

ベネトクラスの血中濃度と副作用の関係を解明

— 白血病治療における最適な投与設計への道 —

概要

京都大学大学院医学研究科 林裕美 客員研究員、諫田淳也 講師、高折晃史 教授、薬剤部 山際岳朗 薬剤主任、中川 俊作准教授、寺田 智祐教授、慶應義塾大学薬学部 米澤淳 教授らの研究グループは、急性骨髄性白血病（AML）の治療薬であるベネトクラス（VEN）^(注1)の血中濃度が、治療の安全性に与える影響を明らかにしました。近年、高齢者や強力な化学療法が困難なAML患者に対し、VENとアザシチジンの併用療法が標準的に広く用いられる治療となっています。しかし、VENの血中濃度には大きな個体差があり、副作用である血球減少症の管理が課題となっていました。本研究グループが152名の患者データを解析した結果、VENの血中トラフ濃度（ C_{trough} ）^(注2)が高いほど、重篤な好中球減少症などの血液毒性の発症率が有意に高く、血液毒性の発症頻度が高い傾向が認められました。一方で、血中濃度と治療効果（生存率や寛解率）には全体集団では明らかな相関は見られませんでした。一方、治療未治療患者では寛解率との関連を認めました。本研究成果は、治療薬物モニタリング（TDM）^(注3)を用いることで、治療効果を維持しつつ、副作用を最小限に抑える個別化医療の実現に寄与するものです。本成果は、2026年2月7日に国際学術誌「Scientific Reports」にオンライン掲載されました。

ベネトクラス治療の個別化：有効性を最大限に、副作用を最小限に

— 血中濃度モニタリング（TDM）による最適投与設計の重要性 —

研究の対象



AML患者 152名

ベネトクラス +
アザシチジン療法



血中濃度解析
トラフ値の測定

解析項目

✓ 治療効果 (有効性)

▲ 副作用 (安全性)

解析結果

1 安全性 (Safety)

高トラフ濃度群で重篤な血液毒性の頻度が増加

- 特に3,000 ng/mL超では全例で血液毒性を認めた
(好中球減少など)

参考閾値 (観察結果)

- 約 1,800 ng/mL: 毒性頻度が増加
- 約 3,000 ng/mL: 全例で血液毒性

2 有効性 (Efficacy)

初発例

一定以上の血中濃度で寛解率が高い傾向
(cutoff 約1,400 ng/mL)

再発・難治例

血中濃度と治療効果に明確な関連は認められなかった

結論



個別化医療
(TDM)

不適切な低濃度：
効果が得られにくい可能性
不適切な高濃度：
副作用リスク増加

オーダーメイドの
投与設計
安全な治療の鍵

※数値は解析上の指標であり、個々の状態に応じた臨床判断が必要です。

1. 背景

急性骨髄性白血病（AML）の治療において、ベネトクラクス（VEN）は非常に有効な薬剤ですが、副作用として好中球減少症などの血液毒性が頻繁に認められます。VENは肝臓の酵素CYP3Aで代謝されるため、抗真菌薬などの併用薬によって血中濃度が大きく変動することが知られていますが、実際の血中濃度が安全性や有効性にどのように影響するかは十分に解明されていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、VEN+アザシチジン療法を受けた152名のAML患者を対象に、VENの血中濃度測定と臨床経過の解析を行いました。

血中濃度と副作用の相関：解析の結果、VENのトラフ濃度が高い群（特に約1,800 ng/mL以上）では、重篤な血液毒性の頻度が高く、3,000 ng/mLを超える症例では、全例で血液毒性が認められました。

有効性との関係：全体集団では明確な相関は認められなかった一方、治療未治療患者では、一定以上の血中濃度が寛解率の向上と関連していました。

併用薬の影響：抗真菌薬（CYP3A阻害剤）を併用している患者では、VENを減量投与しているにもかかわらず、血中濃度が大きく変動しており、適切な用量調節の難しさが浮き彫りになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、VENの血中濃度管理が副作用回避のために極めて重要であることが示されました。今後は、血中濃度モニタリング（TDM）を実臨床に導入することで、個々の患者に合わせた「最適な投与量」を決定するプロトコルの確立を目指します。これにより、副作用による治療中断を減らし、より安全で持続可能な白血病治療の実現が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院および関連29施設の共同研究として実施されました。

<研究者のコメント>

白血病の新しい標準治療であるベネトクラクスですが、副作用のために治療を継続できないケースも少なくありません。「多ければ良い」わけではない薬物濃度の特性を理解し、個々の患者さんに最適な量を届けることが、これからの医療に求められています。本研究がその一助となることを願っています。（林 裕美、諫田 淳也）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Impact of Venetoclax Trough Levels on Safety and Efficacy in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia（急性骨髄性白血病治療におけるベネトクラクス・トラフ濃度が安全性および有効性に及ぼす影響）

