

として 150 µg/kg 体重/日投与群の雌 10 匹中 4 匹に黄体細胞の空胞形成が認められた。その他には投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本試験における dl-クロプロステノールナトリウムの NOAEL は 50 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下) (参照 13)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌、10 匹/投与群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 14 日間皮下投与 (0、5、12.5、25、100 µg/kg 体重、1 日 2 回投与) 試験が実施された。

試験期間中全投与群の一般状態は良好であったが、100 µg/kg 体重投与群の体重増加率は対照群に比べわずかであるが有意に低かった。血液学的及び血液生化学的検査では生物学的に有意な差は認められなかった。病理検査では、100 µg/kg 体重投与群の脾臓の比重量⁹増加が認められた (肝臓、腎臓は BW 低下によると考察されている)。病理組織学的検査では 100 µg/kg 体重投与群で好塩基性円柱が認められた。なお、投与群の卵巣において黄体細胞の空胞形成が用量依存的に認められた。

(参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下) (参照 13)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 29~40 日間皮下投与 (0、12.5、25、50 µg/kg 体重/日) 試験が実施された。

一般状態、血液所見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。病理組織学的検査では、投与群において黄体細胞の空胞形成が認められた。

(参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、筋肉内) (参照 14)

SD 系ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 31 日間筋肉内投与 (0、0.08、0.4、2、10、50 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

死亡例は 0.4 mg/kg 体重/日投与群 (雄)、2 mg/kg 体重/日投与群 (雌雄)、50 mg/kg 体重/日投与群 (雌雄) において認められた。一般症状の異常として 2 mg/kg 体重/日以上投与群に鎮静、立毛、下痢、耳介辺縁部のうっ血、脱毛、軟便、眼球の退色などが観察された。0.4 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄ともに用量相関的な体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数などの軽度減少とともに、骨髄での顆粒球系細胞の過形成、肝臓、脾臓の髓外造血の亢進、副腎球状層の肥大、黄体細胞の脂質沈着の増加、涙腺細胞の肥大等の病理組織学的変化が認められた。0.08 mg/kg 体重/日投与群では、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群と同

⁹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

様の副腎、卵巣及び涙腺の組織学的変化が軽度あるいは極めて少数例認められただけであった。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（マーモセット）（参照 13）

マーモセット（コモンマーモセット、雌雄各 3 頭/群）を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 92~96 日間強制経口投与（0、10、50、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）試験が実施された。

一般状態観察では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で体重増加率がわずかに低かったが有意差はなかった。眼科学的、血液学的、血液生化学的及び尿所見では、全投与群において dl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められていない。臓器重量では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の肝臓の絶対重量に投与に起因すると考えられる有意な減少が認められた。病理組織学的所見では、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の 1 例に左心室壁の心筋壊死と線維増生が認められた。本試験における NOAEL は 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であると考えられた。

(参考) 14 日間亜急性毒性試験（マーモセット、皮下）（参照 13）

マーモセット（雌雄各 4 頭/群）を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 14 日間皮下投与（0、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）試験が実施された。

全投与群の一般状態、血液学的、血液生化学的所見及び尿所見において dl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理学的所見では、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で用量依存的に心臓の比重量の増加、左心室壁における心筋の壊死と限局性線維増生、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で精巣の比重量の増加が認められた。

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）（参照 16）

Wistar 系（Alderly Park I）ラットを用いた dl-クロプロステノールナトリウムの強制経口（0、10、15、20、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験における毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は次の要領で実施した。F₀ 世代では、雄（30 匹/群）に交配前 11 週間及び交配期間中連日、雌（60 匹/群）に交配前 4 週間及び交配・妊娠・授乳期にわたって連日投与し、妊娠 13 日に約半数を帝王切開し生存胚数と吸収胚数を観察し、残りは自然分娩させ離乳時まで哺育し観察した。F₁ 世代では、雄（30 匹/群）に 3 週齢から交配完了まで連日、雌（60 匹/群）に 3 週齢から交配・妊娠・授乳期にわたって連日投与し、全例を自然分娩させ離乳時まで F₂ 児を哺育し観察した。F₁ 世代の交配は 17 週齢で開始した。

親動物では、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の F₁ 雄に体重増加抑制が認められた。性周期、交尾率、受胎率に被験物質投与の影響はみられなかったが、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$

