Altern. Animal Test. EXperiment. 10 (2), 57- 67 (2004)

第2章　光毒性試験代替法について

担当　大野泰雄

2-1）光毒性試験代替法を選択した理由

太陽光は地上の生物の生命の基盤となるものであるが、その強い紫外線は遺伝子を破壊し、強い熱線は気候を変動させ、環境に大きな影響を及ぼす。ヒトに対する直接作用においても光は大きな影響を及ぼす。即ち、強い光照射は上皮細胞や真皮細胞やその構成成分に障害を与え、しわ wrinkling、角化症 keratosis、毛細管拡張症 telangiectasia、皮膚ガン skin cancer を発生させる。一方、上皮にはメラニン細胞が存在し、中性密度フィルター neutral density filter として光を遮り、光の影響を緩和するのに役だっている。我々有色人種はこの自然の機構が白人よりは備わっているが、それでも光が主な原因となっていると思われる皮膚癌は多く発生している（Fitzpatrick *et al*. 1974）。

一方、光は直接生体構成成分に作用して毒性を現すだけではなく、化粧品や皮膚塗布或いは体内に投与され体内に循環している薬物或いはその代謝物と反応し、毒性を起こすことが多い（Table 2-3）。例えば、キノロン系抗菌剤の内には光毒性を現す薬物が多くある。また、石鹸や洗浄剤に光毒性を示す物質が入っていたこともあった。このような場合には黒人のようにメラニン色素の多い者でも重篤な光毒性を起こす事がある。lupus erythematodes, polymorphic light eruptions のように原因不明の光感受性異常を有する疾患もある。また、医薬品の副作用には Steven Johnson 症候群のように医薬品の副作用として重篤なアレルギー性皮膚症状を現す物も多く、これらの原因の一つとして光毒性の結果として副作用が現れている可能性も考えられる。また、色素性乾皮症患者のように遺伝的に DNA 修復酵素の異常を有するものでは光毒性が一般のヒトよりも強く現れる。このように、光毒性の有無の評価は化粧品や医薬品の安全性評価において極めて重要な位置を占めている。

アウトドアーレジャーの増加による光曝露の増加、オゾン層破壊による紫外線の増加が問題を更に深刻にしている。一方、長波長領域で光細胞毒性を起こす物質をがん治療に利用する試みも多く報告されている。

最近 OECD では光毒性試験代替法についてのガイドライン案が提示され、近い将来において採用される可能性が高い。しかし、特に *In vitro* の試験法においては、試験法の能力や限界についてのバリデーションデータを基にした十分な知識を有さない者が使用したり、その結果を評価すると大きな過ちを犯す可能性が高い。

このような状況から、平成13年度は光毒性試験代替法についてとりあげ、広く文献調査を行い、総合的に評価することにより、早急にその能力と限界を明らかにすることとした。

2-2）光毒性の定義

光毒性とは光が原因となって起こる、生体において不都合な作用全般を指す。しかし、ここでは人間を含む動物が摂取、使用あるいは投与された食物や薬物、あるいは化学物質等と光が相互作用を起こした結果生体に不都合な作用が現れる事象を広義の光毒性と定義する。このような光毒性には現れる生体影響をもとに皮膚塗布あるいは全身投与による曝露と光照射を初めて受けることにより現れる急性症状である狭義の光毒性（phototoxicity）（皮膚反応に限定した場合は光刺激性（photoirritation）と呼ぶ）、最初の被験物質と光の曝露では起こらずその1－2週間後の再曝露で起こる免疫反応である光アレルギー性（photoallergy）、遺伝毒性応答である光遺伝毒性（photogenotoxicity）あるいは光変異原性（photomutagenicity）、被験物質と光の曝露による発ガン応答である光発がん性（photocarcinogenicity）などに分類される。

Presented by Medical*Online

ここでは光、物質、生体組織が同時に存在するときにおこる急性の一次刺激反応であり、用量（濃度）依存的な応答として検出される光刺激性の代替法についてのみ言及する。

2-3）光毒性発現機序

太陽はエックス線から中波に及ぶ巾広い電磁波を放射しているが、地上に降り注ぐ光の波長はその一部であり、290nm 以下の波長の光は地表に到達しない（Fig. 2-1）。

