

カルバマゼピン (CAS no. 298-46-4)

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

カルバマゼピン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、エストロゲン作用、ステロイド産生酵素への影響、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、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用、幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、抗脱皮ホルモン作用(脱皮抑制作用)を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、遊離テストステロン濃度低下作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、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、サイロキシン濃度低下作用、ビタミン D 活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進、セロトニン作用刺激による下垂体(プロラクチン産生細胞)への作用増強、ドーパミン作用刺激による下垂体(成長ホルモン産生細胞)への作用増強作用を示すこと、試験管内試験の報告において、トランスサイレチン結合阻害作用を示すことが示唆された。

(1)生態影響

- Chen ら(2019a)によって、カルバマゼピン(Aladdin Industrial Corporation、97%) 0.03、0.3、3、30μg/L (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したタイリクミジンコ(*Daphnia similis*)への影響が検討されている。その結果として、0.03μg/L 以上のばく露区で出産毎産仔数の低値、3 μg/L 以上のばく露区で総産仔数、脱皮回数、出産回数の低値、30μg/L のばく露区で初出産時体長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、カルバマゼピン(Aladdin Industrial Corporation、97%) 6.25、12.5、25、50、100、200μg/L (設定濃度)に 24 時間未満齢から 4 日間ばく露したタイリクミジンコ(*D. similis*)への影響が検討されている。その結果として、6.25μg/L 以上のばく露区でキトビアーゼ比活性の低値、25μg/L 以上のばく露区で脱皮率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン抑制作用

- Yan ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma Chemical、97%) 0.91±0.03、8.82±0.64、82.9±4.12μg/L (測定濃度。設定濃度 1、10、100μg/L に相当)に約 10 ヶ月齢から 28 日間ばく露した成熟雌雄チャイニーズレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、0.91μg/L 以上のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量、肝臓中 *erβ1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値、0.91、82.9μg/L のばく露区で脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量の高値、0.91μg/L のばく露区で生殖腺中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値、8.82μg/L 以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度、生殖腺中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp17* mRNA 相対発現量の高値、8.82μg/L のばく露区で脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *hsd3β* mRNA 相対発現量の高値が認め

られた。なお、血漿中 17β -エストラジオール濃度、生殖腺体指数、脑中 *gnrhr1a* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr1b* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *ar* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *era* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *erβ1* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *erβ2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *hsd3β7* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、 $0.91\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度、生殖腺中 *erβ1* mRNA 相対発現量の低値、血漿中ビテログニン濃度、生殖腺体指数、脑中 *gnrhr1a* mRNA 相対発現量、脑中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量、肝臓中 *erβ1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量の高値、 0.91 、 $8.82\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中 *era* mRNA 相対発現量の高値、 $0.91\mu\text{g/L}$ のばく露区で生殖腺中 *ar* mRNA 相対発現量の高値($82.9\mu\text{g/L}$ 区では低値)、 $0.91\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中 *hsd3β7* mRNA 相対発現量の高値、 $8.82\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺中 *cyp17* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *star* mRNA 相対発現量の低値、 $8.82\mu\text{g/L}$ のばく露区で生殖腺中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、 $82.9\mu\text{g/L}$ のばく露区で生殖腺中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17β -エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、脑中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脑中 *gnrhr1b* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *era* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *erβ1* 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：エストロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Chen ら(2019b)によって、カルバマゼピン(J&K Chemical、97%) 0.01 、 0.1 、 1 、 $10\mu\text{g/L}$ (設定濃度。半止水式での測定濃度 0.010 、 0.11 、 1.02 、 $9.41\mu\text{g/L}$)に 1 年齢から 4 日間ばく露したチュウゴクモクズガニ(*Eriocheir sinensis*)への影響が検討されている。その結果として、 $1\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で甲羅上皮中キトビアーゼ比活性、肝臓中エクジソン受容体 *ecr* mRNA 相対発現量、肝臓中甲殻類レチノイド X 受容体 *rxr* mRNA 相対発現量の低値、眼柄中甲殻類血糖上昇ホルモン *chh* mRNA 相対発現量、眼柄中脱皮阻害ホルモン *mih* mRNA 相対発現量の高値、 $10\mu\text{g/L}$ のばく露区で甲羅上皮中キチナーゼ比活性、ヘモリンパ中 20-ヒドロキシエクダイソン濃度の低値が認められた。

また、カルバマゼピン(J&K Chemical、97%) 0.01 、 0.1 、 1 、 $10\mu\text{g/L}$ (設定濃度。半止水式での測定濃度 0.010 、 0.11 、 1.02 、 $9.41\mu\text{g/L}$)に 1 年齢から 40 日間ばく露したチュウゴクモクズガニ(*E. sinensis*)への影響が検討されている。その結果として、 $1\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脱皮個体の体重増加率の低値、 $10\mu\text{g/L}$ のばく露区で脱皮個体の甲羅長増加率の低値、脱皮完了日の高値(遅延)が認められた。なお、脱皮率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：抗脱皮ホルモン作用（脱皮抑制作用）

