

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 一般論文
 (226: 547 - 555 (1996))

セフトキシムのビタミン剤含有水溶液中での光安定性†¹

山田喜広*†², 名倉弘明†², 伊藤 譲†², 姉崎 健†², 二橋純一†²,
 佐治木弘尚†³, 廣田耕作†³, 橋本久邦†²

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部†²

岐阜薬科大学†³

Photo-stability of Cefotaxime in Aqueous Vitamin Solutions†¹

YOSIHIRO YAMADA†², HIROAKI NAGURA†², YUZURU ITO†², KEN ANEZAKI†²,
 JUN-ICHI NIHASHI†², HIRONAO SAJIKI†³, KOSAKU HIROTA†³ and HISAKUNI HASHIMOTO†²

Department of Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine†²

Gifu Pharmaceutical University†³

(Received July 18, 1996)
 (Accepted August 6, 1996)

We investigated the photo-stability of some third-generation cephalosporins in aqueous solution containing such vitamins, as vitamin B₁, B₂, B₆, C, K₂, and panthenol. Although cephem derivatives are stable in aqueous solution without vitamins during 4 hours of sun light irradiation at room temperature, sun light irradiation for 2 hrs did cause the photo-degradation of cefotaxime (CTX) in aqueous solution (2 mg/ml) containing flavin adenine dinucleotide (FAD, VB₂ derivative) or pyridoxal phosphate (PAL-P, VB₆ derivative), while, in addition, the residual rate of CTX in the solution also decreased to less than 70%. Similarly, the residual rate of CTX in a solution of benzophenon, a triplet photosensitizer, also rapidly decreased during sun light irradiation. Sun light irradiation also decreased the residual rates of other cephalosporins with an oxymino group at position 7 under the same conditions.

The main degradation product was identified as an anti-isomer of CTX.

These above described findings thus suggest that FAD and PAL-P may act as photosensitizers in the sun light-induced degradation of cephalosporins.

Key words — cefotaxime, photo-stability, third-generation cephalosporins, Flavin adenine dinucleotide, pyridoxal phosphate, photosensitizer

†¹ 本研究は平成7年度科学研究費補助金(奨励研究(B))によって行われた。

†² 静岡県浜松市半田町3600; 3600, Handa-cho, Hamamatsu, 431-31 Japan

†³ 岐阜市三田洞東5丁目6-1: 6-1, Higashi 5-chome, Mitahora, Gifu, 502 Japan

はじめに

注射用セフェム系抗生物質は広い抗菌スペクトルと高い安全性から使用頻度の多い薬剤である。抗生物質の力価に影響を与える因子は多数ある

が、単独での熱、光、湿度等に対する安定性は各メーカーの固相状態や溶液状態での基礎実験から明らかにされている。また、溶液中での塩基に対する安定性もβ-ラクタム系抗生物質の抗菌活性解明を目的として試みられてきた¹⁾。さらに、他剤との配合変化についても各メーカー独自の試験や幸保らにより詳しく検討されている²⁻⁵⁾。

セファロスポリン類の単独での光分解は、合成および反応性の興味から古くより良く研究が進められている⁶⁻⁷⁾。しかしながら、他剤と配合した後の光に対する安定性については検討されていない。著者らは第3世代セフェム系抗生物質7種につき、繁用ビタミン剤との配合時の光安定性を検討した。

方 法

1. 試料

使用した抗生物質の構造式を図1に示す。注射用第3世代セフェム剤としてセフトキシム (CTX, クラフォラン, ヘキストジャパン, Lot

No.350P029), セフチゾキシム (CZX, エポセリン, 藤沢, Lot No.8780), セフメノキシム (CMX, ベストコール, 武田, Lot No.NK-267), セフトジジム (CAZ, モダシン, 日本グラクソ, Lot No.53261), セフピロム (CPR, ケイテン, 中外, Lot No.5423), セフォペラゾン (CPZ, セフォペラジン, 富山化学, Lot No.XL436J), セフブペラゾン (CBPZ, ケイペラゾン, 科研 Lot No.H318801) を用いた。また、構造類似化合物として第2世代セフェム剤のセフロキシム (CXM, ジナセフ, 日本グラクソ, Lot No.JB 19301) を用いた。なお、光分解による残存率低下に影響を与える、配合薬剤の添加量や照射光の強度、FAD 関連化合物および PAL-P 関連化合物との配合光照射試験、および光分解生成物の同定等は CTX を用いて行った。配合したビタミン剤はコカルボキシラーゼ (VB₁, ヌトラゼ, 杏林, Lot No.N530730), FAD (フラビタン, 山之内, Lot No.DD820), PAL-P (ピロミジン, 山之内, Lot No.WWW001Y), アスコルビン酸

