

《報 告》

放射性医薬品副作用事例調査報告 第13報

(平成2年度 第16回調査)

The Thirteenth Report on Survey of the Adverse Reaction to
Radiopharmaceuticals (The 16th Survey in 1990)

(社) 日本アイソトープ協会

医学・薬学部会

放射性医薬品安全性専門委員会*

*Subcommittee of Safety Issue for the Radiopharmaceuticals
Medical and Pharmaceutical Committee
Japan Radioisotope Association*

(核医学 29: 399-405, 1992)

I. はじめに

日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会が毎年実施している副作用事例調査は回を重ねて16回となった。この調査は、イン・ビボ核医学検査と非密封 RI による治療の目的で使用される放射性医薬品投与に関連して発生した副作用 (adverse reaction) 事例、ならびに放射性医薬品の不良 (drug defect) 事例の発生頻度とその内容を調べて報告するものである。第15回 (平成元年度) までの調査結果の概要はこれまで12報にわたって本誌に報告してきた¹⁾。今回は平成2年4月1日より平成3年3月31日までの1年間に発生した事例について、平成3年に調査した結果を報告する。

II. 調査方法

調査は従来通り、調査書を核医学診療施設に送

* 委員長 佐々木康人

委員 伊藤和夫, 井上 修, 岡野真治, 棚田修二,
寺尾允男, 西川潤一, 葉杖正昭, 村田 啓

別刷請求先: 東京都文京区本駒込 2-28-45 (☎ 113)

(社) 日本アイソトープ協会 学術研究部学術課
医学・薬学部会係

付して回答を求めるアンケート方式で実施した。「第16回放射性医薬品副作用事例アンケート調査、副作用・不良品事例調査書 (平成2年度対象)」は、平成2年5月に前年度第15回調査書回収依頼時に全国イン・ビボ核医学診療施設に送付した。副作用・不良品事例発生の都度調査書に記入していただくためである。平成3年5月に第16回調査の調査書回収を依頼した。同時に第17回平成3年度調査の依頼を行った。平成3年6月末日をもって調査書の回収を締切った。報告事例の有無にかかわらず回答を求め、同時に平成2年度に使用した放射性医薬品の投与件数を調査した。報告された個々の事例について委員会で検討するとともに、放射性医薬品の製造・販売業者の調査結果と意見を求めて検討した。

III. 調査結果

今回調査対象とした1,141施設のうち、回答が得られたのは857施設で、調査書回収率は75.1%であった (Table. 1)。

副作用または不良品事例は23施設より、28件報告された。副作用等を報告した施設は回答を寄せた857施設の2.7%であった。報告された事例

Table 1 放射性医薬品副作用等事例調査結果

		第 16 回 平成 2 年度	第 15 回 平成元年度	第 14 回 昭和 63 年度	第 13 回 昭和 62 年度	第 12 回 昭和 61 年度
対象施設数	A	1,141	1,111	1,110	1,063	1,025
回答施設数	B	857	827	748	769	700
副作用等報告施設数	C	23	29	24	23	26
調査票回収率	B/A	75.1%	74.4%	67.4%	72.3%	68.3%
副作用等報告率	C/B	2.7%	3.5%	3.2%	3.0%	3.7%
放射性医薬品の 投与件数	D	985,527	902,277	818,207	862,950	*830,162
副作用等報告件数	E	28	32	34	32	37
(副作用)		(13)	(22)	(21)	(21)	(26)
(不良品)		(15)	(10)	(13)	(11)	(11)
副作用等発生率	E/D	0.0028%	0.0035%	0.0042%	0.0037%	0.0045%

* 検査実施件数の合計

Table 2 放射性医薬品副作用例

放射性医薬品	投与件数	副作用の種類					頻度 (%)	製薬機関別			
		V	F	A	O	計		会社	検査件数	副作用頻度 (%)	
^{99m} Tc-DTPA	35,884	2	0	0	2	4	0.011	B 社	34,987	4 件	0.011
^{99m} Tc-HMDP	150,984	0	0	0	1	1	0.001	D 社	150,984	1 件	0.001
^{99m} Tc-RBC (ピロリン酸)	22,982	1	0	0	0	1	0.004	B 社	22,982	1 件	0.004
¹²³ I-IMP	41,069	0	0	1	0	1	0.002	D 社	41,069	1 件	0.002
¹³¹ I-ヒプル酸ナトリウム	21,948	4	0	0	0	4	0.018	B 社	12,181	1 件	0.008
								C 社	9,767	3 件	0.031
¹³¹ I-ヨウ化メチルノル コレステノール	3,122	1	0	1	0	2	0.064	B 社	3,122	2 件	0.064
計	—	8	0	2	3	13	—	—	—	—	—