- Tian ら(2019)によって、カルバマゼピン(Aladdin Reagent Company、98%) 1 、 500 、 $5,000$ 、 $10,000$ 、 $20,000\mu\text{g/L}$ (設定濃度。半止水式での測定濃度 1.00 、 500 、 $5,000$ 、 $10,000$ 、 $20,000\mu\text{g/L}$)に 6～24 時間齢から 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、 $1\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数、内的増加率の低値、 1 、 $5,000$ 、 $10,000$ 、 $20,000\mu\text{g/L}$ のばく露区で総出産回数の低値、 500 、 $20,000\mu\text{g/L}$ のばく露区で初出産での産仔数の低値、 $500\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体長の低値、 $20,000\mu\text{g/L}$ のばく露区で初出産に至るまでの所要日数の高値(遅延)が認められた。

想定される作用メカニズム：不明

- Fraz ら(2019)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) $10\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 42 日間ばく露(F_0 にのみ)した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(多世代試験及び非ばく露雌雄との交配試験)が検討されている。その結果として、 F_0 (ばく露後 17 日間交配、ばく露開始 43 日後に行動試験、62 日後に精子試験、67 日後に剖検)において、総産卵数、交配成功率、雄求愛

行動頻度(Nudge、Lateral、Quiver)、雄求愛行動総時間、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度、精子頭部直径の低値、精子頭部長、精子胴部長、精子尾部長の高値が認められた。なお、雄威嚇行動継続時間、雌全身中 17 β -エストラジオール濃度、胚死亡率、精巢体積(milt volume)、精子運動速度(Curvilinear velocity)、精子運動速度(Angular path velocity)には影響は認められなかった。

また、F₁～F₄において(反復ばく露せずに 7.5 カ月齢で行動試験、8 カ月齢で精子試験、9 カ月齢で剖検)、総産卵数(F₁)、雄求愛行動頻度(F₁ の Nudge、F₁ の Lead、F₁ の Lateral、F₁ の Quiver、F₄ の Chase)、雄威嚇行動継続時間(F₁、F₃ の Parallel Swim、F₂、F₃、F₄ の Headbutt)、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度(F₁)、精子胴部長(F₁、F₂)の低値、精子頭部直径(F₁、F₂、F₃)の低値(F₄ では高値)、精子頭部長(F₁、F₃)の低値(F₂、F₄ では高値)、精子尾部長(F₁)の低値(F₄ では高値)、雄求愛行動頻度(F₂、F₃、F₄ の Lead)、雄威嚇行動継続時間(F₁ の Freeze)の高値が認められた。なお、精子運動速度(Angular path velocity)、精子運動速度(Curvilinear velocity)、運動精子率、精巢体積(milt volume)には影響は認められなかった。

また、雄 F₀ (ばく露後 17 日間非ばく露雌と交配、ばく露開始 43 日後に行動試験、62 日後に精子試験、67 日後に剖検)において、雄求愛行動頻度(Chase、Nudge)、雄求愛行動総時間の低値が認められた。なお、総産卵数、胚死亡率、交配成功率、雄威嚇行動継続時間には影響は認められなかった。また、F₁～F₄において(反復ばく露せずに 7.5 カ月齢で行動試験、8 カ月齢で精子試験、9 カ月齢で剖検)、総産卵数(F₂、F₃)、精子運動速度(Angular path velocity)(F₁、F₂、F₃)、精子運動速度(Curvilinear velocity)(F₁、F₂、F₃)、運動精子率(F₁、F₂、F₃)、雄求愛行動頻度(F₁、F₃、F₄ の Chase、F₃ の Nudge、F₁ の Lead、F₁ の Lateral)、雄威嚇行動継続時間(F₁、F₂、F₃ の Headbutt、F₂ の Freeze、F₂、F₃ の Parallel Swim)、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度(F₁、F₂)の低値、精子頭部直径(F₁、F₂、F₃)、精子頭部長(F₁、F₃)、精子胴部長(F₁、F₂)の低値(F₄ では高値)、精子尾部長(F₁、F₂)の低値(F₃、F₄ では高値)、雄求愛行動頻度(F₂、F₃ の Lead)の高値が認められた。なお、精巢体積(milt volume)には影響は認められなかった。

また、雌 F₀ (ばく露後 17 日間非ばく露雄と交配、ばく露開始 43 日後に行動試験、62 日後に精子試験、67 日後に剖検)において、雄求愛行動頻度(Chase、Nudge)、雄求愛行動総時間の低値が認められた。なお、総産卵数、胚死亡率、交配成功率、雄威嚇行動継続時間には影響は認められなかった。また、F₁～F₄において(反復ばく露せずに 7.5 カ月齢で行動試験、8 カ月齢で精子試験、9 カ月齢で剖検)、精子尾部長(F₄)の高値が認められた。なお、総産卵数、精子運動速度(Angular path velocity)、精子運動速度(Curvilinear velocity)、運動精子率、雄求愛行動頻度、雄威嚇行動継続時間、精巢体積(milt volume)、雄全身中 11-ケトテストステロン濃度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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、F₁～F₄ の剖検時体重に変動が認められる点に注意を要すると判断された。また、有意差検定の詳細な手法について不明な点が残る点に注意を要すると判断された。

