

資料2：WP2の枠組み例 エビデンスから推奨を導くための枠組み  
DECIDE計画 — WP2

<b>疑問</b>
高リスクの乳幼児においてRSウイルス (RSV：respiratory syncytial virus) による細気管支炎の免疫的予防のためにpalivizumabを保険適用とすべきか。
<b>背景情報</b>
<p>温帯地域では、特に冬になるとRSVによる呼吸器感染症が流行する。この疾患は年齢に関係なく発症し、通常は軽症で、自然治癒性の病気である。最も重症例がみられるのは乳幼児で、この病気は乳幼児における下気道感染症 (LRTI：lower respiratory tract infection) を引き起こす唯一の最重要原因となっている。RSV感染症は、軽症の呼吸器症状から鼻炎や中耳炎、さらには細気管支炎、気管-細気管支炎、肺炎に至るまで、様々な重症度を示す。細気管支炎は臨床徴候や症状にのみ基づいて診断される。</p> <p>このウイルスは、感染者の鼻汁に含まれるウイルスが咳きやくしゃみを介して飛散することにより感染するため、感染者との接触またはウイルスが付着した面に触れることで感染が広がる。玩具やその他の物品に付着したRSVは数時間生存する。RSV感染症の危険因子としては、人混み、社会経済的地位の低さ、たばこの煙への曝露、RSV流行期 (晩秋～春先) における入院があげられる。小児の中でもRSV感染症により重い病気が引き起こされるリスクが最も高いのは、6歳以下の乳児または慢性肺疾患 (CLD：chronic lung disease)、先天性心疾患 (CHD：congenital heart disease)、免疫不全疾患を持つ乳幼児、ならびに未熟児 (在胎35週未満) として生まれた乳児である。</p> <p>乳幼児の約4%～11%が生後3年以内に細気管支炎を発症する。そのうちRSVに感染しているのは約50%である (イタリアのデータに基づく)。</p> <p>RSV感染症が原因の細気管支炎は、軽症患者も重症患者も含め、換気補助と十分な水分補給による治療を行う。リハビリ療法の有効性については定かでない。予後はほとんどの場合良好である。</p> <p>高力価ヒト多クローン性RSV IVIgによる受動的予防では、RSV感染症を有意に減少させることはできない。しかし、月1回の予防を行った患者では、類似した対照患者と比較し、幼少の高リスク患者におけるRSV感染症の重症度が有意に改善し、入院率が低下し、入院期間が有意に減少した。</p> <p>ワクチンは存在しない。</p> <p>palivizumabは、乳幼児CLD患者、未熟児として生まれた乳幼児 (在胎35週未満)、ならびに循環動態に問題のある乳幼児CHD患者におけるRSV感染症による下気道疾患の予防薬として承認されている唯一の薬剤である。palivizumabは、RSVに対する中和作用と融合阻害作用を持つヒト化マウス単クローン性抗F糖タンパク質免疫グロブリンで、15 mg/kgの用量を30日に1回で筋肉内投与される。</p>

基準	エビデンス	判断						
<b>重症度</b> 状態は重症か (例：命に関わる、または生活に支障を来すか)。	<p>感染児の多くは軽度または中程度の呼吸困難を来す。</p> <p>イタリアでは、細気管支炎による入院率は0.6%～5%である。そのうち、RSVに感染している小児 (高リスクと低リスクの患者を含む) は30%～50%程度である。</p> <p>このばらつきは要因としては、入院の基準が異なることや、RSV感染症の診断に使用される検査が異なることがあげられる。</p> <p>入院期間はイタリアの場合で5～6日間である。</p> <p>基礎疾患のないRSV感染児の細気管支炎による死亡率は1%未満である (米国)。</p> <p>心疾患や肺疾患を持つRSV感染症の入院患者におけるLRTIによる死亡率は約3%～5%と推定される (米国)。</p> <p>以上から、イタリアの新生児コホートでは、年間約6名がRSV感染症により死亡すると推測される。</p>	<table border="1"> <tr> <td>はい</td> <td>わからない</td> <td>いいえ</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </table>	はい	わからない	いいえ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
はい	わからない	いいえ						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>						
<b>エビデンスの質</b> 効果推定値に確信が持てるか。	<p>palivizumabの有効性は、2つの多施設プラセボ対照ランダム化臨床試験により、2つの異なる集団 (CHDとCLD) で評価されており、GRADEの基準に従った全体的なエビデンスの質は「低」と判断されている。これら2つの試験における割付けの隠蔽化は十分で、二重盲検化による評価が実施され、フォローアップからの脱落が明確に報告されており、治療企図解析 (ITT解析) が使用されている。いずれの試験でも、プライマリアウトカムとして疾患重症度の代理として入院率の減少が測定されている。いずれの試験でも、測定された重大なアウトカムの直接性にいくつかの問題点がみられる (対照群で高力価ヒト多クローン性RSV IVIgによる予防ではなくプラセボが使用されていることや、RSV感染症の診断に不特定の検査が使用されていること)。いずれの試験もpalivizumab群とプラセボ群との間の死亡率の差を検出するだけの検出力を備えていなかった。いずれの試験も、スポンサーがpalivizumabのメーカーであった。</p> <p>また、IMPact試験でもサブグループ間の差異を検出するだけの検出力を備えておらず、根底にある効果サイズにおける真の差異を示すエビデンスはなく、囊胞性線維症や免疫不全症のサブグループに関する関連データは報告されていない。</p> <p>非常に重要な限界を持つ1つのRCTが組み込まれたSRでも、囊胞性線維症罹患児におけるpalivizumabのRSV感染症予防効果が評価されている。このSRでの全体的なエビデンスの質は「非常に低」という結果になっている。</p>	<table border="1"> <tr> <td>はい</td> <td>わからない</td> <td>いいえ</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	はい	わからない	いいえ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
はい	わからない	いいえ						
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

