

【対象と方法】

調査票の情報に基づき、「受診後に異常行動・異常言動 A を発現した者」35 人を対象とした。なお、ロジスティック回帰モデルによる検討と同じく、「異常行動・異常言動 A」発現の有無および発現時刻に関する情報は、医師用調査票の記載内容に基づいた。このうち、「異常行動・異常言動 A」発現時刻の記載がない者（3 人）、オセルタミビルを服薬した者で服薬時刻の記載がない者（1 人）、調査票原本の内容に整合性がなく不適と判断した者（1 人）、を除外した。

観察期間の開始は、研究実施計画書に則り、医師用調査票に記載されている「最初の発熱の測定時刻」とした。観察期間の終了は、本調査が「最初に発熱した日を第 1 日目として第 4 日目までの経過を調査」していること、また、臨床症状および治療薬剤については「患者家族用調査票の記載内容に基づいて参加医師が評価する、あるいは確認して記入する」よう求めていることを考慮し、患者家族用調査票の time scale の記載終了時刻（発熱初日を第 1 日目とした場合、第 5 日目の 0:00）に設定した。

Effect period（本検討では、「異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果」が存在すると仮定できる期間）の設定にあたっては、各対象者のオセルタミビル初回服薬時刻および最終服薬時刻の情報に加え、添付文書中の年齢階級別 T_{max} 、服薬後 12 時間の各パラメータを使用した。なお、年齢階級別 T_{max} は海外データであるが、審査報告書では「日本人小児においても海外小児と同様の薬物動態を示すことが示唆された」と記載されている。Control period は、原則として、観察期間から effect period を除いた期間に設定した。

Effect period と control period の組み合わせを図 1 に示す。対象者がオセルタミビルを服薬しなかった場合、その対象者の観察期間はすべて control period となる。一方、対象者がオセルタミビルを服薬した場合は観察期間中に effect

period と control period が混在することになるが、effect period の設定にあたり利用可能な論拠はない。従って、「異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果」が存在する期間を複数仮定し、effect period と control period の組み合わせを 4 パターン作成した。

- ① 異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果は、初回服薬の後 T_{max} で有効になり、最終服薬後 12 時間まで続くと仮定
- ② 異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果は、初回服薬の後に有効になり、最終服薬後 12 時間まで続くと仮定
- ③ 異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果は、オセルタミビルの血中濃度が急激に上昇すると考えられる、初回服薬～ T_{max} に限局して存在すると仮定
- ④ 上記③のパターンを基本として、 T_{max} ～最終服薬後 12 時間の期間は control period から除外する（「 T_{max} ～最終服薬後 12 時間」の期間に異常行動・異常言動 A を発現した者は、「effect period においても control period においても異常行動・異常言動 A を発現しなかった」として扱う）

上述の 4 パターンはいずれも effect period と control period の長さが異なるため、person-time の考慮が必要である。従って、対象者 1 人毎に下記の表を作成し、Mantel-Haenszel rate ratio (M-H RR) : $(\sum a_i y_{0i} / y_i) / (\sum b_i y_{1i} / y_i)$ と 95%信頼区間 (CI) を算出した。

	Effect period	Control period	計
異常行動・異常言動 A (1: あり, 0: なし)	a_i	b_i	n_i
Time	y_{1i}	y_{0i}	y_i

また、受診前のオセルタミビル服薬は頻度が低いと予想されるため、「受診」を観察開始とした感度分析を行った。

【結果】

解析対象は 30 人 (平均年齢: 7.5 歳、男/女: 23/7) であった。このうち、オセルタミビルを服薬した者は 26 人 (87%) であった。

結果を表 1 に示す。「最初の発熱」を観察開始とした場合、Effect period と control period の組み合わせパターン①の仮定では M-H RR が 1.71 となり、「control period と比較して、effect period に異常行動・異常言動 A が発現する確率は 1.71 倍であった」と解釈できる。パターン①では有意な関連を認めなかったが、パターン②でオセルタミビル初回服薬～ T_{max} の期間を effect period に含めることにより、関連は強くなり有意に至った (M-H RR: 5.14、95%CI: 1.53–17.3)。このような関連はパターン③でも認められ、パターン④で最も強い関連を得た (M-H RR: 11.7、95%CI: 2.94–46.9)。なお、「受診」を観察開始とした感度分析では、関連は弱まったものの、パターン④の M-H RR は 4.22 と有意な上昇であった。

