

表 15 馬におけるフルニキシメグルミン製剤経口投与後のフルニキシンの組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)			
	1	2	3	5
筋肉	<0.004(2)、0.008	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
肝臓	0.011、0.013、 0.067	<0.004、0.007、 0.009	<0.004(2)、0.005	<0.004(3)
腎臓	0.022、0.029、 0.095	0.014、0.018、 0.005	<0.004(2)、0.009	<0.004(3)
脂肪	<0.004、0.007、 0.013	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
小腸	0.005、0.007、 0.023	<0.004、0.004、 0.005	<0.004(3)	<0.004(3)

() 内に例数を記載

定量限界 : 0.004 µg/g

n=3

(7) 残留試験 (馬②) (参照 46)

馬 (サラブレッド種、2~8 歳、雄、去勢雄及び雌、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群) にフルニキシメグルミン製剤を 5 日間強制経口投与 (フルニキシメグルミンとして 1 mg/kg 体重/日、対照群は無処置) し、最終投与 1、2 及び 3 日後の組織中 (筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸) 残留が調べられた。各組織中のフルニキシメグルミン及び代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) を LC/S/MS を用いて測定した (定量限界 : 0.004 µg/g)。

フルニキシメグルミンについては、結果を表 16 に示した。フルニキシメグルミン残留濃度は、最終投与 3 日後までに筋肉で全例が、脂肪で 3 例中 2 例が定量限界未満となった。肝臓、腎臓及び小腸では最終投与 3 日後においても全例から検出された。「動物用医薬品関係事務の取扱いについて」(平成 12 年 3 月 31 日付け 12-33 農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知) の第 4 の 1 「動物用医薬品のための毒性試験法等ガイドライン」の (5) 残留に関する試験に従い、組織中の最終排泄モデルとして知られている指数型減衰曲線から各時点における残留濃度を自然対数に変換した直線回帰分析結果では最終投与 4 日に、最大許容濃度 (95%信頼限界の上限) では最終投与 9 日後にはいずれの組織も定量限界未満となると推定された。

フルニキシメグルミンの代謝物については、5-OH 体は筋肉 (1/3 例) 及び小腸 (3/3 例) で最終投与 1 日後まで、肝臓 (1/3 例) 及び腎臓 (1/3 例) で最終投与 2 日後まで検出されたが、最終投与 3 日後では全例で定量限界未満となった。4'-OH 体は肝臓 (3/3 例) 及び腎臓 (2/3 例) で最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後では全例で定量限界未満となった。2'-MeOH 体は全組織中の全例でいずれの時点においても定量限界未満であった。

表 16 馬におけるフルニキシメグルミン製剤経口投与後のフルニキシンの組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与日数 (日)		
	1	2	3
筋肉	0.030、0.048、0.111	<0.004(2)、0.004	<0.004(3)
肝臓	0.547、1.169、0.376	0.011、0.025、0.096	0.006、0.016、0.030
腎臓	0.318、0.575、0.673	0.017、0.035、0.093	0.009、0.023、0.049
脂肪	0.028、0.038、0.153	<0.004、0.010、0.015	<0.004(2)、0.004
小腸	0.092、0.142、0.211	0.004、0.008、0.022	0.004、0.007、0.011

() 内に例数を記載

定量限界 : 0.004 µg/g

n=3

3. 急性毒性試験 (参照 20~24)

マウス及びラットの各投与経路におけるフルニキシメグルミンの急性毒性試験の結果を表 17 に示した。

表 17 マウス及びラットにおけるフルニキシメグルミンのLD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	系統	投与経路	雄	雌
マウス	CFL	経口	327 (197)	170~234* (102~141)
	ICR	皮下	379 (229)	256 (154)
	CF No.1	静脈内	111 (67)	
	CF No.1	筋肉内	306 (184)	
ラット	CD	経口	113 (68)	130 (78)
	SD	皮下	230 (139)	171 (103)
	CD	静脈内	90 (54)	92 (55)
	CD	筋肉内	180 (109)	

() はフルニキシメ換算値

* : 回帰が有意でなかったため $p < 0.10$ 範囲値を記載

中毒症状として間代性痙攣、立毛、腹部膨満等が観察され、剖検では生存個体、死亡個体とも消化管粘膜の潰瘍、臓器の癒着が認められた。

4. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 25)

ラット (CD 系、7 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日) による 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。各群雌雄各 10 匹は投与 14 日後に中間剖検に供された。

投与期間中に死亡は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量に、投与に起因した影響は認められなかった。

血液学的検査が投与 2 及び 4 週に血液を採取して実施されたが、4 mg/kg 体重/日群の雌で投与 2 週時においてのみ Ht 及び Hb の低値が認められた。

血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、眼検査（間接検眼鏡）及び剖検では、投与に起因した影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与部位に筋変性、出血、線維増殖及び円形細胞集簇が認められ、発生頻度及び範囲は投与群でより顕著であった。

