

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 4 月 2 1 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12717

研究課題名（和文）ワクチンの新規ベネフィット・リスク分析法による政策評価に関する研究

研究課題名（英文）Research on policy assessment using a novel benefits-risks analysis for vaccine

研究代表者

塚本 桂（Tsukamoto, Katsura）

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40731691

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 800,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、単元単位の異なるワクチンのベネフィットすなわち当該疾患発症予防効果とリスクすなわち接種にともなう副反応を、国際的に活用されている障害調整生存年を用いて一元的な値として算出する手法を、ヒトパピローマウイルスワクチンを例として開発した。本計算手法は、いくつかの前提や仮定を必要とするものの、簡単な四則演算でワクチン接種のベネフィットとリスクを計算でき、ワクチン専門家以外にもその評価が分かりやすくなるものと考えられた。また、様々なワクチン政策のシナリオ評価が可能となる、ヒトパピローマウイルスに関連した子宮頸がんの有無に関わる9つの状態からなる数学モデルを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ワクチンのベネフィットとリスクのバランス評価は、専門家以外には難解です。ベネフィットである予防効果の発現までには時間が掛かる一方、リスクである接種にともなう副反応は、接種直後から自身が体験していきます。本研究により開発した手法は、この分かり難いバランス評価を同一の指標を用いて算出するため、簡単な四則演算で可能にせしめるものであり、ワクチン使用の判断やワクチン政策の議論により多くの国民が参加できるようになることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this research, we developed a novel calculation method to evaluate benefits (preventing effects the onset of the disease) and risks (adverse effects of vaccination) of human papilloma virus vaccine using the internationally available disability-adjusted life year as for mono-scaled disease burden. This method requires several premises and hypotheses, however, people can calculate the benefit-risk balance of the vaccine by elementary arithmetic. Thus, non-expert of vaccine can also easy to understand the benefit-risk balance of the vaccine. Moreover, we constructed mathematical model (Markov model) which consists of 9 different states relevant for human papilloma virus and cervical cancer. This model will be able to use for simulation of various scenarios to assess vaccine policies.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：ワクチン政策 政策評価 障害調整生命年 ヒトパピローマウイルス マルコフモデル DALY HPV

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1．研究開始当初の背景

(1) ワクチン接種のリスクが接種直後から痛みなどの副反応によって被接種者が直接体感される一方、予防効果であるベネフィットの実感は少なく、疫学的検証に時間を要する上、検証結果は他人事であるため、一般にリスクを過大評価する傾向にある一般市民にとって、ワクチンのベネフィット・リスク評価を適切に行う事は極めて難しい。H26 年以降、定期接種ながらも積極勧奨が中止されたヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンでは、接種率が大きく低下し、任意接種ワクチンの接種率よりも低くなっていることは、フェイクニュースを含め一部の過剰なリスク報道に反して適切な情報が被接種者などに受容されていない結果を反映していると考えられる。すなわち、ワクチン専門家が行うベネフィット・リスク評価の結果は分かり難く、専門家や行政などから発信される情報が被接種者などに的確に届いていない可能性がある。

(2) ワクチン専門家は、ワクチンのベネフィットとリスクをそれぞれ個別に分析し、レギュラトリーサイエンスの観点からそのバランスを評価している。しかし、ベネフィットのリスクは同一単位でなければ、これらと比較する際の重みも一様ではないため、ベネフィットとリスクを天秤に載せるわけにもいかない。

## 2．研究の目的

本研究では公開されている情報のみを用いて、HPV ワクチン接種のベネフィットとリスクを定量的に評価できる手法を研究開発し、情報の見える化を行い、専門家と一般市民の情報ミスマッチを解消すること、延いては社会が受容しやすい適切な情報を発信し、的確な予防医療、先制医療を介して公衆衛生向上の一助とすることを目的とした。また、数学モデルを利用して国内外の HPV ワクチン政策シナリオの評価を実施することを目的とした。

## 3．研究の方法

(1) ワクチンのベネフィットである疾患予防効果とリスクである副反応・副作用を一元的にスコアリングできれば、ベネフィット・リスク評価は簡易な算術的手法を用いることも可能となる。そこで、障害調整生命年 (DALY) 値 (10 万人あたりの割合) を利用することを考えた。DALY 値では最大 350 以上の疾患・障害を単一の値で重み付けをしている。

(2) HPV ワクチンのベネフィットは子宮頸がんの予防であり、リスクは接種にともなう様々な副反応であるとし、入手した DALY 値を各疾患、症状に割り当てた。このとき、DALY 値の疾患・障害は必ずしも HPV ワクチンに関連する各疾患、症状と一致していないため、複数のデータベース (国際医薬用語集、疾病及び関連保健問題の国際統計分類) と組み合わせ、マッピングを行った。