体重/日以上投与群の F₀雌と 40 µg/kg 体重/日投与群の F₁雌で流産の増加と妊娠期間の有意な短縮が認められた。

妊娠 13 日胚の観察では被験物質投与の影響はみられなかった。

出生児では、20 µg/kg 体重/日以上投与群の F₁児と 40 µg/kg 体重/日投与群の F₂児において哺育 0 日の体重が有意に低かったが、いずれも離乳時までに対照群の値と同等となった。その他に、20 µg/kg 体重/日以上投与群の F₂児で哺育 4 日までの生存率に低下が認められた。

本試験における NOAEL は F₀及び F₁親動物、F₁及び F₂児動物で 15 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (参照 17)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (26~31 匹/群; 妊娠を確認したもの) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下 (0, 0.03, 0.1, 0.3, 1 µg/kg 体重/日) 投与による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 15 日から出産後 21 日まで行い、母動物と児動物に対する影響について検討した。

母動物では、体重増加量に被験物質投与の影響は認められなかったが、0.3 µg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間が有意に短縮し、1 µg/kg 体重/日投与群では 30 匹中 13 匹に早産がみられ、死産児数が有意に増加した。

出生児では、0.3 µg/kg 体重/日以上投与群で哺育 0 日の体重が有意に低く、哺育 4 日までの生存率が低下した。

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 15)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌、37~53 匹/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの経口 (0, 10, 25, 50, 100 µg/kg 体重/日) 投与による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 20 日に剖検して、母動物及び胎児に対する影響について検討した。

母動物では、50 µg/kg 体重/日以上投与群の少数で膣出血や流産の徴候が認められ、100 µg/kg 体重/日投与群では妊娠率が 32.1%と有意に低かった。体重増加量、子宮重量及び剖検所見には投与による影響は認められなかった。

胎児では、被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は母動物で 25 µg/kg 体重/日、胎児で 100 µg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参考) 催奇形性試験 (ラット) (参照 18)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (20~24 匹/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下 (0, 0.1, 0.3 µg/kg 体重/日、1 日 2 回に分割) 投与による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、自然分娩後 21 日（離乳時）まで児動物を哺育して検査した。

母動物及び児動物に被験物質投与による影響は認められなかった。

催奇形性は認められなかった。

Wistar 系ラットを用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下投与（1 日 2 回に分割）による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 6~10 日（0、0.1~80 µg/kg 体重/日、10~38 匹/群）、妊娠 10~14 日（0、0.3~3 µg/kg 体重/日、21~26 匹/群）または妊娠 14~18 日（0、0.1~3 µg/kg 体重/日、20~27 匹/群）に行い、妊娠 20 日に帝王切開して胎児を検査した。

妊娠 6~10 日の投与では、1 µg/kg 体重/日以上投与群で妊娠率が著しく低下したが、胎児には被験物質投与の影響はみられなかった。

妊娠 10~14 日の投与では、3 µg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の著しい増加が認められた。1 µg/kg 体重/日投与群で頭蓋骨骨化不全の頻度が有意に高かった。妊娠 14~18 日の投与では、1 µg/kg 体重/日以上投与群で大部分の雌が流産または早産した。胎児の早期娩出が多数認められ、どの投与時期における投与でも妊娠中絶現象が認められた。

いずれの投与時期においても催奇形性は認められなかった。

(参考) 催奇形性試験（ウサギ）（参照 19）

ニュージーランドホワイト種ウサギ（雌、13 匹/群）を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下（0、0.025、0.075、0.25 µg/kg 体重/日、1 日 2 回に分割）投与による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 日まで行い、妊娠 29 日に剖検して母動物及び胎児に対する影響について検討した。

母動物では、0.25 µg/kg 体重/日投与群の 13 匹中 5 匹で流産が認められた。

胎児では、被験物質投与の影響は認められなかった。

催奇形性は認められなかった。

(参考) d-クロプロステノールを用いた催奇形性試験（ウサギ）（参照 20）

日本白色種ウサギ（雌、10~12 匹/群）を用いた d-クロプロステノールの強制経口（0、0.1、0.5、2.5 µg/kg 体重/日）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 18 日まで行い、妊娠 28 日に帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかったが、2.5 µg 投与群の 8 匹に膣出血が認められ、そのうちの 7 匹が流産した。体重や摂餌量に投与の影響はみられなかった。

