

平成 28 年度第 1 段階生物試験の実施結果について（案）

1. 平成 28 年度に実施した試験結果について

試験管内試験の結果等から第 1 段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた 1 物質（トリクロサン）について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正 TG229)を実施した（試験法の概要については p 2 参照）。

（1）トリクロサンの試験結果

54.5、103.9、176.8、352.8 $\mu\text{g/L}$ (実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、受精率、雌雄の生殖腺体指数・肝臓体指数、雄の全長・体重・二次性徴に統計学的に有意な変化は認められなかった。

雌の体重は、103.9 $\mu\text{g/L}$ のばく露群において、また、雌の全長は、176.8 $\mu\text{g/L}$ のばく露群において、統計学的に有意な低値が認められた。

176.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露群において、雌雄の死亡率の統計学的に有意な高値が認められた。

雌の肝臓中ビテロゲニン濃度は、176.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。また、雄の肝臓中ビテロゲニン濃度は、176.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露群において、統計学的に有意な低値が認められた。

352.8 $\mu\text{g/L}$ のばく露群において産卵数、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められた。

2. 試験結果のまとめ

（1）トリクロサン

176.8 $\mu\text{g/L}$ のばく露群において雌雄の死亡率の統計学的に有意な低値が認められたことから、メダカに対する有害性を示すことが示唆された。

トリクロサンについては既存知見からエストロゲン作用を持つことが想定されたが、今回の試験結果において、有意な死亡が認められない濃度範囲において、エストロゲン作用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の高値は認められなかったため、エストロゲン作用を持つことは確認できなかった。

メダカに対する有害性が示唆されたばく露濃度 176.8 $\mu\text{g/L}$ は、平成 26 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.093 $\mu\text{g/L}$ の約 1,900 倍であった。

メダカに対する有害性が認められなかったばく露濃度 103.9 $\mu\text{g/L}$ は、平成 26 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.093 $\mu\text{g/L}$ の約 1,100 倍であ

った。

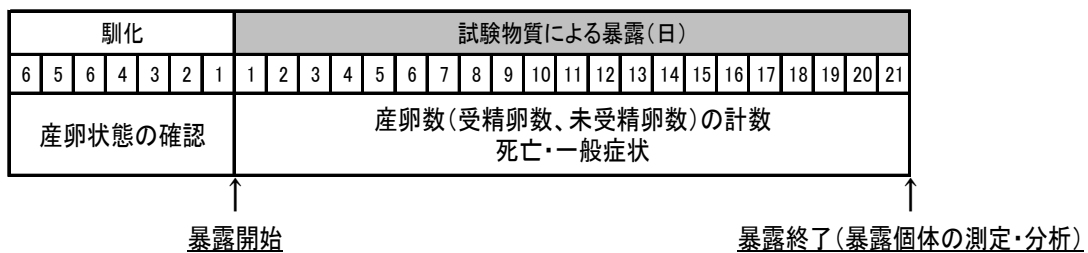
なお、Ishibashi ら(2004)*によって、トリクロサン 12.8、60.8、136.9 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、12.8 及び 60.8 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓ビテロゲニン濃度の高値、12.8 及び 136.9 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌生殖腺体指数の高値、12.8 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で F₁ ふ化率の低値、雌肝臓体指数の高値、60.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄生殖腺体指数の高値、136.9 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌体長の低値、雄肝臓体指数の高値が認められた。

*Ishibashi H, Matsumura N, Hirano M, Matsuoka M, Shiratsuchi H, Ishibashi Y, Takao Y and Arizono K (2004) Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquatic Toxicology*, 67 (2), 167-179.

(参考)

メダカを用いた魚類短期繁殖試験法

魚類短期繁殖試験（OECD TG229）は、成熟したメダカを雌雄混合で試験対象物質に21日間ばく露し、ばく露期間中の産卵状況並びにばく露終了時の生存個体の肝臓中ピテロジェニン濃度及び二次性徴を調べる試験法である。



エンドポイント

- ・産卵状態(産卵数、受精率、受精卵数)
- ・肝臓中ピテロジェニン濃度
- ・二次性徴
- ・生殖腺組織(オプション:実施せず)

- ・全長、体重
- ・肝臓、生殖腺重量(HSI、GSI)
- ・肝臓中ピテロジェニン濃度
- ・二次性徴(尻鰭乳頭状突起)

第1段階生物試験結果(TG229)

