

メロキシカム (案)

1. 概要

(1) 品目名：メロキシカム (Meloxicam)

(2) 用途：

メロキシカムは非ステロイド性抗炎症剤であり、牛における呼吸器感染症による炎症の緩和、豚における運動器疾患及び乳房炎等の炎症の緩和及び馬における運動器疾患等の炎症及び疼痛の緩和を目的として、豪州、ニュージーランド及びEU等で用いられている。

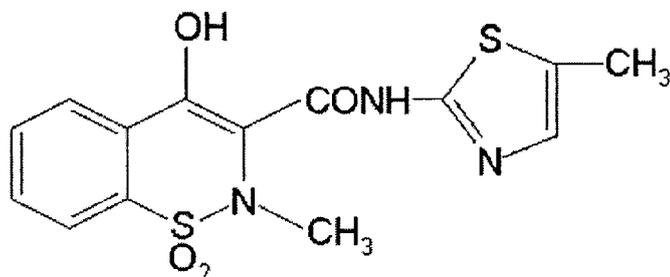
我が国では、これまで家畜への使用は認められていないが、今般、メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム2%注射液）について、牛（搾乳牛を除く）急性及び亜急性細菌性肺炎に伴う臨床症状の軽減を目的として薬事法に基づく承認の申請が行われたところである。

(3) 化学名：

和名：4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジソン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキソド

英名：4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

分子量：351.41

常温における性状：淡黄色粉末

融点：238～241℃

溶解性：水、エーテルに不溶。アルコールに溶けにくく、酸には易溶。

(5) 適用方法及び用量

メロキシカムの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

各国における、メロキシカムの使用方法等

対象動物及び使用方法	使用国	休業期間 (日)
牛 (単回皮下または静脈内投与、 0.5mg/kg 体重)	EU	15
	オーストラリア	8
	ニュージーランド	10
豚 (単回又は最初の投与後 24 時間後に 2 回目を筋肉内投与、0.4mg/kg 体重)	EU	5
	オーストラリア	4
	ニュージーランド	3
馬 (単回静脈内投与、0.6mg/kg 体重)	EU	5
泌乳牛 (単回皮下または静脈内投与、 0.5mg/kg 体重)	EU	5
	オーストラリア	6
	ニュージーランド	3.5

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

牛に、 ^{14}C 標識メロキシカムを 0.7 mg/kg 体重/日で連続 5 日間皮下投与を行った。最終投与後 2 日までに、尿及び糞中に総放射活性の 78.5% が排泄された。また、全ての組織における濃度は、最終投与後 8 時間において最も高くなった。最終投与後 8 日後の筋肉、大網脂肪、腎脂肪、肝臓及び腎臓における濃度は、それぞれ、定量限界 (0.02ppm) 未満、定量限界 (0.02ppm) 以下、定量限界 (0.02ppm) 以下、0.66 ppm、0.22 ppm であった。

血漿中放射活性の大半は未変化体であった。各組織中にも数種類の代謝物が見られたが、大半は未変化体であった。

(2) ミニブタにおける分布、代謝試験

ミニブタ (雄 4 頭) に、 ^{14}C 標識メロキシカムを 10 mg/kg 体重で単回経口投与又は静脈内投与を行い、投与後 5 日間までの尿、血液及び糞を採取した。投与後 120 時間までの総排泄率は、経口及び静脈内投与でそれぞれ、86 及び 86%、そのうち、尿中で 34% 及び 39%、糞中で 46% 及び 44% であった。経口投与における最高血漿中濃度到達時間 (T_{\max}) は 1-4 時間の範囲で、最高血漿中濃度 (C_{\max}) は 12.3-18.9 $\mu\text{g-eq/ml}$ であり、投与後 6-30 時間までの消失半減期 ($T_{1/2}$) は約 6 時間で、120 時間では、0.2 $\mu\text{g-eq/ml}$ であった。静脈内投与における血漿中濃度は投与後、2 分、1 時間、24 時間及び 120 時間で、それぞれ、80.0、31.4、0.5 及び 0.3 $\mu\text{g-eq/ml}$ となった。両投与経路において、投与後 12 時間までの血漿中濃度における未変化体の割合は、約 60-80% であった。

ミニブタ (雄 1 頭、雌 1 頭) に ^{14}C 標識メロキシカムを 3.5 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与後 4 時間の組織中濃度を測定した。総回収率は、雄で 82% 及び雌で 71% であった。投与後、4 時間までの尿及び糞中濃度は、それぞれ総放射活性の 17-31%、2-9% であった。組織中では、肝臓及び腎臓で高濃度の分布がみられ、また、軟骨にも多く分布したが、脳への分布は少なかった。未変化体の割合は、血漿において 80-89% であったが、尿及び胆汁中では 3% 以下であった。主な代謝物は酸とアルコールであった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：メロキシカム

② 分析法の概要：

高速液体クロマトグラフ法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにメロキシカムとして 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した。投与後、2、4、6 及び 8 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカム濃度を表 1 に示す。

ウシに ¹⁴C 標識メロキシカムとして 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した。投与後、2、4、6 及び 8 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカム濃度を表 2 に示す。

(表 1)

メロキシカムとして、0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓
2	0.04±0.01	1.38±0.18	1.32±0.27
4	<0.02	0.28±0.10	0.33±0.07
6	<0.02	0.05±0.03	0.03±0.02
8	<0.02	<0.02(3),0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 ppm

(表 2)

メロキシカムとして、0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓
2	0.04±0.04	0.57±0.47	0.54±0.37
4	<0.01	0.03±0.02	0.03±0.02
6	<0.01(3),0.02	0.05±0.07	0.06±0.06
8	<0.01	0.02±0.01	0.02±0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 ppm

