

# 患者申出療養における評価基準のあり方と患者の自己決定権

レギュラトリーサイエンスは社会的倫理にどのような貢献ができるか

北村法律事務所  
弁護士 北村 大

# 患者申出療養の概要

## 患者申出療養の創設

- 国内未承認の医薬品等を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者の思いに応えるため、患者からの申出を起点とする新たな保険外併用療養の仕組みとして、患者申出療養を創設（平成28年4月～）
- 保険外併用療養の適用に当たっては、保険収載に向けた技術として、国において安全性・有効性を確認することとされている。



# 患者申出療養の概要

## 患者申出療養の課題について

1. 制度施行から1年半が経過したが、実施件数は4件にとどまっております、実施件数が少ないのではないかと。
2. 本制度は原則6週間以内の迅速な審査と謳っているが、医師による計画書の作成等にかかる作業の負担が大きいことなどにより、申請以前の準備に長期間を要するのではないかと。
3. 患者の費用負担が重いのではないかと。

# 患者申出療養の評価基準

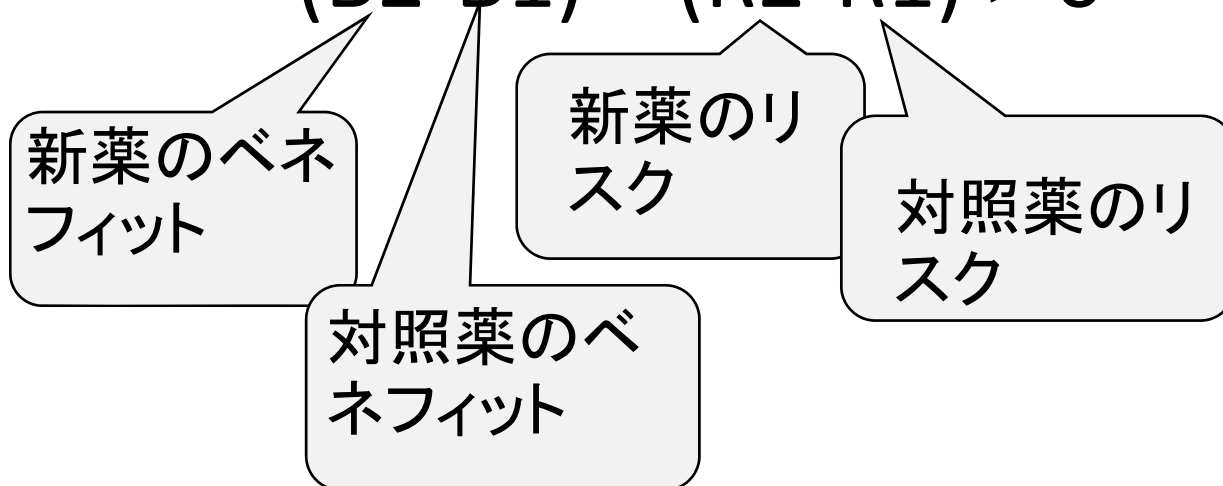
- 新薬承認と同様な方式でリスク・ベネフィットを検討することが考えられる。
- 仮にリスク・ベネフィットを対象患者群全体について検討するのであれば、考え方は承認審査におけるPIII試験の評価に接近するだろう。

