ゼジューラカプセル100 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 卵巣癌の病態及び治療 2
1.5.2.1 卵巣癌の病態及び治療 2
1.5.2.2 卵巣癌に対する治療の現状及び課題 3
1.5.2.2.1 国内における卵巣癌の治療の現状及び課題 3
1.5.2.2.2 海外における卵巣癌の治療の現状及び課題 4
1.5.2.3 本剤の開発意義 6
1.5.2.4 品質 7
1.5.2.5 非臨床試験 8
1.5.2.5.1 薬理試験 8
1.5.2.5.2 薬物動態試験 9
1.5.2.5.3 毒性試験 9
1.5.2.6 臨床試験 11
1.5.2.6.1 海外第 3 相試験〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験〕 11
1.5.2.6.2 海外第 3 相試験〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕 12
1.5.2.6.3 海外第 2 相試験〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕 12
1.5.2.6.4 国内第 2 相試験（Niraparib-2001 試験） 12
1.5.2.6.5 国内第 2 相試験（Niraparib-2002 試験） 13
1.5.2.7 コンパニオン診断システムの製造販売承認申請 13
1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量 16
1.5.4 治験相談等の経緯 16
1.5.5 本剤の特徴及び有用性 16
1.5.6 参考文献 18

表

表 1.5.2-1　開発の経緯 14
表 1.5.3-1　効能又は効果、用法及び用量 16

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）は、Merck & Co., Inc.〔現 Merck Sharp and Dohme（MSD）社、以下、メルク社〕により創製され、米国 TESARO 社により様々ながん種を対象に開発が進められている、経口投与可能で強力かつ高度に選択的なポリ〔アデノシン二リン酸（ADP）-リボース〕ポリメラーゼ（PARP）1 及び PARP2 阻害剤である。本剤は直接的に PARP を阻害することで選択的な抗腫瘍活性を示す。

本剤は、当初はメルク社により開発され、20[redacted]年[redacted]月に米国規制当局に Investigational New Drug（IND）が提出された。その後、2012 年 5 月に TESARO 社が本剤の権利を取得し、20[redacted]年[redacted]月に IND が移管された。本剤は、米国（2017 年 3 月）及び欧州連合／欧州経済領域（2017 年 11 月）を含む複数の国で「プラチナ製剤を含む治療で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌成人患者の維持療法」として承認された。また、米国では、2019 年 10 月に、「3 ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、*BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前のプラチナ製剤による化学療法で奏効し 6 ヵ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療」として効能追加承認された。さらに、米国では 2019 年 12 月に、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法で奏効した進行卵巣癌患者を対象とした第 3 相試験である PR-30-5017-C（PRIMA）試験の結果をもとに、プラチナ製剤を含む一次化学療法後に完全奏効又は部分奏効した進行期の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法の追加効能を申請し、2020 年 4 月に承認を取得した。

当社は 2017 年 7 月に TESARO 社とライセンス契約を締結し、本剤の日本における開発を開始した。

1.5.2 卵巣癌の病態及び治療

1.5.2.1 卵巣癌の病態及び治療

卵巣癌は主に閉経後の女性に多く発症する癌である。患者の 80%超が 50 歳以上の女性であり、診断時の年齢の中央値は 63 歳である。

卵巣癌では、骨盤内腫瘤がみられるか、腹水や腹部膨隆が認められ、由来臓器不明の悪性腫瘍の症状〔腹部膨満感、骨盤痛、腹痛、摂食困難、早期満腹感、尿路症状（尿意切迫、頻尿）〕を発現する[1]。

しかし、初期段階では症状に乏しく、早期の検出が困難である[2][3]。その結果、進行してから初めて検出されることがしばしばであり、予後は不良である[3][4]。進行性の卵巣癌患者の多くは一次治療後に再発し、治療を受けるごとに治療の反応性が低下し無増悪生存期間（PFS）は短くなる[5][6][7]。上皮性卵巣癌の再発率は 62%であるが、進行がんと診断された患者では 85%にも上昇する[6][8][9]。卵巣癌の 5 年生存率は全ステージを通じると 47%である[4]。

卵巣癌では進行期が重要な予後因子とされており、III・IV 期症例の予後は不良である。また、卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても初期の段階では自覚症状に乏しく、卵

巣癌の進行期分布をみると約40%の症例が予後不良なIII・IV期症例である[10]。したがって、進行期症例における治療成績の向上は卵巣癌治療の重要な課題とされている。

米国では、卵巣癌は女性生殖器悪性腫瘍のうち最も死亡が多い癌とされており、2019年には22,530件の卵巣癌が新たに診断され、13,980例の患者が卵巣癌により死亡すると推定されている[11]。

2011年から2015年の全国がん罹患モニタリング集計に基づく、卵巣癌の全国罹患数及び人口10万人当たりの年齢調整全国罹患率（いずれも推計値）によれば、過去5年間の全国罹患数及び年齢調整全国罹患率は増加傾向にあり、それぞれ1万人程度及び人口10万人当たり10.5～11.9人と推計されている[12]。また、厚生労働省の患者調査では、2017年の卵巣癌の国内総患者数は25,000人と推計されている[13]。

卵巣癌の約半数はHRD陽性腫瘍とされており[14]、HRD陽性腫瘍を有する患者は全体の半数程度になると推定される。

卵巣癌はheterogeneousな疾患群であり、組織学的には漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞癌、悪性ブレンナー腫瘍・移行上皮癌等に分類されるが、近年の臨床病理学的及び分子生物学的検討によってこれらの亜型の組織発生頻度や抗癌剤感受性が異なることが明らかになった。

