

補足 2) *In vivo* データの信頼性についての検討

担当：大野泰雄

1) はじめに

評価会議の席上、バリデーションで使用された被験物質について、*in vivo* での光毒性の有無について議論された。そこで、それらの光毒性陽性の被験物質について文献的に光毒性について調査した。

2) 調査結果

調査結果は添付の表にまとめた。

なお、Spielmann *et al.* (ATLA 28, 777-814, 2000) は光刺激性に関する 1000 人以上の規模での Neumann *et al.* (J. Am. Acad. of Dermatology 42, 183-192) のヒト試験結果を引用している。そこでは今回陽性物質として使用されており、光毒性物質として広く知られている 0.1% Chlorpromazine (光毒性発現率 5.63%), 0.1% Promethazine (5.15%), 1.0% Hexachlorophe (2.54%), 5.0% Musk ambrette (1.11%), 1.0% bithionol (0.95%), 10% 3-(4-Methylbenzyliden)-camphor (0.95%), 10% p-Aminobenzoic acid (0.71%), 0.1% Tetrachlorosalicylanilide (TCSA, 0.63%) 等が、ヒト試験での陽性率が 1% 前後で有ることが示されている。また、論文では光毒性について unclear とされていた 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (1.35%) が刺激性を有する事が示されている。一方、Furosemide については一次試験で陰性であったことから二次試験では被験物質から削除されたと記載している。

これら以外の陽性物質については Fitzpatrick *et al.* (In Sunlight and Man, Ed. by Thomas B. Fitzpatrick, University of Tokyo Press, p3-14, 1974) に示されているように、5-MOP, 8-MOP などのフロクマリン類、rose bengal, などの色素、Acridine や Anthracene などのコールタール成分は接触性光毒性を起こすものとして著明なものであり、Doxycycline は全身性光毒性物質として知られている。

Amiodarone は、Ljunggren および Moller (Acta Derm Venereol 1978, 58, 125-30) が、マウス *in vivo* 試験で陽性と報告しており、また、Weber *et al.* (Wien Klin Wochenschr 1984, 96, 685-96) は光毒性が 59 人の患者の内 31% に現れたと報告している。

Benzophenon については、Sugiura *et al.*, (Photodermatol Photoimmunol Photomed 2002, 18, 82-9) がモルモットで光毒性ありと報告している。

Fenofibrate については *In vivo* での光毒性についての論文は見つからなかったが、Vargas *et al.* (J Pharm Sci 1993, 82, 590-1) に光毒性物質と明確に記述されている。また、Diemer *et al.* (J Dermatol Sci 1996, 13, 172-7) には *in vitro* で強い光毒性物質であることが示されている。

Furosemide については Selvaage & Thune (Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997, 13: 4-8) はヘアレスマウスで陽性であると報告している。また、Mauget-Faysse ら (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001, 239: 501-8) は Furosemide が強い光を浴びたヒトに起きた眼毒性の原因物質の可能性があると指摘している。一方、*in vitro* 実験で Vargas *et al.* (1998) は Furosemide の光照射により一重項酸素を生ずること、また、溶血と脂質過酸化反応を起こすことを示しているが、末梢白血球細胞系では陰性であったと述べていることから、*in vitro* での作用には試験系により、また報告により相違があり、その理由については今後の検討課題である。

Ketoprofen については Sugiura *et al.* (Photodermatol Photoimmunol Photomed 2002, 18: 82-9) 光アレルギーを 9 例経験したこと、また、モルモットでは光毒性を示さなかったが、強い光感作性を示すことを報告している。一方、Ljunggren および Lundberg (Photodermatol 1985, 2, 377-82) はマウスの尾を用いた試験で陰性と報告している。

6-Methylcoumarine については杉山ら (Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221) はモルモットの実験で陰性であったと報告しているが、宮内ら (Arch. Dermatol. 1983, 119, 736-739) はマウス試験で陽性であることを報告している。

Norfloxacin については Ferguson および Johnson (Br J Dermatol 1993, 128, 285-95) が正常人で UVA で弱い光毒性発現したと報告している。

Ofloxacin については, Jensen *et al.* (J Antimicrob Chemother 1987, 20, 585-94) は患者に現れた副作用 (23/26 人) の多くが光感作性と dyspeptic reaction であったと示しているし、Scheife *et al.* (Int J Dermatol 1993, 32, 413-6) もヒトで光毒性が発現したことを報告している。

Piroxicam は Mammen および Schmidt (Am Fam Physician 1995, 52, 575-9) は陽性例を 1 例報告している。一方、Ljunggren および Lundberg (Photodermatol 1985, 2, 377-82) はマウスの尾を用いた試験で陰性と報告している。

Protoporphyrine-F および Protoporphyrine-S の構造の確認はできていないが、Protoporphyrin は光毒性発現物質として良く知られており、Fort および Gold (Pediatrics 1989, 84, 1031-7) はヘアレスモルモットで、Ljunggren および Moller (Acta Derm Venereol 1978, 58, 125-30) はマウスで Protoporphyrin が光毒性を示すことを報告している。

