

オセルタミビルの特 徴・害反応全体像から見た 廣田班報告の問題点

NPO法人医薬ビジランスセンター
(薬のチェック)

○浜六郎

目的

- オセルタミビル(未変化体=OT,リン酸塩=OP=タミフル(T))がベンゾジアゼピン(BZ)類似の中樞抑制剤であることを薬理学/毒性/臨床/疫学的害反応の既存知見により示し、
- 廣田班の結果が既存知見と矛盾、矛盾の原因が重大な誤分類にあり、適切な解析では既存知見と整合し、因果関係を補強することを明らかにする。

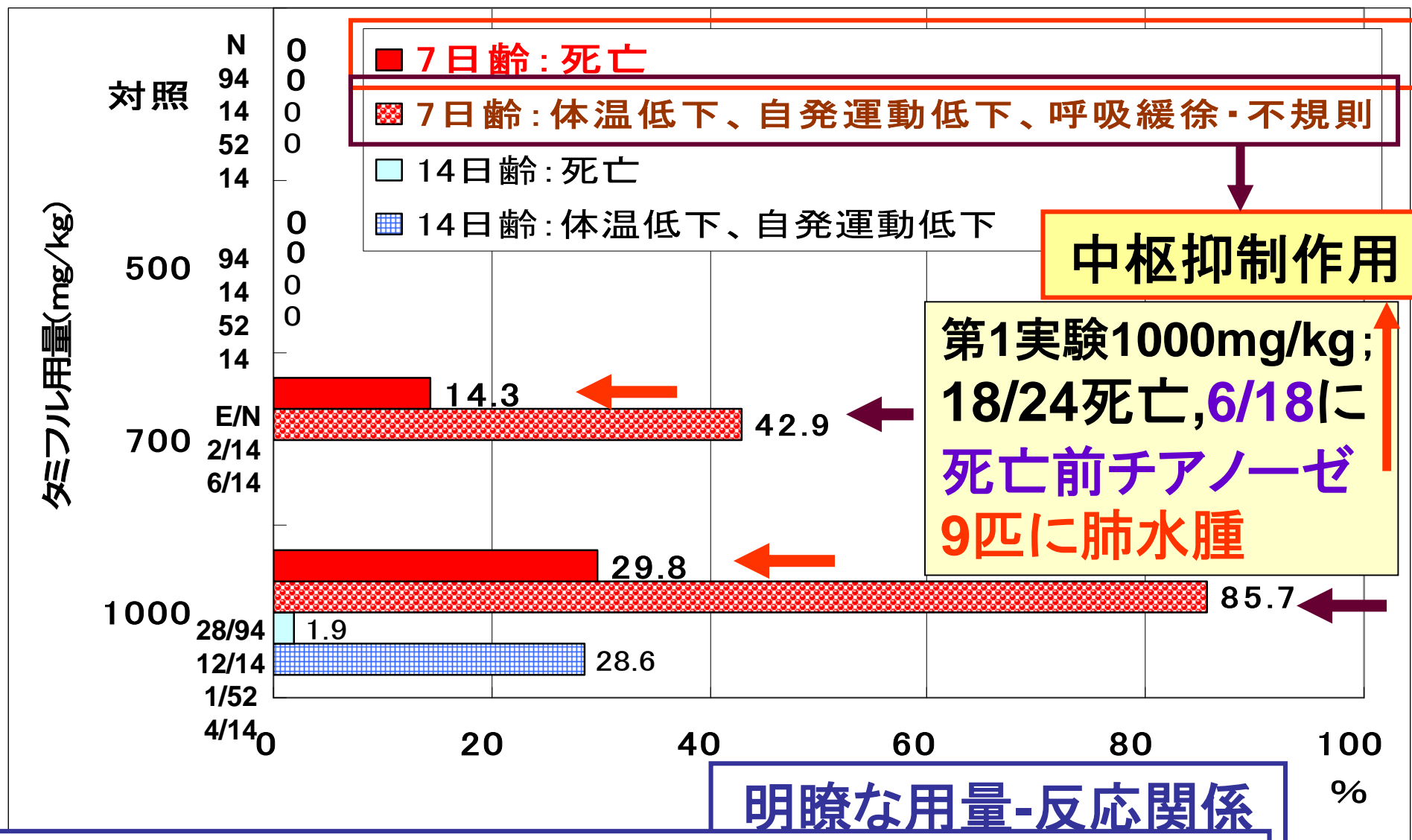
方法

- OP/OT等の動物およびヒトへの薬理/毒性知見は、一般演題で述べた方法により得た
- 非臨床/臨床/市販後報告/疫学調査を用いた
- 廣田班結果は「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」中間報告(08.7.10)を用いた。

OTはBZの中枢抑制剤である

- 非臨床データ: 睡眠、低体温、行動抑制、逆にドパミン増加、呼吸抑制、呼吸不規則、チアノーゼ、呼吸抑制から死亡(24匹中18匹が1回目で死亡。半数に肺水腫あり(低酸素性肺水腫と思われる))
- 臨床試験データ: RCTで睡眠時間増加の傾向、妄想、攻撃性、幻覚、精神病、統合失調症が増加
- 市販後報告: 突然死、低体温、行動抑制、異常行動、幻覚、せん妄、精神病、呼吸抑制、呼吸不規則、チアノーゼ、呼吸抑制から死亡、突然死例で肺水腫の頻度高い
- 疫学調査: 異常行動、異常言動、幻覚

タミフルと中枢抑制症状・死亡に用量-反応関係(幼若ラット)



タミフルによる低体温

Oseltamivir, an Anti-influenza Virus Drug, Produces Hypothermia in Mice: Comparison Among Oseltamivir, Zanamivir and Diclofenac

Hideki ONO,* Yuko NAGANO, Noriaki MATSUNAMI, Shinichi SUGIYAMA, Shohei YAMAMOTO, and MITSUO TANABE

Biol. Pharm. Bull. 31(4) 638—642 (2008)

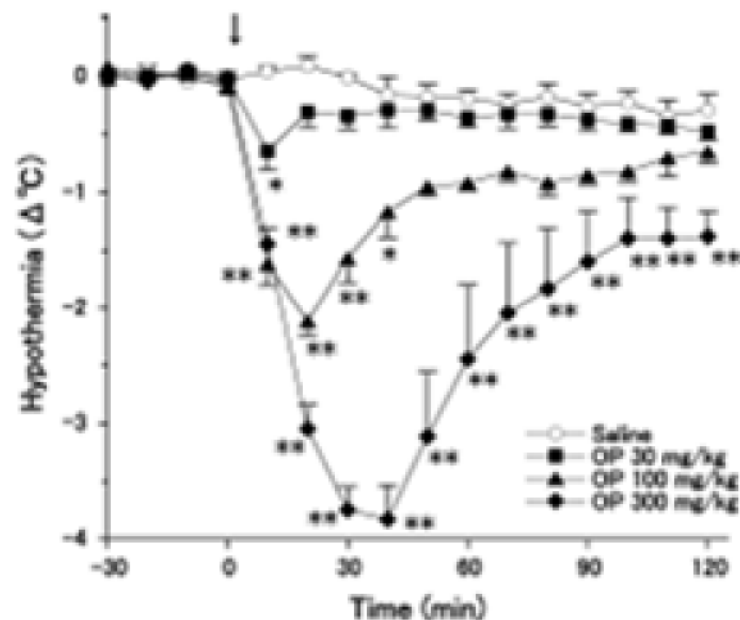


Fig. 1. Oseltamivir (30—300 mg/kg, i.p.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. Significance of differences between control and test values was determined by the two-tailed multiple *t*-test with Bonferroni correction following one-way analysis of variance (3 comparisons in 4 groups). **p*<0.05 and ***p*<0.01.