本試験における NOAEL はフルニキシシとして 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

（2）13 週間亜急性毒性試験（ラット）（参照 26）

ラット（CD 系、雄・8 週齢、雌・7 週齢、雌雄各 20 匹/群）を用いたフルニキシシメグルミンの筋肉内投与（フルニキシシとして 0、1.5、3.0 及び 6.0 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中、対照群の雄 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例が死亡し、別の 2 例が安楽死処分された。6.0 mg/kg 体重/日投与群の 4 例ではいずれも腸管潰瘍が認められた。

一般状態では、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で跛行が認められた。また、1.5 mg/kg 体重/日投与群で 2 例、3.0 mg/kg 体重/日投与群で 20 例、6.0 mg/kg 体重/日投与群で 7 例の頸部及び前肢に湿疹性病変、痂皮又は脱毛が認められた。

体重では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低値が認められた。

摂餌量では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で全投与期間中、雌で最初の 5 週間で減少が認められた。

眼検査（間接検眼鏡）では異常は認められなかった。

血液学的検査では、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 6.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb の低値が認められた。6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で好中球の増加、雄で Ht の低値、平均部分プロトンピン時間の短縮が認められた。

血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因した影響は認められなかった。

臓器重量では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で心臓及び肝臓の絶対重量の低値が認められたが、これらは体重減少によるものと考えられた。

剖検では、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び雌 7 例において腸間膜リンパ節の腫大、胃腸管壁の厚さの異常、腸管癒着、消化管の充血及び穿孔が認められた。試験期間中に死亡又は瀕死となった 6.0 mg/kg 体重/日投与群のラットでは腸管の穿孔及び癒着を含む腹膜炎、消瘦、脾臓の浮腫、粘液性腸管粘膜、腸管壁の異常並びに腹水が認められた。また 1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の少数例に投与部位の出血が認められた。

病理組織学的検査では、投与部位に線維増殖及び筋細胞壊死が全投与群において認められた。3.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日投与群の 6 例で、穿孔性の重度の腸管又は胃の潰瘍又はびらんが認められた。6.0 mg/kg 体重/日投与群の 6 例で腸間膜リンパ節の浮腫が認められた。

本試験における NOAEL はフルニキシシとして 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 7)

イヌ (ビーグル種、5~7 か月齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの強制経口投与 (フルニキシメグルミンとして 0、0.01、0.05、0.15、0.40 及び 0.60 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞中の潜血、眼検査 (間接検眼鏡)、心電図、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査、さらに投与前並びに投与 5 及び 12 週に測定された体温、呼吸数、心拍数、血圧並びに網膜電 (位) 図に投与に起因した異常は認められなかった。

NOAEL は、本試験における最高用量であるフルニキシメグルミンとして 0.60 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (サル) (参照 27)

アカゲザル (雌雄各 4 頭/群、最高用量は雌雄各 2 頭) を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメグルミンとして 0、5、15、45 及び 60 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態では被験物質の投与に起因すると考えられるいくつかの所見が認められた。全ての投与群で投与部位の局所反応が用量相関的に認められたが、5 mg/kg 体重/日投与群では 1 例に肉眼的に硬結が認められたのみで、これは投与 3 週以降には消失した。15 mg/kg 体重/日以上投与群ではしばしば嘔吐が認められた。45 及び 60 mg/kg 体重/日投与群の各 3 例に投与 40 日後から筋量低下、消瘦及びグルーミングの停止が認められた。潜血便が 5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例、15 mg/kg 体重/日以上投与群で各 3 例に認められた。また、45 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が状態悪化のため試験途中で安楽死処分された。心拍数、呼吸数、体温、眼検査及び心電図に投与に起因する影響は認められなかった。

体重増加量及び摂餌量では、45 mg/kg 体重/日以上投与群で減少が認められた。

血液学的検査では、45 mg/kg 体重/日以上投与群の Ht 及び Hb の低値が認められた。また、統計学的に有意ではないが RBC の低値が認められた。

血液生化学的検査では、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でアルブミンの減少、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で総タンパク質の減少及び ALP の低値が認められた。

尿検査及び臓器重量に、被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、全ての投与群で投与部位の局所反応が認められ、60 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で消化管の潰瘍が認められた以外は特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験において、最低用量である 5 mg/kg 体重/日で潜血便が認められたことから、NOAEL は得られなかった。

5. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット) (参照 28)

ラット (CD (SD) 系、6 週齢、雌雄各 30 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの混餌投与 (フルニキシメとして 0、1、2 及び 6 ppm : 雄 ; 0、0.98、1.98 及び 5.98、雌 ; 0、0.98、1.99 及び 6.05 mg/kg 体重/日²) による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験中に死亡又は安楽死処分された動物数は用量順に 13、7、3 及び 22 例³で、6 ppm 投与群の 16/22 例 (雄 10 例及び雌 6 例) には消化管の潰瘍が認められた。

一般状態では、6 ppm 投与群で泌尿器の汚れ、運動失調、振戦、蒼白化、呼吸困難、活動低下、消瘦、無排便又は異常便等が認められ、雌雄とも死亡率の増加が認められた。