基準	エビデンス			判断																																										
<p><b>利益</b> 望ましい効果は大きいか。</p>	<p>未熟児で生まれた小児（CLD罹患児と非CLD罹患児を含む）、CHD罹患児、嚢胞性線維症罹患児を含む集団全体で測定した場合、palivizumabがRSV感染症による入院症例数、入院日数、酸素療法必要性、ICU入院率、人工呼吸器必要性、死亡率を減少させるのかどうかは定かでない。また、分析対象となった集団のサブグループにおいても、palivizumabが上述のアウトカムの発生率を減少させるのかどうかは定かでない。</p> <p>A＝集団全体 B＝在胎24週以上の未熟児として生まれた循環動態に問題のある未手術または部分的な治療を受けたCHD罹患児 C＝非CLD罹患児 D＝CLD罹患児 E＝在胎32～35週の未熟児として生まれた小児 F＝在胎32週未満の未熟児として生まれた小児 G＝チアノーゼが認められない小児 H＝チアノーゼが認められる小児</p> <table border="1" data-bbox="360 488 1057 977"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>結果</th> <th>GRADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡率の減少</td> <td>A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊖⊖⊖ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>細気管支炎発症率の減少</td> <td>A, B: 未測定</td> <td>評価不可能</td> </tr> <tr> <td>長期的合併症の減少</td> <td>A, B: 未測定</td> <td>評価不可能</td> </tr> <tr> <td>ICU入院率の減少</td> <td>A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊕⊕⊖ 中</td> </tr> <tr> <td>人工呼吸器の必要性の減少</td> <td>A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊕⊕⊖ 中</td> </tr> <tr> <td>細気管支炎による入院日数の減少</td> <td>A: プラセボと比較し、42%のリスク減少（入院期間の差：1日未満） B: プラセボと比較し、56%のリスク減少（入院期間の差：1日未満）</td> <td>⊕⊕⊕⊖ 中</td> </tr> <tr> <td>RSV感染症による入院症例数の減少</td> <td>A: プラセボと比較し、55%のリスク減少 B: プラセボと比較し、45%のリスク減少 C: プラセボと比較し、78%のリスク減少 D: プラセボと比較し、39%のリスク減少 E: プラセボと比較し、80%のリスク減少 F: プラセボと比較し、47%のリスク減少 G: プラセボと比較し、58%のリスク減少 H: プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊕⊕⊖ 低</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記のデータは2011年に出版されたHTAからの抜粋である。この文献にはいくつかの方法論的欠陥がある複数のRCTが含まれており、そのためにGRADE基準を使った懸案のアウトカムに関するエビデンスの質は「中」～「非常に低」と評価される。したがって、効果推定値が大きいかどうかは定かでない。</p> <table border="1" data-bbox="360 1068 1057 1286"> <tbody> <tr> <td>嚢胞性線維症罹患児における死亡率の減少</td> <td>プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊖⊖⊖ 非常に低</td> </tr> <tr> <td>嚢胞性線維症罹患児における細気管支炎発症率の減少</td> <td>未測定</td> <td>評価不可能</td> </tr> <tr> <td>嚢胞性線維症罹患児における長期的合併症の減少</td> <td>未測定</td> <td>評価不可能</td> </tr> <tr> <td>嚢胞性線維症罹患児におけるRSV感染症による入院症例数の減少</td> <td>プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊖⊖⊖ 非常に低</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記のデータは2010年に出版されたSR文献からの抜粋である。この文献にはいくつかの方法論的欠陥がある1件のRCTが含まれており、そのためにGRADE基準を使った懸案のアウトカムに関するエビデンスの質は「非常に低」と評価される。したがって、palivizumabの使用になんらかの利益があるのかどうかは定かでない。</p>			アウトカム	結果	GRADE	死亡率の減少	A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊖⊖⊖ 非常に低	細気管支炎発症率の減少	A, B: 未測定	評価不可能	長期的合併症の減少	A, B: 未測定	評価不可能	ICU入院率の減少	A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 中	人工呼吸器の必要性の減少	A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 中	細気管支炎による入院日数の減少	A: プラセボと比較し、42%のリスク減少（入院期間の差：1日未満） B: プラセボと比較し、56%のリスク減少（入院期間の差：1日未満）	⊕⊕⊕⊖ 中	RSV感染症による入院症例数の減少	A: プラセボと比較し、55%のリスク減少 B: プラセボと比較し、45%のリスク減少 C: プラセボと比較し、78%のリスク減少 D: プラセボと比較し、39%のリスク減少 E: プラセボと比較し、80%のリスク減少 F: プラセボと比較し、47%のリスク減少 G: プラセボと比較し、58%のリスク減少 H: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 低	嚢胞性線維症罹患児における死亡率の減少	プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊖⊖⊖ 非常に低	嚢胞性線維症罹患児における細気管支炎発症率の減少	未測定	評価不可能	嚢胞性線維症罹患児における長期的合併症の減少	未測定	評価不可能	嚢胞性線維症罹患児におけるRSV感染症による入院症例数の減少	プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊖⊖⊖ 非常に低	<table border="1" data-bbox="1057 730 1258 797"> <tr> <td>はい</td> <td>わからない</td> <td>いいえ</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	はい	わからない	いいえ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