【考察】

今回の結果をごく単純に解釈すれば、「オセルタミビル初回服薬～ T_{max} の期間で、異常行動・異常言動 A が約 11 倍発現しやすい」となる。しかし、当該期間はインフルエンザの病初期とほぼ一致し、高熱を呈しやすい期間と予想される。事実、オセルタミビルを服薬した者 26 人における初回服薬時刻は、最初の発熱から平均して 17 時間後 (中央値: 18 時間) であった。さらに、オセルタミビル初回服薬～ T_{max} の期間に体温を測定していた 21 人についてみると、 38.0°C 以上の発熱を呈した者は 18 人 (86%)、 39.0°C 以上の発熱を呈した者は 10 人 (48%) であった (図 2)。従って、認められた関連は、インフルエンザ自体の疾病経過によ

る交絡を強く受けた見かけ上のものであることが否定できない。

このような交絡の影響を排除するため、time scale 上に記載された体温を疾病経過の代理変数とする層化解析も試みた。「オセルタミビル初回服薬～ T_{max} の期間の最高体温」による層化が最も効果的と考えたが、オセルタミビルを服薬した者 26 人中 5 人については、当該期間で体温を測定していなかった。また、オセルタミビルを服薬しなかった者について、比較可能な情報としてどの時点で測定された体温を採用すべきか、という問題が残る。

他方、「報告期間中の最高体温」による層化は、総ての解析対象について得ている情報を利用することができる。しかし、「最初の発熱」の測定時刻からの経過時間でみると、「報告期間中の最高体温」が測定された時刻は「オセルタミビル初回服薬」時刻に先行していた (図 3)。つまり、「報告期間中の最高体温」が「オセルタミビル初回服薬～ T_{max} の期間の最高体温」を必ずしも反映しているとは言えない。さらに、「報告期間中の最高体温」は time scale 上に記載された体温から最も高い数値を抽出したものであり厳密にモニタリングされたものではないこと、保護者に記入を依頼しているため「数値の丸め」が生じた可能性なども考慮すると、「報告期間中の最高体温」を利用することにも限界がある。

また、インフルエンザの疾病経過の代理変数として体温を用いる場合、数値がある程度ばらついていることが必要である。しかし、オセルタミビル初回服薬～ T_{max} の期間の最高体温は既述のように概して高く、報告期間中の最高体温についても 87% (26/30) が 39.0°C 以上であった (図 2)。対象者の多くが高熱を呈していたこのような集団で、体温を代理変数として扱ったとしても、インフルエンザの疾病経過による交絡を効果的に排除できるかは疑問である。

【結語】

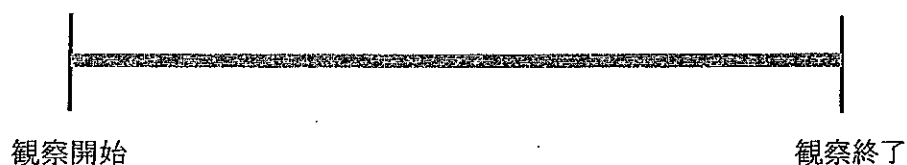
オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動A発現の関連について、異なる視点から検討することを目的とし、case-crossover study デザインの適用を試みた。仮説の検証には至らなかったが、異常行動・異常言動の発現に対するインフルエンザの疾病経過の影響は大と考えられた。発熱に関する情報は、疾病経過の影響を制御するための有力な代理変数と思われるが、今回のように対象者の多くが高熱を呈している場合は、交絡の効果的な排除が期待できないこともある。また、体温は通常モニタリングされるものではないため、測定すべき時期を対象者に前もって依頼しておくなど、綿密な実施計画が要求されるであろう。一方で、異常行動・異常言動の発現に、オセルタミビル服薬ではなくインフルエンザの疾病経過が真に関与しているのであれば、そもそも outcome 事象がランダムに発生するとは仮定できないため、デザインの適用自体が難しいかもしれない。

いずれにしても、本検討の結果はインフルエンザ自体の疾病経過による交絡を強く受けた見かけ上のものである可能性が極めて高く、得られたリスク推定値の数字だけが独り歩きしてはならない。また、今回適用を試みたデザインが、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の関連を検討するにあたり有効な手法であるかについて、今後も十分議論する必要がある。

