

令和5年(ワ)第24056号 国家賠償等請求事件

原告 (閲覧制限)

被告 国外2名

準備書面 (12)

令和6年8月14日

東京地方裁判所民事第17部合議1係 御中

原告ら訴訟代理人

弁護士 南 出 喜 久 治 代

(主任) 弁護士 木 原 功 仁 哉

第一 本準備書面の目的

本準備書面では、原告Aの顔面神経麻痺（ベル麻痺）の症状と、左眼のかすみ・まぶしさ（羞明）等の症状（視神経髄膜炎スペクトラム障害（NMOSD）又は多発性硬化症の疑ひ）が、いずれも本件ワクチン接種との因果関係があることについて述べる。

第二 顔面神経麻痺（ベル麻痺）

一 原告Aの症状

訴状で主張したとおり、原告Aの左顔面、左眼のまぶたが垂れ下がり、左の口元も垂れ下がり、顔面に力を入れないとよだれが垂れることがある。

甲15は、本件ワクチン接種前後の原告Aの顔面を撮影した写真であるが、接種前にかうした症状は一切なかった。

二 ベル麻痺の概要

ベル麻痺とは、何らかの原因で顔面神経（Ⅶ）が障害された病態の総称である。中

枢性か抹消性かが鑑別され、末梢性のうち頻度が高いのがベル麻痺である。

症状としては、突然、片側顔面の額のしわ寄せができない、口角が下がる、食べ物がこぼれる、鼻唇溝が消失するといった運動神経成分の麻痺が生ずる（甲 41・282 頁、262 頁）。

三 本件ワクチン接種との因果関係

1 序言

本件ワクチン接種後にベル麻痺が発症したことを示す文献は

- ①Albakri K, et al., Bell's Palsy and COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* 2023, 11(2), 236, Jan 20, 2023. (表題の和訳：ベル麻痺と COVID-19 ワクチン：系統的レビューとメタ分析) (甲 42 の 1、甲 42 の 2) (以下「Albakri 論文」といふ。)

URL : <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/2/236>

- ②特例承認時の報告書 (丙 3 の 3)

- ③Ozonoff A, et. al., Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet*. Feb 24, 2021. (以下「Ozonoff」論文といふ。) (表題の和訳：ベル麻痺と SARS-CoV-2 ワクチン) (甲 43 の 1、甲 43 の 2)

URL : [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00076-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00076-1/fulltext)

などがあり、それぞれの内容は以下のとおりである。

2 Albakri 論文について (文献①) (甲 42 の 1、甲 42 の 2)

(1) 検索方法

本論文では、武漢ウイルスワクチンには、痛み、疲労、発熱、ベル麻痺のやうな神経障害など、いくつかの副作用があるとの問題意識のもと、系統的レビューとして、COVID-19 ワクチン接種後のベル麻痺の発生に関するエビデンスを提示したものである。なほ、系統的レビュー (システマティック・レビュー) とは、綿密で厳密な調査方法によつて既存の研究を統合する総説論文と定義され、最上位のレベルのエビデンスと分類されてゐる。

検索方法は、PubMed、SCOPUS、EBSCO、Web of Science (WOS) を令和 4 年 10 月まで検索した。品質評価は Joanna Briggs Institute、National Institute of Health、Newcastle-Ottawa を用ゐて行つた。分析は SPSS を用ゐて行つた。

(2) 結果

35 件の記録が本研究の対象となつた。症例の結果、ほとんどの患者 (62.8%) が片側顔面神経麻痺を経験してゐた。また、COVID-19 ワクチン投与後のベル麻痺の発生率比を記述したコホート研究 (n=13)、症例対照研究 (n=3)、横断研究 (n=3)、自己対照症例シリーズ (n=2) が含まれた。さらに、このレビューには、COVID-19 ワクチン接種後にベル麻痺を発症した患者 (n=105) を記載した症例報告 (n=23) 及び症例シリーズ (n=8) が含まれた。症例の大半は男性であつた (57.1%)。患者の年齢は約 30~60 歳と幅があり、平均年齢は 49.7±23.2 歳であつた。最も多かつた合併症は高血圧 (24.8%)、次いで糖尿病 (16.2%)、心不全 (4.8%) であつた。投与されたワクチンでは、ファイザー社製が 49 例 (46.7%)、シノバック社製が 22 例 (21%)、アストラゼネカ社製が 16 例 (15.3%) であつた。ほとんどの症例は、ワクチンの初回接種後に症状を発症した (35.2%)。ワクチン接種後の症状発現までの平均期間は 11.6 日であつた。

