

第5回 抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会
議 事 次 第

平成 23 年 11 月 18 日(金)14:00～16:00
厚生労働省 18 階専用第 22 会議室

- 1 現時点における議論の整理
- 2 その他

【配付資料】

資料1： 抗がん剤等による健康被害の救済に関するヒアリング結果
(概要)

資料2： 現時点における議論の整理(案)

資料3： 今回特に議論していただきたい事項

委員提出資料1

委員提出資料2

名 簿

えんどう かずし 遠藤 一司	明治薬科大学医薬品安全管理学教授
きたざわ きょうこ 北澤 京子	日経BP社日経メディカル編集委員
くらた まさこ 倉田 雅子	納得して医療を選ぶ会事務局長
さいとう まこと 齊藤 誠	一橋大学大学院経済学研究科教授
そぶ え ともたか 祖父江 友孝	国立がん研究センターがん統計研究部長
だん かずお 檀 和夫	日本医科大学病態制御腫瘍内科学分野大学院教授
なかた ただし 中田 正	虎ノ門アクチュアリー事務所顧問
なかむら ゆうすけ 中村 祐輔	東京大学医科学研究所教授
はせがわ よしのり 長谷川 好規	名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授
ふじむら さとる 藤村 啓	弁護士
ほんだ まゆみ 本田 麻由美	読売新聞東京本社社会保障部記者
もりしま あきお ○森 昭夫	名古屋大学名誉教授
やまぐち なりあき 山口 斉昭	早稲田大学法学学術院教授

(計13名 五十音順 敬称略)

(○座長)

第 5 回
抗がん剤等による健康被害の救済
に関する検討
に 関 する 席 会 表

平成23年11月18日(金)
厚生労働省専用第22会議室
14:00~16:00

速記

遠 藤 委 員
森 嶋 座 長
檀 委 員

○	○	○
北 澤 委 員 ○ 倉 田 委 員 ○ 齊 藤 委 員 ○ 祖 父 江 委 員 ○ 審 査 課 監 室 管 補 指 導 長 ○ 理 佐 ○		○ 中 田 委 員 ○ 長 谷 川 委 員 ○ 藤 村 委 員 ○ 本 田 委 員 ○ 医 薬 品 医 療 機 器 總 合 機 構 安 全 第 二 部 調 査 役 ○ 医 薬 品 医 療 機 器 總 合 機 構 健 康 被 害 救 済 部 長 ○ 安 全 對 策 課 長 補 佐
○	○	○
對 策 室 調 整 官	對 策 室 長	醫 藥 食 品 局 長
○	○	○
○	○	○
○	○	○
○	○	○

(事務局席)

(事務局席)

傍聴者

抗がん剤等による健康被害の救済に関する ヒアリング結果（概要）

● 日本製薬団体連合会

（会長 庄田隆氏、理事 梅田一郎氏、救済制度委員会委員長 中川仁敬氏）

（説明内容）

- ・ がんは、重篤な身体的症状を引き起し、進行した場合には致死的な転帰に至るという、他の疾病にはない特性を持っている。
- ・ 現在の抗がん剤は、相当程度の確率で、相当程度の重篤な副作用の発生が避けられない。
- ・ がん患者の健康被害または死亡の原因としては、原疾患及び合併症、手術、放射線療法等の他療法、抗がん剤等の副作用などのさまざまな要因が考えられ、臨床の場では、これらが複合的に関係している。厳格にその原因を特定の抗がん剤とすることは非常に困難。
- ・ 抗がん剤治療では、がん及びがん治療の特性を踏まえて、抗がん剤使用のベネフィットとリスクを医師から十分な説明のもと、患者が重篤な副作用の可能性を認識の上で、患者自身による抗がん剤の使用選択がなされることが大変重要。
- ・ 最近では、分子標的薬など、作用機序の異なる新たな抗がん剤が開発されてきている。ただし、他の医薬品と比べて重篤な副作用が相当程度の確率で発生するという状況に大きな変化はない。
- ・ 抗がん剤治療においては、医師と患者の共通理解のもとに、抗がん剤の使用についてのインフォームドコンセントの更なる徹底が最も重要。
- ・ 海外では、アメリカ、英国を初めとして、そもそも医薬品による健康被害の救済制度自体が存在しない国がほとんど。ドイツ、フランス、スウェーデンにおいても、救済対象は限定されている。その理由としては、がん治療と抗がん剤の特性にあると考えている。
- ・ 医薬品の治験から承認、安全対策など、すべての面で国際的な調和が求められており、救済制度についても、同様に捉えられるべき。仮に抗がん剤による健康被害の救済が日本でなされる場合、世界的に見て、日本が極めて特異な国となる。
- ・ 救済制度ができ、日本で迅速な救済を目的に緩やかな基準で因果関係が認められると、日本での認定結果が、海外、特に米国における訴訟において原告側に有利な証拠資料の一つとして利用され、訴訟増加を誘引する大きな恐れとなる。
- ・ 副作用の情報収集は、国際的な規則に従って、企業が各国の規制当局に報告をしている。特に先端医療のもとでは、何をもって適正使用とするか等、他の医薬品に比べると判断が大変難しく、製薬企業で集積・評価する副作用情報と、救済目的の副作用認定との間の乖離が、他の医薬品より大きくなることも予想される。その場合、国際的な安全性評価の混乱を招く恐れがある。
- ・ 製薬企業の抗がん剤開発を躊躇させることにもつながる。日本市場の抗がん剤の約4分

の3以上が、欧米製薬企業により創製されているが、救済制度が抗がん剤開発へのいわゆるディスインセンティブとなることを大いに危惧する。

- ・ 未承認薬、適応外薬を含め、ドラッグ・ラグの解消に努めている製薬企業の行動を逆行させ、日本の患者の抗がん剤アクセスに多大な悪影響を及ぼすことを大いに懸念。
- ・ 医療イノベーション推進、新成長戦略といった国の政策も踏まえ、救済制度の影響を十分に踏まえた慎重な検討を願いたい。

(主な質疑)

○ 抗がん剤の使用に関する将来見通しは。

- ・ 日本で高齢化が進展する中で、抗がん剤を使う場面は、これからも増えていくだろう。

○ 現行救済制度への評価は。

- ・ 現行の救済制度は、過失によらない患者の重篤な副作用を迅速に救済するという制度では、抗がん剤以外の分野では十分に機能しているし、大変大事な制度であると理解。

○ 抗がん剤に係る救済制度が抗がん剤開発のディスインセンティブとなる理由は。

- ・ 外資系企業の日本法人では、最近では、重篤な疾患に対する薬剤を世界同時開発、同時申請、同時承認、同時発売を理想として掲げており、開発環境や承認審査のスピード、保険償還、薬価制度等の点で、日本の制度環境が良くなるよう努力している。

日本を飛び越して、新興国に親会社の関心が行きかねない状況の中で、親会社の注意を引き付けることが大変大事。そのような中、今回の救済制度については、親会社にどう説明すればよいか困惑しており、抗がん剤開発のディスインセンティブとなる懸念。

- ・ 現行制度は、救済制度が訴訟提起を阻む内容にはなっていないため、救済制度によって訴訟が大きく減るといったことはないと考える。

また、日本での救済制度による因果関係の認定により、海外で何らかの訴訟を誘発する可能性があると考えている。

○ 救済がなされる場合の企業負担は、薬剤費に反映されるのか。

- ・ 薬価は公定されており、その中に拠出金費用を考慮するのか、検討会で議論してほしい。

● 全国薬害被害者団体連絡協議会

(代表世話人 花井十伍氏、世話人 近澤昭雄氏)

(説明内容)

- ・ 娘ががんと宣告された後、インターネットでイレッサについて書かれたサイトを見つけた。雑誌や新聞にもイレッサの記事や腫瘍専門医のコメントが数多く出ていたが、どれもイレッサを推奨し、致命的な副作用である間質性肺炎に触れるものは一つもなかった。
- ・ イレッサの承認前、企業や国には、国内外の多数の重篤な間質性肺炎の副作用報告が次々と集まっていたことをきちんと警告をして知らせてほしかった。教訓を薬害防止やがん医療に生かしてほしい。
- ・ 医薬品副作用被害救済制度は、薬害スモン訴訟の闘いを通して、1979年に創設。苦しい

裁判をしなくても、副作用被害者は迅速に救済されるようにという、スモンの被害者の方々の願いが結実してできたもの。

- ・ 医薬品は多くの人に利益をもたらすものであり、被害に遭われた方については、皆で補償しようというのが救済制度の精神。このような精神に照らせば、抗がん剤を、救済の対象から除外したままでよいという理由はない。
- ・ 救済制度の目的に照らすと、患者が重い副作用を覚悟していたのかどうか、重い副作用が多いかどうかは、救済すべきかどうかとは関係がない。
- ・ がんの種類や病状、被害の程度による救済の必要性の違いもない。患者は、たとえ余命が限られていても、少しでも長く生きたい、家族と過ごしたいと、抗がん剤を使うので、副作用で被害に遭った以上は、やはり救済してほしい。
- ・ 副作用被害の判定は、困難なケースがあるかもしれないが、それは他の医薬品でも同じ。疑わしきは救済するという救済制度の基本理念に立ち、時間をかけて検討すれば結論を出せる。
- ・ 適応外使用＝不適正使用ではなく、現在の救済制度のもとでも、適応外使用が救済される場合があると聞いている。
- ・ がん患者は、救済制度の適用を受けられなくても、必要な治療を断念することにはならないと思う。医師も患者も、万が一被害を受けたときに救済の対象となるかどうかより、治療の必要性を重視するはず。
- ・ 新しい制度を創設するということは決め、その上で、課題については制度設計を工夫してほしい。そのために必要なら、本検討会の議論の時間も十分にとってほしい。

(主な質疑)

○ 本制度での救済を求めることは、訴訟で企業責任を追及する立場と相反しないか。

- ・ 薬害裁判は、患者が自分たちの苦しみから救済されたいところからおこっており、必ずしもメーカーの不法行為を認めさせたいと最初から思うわけではない。

被害者には訴訟はハードルが高く、人生をかけているものばかり。本救済制度は、被害者の裁判の大変さと、メーカーの訴訟リスクを調和していこうという制度設計だと理解。

○ 給付額を低くしたり、給付範囲を絞ることについてどう考えるか。

- ・ 当初は死亡被害のみ救済を求めていたが、できれば他の健康被害の救済が図ればありがたい。
- ・ 基本的に除外医薬品があるということがずっと私たちの不満。一方、メーカーのインセンティブが下がってドラッグ・ラグが大きく広がることは願っていないので、そういうことがないように経済的な調和を図った上で、除外医薬品をなくす方向でとりまとめをお願いしたい。

○ 経済的な救済を求めているということなのか。

- ・ 訴訟で求める補償と救済制度による救済は、根本的に違う。ただし裁判による補償も、訴訟による費用を考慮すればペイするものではない。

- ・ まず救済はお金ではないかと思う。基本的には、医薬品を安心して使える環境の一端として、この制度があるべきという考え。
- ・ ただし現行制度と同様の救済ではとんでもない金額になるので、せめて死亡だけでも救済してほしいと主張してきた。

10 か月しか生きられないと言われて、抗がん剤で 12 か月という効果を期待して、3 か月で死亡した場合、受忍しがたいというのは、社会的にも理解されるのではないか。

○ 適応外使用は救済対象外としてもよいと考えているのか。

- ・ 実態から言えば、抗がん剤治療の適応外使用は当たり前であり、そこは容認されるべきではないか。

○ 訴訟の数はどう変化すると思うか。

- ・ 救済制度ができれば、明らかに訴訟は減るだろう。被害者はどうしても見捨てられて訴訟に踏み切っている。訴訟を人生として選ぶ人はいなくて、救済制度で対応できれば、わざわざ訴訟に行くことにはならない。

○ 誰に対してどんな補償を求めるのか。

- ・ 抗がん剤治療にトライするときに、患者はそれなりのリスクを考えているので、余り広く浅く（救済）というのはそぐわない。インフォームドコンセントを受けたけれども、さすがにここまでは考えていなかったという方向では、死亡か、重篤な後遺症など、重い方向で絞る方が、我々の主張と整合的。

● 日本癌治療学会

（理事 杉山徹氏、第 49 回学会集会会長 西山正彦氏）

（説明内容）

- ・ 医師にとっては、患者に治療の利益を与えるとともに、避けなければいけない治療不利益の回避・回復が重要な責務。一方で救済制度は、無過失である、誰の責任でもないものを、どう扱うかということだと理解。
- ・ がんは、自分の体の中にできた非自己。がん細胞にはもともとの正常細胞と同じ形質を持っている部分が多々あり、がん細胞に作用する抗がん剤は、副作用が不可避。
- ・ がんを確実に治癒に導く薬物療法は、いまだなく、がん医療の急速な進歩の中で、エビデンスに沿った治療を行うが、副作用を避けがたいため、患者の同意なしに前に進むことはできない。
- ・ がんの治療の進め方として、まず最初の段階で標準的治療に入り、効かないとなると研究段階にある治療になる。順番が異なったり、全く無治療を選ぶ患者もいるが、いずれにせよ、患者に他の治療の可能性と危険性を話した上で治療を選んでいく。
- ・ 薬剤に対する反応は一人ひとり違う中で、副作用をすべて予測し、患者に対して適切な治療を行うことは、ある程度限界がある。
- ・ 患者にとって一番重要なのは、副作用ではなく効果。何としてでも治りたいというとき