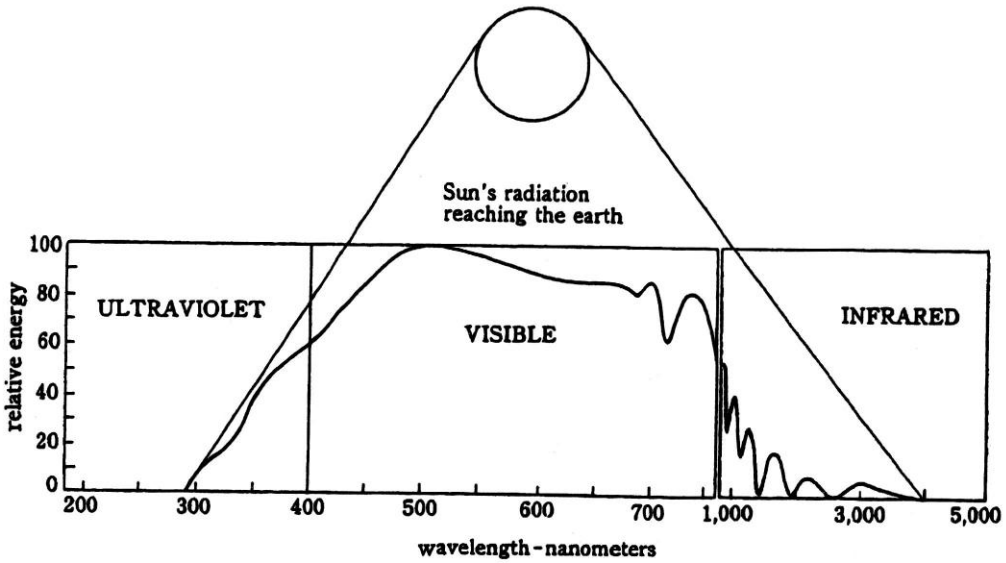


Fig.2-1　地表に到達する太陽光線スペクトル(Photosensitivity Disease, 小林ら(1989) [2] より引用)

光吸収性物質は光線の照射により基底状態から励起状態に電子が遷移し、燐光、蛍光、熱あるいは振動エネルギーとして放出し、再び基底状態に移行するが、光毒性物質（photosensitizer）はその過程でラジカルを形成したり、charge transfer を起こすことを通じて、生体に障害を与える。逆に言えば、光吸収を示さない物質は直接光毒性物質になり得ない。UV/ 可視光照射により光毒性物質は singlet（一重項）あるいは triplet（三重項）の状態に活性化される。前者は通常短命であり、光毒性物質はより長命（millisecond 以下）の triplet 状態に移行する。ごくわずかな例外を除き、光増感による酸化反応は triplet 状態による。この triplet 状態の光増感物質 (photosensitisers) は引き続く 2 つの経路により反応が進行する。一つは電子あるいは水素原子の転移過程 (free radical reaction) であり、この過程は酸素を要求する場合としない場合がある (1 型反応)。もう一つは酸素へのエネルギー転移であり、活性化状態である 1 重項酸素を形成する（2 型反応)。これらは生体を構成する高分子や細胞内因子を酸化し、あるいはそれらと共有結合したり付加体を形成することにより、直接あるいは間接的に毒性を現す。

光毒性の見地から検討の対象となる光は UV-B, UV-A, 可視光、赤外光に分けられる (Table 2-1)。これらの内、1 光量子当たりのエネルギーは UV-B 領域の光が最も強く、分子中の電子を励起し、各種の化学反応を誘因し、結果として皮膚組織に障害を与え、紅班をはじめとする生体反応を惹起する作用が最も強い。しかし、UV-B 領域の光の多くは大気に吸収され、地上に届かない（Fig. 2-1)。光毒性評価上問題となるのは主に大気のバリアーを通過する UV-A である。それより長波長の可視光も光毒性物質を

Presented by Medical*Online

活性化することもある。一方、赤外線の単位エネルギーは相対的に低く、分子の振動や回転状態を変化させることはあっても、電子状態に影響することはなく、直接化学反応を誘因することはない。Table 2-2 に照射光の波長とその生体影響に関する関係を示した。

Table 2-1　地上に到達する光の分類と照射エネルギー分布

	波長	照射エネルギー（mW/cm²）
UV-B	280-320 nm	0.4
UV-A	320-400 nm	6.4
可視光	400-780 nm	58.0
赤外光	0.78-1000μm	49.2
合計		114.0

