

Re: 母親への RSV ワクチン: RS ウイルス 陰性例の増加はなぜ？

2026 年 1 月 25 日

編集長殿

Boychev H 氏[1]に対して、私たちは先に 2 つのコメント[2,3]をしましたーアブリスボの第3相 MATTISSE 試験[4-6]における不自然な偏りついてです。一つは、割り付けの不均衡[2]、もう一つは、主要評価項目データにおける遮蔽不全を示唆するもの[3]でした。今回は、アブリスボの効力評価に際して必要と考えられる「RSV 陰性」の受診下気道感染症 (MA-LRTI) の意味を考察します[7]。

ワクチンが RS ウイルスによる MA-LRTI を抑制する効力を有し、RT-PCR 検査が完全(すなわち偽陰性がない)なら、ワクチン群の RS ウイルス検査陽性 MA-LRTI 症例数はプラセボ群よりも少なくなるはずで。さらに、負のウイルス干渉の減少による原因微生物の置換がない限り[8]、両群間で RS ウイルス検査陰性 LRTI の症例数に差は生じないはずで。

生後 180 日以内の RT-PCR 法による RSV 検査陽性の MA-LRTI (RSV-MA-LRTI) の割合は、プラセボ群で 3.4% (117/3480)、アブリスボ群で 1.6% (57/3495) であり、リスク比 (RR) は 0.49、リスク差 (RD) は -1.7% でした。ワクチンの効力 (VE%) = $(1 - RR) \times 100 = 51.3\%$ (99.5% または 97.58% CI: 29.4, 66.8) と報告されています[4]。

一方、MATTISSE 試験[4]の補足付録表 S8 によると、出生後 180 日以内の全 MA-LRTI の割合はプラセボ群で 11.6% (402/3480)、Abrysvo 群で 11.2% (392/3495) であり、RR は 0.97 (95% CI: 0.85, 1.11)、RD は -0.3%、VE% は 2.5% (99.17% CI: -17.9, 19.4) であり、ほぼ同じでした。

これらのデータから、RT-PCR による RS ウイルス検査が陰性であった MA-LRTI の割合は、アブリスボ 群では 9.6% (335/3495)、プラセボ群では 8.2% (285/3480)、RR は 1.17 (95% CI: 1.01, 1.36、 $p = 0.0406$) と、アブリスボ群の方が有意に高く、リスク差 RD は 1.4% でした。

つまり、アブリスボ群の検査陰性の割合 (9.6%) は、プラセボ 群 (8.2%) よりも 1.4% 上回っていました (RSV 検査の超過陰性)。

この 1.4% の RSV 検査の超過陰性は、理論的には主に 2 つの原因から生じていると考えられます。1 つは検査の偽陰性で、もう 1 つは負のウイルス干渉が減退したことが関係しています[8]。

米国におけるパリビズマブ(註:抗RSウイルスのモノクローナル抗体の1つ)の添付文書によると(註:日本の添付文書も同様)、パリビズマブは、一部の抗原検出法など、免疫学的RSウイルス診断検査に干渉する可能性があります[9]。アブリスボがRSウイルスのRT-PCR検査に干渉するという報告はありませんが、RSウイルスのRT-PCR検査自体が、偽陰性を示しうる点については例外ではありません[10]。特に鼻腔ぬぐい液(スワブ)を検査に用いた場合では(アブリスボ試験[4]ではこの方法が用いられましたが)、偽陰性を示すことが報告されているからです[10]。

複数の呼吸器ウイルスが同時または連続的に呼吸器に感染し、ウイルス間の相互作用と感染を引き起こし、正の(相加的または相乗的)、または負の(拮抗的)な相互作用を引き起こす可能性があることはウイルス学的に確立しています[8]:すなわち、最初のウイルスによる感染が2番目のウイルスの感染と複製を増強したり(正の)または、減少させたりする(負の)干渉現象です。

我々は、「高度(severe)」MA-LRTIと「入院」MA-LRTIについても、RSV検査陰性例の計算を試みましたが、不可能でした。公表データ[4-6]や、他の公表資料にも全原因の「高度(severe)」MA-LRTIや、全原因の入院MA-LRTIが報告されていなかったためです。

これらのデータは開示され、だれもが利用できるようにしておく必要があります。

土肥清志 医師 榛名病院
浜 六郎 医師 (一社) 医薬ビジランスセンター

Re: Maternal RSV vaccine: What does increased RSV-negative LRTI mean?