に、リスクが伴う。そのような時には情報が患者の命。

- これらのバックグラウンドを考えると、今のままですぐに救済制度が適応するにはかなり無理がある。むしろしなければいけないのは、まず、がんとはこういうもので、がん治療とはこういうものという正確な情報を与えること。そのために、がん医療環境の整備、がん医療レベルの向上、安全対策の強化が必要。

(主な質疑)

○ 標準的治療は、全国で広く行われているのか。

- がん診療連携拠点病院のうち、最初に選択される治療の95%は標準的治療。しかし、日本では抗がん剤処方が開業医もできる。一般病院で標準的治療がされているかどうかの詳細な情報は、把握できていない。

○ 学会として、抗がん剤の救済制度については慎重な態度と考えて良いか。

- 民事的責任のない副作用被害については、今のところ救済制度を当てはめるのは難しい状況だと考えている。抗がん剤という領域が余りにも広過ぎ、現状のがん医療にメリットは少ないだろうと考えている。ただ、検討の余地は多くある。
- 現時点でのがん医療の科学的水準からして、抗がん剤の副作用を効果と切り離して考えることは難しい。また、患者の状況、年齢等によって使い方が異なってくるので、一律の救済は非常に困難。
- 産科無過失補償などの例も考えると、もし救済するのであれば、公平、一律性を考え、低いハードルで、そのかわり患者にも負担を求めるものが考えられる。

○ 救済制度ができた場合の医師への影響は。

- 救済制度をつくった場合、訴訟の問題と、非過失の補償問題とが一緒になって出てくる可能性があり、訴訟が減るとは思っていない。
むしろ、患者からの訴訟が増え、現場の医師が一生懸命やろうという気持ちを引き落とす要素になると考える。特に、臨床開発など新しいことに対するモチベーションが下がり、現場が混乱する可能性が否定できない。
- 同時に、製薬企業は、コスト面から、新しい医療開発に後ろ向きになる可能性がある。
- なお、がん治療の臨床試験をグローバルで展開する中で、海外からの要望もあって、無過失の健康被害を補償している例もある。
- 救済するか否かの議論は、時期尚早ではないか。もう少し議論を積み重ねて、本当にどういった患者を救うべきかを考えることが必要。
- 同時に、国は他の方法を考え、国が一体化したがん治療専門医をつくったり、あるいはがん拠点病院機能を高めて治療側のレベルを上げたり、患者に対するがん教育を進めて行くことがまず必要。

○ 抗がん剤を使うタイミングにより細分化して救済制度を考えることはできないか。

- 抗がん剤全部を一くくりにするのではなく、がん種、ステージ、標準的治療という形で細かくみて、本当に救済しなければいけない部分を明らかにする必要。

○ **一般病院では、標準治療や再発がんの治療はどのような状況になっているのか。**

- ・ 標準治療は、がんの種類や、各ステージで、その内容がかなり複雑。
- ・ がん治療認定医が1万人を超えるなど、専門医が広がってきているのは事実だが、地域によっては追いついていないところがある。
- ・ 再発がんでは、ほとんどのがんで標準的治療がない。

○ **想定以上の副作用かどうかを、予後を基準にしてみるの難しいのではないか。**

- ・ 予後を適切に把握できる医者はいない。この段階の患者が、この治療をすると、大体何%生きるという今までの経験の数値からの類推値はあるが、患者個人の予後が短くなったかどうかは判定ができない。
- ・ がんが全く体になく進展していないのに、薬を使って亡くなった場合は状況が違うが、進行がんや再発がん患者で、因果関係を突きとめ、医療上の不利益を予後から見るとは、大変難しい課題。
- ・ アジュバントに関しては、個人的意見としては、調べる価値がある。

○ **検討は時期尚早とのことだが、何がどうなったら検討できるようになるのか。**

- ・ 現時点では、予後がわかるようになったり、がんで亡くなったか副作用で亡くなったかが客観的にわかるという状況は、なかなかつくりえない。また、抗がん剤の効果自体もよくわかっていない。現時点で救済制度が必要か、必要でないかを断言する段階ではない。判断するための情報を継続的に集めることは必要。

● **日本臨床腫瘍学会**

(副理事長 大江裕一郎氏、理事・保険委員会委員長 古瀬純司氏)

(説明内容)

- ・ 抗がん剤の多くは効果の出る投与量と毒性が出る投与量の差が極めて少なく、重篤な副作用が一定数発生することは不可避。治療関連死は初回治療で1～2%のリスクがある。特に全身状態が不良の患者は更に高頻度に危険の状況に陥る。
- ・ 抗がん剤は予後の限られている患者に使用する場合が多い。
- ・ 現行制度において抗がん剤が除外されていることは適切な対応と考えている。
- ・ 抗がん剤の使用場面によって区別することについては、明確な線を引くことは非常に困難ではないか。
- ・ 健康被害の態様による区別は、いずれの態様においても一律救済は困難。
- ・ 進行がんで一般的には予後数週間という患者が、抗がん剤が効き、1年間元気に過ごした後、副作用で死亡する例では、常識的に考えて救済対象にならないのではないか。
- ・ 進行がんで一般的には予後半年から1年という患者が、抗がん剤副作用で1ヶ月程度で亡くなるという例でも、現在の救済制度の遺族一時金や遺族年金が、損失に見合っているかどうかは議論の余地がある。
- ・ 患者が抗がん剤を打たれて、どれぐらいで亡くなったという事実があっても、抗がん剤

を使用しなかった場合どうなったかというのは、判断のしようがない。

- ・ 因果関係は、非常に判断が難しい場合がある。特に、多剤併用でどの薬ということは判断できない。個々の例の経過を見ながら委員会で判断せざるを得ない。
- ・ 一般的には予後数週間という患者が、抗がん剤副作用で1ヶ月程度で亡くなったという例では、本当に抗がん剤のせいで亡くなったかどうかの判断が非常に難しいため、ほとんどすべてが救済の対象になりかねない。極論としては、救済を目的に抗がん剤の治療を受けようとするケースが出てきかねないと危惧する。
- ・ 抗がん剤の適正使用の評価も非常に難しい問題がある。ガイドラインに記載してあるのは薬剤のみの記載で、投与スケジュールや投与量は記載されていない。
- ・ 添付文書の記載は、リアルタイムに標準的治療にアップデートされておらず、標準治療とかなり乖離している場合がある。
- ・ 個々の患者の全身状態や合併症をもとに、その患者に抗がん剤を使うことが適正かどうかを判断するためには、専門委員会をつくらざるを得ない。
- ・ 因果関係と適正使用については、年間、数千という数の審査が必要になり、莫大な労力と費用を要する。現在、がん薬物療法の専門家というのは決して多くないが、そういうリソースをこういうものに割かなければいけないのは、大きな負担。
- ・ 外資系のメーカーが、日本で新しい抗がん剤を開発・発売することに後ろ向きになる可能性を危惧。また、古く利益率の低い抗がん剤が市場から撤収される可能性もある。その結果、ドラッグ・ラグの悪化、薬価の上昇を招くと思われる。
- ・ 医療従事者の立場からは、適応外使用やハイリスクの患者に対する投与が避けられる。
- ・ 救済制度で、抗がん剤の不適正使用との判断がされた場合、医師に対しても損害賠償請求が起こることが考えられる。そこに対する懸念が一番大きい。
- ・ 救済制度ができると、臨床試験も補償の保険に入らなければならなくなり、高額の保険を研究者が負担する必要が出てきて、臨床研究が進まなくなる懸念。
- ・ がんの患者からすると、適応外の治療などを受けられなくなったり、ドラッグ・ラグにより世界的な標準的な治療を受けられなくなる可能性。
- ・ 一方、患者側に、多少リスクが高くても抗がん剤を受けてみようという方が若干増えてくる可能性があり、医療者側の動向と乖離して、混乱を来す可能性がある。
- ・ 日本臨床腫瘍学会の意見としては、少なくとも現在の制度に抗がん剤を当てはめるといふことは、いろいろと問題が大きいと考える。

(主な質疑)

- **抗がん剤にも様々な種類があり、必ずしも治療域が狭いといえないのではないか。**
 - ・ 分子標的薬にも治療域が狭いものはある。ホルモン薬に関しては、一般薬と同じような治療域を持っているものもある。
- **救済制度が製薬企業による新規薬剤の開発・販売を阻害すると考える理由は。**
 - ・ グローバル企業が、毒性が十分に評価できていない抗がん剤を、死亡が多発し負担金の

コストがかかるリスクを侵してまで日本の市場で開発しなくなることを懸念。

○ **今後 10 年程度の間、抗がん剤の使用は増えるのか。**

- ・ がんの患者自体が増えており、抗がん剤を受ける患者の絶対数は増えると思う。
- ・ 疾患により異なるところもある。抗がん剤を使っていなかった領域に有効な抗がん剤が出て、爆発的に増えているところもあるが、適正使用の教育システムをつくり、抗がん剤使用を減らす努力も重要。

○ **抗がん剤副作用被害をできるだけ減らす方策は。**

- ・ 抗がん剤の副作用被害者を少なくするには、専門医を育成し、専門医が広く使えるような状況にすることが必要。専門医であれば、毒性が出たときの対応の仕方や適正使用の判断も適切にできる。

○ **救済制度の利用を希望する患者に対して、医者はどう対応するのか。**

- ・ 多少でも効く可能性があればリスクを侵しても抗がん剤の治療を受けたいと思う患者もいる。投与に迷うときに、リスクとベネフィットの説明をして患者に最終的に判断してもらおうが、救済制度があると、抗がん剤を受ける方に流れる患者が若干増えると思う。

結果的に投与自体が不適切だと判断された場合、訴訟につながる可能性があるので、医師はなるべく投与しない方向にぶれて、乖離が起きるのではないか。

○ **訴訟できちんとした審理がされることで、医師にプラスになる面はないのか。**

- ・ 裁判になること自体かなり労力が増えるので、日常臨床が立ち行かなくなることを懸念。

○ **がんのステージ別で救済対象を区別できない理由は。**

- ・ がんのステージは段階的なものではなく、どこで線を引くか非常に難しい。がんの治療成績その他の状況は、すべて連続性で推移している。また疾患によってもかなり違う。

○ **仮に救済制度ができた場合、エビデンスがない使用の適正性をどう判断するか。**

- ・ きちんとしたエビデンスがなく、ガイドラインもない場合に、臨床が行われ、障害が起きたとき、適正としてとっていい場合があると考える。

○ **抗がん剤の使用場面による境界の設定は難しいとのことだが、術後補助療法はどうか。**

- ・ 同じ術後のアジュバントでも、がんの種類やステージによって治癒率がかなり違うので、一律に救済対象とすることについては議論が必要。

● **愛知県がんセンター中央病院 岩田広治氏**

(説明内容)

- ・ そもそも抗がん剤とは何か。化学療法の薬だけではなく、分子標的薬、ホルモン療法の薬、ステロイド剤も含まれるのか。定義が非常にあいまい。
- ・ また、抗がん剤、ホルモン剤、分子標的薬は、副作用の発現頻度や程度は全く異なる。
- ・ 抗がん剤に副作用は必然だが、その程度と回復の有無が異なる。どういうものを被害とするのかをよく定義すべき。
- ・ 副作用が出現する因子として、使用する薬剤の種類、量、使用期間、がんの種類、がん

の状態、患者の因子があり、抗がん剤の副作用被害及び救済を事前に個別に規定することは、不可能だろうと思う。

- ・ 乳がんで患者に抗がん剤を使う場面として、術前・術後に3か月から6か月、期間限定で使う他に、がんが再発したときに使う場合がある。
- ・ 術後には、再発防止のため、幅広いステージで約4割の方に抗がん剤を適用。学会のガイドラインで抗がん剤の使用が強く推奨されている。
使用時には患者に対し、どのようなタイミングで、どのような副作用が出て、どういう副作用を防止するための薬を使うかを、細かく説明している。
- ・ 再発の場合は、最期までエンドレスに抗がん剤等を変えながら延々と使っていく。副作用が許容範囲であれば、治療を継続するというのが乳がんの一般的な考え方。再発してから9年、10年と長期間、抗がん剤で治療する方が多くいる。
- ・ 今のような状態から、再発であろうが、術前・術後であろうが、抗がん剤の使用場面で救済の必要性に差を付けるのは難しい。
- ・ 健康被害の態様によって救済の必要性に違いがあるかについては、医師が適切な対応を行ったか否かが非常に重要。医師が適切な対応をしても死んでしまう場合もあれば、不適切な対応がされて死亡に至る場合もある。
- ・ 副作用被害の判定については、100%因果関係ありとするのは極めて困難。また、多剤併用の場合、どの薬に因果関係があるかを同定することも困難。
- ・ どこまで適正使用とするかの判断は大変難しい。
- ・ 乳がんでは多くの一般医が抗がん剤を使用しており、医師の行動が二極化すると思う。一般医が救済制度ができたことによって抗がん剤を使い始め、逆に専門医は控える可能性。
- ・ 製薬企業としては、コストを薬価に上乗せするだろうし、専門医がいないところには出荷制限をかけて使わせないという医療の制限も起きる可能性。
- ・ 救済制度自体が全く周知徹底されていない。がん患者の多くにこの情報が周知されれば、多くの申請、問い合わせが厚生労働省に殺到するが、どう対応していくのか。

