

《ニュース》

放射性医薬品の副作用事例報告について

調査報告書における症例数と製薬会社が収集した自発症例数との比較

(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

日下部きよ子*1 荒野 泰*2 岡村 光英*3 笠木 寛治*4
駒谷 昭夫*5 松田 博史*6 丸野 広大*7

(核医学 43: 325-330, 2006)

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は、放射性医薬品の安全性の確保に資するため、放射性医薬品の副作用例および不良品の内容と発生頻度を 1975 年以來継続して調査し、年度ごとに報告書を取りまとめて本誌に公表している。

本年 3 月、¹³¹I-ヨウ化メチルノルコレステノールの添付文書に記載されている「使用上の注意」の一部が改訂された。当専門委員会委員はこの改訂文を読む過程において、このたびの改訂理由として挙げられていた重篤な症例の中に当専門委員会のアンケート調査結果に含まれていない事例があることに気づいた。本剤の投与に関連すると考えられる副作用症例は当専門委員会の調査でも毎年数件ずつ報告されており、問診を含めた慎重な投与を行うよう注意を喚起してきたところであるが、このような乖離が他のインビボ放射性医薬品についても認められる可能性があると考えられ

た。このため、製薬会社が保有している自発報告等の症例数の提供を要請するとともに、すべてのインビボ放射性医薬品について直近 5 年間に当専門委員会に示された副作用症例数と製薬会社より提出されたデータとの比較を行った。その結果、当専門委員会の調査による 2000 年度～2004 年度の 5 年間の副作用症例が 155 件であるのに対して、製薬会社が保有している同時期の自発報告等の症例は 402 件であり、そのうちの重篤症例数についても、それぞれ 2 件、17 件と両者間に乖離があった (Table 1)。ただし、製薬会社の自発報告での「重篤」症例には当専門委員会のアンケート調査で「中等度」と判断された症例が 2 件含まれていた。したがって、過去 5 年間の重篤症例で当専門委員会のアンケート結果に含まれていない症例は 13 件となる。製薬会社が収集した 13 例の重篤症例のうち、医療機関より掲載の了承が得られた症例の概要を Table 2 に示す。ただし、その中の 1 例 (3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I)) は、薬剤との因果関係については不明であるが、併発する解離性大動脈瘤の破裂が死因と判明したため、Table 2 には含めなかった。

当専門委員会の調査結果と製薬会社が情報収集した件数に差異が生じる原因としては、1) 本調査がアンケートによる自主的な情報提供に基づくこと、2) 診療科が核医学部門以外である場合に本調査の存在が知られていない、あるいは記入用紙が身近にないこと、3) 本調査と製薬会社が薬事法に

*1 東京女子医科大学放射線科

*2 千葉大学大学院薬学研究院

*3 大阪府済生会中津病院 PET センター

*4 高松赤十字病院健診部

*5 山形大学病院放射線科

*6 埼玉医科大学病院核医学科

*7 虎の門病院放射線科

受付：18 年 10 月 13 日

別刷請求先：東京都文京区本駒込 2-28-45

(☎ 113-8941)

(社)日本アイソトープ協会
学術部学術課 医学・薬学部会事務局

Table 1 放射性医薬品副作用例数(2000年度~2004年度)



Table 2 放射性医薬品による重篤な副作用症例の概要(2000年度~2004年度)