体重では、6 ppm 投与群の雄で増加抑制が認められ、対照群と比較して低値を示した。雌では有意ではないが同様の変化が認められた。

摂餌量では、6 ppm 投与群の雄で低下が認められた。6 ppm 投与群では体重の低値が認められているが、摂餌量を体重当たりで補正した場合には他の群との差は認められず、雌ではむしろ増加していた。

糞便中の潜血が、投与 28 及び 40 週時に 6 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な高頻度で検出された。また、投与 52 週時に 2 ppm 投与群の雄及び 6 ppm 投与群の雌雄で有意な高頻度で検出された。

眼検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査では、6 ppm 投与群で Hb、Ht 及び MCH の低下並びに PLT 及び白血球 (好中球) 数の増加が認められた。

血液生化学的検査では、6 ppm 投与群の雌雄でアルブミン、グロブリン及び総タンパク質が減少し、雄の投与 39 週ではカルシウムの低下が認められた。

尿検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、脾臓について 2 ppm 投与群の雄で絶対重量、6 ppm 投与群の雌雄で絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では、6 ppm 投与群で腹腔の膿瘍、癒着、腹水、滲出液及び腹膜炎が認められ、消化管 (胃、十二指腸、空腸、回腸及び盲腸) では癒着、潰瘍、肥厚、粘膜や漿膜の退色等も認められた。また、肝臓の癒着や腹膜炎、脾臓の癒着や腫大が認められ、リンパ節 (腸間膜、胃、盲腸、結腸及び/又は降十二指腸) の腫大や嚢胞、及び体の蒼白化が認められた。2 ppm 投与群の雄でも空腸の癒着、脾臓の腫大及び腸間膜リンパ節の腫大が認められた。

病理組織学的検査では、2 ppm 投与群の雄及び 6 ppm 投与群の雌雄で腎臓に乳頭壊死が認められ、消化管に消化管壁の炎症を伴う潰瘍やびらんが認められた。これらは通常、腹膜炎及び漿膜炎を起こしていた。また、腹部のリンパ節に反応性過形成、脾臓及び骨髄の造血亢進、並びに心房血栓が認められた。

² 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整

³ 対照群の 7 例、1 ppm 投与群の 4 例、6 ppm 投与群の 2 例は採血時の事故で死亡

これらの所見のうちのいくつかは、被験物質の消化管の傷害に伴う二次的影響を示したものと推測された。体重増加抑制は、摂餌量の低下よりも消化管の傷害による飼料効率の低下、貧血等の血液学的検査の異常並びに脾臓及びリンパ節の腫大は出血による造血亢進によるものと考えられた。

本試験における NOAEL はフルニキシンとして 1 ppm (0.98 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

(2) 2年間発がん性試験 (マウス) (参照 29)

マウス (CD-1 系、6 週齢、雌雄各 60 匹/群) を用いたフルニキシンメグルミンの混餌投与 (0、0.6、2.0 及び 6.0 ppm : 雄 ; 0、0.5、1.8 及び 5.4、雌 ; 0、0.6、2.2 及び 6.7 mg/kg 体重/日⁴) による 2 年間発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態及び摂餌量では、投与に起因した異常は認められなかった。

体重では、6 ppm 投与群の雌で一時的に低値が認められた。試験終了時では対照群と比較して 4~9 % の低値を示したが有意差は認められなくなった。

血液学的検査では、6 ppm 投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht の低下が認められた。

血液生化学的検査は実施されなかった。

剖検では、6 ppm 投与群で、脾臓の腫大、腹腔又は骨盤腔内における所見 (内臓の癒着、腹膜炎、膿瘍又は潰瘍) の発生率の上昇が認められた。また、胃の潰瘍が 2 ppm 以上の投与群 (2/120 及び 4/120 例) で、回腸の穿孔が 6 ppm 投与群の雄の 1 例で認められた。

病理組織学的検査では、対照群を含め胃及び消化管の種々の部位 (前胃、腺胃、十二指腸、結腸、回腸、盲腸及び空腸) で潰瘍が認められ、6 ppm 投与群の雄の合計潰瘍数、雌の腺胃及び合計潰瘍数は他の群と比較して有意に高かった。2 ppm 投与群の剖検で 2 例に潰瘍が認められたが、病理組織学的検査においては有意差を認めなかった。その他、腹膜炎、肝臓、脾臓及び腸間膜リンパ節における造血亢進が認められた。

本試験において観察された項目における NOAEL はフルニキシンメグルミンとして 2 ppm (1.8 mg/kg 体重/日相当) であり、フルニキシンに換算すると 1.08 mg/kg 体重/日と考えられた。また、発がん性は認められなかった。

(3) 2年間発がん性試験 (ラット) (参照 30)

ラット (CD (SD) 系、約 6 週齢、雌雄各 60 匹/投与群、雌雄各 100 匹/対照群) を用いたフルニキシンメグルミンの筋肉内 (投与 1~4 週 : フルニキシンとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日) 及び混餌投与 (投与 5~104 週 : フルニキシンとして 0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日) による 2 年間発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、投与約 16~24 週から試験終了時まで高用量群で対照群と比較して高い死亡率が認められた。

