

1. 品目の概要

| | |
|-------|--|
| 一般名 | 精製ツベルクリン |
| 販売名 | ①一般診断用精製ツベルクリン (PPD) ②一般診断用精製ツベルクリン (PPD) 1人用 |
| 承認取得者 | 日本ビーシージー製造株式会社 |
| 承認年月 | ①：昭和50年1月 ②：平成4年1月 |
| 効能・効果 | 結核の診断に用いる。 |

2. 当初「禁忌」への移行を検討していた「原則禁忌」の記載

| | |
|------|--|
| 記載状況 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかな発熱を呈している者 2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 4. ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者 5. 副じん皮質ホルモン剤を使用している者 [「相互作用」の項参照] 6. 上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者 |
|------|--|

3. 海外添付文書における関連記載

| | |
|----|---|
| 米国 | <p>Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) TUBERSOL</p> <p>CONTRAINDICATIONS</p> <p>Allergy to any component of TUBERSOL or an anaphylactic or other allergic reaction to a previous test of tuberculin PPD is a contraindication to the use of TUBERSOL.</p> <p>TUBERSOL should not be administered to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persons who have had a severe reaction (e.g., necrosis, blistering, anaphylactic shock or ulcerations) to a previous TST, • Persons with documented active tuberculosis or a clear history of treatment for TB infection or disease, • Persons with extensive burns or eczema. |
| 欧州 | <p>Tuberkulin PPD RT23 "SSI"</p> <p>4.3 Contraindications</p> <p>Tuberkulin PPD RT23 SSI should not be administered to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuals known to be hypersensitive (Type I) to the active substance or any of the excipients listed in section 6.1. • Individuals who have experienced a severe local reaction to tuberculin products. A severe local reaction may include vesicles and ulceration at the |

| | |
|--|--|
| | injection site and skin necrosis at the centre of a widespread tuberculin reaction. The necrosis will generally disappear after a few days. |
|--|--|

4. その他の関連情報（ガイドライン、文献等）

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

5. 「禁忌」とする理由

| |
|--|
| <p>1. 類薬（乾燥 BCG ワクチン）では「接種不適合者」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。</p> <p>2. 類薬（乾燥 BCG ワクチン）では「接種不適合者」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。</p> <p>4. 海外添付文書では「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。</p> <p>5. 類薬（乾燥 BCG ワクチン）では「接種不適合者」とされていること、並びに併用禁忌に設定されていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。</p> <p>6. 広範囲の熱傷を負っている者等は、海外添付文書では「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。</p> |
|--|

6. 改訂案

| 現行 | 改訂案 |
|--|---|
| <p>原則禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>明らかな発熱を呈している者</u> ・ <u>重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</u> ・ <u>ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者</u> ・ <u>副じん皮質ホルモン剤を使用している者</u> 〔「相互作用」の項参照〕 ・ <u>上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者</u> | <p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>明らかな発熱を呈している者</u> ・ <u>重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</u> ・ <u>ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者</u> ・ <u>副じん皮質ホルモン剤を使用している者</u> (軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く) 〔「相互作用」の項参照〕 ・ <u>上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者</u> |

7. 関連学会の意見

| |
|---|
| <p>【一般社団法人日本感染症学会】 上記改訂案について、問題なし。</p> |
| <p>【一般社団法人日本結核病学会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ツベルクリン検査は結核感染の有無を調べるものであるため、予防接種であるBCGと同様に考えることは適当でない。 ・海外添付文書における「禁忌」は著しい副反応が生じる場合と検査自体が全く無意味である場合が含まれているが、現行の「原則禁忌」にはこれに該当しない事項が含まれている。 ・よって、現行の「原則禁忌」の4.及び6.のみを禁忌とすることを提案する。 |
| <p>【一般社団法人日本呼吸器学会】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. …発熱がある患者が禁忌であれば、診断に支障が生じる可能性がある。 2. …「重篤な急性疾患」の定義が示されておらず、禁忌とした場合、結核発症後の「急性期」の診断に支障が生じる可能性がある。 4. …ツベルクリン反応が水ほう、壊死等は「強陽性」と判定され、再検査のメリットよりもリスクが大きいと考えられ、行うべきではない。 5. …吸入ステロイド薬も禁忌に該当することとなり、現状にそぐわない。また、全身投与の場合であっても、影響を理解した上での使用は考慮可能である。 6. …本項目の内容は不明確である。なお、本剤は製造工程でニワトリの卵を使用しており、卵アレルギーのある患者等では、注射直後から過敏症状としての掻痒、紅斑、発疹、蕁麻疹等があらわれることがあるので、このような既往のある者への再使用は慎むべきと考える。 |
| <p>【公益社団法人日本小児科学会】 現行の「原則禁忌」の4.及び6.のみを禁忌とする改訂案を提案する。</p> |
| <p>【一般社団法人日本内科学会】 上記改訂案について、特段の意見等なし。</p> |

8. 学会の意見を踏まえた改訂案

| 現行 | 改訂案 |
|---|--|
| <p>原則禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者</u> ・ <u>上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者</u> | <p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者</u> ・ <u>上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者</u> |

9. 「併用禁忌」に記載されている副じん皮質ホルモン剤の取り扱いについて

現行の「原則禁忌」の5に記載されている「副じん皮質ホルモン剤」については、「併用禁忌」の項においても以下のとおり、「正確な反応が出ないおそれがあるので、本剤を使用しないこと。」とされている。

