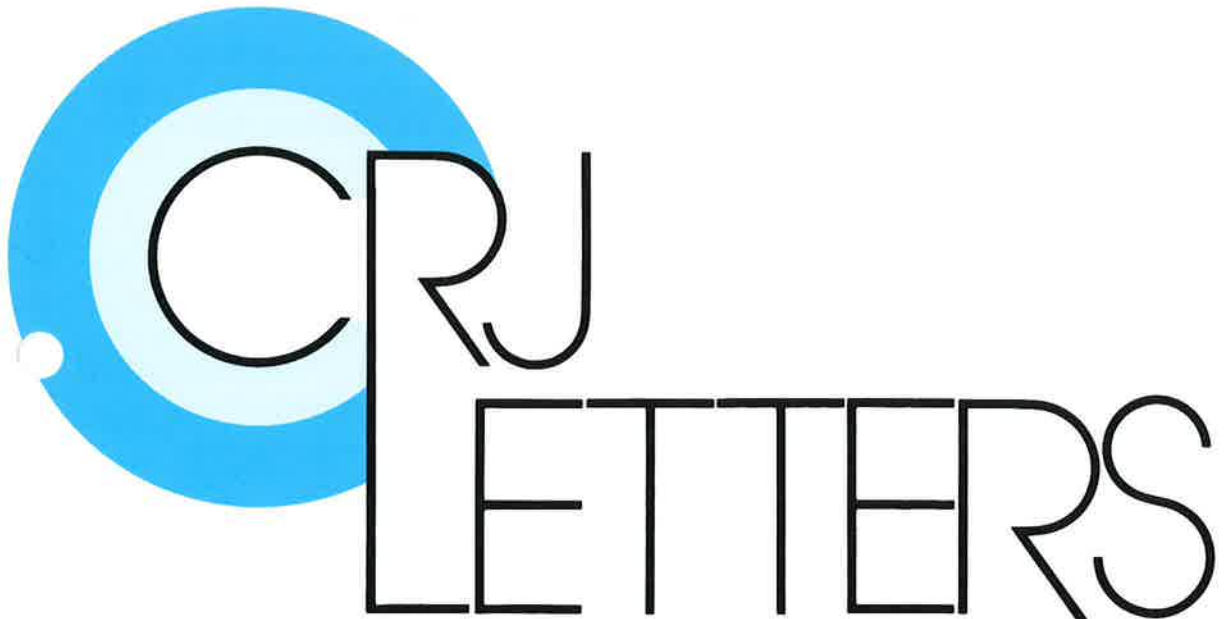


Vol.9 No.2

December 1996



CRJ LETTERS

卷頭論文

In Vitro皮膚透過試験におけるモデル皮膚と
してのYucatan Micropig 摘出皮膚の評価

Charles River
Japan Inc.  FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH

In Vitro皮膚透過試験におけるモデル皮膚としての Yucatan Micropig 摘出皮膚の評価

昭和薬科大学薬剤学研究室 講師 藤井 まき子

緒言

経皮吸収型製剤を開発する上でヒト皮膚を用いることは倫理上、必要量入手することが難しいため、動物の皮膚をモデル皮膚として用いることが必要である。ヒトの皮膚はほとんど無毛であり、哺乳類の中でも特殊である。これまでに有毛またはヘアレスのマウス、ラット、モルモット、あるいはサルなどがモデルとして使われてきている¹⁾。しかし、広く用いられているヘアレスマウスなどの小動物では、ヒトに比べ皮膚が薄く、また構造、機能も異なる。これらにおいては一般に薬物透過がヒトより速く、また、透過促進剤の効果も大きく現れることが知られている。²⁻⁵⁾アメリカでは比較的ヒト皮膚に透過性が近いヘアレスモルモットの使用が推奨されているが⁶⁾、日本では入手が難しい。この様な点からヒトに近く使用が容易なモデル皮膚が必要である。

ブタは体の大きさがヒトに近くまた皮膚の形態や薬物透過性がヒトに近く、多くの実験に用いられている⁷⁻¹⁰⁾。しかし、成獣においては剛毛が複数ずつ生えているため毛穴が大きく、ある種の薬物では透過が著しく高くなる⁷⁾。そのため、生後間もないもの⁸⁻¹⁰⁾や耳⁷⁾が使われているが、飼育上の問題などで広く用いられるには至っていない。Yucatan micropig (YMP)は成獣の体重が25kg程度のミニブタであり、家畜のブタと異なり、体毛が少ない。表面は角質がやや肥厚しており、日光角化症の皮膚に類似しているが、ヒト皮膚に似た網目状の皮溝が見られる。また各毛穴に1本の柔毛がみられるが、これはヒトの産毛よりは太いが、頭髮と同程度であり、体毛の密度もヒトと同程度である (Fig.1)。皮膚断面をFig.2に示したが、角質は約20 μmで、15程度の層より成り、生きた表皮は40-100 μmで、表皮と真皮の結合部はヒトと同じく不規則である。皮膚の厚さは1.5-2 mmで、これもヒトに近い。また、生理化学的にもヒト

に近いことが報告されている¹¹⁾。

そこで、YMP皮膚をin vitro透過試験に用い、薬物透過性についてhairless rat (HR)やヒト文献値と比較検討し、次に皮膚透過促進剤の効果について検討した。

実験方法

(1) 試料

透過試験に用いた非ステロイド系抗炎症薬をTable 1に示した。促進剤として用いたメントキシプロパンジオール (3-I-Menthoxypropan-1,2-diol, 以下MPD)およびメントールは鐘紡化粧品研究所より供与されたものをそのまま用いた。

