

厚生労働大臣 上野 賢一郎 殿

## RS ウイルスワクチンアブリスボの定期接種開始の中止を求める要望書

一般社団法人 医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

代表理事 浜 六郎

〒530-0022 大阪市北区浪花町 13-38 千代田ビル北館・3階I室

TEL.06-6147-5639 FAX.06-6147-5649

[npojip@nifty.com](mailto:npojip@nifty.com) <http://www.medcheckjp.org>

### 意見のまとめ

#### 【1】効力と安全性が確認されるまでは、アブリスボの定期接種を開始しないこと。

乳児のRSウイルス感染防止を目的として妊婦に接種するワクチン「アブリスボ®」（以下、アブリスボ）の定期接種の開始が2026年4月から予定されている。

しかしながら、当センターで詳細に検討した結果、アブリスボの効力と安全性に関して、多岐にわたる問題点が見られた。国は、それらの問題点を解決するための情報を開示するとともに、その情報により第三者とともに、効力と安全性を再点検する必要がある。当センターは、再点検によって、効力と安全性が確認されるまでは、アブリスボの定期接種を開始しないことを求める。

**要望事項**は以下の5点である。

- (1) 先天異常と新生児死亡のアブリスボに有利な偏りの原因として強く疑われる妊婦の薬物（物質）使用歴を開示すること
- (2) 効力アウトカム（入院気道感染症、入院RSV感染症など）および有害事象アウトカムを、そのデータにより調整解析し、再評価すること
- (3) 効力アウトカムについては、RSV陽性例だけでなく、陰性例を含めた全（下）気道感染症とし、1年間の入院気道感染症のデータを重視すること
- (4) 相対リスク減少RRR（ワクチン効力VE）だけでなく、害との比較では、絶対リスク減少ARRを重視し、重篤有害事象のリスク差RD（絶対リスク増加）と比較し、利益が害を上回るかどうかを再検討すること
- (5) 再検討の結果、利益が害を上回ることが確認されるまで、定期接種を開始しないこと

#### 【2】効力と安全性に関する疑念、懸念は、以下の通りである。

- 1) **GSK社製は試験を中断し、開発中止した。他方ファイザー製の類似品が安全は疑問**：GSK社製の類似ワクチンは第3相試験の結果で早産と新生児死亡の増加のために中止になったが、ほとんど同じファイザー社製のアブリスボはなぜ安全なのか疑問。
- 2) **割付がアブリスボに有利な偏りの疑い**：乳児に生じた先天異常とRSV感染によらない死亡の合計がアブリスボ群に有意に少なかったデータは、薬物（物質）使用歴がアブリスボ群に有利に偏っていることを強く疑わせるが、薬物使用歴の情報は開示されておらず、また、アウトカム評価で（効力評価でも害の評価でも）、薬物使用歴による潜在的交絡が調整されていない。
- 3) **アウトカム評価が不自然**：「高度（severe）」なRSV陽性受診下気道感染（RSV-MA-LRTI）は、

優先的主エンドポイントとされているが、受診例や入院例に比較して、アブリスボ群に不自然に少なく、遮蔽不全が疑われる。したがって、優先的主エンドポイントとして不適切である。

**4) RSV 陰性下気道感染の増加で相殺されることが考慮されていない:** RSV-MA-LRTI は、RSV 陰性 MA-LRTI で相殺されることが全く考慮されていない。RSV 陽性例と陰性例を合わせた全 MA-LRTI で評価すると全くアブリスボの利益はない。なお、全入院下気道感染 LRTI (または全入院気道感染 RTI) が報告されていないが、開示が必要である。

**5) 利益と害とのバランス比較のためには絶対リスク減少で評価すべき:** アブリスボの利益はもっぱら (下) 気道感染の相対リスク減少 (Relative risk reduction: RRR) すなわち vaccine efficacy (VE) として表示されており、絶対リスク減少 (Absolute risk reduction: ARR) が一切考慮されていない。利益と害との比較のために、(下) 気道感染の ARR と、害の絶対リスク増加、すなわちリスク差 (Risk difference: RD) とで比較すべきである。

**6) 重要な害を見逃さないために、統計学の解釈を適切に:** 国は、アブリスボの安全性評価に、個別の重篤有害事象の相対リスク (リスク比) を用い、 $p$  値  $> 0.05$  は、本来「差があるとは主張し難い」と解釈すべきことを、「差がない」と解釈し、「安全」と評価しているが、この考え方は不適切である。

また、 $p$  値が  $0.1 \sim 0.2$  近くでも、リスク差が ARR の 2 倍にも及ぶ例を「差なし」「安全」としているのも誤りである。見逃しの過誤 (ベータ過誤) を考慮し、割付けの偏りによる交絡を調整し、効力 (利益) と害の規模の評価をし直すべきである。

## 7) 効力指標と害の指標の重症度を揃えた比較

1. 入院 RSV 気道感染 (効力指標) と重篤有害事象 (害の指標) を比較した

2. 児の利益を入院 RSV-RTI の減少とすると、その絶対リスク減少 ARR は約 0.5% であった

当センターの検討結果では、RSV 陽性例で評価した場合でも入院 RTI の 1 年間の ARR は 0.5% 前後であった。NNTB (Number needed to treat for an additional beneficial effect) は約 200 であった。

3. 妊婦に生じた統計学的に有意な「妊娠中毒」合併早産の害は、児への利益を上回る

一方、上記利益を示す ARR (0.5%) は、母体の妊娠高血圧症候群 (いわゆる「妊娠中毒」) 関連事象に伴う早産の有意なリスク差 0.49% で相殺され、医療介入適応早産のリスク差 0.65% は児への利益を上回っていた。NNTH はそれぞれ 205、154 であった。

また、全重篤有害事象 (入院相当以上) のリスク差は、母体では産後半年間までに 1.06% ( $p=0.2127$ )、NNTH は 95 であった。

4. 乳児の害も利益の 2 倍以上に

乳児の全重篤有害事象中、割付けの偏りの結果であることが疑われる「先天異常と RSV 感染によらない死亡」を除いたサブグループとして、その他の重篤有害事象を検討すると、乳児では生後 1 年または 2 年の間のリスク差が 1.20% ( $p=0.1249$ )、NNTH (Number needed to treat for an additional harmful effect) は 83 であった。

これらを  $p > 0.05$  を適用して「差があるといえない」「安全」とすると、重篤な害を見逃す確率が高いと考える。さらには、割付けの偏りによる交絡を調整すると、統計学的にも有意となる可能性が否定できない。

## 8) 定期接種化により得られる利益と害の推定：年間2500人に利益、1万人超に害：

あわて者の過誤（アルファ過誤）が0.05レベルでは有意差ありと言えない数字ではあるが、見逃しを避け、割付の偏りを考慮して、あえて定期接種で生じうる害の規模を推定する。

定期接種化で妊婦の8割が接種するなら、当面約50万人が接種し、ほぼ同数の新生児が出生するであろう。その結果、出生後1年間に約2500人が入院するほどのRSV感染を免れるが、産後6か月までに約5000人の母親が入院するほどの害を被り、うち半数以上が医療介入を要する早産、半数は妊娠中毒（妊娠高血圧症候群）のため早産の適応となる。また、出生後1年または2年の間に約6000人の乳児が入院するほどの害を被ることになると推定される。