Tetracycline 類は光毒性物質として古くから良く知られているものであり、Demeclocycline については Lim *et al.* (J Clin Invest 1983, 72, 1326-35) 等で光毒性物質として引用している。また、Ljunggren (Moller H. Acta Derm Venereol 1978, 58, 125-30) はマウスで Tetracycline 類が光毒性試験で陽性であったと述べている。

3) 結論

今のところ、neutral red については *in vivo* 試験の情報で陽性であることが確認できていない。furosemide についてはドイツ、オーストリア、及びスイスのヒト光パッチテストグループが行った大規模なヒト光パッチテストで陰性であったことから、急性の光毒性については陰性と判断すべきであろう。他の薬物については、今回評価した 3 つの論文での記載には誤りは無いものと思われる。

光毒性陽性物質とされた被験物質についての調査結果

公表データのまとめ (+: in vivo 陽性, -: in vivo 陰性, +/-: 判定保留, PI: photoirritant, PA: photoallergic agent, NP: non-photoirritant, NA: not available)

化合物名 (Fitzpatrickの総説および他のin vivo試験で陽性が確認されたものは背景を茶色にした。)	EU/COL IPAの in vivo データ (動物)	Fitzpatrick et al. (1974) in Sunlight and Man, Ed. by Thomas B. Fitzpatrick, University of Tokyo Press, p3-14.	宮地ら Arch. Dermatol. 119, 736-739 (1983) マウス試験	戸倉 J. Dermatol. Sci. 18, 1-10 (2001) ヒト光感作性試験	ECVAM workshop報告 ヒトバッチ試験結果 Spielmann ら (2000)	小林ら、皮膚毒性、皮膚性試験法講座7機能毒性学、植原、小野編、大地書館1989、	その他の文献調査結果
3-Benzilidene camphor	-	-					
4-Methyl benzilidene camphor	-	-					
5-MOP	+	+	PI			PI	Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陽性
6-Methylcoumarin	+	+		PI			Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陰性
8-MOP	+	+		PI		PI, p288各種の動物で光毒性有り。	
Acridine -free base	+	+	PI				Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陽性
Acridine hydrochloride	+	+	PI			PI	
Amiodarone	+	+					Ljunggren B, Moller H. Acta Derm Venereol 1978;58(2):125-30 マウス in vivo 試験で陽性。Weber H, Weissel M, Haddad R, Scheibelhofer W, Konrad K, Mieczoch J, Probst P, Mainitz M. Wien Klin Wochenschr 1984 Sep28; 96(18):685-96 光毒性が59人の患者の93.1%に現れた。
Anthracene	+	+	PI			PI	Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陽性
Benzilidene Camphor sulphonic acid	-	-					
Benzophenone-4 (2)	NA	+/-					Sugiura <i>et al.</i> , Photodermatol Photoimmunol Photomed 2002 Apr;18(2):82-9がモルモットで光毒性ありと報告している。
Bergamot oil	+	+	PI				Girard J, Unkovic J, Delahaves J, Lafille C, Dermatologica 1979;158(4):229-43 モルモットとヒトで陽性。
Bitthionol	+	+	PI	PI (0.95%)			
Cinnamic aldehyde	-	-					
Chlorhexidine (2)	NA	-		PI			
Chlorpromazine	+	+		PI	PI (5.63%)	PA	Epstein, J.H., Brunsting, L.A., Petersen, M.C. (1957) J. Invest. Dermatol. 28, 329. 光毒性物質。Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陽性