副作用の種類：V；血管迷走神経反応 F；発熱 A；アレルギー O；その他

は、副作用 13 件、不良品 15 件で、副作用事例は前年度より 9 件少なく、不良品事例は前年度の 10 件より 5 件増加した。報告された放射性医薬品全投与件数は 985,527 件であるので、副作用の発生率は 0.0013% であり、投与 100,000 件当たり 1.3 件となる。不良品発生頻度は 0.0015%。投与 100,000 件当たり 1.5 件であった。両者合わせた副作用等の発生率は 0.0028%、100,000 件当たり 2.8 件となる。対前年度比は副作用 0.54、不良品 1.36、両者合わせて 0.80 である。過去 5 回の調査結果を比較してみると、昭和 61 年度以後 0.0028~0.0045% で今回は副作用等発生率が最も低かった (Table. 1)。

報告された副作用発現事例を使用した放射性医薬品別にみると、ヨウ化ヒプル酸ナトリウム

(¹³¹I) 注射液 [¹³¹I-ヒプル酸ナトリウム] 4 例、ジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液 [^{99m}Tc-DTPA] 4 例、ヨウ化メチルノルコレステノール (¹³¹I) 注射液 [¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノール] 2 例、赤血球標識のため投与した塩化第一スズ・ピロリン酸ナトリウム (^{99m}Tc-RBC) 注射液 [^{99m}Tc-RBC (ピロリン酸)], ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液 [^{99m}Tc-HMDP], 塩酸 N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン (¹²³I) 注射液 [¹²³I-IMP] 各 1 例であった (Table 2)。

調査書を回収し得た 857 施設での当該放射性医薬品使用総件数を母数として算定した副作用等発生頻度は、高い順にみると、¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノール 0.064% (検査 100,000 対 64 件)。

Table 3 副作用発現の症例

症例 番号	患 者		副 作 用 の 症 状	措置	回 時 復 時 間
	性別, 年齢	診 断 薬 剤 の 用 量			
A. ¹³¹ I-ヒプル酸ナトリウム (レノグラム)					
90-03	男, 18 歳	水腎症 4.07 MBq	静注後 3 分ほどで目が見えなくなり, 冷汗, 顔面蒼白となり失神. (血圧 80~50 mmHg) ソルコーテフ 500 mg 注射後 30 分で血圧 104~90 mmHg, 意識清明. 検査中止.	ソルコーテフ	150 分
90-09	女, 46 歳	腎血管性高血圧 3.7 MBq	投与 13 分後から冷汗出現, 血圧低下 (116~67 mmHg), 顔面蒼白, 冷汗, 吐気を訴える. 検査中止.	カルニゲン	30 分
90-10	女, 19 歳	卵巣のう腫 1 MBq	投与 10 分後座位にて検査中に気分不快, 顔面蒼白となり, 直ちに臥位をとらせる. 意識障害なし. 検査中止.	安静にて回復	30 分
90-11	女, 41 歳	子宮筋腫 1.11 MBq	投与 10 分後検査中にめまい, 心悸亢進を訴える. (血圧 90~60 mmHg) そのまま安静にて回復. 検査中止.	安静にて回復	30 分
B. ¹³¹ I-ヨウ化メチルノルコレステノール (副腎シンチグラム)					
90-12	女, 57 歳	副腎腫瘍の疑い 18.5 MBq	2 分以上かけゆっくり静注, 直後より心悸亢進, 呼吸困難, 顔面紅潮等が出現. 取扱説明書の副作用「血管迷走神経反応」と考えられる. 検査継続.	補液および酸素吸入で回復	20 分
90-14	男, 58 歳	副腎腫瘍の疑い 18.5 MBq	投与直後より, 気分不良, めまい, 胸痛出現 (血圧 90~70 mmHg). ステロイド昇圧剤点滴, しばらくして症状消失. 検査継続.	ステロイド昇圧剤	40 分
C. ^{99m} Tc-DTPA (レノグラム, 腎シンチグラム)					
90-01	女, 53 歳	不明 370 MBq	投与直後より, 血圧低下 (血圧不明). 検査中止.	不明回復	不明
90-02	男, 17 歳	慢性糸球体腎炎の疑い 370 MBq	RI 静注後, 生理食塩水静注中約 10 ml 投与したところで血管外にもれ, 同部位の疼痛を訴えた. 薬剤によるものより疼痛に誘発された軽度のショックと思われる. 患者はやや神経質な傾向あり. 検査継続.	安静にて回復	数分
90-03	女, 19 歳	伝染性単核球症の疑い 370 MBq	投与直後より, 右上腕屈曲部に疼痛出現, 薬剤の停滞を認めたので検査中止. 3 日後左肘静脈より再検したが同様の疼痛を認め, 検査中止.	安静にて回復	30 分
90-04	女, 37 歳	子宮癌, 腎盂腎症の疑い 296 MBq	左肘静脈注射直後より, 上腕部~腋窩まで疼痛出現. 注入を止めると直ちに回復. 再注入するも同じ症状出現. 検査中止.	安静にて回復	1 分
D. HMDP (骨シンチグラム)					
90-05	男, 23 歳	左大腿骨肉腫の肺転移 740 MBq	静注 1~1.5 時間後, 悪心を訴えた. 5 日前まで抗生剤投与, 検査当日は他の薬剤投与なし. 検査継続. 副作用は軽微.	回復	不明
E. ビロリン酸 (心プール)					
90-06	女, 50 歳	悪性リンパ腫 0.5 バイアル	注射直後より, 咽頭不快, 吐気, 気分不良出現, 臥床安静にて直ちに回復.	安静にて回復	10 分
F. ¹²³ I-IMP (脳血流シンチグラム)					
90-07	女, 47 歳	脳梗塞 111 MBq	投与 3 分後より悪心, 吐気, 皮膚発赤出現. ソルコーテフ静注後次第に回復. 検査継続.	ソルコーテフ	60 分