# 新薬承認手続でのPIII試験評価

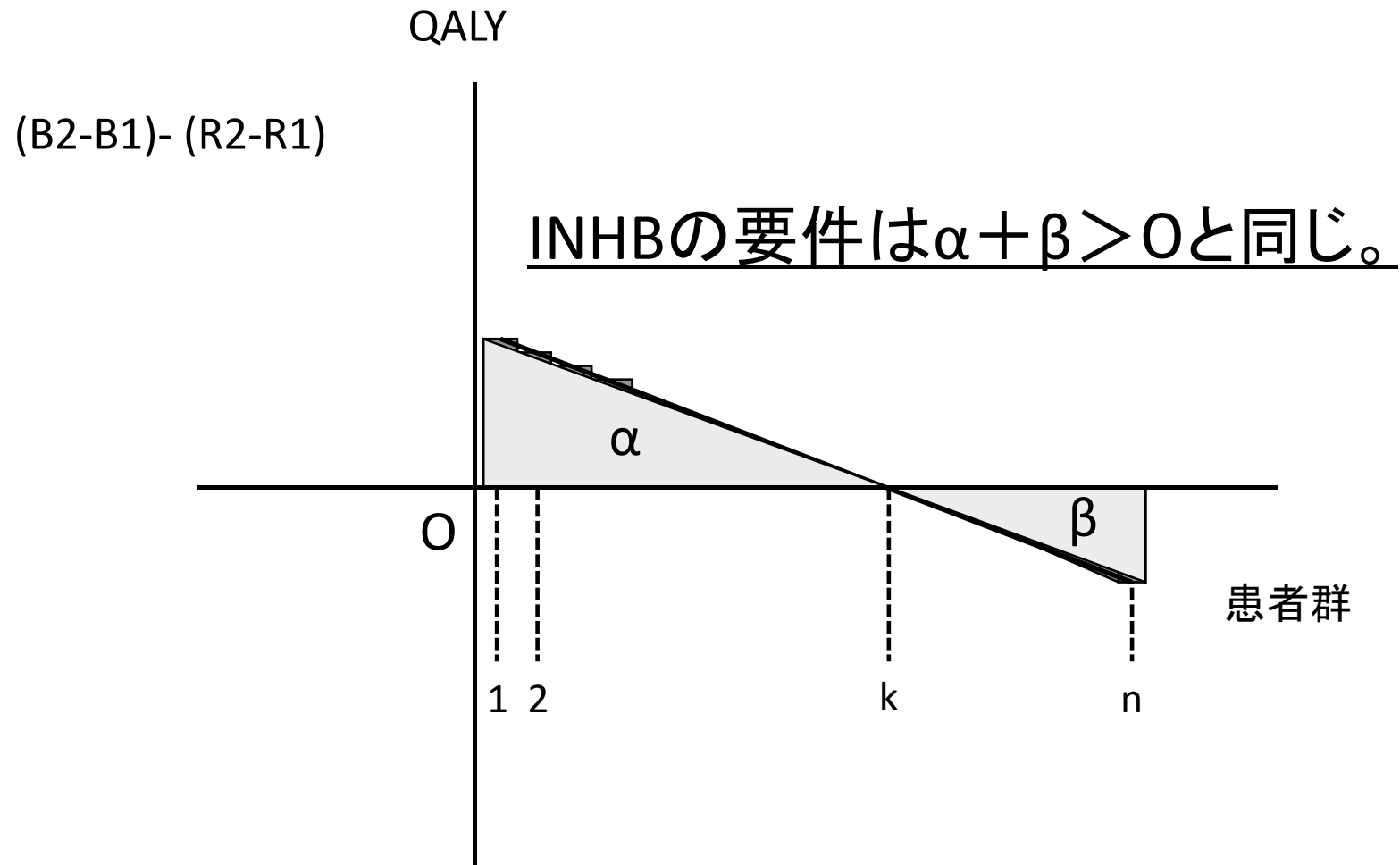
- 「社会的純ベネフィット」がプラスであることを求めているようだ。

P III試験結果の評価手法(承認手続)を単純化した式で示すと:

$$\text{INHB (Incremental Net Health Benefits)} \\ = (B2-B1) - (R2-R1) > 0 \quad \text{社会的純ベネフィット}$$