### 【3】効力と安全性に関する疑念を解決するための要望事項（再掲）

- (1) 先天異常と新生児死亡のアブリスボに有利な偏りの原因として強く疑われる妊婦の薬物（物質）使用歴を開示すること
- (2) 効力アウトカム（入院気道感染症、入院RSV感染症など）および有害事象アウトカムを、そのデータにより調整解析し、再評価すること
- (3) 効力アウトカムについては、RSV陽性例だけでなく、陰性例を含めた全（下）気道感染症とし、1年間の入院気道感染症のデータを重視すること
- (4) 相対リスク減少RRR（ワクチン効力VE）だけでなく、害との比較では、絶対リスク減少ARRを重視し、重篤有害事象のリスク差RD（絶対リスク増加）と比較し、利益が害を上回るかどうかを再検討すること
- (5) 再検討の結果、利益が害を上回ることが確認されるまで、定期接種を開始しないこと

## 意見の理由の詳細

乳児がRSウイルス（以下RSV）に感染すると重症化して死亡する恐れもあるとして、その予防のために、妊婦に接種するRSVワクチン（アブリスボ®）[1,2]と、ハイリスクの新生児や乳幼児を対象としたモノクローナル抗体のパリビズマブ（シナジス®）[3,4]やニルセビマブ（バイフォータス®）[5,6]が日本では承認されている。

このうち、妊婦に接種するアブリスボが、2026年4月から公費により定期接種とすることが2025年11月に決まった[7]。薬のチェックでは、承認の根拠になったアブリスボの、第3相臨床試験[8-10]の結果を中心に分析し、118号[2]ですでに、害が利益を上回ることを指摘した。その後、定期接種化が決まったが、英国医師会雑誌（BMJ）の記事では、2社の製品はほとんど同じなのに、一方は害があり、なぜアブリスボはそうでないのか、アブリスボの早産について検証が必要だ[11]、あるいはインフォームド・コンセントがどのように行われたのか[12]など、議論が起こっている。

そのため、今回あらためて、広範囲に接種が実施された場合、その害がどの程度の規模になるのかを詳しく検討した[13-19]。

### 1) GSK社製は試験中断、開発中止したのに、ファイザー製の類似品が安全は疑問：

ファイザー製のRSVワクチンは、RSウイルスが感染する際に利用するFタンパク質（RSV-AおよびRSV-B各サブグループ由来のRSVpreF）を抗原とするアジュバントを含まないワクチンで

ある。一方、同じ目的でGSK社も同様に、RSウイルスサブタイプA、Bに共通する抗原(RSVpreF3)を用いたアジュバントを含まないワクチン候補を開発し、妊婦に接種する第3相試験まで実施した。しかし、早産がプラセボ群に対して38%増加し(相対リスク=1.38:95%信頼区間(95%CI):1.08, 1.75)、新生児の死亡率が増加したため(相対リスク=2.16:95%CI:0.62,7.55)、この段階で開発は中断された[20]。

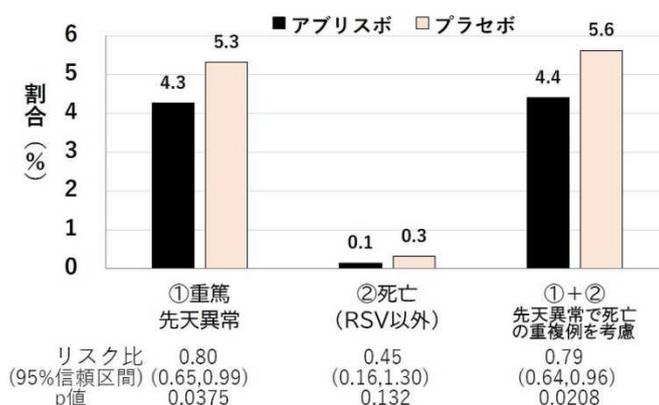
## 2) 割付がアブリスボに有利な偏りの疑い

アブリスボの試験[8-10]は、すべてプラセボ対照ランダム化比較試験(RCT)である。これはワクチン群とプラセボ群間で、割付が公平であることを前提としている。しかし、第3相試験[8-10]ではランダム割付けに不均衡があった可能性がある。

妊婦が先天異常を引き起こさない物質を摂取(使用)した場合は、先天性異常は増加も減少もしない。むしろ、両グループで同程度の割合で発生するはずである。一方、胎児の発育を阻害する物質を摂取(使用)した場合には、先天性異常が増加するはずである。

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、統計学的に有意であった。すなわち、主要報告[8]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、リスク比は0.80(95%CI:0.65,0.99)、 $p=0.0375$ であった[2,13,16](図1)。

図1: 先天異常と死亡の偏りは、割付の偏りを疑わせる



①と②の合計には、先天異常による死亡1例の重複例を考慮済である。

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外的なリスク要因、例えば抗けいれん剤や睡眠剤、抗不安剤、抗うつ剤、アルコール、違法薬物、放射線、喫煙、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れば起こり得る。

プロトコル[8]によれば、母体の薬物(物質)使用歴と、産科的履歴が収集されている。しかし、公表第3相試験論文[8-10]にも、申請資料概要や審査報告書[1]にも、背景要因として、母体の年齢やワクチン接種時の妊娠周数、人種が報告されているだけで、薬物(物質)使用歴が記載されていない。

また、第2相試験[1]では、先天異常の割合はプラセボ群(11.5%=9/78)に比較して、アブリスボ群で非有意ながら高率(21.5%=17/79)であった: リスク比1.86(95%CI:0.89, 3.93、 $p=0.093$ )。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化の

適切性に関して、さらなる疑念を抱かせる。

出生児における先天異常の割合は、一般的には3~4%である。しかし、臨床試験における先天異常の割合は、第3相試験のプラセボ群で5.7%[8]、第2相試験[1]のアブリスボ群で21.5%、同プラセボ群で11.5%と、いずれもこれをかなり上回っている。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、違法薬物などの使用歴は、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が必要である。

次に死亡率の偏りについて検討する。出産時の妊娠週数の少ないこと、すなわち早産は新生児の死亡率や、合併症罹患率の上昇に影響する重要な要因である[21]。GSK製類似ワクチンの臨床試験では、第(1)項で触れたように、早産と新生児死亡のリスクが、いずれも増加していた[20]。一方、アブリスボの試験では、早産が有意に近く増加していたにもかかわらず、RSVによらない死亡の総数は、アルファ過誤のレベル0.05では有意とは言えないものの、プラセボ群の約半数に過ぎず、主要報告[8]では5対11、最終報告[9]では8対13であった。

先天異常とRSV無関係の死亡との合計のリスク比は0.79 (95%CI : 0.64, 0.96)、 $p=0.0208$ と有意であった(先天異常による死亡例1例の重複例を考慮済み)。

もしも、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る。

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）の使用歴が公開され、偏りがあれば、主アウトカムならびに有害事象を、薬物使用歴で調整した再解析が必要である。

### 3) アウトカム評価が不自然にアブリスボに有利

高度 (severe) でRSV陽性の受診下気道感染症 (高度RSV-MA-LRTI、以下RSV高度例と略) は、RSV検査が陽性で、以下の徴候の少なくとも1つを伴うMA-RTI (受診気道感染) と定義されている[8] : 頻呼吸 (生後2か月未満 [生後60日未満] では呼吸数70回/分以上、生後2か月以上12か月未満では60回/分以上、生後12か月以上24か月未満では50回/分以上)、 $SpO_2 < 93\%$ 、その他、より重篤な徴候。

主要報告[8]の結果によると、高度例には、入院RSV-RTI (以下入院例と略) よりも軽症の症例も含まれていると考えられる。これは、生後180日間で両群を合計すると、高度例(S)に分類された症例は81例、入院例(H)は63例あったからである。

