

患者申出療養に係る安全性報告について

【概要】

- 患者申出療養の実施に際しては、実施医療機関に安全性報告を義務づけており、患者申出療養の実施に伴い、下記に掲げる症例が発生したものについては、それぞれに掲げる期日までに、地方厚生（支）局及び厚生労働省に報告することとしている。

＜報告の必要な症例＞（参考資料1）

- 死に至る又は生命を脅かす症例（発生を知った日より7日以内）
 - 別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例等であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が患者申出療養実施計画から予測できないもの（発生を知った日より15日以内）
- 大阪大学医学部附属病院から申請され平成29年4月1日より開始された「耳介後部コネクターを用いた植込み型補助人工心臓による療法」（参考資料2）は、これまでに3例に対して実施されているが、3例それぞれにつき、大阪大学医学部附属病院より地方厚生局及び厚生労働省へ報告がなされた。それらの報告内容とその後の実施医療機関及び国の対応について、今回、患者申出療養評価会議へご報告する（別紙1, 2）。
 - 当該技術については、現在、大阪大学医学部附属病院の判断で新規組み入れを中止したうえ実施計画の見直しが検討されている。今後見直された実施計画が反映された患者申出療養実施届出書をもとに、継続の可否については別途、ご審議いただく予定。

	報告事象	療養実施月	報告事象発生月	報告事象発生後の臨床経過の要約	実施医療機関からの報告内容		報告に対する国の対応
					当該療養と報告事象との因果関係	療養継続の可否	
1例目 50代男性	再発膀胱癌	平成29年5月	平成29年7月	<ul style="list-style-type: none"> ・同年8月に再発膀胱癌に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術施行。 ・その後再発なく、同年10月に当該事象は軽快と判断。 	既存の合併症の再発であり、疾患の性質上再発を繰り返すため、当該療養との因果関係は 否定 できる。	可	<ul style="list-style-type: none"> ・患者申出療養評価会議座長に報告。 ・療養は継続可とし、患者申出療養評価会議での審議は行わ ず。
2例目 30代男性	脳梗塞	平成29年6月	平成29年6月	<ul style="list-style-type: none"> ・術後3日目に左大脳広範囲に脳梗塞を認める。 ・鉤ヘルニアに伴う脳幹圧迫に対して開頭減圧術を施行。 ・脳腫脹悪化により同月死亡。 	塞栓源が心室内・人工心臓内あるいは大動脈基部内と推定されるため、当該療養との因果関係は 否定 できない。	可 効果安全性評価委員会*において、今回の事象は補助人工心臓植込み術で想定される一般的な合併症であるものの、今後の適格性確認時において、術後リスク評価について慎重に適格性の判断を するよう指摘あり。	<ul style="list-style-type: none"> ・患者申出療養評価会議座長及び関連する技術専門委員に報告。 ・療養は継続可とし、患者申出療養評価会議での審議は行わ ず。
	呼吸不全		平成29年6月	<ul style="list-style-type: none"> ・術後5日目に呼吸状態の悪化あり体外式膜型人工肺を装着。 ・同時に発現していた脳梗塞により死亡のため本事象は未回復のまま終了。 	術中の長時間の分離肺換気による左肺虚脱後再灌流障害が原因と推定され、当該療養との因果関係は 否定 できない。		
3例目 60代男性	横行結腸穿孔	平成29年10月	平成29年10月	<ul style="list-style-type: none"> ・術後20日目に横行結腸穿孔が確認され、緊急でドレナージ、人工肛門造設術施行。 ・術後23日目に横行結腸穿孔に伴う補助人工心臓のポンプ内感染のため、体外式植込型補助人工心臓への交換術を施行。 ・同年11月に横行結腸穿孔は軽快と判断。 ・原疾患（肥大型心筋症）の悪化に伴う心不全のため平成30年1月死亡。本事象は軽快のまま終了。 	当該療養との因果関係は 否定 できないものの、穿孔部位が機器と離れていることから、当該医療機器や手術手技との 直接的な因果関係は低い 。 右心機能の低下に伴う腸管の血流低下や浮腫、及び術前より存在が疑われた特発性好酸球性心筋症に対する術後のステロイド投与が本事象の原因と推定された。	可（条件付） 効果安全性評価委員会より、極端な右室機能低下のある患者・ステロイド投与が必要な患者等の全身状態に問題がある患者を除外するなど、より 厳格な患者選択 をするよう指摘あり。 それを反映した 修正実施届出書が倫理審査委員会 で承認されるまで、 新規組み入れは中止 とした。	<ul style="list-style-type: none"> ・患者申出療養評価会議座長及び関連する技術専門委員に報告。 ・委員より当該医療機関への指摘事項確認の指示あり、医療機関から回答を得た（別紙2）。 ・現在、実施計画の見直しを反映した実施届出書の申請待ちの状態。

* 効果安全性評価委員会：本療養の実施届出書に規定されている、重篤な有害事象が発生した場合に、研究責任者が必要性を判断して評価を依頼する実施医療機関内に設置された委員会。研究責任者からの報告内容を評価し、継続の可否、実施届出書の改訂の可否や研究全体の中止等の今後の対応について研究責任者に対して文書で勧告する。構成委員は実施医療機関の1名と外部施設の2名の有識者計3名からなる。