- Fraz ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定値 11.2 μ g/L)に 67 日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、(雌雄混合と思われる)血漿中 11-ケトテストステロン濃度、(雄と思われる)精巢中 11-ケトテストステロン濃度、(雌雄混合と思われる)全身中 11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。なお、雌雄体重には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 10 μ g/L(設定濃度。半止水式での測定値 11.2 μ g/L)に 42

日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、総産卵数、精巣組織 11-ケトテストステロン産生能(基底状態)、精巣組織 11-ケトテストステロン産生能(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性)、精巣組織 11-ケトテストステロン産生能(25-ヒドロキシコレステロール誘導性)、精巣組織 11-ケトテストステロン産生能(プレグネノロン誘導性)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイド産生酵素への影響

- Oropesa ら(2016)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich、98%) 10、100、200 μ g/L(設定濃度。半止水式における測定濃度 10.17、94.09、183.08 μ g/L)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、10 μ g/L 以上のばく露区で雄性比、奇形率(特に触角)の高値、200 μ g/L のばく露区で脱皮回数、総産仔数の低値が認められた。なお、体長、総出産回数、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。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、10 μ g/L 以上のばく露区での雄性比の高値は濃度依存性ではなく、ばく露区平均で雄性率 12 $\pm$ 1.7%である点に注意を要すると判断された。

- Lamichhane ら(2013)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich、99%) 17.5、35、70、140、280 μ g/L(設定濃度。半止水式において換水前測定濃度中央値 13.6、40.0、140.0、196.7、264.6 μ g/L、換水後測定濃度中央値 6.7、16.0、26.7、78.0、99.7 μ g/L)に 24 時間未満齢から 14 日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響(経世代試験)が検討されている。その結果として、F₀において、140 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数、体長、新生仔体長、新生仔体重(乾燥)には影響は認められなかった。

また、F₁ (上記 F₀ の 3 回目出産由来)において、140 μ g/L 以上のばく露区で総産仔数、新生仔体重(乾燥)の低値が認められた。なお、初出産に至るまでの所要日数、体長、新生仔体長には影響は認められなかった。

また、F₂ (上記 F₁ の 3 回目出産由来)において、280 μ g/L のばく露区で総産仔数、体長、新生仔体重(乾燥)の低値、初出産に至るまでの所要日数の高値(遅延)が認められた。なお、新生仔体長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：幼若ホルモン様作用の可能性、脱皮ホルモン様作用の可能性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験方法上の限界から信頼性が F₀ 及び F₁ に限定されると判断された。

- Lürding ら(2006)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 0.1、1、10、100、200 μ g/L(設定濃度)に 4 時間未満齢から 14 日間ばく露したミジンコ(*Daphnia pulex*)への影響が検討されている。その結果として、200 μ g/L のばく露区で体長、日毎体長増加率(1～5 日齢)の低値が認められた。なお、日毎体長増加率(6～14 日齢)、初出産時体長、生存率、刺状突起(spine)長、総産仔数、新生仔体長(1、2、3 回目出産)、新生仔体重(1、2、3 回目出産)、初出産に至るまでの所要日数、内的増加率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：幼若ホルモン様作用の可能性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定に関する記載、試験生物株の経代に関する記載等が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

(2) 甲状腺影響

- Baumgartner ら(1997)によって、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 3,000ppm (餌中濃度)を 14 日間混

餌投与した成熟雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、午前4:00において、体重増加率、脳(海馬)中 5-デオキシナーゼーIII 比活性、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、脳(中脳、視床下部)中 5'-デオキシナーゼーII 比活性の高値が認められた。なお、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。午後 8:00 において、体重増加率、脳(中脳、周縁系前脳、中隔)中 5-デオキシナーゼーIII 比活性、血清中サイロキシン濃度の低値、脳(前頭葉、頭頂後頭葉皮質、海馬、中脳、線条体、視床下部、周縁系前脳、中隔、小脳)中 5'-デオキシナーゼーII 比活性の高値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、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。

また、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 4,000ppm (餌中濃度)を 7 日間混餌投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、午前 4:00 において、体重増加率の低値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。午後 8:00 において、体重増加率、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 40mg/kg を単回腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与 24 時間後(午後 10:00)において、脳(頭頂後頭葉皮質、視床下部)中 5'-デオキシナーゼーII 比活性の低値が認められた。なお、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。投与 12 時間後(午前 10:00)においては、脳中 5'-デオキシナーゼーII 比活性、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、体重増加率の低値(有意差検定なし)が認められる試験用量である点に注意を要すると判断された。

- Baumgartner ら(1994)によって、カルバマゼピン 3,000ppm (餌中濃度)を 14 日間混餌投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、午前 4:00 において、海馬中 5-デオキシナーゼーIII 比活性の低値が認められた。なお、海馬中 5'-デオキシナーゼーII 比活性には影響は認められなかった。午後 8:00 において、海馬中 5'-デオキシナーゼーII 比活性の高値が認められた。なお、海馬中 5-デオキシナーゼーIII 比活性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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン脱ヨウ素化酵素への作用

