

《報告》

放射性医薬品副作用事例調査報告 第11報

(昭和63年度 第14回調査)

The Eleventh Report on Survey of the Adverse Reaction to
Radiopharmaceuticals (The 14th Survey in 1988)

(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*

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今を重ねて14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13回(昭和62年度)までの調査結果の概要はこれまで10報にわたって本誌に報告してきた¹⁾。今回は昭和63年4月1日より平成元年3月31日までの1年間に発生した事例について、平成元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付して回答を求めるアンケート方式で実施した。「第14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(昭和63年度対象)」は、昭和63年5月に前年度第13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頂くためである。平成元年5月に第14回調査の調査書回収を依頼した。同時に第15回平成元年度調査の依頼を行い、第13回調査報告書を送付した。平成元年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、同時に昭和63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1,110施設のうち、回答が

** 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（番号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

得られたのは 748 施設で、調査書回収率は 67.4% であった (Table 1)。

副作用または不良品事例は 24 施設より、34 件報告された。副作用等を報告した施設は回答を寄せた 748 施設の 3.2% であった。報告された事例は、副作用 21 件、不良品 13 件で、副作用事例は前年度と同数で、不良品事例は前年度の 11 件より 2 件増加した。報告された放射性医薬品の全投与数は 818,207 件であるので、副作用の発生率は 0.0026% であり、投与 100,000 件当たり 2.6 件となる。不良品発生頻度は 0.0016%，投与 100,000 件当たり 1.6 件であった。両者合わせた副作用等の発生率は 0.0042%，100,000 件当たり 4.2 件となる。対前年度比は副作用 1.08、不良品 1.23、両者合わせ

て 1.14 である。過去 5 回の調査結果を比較してみると、昭和 59 年度までの副作用等発生率が 0.0060%～0.0061% であったものが、昭和 60 年度以後 0.0037%～0.0045% に減少している。

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] 7 例、ジエチレントリアミン五酢酸テクネチチウム (^{99m}Tc) 注射液 [^{99m}Tc-DTPA] 4 例、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] 3 例などであった (Table 2)。今回の調査では使用した放射性医薬品ごとに投与件数の記載を求めたので、調査書を回収し得た 748 施設での当該放射性医薬品使用総件数を母数として

Table 1 放射性医薬品副作用事例調査結果

	A	第 14 回 昭和 63 年度	第 13 回 昭和 62 年度	第 12 回 昭和 61 年度	第 11 回 昭和 60 年度	第 10 回 昭和 59 年度
対象施設数	A	1,110	1,063	1,025	1,003	990
回答施設数	B	748	769	700	722	690
副作用等報告施設数	C	24	23	26	29	39
調査書回収率	B/A	67.4%	72.3%	68.3%	72.0%	70.0%
副作用等報告率	C/B	3.2%	3.0%	3.7%	4.0%	5.7%
放射性医薬品の						
投与件数	D	813,207	862,950	*830,162	*966,559	*848,263
副作用等報告件数	E	34	32	37	36	51
(副作用)		(21)	(21)	(26)	(27)	(27)
(不良品)		(13)	(11)	(11)	(9)	(25)
副作用等発生率	E/D	0.0042%	0.0037%	0.0045%	0.0037%	0.0060%

* 検査実施件数の合計

Table 2 放射性医薬品別副作用例

放射性医薬品	投与件数	V	F	A	O	頻度 (%)	製薬機関別 検査(件)	副作用頻度 (%)
^{99m} Tc-DTPA	33,239	2	—	—	2	4	0.012	
^{99m} Tc-MDP	116,782	—	—	—	2	2	0.002	
^{99m} Tc-フィチン酸	55,620	—	—	—	1	1	0.002	A 社 24,473 1 件 0.004
^{99m} Tc-パークネティト	35,901	—	—	1	—	1	0.003	B 社 19,853 1 件 0.005
^{99m} Tc-PMT	6,113	—	—	—	1	1	0.016	
⁶⁷ Ga-クエン酸ガリウム	125,737	—	—	1	—	1	0.001	D 社 22,130 1 件 0.005
¹³¹ I-ヨウ化メチルノルコレステノール	2,756	2	—	1	4	7	0.254	
¹³¹ I-ヒプル酸ナトリウム	24,880	3	—	—	—	3	0.012	A 社 8,658 1 件 0.012 B 社 16,222 2 件 0.012
¹³¹ I-ヨウ化ナトリウムカプセル(治療)	3,483	—	—	—	1	1	0.029	A 社 2,964 1 件 0.034

