

ジクロフェナク (CAS no. 15307-86-5)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	○	○	○	○	—	○

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ジクロフェナクの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、アンドロゲン代謝阻害、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、副腎皮質ホルモン作用、抗副腎皮質ホルモン作用を示すこと、疫学的調査において、抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン結合蛋白に対する競合的阻害作用を示すことが示唆された。

(1)生態影響

- Efosa ら(2017)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩と思われる、Sigma-Aldrich) 0.0269、2.3638 μ g/L(測定濃度中央値、設定濃度 0.01、0.0001 μ M に相当、カルボン酸換算)に 8 日間ばく露(96 時間後にヒト絨毛性ゴナドトロピンを注射)した成熟雄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、0.0269 μ g/L 以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン *VTG* mRNA 相対発現量の高値、0.0269 μ g/L のばく露区で精巣中ステロイド 5 α -レダクターゼ *Srd5a2* mRNA 相対発現量の低値、脳中黄体形成ホルモン *LH* mRNA 相対発現量の高値、2.3638 μ g/L のばく露区で血漿中テストステロン/エストラジオール濃度比、発声行動における Advertisement calls の率(ゴナドトロピン注射前 4 日間)の低値、精巣中アロマターゼ *ARO* mRNA 相対発現量、精巣中ステロイド 5 α -レダクターゼ *Srd5a1* mRNA 相対発現量、発声行動における Rasping の率(ゴナドトロピン注射前 4 日間)の高値が認められた。なお、発声行動における Advertisement calls の率(ゴナドトロピン注射前 8 日間)、発声行動における Rasping の率(ゴナドトロピン注射前 8 日間)、脳中卵胞刺激ホルモン *FSH* mRNA 相対発現量、血漿中テストステロン濃度、血漿中ジヒドロテストステロン濃度、血漿中エストラジオール濃度、血漿中ジヒドロテストステロン/エストラジオール濃度比、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

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—生殖腺軸への作用

- Gröner ら(2017)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 0.15 \pm 0.03、1.37 \pm 0.17、12.59 \pm 2.76、137.71 \pm 30.59 μ g/L(測定濃度中央値、設定濃度 0.1、1、10、100 μ g/L に相当、カルボン酸換算と思われる)に受精卵から最長 80 日間ばく露したニルティラピア(*Oreochromis niloticus*)への影響が検討されている。その結果として、0.15、1.37、12.59 μ g/L のばく露区で二次鰓弁(secondary lamellae)形態異常率の高値、1.37、12.59 μ g/L のばく露区で肝臓中グルタニオン-S-トランスフェラーゼ *GST* mRNA 相対発現量の高値、1.37、137.71 μ g/L のばく露区で下垂体中黄体形成ホルモン *LH* mRNA 相対発現量の低値、1.37 μ g/L のばく露区で肝臓中ビテロゲニ

ン *VTG* mRNA 相対発現量の高値、12.59 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体重の低値、肝臓中多剤耐性蛋白質 *MDRP* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、孵化率、孵化後生存率、肥満度、肝臓体指数、下垂体中成長ホルモン *GH* mRNA 相対発現量、下垂体中卵胞刺激ホルモン *FSH* mRNA 相対発現量、肝臓中インスリン様成長因子 *IGF-1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *CYP1A* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

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—生殖腺軸への作用

- Saravanan ら(2014)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich、99.9%) 1、10、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、ナトリウム塩換算と思われる)に幼若期に 96 時間又は 7、14、21、28 日間ばく露したコイ目の一種 Indian major carp (*Cirrhinus mrigala*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度の低値、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich、99.9%) 1、10、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、ナトリウム塩換算と思われる)に幼若期に 35 日間ばく露したコイ目の一種 Indian major carp (*C. mrigala*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中トリヨードサイロニン濃度の低値、血漿中サイロキシン濃度の低値(100 $\mu\text{g/L}$ 区では高値)、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

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

- Yokota ら(2017)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩、和光純薬、98%) 10、50、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、ナトリウム塩換算と思われる)に 14 日間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌の腹部腫大発生率の高値、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産卵数、孵化率の低値、雄の下顎異常発生率、雌死亡率の高値が認められた。

