

別紙 1

研究報告書表紙レイアウト

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

国際協調を指向した薬剤性光線過敏症リスク評価方法開発の新展開

平成 2 5 年度 総括研究報告書

研究代表者 尾上 誠良

平成 2 6 (2 0 1 4) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告

国際協調を指向した薬剤性光線過敏症リスク評価方法開発の新展開

----- 1

尾上 誠良

(添付資料) ICH S10 guideline (step 4 document)

II . 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 29

III . 研究成果の刊行物・別刷

----- 30

総括研究報告書

国際協調を指向した薬剤性光線過敏症リスク評価方法開発の新展開

研究代表者 尾上 誠良 静岡県立大学 薬学部 教授

研究要旨

薬剤投与後に露光によって惹起される薬剤性光線過敏症は近年注目を集める副作用の一つであり、本副作用リスク回避のために効果的な予測方法の開発が国内外で急務の課題となっている。本研究では 光化学的試験方法である ROS アッセイに注目し、本試験法の多施設バリデーションスタディを行い、ROS アッセイを応用した新規評価系構築を試みた。

研究代表者

尾上 誠良（静岡県立大学 薬学部 教授）

A．研究目的

薬剤性光線過敏症はその投与方法にかかわらず薬剤摂取後、露光により引き起こされる副作用である。創薬段階における本副作用リスクの回避が強く望まれており、これまでに多くの *in vitro* ならびに *in vivo* 評価方法が開発されている。本研究の目的は薬剤性光線過敏症リスク評価のため簡便かつ信頼性の高い評価系を提示することであり、国際協調を最終的に達成することで国際的なニーズに答えようとするものである。*In vitro* 評価法として UV 吸収測定が広く実施されているが、より実質的な光化学的反応性を評価するために我々は reactive oxygen species (ROS) assay を開発した。本試験法は被験物質を照射する際に発生する ROS 量をモニタリングすることを特徴とする光化学反応性評価法であり、

種々のモデル化合物を用いた検討において薬剤性光線過敏症リスクを予測出来る可能性を示唆した。過去に ROS assay の有用性を検証するための多施設バリデーションスタディを行い、その transferability ならびに信頼性を精査することが出来た。今回、バリデーションスタディレポートを作成し、第三者評価を受けた。また、被験物質の体内動態情報と ROS アッセイデータを効率よく組み合わせることで光毒性リスクを予測する新しい試みを検討することとした。

B．研究方法

B-1) ROS assay

日本動物実験代替法検証センター (JaCVAM)主催のバリデーション運営委員会 (VMT) の下、ROS assay プロトコルを確立した。VMT 主導で化合物選択を実施し、最終的に 2 種の標準物質 (quinine, sulisobenzone)、23 種の光毒性陽性化合物 (acridine, acridine HCl, amiodarone HCl, chlorpromazine HCl, doxycycline HCl,

fenofibrate, furosemide, ketoprofen, 6-methylcoumarine, 8-methoxy psoralen, nalidixic acid, nalidixic acid Na, norfloxacin, ofloxacin, piroxicam, promethazine HCl, rosiglitazone, tetracycline, anthracene, avobenzene, bithionol, hexachlorophene, rose bengal) ならびに 19 種の光毒性陰性化合物 (aspirin, benzocaine, erythromycin, phenytoin, penicillin G, bumetizole, camphor sulfonic acid, chlorhexidine, cinnamic acid, drometizole, histidine, methylbenzylidene camphor, octrizole, octyl methacrylate, octyl methoxycinnamate, octyl salicylate, PABA, SDS, UV-571) を選定した。バリデーションスタディには Atlas 社の Suntest CPS あるいは Seric 社の SXL-2500 を有する製薬協加盟企業が参加し, GLP の精神にのっとり各種検討を実施した。ROS assay プロトコールに従い, コード化された 42 種類の被験物質 (200 μ M) を含む反応液を 96 ウェルプレートに分注して Atlas Suntest CPS series による 1 時間の擬似太陽光照射後 (ca. 2.0 mW/cm²), ROS (Singlet oxygen と Superoxide) の産生量をそれぞれ測定した。実験は 3 回繰り返し, 各化合物の光毒性リスクを評価した。また, ICH topic S10 に継続して情報を発信し, ICH S10 guideline に ROS アッセイを提案した,

