

# 博士論文

## レセプトデータを活用したイマチニブ の使用実態とアドヒアランスの評価に 関する薬剤疫学研究

日本大学大学院薬学研究科薬剤疫学研究室

川邊 一寛

## 目次

序章 .....	1
基礎となる原著論文 .....	4
第1節 緒言 .....	5
第2節 方法 .....	7
1. 研究デザイン .....	7
2. 対象集団 .....	7
3. TDMとアドヒアランスの定義 .....	8
4. 統計解析 .....	8
5. 倫理的配慮 .....	11
6. データベースの選択について .....	11
7. データベースの種類と特徴 .....	11
8. JMDC のレセプトデータベースを利用することの利点 .....	15
第3節 結果 .....	17
第4節 考察 .....	20
総括 .....	23
謝辞 .....	24
引用文献 .....	25

## 序章

薬剤師は処方された医薬品の用法及び用量，薬物間相互作用，副作用の有無などを確認し，患者の適正な薬物治療に寄与している．最近では，日常診療下における薬物治療の有効性や安全性の評価に，大規模な医療ビッグデータを利用することが増加している．

わが国における研究に利用可能な医療ビッグデータには，病院の医療情報データベースや診療報酬明細書（レセプト）のデータベースがいくつか存在する．特定の病院のレセプトに加え検査値が含まれるデータベースには独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が提供する MID-NET<sup>®</sup>やメディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV）が提供するデータベースがある[1] [2]．これらのデータベースの利点は，検査値が含まれることと，入院や外来の日単位のデータが使用可能なことである．一方，限界としては，同一患者が登録された病院以外の他の医療機関に受診した場合や調剤薬局で薬を受け取った場合に，これらの医療機関のデータが含まれないことである．つまり，同一患者を追跡することが研究を実施する上で必要な場合，これらのデータベースの利用は困難である．その他のデータベースには，保険者単位のレセプトデータを提供する（株）JMDC のデータベースがある．このデータベースの限界としては，検査値が含まれないことや 75 歳以上は後期高齢者医療制度に移行するため高齢者が含まれていないことが挙げられる．しかしこのデータベースの利点は，同一の保険組合の被験者であれば，患者が利用した全ての入院や外来，調剤に関する

レセプトデータが研究に利用可能であるため、一人が異なる複数の医療機関を受診しても追跡可能である。

わが国における死亡数を死因順位別にみると、第 1 位は悪性新生物（がん）であり、続いて心疾患（高血圧症を除く）、老衰、脳血管疾患と続いている[3]。悪性新生物（がん）のうち、部位別の死亡数順位としては、男性で肺、大腸、胃の順に多く、女性で大腸、肺、結腸の順に多いと報告されている[4]。白血病は、部位別のがん死亡数はそれほど高くはないが、5 年相対生存率は 44.0 %と低い疾患の一つとされている[4]。

白血病のうち慢性骨髄性白血病（CML）は、年間人口 10 万人あたり約 1 人に発症し、新規の白血病症例の 15 %を占めている[5][6][7]。CML は、多能性造血幹細胞の異常により惹起される白血病で、Philadelphia 染色体上の *BCR-ABL1* 融合遺伝子にコードされて産生される BCR-ABL1 チロシンキナーゼ（tyrosine kinase; TK）が恒常的に活性化することで白血病細胞が増殖する疾患である。CML 治療については、2000 年代以前にはシタラビンを用いた抗がん剤治療やインターフェロン療法、造血幹細胞移植が行われてきたが、2000 年代以降はイマチニブを含む BCR-ABL1 チロシンキナーゼを選択的に阻害する Tyrosine kinase inhibitor（TKI）が推奨されている[8]。経口薬のイマチニブは、わが国では 2005 年 6 月に薬価基準に収載されている。TKI の 1 つであるイマチニブは、CML の 10 年生存率を改善すると報告されている[9][10]。しかし、わが国におけるイマチニブの使用実態に関する報告は少ないため、レセプトデータベースを用いることで、一度に多くのイマチニブ使

用者を特定することが可能となり，イマチニブの治療効果に影響する Therapeutic Drug Monitoring（TDM）の実施割合やアドヒアランスに関する検討を行うことは重要である．

## 基礎となる原著論文

原著論文

題 名：

Prevalence of therapeutic drug monitoring and adherence to imatinib in chronic myeloid leukemia in Japan

著 者：

Kazuhiro Kawabe, Toshimitsu Nakayama, Noriyasu Fukuoka, Yasutaka Sakamoto, Hirohito Goto, Taiichi Suzuki, Hirofumi Koike, Yukiko Sahashi, Nobuhiro Ooba.

掲載誌名, 巻・ページ・年：

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 60(11)・469–476・2022

## 第 1 節 緒言

CML 治療の第一選択薬の 1 つであるイマチニブにおいて、重要とされているのが至適用量を用いることと治療の継続である[11]. CML 治療の重要な指標は、分子遺伝学的大奏効 (major molecular response; MMR) を得ることとされている. MMR の定義は、*BCR-ABL1* 転写産物レベルが少なくとも 3 log 以上低下することと定義され[12], イマチニブで治療効果が得られる患者の多くは、MMR を達成することが示唆されている[13]. MMR を達成した患者におけるイマチニブの血中濃度は、MMR を達成していない患者よりも高いことから Picard らはイマチニブの有効トラフ濃度を 1,002 ng/mL 以上に設定することを報告している[14]. 最近のシステマティック・レビューにおいても、イマチニブの治療域は、1 日の投与量と投与スケジュールが 14 日以内に変更されなければ、トラフ濃度を 1,000~1,500 ng/mL に維持することが推奨されている[15] [16].

TDM は、治療効果を改善するための個々の用量調節に有益であるとされている[17]. イマチニブは 2012 年 4 月の診療報酬の改定で、TKI で初めて血中濃度の測定に関する加算となる特定薬剤治療管理料の算定対象の薬剤となった. 2023 年 12 月の時点で、TKI のなかで特定薬剤治療管理料が算定できるのはイマチニブのみである. イマチニブについては血中濃度の測定により 1,002 ng/mL [14]以上の血中濃度に有効域を維持することが重要であるが、わが国におけるイマチニブが処方された患者における TDM の実施割合を調査した

研究はほとんどない.