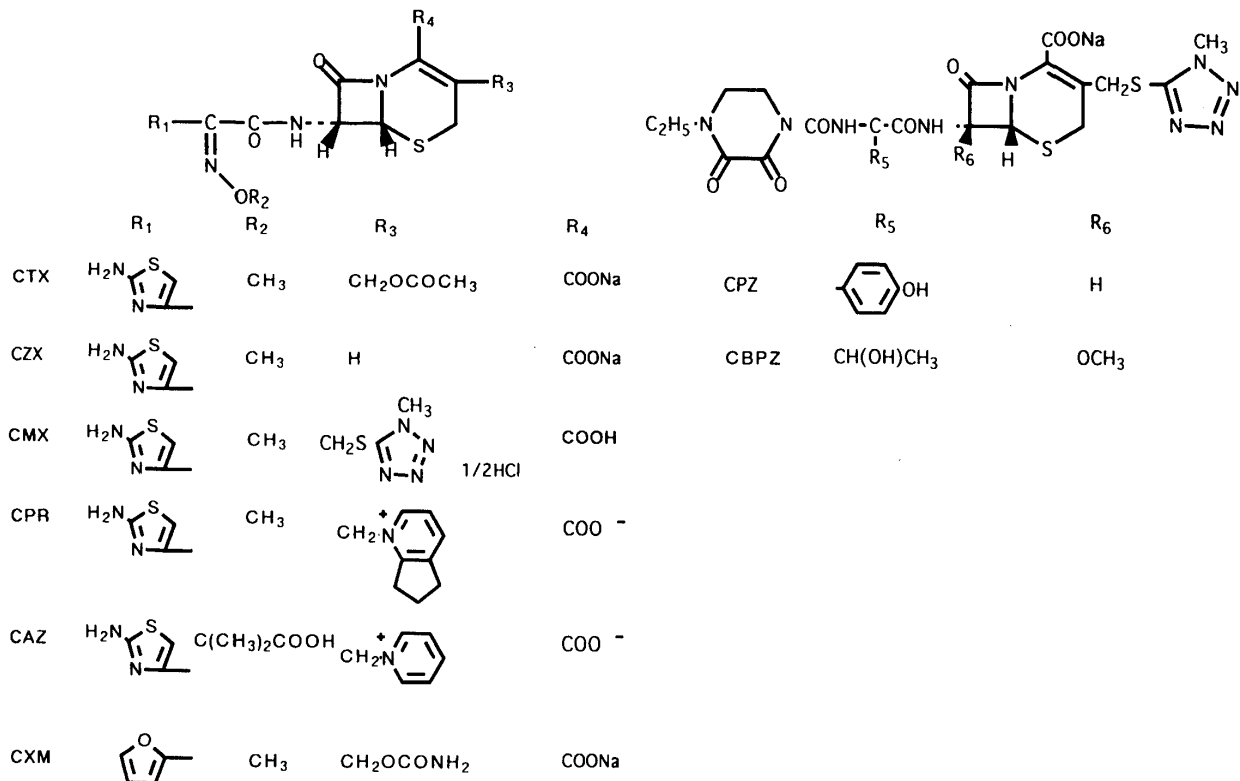


図1. 使用セフェム剤の化学構造

(VC, ビタミン C, 扶桑, Lot No.95A17C), メナテトレノン (VK₂, ケーツー, エーザイ, Lot No.5501), パンテノール (パントール, 山之内, Lot No.EF783) を用いた, さらに, PAL-P 関連化合物としてリン酸ピリドキサミン (ビーゼット, エーザイ, Lot No.3901) を用い, 他の試薬類は市販の特級品を使用した.

2. 試料液の調製

一般に溶液中の薬物の安定性に対する光の影響は, 対照薬物の濃度が低いほど大きい, 初めに溶液中での抗生物質の濃度が低い場合 (2 mg/ml) を調査した. その結果安定性に問題のある組み合わせに関しては臨床現場での使用濃度である抗生物質10mg/ml 溶液での光照射もあわせて検討した. 溶解液には, 光とビタミン剤の影響以外の因子を排除するために蒸留水を用いた.

1) 各種ビタミン剤との光安定性試験

抗生物質 1 g (力価) バイアルを蒸留水に溶解した後, ビタミン剤 1 種類 (各々 VB₁20mg, FAD20mg, VC500mg, PAL-P25mg, VK₂10mg, パンテノール500mg) を加えさらに蒸留水で500 ml とした. 同時にビタミン剤無添加の抗生物質溶液 (1g/500ml) も調製し, 対照とした. なお, 安定性試験はすべて50mlスケールで行った.

2) 臨床使用濃度での FAD, PAL-P との光安定性試験

CTX, CAZ, CPR と FAD, PAL-P を用い, 1) と同様の方法で試料液の調製を行うが, 最終的な用量は100mlとする. なお, 安定性試験はすべて50mlスケールで行った.

3) 容量変更試験

CTX (2 mg/ml) の場合: CTX を用い 1) と同様の方法で試料液の調製を行うが, 添加するビタミン剤は FAD は各々 2 mg (4 µg/ml), 20mg (40 µg/ml), PAL-P は各々 25mg (50 µg/ml), 50mg (100 µg/ml) とした.

CTX (10mg/ml) の場合: CTX を用い 2) と同様の方法で試料液の調製を行うが, 添加するビタミン剤は FAD は各々 2mg (20 µg/ml), 20mg (200

µg/ml), PAL-P は各々 25mg (250 µg/ml), 50mg (500 µg/ml) とした.

4) PAL-P 類似化合物との光安定性

CTX 1 g (力価) バイアルに対してビーゼット注 (リン酸ピリドキサミン, 30mg) 1 アンプル, あるいは塩酸ピリドキシン 100mg を加え蒸留水にて 500ml とする.