(3) HPV ワクチン接種者数、副反応発生状況などは厚生科学審議会報告から入手し、疫学データはがん統計情報及び政府統計から入手した。

(4) HPV ワクチンの有効性に関して複数のシナリオを立て、ベネフィットとリスクを単一単位の数値で計算した。

(5) 医療経済分析等に用いられるマルコフモデルを利用して、ワクチン接種にともなう副反応を含んだ 9 つの状態からなる数学モデルを確立し、その妥当性を検証した。

## 4．研究成果

(1) DALY 値を 21 の疾病及び関連保健問題の国際統計分類に割り当て、その妥当性を疫学データである各種疾患罹患患者数の男女比と比較したところ、概ね一致を認めた。

(2) HPV ワクチンの副反応疑い報告における症状別報告数を抽出したところ、2 価 HPV ワクチンでは計 641 種類、4 価 HPV ワクチンでは計 398 種類の症状が報告されていた。これらを国際医薬用語集を用いて統合し、(1) の 21 分類に一致させ、リスク合計値を算出した (表)。

(3) HPV ワクチンの有効性に関するシナリオを 3 つ設定し、ベネフィット値を算出した (表)。

表 DALY 値を用いた HPV ワクチンのベネフィット・リスクバランス

|                        | 2 価 HPV ワクチン |       | 4 価 HPV ワクチン |        |
|------------------------|--------------|-------|--------------|--------|
| 推定接種者数                 | 111,372      |       | 477,190      |        |
| リスク合計値                 | 129.3        |       | 49.6         |        |
| シナリオ                   | ベネフィット       | バランス  | ベネフィット       | バランス   |
| (i) 90% の子宮頸がんが予防できる   | 149.1        | +19.8 | 638.8        | +589.2 |
| (ii) 70% の子宮頸がんが予防できる  | 116.0        | -13.3 | 496.9        | +447.2 |
| (iii) 50% の子宮頸がんが予防できる | 82.8         | -46.5 | 354.9        | +305.2 |

(4) 以上の結果から、DALY を様々な疾患及び障害の単一な重みとして利用することで、一元的に HPV ワクチンのベネフィットとリスクのバランスを、簡便に評価する方法が考案できた。本方法を用いることで、日本人女性全年齢では 4 価 HPV ワクチンの接種により子宮頸がんの発症

を予防するベネフィットが、接種にともなう有害事象のリスクを上回ることが明らかとなった。  
(5) ワクチン接種にともなう副反応を含んだ9つの状態からなる数学モデルにおいて、各状態移行確率を公表情報から入手設定し、日本人女性5歳年齢階級別に2006年及び2015年の子宮頸がん罹患患者数及び死亡者数を算出し、疫学データと比較したところ、相関係数0.94以上と極めてよく一致した。また、豪州に当てはめたところ、相関係数が低下するものの0.88以上と良く相関していたため、国内外のHPVワクチン政策の比較に利用できると判断した。

<引用文献>

塚本桂、井上愛美、森浩仁、松丸直樹、HPVワクチンの一元的なベネフィット・リスク評価の確立、薬学雑誌、142巻12号、2022、1399-1407

井上愛美、松本朋子、松丸直樹、塚本桂、ヒトパピローマウイルスワクチンのベネフィット・リスク評価に用いる数理モデルの適合性検証、日本薬学会第141年会、28V09-pm08S

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Tsukamoto Katsura, Inoue Manami, Mori Hirohito, Matsumaru Naoki    | 4. 巻<br>142               |
| 2. 論文標題<br>Establishment of Mono-scaled Benefit/Risk Analysis of HPV Vaccine | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>YAKUGAKU ZASSHI  | 6. 最初と最後の頁<br>1399 ~ 1407 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1248/yakushi.22-00142                          | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>井上愛美、松本朋子、松丸直樹、塚本 桂                         |
| 2. 発表標題<br>ヒトパピローマウイルスワクチンのベネフィット・リスク評価に用いる数理モデルの適合性検証 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第141年会                                 |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>塚本桂、松丸直樹                        |
| 2. 発表標題<br>障害調整生命年を用いたベネフィット・リスク一元的評価方法の検討 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会                     |
| 4. 発表年<br>2022年                            |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

P-25 ヒトパピローマウイルスワクチンのベネフィット・リスク評価に用いる数理モデルの適合性検証  
<https://gpu-grs.wixsite.com/gpu-grs/results>  
P-30 障害調整生命年を用いたベネフィット・リスクー元的評価方法の検討  
<https://gpu-grs.wixsite.com/gpu-grs/results>  
日本薬学会141年会  
<https://gpu-grs.wixsite.com/gpu-grs/post/%E6%97%A5%E6%9C%AC%E8%96%AC%E5%AD%A6%E4%BC%9A141%E5%B9%B4%E4%BC%9A>  
学会発表（国内会議）P-25  
<https://gpu-grs.wixsite.com/gpu-grs/results>

6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------------------|--|---------------------------------------|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 松丸 直樹<br><br>(Matsumaru Naoki)<br><br>(30597844) | 岐阜薬科大学・薬学部・准教授<br><br><br><br>(23701) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |  |  |  |
|---------|---------|--|--|--|
| オーストラリア | グリフィス大学 |  |  |  |