
総 説

Carboxylesterase と化学物質の経皮吸収

畑 中 朋 美

城西大学薬学部、東海大学医学部

Carboxylesterase and percutaneous absorption of chemical substances

Tomomi Hatanaka

Faculty of pharmaceutical Sciences, Josai University, School of medicine, Tokai University

要旨

Carboxylesterase (CES) は、内因性のエステル化合物やエステルを含有する薬物および毒物を加水分解する serine hydrolase superfamily の一員である。異物代謝や脂質ホメオスタシスで決定的な役割を担うため、これまでに広範な研究が行われている。本稿では、CES の構造と触媒特性、組織分布と基質特異性、生理機能および遺伝子多型についてまとめる。また、これらの知見に基づき、化学物質の経皮吸収における CES の役割について考察する。

(臨床環境 31 : 70 - 77, 2022)

《キーワード》カルボキシルエステラーゼ、異物代謝、経皮吸収、化学物質

Abstract

Carboxylesterase (CES1) is a member of serine hydrolase superfamily, and hydrolyzes endogenous esters, ester-containing drug and toxicants. Because of crucial roles in both xenobiotic metabolism and lipid homeostasis, CES have been extensively studied until now. This review covers the structural catalytic features, tissue distribution, substrate specificity, biological functions as well as genetic morphisms. Based on the above knowledge, the role of CES in percutaneous absorption of chemical substances is discussed.

(Jpn J Clin Ecol 31 : 70 - 77, 2022)

受付：2023年1月5日 採用：2023年1月13日

責任著者：畑中朋美

城西大学薬学部薬学科

〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1

tmmhtnk@josai.ac.jp

《Key words》 Carboxylesterase, xenobiotic metabolism, percutaneous absorption, chemical substance

1. はじめに

我々は、細菌やウイルス、化学物質など、周囲の環境に存在する有害物の攻撃に常に曝されながら生活している。ここ数年にわたる新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の蔓延は、この事実を痛感させられる結果となった。しかし、我々は、これらの外因性の異物や、がん細胞をはじめとする自己成分の一部を適切に処理し、個体の恒常性を維持する生体防御機構を備えている。実際、COVID-19との戦いの最前線に立つワクチンは、この防御機構の一つである免疫反応を利用して、ウイルス感染を予防する医薬品である。生体防御機構は、生体への異物の侵入に対する防御機構と侵入した異物の排除機構に大別される。脂質二重膜からなる細胞膜は典型的な透過障壁で、生体にとって有用で、輸送タンパク質に特異的に認識される物質以外、極性物質は細胞内に侵入できない。免疫は微生物やタンパク質に対する排除機構であるが、化学物質に対する排除機構としては異物代謝が存在する。

代謝とは、生体内で生じる全ての化学反応とエネルギー変換を指し、薬物や毒物のような外因性物質の代謝反応を異物代謝もしくは解毒代謝と総称する。これらの反応を触媒する酵素は異物代謝酵素と呼ばれ、一般に、対象物質の水溶性や分子量を高め、体外へ排泄されやすい構造に変化させる。すなわち、外因性物質は、異物代謝の第1相で、酸化、還元、加水分解等の化学反応によりその構造に極性の官能基を導入され、第2相で、グルタチオン、グリシン、グルクロン酸のような電荷をもつ内因性物質に結合 (抱合) されて高極性の複合体となり、細胞膜を透過できずに体外へ排泄される。異物代謝の主要器官としては肝臓が挙げられるが、消化管や肺、腎臓、皮膚といった外界と何らかの接点を持つ臓器は異物代謝能を有しており、異物をその侵入直後から速やかに排除するよう機能している。その一方、芳香族アミン等の多くの発がん性物質は第1相反応によって発が

ん性を獲得することが知られており、生体防御の観点から異物代謝の詳細な研究が求められている。

Carboxylesterase (CES) は、異物代謝第1相の加水分解を担う酵素で、エステル結合やアミド結合、チオエステル結合を含む薬物や農薬、環境化学物質の解毒に関与している¹⁻⁴⁾。また、コレステロールエステルや中性脂肪等の脂質代謝にも重要な役割を果たしている^{5,6)}。本稿では、CESの生理機能や異物との相互作用についてのこれまでの知見をまとめるとともに、化学物質の経皮吸収における役割やその応用について、筆者らの研究内容を交えて紹介する。

