

In vitro 経皮吸収試験（*In vitro* 皮膚透過試験）評価報告書

平成 22 年 9 月 11 日

皮膚透過試験評価委員会

委員名

杉林堅次（城西大学）

藤井まき子（昭和薬科大学）

藤堂浩明（城西大学）

小島肇（国立衛研）（アドバイザー）

1. 目的

化粧品や医薬部外品の安全性評価のために用いられている *in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) に関する各種ガイドラインを比較し、信頼性や長短所等について議論し、採否の可否を検討する。

2. 検討した資料の名称とその理由

- ・ SCCP opinion on basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients (2006) ¹⁾.
- ・ OECD guideline for the testing of chemicals, TG428, skin absorption: *In vitro* method (2004) ²⁾.
- ・ Colipa regulatory, Guidelines for percutaneous absorption/penetration (1997) ³⁾.
- ・ WHO, Environmental Health Criteria 235, Dermal Absorption (2006) ⁴⁾.

いずれの評価法もガイドライン、ガイダンスとして公知のものであり、汎用性も高いために検討した。

3. 試験法の概要 (手順など)

別紙 1 参照

4. 試験法として採用の可否

いずれの試験も科学的、倫理的にも評価するには十分である。但し、各試験の適用限界と実施する上での問題点を考慮する必要がある。

4-1 *In vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) の適用限界とガイドラインにそって実施する上での問題点

4-1-1 経皮吸収試験結果の具体的な利用法の記載

化粧品原料の経皮吸収試験の目的は、実使用条件においてヒト全身循環系に入る可能性がある被験物質の質的および (あるいは) 量的な情報を得ることである。特に後者は、個々の物質についての反復投与毒性試験の無毒性量 (NOAEL) とともに、安全係数 (MOS、margin of safety) を算出する上で必要である (SCCP/0970/06) ¹⁾。

OECD TG 428²⁾は記載なし。

化粧品成分の試験および安全性評価に関する SCCP ガイダンス第 6 版 ⁵⁾に記載されている安全係数の求め方と注意点を表 1 に示す。

表1 安全係数 (Margin of Safety: MOS) ⁵⁾

化粧品成分の安全性評価の最終段階であるリスクの評価では、不確実性の要因が適用される。化粧品の場合、この要因は安全係数 (MOS) と呼ばれる。一般に、MOS は最小無影響量 (無毒性量) (NO(A)EL) を、想定される化粧品成分の全身暴露量 (Systemic Exposure Dosage: SED) で除すことによって

$$\text{MOS} = \frac{\text{NO(A)EL}}{\text{SED}}$$

として計算できる。MOS 値は試験動物群から平均的なヒトへ、次に平均的なヒトから感受性の高いグループへと外挿するのに用いられる。一般に、ある物質が安全に使用できると宣言するためには MOS は 100 以上でなければならないとされている。

SED の計算は、予想される最高濃度に基づく一定時間の生物学的利用能の絶対量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) に基づくことが望ましいが、経皮吸収率に基づいて行うこともできる。後者の場合、得られる数値は皮膚に適用される用量に依存する。このとき、評価する濃度が低いほど経皮吸収率は高くなる可能性があることから、予想される最低濃度を含まなければならない。

OECD ガイドライン 428 ⁷⁾ (経皮吸収: *in vitro* 法) に従い、*in vitro* 試験では、固体で通常 1~5 mg/cm^2 、液体で最高 10 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ というヒトへの暴露をシミュレートした適用量を使用しなければならない。

試験物質の適用量が 2 mg/cm^2 未満の *in vitro* 試験を実施することは技術的に不可能であるが、通常皮膚に適用される化粧品量は実使用条件下で 1 mg/cm^2 に満たないことが経験から示されている。したがって、*in vitro* 試験では実使用条件を上回る量が適用され、試験用量の経皮吸収率%を SED の計算に使用すると、全身暴露量が過小評価されることになる。したがって、経皮吸収をパーセンテージで表す場合には、*in vitro* 試験から得られた吸収量も実使用条件下で適用した用量のパーセンテージで表す必要がある。これは実使用条件下で適用する製剤の既定量と、表に示す製品種類の皮膚表面積 (SSA) の既定値 (6-2 項参照) の比によって推定することができる。