Table 1 Physicochemical Parameters of Drugs Used in This Experiment

Drug	Molecular weight	Solubility in water (μg/ml)	Log P ^{a)}
IP	206	76	3.94
IM	357	1.9	3.19
KP	254	240	3.11
DFS	318	27000	-0.96
ANP	188	570000	-1.55

a) data from reference

(2) 透過試験用皮膚

YMP皮膚は4, 5, 6カ月齢の雌のYMPから採取され、-80℃で凍結保存されたスキンセットを日本チャールスリバーから購入した。皮膚は使用するまで-80℃で保存し、次のような処理をした後皮膚透過試験に用いた。

Full-thickness skin; 凍結された皮膚を室温に約30分間放置し、自然解凍した。皮下についている脂肪および肉片をはさみで取り除いた後、ヤスリ (板金塗装用研削工具アラコンスタンダード)を用いて真皮についた脂肪を除去した。特に断りの無い場合はこの状態の皮膚を用いた。

Epidermal membrane; Full-thickness skinを60℃の温水中に約1分間浸し¹²⁾、表皮を真皮から剝離し、メンブランフィルターにのせた。

Stripped skin; Full-thickness skinの角質層をテープ (pylon crystal tape)を用い、テープに角質がついてこなくなるまで角質層を除去した。

HR皮膚は5-6週齢の雄性HR (埼玉実験動物) 腹部より透過試験直前に摘出し、皮下脂肪を取り除いた。

著者プロフィール

昭和薬科大学薬剤学研究室講師
 1980年 大阪大学薬学部卒業。同年 昭和薬科大学助手
 1989年 固体分散体に関する研究により広島大学にて薬学博士号を取得。同年講師。
 1991年 経皮吸収に関する研究を開始。この年に誕生した次女とどちらが成長が速いかが現在の課題。





(3) 皮膚透過試験

改良Franz型拡散セル（有効面積 1.1cm²）を用い、レセプター相はカナマイシンを添加した等張リン酸緩衝液（pH 7.1）16mlを37℃に保ち、600 rpmで攪拌した。ドナー相には0.5 mlの試料を添加し、上部をガラス玉で閉塞した。適当な時間間隔でレセプター相を200 μl採取し、新たな液を補充した。実験は用いた皮膚により8-30 h行った。

定量は高速液体クロマトグラフィーによった。

結果と考察

1. 油水分配率の異なる非ステロイド系抗炎症薬の皮膚透過¹⁹⁾

モデル皮膚として用いるにあたり、具備すべき条件として、個体差や部位差がない、もしくはその差がどの様なものか明らかであること、さらに、ヒトと類似した皮膚透過性を示すことが必要である。一方、薬物の膜透過は薬物の分子量、溶解性、脂溶性などにより異なることが知られている。¹⁹⁾そこで、分子量が同程度で溶解性、油水分配率の異なる5種の非ステロイド系抗炎症薬を水懸濁液として適用し、YMP皮膚透過試験を行った。個体差、部位差を検討した後、透過係数を求め、広く用いられているHR皮膚や文献のヒト皮膚透過係数と比較した。

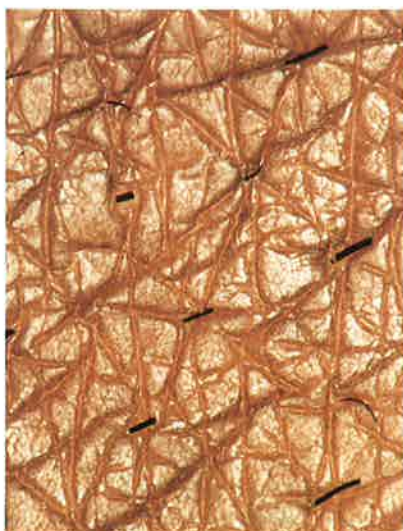


Fig. 1 Micrographs of the Skin Surface of 5-month-old YMP Dorsal (a) and Human Female Forearm (b) Skin Magnification was X 3.

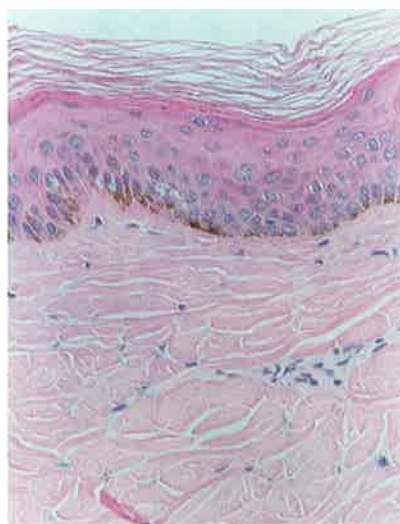


Fig. 2 Cross Section of 5-month-old YMP Dorsal Skin Hematoxylin-eosin staining was used. (a)X 40, (b) X 400

1-1 薬物のYMP皮膚透過に与えるYMPの月齢および皮膚採取部位

YMP皮膚の薬物透過曲線をFig. 3に示した。薬物により透過量は大きく異なるが、これは薬物自身の脂溶性や溶解度によるところが大きい。この曲線の直線部分の傾きを透過速度、これにより外挿したx切片をlag timeとした。YMP皮膚ではlag timeが非常に長く、最も短いANPで4時間、DFSやIMでは18時間であった。また、これらの薬物においては48時間以上透過曲線の直線性は保たれた。