(3) 脳脊髄への影響

- Wolf ら(1993)によって、カルバマゼピン(CIBA Geigy) 8、12 μ g/mL (脳脊髄液中濃度)に 2 時間灌流ばく露した成熟雌 Wistar ラット(2ヶ月齢で卵巣摘出处置)への影響が検討されている。その結果として、8 μ g/mL 以上のばく露群で、血漿中黄体形成ホルモン濃度、視索前野中 γ -アミノ酪酸濃度の低値が認められた。

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

(4) トランスサイレチン結合阻害作用

- Cavanagh ら(2018)によって、カルバマゼピン(Sigma-Aldrich) 0.001 ~ 1,000 μ M(=0.236 ~ 236,000 μ g/L)の濃度で対サイロキシン—トランスサイレチン拮抗的蛍光置換法(T4-TTR competitive fluorescence displacement method)によるトランスサイレチンに対する結合阻害が検

討されている。その結果として、IC₅₀ 値 116μM(=27,400μg/L)の濃度で、結合障害が認められた。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、野生型ラット肝がん細胞 H4IIE によるレポータージェンアッセイ(芳香族炭化水素受容体応答遺伝子発現系をもつ遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)も実施している点に注意を要すると判断された。ただし、ルシフェラーゼ発現誘導は認められておらず、試験条件の記載が不明瞭であった。

(5) ヒトへの投与試験

- Löfgren ら(2006)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 530mg/day を 10.5 年間投与した女性てんかん患者 16 名(平均年齢 32 歳、血清中カルバマゼピン濃度 28.7±5.1μg/mL)への影響が検討されている。その結果として、健常女性 36 名(病院職員、平均年齢 30 歳)との比較において、血清中テストステロン濃度、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中プロゲステロン濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中エストラジオール濃度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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Vainionpää ら(2004)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 489mg/day を 4.1 年間投与した女性てんかん患者 19 名(平均年齢 12.7 歳)への影響が検討されている。その結果として、健常女性 54 名(同地域の生徒)との比較において、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度の低値が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、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。

なお、上記投与後から 5.0±1.1 年断薬した女性てんかん患者 10 名(平均年齢 17.5±1.8 歳)では、健常女性 54 名(同地域の生徒、平均年齢 17.4±3.4 歳)との比較において、血清中遊離サイロキシシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、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。

想定される作用メカニズム：サイロキシシン濃度低下作用

- Isojärvi ら(2001)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 641±183mg/day を 8.8±6.6 年間投与したてんかん男性患者 40 名(平均年齢 34.5 歳、血清中カルバマゼピン濃度 6.5±2.2mg/L)への影響が検討されている。その結果として、健常男性 25 名(平均年齢 35.9 歳)との比較において、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、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。

想定される作用メカニズム：サイロキシシン濃度低下作用

- Isojärvi ら(1995)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 490±122 mg/day(5 年間平均)を 9.7 年間投与した男性てんかん患者 14 名(平均年齢 31.9 歳)への影響が検討されている。その結果として、健常男性 18 名(平均年齢 33.1 歳)との比較において、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、投与 1 年後と投与前との比較において、遊離テストステロン係数の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、投与5年後と投与前との比較において、遊離テストステロン係数の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Isojärvi ら(1991)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 508mg/day を12ヵ月間投与した男性てんかん患者21名(平均年齢31.2歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中エストラジオール濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、血清性ホルモン結合グロブリン濃度の上昇による遊離テストステロン係数の低下

- Isojärvi (1990)によって、フィンランドにて、カルバマゼピン 560±52mg/day を2ヶ月間投与した女性てんかん患者10名(平均年齢25.7歳、血清中カルバマゼピン平均濃度31.5±9.7μM)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 500±105mg/day を12ヶ月間投与した女性てんかん患者10名(平均年齢25.7歳、血清中カルバマゼピン平均濃度29.6±6.3μM)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、遊離テストステロン係数(FAI: free androgen index = 血清中テストステロン濃度/血清中性ホルモン結合グロブリン濃度×100)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 546±97mg/day を5.3年間投与した女性てんかん患者13名(平均年齢32.7歳、血清中カルバマゼピン平均濃度24.4±5.8μM)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、FAI、血清中プロゲステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中エストラジオール濃度、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチゾール濃度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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Verrotti ら(2009)によって、イタリアにて、カルバマゼピン 26.6±8.7mg/kg/day を12ヶ月間投与したてんかん患者18名(男性8名、女性10名、平均年齢7.3±3.1歳、7.4±1.8μg/mL)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中サイロキシン濃度、

血清中遊離サイロキシシン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与後基底値、投与 1 時間後、投与後極大値)、血清中甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度、血清中サイログロブリン抗体濃度には影響は認められなかった。なお、投与期間 3、6 ヶ月後の段階においても、同様の結果が認められた。