(3) 検討

このやうに、令和 4 年 10 月までの検索結果だけでも、接種後のベル麻痺に関する症例報告が多数に及んでゐることから、本件ワクチンとの因果関係を否定し去ることはできないのである。

3 丙 3 の 3 について (文献②)

丙 3 の 3 は、本件ワクチンの特例承認の根拠となつた独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が作成した報告書であり、その 44 頁には、以下の記述がある。

7. R. 3. 3 顔面麻痺 (ベル麻痺) について

海外 C4591001 試験の第 II/III 相パートで顔面麻痺が本剤群 4 例に認められていることについて、申請者は以下のように説明している。

海外 C4591001 試験の第 II/III 相パートの本剤群 4 例で認められた顔面麻痺について、2 例が治験薬との関連ありと判断され、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復又は消失であつた。

国内 C4591005 試験において顔面麻痺は認められなかつた (データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日)。

また、海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告 (報告対象期間 2020 年 12 月 1 日~同年 12 月 31 日) において顔面麻痺は 21 例報告された (7. R. 3. 7 参照)。

顔面麻痺の発症率は、申請者が保有する米国の電子健康記録データベースでは、10 万人年当たり 77 人であり、本剤の臨床試験での発現割合は若干高いものの、予測の範囲内であつた。一方、複数の文献報告によれば発症率は 10 万人

年当たり 15～30 人であり (NEJM. 2004; 351: 1323-31, Vaccine. 2017; 35: 1972-83, J Neurol. 2020; 267: 1896-905 等)、本剤の臨床試験での発現例数は文献報告の発症率に基づき予想される例数よりも 4.3 倍高かった。現時点では本剤と顔面麻痺との因果関係は不明であり、引き続き検討を行うが、顔面麻痺については添付文書で注意喚起を行う。

つまり、本件ワクチンの臨床試験において「2 例が治験薬と関連ありと判断されたといふのは、「関連あり」との文言で誤魔化してはみるが、因果関係があることを自認するものといへるし、ベル麻痺の発症率が一般集団の発症率よりも 4.3 倍高いといふ結果が得られ、添付文書による注意喚起が必要と判断されたのは、本件ワクチン接種とベル麻痺との因果関係が肯定してあるのも同然であるといへる。

3 Ozonoff 論文について (文献③) (甲 43 の 1、甲 43 の 2)

(1) 内容

本論文は、本件ワクチンの第 3 相試験では、プラセボ群と比較して、ワクチン接種者群でベル麻痺の症例が不均衡であること (ワクチン接種者群の方がベル麻痺発症の確率が高いこと) が示されてあることについて、

最後に、SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験で報告された安全性データの統計学的大意および疫学的意味について考察する。ファイザー-ビオンテックとモデルナのワクチン試験から得られた公開データは、各試験のプラセボ群と比較して、ワクチン接種後のベル麻痺の発生率が不均衡であることを示唆している。両試験のデータを統合すると、約 4 万人のワクチン群参加者のうち、プラセボ群参加者のベル麻痺症例が 1 例であったのに対し、ベル麻痺症例は 7 例であった。この推定罹患率比はおおよそ 7 対 0 で、ワクチン接種がベル麻痺と関連している可能性を示唆している ($p=0.07$)。

メディアは、ファイザー・ビオンテックおよびモデルナワクチン試験参加者におけるベル麻痺の発生率は、一般集団で観察されるものと同程度であるとしている。ファイザー-ビオンテック試験に関する FDA のブリーフィングでは、「ワクチン群で報告されたベル麻痺の頻度は、一般集団で予想される背景率と一致している」と記載されているが、この記載はその後の Moderna 試験に関する FDA のブリーフィングでは削除されている。しかし、この報告は、一般メディアで根強く残っている、率と割合の微妙な区別による誤解に基づいている。一般集団におけるベル麻痺の推定発生率は、10 万人年当たり 15～30 例である。ワクチン群 40,000 人の追跡期間は中央値で 2 ヶ月であったため、2 つの試験でワクチンを接種した