以上のように、化学物質の経皮吸収がどのように記載報告されているかによって、SED の計算方法には 2 種類あると結論づけられる。

4-1-2 *In vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) の適用限界

In vivo 条件下では、微少循環系（血管およびリンパ管）が化合物を皮膚組織から体循環コンパートメントへ運んでいる（吸収、resorption）。*In vitro* の条件下では、そのような吸収過程は評価できない（SCCP/0970/06）¹⁾。

表皮は絶えず増殖、分化、落屑を繰り返しており、一日当たり約一層分の角質細胞層が取り除かれている。局所適用した場合、*in vitro* 試験における皮膚上、特に角層や毛嚢脂腺で検出された異物は、*in vivo* においては、それぞれ落屑あるいは皮脂分泌により取り除かれる。これらの過程も *in vitro* では再現できないので、*in vitro* 系での最終的な表皮（角層）中濃度は、*in vivo* レベルと比較して高くなる（SCCP/0970/06）¹⁾。

試験化合物が表皮の組織に不可逆的に結合することがあるが、これは *in vivo* においては皮膚表面の落屑によって除去される。この現象が示唆された場合には、別の試験により実証しなければならない（SCCP/0970/06）¹⁾。

試験化合物は、拡散セルに装着された皮膚サンプルの上に、適切な製剤を用いて適用されなければならない（SCCP/0970/06）¹⁾。単純溶媒系でなく製剤での実施が不可欠である。

4-1-3 *In vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) の問題点

試験の原理

摘出した皮膚を用いた *in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) の正当性は、表皮、特に角層が生体への異物の吸収や取り込みに対する主要なバリアーとなっているという事実に基づいている（SCCP/0970/06）¹⁾。

問題点：水溶性化合物の皮膚透過性については角層がバリアー機能となることが知られているが、化粧品素材においては油等の脂溶性化合物がかなりの数存在し、それらの皮膚透過性には角層だけでなくそれ以下の表皮や真皮もまたバリアーとなると考えられる。したがって、角層以下の層のバリアー能の寄与が高い物質の *in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) には特に注意が必要である。

使用する皮膚

WHO は最適標準 (gold standard) としてヒト皮膚の使用を勧めている⁴⁾。もちろん、ヒト皮膚が経皮吸収試験に最も適した試料であるが、それらはいつても容易に入手

できるとは限らない。そこで、代わりにヒト皮膚と同様の透過性を示すブタ皮膚が使用されることもある (SCCP/0970/06) ¹⁾。

ヒト、ブタまたはラット皮膚を用いることができる (COLIPA) ³⁾

ヒトあるいは動物の皮膚を用いることができる (OECD TG 428) ²⁾。

被験物質が、*in vivo* 試験においてかなり皮膚代謝を受ける場合には、さらに検討が必要である。凍結皮膚を用いる場合には、代謝能が欠損している可能性があるため、被験物質の代謝が起こらないことや、あるいは代謝物の構造およびその経皮吸収性が正確にはわからないことにも注意しなければならない。したがって、凍結皮膚を用いた *in vitro* 実験では、皮膚中で代謝を受ける化合物の経皮吸収や、その代謝物についても正確な情報を与えないと考えられる (SCCP/0970/06) ¹⁾。

試験化合物の皮膚代謝が重要である場合には、新鮮な皮膚を使用しなければならない (SCCP/0970/06) ¹⁾。

問題点：日本でも最近、ヒト皮膚を安定的に供給できる体制が整いつつあり、試験計画と試験施設の倫理面が明確であれば供給可能となった。しかしながら、その場合も空輸の関係で、凍結皮膚を用いる場合がほとんどである。したがって、日本国内において、新鮮なヒト皮膚を用いて *in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) を実施し、皮膚代謝まで明らかにすることは非常に難しいと考える。

使用可能な皮膚は、split-thickness (200~500 μm) または full-thickness (500~1000 μm) である [Sanco/222/2000]⁶⁾。ダーマトームで薄切された皮膚も使用することができる。皮膚厚は文献に記載されている適切な方法で測定する。皮膚は実験用セルにあうように用意しなければならない (SCCP/0970/06) ¹⁾。