胎児の死亡率、性比および体重に被験物質投与の影響は認められず、外表、

内臓および骨格観察においても奇形の発現率に影響は認められなかった。2.5 µg/kg 体重/日で腎盂拡張の発現率の上昇がみられた。

本試験における NOAEL は母動物及び胎児で 0.5 µg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

5. 遺伝毒性試験 (参照 21)

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

表 5 *in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	1、2、5、10 µg/mL (-S9 ; 47.5h) (対照: ±MNNG*; 47.5h)	陰性 ¹⁾

1): 対照 (+MNNG) でのみ、有糸分裂のギャップ及びブレイクの割合が増加。クロプロステノール投与後及び対照 (+MNNG) では異数体細胞及び倍数体細胞数に有意な変化は認められない。

* : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

表 6 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験	マウス骨髄細胞 (BALB/c AnNCR)	1、3、5 mg/kg 体重/日 (対照: ±MNNG) 単回筋肉内	陰性 ²⁾

2): 対照 (+MNNG) でのみ、倍数体細胞及び構造異常細胞数が増加。異数体細胞の割合は対照 (-MNNG) と大差ない。

(参考) d-クロプロステノールを用いた遺伝毒性試験 (参照 22)

d-クロプロステノールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 7、8 にまとめた。

表 7 *in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	313~5,000 µg/plate(±S9)	陰性 ³⁾
染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	23.2~4,990 µg/mL (-S9 ; 2hr+22hr)	陰性 ⁴⁾
		23.2~4,990 µg/mL (+S9 ; 3hr+21hr)	陽性 ⁵⁾ (2320µg/mL)

- 3) plate incorporation、pre-incubation のそれぞれを実施。Pre-incubation の最高濃度で生育阻害が認められた。
 4) 4,990 μ g/mL では細胞毒性が認められた。
 5) 4,990 μ g/mL では細胞毒性が認められた。

表 8 *in vivo* 試験

試験	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	10、20、40mg/kg 体重/日 単回腹腔内	陰性 ⁶⁾

- 6) 投与群では多染性赤血球にたいする成熟赤血球比率の上昇が認められた

上記のとおり、dl-クロプロステノールについては *in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常試験で陰性であった。また、ラセミ体の一つである d-クロプロステノールについては、*in vitro* の Ames 試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験が行われ、*in vitro* の染色体異常試験で陽性と判定される所見が認められたが、骨髄に対して毒性の認められる用量まで試験されたげっ歯類を用いた小核試験では陰性であり、既に食品安全委員会で生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないものと考えられると評価している。

以上より、dl-クロプロステノールは限定された遺伝毒性試験しか行われていないが、d-クロプロステノールにおける遺伝毒性試験の結果を踏まえると、生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

6. その他

(1) 安全性試験 (牛) (参照 23, 24)

ホルスタイン種雌牛 (5 頭/群) を用いて dl-クロプロステノールを単回筋肉内 (0、0.5、25、50 mg/頭) 投与し、直腸温度、発汗、呼吸数、心拍数、胃腸運動性、疝痛症状、下痢、食欲、唾液分泌について投与直前から投与 72 時間後までの臨床観察を実施した。また、投与前から投与 72 時間後に膣検査、直腸検査を実施し、性周期の判定を行った。

25 及び 50 mg/頭投与群において、口角の泡、発情徴候と同じ興奮性及び過敏、泌乳が低下する毒性徴候が認められたが、どの徴候も緩和で一過性的のものであり、その他に投与に起因する影響は認められなかった。(参照 23)

フリージアン種未経産牛 (2 頭/群) を用いて dl-クロプロステノール及び天然型 PGF2 α の筋肉内投与 (0、dl-クロプロステノール: 0.5、5 mg/頭、PGF2 α : 30、50mg/頭) 試験が実施された。経時的 (投与前、投与 1、3、24、48、72、168 時間後) に血液試料が採取され、臨床化学的観察 (血清定量分析) が実施されている。

15 項目 (Na、K、Cl、Ca、無機リン酸塩、Glu、BUN、TP、Alb、T.Bil、AP、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフ