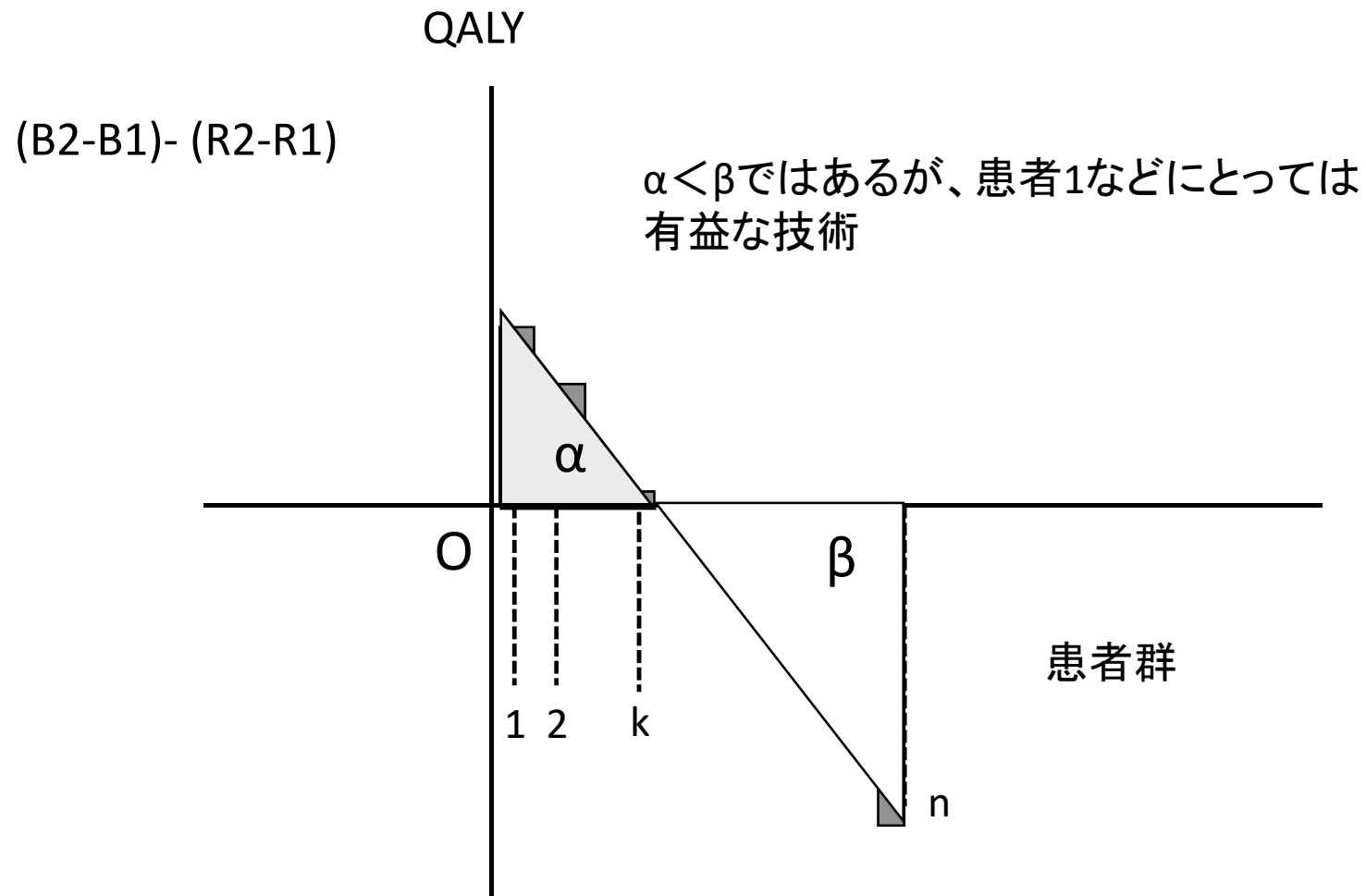
# 新薬承認手続でのPIII試験評価



# 患者申出療養の評価基準

- 患者申出療養においてはどうか。患者群全体にわたるリスク・ベネフィット分析ができれば最善である。
- しかしそれを常に求めるべきではない。
  - 療養の申出者は特定の患者であり、患者群全体について治療法を提案するものではない。リスク・ベネフィット分析の前提が成り立っていない。
  - 言い換えれば申出者は患者群全体にわたり研究・試験するコストを負担する理由がない。それを国が負担するかどうか論議の余地はある。