| テクネチウム大凝集人血清アルブミン (^{99m} Tc) | | | | | | | |
|--|---------------|-----------------|---------|---|---------|-------------------|--------|
| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
| 60代・女 | 下肢深部静脈血栓症疑い | 静脈炎 | 2日 | 軽快 | 46日 | 無 | 疑われる |
| 発現状況 | | | | 担当医の意見 | | | |
| <p>本剤右足背部より投与時、血管確保困難(注射漏れの疑いあり)。帰宅時痛みあり。2日後より右足背部腫脹が著明になる。下肢RIベノグラフィ画像にて右深部静脈の描出不良であり、おそらく本剤が右足背部穿刺部から皮下に漏れたと思われた。投与約10日後、患者は発熱(39°C台)が2日間続き、検査データ上、CRP: 8.4まで上昇。その後、外来にて湿布、安静(自宅)としていたが、改善しないため、投与から約20日後、患者は入院した。投与から約1ヵ月後、右足背部腫脹は抗生剤の投与、湿布、安静にて改善傾向。発現から46日後、患者はすでに退院し、外来にて診察時には皮膚の黒ずみが残るものの、痛みもなく、腫れもひいていた。</p> | | | | <p>本症例は、右足背静脈確保時の感染による下肢蜂窩織炎の可能性は否定できない。ただし、炎症反応および罹病期間が長期にわたっていることならびに本剤の血管外漏出の影響により高度の足背腫脹が起きた可能性が高いと思われる。</p> | | | |
| [N,N'-エチレンジ-L-システネート(3-)]オキソテクネチウム (^{99m} Tc), ジエチルエステル | | | | | | | |
| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
| 50代・女 | 中大脳動脈狭窄症, 脳梗塞 | 蕁麻疹, 血圧低下, 咽頭浮腫 | 2時間 | 軽快 | 5日 | 有(バイアスピリン, リピトール) | 疑われる |
| 発現状況 | | | | 担当医の意見 | | | |
| <p>検査当日朝、リピトール10mgとバイアスピリン200mgをはじめて内服した。3時間後、脳血流SPECT検査のため、本剤静注。検査終了時には特に変化なし。投与約2時間後、帰宅途中から、軀幹・四肢に蕁麻疹が出現し始めた。投与約3時間後、咽頭閉塞感、血圧低下(自宅で80/60mmHgと測定)出現。近医受診。アレロック1錠を処方され、内服するが改善せず。その後、当院来院。来院時血圧は正常。全身発疹、軽度の呼吸困難感あり。ソリタ-T1 200mL + サクシゾン 300mgを点滴し、強力ネオミノファーゲンC 40mLを静注。皮膚そう痒感と四肢の発疹はやや改善したが、軀幹の発疹と呼吸困難感あり。当院皮膚科医の診断を受け、蕁麻疹型薬疹との診断で入院した。翌日、生食100mL + サクシゾン100mgを2回点滴した。投与5日後、発疹は少数のみ残存。呼吸困難感はなくなり、退院した。</p> | | | | <p>発現した症状、皮膚科医の意見より、薬物アレルギーである可能性が高いと思われるが、3剤のいずれが起因薬剤であるかは判断できない。皮膚科医は、症状発現に最も近い時点で投与されている本剤が起因薬剤である可能性が高いと判断している。</p> | | | |
| メチレンジホスホン酸テクネチウム (^{99m} Tc) | | | | | | | |
| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
| 60代・女 | 大腿骨頭壊死 | 意識消失, 倦怠感 | 1分 | 回復 | 1日 | 無 | 否定できない |
| 発現状況 | | | | 担当医の意見 | | | |
| <p>右大腿骨壊死を検査目的として、骨シンチのため、本剤740MBqを投与した。本剤投与後すぐに意識が遠のく感じ、脱力、倦怠感あり。すぐにベッドへ搬送した。気分不快あり。投与15分後、意識が時々遠くなる。過呼吸であった。全身脱力感が強く、補液等を開始した。血液ガスデータでは、pH: 7.47, Pco₂: 33mmHg, Po₂: 121mmHgであったことから、過換気症候群と判断した。脱力、倦怠感が強いので、入院となった。投与約2時間後、不安が強いものの、呼吸は安定していた。頭部CTでも異常は認められなかった。投与8時間30分後、骨シンチの撮影を行った。状態はだいぶ安定していた。倦怠感も改善がみられた。翌日退院。症状は落ち着いた。</p> | | | | <p>注射による緊張からの過呼吸症候群という判断をした。直接本剤との関連があるのかどうかは最終的に判断できなかったが、血圧低下もなく、ショックとは異なると判断した。</p> | | | |

ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m}Tc)

| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
|---------|---------|--------------|---------|----|---------|-------|------|
| 10歳未満・女 | ファロー四徴症 | アナフィラキシーショック | 30分 | 回復 | 約2時間 | 無 | 确实 |