2. CESの構造と触媒特性

Carboxylesterase (CES、E.C. 3.1.1.1) は、serine hydrolase superfamilyの一員で、エステル、アミド、チオエステル、カルバメート結合を加水分解する酵素である。多くのアイソザイムが発見され、アミノ酸配列の相同性から5つのグループに分類されているが⁷⁾、ヒトの異物代謝に関与する酵素としては human carboxylesterase 1 (CES 1) と human carboxylesterase 2 (CES 2) が最も広範に研究されている。いずれも細胞内タンパク質で、C-末端のHXEL配列が、小胞体膜のKDEL受容体と結合することにより、小胞体内腔に局在している (図1A)⁸⁾。CES 1は基質に依存して単量体、三量体あるいは六量体を形成するが、CES 2は単量体として存在している。CES 1のX線結晶構造解析は、この酵素が触媒ドメイン、 $\alpha\beta$ ドメイン、制御ドメインの3つのドメインから構成されていることを示している (図1B)。触媒ドメインは、逆平行 β シートの周囲に α ヘリックスを持つ $\alpha\beta$ hydrolase foldを形成し、制御ドメインにはZ-siteと呼ばれるリガンド結合部位が存在する^{9,10)}。多くのserine hydrolaseと同様に、触媒活性に必須なSer²²¹、Glu³⁵⁴、His⁴⁶⁸からなる触媒トライアードを3つ

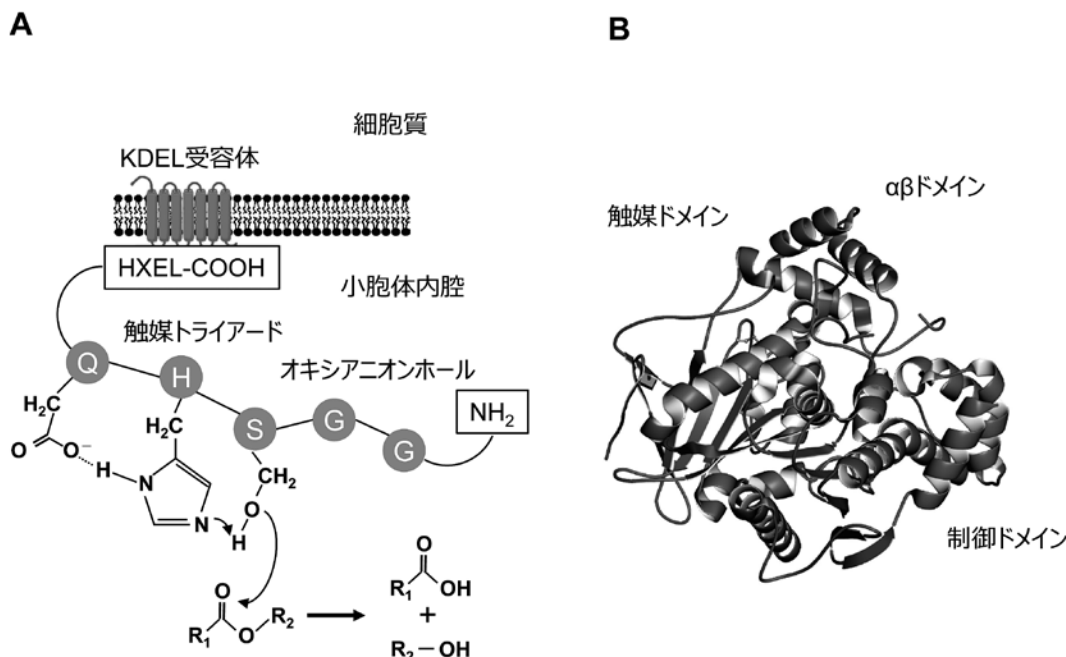


図1 CES 1の構造 A. 細胞内局在と加水分解機構 B. ヒト肝臓 CES 1の三次元構造 (PDB: 5A7G)

のドメインの界面に保持するとともに、加水分解反応の中間体の安定化に寄与する Gly¹⁴²と Gly¹⁴³で形成されたオキシアニオンホールを持つ。また、主に疎水性のアミノ酸残基からなる大きな活性部位キャビティを持ち、その空間は Ser221により rigid pocket と flexible pocket に分けられている。

