

¹ VICH GL46: Studies to Evaluate the Metabolism and Residue Kinetics of Veterinary Drugs in Food-Producing Animals: Metabolism Study to Determine the Quantity and Identify the Nature of Residues.

² VICH GL47: Studies to Evaluate the Metabolism and Residue Kinetics of Veterinary Drugs in Food-Producing Animals: Laboratory Animal Comparative Metabolism Studies.

³ [Glossary of Terms and Definitions \(Residues of Veterinary Drugs in Foods\)](#)

As noted in the monograph, fumagillin DCH dissociates into the two moieties, meaning that consumers would be exposed to both fumagillin residues and DCH residues. Therefore, in the case of fumagillin DCH, total residues include residues of fumagillin and residues of DCH. The monograph states that parent fumagillin is a suitable marker residue for use of fumagillin DCH as a veterinary drug in fish. However, in fish, no residue data were submitted for DCH.

- How did the Committee determine that parent fumagillin is an appropriate marker residue for residues of fumagillin DCH in fish fillet if no data were provided that enabled the relationship between parent fumagillin and total residues of DCH to be established?
- The Committee recommended an MRL of 20 µg/kg for DCH in honey. The monograph states that GVP for fumagillin DCH require treatment to be completed 4 weeks prior to the start of honey flow, meaning that, under GVP, honey could be produced for human consumption as soon as 4 weeks after final treatment. The monograph describes a study that provided data on concentrations of DCH at approximately 4 weeks after final treatment (31 days). Although the study was not conducted entirely consistent with GVP because treatment started 1 month prior to honey flow, this time point (4 weeks after final treatment) roughly corresponds to the earliest time that honey could be produced for human consumption after treatment under GVP. At this time point, the concentration of DCH was reported to be 524.9 ± 261.5 µg/kg in honey.
 - Considering the available DCH residue data in honey at approximately 4 weeks after final treatment (524.9 ± 261.5 µg/kg) and knowing that there can be variability in determining when honey flow will begin, how did the Committee determine that a suitable MRL value is 20 µg/kg, and that this MRL value would not result in compliance issues when fumagillin DCH is used according to GVP?
- In Canada's experience, residues of DCH are routinely detected in honey when fumagillin is not present or has been confirmed to have not been used. A number of peer-reviewed journal articles support these findings and indicate that DCH residues in honey may be related to environmental contamination from the use of the compound in industrial applications^{4,5,6} (acknowledged by JECFA in CRD08 provided to CCRVDF27⁷). There is concern that the use of DCH as a non-specific marker residue may cause regulatory compliance issues, as food safety regulators may not be sure of the source of DCH, which may lead to incorrect conclusions about the use of fumagillin.
 - Considering that residues of DCH in honey may not be attributed to the use of fumagillin DCH alone, how did the Committee conclude that environmental sources of DCH would not directly result, or contribute, to the exceedance of the proposed MRL for honey?

Analytical Methods

- The monograph states, "the information on the performance of the analytical methods for fumagillin in fish and honey consisted only of a summary of validation data, making it difficult to confirm whether the methods adhered to full validation parameters in accordance with Codex Guideline CAC/GL 71-2009 or VICH guidelines. The Committee considered that, while the lack of full validation reports was a source of uncertainty, the methods were suitable for monitoring purposes."
 - If it was difficult to confirm whether the methods adhered to full validation parameters in accordance with Codex Guideline CAC/GL 71-2009 or VICH guidelines, how did the Committee determine that the methods were suitable for monitoring purposes?
- The monograph does not mention the availability of an analytical method for monitoring DCH residues in fish. Nevertheless, the Committee recommended monitoring DCH in fish fillet to ensure that the concentration does not exceed 1000 µg/kg.
 - How are competent authorities to monitor for DCH if the availability of an analytical method suitable for monitoring is uncertain?