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

Table 3 副作用発現の症例

¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノール(副腎シンチグラム)

症例番号	患者			副作用の症状	措置	回復時間
	性別、年齢	診断	薬剤等の用 量			
(101)	女、42歳	原発性アルドステロン症	500 μCi	前胸部不快感および「酒を飲んだよう」とのこと。臥位になっても体を動かして苦しんでいたが、様子を観察中に軽快。(奈良漬を一切食べただけでも酔う体质。)	安静のみで回復	10分
(102)	女、37歳	Cushing症候群の疑い	800 μCi	投与5分後血圧上昇(170 mmHg), 頭痛が出現した。薬剤中のアルコールによると考えられた。	安静のみで回復	10分
(103)	女、50歳	左副腎腫瘍	900 μCi	投与4時間後全身瘙痒感および顔面発疹あり。元来ピリン禁で、CT検査時の造影剤で発疹が起きる。	ポララミン内服	30時間
(104)	女、43歳	副腎腫瘍の疑い	1 mCi	座位にて投与2分後に、めまい、吐き気を生じたため仰臥位にし、酸素吸入、ラクテック点滴投与し、経過観察したところ、10分程度で血圧が120 mmHgまで復帰。CT造影剤使用時同様の症状が出現したとの事。	酸素吸入 ラクテック点滴	10分
(105)	女、48歳	高血圧症 副腎腫瘍	1 mCi	投与3分後、顔面紅潮、心悸亢進、腹痛の症状が発現したが、補液等の処置により軽快した。軽い二日酔いのような感じだったとのこと。	ソルメドロール、ラクテック点滴	30分
(106)	男、68歳	低カリウム血症高血圧症	500 μCi	投与3分後、顔面紅潮、心悸亢進の症状が発現。	安静のみで回復	40分
(107)	女、36歳	—	1 mCi	投与数分後に息苦しさ、唇のしびれを訴えた。	安静のみで回復	30分

¹³¹I-ヒプル酸ナトリウム(レノグラム)

(108)	女、44歳	子宮筋腫 (術後)	20 μCi	投与5分後に、心悸亢進、頻脈(120/分)の症状が出現。	安静のみで回復	5分
(109)	女、14歳	ネフローゼ症候群	250 μCi	投与10分後、めまい、心悸亢進、気分不良の症状あり。	安静のみで回復	60分
(110)	女、40歳	悪性高血圧	250 μCi	投与5分後に、血圧低下(40~30 mmHg)、めまい、心悸亢進の症状が出現。	安静のみで回復	60分

^{99m}Tc-DTPA(腎シンチグラム)

(111)	男、29歳	右尿管結石、 両側腎結石、高Ca 尿症、高血 圧	1バイアル	投与5分後、顔面蒼白、冷汗、めまいのため検査中止。(検査前より注射に対して過度の嫌悪感を訴えていた)10日後の同検査では異常無し。	安静のみで回復	5分
(112)	男、22歳	多発性両側 尿管結石、 左腎盂腎 炎、高尿酸 血症	1バイアル	投与3分後、様子がおかしいため、声をかけるが応答無いため、ただちに検査を中止した。前回および7日後の同検査では異常無し。同一バイアルを他の患者に使用しても異常無し。PNL術後間もなく体調が不良で貧血ぎみ。	安静のみで回復	10分
(113)	男、75歳	ネフローゼ 症候群	1バイアル	投与1分後に、嘔吐、腹痛、顔面紅潮あり。 (血管を確保し、薬剤投与直後に生食15mlをbolus injectionした。)	安静のみで回復	10分
(114)	男、56歳	左腎結石	1バイアル	投与時患者は緊張していたが、特に訴えはなかった。しかし、投与30分前に水を飲ませたところ軽度の吐き気があり、嘔吐が本剤による副作用かの判定は困難。	安静のみで回復	5分