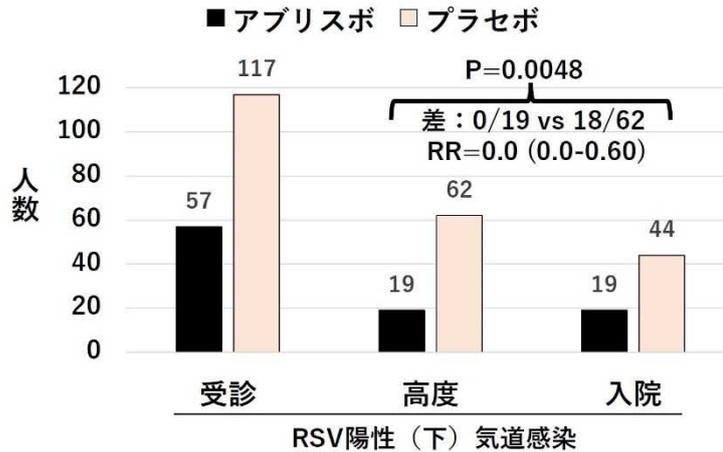
アブリスボの第3相RCT (MATTISSE試験[8-10])における割り付けが公平で、遮蔽 (目隠し) が完全であれば、「入院例(H)」/「高度例(S)」の比はアブリスボ群 ( $H_a/S_a$ ) とプラセボ群 ( $H_p/S_p$ ) で同程度となり、したがって、 $1-H/S$ 、すなわち $(S-H)/S$ も両群で同程度となるはずである。

生後90日までの時点では、「高度」症例と「入院」症例の数は両群でよく似ていた (アブリスボ群で「入院」症例数がわずかに多かったが、両群間の差は極めて小さかった)。

しかし、優先的な主要アウトカムとされている生後180日までに高度例に分類された児の中で「入院」に至らなかった症例数 (S-H) は、プラセボ群 ( $S_p-H_p$ ) では18件 (62-44) であったのに対し、アブリスボ群 ( $S_a-H_a$ ) は0件 (19-19) であった。

アブリスボ群の0/19の割合とプラセボ群の18/62の割合を比較すると、リスク比は0、95%信頼区間は0-0.60、フィッシャーの正確検定を用いて算出したp値 (両側検定) は0.0048となり、割合の差は統計学的に有意であった (図2)。

図2：高度例の極端な差は、遮蔽不全を疑わせる



受診例と入院例のプラセボ：アブリスボ≒10：5。高度例のみ10：3とアブリスボ群が少ない。差のリスク(S-H)/Hの比(RR)は0.0(95%CI:0.0, 0.60)、P=0.0048。このデータは、遮蔽不全の可能性を疑わせる。

以上、第3相 RCT においては、生後 180 日までに報告されたプラセボ群に対するアブリスボ群の高度例の割合が受診例や入院例に比較して少なすぎるのは、遮蔽が不完全で、対象者に用いられたものがアブリスボであったのかプラセボであったのか、評価者に分かっていた可能性、すなわち、遮蔽不全の可能性を強く疑わせ、高度例が公平に評価されなかった可能性が高く、アブリスボの効力が過大評価された可能性が高いと考える。

したがって、高度例（高度 RSV-MA-LRTI）は主要評価項目として信頼性が低く、これを優先的な主アウトカムとするのは不適切である。

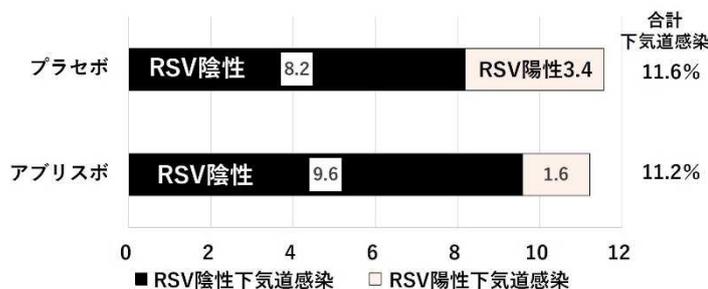
割りつけの不均衡を示唆する前項とともに、遮蔽不全を示唆するデータは、アブリスボの第3相試験の信頼性を著しく損なう。臨床試験報告書のオリジナルデータを用いた検証が必要である。

#### 4) RSV 陰性下気道感染の増加で相殺されることが考慮されていない

当センターが発行する医薬品情報誌「薬のチェック」118号（2025年5月）[2]で詳しく検討したように、出生児の接種後90日以内と半年以内のRSV検査陽性の高度例や受診例を用いるとワクチン効力（VE）があるように見えるが、全ての要因による受診乳児下気道感染症受診例は、どの時期でも何ら利点はなかった[2]（図3-A、B）。

図3：RSV 陽性・陰性・全受診下気道感染者割合の比較

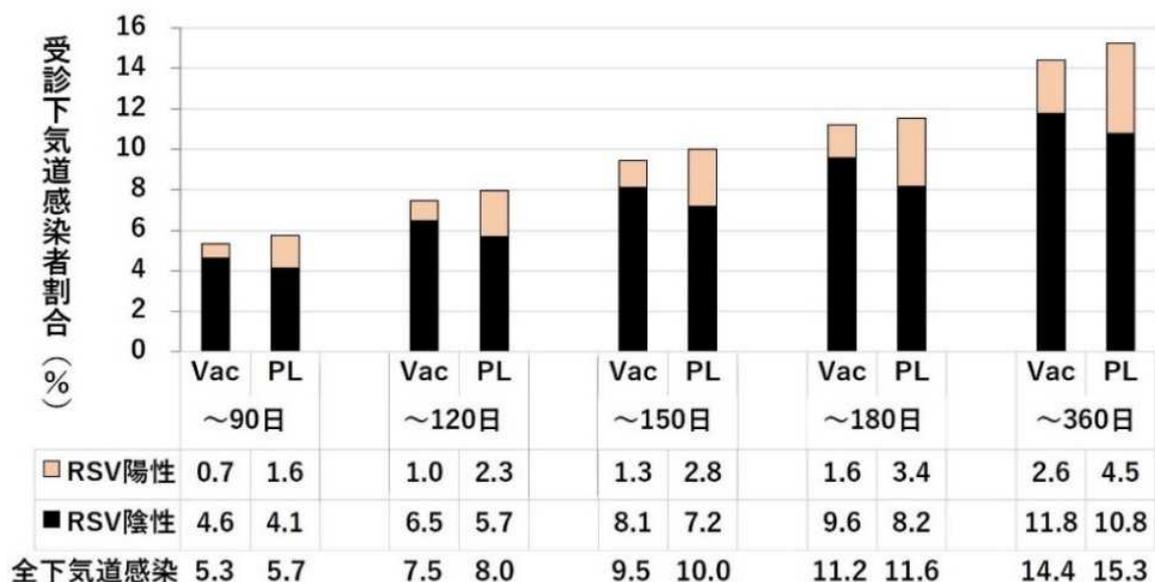
A: 180日までの比較



RSV 陽性が 3.4%から 1.6%に 1.8%減ったが、陰性例が 8.2%から 9.6%に 1.4%増えていて、合計は 1.6%から 11.2%と、実質的には全く減っていない。