⁴ 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整

一般状態では、全投与群で投与1~5週時に前肢に瘡蓋、炎症及び擦過傷が認められた。前肢の所見は被験物質の投与の局所反応に関連するものと考えられ、約3か月後には消失した。また、高用量群では投与18週後以降に泌尿器周囲の被毛の汚れが増加し、投与42~53週後に多く観察されたが、その後減少した。その他には投与に起因した異常は認められなかった。

体重では、高用量群の雄で投与約15週から、雌で投与約38週から試験終了時まで低値が認められた。

摂餌量では、高用量群の雄で一時的に減少が認められたが、他に投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査は実施されなかった。

眼検査では、投与に起因した異常は認められなかった。

剖検では、消化管の潰瘍が全投与群で用量依存的に認められた。潰瘍の発生は胃及び十二指腸で顕著で、他に空腸及び回腸で認められた。中用量以上投与群で腸間膜リンパ節の腫大又は浮腫が認められた。また、高用量群で胸腺の腫大及び胸水の貯留が認められた。

病理組織学的検査では、全投与群で消化管に非増殖性の病変（粘膜の壊死及び潰瘍、貫壁性壊死(穿孔性潰瘍)、消化管壁及び粘膜の炎症、リンパ球過形成、腹膜炎並びに膿瘍）が認められた。腹膜炎による二次的影響と考えられる炎症や壊死は他の腹腔内の臓器にも認められた。腸間膜リンパ節ではリンパ球過形成が認められた。

本試験におけるNOAELは得られなかった。

本試験において発がん性は認められなかった。

6. 生殖発生毒性試験

2世代繁殖毒性試験の代わりにFDAの3節試験が実施された。

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験・第I節（ラット）（参照31）

ラット（CD系、5週齢、雌雄各25匹/投与群、雌雄各30匹/対照群）を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与（フルニキシメとして0、1、2及び4 mg/kg 体重/日）による妊娠前及び妊娠初期投与試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、雄には交配前63日から交配期間中を通じて、雌には交配前14日から妊娠14日又は分娩後21日まで行った。

試験期間中に親動物に死亡例は認められなかった。

親動物では、一般状態に投与に起因した異常は認められなかった。流涙過多、鼻孔周辺の血痕、下痢及び後肢の腫脹が認められたがいずれも少数例で、用量相関性はなかった。体重では、投与に起因する変化は認められなかった。また、母動物の性周期に異常は認められなかった。妊娠期間の延長が2 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。

児動物では、出産から離乳までの間の哺育児死亡率の上昇が2 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。その他、総着床数、生存胎児数、死亡胚胎児数、子宮内の胎児分布、平均産児数、哺育期間中の児体重及び性比に投与の影響は認められなかった。また、出生児の奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して最高投与量であるフルニキシ
ンとして 4 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対しては 1 mg/kg 体重/日であった。

(2) 催奇形性試験・第Ⅱ節 (ラット) (参照 32)

妊娠ラット (CD 系、13~15 週齢、25 匹/投与群、35 匹/対照群) を用いたフルニキシ
ンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシシンとして 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日) によ
る催奇形性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与
は、妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡し、この個体は腹膜
炎及び胃潰瘍を起こしていた。体重、平均着床数及び平均胚吸収数に投与に起因した異
常は認められなかった。

児動物では、平均同腹児数、子宮内の胎児分布、性比、体重及び 24 時間生存率に投
与の影響は認められなかった。6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に二分脊椎及び頭部扁平を
呈する重度の奇形が認められた。その他、過剰肋骨、化骨遅延及び腎盂拡張が認められ
たが、これらの発生率に用量相関性は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対してフルニキシシンとして 4 mg/kg
体重/日と考えられた。

(3) 周産期及び授乳期投与試験・第Ⅲ節 (ラット) (参照 33)

妊娠ラット (CD 系、18 週齢、25 匹/投与群、35 匹/対照群) を用いたフルニキシシンメ
グルミンの筋肉内投与 (フルニキシシンとして 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日) による周
産期及び授乳期投与試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物
質の投与は、妊娠 14 日から分娩後 21 日まで行い、児動物は分娩後 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 4 mg/kg 体重/日投与群の 9 例及び 6 mg/kg 体重/日投与群
の 20 例が死亡した。これらの個体の主な剖検所見は腸のびらん、癒着、胃腸の充血又
は出血であった。一般状態では、四肢及び眼の蒼白化、鼻口部及び眼周囲の血液付着、
被毛粗剛といった所見が単独又は複数で、2 mg/kg 体重/日投与群の数例に、4 mg/kg 体
重/日以上投与群のほとんどの個体に認められた。体重では、6 mg/kg 体重/日投与群で増
加抑制が認められ、平均体重が低値を示した。平均着床数には投与の影響はみられな
かった。

4 mg/kg 体重/日以上投与群の生存ラットにおける平均妊娠期間は対照群と比較して
有意に延長した。また、6 mg/kg 体重/日投与群では約 1/4 が死産児であった。この投与
群は難産の兆候を示し、5 例が分娩予定日又は分娩数日後に胎児を残存した状態で死亡
した。