治療の継続は重要であるが、治療の継続を評価するためには、服薬アドヒアランス（アドヒアランス）を検討することが有用である. Marin らの報告では、アドヒアランスが 80 % 以上の場合の MMR の達成率は 6 年間で 81.2 % であるのに対し、アドヒアランスが 80 % 以下の場合には MMR は観察されない結果になったとされている[18]. Fentie らは、アドヒアランスが高い群では、アドヒアランスが低い群に比べて血液学的完全奏効（Complete hematologic response; CHR）を達成する可能性が約 9 倍高いと報告した[11]. Anderson らによると、50 歳未満でイマチニブによる治療を受け、併用薬がない患者はアドヒアランス不良のリスクが高かったと報告されている[19]. したがって、個々のイマチニブ使用患者のアドヒアランスを評価することは重要である. しかし、日本人におけるイマチニブのアドヒアランスがどの程度であるかについては不明である.

そこで、本論文では、わが国におけるレセプトデータベースを用いてイマチニブ処方患者の使用実態調査を実施し、治療の有効性に影響を与えるイマチニブの TDM 実施割合とアドヒアランスの度を明確にすることを目的に研究を行った. この研究は、CML 治療の有効性の評価に寄与する可能性が高い.



## 第2節 方法

### 1. 研究デザイン

本研究では、断面研究のデザインを用いて検討を実施した。断面研究とは、ある時点における疾病の割合や併用薬の使用割合を求めることに有用な研究デザインである[20]。本研究では、イマチニブ使用者の使用実態を調査し、どの要因がTDM実施に影響しているかを検討することから、断面研究が最適である。

### 2. 対象集団

(株)JMDC[21]が提供する2005年6月1日から2017年12月31日までのレセプトデータベースを用いて、イマチニブの処方記録が1回以上ある患者を抽出した。(株)JMDCが提供するデータベースは、これまでもいくつかの疫学研究に利用されている[22]。

レセプトデータベースには、以下の項目が含まれている。研究用患者ID、資格取得日、資格喪失日、年齢、性別、診断日、病名、薬の一般名とその処方日、処方日数、投与量、検査実施項目、血中濃度の算定記録（特定薬剤治療管理料（B001））。病名については、国際疾病分類第10版（International Classification of Diseases Tenth Revision（ICD-10））のコードが含まれている。

### 3. TDMとアドヒアランスの定義

TDM 実施に関しては、イマチニブ使用者のレセプトデータに血中濃度の測定記録である特定薬剤治療管理料の記録があれば TDM 実施ありと定義した。しかし、特定薬剤治療管理料が記録されていても、どの TDM 対象薬剤について算定されたものであるかは特定することは出来ない。さらに、TDM 対象薬剤の中には、抗てんかん薬のように、複数回/月の算定が認められているものもあるので、特定薬剤治療管理料が同じ月に複数回、記録されている場合には、イマチニブあるいはイマチニブ以外の TDM 対象薬に対して算定されている可能性がある。

アドヒアランスに関しては、レセプトデータベースを用いた研究においてアドヒアランスの評価指標として使用されている Medication Possession Ratio (MPR)を用いて評価を行う。累積処方日数を各請求の調剤日と期間に基づいて計算した総処方期間で割ることで算出した[23]。

$$MPR = \frac{\text{累積処方日数}}{\text{総処方期間（各請求の調剤日と期間に基づいて計算）}} \times 100 (\%)$$

### 4. 統計解析

イマチニブの使用実態を調査するため、2005 年 6 月から 2017 年 12 月までの処方開始時点における性、年齢、併存疾患、併用薬を算出した。併存疾患については、ICD-10 コードを

用いて定義した（消化性潰瘍疾患：K22, K25–K27, 高血圧：I10, 糖尿病：E10, E11, E13–E14, 慢性肺疾患：J40, J42–J45, J84, J96, 脂質異常症：E78, 肝疾患：B16, B18–B19, I85, K70–K74, K76, 慢性心不全：I50, 腎疾患：N03–N05, N10, N17–N19, Q61）。併用薬については、先行研究[24][25]によりイマチニブの血中濃度を低下させることが報告されている薬剤（リファンピシン、ランソプラゾール、エソメプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、ファモチジン、ラニチジン、シメチジン、ニザチジン、ラフチジン、ロキサチジン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメサゾン、フェニトイン）についても集計した。さらに、研究期間の年毎にイマチニブの処方件数及び人数を集計し、図に示した。年毎に処方件数や人数が増加しているかについて検討するため、時系列分析を行った。

イマチニブの TDM 算定が可能となった 2012 年 4 月以降については、TDM 実施の有無別に年齢、性、平均使用期間（最初の処方日から最後の処方日までの期間を "処方日数" として算出）、平均初回投与量、初回低用量患者、併存疾患、併用薬、検査実施項目（血清クレアチニン、総ビリルビン、Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST)) の割合を算出した。併用薬については、TDM 対象薬やイマチニブの血中濃度を低下させる薬[24][25]について求めた。初回投与量が 400mg/日未満[26]の場合を低用量とした。TDM 実施あり群と TDM 実施なし群との Standardized difference を算出した。Standardized difference は、その絶対差が 0.1 より大きい場合に 2 群間に違いがあると報告されている[27]。イマチニブの TDM 算定が可能となった 2012 年から 2017 年におけるイマチニブの

TDM 実施割合とその 95%信頼区間は、他の薬剤の TDM の実施割合の求め方に関する先行研究[28] [29]を参考に、イマチニブの TDM 実施件数を、イマチニブの投与患者数で割ることで算出した。患者一人当たりの実際の TDM 回数は不明であったが、同一患者がイマチニブの処方を受け、1 年間に複数回特定薬剤治療管理料の算定した場合は、それらを 1 回としてカウントし、患者一人当たりの TDM 実施割合を算出した。同一患者で TDM の測定が年 1 回以上実施されている場合は、1 人としてカウントした。

TDM 実施割合を求める際に、レセプト上では、イマチニブを含むいくつかの TDM 対象薬がある中で、どの TDM 対象薬に関して治療薬剤管理料が算定されたかを特定することはできない。この点を明確にするために、感度解析としてイマチニブ使用者からイマチニブ以外の TDM 対象薬を併用する患者を除いて、イマチニブの TDM 実施割合を主解析と同様の方法で算出した。

イマチニブ使用者における TDM 実施に関連する因子（交互作用）を特定するために、年齢、性、投与量、併存疾患、併用薬、検査実施項目を含む単変量及び多変量解析を実施した。多変量解析に組み込む最終的な因子の選択には、必要な因子（年齢、性）を加え、さらに、stepwise 法, forward 法, backward 法により、変数を選択し、ロジスティック回帰分析に組み込んだ。

アドヒアランスの評価指標である MPR に関しては、2012 年 4 月以降にイマチニブが TDM 対象薬剤となったことから、算出した MPR を 2012 年の前後で比較、検討を行った。

p 値<0.05 の結果を統計的に有意とみなした. すべての分析は, SAS バージョン V.9.4 (SAS Institute Inc.) で実施した.

