

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

S

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Correo electrónico: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

CL 2026/10-RVDF

Enero de 2026

A: Puntos de contacto del Codex
Puntos de contacto de organizaciones internacionales con condición de observadoras en el Codex

DE: Secretaría de la Comisión del Codex Alimentarius
Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias

ASUNTO: **Solicitud de observaciones en el trámite 6 sobre límites máximos de residuos (LMR) para medicamentos veterinarios en los alimentos:**
LMR para la fumagilina diciclohexilamina (DCH) en peces de aleta (filete) y miel

FECHA LIMITE: 28 de febrero de 2026

ANTECEDENTES

LMR para la fumagilina diciclohexilamina (DCH) en peces de aleta (filete) y miel

Debate en la 98.ª reunión del JECFA

1. La 98.ª reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA98, 2024) formaba parte de una serie de reuniones similares convocadas específicamente para examinar los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Se había encargado al Comité que elaborase nuevos principios para evaluar la inocuidad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, estableciera valores para la ingesta diaria admisible (IDA) y dosis de referencia aguda (DRA), recomendara límites máximos de residuos (LMR) para tales residuos cuando los medicamentos considerados se administran a animales destinados a la producción de alimentos de conformidad con las buenas prácticas veterinarias (BPV), evaluara la inocuidad de los residuos de determinados medicamentos veterinarios y respondiera a peticiones específicas del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF)¹.
2. El JECFA, en su 98.ª reunión, evaluó la inocuidad de dos medicamentos veterinarios, a saber, el clopidol y la fumagilina diciclohexilamina (DCH).
3. El informe de la reunión se publicó en la Serie de Informes Técnicos de la OMS (TRS n.º 1055). Las monografías toxicológicas con la síntesis de los datos examinados por el JECFA en su 98.ª reunión para establecer las IDA se publicarán en la Serie de Aditivos Alimentarios de la OMS n.º 89. Las monografías sobre residuos con la síntesis de los datos examinados en la 98.ª reunión del JECFA para recomendar los LMR se publicarán en la Monografía n.º 33 de la FAO y el JECFA. El resumen del informe² de la 98.ª reunión del JECFA se puede consultar en las páginas web de la FAO y la OMS. El informe completo³ de la 98.ª reunión del JECFA se encuentra disponible para su consulta en la página web de la OMS.

Debate celebrado en la 27.ª reunión del CCRVDF

4. El Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), en su 27.ª reunión (2024), examinó los LMR para la fumagilina DCH y celebró un amplio debate sobre la idoneidad de utilizar la DCH como residuo marcador de la fumagilina en los productos mencionados, que se resume a continuación. Se puede consultar el debate completo en el informe⁴ de la reunión.
5. Varios países miembros y organizaciones expresaron su profunda preocupación por el uso de la DCH como marcador de residuos en la miel. La DCH no es un marcador exclusivo de la fumagilina, ya que puede proceder de fuentes ambientales e industriales, lo que complica el cumplimiento de la normativa y puede dar lugar a interpretaciones erróneas sobre el uso de la fumagilina en los productos alimenticios. Además, se manifestó la

¹ Los documentos del JECFA, como informes, monografías, etc., están disponibles en los sitios web de la FAO y de la OMS, en los enlaces siguientes:

- FAO: <https://www.fao.org/food-safety/scientific-advice/jecfa/en/>
- Sitio web de la OMS: [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](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)

² <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095533>

³ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095533>

⁴ [REP24/RVDF27](https://www.who.int/publications/i/item/9789240095533), párrafos 39-49, 53.

preocupación de que, si en el futuro se utilizaran otras sales de fumagilina, la DCH dejaría de ser un marcador adecuado. Por otra parte, la falta de datos exhaustivos sobre toxicología, metabolismo y eliminación de residuos generó incertidumbre sobre la evaluación de la inocuidad, por lo que algunos miembros retiraron su apoyo a los LMR propuestos hasta que se dispusiera de datos regionales adicionales y se examinaran las monografías del JECFA.