YMP 1頭から約1600cm²の皮膚が採取されているが、部位により外観が多少異なる。採取区分をFig. 4に示す。背側に比べ、側腹部は柔らかく、皮溝が深い。また、尻部は皮膚が伸びきった状態で、皮溝が浅くなっている。また、皮膚の厚さは背部>側腹部>尻部の順であった。そこで、このような採取部位による透過の差を脂溶性のIPおよび水溶性のDFSを用いて比較した。Fig. 5に5カ月齢のYMP皮膚を用いた場合の透過速度の部位による差を示した。IPの透過は部位により異なり、背部<側腹部<尻部の順に有意な透過速度の増大がみられた。これに対しDFSでは背部と側腹部では差はなく、尻部において非常に高い透

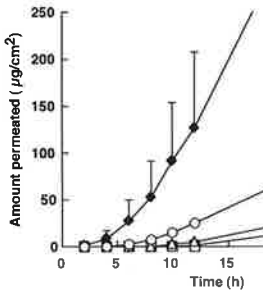


Fig. 3 Permeation Profiles of Drugs through 5-month-old YMP Dorsal Skin
○, IP; □, IM; △, KP; ▼, DFS; ◆, ANP Each value represents the mean±S.D. of at least 6 experiments.

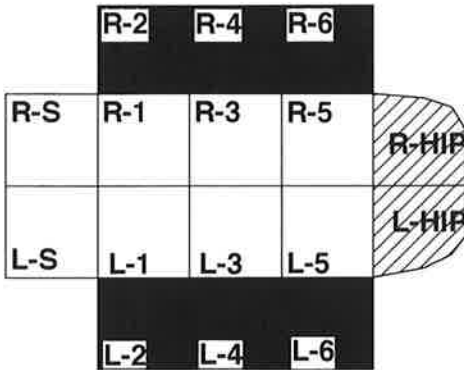


Fig. 4 Constituents of Each YMP Skin Set
□, dorsal; ■, flank; ▨, hip

過速度を示した。尻部は角質層が薄くしかも弾力にかけため傷がつきやすい。このため尻部を透過試験に用いるのは好ましくないと考えられる。また、薬物により背部と側腹部で透過に差がある場合があるため注意を要すると考えられる。

次に異なる個体から採取された皮膚を用いて個体差について検討した(Fig. 6)。4頭分の皮膚を用い、IPの透過速度を示したが、月齢と部位が同じであれば、透過速度に差はなかった。他の薬物においても同様の結果が得られたので、月齢と部位毎に透過速度をまとめ、Fig. 7に示した。いずれの薬物でも6カ月齢で透過速度が有意に大きく、特に水溶性薬物での差が著しかった。またバラツキも大きい傾向がみられた。4カ月齢と5カ月齢では差はみられなかった。6カ月齢では特に背部で傷または癬痕がしばしば見られ、透過試験には明らかにこのような変化がみられる部位は用いなかったが、肉眼では確認できない微細な傷などの影響が存在する可能性がある。また、加齢による皮膚状態の変化も考えられる。これらの差はヒトにおける個体差・部位差と同程度であるが、製剤などの比較に用いる場合は月齢、採取部位を揃えることが望ましいと考えられる。

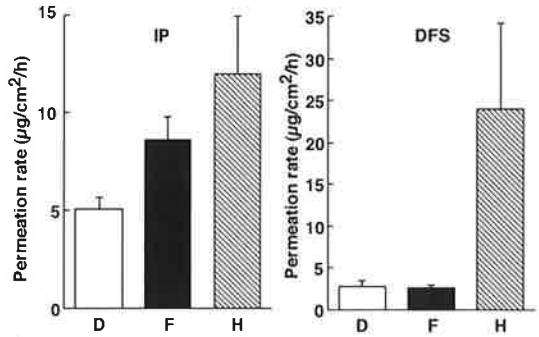


Fig. 5 Effect of Skin Site of YMP on Permeation Rate of IP(a) and DFS(b) through 5-month-old YMP Skin
D, dorsal; F, flank; H, hip (See Fig. 4) Each value represents the mean±S.D. of at least 3 experiments.

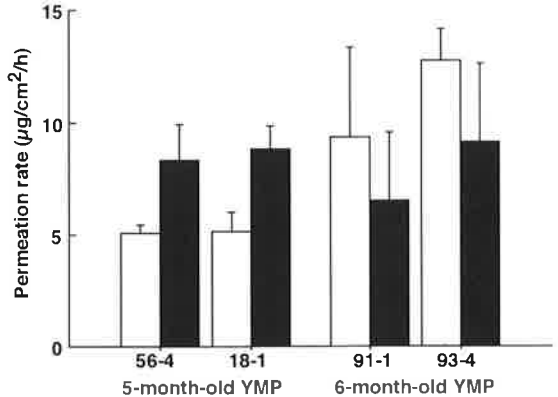


Fig. 6 Difference in Permeation Rate of IP Individual YMPs
□, dorsal; ■, flank Each value represents the mean±S.D. of at least 3 experiments.