トリクロサン

実施機関：国立研究開発法人 国立環境研究所

表 2-A 試験結果

平均濃度実測値 (μ g/L)	生存個体数 雄雌	死亡率 (%)		全長(mm)		体重(mg)	
		雄雌	雄雌	雄	雌	雄	雌
対照区	24	0		34.7 \pm 1.0	34.1 \pm 0.80	419.1 \pm 29.9	461 \pm 25
54.5	23	4.1		33.6 \pm 0.7	33.5 \pm 0.7	378.8 \pm 28.4	449 \pm 11
103.9	21	12.5		34.8 \pm 0.7	32.8 \pm 1.1	416.6 \pm 12.7	409 \pm 20*
176.8	17	29.1*		33.3 \pm 0.9	32.4 \pm 1.27*	379.8 \pm 66.2	425 \pm 45
352.8	12	50.0*		33.3 \pm 1.46	33.2 \pm 0.94	361 \pm 57	437 \pm 30

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 (μ g/L)	産卵数 (eggs/female/day)	受精卵数 (eggs/female/day)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	25 \pm 5.1	25 \pm 5.2	97 \pm 1.3	1.1 \pm 0.17	8.5 \pm 0.6
54.5	26 \pm 3.8	25 \pm 4.0	96 \pm 3.3	1.0 \pm 0.13	7.3 \pm 0.42
103.9	24 \pm 1.1	24 \pm 1.0	98 \pm 1.4	1.0 \pm 0.23	7.5 \pm 0.58
176.8	19 \pm 7.2	18 \pm 7.0	97 \pm 1.5	0.9 \pm 0.165	7.9 \pm 1.4
352.8	10 \pm 2.0*	10 \pm 1.89*	98 \pm 0.8	1.2 \pm 0.727	8.7 \pm 1.1

表 2-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 (μ g/L)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.4 \pm 0.18	4.4 \pm 0.48	5.4 \pm 5.4	581 \pm 142	118 \pm 6	—
54.5	1.6 \pm 0.23	3.8 \pm 0.40	3.3 \pm 4.7	616 \pm 220	118 \pm 6	—
103.9	1.5 \pm 0.09	3.7 \pm 0.79	4.5 \pm 2.7	698 \pm 32	123 \pm 14	—
176.8	1.4 \pm 0.41	3.8 \pm 0.30	0.9 \pm 0.1*	955 \pm 73*	106 \pm 4	—
352.8	2.4 \pm 1.08	4.5 \pm 0.23	1.0 \pm 0.3*	1,111 \pm 265*	113 \pm 19	—

表 2-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 (μ g/L)	その他の所見
対照区	—
54.5	—
103.9	—
176.8	—
352.8	—

結果は平均値 \pm 標準偏差.

有意差水準 (** $p<0.01$, * $p<0.05$).

ビテロゲニン濃度の検出下限値は 1 ng/mg liver

二次性徴：乳頭状小突起が発現した節板数

IV. トリクロサン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリクロサンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、甲状腺影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、芳香族炭化水素受容体に対する作用、エストロゲン代謝酵素への影響、甲状腺受容体発現への影響、ライディッヒ細胞への影響及び絨毛がん細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

① Veldhoen ら (2006) によって、トリクロサン 0.116 ± 0.016 、 0.897 ± 0.128 、 $11.243\pm 2.181\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に Gosner stage 33 から最長 18 日間ばく露したウシガエル(*Rana catesbeiana*)への影響(トリヨードサイロニンの投与なし)が検討されている。その結果として、 $0.116\mu\text{g/L}$ のばく露区でばく露 6 日目の脳中の甲状腺受容体 α mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、体重増加率、到達 Gosner Stage、ばく露 6 及び 18 日目の脳中の増殖細胞核抗原 mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 18 日目の脳中の甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 11 日目の腹側尾びれ中の甲状腺受容体 α mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 11 日目の腹側尾びれ中の甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 11 日目の腹側尾びれ中の増殖細胞核抗原 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、トリクロサン 0.116 ± 0.016 、 0.897 ± 0.128 、 $11.243\pm 2.181\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に Gosner stage 33 から最長 18 日間ばく露したウシガエル(*Rana catesbeiana*)への影響(ばく露 4 日後にトリヨードサイロニン $1\times 10^{-11}\text{mol/g}$ を尾筋肉注射)が検討されている。その結果として、 $0.116\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で到達 Gosner Stage の高値、 $0.116\mu\text{g/L}$ のばく露区で体重増加率、ばく露 18 日目の脳中の甲状腺受容体 α mRNA 相対発現量の低値、 $0.897\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でばく露 6 日目の脳中の増殖細胞核抗原 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、ばく露 6 及び 18 日目の脳中の甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 11 日目の腹側尾びれ中の甲状腺受容体 α mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 11 日目の腹側尾びれ中の甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量、ばく露 6 及び 11 日目の腹側尾びれ中の増殖細胞核抗原 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(8823)(評価結果の略号：○○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用