5) FAD 類似化合物との光安定性

CTX 1 g (力価) バイアルに対し FAD の基本骨格であるリボフラビン 10mg を添加し 1) と同様の方法で試料液を調製する.

6) 3 重項増感剤との光安定性

CTX 1 g (力価) バイアルに対しベンゾフェノン 91mg (0.5mmol) を添加し 70% メタノールで 500ml とする.

7) 構造類似化合物 CXM の光安定性

CXM に対し FDA または PAL-P を用い 1) と同様の方法で試料液を調製する.

3. 光照射試験

1) 直射日光, 間接光 (3000 lx) での光照射

2) で調製した試料液 50ml をパイレックスガラス容器 (50ml 共栓試験管, 岩城硝子社製, 外径 24mm, 全高 200mm, ガラス厚 2 mm) に入れ, 直射日光下, あるいは直射日光のあたらない北側窓際 (3000 lx) に置き光照射し 0.5, 1, 2, 4 時間後に 1 ml ずつサンプリングし残存率を測定した. なお, 直射日光下では太陽の位置, 建物などでの反射の影響も大きく安定した照度を常時得ることはできない. 晴天時の直射日光を選択して光照射試験を行い, 10万 lx 以上の照度を実験の対照とした. 照度測定は光電池照度計 SPI-6A 型ならびに SPI-71 型 (東京光学機械社製) を用い, 試験容器の前面の下で行った. 熱的条件を排除するため光照射はすべて 15°C 以下で行った. また, 同一試験は 2 度以上行い再現性を確認した.

2) 高圧水銀灯による CTX の光照射

リコー社製 100W 高圧水銀灯 (UVL-100-HA) を用いて反応を行った. 反応容器に 2. 1) と同じ濃度比で調製した試料液を加え, 光照射し 5,

10, 15, 30分後に1 ml ずつサンプリングし残存率を測定した。

4. 残存率の測定

残存率の測定はいずれの試験も HPLC 法で行った。単純内部標準法で検量線を作成し、配合直後の力価を100%として残存率を小数点以下3桁まで求めた。

5. HPLC 条件

HPLC 装置: WATERS ALC/GPC 609, カラム; μ -Bondasphere C₁₈-5, 3.9 ϕ \times 150mm, カラム温度; 40°C, 測定波長; 254nm, 流速; 1 ml/min, 内部標準物質; アセトアニリド, ただし CXM はオルシノールを用いた。各サンプルの移動相は以下に示す。CTX, CZX; 0.1%酢酸: メタノール (7:3), CMX; 水: メタノール: 酢酸 (50:20:1), CAZ, CPR; 0.1%酢酸: メタノール (78:22), CPZ, CBPZ; 酢酸60.1g とトリエチルアミン101g を水1000ml に混合溶解する。この1.2ml に1 M酢酸2.8ml, アセトニトリル200ml を加え水で1000ml とした溶液, CXM; 酢酸ナトリウム8.2g および酢酸6g を秤量し, 水を加えて1000ml とする。このうち900ml をアセトニトリル100ml と混合した溶液。

6. 主分解物の分取と構造決定

CTX0.5g (力価) を PAL-P 25mg とともに200 ml の蒸留水に溶解し, 高圧水銀灯で30分照射後, 溶媒を減圧留去する。残渣に蒸留水500 μ l を加えて溶解し, その200 μ l を HPLC 分取カラムに注入し, 主分解物の分画 (保持時間35-39分) を採取した。分取は以下の HPLC 条件で行った。カラム; μ -Bondasphere 5 μ C₁₈-100 Å 19 ϕ \times 150 mm, カラム温度; 40°C, 測定波長; 254, 280nm, 移動相; 0.5%酢酸: メタノール (75:25), 流速; 6.5ml/min。

分解物の移動相を減圧留去し, 残渣にエーテルを加え, 結晶化, 洗浄しろ取した (10mg)。得られた結晶は再度 HPLC を測定し, 主分解物の単品であることを確認の上, 核磁気共鳴スペクトル (NMR) と高速原子衝撃質量分析 (FABMS) を

測定した。NMR の測定は日本電子, JEOL EX 400 (400メガサイクル)を用い重水中で行った。CTX の NMR も同条件で測定し分解物と比較した。FABMS の測定は日本電子, SX-102A で行い, マトリックス剤にはグリセリンを用いた。

結 果

1. 各種ビタミン剤との光安定性試験

用いたセフェム剤7種は, 単独では溶解後直射日光下で4時間放置した場合, その残存率は CTX (94.2%), CZX (93.2%), CMX (91.5%), CAZ (100.7%), CPR (100.0%), CPZ (94.4%), CBPZ (87.6%) で, CBPZ を除きいずれも90%以上の残存率を示しほぼ安定であった。HPLC パターンからも特定の分解物のピークは見出せなかった。また, ビタミン剤配合時にも図2, 図3に示す FAD, PAL-P を配合した場合を除きセフェム剤の残存率低下は確認できなかった。しかしながら, FAD 存在下の場合には, 例えば CTX では光照射1時間後で81.2%, 4時間後で54.2%となり, その後残存率の低下傾向は収まった。また, PAL-P 存在下の場合には短時間で残存率は低下し, 30分後で68.9%, 1時間後で62.1%となりその後はほぼ平衡状態に達し4時間後で57.6%であった。