# 患者申出療養の評価基準





# 患者申出療養の評価基準

- 申出者が「患者1」である、つまり自分にとってベネフィットがリスクを超えるという証明ができればよいのではないか。
- しかし十分な科学的エビデンスに基づく客観的評価ができない場合が多いだろう。
- エビデンスが乏しく、客観的な証明が困難なとき、リスクとベネフィットについての申出者の主観的評価を重視するべきではないだろうか。
  - 「余命が3箇月しかない。緩和ケアを受けるより、明日にでも重篤な副作用により死亡するかもしれない治療を選択したい」
- 「自己決定権」

# 患者申出療養の評価基準

- では「主観的評価」とは何であるべきだろうか。「治療を受けるかどうか」という判断は「0か1」である。それを受け入れればいいなら第三者が評価を議論する意味がない。
- 評価は政策目的を達成するためにある。その目的とは何らかの社会的正当性の確保。

# 患者申出療養の評価基準

- 「社会的正当性」をどのように担保すればいいだろうか。まず主観的評価とは何かよく見てみよう。
- 新規治療技術では、ベネフィットとともにコストが大きな要素である。多くの場合、申出者はネットベネフィット（QALY等）をコストと比較し、その上で0か1を決定しているのではないか。
  - 「そんなに高いなら諦める」

# 患者申出療養の評価基準

(参考) 医療機関等において患者申出療養として実施困難と判断した事例 (16件)

	医療技術名 (対象疾患)	経過等	
⑧	スニチニブ (抗がん剤) 投与 (悪性褐色細胞腫)	本疾患に対する当該治療は以前、国内で医師主導臨床試験が実施されていた。本制度では自費診療部分 (薬剤費用等) は患者負担となり、高額な負担が予想されることから患者自身が断念。	費用面から 患者自身が 断念
⑨	経皮的ラジオ波凝固療法 (左大腿骨骨腫瘍)	本制度では自費診療部分 (薬剤費用等) は患者負担となり、高額な負担が予想されることから患者自身が断念。	
⑩	ニボルマブ投与 (頭頸部癌stage IVA)		
⑪	リツキシマブ投与 (CIDP: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎)	海外・国内とも当該疾患に対する本治療の適応は無く、治験実施もなし。スペインでCIDPに対して当該治療を実施し、有効例を認めたとの報告あり (4例中2例が著明に改善)。高額な負担が予想されることから患者自身が断念。 ("Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins." <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> , 2015)	
⑫	腹腔内温熱化学療法 (腹膜偽粘液腫)	他医療機関で治験を実施中。相談を受けた医療機関では実施体制が整っておらず、実施医療機関への相談を勧めた。	当該施設での 実施体制の 整備が困難
⑬	腹腔内温熱化学療法 (大腸癌)		
⑭	脳神経再生治療の治験 (脳出血後)		
⑮	骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 (脊髄損傷)	米国で第II相試験が終了したものの。当該治療の実施にあたっては「再生医療等安全性確保法」に適合する医療機関または企業の工場において細胞の加工・保存を行う必要があり、さらに、幹細胞の海外への輸送等の問題もあり、医療機関として実施体制の整備が難しいと判断した。	
⑯	培養幹細胞 (Nurown) 移植術 (筋萎縮性側索硬化症)		

# 患者申出療養の評価基準

“Can Doctors Choose Between Saving Lives and Saving a Fortune?, New York Times, April 3, 2018

Brilinta is admittedly more effective than Plavix — by all of 2 percentage points. In a yearlong trial of 18,600 patients, 10 percent died from vascular causes, heart attack or stroke on Brilinta, while about 12 percent did on Plavix. Should the doctor prescribe the best possible medicine, assuming that the man has private health insurance that will pay the bulk of the costs? Or should she try to conserve health care costs by prescribing the cheaper medicine that is nearly as good? And consider this: If the cost to you was the same — you have maxed out your co-pay and will end up with the same out-of-pocket expenditure — would you agree to take the slightly inferior drug to benefit the system as a whole? You’ve just had a heart attack, for God’s sake. You pay thousands of dollars for health insurance. Is it fair to ask you to bear the slightly increased risk to enable some broader social good?

