

2022年1月22日

文献の批判的吟味：回答例

Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study

Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower, Chris Robertson, Julia Stowe, Elise Tessier, Ruth Simmons, Simon Cottrell, Richard Roberts, Mark O'Doherty, Kevin Brown, Claire Cameron, Diane Stockton, Jim McMenamin, Mary Ramsay

BMJ 2021;373:n1088

日本大学薬学部 大場延浩

参考文献:Crombie IK

The Pocket Guide to CRITICAL APPRAISA

BMJ publishing group 1996 (第10刷 2003)

➤ ケースはどのように特定されたか？

- Englandの70歳以上の成人で、医療従事者や医療を受ける必要がある患者 (pillar 1) と介護を受けている人や地域住民 (pillar 2) にて covid-19 に対する PCR 検査を受けた人のうち、2020年10月26日から2021年2月21日までの pillar 2 に該当する人で、計画的な入院ではなく救急外来を受診後に入院となったケースが、testing data と the Emergency Care Dataset の hospital admission data をリンクして特定された。死亡については、NHS record にリンクして特定された。

参考: pillar 2 にて、UK Government testing programme がカバーされるようです。

<https://coronavirus.data.gov.uk/metrics/doc/capacityPillarTwo>

➤ コントロール群は適切か？

- 適切である。
- ケースは、感染が疑われてPCR検査を受けた集団から特定された。コントロールについても、同様にケースが見出された集団から特定されている。

➤ ケースとコントロールから同様にデータが取得されたか？

➤ Yes

- 曝露 : Testing dataをthe national vaccination register (the National Immunisation Management System, NIMS) にリンクして取得
- 交絡因子 : Testing data、NIMS、Care Quality Commission registerから取得
- アウトカム : Covid-19による感染 : PCR testing data (pillar 2)、B.1.1.7 variant (α 株) : TaqPath assayによるspike gene target failureの感染に関する検査結果、入院 : the Emergency Care Dataset、死亡 : NHS record

➤ 目的が明確に述べられているか？

➤ Yes

➤ 本研究の目的は、Covid-19の症状が確認され、ワクチンを1回あるいは2回接種した70歳以上の高齢者におけるBNT162b2およびChAdOx1-Sワクチンの症状を伴う(PCRで)確認されたcovid-19感染に対する効果、B.1.1.7 variant(α株)に対するワクチンの効果を評価し、入院および死亡に関する効果をワクチン接種者と非接種者で推定することである。

p.2.Introduction

In this analysis we estimated the effect of vaccination with the BNT162b2 and ChAdOx1-S vaccines on confirmed symptomatic covid-19 in adults aged 70 years and older with one and two doses; estimated vaccine effectiveness against the B.1.1.7 variant; and estimated covid-19 hospital admissions and case fatality rates among vaccinated and unvaccinated people.

➤ 目的に照らして方法は適切か？

- 適切である。
- 通常のコホート研究や症例対照研究による実施も可能であったと思うが、test negative case-control デザインを用いることで、コロナの症状が出たら pillar 2で検査を受けるであろうような人たちを代表し、交絡因子の調整を試みている点で優れている。
- データベース間のリンクが可能であったので、データの2次利用は、1次データを用いる研究より効率的である。

➤ サンプルサイズが適切であることが示されているか？

➤ No

➤ 記載されていない。

➤ データベースを用いた研究では示されないことも多いが、 α や β 、コントロールにおける曝露の割合、検出可能なORと必要なサイズを示すことは可能である。

➤ 測定(観察)された値は妥当かつ信頼できるか？

- 曝露 : Yes
 - ケースとコントロールのいずれもthe national vaccination register (the National Immunisation Management System, NIMS) から取得
- アウトカム : Yes
 - Covid-19感染 : PCRによる検査結果 (pillar 2 testing)
 - B.1.1.7 variant (α 株) 感染 : TagPath assayによるspike gene target failureの感染に関する検査結果
 - 入院 : the Emergency Care Dataset
 - 死亡 : NHS recordから取得
- 交絡因子 : Yes
 - Testing data、NIMS、Care Quality Commission register から取得