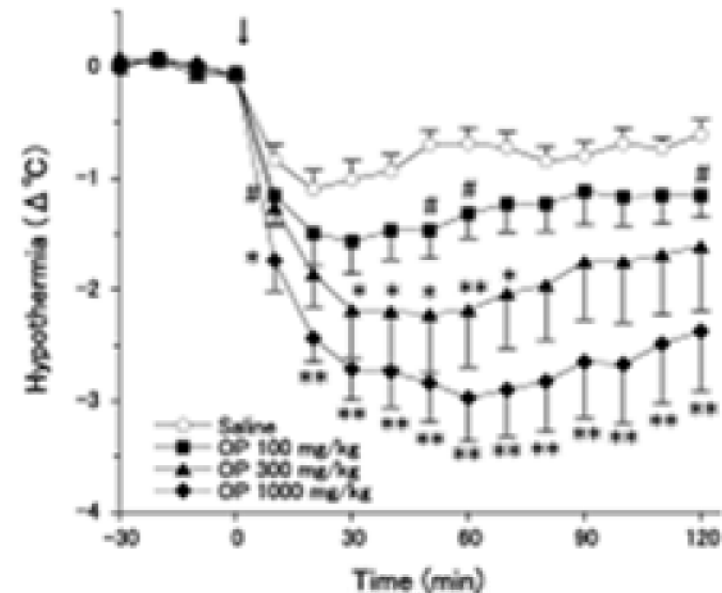


Fig. 2. Oseltamivir (100—1000 mg/kg, p.o.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

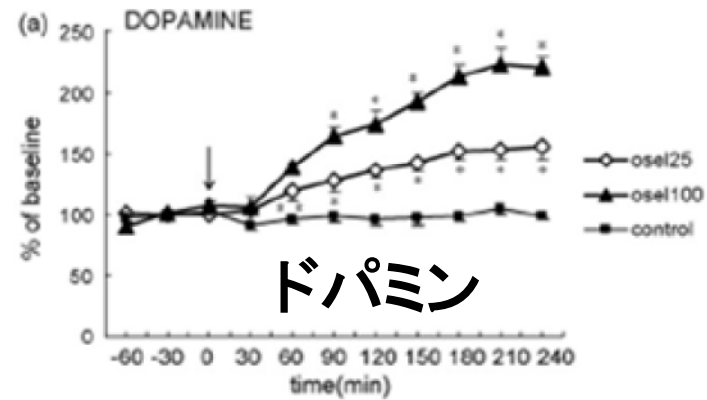
Each point represents the mean \pm S.E.M. of 8 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. **p*<0.05 and ***p*<0.01 (multiple *t*-test between control and test values). **p*<0.05 (non-corrected Student's *t*-test was applied to those groups (see Materials and Methods)). OP, oseltamivir.

タミフルOPがラット脳中ドパミン増 大量では一過性に失調)

Neuroscience Letters 438 (2008) 67–69

Oseltamivir (Tamiflu®) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex

Tatsuki Yoshino^{a,b,*}, Koichi Nisijima^b, Katsutoshi Shioda^b, Kunio Yui^c, Satoshi Kato^b



ドパミン

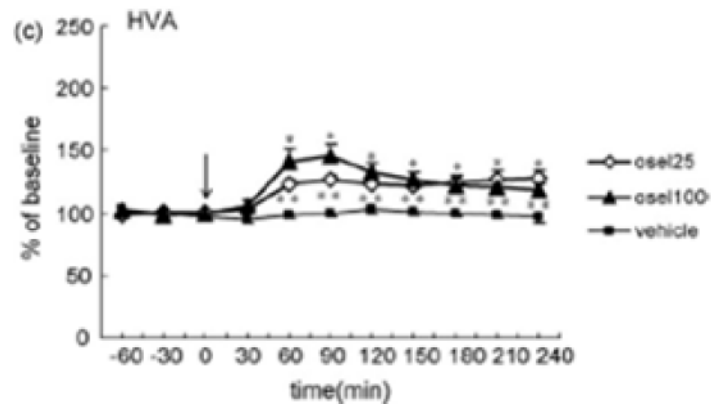
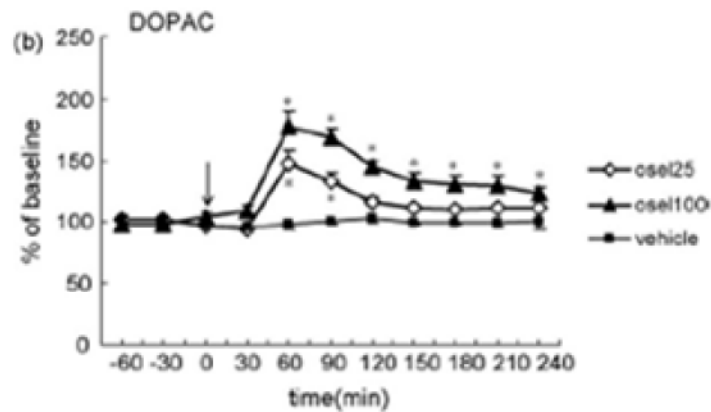


Fig. 1. Effects of oseltamivir on the extracellular DA concentration in the rat mPFC. (a) Effects of oseltamivir on the extracellular 5-HT concentration in the rat mPFC. (b) Drug injection is indicated by the arrow. Data are represented as the mean \pm S.E.M. of the values obtained in five rats. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ compared with the corresponding value for vehicle (one-way ANOVA followed with Dunnett's test).

セロトニン

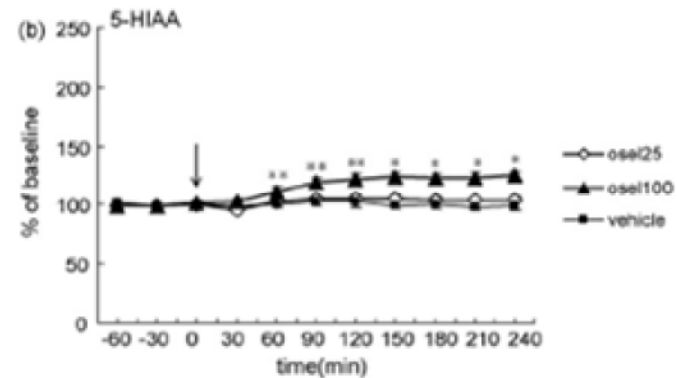
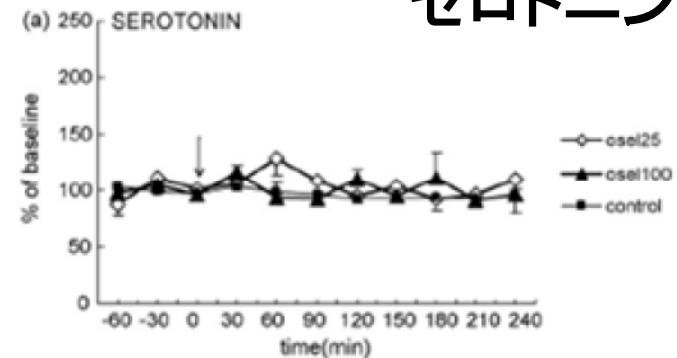
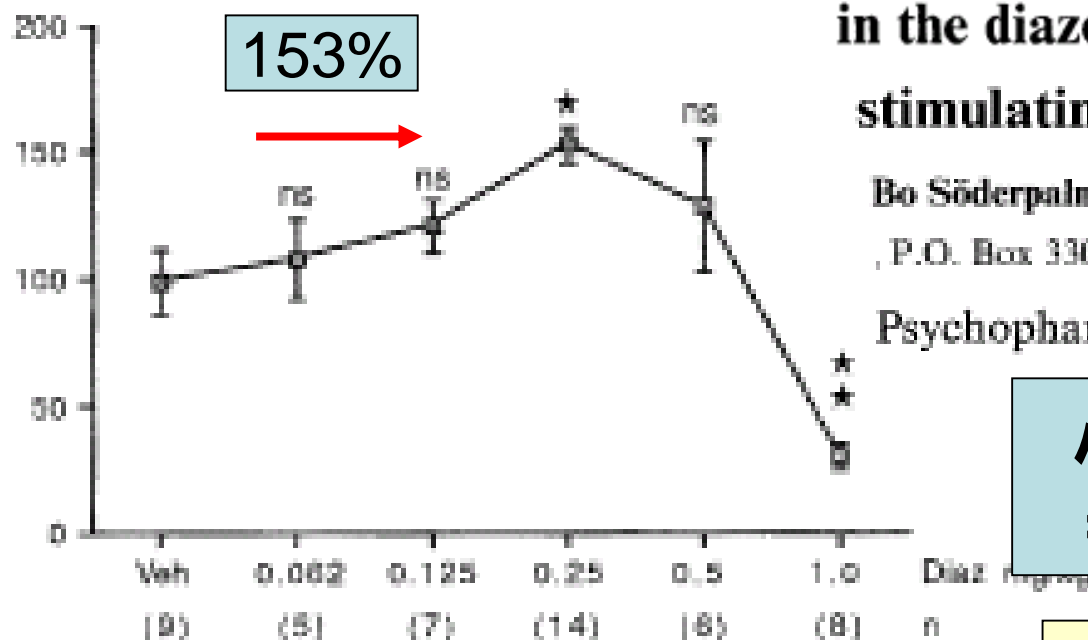