児動物では、6 mg/kg 体重/日投与群の平均同腹児数は対照群と比較して少なかった。
出生後 21 日までの死亡率は 4 mg/kg 体重/日以上投与群で高かった。死産児の割合は 2
及び 6 mg/kg 体重/日投与群で高かったが、4 mg/kg 体重/日投与群では対照群と差はな
かった。また、6 mg/kg 体重/日投与群の体重は低値を示した。4 mg/kg 体重/日投与群で
は出生時の体重に差はなかったが、生後 4 日以降は低値を示した。性比には投与の影響

は認められなかった。内臓及び骨格観察において奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

本試験では母動物に対する NOAEL は得られなかった。児動物に対してはフルニキシシンとして 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 34)

妊娠ウサギ (NZW 種、14~15 匹/投与群、16 匹/対照群) を用いたフルニキシシンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシシンとして 0、3.0、6.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日に行い、妊娠 30 日に胎児の検査を実施した。

母動物では、体重、妊娠率、着床数、胚吸収数及び胚吸収が認められた母動物の割合に異常は認められなかった。

児動物では、平均同腹児数、同腹児総平均体重、子宮内の胎児分布、性比及び 24 時間生存率に投与に起因する影響は認められなかった。6.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に舌の突出、3.0 mg/kg 体重/日投与群の後期吸収胚の 1 例で顔面の奇形が認められた。これらの発生率は、試験施設の背景データの範囲内であった。その他、過剰肋骨、化骨遅延及び腎盂拡張が認められたが、これらの発生率に用量相関性は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して本試験の最高用量であるフルニキシシンとして 12.0 mg/kg 体重/日と考えられた。

7. 遺伝毒性試験 (参照 35~37)

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 18 及び表 19 にまとめた。

表 18 *in vitro* 試験

試験	対象	用量 ¹⁾	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA98、TA100、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	78~5,000 µg/plate (±S9) ²⁾	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞	31.25、62.5、125、250、500 µg/mL (-S9 ; 24h) ³⁾	陰性
		31.25、62.5、125、250、500 µg/mL (-S9 ; 48hr) ⁴⁾	陰性
		62.5、125、250、500、1,000 µg/mL (±S9 ; 6hr+18hr) ⁵⁾	陽性 ≥500 µg/mL (-S9) ≥250 µg/mL (+S9)

1) フルニキシシンメグルミンとしての用量。

2) *E. coli* を除き 5,000 µg/plate では 菌の生育阻害が認められた。

3) 500 µg/mL の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

4) 250 µg/mL 以上の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

5) 1,000 µg/mL の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

表 19 *in vivo* 試験

試験	対象	用量 ¹⁾	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	18.75、37.5、75、150、300 mg/kg 体重、単回腹腔内投与 ²⁾	陰性

1) フルニキシメグルミンとしての用量。

2) 300 mg/kg 体重では全てのマウスが死亡した。

in vitro 試験においては復帰突然変異試験で陰性、CHL 細胞を用いた染色体異常試験では陽性であった。

in vivo のマウス骨髄細胞における小核試験では陰性であった。150 mg/kg 体重の用量では統計学的に有意ではないが多染性赤血球率の低下が認められていたが、いずれの用量においても小核の出現頻度に変化は認められなかった。

in vitro で染色体異常誘発性を示唆する報告があるものの、*in vivo* における小核試験で陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

8. 一般薬理試験 (参照 38)

(1) 一般状態及び行動

一般状態及び行動に及ぼす影響の観察は、Irwin の多次元観察法 (マウス) に準じて実施された。30 mg/kg 体重の単回皮下投与で軽度の行動、反射、触覚及び痛覚の抑制が認められた。

(2) 中枢神経系への作用

中枢神経系への作用としては、自発運動 (マウス; 自発運動測定装置)、抗痙攣 (マウス; 電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣)、体温 (ウサギ; 直腸温)、急性脳波 (ラット; 自発脳波測定) が検討された。30 mg/kg 体重までの単回皮下又は腹腔内投与において、いずれも影響は認められなかった。

(3) 自律神経系への作用

自律神経系への作用として、摘出回腸 (モルモット; アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮への影響、ウサギ; 自動運動測定) を用いて *in vitro* で平滑筋の収縮が検討された。モルモット摘出回腸は 1×10^{-4} g/mL でアセチルコリン及びヒスタミン収縮の抑制作用を示した。この作用は 5×10^{-6} g/mL の濃度では認められなかった。ウサギ摘出回腸では自発運動の振幅が 1×10^{-6} g/mL で 10~20%、 2×10^{-5} g/mL で顕著に減少した。これらの減少は洗浄により回復した。また、消化器系については腸管輸送能試験 (マウス; 炭末移動) が実施され、30 mg/kg 体重の皮下投与で有意差はないが抑制傾向を示した。10 mg/kg 体重までの皮下投与では投与による影響は認められなかった。