安全集団の合計観察期間はおよそ 6700 人年であり、予想されるベル麻痺の発症率は 1~2 例で、プラセボ群で観察された 1 例と同じである。したがって、ワクチン群で観察されたベル麻痺の発生率は、一般集団で予想される発生率の 3~5 倍から 7 倍高い。この所見は、潜在的な安全性現象であり、一般市民に対する基本的な疫学的背景の報告が不正確であることを示唆している。

と述べてある。

(2) 検討

つまり、本件ワクチン接種後のベル麻痺発症率は、一般集団で予想される発症率と変はらないと報道されてきたが、実際には 3~5 倍や 7 倍に達するといふ結果なのであり、前記文献②の結果に副ふものといへる。

4 機序

前述の Albakri 論文の「4 議論」において、本件ワクチン接種によるベル麻痺発症の機序について、以下の可能性があるとする。

- ①ある説では、ワクチン抗原による宿主分子の模倣、あるいは自己反応性休眠 T 細胞のバイスタンダー活性化による自己免疫過程の関与が示唆されている。さらに、COVID-19 ワクチン投与後の免疫活性に関する研究では、BNT162b2 ワクチンの 2 回接種後に抗体価が有意に上昇することが示された。このような免疫系の大きな刺激がベル麻痺の発症に寄与している可能性もある。
- ②別の説によると、中枢神経系で休眠状態にあるさまざまなウイルスが再活性化することによって、麻痺が引き起こされる可能性がある。これらのウイルスには、水痘帯状疱疹ウイルス、ウツウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) などがある。I 型 IFN シグナル伝達が障害されると、性器神経節近傍の神経細胞で潜伏していた単純ヘルペス感染が再活性化し、顔面神経麻痺を引き起こす可能性があることが理解されている (3;4)。SARS-CoV-2 ワクチン接種後のように、I 型 IFN シグナル伝達に欠陥が生じると、CD8+T 細胞のヘルペス抑制能力も損なわれる。HSV-1 の再活性化はおそらく最も受け入れられている説であろう。ベル麻痺患者 14 人、ラムジー・ハント症候群患者 9 人、対照患者 14 人を対象とした研究では、患者における HSV-1 ゲノムの存在とベル麻痺の発症との関連を示すことができた。加えて、インフルエンザワクチンとベル麻痺の発症率増加との関連性が以前から指摘されていたことも特筆に値する。このメカニズムも、顔面神経の性器神経節に潜伏していた HSV-1 が再活性化し、その結果、神経に炎症が起こるためと考えられていた。いくつかの仮説に基づき、ワクチン

の要素と特定のヒトタンパク質の免疫交差反応性の相互作用が自己免疫疾患に帰結し、ベル麻痺を引き起こす可能性がある。自然免疫はワクチンの mRNA と脂質によって活性化され、インターフェロンの合成を誘導し、ミエリン鞘を損傷する可能性がある。この説は、C 型肝炎感染者におけるインターフェロン治療が、稀ではあるがベル麻痺の発生を確かに示したという事実によってさらに支持された。とはいえ、ベル麻痺は GBS（ギランバレー症候群）やその他の脱髄障害に続発する可能性もあり、これらの障害はまれではあるが COVID-19 ワクチン接種後に起こりうる副作用だからである。結局のところ、COVID-19 ワクチン接種後にベル麻痺が報告された症例のほとんどが、発症時期や症状の重症度に違いがあることから、このような現象の病態生理学は複数の要因によって同時に引き起こされる可能性があり、人によって異なる可能性があると言える。

5 小括

以上のとおり、本件ワクチン接種後のベル麻痺の発症率の高さや、機序について矛盾のない説明ができることからすると、原告Aについて本件ワクチン接種とベル麻痺発症との間には因果関係があるといへる。

第三 左眼のかすみ等について

一 序言

原告Aは、本件ワクチン接種後、左眼のかすみや視力低下のため、接種前にテレビを見ていた距離からでは文字が判読できなくなった。また、屋外では日光がまぶしく感じるようになった（羞明）。

令和3年10月2日に●●脳神経内科を受診した際も、「ひだり目違和感あり 視覚障害自覚的にあり 眼精疲労ある ひだり結膜 充血軽度あり」（甲 10・2 頁）との症状を訴へてをり、視神経の疾患（視神経炎等）が疑はれた。