試験皮膚には、酵素、熱、化学処理により剥離した表皮、あるいはダーマトーム等で厚さ 200~400 μm に薄切した皮膚を用いる (OECD TG 428) ²⁾。

問題点：ダーマトームで皮膚を厚さ 200~400 μm に薄切する技術は非常に難しく、かなりの熟練を要する。

表皮シートを使用する場合には、その理由が必要である。表皮膜はもろいことがあり、このモデルではマスバランス手法 (例：テープストリッピング) を適用することができない。表皮膜の使用は、ヒトの *in vivo* 経皮吸収を過大評価する可能性があることも指摘されている (SCCP/0970/06) ¹⁾。

問題点：体毛は真皮側に存在する毛根から皮膚表面に伸びているため、剥離した表皮においては毛穴が貫通している。毛穴を通して化学物質が通過する可能性もあるため、

経皮吸収量を過大に評価する危険性がある。

分析

皮膚および/あるいはレシーバー溶液のサンプルは、液体シンチレーションカウンター、HPLC、GC、あるいは他の適当な方法で、適切にそしてバリデートされた方法を用いて、分析されなければならない。分析方法の感度、再現性、精度が証明されなければならない (SCCP/0970/06) 1)。

問題点 : Cold 分析を実施する場合には、分析方法のバリデーションが要求される。OECD ガイドラインには、バリデーションに関する記載は存在しない。バリデーションに関しては、FDA のガイドラインが存在し、通常、これに準拠して実施される。FDA のガイドラインの項目は以下の通りである。

FDA のガイドライン

特異性(ブランク試料、n=6)

真度(3 濃度、n=5)

精度(3 濃度、n=5)

回収率(3 濃度)

検量線 (同じマトリクス)

定量下限

濃度レスポンス

安定性

凍結融解安定性 (3 回の凍結融解、

低濃度と高濃度で各 n=3)

短期室温安定性 (低濃度と高濃度で各 n=3)

長期保存安定性 (低濃度と高濃度で各 n=3)

保存溶液安定性

測定実測試料中安定性

バリデーションの問題点として、OECD あるいは SCCP に項目の記載がないことから、FDA のガイドラインに準拠することになるが、その場合、上記の全項目を実施する事になり、金額面で、実施困難になる場合がある。

レセプター溶液

レセプター液の組成は、被験物質の拡散を妨げないように選択する。例えば、試験条件下の被験物質のレセプター液中での溶解性および安定性は保証されなければならない。生理食塩液や等張緩衝液が一般的に親水性化合物に用いられる。親油性物質に対しては、血清アルブミンまたは適当な可溶化剤・乳化剤を添加することができるが、その際皮膚状態 (membrane integrity) を悪化させてはならない。レセプター液は分

析操作にも妨害しないようにするべきである (SCCP/0970/06) ¹⁾。

問題点：化粧品素材においては、油等の脂溶性化合物がかなりの数存在し、その場合、生理食塩液では溶解しない。したがって、古くから、*in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) の報告は、多くが水溶性化合物に関するものである。一方、脂溶性化合物の報告も存在するが、その場合、レセプター溶液に、可溶化剤/乳化剤として、ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテルが用いられることが多い⁴⁾。しかしながら、この場合にも化合物の脂溶性によっては溶解性に限界がある。試験条件下の被験物質のレセプター液中での溶解性が被験物質の拡散を妨げないように選択すると述べられているが、これは暴露時間終了時の被験物質の透過量が、十分溶解可能な溶媒を選択することである。しかしながら、暴露時間終了時の被験物質の透過量は試験を実施しないとわからないので、実際に試験を実施して、被験物質の拡散を妨げない溶媒であるか否かを判断することは難しい。したがって、脂溶性化合物の *in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) に用いることができるレセプター溶液のいくつかの記載が必要と考える。

原則としてレセプター液は、生理的 pH 値にすべきである。これに逸脱する場合には正当化する必要がある。例えば、WHO 235⁴⁾で提案されている 50/50 エタノール/水 を用いる場合には、それが皮膚 integrity には影響を及ぼさないことを示し、毒性的関係書類に記載しなければならない。早期の採取時間で連続的な ND 値とならないようにするため、レセプター液量は最小限にしなければならない。

