

《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が毎年実施している副作用事例調査は回を重ねて 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 (☎ 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(^{131}I)注射液 [^{131}I -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ウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)注射液 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA] 4例、ヨウ化ヒプル酸ナトリウム(^{131}I)注射液 [^{131}I -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

		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	副作用の種類					頻度 (%)	製薬機関別 副作用頻度(%)			
		V	F	A	O	計		検査(件)	副作用頻度(%)		
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA	33,239	2	—	—	2	4	0.012				
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP	116,782	—	—	—	2	2	0.002				
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フィチン酸	55,620	—	—	—	1	1	0.002	A社	24,473	1件	0.004
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -パーテクネチット	35,901	—	—	1	—	1	0.003	B社	19,853	1件	0.005
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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 時 復 間 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 μ Ci	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。(奈良漬を一切れ食べただけでも酔う体質。)	安静のみで 回復	10 分
(102)	女, 37 歳	Cushing 症 候群の疑い	800 μ Ci	投与 5 分後血圧上昇 (170 mmHg), 顔面紅潮, 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 μ Ci	投与 4 時間後全身痒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, ラクテックを点滴投与し, 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 μ Ci	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-ヒプ酸ナトリウム (レノグラム)

(108)	女, 44 歳	子宮筋腫 (術後)	20 μ Ci	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 μ Ci	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 μ Ci	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がみ。	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 15 ml 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		薬剤等の 用 量	副 作 用 の 症 状	措 置	回 時 復 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, 浸出性紅斑出現. 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 分位で悪心あり.	安静のみで回復	30 分
^{99m}Tc-パーテクネイト (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, 抗生剤を投与したところ, 2 日後に下熱, 7 日後に白血球数 7750 となった.	ステロイド剤, 抗生剤	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とのこと. 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-パーテクネイト] 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	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 他	
A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP				
(206)	(63.4.23)	IV	20 mCi	骨シンチグラムを目的としたが, 標識不良。
(207)	(1.1.12)	IV	20 mCi	骨シンチグラムを目的としたが, 肝が描出された。
C $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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 ^{123}I -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。(原因は工場で充填中に フィルター が破損したためとのこと。)
E $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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った。(原因は無菌フィルターの疎水スポットの確保不十分とのこと。)
(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った。
(214)	(1.3.9)	—	—	100 mCi のうち数 mCi しかとれなかった。

(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 -パーテクネイト	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	^{51}Cr -クロム酸ナトリウム	907
^{99m}Tc -HIDA	785	^{59}Fe -クエン酸第二鉄	490
^{99m}Tc -EHIDA	2,340	^{75}Se -セレンメチオニン	1,203
^{99m}Tc -PMT	6,113	^{133}Xe -溶液	3,767
^{99m}Tc -その他	249	^{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 -パーテクネイト、 ^{99m}Tc -PMT による副作用が各 1 例ずつ報告されたが、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ン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
- 2) 第 2 報 (昭和 53 ~ 54 年度分): 核医学 **18**: 415-419, 1981
- 3) 第 3 報 (昭和 55 年度分): 核医学 **19**: 1099-1105, 1982
- 4) 第 4 報 (昭和 56 年度分): 核医学 **20**: 419-424, 1983
- 5) 第 5 報 (昭和 57 年度分): 核医学 **21**: 283-287, 1984
- 6) 第 6 報 (昭和 58 年度分): 核医学 **22**: 551-555, 1985
- 7) 第 7 報 (昭和 59 年度分): 核医学 **23**: 451-460, 1986
- 8) 第 8 報 (昭和 60 年度分): 核医学 **24**: 497-503, 1987
- 9) 第 9 報 (昭和 61 年度分): 核医学 **25**: 367-373, 1988
- 10) 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