➤ 統計的方法が記述されているか？

➤ Yes

- PCR検査の陽性/陰性によるワクチン接種のオッズ比の推定には、Logistic regressionが用いられた。
- 入院と死亡をアウトカムとして、年齢やcare home status、性別、期間について調整した生存時間解析が行われている。

➤ (対象者の属性や単純な解析結果などの) 基本的データが適切に記述されているか？

- 十分ではない。
- 対象者の属性：
 - Table1には、ワクチン接種有無とPCR検査結果による年齢分布が示されているが、それ以外の特徴については示されていない。
 - Supplementary table 1には、リンク可否による性、人種、地域などが示されている。
- 解析結果
 - Crudeの結果が示されていない
 - Table2、Table3、Table4、Table5ほか。

➤ (複数箇所で見られている)数字は互いにつじつまが合うか？

➤ No?

Table5?

p.5, Results

Supplementary table 2A shows further analysis by spike gene target failure status to indicate those with and without the B.1.1.7 variant. When comparing with the period days 4-9 after vaccination to account for differences in baseline risk in those vaccinated, the results were similar with and without spike gene target failure. The point estimate for vaccine effectiveness without spike gene target failure 28 to 41 days after vaccination was slightly bigger, but the effects were almost the same as those 42 days or more after vaccination and confidence intervals overlap throughout. Numbers without spike gene target failure were small, particularly during the later follow-up periods, because the B.1.1.7 variant is now dominant in England.

➤ (複数箇所で見られている)数字は互いにつじつまが合うか？

➤ No?

- 12/8以降の70歳以上に関するSupple table2とコロナ感染症の既往有を含む80歳以上に関するSupple table3の人数はほぼ同じである。タイトルの間違いか(80歳以上ではなく、70歳以上でコロナ感染症の既往有を含む)？

Supplementary table 2: Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for BNT162b2, age >=70 years since 8th December

Interval (days)	Pfizer BioNTech			
	controls	cases	aOR (95% CI)	aOR vs day 4-9
unvacc	89,377	37,320	base	
d1:0-3	1624	817	1.18 (1.08-1.29)	
d1:4-6	1414	673	1.12 (1.02-1.24)	
d1:7-9	1387	748	1.23 (1.12-1.36)	
d1:10-13	1905	807	0.99 (0.91-1.08)	0.84 (0.76-0.94)
d1:14-20	2474	811	0.84 (0.77-0.91)	0.71 (0.64-0.79)
d1:21-27	1669	367	0.61 (0.54-0.69)	0.52 (0.46-0.60)
d1:28-34	1064	186	0.50 (0.42-0.59)	0.42 (0.35-0.50)
d1:35-41	534	105	0.57 (0.46-0.71)	0.49 (0.39-0.61)
d1:42+	460	65	0.44 (0.33-0.57)	0.37 (0.28-0.49)
d2:0-3	125	48	0.64 (0.46-0.90)	0.55 (0.39-0.77)
d2:4-6	88	34	0.67 (0.45-1.00)	0.57 (0.38-0.86)
d2:7-13	214	31	0.26 (0.18-0.39)	0.22 (0.15-0.33)
d2:14+	672	42	0.17 (0.12-0.23)	0.14 (0.10-0.20)

Supplementary table 3: Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for BNT162b2, vaccinations administered prior to 4th January 2021, age >=80 years, including previously positive cases