また、同上投与群と非投与群 32 名(同地域のてんかん以外の小児科入院患者、男性 15 名、女性 17 名、平均年齢 7.5 ± 2.5 歳)との比較において、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与後基底値、投与 1 時間後、投与後極大値)、血清中甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度、血清中サイログロブリン抗体濃度には影響は認められなかった。なお、投与期間 3、6 ヶ月後の段階においても、同様の結果が認められた。

想定される作用メカニズム：サイロキシシン濃度低下作用

- Verrotti ら(2001)によって、イタリアにて、カルバマゼピン(投与量の記載なし)を 2.7 ± 0.6 年間投与したてんかん患者 12 名(男性 7 名、女性 5 名、平均年齢 8.3 ± 2.5 歳、血清中カルバマゼピン濃度 $7.2 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$)への影響が検討されている。その結果として、健常者 40 名(男性 18 名、女性 22 名、平均年齢 8.6 ± 2.7 歳)との比較において、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与後基底値、極大値、 Δ 値)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：サイロキシシン濃度低下作用

- Verrotti ら(2000)によって、イタリアにて、カルバマゼピン(投与量の記載なし)を日毎 2 回 2 年間以上投与した男性てんかん患者 40 名(平均年齢 16.8 ± 1.8 歳)中カルバマゼピン単独投与の 20 名(血清中カルバマゼピン平均濃度 $7.0 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$)への影響が検討されている。その結果として、健常男性 50 名(年齢 15.2~18.3 歳)との比較において、血清中遊離テストステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度の高値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度には影響は認められなかった。なお、上記投与群において投薬中断 4 ヶ月後には、これらの影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：遊離テストステロン濃度低下作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Simko と Horacek (2007)によって、チェコにて、カルバマゼピン 150~450mg/day を最長 7 週間投与(2 週間目から投与量を 150→450mg/day に増加)投与した甲状腺機能が正常なてんかん等患者 19 名(男性 1 名、女性 18 名、年齢中央値 47 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中総サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度の低値、血清中遊離/総サイロキシシン率の高値、が認められた。なお、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。

また、カルバマゼピン 150~450mg/day を最長 7 週間投与(150mg/day から開始し 4 日目に 300mg/day、8 日目に目標値の 450mg/day に増量)投与した甲状腺機能低下のためサイロキシシン補充療法を受けている女性てんかん等患者 10 名(年齢中央値 42 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中総サイロキシシン濃度、血清中遊離サイ

ロキシシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、血清中遊離/総サイロキシシン率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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用

- Attilakos ら(2007)によって、ギリシャにて、カルバマゼピン 15.4~20mg/kg/day を 6 ヶ月間投与したてんかん患者 18 名(男性 11 名、女性 7 名、平均年齢 8.86±3.39 歳、血清中カルバマゼピン濃度 5.95±1.47μg/mL)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度、血清中トリヨードサイロキシシン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 B 濃度、血清中リポ蛋白質濃度、血清中 γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度が認められた。なお、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 A-I 濃度には影響は認められなかった。

また、同上 12 ヶ月間投与(血清中カルバマゼピン濃度 6.4±2.19μg/mL)においては、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度、血清中トリヨードサイロキシシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 A-I 濃度、血清中アポリポ蛋白 B 濃度、血清中リポ蛋白質濃度、血清中 γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。

また、同上 24 ヶ月間投与(血清中カルバマゼピン濃度 7.38±1.46μg/mL)においては、血清中サイロキシシン濃度、血清中遊離サイロキシシン濃度、血清中トリヨードサイロキシシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アポリポ蛋白 A-I 濃度、血清中アポリポ蛋白 B 濃度、血清中リポ蛋白質濃度、血清中 γ-グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。なお、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシシン濃度低下作用

- Dana-Haeri ら(1984)によって、英国にて、カルバマゼピン 400~1,600mg/day を 1 年間以上したてんかん患者 13 名(男性 6 名、女性 7 名、年齢 21~42 歳、血清中カルバマゼピン濃度 7~9.5μg/mL)への影響(黄体形成ホルモン放出ホルモン 100μg 及び甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン 100μg 投与 20、60、120 分後)が検討されている。その結果として、健常者 14 名(男性 8 名、女性 6 名、年齢 20~25 歳)との比較において、女性において、血清中プロラクチン濃度中央値(120 分後)、血清中黄体形成ホルモン濃度中央値(120 分後)、血清中黄体形成ホルモン濃度曲線化面積(AUC)の高値が認められた。血清中卵胞刺激ホルモン濃度中央値には影響は認められなかった。

また、男性においては、血清中プロラクチン濃度中央値、血清中黄体形成ホルモン濃度中央値、血清中黄体形成ホルモン濃度 AUC、血清中卵胞刺激ホルモン濃度中央値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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Connell ら(1984a)によって、英国にて、カルバマゼピン(Tegretol, Geigy) 400 mg/day を 21 日間(日毎 22:00 に単回)投与した健常男性 6 名(白人、年齢 22~38 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中テストステロン濃度(7 日後)、血清中アンドロステンジオン濃度(7、14 日後)、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度