この残存率低下は CTX 以外には CZX, CMX, CAZ, CPR で確認された。CPR の光照射前後の HPLC パターンを図4に示す。FAD, PAL-P 存在下の場合には, 光照射後に新たなピークが出現するが, この HPLC パターンは他の4種類のセフェム剤も同様であった。これに対し, CPZ, CBPZ は FAD, PAL-P 配合時にほぼ安定な結果が得られた。

FAD, PAL-P 配合時に残存率の低下するセフェム剤のうち CTX, CAZ, CPR を選択して臨床使用濃度 (10mg/ml) で直射日光下で光照射した。その結果, 抗生剤単独での光照射では低濃度の場合と同様安定性は高く, 4時間後にも残存率は CTX (98.1%), CAZ (100.0%), CPR (98.0%)

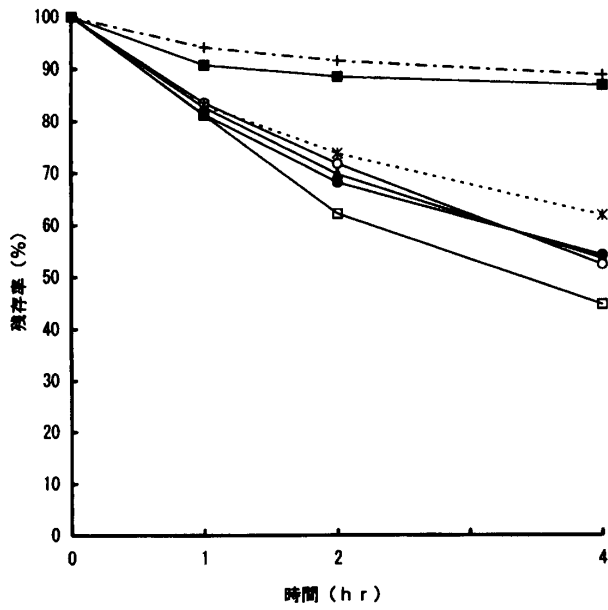


図2. FAD 存在下でのセフェム剤の光安定性
第3世代セフェム剤濃度; 2 mg/ml, 50ml,
FAD; 40 μ g/ml.
—●— CTX, —▲— CZX, —○— CMX,
—□— CAZ, …*… CPR, …■… CPZ,
…+… CBPX

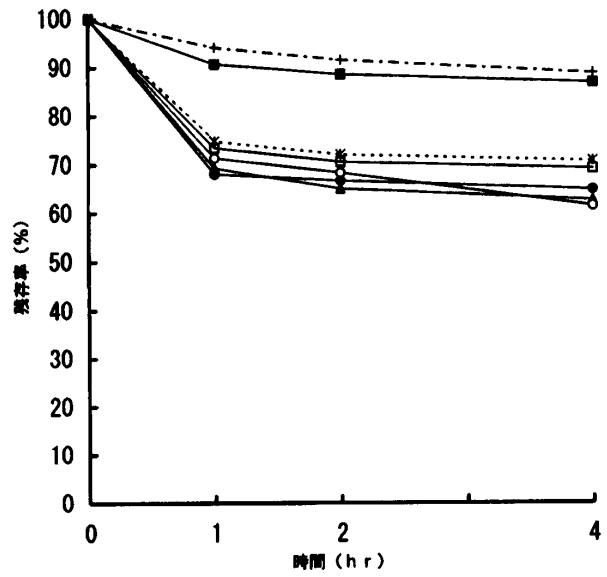


図3. PAL-P 存在下でのセフェム剤の光安定性
第3世代セフェム剤濃度; 2 mg/ml, 50ml,
PAL-P; 50 μ g/ml.
—●— CTX, —▲— CZX, —○— CMX,
—□— CAZ, …*… CPR, …■… CPZ,
…+… CBPX