⁴ van den Heever, J.P., Thompson, T.S., Curtis, J.M. & Pernal, S. F. (2015) Determination of Dicyclohexylamine and Fumagillin in Honey by LC-MS/MS. *Food Anal. Methods* 8, 767–777 (2015). doi: <https://doi.org/10.1007/s12161-014-9956-x>

⁵ van den Heever, J. P., Thompson, T. S., Curtis, J. M., & Pernal, S. F. (2015). Stability of dicyclohexylamine and fumagillin in honey. *Food Chemistry*, 179, 152-158. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.111>

⁶ van den Heever, J. P., Thompson, T. S., Otto, S. J. G., Curtis, J. M., Ibrahim, A., & Pernal, S. F. (2016). The effect of dicyclohexylamine and fumagillin on *Nosema ceranae*-infected honey bee (*Apis mellifera*) mortality in cage trial assays. *Apidologie*, 47, 663-670. doi: [10.1007/s13592-015-0411-9](https://doi.org/10.1007/s13592-015-0411-9)

⁷ RVDF27/CRD08

Dietary Exposure

- The Committee used values of 5 µg/kg and 10 µg/kg to estimate the dietary exposure to fumagillin and DCH residues in honey, respectively. As described previously, although a study conducted entirely consistent with GVP was not provided, a study was provided that reported fumagillin and DCH concentrations in honey 31 days after treatment, which roughly corresponds to the earliest time point that honey could be produced for human consumption after treatment under GVP. At 31 days after treatment, fumagillin was reported at a concentration of 19.01 ± 10.00 µg/kg, and DCH was reported at a concentration of 524.9 ± 261.5 µg/kg in honey.
 - Considering the available fumagillin (19.01 ± 10.00 µg/kg) and DCH (524.9 ± 261.5 µg/kg) residue data in honey at approximately 4 weeks after treatment and knowing that there can be variability in determining when honey flow will begin, how did the Committee determine that the exposure values under GVP can be estimated to be 5 µg/kg for fumagillin and 10 µg/kg for DCH in honey?
- When considering dietary exposure to DCH from fish and honey, the Committee determined that up to 1000 µg/kg DCH could be present in fish fillet without causing an exceedance of the ADI. Therefore, the Committee recommended that fish be monitored for DCH to ensure that the concentration does not exceed 1000 µg/kg. The equation reported in the monograph that was used to determine this target level of DCH did not include any correction for the M:T ratio. That is, the equation assumed a M:T ratio of 1.
 - In the absence of metabolism data for DCH in fish, how did the Committee determine that the M:T ratio of DCH in fish fillet is equal to 1?

Summary of the supporting documentation that will be submitted to JECFA:

Canada will provide residue monitoring data for fumagillin and DCH in honey, obtained from a provincial government laboratory in Canada. The laboratory utilizes a validated LC-MS/MS method having LOQs of 0.005 µg/g for each analyte and LODs of 0.0017 and 0.0014 µg/g for fumagillin and DCH, respectively. A summary of the monitoring results for samples obtained from November 2023 to September 2024 are presented in the table below. In addition, raw data values for each honey sample analyzed are provided in the Excel spreadsheet titled “Fumagillin and DCH in Honey – Provincial Test Results.xlsx”.

Compound	# Samples Tested	# Samples <LOQ of 5 µg/kg	# Samples from 5 to 20 µg/kg	# Samples > 20 µg/kg	# Samples > 25 µg/kg	Maximum Concentration (µg/kg)	Median Concentration (µg/kg)	90th Percentile Concentration (µg/kg)
Fumagillin	411	387	23	1	1	63	<5	<5
DCH	411	165	173	73	49	200	7	26

Based on these monitoring results, Canada and the United States respectfully ask JECFA to reconsider their MRL recommendation for honey and to ask for additional studies to identify a suitable marker residue and MRL value that are consistent with GVP.

Additional information: *Fumagillin and DCH in honey – provincial test results* (English only): [https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/codexalimentarius/doc/Fumagillin and DCH in Honey-Provincial Test Results.xlsx](https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/codexalimentarius/doc/Fumagillin_and_DCH_in_Honey-Provincial_Test_Results.xlsx)