(参考文献)

- 1) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;133(2):144-53.
- 2) Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med.* 1993;329(23):1677-83.
- 3) Ki M, Park T, Yi SG, Oh JK, Choi B. Risk analysis of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in Korean children by using a case-crossover design. *Am J Epidemiol.* 2003;157(2):158-65.
- 4) Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, McClure D, Xu S, Yamasaki K, Jackson L, Mullooly JP, Zangwill KM, Marcy SM, Black SB, Lewis EM, Shinefield HR, Belongia E, Nordin J, Chen RT, Shay DK, Davis RL, DeStefano F; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA.* 2006;296(16):1990-7.
- 5) Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998;352(9137):1331-6.
- 6) Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113(25):2906-13.

〔対象者がオセルタミビルを服薬しなかった場合〕



〔対象者がオセルタミビルを服薬した場合〕

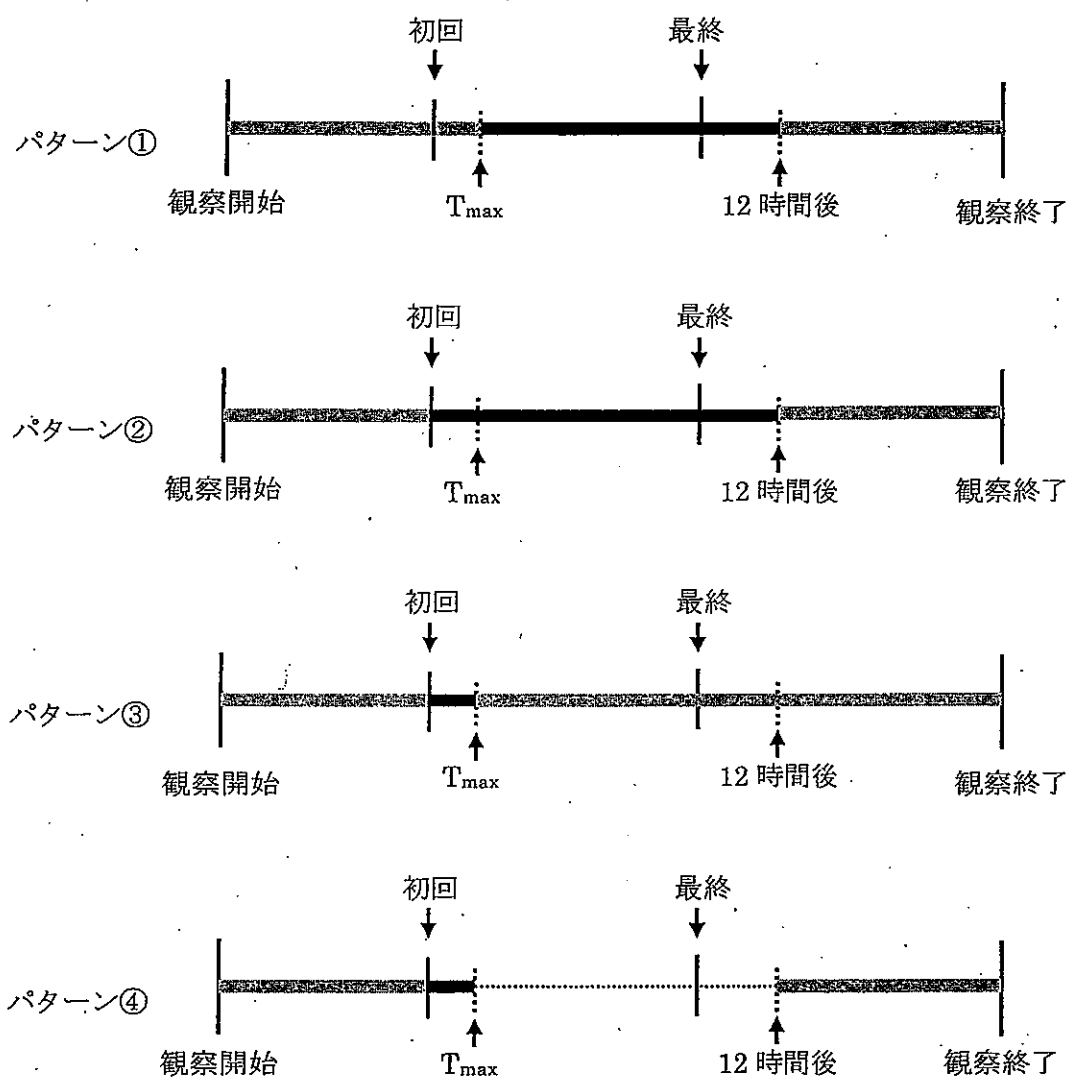


図1. Effect period と control period の組み合わせ

【凡例】 Effect period : Control period :
 初回 : オセルタミビル初服薬
 最終 : オセルタミビル最終服薬

表 1. オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動 A の関連

観察開始時点	Effect period と control period の組み合わせパターン			
	①	②	③	④
「最初の発熱」とした場合	1.71 (0.70 - 4.14)	5.14 (1.53 - 17.3)	4.38 (1.67 - 11.5)	11.7 (2.94 - 46.9)
「受診」とした場合	1.04 (0.42 - 2.53)	2.99 (0.96 - 9.24)	3.66 (1.40 - 9.55)	4.22 (1.51 - 11.8)