ェラーゼ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、クレアチンホスホキナーゼ) について検査された結果、個々の動物では、これらパラメーターの 1 つ以上がおよその正常範囲の上または下にばらついてはいるものの、いずれも薬剤及び投与量に相関のある変化は認められなかった。(参照 24)

(2) 安全性試験 (豚) (参照 25, 26)

雌豚 (1 頭/群、6~7 月齢、体重 92~103 kg) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムを単回筋肉内 (0.175、0.525、0.875 mg/頭：常用量~5 倍量) 投与し、症状観察と血中プロゲステロン量を測定した (第 1 回試験)。約 1 カ月後に PMS による性周期同調処置を行い、PMS 処理 15 日後に dl-クロプロステノールナトリウムを単回筋肉内 (0.525、0.875、1.75 mg/頭：3 倍量~10 倍量) 投与し、行動、糞尿の状態、皮膚色調、呼吸数、脈拍、血中プロゲステロン値、生殖器の観察を実施した (第 2 回試験)。

第 1 回試験では、いずれの投与群でも投与に起因する影響は認められなかった。第 2 回試験の 1.75 mg/頭投与群では、呼吸の深大が認められた。血中プロゲステロン値は第 1 回試験の全投与群と第 2 回試験の 0.525mg/頭投与群で投与前より低値であり、1.75mg/頭投与群のみで顕著に低下した。第 2 回目の 0.525mg/頭投与群は子宮重量も軽く、生殖器の発育不全と考えられた。0.875 mg/頭投与群では投与による影響は認められなかった。(参照 25)

雌豚 (妊娠経産豚 32 頭、妊娠未經産豚 39 頭、非妊娠未經産豚 4 頭、体重 127~220 kg) を用いて dl-クロプロステノールを筋肉内 (0.525、0.7、0.875、1.4、1.75、2.8、3.5、5.6、11.2、16.8、22.4、28 mg/頭：3 倍量~160 倍量) 投与し、行動、排便、排尿頻度、皮膚色調、体温、脈拍、呼吸数、及び分娩と産児への影響を観察した。

主な症状は呼吸に関するもので、1.75 mg/頭以上投与群では呼吸困難が認められた。このほか投与群では「落ち着きのない行動」の増加が認められたが、ほとんどは 1 時間以内に消失している。(参照 26)

7. その他の知見 (参照 27~30)

プロスタグランジンはアラキドン酸等から動物の組織で合成される生理活性物質で、様々な種類及び生理的活性を有する一群の化合物であり、A~J の各群に分けられ、さらに側鎖の二重結合の数で 1~3 に分類されている。PGF₂α はプロスタグランジン的一种で、血圧上昇、血管収縮、腸管運動亢進、子宮収縮、黄体退行、気管支収縮作用等を有することが知られており、ヒト用の医薬品としても利用されている。dl-クロプロステノールは d-クロプロステノールと l-クロプロステノールのラセミ混合物で PGF₂α の合成類縁体である。

国内では PGF₂α、dl-クロプロステノール及び d-クロプロステノールがす

で動物用医薬品として使用されている。通常のウシ、ブタ等の食肉中には内因性 PGF₂α が存在しているとされており¹⁰、薬理作用からこの系統の薬剤の用途は必然的に限定される。さらに排泄が極めて早いことが確認されていることから、クロプロステノールについて EMEA では ADI を設定しつつも MRL の設定は不要であるとしている。FDA では ADI、MRL とともに設定していない。JECFA における評価は実施されていない。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記の通り、dl-クロプロステノールについては発がん性試験は実施されていないが、生体にとって特段、問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、遺伝毒性発がん性物質である可能性は低いと考えられる。また、生殖発生毒性試験の結果から、催奇形性はないと認められる。毒性試験において認められた主な影響はプロスタグランジン作用によるものと考えられ、さらに、薬剤の性質から使用機会が限定されており、また、動物体内における代謝・排泄が早く、投与 1 日後の筋肉を含む主要臓器等及び投与後 2 回目採取の乳汁では、ppb オーダーでほとんど検出不可能となる。これらのことから、dl-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じて dl-クロプロステノールを継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

