

抗菌薬の皮膚反応テスト添付文書の比較検討

池田博昭,^{*,a} 佐藤英治,^a 横山 隆,^b 木村康浩,^a 木平健治^a**Investigation of Package Inserts for Physicians in Skin Test Kits for Detecting Allergies to Antibiotic Agents in Japan**Hiroaki IKEDA,^{*,a} Eiji SATO,^a Takashi YOKOYAMA,^b
Yasuhiro KIMURA,^a and Kenji KIHIRA^a*Department of Pharmaceutical Services,^a Hiroshima University Hospital, and Department of General Medicine,^b School of Medicine, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan*

(Received November 8, 2002; Accepted January 23, 2003)

To avoid serious adverse reactions, especially anaphylactic shock, a skin test to detect allergy is recommended prior to the administration of antimicrobial drugs. Japanese pharmaceutical companies provide skin test kits appropriate for each drug, specifying how to administer and interpret the skin test in a package insert for physicians. However, procedures are not consistent between products. We therefore examined package inserts accompanying skin tests for allergies to antimicrobial drugs in use at the Hiroshima University Hospital, including five penicillin, 13 cephalosporin, and four carbapenem preparations. Preparation of test solutions followed five different protocols. Positive responses were defined by four different criteria, and three different intervals between inoculation and reading times were specified. Such differences in procedures between skin test kits appear likely to confuse physicians when using and interpreting the tests. These results suggest that standardization of skin tests would promote more rational and effective use of antimicrobial drugs.

Key words—skin test; antimicrobial drugs; physician package inserts; positive response criteria; intervals to reading

緒 言

抗菌薬の添付文書には、重要な基本的注意事項として「ショックが現れる恐れがあるので、十分な問診を行うこと。なお、事前に皮膚反応を実施することが望ましい。」と記載されている。そのため、抗菌薬の静脈内投与を行う際に、微量の当該薬剤を含む皮膚反応テスト液を用いて皮内反応が行われている。¹⁾ このテストは、アレルギーによる副反応をできる限り予知し、重篤な副作用の発現を避けるために行われている。抗菌薬の中のセフェム系、ペニシリン系及びカルバペネム系の先発品及び後発品を含むすべての静注用製品は、製造者より皮膚反応テスト・キット（以後キットと省略）が供給されている。

その理由は、昭和 31 年に医務局長より通知が行

われ、抗菌薬の使用前の注意として「問診、皮膚反応テストを行うことが望ましい。」とされ、添付文書はこの通知に従っているのが原因と思われる。²⁾ これらのことから、簡易的に皮膚反応テストを行うキットは、抗菌薬の製造者から製品とは別に無償で供給されている場合が多い。

しかしながら、これら供給されている皮膚反応テストを行うキットは、以前より、その調製法や判定基準が抗菌薬の銘柄間で異なっている。そのため、施用する医師が 2 種類以上の皮膚反応テストを行わなければならない場合、同時に行わなくてもそのつど、キットに添付された文書を熟読する必要がある、施用に混乱を生じかねない状況が存在している。

さらにキットは、薬価基準の収載対象外で、また皮膚反応検査は健康保険の所定の点数を算定できない業務であることから、その有用性、経済性及び危機管理を含めて業務を合理化する必要がある。しかしながらキットの現状を把握した報告は少ないのが現状である。

^{a)} 広島大学医学部附属病院薬剤部, ^{b)} 広島大学医学部附属病院総合診療部
e-mail: ike@hiroshima-u.ac.jp

Table 1. Comparison of Volumes of Diluent and Control Solutions per Ampule between Skin Test Kits

溶解液	容量	製品数	対照液	容量	製品数
生理食塩水	1.0 ml	2	生理食塩水	1.0 ml	9
	1.3 ml	1		溶解液*と兼用	12
	2.0 ml	12		2.0 ml	3
注射用水	1.0 ml	4		*: 2 ml は 11 製品, 1.3 ml は 1 製品.	
	2.0 ml	1			
専用溶解液	1.0 ml	4			

今回、静注用抗菌薬のキット製剤の適切な使用を支援する目的で、その添付文書に記載された製品情報の比較検討を行った。

方 法

検討の対象とした静注用抗菌薬は本院に採用されているセフェム系 13 製品、ペニシリン系 5 製品、カルバペネム系 4 製品、合成抗菌薬 3 製品、グリコペプチド系 2 製品及びアミノグリコシド系 5 製品の計 32 製品とした。