図3：RSV 陽性・陰性・全受診下気道感染者割合の比較

B.累積割合の推移



Vac：ワクチン（アブリスボ）群（N=3495）、PL：プラセボ群（N=3480）

RSV 陰性下気道疾患は本来なら差がないはずだが、総じてアブリスボ群で RSV 陰性下気道疾患が多く、RSV 陽性者が減少した割合に相当する陰性者がワクチン群に増加している。RSV 感染者の偽陰性化とウイルス干渉が関連した現象を組み合わせた影響を示唆している。全ての受診下気道感染（図3の棒グラフの■と■の合計）から、検査陽性の受診下気道感染（図3の■）を除くと検査陰性の受診下気道感染の割合である（図3の■部分）。これを見ると検査陽性の下気道感染が減った分に概ね相当する割合で検査陰性の下気道感染が増えているため、合計の受診下気道感染はほとんど変わらなくなっている。なお、すべての「高度例」や「入院例」は報告されていないので、RSV 陰性の「高度例」「入院例」を計算ができない。

図3に、RSV 陽性・陰性・全受診下気道感染者割合の比較を示す。図3-Aには、生後180日までの結果のみを拡大して示した。RSV 陽性が3.4%から1.6%に1.8%減ったが、陰性例が8.2%から9.6%に1.4%増えていて、合計は1.6%から11.2%と、実質的には全く減っていない。

図3-Bには、生後360日までの各時期ごとの累積割合の推移を示す。どの時期においても、全受診下気道感染者の割合に差はないことが明らかである。

全ての要因による受診乳児下気道感染症受診例が、どの時期でも差がなかったことは、ファクトシート[7,22]でも認めていることである。

なお、薬のチェック118号[2]web資料には、人数で示した累積全下気道感染者数とRSV 陽性・陰性別内訳の推移を示してある：<https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2025/03/118f05.pdf>。

しかも、同誌[2]で述べたように、出生時から生後1か月間の重度または命にかかわる有害事象がワクチン群に多くなっていて、これだけでも、利益（RSV陽性の下気道感染の減少）を、害が上回っていた。妊婦に対しても、接種後1か月間の母体の重度または命にかかわる有害事象が有意に多くなり、特に重要な妊娠時の合併症である重度の妊娠高血圧腎症（タンパク尿を伴う妊娠高血圧で、別名子癩前症）や、重度の早産が有意に多くなっていった[2]。

## 5) 利益評価を害とのバランス比較のためには、利益は絶対リスク減少で評価すべき

公費による定期接種化を決めた根拠は、国が作成したファクトシートに記載されている[7,22]。ファクトシートでは、第3相試験[8-10]の結果から、生後90日以内または180日以内のRSVによる「高度」の下気道感染をそれぞれ82%と69%予防し、有害事象は早産や妊娠高血圧症候群が多くなる傾向がみられたものの、ワクチン群とプラセボ群とで有意の差はなく安全であると述べている。日本小児科学会も同様の根拠で、ワクチン接種を推奨している[23]。

ファクトシートではワクチンの効力が82%や69%など、いかにもよく効くとの印象を与える数字を示している。しかしこれらは、2点目で指摘した遮蔽が外れている可能性のある「RSV 高度」を用いた解析結果である。RSV入院例を用いた場合の効力は56.8%、1年後のRSV入院例を用いた場合には33.3%である。

さらに重要な点は、効力を表す%は病気の相対的な減少率（RRR 相対リスク減少：註1a）である。害との比較のためには、病気が実際に何%減り（ARR 絶対リスク減少：註1b）、害がどれだけ増えたのか（絶対リスク増加または、RD リスク差：註1c）が重要である。

絶対リスク減少（ARR%）は、RSV 高度例でも90日で0.78%、180日で1.24%、RSV入院気道感染例では180日で0.72%、360日で0.55%に過ぎない（p11、第（7）項の図4：p=0.0473）。最終報告[10]によれば、RSV入院気道感染例の180日で0.73%、360日で0.46%に過ぎない（同図4）。しかも、p値は0.1257で有意とは言えなかった。接種した何人に1人が利益を受けるか（NNTB:註1d）を計算すると、182人または218人に1人となる。

註1：(a)ワクチンの効力は通常、相対的な減少率（RRR 相対リスク減少：relative risk reduction）で表す。イベント（病気）数をE、分母の数をN、リスクをR、プラセボ群をp、ワクチン群をvで表すと、プラセボ群のリスク  $R_p = E_p / N_p$  と、ワクチン群のリスク  $R_v = E_v / N_v$  から、相対リスク（またはリスク比RR） $= R_v / R_p$  である。相対リスク減少  $= (R_p - R_v) / R_p = 1 - R_v / R_p = (1 - RR) \times 100(\%)$  でワクチンの効力(VE:vaccine efficacy)を表している。(b)これを表す指標が絶対リスク減少（ARR: absolute risk reduction）である。ARR  $= R_p - R_v$  である。

(c)これを表す指標が絶対リスク増加、またはリスク差(risk reduction:RD)である。RD  $= R_v - R_p = -ARR$

(d)Number needed to treat for an additional beneficial effect (NNTB)  $= 1/ARR$

## 6) 重要な害を見逃さないために、統計学の解釈を適切に

ファクトシート[7,22]では、乳児の安全性の項で、「Small for gestational age (SGA) はワクチン群: 6.9%・プラセボ群: 6.4%、低出生体重 (2,500g 以下) はワクチン群: 5.1%・プラセボ群: 4.3%、先天異常はワクチン群: 5.6%・プラセボ群: 6.7%、発育遅延はワクチン群: 0.7%・プラセボ群: 0.5%、と両群間で差は認めなかった。」と、個別の有害事象の発症割合を両群間で比較して「差は認めなかった」として安全としている。

また、母体の早産については、「MATISSE 試験において、早産発生率が、統計学的に有意ではないものの、ワクチン群: 5.7%、プラセボ: 4.7% (RR: 1.20, [95% CI: 0.98, 1.46]) と数値的不均衡を認め……。一方、日本人部分集団においては、ワクチン群で発生率が低かった (ワクチン: 3.0%、プラセボ群: 5.6%、RR: 0.54, [95% CI: 0.22, 1.33])。……欧州医薬品庁(EMA) は、……高中所得国グループの妊婦において、早産がわずかに増加したものの、この差は統計的な有意差を認めず、早産の絶対数の増加はわずかであり、その結果として新生児の有害な転帰の増加にはつながらなかったとしている。」としている。

表1：アブリスボ第3相臨床試験（MATISSE）における早産発生率  
（ファクトシートの表4より）

対象集団	早産発生率		リスク比 (RR)	95%信頼区間 (95%CI)
	ワクチン群 [%]	プラセボ群 [%]		
全体集団	5.7	4.7	■ 1.20	0.98-1.46
接種時期別				
在胎 24～28 週未満	6.8	6.6	1.03	0.73-1.46
在胎 28～32 週未満	6.8	4.8	1.43	1.02-2.02
在胎 32 週以上	4.3	3.7	1.16	0.83-1.63
所得別				
高所得国	5.0	5.0	▼ 1.00	0.79-1.28 ▲
非高所得国	7.0	4.0	1.73	1.22-2.47
上位中所得国	7.5	4.2	1.80	1.25-2.60
下位中所得国	2.6	5.1	0.51	0.05-5.43
低所得国	3.1	2.1	1.48	0.25-8.69