②Fort ら(2011)によって、トリクロサン 0.3±0.08、1.3±0.22、5.9±0.95、29.6±3.93µg/L(測定濃度)に Nieuwkoop & Faber Stage 47 幼生(産卵後 5～7 日齢に相当)から 32 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、0.3、5.9 及び 29.6µg/L のばく露区で体長、体重、甲状腺面積の高値、0.3 及び 1.3µg/L のばく露区で血漿中サイロキシン濃度の低値、1.3µg/L 以上のばく露区で濾胞細胞厚の低値、1.3 及び 5.9µg/L のばく露区で吻端—総排泄腔長(Snout-vent length)の高値が認められた。

なお、死亡率、到達 Nieuwkoop & Faber Stage、後肢長、甲状腺中サイロキシン濃度、甲状腺中トリヨードサイロニン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、尾中甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量、尾中デオナーゼ II mRNA 相対発現量、尾中デオナーゼ III mRNA 相対発現量、甲状腺濾胞数、甲状腺濾胞面積、甲状腺コロイド面積(個体毎)、甲状腺コロイド面積(濾胞毎)には影響は認められなかった。(8798)(○○N) 想定される作用メカニズム：作用は認められなかった。

③Fort ら(2010)によって、トリクロサン 0.6±0.49、1.5±0.58、7.2±1.96、32.3±9.43µg/L(測定濃度)に Nieuwkoop & Faber Stage 51 幼生(産卵後 14～17 日齢に相当)から 21 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、1.5 及び 7.2µg/L のばく露区で尾中甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量の高値、1.5µg/L のばく露区で体長、体重、吻端—総排泄腔長(Snout-vent length)の低値が認められた。

なお、死亡率、到達 Nieuwkoop & Faber Stage、後肢長、甲状腺中サイロキシン濃度、血漿中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。(8808)(○○N) 想定される作用メカニズム：作用は認められなかった。

④Ishibashi ら(2004)によって、トリクロサン 12.8、60.8、136.9µg/L(測定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、12.8 及び 60.8µg/L のばく露区で雄肝臓ビテロゲン濃度の高値、12.8 及び 136.9µg/L のばく露区で雌生殖腺体指数の高値、12.8µg/L のばく露区で F₁ 孵化率の低値、雌肝臓体指数の高値、60.8µg/L 以上のばく露区で雄生殖腺体指数の高値、136.9µg/L のばく露区で雌体長の低値、雄肝臓体指数の高値が認められた。(8827)(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

⑤Raut ら(2010)によって、トリクロサン 29.0、57.9、101.3µg/L(設定濃度)に 35 日間ばく露した成熟雄カダヤシ属の一種(*Gambusia affinis*)への影響が検討されている。その結果として、101.3µg/L のばく露区で精包中運動精子数の低値、肝臓中ビテロゲン mRNA 相対発現量、肝臓体指数の高値が認められた。(8803)(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

⑥Orvos ら(2002)によって、トリクロサン 10、40、200、1,000µg/L(設定濃度)に 24 時間

未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、200 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。(8828)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

⑦Schultz ら(2012)によって、トリクロサン 0.17 \pm 0.04、0.45 \pm 0.09 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に 6 ヶ月齢から 21 日間ばく露した雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されているが、雌雄の生存率、生殖腺体指数、肝臓体指数、血漿中ビテロゲン濃度、雄の第二次性徴スコア、攻撃行動指数には影響は認められなかった。

また、トリクロサン 0.17 \pm 0.04、0.45 \pm 0.09 $\mu\text{g/L}$ (測定濃度)に孵化 24 時間未満齢から 12 日間ばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)幼生への影響が検討されているが、体長、捕食者逃避行動試験における応答潜時、捕食者逃避行動試験における逃避遊泳速度、捕食者逃避行動試験における総応答には影響は認められなかった。(8793)

⑧Matsumura ら(2012)によって、トリクロサン 20、100、200 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 14 日間ばく露した雄アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されているが、血漿中ビテロゲン濃度には影響は認められなかった。

また、トリクロサン 4、40、400 mg/kg を単回腹腔内投与した雄アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響(投与 7 日後)が検討されているが、血漿中ビテロゲン濃度、血漿中テストステロン濃度には影響は認められなかった。(8825)

(2)生殖影響

①Rodríguez と Sanchez(2010)によって、トリクロサン 1、10、50 mg/kg/day を交配 8 日前から出産後 21 日まで飲水投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠 15 日目から哺育 10 日目までの母動物血清中トリヨードサイロニン濃度(有意差の図示不明確)、新生仔雄性比、20 日齢仔動物体重の低値、雌仔動物膈開口日の遅延、10 mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠 5 日目から哺育 20 日目までの母動物血清中サイロキシン濃度の低値(有意差の図示不明確)、50 mg/kg/day 以上のばく露群で新生仔生存率、6 日齢仔動物生存率の低値が認められた。(8800)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Jung ら(2012)によって、トリクロサン 7.5、37.5、187.5 mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間経口投与した未成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、

