医療環境中に汚染された抗がん剤を可視光応答型光触媒にて分解する試み

佐藤 淳也,^{*,a,b} 菊地 聡美,^a 工藤 賢三^{a,b}Degrading Anticancer Drugs in the Medical Environment Using
a Visible Light-driven PhotocatalystJunya Sato,^{*,a,b} Satomi Kikuchi,^a and Kenzo Kudo^{a,b}^aDepartment of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmacy, Iwate Medical University;

2-1-1 Nishitokuda, Yahaba-cho, Shiwa-gun, Iwate 028-3694, Japan; and

^bDepartment of Pharmacy, Iwate Medical University Hospital;

19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan.

(Received March 1, 2014; Accepted May 14, 2014)

Occupational exposure to anticancer drugs is recognized as a risk for healthcare workers. Reducing anticancer drugs in the environment is important to prevent the exposure of individuals to anticancer drugs. However, there are currently no effective degrading agents for all anticancer drugs used in clinical settings. We previously reported the resolution of an anticancer drug with the use of a photocatalyst (TiO₂), which acts by absorbing ultraviolet light to degrade organic compounds. In this study, we evaluated anticancer drug degradation using a visible light-driven photocatalyst (Cu/WO₃). Anticancer drugs [cyclophosphamide (CPA), paclitaxel (PTX), methotrexate (MTX), irinotecan (CPT-11), cytarabine (Ara-C), and 5-fluorouracil (5-FU)], were experimentally deposited on a stainless steel plate. The visible light-driven photocatalytic agent (0.075% Cu/WO₃ solution) was sprayed onto the plate, and the plate was then left under a fluorescent lamp for 12 h. The anticancer drugs remaining on the plate were assayed by high-performance liquid chromatography (HPLC). CPA, PTX, MTX, CPT-11, Ara-C, and 5-FU were found to be degraded by up to 37.7%, >99.0%, 57.1%, 54.6%, 69.5%, and 36.3%, respectively. The visible light-driven photocatalyst was therefore confirmed to degrade anticancer drugs under a fluorescent lamp. The ability of the visible light-driven photocatalyst to degrade multiple chemotherapeutic agents without the need for altering the light source could make it a useful tool for reducing anticancer drug pollution in clinical settings.

Key words—occupational exposure; anticancer drug; visible light-driven photocatalyst; copper modified tungsten oxide; cyclophosphamide

緒 言

近年、医療従事者の職業的な抗がん剤被曝による健康被害が危惧されている。その背景には、医療従事者の尿中から抗がん剤が検出されたとする人体的被曝や調製室、生物学的安全キャビネット (biological safety cabinet; BSC) 内における環境被曝がある。さらに医療従事者における抗がん剤の被曝は、流産などの生殖毒性や発がんのリスク増になることが報告されている。¹⁻³⁾ これら職業的抗がん剤被曝を防ぐには、グローブ及びマスク、ガウンなど

の個人防御具を着用し、BSC 内で抗がん剤の調製を行うことが重要である。さらにシクロホスファミドなど気化する抗がん剤については、閉鎖式調製器具を使用することが現状で最善の防御策である。しかし、これら被曝対策の適正化を行っていても、環境的な抗がん剤汚染が存在するのが事実である。そこで、抗がん剤に汚染された環境では、化学的な分解液を用いて残留抗がん剤を分解し、清拭することが必要である。わが国のガイドラインでは、生物学的安全キャビネット内の清拭に 0.3 M 水酸化ナトリウム水を基本に、汚染した薬剤種に応じて 2% 次亜塩素酸ナトリウム水あるいは 1% チオ硫酸ナトリウム水を使用することが推奨されている。⁴⁾ しかし、これらすべての分解液は、使用薬剤毎に使い分ける点、一部に人体に刺激性がある点、使用後に水拭き

The authors declare no conflict of interest.