CES は、protease や peptidase、lipase を含む全ての serine hydrolase に共通である、二段階反応により基質を加水分解する⁷⁾。CES の触媒トライアードでは、Glu 残基のカルボキシレートアニオンが、His 残基のイミダゾール基の水素を引き寄せることにより、イミダゾール基の窒素が Ser 残基のヒドロキシ水素を引き寄せ、ヒドロキシ基が活性化される (図1 A)。加水分解の第一段階では、この活性化された Ser 残基のヒドロキシ基が、基質のカルボニル基を求核攻撃し、遷移状態である四面体中間体を形成し、オキシアニオンホールの主鎖と水素結合することにより安定化される。その後、His 残基からプロトンが外れて四面体中間体は崩壊し、アシル化中間体を形成するとともに、アルコールやチオール、ア

ミンを遊離する。第二段階では、元の基質のアルコール基が水に置き換わる脱アシル化反応がおこる。水が Ser 残基と同様の様式でアシル化中間体を攻撃することにより、カルボン酸が遊離するとともに、CES は遊離の Ser 残基を伴う反応前の状態に戻る。

3. CES の組織分布と基質特異性

CES 1 と CES 2 のアミノ酸配列の相同性は 47% で、異物代謝における役割や分子特性に共通項は多いものの (表1)¹¹⁾、組織分布や基質特異性は明らかに異なる^{12,13)}。CES 1 は肝臓や脂肪細胞に大量に発現し、腎臓や、単核球、肺、小腸、精巣、心臓、マクロファージ中の発現量はやや低い。一方、CES 2 は主に小腸や大腸に発現し、腎臓や肝臓、心臓、脳、精巣には存在しない。また、ヒトの血液中の加水分解活性は極めて低く、両アイソザイムとも検出されていない¹⁴⁾。多発性骨髄腫をはじめとするいくつかの腫瘍細胞では CES 2 の過剰発現が報告されており、CES 2 により活性化される抗がん剤プロドラッグの開発を後押ししている¹⁵⁾。

表1 CES 1 と CES 2 の分子特性

	CES1	CES2
分子量	60 kD	60 kD
等電点	5.6-5.8	4.8-5.0
至適 PH	6.5	7.5-8.0
C 末端シグナルペプチド	HIEL	HTEL
触媒トライアード	Ser ²²¹ , Glu ³⁵⁴ , His ⁴⁶⁸	Ser ²²⁸ , Glu ³⁴⁵ , His ⁴⁵⁷