現行の添付文書における併用禁忌の記載

| 記載状況 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------|---|-------------------------------|---|
| | 副じん皮質 ホルモン剤 プレドニゾロン等 (軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。) | 正確な反応が出ないおそれがあるので、本剤を使用しないこと。 | サイトカインの産生を抑えるなどリンパ球の機能を抑制する。 副じん皮質ホルモン剤の投与を受けている者、特に長期または大量の投与を受けている者、または投与中止後6か月以内の者。 |

当該「併用禁忌」については、現行の「原則禁忌」の対応する記載を「特定の背景を有する患者に関する注意」に移行すること及び関連学会の意見をふまえ、次のように改訂することとしてはどうか。

併用禁忌の改定案

| 現行 | 改訂案 |
|--|--|
| 併用禁忌 ・副じん皮質ホルモン剤 プレドニゾロン等 (軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。) | 併用注意 ・副じん皮質ホルモン剤 プレドニゾロン等 (軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。) |

参考：関連学会の意見

| |
|--|
| <p>【一般社団法人日本感染症学会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CDC（米国疾病予防管理センター）の資料に「プレドニン 15mg/day を一ヶ月以上投与している症例」についての記載がある例からも分かるように、プレドニン投与はツベルクリン反応の妨げにならないと一般的に考えられている。 |
| <p>【一般社団法人日本結核病学会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・潜在性結核感染症治療を行う場合、副腎皮質ホルモンを少量投与されているが病態悪化のために副腎皮質ホルモンの増量や大量使用が追加されることもありうる。この際、結核感染の検査(小児であればツベルクリン反応)を行って新たな結核治療を加えることになっている。従って、併用禁忌にすることは不適當である。 ・結核の接触者健診の手引き(改訂第5版)に、小児(小学生以下)の場合にはツベルクリンの検査が用いられるとの記載がある。健診対象者が治療目的で副腎皮質ホルモンを使用していることもありうる。従って併用禁忌にすることは不適當である。 |
| <p>【一般社団法人日本呼吸器学会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副じん皮質ホルモン剤は免疫抑制作用があり、ツベルクリン反応検査に対して抑制的ではあるが、全身投与の場合であっても影響があることを理解した上での使用は考慮可能であり、併用注意の項への移項が望ましい。 |

- ・参考文献 1)ではステロイド剤投与中の肺結核診療について記載されており、ツベルクリン反応の陽転化が示されている。
- ・参考文献 2)ではプレドニン換算 15mg/日のステロイド剤を 1 カ月以上使用している者などではカットオフ値を下げるにより、診断への有用性が示されている。

【一般社団法人日本内科学会】

上記改訂案について、特段の意見等なし。

2019年2月15日

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

関野 秀人 殿

一般社団法人 日本感染症学会

理事長 館田 一博

『「原則禁忌」の廃止に係る協力をお願い』への感染症学会からの意見

日頃より学会活動にご理解・ご協力をいただき誠に有難うございます。

2018年11月22日に頂いた上記に関して、日本感染症学会の専門の先生方にご意見を伺いました。感染症関連の薬剤において、当学会としては、ご提案いただいた内容で問題はないと考えます。個々の薬剤において特殊な事情が考えられる場合には、引き続き日本感染症学会として議論させていただきます。

以上



2019 年 1 月 28 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬安全対策課長 殿

一般社団法人 日本結核病学会
理事長 藤田 明

「原則禁忌」の廃止に係る協力依頼につきまして

貴職におかれましてはご清祥のことと拝察いたします。

薬生安発 1122 第 3 号によってお送りいただいた品目（一般名）精製ツベルクリンに関する照会につきまして、以下のように回答します。

記

ツベルクリン検査は結核感染の有無を調べるものであるもので、予防接種である BCG と同様に考えることは適当でない。海外添付文書における「禁忌」は著しい副反応が生ずる場合と検査自体が全く無意味である場合が含まれているが、現行の「原則禁忌」にはこれに該当しない事項が含まれている。特に必要とされる場合には十分に注意を払いながら、実施できる余地を残しておくことが望ましいので、当該文書の 5 及び 6 について、以下のように記載することを提案する。

5. 「禁忌」あるいは「特定の背景を有する患者に関する注意」とする理由

- ① 被験者が検査結果に影響を与える病態にある可能性があるため、「特定の背景を有する患者に関する注意」に改訂することが適切と判断した。
- ② 被験者が検査結果に影響を与える病態にある可能性があるため、「特定の背景を有する患者に関する注意」に改訂することが適切と判断した。
- ③ 海外添付文書では「禁忌」とされており、過去の反応より被験者は結核感染の既往があるものと推測されることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。
- ④ 被験者が検査結果に影響を与える病態にある可能性があるため、「特定の背景を有する患者に関する注意」に改訂することが適切と判断した。
- ⑤ 医学的に不適切な状態にある場合ことを示しており、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。



6.改訂案

| 現行 | 改訂案 |
|--|--|
| <p>原則禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 明らかな発熱を呈している者 ・ 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 ・ ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことのある者 ・ 副じん皮質ホルモン剤を使用している者【「相互作用」の項参照】 ・ 上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者 | <p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い ・ 上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者 <p>特定の背景を有する患者に関する注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 明らかな発熱を呈している者 ・ 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 ・ 副じん皮質ホルモン剤を使用している者【「相互作用」の項参照】 |