(7、14、21 日後)、テストステロン遊離率(血清中テストステロン/性ホルモン結合グロブリン濃度比)(7、14 日後)の低値、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度(7、14 日後)の高値、が認められた。なお、血清中黄体形成ホルモン濃度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：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Connell ら(1984b)によって、英国にて、カルバマゼピン(Tegretol, Geigy) 400 mg/day を 14 日間投与した健常男性 10 名(白人、年齢 22~38 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中リバーストリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比、血清中サイロキシン結合グロブリン濃度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：サイロキシン濃度低下作用

- Bongu ら(1999)によって、米国 Arizona 州にて、カルバマゼピン(Tegretol) 600mg/day (日毎 3 等分割)を平均 3~4 か月間経口投与した男性てんかん患者 7 名(平均年齢 47 ± 8 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離サイロキシン係数の低値、血清中トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、血清中リバーストリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)の高値が認められた。なお、血清中リバーストリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン係数、血清中よう素吸収率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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用

- Marangell ら(1994)によって、米国 Maryland 州にて、カルバマゼピン 956 (範囲 600~1,600) mg/day を 37 (範囲 23~69)日間投与した大感情障害患者 9 名(DSM-III-R クライテリアによる major affective disorder に該当する男性 5 名、女性 4 名、平均年齢 36 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、脳脊髄液(CSF: cerebrospinal fluid)中甲状腺刺激ホルモン放出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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- Nishiyama ら(2019)によって、日本にて、カルバマゼピン 6.5 ± 2.3 mg/kg(日毎と思われる)を 7.0 ± 2.5 週間投与したてんかん患者 8 名(男性 3 名、女性 5 名、平均年齢 8.8 ± 3.7 歳、血清中カルバマゼピン濃度 5.1 ± 2.2 μ g/mL)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中遊離サイロキシン濃度の低値、血清中 γ -グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ濃度、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度、血清中尿酸濃度、血清中グルコース濃度には影響は認められなかった。

また、カルバマゼピン 8.5 ± 4.2 mg/kg(日毎と思われる)を 32.3 ± 3.2 週間投与したてんかん患者 8 名(男性 3 名、女性 5 名、平均年齢 8.8 ± 3.7 歳、血清中カルバマゼピン濃度 7.1 ± 4.1 μ g/mL)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中遊離サイロキシン濃度の低値、血清中血清中 γ -グルタミルトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。また、トリグリセリド濃度と遊離サイロキシン濃度の間に負の相関性が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中総コレステロール濃度、高密

度リポ蛋白質-コレステロール濃度、低密度リポ蛋白質-コレステロール濃度、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ濃度、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度、血清中尿酸濃度、血清中グルコース濃度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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用

- Goldberg-Stern ら(2015)によって、イスラエルにて、カルバマゼピン $13.4 \pm 6.17 \text{ mg/kg/day}$ を 6.13 ± 1.17 年間投与した男性てんかん患者 13 名(平均年齢 9.8 ± 4.2 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中遊離サイロキシン濃度の低値の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中テストステロン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度血清中濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中インスリン様増殖因子(IGF-1)濃度、血清中グルコース濃度、血清中インスリン濃度、血清中コレステロール濃度の異常高値発生率、血清中トリグリセリド濃度の異常高値発生率、血清中低密度リポ蛋白質濃度の異常高値発生率、血清中高密度リポ蛋白質濃度の異常高値発生率、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)、定量的インスリン感受性チェック係数(QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index)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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用、

なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与後の血清中黄体形成ホルモン濃度値の一部が誤記載と思われる点に注意を要すると判断された。

- Kafadar ら(2015)によって、トルコにて、カルバマゼピン $20 \sim 30 \text{ mg/kg/day}$ (日毎 2 分割)を最長 12 ヶ月間投与したてんかん患者 33 名(男性 22 名、女性 11 名、年齢 10.3 ± 3.70 歳)への影響が検討されている。その結果として、同病院にて痙攣以外の症状による患者 36 名(年齢と性別に对照群との有意差なし)との比較において、投与期間 6 ヶ月後、血清中サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、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。

また、投与期間 12 ヶ月後、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。なお、血清中遊離サイロキシン濃度、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。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、サイロキシン濃度低下作用

- Misra ら(2010)によって、インドにて、カルバマゼピン 10 mg/kg/day (平均投与量 $12.73 \pm 4.35 \text{ mg/kg/day}$ 、平均血清中濃度 $7.56 \pm 1.81 \mu\text{g/mL}$)を 6 カ月間投与したてんかん患者 32 名(男性 18 名、女性 14 名、年齢 2 ~ 12 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度、血清中カルシウム濃度、血清中りん酸濃度の低値、血清中副甲状腺ホルモン濃度、血清中アルカリ性ホスファターゼ濃度、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ濃度の高値が認められた。なお、血清中アルブミン濃度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：ビタミン D 活性化の抑制とフィードバックによる副甲状腺ホルモンの合成又は分泌の促進