注：表中の数値は Mantel-Haenszel rate ratio (95%信頼区間)。

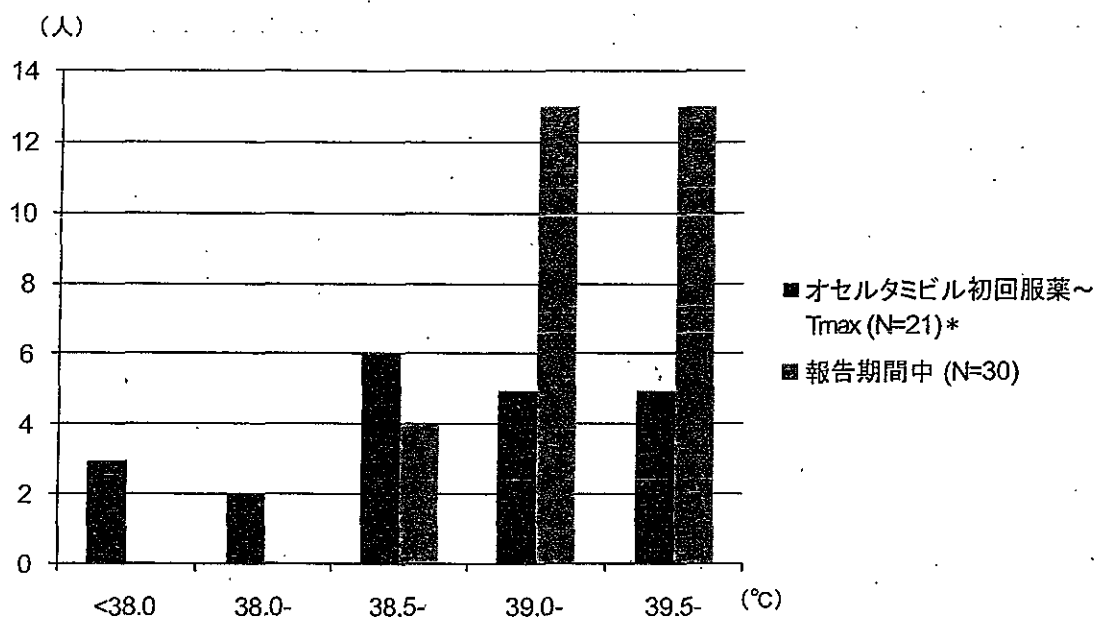


図2. 各期間に測定された最高体温の分布

* オセルタミビルを服薬した者26人中5人については、当該期間に体温を測定していなかった。

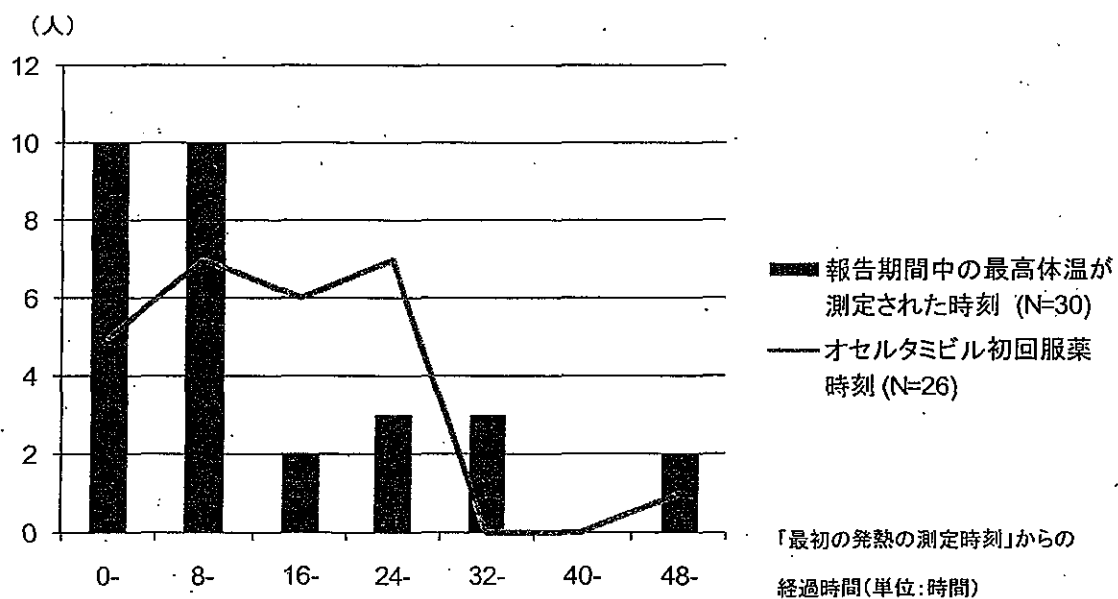


図3. 「最初の発熱の測定時刻」から各イベントまでの経過時間の分布

資料 1 : 研究実施計画書

インフルエンザに伴う臨床症状の 発現状況に関する研究

研究実施計画書

2007 年 2 月 27 日 Ver. 1.5

インフルエンザ臨床症状研究班

厚生労働科学研究費（H16-医薬-一般-016）

インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究
（分担研究 代表： 横田俊平、横浜市立大学大学院医学研究科）

1. 研究の背景.....	1
2. 目的	2
3. 対象	3
3.1. 経過観察調査の調査対象	3
3.2. 事例調査の対象者.....	3
4. 調査対象者・保護者への説明と同意	3
4.1. 経過観察調査	3
4.2. 事例調査	4
5. 調査の実施.....	4
5.1. 経過観察調査	4
5.2. 事例調査	6
6. 経過観察調査および事例調査における臨床症状の確認.....	7
7. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価.....	7
7.1 主な統計解析.....	7
7.2 事例調査の臨床評価	8
8. 研究期間	8
9. 研究組織、委員一覧	8
9.1 研究班員および研究協力者：	8
9.2 データセンター責任者：	9
9.3 運営委員会	9