検討した内容はキット製剤の提供の有無、試験液の調製法、試験液及び対照液の皮内投与量、判定時間、判定基準（陽性、陰性及び判定不能）、貯法、キット及び実際の製品の使用期限の 7 項目とした。これらの項目はキット及び実際の製品に添付された文書より調査した。

結 果

本院で採用されているすべてのセフェム系、ペニシリン系及びカルバペネム系抗菌薬の添付文書では皮膚反応テストを行うことが望ましいと記載されており、22 製品でキットが無償提供されていた。さらに、合成抗菌薬のうちシプロキサ[®]及びグリコペプチド系抗菌薬のタゴシッド[®]の 2 製品は添付文書に皮膚反応テストを行うことが望ましいと記載し、同様にキットが無償提供されていた。

キットの試験液の調製法は 24 製品（シプロキサ[®]は溶解済み）で、Table 1 に示すように 5 種類の 방법이記載されていた。その溶解液は生理食塩水、注射用水及び専用溶解液の 3 種類であった。溶解液の容量は生理食塩水で 1 ml のアンプル入りが 2 製品、1.3 ml のアンプル入りが 1 製品、2 ml のアンプル入りが 12 製品、注射用水で 1 ml のアンプル入りが 4 製品、2 ml のアンプル入りが 1 製品、専

用溶解液で 1 ml のアンプル入りが 4 製品であった (Table 1)。

試験液及び対照液の皮内投与量はキットの 24 製品で、0.02 ml と記載されていた (Table 2)。

判定は陽性判定までの時間を 21 製品 (88%) が 15—20 分後、1 製品 (4%) が 15 分後、2 製品 (8%) が 15—30 分後とする基準を記載していた。

陽性判定の基準は、発赤 > 20 mm, 膨疹 > 9 mm を 16 製品 (67%) を占め、発赤 > 15 mm, 膨疹 > 10 mm が 4 製品 (17%), 発赤 > 20 mm, 膨疹 > 10 mm が 3 製品 (12%), 発赤 > 20 mm, 膨疹 > 6 mm が 1 製品 (4%) であった (Table 2)。

陰性判定はビクシリン[®]及びビクシリン S[®]を除いて、陽性判定の基準未滿と記載されていた。ビクシリン[®]及びビクシリン S[®]は陰性判定に独自の基準を設け、疑陽性の判定基準も記載されていた (Table 2)。

キットの貯法は、温度指定が 11 製品 (25°C 以下が 1 製品, 15°C 以下が 2 製品, 10°C 以下が 3 製品, 8°C 以下が 1 製品, 7°C 以下が 1 製品, 2—8°C が 2 製品, 冷所が 1 製品), 室温が 13 製品であった (Table 2)。

キットは全製品で、外箱に最終年月を表示していた。さらに、その内の 12 製品は添付文書に有効期間若しくは使用期限を記載していた。それは 1 年が 3 製品, 1 年 6 ヶ月が 2 製品, 2 年が 5 製品及び 3 年が 2 製品であった (Table 2)。

抗生物質製剤自身の使用期限は 2 年が 11 製品, 3 年が 13 製品であった (Table 3)。

考 察

抗菌薬の皮膚反応に関して、米国では問診後に過敏症の既往がある患者に限って施行されているが、日本化学療法学会の皮内反応検討特別部会の報告に

Table 2. Skin Test Kit for Antimicrobial Drug Allergy in Japan

禁忌：過去に同じ薬剤でショックの既往歴のある患者に使用しないこと 基本的注意：皮内反応の結果が陰性であっても、ショックを起こすことがある。
 適用上の注意：試験液と対照液は別の注射器を用い、各々離れた部位に投与すること。