B-2) 新規評価系構築

ROS アッセイデータと薬物動態情報を組み合わせることで創薬初期段階において有用な高効率光安全性評価系の構築を試みた。モデル薬物である 8 種の phenothiazines (PTZs; Mequitazine (MQ), promethazine HCl (PM), chlorpromazine HCl (CP), Perphenazine (PP), fluphenazine 2HCl

(FP), and thiolidazine HCl (TD), Trifluoperazine 2HCl (TF), prochlorperazine dimaleate (PC)) に対し, UV や ROS アッセイ等の光化学的特性評価と cassette-dosing 法を用いた薬物動態試験を実施し, 得られた結果を組み合わせ考察し各 PTZs の光毒性リスクについて順位づけした。予測した光毒性リスクと, ラットを用いた in vivo 光毒性試験の結果と比較検証した。

(倫理面への配慮)

本研究において動物実験は発生しない。

C . 研究結果

C-1) ROS assay

JaCVAM多施設バリデーショ研究は, AtlasまたはSeric社製の擬似太陽光照射装置を用いて 7 施設により実施された。最初に, 陰性及び陽性対照物質を用いて各施設における照射条件を決定した後, 全 42 種類のコード化された被験物質について評価した。その結果, ROSアッセイは, 施設内の日内差/日間差及び施設間差が小さく, 汎用性に優れている試験法であることが示された。また, ROSアッセイによる光毒性物質の陽性検出率は, 難溶性のため評価できなかった被験物質を除くと100%であった。すなわち偽陰性結果がないことから, ROS アッセイは, 光毒性ポテンシャルの評価に有用であると結論された。JaCVAM の支援によってバリデーションレポートの peer review をグローバルエキスパートから受けた。Review panel から一部判断基準に関する改訂提案を受けたものの, ROS アッセイの陰性予測精度と頑健性については好意的に受け止められた。本バリデーション結果に基づき, ICH (日米EU医薬品規制調和国際会

議)の光安全性評価ガイドライン(Step 4文書, 2013年11月)において, ROSアッセイは, 全身及び皮膚適用薬における光毒性評価の要否判断に利用可能な試験法の一つとして採択された(添付資料: ICH S10 guideline, step 4)。

C-2) 新規評価系構築

光吸収によって励起状態となった光毒性化合物は, 光化学反応を起こすことで, 光毒性を惹起すると考えられており, すなわち, 光反応性は光毒性リスクの直接的な指標となる PTZs のさらなる光化学的反応性について精査すべく, ROS assay を実施した。光毒性陽性化合物である quinine を陽性対照とし, 光毒性陰性化合物である erythromycin を陰性対照に用いた。以前の報告と同様に, 擬似太陽光照射下において quinine からの高い singlet oxygen および superoxide anion の産生を認めたが, 一方で erythromycin からは両者の産生を認めなかった。すべての PTZs において type II 光化学反応を介した強い singlet oxygen の産生を認めた。Superoxide anion の産生は TD, FP, および PP においてわずかに認められた。特に, fluorinated PTZs において強力な ROS 産生を認め, ROS 産生能を順位づけると以下のようなになった: FP > TF > TD > MQ > PM > CP > PC > PP。また, すべての PTZs における ROS データは, 以前の研究において定義された ROS assay の criteria [singlet oxygen ($\Delta A_{440 \text{ nm}} \times 10^3$): 25; superoxide anion ($\Delta A_{560 \text{ nm}} \times 10^3$): 20] を上回り, PTZs は高い光化学的反応性を有することが明らかとなった。従って, ROS data および MEC 値に基づき,