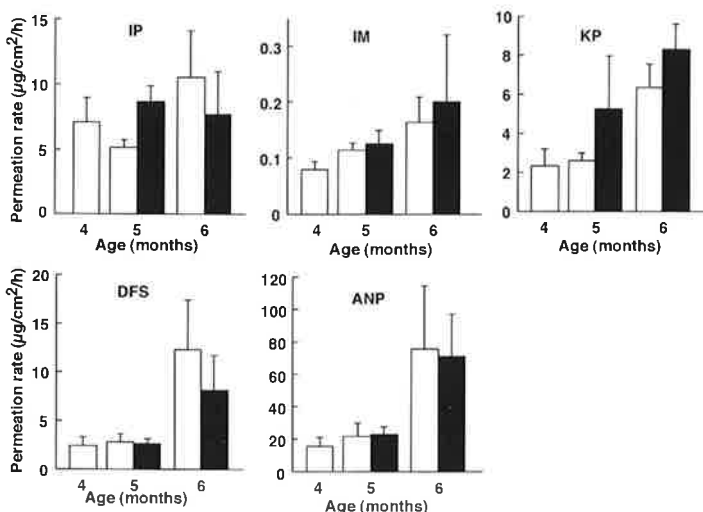


Fig. 7 Effect of Age of YMP and Skin Site on Permeation Rate of Drugs through YMP Skin
□, dorsal; ■, flank Each value represents the mean±S.D. of at least 3 experiments.

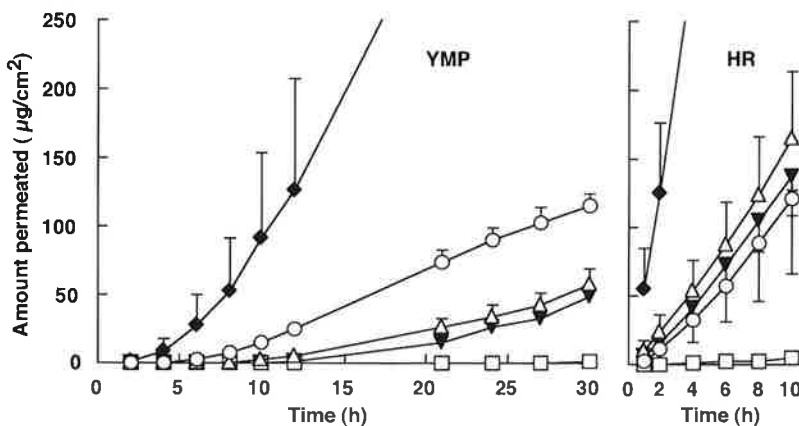


Fig. 8 Comparison of Permeation Profiles of Drugs through 5-month-old YMP Dorsal Skin and HR Skin
○, IP; □, IM; △, KP; ▼, DFS; ◆, ANP Each value represents the mean±S.D. of at least 6 experiments.

Table 2 Permeation Coefficients of Drugs through YMP and Hairless Rat Skin

		Permeation Coefficient (cm/s)				
		IP ($\times 10^{-5}$)	IM ($\times 10^{-5}$)	KP ($\times 10^{-5}$)	DFS ($\times 10^{-8}$)	ANP ($\times 10^{-8}$)
YMP	dorsal	1.9±0.2	1.6±0.2	0.30±0.05	2.8±0.9	1.1±0.4
	flank	3.1±0.4	1.8±0.3	0.61±0.31	2.7±0.4	1.1±0.2
Hairless rat		5.4±2.4	7.4±2.8	2.10±0.53	16 ±3.0	6.5±1.8
Human ^{a)}		10.6	2.9	2.5	4.6	3.4

5-month-old YMP data were used.

Each data represents the mean ± S.D. of at least three experiment.

a) Calculated from the equation reported by Morimoto et al.;

$$\text{Permeation coefficient (cm/s)} = 1.17 \times 10^{-7+0.751 \times \log P} + 2.73 \times 10^{-8}$$

1-2. 他種の動物皮膚透過との比較

この様にYMP皮膚は月齢や採取部位を揃えれば再現性の高い透過試験が可能であることが明らかとなった。そこで、HR皮膚透過との違いを検討した。

Fig. 8に両者の透過曲線を示した。先にも述べたようにYMP皮膚ではlag timeが著しくHR皮膚に比べ長い、これは皮膚の厚さが角質層、真皮層共に厚いためと考えられる。また透過も薬物により異なるが、1/3-1/7と遅くなっている。一方、透過量のばらつきは小さくなっている。

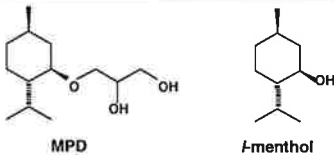
次に透過係数(透過速度/溶解度)を求め、HR皮膚および文献¹⁵⁾にみられる計算式を用いて算出したヒト皮膚透過係数と比較し、Table 2に示した。HR皮膚では脂溶性薬物の透過はヒトと近いが、水溶性薬物では透過が速い。つまり、lipid pathwayはヒトに近いがpolar pathwayは大きいことが報告されている¹⁵⁾。YMPではいずれの薬物もHR皮膚より低かった。これは角質層が厚いためであると考えられる。ヒト皮膚の推測値と比較すると、YMPでは脂溶性、水溶性に関係なく背側では1/2-1/8、側腹部側では1/2-1/4と低かった。Lipid, polar 両pathway共ヒトより低い可能性があるが、ヒトの結果は計算値であること、また、ヒトでも個体差や部位差が3倍以上あること¹⁶⁾を考え合わせるとヒト皮膚モデルとして有用であると考えられる。

