

メロキシカム (案)

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品に係る基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メロキシカム [Meloxicam]

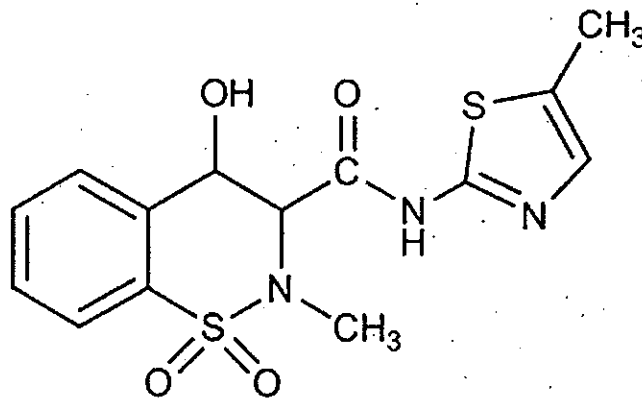
(2) 用途：抗炎症薬

メロキシカムは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で、生体のアラキドン酸カスケード中のシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、炎症メディエーターであるプロスタグランジン (PG) 類やトロンボキサン (TX) 類の生合成を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を発揮すると考えられている。

(3) 化学名：

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

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$
 分子量 : 351.41

(5) 適用方法及び用量

メロキシカムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
メロキシカムを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり0.5mg以下の量を皮下に注射する。	18日間 132時間(乳)

【海外】

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	0.5mg/kg 体重を単回皮下又は静脈内投与する。	EU	15日間 5日間(乳)
		オーストラリア	8日間 6日間(乳)
		ニュージーランド	10日間 3.5日間(乳)
豚	0.4mg/kg 体重を単回又は最初の投与後24時間後に2回目を筋肉内投与する。	EU	5日間
		オーストラリア	4日間
		ニュージーランド	3日間
馬	0.6mg/kg 体重を単回静脈内投与する。 0.6mg/kg 体重/day を14日間連続して経口投与する。	EU	5日間
			3日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・メロキシカム

② 分析法の概要

試料にアセトニトリル及びアセトニトリル飽和n-ヘキサンを加えて抽出し、アセトニトリル層を採る。n-プロパノールを加えて濃縮、乾固してアセトニトリル・水(2:3)混液に溶かし、アセトニトリル飽和n-ヘキサンで洗浄した後、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

定量限界：0.001～0.03 $\mu\text{g/g}$

(2) 残留試験結果

①牛にメロキシカムを単回皮下投与 (0.5 mg/kg体重/day) し、最終投与後2、4、6及び8日後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカムの残留濃度について、高速液体クロマトグラフ法により測定した。結果を表1に示す。

牛に ^{14}C 標識メロキシカムを単回皮下投与 (0.5 mg/kg体重/day) し、最終投与後2、4、6及び8日後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカムの残留濃度について、高速液体クロマトグラフ法により測定した。結果を表2に示す。

表1: 牛にメロキシカムを投与した後の筋肉、肝臓及び腎臓中のメロキシカム濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓
2日	0.04±0.01	1.38±0.18	1.32±0.27
4日	<0.02	0.28±0.10	0.33±0.07
6日	<0.02	0.05±0.03	0.03±0.02
8日	<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 $\mu\text{g/g}$

表2: 牛にメロキシカムを投与した後の筋肉、肝臓及び腎臓中のメロキシカム濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓
2日	0.04±0.04	0.57±0.47	0.54±0.37
4日	<0.01	0.03±0.02	0.03±0.02
6日	<0.01(3), 0.02	0.05±0.07	0.06±0.06
8日	<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 $\mu\text{g/g}$

②豚に¹⁴C標識メロキシカムを単回筋肉内投与 (0.4 mg/kg体重/day) し、最終投与後4時間、2、4及び8日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるメロキシカムの残留濃度について、高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表3: 豚にメロキシカムを投与した後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のメロキシカム濃度

($\mu\text{g/g}$)

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、分析値又は平均値±標準偏差を示す。

定量限界: 0.01 $\mu\text{g/g}$

③馬にメロキシカムを14日間経口投与 (0.6 mg/kg体重/day) し、最終投与後12、24及び48時間後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカムの残留濃度について、高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表4: 馬にメロキシカムを投与した後の筋肉、肝臓及び腎臓中のメロキシカム濃度

($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	筋肉	肝臓	腎臓
12時間	<0.01, 0.02 (2), 0.04	0.12±0.03	1.28±0.39
24時間	<0.01	0.06±0.01	0.52±0.08
48時間	<0.01	<0.02	0.06±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: 筋肉 0.01 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓 0.03 $\mu\text{g/g}$