Fig. 2. Effects of oseltamivir on the extracellular DOPAC concentration in the rat mPFC. (a) Effects of oseltamivir on the extracellular HVA concentration in the rat mPFC. (b) Effects of oseltamivir on the extracellular 5-HIAA concentration in the rat mPFC. (c) Drug injection is indicated by the arrow. Data are represented as the mean \pm S.E.M. of the values obtained in five rats. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ compared with the corresponding value for vehicle (one-way ANOVA followed with Dunnett's test).

ジアゼパム: マウス行動に2相性影響 少量で増加、大量で抑制

運動量増加(最初を100%)



Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect

Bo Söderpalm, Lennart Svensson, Peter Hulthé,
P.O. Box 33031, S-400 33 Göteborg, Sweden

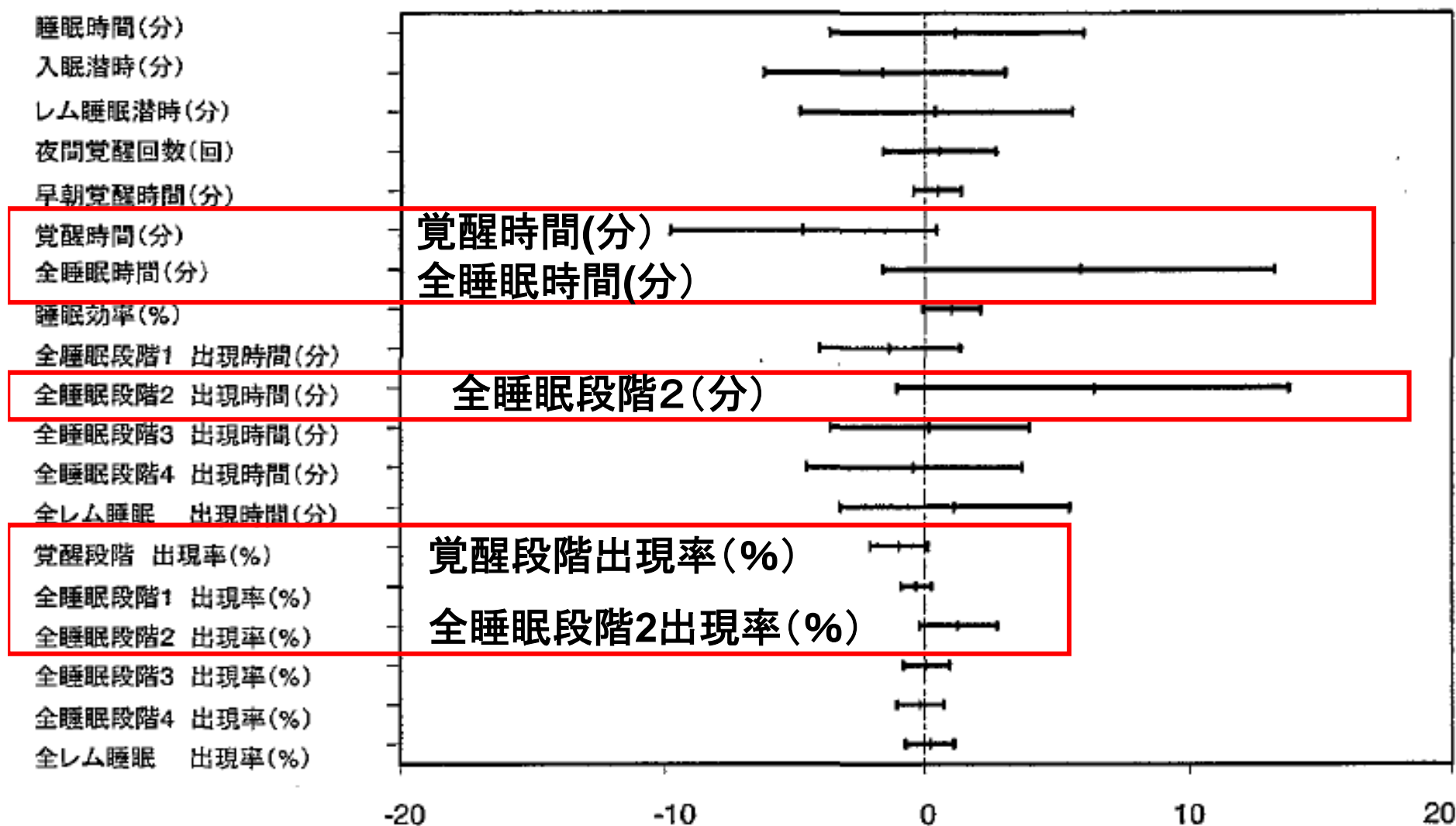
Psychopharmacology (1991) 104:97-102

ハロペリドールで抑制
⇒ドパミンの影響

1. Effects of diazepam (Diaz) on the number of photobeam interruptions made by mice during a 30-min recording period in a motility meter as described under Materials and methods. Shown are the means \pm SEM of n observations. Diazepam was given 30 min prior to placement in the motility meter. Statistics: one-way ANOVA $F(5,45)=12.90$, $P<0.01$, followed by Dunnett's t -test. * = $P<0.05$, ** = $P<0.01$, ns = $P>0.05$

熱性ケイレン予防目的で
アゼパムを使用したRCT
で、ジアゼパム群の36%
にせん妄、イライラ、興奮
錯乱などが出現した

睡眠パラメータの薬剤の差及び 95%信頼区間(各時期の平均値の比較: PPS)



予防目的RCTで重大・重要精神障害

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間			
						下限	上限		
重大精神障害 *a(使用中)	0	0.00	5	0.51	7.32	1.27	42.34	197	0.0262
重大精神障 *b(使用中,後)	1	0.10	8	0.81	4.71	1.27	17.43	141	0.0204
重要精神障害 (使用中)*c	7	0.72	17	1.72	2.29	1.03	5.13	100	0.0433