2. 皮膚透過促進剤の効果の違い¹⁷⁾

YMP皮膚はこのようにいくつかの非ステロイド系抗炎症薬の透過速度はHRに比べて遅いが、HR皮膚のようにpolar pathwayが特異的に高いという欠点はなく、ヒト皮膚モデルとして使用可能と考えられる。そこで次に皮膚透過促進剤による透過性の変化を検討した。皮膚透過促進作用は皮膚によって大きく異なり、モデル動物皮膚ではヒトに比べ効果が大きい傾向があることが知られている¹⁸⁾。促進剤としてすでにIMのHR皮膚透過を様々な基剤を用いた場合について検討し、皮膚透過促進作用があることを報告している¹⁹⁾メントールおよびメントールの水酸基にグリセリンがエーテル結合した化合物で、無色無臭の粘稠な液体であるMPD²⁰⁾(Chart 1)を用い、IMおよび促進剤の透過をYMP皮膚で測定し、HR皮膚の場合と比較検討した。ただし今回の実験には6カ月齢のYMP皮膚を用いた。

Chart 1 Properties of MPD

Molecular weight	230.35
Appearance	odorless, viscous liquid
Specific gravity	1.001-1.009
Index of refraction	1.470-1.478
Boiling point	121-125 °C (0.25 mmHg)
Solubility	freely soluble in alcohol, glycol and oils, very slightly soluble in water



2-1 IMと促進剤の皮膚透過

Table 3に実験に用いた処方を示した。HR皮膚透過において最も透過促進効果の大きかったエタノール40%を基剤とした。Fig. 9にIM累積透過量-時間曲線を示した。コントロール製剤を用いた場合のIM皮膚透過速度は、YMPではHRの約1/3であった。IM水懸濁液適用時の透過速度はYMPとHR皮膚でそれぞれ0.16, 0.52 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ であり、いずれの皮膚でも40%エタノールによる透過促進効果は約10倍であることが示された。MPDやメントールを併用した場合の促進効果はHRではコントロールのそれぞれ20, 30倍となったのに対し、YMPでは著しく小さく、MPDでは有意な透過促進はみられず、メントールでもわずか3倍であった。また、lag timeはHR皮膚と同様、MPDではコントロールと差はなく、メントールの場合は短縮がみ

られた。

促進剤自身の透過もYMP皮膚ではHR皮膚に比べ著しく低かったが、MPD、メントールの透過速度に差はなかった。促進剤の透過においてもメントールはHR皮膚の場合と同様MPDに比べlag timeは短かった(Fig. 10)。このようにHRではIMと共かなりの促進剤が透過していたが、YMPではほとんど透過していない。HR皮膚では促進剤で前処理を行った後IM懸濁液を適用しても促進効果はみられたことから、¹⁹⁾促進剤自身が透過しなくても促進効果はあると考えられる。そこで皮膚中のIMおよび促進剤濃度を測定した。

Table 3 Formulation Using in This Experiments

	control	MPD	l-menthol
IM	0.5	0.5	0.5
MPD	-	3	-
l-menthol	-	-	3
ethanol	40	40	40
water	60	57	57

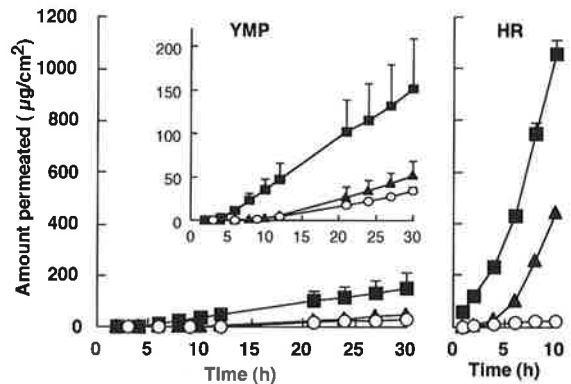


Fig. 9 Permeation Profiles of IM through YMP Skin and HR Skin
○, control; ▲, MPD; ■, l-menthol (see Table 3)
Each data represents the mean \pm S.D. (n=3-6)

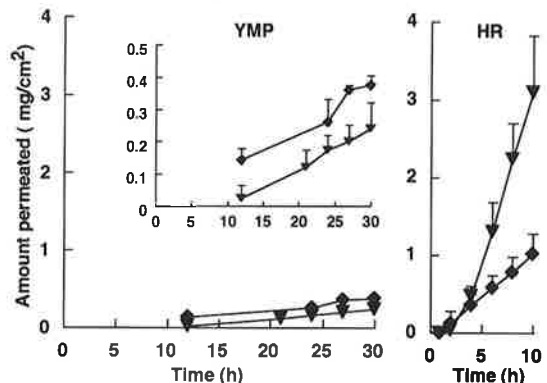


Fig. 10 Permeation Profiles of Enhancer through YMP Skin and HR Skin
▼, MPD; ◆, l-menthol (see Table 3) Each data represents the mean \pm S.D. (n=3-6)



2-2 IMと促進剤の皮膚中濃度

定常状態における皮膚中IM濃度と透過速度をFig. 11に示した。YMP皮膚において、MPDを用いると皮膚中のIM濃度がコントロールの1.5倍となり透過速度も1.5倍と皮膚中のIM濃度に比例した。メントールの場合には皮膚中濃度は2倍であったが、透過速度は3.3倍であった。皮膚中濃度以外の要因としてlag timeが短縮されることから、メントールは皮膚中のIMの拡散速度を速めていることが示唆された。

皮膚中の促進剤濃度をFig. 12に示した。促進剤の皮膚中濃度が高い場合にIMの皮膚中濃度も高い傾向がみられ、促進剤が皮膚に分配することにより、皮膚中のIM濃度が高くなったものと考えられる。YMPではHRに比べ促進剤の皮膚中濃度が低く、結果としてIM皮膚中濃度がHRほど上昇しないため透過速度の上昇も小さいと考えられる。