## 5. 倫理的配慮

本研究は, 日本大学薬学部倫理審査委員会の承認を得た (20-004) .

## 6. データベースの選択について

(株) JMDC が提供する [30], 2005 年 6 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの 20~74 歳の受給者のデータベースには, 約 560 万人のレセプトが含まれている. これは日本の人口の約 5 % をカバーするレセプトデータベースである.

毎月の保険請求データには, 年齢や性別に加え入院や外来診療かの区別, 薬の一般名, 投与量, 処方日, 処方日数, 診断名とそれに対応する ICD-10 コード, 特定薬剤治療管理料の記録, 血清クレアチニン, ALT, AST, 総ビリルビンといった臨床検査に関する記録が含まれていた. しかし, イマチニブの血中濃度の測定値と臨床検査値はデータベースに含まれていない.

## 7. データベースの種類と特徴

大規模なレセプトデータベースとして, 公的機関が提供する全国民をカバーするナショ

ナルレセプトデータベース（NDB）や、PMDA が提供する MID-NET<sup>®</sup>がある。その他、企業が提供するレセプトデータベースがある。これらのデータベースの主な特徴、利点と限界について以下に示す。

#### 《公的機関が提供するレセプトに関する大規模データベース》

##### 1) ナショナルデータベース(NDB)[31]

2011 年から、厚生労働省がレセプト情報(診療情報明細書および調剤報酬明細書に関する情報)や特定健診等情報(特定健康診査および特定保健指導の実施状況に関する情報)のデータの提供を試行的に開始した。保険の種類によらず、高齢者を含む全国民のレセプト情報が含まれており、ナショナルデータベースの大きな利点といえる。一方、海外における医療費償還のためのデータを用いて行われる研究では、病院のデータや死亡統計のデータ、疾患に関するレジストリといった他のデータベースとリンクし、研究が実施されることが多い。しかし、ナショナルデータベースに関するレセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン[32]では、他のデータベースとのリンクは禁止されている。また、レセプト情報であるため、検査実施項目に関する記録は含まれるが、検査値は含まれていない。

##### 2) MID-NET<sup>®</sup>[1]

医療情報データベースを大学病院や民間病院を含む 10 の拠点病院で構築し、PMDA に情

報分析システムを構築する事業(「医療情報データベース基盤整備事業」)が、2011 年度から 5 年計画で実施され、現在も継続されている。この事業では、医薬品に関する検討すべき課題が発生した場合、PMDA が協力医療機関にデータ抽出や解析などを依頼し、各協力医療機関内でデータを匿名化した上で、PMDA に抽出したデータや解析結果を提供するようなシステムが構築された。しかし、大学病院や病院グループによる 10 拠点 23 病院からなる協力医療機関のデータであるため、協力医療機関以外の病院に患者が転院した場合、その患者の協力医療機関以外の病院や保険薬局におけるデータは含まれない限界がある。一方、わが国で利用可能な企業が提供する商業用データベースよりも大規模なデータであり、ナショナルレセプトデータベースには含まれていない病院の電子カルテデータ(検査値)を利用可能である利点がある。

#### 《商業用データベース》

##### 1) 保険者単位のデータベース

(株)JMDC[21]は、健康保険組合が所有する加入者としての資格取得、あるいは資格喪失に関するデータに加え、医科レセプトや調剤レセプトに関するデータを提供している。したがって、同一の健康保険組合の被保険者である限り、その個人のすべての入院や外来、調剤に関するレセプトデータが利用可能であるため、異なる保険医療機関の情報を利用できる利点がある。限界としては、検査結果が含まれていない点はナショナルレセプトデー

データベースと同様であるが、2008 年 4 月から後期高齢者医療制度が施行されたため、企業が提供する保険者単位のレセプトデータの場合には 75 歳以上の高齢者がほとんど含まれていない点ため、ナショナルレセプトデータベースには劣る。

## 2) 医療機関単位のデータベース

メディカル・データ・ビジョン株式会社[2]は、病院が所有するレセプトや診断群分類に基づく支払い方式(DPC)、処方や検査のオーダーリングシステム、電子カルテ（検査値含む）、医事データを含む複数の医療機関からのデータベースを提供している。病院ベースのデータであるため、入院や外来の日単位のデータが利用可能であるメリットがある。しかし、この企業が登録していない他の医療機関を患者が受診した場合や保険薬局で薬を受け取った場合には、その他の医療機関や保険薬局からのデータは含まれない限界がある。

## 3) 調剤レセプトデータベース

日本調剤は、同じグループに属する保険薬局で調剤された外来の処方箋についての調剤報酬明細書に関する調剤レセプトデータを提供している[33]。医科レセプトでは、2012 年 4 月以降、医薬品の投与された日に関する情報が医科レセプトに含まれるようになったが、それ以前のレセプトデータは月単位であったため、投与日は不明であった。一方、調剤レセプトデータでは、2012 年 4 月以前の調剤レセプトを用いた場合でも、調剤日に関する情報



は利用可能なため、投与期間に関しては比較的正確に推定できる。主に外来で使用される薬剤(併用薬を含む)について、時系列に使用パターンを検討するなど利用可能である。しかし、外来で調剤された医薬品に限られることや、調剤レセプトデータを提供する企業がカバーする薬局以外の保険薬局が扱う調剤レセプトデータは含まれない。また、当然のことながら、調剤レセプトデータには、傷病名や診療行為に関する情報は含まれていない限界がある。

#### 8. JMDC のレセプトデータベースを利用することの利点

研究に利用可能なデータベースはいくつか存在するが、おそらく最も適したデータベースは厚生労働省が提供するナショナルデータベース（NDB）であろう。このデータベースは、異なる複数の医療機関や調剤薬局を利用した場合においても、同一個人について紐づけられている。また、このデータベースの強みは、全国民のレセプト情報を含んでおり、この規模のデータベースは我が国には他に存在しない。ただし、NDB の利用に関しては、ガイドラインやデータの取扱いなどが厳しく、容易にデータを取得し利用することが難しい。この NDB と同様に、同一個人が異なる複数の医療機関や調剤薬局を利用した場合でも、同一個人が紐づけられた状態で利用できるものとして、民間企業が提供する（株）JMDC のレセプトデータベースがある。今回の対象とする CML については、欧米人の好発年齢は 60～65 歳[34]とされているが、アジア人の好発年齢は、50 歳未満[35][36]とされているた

め, 75 歳以上の高齢者を含まない (株) JMDC のレセプトデータベースを用いても, 十分検討可能である. またこのデータベースであれば同一個人を追跡できることから, より正確な TDM 実施割合とアドヒアランスを算出するのに有用であると考え, (株) JMDC のデータベースを用いて検討することとした.