小林ら（1989）より引用

Table 2-2　ヒトに正常あるいは異常反応を起こす光の波長領域

反応	作用発現波長（nm）	最大作用波長（nm）
正常の日焼け	290-320	297-307
メラニン色素化	290-320, 320-480	290-310
ビタミンD形成	290-310	290
未熟児の高ビリルビン血症治療	青色可視光	440-470
UV 発がん	290-320	290-310
光蕁麻疹	290-320, 320-400, 400-600	varying
otodermatitis	290-320, 320-400	290-320
紅斑性狼そう（LE）及び円盤状 LE	290-320	
光壊死	290-400	?
ハロゲン化サリシレートや他の関連薬物における光アレルギー反応	320-380	330-360
薬物による光毒性	320-400, 290-320	320-400
乾せん	320-380	330-360

Fitzpatrick *et al*（1974）より引用

2-4）光毒性誘発薬物

光毒性誘発物質には Psoralen のような植物や生薬成分や、コールタールの成分である acridine や anthracene のような産業生成物、抗菌剤、抗生物質やフェノチアジン系薬物など、様々な物がある（Table 2-3、Table 2-4）。

Presented by Medical*Online

Table 2-3　ヒトで接触性光毒性を起こす物質

名　称	用　途	臨床的症状
Halogenated salicylanilides, TCSA（Tetrachlorosalicyl anilide）	石鹸消臭・殺菌薬	光毒性、湿疹様光アレルギー反応、やけど、かゆみ、交差光感受性反応 cross photosensitivity reactions
Hexachlorphene, Bithionol, Bis-（2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl）sulfide	消毒用抗菌剤	光毒性
Fentichlor（2,2'-dihydroxy-5,5'-dichlorodiphenyl sulfide）, Multifungin（bromchlorsalicylanilid）, Jadit（4-chloro-2-hydroxybenzoic acid-N-n-butylamide）	抗真菌剤	光毒性、光アレルギー反応
5-Fluorouracil	抗悪性腫瘍薬	炎症過程の促進
p-Aminobenzoic acid とそのエステル類	光線防御剤	光アレルギー反応
4,4'-Bis（3-phenylureido）-2,2'-stilbenedisulfonic acid）および Blankophor	繊維用蛍光剤	光毒性、光アレルギー反応
フロクマリン類 Psoralen, 8-Methoxypsoralen, 5-Methoxypsoralen, 4,5',8-Trimethylpsoralen	白斑症時の色素産生増加と光線耐性獲得のため	著明な紅斑、小水疱，水疱，色素沈着
精油 ベルガモット油、ライム油、Ceder 油、ラベンダー油、シトロン油、Sandalwood 油	化粧品	光毒性、炎症後色素沈着
植物 Umbelliferae, Rutaceae	香水や香料、スパイス	光線性皮膚炎、色素沈着、小水疱，水疱
色素 Fluorescein, Rose bengal, Eosin, Erythrocine, Trypaflavin, Orange red, Para-phenylenediamine, Methylene blue, Toluidine blue, Trypan blue	化粧品、色素産業	紅斑、浮腫、小水疱，色素沈着、光毒性
コールタール成分、誘導体 Phenanthrene, Naphthalene, Thiophene, Acridine, Anthracene, Phenanthrene, Phenol 性化合物、Pitch	乾せんや慢性湿疹治療のためにシャンプーに添加	smarting, 日焼け増強、蕁麻疹性膨疹、タール性黒皮症

Fitzpatric *et al*（1974）より引用

Presented by Medical*Online

Table 2-4　全身性光毒性物質

名　称	用　途	臨床症状
スルフォンアミド類（1,2） Sulfanilamide, Sulfathiazole, Tulfapyridine, Sulfamethazine, Sulfaguanidine, Sulfisoxazole, Monochlorphenamide	抗菌薬	光毒性、光アレルギー反応
スルホニルウレア Carbutamide, Tolbutamide, Chlorpropamide	血糖低下薬	光毒性
クロロチアジド類（3） 6-Chlor-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide	利尿薬、降圧薬	papular and 浮腫性発疹、プラーク
Quinethazone	高血圧薬	光毒性、光アレルギー反応
フェノチアジン類（4, 5） Chlorpromazine（6）, Promethazine, Mepazine, Stelazine,Trimeprazine,Compazine, Promazine	トランキライザー、線虫駆除薬 , infestation agent, 尿路殺菌薬、抗ヒスタミン薬	日焼け増強、maculopapular and 蕁麻疹様発疹、灰青色色素沈着過多
抗生物質（7） Declomycin,Chlortetracycline,Oxytetracycline, Doxycycline	広スペクトル抗生物質	日焼け増強、光毒性
グリセオフルビン	細胞分裂阻害薬	日焼け増強、光毒性、光アレルギー
Nalidixic 酸（8）	抗菌薬	紅斑、水疱
フロクマリン類 4,5,8-Trimethylpsoralen, 8-Methoxypsoralen（9-11）, Psoralen	白斑症時の色素産生増加と光線耐性獲得のため	紅斑、水疱、色素沈着過多
女性ホルモン類 Mestranol and Norethynodrel,Diethylstilbesterol	経口避妊薬	黒皮症 光毒性
Chlordiazepoxide	トランキライザー、向精神薬	湿疹様発疹
Triacetyldiphenolisatin	緩下剤	湿疹様光アレルギー
Cyclamates, Calcium cyclamate, Sodium cyclohexylsulfamate	人工甘味料	光毒性、光アレルギー