この症状は現在でも継続してゐるのであるが、その原因として考へられるのは、本件ワクチン接種後の自己免疫性疾患として、視神経髄膜炎スペクトラム障害（NMOSD）又は多発性硬化症（MS）であり、接種との因果関係がある後遺症状といへる。

以下、詳述する。

二 視神経髄膜炎スペクトラム障害（NMOSD）の概要

1 症状

視神経髄膜炎（NMO）は、視神経炎と脊髄炎を特徴とする疾患である。かつては、

多発性硬化症（MS）の一病態と考へられてきたが、近年、アストロサイトに発現してゐるアクアポリン 4（AQP4）に対する自己抗体が陽性で、多発性硬化症とは異なる自己免疫性疾患であることが明らかになつてゐる（甲 44・326 頁）。

視神経炎は片側性が多いが、視交叉病変により両眼の視覚障害が同時に起こることもある。

視神経炎の症状としては、視力低下、視野欠損のほか、色の区別がつかない、まぶしい（羞明）、目の奥が痛い等の症状が出ることもある（甲 45）。

また、脊髄炎の症状として、麻痺、脱力、感覚障害、疼痛等の症状が現れる（甲 44・327 頁、甲 45）。

視神経髄膜炎スペクトラム障害（NMOSD）は、視神経炎と急性髄膜炎の両方が発症してゐる（狭義の）視神経髄膜炎（NMO）を拡張した概念であり、視神経炎と急性髄膜炎のいずれか一方のみの症例や、脳症候群を呈する症例も含む疾患概念である（甲 44・328 頁）。

2 病態

NMO は、何らかの原因により、AQP4 に対する自己抗体（抗 AQP4 抗体）が産生され、これにより、アストロサイトを中心として炎症が起こり、中枢神経系が障害される病状を呈する。

すなはち、中枢神経系（脳、脊髄、視神経からなり、全身に広がる神経ネットワークの司令塔として働く）は、神経細胞、血管及びグリア細胞（神経細胞 10～50 倍の数が存在し、神経と連携して働く）で構成されてゐる。アストロサイトは、グリア細胞の一つであり、血管に対して足突起を伸ばしてをり、この足突起に AQP4 が発現してゐる。AQP4 は、水の透過性を調整するタンパク質（水チャンネル）である。

しかし、何らかの原因で、AQP4 に対する自己抗体である抗 AQP4 抗体が産生されると、これが AQP4 と結合して補体や炎症細胞の活性化が起こり、アストロサイトが炎症で傷つくことで神経の働きに影響が生じる。さらに、オリゴデンドログリアやニューロンも傷害されることがある（甲 44・326 頁）。

3 抗 AQP4 抗体の陽性は必須でない

ところで、抗 AQP4 抗体が陽性になることは視神経髄膜炎スペクトラム障害の一徴候であるとはいへるが、陰性だからといって同障害の可能性が排除されるものではない（甲 44・328 頁）。その理由は、最近、抗 AQP4 抗体陰性の患者群の一部において、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（MOG）抗体が陽性の患者があることが明らかになり、その臨床的特徴が報告されるようになってきたためである。

三 多発性硬化症（MS）の概要

1 症状

多発性硬化症（MS）は、中枢神経（脳、脊髄及び視神経）の白質のいたるところに炎症性の脱髄性病変が発生し（空間的多発性）、多彩な神経症状が再発と寛解を繰り返す（時間的多発性）。原因は不明であるが、自己免疫的な機序が発症に関はるとされる。

症状としては、急激な視力低下、かすみ目及び中央暗点等をきたす。また、四肢の脱力（運動障害）が生じることもある。かうした症状が再発と寛解を繰り返すのが特徴である。

2 病態

原因の詳細は不明であるが、自己免疫性疾患と位置付けられてゐる。

まづ、①ウイルス感染により、ヘルパーT細胞が自己のオリゴデンドログリアを抗原（異物）であると誤つて認識し、末梢で活性化する（自己免疫性T細胞の発現）。次に、②何らかの機序により、自己免疫性T細胞は血管脳関門（BBB）を通過して中枢神経系に浸潤する（血液脳関門通過）。③血液脳関門を通過した自己免疫性T細胞は、ミクログリアから抗原提示を受け再活性化し、サイトカインを分泌する。④このサイトカインを受けたマクロファージや細胞障害性T細胞が活性化され、直接オリゴデンドログリアや髄鞘を攻撃するやうになる。また、B細胞はオリゴデンドログリアに対する自己抗体を産生し、この抗体がオリゴデンドログリアを攻撃するやうになる。⑤その結果、髄鞘やオリゴデンドログリアは傷害されて脱髄が起きる（甲44・325頁）。