PTZs は光化学的反応性が高く, 露光部位に分布した場合には光毒性が懸念されるであろう。

光毒性反応は露光組織である皮膚および眼に現れることから, PTZs の露光組織への分布は光安全性評価を行う上で考慮すべき重要な点であろう。本研究では創薬初期スクリーニング系に適用することを考慮し, スループット向上と動物資源の削減を可能とする cassette-dosing PK analyses を用いた。まず, 8 種の PTZs をラットに経口投与 (5 mg/kg each, p.o.) し, 血中薬物濃度推移をモニタリングし, 各種 PK パラメータを算出した。共投与されたほとんどの PTZs の血漿中濃度はゆるやかに上昇し, T_{max} は 3–4.5 h であった。一方で, MQ の見かけの吸収は極めて遅く, T_{max} は 17 h であった。PTZs の全身曝露は薬物によって大きく異なり, C_{max} は約 10–120 ng/mL であり, C_{max} によって各 PTZs の全身曝露を以下のように順位付けした: FP > TF > TD > MQ > PP > PC > PM > CP。また, PTZs は血漿中から緩やかに消失し, 消失速度定数は約 0.03–0.39 h⁻¹ であった。それゆえに, PTZs は長期投与によって露光組織に蓄積する可能性があり, 光毒性リスクの増大につながると考える。多くの PTZs が投与後約 4.5 h において C_{max} に達したため, 4.5 h における露光組織(皮膚及び目)への PTZs の分布を調べた。ほとんどの PTZs は露光組織, 特に主要な光毒性発現部位である皮膚, に分布した。FP は皮膚 (637 ng/g tissue) および眼 (548 ng/g tissue) に多く移行しており, それぞれの K_p 値は 5.6 mL/g tissue, 4.8 mL/g tissue であった。この結果は FP の高い全身曝露量 (C_{max} : 120

ng/mL) と良好に対応している。興味深いことに、PP の皮膚中濃度は FP の皮膚中濃度を上回り、PP の K_p 値は FP よりも約 4 倍高値であった。全ての PTZs が高い全身曝露を示したにもかかわらず、TD の皮膚内濃度および眼内濃度はそれぞれ 72 ng/g tissue, 40 ng/g tissue と全 PTZs 中で最も低値を示した。対照的に、PM は全身曝露が低いにもかかわらず、PM の皮膚内および眼内濃度はそれぞれ 336 ng/g tissue, 162 ng/g tissue と比較的高値を示した。この結果は恐らく塩基性薬物の皮膚移行が脂溶性の高さに支配されていることに起因し、PM の高い $\log P$ によって説明できると考える。よって、皮膚および眼内薬物濃度の高さは以下のような順序となった: PP FP > PM > MQ PC TF > CP TD。露光部位への移行量に基づいて考えると、PP と FP は露光部位に分布し、光吸収により反応すれば他の PTZs よりもより強く光毒性を惹起する可能性があると考えられる。一方で、TD および CP は皮膚および

眼への移行量が比較的少なく、他の PTZs よりも光毒性リスクは低いであろう。

In vivo における PTZs の光安全性について精査すべく、ラットに各 PTZs と positive/negative controls (100 mg/kg) を経口投与後、UV を照射し、UV 照射前後の皮膚色調変化を指標として、皮膚光毒性反応を評価した。マウスに 80 mg/kg の CP を投与し、UVA を照射すると顕著な光毒性反応を示したという過去の報告に基づき、PTZs における光毒性試験を計画・実行した。陽性対照である quinine を投与し、UV を照射しなかったラットにおける皮膚表面の色調は vehicle 投与、非照射群と比較し、有意な差は認めなかった (data not shown)。一方で、UV 照射、quinine 投与群では主に b^* の値が上昇したことにより erythromycin 投与、UV 照射群と比較し ΔE 値が 3.7 ± 2.1 上昇した。Quinine と同様に全 PTZs において UV 照射群では非照射群と比較し顕著に高い ΔE 値を認めた (data not shown)。特に、FP 投与後の UV 照射により L^* (ΔL^* :

表 1 Decision matrix for photosafety evaluation

	Non-halogenated group			Fluorinated group		Chlorinated group			
	MQ	PM	TD	FP	TF	CP	PP	PC	
<i>Photochemical properties</i>									
UV absorption λ_{\max}/ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	302 nm/4,350	299 nm/3,700	312 nm/4,250	308 nm/3,550	307 nm/3,350	306 nm/3,850	308 nm/4,050	309 nm/4,050	
	[5] ^a	[4]	[5]	[4]	[4]	[4]	[5]	[5]	
ROS assay ^b									
1O_2 ($\Delta A_{440} \times 10^3$)	245	226	323	586	630	197	156	224	
O_2^- ($\Delta A_{560} \times 10^3$)	0	0	11	18	3	1	25	0	
	[2]	[2]	[2]	[4]	[5]	[2]	[1]	[2]	
<i>Distribution to UV-exposed tissues</i>									
Skin (ng/g tissue) ^c	211.4 (4.2) ^d	336.3 (41.5)	72.3 (1.2)	636.5 (5.6)	173.3 (2.5)	87.5 (8.1)	1,109.3 (21.9)	199.7 (4.3)	
Eyes (ng/g tissue) ^c	135.1 (2.7)	162.0 (20.0)	39.8 (0.7)	547.5 (4.8)	114.8 (1.7)	43.1 (4.0)	865.9 (17.1)	152.9 (3.3)	
	[1]	[2]	[1]	[4]	[1]	[1]	[5]	[2]	
Total score	8	8	8	12	10	7	11	9	

^a, Risk scores in parentheses. ^b, ROS data for PTZs at a concentration of 200 μM . ^c, tissue concentration of PTZs at 4.5 h after oral cassette-dosing. ^d, K_p values (mL/g tissue) in parentheses. White cells, risk score 0–1; gray cells, 2–3; and black cells, 4–5.