### 第 3 節 結果

本データベースにおいて、2005 年 6 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの間にイマチニブが 1 回でも処方された処方件数は 256,125 件であった。イマチニブを処方された患者数は全体で 498 人（内訳として男性 334 人（67 %），女性 164 人（33 %）），年齢の平均値（標準偏差）は 50（13.6）であった。併存疾患は、消化性潰瘍、高血圧、糖尿病がそれぞれ約 2 割を占め、併用薬は高血圧症治療薬が最も多く、続いて尿酸低下薬とステロイド薬が多かった（表 1）。イマチニブの処方件数と処方人数の推移を図 1 に示す。2005 年以降、イマチニブの処方件数と処方人数は増加した（ $p < 0.001$ ）。2013 年以降では、処方件数は平均約 1,300 件/年及び平均処方人数は約 210 人/年で横ばいであった。

2012 年 4 月からイマチニブが TDM 対象薬剤となったことから、TDM 対象薬剤になる前に使用していた患者（ $n = 220$ ）を除いた 2012 年 4 月から 2017 年 12 月の期間でイマチニブは 278 人の患者に処方された。この期間に TDM が 1 回以上実施された患者の割合（%）は 12.2（95%信頼区間：8.4–16.1）であった。患者の年齢中央値（四分位範囲）は 53.7 歳（45.4–60.4 歳），男性の割合は 66.2 %であった（表 2）。イマチニブの平均使用期間は 704 日であった。初回低用量の割合は 23.7 %であった。年齢、性別、平均使用期間、平均初回投与量、糖尿病、慢性肺疾患、肝疾患、慢性心不全、尿酸低下薬、ベンゾジアゼピン系薬、ステロイド薬、糖尿病治療薬、イマチニブ以外の TDM 対象薬、イマチニブの血中濃度を低下さ

せる薬に関する Standardized difference は 0.1 より大きかった。

2012 年から 2017 年までの TDM の年間平均実施割合 (%) は 8.3~13.9 であった (表 3) 。 TDM 実施割合は 2012 年から 2017 年にかけて減少した ( $p = 0.002$ ) 。 イマチニブ以外の TDM 推奨薬を併用していないイマチニブ使用者では, TDM 実施割合 (%) は 4.3~7.2 であった。

単変量解析では, イマチニブの TDM 実施は, 慢性肺疾患, 慢性心不全, 尿酸低下薬, ベンゾジアゼピン系薬剤, ステロイド薬, 糖尿病治療薬, イマチニブ以外の TDM 対象薬, イマチニブの血中濃度を低下させる薬と有意に関連していた (表 4) 。 年齢がイマチニブの TDM に影響を与える可能性は低かった。多変量解析では, イマチニブの TDM 実施に関して, 性別, 低用量, 併存疾患は影響を与えていなかった。併用薬では, 尿酸低下薬, ベンゾジアゼピン系薬剤, ステロイド薬, 糖尿病治療薬, イマチニブ以外の TDM 対象薬の使用者は, TDM 実施に影響を与える結果であった。

イマチニブ使用者における TDM 実施に関連する因子を示す (図 2) 。 イマチニブを含まない TDM 対象薬剤を併用する患者 ( $p < 0.001$ ) , 糖尿病治療薬 ( $p = 0.03$ ) , 尿酸低下薬 ( $p = 0.001$ ) , ステロイド薬 ( $p < 0.001$ ) は TDM の実施に関係している可能性が高く, 年齢 ( $p = 0.004$ ) , 性別 ( $p = 0.03$ ) , 低用量 ( $p = 0.34$ ) は TDM の実施に影響しなかった。

全期間 (2005 年 6 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日) で, アドヒアランスの評価である MPR (%) は 92.0 (95%CI : 90.6–93.4) であった。2012 年から 2017 年の期間では MPR

(%) は, TDM の実施にかかわらず全体で 93.5 (95%CI : 91.8–95.1) であった. 2012 年以降, イマチニブ治療中に TDM を実施した患者の MPR (%) (88.7, 95%CI : 82.3–95.2) は, TDM を実施しなかった患者の MPR (%) (94.1, 95%CI : 92.5–95.8) と同様であった ( $p=0.11$ ) .

## 第4節 考察

2012 年以降、イマチニブの処方件数は増加した。2012 年 4 月から 2017 年 12 月までのイマチニブ処方患者における TDM の平均実施割合は 12 %と低かったが、アドヒアランスは 94 %と高かった。イマチニブの処方患者におけるイマチニブの血中濃度測定は、いくつかの研究で推奨されている[14, 15, 37]。しかし、日本におけるイマチニブの添付文書には、日本血液学会のガイドライン（2017 年現在）[38]で、イマチニブのトラフ濃度を 1,000 ng/mL とすることが推奨されているものの、イマチニブの血中濃度の測定に関しては言及されていない[39]。イマチニブに対する TDM の実施を医療現場の中で推奨するためには、イマチニブの TDM の有用性に関する情報を医療スタッフ間で共有することが重要である。

イマチニブのアドヒアランスは MMR と関連している。アドヒアランスが 90 %未満の場合の MMR は 14 %であったが、アドヒアランスが 90 %以上の患者の MMR は 94 %であった ( $p < 0.001$ ) [18]。本研究では、アドヒアランスの割合は 94 %と高い結果であった。しかし、イマチニブの TDM 算定可能となった 2012 年から 2017 年で、TDM を実施した患者の MPR は 89 %であった。イタリアで行われた Santoleri らの研究では、アドヒアランスが 90 %以上の患者では、アドヒアランスが 90 %未満の患者よりも臨床転帰が大幅に良好であることを示している[40]。TDM 実施の有無にかかわらず、服薬状況の確認など、アドヒアランスを向上させる取り組みが、医師、薬剤師、看護師、患者家族に求められると示唆さ

れる.