^a岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座, ^b岩手医科大学附属病院薬剤部

*e-mail: junya02377@nifty.com

除去しなくてはならない点で使用が煩雑である。さらに、一般にシクロホスファミドなど一部の抗がん剤は、これら分解液を使用しても被分解性は乏しく、密封し焼却することが最終的な処理である。つまり、現時点において抗がん剤汚染に対して安全かつ十分に効果的な分解剤は存在しない。

これまでわれわれは、光エネルギーから活性酸素を産生し、有機物を分解する特性を有する光触媒に着目し、抗がん剤の分解を試みてきた。⁵⁻⁷⁾ この光触媒とは、二酸化チタン (TiO_2) を代表とし、人体に無害な紫外線 (波長域 400 nm 以下) の光エネルギーから活性酸素を産生する半導体である。光触媒から発生する活性酸素による抗菌性や空気清浄・脱臭能などが、生活関連から医療産業にまで広く応用されている。そこで、 TiO_2 を主成分とする抗がん剤分解剤を作製し、複数の抗がん剤に対する分解効果が有用であることを報告している。^{5,6)} しかし、 TiO_2 を主成分とする光触媒は、光源として紫外線を必要としているため BSC 内部など適用範囲が限られていた。そこで今回、光源として紫外線に代わり蛍光灯などあらゆる環境に照射される可視光に応答する光触媒を用い、その抗がん剤分解能を評価した。

方 法

1. 可視光応答型光触媒剤の調製 可視光応答型光触媒は、銅・酸化タングステン (Cu/WO_3) の 10% スラリー液 [ルミレッシュ CWS-2; 昭和電工 株] を含む水溶液 [Cu/WO_3 として 0.075% (w/v)] とした。これに既報に準じて濡れ性と垂直面への付着性を持たせるためにアルコール系濡れ性改良剤 5.8% (w/v)、ポリアクリル酸系粘度調整剤 0.6% (w/v) を加えて試験製剤とした。

2. 光触媒性能の試験方法 分解対象としての抗がん剤としては、シクロホスファミド [cyclophosphamide; CPA, 注射用エンドキサン 100 mg, 塩野義製薬 株] のほか、構造や作用機序の異なる計 6 種の抗がん剤 [5-フルオロウラシル (5-fluorouracil; 5-FU (特級), 和光純薬 株), シタラビン (cytarabine; Ara-C, キロサイド注 20 mg, 日本新薬 株), メトトレキサート (methotrexate; MTX, メソトレキサート点滴静注液 200 mg, ファイザー 株), パクリタキセル (paclitaxel; PTX, タキソール注射液

30 mg, ブリストル・マイヤーズ 株), イリノテカン (irinotecan; CPT-11, トポテシン点滴静注 40 mg, 第一三共 株)] について検討した。光触媒による抗がん剤分解能の評価方法は、安全キャビネットに使用されるものと同材質のステンレス板 (SUS304; 10 cm × 10 cm) に、各濃度に調製した抗がん剤を 10 μL ずつ 25 個の水滴となるようピペットを用いて均等 (5 列 × 5 行; 16 mm 間隔) に滴下した。滴下した抗がん剤溶液を室温にて 30 分間乾燥後、加圧式スプレーに充填した可視光応答型光触媒溶剤を 50 g/m² の用量でステンレス板に噴霧した (光触媒群)。対照としては、可視光応答型光触媒溶剤の代わりに、同様に蒸留水を噴霧したものを使用した (対照群)。ただし、CPT-11 評価時の対照群としては、可視光の光照射のみにて 50% 以上の分解が認められたため、可視光応答型光触媒溶剤を噴霧した後遮光した。可視光応答型光触媒溶剤あるいは水を噴霧したこれらのステンレス板は、安全キャビネット内で蛍光灯下に 12 時間放置した。可視光線の照射条件としては、安全キャビネット [Steril-ChemGARD III®; SG-603ATX, 日科ミクロン 株] 内部 (W 1978 × D 776) 天井に、15 W 型蛍光灯 (三菱照明; FL15EX-N) を 4 本設置し、その照度は (平均 2000 lx) であった。

3. 残留抗がん剤の測定方法 残留抗がん剤の分析は、脱脂綿を用いてステンレス板を 5 mL の蒸留水にて拭き取り、その回収液を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の分析サンプルとした。本拭き取り方法による回収率は、95% 以上であった。HPLC による抗がん剤の定量条件は、Table 1 に示した。

4. 統計処理 測定は、光触媒群及び対照群とも各抗がん剤滴下量について、6 枚のステンレス板を用いて行い、拭き取り回収した抗がん剤量を平均化した。両群の測定値は、unpaired *t*-test にて統計処理を行い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。光触媒による抗がん剤の分解率 (%) は、 $\{1 - (\text{光触媒群平均値} / \text{対照群平均値})\} \times 100$ にて算出した。

