

ウェリレグ[®]錠 投与の手引き

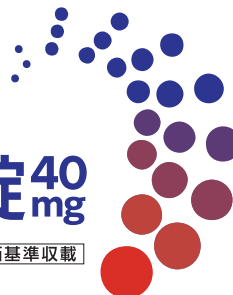
監修 | 慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室 教授 大家基嗣先生

抗悪性腫瘍剤
HIF-2 α 阻害剤

ウェリレグ[®]錠 40mg

WELIREG[®] ベルズチファン錠 [薬価基準収載]

劇薬/処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)



1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

はじめに	3
注意を要する有害事象	4
貧血	4
貧血に対する休薬、減量又は中止基準	4
臨床試験における管理方法	5
貧血関連の組入れ基準	5
臨床試験時のモニタリング	5
臨床試験時の発現状況	5
臨床試験時の貧血に対するESA投与、輸血の実施状況	6
低酸素症	7
低酸素症に対する休薬、減量又は中止基準	7
臨床試験における管理方法	8
低酸素症関連の組入れ基準	8
臨床試験時のモニタリング	8
臨床試験時の発現状況	8
その他の注意	9
出血	9
骨折	10
中等度以上の肝機能障害患者への使用	11
胚・胎児毒性	11
精巢毒性	11

はじめに

ウェリレグ®錠40mg(一般名:ベルズチファン)は、米国Peloton Therapeutics社で開発され、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USAに導入された経口投与可能な低分子低酸素誘導因子(HIF)-2 α 阻害剤です。本邦においては、2025年に「フォン・ヒッペル・リンドウ(以下「VHL」)病関連腫瘍」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能又は効果として承認されました。

本剤の作用機序に関連して発現する可能性のある有害事象として、貧血、低酸素症が報告されています。

本冊子では、本剤による注意を要する有害事象である貧血及び低酸素症、並びにその他の注意について紹介しています。

本剤をご使用いただく際には、最新の電子添文と併せて本冊子をご熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

注意を要する有害事象

貧血

- HIF-2 α は成人の腎及び肝臓におけるエリスロポエチン (EPO) 合成の調節に関与する主要な転写活性化因子です。
- ウェリレグ® (本剤) 投与時には、本剤のHIF-2 α 阻害作用によるEPO減少に伴う貧血があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与期間中は血液検査 (ヘモグロビン値測定等) を定期的に行い、患者の状態を十分観察してください。
- 本剤投与中に貧血の副作用が発現した場合には、本剤を休薬、減量又は中止してください。
- 必要に応じて輸血や赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の投与を検討してください。

貧血に対する休薬、減量又は中止基準

程度	処置
Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、同一用量又は1段階減量*して再開できる。重症度及び持続性に応じて投与中止を検討する。
Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。再発した場合は投与を中止する。

* 本剤120mgを1日1回経口投与する。減量する場合には、用量を40mg (1段階) ずつ減量する
GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

● 貧血のGrade分類 (NCI-CTCAE v5.0)

Grade 1	ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL ; <LLN-6.2mmol/L ; <LLN-100g/L
Grade 2	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL ; <6.2-4.9mmol/L ; <100-80g/L
Grade 3	ヘモグロビン<8.0g/dL ; <4.9mmol/L ; <80g/L ; 輸血を要する
Grade 4	生命を脅かす ; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

LLN : (施設) 基準範囲下限

臨床試験における管理方法

貧血関連の組入れ基準

LITESPARK-005試験、LITESPARK-004試験において組み入れる患者のベースラインのヘモグロビン値は10g/dL (6.2mmol/L) 以上でした。なお、スクリーニング時のヘモグロビン評価前4週間以内 (005試験) / 2週間以内 (004試験) の輸血及びコロニー刺激因子の投与は実施しないことが規定されていました。

臨床試験時のモニタリング

貧血の発現又は悪化を検出するため、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値など血液学的検査を各来院時に実施しました。

臨床試験時の発現状況

臨床試験時における本剤投与に伴う貧血*の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

* 本剤による貧血はMedDRA基本語「貧血」及び「ヘモグロビン減少」を対象とした

■ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌*1；国際共同第Ⅲ相試験 (LITESPARK-005 試験)