脱髄が生じると、軸索がむき出しになるため、情報の伝達が遅れたり、伝達が途中で止まるといった症状が生じる（甲44・318頁）。これが視神経に生じれば視力低下や目のかすみ等の症状が、脊髄に生じれば脱力、しびれ等の症状が現れるのである。

四 原告Aの症状はNMOSD又はMSによるものであること

前述のとおり、原告Aの視力低下、目のかすみ、まぶしく感じる（羞明）等の症状は、NMOSD又はMSによるものとみられる。

かうした症状は、本件ワクチン接種後にはじめて発症したのであり、後記五のとおり、本件ワクチンとの因果関係があるものといへる。

五 本件ワクチン接種とNMOSD又はMS発症との因果関係

1 序言

本件ワクチン接種後に NMOSD 又は MS が発症した症例報告に関する系統的レビューは、後記 2 の Mirmosayyeb 論文のとほりであるから、因果関係が否定することはできない。

特に NMOSD については、炎症性サイトカインの一である IL (インターロイキン)-6 が発症に寄与してゐるとの知見があり (後記 3 の鵜澤論文など)、本件ワクチン接種によつて IL-6 が大量に産生されること (原告ら準備書面 (10) で述べたとほり) からすると、本件ワクチン接種により NMOSD を発症したことの機序を十分に説明することができ、因果関係が優に認められるといへる。

以下、詳述する。

2 本件ワクチン接種後の NMOSD 又は MS との発症に関する系統的レビュー (Mirmosayyeb 論文) (甲 46 の 1、甲 46 の 2)

(1) 概要

Mirmosayyeb O, et al., Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) following COVID-19 vaccines: A systematic review. *Revue Neurologique*, Volume 179, Issue 4, April 2023, Pages 265-281 (表題の和訳: COVID-19 ワクチン接種後の多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) : 系統的レビュー) (以下「Mirmosayyeb 論文」といふ。)

(甲 46 の 1、甲 46 の 2) は、COVID-19 ワクチン接種後に、中枢神経系の障害が発生するとの症例報告が相次いでゐるとの観点から、これまでに COVID-19 ワクチン接種後の合併症として報告された MS 及び NMOSD の各症例を体系的に検討し、さらに、全症例の臨床的特徴と検査所見を記載し、COVID-19 ワクチン接種後の MS 及び NMOSD の潜在的リスクについて述べたものである。

URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378722008256>

(2) 文献検索の方法及び結果

検索は、PubMed (Medline)、Scopus、Web of Science、Embase を含む 4 つのデータベースにつき、令和 4 年 3 月 1 日までの論文を対象に行はれ、最終的に 12 件の論文の 19 人の症例が取り上げられた。

その結果、19 例中 14 例 (73.6%) が女性で、平均年齢は 37.8 歳であつた。また、COVID-19 接種から MS 又は NMOSD の初発症状までの間隔は、1 回目が 7.5 日、2 回目が 15.1 日であつた。入手可能なすべてのデータから、すべての患者が回復したことが示された。NMOSD 患者 8 人のうち 6 人が AQP4 陽性であつたが、MS 患者 4 人のうち AQP4 陽性であつた患者はみなかつた。

(3) 考察

その機序については、「4 議論」において

一方、*mRNA* やベクターベースのワクチン接種に反応して樹状細胞で *S* タンパク質が産生されると、中和抗体が産生される。また、これらのワクチンは *IFN- β* や炎症性サイトカインの産生を刺激する自然免疫の引き金となる。*MS* の再発や誘発は、全身的な副作用や、おそらく進行中の炎症の調節によって起こりうる結果である。*MS* の間、免疫細胞はワクチンに関連した抗原を同定し、*T* 細胞、形質細胞、好中球、マクロファージなどの他の免疫細胞を活性化する。その過程で、免疫細胞は炎症性サイトカインを産生し、サイトカインストーム、脱髄、神経細胞の変性を引き起こす。サイトカインストームと免疫細胞の活性化に加えて、産生された *AQP4 IgG* は *CNS* に入り、アストロサイトの足に結合する。補体系の炎症性メディエーターがこれを検出し、アストロサイトに損傷を与える(図2)。