9.4 企画・管理委員会.....	9
文献	10

1. 研究の背景

インフルエンザに随伴する症状には、意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、けいれん等の精神神経症状、呼吸器障害、心筋障害等が知られている。特に、わが国では乳幼児に脳症を発症することが以前から大きな問題になってきたが、このような乳幼児では発熱後けいれん、意識障害に至る間に特有の異常行動・異常言動が認められていた。しかし、インフルエンザ脳症の前駆症状か、それともインフルエンザの一般的な随伴症状であるのかなどを含めて、それらの症状の発現状況や関連要因についての十分なデータが蓄積されているとは言い難い状況にあった。また、抗インフルエンザウイルス薬による治療法等の比較的新しいインフルエンザ治療法が導入されているが、薬剤使用と重篤な臨床症状発現との関連についても知見が乏しいといわざるを得ない。

こうした状況の中で、平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」（主任研究者：横田俊平）では、約 2,800 名の小児等（6 歳以下が 62%、10 歳以下が 90%）を対象として、インフルエンザによる発熱日から 7 日間にわたる臨床症状（異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害、肺炎、クループ等）の発現状況についての調査を実施した。そして、性別、年齢、基礎疾患（気管支喘息、けいれん、心疾患等）、ワクチン接種、発熱状況と症状発現との関連や、治療薬剤（解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬）の使用時期と症状の発現時期との時間関係（1 日を朝・昼・夜に 3 区分）についての検討結果を報告した¹⁾。