④泌乳牛に¹⁴C標識メロキシカムを単回皮下投与 (0.5 mg/kg体重/day) し、最終投与12時間後から228時間後の乳中のメロキシカムの残留濃度について、高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表5: 泌乳牛にメロキシカムを投与した後の乳中のメロキシカム濃度
($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与後時間	乳
12時間	0.34 \pm 0.15
24時間	0.15 \pm 0.06
36時間	0.12 \pm 0.05
48時間	0.06 \pm 0.03
60時間	0.06 \pm 0.02
72時間	0.03 \pm 0.01
84時間	0.02 \pm 0.01
96時間	0.01 \pm 0.003
108時間	<0.0025 (2), 0.004, 0.005 (2), 0.009, 0.012 (2)
120時間	<0.0025 (3) 0.003, 0.005 (3), 0.007
132時間	<0.0025 (4), 0.003, 0.004 (2), 0.005
144時間	<0.0025 (6), 0.003 (2)
156時間	<0.0025 (6), 0.003 (2)
168時間	<0.0025 (8)
180時間	<0.0025 (7), 0.003
192時間	<0.0025 (8)
204時間	<0.0025 (8)
216時間	<0.0025 (8)
228時間	<0.0025 (8)

数値は、分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.0025 $\mu\text{g}/\text{mL}$

⑤泌乳牛にメロキシカムを単回皮下投与（0.5 mg/kg体重/day）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132及び144時間後の乳中のメロキシカムの残留濃度について、高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表6: 泌乳牛にメロキシカムを投与した後の乳中のメロキシカム濃度
($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	乳
12時間	0.23 \pm 0.03
24時間	0.14 \pm 0.03
36時間	0.08 \pm 0.02
48時間	0.05 \pm 0.02
60時間	0.03 \pm 0.01
72時間	0.02 \pm 0.008
84時間	0.01 \pm 0.005
96時間	0.007 \pm 0.004
108時間	0.005 \pm 0.002
120時間	<0.001, 0.002, 0.003, 0.004(2)
132時間	<0.001, 0.002(3), 0.003
144時間	<0.001, 0.001(3), 0.002

数値は、分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.001 $\mu\text{g/g}$

残留試験の統計学的解析^{注)}の結果、休薬期間（132時間）経過後において、乳中のメロキシカムの最大許容濃度の上限を算出し、現行の基準値（0.02 ppm）以下となることが確認された。

表7. メロキシカムの最大許容濃度の上限 ($\mu\text{g/g}$)

投与後時間	乳
132時間	0.0057

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する法律関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知の別添2の「14-6 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析」に従い、)に従い、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて乳汁中メロキシカム濃度の最大許容濃度の上限を算出。

3. ADIの評価

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、食品安全委員会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、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：0.125 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 周産期及び授乳期投与試験
(期間) 妊娠17日～分娩後21日
安全係数：200
ADI : 0.00063 mg/kg 体重/day

①総死産児数の増加については母体当たりの平均死産児数では有意差が得られなかったこと、②妊娠期間の延長については直接確率計算法による再解析により有意差が得られたが、平均妊娠期間の値は対照群との差が僅かであり、この系統のラットで通常みられる値の範囲内にあると考えられたことから、これらは影響としては重大なものではないが、③ヒト用医薬品では臨床用量の0.2 mg/kg 体重程度で、副作用が認められる場合があることを考慮し、安全係数としては2を追加することが適当であると考えた。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メロキシカムとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	17.5
幼小児 (1~6 歳)	69.1
妊婦	22.9
高齢者 (65 歳以上)	13.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02
豚の筋肉	0.01	0.01				<0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.02				<0.01
牛の脂肪	0.02	0.02	○			(牛の筋肉参照) <0.01
豚の脂肪	0.01	0.01				(その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.02				
牛の肝臓	0.05	0.05	○			0.02±0.01
豚の肝臓	0.01	0.01				<0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02				<0.02
牛の腎臓	0.05	0.05	○			0.02±0.01
豚の腎臓	0.01	0.01				<0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1				0.06±0.02
牛の食用部分	0.05	0.05	○			(牛の肝臓及び腎臓参照)
豚の食用部分	0.01	0.01				(豚の肝臓及び腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1				(その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓参照)
乳	0.02	0.02	申			0.02±0.01

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(別紙2)

メロキシカムの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.3*1	0.2*1	0.4*1	0.2*1
牛の脂肪	0.02				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉	0.01	0.4*1	0.3*1	0.4*1	0.3*1
豚の脂肪	0.01				
豚の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.0*2	0.0*2	0.0*2	0.0*2
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.02				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.1				
乳	0.02	5.3	6.6	7.3	4.3
計		6.1	7.2	8.4	4.9
ADI 比 (%)		17.5	69.1	22.9	13.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 筋肉又は脂肪のうち、高い基準値のほうを用いた。

*2: 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
- 平成18年 4月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成18年 7月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
- 平成19年 3月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成19年12月28日 残留基準告示
- 平成26年 6月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成26年10月14日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成26年12月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 1月20日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

メロキシカム

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注2)}	0.05
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.02

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。