結 果

Table 2 に可視光応答型光触媒による分解条件を示した。CPA 及び PTX, MTX において遮光条件あるいは光触媒の代わりに蒸留水を噴霧した場合、

Table 1. HPLC Analysis Conditions

Drug	CPA	5-FU	Ara-C	MTX	PTX	CPT-11
Column (particle size, diameter×length)		LiChrosorb® RP-8 (5 μ m, 4.6 mm×250 mm)			Shodex® C18P4E (5 μ m, 4.6 mm×250 mm)	
Column temperature (°C)	40	40	40	40	40	40
Mobile phase	water/acetonitrile =75/25	10 mM acetic acid/methanol =90/10	50 mM phosphate buffer (pH 6.8)/methanol=98/2	2 mM acetic acid/methanol =80/20	acetonitrile/water/methanol =50/30/20	50 mM KH ₂ PO ₄ , 7.5 mM Bu ₄ NBr/ acetonitrile =83/17
Flow rate (mL/min)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Injection volume (μ L)	20	20	20	20	20	20
Detector wavelength (nm)	195	260	254	307	236	254
Determination limit (μ g/mL)	5	0.1	0.25	0.25	0.25	1

The conditions under which HPLC analysis of anticancer drugs was conducted to evaluate their degradation with the visible light-driven photocatalyst are shown.

Table 2. Degradation with the Photocatalyst

Drug	Loading dose (μ g)	Spray	Light	Recovery dose (mean±S.D.)
CPA (n=2)	100	Photocatalyst	(+)	54.6±1.9
		Photocatalyst	(-)	82.9±0.0
		DW	(+)	103.5±4.5
		DW	(-)	104.1±2.8
		(-)	(+)	115.1±12.5
		(-)	(-)	116.5±34.5
MTX (n=6)	500	Photocatalyst	(+)	172.7±126.0
		Photocatalyst	(-)	484.4±60.6
		DW	(+)	402.9±24.9
	100	Photocatalyst	(+)	30.9±26.4
		Photocatalyst	(-)	73.2±30.2
		DW	(+)	59.7±6.2
PTX (n=6)	100	Photocatalyst	(+)	18.3±12.8
		Photocatalyst	(-)	107.3±1.7
		DW	(+)	102.6±5.9
	50	Photocatalyst	(+)	UD
		Photocatalyst	(-)	49.5±5.5
		DW	(+)	48.2±1.7

Values are mean±S.D. Loading doses are shown as micrograms per 100 cm². Distilled water (DW) was sprayed on plates as a control for comparison with the activity of the photocatalyst. UD, under the determination limit; CPA, cyclophosphamide; PTX, paclitaxel; MTX, methotrexate.

Table 3. Recovery of Various Anticancer Drugs by the Photocatalyst

Drug	Loading dose (μ g)	Control group (n=6)	Photocatalyst group (n=6)	p-value
CPA	4000	4224.2±122.4	2660.9±870.8	0.001
	1000	1066.5±25.2	664.2±293.1	0.007
	500	520.5±21.7	325.7±141.9	0.008
PTX	300	326.1±4.6	289.5±60.8	0.172
	200	209.2±20.8	87.7±97.6	0.014
	100	102.6±5.9	18.3±12.8	0.000
	50	48.2±1.7	UD	0.000
MTX	2500	2476.8±123.9	1367.0±722.0	0.004
	1000	924.3±44.1	507.4±193.6	0.000
	500	402.9±24.9	172.7±126.0	0.001
	100	59.7±6.2	30.9±26.4	0.027
CPT-11	2000	1907.6±172.7	865.9±347.9	0.000
	1000	932.9±127.1	430.9±46.8	0.000
	400	370.3±31.6	202.1±42.4	0.000
	100	94.5±6.6	53.4±9.9	0.000
Ara-C	500	536.5±31.4	442.7±44.0	0.002
	100	109.3±5.5	62.9±7.2	0.000
	50	59.6±7.5	28.0±5.1	0.000
	10	10.6±0.4	3.2±0.8	0.000
5-FU	500	480.9±38.7	451.5±16.4	0.116
	100	107.1±7.8	68.2±34.3	0.022
	50	52.3±5.5	41.6±4.3	0.004

Values are mean±S.D. (n=6). Loading doses are shown as micrograms per 100 cm². UD, under the determination limit; CPA, cyclophosphamide; PTX, paclitaxel; MTX, methotrexate; CPT-11, irinotecan; Ara-C, cytarabine; 5-FU, 5-fluorouracil.