“We thought about this nearly every day when discharging patients from the cardiology unit,” Dhruv Khullar, a newly minted hospital attending, told me. “Some of us believed that a doctor’s job is to deliver the best possible care, period. Others argued that doctors should aim to find some balance between medical benefit, financial cost and social responsibility. It’s the kind of question that we aren’t really trained to solve. Are costs something that an individual doctor should do something about? What is a doctor supposed to do?”

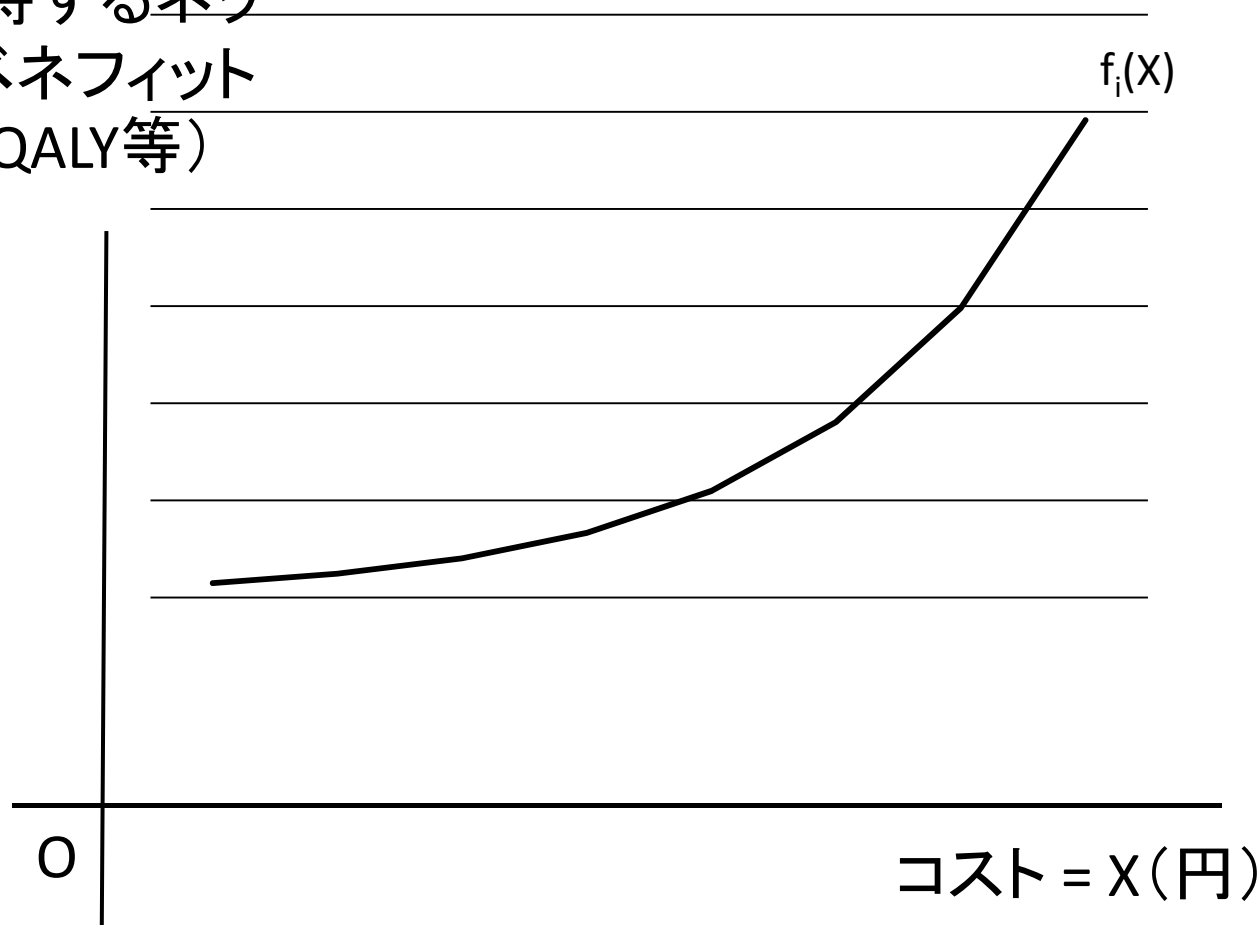
# 患者申出療養の評価基準

- 新規治療技術について申出者がコストを考慮して行う主観的評価を定式化してみよう。
- 新規治療技術のコストを $X$ とし、申出者( $i$ )がこの金額に見合うと考えるネットベネフィット(QALY等で測定する)を算出する関数を考える。
- コストが高ければ高いほどする申出者がこの治療に求め期待するネットベネフィットは指数的に増加すると考えると

$$f_i(X) = \alpha * \exp[X] + \beta$$

# 患者申出療養の評価基準

期待するネット  
トベネフィット  
(QALY等)

