

《報告》

放射性医薬品副作用事例調査報告 第14報

(平成3年度 第17回調査)

The Fourteenth Report on Survey of the Adverse Reaction to
Radiopharmaceuticals (The 17th Survey in 1991)

(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 30: 575-581, 1993)

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で毎年実施している副作用事例調査は回を重ねて17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16回 (平成2年度) までの調査結果の概要はこれまで13報にわたって本誌に報告してきた¹⁾。今回は平成3年4月1日より平成4年3月31日までの1年間に発生した事例について、平成4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、調査票を核医学診療施設に送

* 委員長 佐々木康人
委員 伊藤和夫, 佐藤幸光, 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 (番号113)
(社) 日本アイソトープ協会 学術部学術課
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17回放射性医薬品副作用事例アンケート調査、副作用・不良品事例調査票(平成3年度対象)」は、平成3年5月に前年度第16回調査票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・不良品事例発生のつど調査票に記入していただくためである。平成4年5月に第17回調査の調査票回収を依頼した。同時に第18回平成4年度調査の依頼を行った。平成4年6月末日をもって調査票の回収を締切った。報告事例の有無にかかわらず回答を求める、同時に平成3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・販売業者側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1,150施設のうち、回答が得られたのは906施設で、調査票回収率は78.8%であった(Table 1)。

副作用または不良品事例は19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906施設の2.1%であった。報告された事例

Table 1 第17回放射性医薬品副作用等事例調査結果

		第17回 平成3年度	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
対象施設数	A	1,150	1,141	1,111	1,110	1,063
回答施設数	B	906	857	827	748	769
調査票回収率	B/A	78.8%	75.1%	74.4%	67.4%	72.3%
副作用等報告施設数	C	19	23	29	24	23
副作用等報告率	C/B	2.1%	2.7%	3.5%	3.2%	3.0%
放射性医薬品の投与件数	D	1,027,875	985,527	902,277	818,207	862,950
副作用報告件数	E	21	14	22	21	21
副作用発生率	E/D	0.0020%	0.0017%	0.0024%	0.0026%	0.0024%
不良品報告件数	F	7	15	10	13	11
不良品発生率	F/D	0.0007%	0.0018%	0.0011%	0.0016%	0.0013%

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(%)
⁶⁷ Ga-クエン酸ガリウム	148,901			1	1	2	0.0013	D	71,175	0.0028
^{99m} Tc-DTPA	31,899				2	2	0.0063	B	30,878	0.0065
^{99m} Tc-DMSA	13,267	1		1		2	0.0151	D	2,188	0.0914
^{99m} Tc-HMDP	169,812				1	1	0.0006	D	169,812	0.0006
^{99m} Tc-MDP	117,455				1	1	0.0009	B	117,455	0.0009
^{99m} Tc-MAA	32,680	2				2	0.0061	D	12,575	0.0159
¹²³ I-ヒブル酸ナトリウム	10,292	2				2	0.0194	D	10,292	0.0194
¹³¹ I-ヒブル酸ナトリウム	20,696	4				4	0.0193	B	10,969	0.0091
¹³¹ I-ヨウ化メチルノルコロステノール	3,040					5	0.1645	C	9,727	0.0308
計	—	9	0	3	9	21	—	—	—	—

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21件、不良品7件で、副作用事例は前年度より7件多く、不良品事例は前年度の15件より8件減少した。報告された放射性医薬品全投与件数は1,027,875件であるので、副作用の発生率は0.0020%であり、投与100,000件当たり2.0件となる。不良品発生頻度は0.0007%、投与100,000件当たり0.7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1.18、不良品0.39、両者合わせて0.96である。過去5回の調査結果を比較してみると、昭和62年度以後0.0028~0.0042%で、今回は不良品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、クエン酸ガリウム(⁶⁷Ga)注射液2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]2例、ジメルカブトコハク酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液[^{99m}Tc-DMSA]2例、テクネチウム大凝聚人血清アルブミン(^{99m}Tc)注射液[^{99m}Tc-MAA]2例、ヨウ化ヒブル酸ナトリウム(¹²³I)注射液2例、ヨウ化メチルノルコロステノール(¹³¹I)注射液5例、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]、メチレンジホスホン酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液[^{99m}Tc-MDP]、各1例であった(Table 2)。