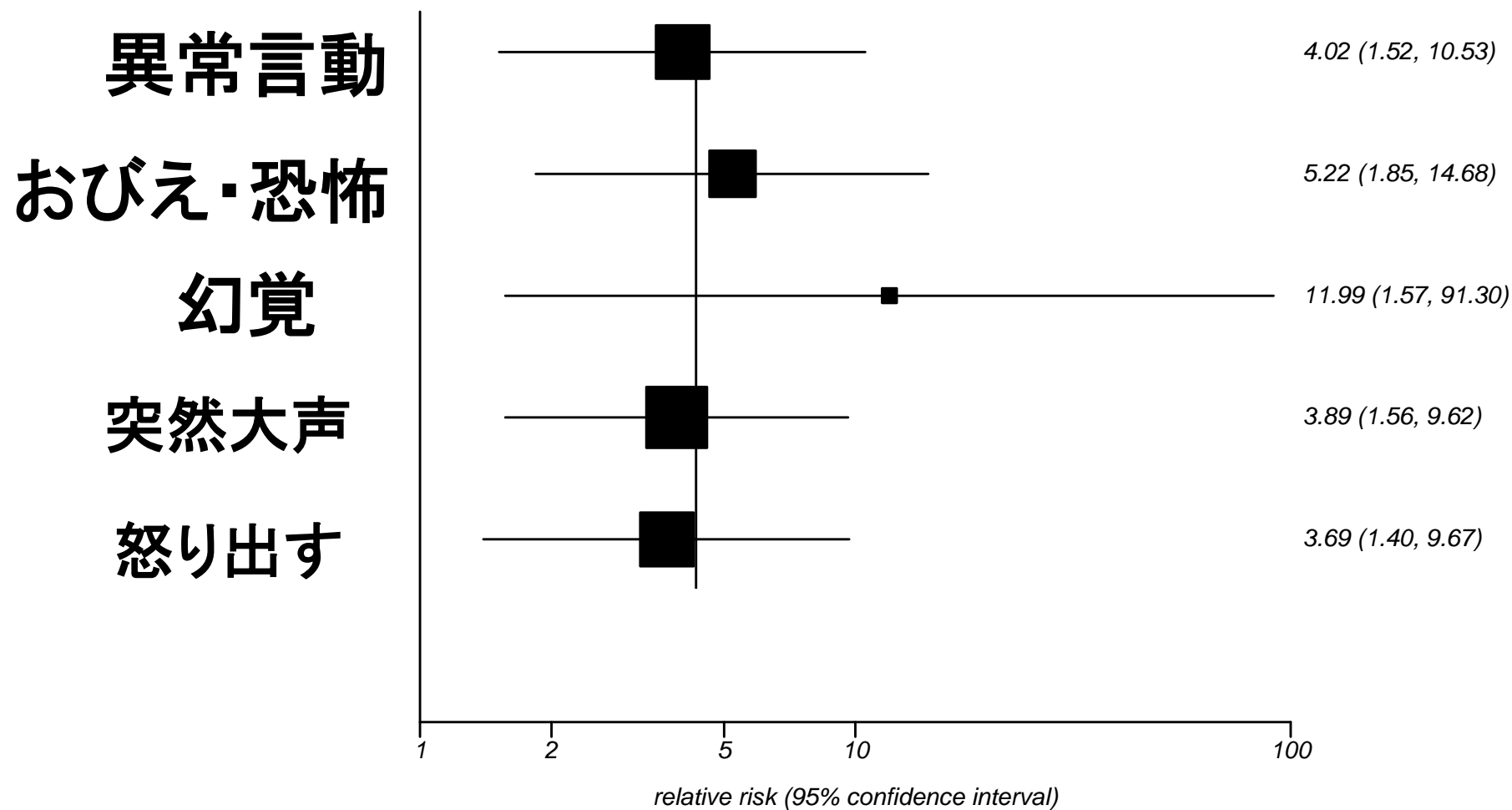
*a: 重大例: 幻覚、コルサコフ精神病、分裂病、精神病、自殺企図

*b: 重大例: a+攻撃性、幻覚増悪、妄想症

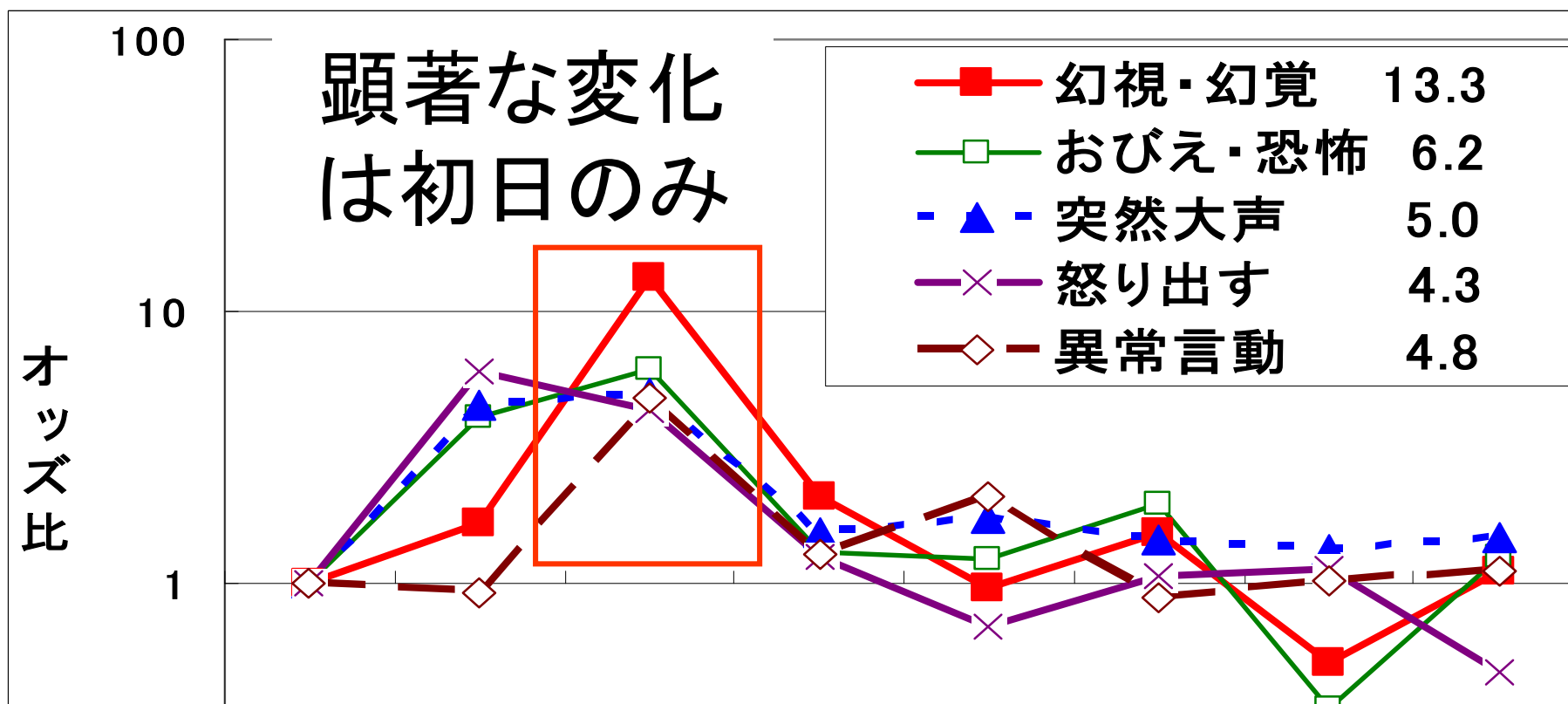
*c: 重要例(a+b)+うつ病、うつ病増悪、内因性うつ病、錯乱、双極性感情障害

横田班(タミフル使用vs未使用)(補足集計データ使用)

初日午後のオッズ比: 3.69~11.99



タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



分母:タミフル使用/未使用2分の1ずつ, 分子:4/5タミフル使用后

0.1								
	基準1	朝	昼	夜	朝	昼	夜	3日目
横田班報告データを用いて、浜が解析			1日目		2日目			全日
発病後の時期								

藤原史博らの調査 (ポスター、口演より)

2008.11/15～16 第40回日本小児感染症学会発表

単変量解析結果(全年齢、07年1032人、08年549人 合計1581人)										
受診前 異常 言動	タミフル			他薬剤・薬剤なし			オッズ比			p値
	n	異常 言動	%	n	異常 言動	%	OR	下限	上限	
あり	76	28	36.8	28	3	10.7	4.86	1.23	22.29	0.0098
なし	1023	102	10.0	454	28	6.2	1.68	1.07	2.66	0.0173
合計	1099	130	11.8	482	31	6.4	1.95	1.12	3.00	0.0011
ロジスティック重回帰分析(20歳未満のみ:07年931、08年493, 計1424人)										
なし							2.20	1.17	4.14	0.015
合計							2.18	1.23	3.87	0.008
ロジスティック重回帰分析(10歳未満のみ:07年649、08年416, 計1065人)										
なし							2.13	1.09	4.13	0.026
合計							2.15	1.18	3.91	0.012