- ② ブタに ^{14}C 標識メロキシカムとして 0.4 mg/kg 体重を単回筋肉内投与した。投与後、4 時間、2、4 及び 8 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓におけるメロキシカム濃度を示す。

メロキシカムとして、0.4 mg/kg 体重を単回筋肉内投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4 時間	0.04±0.01	0.08±0.03	0.45±0.12	0.85±0.44
2 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
8 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、 $\text{平均値} \pm \text{標準偏差}$ で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 ppm

- ③ 馬にメロキシカムとして 0.6 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後、12、24、及び 48 時間の筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカム濃度を以下に示す。

(表 1)

メロキシカムとして、0.6 mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉	肝臓	腎臓
12	<0.01, 0.02(2), 0.04	0.12±0.03	1.28±0.39
24	<0.01	0.06±0.01	0.52±0.08
48	<0.01	<0.02	0.06±0.02

数値は、分析値又は、 $\text{平均値} \pm \text{標準偏差}$ で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.01 ppm、肝臓 0.02 ppm、腎臓 0.03 ppm

- ④ 泌乳牛に ^{14}C 標識メロキシカムとして 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した。投与後、12 時間から 10 日の乳中におけるメロキシカム濃度を示す。

(表1)

メロキシカムとして、0.5mg/kg 体重を単回皮下投与した時の乳中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12 時間	0.42±0.16
24 時間	0.15±0.06
36 時間	0.12±0.05
48 時間	0.06±0.03
60 時間	0.06±0.02
72 時間	0.03±0.01
84 時間	0.02±0.01
96 時間	0.01±0.01
108 時間	<0.0025,0.004,0.005,0.006,0.009,0.010,0.011,0.012
120 時間	<0.0025(2),0.004,0.005(4),0.012
132 時間	<0.0025(3),0.003(2),0.004,0.005,0.007
144 時間	<0.0025(6),0.003,0.004
156 時間	<0.0025(6),0.003(2)
168 時間	<0.0025
180 時間	<0.0025(7),0.003
192 時間	<0.0025
204 時間	<0.0025
216 時間	<0.0025
228 時間	<0.0025
240 時間	<0.0025

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.0025 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 18 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0421001 号及び同法第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718037 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたメロキシカムに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

メロキシカムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

メロキシカム 0.00063mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU、豪州、ニュージーランドにおいて牛、豚等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成19年5月現在)

主な国の休薬期間は以下のとおりである。

主な国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	豚	馬	泌乳牛
メタカム2%注射液	EU：15日 オーストラリア：8日 NZ：10日	EU：5日 オーストラリア：4日 NZ：3日	EU：5日	EU：5日 オーストラリア：6日 NZ：3.5日

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：メロキシカム

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	11.0
幼小児 (1～6歳)	46.0
妊婦	13.0
高齢者 (65歳以上) *	10.8

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

メロキシカム

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	豪州 ppm	EU ppm	NZ ppm
筋肉 (牛)	0.02	0.02	0.01	0.02	0.025
筋肉 (豚)	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*3)	0.02	0.02		0.02	
脂肪 (牛)	0.02	0.02			
脂肪 (豚)	0.01	0.1	0.1		
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.02			
肝臓 (牛)	0.05	0.07	0.1	0.065	0.05
肝臓 (豚)	0.01	0.06	0.01	0.065	0.1
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.07		0.065	
腎臓 (牛)	0.05	0.1	0.2	0.065	0.035
腎臓 (豚)	0.01	0.09	0.01	0.065	0.2
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.1	0.07		0.065	
食用部分 (牛)	0.05	0.07			
食用部分 (豚)	0.01	0.06			
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.1	0.07			
乳	0.02	0.01	0.005	0.015	0.015

*1: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: 食用部分とは、食用部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及び豚については肝臓、腎臓及び小腸、その他の陸棲哺乳類については馬の肝臓及び腎臓を参考とした。

(別紙2)

メロキシカム推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼少児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者* ⁵ (65歳以上) TMDI
筋肉 (牛)	0.02	0.3* ¹	0.1* ¹	0.3* ¹	0.3* ¹
脂肪 (牛)	0.02				
肝臓 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
食用部分 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
筋肉 (豚)	0.01	0.3* ¹	0.2* ¹	0.4* ¹	0.3* ¹
脂肪 (豚)	0.01				
肝臓 (豚)	0.01	0.0	0.0	0.0* ⁴	0.0
腎臓 (豚)	0.01	0.0	0* ³	0.0* ⁴	0.0
食用部分 (豚)	0.01	0.0	0.0	0.0* ⁴	0.0
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.0* ²	0.0* ²	0.0* ^{2,4}	0.0* ²
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.1				
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.1				
乳	0.02	2.8	3.9	3.6	2.8
計		3.7	4.4	4.5	3.7
ADI 比 (%)		11.0	46.0	13.0	10.8

*1: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、基準値が最も高いものを用いた。

*3: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(答申案)

メロキシカム

食品名	残留基準値 ppm
筋肉 (牛)	0.02
筋肉 (豚)	0.01
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^{注1})	0.02
脂肪 (牛)	0.02
脂肪 (豚)	0.01
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
肝臓 (牛)	0.05
肝臓 (豚)	0.01
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
腎臓 (牛)	0.05
腎臓 (豚)	0.01
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.1
食用部分 ^{注2} (牛)	0.05
食用部分 (豚)	0.01
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.1
乳	0.02

注1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2：食用部分とは、食用部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。