ファクトシート[7,22]の表4より引用。■、▲、▼などは当センターが追加した。

しかしながら、上記表1（ファクトシートの表4 [7,22]）に見られるように、サブグループの早産のリスク比の95%CIの上限は、高所得国で1.28（▲）、日本では1.33（上記記述）である。これらは全体集団のリスク比の点推定値1.20（■）よりも大きい。すなわち、高所得国でも日本でも、全体の点推定値の1.20をとりうることを示している。また、これら高所得国や日本のリスク比の95%CI上限値は、非高所得国のリスク比の95%CIの下限值1.22（▼）よりも大きい。さらに、低所得の国ほど早産の危険度が高くなるという傾向も、上記表4のデータ（高所得国から順に、1.00、1.80、0.51、1.48）から読み取ることが困難である。

したがって、部分集団としての高所得国や日本の点推定値が1.00（高所得国）あるいは0.54（日本）で全体集団のように1を超えていないからといって、全体集団や非高所得国のリスク比と全く異質で、「日本をはじめ高所得国では安全」とし、また、全体集団でのp値0.070で有意に近い数値的不均衡を無視して「安全」としてしまうのは、極めて危険である。したがって、全体集団としてのリスク比1.20（p=0.070）で見る必要がある。しかも、リスク差は1.0%であり、生後360日後のRSV入院気道感染例のARR約0.5%のほぼ2倍である。

また、この重要な課題を考えるためには、利益と害をどのように比較するかが重要である。相対的な利益で比較すると、たとえば、1000人にプラセボ群15人（1.5%）がワクチン群で5人（0.5%）に減ると3分の1になる。つまり有意に67%減ったこととなるが、これは絶対リスク減少としては、わずか1%減ったにすぎない。

一方、たとえば害の方がプラセボ群は1000人中170人（17%）が、200人（20%）に増えたとする。通常用いるp値5%（0.05）では有意ではないが（p=0.08）、絶対リスク増加（リスク差）は3.0%ある。しかし、害は有意の差があるとは言えないため、これが「差なし」と認識されると、

安全とされてしまう。これでは、害が見逃されることになる、と私たちは考える。

統計学的に、本当は差がないのに差があると言ってしまう間違い（アルファ過誤、または、あわて者の過誤ともいう）で、確率 0.05 を有意性の検定の水準に用いるのが一般的である。しかし、統計学的には、本当は差あるのに「差がない」と言ってしまう間違いのベータ過誤（ぼんやり者の過誤、または見逃しの過誤）も重要である。

効力の評価には、効かないものを効くと言ってしまうアルファ過誤を重視しなければいけないが、害の評価でアルファ過誤を厳密にしすぎると、本当は害があるのに見逃してしまい、被害が拡大してしまうことにつながるから、ベータ過誤も考慮する必要がある。

さらに、このアブリスボの第 3 相試験に関していえば、先天異常と新生児死亡の結果から、割付の重大な偏りが強く疑われるため、それを考慮すると、p 値 0.070 でリスク差 1.0% の数値的不均衡は、統計学的に意味があると考え、この害は見逃すべきではない。

## 7) 効力指標と害の指標の重症度を揃えた比較

### 1. 入院 RSV 気道感染（効力指標）と重篤有害事象（害の指標）を比較

当センターの主要な関心事は、アブリスボの利益と害を総合的に分析することである。第（4）項で述べたように、そもそも RSV 陽性受診下気道感染（RSV-MA-LRTI）は、RSV 陰性の受診下気道感染（MA-LRTI）で相殺されるので、これだけでもアブリスボに利益はないといえるが、ここでは、承認の根拠とされた RSV 陽性例の減少を利益と考えた場合に、利益が害を上回るかどうかを検討する。

そのためには、ワクチンの効力指標（RSV 感染）の重症度と、有害事象の重症度とを同程度にして比較する必要がある。ワクチンの効力指標として、第（3）項目で指摘したように、「高度（severe）例」は、データ操作の可能性があり不適切であるので、「入院例（入院以上の重篤例）」を用いる。

そして、重篤な有害事象（serious adverse events: SAEs）の「重篤な」とは、入院を要した例、入院が長引いた例、障害が残った例、死亡例などを指している[24]。したがって、利益の指標としての「RSV 感染入院例」に対応した重篤度といえるので、それと比較すべき「害」の指標として「重篤有害事象」を用いる。

### 2. 児の利益を入院 RSV-RTI の減少とすると、その絶対リスク減少 ARR は約 0.5%であった

当センターの検討結果では、RSV 陽性例で評価した場合、第（5）項で示したように、入院 RTI の 1 年間の ARR は 0.5% 前後であった（ただし、最終報告では有意でない）。NNTB は約 200 であった。

図 4 に、生後 1 年までの RSV 陽性の入院-気道感染の割合の結果を、主要報告[8]と最終報告[9]について示す。リスク差は主要報告[8]では 0.55%(p=0.0473)、最終報告[9]では 0.46%(p=0.1257)であった（詳細は、第（5）項参照）。

図4：RSV陽性の入院-気道感染の割合（生後1年まで）

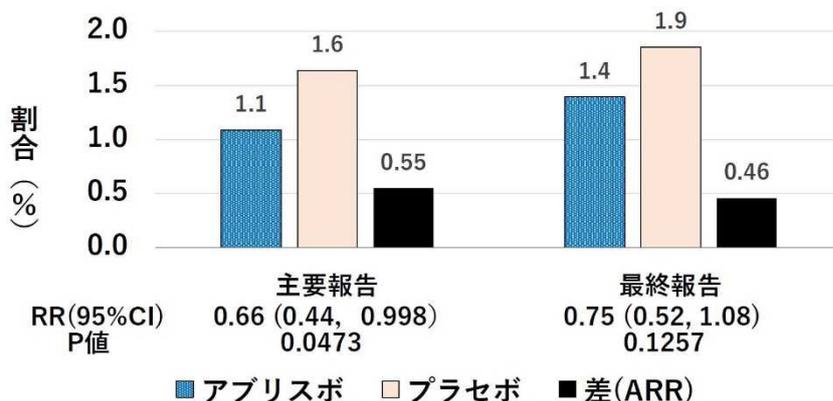


図5：合併症に伴う早産の割合（最終報告）

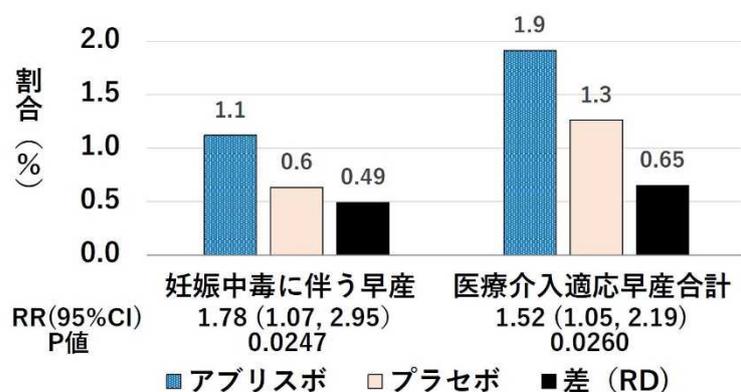


図5の医療介入適応早産のリスク差の方が、図4のRSV陽性の入院-気道感染の絶対リスク減少（ARR）よりも、大きい。しかも、最終報告で入院気道感染のARRは有意と言えないが、医療介入適応早産のリスク差は有意であった。妊娠中毒は、現在は「妊娠高血圧症候群」と呼ばれている。蛋白尿をともしない「妊娠高血圧症」、伴う「妊娠高血圧腎症」または「子癇前症」、けいれんを伴う場合の「子癇」を含む。