と述べるとほり、ワクチン接種によつて炎症性サイトカイン (*IL-1*、*IL-6* など)の産生を刺激し、サイトカインストーム、脱髄及び神経細胞の編成を引き起こすことを指摘してゐる。

(4) 小括

このやうに、本件ワクチン接種後に *MS* 又は *NMOSD* が発症した症例報告が多数存在し、その機序も説明できることから、因果関係を否定することはできないといふべきである。

3 *IL-6* が *NMO* 発症に寄与した可能性を指摘する鶴澤論文

(1) 序言

本件ワクチン接種後の *IL-6* などの炎症性サイトカインが炎症を引き起こすことについては、原告らの準備書面 (10) 第三. 一. 5.(1) (12 頁) において「本件ワクチンの有効成分とされる *mRNA* が、血中ですぐに分解されないやう *LNP* (脂質ナノ粒子) で包まれてゐるが、この *LNP* が、*IL-6*、*IL-1 β* などの炎症性サイトカインを放出する原因となつてをり、それによつて心臓を含む全身の炎症を引き起こすといふことである。」などと主張したとほりである。

そして、*IL-6* が *NMO* 発症にも寄与してゐることについて、以下の鶴澤論文が明らかにしてゐる。

(2) 概要

炎症性サイトカイン IL-6 が、NMOSD の発症に寄与してゐるとの知見がある。

Uzawa A, et al., Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Multiple Sclerosis*, 16(12) 1443-1452, August 25, 2010. (表題の和訳: 視神経脊髄炎におけるサイトカインとケモカインのプロファイル: インターロイキン 6 の重要性) (以下「鶴澤論文」といふ。)

(甲 47 の 1、甲 47 の 2) は、視神経髄膜炎 (NMO) の病態におけるサイトカイン/ケモカインの寄与を調べた論文である。

(3) 方法

NMO 患者 31 名、MS 患者 29 名、その他の非炎症性神経疾患患者 18 名の脳脊髄液 (CSF) 中のサイトカイン/ケモカイン 27 種と Th17 細胞関連サイトカインを測定した。いくつかのサイトカイン/ケモカインの血清レベルも測定した。NMO における臨床的特徴/検査所見とサイトカイン/ケモカインのレベルとの相関を検討した。

(4) 結果

その結果として、

NMO ではインターロイキン (IL) -1 受容体拮抗薬、IL-6、IL-8、IL-13、顆粒球コロニー刺激因子の髄液レベルが有意に上昇し、MS では IL-9、線維芽細胞増殖因子-塩基性、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、マクロファージ炎症性蛋白-1- β 、腫瘍壊死因子- α が上昇した。IL-10 とインターフェロン- γ 誘導性蛋白質-10 は NMO と MS で上昇した。血清分析では、IL-6 値のみが NMO で有意な上昇を示した。髄液中の IL-6 値は、髄液中のグリア線維性酸性蛋白レベルおよび髄液細胞と有意な相関を示し、抗アクアポリン-4 抗体価とは弱い相関を示した。

と述べ、結論として

NMO と MS の間には異なる免疫学的状態と病態生理学が存在し、IL-6 は NMO の病態形成に重要な役割を果たしている可能性がある。

と、炎症性サイトカインである IL-6 が NMO の病態形成に寄与してゐる可能性を示した。

4 NMOSD の発症を抑へる抗 IL-6 受容体抗体サトラリズマブの開発

(1) 概要

前記 3 のとおり、IL-6 が NMOSD の発症に寄与してゐるとの知見を前提に開発されたのが、抗 IL-6 受容体抗体サトラリズマブである。

すなはち、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所の山村隆特任研究部長らの研究グループは、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、ハンガリー、イギリス、スペイン、台湾、アメリカ、日本などの研究機関と共同で、神経難病である視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) を対象とする抗 IL-6 受容体抗体サトラリズマブの第 III 相国際共同治験 (中外製薬株式会社の企業治験) を完遂した。