患者申出療養評価会議からの指摘事項に対する回答 (1)

患者申出療養名：耳介後部コネクターを用いた植込み型補助人工心臓の安全性に関する研究

平成 29 年 12 月 27 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科

松浦良平 堂前圭太郎 戸田宏一 澤芳樹

<有害事象報告に関して>

1. 今回、貴医療機関から重篤な有害事象等として報告があった、横行結腸穿孔について因果関係が不明と報告されているが、当該機器の植え込み手術との因果関係について、貴医療機関の見解を詳しく説明してください。

【回答】

横行結腸穿孔の発現時期については不明であり、第 1 報報告時には事象発現直後であるため、因果関係の判定が非常に困難であり、因果関係は「不明」として取り急ぎ事象発現の報告を行った。

病理組織画像では、悪性腫瘍や塞栓、虚血性腸炎あるいは壊死になっているという所見は認められなかった。これまで発売されている他の同様の人工心臓や、同様の部位にペースメーカーを植え込んだ症例において、腸の穿孔や胃の穿孔の症例報告はあるが^{1, 2}、当院におけるこれまでの約 40 例の使用経験では同様の合併症は起きておらず、製造元の企業に確認しても同様の報告はなかった。以上より横行結腸穿孔と当該機器との因果関係はないと判断した。

横行結腸穿孔の原因としては、同時期に食道部位にも潰瘍が出現しており、術前・術後にステロイドを使用した影響で多発性に消化管潰瘍が合併したと考えているが、この有害事象は本研究で行われた中で起きた事象であり、本研究との因果関係は否定できないとの結論に至った。

12 月 10 日に効果安全性評価委員会を執り行い、12 月 18 日に『右室機能が重度に低下している、またはステロイドが必要などの全身状態に問題があるような症例は除外し、適応を慎重に判断すること』とのコメントと共に研究継続について承認を得たため、勧告に従い計画の変更を検討している。

以上

1. Herman SC, Muehlschlegel JD, Couper GS and Kelly E. Colonic perforation from left ventricular assist device: a rare complication. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;11:369-70.
2. Yannopoulos D. subacute gastric perforation caused by a left ventricular assist device. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13:3253-3254.

患者申出療養評価会議からの指摘事項に対する回答（2）

患者申出療養名：耳介後部コネクターを用いた植込み型補助人工心臓の安全性に関する研究

平成 30 年 4 月 6 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科

松浦良平 戸田宏一 澤芳樹

<有害事象報告に関して>

今回、貴医療機関から重篤な有害事象等として第 1 報の報告があった、横行結腸穿孔を合併した症例が、死亡に至ったという報告を受けました。貴医療機関は、効果安全性委員会で検討したうえで、関連性について否定はできないものの原疾患（心不全）の悪化によるものと判断しています。しかし昨年 10 月頃に発生した重大な合併症に引き続いて起きた事象であり、患者申出療養の内容との因果関係が否定できていません。遡って 10 月に起きた消化管穿孔についても本患者申出療養との関連（例えば術中や術後の機械的な消化管損傷）も含めて慎重に検討すべき事例と考えます。

以下の 3 点の指摘に回答してください。

1. 今回剖検を行っていますでしょうか。行っていればその所見と、さらに死因との関連を考察した上で、説明してください。
2. 再度ははじめのイベントとそれに引き続き、死亡にいたる全経緯について、患者申出療養との関連を詳しく検討し、その内容を提出してください。
3. 効果安全性評価委員会の議事録を提出してください。

【回答】

1. ご家族が希望されず、同意を得られませんでしたので、恐れ入りますが、解剖は行っておりません。
2. 別紙 1（本症例の事象と患者申出療養との関連性について）^(※)と別紙 2（PA-3 のこれまでの全経緯について）^(※)をご覧ください。
3. すでに郵送にて提出しているところではございますが、改めてご確認いただけましたら幸いです。^(※) どうぞ宜しくお願い申し上げます。

(※) 個別症例の詳細情報のため、委員限り

以上

【参考：「健康保険法及び高齢者の医療の確保に関する法律に規定する患者申出療養の申出等の手続の細則について」（医政研発 0326 第 2 号、薬生薬審発 0326 第 2 号、薬生機審発 0326 第 2 号、保医発 0326 第 11 号、平成 30 年 3 月 26 日）（抜粋）】

(4) 安全性報告

患者申出療養の実施に伴う重篤な有害事象又は不具合（以下「重篤な有害事象等」という。）により、次に掲げる症例が発生したもの（①又は②に掲げる症例への該当の適否の判断が困難な場合を含む。）については、それぞれ①又は②に掲げる期日までに、別紙 5 の様式第 2 号により地方厚生（支）局及び保険局医療課に報告すること。

① 死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より 7 日以内に報告すること。

② 次に掲げる症例（①に掲げるものを除く。）であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が患者申出療養実施計画から予測できないものについては、発生を知った日より 15 日以内に報告すること。

ア 重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。）

イ 日常生活に支障を来す程度の永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る症例（先天異常を来すもの及び機器の不具合を含む。）

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例（例：集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても、報告すること。