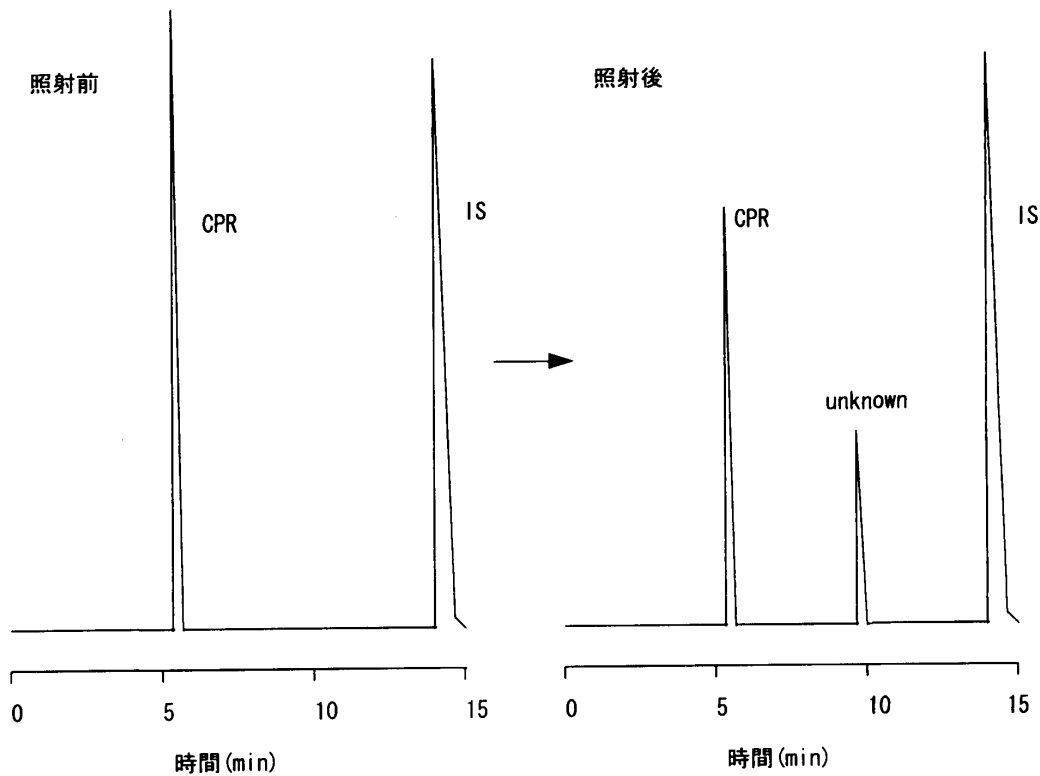


図4. FAD 存在下での CPR の光照射前後の HPLC パターン

であった。PAL-P 配合時には低濃度の場合より10%前後高い残存率が得られ、4時間後で CTX (71.8%), CAZ (76.3%), CPR (81.5%) であり、低下速度も経時的にほぼ一定であった。一方、FAD 配合時には低濃度の場合とは異なり高い光安定性を示した (図5)。また、間接光下 (3000 lx) ではビタミン剤の種類を問わず安定性が高く4時間後の残存率は93.2-98.6%であった。

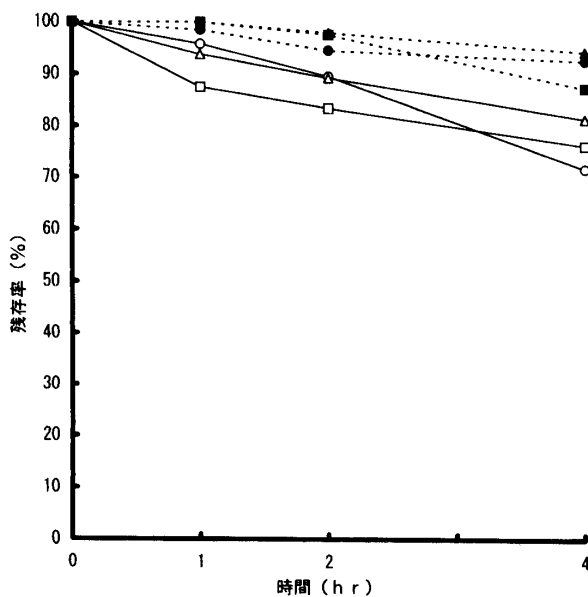


図5. CTX, CAZ, CPR の臨床濃度での FAD, PAL-P との光安定性
第3世代セフェム剤濃度; 10mg/ml, 50ml.
FAD; 200 μ g/ml, PAL-P; 250 μ g/ml.
—○— CTX+PAL-P, —□— CAZ+PAL-P,
—△— CPR+PAL-P, …●… CTX+FAD,
…■… CAZ+FAD, …▲… CPR+FAD

2. CTX を用いた光安定性の検討

1) 光量, 添加薬剤量の影響

a) FAD 存在下での光安定性

CTX (2mg/ml, 50ml) に対し 4 μ g/ml と 40 μ g/ml の FAD 存在下, 試料液を直射日光あるいは間接光下で光照射を行った後の残存率を図6に示す。いずれも経時的に緩やかな残存率の低下が確認されたが, FAD の含有量に対する依存性は認められなかった。一方, CTX (10mg/ml) の場合には直射日光下4時間光照射した後にも残存率は

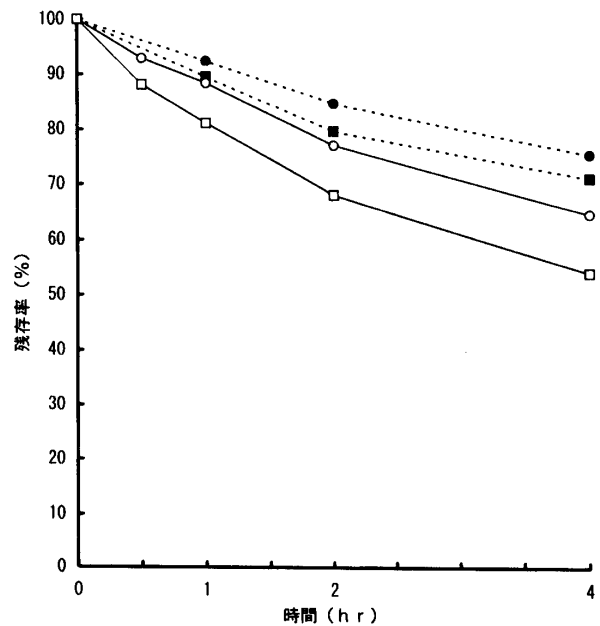


図6. CTX の残存率に対する FAD 容量および光量の影響 (CTX 濃度; 2 mg/ml, 50ml)
…●… 4 μ g/ml-3000lux, …■… 40 μ g/ml-3000lux,
—○— 4 μ g/ml-sun light, —□— 40 μ g/ml-sun light