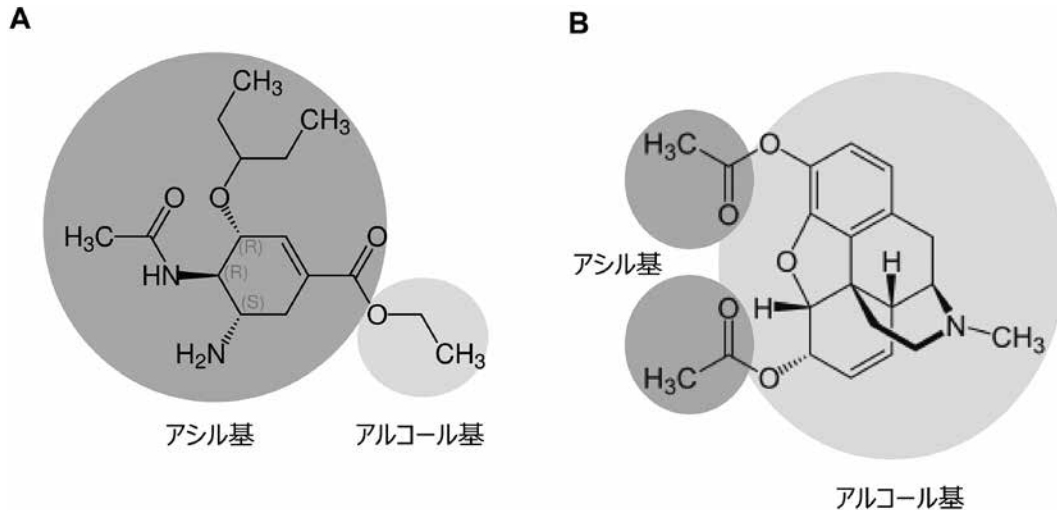


図2 CES 1 と CES 2 の基質特異性 A. CES 1 の基質であるオセルタミビル B. CES 1 と CES 2 の基質であるヘロイン

一般に、CES の基質特異性は低く、生体内外の多くの物質を加水分解するが、CES 1 と CES 2 の基質特異性には明らかな差異がある^{12,13)}。CES 1 は、オセルタミビルやメチルフェニデート、エナラプリルのような、高高いアシル基と小さなアルコール基からなるエステル化合物を加水分解するとともに、相対的に小さなアシル基と大きなアルコール基からなるヘロインやイリノテカンのような化合物に対しても加水分解活性を示す(図2)。一方、CES 2 は後者の構造特性を持つ化合物のみを基質とする。前述のように、CES 1 には rigid pocket と flexible pocket からなる大きな基質結合部が存在するが、CES 2 のアミノ酸配列には flexible pocket を構成する1つのループが欠損している¹⁶⁾。CES 2 の基質結合部位の柔軟性が低いため、立体障害が起り、大きなアシル基と Ser 残基が結合できない可能性が考えら

れる。

4. CES の生理機能

CES はこれまで、エステル結合を含む薬物や毒物の代謝を担う古典的な異物代謝酵素と見なされてきた。イリノテカンやカペシタピンのような抗がん剤、コカインに代表されるオピオイド、イミダプリルをはじめとするアンジオテンシン変換酵素阻害剤、さらには、抗インフルエンザウイルス薬のオセルタミビル、抗血小板薬クロピドグレル、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬フルマゼニルと、基質となる薬物名を上げると枚挙にいとまがない¹⁻⁴⁾。また、除虫菊の成分であるピレトリンが加水分解されるように、ピレスノイド系殺虫剤の解毒も担っている²⁾。そのため、CES の活性が阻害されると、基質の体内動態が変化し、薬理効果や毒性の強度と持続時間が変化する。例え

表2 CES 阻害活性を持つ薬物例

薬物	薬理効果	阻害される CES
シンバスタチン	高脂血症治療薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	CES1, CES2
フェノフィブラート	高脂血症治療薬 (フィブラート系薬)	CES1, CES2
テルミサルタン	降圧薬 (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)	CES1
ニトレンジピン	降圧薬 (カルシウム拮抗薬)	CES1
ジルチアゼム	降圧薬 (カルシウム拮抗薬)	CES2
カルベジオール	降圧薬、抗不整脈薬 (α β 遮断薬)	CES2
ロペラミド	止瀉薬、腸運動抑制薬	CES2

ば、イリノテカン、その代謝物である SN-38 により下痢を引き起こすが、CES 2 阻害剤であるロペラミドを併用すると、副作用が軽減して治療効果が向上する¹⁷⁾。CES 阻害活性を有する薬物は数多く存在し(表 2)、ラウリル硫酸や Tween20 のような医薬品添加剤、さらにはポリフェノールのような天然物にも阻害活性が認められている^{18,19)}。一方、CES の発現を誘導して加水分解活性を促進する物質も発見されている¹¹⁾。したがって、多疾患が併存する患者においては、処方薬の組み合わせや食生活に細心の注意を払う必要がある。

異物代謝以外の CES の生理機能として近年注目されているのは、コレステロールエステルや中性脂肪のような内因性エステル化合物の加水分解への関与である^{6,20)}。CES 1 は、肝細胞や脂肪細胞中で大量に発現している serine hydrolase の 1 つであり、2 型糖尿病患者の脂肪細胞中の CES 1 の発現量と酵素活性は著しく上昇している。CES 2 も、脂質ホメオスタシスを介して、非アルコール性脂肪肝炎や口腔扁平上皮癌に関与することが報告されている^{5,20)}。

5. CES の遺伝子多型

ヒトの肝臓における加水分解活性には数倍から数十倍の個体差があり¹⁶⁾、この個体差には遺伝的要因が関与している。CES 1 遺伝子、CES 2 遺伝子とも 16q13-q22.1 にマッピングされるが²¹⁾、これまでに多くの一塩基多型 (SNP) が報告されている。酵素活性に影響する SNP の報告例としては、CES 1 のオキシアニオンホールや触媒トライアドの形成不全に関与する G143E と D260fs があり、これらの変異を有する患者では、プロドラッグであるエナラプリルの加水分解能の低下により降圧効果が低下する^{22, 23)}。しかし、この変異の発現頻度には人種差があり、東洋人にこの変異は見つかっていない。CES 2 の R34W や V142M は日本人患者で発見された SNP で、これらの患者ではイリノテカンの加水分解能が低下している²⁴⁾。SNP とは別に、CES 1 の場合、2 種類の遺伝子が約 30bp 隔てて、inverted duplication 状態で存在していることが、タンパク質の発現量に影響を及ぼしている²⁵⁾。CES 1 をコードする遺伝子には、野生型である CES1A1 の他に 3 つの遺伝子が存在し、その組み合わせにより 4 つのハプロタイプと、9 つのディプロタイプが存

