

剖検では、消化管の潰瘍が全ての投与群で用量依存的に認められた。潰瘍の発生は胃と十二指腸で顕著で、他に空腸、回腸で認められた。4mg 以上の投与群で腸間膜リンパ節の肥大もしくは浮腫が認められた。また、8mg 投与群で胸腺の肥大と胸水貯留が認められた。

病理組織学的検査では、消化管に非増殖性の病変(粘膜の壊死と潰瘍、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、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病変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。

(4) 生殖発生毒性試験

二世代繁殖毒性試験の代わりに FDA の 3 節試験が実施されている。

【ラットを用いた一世代繁殖毒性試験(第 I 節)】⁽²³⁾

CD ラット(雌雄各 25 匹/群)^pを用いた筋肉内 (0、1、2、4mg/kg 体重/日^q)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。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 日あるいは分娩後 21 日までの間行った。試験期間中に親動物に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、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。流涙過多、鼻孔周辺の血痕、下痢、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。親動物の体重に投与に起因すると考えられ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、出産から離乳までの間の哺育児死亡率の上昇が 2mg 以上の投与群で認められた。その他、総着床数、生存胎児数、死亡胎児数、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 4 mg/kg 体重/日、生殖発生に対して 1 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた催奇形性試験(第 II 節)】⁽²⁴⁾

CD ラット(雌各 25 匹/群)^pを用いた筋肉内 (0、2、4、6mg/kg 体重/日^q)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日までの間行い 21 日に剖検した。

試験期間中に 6mg 投与群の 1 匹が死亡し、この個体は腹膜炎と胃潰瘍を起こしていた。その他、体重変化に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

平均着床数、平均胚吸収数、平均同腹子数、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。

6mg 投与群の 1 匹に二分脊椎、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、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 4 mg/kg 体重/日であった。

^p 対照群は雌雄各 30 匹/群

^q 遊離酸換算値

^r 対照群は雌 35 匹/群

^s 遊離酸換算値

【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第Ⅲ節)】⁽²⁵⁾

CDラット(雌各25匹/群)を用いた筋肉内(0、2、4、6mg/kg体重/日¹⁾投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠14日から分娩後21日までの間行った。

一般的な臨床症状観察で、四肢及び眼の蒼白化、鼻口部及び眼周囲の血液付着、被毛粗造といった所見が単独あるいは複数、2mg投与群で数個体に、4mg以上投与群ではほとんどの個体で認められた。6mg投与群では体重増加量及び平均体重が低値を示した。試験期間中に4mg投与群の9匹、6mg投与群の20匹が死亡した。これらの個体の主な剖検所見は腸のびらん、癒着、胃腸の充血または出血であった。

4mg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、6mg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匹が分娩予定日あるいは分娩数日後に胎児を残存した状態で死亡した。

6mg投与群の平均同腹子数は対照群と比較して少なかった。児ラットの出生後21日までの死亡率は4mg以上投与群で高かった。死産児の割合は2mgと6mg投与群で高かったが、4mg投与群では対照群と差はなかった。また、6mg投与群の児動物の体重は低値を示した。4mg投与群では出生時の児動物体重に差はなかったが、生後4日以降は低値を示した。

平均着床数、性比には投与の影響は認められなかった。内臓および骨格観察において奇形や変異の発現率に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2mg/kg体重/日であった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】⁽²⁶⁾

ニュージーランドホワイト種のウサギ(雌14-16匹/群)を用いた筋肉内(0、3.0、6.0、12.0mg/kg体重/日¹⁾投与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通りであった。被験物質の投与は、妊娠6日から18日の間行った。

親動物の体重、体重増加量に異常は認められなかった。

妊娠率、着床数、胚吸収数、胚吸収が認められた母ウサギの割合、平均同腹子数、同腹子総平均体重、子宮内の胎児分布、性比及び24時間生存率に投与に関連した影響は認められなかった。

6mg投与群の1匹に舌の突出、3mg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、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12mg/kg体重/日であった。

(5)遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の*in vitro*及び*in vivo*試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験 ⁽²⁷⁾	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	78~5000 µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性

¹⁾ 対照群は雌35匹/群

²⁾ 遊離酸換算値

³⁾ 遊離酸換算値

染色体異常試験 ⁽²⁸⁾	チャイニーズハムスター肺由来(CHL)細胞	31.25, 62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g/mL}^2$ (-S9 ; 24h)	陰性
		31.25, 62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g/mL}^3$ (-S9 ; 48hr)	陰性
		62.5, 125, 250, 500, 1000 $\mu\text{g/mL}^4$ (\pm S9 ; 6hr+18hr)	陽性 $\geq 500 \mu\text{g/mL}$ (-S9) $\geq 250 \mu\text{g/mL}$ (+S9)

- 1 *E. coli* を除き 5000 $\mu\text{g/plate}$ では 菌の生育阻害が認められた。
- 2 500 $\mu\text{g/mL}$ 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。
- 3 250 $\mu\text{g/mL}$ 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。
- 4 1000 $\mu\text{g/mL}$ 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。

上記のように、*in vitro* の試験においては Ames 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 試験

試験系	試験対象	フルニキシン用量	結果
小核試験 ⁽²⁹⁾	マウス骨髄	18.75, 37.5, 75, 150, 300 mg/kg 単回腹腔内投与 ¹	陰性

- 1 300mg/kg では全てのマウスが死亡した。

上記の通り、*in vivo* 試験では陰性であった。150mg/kg 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ような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6)一般薬理試験⁽³⁰⁾