FAD (20 μ g/ml) 存在下で 87.0%, 200 μ g/ml 存在下で 94.4%であった。

b) PAL-P 存在下での光安定性

PAL-P (50 μ g/ml, 100 μ g/ml) 存在下, CTX (2mg/ml, 50ml)の直射日光下での安定性を試験した。FAD 存在下とは異なり短時間での急激な残存率の低下と、若干の PAL-P 含有量への依存傾向が見られた (図7)。直射日光下, PAL-P (100 μ g/ml) 添加の場合には15分ですでに78.0%, 30分で68.9%, 1時間で62.1%となるがその後低下傾向は鈍化し、4時間後にも57.6%の残存率を示した。間接光照射の場合には FAD と同様で、4時間後 (12000 lx \cdot hr) にいずれの濃度でも70%以上の残存率であった。CTX (10mg/ml) の場合も2mg/ml と同様な依存傾向が見られるが残存率の低下速度はほぼ一定であった。

2) PAL-P 類似化合物との光安定性

PAL-P 以外のビタミン B₆である塩酸ピリドキシン, リン酸ピリドキサミン(ビーゼット注)を存在させた場合には, CTX は単独での光照射と

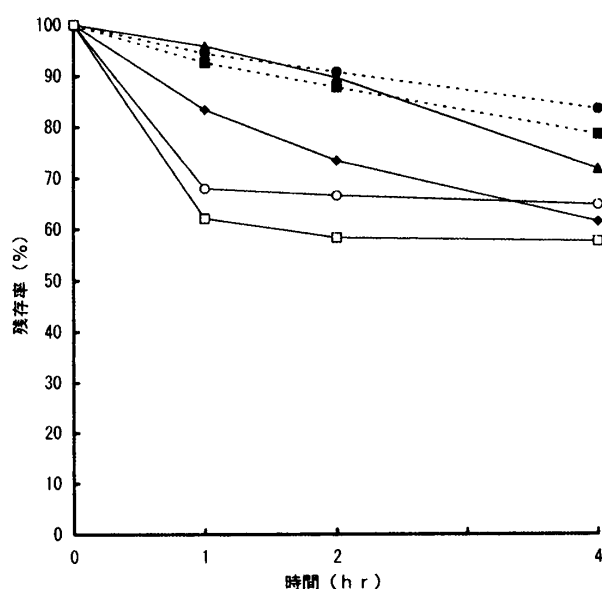


図7. CTX の残存率に対する PAL-P 容量, 光量および CTX 濃度の影響

CTX 濃度; -▲-, -◆- 10mg/ml, 50ml, ...●..., ...■..., -○-, -□- 2mg/ml, 50ml, -▲- 250µg/ml-sun light, -◆- 500 µg/ml-sun light, ...●... 50µg/ml-3000lux, ...■... 100µg/ml-3000lux, -○- 50µg/ml-sun light, -□- 100µg/ml-sun light.

比較すればわずかに劣るものの、4時間後の残存率は各々91.0%と90.0%であった。今回の残存率低下に關与するビタミン B₆ は PAL-P のみであった。

3) FAD 類似化合物との光安定性

FAD はイソアロキサジン環を基本骨格としているので、最も基本骨格に近いポフラビンと共に CTX を直射日光下で光照射したところ、FAD の場合と同様な HPLC パターンの残存率低下が確認され、1, 2, 4 時間後の残存率はそれぞれ 81.2, 70.5, 54.8%であった。

4) 高圧水銀灯による光照射

a) FAD, PAL-P との光照射

CTX は単独で高圧水銀灯により光照射した場合には30分後にも残存率は98.2%であるが、PAL-P が存在した場合には5分で 81.5%, 15分 で 68.5%, 30分では 57.1%に残存率は低下した。一方、FADとの光照射では30分後にも残存率は95.0%と安定な結果が得られた。

b) ベンゾフェノン存在下での光照射

CTX を3重項増感剤ベンゾフェノン⁸⁾と共に高圧水銀灯で短時間光照射すれば、直射日光と FAD または PAL-P とによって引き起こされる残存率低下と同様の HPLC パターンが確認された。この際、残存率の低下は30分で46.8%に至るがさらに長時間光照射を行った場合も、ベンゾフェノンを追加して光照射した場合も残存率は低下しなかった。

3. 構造類似化合物 CXM の光安定性

今回用いた残存率低下を起こす第3世代セフェム剤の7位オキシミノ鎖にはいずれもアミノチアゾール基が存在する。この基の代わりにフラン環を有する第2世代セフェム剤の CXM を FAD または PAL-P と共に直射日光で光照射すれば、他のオキシミノ基を有するセフェム剤と同様の大きな残存率低下と HPLC パターンを示した(図8)。しかし、CXM は第3世代セフェム剤とは異なり単独で光照射した場合にも徐々に残存率が低下し1時間後に95.1%, 4時間後には79.7%となった。この際の HPLC パターンも FAD 等存在下での光照射と同様であった。