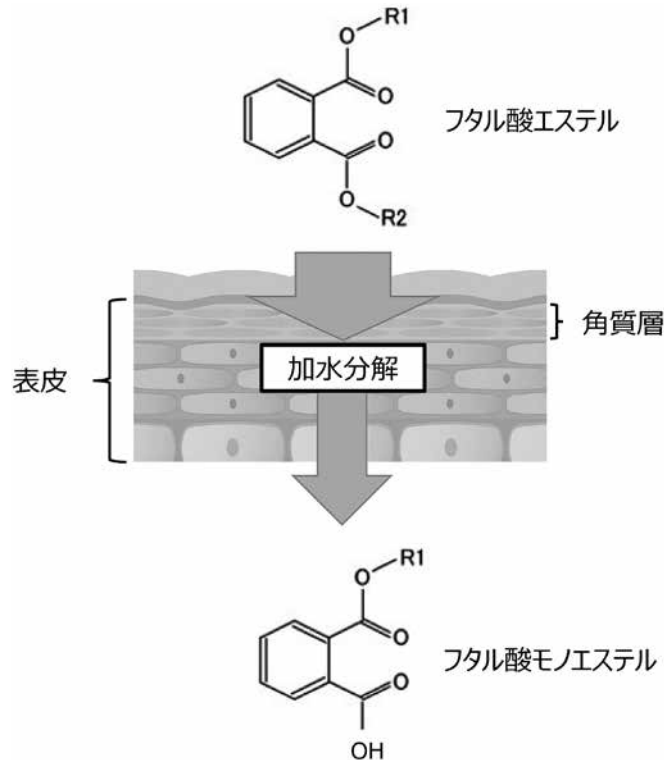


図3 フタル酸エステルの経皮吸収機構

在する。全てのディプロタイプで同じ CES 1 タンパク質のみが発現するが、実際に翻訳されるのは *CES1A1* と *CES1A2* 遺伝子のみで、そのため、ディプロタイプにより発現量が異なる。また、*CES1A1* と *CES1A2* のプロモーター領域における変異も、タンパク質の発現量や加水分解活性に影響することが報告されている²⁶⁾。

6. CES と化学物質の経皮吸収

ヒトの体表面を覆う皮膚は、成人では表面積にして 1.7m^2 、体重の約 7% を占める外界と接する最大の器官であり、強力な生体防御機構を有している。皮膚は重層扁平上皮構造を呈しているが、その最外層である角質層は脱核してケラチン繊維に満ちた角化細胞と、その周りを満たすラメラ構造を持つ細胞間脂質からなっている。この角質層が異物の侵入に対する鉄壁のバリアとなり、病原体やアレルゲン、有害物質が皮膚から体内へ侵入することはほとんどない。実際、臨床使用されている皮膚適用製剤に含まれる薬物は、分子量500

以下の脂溶性化合物に限定されている^{27,28)}。また、脂溶性が高い薬物ほど角質層への分配性は高いが、角質層より下層の表皮は水溶性のため、角質層に滞留し、経皮吸収性は低下する²⁹⁾。

また、火傷やケガ、疾患等、何らかの理由で皮膚バリア能が低下して異物に角質層を突破されても、その直下には免疫担当細胞や異物代謝酵素が待ち構えている。皮膚には発現量は少ないものの、肝臓に匹敵するほど多くの異物代謝酵素が存在する³⁰⁾。筆者らは、皮膚には CES が比較的少量に存在し、その発現量の個体差は約十倍に上ることを見出した。この発現量の多さは、皮膚は透過バリア形成のための活発な脂質代謝の場であることが関連してると考えられる。また、これを利用して、皮膚に適用されるいくつかのステロイド剤がエステル型アンテドラッグとして開発されている³⁰⁾。皮膚で薬理効果を発揮した後、皮膚中の CES や血中の他の esterase により速やかに加水分解されて、他の臓器での副作用発現を防いでいる。