Dear Editor

In response to Boytchev H [1], we have previously pointed out potential allocation bias [2] and unnatural imbalance in primary endpoint data suggesting masking failure [3] in the MATTISSE trial [4-6]. In this response, we would like to discuss the efficacy of Abrysvo by considering the meaning of "RSV-negative" medically attended lower respiratory tract infection (MA-LRTI) [7].

If a vaccine has efficacy of suppressing RSV-induced MA-LRTI of infants and if RT-PCR testing is complete, i.e. without false negative results, there should be fewer cases of RSV-test positive MA-LRTI in the vaccine group than in the placebo group. In addition, unless there is replacement of the causative microorganism due to reduced negative viral interference [8], there should be no difference in RSV test-negative LRTI between both groups.

The proportion of RSV test positive (by RT-PCR) MA-LRTI (RSV-MA-LRTI) within 180 days after birth was 3.4% (117/3480) in the placebo group and 1.6% (57/3495) in the Abrysvo group, with

a risk ratio (RR) of 0.49 and a risk difference (RD) of -1.7%. It was reported that vaccine efficacy (VE%) = $(1-RR) \times 100 = 51.3\%$ (99.5% or 97.58% CI: 29.4, 66.8) [4].

On the other hand, according to the Supplementary Appendix Table S8 of the MATTISSE trial [4], the proportion of all-cause MA-LRTI was 11.6% (402/3480) in the placebo group and 11.2% (392/3495) in the Abrysvo group within 180 days after birth, with RR of 0.97 (95% CI: 0.85, 1.11), RD of -0.3%, and VE% of 2.5% (99.17% CI: -17.9, 19.4), which were almost the same.

From these data, the proportion of MA-LRTI with negative RSV testing by RT-PCR can be calculated as 9.6% (335/3495) in the Abrysvo group compared with 8.2% (285/3480) in the placebo group, with RR of 1.17 (95% CI: 1.01, 1.36, $p=0.0406$) and RD of 1.4%, significantly higher in the Abrysvo group.

Proportion of negative testing in the Abrysvo group (9.6%) exceed that in the placebo group (8.2 %) by 1.4% (excess RSV test-negatives).

This 1.4% of excess RSV test-negatives may theoretically be derived from two main sources: one may be from false negative testing and the other from reduced negative viral interference [8].

Palivizumab may interfere with immunological-based RSV diagnostic tests such as some antigen detection-based assays according to the label of Palivizumab in the United States [9]. It is not reported that Abrysvo interferes with the RT-PCR testing for RS virus but it is not the exception that the RT-PCR testing for RSV itself showed false negative testing, especially when nasal swab is used [10] as applied in the Abrysvo trial [4].

It is virologically established that multiple respiratory viruses can concurrently or sequentially infect the respiratory tract and lead to virus–virus interactions and infection by a first virus could enhance or reduce infection and replication of a second virus, resulting in positive (additive or synergistic) or negative (antagonistic) interaction [8].

We tried to calculate "Severe" RSV negative and "hospitalised" RSV negative MA-LRTI but failed because all-cause severe MA-LRTI and all-cause hospitalised MA-LRTI were not reported in the published [4-6] or disclosed materials.

These data need to be disclosed and made publicly available.

Kiyoshi Doi M.D. Haruna Hospital

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

References

- 1) 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>
- 2) Hama R, Doi, K. Re: Maternal RSV vaccine: Concerns Regarding Imbalance in Randomization in Pfizer's RSV Vaccine Trial: Response to ref. 1) Boytchev H. <https://www.bmj.com/content/381/bmj.p1021/rr-1>
- 3) Hama R, Doi, K. Re: Maternal RSV vaccine: Concerns Regarding Primary Endpoint Assessment

in Pfizer's RSV Vaccine Trial: Response to ref. 1) Boytchev H.

<https://www.bmj.com/content/381/bmj.p1021/rr-2>

4) 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)

5) 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).

6) 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).

7) 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>

8) Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect Dis*. 2022 Feb; 28(2):273-281. doi: 10.3201/eid2802.211727. PMID: 35075991

9) Label of SYNAGIS[®] (palivizumab) injection,

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103770s51851bl.pdf

10) Ramirez J, Furmanek S, Chandler T et al. Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Due to Influenza or Respiratory Syncytial Virus: Evaluation of RT-PCR Sensitivity in Nasopharyngeal, Saliva, and Sputum Samples. *Pathogens*. 2025 Apr 22;14(5):400. doi: 10.3390/pathogens14050400. PMID: 40430721