

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

メロキシカム錠

メロキシカム錠5mg「EMEC」 メロキシカム錠10mg「EMEC」

Meloxicam Tablets

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 消化性潰瘍のある患者[プロスタグラジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある][9.1.2 参照]
2.2 重篤な血液の異常がある患者[9.1.3 参照]
2.3 重篤な肝機能障害のある患者[9.3.1 参照]
2.4 重篤な腎機能障害のある患者[9.2.1 参照]
2.5 重篤な心機能不全のある患者[9.1.4 参照]
2.6 重篤な高血圧症の患者[9.1.5 参照]
2.7 本剤の成分、サリチル酸塩(アスピリン等)又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2.8 アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[重症喘息発作を誘発するおそれがある][9.1.6 参照]
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メロキシカム錠5mg 「EMEC」	メロキシカム錠10mg 「EMEC」
有効成分	1錠中 メロキシカム 5mg	1錠中 メロキシカム 10mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物、クロスボビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース	

3.2 製剤の性状

販売名	メロキシカム錠5mg 「EMEC」	メロキシカム錠10mg 「EMEC」		
剤 形	素錠	割線入りの素錠		
色 調	淡黄白色			
外形	表  裏 	側面 	表  裏 	側面 
直径(mm)	6.6	8.1		
質量(mg)	90	180		
厚さ(mm)	2.2	3.1		
識別コード	EE57	EE58		

4. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

6. 用法及び用量

通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は15mgとする。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 国内において1日15mgを超える用量での安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7.2 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7.3 高齢者では、少量(1回5mg1日1回)から投与を開始するなど慎重に投与すること。[9.8 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はin vitro試験において、シクロオキシゲナーゼ(COX)-1に対してよりもCOX-2をより強く阻害することが確認されているが、日本人を対象とした臨床試験ではCOX-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤と比較して、本剤の安全性がより高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者(消化性潰瘍の既往歴のある患者等)への投与に際しては副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。[17.1.1、17.1.2、18.5 参照]

8.2 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。

8.3 長期投与する場合には、定期的かつ必要に応じて尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等を行うこと。

8.4 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

8.5 眼の調節障害、眼気等の精神神経系症状があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者

プロスタグラジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を再発させるおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。[2.1 参照]

9.1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者(重篤な血液の異常がある患者を除く)

血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[2.2 参照]

9.1.4 心機能障害のある患者(重篤な心機能不全のある患者を除く)

プロスタグラジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、心機能障害を悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.1.5 高血圧症の患者(重篤な高血圧症の患者を除く)

プロスタグラジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、血圧を上昇させるおそれがある。[2.6 参照]

9.1.6 気管支喘息のある患者(アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く)

喘息発作を誘発するおそれがある。[2.8 参照]

9.1.7 体液喪失を伴う大手術直後の患者

循環体液量が減少している状態にある患者では、プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流の低下、腎機能障害が惹起されるおそれがある。

9.1.8 出血傾向のある患者

血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。

9.1.9 炎症性腸疾患(クローリン病あるいは潰瘍性大腸炎)の患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、腎機能障害を悪化させるおそれがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な腎機能障害のある患者を除く)

プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、腎機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を悪化させるおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)

肝機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験(ラット及びウサギ)において、以下のことが認められている。[2.9 参照]

- ・ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数が減少し、着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
- ・ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
- ・ウサギの器官形成期投与試験において着床後死亡率の増加がみられた。
- ・ラット周産期及び授乳期投与試験において、妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延、死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