() 内の数字は文献番号。これの無いものは Fitzpatric *et al.*（1974）より引用

（1）Stratigos *et al.*（1968）,（2）Epstein（1939）,（3）Sams *et al.*（1967）,（4）Ljunggren（1977）,（5）Sidi *et al.*（1955）,（6）Epstein *et al.*（1957）,（7）Harber *et al.*（1961）,（8）Birkett *et al.*（1969）,（9）Pathak *et al.*（1967）,（10）Musajo *et al.*（1962）,（11）Pathak（1973）

その後、Table 2-4 に示した薬物以外にも多くの薬物が *In vitro* あるいは *In vivo* で光毒性を有することが示されている。それらの一部を Table 2-5 に示した。最も多く報告されているのはキノロン系抗菌剤であり、その内には Clinafloxacin や Sparfloxacin のように光毒性が原因となって販売停止あるいは使用制限されたものも

Presented by Medical*Online

ある（Zhanel 2001, Reuther *et al.* 2001）。なお、*In vitro* で光毒性が示された薬物でも、血中濃度等の関係で、必ずしも *In vivo* で光毒性を示さない場合がある（Bernd *et al.* 1999, Brockmoller *et al.* 1997）。一方、可視光で光毒性を現す薬物もある（Becker *et al.* 1996）。また、より長波長領域で光照射による細胞毒性を現す薬物を利用してガンなどの治療への応用研究も広く行われている。

Table 2-5　最近の論文に現れた光毒性薬物

キノロン系抗菌剤:Clinafloxacin（1）, Pefloxacin（2）, Sparfloxacin（1, 3, 4, 5*）, Enoxacin（4）, Lomefloxacin（6）
３環系抗うつ薬：Amitriptyline（7）, Imipramine（7）
ベンゾジアゼピン系抗鬱薬：Tetrazepam（8）
抗精神病薬：Promethazine, Trimeprazine, Mequitazine, Chlorpromazine, Trifluoperazine, Ethopropazine and Thioridazine（9）, Chlorpromazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perazine, Perphenazine, Promazine, Promethazine, Prothipendyl,trifluoperazine, Triflupromazine, C
抗生物質：Doxycycline, Emodin（12）
抗マラリア薬：Chloroquine（13*）
抗菌薬：Pyrazinamide（14*）
糖尿病薬：Glipizide（15）, Glibenclamide（16,17*）, Gliquidone 16）
利尿薬：Furosemide（18）, Bemetizide, Bendroflumethiazide, Benzylhydrochlorothiazide, Bumetanide, Butizide, Hydrochlorothiazide, Hydroflumethiazide, Piretanide, Polythiazide and Trichlormethiazide（16）
抗炎症薬：Diclofenac（19）, Carprofen, Naproxen, Phenylbutazone（20+）
抗ガン薬：Flutamide（21）
その他の医薬品：Pantoprazole（22*）, Felodipine（23*）, Melatonin（24）, Fenofibrate（25）
植物成分：Fluorocoumarins（26, 27*）, Xanthotoxin（8-MOP）, Heraclenol, Trichoclin, Imperatorin（26）、Berberine（28）, Bergamot aromatherapy oil（29）、Hyperricin（30*, 31, 32#）, Thiopsoralen（33）
医療用色素：Methylene-blue（34*）, Sodium fluorescein（35*）
その他の化学物質：Pyrene, Anthracene, Retene（36）
ガン治療薬としての開発：Dimegin（37）, Aluminum phthalocyanine（38）, 2-Butylamino-2-demethoxy-hypocrellin A（2-BA-2-DMHA）.（39）, Photofrin II-, mTHPC-, mTHPC-PEG- and mTHPCnPEG（40）, 5-Aminolevulinic acid（41）, Hematoporphyrin derivatives（HpD）（42）, Ursodeoxycholic a