たとえば、臨床症状の発現割合は、異常言動（10.5%）、けいれん（0.6%）、熱性けいれん（2.6%）、意識障害（1.3%）、肺炎（1.4%）、クループ（1.7%）、中耳炎（1.3%）、筋炎（1.0%）であった。薬剤使用割合は、リン酸オセルタミビルが 90.0%、アセトアミノフェンが 39.4%などとなっていた。また、ほとんどの臨床症状の発現時期は発熱第 1～2 病日に 90%以上が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第 1～2 病日に 96%、リン酸オセルタミビルでは 91%が開始されていた。

平成 17 年度の調査では、1 日を 3 区分して臨床症状発現と薬剤使用の実態を調べたことから、たとえば第 1 病日夜などの同じ期間内に臨床症状発現と薬剤使用が始まった場合には、どちらが時間的に前であるかを区別することができない。そこで、薬剤使用状況と臨床症状との関連についての統計解析では、薬剤使用による臨床症状発現リスクを大きくする安全側の評価をするために、同じ期間内の場合には臨床症状発現より薬剤使用開始が時間的に前であると仮定する取扱いを行った。その結果、リン酸オセルタミビルが未使用での異常言動の発現頻度は 10.6%であったのに対し、使用では 11.9%であった。未使用と比べて、比例ハザードモデルによる使用の異常言動発現のハザード比は 1.16 ($p=0.259$) であった。肺炎の併発についてのハザード比は 0.24 ($p<0.001$) であり、リン酸オセルタミビルは肺炎の併発を抑制していた。一方、アセトアミノフェンについては、熱性けいれんでの単変量解析でのハザード比は 2.15 ($p=0.002$) であったが、多変量解析によって発熱などの要因を調整した

ハザード比は 1.08 ($p=0.785$) となり、アセトアミノフェン使用と熱性けいれん発現との関連はみられなくなった。しかし、同様の多変量調整後のハザード比は、異常言動が 1.31 ($p=0.072$)、けいれんが 2.74 ($p=0.083$)、意識障害が 3.52 ($p=0.001$) であり、アセトアミノフェン使用後に増加する傾向がみられた。

平成 17 年度の調査は小児におけるインフルエンザによる発熱後の臨床症状発現、発熱及び薬剤使用の時間経過を明らかにしたわが国初の大規模調査であり、相互の時間関係を概観し得る情報を提供している。しかしながら、1 日を朝・昼・夜に 3 区分しての情報収集であったために精度の高い時間関係の解明には至らず、また異常言動などの臨床症状の厳密な定義に基づく情報収集の必要性などの課題を残している。

社会的には、抗インフルエンザウイルス薬を服用した後の異常行動等による小児の死亡例が報道されており、行動範囲が広く結果として事故に結びつきやすい比較的年齢の高い患者についても調査対象を拡大することが要請されている。鳥インフルエンザの変異がすみヒトへの感染が危惧される今日において、インフルエンザにおける重篤な精神神経症状等の発現実態と抗インフルエンザウイルス薬、解熱薬等の治療法の予後への影響を解明することは、新型インフルエンザ対策としても緊急に実施しなければならない研究課題である。

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 (H16-医薬一般-016) の分担研究班「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(班長：横田俊平。「インフルエンザ臨床症状研究班」) では、小児科医及び内科医の広範な協力を得て、18 歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、また、患者特性とともに、治療薬剤(解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬等)の使用時期についての精密な情報を収集して、臨床症状発現について詳細な検討が可能な疫学研究を計画した。

なお、この研究計画は、研究班長が所属する横浜市立大学大学院医学研究科医の倫理委員会の審査を受け、承認を受けた。

2. 目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満のものにおける臨床症状と治療薬剤との関連を調べることを主な目的として、経過観察調査と事例調査を実施する。経過観察調査では、研究に参加する小児科医及び内科医を受診した 18 歳未満のインフルエンザ初診患者を連続して登録し、基本的な患者特性とともに、インフルエンザ罹患後の臨床症状発現と治療薬剤使用の時間経過についての情報を収集する。そして、体温を含む患者特性の影響を統計的に調整し、臨床症状発現と治療薬剤使用との関連について、時間関係を含めて検討する。また事例調査では、インフルエンザ発症後に異常行動、けいれん、意識障害などの重篤な精神神経症状を発現した事例についての情報を収集し、評価する。