Table 4 放射性医薬品不良品例

放射性医薬品	投与件数	分布不良		製品不良			計	頻度 (%)	製薬会社別			
		異状 分布	放射能 不足	溶出 不良	異物 混入	容器破損 や汚染			会社	検査件数	不良 件数	頻度 (%)
⁶⁷ Ga-クエン酸 ガリウム	146,812					1	1	0.001	A社	15,290	1	0.007
^{99m} Tc-ジェネレータ	*46,031		1	2			3	0.007	C社	10,054	2	0.020
									D社	8,483	1	0.012
^{99m} Tc-MAA	31,630				1		1	0.003	B社	22,029	1	0.005
^{99m} Tc-RBC (ピロリン酸)	22,982	1					1	0.004	B社	22,982	1	0.004
^{99m} Tc-DMSA	13,529	1					1	0.007	B社	11,473	1	0.009
^{99m} Tc-MDP	115,023	2					2	0.002	B社	115,023	2	0.002
^{99m} Tc-HMDP	150,984	3					3	0.002	D社	150,984	3	0.002
¹³³ Xe-注射液	2,564					1	1	0.039	E社	1,769	1	0.056
²⁰¹ Tl-塩化タリウム	151,538					2	2	0.001	B社	44,855	1	0.002
									A社	6,728	1	0.015
計	—	7	1	2	1	4	15	—	—	—	—	—

* 出荷件数(個)

¹³¹I-ヒプル酸ナトリウム 0.018%, ^{99m}Tc-DTPA 0.011%, ^{99m}Tc-RBC (ピロリン酸) 0.004%, ¹²³I-IMP 0.002%, ^{99m}Tc-HMDP 0.001% であった。

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」²⁾によれば、今回の調査においては、¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノールは、「ときに副作用あり」、これ以外は「まれに副作用あり」に該当する。

副作用の種類としては、血管迷走神経反応 8 件、アレルギー反応 2 件、その他 3 件であった。副作用発現症例の詳細を Table 3 にまとめた。今回報告された副作用事例は全体に少ないがその中で多かったのは、¹³¹I-ヒプル酸ナトリウム (4 件) と ^{99m}Tc-DTPA (4 件) であった。前者は過去 16 回の調査累計で 226 件となり最も報告事例が多い。後者は 1976 年以後毎年報告があり、累計 48 件となる。いずれも腎機能検査として実施され、その多くは坐位で検査中に発生している。今回報告例も全例坐位での検査中に発生している。¹³¹I-ヒプル酸ナトリウムの事例は全て典型的な血管迷走神経反応であったのに対し、^{99m}Tc-DTPA の事例は 4 例中 3 例が静注直後に注射を行った側の上腕の疼痛を訴えた。¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノール事例も毎年報告されており、今回の 2 例を加えると累計 150 件となる。¹²³I-IMP の事例は昨年に次