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

- Yokota ら(2016)によってジクロフェナク(ナトリウム塩、和光純薬、98%) 12.5、25、50、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、ナトリウム塩換算)に 14 日間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精率の低値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総産卵数の低値が認められた。なお、雌雄生殖腺体指数には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Lee ら(2011)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 1、10、100、1,000、10,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、カルボン酸換算と思われる)に受精後 12 時間未満から孵化後 77 日目までばく露したメダカ(*Oryzias latipes*) F_0 への影響が検討されている。その結果として、10,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌生殖腺体指数の高値が認められた。なお、雄血漿中ビテロゲン濃度、雄生殖腺体指数、雌雄肝臓体指数には影響は認められなかった。また、濃度依存性については、孵化率、体長(孵化後 77 日齢)とに負の相関性、孵化までの所要日数(遅延)とに正の相関性が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 1、10、100、1,000、10,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、カルボン酸換算と思われる)に受精後 12 時間未満から孵化後 77 日目までばく露したメダカ(*O. latipes*) F_1 (上記 F_0 雌雄が更に 1 週間ばく露継続後に産卵)への影響が検討されているが、受精率、孵化率、孵化までの所要日数には影響は認められなかった。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 1、10、100、1,000、10,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、カルボン酸換算と思われる)に受精後 12 時間未満から孵化後 77 日目までばく露したメダカ(*O. latipes*) F_2 (上記 F_1 雌雄が更に 1 週間ばく露継続後に産卵)への影響が検討されている。そ

の結果として、10,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で受精率の低値が認められた。なお、孵化率、孵化までの所要日数には影響は認められなかった。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 900、2,800、8,300、25,000、75,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、カルボン酸換算と思われる)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、25,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数、同腹産仔数の低値、75,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数には影響は認められなかった。また、濃度依存性については、内的増殖率とに負の相関性が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 1,900、5,600、16,700、50,000、150,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度、カルボン酸換算と思われる)に24時間未満齢から21日間ばく露したタマミジンコ(*Moina macrocopa*)への影響が検討されている。その結果として、50,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数、同腹産仔数の低値、初出産に至るまでの所要日数の遅延、150,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値が認められた。また、濃度依存性については、内的増殖率とに負の相関性が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(メダカ)、一般毒性(オオミジンコ及びタマミジンコ)

(2)生殖影響

- Güven ら(2013)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Voltaren[®]、Novartis、75mg/3mL ample) 1 mg/kg/day を妊娠5日目から15日目まで腹腔内投与したラットへの影響(4週齢雌仔動物)が検討されている。その結果として、グラフ卵胞体積、黄体体積、子宮角体積(内腔、上皮、固有層、筋層)の低値、卵巣体積(皮質)高値が認められた。
想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

(3)抗エストロゲン作用

- Klopčič ら(2018)によって、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μM (=29,600 $\mu\text{g/L}$ 、カルボン酸換算)までの濃度に48時間ばく露(17 β -エストラジオール 0.2nM 共存下)した酵母(ヒト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 -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、IC₅₀値 38 μM (=11,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。
本試験結果の解釈にあたっては、製品の入手先及び純度の記載がない点に注意を要すると判断された。

(4)アンドロゲン作用

- Klopčič ら(2018)によって、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μM (=29,600 $\mu\text{g/L}$ 、カルボン酸換算)までの濃度に24時間ばく露(ミフェプリストン 100nM 共存下)した乳がん細胞MDA-kb2(ヒトアンドロゲン受容体及びグルココルチコイド受容体を発現。ただし、グルココルチコイド受容体についてはアンタゴニストであるミフェプリストンによって抑制)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、EC₅₀値 0.52 μM (=154 $\mu\text{g/L}$)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。
なお、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μM (=29,600 $\mu\text{g/L}$ 、カルボン酸換算)までの濃

度に 48 時間ばく露した酵母(ヒト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 β -ガラクトシダーゼ発現誘導)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。

(5) 抗アンドロゲン作用

- Klopčič ら(2018)によって、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μ M(=29,600g/L、カルボン酸換算)までの濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.5nM 共存下)した乳がん細胞 MDA-kb2(ヒト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、IC₅₀ 値 0.019 μ M(=5.6 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μ M(=29,600g/L、カルボン酸換算)までの濃度に 48 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下)した酵母(ヒト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 β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 63 μ M(=19,000 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。