3. 対象

3.1. 経過観察調査の調査対象

本研究に参加する小児科医及び内科医（以下、参加医師という。）がそれぞれ定めた調査開始日（たとえば、2007 年 2 月 5 日（月））以降に迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した 18 歳未満の患者を調査対象とし、連続する 10 名以上について調査を実施する。経過観察調査の全体の目標人数は 10,000 人以上とする。

3.2. 事例調査の対象者

参加医師を受診しインフルエンザ感染が初めて確認された 18 歳未満のインフルエンザ患者のうち、連続して実施する経過観察調査の調査対象者以外で、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）を発生した患者を事例調査の対象者とする。

4. 調査対象者・保護者への説明と同意

4.1. 経過観察調査

参加医師は、経過観察調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった 18 歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザの経過について患者家族用調査票に記入いただき、担当医の先生に来院や郵送などでお届けいただきたいこと
- 5) 患者家族用調査票の回答を参照して、担当医の先生がインフルエンザ発症後の経過についての専門的評価を行なうこと。この際、調査票の回答で不明な点や詳細にお聞きしたい点がある場合に、担当医の先生などが連絡する可能性があること。
- 6) 回答いただいた患者家族用調査票や担当医の先生の専門的評価のデータは、個人を特定できる情報を除いて、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力の同意が口頭で得られる場合には、患者家族用調査票を患者やその保護者に渡して、記入および回収を依頼する。

4.2. 事例調査

参加医師は、事例調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった後に、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）の発生が疑われる 18 歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザ発症後の経過についてお尋ねした情報などに基づいて、担当医の先生が調査票への記入を行なうこと
- 5) 調査票には、個人を特定できる情報は含まれないこと
- 6) 記入後の調査票は、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) 調査協力同意書は担当医の先生が保管すること
- 9) 厚生労働省の研究班では、さらに詳細な経過についての情報が必要と判断される場合に、担当医の先生を通して追加の詳細調査への協力を依頼することがあること
- 10) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力が得られる場合には、同意書に保護者の自署による署名をとり、参加医師が同意書を保管する。

5. 調査の実施

5.1. 経過観察調査

- 1) インフルエンザ流行のピークを勘案して参加医師が定めた調査開始日以降に、迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した 18 歳未満の患者を調査対象とし、連続する 10 名以上について調査を実施する。患者の保護者の署名により作成した同意書を、保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、次の手順で経過観察調査を実施する。
 - ① 初診時（インフルエンザ診断時）
 - 医師用経過観察調査票の下記の調査項目を初診時に調査し、調査票（Excel ファ

イルまたは紙）の該当する項目に記入する。

患者番号（カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの）、
初診日時（月、日、時刻）、
生年月日、性別、
診断（A型、B型、型不明のインフルエンザ）、
診断方法（迅速抗原検査キット（いわゆるインフルエンザ診断キット））、
ワクチン接種（0回、1回、2回）、
既往歴（なし、気管支喘息、心疾患、意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、その他。複数可）、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
最初の発熱以降から初診までの臨床症状の有無：
意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、
肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発
臨床症状が発現していた場合：
発現日時とその詳細（判定、ないしその状態を詳細に記述）
初診時に処方した治療薬剤：
塩酸アマンタジン、リン酸オセルタミビル、ザナミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（薬剤名）、
抗菌薬（薬剤名）、その他の薬剤（薬剤名）

- 患者家族用調査票を患者やその保護者に渡し、最初の発熱以降の4日間についての記入を依頼する。また、記入された調査票を、来院ないし郵送により参加医師まで届けるよう依頼する。

なお、「担当医の先生の記入欄」の番号（カルテ番号）、処方した治療薬剤を予め記入をした患者家族用調査票を渡す。

※ 第三者が個人を特定できる個人情報、患者家族用調査票には記載しない。

※ 患者家族用調査票の主な調査事項

- ◇ 測定した体温とその日時
- ◇ 重い症状が発現した日時とその内容（参加医師が臨床症状の発現を判断するための資料）
- ◇ 使用した治療薬剤とその使用日時
- ◇ 異常行動、異常言動が発現した場合の詳細

② 患者家族用調査票の回収の確認と医師用経過観察調査票の記入

- 来院などにより患者家族用調査票を回収できなかった場合には、患者やその保