7.5mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量の高値、37.5mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中コンポーネント C3 mRNA 相対発現量、子宮中カルシウム結合蛋白質 CaBP-D9k mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、37.5mg/kg/day のばく露群において、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 162,780 10mg/kg/day を並行投与すると、これらの影響に対する阻害が認められた。

また、37.5mg/kg/day のばく露群において、プロゲステロン受容体アンタゴニスト RU 10mg/kg/day を並行投与すると、これらの影響に対する阻害が認められた。
(8795)(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、プロゲステロン様作用

③Stoker ら(2009)によって、トリクロサン 9.375、37.5、75、150mg/kg/day を 22 日齢から 42 日齢まで経口投与した離乳後雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、37.5mg/kg/day 以上のばく露群で血清中 17βエストラジオール濃度、血清中総サイロキシシン濃度の低値、75mg/kg/day 以上のばく露群で血清中遊離サイロキシシン濃度の低値、150mg/kg/day のばく露群で子宮絶対及び相対重量、乾燥子宮絶対及び相対重量の高値、膣開口日の早期化が認められた。

なお、体重、下垂体絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、初発情周期開始日、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(8804)(○○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

(3)甲状腺影響

①Zorrilla ら(2009)によって、トリクロサン 3、30、100、200、300mg/kg/day を 23 日齢から 31 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対重量の高値、血清中トリヨードサイロニン濃度の高値(200mg/kg/day 群では低値)、30mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシシン濃度の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、200mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

なお、体重、左精巣絶対重量、左精巣上体絶対重量、腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門挙筋及び球海綿体筋(LABC)絶対重量、左腎臓絶対重量、左副腎絶対重量、包皮分離日、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(8814)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

②Stoker ら(2009)によって、トリクロサン 1.18、2.35、4.69、9.375、18.75、37.5、

75mg/kg/day を 19 日齢から 21 日齢まで経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、18.75mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度の低値が認められた。

なお、子宮絶対重量、乾燥子宮絶対重量には影響は認められなかった。(8804)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- ③ Paul ら(2010a)によって、トリクロサン 10、30、100、300、1,000mg/kg/day を 27～29 日齢から 4 日間経口投与した雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day のばく露群で肝臓ミクロソーム EROD 活性の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総サイロキシン濃度の低値、300mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総トリヨードサイロニン濃度の低値、肝臓ミクロソーム PROD 活性の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び相対重量、肝臓ミクロソーム UGT 活性の高値が認められた。(8809)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- ④ Paul ら(2012)によって、トリクロサン 10、30、100、300mg/kg/day を妊娠 6 日目から出産後 21 日目まで(ただし妊娠 21 日目を除く)経口投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物において、30mg/kg/day のばく露群で肝臓ミクロソーム EROD 活性の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、300mg/kg/day のばく露群で肝臓ミクロソーム PROD 活性、肝臓ミクロソーム UGT 活性、肝臓中 Cyp2b2 mRNA 相対発現量、肝臓中 Cyp3a1/23 mRNA 相対発現量の高値が認められた。仔動物において、300mg/kg/day のばく露群で肝臓中 Sult1c3 mRNA 相対発現量の高値が認められたが、血清中サイロキシン濃度、肝臓ミクロソーム EROD 活性、肝臓ミクロソーム PROD 活性、肝臓中 Cyp1a1 mRNA 相対発現量、肝臓中 Cyp2b2 mRNA 相対発現量、肝臓中 Cyp3a1/23 mRNA 相対発現量、肝臓中 Cyp3a9 mRNA 相対発現量、肝臓中 Cyp4a2 mRNA 相対発現量、肝臓中 Ugt1a1 mRNA 相対発現量、肝臓中 Ugt1a6 mRNA 相対発現量、肝臓中 Sult1b1 mRNA 相対発現量、肝臓中 Mel mRNA 相対発現量、肝臓中 Thrsp mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、トリクロサン 10、30、100、300mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで 15 日間経口投与した LE ラットへの影響(妊娠 20 日目に試験)が検討されている。その結果として、母動物において、100mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓ミクロソーム EROD 活性の低値、300mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓中 Cyp2b2 mRNA 相対発現量、肝臓中 Cyp3a9 mRNA 相対発現量の高値が認められた。胎仔において、300mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓中

Cyp4a2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。(8792)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

⑤Crofton ら(2007)によって、トリクロサン 10、30、100、300、1,000mg/kg/day を 27 日齢から 4 日間経口投与した離乳後雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総サイロキシン濃度の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。(8821)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