以上より、dl-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

¹⁰ 現在では、プロスタグランジン F₂α を含む三十数種のプロスタグランジンが知られており、あらゆる動物のすべての組織・体液中に、微量ではあるが (10⁻⁶~10⁻⁹g/g) 広く分布しているとされている。(参照 29)

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
AP	アルカリフォスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体ホルモン
Glu	グルコース
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
PMS	血清性腺刺激ホルモン
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総タンパク質

<参照>

- 1 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 I-1：クロプロステノールの発見・開発経緯（未公表）
- 2 食品安全委員会，動物用医薬品評価書 d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について，2006
- 3 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの使用の規制に関する要望書，2007
- 4 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X-2：The disposition of the synthetic prostaglandin analogue cloprostenol(‘Estrumate’)in the rat and marmoset（未公表）
- 5 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-3: Disteibution, elimination, and residue studies in the cow with the synthetic prostaglandin Estrumate（未公表）
- 6 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X-3：The metabolic fate of the synthetic prostaglandin cloprostenol (‘Estrumate’)in the cow：Use of ion cluster techniques to facilitake metabolite identification（未公表）
- 7 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-4：Clearance of the synthetic prostaglandin Cloprostenol (‘Estrumate’) from the milk of cows（未公表）
- 8 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X-1：Biological activities of the major bovine metabolite of cloprostenol.（未公表）
- 9 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-2：SM-3860 投与後の牛及び豚の臓器内残留試験（未公表）
- 10 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-1：SM-3860 投与後の乳汁中残留試験（未公表）
- 11 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料IV-1：SM-3860 の急性毒性試験（未公表）
- 12 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料IV-2：SM-3860 のマウスにおける急性毒性試験（未公表）
- 13 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料V-2：‘Estrumate’ (Cloprostenol) toxicity studies（未公表）
- 14 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社，クロプロステノールの承認申請時の資料V-1：SM-3860 のラットにおける 31 日間筋肉内投与による亜急性毒性試験（未公表）

- 15 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-3 : ICI80,996-Cloprostenol Teratology study in rats – oral administration (未公表)
- 16 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-5 : ICI80,996-Cloprostenol The effect of ICI80,996 on reproductive performance, general fertility, maintenance of pregnancy and the neonate following oral administration to three generations of rats (未公表)
- 17 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-4 : ICI80,996-Cloprostenol Peri and post-natal reproductive toxicity study in rats (未公表)
- 18 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-1 : Teratology Studies in the Rat (未公表)
- 19 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-2 : Effect of ICI80,996 on the Pregnancy of the New Zealand White Rabbit (未公表)
- 20 川崎三鷹製薬株式会社, ダルマジン輸入承認申請書添付資料 : 吸入毒性等の特殊毒性に関する試験資料 (未公表)
- 21 N.DELIC, M.ANDELKOVIC, B.SOLDATOVIC, D.CVETKOVIC, IN VITRO AND IN VIVO CYTOGENETIC ANALYSIS OF THE EFFECTS OF CLOPROSTENOL ON MAMMALIAN CELLS , Acta Veterinaria(Beograd), Vol.47, No.2-3, 1997, p151-158
- 22 食品安全委員会、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について：府食 530号, 2006
- 23 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V II-1 : Toxicity of cloprostenol in cattle (未公表)
- 24 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V III-2: "Estrumate"(ICI 80,996 Cloprostenol) Field Trials in Cattle (未公表)
- 25 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V II-4 : 豚に対する Prostaglandin F₂ α 類縁体(ICI 80,996)の多量投与の影響について (未公表)
- 26 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V II-2 : The acute toxicity of cloprostenol in pigs (未公表)
- 27 EMEA , COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE CLOPROSTENOL AND R-CLOPROSTENOL SUMMARY REPORT(1), 1997

- 28 EMEA , COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE CLOPROSTENOL AND R-CLOPROSTENOL (Extension ti goats) SUMMARY REPORT(2), 2004
- 29 FDA, TITLE 21--FOOD AND DRUGS CHAPTER I --FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS , FEEDS, AND RELATED PRODUCTS. PART 522--IMPLANTATION OR INJECTABLE DOSAGE FROM NEW ANIMAL DRUGS. Sec.522.460 Cloprostenol sodium, 2007
- 30 プロスタグランジン. 岩波生物学辞典. 第4版, 岩波書店, 1996, p1239