貧血 [[貧血] 及び 「ヘモグロビン減少」の基本語 (MedDRA/J v26.0)]	全体集団 (n=372)	日本人集団 (n=20)
発現例数、n (%)	309(83.1)	16(80.0)
Grade 3以上の発現例数、n (%)	121(32.5)*2	5(25.0)*3
発現件数、件	396	27
1例あたりの平均発現回数、回	1.3	1.7
初回発現までの期間中央値 [範囲]、日	29.0[1, 834]	27.5[1, 114]
持続期間中央値 [範囲]*4、日	415.0[2, 1127+]	138.0[7, 721+]

NCI-CTCAE v5.0

データカットオフ日：2023年6月13日

*1 がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

*2 内訳はGrade 3が119例 (32.0%)、Grade 4が2例 (0.5%)、Grade 5が0例でした。

*3 内訳はいずれもGrade 3でした。

*4 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier) 法に基づきます。データ解析時点で有害事象が未回復の場合、又は有害事象が未回復のまま死亡した場合、データカットオフ日又は死亡日のいずれか早い方で打ち切りとしました。

[+]はデータカットオフ日又は死亡日までに有害事象が回復/治癒していなかったことを示します。

■ VHL病関連腫瘍；海外第Ⅱ相試験 (LITESPARK-004 試験)

貧血 [[貧血] 及び 「ヘモグロビン減少」の基本語 (MedDRA/J v25.0)]	全体集団 (61例)
発現例数、n (%)	55(90.2)
Grade 3以上の発現例数、n (%)	7(11.5)*1
発現件数、件	73
1例あたりの平均発現回数、回	1.3
初回発現までの期間中央値 [範囲]、日	30.0[1, 255]
持続期間中央値 [範囲]*2、日	1254.0[16, 1377+]

NCI-CTCAE v4.03

データカットオフ日：2022年4月1日

*1 内訳はいずれもGrade 3でした。

*2 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier) 法に基づきます。データ解析時点で有害事象が未回復の場合、又は有害事象が未回復のまま死亡した場合、データカットオフ日又は死亡日のいずれか早い方で打ち切りとしました。

[+]はデータカットオフ日又は死亡日までに有害事象が回復/治癒していなかったことを示します。

臨床試験時の貧血に対するESA投与、輸血の実施状況

臨床試験時において本剤投与に伴う貧血が認められた患者に対するESA投与や輸血の実施状況は以下のとおりでした。

	LITESPARK-005試験		LITESPARK-004試験 (n=55)
	全体集団 (n=309)	日本人集団 (n=16)	
ESA投与のみ、n (%)	62(20.1)	11(68.8)	9(16.4)
輸血のみ、n (%)	67(21.7)	0	1(1.8)
ESA投与及び輸血、n (%)	42(13.6)	3(18.8)	5(9.1)
ESA投与回数中央値 [範囲]、回/人	6.5[1, 87]	9.0[1, 19]	5[1, 35]

データカットオフ日：2023年6月13日(005試験)、2022年4月1日(004試験)

※ウェリレグ®投与に伴う貧血に対しては、ネスプ®注射液プラシリンジ(製造販売元：協和キリン株式会社)、ダルベポエチン アルファ注シリンジ「KKF」(製造販売元：協和キリンフロンティア株式会社)以外のESAは本邦適応外です。

ダルベポエチン アルファの投与時には、以下を踏まえて、ウェリレグ®投与に伴う貧血であることを十分に確認し、他の原因(失血性貧血、がんに伴う貧血等)による貧血症を十分に鑑別する必要があります。

- ダルベポエチン アルファ等のESAの電子添文において、がん化学療法又は放射線療法による貧血患者にESAを投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある旨が記載されている。
- がん化学療法に伴う貧血に対してESAを投与した場合に悪性腫瘍の進行及び生存期間に負の影響を及ぼす原因は明確にはされていない。がん化学療法に伴う貧血は造血幹細胞及び造血前駆細胞に対する傷害に起因している一方、ウェリレグ®投与による貧血は内因性EPOの減少に起因していることを踏まえると、ウェリレグ®投与による貧血に対するESA投与は減少したEPOを補う点でがん化学療法に伴う貧血に対するESA投与と異なる。