(主な質疑)

○ 今後10年程度の間、抗がん剤の使用は増えるのか。

- ・ 乳がんに限って言えば、10年後は今よりは抗がん剤の使用は減ると思う。

○ 仮に救済制度ができた場合、きちんとしたエビデンスがない使用の適正性の判断は相当難しいのではないか。

- ・ 今のガイドライン等だけが適正ではないと考える。専門医が行う治療で、適正でないと判断されるのは厳しい。
- ・ 最近では、抗がん剤を使うときに患者からの同意書を必ずとっている中で、起きてしまったことが救済の対象になるのか疑問。
- ・ 手術による死亡が救済されないのにもかかわらず、化学療法を救済するというのも、臨床現場からすると非常に乖離している印象。

○ **患者は医師の説明をすべて理解しているのか。**

- ・ 患者向けの説明を、すべての患者がすべて理解しているわけではない。

○ **専門医と地域の一般医で行動が二極化するとはどういうことか。**

- ・ 新しい抗がん剤が出たときに使用するのには専門医が多く、一般の臨床医は比較的慎重な姿勢を持っているが、救済制度ができるともし何かあったとしても目の前の患者に使ってみようと思うようになることを危惧。

逆に、専門医は、訴訟その他の手続上の手間が出ては困るので、使用を控えておこうという話が出てくるのではないか。

○ **抗がん剤副作用の救済対象を、専門医の使用に限定したらどうなるか。**

- ・ 仮に専門医とそうでない方で、救済に差を付けると、年間5万人以上発生する乳がんの方を治療する病院が限られ、集約化をして巨大ホスピタルをつくらなくてはならなくなると思われる。

● **NPO 法人グループ・ネクサス （理事長 天野慎介氏）**

(説明内容)

- ・ リンパ腫の国内年間罹患者数は約 15,000 人。化学療法と放射線療法が中心的な治療。抗がん剤治療のみで治癒が期待できるが、病理タイプにより病態や治療、予後も異なる。
- ・ 多くの抗がん剤において、未承認薬、適応外薬の問題が残っている。リツキシマブは米国で 1997 年に承認されたが、自分が適応薬として使えるようになったのは 2003 年以降。
- ・ 自分が間質性肺炎を発症したとき、がんの治療の副作用で死ぬことが無念だという思いと同時に、自分で選択したから仕方ないという気持ちもあった。治療しなければリンパ腫の進行で亡くなっていたし、間質性肺炎のリスクの説明も医師から受けていたため。
- ・ 間質性肺炎の直接的な原因は、胸部への放射線治療だろうが、間接的にはリツキシマブの影響も考えられると言われた。仮に抗がん剤治療は救済され、放射線治療は救済されないとしたら、その違いは何なのかと聞きたい。
- ・ また、がん患者は抗がん剤だけでなく、それ以外の治療薬を投与している場合も多いが、それぞれを区別することができるのか。
- ・ さらに、末期のがん患者の場合、がんの進行によるのか、抗がん剤の副作用によるものか、明確に判定することができるのか。
- ・ 血液がんでは、造血幹細胞移植が行われることがあり、その場合最初に大量の抗がん剤を投与するので、さまざまな副作用が起きる可能性がある。また、この治療では、治療関連死が 2%程度あるとされている。移植の種類によっては、治療関連死が 20%や 40%に上ることもある。難治性のがんほど、ただ生きるためだけにリスクを受け入れて治療することになる。
- ・ 治療に伴うリスクは、一般的な副作用だけでなく、不妊など社会生活上の支障も重大な問題。

- ・ まとめとして、
 - ①がん治療は、多剤併用療法を含む抗がん剤治療、抗がん剤以外の薬剤、放射線、手術などの集学的な治療が行われている。
 - ②抗がん剤以外の治療でも健康被害が十分に生じる。
 - ③ドラッグ・ラグの解消に向けた取組を患者は求めている。
 - ④治療上の必要に伴う適応外薬投与も行われている。小児がんでは大半が適応外薬。
- ・ 今後検討してもらいたいことは以下の通り。
 - ①抗がん剤による健康被害と、抗がん剤以外の薬剤や放射線、手術などの健康被害とをどのように判断するのか。
 - ②がん治療において大きなウェイトを占める適応外薬による治療が、救済制度上の不適正使用とされるリスクはないのか。
 - ③制度ができることで、ドラッグ・ラグが拡大し、多くの患者が有効な治療薬にアクセスできなくなることはないのか。
 - ④患者の願いとしては、被害が生じてからの救済より、有効な治療薬に安全かつ迅速にアクセスできることを求めている。
- ・ 医師も患者を救いたいという気持ちから、ぎりぎりのところで治療を選択している現場で、医療者の方々の医療行為が損なわれることがないようにしてほしい。

(主な質疑)

- **一般的に患者は、医師の話を十分理解して、自分で治療を選択しているのか。**
 - ・ 告知や再発の時の説明は、精神的に大変ショックを受けているので、バッドニュースしか耳に残らないこともある。しかし最近では、インターネットで後で調べたり、また医療機関から渡されるツールを利用して理解を補うことが増えている。ただし、説明をする方、受ける方の差もある。
- **ドラッグ・ラグの解消と、副作用被害の救済の両方とも必要という考えはないのか。**
 - ・ これだけ副作用が多々あり、場合によっては致死的でもある抗がん剤治療を、お金がもらえるからといって受ける患者が果たしているのかは疑問。
 - ・ 患者は、お金をもらって事後的に補償されるよりは、そもそも副作用のリスクを回避するための情報、制度が、まず必要と感じている。
 - ・ 多くの患者がドラッグ・ラグで苦しんでおり、副作用がもし起きたのであれば、迅速に共有し、治療や治療選択に役立ててほしいというのが、患者の気持ち。
- **適正使用の判断から医療萎縮につながる懸念を、患者としてどう感じているか。**
 - ・ 適応外薬問題が十分解消されないまま、適応外使用＝不適正使用になるのであれば、現状の医療にそぐわない。結局、医師が適応外使用をためらい、患者が希望する治療が受けられなくなる危惧がある。

● NPO 法人パンキャンジャパン (理事 眞島喜幸氏)

(説明内容)

- ・ 膵臓がんは、5年生存率5%。さまざまな抗がん剤ができて治りやすいがんが出てくる一方で、治りにくいがんもあり、がんの格差が広がっていると懸念。
- ・ ほとんどの患者が、がんを発見されたときには進行しているが、膵臓がんでは抗がん剤が非常に少ないという問題がある。しかし、何もしないよりは治療してほしいというのが、ほとんどの難治がんの患者の願い。
- ・ 膵臓がんを治すことができるのは手術と言われているが、実際に手術適用になる患者は2割。しかし手術も高難度で、死亡リスクがある。また、切除術をした患者の5年平均生存率は13%。
- ・ 膵臓がんでは、国内で保険適用になっている抗がん剤は3剤。一方、アメリカでは10種類以上の抗がん剤が保険適用になっている。
- ・ 日本では、抗がん剤はまずメジャーながんで承認になり、それから徐々にマイナーながんに承認になっていく。マイナーながんになるほど、適応外薬問題は大きな問題。
- ・ 膵臓がん患者の場合、合併症・副作用のリスクがあっても治療するという患者の方が多い。余命が短く何としてでも治療してほしいという気持ちがあるため。一方、医師は治療薬がなければ戦えず、患者が見放された気持ちになる。
- ・ 欧米で新薬がどんどん開発される中で、何とか国際共同治験に日本が入れないか努力しているが、今はジャパンパッシングが起こっている。
- ・ 検討会に望みたいこととして、
 - ①進行末期がんの患者の場合、症状の悪化なのか、副作用なのか、わからないため混乱を招き、臨床試験に影響が出るのではないかと不安。
 - ②救済制度のコストが薬価に反映され、今でも高い抗がん剤が更に高くなるのではないかと不安。医療負担増の不安もある。
 - ③海外製薬企業によるジャパンパッシング現象が拡大することによって、ドラッグ・ラグの問題が深刻化しないかと不安。
 - ④エビデンスのある適応外薬を使うことによって、がん患者はドラッグ・ラグの弊害から救われているという現状がある。救済制度ができることによって治療の選択が狭まり、医療が萎縮しないかと不安。
 - ⑤難治がんの治療にはリスクを伴う。我々が本当に望んでいるのは、有効性が高く、副作用・合併症の少ない薬剤、治療の開発。がん医療全体の改善、がん制圧につながる取組が非常に大切。
- ・ 救済制度に抗がん剤が入ることによって得られるベネフィットと、がん医療全体に与える影響、リスクを十分に吟味してほしい。
- ・ 有効性の高い、副作用の少ない薬剤の開発、ドラッグ・ラグの解消に向けて、大勢のがん患者、家族が希望しているので、その夢が奪われないように検討してほしい。

(主な質疑)

- **一般的に患者は、医師の話を十分理解して、自分で治療を選択しているのか。**
 - ・ 膵臓がん患者は、切迫した状況に置かれているので、一度説明されたからといって、すべてを理解するというわけではない。その後のフォローアップも必要になる。
- **救済範囲に何らかの線引きが設けられた場合、患者間の不公平感はあるのか。**
 - ・ 膵臓がんは、手術しても合併症で亡くなることがある。抗がん剤の副作用死だけ亡くなったら救済されるということになると、不公平感が出るのではないかと危惧される。
- **個人補償のお金を、むしろドラッグ・ラグの解消に回してほしいという気持ちなのか。**
 - ・ 社会全体でどこに投資するかというという観点からは、特に難病のがん患者からみれば、難しいがんを治るがんにしてほしいという気持ちは十分にある。
 - ・ 副作用が少ない抗がん剤の開発は、多額の資金が必要であり、世界レベルで努力すべき話。副作用があるために治療が続けられない患者もたくさんいるので、それへの対策をしてもらえるのは大変ありがたい話。

現時点における議論の整理（案）

※ 本検討会における「抗がん剤」の範囲：がんへの適応を持つ医薬品（従来型（殺細胞性）の抗がん剤のほか、分子標的薬、ホルモン剤、免疫療法剤も含む。）

1 抗がん剤の副作用被害救済の必要性・合理性をどのように考えるか

- (1) 現行制度で抗がん剤を対象から除外していることについてどのように評価するか
- (2) 抗がん剤と他の医薬品にはどのような違いがあるか
- (3) 抗がん剤の使用場面（がんの種類、病状（ステージ）、術前・術後補助療法等）によって、救済の必要性に違いはあるか
- (4) 健康被害の態様（死亡、障害等）によって、救済の必要性に違いはあるか

【関係者の意見等】

● 抗がん剤と他の医薬品の違い

○ 抗がん剤の特性として、多くの場合、重篤な副作用が一定程度発生することは不可避である。

また、抗がん剤治療は、患者が副作用発生の危険性を理解の上で行うものである。

- がん細胞には正常細胞と同じ形質を持つ部分があるため、がん細胞に作用する抗がん剤は、副作用が不可避。（日本癌治療学会）
- 抗がん剤の多くは効果の出る投与量と毒性が出る投与量の差が極めて少なく、重篤な副作用が一定数発生することは不可避。治療関連死は初回治療で1～2%のリスクがある。特に全身状態が不良の患者は更に高頻度に危険の状況に陥る。（日本臨床腫瘍学会）
- 現在の抗がん剤は、相当程度の確率で、相当程度の重篤な副作用の発生が避けられない。（日薬連）
- （従来型の）抗がん剤、ホルモン剤、分子標的薬は、副作用の発現頻度や程度が異なる。また、副作用は必然だが、被害の程度と回復の有無が異なる。（岩田参考人）

- がんを確実に治癒に導く薬物療法はいまだなく、治療は副作用を避けがたいため、患者の同意なしに前に進むことはできない。(日本癌治療学会)

○ 一方、医療技術の革新やがん治療の進歩に伴い、抗がん剤の種類や使用場面が多様化してきている。

- がんの種類によっては、抗がん剤の使用によって治癒したり、長期生存が期待できるものも出てきている(白血病・悪性リンパ腫等)。(檀)
- 進行がん患者だけでなく、術前・術後補助療法として比較的健康的な患者に抗がん剤を使用する例が広がってきている。また、進行がん患者でも、1回目のがん治療なのか、一つ失敗してまた次なのかでかなり条件が変わってくる。(中村)
- 分子標的薬など、作用機序の異なる新たな抗がん剤が開発されてきている。ただし、他の医薬品と比べても重篤な副作用が相当程度の確率で発生している。(日薬連、同旨：中村)

● **現行救済制度に対する評価**

○ 抗がん剤の重篤な副作用の発生頻度や、患者の同意を得た上で使用していることを考慮すれば、現行制度において抗がん剤を救済対象外とすることは理解できるとする意見が多く出された。