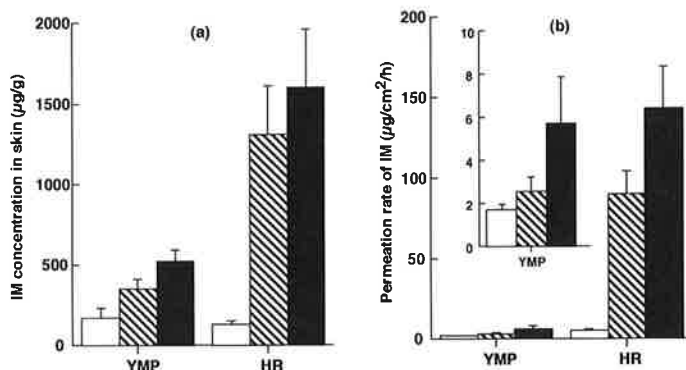


Fig. 11 IM Concentrations in YMP and HR Skin (a) and Permeation Rate of IM (b) after Application of 3 Formulations □, control; ▨, MPD; ■, 1-menthol (see Table 3) Each data represents the mean ± S.D. (n=3-6)

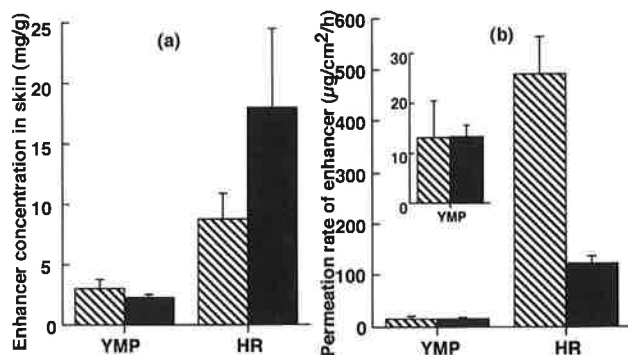


Fig. 12 Enhancer Concentrations in YMP and HR Skin (a) and Permeation Rate of Enhancer (b) □, control; ▨, MPD; ■, 1-menthol (see Table 3) Each data represents the mean ± S.D. (n=3-6)

2-3 YMPの皮膚厚の影響

一般に皮膚透過の律速は角質であるといわれているが、親油性の薬物においては真皮も透過に影響するといわれている。YMP皮膚は全層で約2 mmの厚さがあり、HRの約0.6mmと大きく異なる。そこで、真皮を取り除いたepidermal membraneおよび角質を除いたstripped skinを用い透過試験を行った。このような皮膚を分離する操作は簡単で、epidermal membraneをさらにトリプシン処理すること¹²⁾により角質シートを取ることも可能である。

Fig. 13に累積透過量-時間曲線を示した。また、透過速度およびlag timeをTable 4に示した。コントロールの製剤ではfull-thicknessとepidermal membraneの間に透過速度の差はなく、stripped skinで透過速度は約3倍となり、IMの透過の律速は表皮特に角質であることが示された。また、真皮の存在によりlag timeは延長するものの透過速度には真皮は影響しないことが明らかとなった。

MPDを用いた場合は皮膚のどの層を用いた場合も透過速度に差はなかった。メントールを用いた場合はepidermal membrane, stripped skin共にfull-thickness skinに比べ有意に透過速度が大きく、特にepidermal membraneでは約10倍であり、stripped skinよりもさらに大きいことから、角質層と同様に真皮層も透過の障壁になっている可能性が示唆された。

Fig. 13 Permeation Profiles of IM through Different Thickness of YMP Skin
 Skin
 ○, control; ▲, MPD; ■, l-menthol (see Table 1) Each data represents the mean \pm S.D. (n=3-6)

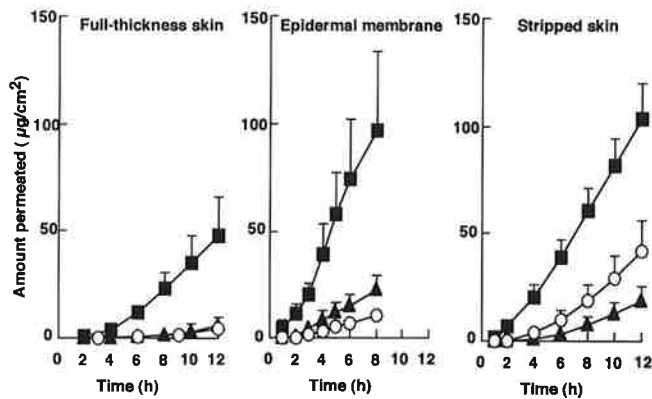


Table 4 Some Parameters of IM Permeation through HR and Various Thickness of YMP Skin with or without Enhancer

		Control	MPD	l-menthol
Permeation rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	HR	4.6 \pm 0.7	90 \pm 14*	144 \pm 26*
	YMP Fullthickness	1.7 \pm 0.2	2.5 \pm 0.7	5.6 \pm 2.2*
	Epidermal membrane	1.8 \pm 0.3	3.1 \pm 0.7	21.1 \pm 6.5*
	Stripped	5.3 \pm 1.7	2.6 \pm 0.7	9.9 \pm 1.3*
lag time (h)	HR	—	4.1 \pm 0.2	2.5 \pm 0.3
	YMP Fullthickness	10.5 \pm 1.0	10.1 \pm 1.1	3.4 \pm 0.7*
	Epidermal membrane	2.1 \pm 0.3	1.8 \pm 0.3	1.3 \pm 0.2
	Stripped	4.4 \pm 0.3	5.1 \pm 0.6	1.8 \pm 0.4*
Skin concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$)	HR	130 \pm 10	1310 \pm 290*	1600 \pm 360*
	YMP	240 \pm 30	380 \pm 30*	490 \pm 50*

Each value represents the mean \pm S.D. of at least 3 experiments.