発現状況

検査のため、本剤 205 MBq を投与。投与 30 分後、そう痒感、発赤出現。投与 55 分後、全身蕁麻疹、嘔声出現。ハイドロコトロン 100 mg、強力ネオミノファーゲン C 20 mL、クロール・トリメトン 0.5 mL 静注。投与約 1 時間 10 分後、血圧 48 mmHg まで低下、ボスミン 0.05 mg 静注。その後、血圧 70 mmHg まで回復。投与 1 時間 30 分後、嘔吐。顔面浮腫発現。ソリタ-T3 を 50 mL/h から 80 mL/h に増量。投与約 1 時間 45 分後、再び血圧 62 mmHg に低下し、ボスミン 0.05 mg 静注。血圧 86 mmHg に上昇。投与 2 時間 10 分後、口唇浮腫、眼瞼浮腫改善。嘔声あるが、発語が見られるようになり、意識回復。

担当医の意見

本剤投与後、そう痒感が出現し、その後蕁麻疹・嘔声・意識低下等のアナフィラキシーショックが生じた症例であり、因果関係が強く疑われる。

3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I)

| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
|---------|--------|------|---------|----|---------|-------|------|
| 10歳未満・女 | 神経芽細胞腫 | ショック | 直後 | 回復 | 15分 | 無 | 疑われる |

発現状況

投与直後、数回咳きこみ、のどがかわいたとの訴えがあった。別室に移動後、前のめりになり脱力状態となる。嘔吐が数回見られ、呼びかけに反応なし。投与 5 分後、酸素吸入開始。3 分後、呼吸浅く、呼吸数 30/分。生食注入開始。投与約 10 分後、生食約 150 mL 注入した時点で呼びかけに反応あり。発汗多い。投与約 15 分後、発語認められる。生食計 450 mL 投与。投与 25 分後、酸素投与中止。

担当医の意見

投与直後より症状発現しており、本剤によるアナフィラキシーショックの可能性が疑われる。

ヨウ化メチルノルコレステロール (¹³¹I)

| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
|-------|---------|-----------|---------|----|---------|-------|------|
| 30代・女 | 低カリウム血症 | 顔面・上気道の浮腫 | 直後 | 回復 | 4時間 | 無 | 确实 |

発現状況

本剤 18.5 MBq を投与直後、上腹部痛、気分不良、歩行困難、全身紅潮、咽頭閉塞感、鼻の奥の痛み、鼻閉、咳、顔面浮腫が発現。血圧低下はなく、すぐに紅潮は軽減。ソリタ-T3 200 mL で血管確保、サクシゾン 200 mg/生食 20 mL を静注。まもなく息苦しさは軽減。投与約 30 分後、顔面浮腫、顔面紅潮は軽度となるが、咽頭違和感と咳は持続。なお、投与約 50 分後には排尿がみられ、投与 1 時間 15 分後、顔面紅潮、呼吸苦は消失、浮腫軽減。投与 2 時間 15 分後には食事が 70% 摂取できた。投与約 4 時間後、症状ほぼ消失。

担当医の意見

当初のフラッシュは、本剤に含まれるアルコールによるものである可能性が考えられる。咽頭閉塞感、顔面浮腫など上気道を含めての浮腫は、微量とはいえ、本剤に含まれるヨードによる反応であることが強く疑われる。

ヨウ化メチルノルコレステロール (¹³¹I)

| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
|-------|---------------|-----------------------------------|---------|----|---------|-------|------|
| 70代・男 | 胃癌，転移性副腎腫瘍の疑い | ふらつき，血圧低下，呼吸停止，意識障害，気管支喘息発作（重積発作） | 5分 | 死亡 | 7日 | 無 | 疑われる |

発現状況

患者は，特に症状なく，独歩にて検査室に入室．本剤 2 mL を 2 倍に希釈し，37 MBq を 30 秒以上かけて静注した．約 5 分後にふらつきを訴え，その場にしゃがみこむように倒れた（血圧 120/80 mmHg）．その後 1-2 分の経過で徐々に意識レベル低下し，呼吸，脈拍が微弱となり，人工呼吸・心臓マッサージ下に救急外来に搬送された．救急外来到着時には血圧触知不能．自発呼吸なく，自己心拍はモニター上 20 回/分前後と徐脈であった．気管内挿管・人工呼吸器装着・血管確保・強心剤投与・心臓マッサージにて約 10 分の経過で血圧回復（160/90 mmHg）．心拍回復し（143/分）．頭部 CT 検査後，集中治療室入室となる．入室後，人工呼吸器，昇圧剤，ステロイドホルモンによる治療を継続し，血圧，自発呼吸は回復するも，意識レベルは改善がみられず．投与 5~7 日後，治療経過中に治療抵抗性の喘息発作を併発し，次第に重積化，呼吸不全のため死亡（剖検なし）．