11.4±0.7) 値および b^* (Δb^* : 3.4±0.7) 値の上昇と a^* (Δa^* : -8.2±0.9) 値の減少による皮膚表面の色調の顕著な変化が惹起され、FP による著しく強い光毒性反応を示唆した。TF および PC においても ΔE 値の顕著な変化を認め、quinine と比較して有意に強い皮膚光毒性反応が明らかとなった ($P < 0.05$)。対照的に non-halogenated PTZs を投与し、UV を照射したラットにおける ΔE 値は他の PTZs を投与して UV を照射した場合と比較して低い値となり、すなわち non-halogenated PTZs は PTZs の中でも比較的光毒性が弱いことを示唆した。

D. 考察

D-1) ROS assay

Atlas Suntest series ならびに Seric SXL-2500V2 を用いた ROS assay の多施設バリデーションスタディの結果、ROS assay の高い transferability と predictive capacity を確認できた。同評価系を広く運用していくためには、推奨プロトコルの積極的な公表と講習会による訓練などが必要になるものと考えられる。

D-2) 新規評価系構築

光化学的反応性および皮膚、眼への移行量を合わせて decision matrix を構築し、PTZs の光毒性リスクを推測した (表 1)。decision matrix は多数の実験結果から系統的に分析し、判断するために用いられる定性的指標および定量的数値のデータを集約した模式的なデータ表である。Matrix decision による PTZs の光毒性リスク判定においては、光化学的反応性および PK の両データにおいて高いスコアとなった化合物は、その光毒性リスクが高いことを表し、

どちらか一方、あるいは両方のスコアが低い値となった化合物は中程度または低い光毒性リスクを有することを表す。光化学的特性評価に基づくスコアリングにおいては、UV 吸収スペクトルおよび ROS データを用いた。UV 吸収スペクトルからは、化合物の光励起性についての情報が得られ、ROS データからは化合物の光化学的反応性がわかる。化合物の光励起およびそれに続く光化学反応は、光毒性メカニズム初期において起こりうる現象であり、光励起性および光反応性はそれぞれ、光毒性リスクの指標となる。従って、UV 吸収スペクトルと ROS データの両者を光化学的特性評価における指標として用いた。UV 吸収スペクトルにおいては極大吸収波長における MEC 値 $1,000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 以上の化合物は光毒性を有する可能性が高いことが報告されており、本研究においても MEC 値に基づきスコアリングを行った。PK データにおいては皮膚および眼への移行量を decision matrix におけるスコアリングに用いた。ICH S10 draft guideline にも記載されているように、光反応性を有する薬物で、なおかつ露光部位である皮膚や眼に多く曝露される、または皮膚などに滞留しやすく長時間に渡って曝露される薬物は、曝露量が少なく、曝露時間も短いものと比較し、光毒性を引き起こしやすい。一方で、薬物に光反応性がなければ、たとえそれが露光部位に長時間、多量に曝露されたとしても光毒性を起こす可能性は低くなる。従って、光励起性/光反応性と同様に皮膚/眼移行性は、光毒性の発現を左右する重要な要因であり、両者のデータを組み合わせて光安全性評価に用いることで、信頼性のある光安