ネスプ®注射液プラシリンジ及びダルベポエチン アルファ注シリンジ「KKF」投与にあたっては、各製品の最新の電子添文を参照してください。

低酸素症

- 本剤投与により、低酸素症があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与期間中は動脈血酸素飽和度 (SpO₂) を定期的に測定してください。
- 呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者では低酸素症が発現又は増悪する可能性がありますので、患者の状態を注意深く観察してください。
- 本剤による低酸素症発現の明確な機序は不明ですが、本剤のHIF-2 α 阻害作用により、HIF-2 α による低酸素性肺血管収縮(hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) 応答が抑制され、低酸素症が発現又は増悪する可能性が推測されます¹⁾。
- 本剤投与中に低酸素症の副作用が発現した場合には、本剤を休薬、減量又は中止してください。
- 必要に応じて酸素補充療法の実施を検討してください。

低酸素症に対する休薬、減量又は中止基準

程度	処置
Grade 3かつ無症候性	患者の状態により投与を継続できる。 休薬する場合には、Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量*して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
Grade 3かつ症候性	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。

* 本剤120mgを1日1回経口投与する。減量する場合には、用量を40mg (1段階) ずつ減量する
GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

● 低酸素症のGrade分類 (NCI-CTCAE v5.0)

Grade 1	-
Grade 2	労作時の酸素飽和度の低下 (例: パルスオキシメーターで<88%) ;間欠的な酸素投与を要する
Grade 3	安静時の酸素飽和度の低下 (例: パルスオキシメーターで<88%またはPaO ₂ ≤55mmHg)
Grade 4	生命を脅かす気道障害 ; 緊急処置を要する (例: 気管切開や気管内挿管)
Grade 5	死亡

1) Choueiri TK et al. *Nat Med.* 2021; 27(5): 802-805.

臨床試験における管理方法

低酸素症関連の組入れ基準

- LITESPARK-005試験において以下の患者は除外基準に該当しました。
 - ・安静時のパルスオキシメーター測定値が92%未満の患者
 - ・間欠的/慢性的な酸素補給を必要とする患者
- LITESPARK-004試験では上記のようなSpO₂等に関連した除外基準は規定されていませんでした。

臨床試験時のモニタリング

- 各来院時にパルスオキシメーターを用いて患者をモニタリングすることとしました。

臨床試験時の発現状況

臨床試験時における本剤投与に伴う低酸素症*の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

* 本剤による低酸素症はMedDRA基本語「低酸素症」を対象とした

■ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌*¹；国際共同第Ⅲ相試験 (LITESPARK-005試験)

低酸素症 [[低酸素症]の基本語 (MedDRA/J v26.0)]	全体集団 (n=372)	日本人集団 (n=20)
発現例数、n (%)	54(14.5)	2(10.0)
Grade 3以上の発現例数、n (%)	39(10.5) ^{*2}	2(10.0) ^{*3}
発現件数、件	70	3
1例あたりの平均発現回数、回	1.3	1.5
初回発現までの期間中央値 [範囲]、日	30.5[1, 643]	90[2, 178]
持続期間中央値 [範囲] ^{*4} 、日	15.0[1, 701+]	19.0[5, 164+]

NCI-CTCAE v5.0

データカットオフ日：2023年6月13日

*1 がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

*2 内訳はGrade 3が38例(10.2%)、Grade 4が1例(0.3%)でした。

*3 いずれもGrade 3でした。

*4 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier)法に基づきます。データ解析時点で有害事象が未回復の場合、又は有害事象が未回復のまま死亡した場合、データカットオフ日又は死亡日のいずれか早い方で打ち切りとしました。

[+]はデータカットオフ日又は死亡日までに有害事象が回復/治癒していなかったことを示します。

■ VHL病関連腫瘍；海外第Ⅱ相試験 (LITESPARK-004試験)