これら抗がん剤の大きな分解を認めなかった。Table 3 に各種濃度の抗がん剤負荷量に対する対照群及び光触媒溶液群の回収量を示した。また、対照群と光触媒群の回収量から算出した光触媒による分解率を Fig. 1 に示した。CPA については、いずれの

Fig. 1. Degradation Rates of Various Anticancer Drugs by the Photocatalyst

The degradation rate (%) was calculated as (1-average quantity of recovery with the photocatalyst group/control group) $\times$ 100. *Loading doses are shown as micrograms per 100 cm². CPA, cyclophosphamide; PTX, paclitaxel; MTX, methotrexate; CPT-11, irinotecan; Ara-C, cytarabine; 5-FU, 5-fluorouracil.

負荷量 (500, 1000 及び 4000 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) においても光触媒群の回収量は統計的に有意に低く、分解率は 37.0–37.7%であった。PTX については、50, 100 及び 200 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$ の負荷量において光触媒群の回収量は統計的に有意に低く、分解率は 58.1–>99.0%であった。ただし、より高用量である 300 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$ においては、統計的に有意な分解を認めなかった。MTX については、いずれの負荷量 (100, 500, 1000 及び 2500 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) においても光触媒群の回収量は統計的に有意に低く、分解率は 45.1–57.1%であった。CPT-11 については、いずれの負荷量 (100, 400, 1000 及び 2000 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) においても光触媒群の回収量は統計的に有意に低く、分解率は 43.5–54.6%であった。Ara-C においては、いずれの負荷量 (10, 50, 100 及び 500 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$) においても光触媒群の回収量は、統計的に有意に低く、分解率は 17.5–69.5%であった。5-FU については、50 及び 100 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$ の負荷量において光触媒群の回収量は有意に低く、分解率は 20.4–36.3%であった。ただし、より高用量である 500 $\mu\text{g}/100\text{ cm}^2$ においては、統計的に有意な分解を認めなかった。

考 察

光触媒には、これまで TiO_2 が広く使用されており、これに波長域 400 nm 以下の紫外線光を照射すると、酸化物表面から電子が放出されると同時に、プラス電荷を持った正孔が生じる半導体である。環境中の酸素は、マイナス電子と反応しスーパーオキサイドアニオン ($\cdot\text{O}_2^-$) を生じ、正孔では水から電子を奪い取り、ヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) が発生する。特に、強い酸化力を持つヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) は、有機分子中の C–C 結合、C–H 結合、C–N 結合、C–O 結合、O–H 結合、N–O 結合の結合解離エネルギーより大きな酸化エネルギーを持つ。したがって、あらゆる有機化合物の原子間結合を容易に切断し、分子を分解する。⁸⁾ 光触媒のこのような特性は、防衛研究の分野におけるシクロホスファミドと類似構造を持つマスタード系毒ガスの分解、⁹⁾ 環境衛生の分野における下水中のステロイドホルモンの分解、¹⁰⁾ 大腸菌や黄色ブドウ球菌などの細菌群、インフルエンザなどのウイルスや酵母、真菌の殺菌¹¹⁾ などが報告されている。しかし、医療分野、特に環境的に残留する抗がん剤の分解に光触媒を応用する事例は、これまでほとんど報告さ