なお、本試験結果の解釈にあたっては、被験者の 27 名に脳囊虫症あり、22 名がステロイド

を5日間及びアルベンダゾールを28日間内服している点に注意を要すると判断された。

参考文献

- Chen H, Gu X, Zeng Q and Mao Z (2019) Acute and chronic toxicity of carbamazepine on the release of chitinase, molting, and reproduction in *Daphnia similis*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 16 (2).
- Yan S, Wang M, Zha J, Zhu L, Li W, Luo Q, Sun J and Wang Z (2018) Environmentally Relevant concentrations of carbamazepine caused endocrine-disrupting effects on nontarget organisms, chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*). Environmental Science & Technology, 52 (2), 886-894.
- Chen H, Gu X, Zeng Q, Mao Z, Liang X and Martyniuk CJ (2019) Carbamazepine disrupts molting hormone signaling and inhibits molting and growth of *Eriocheir sinensis* at environmentally relevant concentrations. Aquatic Toxicology, 208, 138-145.
- Tian Y, Xia X, Wang J, Zhu L, Wang J, Zhang F and Ahmad Z (2019) Chronic toxicological effects of carbamazepine on *Daphnia magna* straus: Effects on reproduction traits, body length, and intrinsic growth. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 103 (5), 723-728.
- Qiang L, Cheng J, Yi J, Rotchell JM, Zhu X and Zhou J (2016) Environmental concentration of carbamazepine accelerates fish embryonic development and disturbs larvae behavior. Ecotoxicology, 25 (7), 1426-1437.
- Fraz S, Lee AH, Pollard S, Srinivasan K, Vermani A, David E and Wilson JY (2019) Paternal exposure to carbamazepine impacts zbrafish offspring reproduction over multiple generations. Environmental Science & Technology, 53 (21), 12734-12743.
- Fraz S, Lee AH and Wilson JY (2018) Gemfibrozil and carbamazepine decrease steroid production in zebrafish testes (*Danio rerio*). Aquatic Toxicology, 198, 1-9.
- Hammill KM, Fraz S, Lee AH and Wilson JY (2018) The effects of parental carbamazepine and gemfibrozil exposure on sexual differentiation in zebrafish (*Danio rerio*). Environmental Toxicology and Chemistry, 37 (6), 1696-1706.
- da Silva Santos N, Oliveira R, Lisboa CA, Mona EPJ, Sousa-Moura D, Camargo NS, Perillo V, Oliveira M, Grisolia CK and Domingues I (2018) Chronic effects of carbamazepine on zebrafish: Behavioral, reproductive and biochemical endpoints. Ecotoxicology and Environmental Safety, 164, 297-304.
- Oropesa AL, Floro AM and Palma P (2016) Assessment of the effects of the carbamazepine on the endogenous endocrine system of *Daphnia magna*. Environmental Science and Pollution Research International, 23 (17), 17311-17321.
- Calcagno E, Durando P, Valdés ME, Franchioni L and de los Ángeles Bistoni M (2016) Effects of

- carbamazepine on cortisol levels and behavioral responses to stress in the fish *Jenynsia multidentata*. *Physiology and Behavior*, 158, 68-75.
- Lamichhane K, Garcia SN, Huggett DB, DeAngelis DL and la Point TW (2013) Chronic effects of carbamazepine on life-history strategies of *Ceriodaphnia dubia* in three successive generations. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 64 (3), 427-438.
- Lürling M, Sargant E and Roessink I (2006) Life-history consequences for *Daphnia pulex* exposed to pharmaceutical carbamazepine. *Environmental Toxicology*, 21 (2), 172-180.
- Melvin SD, Cameron MC and Lanctôt CM (2014) Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 77 (6), 337-345.
- Ahmed RG and El-Gareib AW (2017) Maternal carbamazepine alters fetal neuroendocrine-cytokines axis. *Toxicology*, 382, 59-66.
- Baumgartner A, Pinna G, Hiedra L, Gaio U, Hessenius C, Campos-Barros A, Eravci M, Prengel H, Thoma R and Meinhold H (1997) Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 16 (1), 25-41.
- Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U, Hessenius C, Flechner A and Meinhold H (1994) Carbamazepine affects triiodothyronine production and metabolism in rat hippocampus. *Life Sciences*, 54 (23), P1401-407.
- Wolf R, Strehle F and Emrich HM (1993) Carbamazepine effects on preoptic GABA release and pituitary luteinizing hormone secretion in rats. *Epilepsia*, 34 (6), 1110-1116.
- Cavanagh JE, Trought K, Mitchell C, Northcott G and Tremblay LA (2018) Assessment of endocrine disruption and oxidative potential of bisphenol-A, triclosan, nonylphenol, diethylhexyl phthalate, galaxolide, and carbamazepine, common contaminants of municipal biosolids. *Toxicology in Vitro*, 48, 342-349.
- Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A and Isojärvi JI (2006) Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia*, 47 (9), 1441-1446.
- Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV and Isojärvi JI (2004) Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*, 45 (3), 197-203.
- Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J and Myllylä VV (2001) Thyroid function in men

- taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*, 42 (7), 930-934.
- Isojärvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O and Myllylä VV (1995) Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia*, 36 (4), 366-370.
- Isojärvi JI, Airaksinen KE, Repo M, Pakarinen AJ, Salmela P and Myllylä VV (1993) Carbamazepine, serum thyroid hormones and myocardial function in epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56 (6), 710-712.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1991) A prospective study of serum sex hormones during carbamazepine therapy. *Epilepsy Research*, 9 (2), 139-144.
- Isojärvi JI (1990) Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia*, 31 (4), 438-445.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1989a) Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Archives of Neurology*, 46 (11), 1175-1178.
- Isojärvi JI, Myllylä VV and Pakarinen AJ (1989b) Effects of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia*, 30 (1), 50-56.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1989c) Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 30 (4), 446-452.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ and Myllylä VV (1988) Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia*, 29 (6), 781-786.
- Liewendahl K, Tikanoja S, Helenius T and Majuri H (1985) Free thyroxine and free triiodothyronine as measured by equilibrium dialysis and analog radioimmunoassay in serum of patients taking phenytoin and carbamazepine. *Clinical Chemistry*, 31 (12), 1993-1996.
- Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL and Johannessen SI (1981) Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 63 (2), 111-121.
- Aanderud S, Myking OL and Strandjord RE (1981) The influence of carbamazepine on thyroid hormones and thyroxine binding globulin in hypothyroid patients substituted with thyroxine. *Clinical Endocrinology*, 15 (3), 247-252.
- Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E and Chiarelli F (2009) Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *European Journal of*

- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G and Chiarelli F (2001) Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatric Neurology*, 25 (1), 43-46.
- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Cutarella R, Morgese G and Chiarelli F (2000) Serum sex hormone levels in young male patients with epilepsy receiving carbamazepine and valproic acid and after their withdrawal. *European Journal of Pediatrics*, 159 (11), 871-872.
- de Luca F, Arrigo T, Pandullo E, Siracusano MF, Benvenga S and Trimarchi F (1986) Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *European Journal of Pediatrics*, 145 (1-2), 77-79.
- Eirís-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I and Castro-Gago M (1999) Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia*, 40 (12), 1761-1766.
- Simko J and Horacek J (2007) Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116 (5), 317-321.
- Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroyianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, Gavalakis N, Prassouli A and Katsarou E (2007) Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *European Journal of Paediatric Neurology*, 11 (6), 358-361.
- Elphick M, Yang JD and Cowen PJ (1990) Effects of carbamazepine on dopamine- and serotonin-mediated neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, 47 (2), 135-140.
- Dana-Haeri J, Oxley J and Richens A (1984) Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clinical Endocrinology*, 20 (2), 163-168.
- Connell JM, Rapeport WG, Beastall GH and Brodie MJ (1984a) Changes in circulating androgens during short term carbamazepine therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 17 (3), 347-351.
- Connell JM, Rapeport WG, Gordon S and Brodie MJ (1984b) Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 26 (4), 453-456.
- Bongu D, Sachdev J and Kabadi UM (1999) Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrine Practice*, 5 (5), 239-244.

- Marangell LB, George MS, Bissette G, Pazzaglia P, Huggins T and Post RM (1994) Carbamazepine increases cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone levels in affectively ill patients. *Archives of General Psychiatry*, 51 (8), 625-628.
- Herman R, Obarzanek E, Mikalauskas KM, Post RM and Jimerson DC (1991) The effects of carbamazepine on resting metabolic rate and thyroid function in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 29 (8), 779-788.
- Joffe RT, Post RM and Eil C (1984) Carbamazepine does not interact with thyroid hormone receptors in human fibroblasts. *Neuropharmacology*, 23 (11), 1301-1303.
- Joffe RT, Rubinow DR, Post RM and Uhde TW (1985) Relationship between cerebrospinal fluid somatostatin and peripheral thyroid hormones with carbamazepine treatment. *Neuropsychobiology*, 14 (3), 115-117.
- Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW and Post RM (1984) Carbamazepine and thyroid function in affectively ill patients. Clinical and theoretical implications. *Archives of General Psychiatry*, 41 (12), 1150-1153.
- Nishiyama M, Takami Y, Ishida Y, Tomioka K, Tanaka T, Nagase H, Nakagawa T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Nozu K, Nishimura N and Iijima K (2019) Lipid and thyroid hormone levels in children with epilepsy treated with levetiracetam or carbamazepine: A prospective observational study. *Epilepsy & Behavior*, 90, 15-19.
- Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z and de Vries L (2015) Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study. *Hormone Research in Paediatrics*, 83 (5), 332-339.
- Kafadar İ, Kılıç BA, Arapoglu M, Yalçın K and Dalgıç N (2015) Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospective study. *Journal of Child Neurology*, 30 (1), 63-68.
- Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas B, Tuncer O and Odabas D (2003) Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *International Journal of Neuroscience*, 113 (9), 1213-1217.
- Misra A, Aggarwal A, Singh O and Sharma S (2010) Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatric Neurology*, 43 (5), 320-324.