全性評価を実施できる．そこで MEC 値，ROS データ および皮膚/眼移行量のそれぞれにおいて，光毒性リスクを 5 段階でスコアリングし，そのトータルスコアを算出して光毒性リスク評価に用いた．UV/ROS データおよび皮膚/眼組織濃度の全てにおいてリスクスコアが 4 と高い値を示した FP は最も高い光毒性リスクを有すると推測できる．また，高い光反応性を示した TF (total score: 10) および皮膚/眼への極めて高い曝露を示した PP (total score: 11) もまた，高い光毒性リスクを有すると推察できる．Total score が 8-9 となった PC, MQ, PM, および TD は光反応性および皮膚/眼への曝露量が中程度から低いレベルとなり，光毒性リスクがそれほど高くないと推察できる．CP は光反応性が高いものの (リスクスコア: 6) 極めて皮膚/眼への曝露量が低く (リスクスコア: 1)，その光毒性リスクは比較的低いと推測できる (total score: 7)．これらのスコアリングに基づき PTZs の光毒性リスクの高さを順位づけした: FP > PP > TF > PC > MQ PM TD > CP．ラット *in vivo* 光毒性試験の結果から，PTZs のラットに対する光毒性の強さにはその化学構造と関連性があることが明らかとなった: fluorinated PTZs > chlorinated PTZs > non-halogenated PTZs．本知見は，decision matrix から推測した光毒性リスクと比較的良好に対応し，本研究における光安全性評価系の良好な予測能力を示唆した．一方で，CP において，予測した光毒性リスクと光毒性試験の結果との大きな乖離を認め，すなわち，本評価系では CP の光毒性リスク予測できないことを示唆した．CP の強力な光毒性については実験的および

臨床的に明らかにされており，実際に本研究における *in vivo* 光毒性試験においても強力に光毒性を惹起している．経口的に摂取された CP は比較的速やかに，cytochrome P450 (CYP) 1A2 および CYP 3A4 による *N*-demethylation や CYP 2D6 による 7-hydroxylation を受け，desmethylchlorpromazine などに代謝されることが明らかとなっている．Desmethylchlorpromazine および didesmethylchlorpromazine は CP よりも光毒性が強いことが分かっている．従って，これらの報告から，生体内における光毒性代謝物の産生が CP の光毒性リスク予測において過誤を生じた一因であると推察する．しかしながら，皮膚における CP とこれら代謝物の比率は明らかではなく，さらなる精査を必要とする点であるだろう．また，他の可能性として，CP の臨床における投与量が他の薬物と比較して多いことから，高用量の CP においてのみ光毒性が発現する可能性や，生体内における CP の光化学反応によって，強い光毒性を有する生成物が生じた可能性もあるだろう．本評価系が親薬物のみに着目した評価系であるが故に，予測精度の低下を招いたものと考え，信頼性の高い光安全性評価を実施するために主要代謝物の光化学的および薬物動態学的特性を考慮した評価系を構築していく必要があると考える．

E．結論

光安全性の高い医薬品を生み出すために，医薬品開発における光安全性評価への関心は高まっていくだろう．本研究においては ROS assay を中心とした光化学的特性評価

ツールを提示し，さらに本手法と cassette-dosing 法を用いた皮膚，眼への移行性評価の組み合わせにより PTZs の in vivo 光安全性を，一部の例外はあるものの，効率的かつ良好に予測できた．近年では規制当局から基礎研究などに対し，3Rs (refinement, reduction, replacement) への貢献を求める動きが強まっており，本研究において新規に構築した光安全性評価系は，reduction と replacement の面からこの要求に応えることが可能であろう．本評価系の他の化合物群に対する適用可能性の検証など，課題はあるものの，本研究において提案した decision matrix approach は信頼性のある光安全性評価，ならびに新薬の創出における補助となるものと期待する．

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshiki Seto, Masashi Kato, Shizuo Yamada, Satomi Onoue [Development of micellar reactive oxygen species assay for photosafety evaluation of poorly water-soluble chemicals] *Toxicology in Vitro*, **27(6)**: 1838–46 (2013)
- 2) Satomi Onoue, Gen Suzuki, Masashi Kato, Morihiko Hirota, Hayato Nishida, Masato Kitagaki, Hirokazu Kouzuki, Shizuo Yamada [Non-animal photosafety assessment approaches for cosmetics based on the photochemical and photobiochemical properties] *Toxicology in Vitro*, **27(8)**: 2316–24 (2013)