観察を十分に行い(消化管障害、特に胃腸出血に注意すること)、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。一般に高齢者においては胃腸出血、潰瘍、穿孔はより重篤な転帰をとり、きわめてまれにではあるが致死性の消化管障害も報告されている。これらの事象は治療のどの時点でも発現し、重篤な消化管障害の既往の有無にかかわらず発現する可能性がある。[7.3 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	糸球体濾過量がより減少し、腎機能障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤	出血傾向が増強するおそれがある。	選択的セロトニン再取り込み阻害剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン合成阻害剤 (糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩(アスピリンを含む))	消化性潰瘍および胃腸出血のリスクを高める可能性がある。	両剤ともプロスタグランジン合成阻害作用を有するためと考えられる。
抗凝固剤 トロンビン阻害剤 (ダビガトランエテキシラート等) クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン等) ヘパリン	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用が避けられない場合は、血液凝固に関する検査を行うなど、これら薬剤の効果を十分観察すること。	これら薬剤は抗凝固作用を有するためと考えられる。また、CYP2C9による代謝において、本剤とワルファリンとの薬物相互作用が起こるおそれがある。
抗血小板剤 (チクロピジン)	出血傾向が増強するおそれがある。	抗血小板剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
血栓溶解剤		これら薬剤は血栓溶解作用を有するためと考えられる。
コレステラミン	本剤の作用が減弱する。	コレステラミンの薬物吸着作用により、本剤の消失が速まると考えられる。
経口血糖降下剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、グリベンクリミドが本剤の代謝を阻害した(in vitro試験)との報告がある。
キニジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、キニジンが本剤の代謝を亢進させた(in vitro試験)との報告がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇する。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、本剤の治療開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎排泄が遅延するためと考えられている。
メトレキサート [11.1.4 参照]	メトレキサートの血液障害を悪化させるおそれがあるので、血液検査を十分に行うこと。	プロスタグランジン合成阻害作用により、メトレキサートの尿細管分泌を抑制するためと考えられている。
利尿剤	利尿剤を使用中の患者においては、非ステロイド性消炎鎮痛剤で急性腎障害を起こすおそれがあるので、腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧薬 (β 受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血压低下作用を減弱させると考えられている。
シクロスボリン	シクロスボリンの腎毒性が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されるおそれがあるので、腎機能に十分留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少するためと考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 消化性潰瘍(1%以下)(穿孔を伴うことがある)、吐血(頻度不明)、下血等の胃腸出血(1%以下)、大腸炎(0.1%未満)[9.1 参照]

11.1.2 喘息(0.1%未満)

11.1.3 急性腎障害(頻度不明)

11.1.4 無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(1%以下)[10.2 参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、水疱(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.1.6 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(0.1%未満)、血管浮腫(0.1%未満)

11.1.7 肝炎(頻度不明)、重篤な肝機能障害(1%以下)

11.1.8 再生不良性貧血、骨髄機能抑制(いずれも頻度不明)

11.1.9 ネフローゼ症候群(頻度不明)

*11.1.10 心筋梗塞、脳血管障害(いずれも頻度不明)

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある¹⁾。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血压上昇	低血压、動悸	
消化器	腹痛	口内炎、口内乾燥、口角炎、食道炎、嘔吐、恶心・嘔気、食欲不振、胃潰瘍、消化不良、鼓腸放屁、下痢、便潜血、おくび	腹部膨満感、便秘	胃炎
精神神経系		頭痛、味覚障害	知覚異常、眠気、眩暈	錯乱、失見当識、抑うつ
過敏症		発疹、皮膚そう痒、蕁麻疹	接触性皮膚炎、光線過敏性反応	
感覚器			眼異物感、眼球強膜充血、耳鳴	結膜炎、視覚障害、霧視
肝臓		AST、ALT、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害、ウロビリノーゲンの上昇、総ビリルビン値の上昇		

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓		BUN、クレアチニン、尿酸値の上昇、総蛋白、アルブミンの低下、尿蛋白、尿糖	尿量減少	
血液		白血球の増加、赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、リンパ球の減少、好中球、好酸球、好塩基球、单球の増加、貧血		
その他		浮腫、倦怠感、気分不快、尿沈渣の増加、尿潜血、血清鉄の減少、カリウムの上昇	咳嗽、腋窩・乳房の痛み、悪寒、潮紅・ほてり、発熱、下肢脱力	排尿障害(尿閉を含む)

13. 過量投与

13.1 処置

コレステラミンが本剤の消失を速めるとの報告がある²⁾。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.1.2 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、子宮内避妊器具の避妊効果を減弱させることが報告されている。