（）内の数字は文献番号。*: 臨床で光毒性、#: *In vivo* では光毒性陰性、+: 可視光で細胞毒性

（1）Zhanel *et al.*（2001）,（2）Sun *et al.*（2001）,（3）Yagawa（2001）,（4）Carbon（2001）,（5）Tokura *et al.*（1996）,（6）Klecak *et al.*（1997）,（7）Viola *et al.*（2000）,（8）Schwedler *et al.*（1998）,（9）Mio *et al.*（1999）,（10）Eberlein-Konig *et al.*（1997）,（11）Howanitz *et al.*（1995）,（12）Sortino *et al.*（1999）,（13）Selvaag（1998）,（14）Choonhakarn *et al.*（1999）,（15）Vargas *et al.*（2000）,（16）Selvaag *et al.*（1997）,（17）Fujii *et al.*（1995）,（18）Vargas *et al.*（1998）,（19）Encinas *et al.*（1998）,（20）Becker *et al.*（1996）,（21）Vargas *et al.*（2000）,（22）Correia *et al.*.（2001）,（23）Silvestre *et al.*.（2001）,（24）Kim *et al.*（1999）,（25）Diemer *et al.*（1996）,（26）Colombain *et al.*.（2001）,（27）Lagey *et al.*（1995）,（28）Inbaraj *et al.*（2001）,（29）Kaddu *et al.*（2001）,（30）Gulick *et al.*（1999）,（31）Bernd *et al.*（1999）,（32）Brockmoller *et al.*（1997）,（33）Vedaldi *et al.*（1997）,（34）George M.（2000）,（35）Danis *et al.*（2000）,（36）Huovinen *et al.*（2001）,（37）Fickweiler *et al.*（1998）,（38）Daziano *et al.*（1998）,（39）Zhang *et al.*（1998）,（40）Reuther *et al.*（2001）,（41）Zoepf *et al.*（2001）,（42）Maier *et al.*（2001）,（43）Kessel *et al.*（2000）,（44）Gonzalez *et al.*（2000）,（45）Lin *et al.*（1998）

Presented by Medical*Online

引用文献

Becker L., Eberlein-Konig B., Przybilla B. (1996) Phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: *In vitro* studies with visible light. Acta Derm Venereol 76, 337-340

Bernd A., Simon S., Ramirez Bosca A., Kippenberger S., Diaz Alperi J., Miquel J., Villalba Garcia JF., Pamies Mira D., Kaufmann R. (1999) Phototoxic effects of Hypericum extract in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen. Photochem Photobiol. 69, 218-221

Birkett, D.A., Garrentt, M., Stevenson, L. J. (1969) Phototoxic bulloous eruptions due to nalidixic acid. Brit. J. Dermatol., 81, 342-344

Brockmoller J., Reum T., Bauer S., Kerb R., Hubner W.D., Roots I. (1997) Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. Pharmacopsychiatry. 30, Suppl 2, 94-101

Carbon C. (2001) Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. Chemotherapy. 47, Suppl 3, 9-14; discussion 44-48

Choonhakarn C., Janma J. (1999) Pyrazinamide-induced lichenoid photodermatitis. J Am Acad Dermatol. 40, 645-646

Colombain M., Goll V., Muyard F., Girard C., Bevalot F., Richert L. (2001) A bioassay using the human hepatoblastoma cell line HepG2 for detecting phototoxicity of furocoumarins. Planta Med. 67, 644-646

Correia O., Lomba Viana H., Azevedo R., Delgado L., Polonia J. (2001) Possible phototoxicity with subsequent progression to discoid lupus following pantoprazole administration. Clin Exp Dermatol. 26, 455-456

Danis R.P., Wolverton S., Steffens T. (2000) Phototoxicity from systemic sodium fluorescein. Retina. 20, 370-373

Daziano J.P., Humeau L., Henry M., Mannoni P., Chanon M., Chabannon C., Julliard M. (1998) Preferential photoinactivation of leukemia cells by aluminum phthalocyanine. J Photochem Photobiol B. 43, 128-135

Diemer S., Eberlein-Konig B., Przybilla B. (1996) Evaluation of the phototoxic properties of some hypolipidemics In vitro: fenofibrate exhibits a prominent phototoxic potential in the UVA and UVB region. J Dermatol Sci. 13, 172-177