- がんの治療はリスクの高い治療であり、それを患者が納得した上で実施しているので、抗がん剤を対象とする合理性が十分に確立されず、除外となっていることはやむを得ない。(日本癌治療学会)
- 抗がん剤が除外されていることは適切な対応。(日本臨床腫瘍学会)
- 最近では、抗がん剤を使うときに患者からの同意書を必ずとっている中で、起きてしまったことが救済の対象になるのか疑問。(岩田参考人)
- 抗がん剤治療によって失われる利益が明確に見えないところに、制度が手当を行うことは慎重であるべき。(齊藤)

○ 他方、現行制度において、抗がん剤など一部の医薬品のみが救済対象外とされていることについて、問題を指摘する意見があった。

- 被害に遭われた方を皆で補償しようという救済制度の精神に照らせば、抗がん剤を救済対象から除外したままでよいという理由はない。(薬被連)
- 救済制度の目的に照らすと、患者が重い副作用を覚悟していたのか、重い副作用が多いかどうかは、救済すべきかどうかとは関係がない。(薬被連)
- 薬は害より利益が大きいためこそ使用されるものであり、薬の使用により患者が死亡する事態は避けなければならない点では、抗がん剤も例外ではない。(北澤)
- 本救済制度は適正目的・適正使用の判定を通じて医療の質の確保に役立っており、抗がん剤についても救済対象とする方向で考えるべき。(山口)

○ 抗がん剤の副作用被害の救済を行うことにより、患者間の不公平を招くことを懸念する意見があった。

- 抗がん剤治療は救済され、放射線治療は救済されないとしたら、その違いは何なのかと聞きたい。(グループ・ネクサス、同旨：日本臨床腫瘍学会)
- 膵臓がんは、手術しても合併症で亡くなることがある。抗がん剤の副作用だけ亡くなったから救済されるとなると、不公平感が出るのではないか。(パンキャンジャパン)
- 手術による死亡が救済されないにもかかわらず、化学療法を救済することは、臨床現場からすると非常に乖離している印象。(岩田参考人)
- あえて積極的な治療を選択しない緩和ケアとの間で不公平はないか。(倉田、同旨：北澤)

● **抗がん剤の使用場面による救済の必要性の違い**

- 抗がん剤の使用場面によって、副作用救済の必要性の違いはないとの意見があった。
 - がんの種類や病状、被害の程度による救済の必要性の違いもない。患者は、たとえ余命が限られていても、少しでも長く生きたい、家族と過ごしたいと、抗がん剤を使うので、副作用で被害に遭った以上は、やはり救済してほしい。(薬被連)
- 一方、抗がん剤副作用被害救済の必要性・合理性やその程度は、抗がん剤の使用場面によって異なるのではないかという意見もあった。
 - がんの種類、ステージ、標準的治療という形で細かく見て、本当に補償しなければい

けない部分を明らかにすることが必要。(日本癌治療学会)

- 進行・再発がんで、抗がん剤治療を受けなければほぼ確実に死に向かう状況にある患者と、手術後で再発しないかもしれない状況の患者では、抗がん剤治療のリスクやベネフィットの考え方が違うと思われる。(中村、同旨：本田)
- 救済制度創設当時は、進行がん患者に対する何か月かの延命のための投薬中に副作用があるとしても、他の副作用救済とは違うという考え方で抗がん剤を対象外とした。進行がんとそれ以外の場合は分けて議論することが必要。(森寫)
- 進行がんで一般的には予後数週間という患者が、抗がん剤が効き、1年間元気に過ごした後、副作用で死亡する例では、常識的に考えて救済対象にはならないのではないか。(日本臨床腫瘍学会)
- 進行がんで一般的に予後半年から1年という患者が、抗がん剤副作用で1か月程度で亡くなるという例では、現在の救済制度の遺族一時金や遺族年金が損失に見合っているか議論の余地がある。(日本臨床腫瘍学会)
- 単に延命効果を期待する場合に、現行制度の水準で救済することが適切かどうか考えることが必要。(山口)

○ 抗がん剤の使用場面によって、副作用被害を救済するかしないかの境界を設けることは困難であるとの意見があった。

- がんのステージは段階的なものではなく、どこで線を引くか非常に難しい。がんの治療成績その他の状況は、すべて連続性で推移している。また疾患によってもかなり違う。(日本臨床腫瘍学会)
- 乳がんの場合、術後には、再発防止のため、幅広いステージで約4割の方に抗がん剤を適用。再発の場合、最期までエンドレスに抗がん剤を変えながら、副作用が許容範囲である限り治療を継続する。このような状況から、再発、術前・術後とも、抗がん剤の使用場面で救済の必要性に差を付けるのは難しい。(岩田参考人)
- 同じ術後補助療法でも、がんの種類やステージによって治癒率がかなり違うので、一律に救済対象とすることについては議論が必要。(日本臨床腫瘍学会)
- 個々の患者の予後を適切に把握できる医師はおらず、特に進行がんや再発がん患者で、医療上の不利益を予後から見ること、大変難しい課題。(日本癌治療学会、同旨：日本臨床腫瘍学会)

● 健康被害の態様（死亡、障害等）による救済の必要性の違い

- 抗がん剤の副作用の発生が広範であるため、救済対象となる健康被害を限定せざるを得ないという指摘があった。
 - 従来の抗がん剤では、白血球や血小板の減少、貧血などはほぼ全例に生じるので、それを全て救済対象にすることは困難。死亡・重篤な後遺症の場合などに救済対象を限定するなどの検討も必要。（檀）

- 一方、健康被害の態様（死亡、障害等）による救済の必要性について、合理的な差を設けることは困難であるとの意見があった。
 - 健康被害の態様による救済の必要性の区別はできない。ただし、いずれの態様においても一律救済は困難。（日本臨床腫瘍学会）
 - 健康被害の態様によって救済の必要性に違いがあるかについては、医師が適切な対応を行ったか否かが非常に重要。医師が適切な対応をしても亡くなる場合もあれば、不適切な対応がされて死亡に至る場合もある。（岩田参考人）

【課題等】

- 抗がん剤の特性として、一般的に重篤な副作用が一定数発生することが不可避であり、この点において、他の医薬品との間に大きな相違があると考えてよいか。

- 現行制度において抗がん剤を除外している趣旨は、現在でも基本的に合理性があると考えてよいか。

(参考) 現行制度では、以下の理由で救済対象から除外。
 - ・ 相当の頻度で重い副作用の発生が予想される
 - ・ 治療のためにその使用が避けられずかつ代替する治療法がない

- 仮に抗がん剤を救済対象とした場合、他の治療法（手術、放射線治療や緩和ケア）を選択した患者との間に不公平が出てくると考えるべきか。

- 仮に抗がん剤を現行どおり救済対象としない場合、抗がん剤のみを除外することは不公平と考えるべきか。

- 仮に抗がん剤の除外が一応の合理性を有するとしても、抗がん剤の進歩や使い方の多様化の進行の中で、抗がん剤の種類・使用場面等に応じて救済になじむものがあるか。仮にあるとすればどのようなものが該当し得るか。そのような線引きは可能か。
(例) がんの種類、予後（治癒可能性）、病状（ステージ）、術前・術後補助療法、抗がん剤の副作用頻度、その他

- 抗がん剤についてのみ、救済対象となる健康被害を、死亡又は重篤な健康被害に限定することは妥当か。
また、この場合の重篤な健康被害とは、どのような範囲とすべきか。

(参考) 現行救済制度では、入院相当程度以上の健康被害が救済対象。

2 抗がん剤の副作用被害をどのように判定するか

(1) 抗がん剤の使用と健康被害の因果関係は判定可能か、またどのように判定するか (判定方法、判定基準等 (多剤併用の場合を含む))

【関係者の意見等】

- 因果関係の明確な判定は、一般的に困難であるとの意見が出された。
 - 因果関係の厳密かつ客観的な判定は、ほぼ困難。(日本癌治療学会、同旨：岩田参考人)
 - 一部判定できる場合もあるが、非常に困難な場合が多い。個別に経過をみながら専門委員会で判断するのが妥当。
 - ・ 治癒切除かつ無再発の患者への単剤使用では、因果関係のある程度判断可能。
 - ・ 進行期の患者へ使用したケースでは判断困難。(日本臨床腫瘍学会)
 - 多剤併用の場合、どの薬に因果関係があるかを同定することは困難。(岩田参考人、同旨：日本臨床腫瘍学会)
 - 抗がん剤治療と、抗がん剤以外の薬剤、放射線、手術などにより生じる健康被害をどのように区別するのか。(グループ・ネクサス、同旨：日薬連、本田)
 - 副作用被害の判定は、困難なケースがあるかもしれないが、それは他の医薬品でも同じ。(薬被連)

- 因果関係の審査に多大な労力がかかる等のため、判定手続への影響を懸念する意見があった。
 - 因果関係・適正使用の審査には莫大な費用・労力を要する。数少ないがん薬物療法の専門家を(判定作業に)割かなければならないのは大きな負担。(日本臨床腫瘍学会)
 - 因果関係の判定が困難なため、支給決定の長期化の可能性があるので、一定程度蓋然性があれば救済対象とするべきかについても考えることが必要。(倉田)

- 救済制度における因果関係の判定を緩やかに行う場合、医薬品の安全性評価や訴訟への影響を懸念する意見があった。
 - 製薬企業で集積・評価する副作用情報と、救済目的の副作用認定の間の乖離が、他の医

薬品より大きくなった場合、国際的な安全性評価の混乱を招く恐れがある。(日薬連)

- 救済制度における因果関係の緩やかな認定結果が、患者に有利な証拠資料として利用され、海外(米国)の訴訟増加を誘引する恐れとなる。(日薬連)

【課題等】

- 因果関係の判定が困難な事案が多く出てくると予測される中で、どのような判定基準・プロセスとすることが望ましいか。

- 因果関係の判定を緩やかに行う場合、どのような影響があると考えられるか。

(参考) 現行の救済制度では、各事案の個別事情を考慮の上、どちらかといえば医薬品により発現したと判断される健康被害を救済対象としている。

- 因果関係の判定の体制をどう確保するか。

2 (2) 適正使用か否かをどのように判定するか

【関係者の意見等】

- 抗がん剤は、適応外で使用されたり、標準的治療が存在しない場面で使用されることが少なくない。

(適応外使用について)

- 日本では、抗がん剤はまずメジャーながんで承認になり、それから徐々にマイナーながんに承認になっていく。マイナーながんになるほど、適応外薬問題は大きな問題。(パンキャンジャパン)
- 小児がん等においては、適応外治療が多い。(グループ・ネクサス)

(標準治療について)

- がんの治療は一般的に、学会で認められた標準的治療がまず行われるが、研究段階にある治療がされることもある。(日本癌治療学会)
- がん診療拠点病院で最初に選択される治療の95%は標準的治療だが、日本では抗がん剤処方が開業医もできる。一般病院で標準的治療がされているかどうかの詳細な情報は把握できていない。(日本癌治療学会)
- 添付文書の記載は、リアルタイムに標準的治療にアップデートされておらず、標準治療とかなり乖離している場合がある。(日本臨床腫瘍学会)
- 再発がんでは、ほとんどのがんで標準的治療がない。(日本癌治療学会、同旨：檀)

- 適正使用の判定のための体制整備について懸念する意見があった。

- 明らかに不適切な使用を除き、ガイドラインや添付文書のみによる適正使用の判定は困難。患者の全身状態や合併症も考慮して適正使用を判定するには、専門委員会による個別検討が必要。(日本臨床腫瘍学会)
- 因果関係・適正使用の審査には莫大な費用・労力を要する。数少ないがん薬物療法の専門家を(判定作業に)割かなければならないのは大きな負担。(日本臨床腫瘍学会：再掲)

- 適正使用の認定を緩やかに行ったり、適正使用の判断をしないなどの対応について検討すべきとの意見もあった。

- 抗がん剤の適応外治療は当たり前であり、(適正使用として) 容認されるべき。(薬被連、同旨：グループ・ネクサス)
- エビデンスのない治療場面で抗がん剤が使用されても、適正使用と考えてよい場面がある。(日本臨床腫瘍学会、同旨：岩田参考人)
- 再発がんの治療においては、適正使用か否か判断できるものはないため、がん医療の萎縮を招く危険性がある。極論としては、適正使用の条項を外して考えることも必要。(檀)
- 本来の使用方法でない安易な使用をして副作用がおきた場合のみ救済しないというのも一つの切り方。(森嶋)

【課題等】

- 適正使用の基準の在り方をどのように考えるか。
- 適正使用の判断を緩やかにしたり、適正使用の判断をしないなどの対応が考えられるか。

(参考) 現行救済制度においては、添付文書に定められた使用方法以外にも、現在の臨床医学、薬学等の学問水準に照らして、個別に適正使用か否かの判断を行っている。(第2回検討会資料)