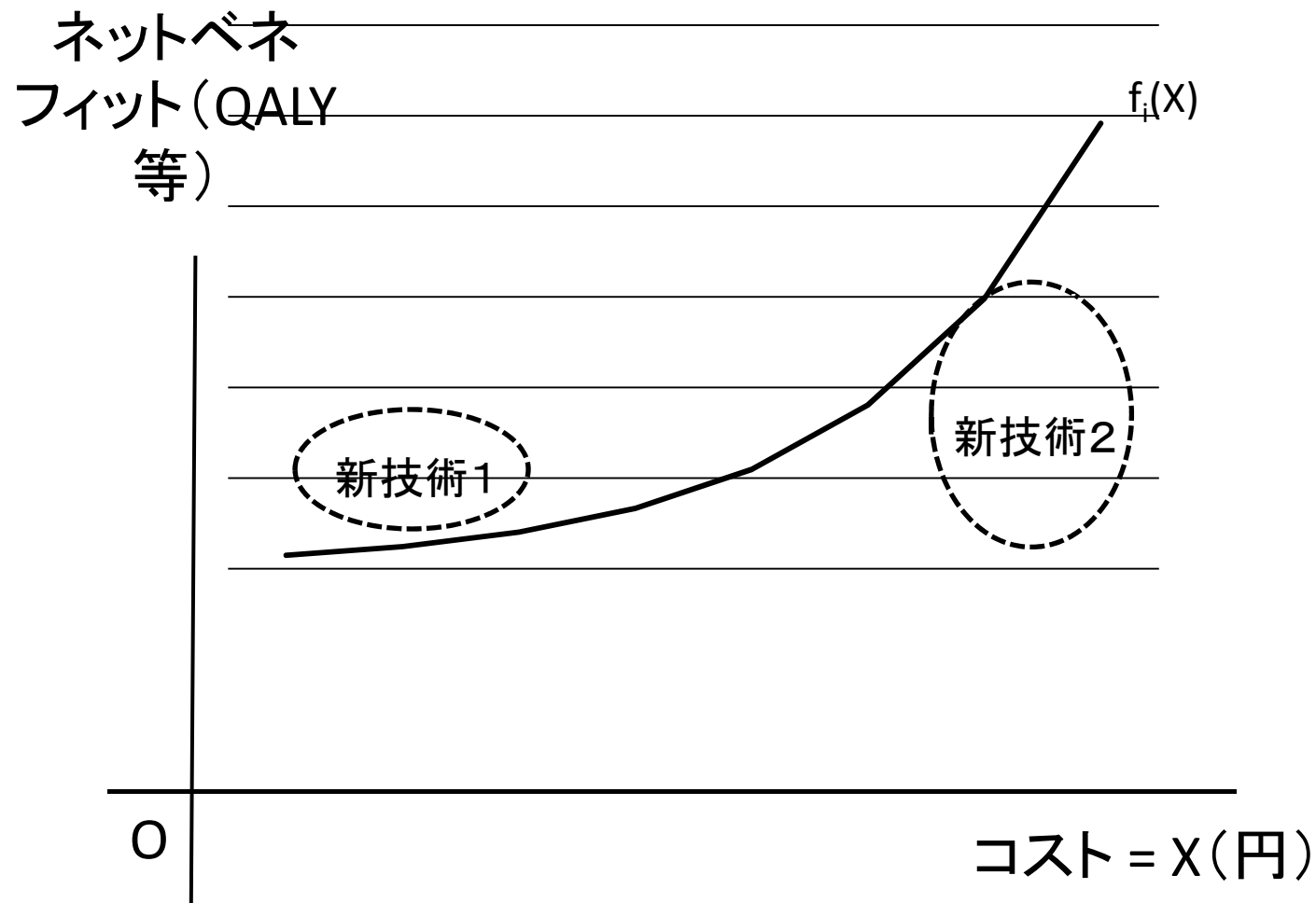


# 患者申出療養の評価基準

- $f_i(X)$ は特定の申出者(i)の主観的評価を示す。別の申出者であれば別の形となる。
- 特に注意すべきことに、富裕者の $f_i(X)$ はそうでない層と比べて右側にあるだろう。
- その上でこの特定の申出者にとり、新規医療技術がどの程度のネットベネフィットをもたらすかを検討する。



# 患者申出療養の評価基準



# 患者申出療養の評価基準

- この申出者にとり、新医療技術1はコストに見合うと考える以上のネットベネフィットをもたらす。他方新医療技術2のベネフィットは期待に満たない。
- そうであれば1を合格とし、2を不合格とするのが合理的。
- すなわち、新医療技術のもたらすネットベネフィット(Y)が、申出者が主観的評価において期待するベネフィット以上であるときに患者申出療養として認めるという基準が考えられる。