* Significantly difference from control. ($p < 0.05$)

2-4 促進剤効果の評価

YMP皮膚ではHR皮膚に比べ、促進剤の効果が小さいことが明らかとなった。Satoらはニコランジルの経皮吸収において動物によりAzone[®]やミリスチン酸イソプロピルの促進効果が大きく異なり、ブタ(LWD)皮膚はHRに比べ促進剤の効果は小さくヒトに近いこと、これには皮膚中の脂質量が影響していることを報告している²⁰⁾。YMPにおいても同様に促進剤の効果が小さい。原因の1つとして、真皮層の厚さが考えられるが、epidermal membraneでも同じ傾向がみられること、促進剤、IM共に皮膚中濃度が低いことから、皮膚の性質の違いによると考えられる。

今回はヒト皮膚を用いていないので、HR、YMP皮膚のいずれがヒトに近いかは明らかではないが、HRの様に促進効果が過大に評価される傾向はないと思われる。

3. まとめ

これまでにもブタ皮膚がヒト皮膚モデルとして適当であるという論文は多数あるが、若齢のものに限られるため飼育の制約が大きく、広くモデル皮膚として使われるには至らなかった。今回用いたYMP皮膚は入手が簡単であり、同一個体から得られる面積が大きいこと、個体差が小さく、薬物により採取部位による透過速度の差はあるが、その点を考慮すれば再現性のある透過曲線を描くことから製剤の比較試験などに有用と考えられる。ヒトに比べ薬物透過性は低い傾向はあるが、ヒトの個体差や部位差の範囲内であり、また皮膚透過促進剤の効果もHR皮膚とは異なり、効果を過大に評価させることはないと考えられる。これらの点からin vitroでの透過試験のモデル皮膚としてYMP皮膚はヒトへの外挿をする際に有用であると考えられる。



引用文献

- 1) R. C. Wester, H. I. Maibach, Animal models for percutaneous absorption, Chapter 18 of "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration", Shah V. P. and Maibach H. I. (ed.) Plenum Press, New York, 1993, pp. 333-349.
- 2) J. R. Bond, B. W. Barry, Limitations of hairless mouse skin as a model for in vitro permeation studies through human skin: Hydration damage, *J. Invest. Derm.*, *J. Invest. Derm.*, 90, 486-489 (1988).
- 3) J. R. Bond, B. W. Barry, Hairless mouse skin is limited as a model for assessing the effect of penetration enhancers in human, *J. Invest. Derm.*, 90, 810-813 (1988).
- 4) R. S. Hinz, C. D. Hodson, C. R. Lorence, R. H. Guy, In vitro percutaneous penetration: Evaluation of the utility of hairless mouse skin, *J. Invest. Derm.*, 93, 87-91 (1989).
- 5) P. Catz, D. R. Friend, Transdermal delivery of levonogestrel. VIII. Effect of enhancers on rat skin, hairless mouse skin, hairless guinea pig skin, and human skin, *Int. J. Pharmaceut.*, 58, 93-102 (1990).
- 6) C. R. Behl, H. Char, S. B. Patel, D. B. Mehta, D. Piemontese, A. W. Malick, In vivo and in vitro skin uptake and permeation studies, Chapter 13 of "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration", Shah V. P. and Maibach H. I. (ed.) Plenum Press, New York, 1993, pp. 225-259.
- 7) Dick I. P., Scott R. C., Pig ear skin as an in-vitro model for human skin permeability, *J. Pharm. Pharmacol.*, 44, 640-645 (1992).
- 8) Hawkins G. S. Jr, Reifenrath W. G., Development of an in vitro model for determining the fate of chemicals applied to skin, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4, S133-S144 (1984).
- 9) Monteiro-Riviere, N. A., Inman A. O., Riviere J. E., MacNeill S. C., Francoeur M. L., Topical penetration of piroxicam is dependent on the distribution of the local cutaneous vasculature, *Pharm. Res.*, 9, 1326-1331 (1993).
- 10) Fang J-Y., Wu P-C., Huang Y-B., Tsai Y-H., Percutaneous absorption of capsaicin, nonivamide and sodium nonivamide acetate from gel and ointment bases: in vitro formulation evaluations in pigs and in vivo bioengineering method in humans, *Int. J. Pharmaceut.*, 130, 121-135 (1996).
- 11) R. M. Lavker, G. Dong, P. Zheng, G. F. Murphy, Hairless micropig, A noble model for studies of cutaneous biology, *American J. of Pathology*, 138, 687-697 (1991).
- 12) A. M. Kligman, E. Christophers, Preparation of isolated sheets of human stratum corneum, *Arch. Dermatology*, 88 702-705 (1963).
- 13) M. Fujii, S. Yamanouchi, N. Hori, N. Iwanaga, N. Kawaguchi, M. Matsumoto, Evaluation of Yucatan micropig skin for use as an in vitro model for skin permeation, *Biol. Pharm. Bull.*, accepted.
- 14) R. H. Guy, J. Hadgraft, R. S. Hinz, K. V. Roskos, D. A. W. Bucks, In vivo evaluations of transdermal drug delivery, Chapter 8 of "Transdermal Controlled Systemic Medications", Y. W. Chien (ed), Marcel Dekker, New York, 1987, pp. 179-224.
- 15) Y. Morimoto, T. Hatanaka, K. Sugibayashi, H. Omiya, Prediction of skin permeability of drugs: Comparison of human and hairless rat skin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 44, 634-639 (1992).
- 16) R. C. Wester, H. I. Maibach, Percutaneous absorption, Chapter 1 of "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration", Shah V. P. and Maibach H. I. (ed.) Plenum Press, New York, 1993, pp. 3-15.
- 17) 藤井まき子, 山内静香, 長倉和美, 武田泰浩, 松本光雄, メントキシプロバンジオールとメントールによるインドメタシンの Yucatan Micropig 皮膚透過促進作用, 日本DDS学会誌, Submitted.
- 18) K. A. Walters and J. Hadgraft ed., "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", Marcel Dekker, New York, 1993, pp. 345-364.
- 19) 藤井まき子, 山内静香, 塩沢久美, 岩永典子, 松本光雄, インドメタシンのヘアレスラット皮膚透過に対する種々の基剤中でのメントキシプロバンジオールの促進効果, 薬剤学, 56, 144-155 (1996).
- 20) 天野 章, 冷感剤と温感剤, 日皮協ジャーナル, 17, 77-86 (1986.11).
- 21) K. Sato, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Species differences in percutaneous absorption of nicorandil, *J. Pharm. Sci.*, 80, 104-107 (1991).