商品名 (成分名) 略号	皮内テスト	抗原液 (0.03-0.06% 溶液への調製法)	試験液の濃度	試験液及び対照液の皮内投与量	判定時間	判定基準 (薬液及び対照液 (生理食塩水) を各々離れた部位に投与) 陽性 (投与を行わない)、直径の長さ (縦径・横径の平均 mm)、膨疹・発赤のいずれか一方を満すれば陽性	備考	貯法	使用期限
ウインセフ (セフオセリス) CFSL		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解	0.03%	0.02 ml	15-20 分後	発赤 > 20 mm, 膨疹 > 9 mm	A を参照	避光・15°C 以下	2 年
ケイテン (セフメノキシム) CMX		専用溶解液 1 ml で試験薬を溶解	0.06%		15-20 分後	発赤 > 15 mm, 膨疹 > 10 mm		室温	1 年 6 カ月
セルベラゾン (セルベラゾン) SBT/CPZ								15°C 以下	2 年
セフアメジン (セフアミノリン) CEZ		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解	0.03%	0.02 ml	15-30 分後	発赤 > 20 mm, 膨疹 > 9 mm	経口剤あり (パンスポリン D), A を参照	室温	1 年
セフオクタックス (セフオクタキシム) CTX							A を参照	7°C 以下	2 年
セフオクタックス (セフオクタキシム) CMZ								室温	外箱
パンスポリン (セフオチアム) CTM	望ましい							室温	外箱
フアーストジン (セフオゾブラン) CZOP		注射用水 1 ml で試験薬を溶解						室温	外箱
フルマリン (フロモキシセフ) FMOX		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解						避光・冷所	1 年
フロアクト (セフメノキシム) CMX		専用溶解液 1 ml で試験薬を溶解						10°C 以下	1 年 6 カ月
マキシビーム (セフエビム) CPM		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解						避光・8°C 以下	3 年
モダジン (セフタジジム) CAZ		生理食塩水 2 ml で試験薬を溶解						室温	2 年
ロセフィン (セフアトリアキソン) CTRX		注射用水 1 ml で試験薬を溶解						2-8°C	外箱
タゾジン (タゾバクタム・ピベラシリン) TAZ/PIPC		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解			15-20 分後	発赤 > 15 mm, 膨疹 > 10 mm	pc 系抗菌物質に過敏症は禁忌, A を参照	室温	外箱
ピキシリン (アンピシリン) ABPC	望ましい	注射用水 2 ml で試験薬を溶解	0.03%	0.02 ml	15 分後	発赤 < 14 mm, 膨疹 < 6 mm	経口剤あり (ピクシリン), 疑陽性は発赤 15-19 mm, 膨疹 7-9 mm, A を参照	室温	外箱
ピキシリン S (アンピシリン・クロキシサリン) ABPC/MCIPC								室温	外箱
ピントシリン (ピベラタキシム) PIPC		注射用水 2 ml で試験薬を溶解			15-20 分後	発赤 > 20 mm, 膨疹 > 6 mm	A を参照	室温	外箱
ユナジン (スルバクタム・アンピシリン) SBT/ABPC		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解						室温	2 年
オメガジン (ピアベナム) BIPM		注射用水 1 ml で試験薬を溶解						室温	外箱
カルバルベニン (パニベナム) PABM/BP		生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解						10°C 以下	外箱
ベネナム (イミベナム) IPM/CS	望ましい	皮内反応用シラスタチンで皮内反応用イミベナムを溶解	0.05%	0.02 ml	15-20 分後	発赤 > 20 mm, 膨疹 > 10 mm	B を参照	2-8°C	外箱
メロベナム (メロベナム) MEPM		注射用水 2 ml で試験薬を溶解						室温	3 年
シプロキサ (シプロフロキサシン) CPEX	望ましい	溶解済み		0.02 ml	15-20 分後	発赤 > 20 mm, 膨疹 > 9 mm	高濃度でヒスタミン遊離, 経口剤あり, C を参照	避光・室温	外箱
パクトラミン (セルファメトキサゾール・トリメトプリム) ST	皮内反応用のキットは用意されていない						サルファ剤に過敏症のある患者は禁忌, 経口剤あり		
ザイボックス (リネゾリド) LZD							パニコマイシン耐性腸球菌に有効		
タゴシッド (テイコプラニシ) TEIC	望ましい	生理食塩水 1 ml で試験薬を溶解		0.02 ml	15-20 分後	発赤 > 20 mm, 膨疹 > 9 mm	アレルギーテストの陽性判定は注射 15-20 分後, 発赤 > 15 mm, 膨疹 > 4 mm, 薬物血中濃度測定が可能	25°C 以下	1 年
パンコマイシン (パンコマイシン) VCM	皮内反応用のキットは用意されていない						注射によりヒスタミン遊離するため皮内反応はすべて陽性となる, 経口剤あり, D を参照, 薬物血中濃度測定が可能		
アミカシン (アミカシン) AMK		薬物血中濃度測定が可能							
エグサジン (イセパマイシン) ISP	皮内反応用のキットは用意されていない	薬物血中濃度測定が可能							
トブラジン (トブラマイシン) GM		薬物血中濃度測定が可能							
トブラジン (トブラマイシン) IOB		薬物血中濃度測定が可能							
ハババジン (アルバカン) ABK									