Eberlein-Konig B., Bindl A., Przybilla B. (1997) Phototoxic properties of neuroleptic drugs. Dermatology, 194, 131-135

Encinas S., Bosca F., Miranda M.A. (1998) Phototoxicity associated with diclofenac: a photophysical, photochemical, and photobiological study on the drug and its photoproducts. Chem Res Toxicol. 11, 946-952

Epstein, S. (1939) Photoallergy and primary photosensitivity to sulfanilamide. J. Invest. Dermatol. 2, 43-51

Epstein, J.H., Brunsting, L.A., Petersen, M.C. (1957) Photosensitivity occurring with chlorpromazine therapy. J. Invest. Dermatol. 28, 329-338

Fickweiler S., Szeimies R.M., Abels C., Ponomarev G.V., Hofstadter F., Wolfbeis OS., Landthaler M. (1998) Photosensitization of skin-derived cell lines by Dimegin [2,4-d i-(alpha-methoxyethyl)-deuteroporphyrin IX] *In vitro*. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 14, 125-131

Fitzpatrick T.B., Pathak M.A., Harber L.C., Seiji M., Kukita A. (1974) An introduction to the problem of normal and abnormal responses of man' s skin to solar radiation. In Sunlight and Man, Ed. by Thomas B. Fitzpatrick, University of Tokyo Press, p3-14

Fujii S., Nakashima T., Kaneko T. (1995) Glibenclamide-induced photosensitivity in a

Presented by Medical*Online

diabetic patient with erythropoietic protoporphyria. Am J Hematol 50, 223
George M. (2000) Methylene-blue-induced hyperbilirubinemia and phototoxicity in a neonate. Clin Pediatr (Phila). 39, 659-661
Gonzalez S., Vibhagool C., Sherwood M., Flotte T.J., Kollias N. (2000) The phototoxicity of photodynamic therapy may be suppressed or enhanced by modulation of the cutaneous vasculature. J Photochem Photobiol B. 57, 142-148
Gulick R.M., McAuliffe V., Holden-Wiltse J., Crumpacker C., Liebes L., Stein D.S., Meehan P., Hussey S., Forcht J., Valentine F.T. (1999) Phase I studies of hypericin., the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258. Ann Intern Med. 130, 510-514
Harber, L.C., Tromovich, T.A. Baer, R.L. (1961) Photosensitivity due to demethylchlortetr acycline. J. Invest. Dermatol., 37, 189-194
Howanitz E., Pardo M., Losonczy M. (1995) Photosensitivity to clozapine, J Clin Psychiatry 56, 589
Huovinen P.S., Soimasuo M.R., Oikari A.O. (2001) Photoinduced toxicity of retene to Daphnia magna under enhanced UV-B radiation. Chemosphere. 45, 683-691
Inbaraj J.J., Kukielczak B.M., Bilski P., Sandvik S.L., Chignell C.F. (2001) Photochemistry and photocytotoxicity of alkaloids from Goldenseal (Hydrastis canadensis L.) 1. Berberine. Chem Res Toxicol. 14, 1529-1534
Kaddu S., Kerl H., Wolf P. (2001) Accidental bullous phototoxic reactions to bergamot aromatherapy oil. J Am Acad Dermatol. 45, 458-461
Kessel D., Caruso J.A., Reiners J.J. Jr. (2000) Potentiation of photodynamic therapy by ursodeoxycholic acid. Cancer Res. 60, 6985-6988
Kim Y.O., Chung H.J., Chung S.T., Kim J.H., Park J.H., Kil K.S., Cho D.H. (1999) Phototoxicity of melatonin. Arch Pharm Res. 22, 143-150
Klecak G., Urbach F., Urwyler H. (1997) Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. J Photochem Photobiol B, 37, 74-81
Lagey K., Duinslaeger L., Vanderkelen A. (1995) Burns induced by plants. Burns, 21, 542-543
Lin G.C., Tsoukas M.L., Lee M.S., Gonzalez S., Vibhagool C., Anderson R.R., Kollias N. (1998) Skin necrosis due to photodynamic action of benzoporphyrin depends on circulating rather than tissue drug levels: implications for control of photodynamic therapy. Photochem Photobiol. 68, 575-83
Ljunggren, B. (1977) Phenothiazine phototoxicity: toxic chlorpromazine photoproducts. J. Inves. Dermatol., 69, 383-386
Maier A., Tomaselli F., Matzi V., Rehak P., Pinter H., Smolle-Juttner F.M. (2001) Photosensitization with hematoporphyrin derivative compared to 5-aminolaevulinic acid for photodynamic therapy of esophageal carcinoma. Ann Thorac Surg. 72, 1136-1140
Mio M., Yabuta M., Kamei C. (1999) Ultraviolet B (UVB) light-induced histamine release from rat peritoneal mast cells and its augmentation by certain phenothiazine compounds. Immunopharmacology, 41, 55-63
Musajo, L., Rodighiero, G. (1962) Skin-photosensitizing furocoumarins. Experientia 15, 153
Pathak, M.a., Worden, L.R., Kaufman, K.D. (1967) Effect of structural alterations on the photosensitizing potency of furocoumarins (psoralens) and related compounds. J. Invest. Dermatol. 48, 103-118
Pathak, M.A. (1973) 植物起因性日光皮膚炎、光と皮膚、金原出版
Reuther T., Kubler A.C., Zillmann U., Flechtenmacher C., Sinn H. (2001)