(4) 呼吸循環器系への作用

呼吸循環器系への作用は、呼吸、血圧、心拍数、心電図（いずれもウサギ）が検討された。呼吸については10及び30 mg/kg 体重の投与で一過性のリズムの乱れ及び呼吸数の減少が認められたが、3分後には回復した。血圧については5 mg/kg 体重投与群で若干、10及び30 mg/kg 体重投与群では急激な下降が一過性に認められた。これらは2~10分以内に回復した。心拍数及び心電図では30 mg/kg 体重投与群で心拍数の減少及び心電図のPR間隔の延長が観察された。これらの異常は、心拍数は30分、心電図は15分で回復した。

(5) 末梢神経系への作用

末梢神経系への作用として、ウサギに対する点眼による局所麻酔及び局所刺激作用が観察された。10⁻² g/mLの点眼で流涙及び角膜反射の遅延が認められた。

(6) その他

利尿作用（ラット；尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻測定）について検討されたが、投与による影響は認められなかった。

9. 微生物学的影響に関する特殊試験

一般的にNSAIDsに抗菌活性は認められていない。フルニキシンについては、細菌及び真菌に対するMICは32~256 µg/mLであったとする報告があり、ほとんど抗菌活性を示さないと考えられる。

10. ヒトにおける知見【ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響】（参照39~42）

NSAIDsについては種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている。NSAIDsはアラキドン酸から環状ペルオキシド（PGG₂及びPGH₂）の合成に關与するシクロオキシゲナーゼ（COX-1、COX-2等）を阻害し、最終的にプロスタグランジン類及びトロンボキサン類の生合成を阻害することにより抗炎症及び鎮痛作用を示す。一方、最も一般的な副作用として胃又は腸管の潰瘍形成が知られている。これはプロスタグランジンの減少による胃酸分泌過多、細胞保護粘液の分泌減少及び薬物そのものの局所刺激によるものと考えられている。潰瘍形成は出血による貧血を伴う場合がある。この他、ヒト臨床上の副作用として、血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延及び腎機能の変化が報告されている。

この消化管の潰瘍形成を抑制するため、「COX-1が多くの組織で恒常的に発現しているのに対し、COX-2は炎症が発生した際にサイトカインや炎症メディエーターにより誘導されるため、COX-2の選択的阻害薬では炎症抑制効果はそのままにCOX-1の阻害による消化管の副作用の低減が期待される。」という、いわゆる「COX-2仮説」に基づき、様々なCOX-2阻害薬が開発・実用化された。しかしながら、実際にはCOXを「恒常型」と「誘導型」に二分する仮説は単純化しすぎであり、「恒常型」とされたCOX-1は炎症部位でもある程度誘導されること、「誘導型」とされたCOX-2は炎症部位で誘導される

だけでなく、脊髄、脳、肝臓等の特定の部位では恒常的に発現していること、また、生理学的状況の変化によって血管内皮で誘導されることが明らかにされている。

最近になって、複数の無作為化比較試験で、ある種の COX-2 阻害剤を服用した患者でわずかではあるものの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘され、FDA 及び EMEA はいくつかのヒト用 COX-2 選択阻害薬の承認を取り消している。古くから知られる NSAIDs であるジクロフェナクは COX-1 及び COX-2 を共に強力に阻害するように、伝統的 NSAIDs と COX-2 選択阻害薬に明確な区分があるわけではなく、選択型は COX-1 と比較して COX-2 の阻害の程度が高く、従来型はその逆又は非選択的という傾向があるにすぎない。また、COX-2 選択薬で得られているような十分な無作為化比較試験の知見がないため、NSAIDs によるリスク全般については明確でないといわれている。一方、心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加する原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 によるプロスタサイクリン（プロスタグランジン I₂、PGI₂）⁵の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロンボキサン A₂（TXA₂）⁶の合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランスが崩れ、結果としてリスクを上昇させるというメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関連性が指摘されている。

フルニキシンは動物専用の NSAIDs であり、ヒト臨床における知見は得られていない。構造式からはフェナム酸類に類似するが、窒素を含むヘテロ環を有している。シクロオキシゲナーゼに対しては COX-1 及び COX-2 を非選択的に阻害するか、むしろ COX-1 に選択的であるとされており、種々の動物実験で消化管の潰瘍が認められていることから、ヒトにおいても同様の作用を示すものと推測される。

III. 食品健康影響評価

1. 残留試験について

乳汁中の残留試験において、未変化体であるフルニキシンよりも代謝物の 5-OH 体の残留濃度が高く、より長期間検出されたことから、乳汁中の残留マーカーとして 5-OH 体を考慮する必要があると考えられた。

2. 毒性学的影響について

(1) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、多世代の繁殖毒性試験は実施されていないが、筋肉内投与によるラットを用いた FDA の 3 節試験及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験（第 I 節）については最長 F₁ 児の離乳まで行われており、1 世代繁殖試験と同等であると考えられる。繁殖に関する影響は妊娠期間の延長であるが、これはプロスタグランジンの生合成阻害という薬理作用に