16. 薬物動態

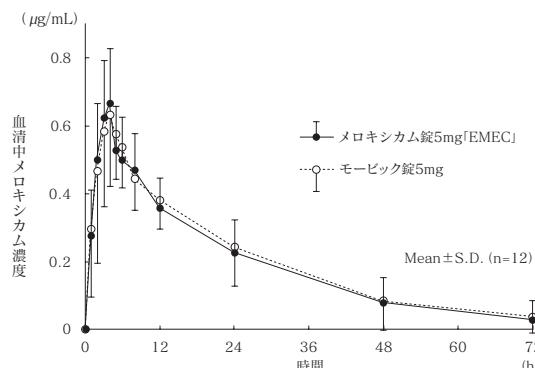
16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験 (メロキシカム錠5mg「EMEC」)

メロキシカム錠5mg「EMEC」とモービック錠5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(メロキシカムとして5mg)健康成人男性に絶食下単回経口投与して血清中のメロキシカム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0.72hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
メロキシカム錠 5mg「EMEC」	13.99 ± 5.57	0.69 ± 0.15	3.5 ± 0.7	15.6 ± 8.0
モービック錠 5mg	14.54 ± 6.37	0.68 ± 0.18	3.7 ± 1.2	16.0 ± 8.1

(Mean ± S.D.,n=12)



5mg錠1錠投与時の平均血清中薬物濃度推移

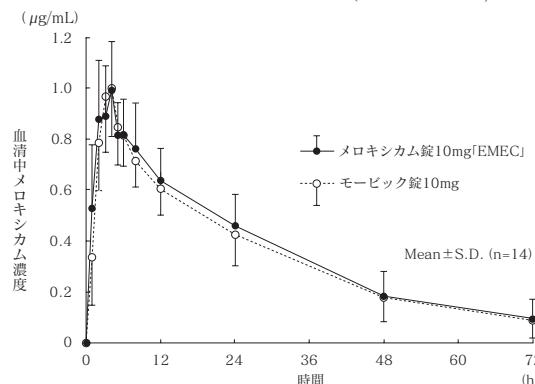
血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(メロキシカム錠10mg[EMEC])

メロキシカム錠10mg[EMEC]とモビック錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(メロキシカムとして10mg)健康成人男性に絶食下単回経口投与して血清中のメロキシカム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
メロキシカム錠 10mg[EMEC]	26.52 ± 6.70	1.04 ± 0.18	3.9 ± 1.5	20.5 ± 8.1
モビック錠 10mg	25.13 ± 6.43	1.06 ± 0.20	3.3 ± 0.8	20.4 ± 8.0

(Mean ± S.D., n=14)



10mg錠1錠投与時の平均血清中薬物濃度推移

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

慢性関節リウマチ患者を対象にメロキシカムカプセル10mg(1日1回投与)又はピロキシカムカプセル20mg(1日1回投与)を6週間投与した二重盲検比較試験の結果、メロキシカムカプセル10mgの最終全般改善度では、有効率(中等度改善以上)は31.3%(26/83例)であり、メロキシカムの概算安全度は対照薬との間に有意差を認めなかった⁵⁾。

副作用発現頻度は、メロキシカムカプセル10mg投与群で12.5%(13/104例)であり、主な副作用は皮疹・発疹・そう痒疹2.9%(3/104例)、胃部不快感1.9%(2/104例)、胃痛1.9%(2/104例)であった。臨床検査値異常変動の発現頻度は7.7%(8/104例)で、主な臨床検査値異常変動は尿蛋白2.9%(3/104例)、尿沈渣の増加2.9%(3/104例)であった。[8.1 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験

腰痛症・肩関節周囲炎・頸肩腕症候群患者を対象にメロキシカムカプセル10mg(1日1回投与)又はインドメタシンカプセル25mg(1日3回投与)を4週間投与した二重盲検比較試験の結果、メロキシカムカプセル10mgの最終全般改善度では、有効率(中等度改善以上)は77.7%(87/112例)であり、メロキシカムの概算安全度は対照薬との間に有意差を認めなかった⁶⁾。