調査票を回収し得た906施設での当該放射性医

Table 3 副作用発現の症例

症例番号	患者 性別, 年齢	薬剤の 用 量	副 作 用 の 症 状	措 置	回復時間
A. ^{131}I-ヒプル酸ナトリウム(レノグラム)					
91-06	男, 31歳	慢性腎不全 1 MBq	座位にて静注後5分ほどでめまい, 気分不快. 血圧不明. (検査中止)	安静にて回復	20分
91-07	女, 49歳	直腸癌再発 1 MBq	座位にて検査, 注射直後よりめまいを訴える. 血圧不明. (検査継続)	安静にて回復	10分
91-08	女, 74歳	高血圧症 9.25 MBq	座位にて検査終了直前に椅子から崩れ落ちる. 顔面蒼白, 発汗多量で呼吸浅く, 呼びかけに応答せず. 血圧 60 mmHg, 酸素投与, 補液開始にて意識戻るが反応不良, 昇圧剤投与2時間後回復.	硫酸アトロビン, カルニギン, 補液	120分
91-21	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. ^{123}I-ヒプル酸ナトリウム(レノグラム)					
91-04	女, 18歳	右膀胱尿管逆流 18.5 MBq	座位にて検査. 投与5分後, 突然失神し床へ倒れた. 意識はすぐ回復. 顔面蒼白, 気分不良は安静にて回復. 血圧 106~60 mmHg. (検査中止)	安静にて回復	30分
91-05	男, 23歳	拡張型心筋症 18.5 MBq	座位にて検査. 投与10分後, 気分不良を訴える. 安静にて回復. (検査中止)	安静にて回復	30分
C. ^{131}I-ヨウ化メチルノルコレステノール(副腎皮質シンチグラフィ)					
91-09	女, 58歳	褐色細胞腫 44.2 MBq	静注後一過性に顔面紅潮あるも, 経過観察にてまもなく回復. (検査継続)	安静にて回復	1分
91-10	女, 49歳	副腎腫瘍の 疑い 37 MBq	投与直後より, 頻脈, 顔面紅潮, 心悸亢進発現. 血圧 130~86 mmHg, 仰臥位で安静にて回復. 静注速度が速すぎたためと薬剤内のアルコール反応と考えられる. (検査継続)	安静にて回復	30分
91-16	女, 14歳	右副腎腫瘍 18.5 MBq	生理食塩水にて10倍希釈し, ゆっくり静注を開始してから約1~2分後(全量の2/3注入したところ)顔面紅潮させ咳を連続しつつ, 気分不快で椅子から倒れる. 脈拍触れにくく, 腹部不快感と腹痛が続くため, 病棟に帰室. その後40分で症状は消失. (検査中止)	不明	40分
91-19	女, 43歳	褐色細胞腫 の疑い 37 MBq	静注後2分くらいで, 歩行困難, めまい, 顔面紅潮, 心悸亢進発現. 当該患者はアルコールが一滴も飲めないとから, 薬品内のアルコール反応と思われる. (検査継続)	仰臥位で安静にて回復	10分
91-20	女, 50歳	原発性アルドステロン症 37 MBq	静注直後より, 頻脈, 心悸亢進発現. アルコール反応と考えられる. (検査継続)	安静にて回復	10分
D. ^{67}Ga-クエン酸ガリウム(腫瘍シンチグラフィ)					
91-11	女, 72歳	癌の原発巣 の検査 74 MBq	投与1日後より, 両四肢にうそ痒感出現. 1週間後もうそ痒感は軽減するも, 皮膚発赤は続いた. (検査継続)	アタラックス, レスタミン軟膏	7日
91-12	女, 71歳	甲状腺悪性 リンパ腫 74 MBq	左肘部より静注1~2分後左上腕部痛を訴える. 冷汗を伴う血管痛および迷走神経反射の介在が考えられる. 血圧 120~82 mmHg. (検査継続)	安静にて回復	10分