なお、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 0.000001~10 μ M(=0.000296~2,960g/L、カルボン酸換算、原著中グラフからの読み取り値)の濃度でラットアンドロゲン受容体(PolarScreenTM AR competitor assay kit、リガンド結合ドメイン)による結合阻害(競合結合)試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。

(6) 抗甲状腺ホルモン作用

- Zloh ら(2016)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩と思われる、Sigma-Aldrich) 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.296、2.96、29.6、296、2,960 μ g/L、カルボン酸換算)までの濃度に 24 時間ばく露(トリヨードサイロニン 100nM 共存下)したヒト細胞(ヒト甲状腺ホルモン受容体 β を発現、INDIGO Biosciences)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン受容体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、IC₅₀ 値 5.3 μ M(=1,570 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩と思われる、Sigma-Aldrich) 10 μ M(=2,960 μ g/L、カルボン酸換算)の濃度で雄 Wistar ラット由来膜動脈への影響が検討されている。その結果として、血管拡張率(30 分後にトロンボキササン A2 受容体アゴニスト U46619 300nM 及びトリヨードサイロニン 10~300nM 添加し測定)の低値が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩と思われる、Sigma-Aldrich) 10 μ M(=2,960 μ g/L、カルボン酸換算)の濃度で雄 Wistar ラット由来膜動脈への影響が検討されている。その結果として、血管拡張率(15 分後にトロンボキササン A2 受容体アゴニスト U46619 1,000nM 添加し測定)の低値が認められた。

- Klopčič ら(2018)によって、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μ M(=29,600g/L、カルボン酸換算)までの濃度に 24 時間ばく露(トリヨードサイロニン 0.25nM 共存下)したラット下垂体がん細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン受容体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、IC₅₀ 値 9.9 μ M(=2,900 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

(7) 副腎皮質ホルモン作用

- Klopčič ら(2018)によって、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μ M(=29,600 μ g/L、カルボン酸換算)までの濃度に24時間ばく露(フルタミド 5,000nM 共存下)した乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒトアンドロゲン受容体及びグルココルチコイド受容体を発現。ただし、アンドロゲン受容体についてはアンタゴニストであるフルタミドによって抑制)によるレポーターアッセイ(グルココルチコイド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、EC₅₀ 値 0.046 μ M(=13.6 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

(8) 抗副腎皮質ホルモン作用

- Klopčič ら(2018)によって、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 100 μ M(=29,600 μ g/L、カルボン酸換算)までの濃度に24時間ばく露(ヒドロコルチゾン 500nM 共存下)した乳がん細胞 MDA-kb2 (グルココルチコイド受容体を発現)によるレポーターアッセイ(グルココルチコイド受容体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、IC₅₀ 値 21 μ M(=6,200 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、ジクロフェナク(カルボン酸、TIC、98%) 0.0001~10 μ M(=0.0296~2,960 μ g/L、カルボン酸換算、原著中グラフからの読み取り値)の濃度でヒトグルココルチコイド受容体(PolarScreen™ GR competitor assay kit、全長)による結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 1.1 μ M(=326 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

(9) 排卵への影響

- Yokota ら(2016)によってジクロフェナク(ナトリウム塩、和光純薬、98%) 0.5、5、50、500 μ M(=148、1,480、14,800、148,000 μ g/L、カルボン酸換算)の濃度に排卵予定時刻から6時間ばく露した成熟雌メダカ(*Oryzias latipes*)由来卵胞(排卵予定時刻 6:00 の約10時間前に相当する 20:00 に卵巣から採取)への影響が検討されている。その結果として、500 μ M(=148,000 μ g/L)の濃度区で排卵率の低値が認められた。なお、この影響は、プロスタグランジン PGE2 エタノールアミド 50 μ M 共存下で消失した。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、和光純薬、98%) 500 μ M(=148,000 μ g/L)の濃度に排卵予定時刻から6時間ばく露した成熟雌メダカ(*Oryzias latipes*)由来卵胞(排卵予定時刻 6:00 の約19時間前に相当する 11:00 に卵巣から採取)への影響が検討されている。その結果として、シクロオキシゲナーゼ比活性の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：プロスタグランジン抑制