- 適正使用の判断の体制をどのように確保するか。

3 関係者の行動にどのような影響を与えるか

【関係者の意見等】

- 訴訟リスクやコスト増加の懸念から、製薬企業が日本での抗がん剤の開発・販売に消極的になる可能性が指摘された。
 - 新興国市場が成長する中で、日本だけ副作用救済制度があると、日本の救済制度を端緒とする米国等での訴訟リスクの増加等により、特に海外の製薬企業において、日本での抗がん剤開発のディスインセンティブとなる可能性。(日薬連)
 - 海外企業は、十分毒性が評価されていない新薬を日本に上市することは、補償コストを考えてためらうのではないか。(日本臨床腫瘍学会、同旨：日本癌治療学会)
 - 救済制度ができると、臨床試験も補償の保険に入らなければならなくなり、高額な保険を研究者が負担する必要が出てきて、臨床研究が進まなくなる懸念。(日本臨床腫瘍学会)
 - 海外製薬企業によるジャパンパッシング現象が拡大することによって、ドラッグ・ラグの問題が深刻化しないか不安。(パンキャンジャパン、同旨：グループ・ネクサス)

- 訴訟リスクの増加や救済制度の判定基準により救済されない可能性等の懸念から、抗がん剤治療が萎縮し、患者にとって治療の選択が狭まる可能性があるとの指摘があった。
 - 救済制度をつくった場合、患者からの訴訟が増え、現場の医師が一生懸命やろうという気持ちを引き落とす要素になる。特に臨床開発など新しいことに対するモチベーションが下がり、現場が混乱する可能性が否定できない。(日本癌治療学会)
 - 救済制度における不適正使用の判断が医師への賠償請求につながる懸念から、(再発がん患者や治療の選択肢のない患者など) ハイリスク者への投与敬遠、不適切な低用量治療の増加を招く可能性。(日本臨床腫瘍学会)
 - エビデンスのある適応外薬使用によって、患者が救われている現状がある。救済制度ができることで治療の選択が狭まり、医療萎縮につながらないか。(パンキャンジャパン、同旨：グループ・ネクサス、本田)

○ 他方、救済制度が医療の萎縮につながることはないとの意見があった。

- がん患者は、救済制度の適用を受けられなくても、必要な治療を断念することにはならないと思う。医師も患者も、万が一被害を受けたときに救済の対象となるかどうかより、治療の必要性を重視するはず。(薬被連)

○ 救済制度があることによって、抗がん剤使用をしやすくなる場面もあることも指摘された。

- 専門医が新薬の使用を控えるようになる一方で、地域の一般病院の医師は抗がん剤を使用しやすくなるなど、医師の行動が二極化する可能性。(岩田参考人)
- 多少でも効く可能性があればリスクを侵しても抗がん剤の治療を受けたいと思う患者もいる。投与に迷うときに、救済制度があると、抗がん剤を受ける方に流れる患者が若干増えると思う。(日本臨床腫瘍学会)

○ 訴訟行動への影響については、増加・減少の両論があった。

- 現行の救済制度は、訴訟提起を阻む制度ではないので、救済制度があることによって訴訟が減少するとは考えていない。(日薬連)
- 救済制度における因果関係の緩やかな認定が、患者にとって有利な証拠として利用され、海外(米国)の訴訟を誘発する危険性。(日薬連：再掲)
- 救済制度で、抗がん剤の不適正使用との判断がされた場合、医師に対しても損害賠償請求が起こることが考えられる。(日本臨床腫瘍学会、同旨：日本癌治療学会)
- 救済制度ができれば、明らかに訴訟は減るだろう。被害者はどうしても見捨てられて訴訟に踏み切っているのが、救済制度で対応できれば、わざわざ訴訟に行くことにはならない。(薬被連)
- 医薬品の健康被害は、患者側から立証しにくいいため、業界の社会的責任で救済することで、結果的に訴訟を起こさずにすむようにしようというのが、制度の趣旨。訴訟が減ったことは事実だが、訴訟と救済制度は別の目的を持つものと考えべき。(森寫)

【課題等】

- 抗がん剤の副作用救済制度の内容によっては、製薬企業が、日本での抗がん剤の開発・販売を控えるようになる可能性があることについてどう評価するか。

- 抗がん剤の副作用救済制度の内容によっては、医師が抗がん剤の使用を控えるなどして治療の選択肢が狭まる可能性があることについてどう評価するか。

4 給付と負担についてどのように考えるか（給付内容・給付水準、負担者・負担割合、運営コスト等）

【関係者の意見等】

○ 抗がん剤の副作用被害を救済する場合、企業の負担増その他の事情を考慮して、給付の在り方を考えるべきとの意見があった。

- ドラッグ・ラグが広がらないよう、メーカーとも経済的調和を図った上で除外医薬品をなくしてほしい。どちらかといえば、広く浅くというより、さすがにここまではという被害（死亡や重篤な後遺症）に救済対象を絞る方がよい。（薬被連）
- 従来の抗がん剤では、白血球や血小板の減少、貧血などはほぼ全例に生じるので、それを全て救済対象にすることは困難。死亡・重篤な後遺症の場合などに救済対象を限定するなどの検討も必要。（檀：再掲）
- 本救済制度が製薬会社の社会的責任で支えられていることを考慮すれば、リスクを引き受けすぎると、制度の維持可能性の問題が出てくる。（齊藤）
- 進行がんで一般的に予後半年から1年という患者が、抗がん剤副作用で1か月程度で亡くなるという例では、現在の救済制度の遺族一時金や遺族年金が損失に見合っているか議論の余地がある。（日本臨床腫瘍学会：再掲）
- 単に延命効果を期待する場合に、現行制度の水準で救済することが適切かどうか考えることが必要。（山口：再掲）

○ 費用負担の在り方を考えるべきとの意見もあった。

- 副作用被害救済制度の拠出金費用は薬価に公定されていないため、今後薬価に反映させるかどうかを検討してほしい。（日薬連）
- もし救済するのであれば、公平、一律性を考え、低いハードルで、そのかわり患者にも負担を求めるものが考えられる。（日本癌治療学会）

○ 現時点では、費用負担の合理的な予測が難しいとの意見があった。

- 制度設計のための情報基盤がなすすぎるので、費用負担者にどのぐらい負担が生じるのかについての合理的な予測が難しい。予測できないまま実施し、既存の制度まで機能し

なくならないようにすることが必要。(齊藤)

- 一般論で言えば、制度発足前に制度に沿ったデータを入手することは難しく、ある程度幅を持った予測をする必要。(中田)

【課題等】

- 企業のコスト増による抗がん剤の開発・販売への悪影響を緩和するため、拠出金費用の薬価への上乗せや、患者・医療者による費用負担を検討すべきか。
- 企業の負担可能性等を考慮して、抗がん剤のみ、救済対象となる健康被害の範囲を限定することは妥当か。

5 その他

【関係者の意見等】

- 救済制度による事後的救済の前提として、副作用に関する事前の情報提供や副作用発生防止のための取組が重要との意見が多く出された。

(情報提供の充実について)

- 抗がん剤の使用についてのインフォームド・コンセントを更に徹底することが最も重要。
(日薬連、同旨：倉田)
- 現時点で救済制度が適応するのはかなり無理がある。むしろ、がんやがん治療についての正確な情報提供や、がん医療環境の整備、がん医療レベルの向上、安全対策の強化が必要。(日本癌治療学会)
- 患者は、お金をもらって事後的に補償されるよりは、そもそも副作用のリスクを回避するための情報、制度が、まず必要と感じている。(グループ・ネクサス)

(副作用発生防止の取組について)

- 本当に望んでいるのは、有効性が高く、副作用・合併症の少ない薬剤、治療の開発。がん医療全体の改善、またがん制圧につながる取組みが非常に大切。(パンキャンジャパン)
- 副作用がひどくて治療が中断したり、病状が悪化したりすることのないよう、副作用をできるだけ発生させない治療についても考えることが必要。(遠藤)
- 抗がん剤の副作用を患者の遺伝子等から予測するなど、副作用を回避する取組も考慮していくことが必要。(中村)
- 個々の副作用被害への救済ではなく、がん医療全体への還元を求めることによって、患者全体への救済を得るという考え方もあるのではないか。(藤村、同旨：長谷川)

【課題等】

- 抗がん剤副作用救済の前提条件として、抗がん剤の開発や、抗がん剤治療の現場でどのような環境整備が求められるか。
- 現在検討が進められている医療無過失補償制度との関係を、どのように考えるか。

【参考：課題等一覧】

(抗がん剤の副作用被害救済の必要性・合理性)

- 抗がん剤の特性として、一般的に重篤な副作用が一定数発生することが不可避であり、この点において、他の医薬品との間に大きな相違があると考えてよいか。
- 現行制度において抗がん剤を除外している趣旨は、現在でも基本的に合理性があると考えてよいか。
- 仮に抗がん剤を救済対象とした場合、他の治療法（手術、放射線治療や緩和ケア）を選択した患者との間に不公平が出てくると考えるべきか。
- 仮に抗がん剤を現行どおり救済対象としない場合、抗がん剤のみを除外することは不公平と考えるべきか。
- 仮に抗がん剤の除外が一応の合理性を有するとしても、抗がん剤の進歩や使い方の多様化の進行の中で、抗がん剤の種類・使用場面等に応じて救済になじむものがあるか。仮にあるとすればどのようなものが該当し得るか。そのような線引きは可能か。
(例) がんの種類、予後（治癒可能性）、病状（ステージ）、術前・術後補助療法、抗がん剤の副作用頻度、その他
- 抗がん剤についてのみ、救済対象となる健康被害を、死亡又は重篤な健康被害に限定することは妥当か。
また、この場合の重篤な健康被害とは、どのような範囲とすべきか。

(因果関係の判定)

- 因果関係の判定が困難な事案が多く出てくると予測される中で、どのような判定基準・プロセスとすることが望ましいか。
- 因果関係の判定を緩やかに行う場合、どのような影響があると考えられるか。
- 因果関係の判定の体制をどう確保するか。

(適正使用の判定)

- 適正使用の基準の在り方をどのように考えるか。
- 適正使用の判断を緩やかにしたり、適正使用の判断をしないなどの対応が考えられるか。
- 適正使用の判断の体制をどのように確保するか。

(関係者への影響)

- 抗がん剤の副作用救済制度の内容によっては、製薬企業が、日本での抗がん剤の開発・販売を控えるようになる可能性があることについてどう評価するか。
- 抗がん剤の副作用救済制度の内容によっては、医師が抗がん剤の使用を控えるなどして治療の選択肢が狭まる可能性があることについてどう評価するか。

(負担と給付の在り方)

- 企業のコスト増による抗がん剤の開発・販売への悪影響を緩和するため、拠出金費用の薬価への上乗せや、患者・医療者による費用負担を検討すべきか。
- 企業の負担可能性等を考慮して、抗がん剤のみ、救済対象となる健康被害の範囲を限定することは妥当か。

(その他)

- 抗がん剤副作用救済の前提条件として、抗がん剤の開発や、抗がん剤治療の現場でどのような環境整備が求められるか。
- 現在検討が進められている医療無過失補償制度との関係を、どのように考えるか。

今回特に議論していただきたい事項

森 嶋 昭 夫

1. 救済制度設計上の問題

(1) 抗がん剤

- ・ 仮にすべての抗がん剤を救済制度の対象とする場合、末期患者に投与される抗がん剤についても、救済（死亡一時金等の給付内容）は、他の一般の医薬品の副作用に対するものと同様に扱うことができるか。
- ・ 仮に一部の抗がん剤のみを制度の対象とする場合、対象薬剤とそうでないものをどのような基準で選別できるのか。
- ・ 仮に抗がん剤の投与時期（がんのステージ等）によって救済とする場合、どのような判別基準を策定するのか。

(2) 因果関係

- ・ 他の医薬品や原疾患、手術、放射線治療とは因果関係を識別できるような基準を設定できるのか。
- ・ 因果関係を判定できる体制を作れるか。

(3) 適正使用

- ・ 抗がん剤の適正使用について何らかの基準を設けることができるのか。
- ・ 適正使用について判定する体制を作れるか。

2. 救済制度が成立すると医師が抗がん剤投与を控えるなど、医療萎縮の問題が生ずるようになるかどうかについて、なお検討を要するのではないか。

3. 製薬企業が抗がん剤の開発製造に消極的になるという予測について、なお検討が必要ではないか。

4. 抗がん剤検討会の真の目的はより良いがん治療であり、救済制度ががん患者のより良いがん治療への道を少しでも阻害するようなものであってはならない。

副作用救済制度にとどまらず、より良いあすのがん治療のために、患者救済に役立つどのような制度や仕組みがあるのか、より広い観点からの検討も必要ではないか。

2011年11月17日

第5回 抗がん剤による健康被害の救済に関する検討会 意見メモ

山口 齊昭（早稲田大学）

今回、日程調整後に急遽予定が入ってしまった、本務校での職務上外すことのできない校務と、検討会の日程とが重なり、出席することができません。このため、メモという形で、以下のとおり、さしあたりの意見を申し述べさせていただきます。大変恐縮に存じますが、なにとぞよろしくお願いいたします（なお、本メモの取り扱いに関しましては、座長の森嶋先生にご一任申し上げます）。

【問題設定について】

前回までのヒアリングにおいては、抗がん剤等を救済制度の対象に入れることについては、積極論よりも、むしろ消極的な意見や、懸念を示す意見の方が多かったように思われる。とりわけ、抗がん剤等を救済制度の対象とすることにより、がん患者の治療の選択の幅を狭めるのではないかといった懸念は、深刻な内容のものであり、このような懸念は、決して現実化させてはならない。