れていない。

われわれは、これまで残留する抗がん剤の汚染が甚大かつ特有の紫外線光源の得られる BSC 内の抗がん剤の分解に、光触媒 (TiO_2) を用いた分解剤を作製し、その効果を検証した。その結果、CPA が最大 50% 分解されたのを始め PTX や CPT-11, MTX, 5-FU など複数の抗がん剤が最大 >99% 分解されることを検証した。特に CPA は、無精子症、卵巣機能不全、無月経、催奇形性などの生殖毒性を有し、World Health Organization (WHO) の設けた国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer; IARC) の発がん性に関する分類においては、ヒトに対する発がん性が確実と分類されている環境被曝のメルクマールとなる抗がん剤である。¹²⁾ また、調製時の液滴の飛散以外に室温で気化するため、あらゆる医療環境で検出されている。しかし現在、抗がん剤の分解液として推奨されている 0.3 M 水酸化ナトリウム水溶液中でも、CPA はわずか 28.5% しか分解されず、1 回の拭き取り清掃では、残留抗がん剤を完全に除去することが困難であると考えられる。¹³⁾ これまでの成績により、光触媒を用いた抗がん剤分解剤は、被分解性に乏しい CPA のみならず、あらゆる抗がん剤を分解できる有用なツールとなる可能性を示した。しかし、 TiO_2 を主成分とする光触媒は、光源として紫外線を必要としており、その適用範囲が限られていた。今回、われわれの用いた可視光応答型光触媒は、創新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の開発した銅系化合物修飾酸化タングステンであり、室内光として汎用される波長 400 nm 以上の蛍光灯下においても活性を示し、高い効率でアセトアルデヒドや大腸菌を分解することが報告されている。^{14,15)} したがって、可視光応答型光触媒は、効率の高さと光源を選ばない点でこれまでの TiO_2 を主成分とした光触媒と比べ、適用範囲が飛躍的に拡大されることが期待されており、公共施設トイレの脱臭や医療機関の感染防止に応用が試みられている。^{16,17)}

今回、可視光応答型光触媒を主成分とした分解剤を作製し、抗がん剤の飛散状況に模して実験的に作製した抗がん剤滴下面にこれを噴霧した結果、CPA を始め複数の抗がん剤が統計的に有意に分解された。光源として用いた白色蛍光灯は、可視光

応答型光触媒の吸収スペクトル¹⁴⁾に合致する 400 nm 以上の可視光を発生 (三菱照明総合カタログ 2013-2014, p. 651) していることや Table 2 に示した通り、これら抗がん剤の分解は、光触媒の代わりに水の噴霧又は光触媒を噴霧しても蛍光灯を遮光すると認められないことから、光触媒の特性に由来するものと考えられた。しかし、分解率には、負荷した抗がん剤の種類や量により差を認めた。また、同一の抗がん剤においても負荷した抗がん剤量に対して分解能の差異を認めた。 TiO_2 を用いた既報の検討では、分解対象の抗がん剤負荷量が減るに従い、分解率が向上する傾向を認めたが、今回の可視光反応型光触媒では、PTX 及び Ara-C を除いて、高濃度の負荷において分解能が頭打ちになる傾向を認めた。これらの理由としては、分解対象物である抗がん剤の①構造の違い、②負荷した抗がん剤 (医薬品) の添加物の影響、③抗がん剤の液性 (pH や粘性、水への溶解性) などが影響したものと思われる。例えば、PTX は元々水に難溶なので粘性のある界面活性剤 (ポリオキシエチレンヒマシ油) が混合されており、そのためステンレス板に滴下後も光触媒液を噴霧してもほとんど乾燥し難いものであった。したがって、後に光触媒液を噴霧しても乾燥した他の抗がん剤の状況と異なり混和され易かった可能性がある。また、Ara-C は、PTX 以外の他薬剤同様に滴下後乾燥したが、比較した抗がん剤の中で唯一水に溶解し易い特性があるため光触媒液を噴霧すれば再度溶解し、容易に光触媒と混和して分解反応が促進されたことも推測される。しかし、可視光反応型光触媒と TiO_2 を主成分とした光触媒の分解率を同じ抗がん剤負荷量にて比較すると、負荷量 4000 μg の CPA 分解率は、可視光反応型光触媒と TiO_2 においてそれぞれ 37% 及び 22% であり、1000 μg においてそれぞれ 38% 及び 30% であるように濃度によってはほぼ同等の抗がん剤分解能を認めた。これまでわれわれは、実際の抗がん剤調製環境において汚染実態を評価した結果、BSC 外の CPA 及び 5-FU の汚染は、最大 0.013 ng/cm^2 及び 36 $\text{ng}/100 \text{ cm}^2$ であった。¹⁸⁾ さらに、他報告においても CPA 及び 5-FU 汚染の範囲は、最大 0.053 ng/cm^2 及び 24 ng/cm^2 であると報告されている。¹⁹⁾ これに対して実験的な負荷量は、定量装置 (HPLC) の定量範囲から CPA について 5-40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 及び