【一般症状及び行動】

一般症状及び行動に及ぼす影響は、Irwin の多次元観察法(マウス)に準じて実施された。30mg/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。

【中枢神経系への作用】

中枢神経系への作用は、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)、体温測定(ウサギ；直腸温)、急性脳波(ラット；自発脳波測定)について実施された。30mg/kg 体重までの単回皮下あるい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。

【自律神経系への作用】

自律神経系への作用は、*in vitro* で平滑筋の収縮について摘出回腸(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)について実施された。モルモット摘出回腸は $1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$ 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 $5 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ 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 $1 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ で 10-20%、 $2 \times 10^{-5} \text{g/mL}$ 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(マウス；炭末移動)が実施され、30mg/kg 体重の皮下投与で有意差はないが抑制傾向を示した。10mg までの皮下投与では被験物質投与による影響は認められなかった。

【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)について実施された。呼吸については10及び30mg/kg体重の投与で一過的なリズムの乱れ、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5mg投与群で若干、10及び30mg投与群では急激な下降が一過的に認められた。これらは2-10分以内に回復した。心拍数・心電図では30mg投与群で心拍数の減少、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。

【末梢神経系への作用】

末梢神経系への作用は、ウサギに対する点眼による局所麻酔、局所刺激作用について観察された。10²g/mLの点眼で流涙、角膜反射の遅延が認められた。

【その他】

その他、利尿作用(ラット；尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻測定)が実施されたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

【微生物学的影響に関する特殊試験】^{(8),(9)}

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32-256µg/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。

(7)ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響】

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、PGH₂)の合成に関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また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。その他、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、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EMA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、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、従来型はその逆あるい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されている。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(PGL₂)^wの合成抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロンボキサン(TxA₂)^x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言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。^{(31),(32)}

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、COX-2 を非選択的に阻害するか、むしろ COX-1 に選択的とされており^{(33),(34)}、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。

3. 食品健康影響評価について

【生殖発生毒性について】

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 節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。ラットの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、一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関連するものと考えられ、この影響については 2mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。また、ラット、ウサギ共に催奇形性は認められていない。

【遺伝毒性/発がん性について】

フルニキシンの遺伝毒性については、*in vitro* の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* のマウスを用いた骨髄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* のマウスを用いた骨髄小核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と考えられる。

また発がん性については、マウスにおける 2 年間の発がん試験、ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

【NSAIDs の副作用に関する影響について】

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、副作用として胃または腸管の潰瘍形成、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、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しているが、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 によるプロスタサイクリン(PGL₂)の合成抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロンボキサン(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言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。^{(31),(32)}

^w 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。

^x 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。

フルニキシンの COX-1、-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^{(33),(34)}。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。

【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 が得られたのは、ラット 1 年慢性毒性試験の消化管影響で 0.98mg/kg 体重/日であった。同じ消化管影響はラット、マウスの 2 年間発がん性試験でも認められており、前者は 2mg/kg 体重/日 LOAEL、後者は 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。イヌ 90 日試験で NOAEL 0.6mg/kg 体重/日 が得られているが、これは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、ラット、マウス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。

【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。

毒性学的影響について、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 が得られたのは、ラットの 1 年慢性毒性試験の消化管影響で 0.98mg/kg 体重/日であった。ラットの 2 年間発がん性試験では最低投与量の 2mg 投与群でも消化管潰瘍が認められているが、この潰瘍の所見は 1 年間の慢性毒性試験でも同じ 2mg の投与で認められており、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、マウスの 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 0.98mg/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。

【食品健康影響評価について】

以上より、フルニキシンの食品健康影響評価については、フルニキシンの 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

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

4. 参考文献

1. 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
2. パナミン5%注射液：輸入承認申請書
3. ^{14}C -SCH14714NMG をラットに筋肉内投与した後の ^{14}C -SCH14714 の組織分布、代謝、排泄
4. ^{14}C -flunixinNMG をラットに筋肉内投与した後の ^{14}C -flunixin の吸収、排泄及び代謝
5. ウマにおける非ステロイド系抗炎症薬の薬理：フルニキシシ・メグルミン(パナミン®)
6. A-81 の馬における残留試験(I)
7. SCH14714NMG(Flunixin meglumine) : A 90-day oral(gavage) toxicity study in dogs
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. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 141-479
11. A-81 の馬における残留試験(II)
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. パナミン注射液5%のラットを用いた静脈内投与による急性毒性試験
17. SCH14714NMG のラットを用いた4週間の亜急性毒性試験
18. 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
19. Subacute intramuscular toxicity in monkeys (P4454)
20. Twelve-month oral (diet) toxicity study of SCH14714 NMG (flunixin meglumine) in rats (P-5760)
21. 24-month oncogenicity study of SCH14714 NMG in mice (P-5403)
22. Two-year oncogenicity study of sch 14714 NMG in rats (P-4787)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. フルニキシシ・メグルミンの細菌を用いた復帰変異試験
28. 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
29. フルニキシシ・メグルミンのマウスを用いる小核試験
30. フルニキシシ・メグルミンの一般薬理試験
31. Susanne Fries and Tilo Grosser (2005); *The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition*. Hematology. (AM Soc Hematol Educ Program):2005,445-51.
32. Tilo Grosser, et al. (2006); *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*. J Clin Invest:2006,116(1),4-15
33. Brideau C, et al.(2001); *In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats*. Am J Vet Res.: 2001,62(11),1755-60
34. Riendeau D, et al.(1997); *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