(10) ステロイド代謝酵素への影響

- Sten ら(2009)によって、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 10~1,000 μ M(=2,960~296,000 μ g/L、カルボン酸換算)の濃度で遺伝子組み換えヒト UGT2B15、遺伝子組み換えヒト UGT2B17 への影響が検討されている。その結果として、それぞれ IC₅₀ 値 25 μ M(=7,400 μ g/L)、65 μ M(=19,000 μ g/L)の濃度でテストステロン(10 μ M)グルクロニル化反応の阻害が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 10~1,000 μ M(=2,960~296,000 μ g/L、カ

ルボン酸換算)の濃度でヒト肝臓ミクロソーム由来 UGT2B17、ヒト肝臓ミクロソーム由来 UGT2B7、遺伝子組み換えヒト UGT2B15、遺伝子組み換えヒト UGT2B17 への影響が検討されている。その結果として、それぞれ IC₅₀ 値 43μM(=13,000μg/L)、77μM(=23,000μg/L)、51μM(=15,000μg/L)、220μM(=65,000μg/L)の濃度でテストステロン(50μM)グルクロニル化反応の阻害が認められた。

また、ジクロフェナク(ナトリウム塩、Sigma-Aldrich) 500μM(=148,000μg/L、カルボン酸換算)までの濃度でヒト肝臓ミクロソームへの影響が検討されているが検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 64μM(=19,000μg/L)の濃度でテストステロン(50μM)グルクロニル化反応の阻害が認められた。なお、エピテストステロン(50μM)グルクロニル化反応については濃度依存的阻害が認められたが、IC₅₀ 値は得られなかった。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン代謝阻害

(11)疫学的調査

- Aoyama ら(1990)によって、日本にて、ジクロフェナク(ナトリウム塩) 50mg を単回(早朝空腹時)経口投与した健常者(男性 8 名、女性 2 名)への影響(投与 90 分後の投与前との比較)が検討されている。その結果として、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、血清中総トリヨードサイロニン濃度の低値、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中トリヨードサイロニン吸収率(T3U)、血清中遊離/総サイロキシン比、血清中遊離/総トリヨードサイロニン比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン結合蛋白に対する競合的阻害作用

- Bishnoi ら(1994)によって、米国にて、ジクロフェナク 141mg/day(平均値)を 3 週間以上服用した外来患者(8 名、平均年齢 61±3 歳)への影響が検討されている。その結果として、非投与群(非ステロイド性抗炎症薬を服用していない外来患者 22 名)との比較において、血清中総トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン指数、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度には有意差は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン結合蛋白に対する競合的阻害作用

参考文献

- Efosa NJ, Kleiner W, Kloas W and Hoffmann F (2017) Diclofenac can exhibit estrogenic modes of action in male *Xenopus laevis*, and affects the hypothalamus-pituitary-gonad axis and mating vocalizations. *Chemosphere*, 173, 69-77.
- Mohd Zanuri NB, Bentley MG and Caldwell GS (2017) Assessing the impact of diclofenac, ibuprofen and sildenafil citrate (Viagra[®]) on the fertilisation biology of broadcast spawning marine invertebrates. *Marine Environmental Research*, 127, 126-136.
- Gröner F, Hohne C, Kleiner W and Kloas W (2017) Chronic diclofenac exposure affects gill integrity and pituitary gene expression and displays estrogenic activity in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Chemosphere*, 166, 473-481.
- Dietrich S, Ploessl F, Bracher F and Laforsch C (2010) Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna* — a multigenerational study. *Chemosphere*, 79 (1), 60-66.
- Saravanan M, Hur JH, Arul N and Ramesh M (2014) Toxicological effects of clofibric acid and diclofenac on plasma thyroid hormones of an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala* during short and long-term exposures. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38 (3), 948-958.
- Liu Y, Wang L, Pan B, Wang C, Bao S and Nie X (2017) Toxic effects of diclofenac on life history parameters and the expression of detoxification-related genes in *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology*, 183, 104-113.
- Xia L, Zheng L and Zhou JL (2017) Effects of ibuprofen, diclofenac and paracetamol on hatch and motor behavior in developing zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 182, 416-425.
- Yokota H, Higashi K, Hanada E, Matsuzaki E, Tsuruda Y, Suzuki T, Nakano E and Eguchi S (2017) Recovery from reproductive and morphological abnormalities in medaka (*Oryzias latipes*) following a 14-day exposure to diclofenac. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36 (12), 3277-3283.
- Yokota H, Eguchi S, Hasegawa S, Okada K, Yamamoto F, Sunagawa A, Tanaka M, Yamamoto R and Nakano E (2016) Assessment of *in vitro* antioviulatory activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and comparison with *in vivo* reproductive toxicities of medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology*, 31 (12), 1710-1719.
- Du J, Mei CF, Ying GG and Xu MY (2016) Toxicity Thresholds for Diclofenac, Acetaminophen and Ibuprofen in the Water Flea *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 97 (1), 84-90.
- Lee J, Ji K, Lim Kho Y, Kim P and Choi K (2011) Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74 (5), 1216-1225.
- de Oliveira LL, Antunes SC, Goncalves F, Rocha O and Nunes B (2016) Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug and Chemical Toxicology*, 39 (1), 13-21.
- Güven D, Altunkaynak BZ, Ayranci E, Kaplan S, Bildircin FD, Kesim Y and Ragbetli MC (2013) Stereological and histopathological evaluation of ovary and uterine horns of female rats prenatally exposed to diclofenac sodium. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33 (3), 258-263.
- Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, Nativ O, Shiloni E and Sukhotnik I (2006) Effect of diclofenac on germ