著者：Hiromi Hayashi, Takeo Yamagiwa, Junya Kanda, Takayuki Ishikawa, Masashi Sawa, Yasuko Miyahara, Takayoshi Tachibana, Mitsumasa Watanabe, Yasunori Ueda, Yasuhiko Tsutsumi, Kazunori Imada, Shin-ichiro Fujiwara, Tomomi Toubai, Kota Yoshifuji, Hirokazu Hirata, Hiroshi Kawabata, Masaaki Tsuji, Satoshi Wakita, Hiroki Yokoyama, Toshiyuki Kitano, Kazunori Murai,

Yoshihisa Kataoka, Eri Kawata, Shun-ichi Kimura, Ryusuke Yamamoto, Kotaro Miyao, Daisuke Nakayama, Akihiko Izumi, Takahito Kawata, Yoshiyuki Onda, Takashi Sakamoto, Chisaki Mizumoto, Toshio Kitawaki, Kouhei Yamashita, Atsushi Yonezawa, Tomoya Kawakami, Shunsaku Nakagawa, Risa Taniguchi, Tomohiro Terada, Akifumi Takaori-Kondo

掲載誌：Scientific Reports DOI：doi: 10.1038/s41598-026-38587-4

<用語解説>

- (注1) **ベネトクラクス (VEN)**： BCL-2 タンパク質を阻害することで、がん細胞の死（アポトーシス）を誘導する分子標的薬。
- (注2) **トラフ濃度 (C_{trough})**： 次の投薬直前の、血中薬物濃度が最も低くなる時の濃度。
- (注3) **治療薬物モニタリング (TDM)**： 患者の血液中の薬物濃度を測定し、その結果に基づいて、最も安全で効果的な投与量や投与方法を設計すること。

<参考図表>

図1：VEN トラフ濃度分布

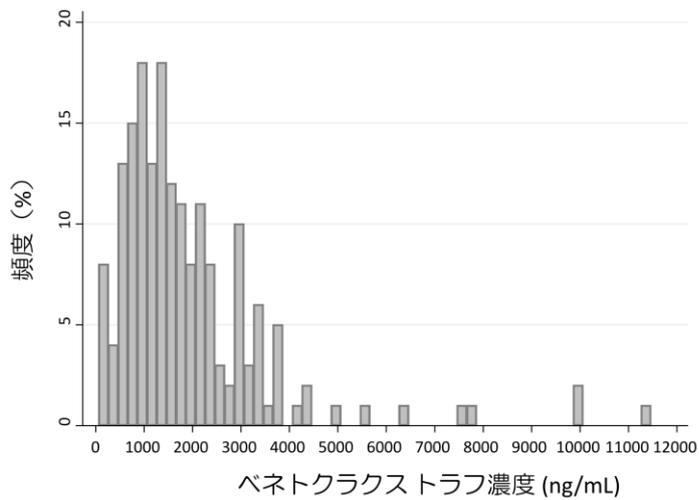
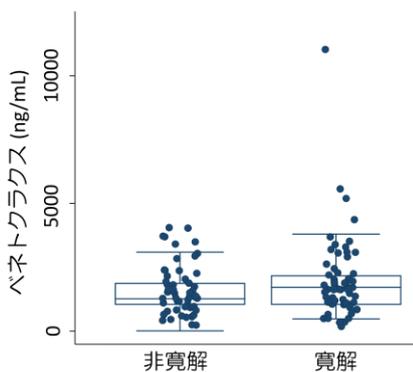
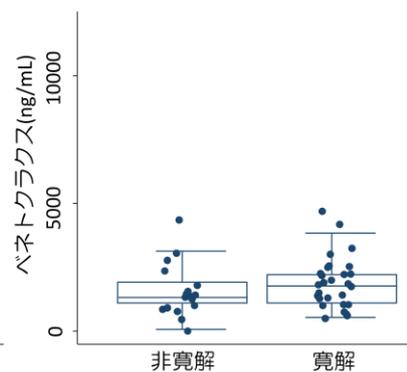


図2：トラフ濃度と血液毒性（※観察結果に基づく）

A) 全体



B) 初発未治療例



C) 再発難治例

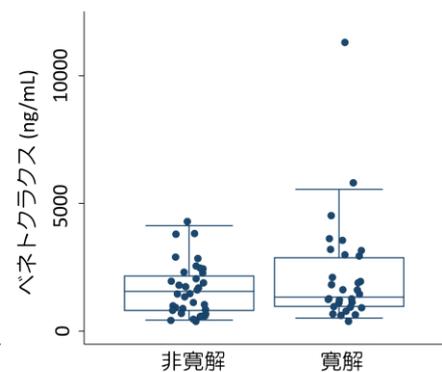


図3：トラフ濃度と奏効（※観察結果に基づく）