問題点：エタノールが 5%以上含まれると、経皮吸収性に影響を及ぼすことが知られている。WHO 235⁴⁾で提案されている 50/50 エタノール/水は使用できないと考える。

レセプター液には、実験中の気泡の発生を抑えるため脱気した溶液を用いる。また、試験期間中、非流出型拡散セルでは十分に攪拌し、流出型拡散セルでは絶えず液を流しておかなくてはならない。

問題点：レセプター溶液に、生理食塩液を用いる場合は、脱気することは可能であるが、脂溶性化合物で、レセプター溶液に可溶化剤/乳化剤を添加する場合は、脱気すると泡立つため、脱気することは非常に難しい。

レセプター溶液は、分析手法を妨げてはいけない。試験システムの選択は研究報告書で正当化されるべきである。また、レセプター溶液に透過した化合物の量は、吸収の過小評価を引き起こさないために、飽和レベルの 10%を超えるべきではない。

問題点：被験物質が油分の様な場合は、可溶化剤/乳化剤を用いても、その溶解性には限界がある。レセプター溶液に透過した化合物の量が飽和レベルの 10%以下となると、油分の経皮吸収試験を実施することは非常に困難である。

皮膚の integrity

皮膚バリアーのチェック (=integrity) は試験に必須である。これは、指標となる化合物（例：トリチウム水、カフェイン、スクロース）の皮膚透過性を測定するか、もしくは物理的方法（例：TEWL(Transepidermal Water Loss)、TER(Transcutaneous Electrical Resistance)）によって確認する。また、得られたデータは試験報告書に記載しなければならない。

問題点：皮膚の integrity をチェックする方法としてトリチウム水を用いる場合が多い。日本の放射線障害予防規定においては、現在、国際基準に合わせる意味で、トリチウムは濃度で 1MBq/g、数量で 1GBq を下限値として、Radio Isotope (RI) としての取り扱いを免除することになっている。しかしながら、歴史的な背景から、日本の放射能に対する認識は欧米諸国とは異なる。したがって、本規定が運用されることはほとんどなく、トリチウムを用いる場合は、施設の規定で、やはり、RI 実験となり、RI 施設で行うことが義務づけられる。また、トリチウム水で皮膚の integrity をチェックした皮膚は、RI 施設から持ち出すことはできないことから、試験物質の透過性も RI 施設内で実施することになる。試験物質に放射性標識体を用いる場合は問題ないが、Cold の機器分析を実施する場合は、RI 室に分析機器を常設する必要がある。分析機器によっては、LC/MS/MS、ICP/MS 等、かなり高価なものがあるため、必ずしも RI 施設内に設置することが難しい現状である。これを避ける方法として、皮膚の integrity はトリチウム水でチェックし、その皮膚とは別に、その近傍の皮膚を用いて、RI 施設外で試験化合物の試験を行い、Cold で機器分析を実施する方法がある。

しかしながら、この様な方法は、ガイドラインに記載されておらず、その正当性に関しては不明である。OECD TG428²⁾ではトリチウム水の使用を推奨している。

5. 総括

動物実験の 3 Rs (Replacement、Refinement、Reduction) の普及を受け^{8,9)}、欧米では化粧品規制や REACH に対応するため、動物実験代替法の利用が推奨されている。よって、欧米では安全性評価における経皮吸収試験や皮膚透過性は *in vitro* 試験が中心である¹⁰⁾。

本委員会においては各種、*in vitro* 試験法についての長短所を議論してきたが、いず

れの試験も適用限界を理解し、実施する上での問題点を考慮しながら実施する必要がある。但し、適用限界を理解した上で、ガイドラインやガイダンスに準拠した正しい試験で行った *in vitro* 試験から *in vivo* の結果を推定することが可能であると思われる。正しい方法というのは皮膚の選定、レセプター相の選定、皮膚代謝の有無、試験物質の物性等を十分に考慮することである。

本検討会で評価した 4 資料はいずれも公知で、欧米では一般的に用いられている試験法であることを鑑みると、適用限界を十分に理解した上で評価すれば、化学物質のリスク評価および効能評価の一つの評価系として十分に活用できる。