以上

【連絡先】

108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

一般社団法人日本結核病学会

電話 03-6721-9983

e-mail:info@kekaku.gr.jp



意見書

「精製ツベルクリン」に関する原則禁忌欄記載内容の修正について

1) 明らかな発熱を呈している者

本剤は、ヒト型結核菌(青山B株)の培養を加熱殺菌し、除菌ろ過し、そのろ液から結核感染者やBCG被接種者に特異的な皮膚反応を起こす活性物質を分離精製したものである。結核菌に自然感染した、またはBCGワクチンを接種された個体に抗原物質であるツベルクリンを皮内注射すると、全身を循環している感作Tリンパ球と接触し、このTリンパ球が産生する種々のサイトカインには皮膚に反応を起こす因子も含まれ、またマクロファージなども集まることも加わり、注射部位に発赤・硬結などの反応が起こる。すなわち、結核症の診断に用いられている。肺結核を中心とする結核症は、結核菌による感染症であり、発熱は高頻度で認められる症状である。従って、発熱がある患者が禁忌であれば、診断に支障が生じる可能性があり、この項目は削除が望ましい。

2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

「重篤な急性疾患」の定義が示されていないため、上記1)とも関連して、結核発症後の「急性期」の診断に支障が生じる可能性があり、この項目は削除が望ましい。

3) ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者

局所反応が特に強いときは、水ほう、壊死等を生じることがあり、「強陽性」と判定される。前回のツベルクリン反応検査から2ヶ月後に再検査を行う二段階法では、ブースター効果により反応はより強く起こるとされる。それ以上の期間が経過した状況でも、強陽性であったヒトへの再検査については、皮膚への水ほう、壊死等を生じる可能性が高く、検査のメリットよりもリスクが高いと考えられ、行うべきではない。





- 4) 副じん皮質ホルモン剤を使用している者 [「相互作用」の項参照]
相互作用の項で、下記記載がなされている。

(併用しないこと)

薬剤名等 副じん皮質ホルモン剤

プレドニゾン等 (軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。)

臨床症状・措置方法

正確な反応が出ないおそれがあるので、本剤を使用しないこと。

機序・危険因子

サイトカインの産生を抑えるなどリンパ球の機能を抑制する。

副じん皮質ホルモン剤の投与を受けている者、特に長期または大量の投与を受けている者、または投与中止後6ヵ月以内の者。

副じん皮質ホルモン剤は免疫抑制作用があり、ツベルクリン反応検査に対して抑制的ではあるが、近年気管支喘息の基本治療薬である吸入ステロイド薬も禁忌に当たり、現状にそぐわない。全身投与の場合であっても、影響があることを理解した上での使用は考慮可能であり、この項目は削除が望ましい。

- 5) 上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者

本項目の内容は不明確であり、削除が望ましい。なお、本剤は製造工程でニワトリの卵を使用している。卵アレルギーのある患者等では、注射直後から過敏症状として掻痒、紅斑、発疹、蕁麻疹等があらわれることがある。このような既往のある者への再使用は慎むべきと考える。

平成 30 年 12 月 12 日

一般社団法人 日本呼吸器学会
理事長 長谷川 好規
保険委員会 委員長 西村 善博

2019年2月23日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
課長 関野 秀人 殿

公益社団法人日本小児科学会
会長 高橋 孝雄

「原則禁忌」の廃止に係る日本小児科学会の見解

平成30年12月3日付、薬生安発1203第4号でいただきましたご依頼（医療用医薬品の添付文書等の記載要領を改正し、「原則禁忌」の項目を廃止することに対する意見提出の協力依頼）につきまして、日本小児科学会の見解として以下の通り、改訂案を提示いたします。

「3. まん延性の皮膚病にかかっている者」は「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載すべきと考えます。

| 現行 | 改訂案 |
|---|--|
| <p>原則禁忌</p> <p>1. <u>明らかな発熱を呈している者</u></p> <p>2. <u>重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</u></p> <p>3. <u>まん延性の皮膚病にかかっている者</u></p> <p>4. <u>ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者</u></p> <p>5. <u>副じん皮質ホルモン剤を使用している者</u> <u>「相互作用」の項参照</u></p> <p>6. <u>上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者</u></p> | <p>禁忌</p> <p>1. <u>ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者</u></p> <p>2. <u>上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者</u></p> |



平成 31 年 1 月 17 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬安全対策課長 殿

一般社団法人日本内科学会
理事長 矢富 裕

「原則禁忌」の廃止に係る協力をお願い（回答）

平素は本会の事業にご理解賜りまして厚く御礼申し上げます。
先般、ご照会のごございました「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」
（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）の「原則禁忌」の廃止に伴う改定について、その改定案を確認いたしました
が、本会として特段の意見等はございません。
よろしくお願い申し上げます。



2019年6月24日

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

関野 秀人 殿

一般社団法人 日本感染症学会
理事長 館田 一博

「原則禁忌」の廃止に係る協力をお願い(再照会)への意見

日頃より学会活動にご理解・ご協力をいただき誠に有難うございます。

令和元年6月10日付でご依頼頂いた上記に関して、日本感染症学会理事会の意見を以下にお示しいたします。

・ツベルクリン反応についてプレドニン投与時に禁忌とするエビデンスはないと理解しています。添付のCDCのパンフレットの右の真ん中あたりに「プレドニン 15mg/dayを一ヶ月以上投与している症例では・・・」という記載があります。このような例からもわかるように、プレドニン投与はツベルクリン反応の妨げにはならないと一般的に考えられています。