Presented by Medical*Online

Comparison of the *In vivo* efficiency of photofrin II-, mTHPC-, mTHPC-PEG- and mTHPCnPEG-mediated PDT in a human xenografted head and neck carcinoma. Lasers Surg Med. 29, 314-322

Sams, W.M., Epstein, J.H. (1967) The experimental production of drug phototoxicity in guineapigs. I. Using Sunlight. J. Invest. Dermatol., 48, 89-94

Schwedler S., Mempel M., Schmidt T., Abeck D., Ring J. (1998) Phototoxicity to tetrazepam - A new adverse reaction. Dermatology. 197, 193-194.

Selvaag E., Anholt H., Moan J., Thune P. (1997) Inhibiting effects of antioxidants on drug-induced phototoxicity in cell cultures. Investigations with sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics. J Photochem Photobiol B 38, 88-93

Selvaag E. (1998) Vitiligo caused by chloroquine phototoxicity. J R Army Med Corps. 144, 163-165

Sidi, E. Hincky, M., Gervais, A. (1955) Allergic sensitization and photosensitization to Phenergan cream. J. Invest. Dermatol. 24, 345-352

Silvestre JF., Albares MP., Carnero L., Botella R. (2001) Photodistributed felodipine-induced facial telangiectasia. J Am Acad Dermatol. 45, 323-324

Sortino S., Giuffrida S., Scaiano J.C. (1999) Phototoxicity of naphazoline. Evidence that hydrated electrons, nitrogen-centered radicals, and OH radicals trigger DNA damage: a combined photocleavage and laser flash photolysis study., Chem Res Toxicol. 12, 971-978

Stratigos, J.D., Magnus, I.A. (1968) Photosensitivity by dermethylchlortetracycline and sulphanilamide. Brit. J. Dermatol. 8, 391-405

Sun Y.W., Heo E.P., Cho Y.H., Bark K.M., Yoon T.J., Kim T.H. (2001) Pefloxacin and ciprofloxacin increase UVA-induced edema and immune suppression. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 17, 172-177

Tokura Y., Iwamoto Y., Mizutani K., Takigawa M. (1996) Sparfloxacin phototoxicity: potential photoaugmentation by ultraviolet A and B sources. Arch Dermatol Res 288, 45-50

Vargas F., Martinez Volkmar I., Sequera J., Mendez H., Rojas J., Fraile G., Velasquez M., Medina R. (1998) Photodegradation and phototoxicity studies of furosemide. Involvement of singlet oxygen in the photoinduced hemolysis and lipid peroxidation. J Photochem Photobiol B. 42, 219-225.

Vargas F., Mendez H., Tropper E., Velazquez M., Fraile G. (2000) Studies on the *In vitro* phototoxicity of the antidiabetes drug glipizide. In Vitr Mol Toxicol. 13, 17-24

Vargas F., Rivas C., Mendez H., Fuentes A., Fraile G., Velasquez M. (2000) Photochemistry and phototoxicity studies of flutamide, a phototoxic anti-cancer drug. J Photochem Photobiol B. 58, 108-114

Vedaldi D., Piazza G., Moro S., Caffieri S., Miolo G., Aloisi G.G., Elisei F., Dall'Acqua F. (1997) 1-Thiopsoralen, a new photobiologically active heteropsoralen. Photophysical, photochemical and computer aided studies. Farmaco. 52, 645-652