薬物相互作用の中には、イマチニブの効果に影響を及ぼすものがある[41]．我々の研究では、イマチニブ使用患者の 33 %が、ベースライン時にイマチニブの血中濃度を低下させる薬を使用しており、イマチニブの TDM 実施あり群は TDM 実施なし群の約 2 倍の割合を占めていたことから、薬物相互作用の可能性がある患者のイマチニブの血中濃度には注意が必要である．

本研究におけるイマチニブの TDM 実施は、糖尿病治療薬、尿酸低下薬、ステロイド薬、イマチニブ以外の TDM が推奨される薬剤の併用薬の使用者で高かったが、年齢、性別、低用量は TDM の実施に影響を与えていなかった．糖尿病治療薬やイマチニブ以外の TDM が推奨されている薬剤の使用者では、血液検査を受ける頻度が高いことが考えられる．尿酸低下薬については、イマチニブなどの化学療法施行患者の腫瘍崩壊症候群を予防するために使用されることがあり[42]、尿酸値をモニタリングする際に TDM が実施されている可能性がある．さらに、ステロイド薬については、抗腫瘍効果のために使用されることがあり[43]、血糖や電解質のモニタリングに合わせて TDM が実施されたと考えられる．

本研究にはいくつかの限界がある．第一に、イマチニブの血中濃度は少なくとも 1,000 ng/mL 以上に設定されるべきであるが、我々のデータベースには、イマチニブの血中濃度の測定値が含まれていなかった[14, 44].イマチニブの投与量とイマチニブ血中濃度の測定値との関連を明確にするためには、さらなる研究が必要である．第二に、データベースを用い

た研究における服薬アドヒアランスの推定にはいくつかの計算方法があるが、MPR はおそらく服薬アドヒアランスの最適なパラメータではないかもしれない。イマチニブを処方された患者に関して、レセプトデータを用いてアドヒアランスを推定しているので、これらの患者が実際に処方された薬を服用したかどうかは確認できない。処方データのみではなく、より正確なアドヒアランスの評価のためには、実際に服用の有無を確認することが必要である。病院の処方オーダリングのデータを用いた場合には、実際に患者が処方された薬剤を受け取ったかどうかは不明である。しかし、今回はレセプトデータベースを用いて解析を行ったため、イマチニブが処方され、支払いが発生しているので、実際に患者が処方薬を受け取っていることは確かであると考えられる。第三に、TDM の実施はレセプトに含まれる TDM に関する請求記録を用いて定義した。レセプトの請求記録には、どの TDM 対象薬剤の測定が行われたかに関する記録は含まれていない。このため、本研究ではイマチニブと他の TDM 推奨薬剤を併用する患者を除外してイマチニブ使用者の TDM 実施割合を算出し、結果の一貫性を確認している。第四に、対象集団の年齢中央値が 53.7 歳であったため、我々の知見は 75 歳以上の高齢者や 20 歳未満の人々への結果の一般化可能性には限界がある。最後に、本研究では年齢が TDM の実施割合をわずかに低下させた。フランスの大学病院での研究では、45 歳未満の患者における血中トラフ濃度 1,000 ng/mL は達成されなかった[44]。若年層におけるイマチニブの TDM 実施を推奨する必要があるかもしれない。



## 総括

本論文では、わが国において CML の第一選択薬の 1 つであるイマチニブ処方患者の使用実態を調査し、イマチニブの処方件数と処方人数は増加していることを示した。また、イマチニブ使用患者における 2012 年から 2017 年までのイマチニブに対する TDM 平均実施割合は 12.2 % と低いことを明らかにした。さらに、イマチニブによる治療の継続性を評価するためにはアドヒアランスの評価が重要とされているので、わが国におけるイマチニブのアドヒアランスを検討し、2012 年以降は 90 % から 94 % に増加していた。しかし、アドヒアランスが高かったとしても、有効血中濃度である 1,000 ng/mL を維持しているかは不明であるため、TDM 実施について処方医に確認することが重要といえる。今後、イマチニブの TDM を推奨するためには、TDM 実施に関する記述を添付文書に追加することが、有用である。また、臨床現場におけるイマチニブの TDM の実施割合が低い理由を評価するために、さらなる研究が必要である。医薬品の適正使用を促すために、薬物治療の使用実態や有効性、安全性の評価に大規模な医療情報データを利用することは有用である。適正な薬物治療に寄与するため、今後も医薬品に関する臨床上的の問題について、必要に応じ医療ビッグデータを活用し検討していくことは、わが国における適切な医療の実施に寄与すると考える。

## 謝辞

本研究に際し、終始ご指導ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部薬剤疫学研究室 大場 延浩教授に謹んで厚く御礼申し上げます。

また、本論文の審査にあたりご指導・ご鞭撻を賜りました副査の日本大学薬学部薬剤師教育センター 西 圭史教授、医薬品評価科学研究室 日高 慎二教授に深く感謝いたします。

本研究をまとめるに際し、多大なるご助言およびご鞭撻を賜りました共著者の先生方にここに謹んで厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援とご協力をくださいました横浜市立大学附属病院薬剤部の皆様に深く感謝の意を表します。

さらに、社会人の大学院生活をはじめ、本研究にサポートしてくれた妻や家族に厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

- [1] 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 わかる！MID-NET® [online]. Available from URL : <https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf> [Accessed 2023/12/18]
- [2] MDV EBM insight [online]. Available from URL : <https://www.mdv.co.jp/ebm/> [Accessed 2023/12/18]
- [3] 厚生労働省. 令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況 [online]. Available from URL : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html> [Accessed 2023/12/18]
- [4] 国立がん研究センターがん情報サービス [online]. Available from URL : <https://ganjoho.jp/public/index.html> [Accessed 2023/12/18]
- [5] *Apperley JF*. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015; *385*: 1447–1459.
- [6] *Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G*. Best practices in chronic myeloid leukemia monitoring and management. *Oncologist*. 2016; *21*: 626–633.
- [7] *Hanlon K, Copland M*. Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*. 2017; *45*: 287–291.
- [8] National Comprehensive Cancer Network® : [NCCN Guidelines for Patients®](#)  
Chronic Myeloid Leukemia, 2023

- [9] *Kalmanti L, Sauße S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, Hanfstein B, Proetel U, Fabarius A, Krause SW, Rinaldetti S.* Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: Data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015; *29*: 1123–1132.
- [10] *Jabbour E, Kantarjian H.* Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2018; *93*: 442–459.
- [11] *Mulu Fentie A, Tadesse F, Engidawork E, Gebremedhin A.* Prevalence and determinants of non-adherence to Imatinib in the first 3-months of treatment among newly diagnosed Ethiopian's with chronic myeloid leukemia. *PloS ONE*. 2019; *14*: e0213557.
- [12] *Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, Gathmann I, Bolton AE, van Hoomissen IC, Goldman JM, Radich JP.* International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; *349*(15):1423–1432.
- [13] *Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A.* Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; *26*:2172–2175.
- [14] *Picard S, Titier K, Etienne G, Teillet E, Ducint D, Bernard MA, Lassalle R, Marit*

- G, Reiffers J, Begaud B, Moore N.* Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007; *109*: 3496–3499.
- [15] *García-Ferrer M, Wojnicz A, Mejía G, Koller D, Zubiaur P, Abad-Santos F.* Utility of therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib in chronic myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2019; *41*: 2558–2570.
- [16] *Ishikawa Y, Kiyoi H, Watanabe K, Miyamura K, Nakano Y, Kitamura K, Kohno A, Sugiura I, Yokozawa T, Hanamura A, Yamamoto K, Iida H, Emi N, Suzuki R, Ohnishi K, Naoe T.* Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: A report from the BINGO study. *Cancer Sci.* 2010; *101*:2186–2192.
- [17] *Janssen JM, Dorlo TP, Beijnen JH, Huitema AD.* Evaluation of extrapolation methods to predict trough concentrations to guide therapeutic drug monitoring of oral anticancer drugs. *Ther. Drug Monit.* 2020; *42*: 532–539.
- [18] *Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozłowski K, Paliompeis C.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010; *28*: 2381.