・ツベルクリン反応は診断法であってワクチンではなく、生ワクチンのBCGと同じ書きぶりにするのがそもそも不適切です。本来は「ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ぼう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者」のみを禁忌にするべきであり、他の項目は禁忌から除くべきであると考えます。欧米の添付文書の記載もそのようになっていると思います。

・過敏症への対応についてですが、ショック、アナフィラキシーは「禁忌」とするべきです。しかし、皮疹等も過敏症に含まれて記載されることがありますが、これらは必ずしも「禁忌」としない方が良いというお考えの先生が多いようです。リスクベネフィットを勘案して、ベネフィットが勝る場合には使用するケースがあっても良いのではないのでしょうか。

以上



結核学発第 19-1 号

2019 年 6 月 17 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬安全対策課長 殿

一般社団法人 日本結核病学会
理事長 藤田 明

「原則禁忌」の廃止に係る協力依頼（再照会）の回答

貴職におかれましてはご清祥のことと拝察いたします。

薬生安発 0610 第 4 号によってお送りいただいた照会事項につきまして、以下のよう
に回答します。

記

1. 「原則禁忌」から「禁忌」への移行について

前回、薬生安発 1122 第 3 号にていただきました照会に対して、本学会よりの回答（結
核学発第 19-01 号）に沿う内容であり、妥当と考える。

2. 「原則禁忌」から「特定の背景を有する患者に関する注意」への移行について

上記同様、前回、薬生安発 1122 第 3 号にていただきました照会に対して、本学会より
の回答（結核学発第 19-01 号）に沿う内容であり、妥当と考える。

3. 「原則禁忌」に関連する「併用禁忌」の改訂について

次のように、刊行されている指針や手引きに基づいて、「副腎皮質ホルモンを使用し
ている者」に対してツベルクリン反応検査を実施する場合は考えられる。

(1) 免疫低下を来す病態において、潜在性結核感染症治療を行う場合

日本結核病学会予防委員会・治療委員会が策定した「潜在性結核感染症治療指針」
(添付資料)には結核に感染している者の中で、発病予防の治療が必要な病態の記載
がある。これに該当する病態として、副腎皮質ホルモンが少量投与されているが、病
態悪化のために、副腎皮質ホルモンの増量や大量使用、臓器移植（免疫抑制剤使用）、
生物学的製剤使用、その他の免疫抑制剤使用が追加されることもありうる。この際、
結核感染の検査（小児であればツベルクリン反応）を行って、イソニアジド 6-9 か月
治療の 3 週間を経過した時点で新たな治療を加えることになっている。従って、副腎



皮質ホルモンを使用している者」の併用禁忌にすることは不適當である。

(2) 接触者健診におけるツベルクリン反応の適用

保健所は感染症法第 12 条に基づき診断した医師から提出された結核患者の発生届を受理すると、感染症法第 15 条に基づく積極的疫学調査の一部として接触者に関する調査を実施する。その結果から必要があると認められた者に対して、感染症法第 17 条に基づき、感染・発病に関する検査を実施する。

添付の結核の接触者健診の手引き（改訂第 5 版）の「4-2 感染の有無に関する検査」（30-34 ページ）に、小児（小学生以下）の場合にはツベルクリンの検査が用いられるとの記載がある。例えば、医療機関内における接触者健診の場合には、健診対象者が治療目的で副腎皮質ホルモンを使用していることもありうると思われる。従って、副腎皮質ホルモンを使用している者」の併用禁忌にすることは不適當である。

なお、「結核の接触者健診の手引き（改訂第 5 版）」は平成 25 年厚生労働科学研究（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研研究事業）「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の成果物であるが、結核予防会から、この内容に解説を加えて刊行物として出版されており、全国の保健所・医療機関等で広く用いられている。

以上

【連絡先】

108-0074 東京都港区高輪 4-11-24-A101

一般社団法人日本結核病学会

電話 03-6721-9983

e-mail: info@kekaku. gr. jp



意見書

「精製ツベルクリン」「原則禁忌」の廃止について

1) 「原則禁忌」から「禁忌」への移行について

以下に示す2項目について、「原則禁忌」から「禁忌」に移行することは妥当と考える。

- ・ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者
- ・上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者

2) 「原則禁忌」から「特定の背景を有する患者に関する注意」への移行について

以下に示す3項目について、「原則禁忌」から「特定の背景を有する患者に関する注意」に移行することは妥当と考える。

- ・明らかな発熱を呈している者
- ・重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- ・まん延性の皮膚病にかかっている者

3) 併用禁忌を解除するためのエビデンスについて

- ・相互作用の項(1)併用禁忌（併用しないこと）で、下記記載がなされている。

（併用しないこと）

薬剤名等 副じん皮質ホルモン剤

プレドニゾン等（軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。）

臨床症状・措置方法

正確な反応が出ないおそれがあるので、本剤を使用しないこと。

機序・危険因子

サイトカインの産生を抑えるなどリンパ球の機能を抑制する。

副じん皮質ホルモン剤の投与を受けている者、特に長期または大量の投与を受けている者、または投与中止後6ヵ月以内の者。

副じん皮質ホルモン剤は免疫抑制作用があり、ツベルクリン反応検査に対して抑制的ではあるが、全身投与の場合であっても、影響があることを理解した上での使用は考慮可能であり、この項目は相互作用の項(2)併用注意の項への移行が望ましい。また、近年気管支喘息の基本治療薬である吸入ステロイド薬の全身への作用は軽微であり、現状にそぐわない。