⁵ プロスタサイクリンは血管内皮細胞で合成され血小板の凝集を抑制する方向に作用する。

⁶ トロンボキサンは血小板で合成され、血管収縮や血小板凝集作用がある。

関連するものと考えられ、この影響については、1 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。また、ラット及びウサギともに催奇形性は認められていない。

(2) 遺伝毒性及び発がん性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されている。CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験において、高用量で代謝活性化の有無にかかわらず陽性の結果が得られたが、*in vivo* 試験で陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

また、発がん性については、マウス及びラットを用いた 2 年間発がん性試験のいずれにおいても発がん性は認められなかった。

(3) NSAIDs の副作用に関する影響

NSAIDs については鎮痛等の目的で種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている一方で、副作用として胃又は腸管の潰瘍形成、その他に血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延及び腎機能の変化が報告されている。さらに最近になって、一部の COX-2 選択阻害剤で心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘された。NSAIDs 全般についての心筋梗塞や脳卒中のリスクは明確でないとされているが、リスク増加の原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 による PGI₂ の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 による TXA₂ の合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランスが崩れ、結果としてリスクを上昇させるというメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関連性が指摘されている。

フルニキシンの COX-1 及び COX-2 に対する選択性については、非選択的か COX-1 に選択的とされている。種々の動物実験で消化管の潰瘍が認められており、ヒトにおいても同様の作用を示すものと推測される。

なお、上記で指摘された心筋梗塞や脳卒中のリスク上昇は、いずれも臨床用量を長期間服用した時に統計学的に認められる知見である。信頼できる NOAEL に適切な安全係数を用いて設定された ADI に基づいて管理される限りにおいて、このような高用量の長期の慢性的暴露は起こり得ないと考えられる。

3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

(1) 毒性学的影響のエンドポイントについて

報告された各種の毒性試験において、被験物質投与の影響が認められたもののうち、最も低い NOAEL は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の消化管影響で 0.98 mg/kg 体重/日であった。同じ消化管影響はマウス及びラットを用いた 2 年間発がん性試験でも認められており、前者は 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL、後者は 2 mg/kg 体重/日の LOAEL が得られている。イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験で NOAEL 0.60 mg/kg 体重/日 が得られているが、これはこの試験における最高投与量で毒性影響が全く認められていないことから、ADI 設定のための NOAEL として採用するのは適切でないと考え

られた。胃や腸管の潰瘍形成は、ヒト臨床上でNSAIDsの主要な副作用として指摘されており、マウス及びラットで認められた消化管影響はヒトにおけるフルニキシンの影響評価の指標として適当であると考えられる。

(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

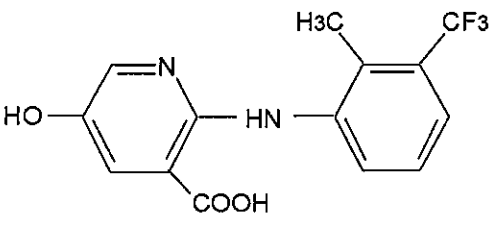
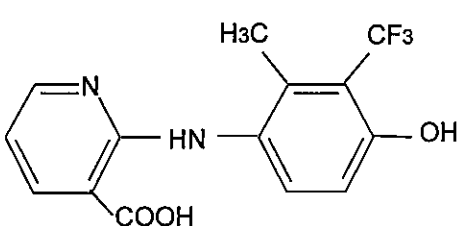
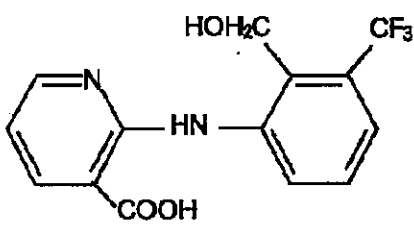
フルニキシンの場合は、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

各種毒性試験において、被験物質投与の影響が認められたもののうち最も低いNOAELは、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の消化管影響に基づく0.98 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた2年間発がん性試験では最低投与量の2 mg/kg 体重/日投与群で消化管潰瘍が認められているが、この潰瘍の所見は1年間慢性毒性試験でも1.98 mg/kg 体重/日投与群で認められており、投与期間の延長に伴う増悪は大きくないものと推定される。さらに、マウスを用いた2年間発がん性試験で同じ消化管潰瘍のエンドポイントに対しては1.08 mg/kg 体重/日のNOAELが得られている。消化管潰瘍はNSAIDsの副作用として機序を含めてよく知られており、種の違いによる影響の差は大きくないと考えられることを踏まえると、フルニキシンのADIを設定するに当たってはラットの1年間慢性毒性試験の消化管影響のNOAEL 0.98 mg/kg 体重/日に安全係数として100を適用すれば十分と判断され、ADIは0.0098 mg/kg 体重/日と設定された。

以上より、フルニキシン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。

フルニキシンの ADI 0.0098 mg/kg 体重/日

〈別紙1：代謝物略称、化学名及び構造式〉

略称	化学名及び構造式
5-OH 体	<p>5-ヒドロキシフルニキシシ</p> 
4'-OH 体	<p>4'-ヒドロキシフルニキシシ</p> 
2'-MeOH 体	<p>2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ</p> 