Interval (days)	Pfizer BioNTech			
	controls	cases	aOR (95% CI)	aOR vs day 4-9
unvacc	90,193	37,389	1.18 (1.08-1.28)	
d1:0-3	1666	818	1.12 (1.02-1.23)	
d1:4-6	1428	674	1.23 (1.12-1.35)	
d1:7-9	1404	748	0.99 (0.90-1.08)	
d1:10-13	1922	807	0.84 (0.77-0.91)	0.84 (0.75-0.94)
d1:14-20	2507	813	0.61 (0.54-0.69)	0.71 (0.64-0.79)
d1:21-27	1693	367	0.49 (0.42-0.58)	0.52 (0.46-0.60)
d1:28-34	1088	186	0.58 (0.46-0.72)	0.42 (0.35-0.50)
d1:35-41	545	106	0.44 (0.34-0.58)	0.49 (0.39-0.62)
d1:42+	474	66	0.64 (0.46-0.90)	0.38 (0.29-0.50)
d2:0-3	126	48	0.67 (0.45-1.00)	0.55 (0.39-0.77)
d2:4-6	88	34	0.26 (0.18-0.38)	0.57 (0.38-0.86)
d2:7-13	217	31	0.17 (0.12-0.23)	0.22 (0.15-0.33)
d2:14+	679	42	0.17 (0.12-0.23)	0.14 (0.10-0.20)

➤ (複数箇所で見られている)数字は互いにつじつまが合うか？

➤ No?

➤ ChAdOx1-Sについて、Table3とSupple table4の間で、コントロールは1%程度、ケースは2%程度、一致しない。

Table 3 | Adjusted odds ratios for confirmed cases of covid-19 by interval after vaccination with the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S vaccines from 4 January 2021 in those aged 70 years and older

ChAdOx1-S			
No of controls	No of cases	Odds ratio* (95% CI)	Adjusted odds ratio† (95% CI)
36 668	15 287	Base	Base
2360	568	0.80 (0.72 to 0.88)	0.65 (0.59 to 0.72)
1141	405	1.25 (1.10 to 1.41)	0.97 (0.85 to 1.10)
1193	437	1.42 (1.26 to 1.61)	1.03 (0.90 to 1.16)
1235	441	1.44 (1.28 to 1.63)	1.00 (0.88 to 1.14)
1342	396	1.29 (1.13 to 1.47)	0.78 (0.68 to 0.89)
628	147	1.16 (0.95 to 1.41)	0.55 (0.45 to 0.68)
176	39	1.18 (0.82 to 1.70)	0.40 (0.27 to 0.59)
31	5	0.96 (0.37 to 2.50)	0.27 (0.10 to 0.73)

Supplementary table 4: Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for ChAdOx1, vaccinations administered since 4th January 2021, age >=70 years

Interval (days)	Astrazeneca		
	controls	cases	aOR (95% CI)
unvacc	37,027	15,322	base
d1:0-3	2404	570	0.64 (0.58-0.71)
d1:4-6	1163	407	0.96 (0.85-1.09)
d1:7-9	1210	439	1.02 (0.90-1.16)
d1:10-13	1256	443	0.99 (0.87-1.12)
d1:14-20	1374	396	0.76 (0.66-0.87)
d1:21-27	639	148	0.54 (0.44-0.67)
d1:28-34	185	39	0.39 (0.27-0.57)
d1:35+	35	5	0.26 (0.10-0.68)

➤ (複数箇所で見られている) 数字は互いにつじつまが合うか？

➤ No?

➤ 70歳以上のコントロールとケースの総和について、若干、一致しない(ケースで14例、コントロールで44例)。

Results

Overall, 174 731 pillar 2 PCR tested samples were available for people who reported symptoms within 10 days of the sample date; 156 930 of these (89.8%) were successfully linked to vaccination data in NIMS—44 590 (28.4%) tested positive for covid-19 and 112 340 (71.6%) tested negative. The negative

Supple table 3&4より、
 コントロール：
 非曝露90193
 +曝露
 (Pfizer13837(=1666+...+679)
 +AZ8266(=2404+...+35))
 =112296

Supplementary table 3: Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for BNT162b2, vaccinations administered prior to 4th January 2021, age >=80 years, including previously positive cases