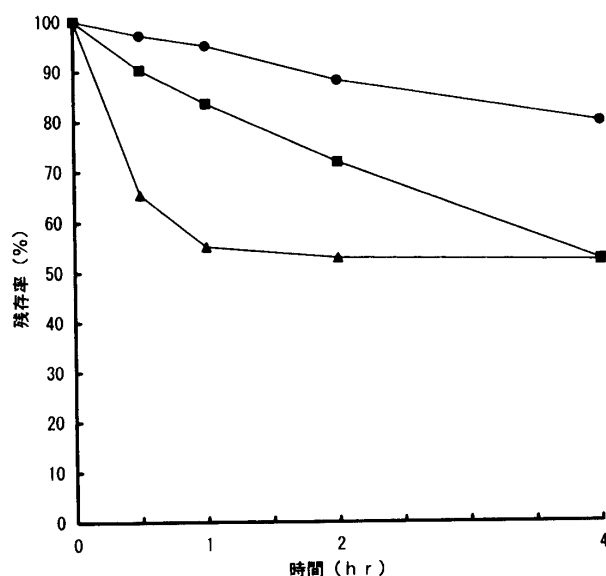


図8. CXM の単独および FAD, PAL-P 存在下での光安定性 (CXM 濃度; 2 mg/ml, 50ml)
-●- CXM, -■- CXM+FAD; 40µg/ml, -▲- CXM+PAL-P; 100µg/ml

4. 主分解物の構造決定

CTX と主分解物の NMR スペクトルを比較するとチアゾール環のプロトンとオキシイミノ基の OCH₃プロトンに起因するシグナル以外はほとんど同じ化学シフトを示している (図9)。また, FABMS の測定結果 ($M^{++}+1=456$) より Na 塩ではなく4位が-COOH の分子量で確認された ($C_{16}H_{17}N_5O_7S_2=455$)。したがって分解物は CTX (シン型) のオキシム部位の立体が変化したものであり, アンチ型へ異性化したものと考えられる。チアゾール環プロトンが0.68ppm も大きく低磁場シフト ($\delta 6.90 \rightarrow \delta 7.58$) したのはアンチ型に変化した OCH₃基の立体障害のため環プロトンがカルボニル基へ固定され, カルボニル基の非遮蔽効果 (アニソトロピー効果) によって生

じたものである。また, OCH₃プロトンも低磁場へシフト ($\delta 3.87 \rightarrow \delta 4.05$) したのはアンチに変化することによりチアゾール環に接近したためチアゾール環の環電流による非遮蔽効果を受けたことで説明され, これらのことは分解物がアンチ異性体であることを強く支持している。

考 察

今回, 著者らは CTX が FAD または PAL-P の存在下, アンチ CTX に容易に光異性化する事実を初めて見出した。CTX 以外の残存率が低下するセフェム剤も図10に示す異性化が示唆される。シン異性体はオキシイミノ基の立体障害のためβ-ラクタマーゼに体する抵抗性が強く主分解物のアンチ異性体の4-130倍の抗菌活性を有す

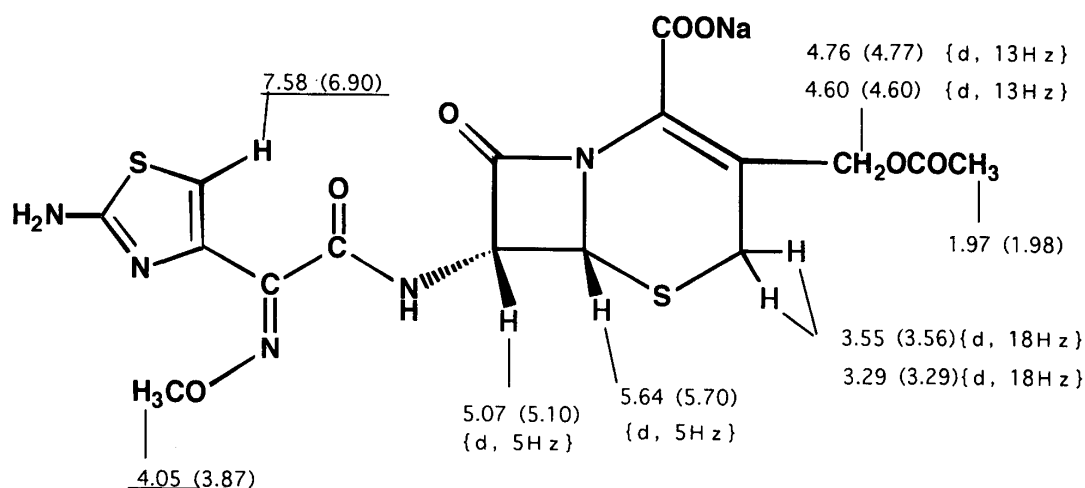


図9. アンチ CTX の化学構造と NMR の化学シフト
(カッコ内は CTX の化学シフト, 単位; ppm, d=doublet)