いで 2 例目の報告であり、今回の事例は悪心、吐気のほかに皮膚発赤を呈したのでアレルギー反応に分類した。

放射性医薬品別に不良品報告件数をみると Table 4 のようになる。各事例の詳細を Table 5 にまとめた。分布不良 8 件、容器破損や汚染 4 件、溶出不良 2 件、異物混入 1 件の 15 件で、放射性医薬品投与件数に対する割合は検査件数が少ないため 1 例の報告で高頻度 (0.039%) となる ¹³³Xe-注射液を除くと 0.001~0.007% であった。

副作用および不良品各例について、該当する放射性医薬品の製造・販売業者に詳細な調査を依頼し、報告を得ている。

^{99m}Mo-^{99m}Tc ジェネレータ [^{99m}Tc-ジェネレータ] の不良は大きく 2 つに分類できる。1 つは溶出不良であり、加えた生理食塩液がコレクションバイアルに規定量補集できない場合で、当然放射能も不足する。他は定量不足であり、生理食塩液がジェネレータを通過してコレクションバイアルに規定量溶出はするものの、規定量の放射能が得られないものである。今回は溶出不良 2 件、定量不足が 1 件報告された。

溶出不良の 1 件 (90-102) は、初回溶出時コレクション側にまったく液の溶出がなかった。製

Table 5 不良製品の事例

症例番号	薬剤の用量	不良の事例
A. ^{67}Ga クエン酸ガリウム		
90-101		シリンジタイプで注射針を交換後、注射時に液漏れが生じた。針とシリンジの結合は固く、接合不良によるものではないと判断された。
B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ		
90-102	925 MBq	輸送中荷ぐずれにより、ジェネレータ内のカラムをつないでいる管が破損し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の溶出が全くできなかった。
90-103	3.7 GBq	製品不良(容出不良)。メーカー調査の結果、真空バイアル側のチューブが折れた跡があった。原因不明。
90-104	740 MBq	定量不良(放射能不足)があった。
C. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA キット		
90-105		ゴム栓の破片と思われる浮遊物の混入があった。(同一バイアルより6人分を分注)
D. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ PYP キット		
90-106		目的外の肝への異常集積があった。
E. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA キット		
90-107	80 MBq	腎機能検査を目的としたが、血液プール画像(HSA と同等)となった。
F. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP キット		
90-103		骨シンチを目的としたが、肝が描出された。
90-109		
G. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMDP		
90-110		骨シンチを目的としたが、胃のみへ集積した。後日検査で胃には異状はなかった。
90-111		骨シンチを目的としたが、胆のうへの集積があった。他の検査にて胆のうの異状はなし。
90-112		骨シンチを目的としたが、胃～小腸、大腸が描出された。同一バイアルによる他の患者では、消化管等の描出はなかった。
H. ^{133}Xe 注射液		
90-113		シリンジ側の注射針を付けるべきところが、プラスチックで覆われ先端がふさがり注入できなかった。
I. ^{201}Tl 塩化タリウム		
90-114		患者へ投与中、ガラス製シリンジが破損し、RI がこぼれ床面を汚染させた。
90-115		シリンジタイプで注射時、外筒に亀裂が生じ RI 漏れがあった。

造・販売業者がジェネレータを回収して調査した結果、除菌フィルタの破損による溶出不良であることが判明した。出荷前の製造ライン上の記録に異常がなかったため、輸送業者から事情を聴取したところ輸送中に荷崩れがあったことが判った。この時にフィルタの破損が生じたと推定されて

いる。なお、運搬中の製剤取扱いを慎重にするよう輸送業者に対して指示が出されたとのことである。他の事例では、製造・販売業者がジェネレータを分解して調査し、真空バイアル側のチューブが折れた跡がみられ、これが溶出不良の原因と考えられた。いつ、どのようにしてチューブが折れ

たかは不明である。いずれも溶出ラインの不良であった。定量不足の事例(90-104)については原因はつかめていない。通常、 ^{99}Mo を吸着させたジェネレータの本体に起因するものであり、発生の確率はきわめて低いとされている。

異物混入事例(90-105)は製造・販売業者がバイアルを回収して調査した結果、実体顕微鏡による観察で、針穴が8個あり、ゴム栓外側部分の中央にゴムの欠損が認められた。また、バイアル内異物はゴムの切片であることが確認された。注射針をゴム栓に刺した際に、ゴムの一部が削り取られてバイアル内に入ったものと判断された。