⑥Paul ら(2010b)によって、トリクロサン 30、100、300mg/kg/day を妊娠 6 日目から出産後 21 日目まで 36 日間(ただし妊娠 21 日目及び最終日を除く)経口投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で母動物体重、母動物血清中総サイロキシン濃度、4 日齢仔動物血清中総サイロキシン濃度の低値が認められた。(8801)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

(4)エストロゲン作用

①Jung ら(2012)によって、トリクロサン 0.001、0.1、10 μ M(=0.29、29、2,900 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、0.001 μ M(=0.29 μ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、トリクロサン 10 μ M(=2,900 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3(エストロゲン受容体を発現)への影響が検討されている。その結果として、カルシウム結合蛋白質 CaBP-D9k 及びその mRNA 発現誘導が認められた。なお、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,780 0.1 μ M 共存下では、これらの影響に対する阻害が認められた。(8795)(△○P)

②Ahn ら(2008)によって、トリクロサン 0.01、1、100 μ M(=2.9、290、29,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 BG1Luc4E2(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(8815)(○○N)

③Gee ら(2008)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポ

ーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

また、また、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000 μ g/L)の濃度に8日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7(エストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(8819)(Δ ○N)

- ④Ishibashi ら(2004)によって、トリクロサン 500、900、180、360、720、14,500、29,000 μ g/Lの濃度に4時間ばく露した酵母(エストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されているが、 β ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(8827)(\times —)

(5)抗エストロゲン作用

- ①Ahn ら(2008)によって、トリクロサン 0.01、1、100 μ M(=2.9、290、29,000 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 BG1Luc4E2(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、1 μ M(=290 μ g/L)以上の濃度で17 β -エストラジオール1nMによるルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。(8815)(○?)

- ②Gee ら(2008)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000 μ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,900 μ g/L)以上の濃度で17 β -エストラジオール0.1nMによるクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた(ただし有意差検定の記載なし)。

また、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000 μ g/L)の濃度に8日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7(エストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,900 μ g/L)以上の濃度で17 β -エストラジオール0.1nMによる細胞増殖誘導に対する阻害が認められた(ただし有意差検定の記載なし)。

また、ヒトエストロゲン受容体 α を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₆₃ 値 80 μ M(=11,600 μ g/L)の濃度で標識17 β -エストラジオール0.8nMの結合を阻害した。

また、ヒトエストロゲン受容体 β を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{63} 値 $80\mu\text{M}(=11,600\mu\text{g/L})$ の濃度で標識 17β エストラジオール 0.8nM の結合を阻害した。

また、ヒト乳がん細胞 MCF7 由来ヒトエストロゲン受容体(サイトゾル)を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $IC_{48.8}$ 値 $400\mu\text{M}(=116,000\mu\text{g/L})$ の濃度で標識 17β エストラジオール 0.4nM の結合を阻害した。(8819)(Δ OP)

- ③Stoker ら(2009)によって、トリクロサン 1.18、2.35、4.69、9.375、18.75、37.5mg/kg/day を 19 日齢から 21 日齢まで経口投与した離乳後雌 Wistar ラットへの影響(17α エチニルエストラジオール $3\mu\text{g/kg/day}$ を同時投与)が検討されている。その結果として、 4.69mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量、乾燥子宮絶対及び相対重量の高値、 18.75mg/kg/day 以上のばく露群で子宮内上皮細胞厚の高値、 37.5mg/kg/day のばく露群で子宮内腔上皮細胞の円柱状分化スコアの高値が認められ、抗エストロゲン作用は認められなかった。(8804)($\bigcirc\bigcirc\text{N}$)

(6)アンドロゲン作用

- ①Gee ら(2008)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、 $100\mu\text{M}(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したマウス乳腺腫瘍細胞 S115 +A(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

また、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、 $100\mu\text{M}(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(8819)(Δ ON)

- ②Chen ら(2007)によって、トリクロサン 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、 $10\mu\text{M}(=0.029、0.29、2.9、29、290、2,900\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎児肝臓細胞 HEK293(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(8822)(Δ ON)

- ③Ahn ら(2008)によって、トリクロサン 1、 $10\mu\text{M}(=290、2,900\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 BG1Luc4E2(アンドロゲン受容体を発現と思われる)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたル

シフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(8815)(○?)