もともと、このような消極論や、懸念を示す意見のうち、一部は、現行制度や、その運用方法が、十分に周知されていないことから生じたものであったようにも思われ、また、より多くは、現行制度のまま、同じ枠組みで抗がん剤等を除外指定から外した場合を想定しての意見であったようにも思われる。このため、消極論や懸念を示す声が多かったことのみを理由として、直ちに、抗がん剤等についての救済制度は導入すべきでないとの結論を導くとするならば、検討会として十分な役割を果たしたとはいえないであろう。

むしろ、問題の設定の仕方としては、どのような制度を構築すれば、数多く示された懸念や不安を解消できるかという観点から、さまざまなアイデアを出し合い、その上で、そのようなアイデアが現実にも実現可能か、現時点ではまだ実現が難しいかを考えるべきであると思われる。なぜなら、そのような問題設定をすることにより、仮に現時点で実現不可能な部分が多いことが明らかになったとしても、将来の実現へ向けての、今後の課題が明確になり、より建設的な議論が可能となるからである。

【因果関係・適正使用について】

この部分についても、これまでのヒアリングにおいては、その判断が困難であることや、

また、これらの判断を行うことにより、訴訟に結び付くのではないかと懸念が多く示された。訴訟が増えるかどうかについては、現時点で不明な部分も多いように思われるが、少なくとも、これらの判断自体が困難であることは、その通りであると思われる。

しかし、現行の救済制度においても、たとえば因果関係については「どちらかといえば医薬品により発現したものであろう」とのカテゴリーを設け、いわば、「厳密な証明はできなくとも説明できる」場合にも因果関係を認めることにより、科学的な因果関係はもとより、訴訟で問題となる因果関係とも、区別される判定方法をとっている。また、適正使用についても、すでに現行制度においても、適応外使用を一律に不適正とすることはなく、使用実態があり、かつ、明らかに不適正とはいえないものや、医学的・薬学的に一定の合理性を持ち、その使用を説明できるものについては、個別の判断により、適正使用を認めている。

要するに、因果関係や「適正」、「不適正」の判断も、問題となる場面が、研究であるか、訴訟であるか、本制度の適用場面であるかによって、それぞれ異なるのであり、「本制度での判断方法はこのようなものである」、ということ制度趣旨（これについての意見は以下に述べる）に照らし、ある程度確定できれば、それに基づく（制度的に）割り切った判断方法を行うことにより、一定程度、迅速な判断を行うことも可能となるのではないかと。

【制度の趣旨について】

座長による、「抗がん剤検討会の真の目的はより良いがん治療であり、救済制度ががん患者のより良いがん治療への道を少しでも阻害するようなものであってはならない」との指摘（資料3）は、全く異論の余地のない、極めて正当な指摘である。このため、救済制度を、単に被害者救済という側面からだけでなく、より良い医療の実現や、医療安全という側面から、再評価することも必要であろう。

この点、我が国の医薬品副作用救済制度は、避けることのできなかつた副作用による被害を補償し、それゆえ適正使用を問題とする。また、その被害の原因が何であったかを明らかにするため、原因医薬品を明示し、救済対象である被害者に通知して、今後の使用に注意を促している。つまり、医薬品の副作用事故という限られた場面ではあるが、本制度は、副作用事故が、医療やその発展の過程において一定程度避けることのできないリスクの発現であり、それゆえにそのような事故による被害は、賠償されるのではなく補償されるべきであり、また、その原因は明らかにされて今後に生かされるべき、との基本的発想を採用し、それに基づいて具体的な制度を組み立てているのである。

このような発想は、現在、別に進んでいる、医療無過失補償の議論における理想の、中心的な部分にもあるように思われるものでもあり、医薬品副作用救済制度は、そのような理想を、一部ではあるが、既に実現している。そして、そのような発想に基づく制度は、世界的に見てもおそらく稀であり（確かに、北欧やニュージーランド等においては、医療

事故全体や、さらには医療事故に限らず人身損害事故全体を補償する無過失の制度が存在するが、それは過失の有無にかかわらず被害者を補償するという社会保障的なものであり、また、フランスでは、過失の賠償と、無過失の補償を組み合わせた制度が2002年以降に発足し、これは、我が国の現行医薬品副作用救済制度と一部発想が重なる部分もあるが、それでも無過失補償の部分は、過失賠償により救済される原則の例外に過ぎず、同制度の基本は、むしろ過失責任主義に基づいたものである)、それを、限られた場面であれ、制度として具体化し、実際に運用していることの価値は十分に認識されるべきであろう。それゆえ、本制度の基本的発想は、少なくとも長期的には、むしろさまざまな場面に拡大させてゆくべきであって、それへ向けての課題がどこにあるかを明らかにすることこそが重要であると思われる。つまり、起こってしまった被害の救済だけでなく、その教訓を生かして、今後の被害防止につなげるための制度構築が目指されなければならない。

【他の制度や議論との関係について】

もつとも、具体的な課題の解決策を検討してゆく際においては、解決策の実現が極めて困難なものや、現行制度の枠組みを前提とする限りは、解決がほとんど不可能というものもありうると予測されよう。たとえば、抗がん剤治療による患者と、それ以外の治療による患者との不公平の問題などは、医薬品副作用救済制度のみでは、その解決はほとんど難しく、上記医療無過失補償制度の議論との接合や、そちらの議論に包摂することなども、検討されなければならないかもしれない。むしろ、やみくもに議論が拡散することは好ましくないであろうが、他の制度とも併せて目的が達成されうるのであるならば、そのような他の制度も視野に入れたうえでの、「より広い観点からの検討も必要」(資料3の座長メモ)であると思われる。

11月18日の会議は欠席させていただきますので、これまでの議論をもとに意見をまとめさせていただきます。

1. 救済制度設計上の問題

(1) 抗がん剤の性質

抗がん剤は、がん細胞と正常細胞の性質の差を利用して、がん細胞を殺すために開発されたものである。最近開発された一部のがん分子標的治療薬を除き、多くの場合、正常細胞にも影響をきたし、それが副作用という形で出現する。進行がん患者に抗がん剤を投与する場合、全身状態が悪いために抗がん剤の副作用が出現しやすいだけでなく、原疾患の悪化によるものと区別が難しいこともあり、薬剤と有害事象との因果関係を判別することが困難である場合が多いと考えられる。

(2) 病期による区別と公平性

抗がん剤が術前療法や術後再発予防として利用される場合には、進行がんに対して、因果関係の判定は比較的容易であるが、同じ治療法による副作用が病期によって区別されることが公平性の観点から妥当かどうかの議論が必要である。

(3) 他の治療法との比較

放射線療法による副作用も対象として議論しないと不公平感は否めない。

2. 適正使用と委縮医療の問題

標準療法後や標準療法が確立されていない場合に、保険収載されていないような抗がん剤を利用した場合、適正かどうかをどのような基準で誰が判定するのかが大きな課題である。また、適正でないと言われた場合、それ自体が賠償請求や訴訟につながるリスクとなるため、現場の医療に大きな混乱と萎縮を引き起こす可能性がある。心房細動などに対する抗凝固治療薬ワルファリンに関して、副作用として出血を経験した医師にはワルファリンの投与を手控える傾向が認められたが、ワルファリンの治療効果が不十分で心原性脳梗塞を起こした場合には医師は自分の責任ではなく、原疾患の悪化ととらえて投与には影響を与えなかったとの報告がある。同列ではないものの、医師が治療行為の結果として副作用を起こすリスクを回避するために、治療を手控えるといった医療行動をとる可能性が考えられる。

さらに、救済制度が適応される場合に、その手続きなどが煩雑であれば、医療現場の負担が増すことが確実であり、制度設計にはこれらの点に関する配慮が求められる。

上記のような課題を検討する必要があると思いますが、個人的には医療現場での負荷、医療経済学的な観点を考慮すると、まず、限定的な形で救済制度を運用していく方向で進めるべきではないかと考えます。抗がん剤すべてに関して、また、がんの病期を考慮せずに救済制度を運用することは現実的には無理があると思います。限定的な運用を実施する

場合には、公平性を損なうことは明白です。私は法律家ではありませんので、法の下の平等という観点では不適切であるとの指摘を受けるかもしれませんが、がん医療を質の高いものにしていくためには、一歩ずつより良いものにしていく努力が必要ではないかと考えます。たとえ限定的であるにせよ、一部の患者さんの救済につながりますし、制度の運用に関する課題を浮かび上がらせることにもなれば、拡大していく場合の医療現場での負担軽減策につながるのではないのでしょうか。そして、最も重要なのは、萎縮医療による患者さんへの不利益の回避になることです。これが議論の参考になればと思い書面をしたためました。

また、副作用の軽減・回避を図るための研究の推進とその成果の実用化は、本委員会の趣旨からは的外れですが、患者さんにとっては副作用が起こって救済されるよりは、副作用を回避する方がよりベネフィットが大きいことは明らかですので、国としての取り組みをお考えいただければと願っております。

がんの治療薬は日進月歩であり、これまでの毒性の強い化学療法剤から、より選択的な分子標的薬、抗体医薬、そしてがんワクチン療法と作用する仕組みが異なるものが開発されてきています。抗がん剤とひとくくりに議論するのは無理があると思われるので、結論を急ぐことなく、患者さんにとって、どのような方策が最大限の利益につながるのかを継続的に検討していくべきではないかと思えます。

中村祐輔

ワーファリン使用時の出血が臨床に及ぼす影響

心房細動患者における warfarin 関連有害事象が処方に及ぼす影響： マッチドペア解析

Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis

■目的 心房細動患者に起きたワルファリン(商品名:ワーファリン)関連の有害事象が担当医師に及ぼす影響を定量的に評価する。

■研究デザイン 有害事象経験の前後で比較する一般集団対象のマッチドペア解析。

■設定 カナダ・オンタリオ地域のデータベース(Ontario Health Insurance Planへの医療費請求)を用いた研究。

■参加者 有害事象(ワルファリン服用中の大量出血、ワルファリン非服用中の血栓塞栓性脳卒中)のために入院した心房細動患者の担当医師。同じ担当医師から治療を受けた、他の心房細動患者のペア。

■主要評価項目 任意の医師のマッチドペアによるワルファリン処方頻度について、ワルファリン使

用に影響しうる脳卒中と出血の危険因子で補正したうえで、有害事象の経験前後で比較した。中立的な対照として、有害事象の前後におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の処方率についても評価した。

■結果 担当していた心房細動患者に出血イベント(曝露)が発生した経験をもち、曝露の前後それぞれ90日間に他の心房細動患者を治療した医師530人について調べた結果、曝露後のワルファリン処方率(オッズ)は21%低下した(補正オッズ比, 0.79; 95%信頼区間[CI], 0.62~1.00)。曝露時点から患者治療までの時間経過が長いほど、ワルファリン処方の減少がより大きくなる傾向が認められた。ワルファリン非服用中の受け持ち患者が脳卒中を発症した場合のワルファリン処方ならびに患者に出血イベントあるいは脳卒中が起きた医師のACE阻害薬処方に関しては、有意な変化がみられなかった。

■結論 ワルファリンに関連した出血イベントの経験は、医師のワルファリン処方に影響を及ぼしうる。ワルファリン過少使用との関連が示唆される有害事象は、その後の処方には影響しないようである。

©BMJ Publishing Group Limited 2006 - All rights reserved.

表 ワルファリン関連有害事象とワルファリンおよびACE阻害薬の処方の関連

Table 2 Association between adverse events associated with warfarin and prescriptions for warfarin and ACE inhibitors in different comparison periods

Comparison period (days after exposure)	No of physicians evaluated	Odds ratio (95% CI)	
		Warfarin use*	ACE inhibitor use*
Bleeding analysis			
0-90	530	0.79 (0.62 to 1.00)	1.13 (0.87 to 1.47)
91-180	521	0.60 (0.46 to 0.79)	1.16 (0.90 to 1.51)
181-270	488	0.61 (0.46 to 0.81)	1.11 (0.84 to 1.46)
271-360	469	0.72 (0.54 to 0.97)	1.06 (0.79 to 1.41)
Stroke analysis			
0-90	704	0.95 (0.75 to 1.19)	0.88 (0.70 to 1.11)
91-180	664	1.05 (0.82 to 1.34)	0.99 (0.78 to 1.26)
181-270	656	1.22 (0.96 to 1.55)	1.17 (0.92 to 1.50)
271-360	621	1.23 (0.96 to 1.58)	1.08 (0.84 to 1.40)

*Analyses adjusted for risk factors for stroke and bleeding as well as cardiology involvement in patient's care.