参考文献

- 1) SCCP/0970/06 Opinion on basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients (2006)
- 2) OECD428 Guideline for the testing of chemicals, skin absorption: *In vitro* method (2004)
- 3) Colipa regulatory, Guidelines for i percutaneous absorption/penetration (1997)
- 4) WHO, Environmental Health Criteria 235, Dermal Absorption (2006)
- 5) SCCP The sccp's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 6th revision
- 6) Sanco/222/2000 rev. 7, Guidance document on dermal absorption (2004)
- 7) Food and Drug Administration, Guidance for industry: Bioanalytical method validation (2001).
- 8)動物の愛護及び管理に関する法律
http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/amend_law2/law.pdf
- 9)実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準
http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/law_series/nt_h180428_88.html
- 10)Commission Staff Working Documents(2004)Time Tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004,1210

平成 25 年 6 月 12 日

JaCVAM 評価会議からの質問に対する回答

杉林堅次、藤堂浩明（城西大）、藤井まきこ（昭和薬科大）

1) 「皮膚透過性、経皮吸収、皮膚吸収などの言葉の定義」

一般に、「皮膚透過性」は単に皮膚を透過する量、速度、およびその性質をいいます。

「*In vitro* 皮膚透過性」などと使います。

一方、「吸収」とは全身循環系（おもに血管系）に化学物質が入ることを意味しますので、「経皮吸収性」は皮膚を経て全身循環系に入る量、速度、およびその性質をいいます。これは *in vivo* に対応する言葉と理解するのが適当です。ただ、世の中には適当に使っている研究者の方が多いと思います。私は皮膚吸収という用語は使いません。どっちかといえば、経皮吸収と同意語かと思います。

杉林先生がコスメテックジャパンに連載している「シリーズ 経皮吸収について考える」その 8 で「経皮吸収」、「皮膚透過」、「皮膚浸透」の定義について、文献を引用し示しています（添付します）。

2) 「*in vitro* 皮膚透過性試験はどの試験法の代替法でしょうか。」

in vivo 経皮吸収試験（TG427）の代替法と考えています。

3) 「AUC の算定式で、「全身クリアランスが既知なら」とありますが、既知である場合はどれくらいあるのでしょうか。」

物質の静脈内投与後の血中濃度-時間曲線のデータがあれば、既知です。医薬品や部外品で静注製剤があれば既知だと思います。効能を発揮する機能性化粧品の有効物質もわかっているケースの方が多いように思います。全身クリアランスについてです。部外品等で使われている有効成分は申請時に明らかにされていると思いますが、その物質のクリアランスが測定されているかという、されていないほうが多いのではないかと思います。しかし、物質が同じであれば、AUC と吸収量は比例するので、間接的に吸収量を類推していた AUC 法に代わり、吸収量を把握する方法を採用することに問題はないと考えます。

4) 「皮膚透過性の結果から、経皮全身曝露が推定できるはずがない。」

皮膚透過性試験は、化粧品・医薬部外品等における皮膚透過量を把握し、安全係数を求めるための方法である。あるいは、皮膚透過性がほとんどないことを証明する試験法に過ぎないとの意見について」

皮膚透過した化学物質のほとんど（通常 95%以上）は全身循環系に行きます。皮膚透過試験から経皮全身暴露が推定できるはずがないといいきる科学者が世の中にいること自体驚きです。東大生産研の酒井先生などは、私の意見をよく理解してくれると思います。一般に、薬学の「薬剤学」「製剤学」の分野の先生、化学工学の先生などはよく理解しています。薬剤師 国家試験にも出る内容であるかと思っています。なお、*in vitro* 皮膚透過性から血中濃度を予測する計算ソフトも市販されています（九州工業大学 東条先生の SkinCad が有名です。ちなみに彼も化学工学出身です）。製薬企業の研究者の多くも理解すると思います。一方、化粧品研究者はまだ情報科学（インフォマティクス）や数理計算を利用している研究者が少ないのが現状です。代替法研究でも、*in silico* や前述した酒井先生の方法論はよく理解されていません。

ラットの *in vitro* 皮膚透過速度と *in vivo* 経皮吸収速度は、単純な基剤系で比較したことがあります、ほぼ一緒です。違う場合の理由を探す方が難しいくらいです。