副作用発現頻度は、メロキシカムカプセル10mg投与群で28.1%(27/96例)であり、主な副作用は胃部不快感8.3%(8/96例)、胃痛5.2%(5/96例)、腹痛2.1%(2/96例)、口角炎2.1%(2/96例)であった。主な臨床検査値異常変動は、好酸球の増加1.1%(1/95例)、BUNの上昇1.1%(1/95例)であった。[8.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メロキシカムはシクロオキシゲナーゼ(COX)の活性を抑制して(*in vitro*)、炎症局所におけるプロスタグランジンの生合成を阻害し(ラット、マウス)、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる^{7,9)}。

18.2 抗炎症作用

メロキシカムはカオリン足蹠浮腫(ラット)において、インドメタシンとほぼ同等の抗炎症作用を示した¹⁰⁾。アジュバント関節炎(ラット)においては、インドメタシン、ピロキシカム及びジクロフェナクナトリウムに比し、数倍強力な作用を示した^{10,11)}。カラゲニン足蹠浮腫(ラット)、綿球法による肉芽形成(ラット)、カラゲニン胸膜炎(ラット)においても抗炎症作用を示した^{7,10,12)}。

18.3 鎮痛作用

メロキシカムは足蹠浮腫の炎症性疼痛(ラット：Randall-Selitto法)、アジュバント関節炎痛(ラット)、酢酸writhing(マウス)において、インドメタシン及びピロキシカムとほぼ同程度の鎮痛作用を示した^{10,12)}。

18.4 消化管に対する作用

メロキシカムの胃粘膜障害作用(ラット)及び小腸潰瘍惹起作用(ラット)は、ピロキシカム及びインドメタシンよりも弱かった^{7,10,12)}。また、塩酸による胃粘膜障害(ラット)に対して、抗炎症用量でピロキシカムは有意に増悪作用を示したが、メロキシカムは増悪作用を示さなかった¹³⁾。

18.5 シクロオキシゲナーゼ(COX)-1及びCOX-2に対する阻害活性

メロキシカムは、酵素実験及び細胞を用いた実験において、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示した^{7,8)}。
[8.1 参照]

*In vitro*試験におけるCOX-1、COX-2に対する阻害活性比

	酵素実験 ⁷⁾	細胞実験 ⁸⁾
IC ₅₀ (COX-2/COX-1)	0.0825	0.33

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メロキシカム(Meloxicam)

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

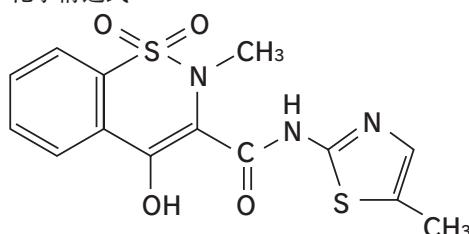
分子式： $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

分子量：351.40

性状：メロキシカムは淡黄色の粉末である。

本品は N,N -ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈メロキシカム錠5mg「EMEC」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈メロキシカム錠10mg「EMEC」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

140錠[10錠(PTP)×14]

500錠[10錠(PTP)×50]

500錠(バラ)

23. 主要文献

- *1) データベース調査結果の概要(NDBを用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 2) Busch U, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1995 ; 48 : 269-272
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験(メロキシカム錠5mg 「EMEC」)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(メロキシカム錠10mg 「EMEC」)
- 5) 水島裕ほか：基礎と臨床. 1997 ; 31(3) : 1115-1166
- 6) 桜井実ほか：基礎と臨床. 1997 ; 31(3) : 1201-1283
- 7) Ogino K, et al. : Pharmacology. 1997 ; 55(1) : 44-53
- 8) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol. 1996 ; 51 : 21-28
- 9) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol. 1996 ; 51 : 29-38
- 10) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res. 1995 ; 44 : 423-433
- 11) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res. 1995 ; 44 : 548-555
- 12) 吉田益美 他：応用薬理. 1997 ; 53 : 351-366
- 13) 消化管に対する作用の検討(モビック錠：2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120)517-215

FAX (076)442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

DAITO ダイト株式会社
富山県富山市八日町326番地

26.2 発売元

エルメット株式会社
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

26.3 販売元

日医工株式会社
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21