

## Re: 妊婦用 RSV ウイルスワクチン:ファイザーの試験はランダム化が不公平では？

2026年1月8日

Hama Rokuro M.D. (一社) 医薬ビジランスセンター

Kiyoshi Doi. M.D. 榛名病院

### 編集長殿

ファイザー製 RSV ワクチンの試験における妊婦のインフォームドコンセントに関する懸念が提起されており[1]、また、類似した 2 種類の RSV ワクチンのうち 1 つには害、すなわち早産や新生児死亡の増加が関連しているのに対し、なぜ、もう 1 つはそうでなかったのかとの疑義が呈されています[2]。

私たちは、ファイザーの RSV ワクチン (アブリスボ) 試験に関するもう一つの懸念について述べます。

Abrysvo 試験[3-6]は、すべてプラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) です。これはワクチン群とプラセボ群間で、割り付けが公平であることを前提としています。

しかし、第 3 相試験[3-5]ではランダム割付けに不均衡があった可能性があります。

妊婦が先天異常を引き起こさない物質を摂取した場合は、先天性異常は増加も減少もしません。むしろ、両グループで同程度の割合で発生するはずですが。一方、胎児の発育を阻害する物質を摂取した場合には、先天異常が、ワクチン群でプラセボ群よりも増加するはずですが。

ところが、アブリスボの第 3 相試験では、重篤な先天異常は、プラセボ群に比べるとアブリスボ群で少なく、統計学的に有意でした。すなわち、中間報告[3]においては、ワクチン群が 4.3% (152/3568)、プラセボ群が 5.3% (189/3558) であり、オッズ比は 0.79 (95%信頼区間: 0.64, 0.99)、 $p=0.038$  でした[6]。

このような偏りは、プラセボ群の母親が先天異常を増加させる何らかの外的なリスク要因、例えば抗けいれん剤、ベンゾジアゼピン剤、抗うつ剤、アルコール、喫煙、依存性物質、放射線、あるいは特定の感染症 (例:風疹、ただし RSV 感染は除く) などに、高率に曝露されていた場合に起こり得ます。したがって、そのような曝露歴を、背景要因として含めるべきです。

プロトコル[3]によれば、母体の物質の使用歴と、産科的履歴が収集されています。しかし、公表された第 3 相試験[3-5]および第 2 相試験[7]の論文では、背景要因として、母体の年齢、ワクチン接種時の妊娠周数、そして人種が報告されているだけです。

また、第2相試験では、先天異常の割合はプラセボ群（11.5%=9/78）の割合に対して、アブリスボ群で有意とは言えないが高率（21.5%=17/79）でした：オッズ比は2.10（95%信頼区間:0.87,5.06、 $p=0.093$ ）。このような、第2相試験と第3相試験の結果の著しい違いは、第3相試験におけるランダム割り付けの適切性に関して、さらなる懸念を抱かせます。

新生児における先天異常の割合は、一般的には3~4%です。しかし、先天異常の割合として報告されている、第3相試験のプラセボ群5.7%[3]、第2相試験[7]のアブリスボ群21.5%、同プラセボ群11.5%は、いずれもこれをかなり上回っています。母親の薬物/物質使用歴、特に睡眠剤、抗不安剤、抗うつ剤、抗けいれん剤、依存性物質の使用など、先天異常を引き起こす可能性のある重要な背景因子として開示すべきです。

死亡率に目を向けると、出産時の妊娠週数は、新生児の生存率や合併症罹患率に大きく影響する要因の一つです[8]。

GSK製の類似したワクチンの臨床試験では、早産と新生児死亡のリスクが、いずれも増加していました[2]。一方、アブリスボの試験では早産が増加したのに、新生児死亡率は減少していました。アブリスボ群のRSウイルスによらない死亡の総数は、プラセボ群の約半数に過ぎず、中間報告では5対11、最終報告では8対13でした[4]。もしグループ間で母体の薬物/物質使用歴に不均衡が存在すれば、出生児において、先天異常だけでなく、死亡率にも影響を及ぼし、他のさまざまな有害事象の発生率にも大きな影響を与える可能性があります。

以上の理由から、アブリスボの第3相試験における薬物/物質の使用歴の開示が求められます。

参考文献（原文の後に示します）

原文は以下のとおりです。

## **Re: Maternal RSV vaccine: Concerns Regarding Imbalance in Randomization in Pfizer's RSV Vaccine Trial**

08 January 2026

**Rokuro Hama M.D.** Japan Institute of Pharmacovigilance (General incorporated association)

*Room 1- 3F, Naniwa-cho 13-38, Kita-ku, Osaka, Japan 530-0022*

**Kiyoshi Doi. M.D.** Haruna Hospital

Dear Editor

Concerns have been raised regarding informed consent for pregnant women in Pfizer's RSV vaccine trial [1] and questions have been asked as to why one of two similar RSV vaccines was associated

with adverse outcomes – namely increased preterm birth and neonatal death — while the other was not [2].