6. El CCRVDF consideró diferentes propuestas para abordar los retos relacionados con la elección de marcadores, la evaluación de riesgos y el establecimiento de LMR para la fumagilina DCH.
7. En el caso de la miel, teniendo en cuenta que la fumagilina no es un marcador estable, se propuso el uso de la DCH como único marcador viable, con el argumento de que los residuos originados en una situación de buenas prácticas veterinarias se mantendrían por debajo del LMR y que era poco probable que las fuentes ambientales hicieran que se superasen esos valores. Otras voces sugirieron añadir una nota para aclarar que la DCH no era un marcador exclusivo y, como alternativa, se propuso utilizar la propia fumagilina como marcador con un LMR establecido en el doble del límite de cuantificación, en consonancia con las decisiones anteriores del comité y con el respaldo de investigaciones canadienses.
8. En el caso del pescado, se propuso adelantar el LMR sobre la base de la relación equimolar entre la fumagilina y la DCH, lo que permitiría realizar un cálculo retrospectivo científicamente justificado a partir de la ingesta diaria admisible, y demostraría que los niveles potenciales de DCH en el pescado se encontrarían muy por debajo de cualquier umbral de riesgo, garantizando así que se trataba de un límite de residuos conservador y protector.
9. Estas propuestas no recibieron el respaldo necesario debido principalmente a la insuficiencia de datos de seguimiento para evaluar el efecto de las fuentes ambientales de DCH, lo que podría dar lugar a problemas normativos en caso de que se superasen los LMR. Además, la experiencia previa indicaba que el simple hecho de añadir una nota en el sentido de que la DCH no era el único marcador no resultaba eficaz para resolver los problemas relacionados con el comercio o evitar el rechazo de productos conformes. A estas preocupaciones se añadía la inestabilidad de la fumagilina en la miel, que la hacía inadecuada como residuo marcador. Al mismo tiempo, se necesitaban más pruebas para justificar que la cinética de eliminación de los residuos de fumagilina y DCH era la misma. Las cuestiones sin resolver en materia de toxicología y evaluación de los residuos del compuesto ponen aún más de manifiesto la necesidad de seguir investigando. Además, se observó que, aunque no se espera que haya residuos, se utilizan marcadores para muchos compuestos, y se han establecido LMR sin necesidad de que el marcador esté presente, lo que plantea más preguntas sobre el motivo por el que se eligió la DCH, a pesar de no ser un marcador único, en lugar de la fumagilina como marcador alternativo en este caso.
10. La Secretaría de la FAO para el JECFA explicó el razonamiento en el que se basaban las recomendaciones del JECFA pese a la limitada información disponible (como también se indica en el informe de la 98.ª reunión del JECFA, en monografías y en el documento CRD08) como sigue:
 - El JECFA contaba con pocas opciones dado que la fumagilina no es un marcador estable en la miel, de ahí que recomendara la DCH como residuo marcador en la miel. El JECFA había examinado información sobre las posibles fuentes de contaminación ambiental, aunque no podía determinar qué cantidad podría transferirse a la miel.
 - Se dio por sentado que, si el compuesto se utilizaba siguiendo las buenas prácticas veterinarias (BPV), los residuos estarían por debajo de los LMR propuestos, y se apuntó asimismo que el CCRVDF podría tomar diferentes decisiones en materia de gestión de riesgos, por ejemplo, a la hora de elegir otros residuos marcadores para la vigilancia.
 - El CCRVDF, en su 26.ª reunión, había solicitado al JECFA que evaluara específicamente la fumagilina DCH en lugar de otro tipo de sal diferente y, según la información que tenía el JECFA, la fumagilina se empleaba únicamente en esa forma concreta de sal.
 - Se necesitaban más datos para responder a las observaciones y preocupaciones de los miembros.
11. La Secretaría de la OMS para el JECFA facilitó las siguientes aclaraciones en respuesta a las observaciones relativas a las carencias en los datos toxicológicos para evaluar la fumagilina DCH:
 - El paquete de datos toxicológicos presentado para la fumagilina DCH estaba incompleto. No obstante, el JECFA, empleando el árbol de decisión para el análisis del riesgo, arribó a conclusiones sobre los niveles aceptables de residuos de fumagilina y DCH a partir de su uso como medicamento veterinario.
 - Existían estudios subcrónicos en ratas tanto para la fumagilina DCH como para la DCH. A pesar de que el JECFA no pudo evaluar definitivamente el peligro carcinogénico partiendo de los datos disponibles, basándose en la ausencia de genotoxicidad que muestran tanto la fumagilina como la DCH en estudios

fiables, y al no haberse observado cambios preneoplásicos tras su administración subcrónica, el JECFA pudo concluir que existe un riesgo probable de carcinogenicidad en la exposición a residuos de cualquiera de las dos moléculas. Este enfoque era similar al propuesto por varios organismos de evaluación del riesgo, como el Comité sobre Carcinogenicidad del Reino Unido y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