廣田班報告 調査の流れと解析症例数

症例数

回収された症例 11,661 (692施設)

↓ 医師用・患者用調査票が一致している症例 9,358

↓ (その他: 医師用のみ876、患者用のみ674、事例調査票753)
9,358

↓ 医師用・患者用調査票をマッチングして追加
(消印、カルテ番号、性、生年月日、初診日時、余白記入事項)
未記入箇所追加調査: 5,313症例中、返答4,774症例(89.9%)
↓ 迅速診断施行なしを除外

10,316

↓ 18歳以上を除外

10,295

↓ 異常行動の有無不明

10,017

廣田班報告 調査の概略

- 対象：06/07年冬：全国小児科受診したインフルエンザ患者を連続で10～20人。合計11691人。
- 解析の対象：迅速検査で確認。18歳未満、タミフル処方有無明瞭，異常行動の有無記載：10017人
- タミフル処方群7,677、
タミフル以外薬剤処方群2,192
発熱開始から4日間追跡。
一種のコホート調査（観察研究）
- 異常行動を起こした子の割合を比較
事故や危害につながりうる異常行動をA，
それより軽い異常言動をB～Eに分類
- 全異常行動についてのデータを用い検討

廣田班報告 調査票

記入例

患者使用用

経過観察用表

【発熱1日目】（ 月 日）

薬の使用（内服あるいは注射など）や採血検査の結果に、体温および症状を右欄にご記入ください。長く続いた症状については、**続いた期間**がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用

（内服あるいは注射など）

☐ 薬の使用なし

◇ 体温

（測ったものをすべて）

☐ 体温の測定なし

◇ 症状

どのくらい、熱が持続、発熱は熱—発熱の熱、熱しく寒
感など、など長く続いた症状が中心の症状に、ご記入
してください。

また、発熱が持続する場合は発熱の熱の熱、熱しく寒
感など—熱を継続的に測定し、記入してください。

☐ 重い症状なし

（日）
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

（発熱が熱の熱が熱の熱の熱、熱しく寒
感などにご記入ください。）

77

[illegible]

廣田班報告 調査票

異常行動・異常言動 調査票

患者様専用

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様子は発生がておりました。お子様の今日のインフォームドコンセントの経過を見て、よく似たものがありませんか。「有」の場合は、よく似たものを記入してください。
○に✓を入れてください。

異常行動・異常言動の有無 ○有 ☒

→ 別のQ3にお書きください。

- A. 身体につまづいたり、転んで倒れるなどする異常行動がある異常行動
- Q41 歩行につまづいたり倒れる異常行動がある異常行動。例「歩行が不安定になり、転び倒れることがある」。
 - Q42 転んだ後起き上がる異常行動がある異常行動。例「転んだ後起き上がる異常行動がある異常行動」。
 - Q43 上向きで歩行につまづいたり、転んで倒れるなどする異常行動がある異常行動
- B. 言葉・言葉・言葉の異常
- Q44 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q45 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q46 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q47 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
- C. その他・言葉・言葉の異常
- Q48 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q49 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q50 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q51 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q52 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q53 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q54 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q55 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q56 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q57 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
- D. その他・言葉・言葉の異常
- Q58 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q59 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q60 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q61 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q62 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q63 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q64 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q65 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q66 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q67 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q68 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
- E. その他・言葉・言葉の異常
- Q69 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q70 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q71 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。
 - Q72 言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動。例「言葉が不明瞭で聞き取れない異常行動」。

よく似たもの、記入してください。

Q2 異常行動や異常言動について、異常行動についてお書きください。前ページの様子を参考に、よく似たもの（異常行動・異常言動）がなかった場合は、異常行動に記入してください。

発症日時 2月 3日 午前 午後 午前 午後 4日 午前 午後

「異常行動・異常言動」について、状況、場所、時間などをお書きください。できるだけ詳しく記入してください。

2月3日 午前中に3歳児の息子と遊ぶときに、息子の部屋で遊ぶときに、その部屋から母親にずっとしがみついて離れなくなった。母親を連れてきたときに部屋は下から40分になった。2歳児は「ママがわかる？」と聞くたびに母親の顔を見て、しばらくしてから「ママ」と言うようになった。母親の顔を見て、泣いて泣くように、あるいは母親を泣かすように繰り返していた。このような様子は母親には手をつかっていたり、抱きかかっていたり、母親は「リーナ（母親のこと）、バーシー（トーマスのキャラクター）」など知っている言葉を繰り返していた。このような様子は母親には手をつかっていたり、抱きかかっていたり、母親は「リーナ（母親のこと）、バーシー（トーマスのキャラクター）」など知っている言葉を繰り返していた。

Q3 異常行動や異常言動は、異常行動についてお書きでもあつたのでしょうか？

○有 ☒ → いろいろ、おもしろいものでしたが、下に異常行動に記入してください。

4歳の子、途中で40分ほどおしゃべり、うなされるようにおしゃべりすることがある。

廣田班報告

解析対象者総数
10,017

適切な方法
OR=1.36

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813(78.0%)

異常行動あり
1,215(15.6%)

タミフル非使用者
2,204(22.0%)

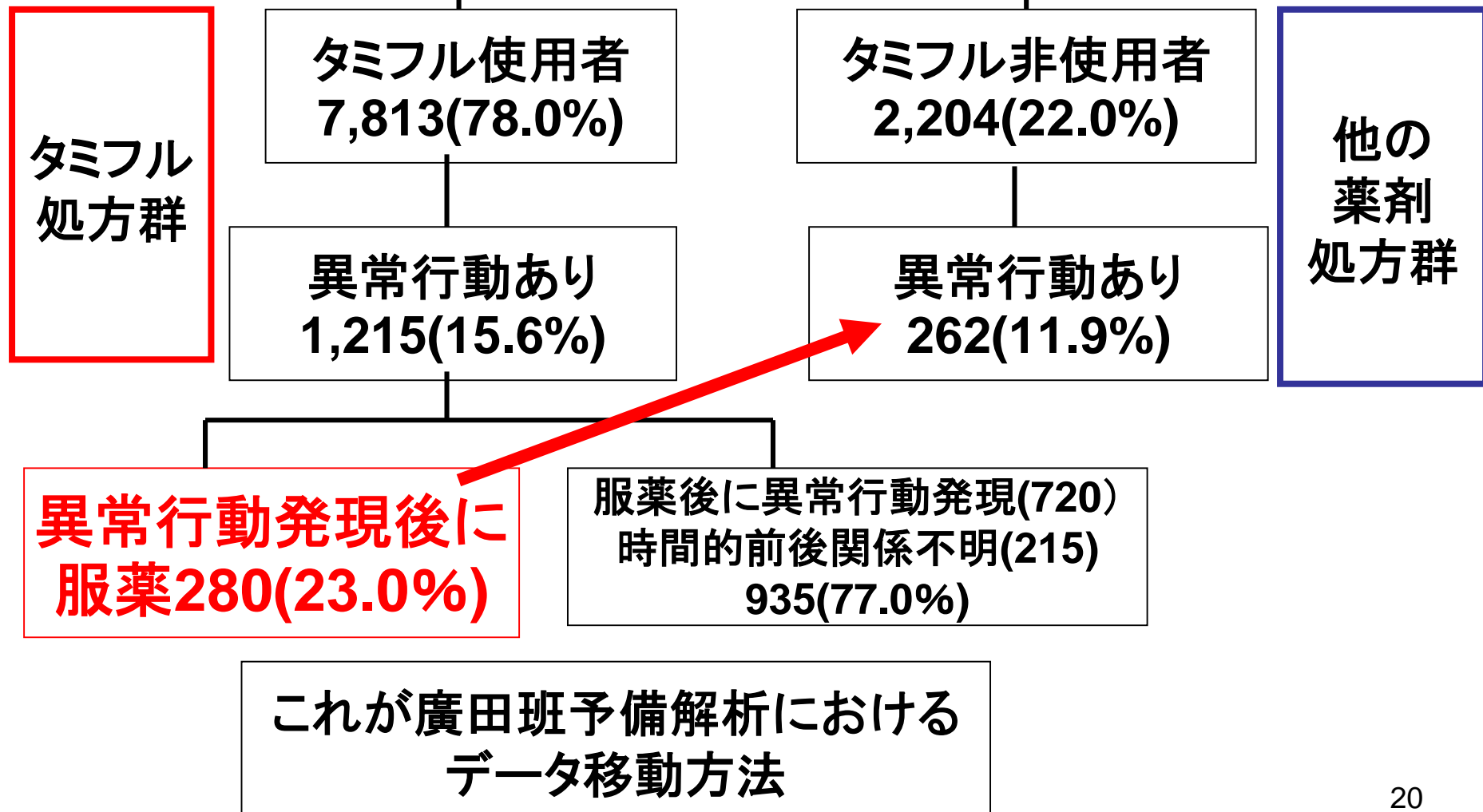
異常行動あり
262(11.9%)