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C _{max}	最高濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
EMEA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MCH	平均赤血球血色素量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
PGI ₂	プロスタサイクリン、プロスタグランジン I ₂
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Rf 値	Relative to Front Value
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血 (漿) 中濃度到達時間
TXA ₂	トロンボキサン A ₂

〈参照〉

1. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンの物理的・化学的性質に関する資料
(未公表)
2. The MERCK INDEX. FOURTEENTH EDITION
3. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5%
4. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ¹⁴C-Sch14714NMG をラットに筋肉内投与した後の
¹⁴C-Sch14714 の組織分布、代謝、排泄 (未公表)
5. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ¹⁴C-flunixinNMG をラットに筋肉内投与した後の ¹⁴C-flunixin
の吸収、排泄及び代謝 (未公表)
6. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 101-479, 1998
7. 大日本製薬株式会社. 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
バナミン別刷 : SCH14714NMG (Flunixin meglumine) : A 90-day oral (gavage)
toxicity study in dogs (未公表)
8. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (1) , 1999.
9. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (2) , 2000.
10. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ウマにおける非ステロイド系抗炎症薬の薬理 (未公表)
11. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : A-81 の馬における残留試験 (I) (未公表)
12. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : A-81 の馬における残留試験 (II) (未公表)
13. 株式会社インターベツト. Metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C SCH 14714
NMG in lactating cow and male steer following intravenous administration of
2.2mg/kg/day for two consecutive days (Study No.A20176) (未公表)
14. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 資料番号: 残留-1 残留性試験-1 (未公表)
15. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 資料番号: 残留-2 残留性試験-2 (未公表)
16. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 豚の使用禁止期間の改正に関する要望書の資料 (未公表)
17. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 輸入承認申請書 添付資料概要 乳汁残留試験 (未公表)

18. 株式会社インターベット. SCH14714 (Flunixin NMG) : A milk total residue depletion study in dairy cattle following IV administration of ¹⁴C-Flunixin meglumin (Study No.98493) (未公表)
19. 株式会社インターベット. SCH14714 : A final residue depletion study of SCH14714 (Flunixin)-NMG in bovine milk following IV administration. (Study No.99093) (未公表)
20. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのラットを用いた皮下投与による急性毒性試験 (未公表)
21. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのマウスを用いた皮下投与による急性毒性試験 (未公表)
22. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラット (経口及び静脈内投与) およびマウス (経口投与) における急性毒性試験 (未公表)
23. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ラット (筋肉内投与) およびマウス (筋肉内投与および静脈内投与) を用いた SCH14714NMG の急性毒性試験 (未公表)
24. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : バナミン注射液 5% のラットを用いた静脈内投与による急性毒性試験 (未公表)
25. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた 4 週間の亜急性毒性試験 (未公表)
26. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのラットを用いた筋肉内投与による 13 週間の慢性毒性試験 (未公表)
27. 大日本製薬株式会社. 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
バナミン別刷 : Subacute intramuscular toxicity in monkeys (P4454) (未公表)
28. 大日本製薬株式会社. 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
バナミン別刷 : Twelve-month oral (diet) toxicity study of SCH14714 NMG (flunixin meglumine) in rats (P-5760) (未公表)
29. 大日本製薬株式会社. 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
バナミン別刷 : 24-month oncogenicity study of SCH14714 NMG in mice (P-5403) (未公表)
30. 大日本製薬株式会社. 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
バナミン別刷 : Two-year oncogenicity study of sch 14714 NMG in rats (P-4787) (未公表)
31. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン

- バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第 I 節試験) (未公表)
32. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第 II 節試験) (未公表)
33. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第 III 節試験) (未公表)
34. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のウサギを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第 II 節試験) (未公表)
35. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンの細菌を用いた復帰変異試験 (未公表)
36. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンの哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験 (未公表)
37. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのマウスを用いる小核試験 (未公表)
38. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンの一般薬理試験 (未公表)
39. Susanne Fries and Tilo Grosser : The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. Hematology (AM Soc Hematol Educ Program) , 2005 ; 445-51.
40. Tilo Grosser, et al : Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest, 2006 ; 116 (1) : 4-15
41. Brideau C, et al : In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. Am J Vet Res, 2001 ; 62 (11) : 1755-60
42. Riendeau D, et al : Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. Can J Physiol Pharmacol, 1997 ; 75 (9) : 1088-95
43. 株式会社インターベツト. 動物用医薬品製造販売承認申請書 バナミンペースト (未公表)
44. 株式会社インターベツト. 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 バナミンペースト : 吸収.分布.代謝及び排泄に関する試験 血中濃度 (ペースト剤と顆粒剤との比較) (未公表)
45. 株式会社インターベツト. 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 バナミンペースト : フルニキシシメグルミン製剤の馬における残留試験 (I) (未公表)

46. 株式会社インターベツト. 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 バナミンペースト：フルニキシメグルミン製剤の馬における残留試験（Ⅱ）（未公表）