- [19] *Anderson KR, Chambers CR, Lam N, Yau PS, Cusano F, Savoie ML, Sheikh N.* Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2015; *21*: 19–25.
- [20] 景山 茂, 久保田 潔 編：薬剤疫学の基礎と実践（改訂第 3 版）。ライフサイエンス出版株式会社；2021.
- [21] *Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T.* Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010;20(5):413–9.
- [22] JMDC 株式会社. JMDC Real World 論文実績[online]. Available from URL : <https://www.phm-jmdc.com/publications> [Accessed 2023/12/18]
- [23] *Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M.* A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health.* 2007; *10*: 3–12.
- [24] *Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Chebane L, Despas F, Montastruc JL, Bondon-Guitton E.* Drug-drug interactions with imatinib: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e5076.
- [25] *Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurión I, Pérez-López R, Ayala R, Vall-Llovera F, García-Gutierrez V, Gómez Casares MT, González San Miguel JD,*

- Hernández-Rivas JÁ, Sánchez-Guijo F, Martínez-García AB, Villalón L, Conesa-García V, Rodríguez A, Casado F, Garcia-Gonzalez X, Sáez Perdomo MN, Baños Ú, Steegmann JL; CML Spanish Group (GELMC). Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? Ann Hematol. 2018 Nov;97(11):2089–2098.*
- [26] *Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM, ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010; 362:2251–2259.*
- [27] *Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, Rochon PA, Anderson GM. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. BMJ. 2005; 330: 960–962.*
- [28] *Ooba N, Tsutsumi D, Kobayashi N, Hidaka S, Hayashi H, Obara T, Satoh M, Kubota K, Fukuoka N. Prevalence of therapeutic drug monitoring for lithium and the impact of regulatory warnings: Analysis using Japanese claims database. Ther Drug Monit. 2018; 40: 252.*
- [29] *Ooba N, Sente A, Abe M, Watanabe F, Tsutsumi D, Nakamura K, Nakayama T, Kimura K, Fukuoka N. Frequency of clinical monitoring of serum concentrations of*

- digoxin, potassium, and creatinine, and recording of electrocardiograms in digoxin-treated patients: A Japanese claims database analysis. *Biol Pharm Bull.* 2020; *43*: 913–916.
- [30] *Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T.* Development of a database of health insurance claims: Standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010; *20*: 413–419.
- [31] 厚生労働省. 【NDB】 NDB オープンデータ [online]. Available from URL : <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html> [Accessed 2023/12/18]
- [32] 厚生労働省. 匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) の利用に関するガイドライン [online]. Available from URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000923325.pdf> [Accessed 2023/12/18]
- [33] 株式会社 日本医薬総合研究所 [online]. Available from URL : <https://www.jpmedri.co.jp/service/> [Accessed 2023/12/18]
- [34] *Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv41–iv51.



- [35] *Mendizabal AM, Younes N, Levine PH.* Geographic and income variations in age at diagnosis and incidence of chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2016 Jan;103(1):70–8.
- [36] *Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Sauße S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020 Apr;34(4):966–984.
- [37] *Francis J, Dubashi B, Sundaram R, Pradhan SC, Chandrasekaran A.* A study to explore the correlation of ABCB1, ABCG2, OCT1 genetic polymorphisms and trough level concentration with imatinib mesylate-induced thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76: 1185–1189.
- [38] *Usui N.* JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues - leukemia: 4. Chronic myelogenous leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN). *Int J Hematol.* 2017; 106: 591–611.
- [39] *Novartis.* Imatinib (Package Insert in Japanese). Tokyo: Novartis; 2005.

- [40] *Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A, Di Bartolomeo P, Costantini A.* Medication adherence to tyrosine kinase inhibitors: Two-year analysis of medication adherence to imatinib treatment for chronic myeloid leukemia and correlation with the depth of molecular response. *Acta Haematol.* 2016; *136*: 45–51.
- [41] *Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Chebane L, Despas F, Montastruc JL, Bondon-Guitton E.* Drug–drug interactions with imatinib: An observational study. *Medicine.* 2016; *95*: e5076.
- [42] *Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, Gemba K, Fujimaki K, Kirito K, Goto T, Fujisaki T.* Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: A phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol.* 2016; *21*: 996–1003.
- [43] *Bertoli S, Picard M, Bérard E, Griessinger E, Larrue C, Mouchel PL, Vergez F, Tavitian S, Yon E, Ruiz J, Delabesse E.* Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018; *103*: 988.
- [44] *Bouchet S, Titier K, Moore N, Lassalle R, Ambrosino B, Poulette S, Schuld P, Belanger C, Mahon FX, Molimard M.* Therapeutic drug monitoring of imatinib in

chronic myeloid leukemia: Experience from 1216 patients at a centralized laboratory.

Fundam. Clin. Pharmacol. 2013; 27: 690–697.