- 3) Satomi Onoue, Shizuo Yamada [Pirfenidone in respirable powder form for the treatment of pulmonary fibrosis: a safer alternative to the current oral delivery system?] *Therapeutic Delivery*, **4(8)**: 887–9 (2013)
- 4) Satomi Onoue, Masashi Kato, Shizuo Yamada [Development of an albuminous reactive oxygen species assay for photosafety evaluation under experimental biomimetic conditions] *Journal of Applied Toxicology*, **34(2)**: 158–65 (2014)
- 5) Satomi Onoue, Kazuhiro Hosoi, Tsuguto Toda, Hironori Takagi, Naoto Osaki, Yasuhiro Matsumoto, Satoru Kawakami, Shinobu Wakuri, Yumiko Iwase, Toshinobu Yamamoto, Kazuichi Nakamura, Yasuo Ohno, and Hajime Kojima [Intra-/inter-laboratory validation study on reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation using two different solar simulators] *Toxicology in Vitro*, **28**: 515–23 (2014)
- 6) Satomi Onoue, Masashi Kato, Ryo Inoue, Yoshiki Seto, Shizuo Yamada [Photosafety screening of phenothiazine derivatives with combined use of photochemical and cassette-dosing pharmacokinetic data] *Toxicological Sciences*, **137(2)**: 469-77 (2014)

2. 学会発表

- 1) Masashi Kato, Gen Suzuki, Hiroto Ohtake, Satomi Onoue, and Shizuo Yamada: Development of the comprehensive

- | | |
|---|--|
| <p>photosafety assessment strategy for a drug candidate and its major metabolites. 28th JSSX Annual Meeting (Tokyo), Oct 9-11, 2013</p> <p>2) Gen Suzuki, Yoshiki Seto, Yosuke Aoki, Ryo Inoue, Yoshiki Kojo, Masashi Kato, Satomi Onoue and Shizuo Yamada: Novel respirable powder formulation of pirfenidone reduces phototoxic risk. 28th JSSX Annual Meeting (Tokyo), Oct 9-11, 2013</p> <p>3) 鈴木 源, 加藤尚視, 廣田衛彦, 西田勇人, 北垣雅人, 上月裕一, 尾上誠良, 山田静雄: ROS assay を中心とした香粧品原料の in vitro 光安全性評価. 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会 (京都) 要旨集, p. 132, 2013年12月19-21日</p> <p>4) 大竹啓斗, 加藤尚視, 尾上誠良, 山田静雄: 光毒性リスク評価のための fluorescent reactive oxygen species assay (fROS assay) 開発. 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会 (京都) 要旨集, p. 134, 2013年12月19-21日</p> <p>5) 加藤尚視, 大竹啓斗, 尾上 誠良, 山田静雄: Enzymatic reactive oxygen species assay (eROS assay) の開発: 代謝物の光毒性予測を目指して. 日本動物実験代替法学会 第 26 回大会 (京都) 要旨集, p. 135, 2013年12月19-21日</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshiki Seto, Masashi Kato, Shizuo Yamada, <u>Satomi Onoue</u>	Development of micellar reactive oxygen species assay for photosafety evaluation of poorly water-soluble chemicals	<i>Toxicology in Vitro</i>	27(6)	1838-1846	2013
<u>Satomi Onoue</u> , Gen Suzuki, Masashi Kato, Morihiko Hirota, Hayato Nishida, Masato Kitagaki, Hirokazu Kouzuki, Shizuo Yamada	Non-animal photosafety assessment approaches for cosmetics based on the photochemical and photobiochemical properties	<i>Toxicology in Vitro</i>	27(8)	2316-2324	2013
<u>Satomi Onoue</u> , Shizuo Yamada	Pirfenidone in respirable powder form for the treatment of pulmonary fibrosis: a safer alternative to the current oral delivery system?	<i>Therapeutic Delivery</i>	4(8)	887-889	2013
<u>Satomi Onoue</u> , Masashi Kato, Shizuo Yamada	Development of an albuminous reactive oxygen species assay for photosafety evaluation under experimental biomimetic conditions	<i>Journal of Applied Toxicology</i>	34(2)	158-165	2014
<u>Satomi Onoue</u> , Kazuhiro Hosoi, Tetsuhiro Toda, Hiroaki Takagi, Naoto Osaki, Yasuhiro Matsumoto, Satoru Kawakami, Shinobu Wakuri, Yumiko Iwase, Toshinobu Yamamoto, Kazuichi Nakamura, Yasuo Ohno, and Hajime Kojima	Intra-/inter-laboratory validation study on reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation using two different solar simulators	<i>Toxicology in Vitro</i>	28	515-523	2014
<u>Satomi Onoue</u> , Masashi Kato, Ryo Inoue, Yoshiki Seto, Shizuo Yamada	Photosafety screening of phenothiazine derivatives with combined use of photochemical and cassette-dosing pharmacokinetic data	<i>Toxicological Sciences</i>	137(2)	469-477	2014