(7)抗アンドロゲン作用

①Geerら(2008)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したマウス乳腺腫瘍細胞 S115 +A(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=29 μ g/L)以上の濃度で 17 β -テストステロン 10nM によるクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。

また、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.29、2.9、29、290、2,900、29,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、1 μ M(=290 μ g/L)以上の濃度で 17 β -テストステロン 10nM によるクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。

また、ラットアンドロゲン受容体結合ドメインを用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₄₉ 値 0.9 μ M(=262 μ g/L)の濃度で標識 17 β -テストステロン 4 nM の結合を阻害した。(8819)(Δ ○P)

②Chenら(2007)によって、トリクロサン 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.029、0.29、2.9、29、290、2,900 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎児肝臓細胞 HEK293(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、1 μ M(=290 μ g/L)以上の濃度で 17 β -テストステロン 0.125nM によるルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。(8822)(Δ ○P)

③Ahnら(2008)によって、トリクロサン 1、10 μ M(=290、2,900 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 BG1Luc4E2(アンドロゲン受容体を発現と思われる)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,900 μ g/L)の濃度で 17 β -テストステロン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。(8815)(○?)

(8)プロゲステロン作用

①Jung ら(2012)によって、トリクロサン 0.001、0.1、10 μ M(=0.29、29、2,900 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3(プロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(8795)(Δ ○N)

(9)芳香族炭化水素受容体に対する作用

①Ahn ら(2008)によって、トリクロサン 1、10 μ M(=290、2,900 μ g/L)の濃度に 4 時間ばく露したラット肝臓がん細胞 H4L1.1c4(芳香族炭化水素受容体受容体を発現)によるレポーターアッセイ(芳香族炭化水素応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,900 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼの発現誘導が認められた。

また、トリクロサン 1、10 μ M(=290、2,900 μ g/L)の濃度に 4 時間ばく露したヒラット肝臓がん細胞 H4L1.1c4(芳香族炭化水素受容体受容体を発現)によるレポーターアッセイ(芳香族炭化水素応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,900 μ g/L)の濃度で 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾジオキシン 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。(8815)(○?)

(10)エストロゲン代謝酵素への影響

①James ら(2010)によって、ヒツジ胎盤組織由来エストロゲンスルホトランスフェラーゼ(エストロン 2 nM を基質とする)を用いた酵素阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.0006 μ M(=0.17 μ g/L)の濃度で酵素活性阻害が認められた。(8812)(Δ ○P)

想定される作用メカニズム：その他の作用 (エストロゲンのスルホトランスフェラーゼ活阻害)

(11)甲状腺受容体発現への影響

①Veldhoen ら(2006)によって、トリクロサン 0.03、0.3、3、30 μ g/L に 24 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)細胞 XTC-C への影響(トリヨードサイロニン 10nM 共存下)が検討されている。その結果として、0.03 μ g/L 以上のばく露区で甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量の高値、0.03、0.3、3 μ g/L のばく露区で甲状腺受容体 α mRNA 相対発現量の高値、0.3 μ g/L のばく露区で Basic Transcription Element-binding Protein(BTEB)mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、増殖細胞核抗原 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、トリクロサン 0.03、0.3、3、30 $\mu\text{g/L}$ に24時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)細胞 XTC-C への影響(トリヨードサイロニン共存なし)が検討されているが、甲状腺受容体 α mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 β mRNA 相対発現量、Basic Transcription Element-binding Protein(BTEB)mRNA 相対発現量、増殖細胞核抗原 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(8823)(〇〇P)
想定される作用メカニズム：その他の影響(不明)

※参考 甲状腺受容体発現への影響(今回評価対象としなかった文献)

②Hinther ら(2006)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1 μM (=0.29、2.9、29 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したウシガエル(*Rana catesbeiana*)尾びれ組織培養細胞への影響(トリヨードサイロニンなし)が検討されている。その結果として、0.001、0.01 μM (=0.29、2.9 $\mu\text{g/L}$)のばく露区でヒートショック蛋白質 30 mRNA 発現量の高値、0.01 μM (2.9 $\mu\text{g/L}$)のばく露区でカタラーゼ mRNA 発現量の高値が認められた。なお、甲状腺受容体 β mRNA 発現量、幼生ケラチン I mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、トリクロサン 0.001、0.01、0.1 μM (=0.29、2.9、29 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したウシガエル(*Rana catesbeiana*)尾びれ組織培養細胞への影響(トリヨードサイロニン共存 10nM 共存下)が検討されているが、甲状腺受容体 β mRNA 発現量、幼生ケラチン I(RLKI)mRNA 相対発現量、ヒートショック蛋白質 30 mRNA 発現量、カタラーゼ mRNA 発現量、には影響は認められなかった。(8797)