表 1. 2005 年から 2017 年のイマチニブ使用者の患者背景

	全患者数
	N = 498
平均年齢（標準偏差）	50 (13.6)
性 (%)	
男性	334 (67.1)
女性	164 (32.9)
併存疾患 (%)	
消化性潰瘍	100 (20.1)
高血圧	101 (20.3)
糖尿病	100 (20.1)
慢性肺疾患	64 (12.9)
脂質異常症	65 (13.1)
肝疾患	58 (11.6)
慢性心不全	44 (8.8)
腎疾患	28 (5.6)
併用薬 (%)	
高血圧症治療薬	82 (16.5)

尿酸低下薬	75 (15.1)
ベンゾジアゼピン系薬	70 (14.1)
ステロイド薬	75 (15.1)
脂質異常症治療薬	20 (4.0)
糖尿病治療薬	16 (3.2)
イマチニブの血中濃度を低下させる薬	163 (32.7)

---

表 2. 2012 年から 2017 年のイマチニブ使用者の患者背景（TDM の有無別）

	全患者数	TDM あり	TDM なし	Standardized
	N = 278	N = 34	N = 244	difference
年齢の中央値	54	48	55	-0.487
（四分位範囲）	(45–60)	(44–56)	(46–61)	
性別 (%)				
男性	184 (66.2)	18 (52.9)	166 (68.0)	-0.312
女性	94 (33.8)	16 (47.1)	78 (32.0)	
平均使用期間				
（日）	704	424	743	-0.597
平均初回投与量				
（mg/日）	378	437	370	0.499
初回低用量患者(%)	66 (23.7)	8 (23.5)	58 (23.8)	-0.006
併存疾患 (%)				
消化性潰瘍	55 (19.8)	6 (17.6)	49 (20.1)	-0.063
高血圧	54 (19.4)	6 (17.6)	48 (19.7)	-0.052
糖尿病	49 (17.6)	8 (23.5)	41 (16.8)	0.168
慢性肺疾患	37 (13.3)	10 (29.4)	27 (11.1)	0.469

脂質異常症	31 (11.2)	4 (11.8)	27 (11.1)	0.022
肝疾患	29 (10.4)	6 (17.6)	23 (9.4)	0.242
慢性心不全	29 (10.4)	9 (26.5)	20 (8.2)	0.497
腎疾患	13 (4.7)	2 (5.9)	11 (4.5)	0.062
併用薬 (%)				
高血圧症治療薬	47 (16.9)	6 (17.6)	41 (16.8)	0.022
尿酸低下薬	40 (14.4)	16 (47.1)	24 (9.8)	0.906
ベンゾジアゼピン 系薬	35 (12.6)	10 (29.4)	25 (10.2)	0.495
ステロイド薬	33 (11.9)	16 (47.1)	17 (7.0)	1.012
脂質異常症治療薬	31 (11.2)	4 (11.8)	27 (11.1)	-0.063
糖尿病治療薬	14 (5.0)	7 (20.6)	7 (2.9)	0.573
イマチニブ以外の TDM 対象薬	54 (19.4)	20 (58.8)	34 (13.9)	1.055
イマチニブの血中濃度 を低下させる薬	93 (33.5)	21 (61.8)	72 (29.5)	0.684

検査実施項目(%)

血清クレアチニン	244 (87.8)	30 (88.2)	214 (87.7)	0.016
総ビリルビン	233 (83.8)	29 (85.3)	204 (83.6)	0.047
ALT	243 (87.4)	30 (88.2)	213 (87.3)	0.028
AST	240 (86.3)	30 (88.2)	210 (86.1)	0.065

---



表 3. 2012 年から 2017 年におけるイマチニブの TDM 実施割合

年	イマチニブ			イマチニブ (イマチニブ以外の TDM 推奨薬の併用なし)		
	処方	血中濃度	TDM	処方	血中濃度	TDM
	患者数	測定数	実施割合(%)	患者数	測定数	実施割合(%)
2012*	115	16	13.9	97	7	7.2
2013	200	23	11.5	164	7	4.3
2014	186	18	9.7	161	11	6.8
2015	249	25	10.0	208	9	4.3
2016	253	24	9.5	211	11	5.2
2017	241	20	8.3	199	10	5.0

\*: 2012 年 4 月から 12 月

表 4. イマチニブの TDM 実施に関する因子についての単変量解析および多変量解析

	単変量解析	多変量解析
	オッズ比	オッズ比
	(95%信頼区間)	(95%信頼区間)
年齢	0.96 (0.94–0.99)	0.95 (0.91–0.99)
男性	0.53 (0.26–1.09)	0.31 (0.09–1.04)
低用量	0.99 (0.42–2.30)	0.50 (0.12–2.04)
併存疾患		
消化性潰瘍	0.85 (0.34–2.17)	0.43 (0.09–2.03)
高血圧	0.88 (0.34–2.23)	0.55 (0.07–4.30)
糖尿病	1.52 (0.64–3.60)	0.37 (0.06–2.41)
慢性肺疾患	3.35 (1.45–7.75)	1.03 (0.24–4.48)
脂質異常症	1.07 (0.35–3.28)	3.77 (0.43–33.43)
肝疾患	2.06 (0.77–5.49)	1.00 (0.20–5.17)
慢性心不全	4.03 (1.66–9.81)	5.04 (1.03–24.56)
腎疾患	1.32 (0.28–6.25)	1.20 (0.13–10.99)

## 併用薬

高血圧症治療薬	1.06 (0.41–2.73)	0.74 (0.11–4.89)
尿酸低下薬	8.15 (3.69–18.03)	5.51 (1.31–23.17)
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	3.65 (1.57–8.51)	1.45 (0.33–6.30)
ステロイド薬	11.87 (5.15–27.34)	10.42 (2.64–41.14)
脂質異常症治療薬	0.71 (0.09–5.72)	0.39 (0.02–9.65)
糖尿病治療薬	8.78 (2.86–26.92)	9.79 (1.03–92.71)
イマチニブ以外の TDM 対象薬	8.82 (4.07–19.12)	9.90 (3.04–32.23)
イマチニブの血中濃度を低下させる薬	3.86 (1.83–8.12)	1.17 (0.35–3.89)