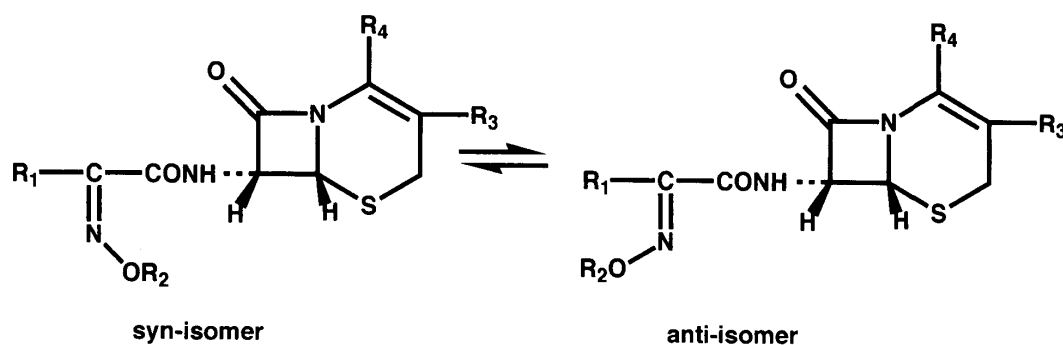


図10. 7位オキシイミノ基を有するセフェム剤のアンチ-シン異性化

る⁹⁾。

7位オキシイミノ基がシン型の第3世代セフェム剤は、単独では長時間の直射日光照射でもアンチ異性体に変化しない。FDA, PAL-P, 三重項増感剤の存在によってのみ異性化し、アンチ型との間で平衡が生じている。容量依存性試験でも依存傾向は小さく、実際のセフェム剤 (2 mg/ml, 10 mg/ml) とのモル比はいずれも PAL-P (50 µg/ml, 250 µg/ml) 配合の場合20分の1以下, FAD (40 µg/ml, 200 µg/ml) 配合の場合では80分の1以下での微量で光分解が進行している。

オレフィン類の三重項増感剤による光異性化や⁸⁾, FAD 関連化合物および PAL-P の光増感作用による光酸化反応などの検討が行われているが^{10,11)}, 著者などの光分解の結果も FAD, PAL-P による光増感効果によるものと考えられる。

セフェム剤の光分解に関与する化合物のうち、ビタミンB₂群では基本骨格を有するリボフラビンによっても分解が進行するが、ビタミンB₆群では PAL-P に限定された。この詳細についてはさらに検討が必要と思われる。高压水銀灯下での CTX は FAD が共存した場合にも安定である。この理由は、配合した FAD の励起波長の特徴が可視領域にあるのに対し、高压水銀灯は波長436 nm 以下の紫外部のスペクトル線が使用されているため、FAD のエネルギー励起状態が起こらないためと考えられる¹²⁾。

セフェム剤の臨床使用濃度 (10 mg/ml) では PAL-P 配合時は若干残存率の低下が抑制される程度であったが、FAD 配合時には低濃度の場合とは異なり高い安定性が得られた。容量変更試験で FAD が低いほど残存率の低下が大きいことから、FAD 自身の強い黄橙色により光を遮断し、さらに抗生物質濃度が高いために光化学反応が抑制されて安定性が上昇したものと推測される。一方、PAL-P 配合時には高濃度抗生物質のため急激な異性化が進行せず、反応速度が低下したものと考えられる。

臨床現場では、セフェム剤は他剤との配合を避

ける使用法が定着しつつある。今回の事例では、臨床濃度ではいずれの配合剤でも直射日光を避けて使用すれば、ほぼ問題はないと考えられる。しかし、低濃度では3000 lx においても90%の残存率を保っていられるのは1時間までであるので、原則として配合は避けるべきである。

また、CXM は溶液状態では単独でも強い光による残存率低下をきたすが、これは他のセフェム剤の置換基であるアミノチアゾール環と比較してフラン環の立体障害が小さいためにアンチ異性体の安定性が高く、低エネルギーで異性化が進行するためと考えられる。このことからオキシイミノ基を有する新たなセフェム剤を使用する場合には光安定性を十分検討することが必要である。

引用文献

- 1) B. Viranova, F. Munoz, J. Donoso, J. Frau and F.G. Blanco, *J. Pharm. Sci.*, 83, 322-327 (1994).
- 2) 幸保文治, “輸液中における注射剤の配合変化”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1981.
- 3) 幸保文治, “輸液中における注射剤の配合変化 II”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1984.
- 4) 幸保文治, “輸液中における注射剤の配合変化 III”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1987.
- 5) 幸保文治, “輸液中における注射剤の配合変化 IV”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1990.
- 6) A. L. Demain, *Nature*, 210, 426-427 (1966).
- 7) Y. Maki and M. Sako, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5091-5096 (1977).
- 8) 徳丸克己, “有機光化学反応論”, 東京化学同人, 東京, 1973, pp.107-149.
- 9) 高橋隆男, 高杉寿, 馬杉峻, 千葉敏行, 河村弘務, 高野忠義, 中野浩, 日化誌, 785-804 (1981).
- 10) F. E. Podesta, A. A. Iglesias and C. S. Andres, *Arch. Biochem. Biophys.*, 246, 546-553 (1986).
- 11) M. Roncel, M. Hervas, J. A. Navarro, M. A. De la Rosa and G. Tollin, *Eur. J. Biochem.*, 191, 531-536 (1990).
- 12) 村山精一編, “光源の特性と使い方”, 学会出版センター, 東京, 1985, pp.65-66.