- En relación con las pruebas de toxicidad para la reproducción, solo se disponía de estudios de toxicidad en el desarrollo para la fumagilina DCH, aunque se contaba con un estudio de toxicidad reproductiva a nivel de cribado para la DCH. Se tenía información sobre toxicidad en los órganos reproductores (o su ausencia) de ambos compuestos a partir de los estudios de 90 días. Por lo tanto, utilizando un enfoque similar al empleado para evaluar el riesgo de carcinogenicidad, el JECFA concluyó que, aunque no se podía llegar a una conclusión definitiva sobre el peligro, era posible evaluar el riesgo probable de toxicidad reproductiva por la exposición a residuos de fumagilina y DCH.
 - No se disponía de estudios de toxicidad crónica, pero una práctica habitual sería aplicar un factor de incertidumbre adicional (normalmente 3) al punto de partida de un estudio de 90 días para cubrir esta carencia de datos.
 - También se disponía de ensayos clínicos subagudos (2-4 semanas con seguimiento) en sujetos humanos para la fumagilina. Por lo tanto, el JECFA opinaba que, en general, la aplicación de un factor de inocuidad de 5 cubriría las incertidumbres asociadas a la falta de algunos estudios, incluso en perros.
12. Ante las preguntas y preocupaciones expresadas por los miembros, la presidencia indicó que los Principios de análisis de riesgos aplicados por el CCRVDF contemplaban el envío de formularios para presentar preocupaciones en un plazo máximo de un mes una vez acabada la reunión. Este formulario permite presentar preguntas o preocupaciones específicas, así como aportar otros datos o información, sobre el procedimiento de evaluación del riesgo que llevó al establecimiento del LMR para su consideración por el JECFA. Esto mejoraría asimismo la comunicación entre el CCRVDF y el JECFA.
13. Posteriormente se recibió un formulario para expresar preocupaciones de los Estados Unidos de América y el Canadá, que se adjunta a la presente circular a título informativo (Apéndice III).

SOLICITUD DE OBSERVACIONES

14. Los miembros y observadores del Codex que deseen ampliar o complementar las observaciones y preguntas que figuran en el formulario para expresar preocupaciones del Canadá/los Estados Unidos de América, o realizar observaciones o preguntas adicionales relacionadas con otras cuestiones específicas, deberían hacerlo aportando los argumentos pertinentes, acompañados de los datos o la información aplicables, si corresponde, y, si es posible, la confirmación de la fecha en que estarán disponibles los datos.
15. Si procede, los miembros del Codex pueden respaldar sus preguntas presentando un formulario para expresar preocupaciones de conformidad con la plantilla que figura en el Anexo B de los *Principios para el análisis de riesgos aplicados por el CCRVDF*, tal como se establece en el *Manual de procedimiento* de la Comisión del Codex Alimentarius y que se incorpora como Apéndice II para mayor facilidad.
16. La presentación de formularios para expresar preocupaciones a fin de apoyar preguntas adicionales (otras cuestiones no identificadas en el formulario del Canadá/los Estados Unidos de América) facilitará el examen de este asunto por parte del CCRVDF, es decir, servirá para definir mejor la solicitud de evaluación de riesgos por el JECFA, la priorización para la reevaluación por el JECFA en el marco del tema 10 del programa y el posterior examen de los LMR por parte del JECFA en su próxima reunión.

ORIENTACIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE OBSERVACIONES

17. Las observaciones se deben presentar a través de los puntos de contacto de los miembros y observadores del Codex utilizando el OCS.
18. Los puntos de contacto de los miembros y observadores del Codex pueden acceder al OCS y al documento abierto a las observaciones seleccionando "Acceder" en la página "Mis revisiones", disponible una vez que se ha iniciado sesión en el sistema.
19. Se solicita a los puntos de contacto de los miembros y las organizaciones observadoras del Codex que faciliten los cambios propuestos y las observaciones/justificaciones pertinentes sobre un párrafo específico (en las categorías: enmienda de forma, cuestiones sustantivas, cuestiones técnicas, y traducción) o con respecto al documento (observaciones generales o de resumen). Se puede encontrar orientación adicional sobre las categorías y tipos de observaciones del OCS en las [preguntas frecuentes \(FAQ\)](#).

20. Se pueden consultar otros recursos adicionales del sistema OCS, entre ellos el Manual del usuario y una breve guía, en el siguiente sitio del Codex: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/es/>.
21. Cualquier consulta sobre el sistema OCS debe ser dirigida a Codex-OCS@fao.org.