一方、皮膚中の異物代謝酵素が生体防御の観点から不利に働く場合もある。内分泌攪乱・生殖毒性物質として知られているフタル酸エステルは、塩化ビニル製品の可塑剤として我々の環境中に多量に存在し、著しく脂溶性が高い低分子であるため、角質層に容易に分配する(図3)³²⁾。そのままでは角質層に滞留することになるが、表皮にはCESをはじめとする esterase が存在するため、加水分解されて水溶性を増し、角質層の下層へ拡散して血液中に吸収される。この加水分解産物であるフタル酸モノエステルも内分泌攪乱・生殖毒性物質であり、皮膚での代謝活性の差が、シックハウス症候群発症の個体差の原因である可能性がある。現在、筆者らはフタル酸エステルの経皮吸収におけるCESの役割を解明するべく研究を進めている。もし、皮膚内でのCESの加水分解活性がフタル酸エステルの経皮吸収を決定づける酵素であることが明らかになれば、シックハウス症候群の診断や治療に利用できると考えられる。

7. おわりに

CESは、脂質代謝や異物代謝を通じて生体防御に多大な貢献を果たしている。しかし、フタル酸エステルや芳香族アミンのような物質の加水分解は、生体にとって有害な物質を生み出す結果となっている。また、CESの発現量は遺伝的要因により大きく異なり、加水分解活性、ひいては薬物や毒物の効果に対する個体差を引き起こしている。今後、CESに関する詳細な知見が蓄積されることにより、疾患の正確な診断や理想的な治療薬の開発につながるものと期待している。

参考文献

- Potter PM, Wolverton JS, Morton CL, Wierdl M, Danks MK. Cellular localization domains of a rabbit and a human carboxylesterase: influence on irinotecan (CPT-11) metabolism by the rabbit enzyme. *Cancer Res.*, 1998, 58(16), 3627-32.
- Nishi K, Huang H, Kamita SG, Kim IH, Morisseau C, Hammock BD. Characterization of pyrethroid hydrolysis by the human liver carboxylesterases hCE-1 and hCE-2. *Arch Biochem Biophys.*, 2006, 445(1), 115-23.
- Zhu HJ, Markowitz JS. Activation of the antiviral prodrug oseltamivir is impaired by two newly identified carboxylesterase 1 variants. *Drug Metab Dispos.*, 2009, 37(2), 264-7.
- Imai T, Isozaki M, Ohura K. Esterases Involved in the Rapid Bioconversion of Esmolol after Intravenous Injection in Humans. *Biol. Pharm. Bull.* 2022, 45(10), 1544-1552.
- Ruby MA, Massart J, Hunerdosse DM, Schönke M, Correia JC, Louie SM, Ruas JL, Näslund E, Nomura DK, Zierath JR. Human Carboxylesterase 2 Reverses Obesity-Induced Diacylglycerol Accumulation and Glucose Intolerance. *Cell Rep.* 2017, 18(3), 636-646.
- Lian J, Nelson R, Lehner R. Carboxylesterases in lipid metabolism: from mouse to human. *Protein Cell.* 2018, 9(2), 178-195.
- Satoh T, Hosokawa M. The mammalian carboxylesterases: from molecules to functions. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998, 38, 257-88.
- Robbi M, Beaufay H. The COOH terminus of several liver carboxylesterases targets these enzymes to the lumen of the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1991, 266(30), 20498-503.
- Kim KK, Song HK, Shin DH, Hwang KY, Choe S, Yoo OJ, Suh SW. Crystal structure of carboxylesterase from *Pseudomonas fluorescens*, an alpha/beta hydrolase with broad substrate specificity. *Structure* 1997, 5(12), 1571-84.
- Fleming CD, Edwards CC, Kirby SD, Maxwell DM, Potter PM, Cerasoli DM, Redinbo MR. Crystal structures of human carboxylesterase 1 in covalent complexes with the chemical warfare agents soman and tabun. *Biochemistry* 2007, 46(17), 5063-71.
- Wang D, Zou L, Jin Q, Hou J, Ge G, Yang L. Human carboxylesterases: a comprehensive review. *Acta Pharm Sin B* 2018, 8(5), 699-712.
- Imai T. Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006, 21(3), 173-85.
- Hosokawa M. Structure and catalytic properties of carboxylesterase isozymes involved in metabolic activation of prodrugs. *Molecules* 2008, 13(2), 412-31.
- Liu ZM, Feng L, Ge GB, Lv X, Hou J, Cao YF, Cui JN, Yang L. A highly selective ratiometric fluorescent probe for in vitro monitoring and cellular imaging of human carboxylesterase 1. *Biosens Bioelectron.* 2014, 57, 30-5.
- Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T,