治験の詳細は、Yamamura T, et al., Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019;381:2114-2124 Nov 27, 2019. で公表された。なほ、N Engl J Med (ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌) はトップ・ジャーナルの一つである。

URL : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901747>

以下では、治験のデザイン、結果及びその評価について、国立精神・神経医療センターHPに掲載された記事 (甲48) をもとに概説する。

URL : <https://www.ncnp.go.jp/topics/2019/20191128-1.html>

(2) 治験のデザイン

本試験 (第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験) では、NMOSD (抗 AQP4 抗体陰性症例を含む) を対象として、ベースライン治療 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルもしくは経口ステロイドの単剤/併用療法) にサトラリズマブを上乗せ投与した際の有効性及び安全性を二重盲検プラセボ対照試験で評価した。国内外の施設で研究に参加した 13~73 歳の男女 83 例について、治験計画書に規定された再発 (以下、再発) が二重盲検期間に最初に起こるまでの期間を主要評価項目とした。

患者はサトラリズマブ又はプラセボのいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、ベースライン治療に加へ、サトラリズマブ (120 mg) 又はプラセボを 0、2 及び 4 週目、その後は 4 週間隔で皮下に投与した。二重盲検期間は、再発の総数が 26 件に達した段階で終了し、二重盲検期間終了後は非盲検継続投与期間に移行し、両群ともサトラリズマブにより治療を継続した。

(3) 結果

総数 83 例のうちサトラリズマブを上乗せ投与した 41 名では、8 名 (19.5%) の

みに再発が認められた。一方でプラセボ群 42 名では 18 名 (42.9%) で再発が認められた (ハザード比 : 0.38、95%信頼区間 : 0.16~0.88、 $p=0.018$ [層別 log-rank 検定])。Multiple imputation により打ち切りを補完した解析でも同様の結果が確認された。

また、サトラリズマブの上乗せ投与を受けた患者は、治療開始 48 週、96 週の時点でそれぞれ 88.9%、77.6%が無再発であったが、プラセボを上乗せされた患者での無再発率は、それぞれ 66%、58.7%であった。

あらかじめ計画された抗 AQP4 抗体陽性と陰性症例を比較するサブ解析の結果では、抗体陽性例ではサトラリズマブ群 27 名中 3 名 (11.1%) で再発が認められたが、プラセボ群 28 名中 12 名 (42.9%) で再発が認められた (ハザード比 : 0.21、95%信頼区間 : 0.06~0.75)。一方、抗体陰性例においては、サトラリズマブ群 14 名のうち 5 名 (42.9%)、プラセボ群 14 名のうち 6 名 (35.7%) で再発を認められた (ハザード比 : 0.66、95%信頼区間 : 0.20~2.24)。

サトラリズマブは約 2 年間の治療期間 (平均値) を通じて良好な忍容性を示し、重篤な有害事象の発現率はサトラリズマブ群とプラセボ群で同様であった。サトラリズマブ群の主な有害事象は上部気道感染、鼻咽頭炎 (感冒) および頭痛であった。

(4) 評価

その結果、ベースライン治療にサトラリズマブを上乗せ投与することによって、治療開始後最初の再発が起こるまでの期間が有意に延長することが確認された。これまで山村らは NCNP 病院で医師主導臨床試験 (非盲検パイロット試験) を実施し 7 例の NMOSD 患者における IL-6 阻害療法の有用性を既に報告してある。今回の 83 例を対象とする企業治験の結果は、視神経脊髄炎における IL-6 の関与及び IL-6 シグナルを標的とする治療の意義を明確にしたものと考へられる。

(5) 小括

前述のとおり、原告ら準備書面 (10) 第三. 一. 5.(1) (12 頁) において、本件ワクチンに含まれる「LNP が、IL-6、IL-1 β などの炎症性サイトカインを放出する原因となつてをり、それによつて心臓を含む全身の炎症を引き起こす」と主張した。

つまり、本件ワクチン接種による IL-6 の放出が、原告 A をして、動悸、息切れの心疾患にとどまらず、NMOSD の発症結果としての、左眼のかすみ、視力低下等の症状を生じさせたといへるのである。

第四 結論

以上のとおり、原告Aの顔面神経麻痺、左眼のかすみ・視力低下は、本件ワクチンとの因果関係があるといふべきである。