(12)ライディッチ細胞への影響

①Kumar ら(2008)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10 μM (=0.29、2.9、29、290、2,900 $\mu\text{g/L}$)の濃度に2時間ばく露した Wistar ラット精巣由来ライディッチ細胞への影響(黄体形成ホルモン 100ng/mL 共存下)が検討されている。その結果として、0.01 μM (=2.9 $\mu\text{g/L}$)のばく露区でテストステロン産生量、P450scc mRNA 相対発現量、 3β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量、 17β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量、StAR mRNA 相対発現量、P450scc 活性相対発現量、 3β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性相対発現量、 17β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性相対発現量、アデニルサイクラーゼ活性相対発現量、cAMP 産生量の低値が認められた。(8816)(〇〇P)
想定される作用メカニズム：その他の作用(テストステロン生合成阻害)

(13)絨毛がん細胞への影響

①Honkisz ら(2012)によって、トリクロサン 0.001、0.01、0.1、1、10 μM (=0.29、2.9、

29、290、2,900 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、0.001 μM (=0.29 $\mu\text{g/L}$)のばく露区でプロゲステロン分泌量、カスパーゼ 3 活性の高値、0.01 μM (=2.9 $\mu\text{g/L}$)のばく露区でヒト絨毛性ゴナドトロピン分泌量の有意な低値(ただし 10 μM 区では有意な高値)、0.1 μM (=29 $\mu\text{g/L}$)のばく露区で細胞増殖率の低値、1 μM (=290 $\mu\text{g/L}$)のばく露区で 17 β -エストラジオール分泌量の高値が認められた。(8791)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：その他の作用（エストロゲン生合成・分泌系の阻害）

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、エストロゲン作用、プロゲステロン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 4 に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：トリクロサン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 生態影響	甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用	①Veldhoen ら (2006)	○	○P	○
		②Fort ら(2011)	○	○N	×
		③Fort ら(2010)	○	○N	×
	エストロゲン作用	④Ishibashi ら (2004)	○	○P	○
	エストロゲン作用	⑤Raut ら(2010)	△	○P	○
		⑥Orvos ら(2002)	○	?	—
		⑦Schultz ら (2012) 評価未実施			
		⑧Matsumura ら (2012) 評価未実施			
(2) 生殖影響	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Rodríguez と Sanchez(2010)	○	○P	○
	エストロゲン様作用、プロゲステロン様作用	①Jung ら(2012)	△	○P	○
	エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	②Stoker ら(2009)	○	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(3) 甲状腺影響	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	①Zorrilla ら (2009)	○	○P	○
	視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用	②Stoker ら(2009)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	③Paul ら(2010a)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	④Paul ら(2012)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	⑤Crofton ら (2007)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	⑥Paul ら(2010b)	○	○P	○
(4)エストロゲン作用	①Jung ら(2012)	△	○P	○	
	②Ahn ら(2008)	○	○N	×	
	③Gee ら(2008)	△	○N	×	
	④Ishibashi ら (2004)	×	—	×	
(5)抗エストロゲン作用	①Ahn ら(2008)	○	?	—	
	②Gee ら(2008)	△	○P	○	
	③Stoker ら(2009)	○	○N	×	
(6)アンドロゲン作用	①Gee ら(2008)	△	○N	×	
	②Chen ら(2007)	△	○N	×	
	③Ahn ら(2008)	○	?	—	
(7)抗アンドロゲン作用	①Gee ら(2008)	△	○P	○	
	②Chen ら(2007)	△	○P	○	
	③Ahn ら(2008)	○	?	—	
(8)プロゲステロン作用	①Jung ら(2012)	△	○N	×	

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(9)芳香族炭化水素受容体に対する作用	①Ahn ら(2008)	○	?	—
(10) エストロゲン代謝酵素への影響	①James ら(2010) その他の作用(エストロゲンのスルホトランスフェラーゼ活阻害)	△	○P	○
(11) 甲	その他の影響(不明) ①Veldhoen ら(2006)	○	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
状態受容体発現への影響	②Hintherら(2006) 評価未実施			
(12) ライディッツヒ細胞への影響	①Kumarら(2008) その他の作用(テストステロン生合成阻害)	○	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(13) 絨毛がん細胞への影響	①Honkiszら(2012)	△	○P	○
今後の対応案	動物試験の報告において、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、エストロゲン作用、プロゲステロン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 8823: Veldhoen N, Skirrow RC, Osachoff H, Wigmore H, Clapson DJ, Gunderson MP, van Aggelen G and Helbing CC (2006) The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquatic Toxicology*, 80 (3), 217-227.
- 8798: Fort DJ, Mathis MB, Hanson W, Fort CE, Navarro LT, Peter R, Büche C, Unger S, Pawlowski S and Plautz JR (2011) Triclosan and thyroid-mediated metamorphosis in anurans: differentiating growth effects from thyroid-driven metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences*, 121 (2), 292-302.
- 8808: Fort DJ, Rogers RL, Gorsuch JW, Navarro LT, Peter R and Plautz JR (2010) Triclosan and anuran metamorphosis: no effect on thyroid-mediated metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences*, 113 (2), 392-400.
- 8827: Ishibashi H, Matsumura N, Hirano M, Matsuoka M, Shiratsuchi H, Ishibashi Y, Takao Y and Arizono K (2004) Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquatic Toxicology*, 67 (2), 167-179.
- 8803: Raut SA and Angus RA (2010) Triclosan has endocrine-disrupting effects in male western mosquitofish, *Gambusia affinis*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29 (6), 1287-1291.
- 8828: Orvos DR, Versteeg DJ, Inauen J, Capdevielle M, Rothenstein A and Cunningham V (2002) Aquatic toxicity of triclosan. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (7), 1338-1349.
- 8793: Schultz MM, Bartell SE and Schoenfuss HL (2012) Effects of triclosan and triclocarban, two ubiquitous environmental contaminants, on anatomy, physiology, and behavior of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 63 (1), 114-124.
- 8825: Matsumura N, Ishibashi H, Hirano M, Nagao Y, Watanabe N, Shiratsuchi H, Kai T, Nishimura T, Kashiwagi A and Arizono K (2005) Effects of nonylphenol and