APÉNDICE I:
LMR PARA PARA FUMAGILINA DCH EN PESCADO (FILETE) Y MIEL
(Para su adopción en el trámite 6)

FUMAGILINA DICICLOHEXILAMINA (DCH) (micotoxina)

La fumagilina se administra únicamente como sal con diciclohexilamina (DCH) en la medicina veterinaria. Como la sal de fumagilina con DCH se disocia en las dos moléculas, los consumidores estarían expuestos a residuos de ambas. El JECFA, en su 98.ª reunión, evaluó tanto la fumagilina como el DCH.

A título informativo

Evaluación del JECFA	98 (2024)
Ingesta diaria admisible	<p>Para la fumagilina 0-0,003 mg/kg de pc basada en un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 1,73 mg/kg de pc por día para una reducción del aumento de peso corporal en un estudio de 13 semanas realizado en ratas y para la pérdida post-implantación, disminución del peso corporal fetal y cambios morfológicos asociados en un estudio de toxicidad en el desarrollo realizado en ratas a razón de 4,32 mg/kg de pc por día. Se utilizó un factor de seguridad de 500, que comprendía 100 para las variaciones interespecie e intraespecie y un factor adicional de 5 para la incertidumbre de la base de datos.</p> <p>Para el DCH 0-0,02 mg/kg de pc basado en un NOAEL de 10 mg/kg de pc por día para cambios hematológicos y de química clínica a razón de 30 mg/kg de pc por día en un estudio de toxicidad de 13 semanas realizado en ratas. Se utilizó un factor de inocuidad de 500, que comprendía 100 para las variaciones interespecie e intraespecie y un factor adicional de 5 para la incertidumbre de la base de datos.</p>
Dosis de referencia aguda	<p>Para la fumagilina, no es necesario establecer una DRA.</p> <p>Para el DCH, 0,7 mg/kg de pc basado en el NOAEL de 70 mg/kg de pc por día para síntomas clínicos y mortalidad después de 4 días a razón de 200 mg/kg de pc por día en un estudio de toxicidad de 28 días realizado en ratas. Se utilizó un factor de inocuidad de 100 para tener en cuenta las variaciones interespecie e intraespecie.</p>
Estimación de exposición alimentaria crónica	<p>Basándose en los residuos potenciales de fumagilina en el filete de pescado y la miel, la estimación global de la exposición alimentaria crónica (GECDE) es:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para adultos y personas mayores 0,06 µg/kg de pc por día. • Para niños y adolescentes 0,10 µg/kg de pc por día. • Para lactantes y niños pequeños 0,11 µg/kg de pc por día. <p>(lo que representa, respectivamente, el 2 %, el 3 % y el 4 % del límite superior de la IDA de 3 µg/kg de pc).</p>
Definición del residuo	<p>El residuo marcador de la fumagilina DCH en el filete de pescado es la fumagilina.</p> <p>El residuo marcador de la fumagilina DCH en la miel es la diciclohexilamina (DCH).</p>

Para recabar observaciones

Límites máximos de residuos (LMR)

Espece	Filete (µg/kg)	Notas
Peces	10 (para el residuo marcador (RM) fumagilina)	Los residuos de DCH (incluido cualquier posible metabolito) se deberían controlar cuando se utilicen preparados de fumagilina DCH en el pescado para velar por que la concentración sea <1000 µg/kg, un nivel objetivo compatible con el límite superior de la IDA. Sería necesario desarrollar un método analítico adecuado para determinar la DCH en filetes de pescado (98.ª reunión del JECFA, 2024).

Espece	Miel (µg/kg)
-	20 (para el residuo marcador (RM) DCH)

APÉNDICE II**PLANTILLA PARA PRESENTAR FORMULARIOS PARA EXPRESAR PREOCUPACIONES**

(Se presentará en respuesta a la presente carta circular como complemento de las preguntas a las que se refiere el párrafo 14 de la carta circular CL 2026/10-RVDF, con el fin de respaldar preguntas adicionales, indicar la disponibilidad de datos/información y el calendario)

1. Presentado por: (Nombre de la delegación)
2. Fecha:
3. Medicamento veterinario:
4. Producto (especies y tejidos):
5. LMR (mg/kg):
6. Trámite actual:
7. Descripción de la preocupación:
8. Resumen de los documentos de apoyo que serán presentados ante el JECFA (por ejemplo, toxicología, residuo, microbiología, evaluación de la exposición en la dieta):

APÉNDICE III
(Disponible solo en inglés)
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 (µg/kg): Fumagillin: 10 µg/kg in fish fillet

DCH: 20 µg/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)