補足: comparison period (days after exposure): ワルファリンに関連した有害事象(出血、脳卒中イベント)を起こした患者の診察(曝露)後の期間

解説 患者を目の前にした医師はハムレット

三田村 秀雄
東京都済生会中央病院副院長

心房細動患者を目の前にするたびに医師はハムレットの心境になる。「ワルファリンを投与すべきか、すべきでないか、それが問題だ」

なぜ問題かと言われると、それはヒポクラテスの教えが邪魔をするからである。「First, do no harm」。たとえ善意とはいえ、ワルファリンを投与した結果、脳出血を引き起こしてもすれば、この教えに反することになる。しかし何もしないで脳梗塞が起これば、まともな医師ならやはり良心の呵責を感じるはずである。

本研究は、出血か脳梗塞の有害事象を合併した66歳以上の非弁膜症性心房細動例を管理していた医師のワルファリン処方動向を調査したものである。有害事象の発生にともない、医師は“acts of commission”による罪の意識と、“acts of omission”による罪の意識のどちらをより重く感じるかを明らかにした。

まずワルファリンを投与中に出血事故に遭遇した530人の医師は、ほかの患者へのワルファ

リン投与率がその前後で48.5%から41.9%に低下した($P=0.03$)。一方、ワルファリンを投与していない時に脳梗塞を起こした患者に遭遇した704人の医師では、ほかの患者へのワルファリン投与率が事故の前後で36.9%から35.9%へとほとんど増減しなかった。出血にはビビったが、脳梗塞にはビビらなかった、という解釈である。「ヒポクラテスの誓い」に従う医師が多かった、ということなのか。

この論文は後向き調査に基づいており、そもそも出血に遭遇した医師のほうが、脳梗塞に遭遇した医師よりも高頻度にワルファリンを投与していた。患者の特徴が同じであれば、そこは医師の流儀が違うため、ということになる。実際、出血群に循環器医の関与が34.9%と脳梗塞群における28.7%よりも多かったことから、循環器医は日ごろからワルファリン投与をより重視しているが出血事故には慎重になりやすいのに対し、非循環器医はワルファリン投与を軽視しているうえ、脳梗塞を経験し

ても“及び腰”にならない、という傾向を反映しているのかもしれない。確かに出血はドラマチックではあるが、9割は上部消化管出血であり、脳出血は1割に過ぎない。長期予後への影響はワルファリン非投与による脳梗塞のほうがはるかに大きいはずである。

本調査の対象群には高齢に加え、高血圧症、心不全、糖尿病など、塞栓症の危険因子を有する症例が多く含まれていたのに、ワルファリンの使用は最初から半数以下であった。出血という有害事象を経験していなくても、ワルファリン投与に最初から躊躇している、あるいは軽視している医師がいかに多いかを示している。

この研究は単に同一患者における同一医師によるワルファリン投与の有無を追跡したものであるが、実際には医師はワルファリンの投与を継続したまま目標INRを微調節することも決して少なくない。その辺のことも知りたいところである。

Research

Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis

Niteesh K Choudhry, Geoffrey M Anderson, Andreas Laupacis, Dennis Ross-Degnan, Sharon-Lise T Normand, Stephen B Soumerai

Abstract

Objectives To quantify the influence of physicians' experiences of adverse events in patients with atrial fibrillation who were taking warfarin.

Design Population based, matched pair before and after analysis.

Setting Database study in Ontario, Canada.

Participants The physicians of patients with atrial fibrillation admitted to hospital for adverse events (major haemorrhage while taking warfarin and thromboembolic strokes while not taking warfarin). Pairs of other patients with atrial fibrillation treated by the same physicians were selected.

Main outcome measures Odds of receiving warfarin by matched pairs of a given physician's patients (one treated after and one treated before the event) were compared, with adjustment for stroke and bleeding risk factors that might also influence warfarin use. The odds of prescriptions for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor before and after the event was assessed as a neutral control.

Results For the 530 physicians who had a patient with an adverse bleeding event (exposure) and who treated other patients with atrial fibrillation during the 90 days before and the 90 days after the exposure, the odds of prescribing warfarin was 21% lower for patients after the exposure (adjusted odds ratio 0.79, 95% confidence interval 0.62 to 1.00). Greater reductions in warfarin prescribing were found in analyses with patients for whom more time had elapsed between the physician's exposure and the patient's treatment. There were no significant changes in warfarin prescribing after a physician had a patient who had a stroke while not on warfarin or in the prescribing of ACE inhibitors by physicians who had patients with either bleeding events or strokes.

Conclusions A physician's experience with bleeding events associated with warfarin can influence prescribing warfarin. Adverse events that are possibly associated with underuse of warfarin may not affect subsequent prescribing.

Introduction

Clinical trials have shown that long term anticoagulation reduces the risk of stroke associated with atrial fibrillation,¹ but warfarin is taken by only 30-60% of appropriate patients.²⁻⁴ Because about 15% of all strokes are attributable to atrial fibrillation,⁵ the clinical and economic consequences of underprescription of warfarin are profound.⁶

Physicians' overestimation of the risks of anticoagulation is the most consistently cited explanation for the observed patterns

of warfarin use.⁷ These perceptions may be influenced by physicians' experiences with warfarin use in their patients^{8,9}; physicians whose patients have had adverse events from anticoagulation may be less likely to prescribe warfarin.¹⁰ Unfortunately, the one study that assessed this association had a small sample size and asked physicians about the quality of their experiences prescribing warfarin to patients with atrial fibrillation without further characterising the adverse events.¹⁰

Adverse events associated with an action (for instance, a major haemorrhage in a patient with atrial fibrillation who had been prescribed warfarin) may have more influence on a physician's practice than adverse events associated with inaction (for instance, not prescribing warfarin to a patient with atrial fibrillation who subsequently has a thromboembolic stroke).^{11,12} Accordingly, we sought to quantify the influence of both types of events on warfarin use for patients with atrial fibrillation.

Methods

Setting and design

We assembled a retrospective cohort of patients aged ≥ 66 with non-valvular non-transient atrial fibrillation who were living in the community. We linked large healthcare databases that have been used extensively in other population based studies.^{13,14}

We included all patients admitted to hospital from 1 January 1994 to 31 March 2002 with a primary ("most responsible") diagnosis or major comorbid diagnosis of atrial fibrillation (ICD-9 (international classification of diseases, ninth revision) code 427.3) on the basis of Canadian Institutes of Health Information (CIHI) records. We excluded patients for whom atrial fibrillation was a complication after admission, who had valvular heart disease (defined as having inpatient diagnoses of mitral stenosis, prosthetic heart valves, or mitral or aortic valve repair or replacement before their admission with atrial fibrillation), who were likely to have perioperative atrial fibrillation (defined as having coronary artery bypass surgery, pericardial surgery, or structural cardiac repair within 30 days before their atrial fibrillation admission), who had hyperthyroidism or thyrotoxicosis within the past 12 months (based on discharge abstracts and prescriptions for antithyroid medications), who died during admission or within 60 days after discharge, who were residents of chronic care facilities, or who did not have a valid health card number.

For patients with more than one eligible admission, we included data only from the first.

Identification of adverse events

To identify patients who experienced severe bleeding events associated with warfarin we searched for patients in our cohort who were readmitted with an upper gastrointestinal bleed (ICD-9 codes 531, 532, 534, 578.0, 578.1, 578.9)¹⁵ or intracerebral haemorrhage (ICD-9 code 431)¹⁶ after their initial admission and who had received a prescription for warfarin during the 120 days before the admission for bleeding. If a patient had more than one bleeding event, we included data only from the first.

To identify patients with atrial fibrillation who had a thromboembolic stroke while not on warfarin, we searched for patients who were readmitted with ischaemic stroke (ICD-9 code 434 or 436) and who had not received a prescription for warfarin in the 120 days before this admission. If a patient had more than one stroke, we included data only from the first.

Identification of physicians and creation of cohorts

Using billing claims from the Ontario Health Insurance Plan database, we identified the physicians responsible for the care of patients who experienced adverse events. The “principal provider” was defined as the physician who submitted the greatest number of outpatient service claims for care related to cardiac diagnoses (that is, hypertension, ischaemic heart disease, pulmonary embolism, conduction defects and arrhythmias, congestive heart failure, valvular heart disease, arteriosclerosis and aneurysms, and other diseases of the heart and circulatory system) in the six months after a patient experienced an adverse event. The date of hospital discharge for this patient was considered as the physician’s “exposure date.” If a physician had more than one exposure to a bleeding or stroke event, we considered only the first of each type. If a physician had exposure to both a bleeding and a stroke event, we considered each separately.

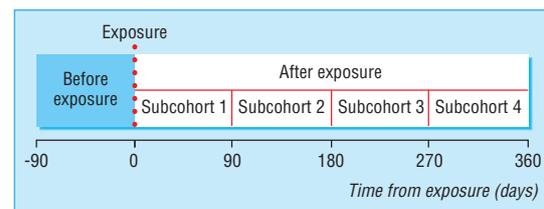
Using these definitions of exposure, we created two main cohorts. Our first cohort consisted of all patients with atrial fibrillation cared for by the principal providers of patients with bleeding events associated with warfarin. We excluded the actual patients who had experienced the bleeding events (that is, the index cases) and classified all other patients as having an admission before or after their physician’s exposure date. Our second cohort was created by repeating this procedure for all patients cared for by the principal providers of atrial fibrillation patients who had had a stroke while not on warfarin.

Patients’ comorbidity

We identified comorbidities in patients by searching hospital discharge abstracts and physicians’ claims data for the presence of relevant diagnostic codes for the five years up to and including their index admission date as well as drug claims for the year before this date. Age > 75, previous ischaemic stroke, congestive heart failure, hypertension, diabetes, and coronary artery disease were identified as risk factors for stroke. We also identified previous upper gastrointestinal bleeding, lower gastrointestinal bleeding, intracerebral haemorrhage, renal disease, liver disease, dementia or cognitive impairment, and use of antiplatelet agents and non-steroidal anti-inflammatory agents as risk factors for bleeding. We determined whether a cardiologist was involved in their care by assessing whether a cardiologist had submitted a claim for that patient in the six months after the hospital discharge date.

Statistical analyses

We used a matched pair before and after design to evaluate the impact of adverse events associated with warfarin on a physician’s subsequent prescribing of warfarin. We selected pairs of patients treated by each exposed physician, one patient before



Strategy for analysis

and one patient after exposure, and compared their odds of warfarin receipt. Separate analyses were conducted for physicians who were exposed to bleeding and stroke events.

Our primary analysis compared warfarin use by the most recently admitted patient of a physician during the 90 days immediately before exposure with his or her first newly discharged patient during the 90 days after exposure. In subsequent analyses, we evaluated physicians who treated patients newly discharged in the same 90 days before exposure and the first newly discharged patient with atrial fibrillation in three other periods after exposure (91–180 days, 181–270 days, and 271–360 days, thus creating four subcohorts (figure).

By using this method, physicians served as their own controls, thereby reducing confounding due to fixed characteristics such as specialty training and practice style (for example, preferences for warfarin prescribing and tolerance of risk). We chose a 90 day exposure window to allow sufficient time for filling of prescriptions as patients covered by the Ontario Drug Benefit Program are dispensed a maximum of three months of medication.

To assess the specificity of our findings, we repeated our analyses using prescriptions for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the same patients. If our results were attributable to adverse events associated with warfarin and not differences in patients’ characteristics or changes in physicians’ general tendencies to prescribe medications, the odds of ACE inhibitor prescribing should be the same for patients treated before and after exposure.

We compared the baseline characteristics of patients before and after exposure with paired *t* tests and McNemar’s tests. Odds ratios for the association between exposure to an adverse event and the likelihood of prescribing warfarin were estimated with univariate and multivariable conditional logistic regression. An odds ratio < 1 indicates a reduced likelihood of prescribing warfarin after exposure. All analyses were performed with SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Of the 116 200 patients with non-valvular non-transient atrial fibrillation identified during the study period, 3921 (3.4%) were readmitted to hospital with an upper gastrointestinal (n = 3478) or intracranial haemorrhage (n = 443) while on anticoagulation. We identified the physician responsible for the care of 3120 (79.6%) of these patients. Of these physicians, 530 treated other patients with atrial fibrillation in the 90 days before and the 90 days after the exposure. Table 1 shows the baseline characteristics from these 1060 patients. According to the guidelines of the American College of Chest Physicians (ACCP),¹⁷ 91.5% of the patients before exposure and 92.1% of the patients after exposure group were at high risk of stroke associated with atrial fibrillation.

Patients treated in the 90 days after a physician’s exposure to an adverse bleeding event were significantly less likely to receive

Table 1 Patients' characteristics by time period according to whether their physician had had a patient who had an adverse event related to warfarin use. Figures are numbers (percentages) of patients

Characteristic	Bleeding analysis*			Stroke analysis*		
	Before exposure (n=530)	After exposure (n=530)	P value†	Before exposure (n=704)	After exposure (n=704)	P value
Women	262 (49.4)	245 (46.2)	0.29	344 (48.9)	334 (47.4)	0.58
Coronary artery disease	219 (41.3)	223 (42.1)	0.80	320 (45.5)	283 (40.2)	0.04
Cardiology involvement	185 (34.9)	176 (33.2)	0.43	202 (28.7)	203 (28.8)	0.94
Risk factors for stroke						
Age >75	315 (59.4)	317 (59.8)	0.90	414 (59.8)	425 (60.4)	0.55
Previous stroke	32 (6.0)	29 (5.5)	0.70	54 (7.7)	60 (8.5)	0.57
Congestive heart failure	211 (39.8)	183 (34.5)	0.07	245 (34.8)	247 (35.1)	0.91
Hypertension	397 (74.9)	401 (75.7)	0.77	501 (71.2)	523 (74.3)	0.18
Diabetes	134 (25.3)	124 (23.4)	0.47	161 (22.9)	144 (20.5)	0.26
Risk factors for bleeding						
Previous upper GI bleed	35 (6.6)	42 (7.9)	0.42	45 (6.4)	36 (5.1)	0.30
Previous lower GI bleed	50 (9.4)	46 (8.7)	0.67	57 (8.1)	60 (8.5)	0.77
Previous intracerebral haemorrhage	3 (0.6)	3 (0.6)	1.00	1 (0.1)	0 (0.0)	0.68
Liver disease	4 (0.8)	3 (0.6)	0.71	7 (1.0)	0 (0.0)	0.02
Renal disease	60 (11.3)	76 (14.3)	0.15	78 (11.1)	95 (13.5)	0.17
Dementia	11 (2.1)	6 (1.1)	0.23	12 (1.7)	9 (1.3)	0.49
NSAID use	160 (30.2)	133 (25.1)	0.07	191 (27.1)	189 (26.9)	0.90
Anti-platelet use	206 (38.9)	219 (41.3)	0.41	318 (45.2)	321 (45.6)	0.87
Warfarin use	257 (48.5)	222 (41.9)	0.03	260 (36.9)	253 (35.9)	0.70
ACE inhibitor use	276 (52.1)	281 (53.0)	0.76	353 (50.1)	335 (47.6)	0.33

GI=gastrointestinal; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; ACE=angiotensin converting enzyme.