Here, we discuss another concern relating to Pfizer’s RSV vaccine (Abrysvo) trials that may be related to these issues.

The Abrysvo trials [3-6] were all placebo-controlled randomized-controlled trials (RCTs). This assumes fair allocation between vaccine and placebo groups.

However, in the phase 3 trial [3-5], there may have been an imbalance in randomization. Congenital abnormalities would neither increase nor decrease when a pregnant woman receives a substance that does not cause such abnormalities; rather, they should occur at similar rates in both groups. Conversely, if a substance inhibits fetal development, an increase in congenital abnormalities would occur more frequently in the vaccine group than in the placebo group.

However, significantly fewer serious congenital abnormalities were reported in the Abrysvo group than in the placebo group. In the interim report [3], the proportion was 4.3% (152/3568) in the vaccine group and 5.3% (189/3558) in the placebo group, with an odds ratio of 0.79 (95% CI: 0.64, 0.99),  $p=0.038$  [6].

Such bias could occur if mothers in the placebo group were more frequently exposed to external risk factors known to increase congenital anomalies, such as anticonvulsants, benzodiazepines, antidepressants, alcohol, smoking, other addictive substances, radiation, or certain infectious diseases (e.g., rubella, but not RSV infection). Therefore, histories of such exposures should be included as baseline characteristics. According to the protocol [3], maternal substance use and obstetric history were collected. However, published reports of both the phase 3 trial [3-5] and the phase 2 trial [7] included only maternal age, gestational age at vaccination, and race as baseline characteristics. In the phase 2 trial, the proportion of congenital anomalies was non-significantly higher (21.5%=17/79) in the Abrysvo groups than in the placebo group (11.5%=9/78), with an odds ratio of 2.10 (95% CI: 0.87, 5.06,  $p=0.093$ ). The marked discrepancy between the phase 2 and phase 3 results further raises concerns regarding the adequacy of randomization in the phase 3 trial.

Moreover, the reported congenital anomaly rates —5.7% in the phase 3 placebo group [3], 21.5% in the phase 2 for Abrysvo group, and 11.5% in the phase 2 placebo group [7]— are considerably higher than the generally reported prevalence of 3-4% among newborns. Maternal substance use history, particularly the use of hypnotics, antianxiety medications, antidepressants, anticonvulsants, and addictive substances, should be disclosed as essential baseline characteristics that can cause congenital anomalies.

Turning to mortality, gestational age at delivery is one of the major determinants of neonatal survival and morbidity [8]. In the GSK’s similar vaccine trial, both the risk of preterm births and neonatal deaths increased [2]. In contrast, in the Abrysvo trial, while preterm birth increased, the neonatal death decreased. The total number of non-RSV-related death was only about half in the

placebo group: 5 vs 11 in the interim report [3], and 8 vs 13 in the final report [4]. If imbalances in maternal substance use existed between groups, such differences could affect not only congenital anomalies but also mortality, and it could have a significant impact on the incidence of various other adverse events.

For these reasons, substance use histories should be disclosed for the Abrysvo trials.

## References

- 1) Boytchev H. Concerns over informed consent for pregnant women in Pfizer's RSV vaccine trial BMJ 2023 Nov 15;383:p2620 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p2620>, PMID: 37967888
- 2) Boytchev H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births BMJ 2023 10 May 2023;381:p1021 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1021>
- 3) Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. NEJM. 2023; 388: 1451-1464. PMID: 37018474. (with protocol and supplementary appendix)
- 4) Madhi SA, Kampmann B, Simoes EAF, et al. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Obstet Gynecol 2025; 145: 147-156. PMID: 39746206 (with supplementary appendix).
- 5) Simoes EAF, Pahud BA, Madhi SA, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. Obstet Gynecol 2025; 145: 157-167. PMID: 39746212 (with supplementary appendix).
- 6) MedCheck Editorial Team. Respiratory Syncytial Virus Vaccine (Abrysvo®) Harms, suspected false-negatives and allocation bias. MedCheck in English 2025: 11(32): 4-11. <https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2025/04/Eng-no-32.pdf>
- 7) Simoes EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. NEJM. 2022; 386: 1615-1626. PMID: 35476650.
- 8) Manuck TA, Rice MM, Bailit JL et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jul;215(1):103.e1-103.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.004. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26772790

**Competing interests:** No competing interests

**AI use:** None declared