エビデンスレベルが高い研究発表は数少ないが、参考文献1)では少数例ながら、ステロイド剤投与中の肺結核診療について研究発表されている。ツベルクリン反応検査はステロイド剤投与中抑制的に働くことが示されているが、症例1では発症に伴い、ツベルクリン反応の陽転化が示されており、注意深く使用することにより、診断へのメリットはあると考えられる。

また、参考文献2)に示す米国胸部疾患学会/米国疾病対策センターからの報告では、潜在性結核(LTBI)診断に関わるツベルクリン反応検査の注意点が表1にまとめられている。通常の判定とは異なり、プレドニン換算 15mg/日のステロイド剤を1カ月以上使用している者などではカットオフ値を下げるにより、診断への有用性が示されており、影響があることを理解した上での使用は考慮可能である。

参考文献

- 1) ステロイド剤投与中に発症した肺結核に関する検討. Kakkaku 74: 789-795, 1999
- 2) 選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療. 資料と展望 36: 25-68, 2001

令和元年6月10日

一般社団法人 日本呼吸器学会
理事長 長谷川 好規
保険委員会 委員長 西村 善博

併用禁忌等に関する意見

令和元年6月13日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬安全対策課長 殿

一般社団法人日本内科学会
理事長 矢富 裕

「原則禁忌」の廃止に係る協力のお願（再照会）について

平素は本会の事業にご理解賜りまして厚く御礼申し上げます。

先般、ご照会のごございました『「原則禁忌」の廃止に係る協力のお願（再照会）』（令和元年6月10日付け）につきまして、今回改めてご提示いただきました「原則禁忌」の項目に係る改定案につきまして確認いたしました結果、適切と思われるので特段の意見等はない旨ご連絡申し上げます。

今後ともよろしくお願申し上げます。



貯 法：10℃以下で保存

有効期間：検定合格日から3年

（最終有効年月日はバイアル及び外箱に表示）

| | |
|----------|------------------------|
| 承認番号 | 15000EZZ00722000 |
| 薬価基準収載年月 | 1975年1月 （健保等一部限定適用） |
| 販売開始年月 | 1975年7月 |

その他の生物学的製剤

生物学的製剤基準

精製ツベルクリン

生物由来製品
劇 薬
処方せん医薬品[※]

一般診断用精製ツベルクリン（PPD）

【原則禁忌（次の者又は患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. まん延性の皮膚病にかかっている者
4. ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことのある者
5. 副じん皮質ホルモン剤を使用している者
[[相互作用]の項参照]
6. 上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、ヒト型結核菌（青山B株）の培養を加熱殺菌し、除菌ろ過し、そのろ液から結核感染者やBCG被接種者に特異的な皮膚反応を起こす活性物質を分離精製し、これを凍結乾燥して得た原末を0.5W/V%乳糖液に溶かして分注し、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程でニワトリの卵を使用している。

2. 組成

本剤は、注射量0.1mL中にそれぞれ次の成分及び分量を含有する。

| | 成分 | 分量 | 備考 |
|--------------|----------------------|----------------|--------------|
| 有効成分 | 精製ツベルクリン （標準品相当量） | 0.05 μg 相当量 | |
| 添加物 （賦形剤） | 乳糖水和物 | 0.25mg | ウシの乳 由来成分 |
| 溶解液 | リン酸水素ナトリウム水和物 | 1.528mg | |
| | リン酸二水素カリウム | 0.145mg | |
| | 塩化ナトリウム | 0.48mg | |
| | フェノール | 0.5mg | |
| | 注射用水 | 適量 | |

3. 性状

本剤は、ヒト型結核菌培養ろ液中の結核に特異的な皮膚反応を起こすに必要な活性物質を含む白色の乾燥製剤である。溶解液を加えるとき無色の澄明な液剤となる。

溶解時の pH 及び浸透圧比

pH 7.2～7.5

浸透圧比 約1*

*日本薬局方生理食塩液に対する比

【効能又は効果】

結核の診断に用いる。

【用法及び用量】

- (1)標準品1 μg相当量入りの本剤は添付の溶解液2 mLを正確にはかって溶解し、0.5 μg相当量/mLの精製ツベルクリン溶液をつくる。
- (2)精製ツベルクリン溶液0.1mLを前膊（前腕）屈側のほぼ中央部または上膊（上腕）屈側の中央からやや下部の皮内に注射し、注射後およそ48時間後に判読する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

(1)判読

注射後およそ48時間後に判読する。

（判読の基準は次表のとおり。ただし、1 mm未満は四捨五入する。）

| 反 応 | 判 定 | 符 号 |
|----------------------------------|-----|----------------|
| 発赤の長径9 mm以下 | 陰 性 | (-) |
| 発赤の長径10mm以上 | 陽 性 | 弱 陽 性 (+) |
| 発赤の長径10mm以上で硬結を伴うもの | | 中 等 度 陽 性 (++) |
| 発赤の長径10mm以上で硬結に二重発赤、水ほう、壊死等を伴うもの | | 強 陽 性 (+++) |

(2)次のような条件下において、ツベルクリン反応が弱められることが知られている。

高齢、栄養不良、細胞性免疫異常、悪性腫瘍、重症あるいは急激に進展する時期の結核（粟粒結核・胸膜炎・髄膜炎・重症肺結核等）、ウイルス感染症（麻疹・風しん・インフルエンザ・ポリオ・水痘等）又はそれらの生ワクチン接種、膠原病、ホジキン病、サルコイドーシス、薬剤（免疫抑制剤・副じん皮質ホルモン剤・制癌剤等）の投与中。