A: ペニシリン, セフェムに過敏症の既往歴のある患者は慎重投与, B: カルバペナム, ペニシリン, セフェムに過敏症の既往歴のある患者は慎重投与
 D: アミノ配糖体, ペブタイド, VCM に過敏症の既往歴のある患者は慎重投与

皮内反応用のキットは用意されていない。頻度は不明であるが、対象薬剤による過敏症が報告されている。対象薬剤に対し過敏症の既往歴の患者には禁忌。

Table 3. Storage Conditions and Intervals to Expiration Antimicrobial Drug

	商 品 名	製造会社	貯法	使用期限	キットと同一 使用期限
セ フ エ ム	ウィンセフ	藤沢薬品工業		2年	○
	ケイテン・ブロアクト	中外製薬・塩野義製薬		2年	
	スルペラゾン	ファイザー製薬		3年	
	セファメジン	藤沢薬品工業		2年	○
	セフォタックス	中外製薬		2年	
	セフメタゾン	三共	室温	2年	
	パンスポリン	武田薬品		3年	
	ファーストシン	武田薬品		2年	
	フルマリン	塩野義製薬		2年	
	マキシビーム	ブリistol		3年	○
モダシン	日本グラクソ		2年	○	
ロセフィン	日本ロッシュ		3年		
ペ ニ シ リ ン	タゾシン	富山化学工業		3年	
	ビクシリン	明治製菓		3年	
	ビクシリンS	明治製菓	室温	3年	
	ペントシリン	三共		3年	
	ユナシン	ファイザー製薬		3年	
カ ル バ ペ ネ ム	オメガシン	明治製菓		3年	
	カルベニン	三共	室温	2年	
	チェナム	万有製薬		2年	
	メロペン	住友化学		3年	○
合 抗 菌 薬 成 薬	シプロキサ	バイエル薬品		3年	
	バクタミン	日本ロッシュ	室温	3年	
	ザイボックス	ファルマシア		2年	
グ レ ブ リ チ コ ド	タゴシッド	藤沢薬品工業		3年	
	バンコマイシン	塩野義製薬	室温	2年	
ア ミ ノ 配 糖 体	アミカシン	万有製薬		3年	
	エクサシン	旭化成		2年	
	ゲンタシン	シェリングプラウ	室温	2年6カ月	
	トブラシン	塩野義製薬		2年	
	ハベカシン	明治製菓		3年	

よると、皮膚反応テストの実施が望ましいとの見解を示している。また、皮膚科外来における薬疹の原因薬剤は抗菌薬が半数を占めていることから、副作用の既往を問診することは重要である。³⁾ 本邦では内科及び外科教育施設の多くは、静注抗菌薬の初回投与時に皮膚反応テストを行っており、行い難いとされる小児科においてさえも、毎回の実施率が60%と今なお広く施行されている。⁴⁾ その必要性については議論のあるところではあるが、抗菌薬の添付文書には重要な基本的注意の事項において、事前に皮膚反応を実施することが望ましいと記載されている。そのため、皮膚反応テストの実施は安全性の確保に加え、訴訟を考慮した事故対策的な要素の強い

行為である。しかしながら、2002年10月24日付け中国新聞に報道された皮膚反応テスト陽性の白内障患者さんに抗菌薬の投与を行った医療過誤は、不幸な転帰を迎えている。これらのことから、皮膚反応テストは過去の過敏症の既往の有無を確認する問診に加えて広く行われている。しかるに各種の抗菌薬によって調製や判定方法に差違があり、臨床の現場で混乱を招いていることも事実である。米国においても、陽性又は陰性判定の判断が難しいことから、薬剤師による皮膚反応テストの実行が試みられている。⁵⁾