日本チャールス・リバーからのお知らせ

バイオ

医薬

の開発、安全性検査を
日本チャールス・リバーがサポートします。



■動物細胞の安全性検査

(米国クオリティバイオテック社、英国キューワン・バイオテック社と提携) 三極ハーモナイゼーション対応
動物細胞由来蛋白を治療・診断薬として研究・開発する際に必要な細胞・蛋白の安全性検査を受託いたします。

1. Humanウイルス検査
(DNAプローブ/PCR法等)
2. レトロウイルス検査
(逆転写酵素活性測定法、共培養法等)
3. *In Vitro* / *In Vivo*マイコプラズマ、
バクテリア、真菌、ウイルス検査
4. マウス、ウシを宿主とするウイルス検査
5. 細胞株の腫瘍原性テスト
6. 汚染DNAの検査
7. 染色体分析
8. プロセス安全性評価

安価

モノクローナル抗体生産
受託します!

アメリカ・チャールス・リバーでの生産ですので、特に数10gからの生産は安価に供給可能です。(マウス*In Vitro*法) 詳しくは、量の多少にかかわらずお問い合わせ下さい。

■新サービスを開始いたしました

1. 遺伝子治療関連安全性試験受託
治療用vectorの精製も承ります。
2. 新鮮なHuman肝組織を用いた、*In Vitro*モデルによる代謝・毒性試験受託
米国*In Vitro* Technologies社と提携し、新鮮なHuman肝組織切片/初代培養肝細胞を使った試験を受託いたします。

あらゆるBio Technical Serviceは、まず当社にご相談ください

お問合せは



先端医療開発のパートナー

日本チャールス・リバー株式会社

第二営業部 222 横浜市港北区新横浜2-3-8東仲24新横浜ビルB-4F

TEL. 045 (474) 9340 FAX. 045 (474) 9341

Gold Standard Systemにより生産された動物の商品名への表示決定

たとえば Crj:CD(SD)はCrj:CD(SD)IGSという表記になります。

Charles River Groupが新薬研究開発の国際化に対応するために全世界で可能な限り均一の動物を生産する目的でGold Standard Systemという標準化された方法による動物の生産を開始いたしましたことは既にご報告させていただきました。

この度、Charles River Groupにおける供給体制が整備されたことに伴いGold standard System 生産動物と従来の品質管理方式による動物を表示の上で区別することにいたしましたので御案内申し上げます。



「商品名」の改訂内容

- ▼対象商品名：Crj:CD(SD)
- ▼改訂事由：上記対象商品には Gold Standard System [GS] により生産した動物と、従来からの品質管理方式で生産した動物があります。お客様からは、論文を発表するときなど区別したいがどのように表現したら良いかのお問い合わせをいただいております。そこで、Charles River Group 全体で検討して下記の通り一斉に改訂させていただくことになりました。
- ▼改名内容：(GS) 方式で生産…Crj:CD(SD)IGS。
Crj:CD(SD)の次にIGSと記す。
[IGS:International Genetic Standard]
- 従来方式で生産…Crj:CD(SD)。
- ▼適用開始：1997年1月6日納入分より適用開始。
- ▼お問い合わせ： 東京営業所 045-474-9340
大阪営業所 06-543-3901
筑波営業所 0298-54-9925

以上

おわびと訂正

1996年6月発行の「CRJ LETTERS Vol. 9 No. 1」に表記ミスがございました。誠に申し訳なく、深くお詫び申し上げますとともに、以下に再掲載致します。

誤り	正
C57BL	= C57BL/6NCrj
ICR	= Crj:CD-1(ICR)
Balb/C	= BALB/cAnNCrj
C3H	= C3H/HeNCrj
CBA	= CBA/JNCrj
DBA/2	= DBA/2NCrj
DDY	= Slc:ddy

CRJ LETTERS Vol.9 No.2

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成8年12月

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222 横浜市港北区新横浜2-3-8

東伸24新横浜ビルB-4階

電話045 (474) 9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社

制作：株式会社オービックO.A.



●弊社の英文社名は **Charles River Japan, Inc.** です。

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物 ☎045(474)9350 ファックス045(474)9351
輸入動物 ☎045(474)9340 ファックス045(474)9341