### 3. 妊娠高血圧症候群（いわゆる妊娠中毒）などで医療介入を要した早産は、児への利益を相殺

図5に、早産のうち、妊娠高血圧症候群（図には字数の関係で「妊娠中毒」と表記）のために医療介入となった早産、他の合併症を含め医療介入の適応となった早産合計の割合を示す。

これらのデータは、第3相試験の早産関係の最終報告書本文[9]に、妊娠・出産に関係した有害事象として報告されていたものである。次のデータは、最終報告本文中に示されている。

---

早産を経験した妊婦参加者の3分の1以上が早産以外の有害事象（RSVpreF 42.2%、プラセボ 33.1%）を報告していた。最も多かったのは子癇前症（RSVpreF 11.7%、プラセボ 5.8%）、前期破水（RSVpreF 6.8%、プラセボ 8.1%）、妊娠高血圧症候群（RSVpreF 3.9%、プラセボ 2.9%）であった。

---

文献[9]より引用。RSVpreFはアブリスボの略称。子癇前症(preeclampsia)は別名「妊娠高血圧腎症」

早産となった妊婦（アブリスボ群 206人とプラセボ群 172人）にそれぞれの%を掛け合わせると、妊娠高血圧腎症合併例は24人と10人、妊娠高血圧症候群合併例は8人と5人であり、合計32人と15人が妊娠高血圧症候群関連合併例であった。接種母体数（アブリスボ群 3682人とプラセボ

群 3675 人) に対する 32 人(0.9%)と 15 人(0.4%)で求めたリスク比は 2.14 (95%CI:1.15, 3.95)、 $p=0.0133$  であり、ワクチン群に 2 倍以上の危険度で起こり統計学的に有意であった、リスク差は 0.46%であった (このデータは図 5 からは割愛)。

一方、最終報告[9]の附表(Appendix 10: Adverse Events that are Potential Indications for Preterm Delivery Among Pregnant Participants With Preterm Delivery: 早産妊婦において早産の適応となりえた有害事象)のデータでは、医療介入による早産が適応とされた合併症としての妊娠高血圧症候群関連事象 (以前「妊娠中毒症」と言われていた状態) は、アブリスボ群、プラセボ群それぞれで、子癇が 2 人と 1 人、子癇前症 32 人と 18 人、妊娠高血圧症 9 人と 5 人、合計 41 人と 23 人であった。リスク比 1.79 (1.07,2.98)、 $p=0.0247$ 、リスク差は 0.49%であった (図 5 左)。

妊娠中毒 (妊娠高血圧症候群) 以外で、医療介入による早産の適応となった妊娠合併症の病態には、羊膜腔感染 (1 人と 2 人)、胎児発育不全 (7 人と 4 人)、妊娠糖尿病 (4 人と 3 人)、妊娠中出血 (2 人と 1 人)、常位胎盤早期剥離 (8 人と 7 人)、胎盤不全 (1 人と 0 人)、切迫子宮破裂 (0 人と 2 人) などがあり、合計 70 人と 46 人で、リスク比 1.53 (95%CI: 1.05, 2.22)、 $p=0.0260$ 、リスク差 0.65%であった (図 5 右)。

上記の合計 41 人と 13 人、あるいは 70 人と 46 人は、放置すると母児の予後に影響するために医療介入による早産の適応となった病態であることから重篤な有害事象に相当することは明らかである。

そして、上記「妊娠中毒症」による医療介入適応早産のリスク差 0.46~0.49%は、乳児の 1 年間の RSV 入院例の絶対減少% (0.46~0.55%) とほぼ同レベル、他も含めた医療介入適応早産のリスク差 0.65%はそれを超えている。これだけでも、利益が害を上回るとは言えなくなる。

母体に接種から産後 6 か月までに生じた重篤有害事象の人数は、米国の医薬品規制当局 FDA の資料[20]から、アブリスボ群 598 人 (3682 人中 16.2%)、プラセボ群 558 人 (3675 人中 15.2%) である。 $p$  値は 0.2127 であり、アルファ過誤の基準 0.05 からは有意とは言えない。しかし、リスク差は 1.06%である。これは乳児の 1 年間の RSV 入院例の絶対減少% (0.46~0.55%) のほぼ 2 倍に相当する。

これらの結果は、統計学的に言い過ぎの間違い (アルファ過誤) を考慮すると「差があるとは言えない」と解釈すべきデータではある。しかし、試験における割付の偏りの強い疑いを考慮すれば、ランダム割り付けが公平なら「差があるといえる」可能性が高いと本誌では考え、今回敢えて NNT for an additional harmful effect (NNTH) を算出した。

特筆すべきは、RSV 陽性の「入院例」と同等程度の頻度で起こると考えられた妊娠高血圧症候群のために医療介入適応となった早産例や、同等程度以上の頻度で起こると推定された妊娠合併症のために医療介入適応となった早産例については、そうした前提を置かずとも「統計学的に有意な」差があり、乳児への利益を相殺して余りあることである。

そして、前述したように見逃しの間違い (ベータ過誤) を考慮し、試験における割付の偏りの強い疑いを考慮すれば、母体への害は、乳児への利益の 2 倍に達する点も無視することができない。

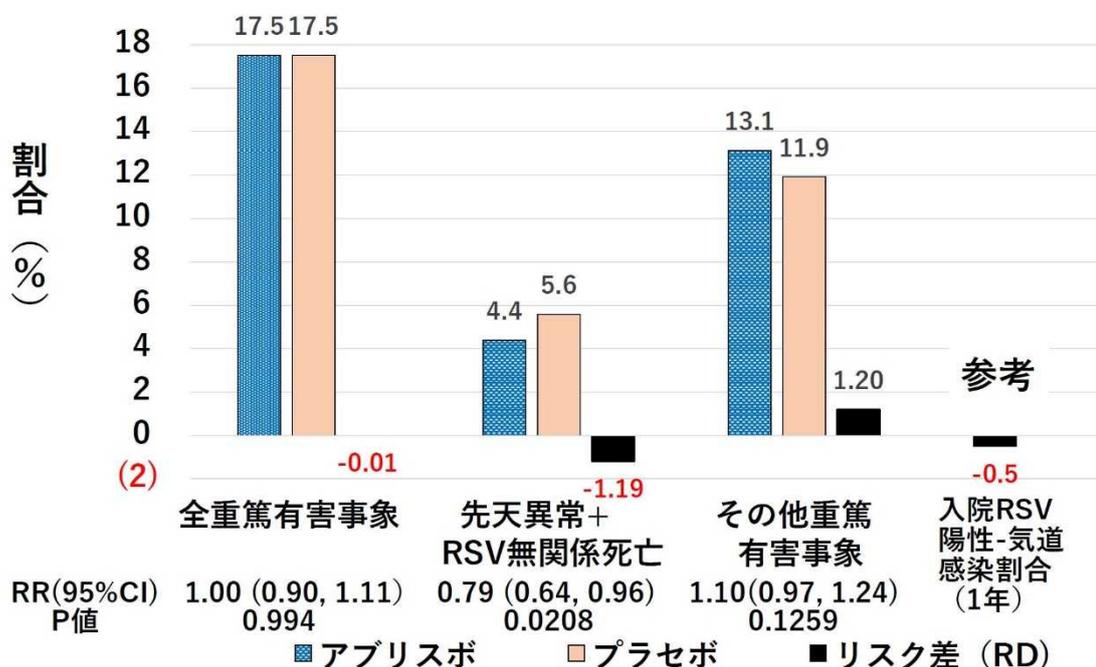
こうした点を考慮し、あえて仮に統計学的に有意であると考え、何人に 1 人が害を受けるか (NNTH) を計算すると、95 人の妊婦にアブリスボを接種すると、そのうちに 1 人の妊婦に重篤な害が起こることになる。