一方、アナフィラキシーショックを発現しうる抗菌薬には、セフェム系、ペニシリン系、カルバペネ

ム系、テトラサイクリン系、ストレプトマイシン、カナマイシン、アンホテリシン B、クロラムフェニコールなどが知られているが、製造者から製品とは別に無償で供給されているキットは、セフェム系、ペニシリン系、カルバペネム系と合成抗菌薬のシプロキサシ[®]、グリコペプチド系のタゴシッド[®]のみである。

皮膚反応テスト・キットは、セフェム系、ペニシリン系、カルバペネム系の先発製品のみならず、後発品も無償で製造者から提供されており、それらの添付文書は同一の内容であった。

キットの調製は溶解液あるいはその容量の違いにより 5 種類の溶解方法があるため (Table 2)、施行する医師を混乱させる要因の 1 つとなっている。さらに、抗菌薬を溶解するための液は生理食塩水、注射用水及び専用溶解液の 3 種類と多く、皮膚反応テストを施行する医師から、試験液の調製方法について質問が生じることは仕方のない状況である (Table 1)。できれば、施行者の混乱を避けるために、対照液が生理食塩水であることから、溶解液も特別な場合を除いて生理食塩水に統一することが望ましいと思われる。

さらに溶解液と対照液を 1 本のアンプルで兼用する方式は 24 製品中 12 製品、それぞれが独立したアンプルの方式は 12 製品と調製の方式が 2 種類に別れており、溶解から施行に至るまでの作業を複雑化させている (Table 1)。

試験液及び対照液の皮内投与量はすべてのキットで 0.02 ml (薬液濃度: 0.03—0.0375%) と記載されており (Table 2)、一般的な投与量が選択されている。⁶⁾ 一方、米国では 0.01—0.02 ml と投与量は柔軟性を持っている。

局所反応を判定するまでの時間を 21 製品が 15—20 分⁷⁻⁹⁾ とした基準を記載していたが、1 製品が 15 分、2 製品が 15—30 分^{10,11)} の基準を記載していた。一般的に、即時型アレルギーは投与後 10—30 分後に出現することが多いとされる。判定までの統一した時間は定められていないが、キットの判定時間が銘柄間で異なることによる混乱を避けるために、標準化するために一定の時間後、例えば 20 分^{12,13)} に統一して判断することが適切と思われる。

入手可能であったキットの陽性の判定は、Table に示したように 4 種類の基準が存在する。キットの

67% で用いられている膨疹 9 mm 以上、発赤 20 mm 以上の陽性の判定基準は昭和 38 年に提案されている。¹⁴⁾ 他のキットの判定基準も数ミリ程度で数値が異なるが、類似した基準であり示された数値の根拠は明確に示されている訳ではない。⁹⁾ したがって、最も用いられている膨疹 9 mm 以上、発赤 20 mm 以上で陽性の判定を行う基準を標準として用いられれば、混乱もなく効率的であると考えられた。陰性の判定基準は陽性の判定基準未満とした記載が多いが、3 種類の基準が記載されていた。ピクシリン[®]は独自の判定基準を設けているため、疑陽性という判定が存在する。疑陽性 (膨疹 7—9 mm, 発赤 15—19 mm) は曖昧な判定基準であり、投与可能か否かが不明確である。これは、アンピシリンの皮内反応による過敏症の発現を多施設で検討した研究において、疑陽性の判定基準が設定されていることが原因と思われる。¹⁵⁾ ピクシリン S[®]のように陽性の判定基準未満とするほうが理解し易いと思われた。

通常、対照液は試験液とほぼ同時に皮内に注射して、判定の対照として用いる。しかしながら、複数の皮膚反応テストを行う場合、患者の肉体的負担は大きい。皮膚反応テストの信頼性がはっきりしない現状では、試験液を最初に投与して結果が陰性であれば、対照液の投与を省略する方法も考慮する必要がある。さらに、皮膚反応テストの医療経済性を検討した報告は、同様に陽性反応を示したときのみに対照液の投与を行うことにより、医療材料費を軽減できるとしている。¹⁶⁾

キットの貯法は温度指定が 12 製品、室温が 12 製品であった (Table 1)。

その指定温度は 25°C 以下、15°C 以下、10°C 以下、8°C 以下、7°C 以下、2—8°C、冷所の 7 種類で、これらは冷蔵庫での保管を示唆するものである。しかしながら、これら貯法温度の指定されたキットの実際の製品本体は室温保存であった。キットに含まれる微量の抗菌薬の安定性は明らかにされていないが、例えばフルマリン[®]の場合、インタビューフォームでは 25°C で 27 ヶ月間は規格内にあるとされる。一方、フルマリン[®]のキットは冷所に保管した場合、使用期限は 1 年となっている。病棟詰め所あるいは薬局の限られた冷蔵スペースの中で、各銘柄のキットの保管は負担となる場合が多い。第 14 改正日本薬局方によれば、室温は 1—30°C と規定され