cell apoptosis following testicular ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatric Surgery International*, 22 (1), 99-105.

Odaci E, Cihan OF, Aslan H, Ragbetli MC and Kaplan S (2010) Prenatal diclofenac sodium administration increases the number of Purkinje cells in female rats: a stereological study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 28 (2), 145-151.

Ragbetli MC, Ozyurt B, Aslan H, Odaci E, Gokcimen A, Sahin B and Kaplan S (2007) Effect of prenatal exposure to diclofenac sodium on Purkinje cell numbers in rat cerebellum: a stereological study. *Brain Research*, 1174, 130-135.

Klopčič I, Markovič T, Mlinarič-Raščan I and Dolenc MS (2018) Endocrine disrupting activities and immunomodulatory effects in lymphoblastoid cell lines of diclofenac, 4-hydroxydiclofenac and paracetamol. *Toxicology Letters*. 294, 95-104.

Ezechiaš M, Janochová J, Filipová A, Křesinová Z and Cajthaml T (2016) Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as *in vitro* antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere*, 152, 284-291.

Escher BI, Bramaz N, Eggen RI and Richter M (2005) *In vitro* assessment of modes of toxic action of pharmaceuticals in aquatic life. *Environmental Science & Technology*, 39 (9), 3090-3100.

Zloh M, Perez-Diaz N, Tang L, Patel P and Mackenzie LS (2016) Evidence that diclofenac and celecoxib are thyroid hormone receptor beta antagonists. *Life Sciences*, 146, 66-72.

Ramos I, Cisint SB, Crespo CA, Medina MF and Fernández SN (2008) Modulators of *Bufo arenarum* ovulation. *Zygote*, 16 (1), 65-72.

Ji K, Choi K, Lee S, Park S, Khim JS, Jo EH, Choi K, Zhang X and Giesy JP (2010) Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line and freshwater fish *Oryzias latipes*. *Journal of Hazardous Materials*, 182 (1-3), 494-502.

Sten T, Finel M, Ask B, Rane A and Ekstrom L (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drugs interact with testosterone glucuronidation. *Steroids*, 74 (12), 971-977.

Aoyama A, Natori Y, Yamaguti N, Koike S, Kusakabe K, Demura R and Demura H (1990) The effects of diclofenac sodium on thyroid function tests *in vivo* and *in vitro*. *Rinsho Byori. Japanese Journal of Clinical Pathology*, 38 (6), 688-692.

Bishnoi A, Carlson HE, Gruber BL, Kaufman LD, Bock JL and Lidonnici K (1994) Effects of commonly prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs on thyroid hormone measurements. *American Journal of Medicine*, 96 (3), 235-238.

(令和元年度第1回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-1より抜粋)