症例番号	患者 性別、年齢、診断	薬剤の用 量	副作用の症状	措置	回復時間
E. ^{99m}Tc-DTPA (レノグラム、腎シンチグラフィ)					
91-17	女、13歳 腎移植後、高血圧	370 MBq	ボーラス投与直後、1回嘔吐するもすぐ回復。血圧128~90。(検査継続)	安静にて回復	5分
91-18	女、58歳 右腎症、左萎縮腎	370 MBq	ボーラス注入後約5分で悪心・嘔吐あり、安静にて回復。血圧140~80 mmHg。(検査継続)	安静にて回復	5分
F. ^{99m}Tc-MAA (肺シンチグラフィ)					
91-03	女、70歳 原発性肺高血圧(☆)	148 MBq	投与後70分検査終了後気分不良となり倒れ、脈拍圧触れず、顔面紅潮、発汗、呼吸困難、嘔吐、脱力の症状が発現。酸素吸入、副腎皮質ホルモン剤等の薬物治療(1日のみ)により、2日間で回復。副作用の程度は重篤。	ステロイド、ウロキナーゼ、プロスタグランディン	2日間
91-02	男、61歳 肺梗塞	370 MBq	投与直後、顔面紅潮、頻脈、発汗、嘔吐が発現。安静にて回復。(検査継続)	安静にて回復	5分
G. ^{99m}Tc-DMSA (腎シンチグラフィ)					
91-14	男、62歳 膀胱腫瘍術後	123 MBq	投与翌日より、皮膚発赤、そう痒感出現し、3週間持続する。発症が翌日であることから医薬品との因果関係は薄い。(検査終了後)	特になし	3週間
91-15	男、13歳 左膀胱尿管逆流症	120 MBq	投与直後、気分不快、血圧低下(触診にて)を示し、酸素吸入し、臥位にて約20分で回復。(検査継続)	臥位安静にて回復	20分
H. ^{99m}Tc-HMDP (骨シンチグラフィ)					
91-01	女、60歳 乳癌術後	740 MBq	投与直後、発汗、恶心、嘔吐、血圧低下が出現。精神的に不安定な患者であり、検査に対する不安感が強かったので、心因性のもの可能性がある。血圧~70 mmHg。(検査継続)	サクシゾン、ソルコーテフ	180分
I. ^{99m}Tc-MDP (骨シンチグラフィ)					
91-13	女、58歳 乳癌	800 MBq	静注30分後、静注部位を中心に発赤および体幹数か所に発疹。眼瞼結膜の充血出現。オイラックス軟膏塗布し、経過観察2時間ほどで症状安定。もともと他の薬剤でも発赤、発疹を認めることがたびたびあったとのこと。	オイラックス軟膏	120分
(注)☆当該メーカーの添付文書には、「使用上の注意」として次の記載がある。 2. 次の患者には使用しないこと ・右心室から左心側への血管シャントのあるチアノーゼを呈する患者。 ・肺血流に高度の抵抗がある患者(肺高血圧症、膠原病等)					
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、 ^{131}I -ヨウ化メチルノルコレステノール 0.1645% (検査 100,000 対 165 件), ^{123}I -ヒプル酸ナトリウム 0.0194%, ^{131}I -ヒプル酸ナトリウム 0.0193%, ^{99m}Tc -DMSA 0.0151%, ^{99m}Tc -DTPA 0.0063%, ^{99m}Tc -MAA 0.0061%, ^{67}Ga -クエン酸ガリウム 0.0013%, ^{99m}Tc -MDP 0.0009%, ^{99m}Tc -HMDP 0.0006% 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、 ^{131}I -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9件、アレルギー反応3件、その他9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					

Table 4 放射性医薬品不良品例

放射性医薬品	分布不良			製品不良			頻度 (%)	製薬会社別		
	投与 件数	異状 分布	容量 不足	標識 不良	容器破損 や汚染	計		会社	検査 件数	不良 件数
^{99m} Tc-パーテクネイト	43,254	2			2	0.0046	D	20,233	2	0.0099
^{99m} Tc-MDP	117,455			1	1	0.0009	B	117,455	1	0.0009
^{99m} Tc-HMDP	169,812	1			1	0.0012	D	169,812	2	0.0012
^{99m} Tc-フィチン酸	37,289	1			1	0.0027	C	21,090	1	0.0047
²⁰¹ Tl-塩化タリウム	164,594				1	0.0006	B	48,975	1	0.0020
計	—	4	0	1	2	7	—	—	—	—

Table 5 不良製品の事例

症例番号	薬剤の用量	不 良 の 事 例
A. ^{99m}Tc-パーテクネイト注射液		
91-108	185 MBq	甲状腺(耳下腺)への集積がいちじるしく不良であった。(目的臓器への集積不良)
91-109	185 MBq	同 上
B. ^{99m}Tc-フィチン酸キット		
91-105	不明	標識後5時間で静注し、肝シンチグラムを行った結果、甲状腺、胃が描出された。(異常分布)
C. ^{99m}Tc-HMDP 注射液		
91-110	740 MBq	骨に集積せず、肝に集積した。(異常分布)
91-107	不明	輸送中バイアルが破損し液の一部がもれ、バイアルのラベルがぬれていた。(容器破損)
D. ^{99m}Tc-MDP キット		
91-101	不明	骨への集積がほとんどなく、胃、腎、膀胱、唾液腺に集積した。(標識不良) 後日の再検では正常分布であった。また、同じ標識キットおよびジェネレータによる他の患者では、正常分布であった。
E. ²⁰¹Tl-塩化タリウム注射液(シリングタイプ)		
91-104	111 MBq	プランジャーロッドのネジが不良のため、シリングに取付不可能であった。(製品不良)

かったのは、¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノール事例5例で、過去毎年報告されており、今回の5例を加えると累計155件となる。次いで¹³¹I-ヒプル酸ナトリウム4件であった。今回報告された¹²³I-ヒプル酸ナトリウム2例を加えるとヒプル酸ナトリウムが合計6件となる。過去17回の調査累計で230件となり最も報告事例が多い。^{99m}Tc-DTPAは1976年以後毎年報告があり、今回の2例を加えて累計50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。今回報告例のうち5例が坐位での検査中に発生したことが確認されている。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2例とも静注直後に恶心、嘔吐あり、血圧降下がなく、"その他"に分類された。