症例番号	患者		副作用の症状	措置	回復時間	
	性別、年齢	診断				
^{99m}Tc-MDP(骨シンチグラム)						
(115)	女、10歳	骨腫瘍	20 mCi 1バイアル	投与2時間30分後頃より、四肢特に大腿伸側に、侵出性紅斑出現。翌日皮膚科を受診し、内服薬にて軽快。	内服薬	1日後
(116)	女、59歳	乳癌	1バイアル	投与直後より気分不良を訴え、全身の発汗が見られた。	安静のみで回復	一過性
^{99m}Tc-フィチン酸(肝シンチグラム)						
(117)	男、75歳	肝細胞癌	8 mCi 1/5バイアル	静注後3分位で恶心あり。	安静のみで回復	30分
^{99m}Tc-パークネイト(唾液腺シンチグラム)						
(118)	女、54歳	耳下腺炎	5 mCi	投与数時間後に皮膚発赤が出現した。自然消失。	無し	
¹³¹I-ヨウ化ナトリウムカプセル(治療)						
(119)	女、44歳	バセドウ病	6 mCi	本剤投与約3週間前に抗甲状腺剤の投与を中止していた。本剤投与6日間で発熱、咽頭痛、白血球数減少(投与前6000~5300、投与後3500)、顆粒球減少(最低2500)の症状が出現した。直ちにステロイド剤、抗生素を投与したところ、2日後に下熱、7日後に白血球数7750となつた。	ステロイド剤、抗生素	7日後
^{99m}Tc-PMT(肝胆道シンチグラム)						
(120)	女、40歳	慢性肝炎	5 mCi	投与30分後に吐き気、嘔吐がみられた。	安静のみで回復	10分
⁶⁷Ga-クエン酸ガリウム(腫瘍シンチグラム)						
(121)	男、78歳	中咽頭腫瘍	2 mCi	投与6時間後に皮膚発赤が現われたこと。48時間後に撮像のため再来院したときに、全身に半粒大~大豆大の発赤斑を認めた。その後の経過については不明。	ニボラジン、強力ミノハーゲンC	10日間

副作用等発生頻度を算定した。

副作用発生頻度の高い順にみると、¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノール 0.254% (検査 100,000 対 254 件), 治療用のヨウ化ナトリウム(¹³¹I)カプセル [¹³¹I-ヨウ化ナトリウムカプセル] 0.029% (29 件), N-ピリドキシル-5-メチルトリプトファンテクネチウム (^{99m}Tc) 注射液, [^{99m}Tc-PMT] 0.016% (16 件) ^{99m}Tc-DTPA 0.012% (12 件), ¹³¹I-ヒプル酸ナトリウム 0.012% (12 件), 過テクネチウム酸

ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液 [^{99m}Tc-パークネイト] 0.003% (3 件), メチレンジホスホン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液 [^{99m}Tc-MDP] 0.002% (2 件), フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液 [^{99m}Tc-フィチン酸] 0.002% (2 件), クエン酸ガリウム (⁶⁷Ga) 注射液 [⁶⁷Ga-クエン酸ガリウム] 0.001% (1 件) 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

Table 4 放射性医薬品別不良品例

放射性医薬品	検査件数	不良件数 (内訳)	頻度 (%)	製薬機関別		
				検査件数	不良件数	頻度 (%)
^{99m} Tc-HMDP	90,851	5 (標識不良 5)	0.006			
^{99m} Tc-MDP	116,782	2 (標識不良 2)	0.002	B社	116,548	1件 0.001
				D社	234	1件 0.427
^{99m} Tc-PMT	6,113	1 (容器破損 1)	0.016			
^{99m} Tc-ピロリン酸	30,273	1 (標識不良 1)	0.003			
¹²³ I-IMP	36,366	1 (容器破損・汚染 1)	0.003			
^{99m} Tc-ジェネレータ	51,568*	4 (定量不足 4)	0.008	A社	12,686*	2件 0.016
				C社	9,385*	2件 0.021

* 印: 出荷件数(個)