分布不良事例は予想される部位、臓器に放射能が分布しなかったり、予想外の部位に集積するものであるが、放射性医薬品に原因があるのか、患者の特殊な生理的状态に起因するのか判定の困難な場合が多い。当該薬剤を動物に投与し、放射能の臓器分布をみる必要があるが、実際には困難な場合が多い。今回報告された事例のうち、テクネピロリン酸キットを使用してイン・ビボ赤血球標識を実施したところ、肝への異常集積がみられた例(90-106)では、現品を回収して、塩化第一スズの力価測定、純度試験、ラットを用いた体内分布試験が行われたがいずれも異常を認めなかった。ジメルカプトコハク酸テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)注射液 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA] が腎に集積せず血液プールイメージの得られた事例(90-107)では、ニトロプル

シッドナトリウム試薬による DMSA 定性試験とヨウ素デンプン試薬による2価のスズイオン確認試験が行われ、DMSA であることが確認された。したがって腎機能が著しく障害されていたため、腎が描出されなかったと推定される。

過去に生じた事例の調査は困難なことが多く、原因の解明できることが少ない。副作用、不良品発生直後に製造・販売業者と連絡をとり、調査を実施することをお願いしたい。また、依頼を受けた製造・販売業者の担当者は当該診療施設と協力して、可能な限り綿密な調査を実施して原因解明に努めていただきたい。

文 献

- 1) 第1報(昭和50~52年度分): 核医学 **16**: 511-516, 1979
第2報(昭和53~54年度分): 核医学 **18**: 415-419, 1981
第3報(昭和55年度分): 核医学 **19**: 1099-1105, 1982
第4報(昭和56年度分): 核医学 **20**: 419-424, 1983
第5報(昭和57年度分): 核医学 **21**: 283-287, 1984
第6報(昭和58年度分): 核医学 **22**: 551-555, 1985
第7報(昭和59年度分): 核医学 **23**: 451-460, 1986
第8報(昭和60年度分): 核医学 **24**: 497-503, 1987
第9報(昭和61年度分): 核医学 **25**: 367-373, 1988
第10報(昭和62年度分): 核医学 **26**: 565-572, 1989
第11報(昭和63年度分): 核医学 **28**: 323-328, 1991
第12報(平成元年度分): 核医学 **28**: 437-444, 1991
- 2) 厚生省薬務局長通知 薬発第153号(昭和51年2月20日): 医療用医薬品の注意事項記載要領

(別表) 放射性医薬品の投与件数(平成2年度)

放射性医薬品名	投与件数	検査実施施設数	放射性医薬品名	投与件数	検査実施施設数
$^{99m}\text{TcO}_4$ (脳)	2,780	142	^{131}I NaI カプセル (診断)	11,954	145
(甲状腺)	37,776	749	^{131}I NaI カプセル (治療)	2,617	98
(唾液腺)	3,911	383	ヒプル酸ナトリウム	21,948	229
(異所性胃粘膜)	1,522	420	アドステロール	3,122	460
(その他)	1,850	197	アルブミン	904	79
$^{99m}\text{TcO}_4$ 小 計	47,839	788	(その他)	105	11
^{99m}Tc スズコロイド	11,142	329	^{131}I 計	40,650	559
フチン酸	43,416	536	^{123}I NaI カプセル	26,537	577
MAA	31,630	746	IMP	41,069	457
PYP	7,343	345	ヒプル酸ナトリウム	390	22
RBC (ピロリン酸)	22,982	348	(その他)	261	17
MDP	115,023	418	^{123}I 計	68,257	689
HMDP	150,984	507	^{111}In 塩化インジウム	2,082	270
DMSA	13,529	453	DTPA	3,120	285
DTPA	35,884	630	(その他)	132	9
HSA	16,064	305	^{111}In 計	5,334	424
HIDA	1,958	182	^{51}Cr クロム酸ナトリウム	757	126
PMT	6,694	435	^{59}Fe クエン酸第二鉄	452	87
HM-PAO	27,379	356	^{75}Se セレノメチオニン	379	90
HSA-DTPA	15,154	284	^{133}Xe 注射液	2,564	41
(その他)	1,795	31	ガス	13,823	144
^{99m}Tc (全) 計	548,816	839	^{133}Xe 計	16,387	165
^{67}Ga クエン酸ガリウム	146,812	803	^{81m}Kr 注射液	516	14
^{201}Tl 塩化タリウム (心筋)	122,794	720	ガス	5,455	147
(甲状腺)	24,888	686	^{81m}Kr 計	5,971	153
(その他)	3,856	228	$^{57,58}\text{Co}$ シアノコバラミン	174	62
^{201}Tl 計	151,538	786	合 計	985,527	857