- Sanda T, Ding J, Mori F, Ito A, Ri M, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Suzuki A, Ueda R. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2008, 99(11), 2309-14.
- 16) 今井輝子. カルボキシエステラーゼ研究の現状とプロドラッグ体内動態の予測. *薬剤学* 2011, 71(4), 198-206.
- 17) Alimonti A, Gelibter A, Pavese I, Satta F, Cognetti F, Ferretti G, Rasio D, Vecchione A, Di Palma M. New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens. *Cancer Treat. Rev.* 2004, 30(6), 555-62.
- 18) Zhang C, Xu Y, Zhong Q, Li X, Gao P, Feng C, Chu Q, Chen Y, Liu D. In vitro evaluation of the inhibitory potential of pharmaceutical excipients on human carboxylesterase 1A and 2. *PLoS One* 2014, 9(4), e93819.
- 19) Zou LW, Jin Q, Wang DD, Qian QK, Hao DC, Ge GB, Yang L. Carboxylesterase Inhibitors: An Update. *Curr. Med. Chem.* 2018, 25(14), 1627-1649.
- 20) Chen X, Liu Q, Chen Y, Wang L, Yang R, Zhang W, Pan X, Zhang S, Chen C, Wu T, Xia J, Cheng B, Chen X, Ren X. Carboxylesterase 2 induces mitochondrial dysfunction via disrupting lipid homeostasis in oral squamous cell carcinoma. *Mol. Metab.* 2022, 65, 101600.
- 21) Zschunke F, Salmassi A, Kreipe H, Buck F, Parwaresch MR, Radzun HJ. cDNA cloning and characterization of human monocyte/macrophage serine esterase-1. *Blood* 1991, 78(2), 506-12.
- 22) Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, Malcolm R, Johnson JA, Youngblood GL, Sweet DH, Langaee TY, Markowitz JS. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am. J. Hum. Genet.* 2008, 82(6), 1241-8.
- 23) Her LH, Wang X, Shi J, Choi HJ, Jung SM, Smith LS, Wu AH, Bleske BE, Zhu HJ. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021, 87(12), 4691-4700.
- 24) Kubo T, Kim SR, Sai K, Saito Y, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Shirao K, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ohno Y, Ozawa S, Sawada J. Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding carboxylesterase 2 (HCE-2). *Drug Metab. Dispos.* 2005, 33(10), 1482-7.
- 25) Fukami T, Nakajima M, Maruichi T, Takahashi S, Takamiya M, Aoki Y, McLeod HL, Yokoi T. Structure and characterization of human carboxylesterase 1A1, 1A2, and 1A3 genes. *Pharmacogenet. Genomics* 2008, 18(10), 911-20.
- 26) Imai T, Ohura K. The role of intestinal carboxylesterase in the oral absorption of prodrugs. *Curr. Drug Metab.* 2010, 11(9), 793-805.
- 27) Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* 2000, 9(3), 165-9.
- 28) Flynn GL, Yalkowsky SH. Correlation and prediction of mass transport across membranes. I. Influence of alkyl chain length on flux-determining properties of barrier and diffusant. *J. Pharm. Sci.* 1972, 61(6), 838-52.
- 29) Yano T, Nakagawa A, Tsuji M, Noda K. Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Life Sci.* 1986, 39(12), 1043-50.
- 30) Gibbs S, van de Sandt JJ, Merk HF, Lockley DJ, Pendlington RU, Pease CK. Xenobiotic metabolism in human skin and 3D human skin reconstructs: a review. *Curr. Drug Metab.* 2007, 8(8), 758-72.
- 31) ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ インタビューフォーム
- 32) Sugino M, Hatanaka T, Todo H, Mashimo Y, Suzuki T, Kobayashi M, Hosoya O, Jinno H, Juni K, Sugibayashi K. Safety evaluation of dermal exposure to phthalates: Metabolism-dependent percutaneous absorption. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017, 328, 10-17.