5-FU については、 $0.5\text{--}5\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ と高いものにせざる得なかった。また、可視光応答型光触媒の濃度は、現実的な臨床応用された際のコストを考慮して設定した。反応時間も既報における光触媒剤 (TiO_2) が夜間使用しない BSC 内に残留する抗がん剤の分解を想定し 12 時間としたが、用途の変わる可視光応答型光触媒においては、これらが適切なのか熟慮する必要があると思われた。したがって、可視光応答型光触媒の濃度や反応時間に関する疑問を解決するためにも、これを用いて実際の医療現場の汚染が低減するか検討する必要があると思われた。

以上より、今回検討した可視光応答型光触媒を用いた分解剤は、蛍光ランプ下においても抗がん剤の分解能を認めた。光源を選ばず、あらゆる抗がん剤を分解する特性は、汚染の甚大な BSC 内部のみならず、調製室や病室への応用も可能であると思われる、医療現場の抗がん剤汚染を低減する有用なツールとなると思われた。

謝辞 本研究は、日本学術振興会の科学研究費助成事業（課題番号：25460219）の助成を受けたものである。また、可視光応答型光触媒を用いた本研究の遂行にあたり技術的アドバイスを頂きました昭和電工株式会社口靖展氏並びに五大化成株式会社瀧本 功氏に御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Sessink P. J., Kroese E. D., van Kranen H. J., Bos R. P., *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **67**, 317–323 (1995).
- 2) Sugiura S., Itoh A., Tanimura M., Nakanishi H., Hama T., Miyagawa M., Mori K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **44**, 18–20 (2008).
- 3) Selevan S. G., Lindbohm M. L., Hornung R. W., Hemminki K., *N. Engl. J. Med.*, **313**, 1173–1178 (1985).
- 4) Japanese Society of Hospital Pharmacists, “Chushazai koganyaku mukinchousei guide-line,” YAKUJI NIPPO LIMITED, Tokyo, 2008, pp. 23–35.
- 5) Sato J., Kudo K., Takimoto I., Sanbayashi M., Kijihana I., Takahashi K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 57–61 (2011).
- 6) Sato J., Kudo K., Takimoto I., Sanbayashi M., Umezawa T., Kijihana I., Takahashi K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 585–589 (2011).
- 7) Sato J., Kudo K., Hirano T., Kuwashima T., Yamada S., Kijihana I., Sato K., Takahashi K., *Yakugaku Zasshi*, **132**, 1189–1195 (2012).
- 8) Taoda H., *Synthesiology*, **1**, 287–295 (2008).
- 9) Hirakawa T., Mera N., Sano T., Negishi N., Takeuchi H., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 71–92 (2009).
- 10) Ohko Y., Iuchi K., Niwa C., Tatsuma T., Nakashima T., Iguchi T., Kubota Y., Fujishima A., *Environ. Sci. Technol.*, **36**, 4175–4181 (2002).
- 11) Watabe T., Sunada K., Hashimoto K., *Inorganic Materials*, **6**, 532–540 (1999).
- 12) International Agency for Research on Cancer (IARC), *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Suppl.*, **7**, 182 (1987).
- 13) Mochizuki C., Fujikawa I., Tei G., Yoshida J., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **44**, 601–604 (2008).
- 14) Irie H., Miura S., Kamiya K., Hashimoto K., *Chem. Phys. Lett.*, **457**, 202–205 (2008).
- 15) Kuroda Y., Hosogi Y., *JCS-Japan*, **45**, 1006–1009 (2010).
- 16) Fujii H., *Photocatalysis*, **40**, 40–47 (2013).
- 17) Miki S., *Photocatalysis*, **40**, 36–39 (2013).
- 18) Sato J., Mori M., Sasaki T., Nihei S., Kumagai M., Nakayama S., Takahashi K., Kudo K., *Yakugaku Zasshi*, **134**, 751–756 (2014).
- 19) Nakano H., Yoshida J., Komori K., Mochizuki C., Nakata Y., Tei G., Masu Y., Koda S., Nishida S., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **39**, 1–9 (2013).