Viola G., Miolo G., Vedaldi D., Dall'Acqua F. (2000) *In vitro* studies of the phototoxic potential of the antidepressant drugs amitriptyline and imipramine, Farmaco 55, 211-218

Yagawa K. (2001) Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in Japan. Chemotherapy. 47 Suppl 3, 38-43; discussion 44-48

Zhanel G.G., Ennis K., Vercaigne L., Walkty A., Gin A.S., Embil J., Smith H., Hoban, (2001) A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Drugs. 62, 13-59

Zhang W.G., Weng M., Pang S.Z., Zhang M.H., Yang H.Y., Zhao H.X., Zhang Z.Y. (1998)

Presented by Medical*Online

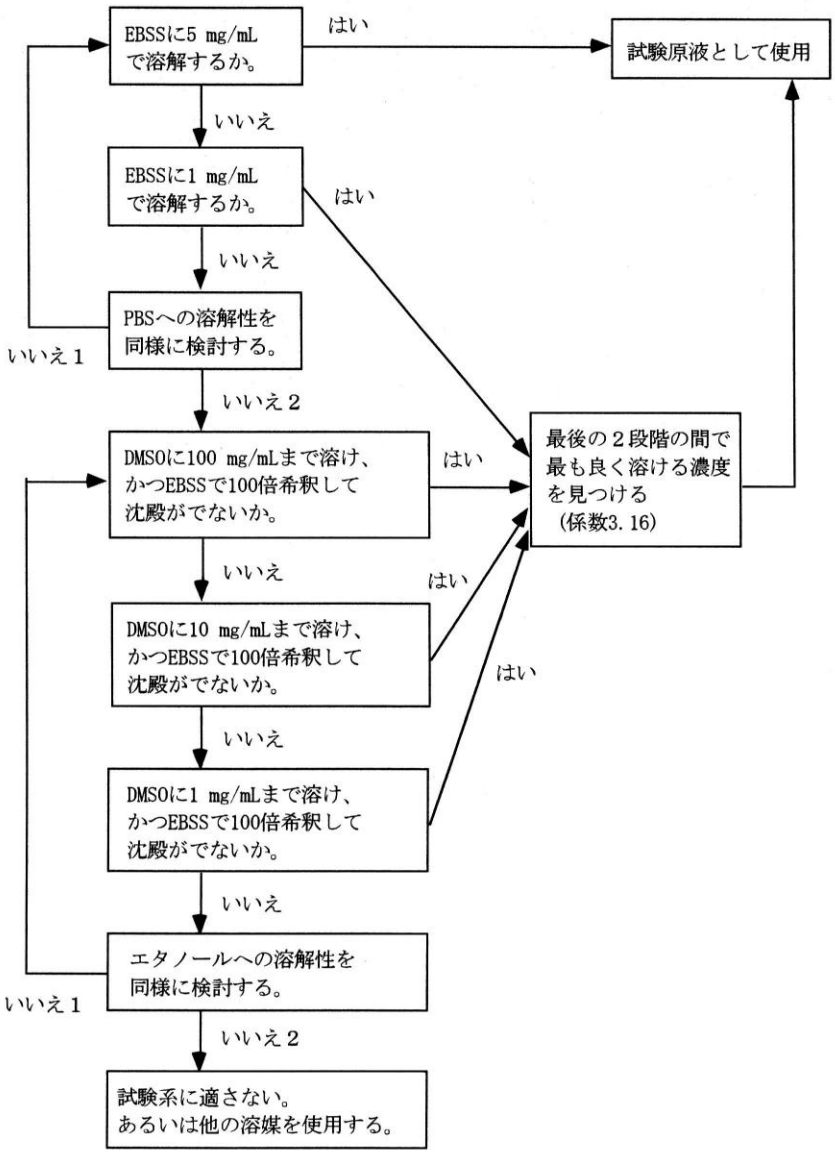
A novel photosensitizer, 2-butylamino-2-demethoxy-hypocrellin A (2-BA-2-DMHA). 1. Synthesis of 2-BA-2-DMHA and its phototoxicity to MGC803 cells. J Photochem Photobiol B. 44, 21-28

Zoepf T., Jakobs R., Rosenbaum A., Apel D., Arnold J.C. (2001) Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. Gastrointest Endosc. 54, 763-766

小林敏明、市川秀之、板垣　宏（1989）皮膚毒性、毒性試験講座７　機能毒性学、福原武彦、小野　宏編集、地人書館、p268-302

Presented by Medical*Online

13　付録　溶媒選択方法



Presented by Medical*Online