200人の妊婦がアブリスボを受けると、1人の乳児のRSV気道感染による入院を防止することができるけれども、その代わり母親の2人が入院相当以上の害を起し、うち1人は妊娠高血圧症候群（妊娠中毒）関連事象のために早産となった例、1人以上が他の妊娠合併症を含め、医療介入が必要になった早産例であったということである。

#### 4. 乳児の害も利益の2倍以上に

乳児に、出生後から試験終了まで（時期により1年間または2年間）に、少なくとも1件の重篤な（serious）有害事象(SAE)を起した実人数は、主要報告[8]でも最終報告[9,10]でも報告されていない。FDAの資料[20]によると、アブリスボ群625人（3568人中17.52%）、プラセボ群623人（3558人中17.51%）で全く差がなかった（図6）。

図6：乳児に生じた重篤有害事象の内訳別比較  
（生後1-2年まで：主要報告）



減るはずのない先天異常やRSV無関係の死亡の合計を除く害の幅（その他重篤有害事象のリスク差）1.20%は、図4の利益幅（入院気道感染絶対リスク減少）0.46~0.55%の2倍を超えている。

しかし、第(2)項で示したように、減るはずのない先天異常やRSV無関係の死亡の合計が、有意にアブリスボで少なかったことから、割付の偏りが疑われた[2,13,16]。

ランダム化比較試験でも、割付に偏りが生じる場合を想定して、偏りのある背景因子で結果を調整することは普通に行われている。しかしながら、アブリスボの試験では、偏りのある可能性が大きい薬物（物質）使用歴が開示されず、それによるアウトカムの調整は行われていない。

先天異常やRSV無関係の死亡の事後リスク比を、事前リスク比として、Prior Event Rate Ratio (PERR)調整法[25]を用いて、Kalossaの方法[26]を用いて95%信頼区間を推定すると、当然ながら先天異常やRSV無関係の死亡は1.0（95%CI：0.74, 1.35）となり有意差がなくなる。しかしながら、他の有害事象に適応することはできない。また、個々人の生データがない状態では、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比を調整することも不可能である。

そこで、全重篤有害事象から先天異常や RSV 無関係の死亡を除いた重篤有害事象のサブグループ解析を実施した。その結果、アブリスボ群 13.1%に対してプラセボ群 11.9%、 $p=0.1259$ であった。リスク差は 1.20%であった (図 6)。

このリスク差は、乳児の 1 年間の RSV 入院例の絶対減少% (0.46~0.55%) の 2 倍以上にあたる。母体への影響でも指摘したが、アルファ過誤では有意とは言えないが、割り付けがアブリスボ群に有利であった可能性が大きいこと [13,16] を考慮し、見逃しの過誤 (ベータ過誤) を避けるためには、決して無視できる差ではない。そこで、仮に有意であると考え、何人の乳児のうち 1 人が害を受けるか (NNTH) を計算すると、83 人の乳児のうち 1 人に重篤な害が起こることになる。

以上、この第 (7) 項で検討してきたデータを表 2 にまとめて示す。

表 2 : 母体へのアブリスボ接種による母児への重篤な出来事の総合的検討 (第 3 相試験のまとめ)

アウトカム項目[出典文献]	アブリスボ群(a)			プラセボ群(p)			リスク差(%) (-ARR:%)	NNTB (H)*a	リスク比(RR)		P値
	Na	Ea	a%	Np	Ep	p%			RR	95%CI	
①a RSV陽性入院下気道感染(生後1年)[8]	3,495	38	1.1	3,480	57	1.6	-0.55	182	0.66	(0.44,1.00)*b	0.0473
①b RSV陽性入院下気道感染(生後1年)[9]	3,585	50	1.4	3,563	66	1.9	-0.46	218	0.75	(0.52, 1.08)	0.1257
②a 母体:妊娠中毒*cによる医療介入適応早産[9]	3,659	41	1.1	3,646	23	0.6	0.49	204	1.78	(1.07, 2.95)	0.0247
②b 母体:医療介入適応早産合計[9]	3,659	70	1.9	3,646	46	1.3	0.65	154	1.52	(1.05, 2.19)	0.0260
②c 母体:全重篤有害事象(接種-産後6か月)[20]	3,682	598	16.2	3,675	558	15.2	1.06	-95	1.08	(0.96, 1.23)	0.2127
③児:全重篤有害事象(試験全期間,生後1-2年)[20]	3,568	625	17.5	3,558	623	17.5	0.01	-	1.00	(0.89, 1.13)	0.9938
④ 児の重篤先天異常 *d [8]	3,568	152	4.3	3,558	189	5.3	-1.05	-	0.80	(0.65, 0.99)	0.0375
⑤ 児のRSV無関係死亡 *e [8]	3,568	5	0.1	3,558	11	0.3	-0.17	-	0.45	(0.16, 1.30)	0.1317
⑥ 児の重篤先天異常④+RSV無関係死亡⑤ *f	3,568	157	4.4	3,558	199	5.6	-1.19	-	0.79	(0.64, 0.96)	0.0208
⑦ 児のその他重篤有害事象(⑥以外の③)*g	3,568	468	13.1	3,558	424	11.9	1.20	-83	1.10	(0.97, 1.24)	0.1259

N:分母人数、E: イベント数、a: アブリスボ群、p: プラセボ群、ARR:(Absolute Risk Reduction: 絶対リスク減少)は  $p-a(\%)$ 、リスク差は  $a-p(\%)$ 。NNTB=100/ARR=-100/リスク差(RD)=-100/(a-p)。RR:リスク比(有害事象も、下気道感染の表示RRに合わせて、RRで示した。95%CI: 95%信頼区間。**\*a**: NNTB= : 1人が利益を得るために要する接種人数(NNVBとも呼ばれる)。これがマイナスなら、1人が害を受けるのに要する接種者数。③~⑥については、**\*c**および**\*d**の理由により、NNTB(H)を表示していない。

**\*b**: 他の評価項目との多重性考慮したワクチン効力(%)の99.17%信頼区間区間は33.3(-17.6-62.9)と報告され、有意とは言えない。これを元に計算すると、リスク比=0.67(0.37,1.18)である。

**\*c**: 妊娠中毒は、現在「妊娠高血圧症候群」であり、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症(子癩前症)、子癩を含む。

**\*d**: 何らかの外因が加われば先天異常は増加することはあるが減少することはないはず。ところが有意にアブリスボ群で減少しているため、これはランダム割り付け時の偏りによる可能性が高い。

**\*e**: 同様に、早産が多くなれば新生児死亡が増加するのが一般的だが、この試験では逆に半分以下に減少しているため、これも有意に近くランダム割り付け時の偏りによる可能性が高い。しかし、先天異常や新生児死亡に影響する外因として、医薬品やアルコール、喫煙、違法薬物など物質接種歴を試験では記録しながら開示していない。そのため、有効な重篤な有害事象(⑦)としては、③全重篤有害事象から⑥(重篤先天異常④+RSV無関係死亡⑤)を除いたデータが適切である。

**\*f**: プラセボ群にいた心室低形成による死亡例は重篤先天異常と死亡が重複していたため、合計200人から1人除いた。

**\*g**: ②c、⑦の各項目は $p>0.05$ であるが、そのリスク差が、①のRSV陽性入院下気道感染のARR(0.46、0.55)を絶対数で上回るため、**\*c**および**\*d**の理由により、割付の偏りを補正したとすると、有意になる可能性があること、また、ベータ過誤(見逃しの過誤)を防止することも目的に、NNTB(H)を表示した。