【使用上の注意】

1. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|-------------------------------|---|
| 副じん皮質ホルモン剤 ブレドニゾロン等 （軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。） | 正確な反応が出ないおそれがあるのと、本剤を使用しないこと。 | サイトカインの産生を抑えるなどリンパ球の機能を抑制する。 副じん皮質ホルモン剤の投与を受けている者、特に長期または大量の投与を受けている者、または投与中止後6ヵ月以内の者。 |

*注：「注意－医師等の処方せんにより使用すること」

(2)併用注意 (併用に注意すること)

麻しんワクチン等の生ワクチン

麻しんワクチン等の生ワクチン接種後、1カ月以内はツベルクリン反応が弱められる。

2. 副反応 (まれに：0.1%未満、ときに：0.1~5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明)

その他の副反応

①過敏症

まれに注射直後から過敏症状として掻痒、紅斑、発疹、蕁麻疹等があらわれることがある。

②局所症状

局所反応が特に強いときは、水ほう、壊死等を生じることがあるが、適切な措置により消失する。

(注射部位に、水ほう、壊死等が生じた場合は、水ほうの内容液を無菌的に除き、局所殺菌剤を塗布し、包帯して清潔を保つようにする。)

3. 適用上の注意

(1)精製ツベルクリン溶液の調製

添付の溶解液で精製ツベルクリンを溶解し、0.5 μ g相当量/mLの濃度の精製ツベルクリン溶液を調製する。

(詳細は「取扱い上の注意」の項参照)

(2)注射部位

注射部位は、前膊 (前腕) 屈側のほぼ中央部、又は上膊 (上腕) 屈側の中央からやや下部とする。注射部位をアルコール綿で拭い消毒してから、皮膚を緊張させ、皮内に正確に注射する。

なお、同一部位に反復してツベルクリン注射をすると促進反応を起こしやすいため、常に新しい部位に行うこと。

(3)注射針及び注射筒は被検者ごとに取換えなければならない。

(4)被検者又はその保護者に、注射部位をもんだり、こすったりしないように注意するよう指導すること。

【薬効薬理】²⁾

結核菌に自然感染した、またはBCGワクチンを接種された個体に抗原物質であるツベルクリンを皮内注射すると、全身を循環している感作Tリンパ球と接触する。このTリンパ球が産生する種々のサイトカインには皮膚に反応を起こす因子も含まれ、またマクロファージなども集まることも加わり、注射部位に発赤・硬結などの反応が起こる。この反応は、抗原であるツベルクリンを注射してから48~72時間後に最大となる。

【取扱い上の注意】

1. 使用前の準備

注射には、滅菌されたディスポーザブルのツベルクリン専用の注射筒 (1mL用) 及び注射針 (26G~27G) を用いる。他の注射に使用したものは絶対に用いないこと。

2. 精製ツベルクリンのとかし方

(1)精製ツベルクリンバイアル中に白い乾燥剤が入っていることを確認し、バイアル頭部のプラスチック製上プタをはずし、ゴム栓及びその周辺をアルコール綿で消毒する。

(乾燥剤はいくつかの塊になっていたり、一部が容器内壁に膜状に付着していることがあるが、使用上差し支えない。)

(2)溶解液アンプルは、頸の部分アルコール綿で清拭し、カットマークを上にして正しく反対側に折る。

(3)2mL用の注射筒を用意し、注射針 (23G~25G) を装着して、アンプル中の溶解液を2mL正確に吸い上げ、注射針を精製ツベルクリンバイアル頭部のゴム栓に刺し

通し静かに注入する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

なお、添付の溶解液は、必要量より多く入っているため、誤って全量を加えないよう使用量を正確にはかること。

(4)溶解液を注入すると精製ツベルクリンは瞬時にとけて無色の澄明な精製ツベルクリン溶液ができる。

3. 溶解後は、熱に対して不安定となり、またバイアル内壁に精製ツベルクリンの一部が吸着して力価の減弱を来たしやすくなるので、なるべく低温を保ち、振動を与えないようにする。

4. バイアルから精製ツベルクリン溶液を吸引する際、別に注射針を1本ゴム栓に刺しておくこと楽に吸引できる。

5. 溶解したものはすみやかに使用し、残液は廃棄すること。

【包装】

△標準品1 μ g相当量入り 1瓶 溶解液 (3mL) 1管添付

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 森 亨：ツベルクリン反応検査。結核予防会, 1995, 45~48.
- 2) 戸井田一郎：Medical Practice, 17, 348~349, 2000.