アウトカム	結果	GRADE																																												
死亡率の減少	A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊖⊖⊖ 非常に低																																												
細気管支炎発症率の減少	A, B: 未測定	評価不可能																																												
長期的合併症の減少	A, B: 未測定	評価不可能																																												
ICU入院率の減少	A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 中																																												
人工呼吸器の必要性の減少	A, B: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 中																																												
細気管支炎による入院日数の減少	A: プラセボと比較し、42%のリスク減少（入院期間の差：1日未満） B: プラセボと比較し、56%のリスク減少（入院期間の差：1日未満）	⊕⊕⊕⊖ 中																																												
RSV感染症による入院症例数の減少	A: プラセボと比較し、55%のリスク減少 B: プラセボと比較し、45%のリスク減少 C: プラセボと比較し、78%のリスク減少 D: プラセボと比較し、39%のリスク減少 E: プラセボと比較し、80%のリスク減少 F: プラセボと比較し、47%のリスク減少 G: プラセボと比較し、58%のリスク減少 H: プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 低																																												
嚢胞性線維症罹患児における死亡率の減少	プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊖⊖⊖ 非常に低																																												
嚢胞性線維症罹患児における細気管支炎発症率の減少	未測定	評価不可能																																												
嚢胞性線維症罹患児における長期的合併症の減少	未測定	評価不可能																																												
嚢胞性線維症罹患児におけるRSV感染症による入院症例数の減少	プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊖⊖⊖ 非常に低																																												
はい	わからない	いいえ																																												
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																												
<p><b>有害作用</b> 当該選択肢の望ましくない効果は小さいか。</p>	<table border="1" data-bbox="360 1373 1057 1460"> <thead> <tr> <th>アウトカム</th> <th>結果</th> <th>GRADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>なんらかの有害作用</td> <td>プラセボとの比較で結論は出なかった</td> <td>⊕⊕⊕⊖ 低</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記のデータは2011年に出版されたHTA文献と2010年に出版されたSRからの抜粋である。これらの文献にはいくつかの方法論的欠陥がある複数のRCTが含まれており、そのためにGRADE基準を使った懸案のアウトカムに関するエビデンスの質は「低」と評価される。したがって、望ましくない効果が小さいかどうかは定かでない。これらのデータは、有益な効果に関する推定値を評価する際に検討した集団全体に関わるものである。</p>			アウトカム	結果	GRADE	なんらかの有害作用	プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 低	<table border="1" data-bbox="1057 1435 1258 1503"> <tr> <td>はい</td> <td>わからない</td> <td>いいえ</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	はい	わからない	いいえ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																														
アウトカム	結果	GRADE																																												
なんらかの有害作用	プラセボとの比較で結論は出なかった	⊕⊕⊕⊖ 低																																												
はい	わからない	いいえ																																												
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																												