---

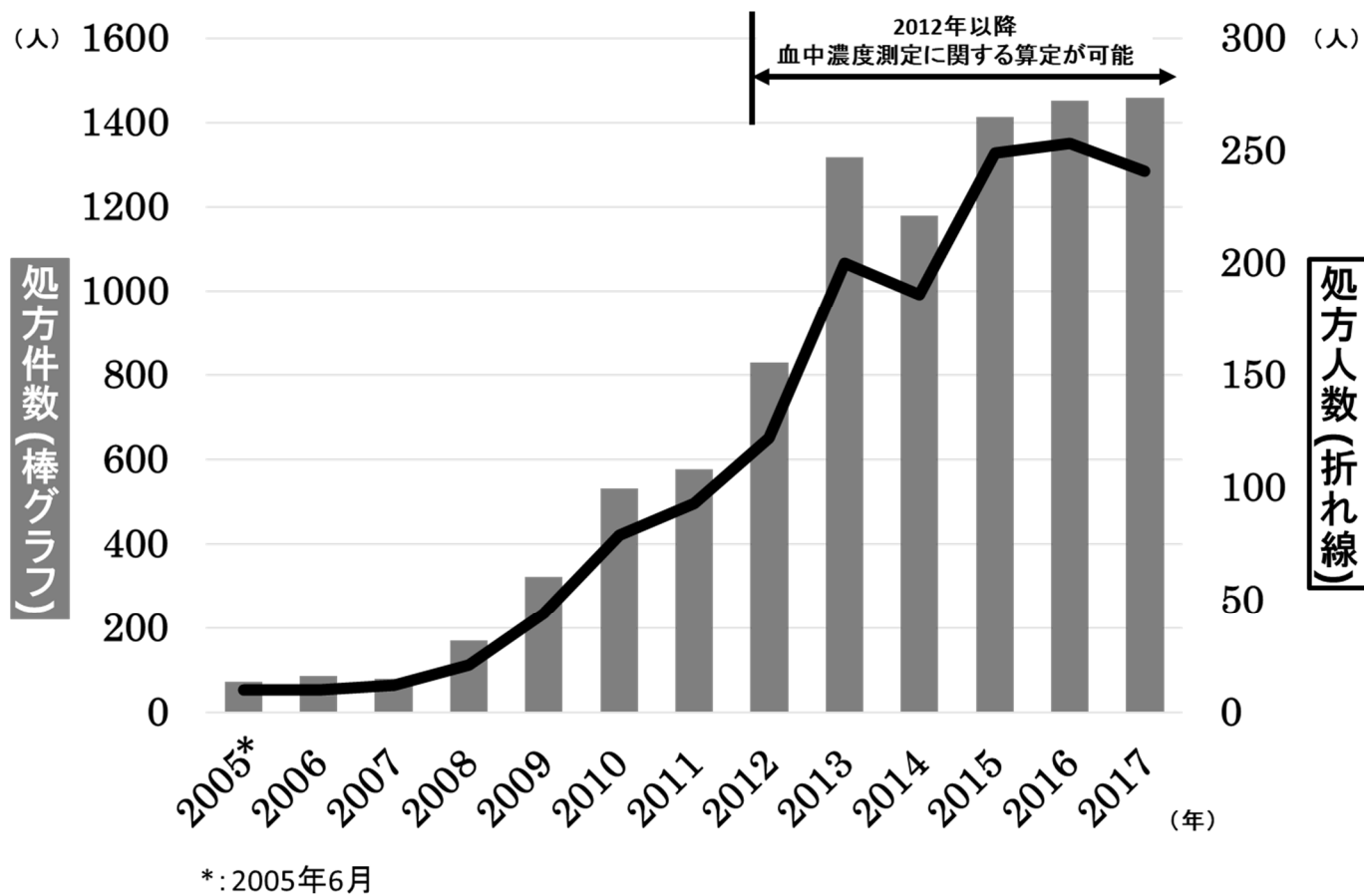


図1 イマチニブの処方件数と処方人数の推移

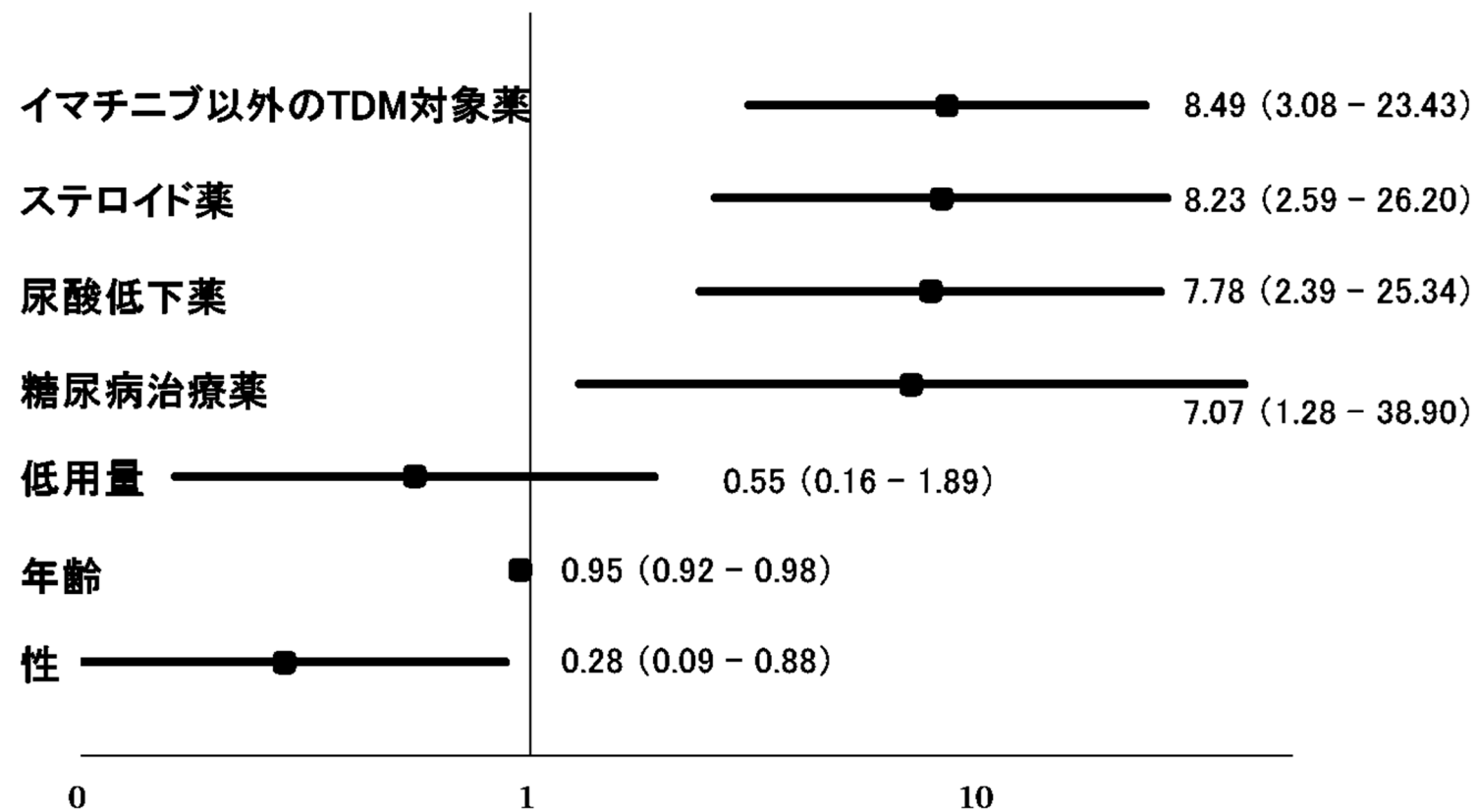


図2 イマチニブの TDM 実施に関連する因子