*Cohort before exposure consists of the last patients of exposed physicians during the 90 days immediately before exposure and the after exposure cohort consists of the first patients of exposed physicians during the 90 days after exposure.

†Based on paired *t* tests and McNemar's tests.

a prescription for warfarin (odds ratio 0.77, 95% confidence interval 0.61 to 0.98) than patients before the exposure. The results were unchanged after we adjusted for patients' covariates and involvement of a cardiologist in the care (0.79, 0.62 to 1.00) (table 2). Analyses based on other lengths of time after exposure yielded greater reductions in the odds of warfarin use (table 2). We found no significant association between exposure to bleeding events associated with warfarin and prescriptions for ACE inhibitors (table 2).

The cohort for our stroke analysis consisted of 8720 patients who had ischaemic strokes while not on warfarin. We were able to identify physicians for 6218 (71.3%) of these patients, and 704 physicians treated patients in both the 90 days before and the 90 days after the exposure. Compared with patients treated before the exposure, patients treated after the exposure were less likely to have coronary artery disease ($P=0.04$) or liver disease ($P=0.02$) (table 1). According to criteria from the American College of Chest Physicians, 92.2% of the patients before exposure

and 92.5% of the patients after exposure were at high risk of stroke associated with atrial fibrillation. All the patients (both from before and after exposure) had a similar likelihood of receiving warfarin (odds ratio 0.96, 0.77 to 1.19). Multivariable adjustment did not change the results nor did the use of different comparison periods (table 2). There was no association between exposure to ischaemic stroke in a patient with atrial fibrillation not on warfarin and use of ACE inhibitors (table 2).

Discussion

We studied the impact of adverse events associated with warfarin on prescribing in a population based cohort of patients with atrial fibrillation. Physicians were less likely to prescribe warfarin after one of their other patients had experienced a major adverse bleeding event associated with warfarin. Patients treated by physicians in the 90 days after the adverse event had a 21% reduced odds of receiving warfarin compared with patients treated by these same physicians before exposure. More strikingly, patients treated in the period 91-180 days after the adverse event had a 40% reduction in the odds of receiving warfarin compared with patients treated before the adverse event. This odds reduction, based on a baseline (before exposure) prescribing rate of 48%, is equivalent to a 12% absolute and 26% relative decrease in the likelihood that a patient will receive warfarin. In contrast, a thromboembolic stroke in a patient with atrial fibrillation not on anticoagulation did not influence the odds that a physician will use warfarin in subsequent patients. As expected, the odds of ACE inhibitor prescribing were not influenced by a physician's exposure to either a bleeding or stroke event.

Theoretical basis for the results

These results provide empirical evidence for the existence of two frequently cited cognitive biases that affect clinical decisions. Firstly, Tversky and Kahneman's "availability heuristic" suggests that assessments of the probability of an event are influenced by the ease with which instances of the event can be recalled.¹⁸

Table 2 Association between adverse events associated with warfarin and prescriptions for warfarin and ACE inhibitors in different comparison periods

Comparison period (days after exposure)	No of physicians evaluated	Odds ratio (95% CI)	
		Warfarin use*	ACE inhibitor use*
Bleeding analysis			
0-90	530	0.79 (0.62 to 1.00)	1.13 (0.87 to 1.47)
91-180	521	0.60 (0.46 to 0.79)	1.16 (0.90 to 1.51)
181-270	488	0.61 (0.46 to 0.81)	1.11 (0.84 to 1.46)
271-360	469	0.72 (0.54 to 0.97)	1.06 (0.79 to 1.41)
Stroke analysis			
0-90	704	0.95 (0.75 to 1.19)	0.88 (0.70 to 1.11)
91-180	664	1.05 (0.82 to 1.34)	0.99 (0.78 to 1.26)
181-270	656	1.22 (0.96 to 1.55)	1.17 (0.92 to 1.50)
271-360	621	1.23 (0.96 to 1.58)	1.08 (0.84 to 1.40)

*Analyses adjusted for risk factors for stroke and bleeding as well as cardiology involvement in patient's care.

Bleeding events related to anticoagulation, especially those that result in admission to hospital, are dramatic and easily remembered and, as we observed, seem to actually reduce warfarin prescribing. A similar logic has been proposed for patterns of use of other treatments including thrombolysis,¹⁹ antibiotics,²⁰ and blood transfusions.²¹

Secondly, Feinstein’s “chagrin factor” postulates that when choosing between alternatives, physicians avoid those actions that cause them the most regret.¹¹ In the case of anticoagulation, physicians may have more chagrin associated with acts of commission (that is, adverse events associated with the administration of anticoagulation) than acts of omission (that is, adverse events associated with withholding anticoagulation),¹⁰ perhaps in keeping with the principle of non-maleficence or “do no harm.”

Limitations of the study

There are several limitations to our study. Firstly, making causal inferences with administrative data is challenging. Our findings may have resulted from some other coincident event experienced by this group of physicians or differences between patients before and after exposure with respect to important but unmeasured factors. It is reassuring that our results were unchanged when we adjusted for well accepted clinical variables. Moreover, differences in cardiac risk profiles of patients before and after exposure would probably have been reflected in changes in ACE inhibitor prescribing, but this was not observed.

Secondly, our results may not be generalisable to all physicians who treat patients with atrial fibrillation. We included physicians in our analysis if they had had a patient who had experienced a bleeding event associated with warfarin, and these physicians at baseline are most likely to prescribe warfarin. The difference in the rates of warfarin prescribing before exposure in our two sets of analyses (48.5% in the bleeding analyses and 36.9% in the stroke analyses) supports this assertion. Moreover, compared with physicians who were not included in our analysis, physicians in our bleeding cohort were significantly more likely to be cardiologists and to treat more patients with atrial fibrillation—both would be expected to be associated with higher rates of warfarin use.²²

Thirdly, the relationship between physicians and patients is not directly identifiable within our data and we assigned physicians to patients based on service claims for cardiac related diagnoses. These physicians may not have been aware of the bleeding event and stroke events, especially when they were making prescribing decisions for other patients they treated shortly thereafter. However, this would reduce the likelihood of finding a reduction in warfarin prescribing after an adverse bleeding event; our results may therefore underestimate the true effect of adverse experiences on warfarin prescribing.

Finally, our analysis of the impact of ischaemic stroke on warfarin prescribing may have been underpowered to detect small effects. With our sample of 1408 patients (704 matched pairs), we had 80% power to detect a 30% increase in the odds of warfarin prescribing. A much larger study would have been required to detect a smaller effect (for example, 5000 patients for a 15% increased odds) should such an effect really exist.

Implications and conclusions

To our knowledge, this is the first study to use a population based dataset to assess the impact of specific dramatic adverse clinical events on subsequent patterns of care. Given the inherent limitations of prospective assessment methods, including the biases induced by directly questioning physicians,²³ this is a potentially powerful tool for understanding clinical behaviour.

What is already known on this topic

Warfarin is underprescribed to patients with atrial fibrillation

Physicians’ overestimation of the risks of anticoagulation is a commonly cited explanation for the observed patterns of warfarin use

These perceptions may be influenced by physicians’ experiences with warfarin use in their patients

What this study adds

Physicians are less likely to prescribe warfarin after one of their patients has a major adverse bleeding event associated with warfarin

A thromboembolic stroke in a patient with atrial fibrillation not on anticoagulation does not influence the odds that a physician will use warfarin in subsequent patients.

Our findings provide further insight about reasons for underuse of warfarin in the treatment of atrial fibrillation and, more generally, about patterns of care for other similar conditions. As the prevalence of atrial fibrillation is increasing²⁴ and ischaemic strokes related to atrial fibrillation are a burden for patients and the healthcare system, efforts to address specific barriers to appropriate atrial fibrillation care are essential. Based on our results, these interventions should also address physicians’ perceptions of risk associated with warfarin use.

Contributors: All authors were responsible for concept and design and critical revision of the manuscript. NKC acquired, analysed, and interpreted data, drafted the manuscript, provided statistical expertise, and is guarantor. GMA was responsible for administrative, technical, or material support and supervised the study. AL was responsible for administrative, technical, or material support. DR-D and SBS supervised the study. S-LTN provided statistical expertise and supervised the study.

Funding: Harvard Pilgrim Health Care Foundation and a Canadian Institute for Health Research Chronic Disease New Emerging Theme (NET) programme grant (NET 54010). NKC was also supported by the Harvard Medical School fellowship in pharmaceutical policy research, a Frank Knox scholarship from Harvard University, and a Canadian Institutes of Health Research postdoctoral fellowship. SBS and DR-D are investigators in the HMO Research Network Center for Education and Research in Therapeutics, funded by the US Agency for Healthcare Research and Quality, and were also supported by grant No R01 AG022362-01 from the National Institute on Aging. AL is a senior scientist of the Canadian Institutes of Health Research.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: The ethics review board of Sunnybrook and Women’s College Health Sciences Centre, Toronto, approved this study.

- 1 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- 2 Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004;164:55-60.
- 3 Cohen N, Almozmino-Sarafian D, Alon I, Gorelik O, Koopfer M, Chachashvily S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke* 2000;31:1217-22.
- 4 Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001;86:284-8.
- 5 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
- 6 Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
- 7 Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41-6.
- 8 Freeman AC, Sweeney K. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ* 2001;323:1100-2.

- 9 Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, Marple CB, Edwards RA, Hauch O, et al. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther* 2003;25:1750-64.
- 10 Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, Miller DG, Chren MM, Quinn LM, et al. Why isn't warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *J Gen Intern Med* 1996;11:721-8.
- 11 Feinstein AR. The "chagrín factor" and qualitative decision analysis. *Arch Intern Med* 1985;145:1257-9.
- 12 Monette J, Gurwitz JH, Rochon PA, Avorn J. Physician attitudes concerning warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: results of a survey of long-term care practitioners. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1060-5.
- 13 Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
- 14 Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *N Engl J Med* 2001;345:663-8.
- 15 Raiford DS, Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA. Positive predictive value of ICD-9 codes in the identification of cases of complicated peptic ulcer disease in the Saskatchewan hospital automated database. *Epidemiology* 1996;7:101-4.
- 16 Tirschwell DL, Longstreth WT Jr. Validating administrative data in stroke research. *Stroke* 2002;33:2465-70.
- 17 Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:429-56S.
- 18 Tversky A, Kahneman D. Judgement under uncertainty: heuristics and biases. *Science* 1974;185:1124-31.
- 19 Soumerai SB, McLaughlin TJ, Gurwitz JH, Guadagnoli E, Hauptman PJ, Borbas C, et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1358-63.
- 20 Damoiseaux RA, de Melker RA, Aulsems MJ, van Balen FA. Reasons for non-guideline-based antibiotic prescriptions for acute otitis media in the Netherlands. *Fam Pract* 1999;16:50-3.
- 21 Salem-Schatz SR, Avorn J, Soumerai SB. Influence of clinical knowledge, organizational context, and practice style on transfusion decision making. Implications for practice change strategies. *JAMA* 1990;264:476-83.
- 22 Kellen JC, Russell ML. Physician specialty is associated with differences in warfarin use for atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 1998;14:365-8.
- 23 Adams AS, Soumerai SB, Lomas J, Ross-Degnan D. Evidence of self-report bias in assessing adherence to guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999;11:187-92.
- 24 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-5.

(Accepted 8 November 2005)

doi 10.1136/bmj.38698.709572.55

Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, USA 02120
Niteesh K Choudhry *instructor in medicine*

Department of Health Policy, Management and Evaluation, Faculty of Medicine,
University of Toronto, Toronto, Canada
Geoffrey M Anderson *chair in health management strategies*

Institute of Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Canada
Andreas Laupacis *chief executive officer*

Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and
Harvard Pilgrim Health Care, Boston, USA

Dennis Ross-Degnan *associate professor*
Stephen B Soumerai *professor*

Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, USA
Sharon-Lise T Normand *professor of biostatistics*

Correspondence to: N K Choudhry nchoudhry@partners.org