Interval (days)	Pfizer BioNTech			
	controls	cases	aOR (95% CI)	aOR vs day 4-9
unvacc	90,193	37,389	1.18 (1.08-1.28)	
d1:0-3	1666	818	1.12 (1.02-1.23)	
d1:4-6	1428	674	1.23 (1.12-1.35)	
d1:7-9	1404	748	0.99 (0.90-1.08)	
d1:10-13	1922	807	0.84 (0.77-0.91)	0.84 (0.75-0.94)
d1:14-20	2507	813	0.61 (0.54-0.69)	0.71 (0.64-0.79)
d1:21-27	1693	367	0.49 (0.42-0.58)	0.52 (0.46-0.60)
d1:28-34	1088	186	0.58 (0.46-0.72)	0.42 (0.35-0.50)
d1:35-41	545	106	0.44 (0.34-0.58)	0.49 (0.39-0.62)
d1:42+	474	66	0.64 (0.46-0.90)	0.38 (0.29-0.50)
d2:0-3	126	48	0.67 (0.45-1.00)	0.55 (0.39-0.77)
d2:4-6	88	34	0.26 (0.18-0.38)	0.57 (0.38-0.86)
d2:7-13	217	31	0.17 (0.12-0.23)	0.22 (0.15-0.33)
d2:14+	679	42	0.17 (0.12-0.23)	0.14 (0.10-0.20)

Supplementary table 4: Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for ChAdOx1, vaccinations administered since 4th January 2021, age >=70 years

Interval (days)	Astrazeneca		
	controls	cases	aOR (95% CI)
unvacc	37,027	15,322	base
d1:0-3	2404	570	0.64 (0.58-0.71)
d1:4-6	1163	407	0.96 (0.85-1.09)
d1:7-9	1210	439	1.02 (0.90-1.16)
d1:10-13	1256	443	0.99 (0.87-1.12)
d1:14-20	1374	396	0.76 (0.66-0.87)
d1:21-27	639	148	0.54 (0.44-0.67)
d1:28-34	185	39	0.39 (0.27-0.57)
d1:35+	35	5	0.26 (0.10-0.68)

ケース：
 非曝露37389
 +曝露 (Pfizer4740+AZ2447)
 =44576

➤ 統計的有意性（信頼区間やp値）が評価されているか？

➤ Yes.

➤ 主な結果は何を意味するのか？

- 80歳以上におけるBNT162b2接種 (Table2、Fig2) および70歳以上におけるBNT162b2とChAdOx1-S接種 (Table3、Fig3) は covid-19の感染を予防する。
- 80歳以上でcovid-19に感染した高齢者において、
 - BNT162b2およびChAdOx1-Sの1回接種は入院のリスクを低下 (Table4)
 - BNT162b2: 43% (33% to 52%)
 - ChAdOx1-S: 37% (3% to 59%)
 - BNT162b2の1回接種死亡のリスクを低下 (Table5)
 - 51% (37% to 62%)

➤ バイアスはどこで(どのように)起こっているか？

➤ 誤分類の可能性

- 症状は自己報告で、医師の診断が無く、covid-19に特異的ではないかも知れない。また、検査を受けるために偽って症状を報告した人が無症状の人と解析で扱われると、症状の開始日が不正確となる。
- PCR検査の感度や特異度が低いと、ケースとコントロールが誤分類される。

➤得られた結果は交絡による見かけのもの ではありえないか？

➤可能性は低い

➤対象集団における重症度に関係するような合併症や併用薬に関する情報が示されていない。

➤しかし、ワクチンプログラムが開始され、全員がPCR検査を受けた集団において、これらの割合が、ケースとコントロールの間で大きく異なる可能性は低いだろう。

➤ これまでの研究報告と比較すると今回の結果はどのように評価されるか？

- 先行研究と同様に、ワクチンの初回接種後の有効性を観察研究で示すことが出来た。
- 特に、PCR検査を受けた集団におけるTest negative case-control studyにより、ランダム化比較試験と同様の結果が得られた点は評価できる。

➤ あなた自身の活動(診療・研究・調査)にとって研究がもつ意味は何か？

➤ ...