担当医の意見

本剤投与後 5~10 分の経過で急激な血圧，脈拍，呼吸，意識レベルの変動をきたしていることより，本剤による何らかのアレルギー的機序の関与が考えられる．併用薬剤はなく，患者は薬物アレルギーの既往はなかった．また，経過中に併発した気管支喘息発作は治療抵抗性で次第に重積化し，呼吸不全による死亡をきたしたが，この重積発作と本剤との因果関係は不明である．

ヨウ化メチルノルコレステロール (¹³¹I)

| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
|-------|----------|------|---------|----|---------|---------------------|--------|
| 60代・女 | 副腎腫瘍，高血圧 | ショック | 2時間 | 回復 | 4時間 | 有（カルデナリン，テノミン，ロンゲス） | 否定できない |

発現状況

本剤を 18.5 MBq 投与した．約 2 時間後，トイレへ行き，部屋に戻る歩行中，急にふらつきを自覚し，転倒した．数十秒間意識のない状態が現れたが，まもなく回復した．拡張期血圧 60 mmHg 台，脈拍 30/分台と著明に低下したが，臥位にて安静にて徐々に回復した．

担当医の意見

後日，同様の発作が病状説明中にも発生し，本剤投与の影響というよりも特別のストレス，過緊張状態にて誘発された神経調節性失神と思われる．

ジエチレントリアミン五酢酸インジウム (¹¹¹In)

| 年齢・性別 | 原疾患 | 副作用名 | 発現までの時間 | 転帰 | 転帰までの時間 | 併用被疑薬 | 因果関係 |
|-------|-------------|--------|---------|----|---------|-------|----------|
| 70代・女 | 脳塞栓症後遺症，弁膜症 | 末梢循環不全 | 2.5時間 | 軽快 | 9日 | 無 | 関連の可能性あり |

発現状況

腰椎穿刺にて本剤投与．投与 1 時間後，撮像時嘔気ややあり．投与 2 時間後，撮像時嘔気続いていたが，自制内とのことで撮像．投与 2 時間半後，帰宅後に意識レベル低下，四肢冷感あり．脈拍 140/分，血圧 132/86 mmHg．投与 3 時間後，チアノーゼ出現．末梢循環不全と判断し，ソル・コーテフ 500 mg 静注．脱水傾向あり．末梢点滴負荷するも尿量確保できず，ラシックス静注開始．投与翌日，尿量少なく，カタボン Hi 開始（～投与 5 日後）．投与 5 日後，意識レベル改善あるも混濁気味，傾眠傾向．投与 9 日後，軽快．

担当医の意見

症状発現前後に他の検査は施行しておらず，本剤との関連の可能性ありと考える．原疾患等と副作用の関連については，心不全，糖尿病など合併症が多かったと考える．用法・用量，手技に関しては全く問題ないと考える．アナフィラキシーショックは疑っていない．

基づき行う副作用等の情報収集の範囲や考え方が異なること、などが推定される。

これら副作用症例の発現は、使用薬物以外に遺伝的素因、生理的・心理的状态、他の使用薬剤など多くの要因が内在していると思料される。したがって、わが国における副作用症例、特に重篤例の多くの事例を収集して、発現状況、因果関係の確実性、対応等を報告書に取りまとめて提供することが、医療現場で安全の確保を図る貴重な情報源として役立つものとする。従来より、放射性医薬品の安全性は高いものであると考えられてきたが、今後もさらにデータの蓄積を重ね正確さを高めることによって、副作用報告書の価値が一層増すものと期待される。

当専門委員会では現在、平成18年度の症例に

ついて調査を実施している。上述のように、一つの報告書に可能な限りすべての情報を集約する意義は大きいと考える。核医学診療施設各位におかれては引き続き本調査へご協力くださるようお願い申し上げます。

また、当専門委員会ではこれまで、当専門委員会へご報告いただいた副作用症例について製薬会社からも調査報告を受け、報告書の検討にあたってきた。今後は、製薬会社が保有している重篤症例の情報で当専門委員会のアンケート回答には含まれていない事例についても、該当医療機関の了承を得て極力報告書に反映し、安全性の確保に供したいと考えている。核医学診療施設各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。