$$Y \geq f_i(X) = \alpha * \exp[X] + \beta$$

# 患者申出療養の評価基準

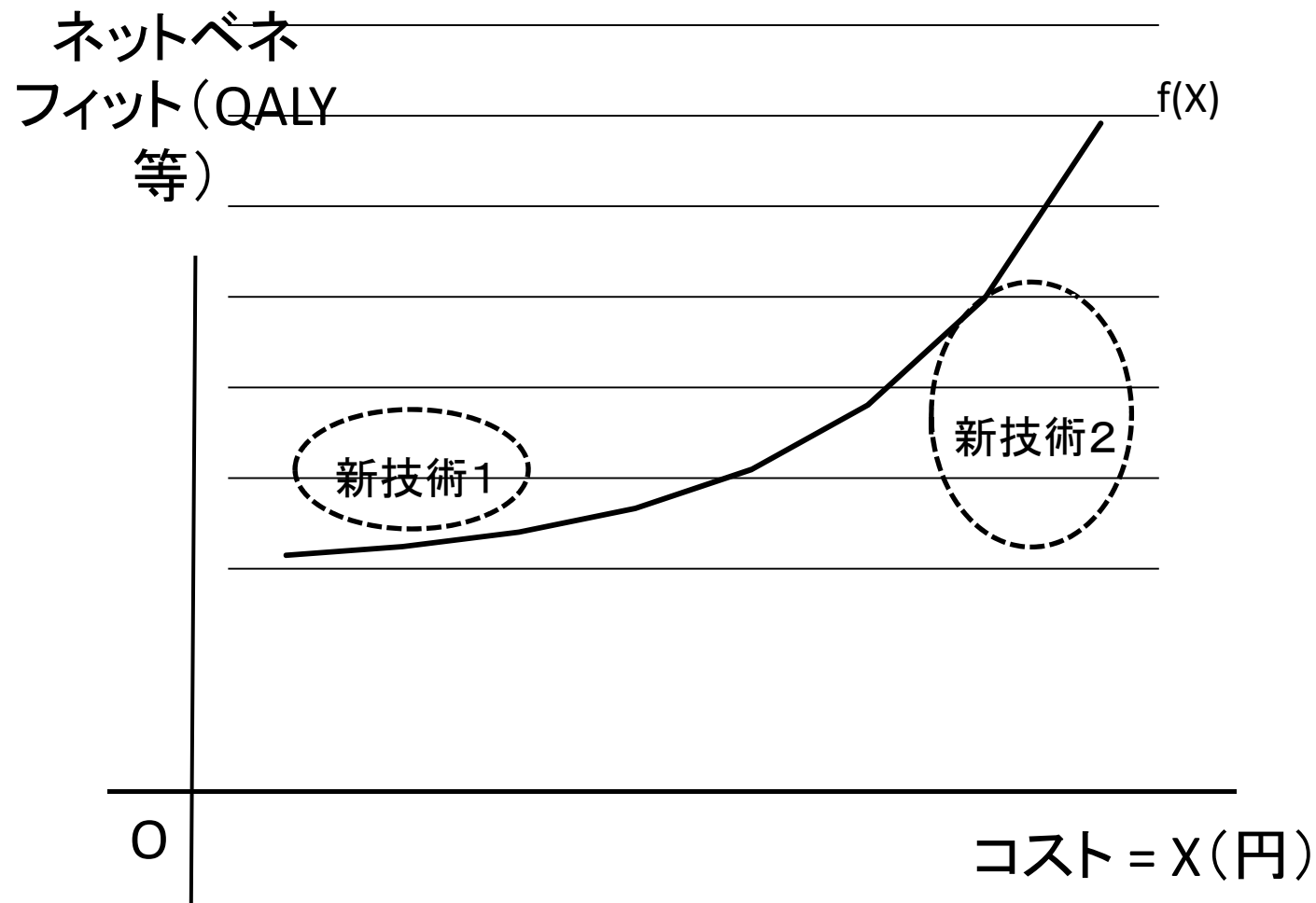
- しかし、すでに述べたように $f_i(X)$ は人によって異なり、富裕者の $f_i(X)$ はそうでない層に比べて右側にある。
- つまり申出者の主観的評価をそのまま受け入れたら、富裕者の申出が認められ、保険との併用が許されやすいことになるだろう。
- それでは社会的再分配(公平さ)と対立するかもしれない。また被保険者全体のための保険収載に向けて評価するという制度の趣旨にもそぐわない。

# 患者申出療養の評価基準

- 不公平感をもたらさないためには、評価基準においても公平性の要素があるべきではないか（社会的経済的評価）。
- 申出者の主観的評価をそのまま受け入れるのではなく「平均的な被保険者」がコストに照らし期待するネットベネフィットを推定し、これと申出者にもたらされるベネフィットを比較するべきである。
- つまり判定式は変わらないが“f(X)”を被保険者共通とし、社会としてベネフィット（健康）とコストとのトレードオフを評価する。

$$Y \geq f(X) = \alpha * \exp[X] + \beta$$

# 患者申出療養の評価基準



# 患者申出療養の評価基準

- この評価基準を実際に導入するためにはまず申出者にもたらされるネットベネフィット(QALY等)を推定する必要がある。
- とともに、平均的被保険者にとっての“ $f(X)$ ”のパラメータ( $\alpha$ 、 $\beta$ 等)をアンケート調査等により決定する必要がある。
- レギュラトリーサイエンス、特にHTAの深化が求められる。

# 患者申出療養の評価基準

- 社会的ベネフィットが社会的リスクを超えるという証明(それができればベスト)を厳格に求めることは不適切。その申出者にとりベネフィットが十分に大きいかどうかを評価すべき。
- 申出者個人の評価を用いると社会的不公正をもたらすおそれ。平均的被保険者がコストから期待するベネフィットを推定し、これと新医療技術から実際に得られるベネフィットを比較すべき。
- レギュラトリーサイエンスとHTAの一層の深化が果たれる。

# 患者申出療養の評価基準

ご清聴ありがとうございました。