200人の妊婦がアブリスボを受けると、1人の乳児のRSV感染入院を防止することができる。その代わりに乳児のRSV陰性感染が増え全受診下気道感染は減らなかった。さらに、2人以上の乳児に入院相当以上の害が1年ないし2年の間に起こることを心配する必要がある。見逃しは避けなければならない。

## 8) 定期接種化により得られる利益と害の推定：年間2500人に利益、1万人超に害

2024年（1月1日から12月31日）の出生数は68万人余りである[27]。今後も少子化は進むと考えられる。仮に定期接種化によって、妊婦の8割が接種を受けるとすると、当面約50万人の母親が接種を受け、ほぼ同数の新生児が出生することになる。

アルファ過誤0.05レベルでは有意差ありと言えない数字ではあるが、見逃しを避け、割付の偏りを考慮して、あえて定期接種で生じうる害の規模を推定した。

その結果、出生後1年間に約2500人が入院するほどのRSV感染を免れる。その一方で、産後6か月までに約5000人の母親が入院するほどの害を被り、うち半数はいわゆる「妊娠中毒（妊娠高血圧症候群）」を合併して早産の適応となり、何らかの合併症を伴う早産はそれ以上に生じると推定される。また、乳児のRSV陰性の感染が増え全受診感染者は減らず、出生後1年間もしくは2年間に約6000人の乳児が入院するほどの害を被ることになると推定できる。

### 【3】効力と安全性に関する疑念を解決するための要望事項（再掲）

上記理由により、以下の5項目を要望する。

- (1) 先天異常と新生児死亡のアブリスボに有利な偏りの原因として強く疑われる妊婦の薬物（物質）使用歴を開示すること
- (2) 効力アウトカム（入院気道感染症、入院RSV感染症など）および有害事象アウトカムのそのデータにより調整解析し再評価すること
- (3) 効力アウトカムについては、RSV陽性例だけでなく、陰性例を含めた全下気道感染症とし、1年間のデータを重視すること
- (4) 相対リスク減少率RRR（ワクチン効力VE）だけでなく、害との比較では、絶対リスク減少ARRを重視し、有害事象のリスク差RD（絶対リスク増加）と比較し、利益が害を上回るかどうかを再検討すること
- (5) その再検討の結果で、利益が害を上回ることが確認されるまで、定期接種を実施しないこと

おわりに

2025年11月19日の第72回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会においてアブリスボの定期接種化が決定されるに至ったが、その場において、アブリスボの早産の害について、ある委員が、GSK製を含めて「このワクチンのクラスとして早産を誘発することは多分事実なのではないかと思う」と、当センターの主張と同様の意見を述べている。しかし、その後は、当センターの要望書で指摘した詳細な点にまで議論がなされることなく、定期接種化が決定した。

妊婦へのアブリスボの接種は、接種した母児に甚大な被害を及ぼし、新たな大規模の薬害を生む可能性が大きいと推察する。国においては、割付け時の背景因子の偏りの可能性と、害の評価を見直され、見直しが完了し、見直しの結果でも利益が害を上回ると判断されるまでは、アブリスボの妊婦への接種は中止すること、また、それまでは定期接種を開始しないことを要望する。

## 参考文献

- 1) アブリスボ審査報告書、申請資料概要、添付文書
- 2) 薬のチェック編集委員会、組み換え RS ウイルスワクチン（アブリスボ®）RSV 偽陰性化疑い、割付も偏りか？薬のチェック 2025 : 25(118) : 28-33.  
同 Web 資料 : <https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2025/03/118f05.pdf>
- 3) シナジス審査報告書、申請資料概要、添付文書
- 4) 薬のチェック編集委員会、パリビズマブ（シナジス®）：高リスク児の重症 RSV 感染症に有効か、薬のチェック、2024 : 24(115) : 111-113.
- 5) ベイフォータス審査報告書、申請資料概要、添付文書
- 6) 薬のチェック編集委員会、ニルセビマブ（ベイフォータス®）：RS ウイルス感染の入院は減るが死亡が増える、薬のチェック、2024 : 24(115) : 108-110
- 7) 厚生労働省、第 72 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会：  
議事録 : [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_67906.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_67906.html) 資料 : [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_65000.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_65000.html)
- 8) 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)
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) 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>, PMID: 37164373
- 12) 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
- 13) Hama R and Doi, K. Re: Maternal RSV vaccine: Concerns Regarding Imbalance in Randomization in Pfizer's RSV Vaccine Trial: Response to Boytchev H.: <https://www.bmj.com/content/381/bmj.p1021/rr-1>
- 14) Hama R and Doi, K. Re: Maternal RSV vaccine: Concerns Regarding Primary Endpoint Assessment in Pfizer's RSV Vaccine Trial: Response to Boytchev H. <https://www.bmj.com/content/381/bmj.p1021/rr-2> and <https://www.bmj.com/content/381/bmj.p1021/rr-3>
- 15) Doi K and Hama R. Re: Maternal RSV vaccine: What does increased RSV-negative LRTI mean? Response to Boytchev H. <https://www.bmj.com/content/381/bmj.p1021/rr-4>
- 16) 薬のチェック番外編 No 4 : 妊婦への RSV ワクチンは危険 (1) 試験の割付不公平では <https://medcheckjp.org/quick/k4-series-maternal-rsv-vaccine-1/>
- 17) 薬のチェック番外編 No5 : 妊婦への RSV ワクチンは危険 (2) アウトカム評価も不公平では？ <https://medcheckjp.org/quick/k5-series-maternal-rsv-vaccine-2/>
- 18) 薬のチェック番外編 No6 : 妊婦への RSV ワクチンは危険 (3) RS ウイルス 陰性例の増加はなぜ？ <https://medcheckjp.org/quick/k6-series-maternal-rsv-vaccine-3/>
- 19) 薬のチェック番外編 No7 : 妊婦への RSV ワクチンは危険 (4) (予定) 国への要望書：アブリスボのデータ開示と定期接種の開始を差し止める要望書 <https://medcheckjp.org/quick/k7-series-maternal-rsv-vaccine-4/>
- 20) Fleming-Dutra KE. Evidence to Recommendations Framework Updates Pfizer Maternal RSVpreF Vaccine, ACIP General Meeting September 22, 2023 <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2023-09-22/06-Mat-Peds-Fleming-Dutra-508.pdf> ACIP:Advisory Committee on Immunization Practice.
- 21) 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
- 22) 国立健康危機管理研究機構、国立感染症研究所、RS ウイルス母子免疫ワクチンと抗体製剤、ファクトシート (2025 年 10 月 22 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001597068.pdf>
- 23) 日本小児科学会 予防接種・感染症委員会、妊婦への接種が推奨または考慮されるワクチン、2025/10/7 [https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=654](https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=654)
- 24) CH-E2 臨床上の安全性、E2A (ステップ 5) 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて (1995/3/20) <https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>
- 25) Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Replicated studies of two randomized trials of angiotensin- converting enzyme inhibitors: further empiric validation of the 'prior event rate ratio' to adjust for unmeasured confounding by indication. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(7):671-85.
- 26) Kalossa S. Calculate 95% CI for ratio of odds ratio [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: <https://stats.stackexchange.com/questions/471805/calculate-95-ci-for-ratio-of-odds-ratio>
- 27) 人口動態統計、<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450011&tstat=000001028897>