低酸素症 [[低酸素症]の基本語 (MedDRA/J v25.0)]	全体集団 (n=61)
発現例数、n (%)	1(1.6)
Grade 3以上の発現例数、n (%)	1(1.6) [*]
発現件数、件	1
1例あたりの平均発現回数、回	1.0
初回発現までの期間中央値、日	56.0
持続期間中央値、日	51.0

NCI-CTCAE v4.03

データカットオフ日：2022年4月1日

* Grade 3でした。

その他の注意

出血

- がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LITESPARK-005試験) 及びVHL病関連腫瘍を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (LITESPARK-004試験) において、本剤との関連性は不明であるものの、出血の発現が認められました。
- 臨床試験時における本剤投与群での出血関連の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

出血関連の有害事象 [MedDRA SMQ出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (狭域) (MedDRA/J v26.0)]	LITESPARK-005試験 (n=372)	LITESPARK-004試験 (n=61)
発現例数、n (%)	47(12.6)	11(18.0)
Grade 3以上の発現例数、n (%)	14(3.8)	2(3.3)

データカットオフ日：2023年6月13日 (005試験)、2022年4月1日 (004試験)

- 本剤投与中に出血関連の副作用が発現した場合には、本剤を休薬、減量又は中止してください。

貧血/低酸素症以外の副作用に対する休薬、減量又は中止基準

程度	処置
Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量*して再開できる。再発した場合は投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。

* 本剤120mgを1日1回経口投与する。減量する場合には、用量を40mg (1段階) ずつ減量する
GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

● 出血のGrade分類 (NCI-CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
出血*	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 治療を要する	輸血を要する; 侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
頭蓋内出血	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状; 治療を要する	脳室開窓術/頭蓋内圧モニタリング/脳室内血栓溶解/侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

* 消化管出血、腹腔内出血 (Grade 1の規定なし) など

骨折

- がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LITESPARK-005試験) 及びVHL病関連腫瘍を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (LITESPARK-004試験) において、本剤との関連性は不明であるものの、骨折の発現が認められました。
- 臨床試験時における本剤投与群での骨折関連の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

骨折関連の有害事象 [MedDRA HLGT骨折 (MedDRA/J v26.0)]	LITESPARK-005試験 (n=372)	LITESPARK-004試験 (n=61)
発現例数、n (%)	18(4.8)	2(3.3)
Grade 3以上の発現例数、n (%)	8(2.2)	0

データカットオフ日：2023年6月13日 (005試験)、2022年4月1日 (004試験)

- 本剤投与中に骨折関連の副作用が発現した場合には、本剤を休薬、減量又は中止してください。

貧血/低酸素症以外の副作用に対する休薬、減量又は中止基準

程度	処置
Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量*して再開できる。再発した場合は投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。

* 本剤120mgを1日1回経口投与する。減量する場合には、用量を40mg (1段階) ずつ減量する
GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

● 骨折のGrade分類 (NCI-CTCAE v5.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
骨折	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状があるが変位はない；固定を要する	高度の症状；変位または開放骨折がある；身の回りの日常生活動作の制限；外科的処置を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

中等度以上の肝機能障害患者への使用

- 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh分類B又はC) のある患者に対する本剤投与時には、本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用の発現割合や重症度が高くなるおそれがあります。
- 中等度以上の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。
- 本剤80mgを単回経口投与した際、健康成人(8例)に対する中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)被験者(9例)における本剤の C_{max} 及び臨床曝露量(AUC) $_{0-\infty}$ の幾何平均比は、それぞれ0.98及び1.52でした(外国人データ)。

胚・胎児毒性

- ラットを用いた胚・胎児発生試験において、AUCを下回る曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の骨格異常が認められましたので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましいです。
- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。本剤投与時には経口避妊薬の効果が減弱する可能性があるため、バリア法(コンドーム)など経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導してください。
- 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。

精巣毒性

- ラットを用いた反復投与毒性試験において、AUCを下回る曝露量で精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められました。
- 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下により男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性があることを考慮してください。



製造販売元

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
<https://www.msd.co.jp/>