他薬剤
処方群

廣田班報告
一次予備解析の方法

解析対象者総数
10,017

適切な方法
OR=1.36



廣田班報告 一次予備解析の方法

解析対象者総数
10,017

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813 \Rightarrow 7,533

異常行動あり
1,215 \Rightarrow 935

280

タミフル非使用者
2,204 \Rightarrow 2,484

異常行動あり
262 \Rightarrow 542

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935(77.0%)

他薬剤
処方群

+

タミフル
処方群
のかなり
の部分

これが廣田班の
一次予備解析の移動法

OR
=1.36

0.51

廣田班報告
中間解析の経過

解析対象者総数
10,017

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813(78.0%)

タミフル非使用者
2,204(22.0%)

他の
薬剤
処方群

異常行動あり
1,215(15.6%)

異常行動あり
262(11.9%)

異常行動発現後に
服薬280(23.0%)

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935(77.0%)

受診前
event
除外OK

受診前に異常行動
発現181(64.6%)

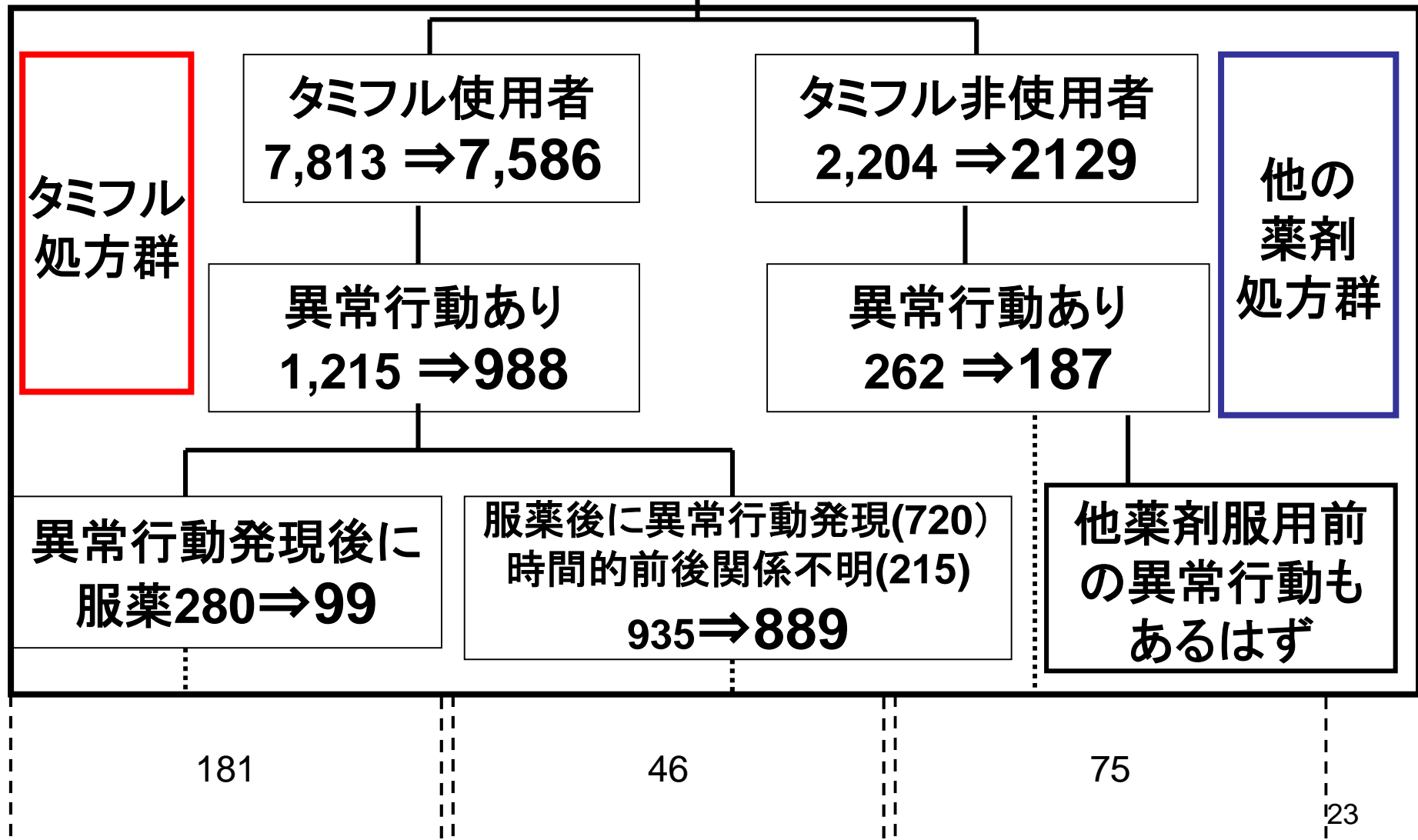
受診前に異常行動
発現46(4.9%)

受診前に異常行動
発現75(28.6%)