原発性肺高血圧の患者に^{99m}Tc-MAAを投与し、肺血流シンチグラフィを実施、終了直後にショッ

ク状態となった事例(91-03)は重篤で回復に2日間を要した。重症の肺疾患患者に肺血流シンチグラフィを実施し、死亡を含む重篤な副作用を生じた症例が報告されているので注意を要する^{3~6)}。肺血流シンチグラフィがどうしても必要な場合には、高比放射能のMAAを用い、注入する粒子の数を多くしない注意が大切である。

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。異常分布4件、容器破損や汚染2件、溶出不良1件の7件で、放射性医薬品投与件数に対する割合は0.0009~0.0046%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。バイアルが破損し内容液が漏れた事例(91-107)については、調査の結果輸送中の破損と推定されたが、再発の防止のために輸送業者への取扱い注意がなされた。シリンジタイプの²⁰¹Tl-塩化タリウムの製品不良はほかに報告はなかったが、今後十分注意することであった。

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態に起因するのか判定の困難な場合が多い。また標識操作のミスも考え得る。当該薬剤を動物に投与し、放射能の臓器分布を見る必要があるが、実際には困難な場合が多い。今回報告された事例のうち、^{99m}Tc-パーテクネイトが甲状腺への集積が著しく不良であった症例(91-108, 91-109)は、患者の甲状腺攝取率が低下した状態も考えられたが、原因は追求できなかった。^{99m}Tc-フィチン酸が肝に集積しなかった事例(91-105)は標識操作のミスとも考えられたが、確認し得なかった。

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
第13報(平成2年度分):核医学 29: 399-405, 1992
- 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
- 3) Dworkin HJ, Smith JR, Bull FE: A reaction following administration of macroaggregated albumin (MAA) for a lung scan. Am J Roentg 98: 427-433, 1966
- 4) Vincent WR, Goldberg SJ, Desilets D: Fattality immediately following rapid infusion of macroaggregates of ^{99m}Tc albumin (MAA) for lung scan. Radiology 91: 1181-1184, 1968
- 5) Williams JO: Death following injection of lung scanning agent in a case of pulmonary hypertension. Br J Radiol 47: 61-63, 1974
- 6) 大柳光正, 安富栄生, 三谷頼永, 虎谷けい子, 野村吉彦, 作山欽治, 他:^{99m}Tc標識ヒト大凝集アルブミンを用いた肺血流シンチグラム施行後急死した広範肺塞栓の1例. 核医学 16: 927-931, 1979

別表 放射性医薬品の投与件数(平成3年度報告件数)

(回収率: 78.8%)

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} TcO ₄ (脳)	2,072	121	¹³¹ I NaI カプセル (診断)	12,160	146
(甲状腺)	34,419	768	(治療)	2,854	98
(唾液腺)	3,969	399	ヒブル酸ナトリウム	20,696	183
(異所性胃粘膜)	1,443	420	アドステロール	3,040	488
(その他)	1,351	185	アルブミン	733	68
^{99m} TcO ₄ 小計	43,254	815	(その他)	53	4
^{99m} Tc スズコロイド	9,970	340	¹³¹ I 計	39,536	587
フィチン酸	37,289	540	¹²³ I NaI カプセル	24,451	628
MAA	32,680	801	IMP	49,839	508
PYP	8,559	369	ヒブル酸ナトリウム	10,292	322
PYP (RBC 標識)	19,101	295	(その他)	33	7
MDP	117,455	406	¹²³ I 計	84,615	755
HMDP	169,812	591	¹¹¹ In 塩化インジウム	2,073	303
DMSA	13,267	466	DTPA	2,412	308
DTPA	31,899	616	(その他)	88	9
HSA	12,719	269	¹¹¹ In 計	4,573	454
HIDA	1,273	134	⁵¹ Cr クロム酸ナトリウム	663	123
PMT	7,421	512	⁵⁹ Fe クエン酸第二鉄	412	79
HM-PAO	35,568	413	⁷⁵ Se セレノメチオニン	260	73
HSA-DTPA	20,334	435	¹³³ Xe 注射液	2,606	41
(その他)	399	18	ガス	15,226	159
^{99m} Tc (全) 計	561,000	882	¹³³ Xe 計	17,832	177
⁶⁷ Ga クエン酸ガリウム	148,901	846	^{81m} Kr 注射液	678	18
²⁰¹ Tl 塩化タリウム (心臓)	133,370	762	ガス	4,634	150
(甲状腺)	27,493	734	^{81m} Kr 計	5,312	160
(その他)	3,731	242	^{57,58} Co シアノコバラミン	177	67
²⁰¹ Tl 計	164,594	831	合 計	1,027,875	906