もちろん、皮膚中の代謝やトランスポーター介在の皮膚透過も見られる可能性があるのも、正しく *in vitro* 皮膚透過実験をすることが重要であることは言うまでもありません。

物質収支は *in vitro* も *in vivo* もほとんど同じです。ここでは、皮膚を通る速度しか比較していないのですから。東大から理研に移った杉山先生が東大教授になられたころは PK 研究をされていました。臓器レベルで物質収支を研究した結果、臓器や体の生理学的薬物速度論モデルを組み立てられました。私の方法論もそれらと、ほとんど変わりません。

以上

別紙 1

3.試験法の概要（手順など）

表1-1. ガイドラインの比較 (in vitro 経皮吸収試験)

Guideline		SCCP (2006.3)	OECD (TG428, 2004.4)	Colipa (1999)
拡散セル		Flow through/Static cell (選択は化合物次第)	Flow through/Static cell (有限系：開放, 無限系：閉塞)	チャンバー(ドナー, レセプター)で皮膚を挟んだもの. セルの選択は薬剤による.
レセプター液		親水性： 生食, 緩衝生食液 脂溶性： アルブミン, 可溶化剤/乳化剤の添加は可	<ul style="list-style-type: none"> 対象物質が溶解すること 皮膚に影響を与えないこと 代謝試験では皮膚能を維持すること 	親水性： 生食液, 緩衝生食液 脂溶性： アルブミン, 可溶化剤を含む液
皮膚膜	種	○ ヒト/ブタ, × げっ歯類 (△ 培養皮膚/再構成皮膚)	ヒト/動物 (ヒトの場合は倫理下で)	記載なし (Std protocol ではヒト, ブタ, ラット)
	部位	ヒト： 腹, 脚, 胸囲 ブタ： 腹, 胸, 背, 側, 耳	記載なし	記載なし
	皮膚厚	ヒト： ○ 200-500 μm △ 500-1,000 μm (表皮膜は過大評価の恐れ) ブタ： 500-1,000 μm でもOK	○ 表皮膜 (酵素/熱処理) /剥離皮膚 (200-400 μm) △ full-thickness skin × >1mm	○ whole, split-thickness (< 1 mm とすること)
Integrity test		必須： ³ H ₂ O, カフェイン, ショ糖, TER, TEWL	必須： 方法については記載なし	必須： ³ H ₂ O, TEWL など
被験物質		RI 体は大規模ロット (Cold体) とは若干異なる特徴を示す	RI ラベル化が理想的標準処方で1 濃度以上	-
適用量		固形/半固形： 2-5 mg/cm ² 液体： ~10 μL/cm ²	固形： 1-5 mg/cm ² 液体： ~10 μL/cm ²	実使用で (consumer use)
n 数(/1サンプル)		> 6 (3ドナー× 2 以上)	最低4	-

表1-2. ガイドラインの比較 (in vitro 経皮吸収試験)

Guideline	SCCP (2006.3)	OECD (TG428, 2004.4)	Colipa (1999)
皮膚表面温度	32±1 °C	32±1 °C (湿度は 30-70 %)	30-32 °C
適用時間	24 時間 (越える場合は皮膚状態に注意)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的には 24 時間 (対象物質の透過性による) ・ 適用途中でサプリングを実施 (透過プロファイルを図示する) 	24 時間
測定部位	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚表面 ・ 角層 ・ 表皮 (角層を除く) ・ 真皮 ・ レセプター液 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ドナーチャンバー ・ 皮膚表面 ・ 皮膚 ・ レセプター液 <p>場合によっては、塗布部位、塗布外部 (セル密着部位), 角層, 表皮, 真皮に分ける.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚表面 ・ 角層 ・ 表皮 (角層を除く) ・ 真皮 ・ レセプター液
回収率	100±15 % (逸脱なら調査/説明)	RI 使用時の目標は, 100±10 % (逸脱なら理由を記載)	100±15 %
算出値	絶対量 (µg/cm ²) 吸収率 (% of dose)	<p>有限系の場合 :</p> <p>皮膚表面量, 皮膚内量, レセプター液の速度および量あるいはパーセンテージ.</p> <p>無限系の場合 :</p> <p>透過係数を算出. パーセンテージは必要ない.</p>	絶対量 (µg/cm ²) 吸収率 (% of dose)