廣田班報告
中間解析の経過

解析対象者総数
10,017⇒9,715

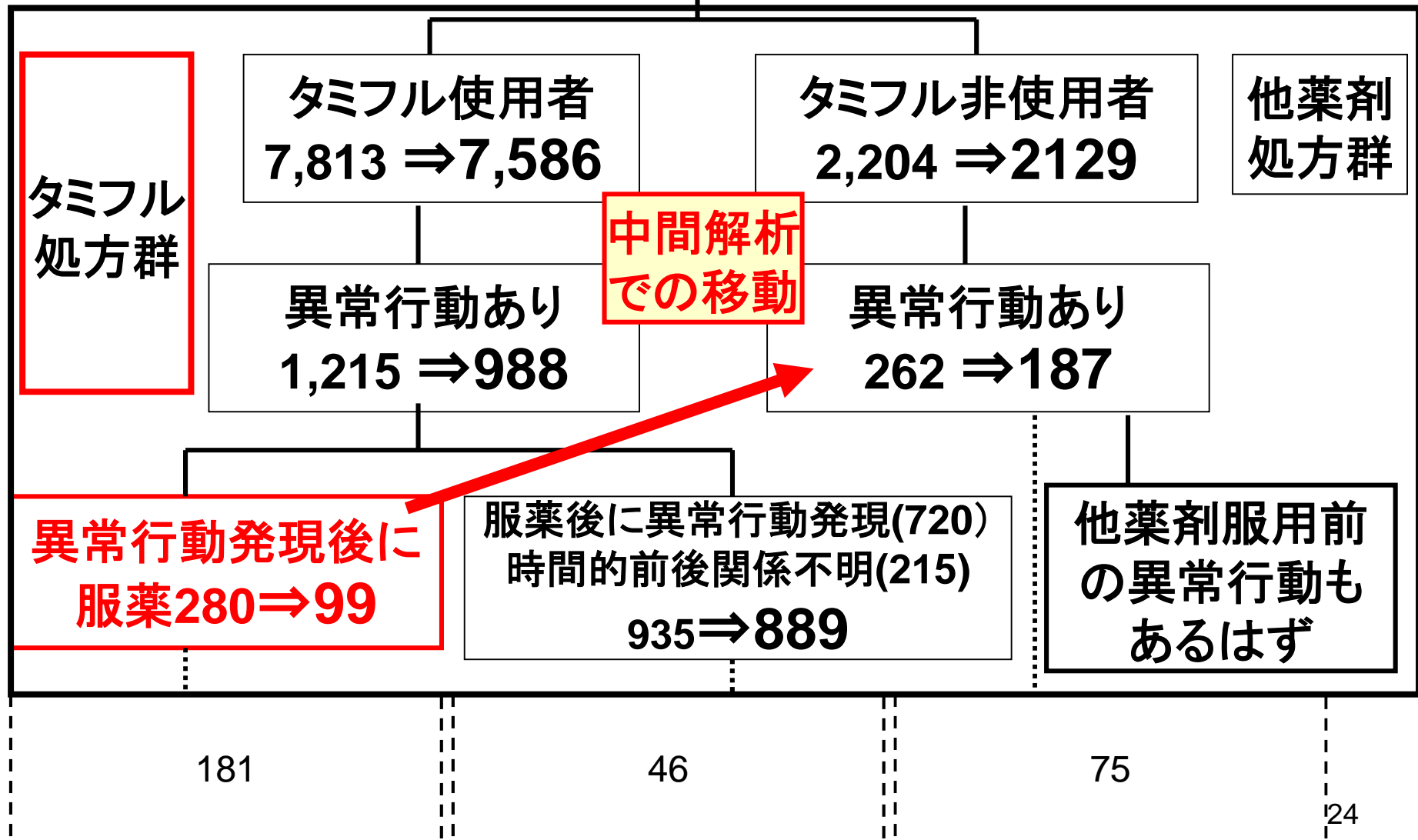
OR=1.36⇒**0.51**
⇒**1.56(適切)**



廣田班報告
中間解析の方法

解析対象者総数
10,017⇒9,715

OR=1.36⇒0.51
⇒1.56



廣田班報告 中間解析の方法

解析対象者総数
10,017⇒9,715

OR=1.36⇒0.51
⇒1.56⇒0.91

タミフル
処方群

タミフル使用者
7,813 ⇒ 7,586 ⇒ 7,487

タミフル非使用者
2,204 ⇒ 2,129 ⇒ 2,228

他薬剤
処方群

+

タミフル
処方群
のかなり
の部分

異常行動あり

1,215 ⇒ 988 ⇒ 889

中間解析
での移動

異常行動あり

262 ⇒ 187 ⇒ 286

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)
935 ⇒ 889

他薬剤服用前
の異常行動も
あるはず

181

46

75

25

受診前に異常行動を起こした子は 両群から除く:これはOK

- 廣田班の中間解析では、受診前に異常行動を起こした子は、タミフル処方群からも他剤処方群からも除かれ解析された。
- このことは、集計上の不都合は特段生じないので、除いた状態から出発する。
- 抄録の記号のつけ方と異なるので、ご注意を！