triclosan on production of plasma vitellogenin and testosterone in male South African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28 (9), 1748-1751.

8800: Rodríguez PE and Sanchez MS (2010) Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in Wistar rat offspring. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73 (24), 1678-1688.

8795: Jung EM, An BS, Choi KC and Jeung EB (2012) Potential estrogenic activity of triclosan in the uterus of immature rats and rat pituitary GH3 cells. *Toxicology Letters*, 208 (2), 142-148.

8804: Stoker TE, Gibson EK and Zorrilla LM (2010) Triclosan exposure modulates estrogen-dependent responses in the female Wistar rat. *Toxicological Sciences*, 117 (1), 45-53.

8814: Zorrilla LM, Gibson EK, Jeffay SC, Crofton KM, Setzer WR, Cooper RL and Stoker TE (2009) The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicological Sciences*, 107 (1), 56-64.

8809: Paul KB, Hedge JM, DeVito MJ and Crofton KM (2010a) Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine *in vivo* via upregulation of hepatic catabolism in Young Long-Evans rats. *Toxicological Sciences*, 113 (2), 367-379.

8792: Paul KB, Hedge JM, Bansal R, Zoeller RT, Peter R, DeVito MJ and Crofton KM (2012) Developmental triclosan exposure decreases maternal, fetal, and early neonatal thyroxine: a dynamic and kinetic evaluation of a putative mode-of-action. *Toxicology*, 300 (1-2), 31-45.

8821: Crofton KM, Paul KB, Devito MJ and Hedge JM (2007) Short-term *in vivo* exposure to the water contaminant triclosan: Evidence for disruption of thyroxine. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 24 (2), 194-197.

8801: Paul KB, Hedge JM, Devito MJ and Crofton KM (2010b) Developmental triclosan exposure decreases maternal and neonatal thyroxine in rats. *Environmental*

Toxicology and Chemistry, 29 (12), 2840-2844.

8815: Ahn KC, Zhao B, Chen J, Cherednichenko G, Sanmarti E, Denison MS, Lasley B, Pessah IN, Kültz D, Chang DP, Gee SJ and Hammock BD (2008) *In vitro* biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: receptor-based bioassay screens. *Environmental Health Perspectives*, 116 (9), 1203-1210.

8819: Gee RH, Charles A, Taylor N and Darbre PD (2008) Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *Journal of Applied Toxicology*, 28 (1), 78-91.

8822: Chen J, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD and Lasley BL (2007) Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221 (3), 278-284.

8812: James MO, Li W, Summerlot DP, Rowland-Faux L and Wood CE (2010) Triclosan is a potent inhibitor of estradiol and estrone sulfonation in sheep placenta. *Environment International*, 36 (8), 942-949.

8797: Hinthner A, Bromba CM, Wulff JE and Helbing CC (2011) Effects of triclocarban, triclosan, and methyl triclosan on thyroid hormone action and stress in frog and mammalian culture systems. *Environmental Science and Technology*, 45 (12), 5395-5402.

8816: Kumar V, Balomajumder C and Roy P (2008) Disruption of LH-induced testosterone biosynthesis in testicular Leydig cells by triclosan: probable mechanism of action. *Toxicology*, 250 (2-3), 124-131.

8791: Honkisz E, Zieba-Przybylska D and Wojtowicz AK (2012) The effect of triclosan on hormone secretion and viability of human choriocarcinoma JEG-3 cells. *Reproductive Toxicology*, 34 (3), 385-392.