基準	エビデンス	判断	
<b>資源利用 (コスト)</b> コストは低いか/適正か.	<b>非 CLD 罹患児における平均コスト (£)</b>		
	palivizumab      予防なし      差		
	palivizumab	3,437	
	薬剤投与	60	
	入院	67	301
	総コスト (NHS)	3,564	301
			3,263
	<b>CLD 罹患児における平均コスト (£)</b>		
	palivizumab      予防なし      差		
	palivizumab	3,437	
	薬剤投与	60	
	入院	293	475
	総コスト (NHS)	3,790	475
			3,315
	<b>非チアノーゼ性CHD 罹患児における平均コスト (£)</b>		
	palivizumab      予防なし      差		
	palivizumab	3,714	
	薬剤投与	60	
	入院	359	647
	総コスト (NHS)	4,132	847
		3,285	
<b>チアノーゼ性CHD 罹患児における平均コスト (£)</b>			
palivizumab      予防なし      差			
palivizumab	3,714		
薬剤投与	60		
入院	402	567	
総コスト (NHS)	4,176	567	
		3,609	
	これらのデータは最近の HTA (Wang 2011) からの抜粋である。Palivizumab の評価は、5 回投与レジメンを使用した行った (参考文献1の20頁参照)。		
<b>費用対効果</b> コストは正味の利益に対して低い。	最近の HTA (Wang 2011) でサブグループ別の費用対効果を算出しているが、著者らは推定値の質が低いことを認識している。このデータは、英国で現在採用されている増分費用効果比の閾値である3万ポンド/QALYに基づき、非CLD/CHD 罹患児やCLD/CHD 罹患児の別に関わらず palivizumab を使用した場合、palivizumab による予防には金額に見合う価値がないと示唆している。つまり、非CLD/CHD 罹患児の費用対効果サブグループ (3万ポンド/QALY未満) には、在胎週数と年齢以外に少なくとも2つの危険因子が含まれていなければならない。CLD/CHD 罹患児の費用対効果サブグループには、その他の危険因子は必ずしも必要ではない。	はい <input type="checkbox"/> わからない <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/>	
<b>実現可能性</b> 運営上の制約を回避し、適切な使用を確認することは可能か。	小児に対する予防療法の適格基準となる危険因子に基づく palivizumab の処方における大きなばらつき、免疫学的予防の開始と終了に関する不確実性、ならびに RSV 感染症による入院の予後因子についてのリスクの正確な定義に関わる不確実性が理由で、医学的妥当性が認められることは難しいかもしれない。  予防が適格と考えられる全ての小児に在宅療法としてではなく外来で palivizumab を投与する場合は医療機関への影響があるかもしれない。	はい <input type="checkbox"/> わからない <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/>	
<b>公平性</b> 不公平は緩和されるか。	保険/NHS が適用されなかった場合、この介入は支払い能力のある患者にしか受けられないかもしれない。	はい <input type="checkbox"/> わからない <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/>	

介入の望ましい帰結と望ましくない帰結に関するあなたの見解	望ましい	おそらく望ましい	わからない	おそらく望ましくない	望ましくない
		望ましい帰結が望ましくない帰結を明らかに上回る	望ましい帰結が望ましくない帰結をおそらく上回る	望ましい帰結と望ましくない帰結が拮抗している、または不確かである	望ましくない帰結が望ましい帰結をおそらく上回る
<b>決断</b>	適用とする	エビデンスが蓄積すれば適用とする		適用外とする	
<b>正当性</b> (「介入を適用とすべきである」、「エビデンスが蓄積すれば適用とすべきである」、または「適用外とすべきである」と判断した理由)					
<b>実行</b> (適用におけるなんらかの制限、エビデンスが蓄積すれば適用とする場合の適用条件を含む、決断に関する詳細)					

参考文献

- Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011;15(5).
- Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, Mckoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2.