Demeclocycline	+	+			PA		Lim HW, Novotny H, Gigli I. J Clin Invest 1983; 72:1326-35 等で光毒性物質として引用。Ison A, Blank H. J Invest Dermatol 1967; 49: 508-11 ではマウスで、Sams WM Jr, Epstein JH. J Invest Dermatol 1967; 48: 89-94 はモルモットで光毒性を調べている。 abstractが無く、陽性が否か不明。
Doxycycline	+	+	PI		PA		Bjellerup M, Ljunggren B: Photodermatol 1987 Dec;4(6):281-7ヒ トで光毒性発現。PI (Harber, L.C.; tromovich, I.A. Baer, R.L. (1961) J. Invest. Dermatol., 15: 317.) <i>In vivo</i> での光毒性についての論文は見つからなかったが、Vargas F, Rivas C, Canudas N. J Pharm Sci 1993 Jun;82(6):590-1に phototoxic antihyperlipoproteinemic drug fenofibrate と明確に記 載されている。Diemer <i>et al.</i> J Dermatol Sci 1996; 13:172-7で <i>in</i> <i>vitro</i> で強い光毒性物質。 Selvaag & Thune, Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997, 13:4-8 マウスで陽性。Mauget-FaysseらGraefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239: 501-8 強い光を浴びたヒトに起きた眼毒性の 原因物質の可能性あり。Vargas <i>et al.</i> J Photochem Photobiol B 1998; 42: 219-25 で光による溶血と脂質過酸化反応がでた。しかし未 相白血球細胞系では陰性。Selvaag Arzneimittelforschung 1997 Jan; 47(1): 97-100 では <i>in vitro</i> 試験で陰性。同著者による1997の論文 では <i>in vitro/vivo</i> では陽性(Selvaagら, <i>In Vivo</i> 11(1):103-7 1997)。
Furosemide	NA	+				NP (予備試 験結果で陰 性であった ため本試験 は行わず)	
Hexachlorophene	-	+/-	PI		PI	PI (2.54%)	
Ketoprophen	-	+/-		陰性 (cycloph osamide 処置で陽 性)	PI		Sugiura <i>et al.</i> Photodermatol Photoimmunol Photomed 2002 Apr;18(2):82-9 光アレルギーを9例経験。モルモットでは光毒性を示 さなかったが、強い光感作性を示した。Bagheri <i>et al.</i> 疫学的検討 でNSAIDによるアレルギーの主な原因であると報告。Drug Saf 2000 May;22(5):339-49 一方、Ljunggren B, Lundberg K. Photodermatol 1985 Dec;2(6):377-82 はマウスの尾を用いた試験で陰性。Becker L, Eberlein-Konig B, Przybilla B, Acta Derm Venereol 1996 Sep.;76(5):337-40 <i>in vitro</i> 試験において可視光で陽性、UVAで弱い陽 性。
L-histidine	NA	NA					
Lauryl sulfate	NA	NA					
Musk ambrette	-	+/-			PA	PI (1.11%)	Ljunggren B, Moller H. Acta Derm Venereol 1978;58(2):125-30 マウス <i>in vivo</i> 試験で陽性。Birkett <i>et al.</i> , Brit. J. Dermatol., 1969, 81, 342. 全身性光毒性物質である。
Nalidixic acid	+	+	PI				
Nalidixic acid Na	+	+	PI			PI	直接の文献無し
Neutral red	+	+					Ferguson J, Johnson BE, Br J Dermatol 1993, 128: 285-95 正常人 でUVAで弱い光毒性発現。cyprofloxacinも
Norfloxacin	+	+			PI		
Octyl methoxycinnamate	-	-					
Octyl salicylate	-	-					
Ofloxacin	+	+			PI		Jensen <i>et al.</i> J Antimicrob Chemother 1987 Oct;20(4):585-94 患 者に現れた副作用(23/26人)の多くが光感作性とdyspeptic reactionで あった。Scheiffe RT, Cramer WR, Decker EL Int J Dermatol 1993 Jun;32(6):413-6 ヒトで光毒性発現。
PABA	-	+/-			PA	PI (0.71%)	
Penicillin G	NA	NA					

Piroxicam	-	+				PI			Mannen L, Schmidt GP. Am Fam Physician 1995 Aug;52(2):575-9 で一例陽性と報告。一方、Ljunggren B, Lundberg K. Photodermatol 1985 Dec;2(6):377-82 はマウスの尾を用いた試験で陰性。Becker L, Eberlein-König B, Przybilla B. Acta Derm Venereol 1996 Sep;76(5):337-40 <i>in vitro</i> 試験において可視光で陽性、UVAで陰性。
Polyacrylamido methy benzyliidene-camphor	-	-							
Promethazine	+/-	+				PI (5.15%)			Ljunggren, J. Inves. Dermatol. 1977; 69: 383. Sidi <i>et al.</i> J. Invest. Dermatol. 1955; 24: 345. 全身性光毒性物質である。
Protoporphyrin F	+	NA							Maier <i>et al.</i> , Ann Thorac Surg. 2001; 72:1136-40. hematoporphyrin 誘導体は光毒性を示す。Fort FL, Gold J. Pediatrics 1989 Dec;84(6):1031-7 ヘアレスモルモットでprotoporphyrinが光毒性を示す。Ljunggren B, Möller H. Acta Derm Venereol. 1978;58(2):125-30 マウスでprotoporphyrinが光毒性を示す。
Protoporphyrin S	+	NA							Maier <i>et al.</i> , Ann Thorac Surg. 2001; 72:1136-40. hematoporphyrin 誘導体は光毒性を示す。Fort FL, Gold J. Pediatrics 1989 Dec;84(6):1031-7 ヘアレスモルモットでprotoporphyrinが光毒性を示す。Ljunggren B, Möller H. Acta Derm Venereol. 1978;58(2):125-30 マウスでprotoporphyrinが光毒性を示す。
Rose Bengal (2)	-	+		PI					Kumar JR, Haberman HF, Ranadive NS. J Photochem Photobiol B 1997 Feb;37(3):245-53 ウサギで急性の光毒性を示した。Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陰性。
SLS	NA	NA							
TCSA	+	+		PA		PI (0.63%)			Sugiyama <i>et al.</i> , Alternative Methods in toxicol. Vol 10, 213-221. モルモットで陽性。
Terephthalidine dicamphor sulphonic acid	-	-							
Tetracycline	+	+				PI		PI	Ljunggren B, Möller H. Acta Derm Venereol 1978;58(2):125-30 マウスでtetracycline類が陽性
Thiourea	NA	-							
Tiaprofenic acid	+	+							
UVinul MS40	NA	+/-							