※※ <文献請求先>

日本ビーシージー製造株式会社 学術部
〒112-0012 東京都文京区大塚一丁目5番21号
TEL (03) 5395-5595
FAX (03) 5395-5580

※※※ 【お問い合わせ先】

日本ビーシージー製造株式会社 カスタマーセンター
〒112-0012 東京都文京区大塚一丁目5番21号
TEL (03) 5395-5590
FAX (03) 5395-5580



日本ビーシージー製造株式会社
〒204-0022 東京都清瀬市松山三丁目1番5号

貯 法：10℃以下で保存

有効期間：検定合格日から3年

(最終有効年月日はバイアル及び外箱に表示)

| | |
|----------|------------------------|
| 承認番号 | 20400AMZ00042000 |
| 薬価基準収載年月 | 1992年4月 (健保等一部限定適用) |
| 販売開始年月 | 1992年11月 |

その他の生物学的製剤
生物学的製剤基準

精製ツベルクリン

生物由来製品
劇 薬
処方せん医薬品*

一般診断用精製ツベルクリン(PPD)1人用

【原則禁忌(次の者又は患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. まん延性の皮膚病にかかっている者
4. ツベルクリン反応検査においてツベルクリン反応が水ほう、壊死等の非常に強い反応を示したことがある者
5. 副じん皮質ホルモン剤を使用している者
[「相互作用」の項参照]
6. 上記に掲げる者のほか、ツベルクリン反応検査を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、ヒト型結核菌(青山B株)の培養を加熱殺菌し、除菌ろ過し、そのろ液から結核感染者やBCG被接種者に特異的な皮膚反応を起こす活性物質を分離精製し、これを凍結乾燥して得た原末を0.5W/V%乳糖液に溶かして分注し、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程でニワトリの卵を使用している。

2. 組成

本剤は、注射量0.1mL中にそれぞれ次の成分及び分量を含有する。

| 成分 | 分量 | 備考 |
|--------------|----------------------|-------------------|
| 有効成分 | 精製ツベルクリン (標準品相当量) | 0.05 µg 相当量 |
| 添加物 (賦形剤) | 乳糖水和物 | 0.5mg ウシの乳由来成分 |
| 溶解液 | リン酸水素ナトリウム水和物 | 1.528mg |
| | リン酸二水素カリウム | 0.145mg |
| | 塩化ナトリウム | 0.48mg |
| | フェノール | 0.5mg |
| | 注射用水 | 適量 |

3. 性状

本剤は、ヒト型結核菌培養ろ液中の結核に特異的な皮膚反応を起こすに必要な活性物質を含む白色の乾燥製剤である。溶解液を加えると無色の澄明な液剤となる。

溶解時のpH及び浸透圧比

pH 7.2~7.5

浸透圧比 約1*

*日本薬局方生理食塩液に対する比

【効能又は効果】

結核の診断に用いる。

【用法及び用量】

- (1)添付の溶解液の全量を吸い上げ、標準品0.25 µg相当量入りの本剤に注入して溶解し、0.5 µg相当量/mLの精製ツベルクリン溶液をつくる。
- (2)精製ツベルクリン溶液0.1mLを前膊(前腕)屈側のほぼ中央部または上膊(上腕)屈側の中央からやや下部の皮内に注射し、注射後およそ48時間後に判読する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

(1)判読

注射後およそ48時間後に判読する。

(判読の基準は次表のとおり。ただし、1mm未満は四捨五入する。)

| 反 応 | 判 定 | 符 号 |
|----------------------------------|-----|----------------|
| 発赤の長径9mm以下 | 陰 性 | (-) |
| 発赤の長径10mm以上 | 陽 性 | 弱 陽 性 (+) |
| 発赤の長径10mm以上で硬結を伴うもの | | 中 等 度 陽 性 (++) |
| 発赤の長径10mm以上で硬結に二重発赤、水ほう、壊死等を伴うもの | | 強 陽 性 (+++) |

(2)次のような条件下において、ツベルクリン反応が弱められることが知られている。

高齢、栄養不良、細胞性免疫異常、悪性腫瘍、重症あるいは急激に進展する時期の結核(粟粒結核・胸膜炎・髄膜炎・重症肺結核等)、ウイルス感染症(麻疹・風しん・インフルエンザ・ポリオ・水痘等)又はそれらの生ワクチン接種、膠原病、ホジキン病、サルコイドーシス、薬剤(免疫抑制剤・副じん皮質ホルモン剤・制癌剤等)の投与中。

【使用上の注意】

1. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|-------------------------------|---|
| 副じん皮質ホルモン剤 ブレドニゾン等 (軟膏の注射部位以外の局所的塗布を除く。) | 正確な反応が出ないおそれがあるので、本剤を使用しないこと。 | サイトカインの産生を抑えるなどリンパ球の機能を抑制する。 副じん皮質ホルモン剤の投与を受けている者、特に長期または大量の投与を受けている者、または投与中止後6ヵ月以内の者。 |

*注:「注意-医師等の処方せんにより使用すること」

(2)併用注意 (併用に注意すること)

麻しんワクチン等の生ワクチン

麻しんワクチン等の生ワクチン接種後、1ヵ月以内はツベルクリン反応が弱められる。

2. 副反応 (まれに:0.1%未満、ときに:0.1~5%未満、副詞なし:5%以上又は頻度不明)

その他の副反応

①過敏症

まれに注射直後から過敏症状として掻痒、紅斑、発疹、蕁麻疹等があらわれることがある。

②局所症状

局所反応が特に強いときは、水ほう、壊死等を生じることがあるが、適切な措置により消失する。

(注射部位に、水ほう、壊死等が生じた場合は、水ほうの内容液を無菌的に除き、局所殺菌剤を塗布し、包帯して清潔を保つようにする。)

3. 適用上の注意

(1)精製ツベルクリン溶液の調製

添付の溶解液で精製ツベルクリンを溶解し、0.5 μ g相当量/mLの濃度の精製ツベルクリン溶液を調製する。

(詳細は「取扱い上の注意」の項参照)