廣田班の解析方法の 基本的間違いを 証明する

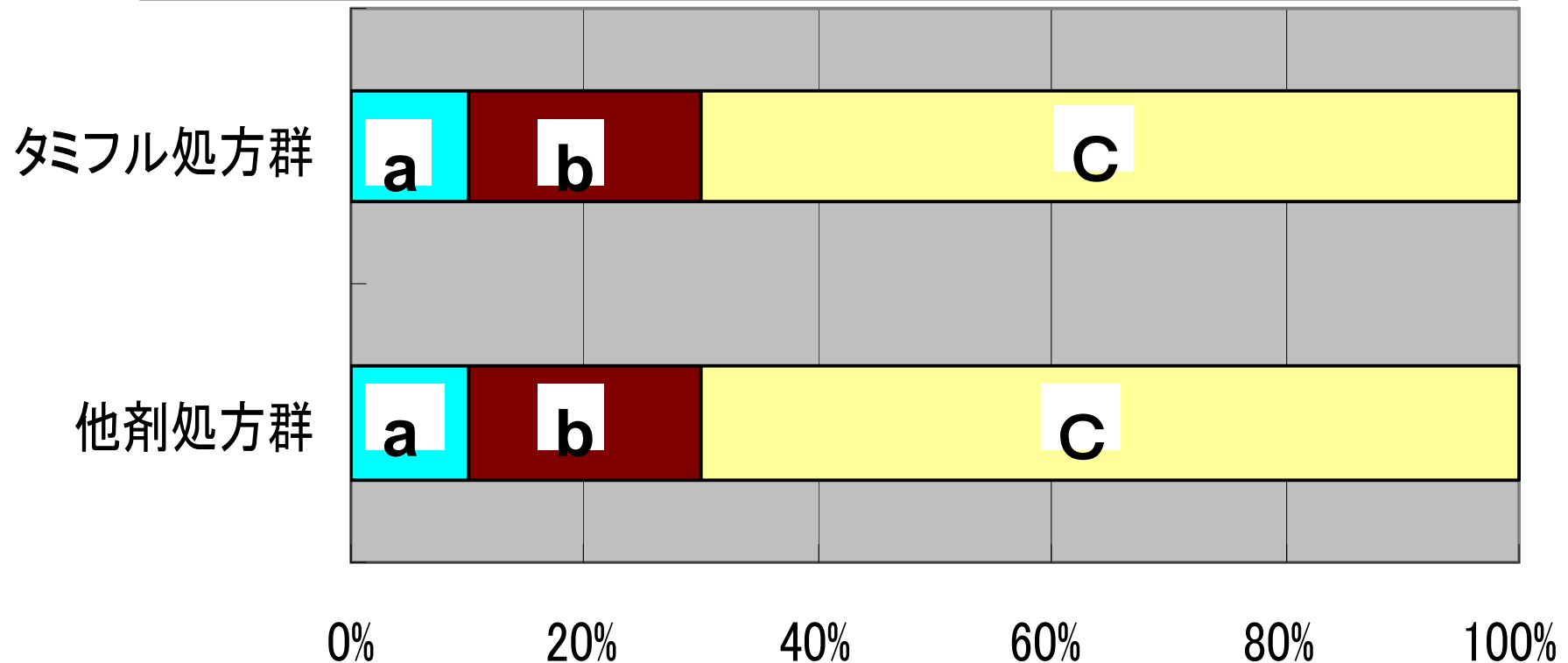
仮定：**タミフルは異常行動を起こさない**

（タミフルは異常行動とは無関係）

（あくまで仮定の話：誤解のないよう）

適切な解析 (ITT解析) の方法

タミフルが異常行動を起こさないと仮定
タミフル処方群と他剤処方群が同一人数とする

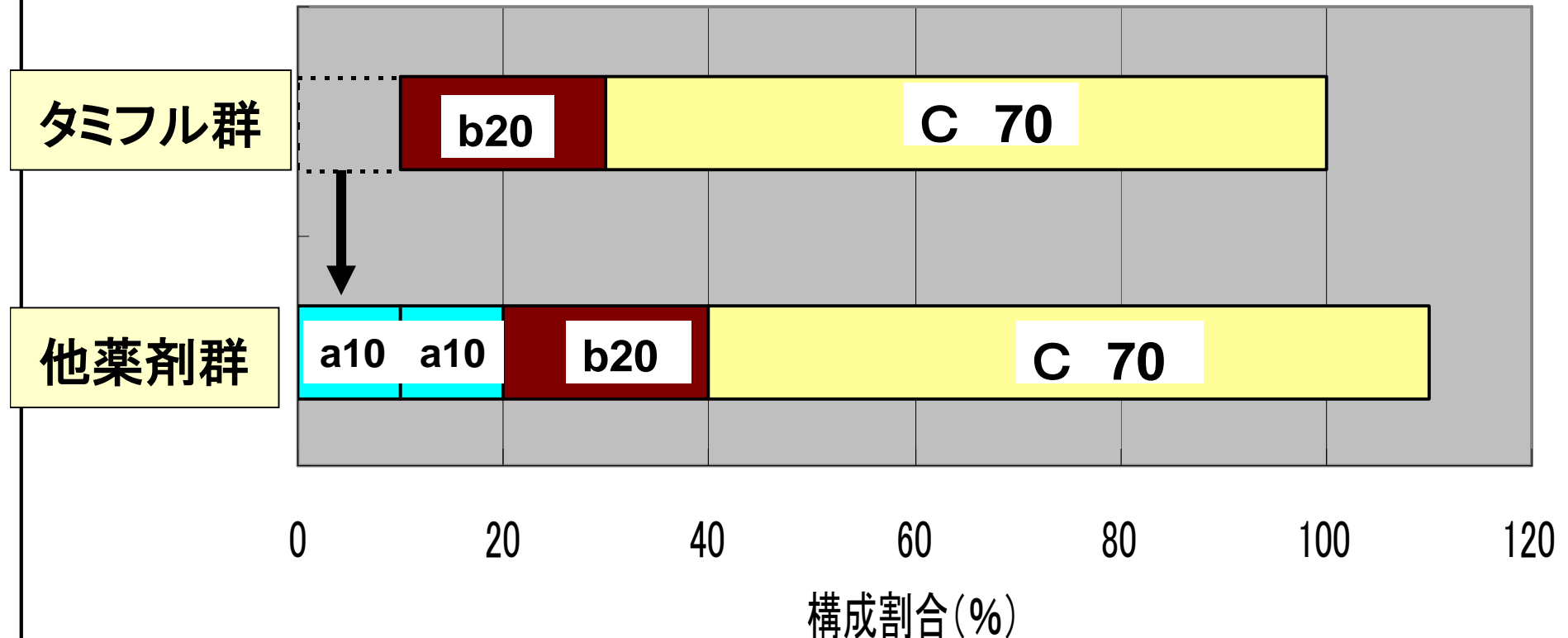


オッズ比 $=((a+b)/c) \div ((a+b)/c) = 1$ または $(b/c) \div b/c = 1$ で仮定どおり
例: $a=10, b=20, c=70$ とすると, オッズ比 $= (30/70) \div (30/70) = 1$

■ 服用前異常行動 ■ 服用後異常行動 ■ 異常行動なし

廣田班の解析方法

オッズ比は $b / (2a + b) = 20 / 40 = 0.5$ a が0でない限り常に
タミフル群の異常行動が少なく計算される



**タミフルが異常行動を起こさないと仮定したと矛盾
どこかに間違い・・・操作はaの移動のみ：これが間違い**

■ タミフル処方群の服用前異常行動

■ 他薬剤処方群の服用前異常行動

■ 服用後異常行動

■ 異常行動なし

$(b/c) / b/c = 1$ ならOK

ITT解析(intention to treat 解析) による異常行動発症割合の計算:

一次予備解析法では

- タミフル処方群15.6%(1215/7813)
- 他薬剤処方群11.9%(262/2204)
- オッズ比1.36 (1.18-1.58)

中間報告データ使用

- タミフル処方群13.0%(988/7586)
- 他薬剤処方群8.89%(187/2129)
- OR=1.56(1.32-1.84、 $p<0.0001$)

表 種々の解析方法による異常行動発症割合およびオッズ比の比較

		比較群	タミフル群			非タミフル群			オッズ比			P値
			対象 (n)	異常 行動	%	対象 (n)	異常 行動	%	オッズ 比	95% 信頼区間		
										下限	上限	
A 一次予備 解析(受診 前異常行動 を含む)	ITT解析A	処方群 vs 非処方群	7813	1215	15.6	2204	262	11.9	1.36	1.18	1.58	<0.0001
	廣田法A	処方群-X1 vs 非処方群+X1	7487	889	11.9	2530	588	23.2	0.45	0.40	0.50	<0.0001
B. 中間報告 (受診前 異常行動を 除外)	ITT解析B	処方群 vs 非処方群	7586	988	13.0	2129	187	8.8	1.56	1.32	1.84	<0.0001
	廣田法B	処方群-X2 vs 非処方群+X2	7487	889	11.9	2228	286	12.8	0.91	0.79	1.06	0.2212
C.服用後に限る場合の 望ましい方法		服用群 vs 非服用群	6259	889	14.2	1757	159	9.0	1.72	1.44	2.08	<0.0001
D.一部で提案されて いる方法		服用群 vs 非処方群	7487	889	11.9	2129	187	8.8	1.40	1.18	1.66	<0.0001
E.超過異常行動が タミフル服用後24時間 で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	620	9.9	1757	66	3.8	2.82	2.17	3.71	<0.0001
F.超過異常行動が タミフル服用後12時間 で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	521	8.3	1757	33	1.9	4.74	3.32	6.99	<0.0001

【結論】

1. 廣田班の解析方法を用い、
最初にタミフルは異常行動を起こさないと仮定
⇒常に、**仮定と矛盾した結果が得られる。**
2. **操作は、**タミフル処方群のタミフル服用前の異常行動を非タミフル群に**編入したことだけ。**
3. したがって、**この編入方法が誤りである。**
4. 廣田班の中間結果をタミフルと異常行動との関連の根拠にすることはできない。
5. むしろ、廣田班データはタミフルと異常行動との関連を強く示している

タミフルの性質まとめ

1.OTは中枢抑制作用がある。

インフルエンザ感染初期には脳中に移行し、
呼吸抑制により突然死し、
脱制御(dyscontrol)により異常行動を起こす

⇒突発・短期型反応

2.OCはノイラミニダーゼ阻害作用がある

生体膜の老化を招き、ヒトの細胞機能を障害する
⇒免疫機能の低下、感染増悪、糖尿病発症/増悪、
腎障害、遅発・遷延型反応精神神経障害

⇒遅発・遷延型反応

• すでに、これまでの知見からほぼ証明されている

疫学調査解析の際に考慮すべき点(1)

＜タミフルを継続してどうして異常行動が軽快するのか＞

- インフルエンザ感染初期は高サイトカイン血症
⇒この時：肝エステラーゼ活性、BBBのP-gp活性↓
⇒OT脳中濃度上昇
- インフルエンザ軽快とともに活性回復、脳中濃度低下
⇒影響消失⇒差が有意でなくなる
⇒この時期のイベントを加えると、差が出にくくなる

＜遅発・遷延型反応＞

- ノイラミニダーゼ⇒古くなった生体膜を代謝・排除
- OCのノイラミニダーゼ阻害⇒生体膜が老化
⇒遅発・遷延型反応：出血、肺炎、敗血症など感染症増悪、多臓器不全による死亡例（少なくとも11件）
イベント発生率は、突発短期型の1/10～1/20以下か₃₄

疫学調査解析の際に考慮すべき点(2)

背景因子の開示、調整はもちろんであるが、タミフルに Specific な特徴を考慮して、以下の点が重要

＜突発・短期型反応(異常行動等)＞

- インフルエンザ感染初期の頻度比較を: ~~全体比較は ×~~
- 廣田班調査では、
(A)重篤な異常行動と(B)幻覚を組み合わせた頻度比較を
- 突然死に関して、症例対照研究を実施すべき
結果がでるまでは「因果関係」を認めるべき。

＜遅発・遷延型反応＞

- 敗血症・多臓器不全は、非ステロイド抗炎症剤と組み合わせた症例対照研究とすべき
結果がでるまでは「因果関係」を認めるべき。