ている。したがって、キットの貯法に温度の指定が行われているが、室温が30°Cを超えない状況であれば、室温保存は可能かと思われる。

すべてのキットは外箱に使用期限を表示し、一部であるが添付文書に製造後1年から3年の有効期間を表示した製品が認められた。実際の製品と同一の使用期限のキットは5製品あるが、使用期限の短い製品若しくは期限が明らかでないキットもある。貯法が冷所であるフルマリン[®]、タゴシッド[®]及びセフォタックス[®]は有効期間が製造後1年と短く設定されており、使用期限の管理に注意が必要である。

塩野義製薬(株)の内部資料によると、フルマリン[®]のキットは15°C、遮光保存で12ヵ月で83.9%と力価の低下するロットが認められたことから、使用期限を1年としている。低下の理由としてフルマリン[®]の製品は、安定剤である塩化ナトリウムを含有しているが、キットはそうでないことが一因として考えられる。また、藤沢薬品工業(株)の内部資料によると、タゴシッド[®]のキットは安定性試験を15ヵ月までしか行っていないことから、使用期限を1年としている場合もある。中外製薬(株)の内部資料によると、セフォタックス[®]のキットは5°C、15ヵ月間で94.6%と力価の低下すること、経時的にpHの低下することが認められたことから、使用期限を1年としていた。製薬会社は独自の基準を設けて使用期限を設定しているが、できれば実際の製品とキットは同じ使用期限になることが望ましいと思われる。

以上、抗菌薬の皮膚反応テストの調製法、判定基準、貯法などについて考察した。皮膚反応テストの陽性判定基準の統一及び調製法の簡略化は、施行者の混乱を避けるために望まれる。さらに、皮膚反応テストにより得られた結果が抗菌薬の安全な投与に反映されるためには、その情報をメディカルスタッフ間で共有できるように、カルテなどに貼付できるシールをキットに添付する必要もある。

REFERENCES

- 1) Saito A. *et al.*, *Jpn. J. Chemothe.*, **50**, 95–96 (2002).
- 2) Nipponijishinpo, No. 2950, **114** (1980).
- 3) KimKea J., *Environm. Derma.*, **5**, 49–57 (1998).
- 4) Kamekou A., *Nikkei Medical*, **8**, 26–27 (2002).
- 5) Clyne K. E., Ternes R. L., *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **53**, 2062–2067, (1996).
- 6) Takemoto I., Awaya T., Akutsu S., Inagaki S., *Touyomaeni kabinsho-test wo yosuruyakuzai*, Iyakujournal-sha, Osaka, 1990, pp. 9–21.
- 7) Hino H., *Scratch test, skinreaction, Hihuka-MOOK*, Kinbarashuppan, Tokyo, 1989, pp. 29–34.
- 8) Iwamoto I., Sano H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **29**, 1089–1091 (1994).
- 9) Ito K., *Rinshoui*, **9**, 644–648 (1983).
- 10) Toshitani S., Hayashi N., *Rinshotokenkyu*, **59**, 1427–1432 (1983).
- 11) Aihara M., Osawa J., Saito S., Ikezawa Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **28**, 19–23 (1993).
- 12) Romano A., Mayorga C., Torres M. J., Artesani M. C., Suau R., Sanchez F., Perez E., Venuti A., Blanca M., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **106**, 1177–1183, (2000).
- 13) Blanca M., Torres M. J., Garcia J. J., Romano A., Mayorga C., Ramon E., Vega J. M., Miranda A., Juarez C., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **103**, 918–924, (1999).
- 14) Ishizaki T., *J. Jpn. Med. Assoc.*, **62**, 761–772 (1969).
- 15) Fukuyama K., Nakashima H., Adachi M., Katsube S., Kondo K., *Rinshoutokenkyu*, **53**, 550–557 (1976).
- 16) Itagaki T., *Kagakuryouhounoryouiki*, **13**, 1568–1569 (1997).