(2)注射部位

注射部位は、前膊(前腕)屈側のほぼ中央部、又は上膊(上腕)屈側の中央からやや下部とする。注射部位をアルコール綿で拭き消毒してから、皮膚を緊張させ、皮内に正確に注射する。

なお、同一部位に反復してツベルクリン注射をすると促進反応を起こしやすいので、常に新しい部位に行うこと。

- (3)被検者又はその保護者に、注射部位をもんだり、こすったりしないように注意するよう指導すること。

【薬効薬理】²⁾

結核菌に自然感染した、またはBCGワクチンを接種された個体に抗原物質であるツベルクリンを皮内注射すると、全身を循環している感作Tリンパ球と接触する。このTリンパ球が産生する種々のサイトカインには皮膚に反応を起こす因子も含まれ、またマクロファージなども集まることも加わり、注射部位に発赤・硬結などの反応が起こる。この反応は、抗原であるツベルクリンを注射してから48~72時間後に最大となる。

【取扱い上の注意】

1. 使用前の準備

注射には、滅菌されたディスプレイのツベルクリン専用の注射筒(1mL用)及び注射針(26G~27G)を用いる。他の注射に使用したものは絶対に用いないこと。

2. 精製ツベルクリンのとかし方

- (1)精製ツベルクリンバイアル中に白い乾燥製剤が入っていることを確認し、バイアル頭部のプラスチック製上ブタをはずし、ゴム栓及びその周辺をアルコール綿で消毒する。(乾燥製剤はいくつかの塊になっていたり、一部が容器内壁に膜状に付着していることがあるが、使用上差し支えない。)
- (2)溶解液アンプルは、頸の部分アルコール綿で清拭し、カットマークを上にして正しく反対側に折る。
- (3)ツベルクリン専用の注射筒(1mL用)及び注射針を用意して、アンプル中の溶解液を全量吸い上げ、注射針を精製ツベルクリンバイアル頭部のゴム栓に刺し通し全量を静かに注入する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の

容器に移し使用してはならない。

- (4)溶解液を注入すると精製ツベルクリンは瞬時にとけて無色の澄明な精製ツベルクリン溶液ができる。

3. 本剤は1本につき被検者1人にのみ使用し、残液は廃棄する。

4. 溶解後は、熱に対して不安定となり、またバイアル内壁に精製ツベルクリンの一部が吸着して力価の減弱を来たすので、なるべく早く使用し、保存しない。

5. バイアルから精製ツベルクリン溶液を吸引する際、別に注射針を1本ゴム栓に刺しておくか、バイアル内に空気を十分入れておくと楽に吸引できる。

【包装】

△標準品0.25 μ g相当量入り 10瓶
溶解液(0.5mL) 10管添付

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 森 亨:ツベルクリン反応検査. 結核予防会, 1995, 45~48.
2) 戸井田一郎: Medical Practice, 17, 348~349, 2000.

※※ <文献請求先>

日本ビーシージー製造株式会社 学術部
〒112-0012 東京都文京区大塚一丁目5番21号

TEL (03) 5395-5595

FAX (03) 5395-5580

※, ※※ 【お問い合わせ先】

日本ビーシージー製造株式会社 カスタマーセンター
〒112-0012 東京都文京区大塚一丁目5番21号

TEL (03) 5395-5590

FAX (03) 5395-5580



製造販売元

日本ビーシージー製造株式会社

〒204-0022 東京都清瀬市松山三丁目1番5号

(参考) 医療用医薬品 (化成品) 以外の医薬品に係る通知及び添付文書上の項目・用語の整理について

| | | | | | | | |
|-------------------|----------------------|--|------------------|------------|-----|--------------------------------|--------|
| 使用目的 | 予防薬 | | 体内用検査薬 | | 治療薬 | | |
| 品目種別 | ワクチン (トキソイドを含む) | | 検査に用いる 生物学的製剤 | | 抗毒素 | 膀胱用BCG (イムノブラダ、イムシ ストのみ) | 血液製剤 |
| | 黄熱ワクチン | | 水痘 抗原 | ツベル クリン | | | |
| 製造方法 | 培養細胞等からウイルス、菌、抗原等を精製 | | | | | | 血液から製造 |
| 生物学的製剤基準 収載の有無 | × | | ○ | | | | |

現在 (平成31年3月まで)

| | | | | |
|-----------------|---------------------|--------------|--|-------------------|
| 現在規定している通知 | ワクチン類等の記載要領 (平成11年) | | | 医療用医薬品の記載要領(平成9年) |
| 添付文書上の 項目・用語 | 接種不相当者/接種要注意者 | 禁忌/原則禁忌/慎重投与 | | |
| | 副反応 | 副作用 | | |
| | 接種 | 投与 | | |
| | 製法の概要 | | | |

新記載要領 (平成31年4月以降)

| | | | |
|-----------------|---|--|--------------------|
| 今回規定する 通知 | ワクチン類等の記載要領 (平成29年) 「ワクチン類及びトキソイド類の添付文書等の 記載要領」 | 医療用医薬品の記載要領(平成29年)に従 う (ただし、薬物動態・理化学的知見の項は 記載不要) | 医療用医薬品の記載要領(平成29年) |
| | 「製法の概要」を記載する範囲を定めた通知 (平成29年) | | |
| 添付文書上の 項目・用語 | 接種不相当者/接種要注意者 | 禁忌/特定の背景を有する患者 | |
| | 副反応 | 副作用 | |
| | 接種 | 投与 | |
| 製法の概要 | | | |