Table 5 不良製品の事例

症例番号	報告 (発現年月日)	薬剤の用量等			不 良 の 事 例	
		標識キット	^{99m} Tc 他			
A ^{99m}Tc-HMDP						
(201～205)	(63.5.12, 5.18, 5.25, 6.8, 7.14)	IV	20 mCi	骨シンチグラムを目的として、3人に ^{99m} Tcを1人20 mCi投与し、3時間後撮像したところ、3人とも右下腹部腸管が描出された。(第2回以降も同じ。)		
B ^{99m}Tc-MDP						
(206)	(63.4.23)	1V	20 mCi	骨シンチグラムを目的としたが、標識不良。		
(207)	(1.1.12)	1V	20 mCi	骨シンチグラムを目的としたが、肝が描出された。		
C ^{99m}Tc-ピロリン酸						
(209)	(63.6.16)	1/2V	20 mCi	ピロリン酸を生食10 mlで溶解後、5 mlを患者へ静注し、30分後にパーテクネイト約20 mCi(1 ml)をボーラス注入した。腎、肝が描出されたが、心臓の描出がなく心プールのデータ収集不能。		
D ¹²³I-IMP						
(210)	(1.3.15)	—	—	吸収紙、鉛シールド(内、外側)、アルミ缶(内側)が汚染されていた。(原因是工場で充填中にフィルターが破損したためのこと。)		
E ^{99m}Tc-ジェネレータ						
(211)	(1.2.2)	—	—	規格50 mCiのところ4.9 mCiしか抽出できなかった。(翌日バイアルを替えて規定量抽出。)		
(212)	(1.1.17)	—	—	初回の抽出操作によりコレクションバイアル側に全く生理食塩水が溶出されなかつた。(原因是無菌フィルターの疎水スポットの確保不十分のこと。)		
(213)	(63.5.10)	—	—	コレクションバイアル中の減圧状態が悪く、溶出液が殆どえられなかつた。		
(214)	(1.3.9)	—	—	100 mCiのうち数 mCiしかとれなかつた。		

(別表) 放射性医薬品の投与件数

放射性医薬品	投与件数(件)	放射性医薬品	投与件数(件)
^{99m}Tc -バーテクネイト	35,901	^{131}I -ヨウ化ナトリウム(診療)	15,629
		" (治療)	3,483
^{99m}Tc -スズコロイド	16,189	^{131}I -ヒップル酸ナトリウム	24,880
^{99m}Tc -フィチン酸	55,620	^{131}I -ヨウ化メチルノルコレステノール	2,756
^{99m}Tc -MAA	25,534	^{131}I -HSA	1,189
^{99m}Tc -EHDP	1,309	^{131}I -その他	401
^{99m}Tc -PYP	7,169	^{123}I -ヨウ化ナトリウム	24,234
^{99m}Tc -RBC 標識 (ピロリン酸キット使用)	30,273	^{123}I -IMP	36,366
^{99m}Tc -MDP	116,782	^{123}I -その他	630
^{99m}Tc -HMDP	90,851	^{111}In -塩化インジウム	1,948
^{99m}Tc -DMSA	14,855	^{111}In -DTPA	3,331
^{99m}Tc -DTPA	33,239	^{111}In -その他	395
^{99m}Tc -HSA	13,316		
^{99m}Tc -HIDA	785	^{51}Cr -クロム酸ナトリウム	907
^{99m}Tc -EHIDA	2,340	^{59}Fe -クエン酸第二鉄	490
^{99m}Tc -PMT	6,113	^{75}Se -セレノメチオニン	1,203
^{99m}Tc -その他	249	^{133}Xe -溶液	3,767
		^{133}Xe -ガス	12,445
^{67}Ga -クエン酸ガリウム	125,737	^{81m}Kr -溶液	1,937
^{201}Tl -塩化タリウム	104,048	^{81m}Kr -ガス	1,708
		$^{57,58}\text{Co}$ -シアノコバラミン	198
		その他	0
		合計	818,207

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7件、アレルギー反応3件、その他11件であった。副作用発現症例の詳細をTable 3にまとめた。今回は ^{99m}Tc -フィチン酸、 ^{99m}Tc -バーテクネイト、 ^{99m}Tc -PMTによる副作用が各1例づつ報告されたが、いずれも悪寒、嘔吐、皮膚発赤程度の軽い症状で特に治療せずに回復している。

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。標識不良が7件あり、そのうち5件が骨シンチグラフィの目的で、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]を投与したところ、肝と腸管が描出し、あたかも肝胆道シンチグラムのような様相を呈したというものである。これについては、特定製造・販売業者のディスポーザブルシリソジ使用時に起ることに注目し、注射器を構成するパーツ

との関連が検討された。特定のパーツの成分とHMDPが反応して肝に集積し腸管に排出することが想定された。その後この製造・販売業者の注射器の材料を変更し、この問題は解決されていると報告されている。

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
- 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記載要領