漿液性腺癌は、本邦における組織型別発生頻度が35%と最も多く[10]、high grade（高悪性度）とlow grade（低悪性度）に分けられ、前者が圧倒的多数を占める。高悪性度漿液性腺の臨床病理学的特徴は、進行例が多く、抗癌剤感受性が高いという古典的な卵巣癌の臨床像に反映されている。なお、漿液性腺癌の組織型別発生頻度は欧米ではより高く、約70%を占めるとされている[1][15]。

1.5.2.2 卵巣癌に対する治療の現状及び課題

1.5.2.2.1 国内における卵巣癌の治療の現状及び課題

国内における治療体系としては、組織型の確定とsurgical stagingを目的として最初に手術療法が行われるが、Ia期及びIb期のgrade 1を除き、原則として術後化学療法が行われる[16]。手術に際しては、病巣の完全摘出を目指したprimary debulking surgery（PDS）を行うのが原則であるが、進行癌で完全摘出が不可能と予測される症例等については、ネオアジュバント化学療法（術前化学療法：NACT）施行後のinterval debulking surgery（IDS）が考慮される。

卵巣癌に対する化学療法として、シスプラチンの登場により治療成績は向上したものの、III・IV期進行癌の5年生存率はおよそ20%台にとどまり、女性生殖器悪性腫瘍の中で最も予後不良とされた。その後、パクリタキセルの導入により、III・IV期進行癌の5年生存率の明らかな改善が確認され、現在の初回化学療法はカルボプラチンとパクリタキセルを併用するconventional TC療法が国際的標準治療となっている（推奨グレードA：行うよう強く奨められる）[16][17]。Conventional TC療法以外に推奨される初回化学療法のレジメンとして、いずれもプラチナ製剤を含む化学療法レジメンであるが、dose-dense TC療法（グレードB：行うよう奨められる）、TC療法を施行できない場合に、ドセタキセル＋カルボプラチンのDC療法（グレードB）、シスプラチン単剤あるいはカルボプラチン単剤（グレードC1：行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分ではない）が挙げられている[16]。TC療法に代わる新規化学療法レジメンの開発も行われているが、その開発は難しい状況である[18]。

卵巣癌の長期予後は依然として不良であり、TC 療法に分子標的治療薬を組み合わせるなど、分子標的治療の有用性の検証がますます求められている。本邦では 2013 年 11 月にベバシズマブが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の審議結果に基づく開発要請を踏まえて、他の抗悪性腫瘍剤との併用において卵巣癌に対する効能・効果を追加取得した。ベバシズマブの使用に関して、本邦では初めて保険収載された分子標的治療薬であり使用実績が少なかったことから、卵巣がん治療ガイドライン（2015 年）[16]における当初の推奨グレードは C1「行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分でない」とされたが、その後、エビデンス及び本邦での使用実績が蓄積してきたことから、2018 年 7 月の卵巣がん治療ガイドラインコンセンサス会議を経て、III・IV 期症例の初回化学療法には、プラチナ製剤を含む化学療法とベバシズマブの併用＋ベバシズマブの維持療法を行うことが推奨されている（グレード B）[19]。しかしながら、ベバシズマブに特徴的な重大な有害事象として消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、創傷治癒遅延、出血、蛋白尿などが報告されており、使用する際には慎重な患者選択と適切な有害事象モニタリングが必要とされている。

また、本剤と同じ PARP 阻害剤であるオラパリブは 2019 年 6 月に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」を適応症とする製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。しかし、国内ガイドラインでは、現時点で初回化学療法としての記載はない。今後、掲載が予測されるが、承認された適応症を考慮すると、後述の再発症例と同様に *BRCA* 遺伝子変異の有無により推奨グレードが異なることが推測される。

再発卵巣癌に対しては、前回化学療法終了後から再発までの期間が 6 ヵ月以上でプラチナ製剤感受性と判断される場合、プラチナ製剤を含む多剤併用療法〔TC 療法、GC 療法（カルボプラチン・ゲムシタビン）及び PLD-C 療法（カルボプラチン・ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤）〕が推奨されている。

2018 年 1 月、オラパリブが「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」の効能・効果で国内で承認、2018 年 4 月に保険収載された。

2018 年 7 月の卵巣がん治療ガイドラインコンセンサス会議において、オラパリブは *BRCA* 変異の有無別にエビデンスに基づき推奨グレードが決定された。すなわち、「*BRCA*1/2 遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を行うことが奨められる（グレード B）」及び「*BRCA*1/2 遺伝子変異のない、あるいは、不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を行うことを提案する（グレード C1）」と設定されている。

なお、同ガイドライン CQ18 アップデイトでは、*BRCA* 変異を有さない卵巣癌症例において、腫瘍組織の DNA 解析で HRD が認められる場合、HRD がない場合と比較して PARP 阻害薬である本剤や rucaparib による効果がより顕著であることが報告されていることから、HRD 検査による卵巣癌の個別化治療が期待されている旨、言及されている。

1.5.2.2.2 海外における卵巣癌の治療の現状及び課題

海外でも同様に、卵巣癌患者の多くは腫瘍の切除又は減量のために外科的手術を受ける。新たに診断された卵巣癌の一次治療には、通常、手術と化学療法が併用される[1]。PDS 後にアジュバント化学療法（術後化学療法）を行うか、NACT 後に IDS を行い、更に追加の化学

療法を実施する。NACT の実施は腫瘍量の多いステージ IIIC 又は IV の卵巣癌患者に対して増加しており、米国ではこれらの患者の約半数が NACT を受ける[20][21]。

ステージが進行した卵巣癌の一次治療として標準的な薬物治療はプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とタキサン製剤（パクリタキセル又はドセタキセル）である。前述のとおり、国際的標準治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法が推奨されており、シスプラチンとパクリタキセルの併用療法と比較して、毒性プロファイルが改善し、同等の有効性を示す[22][23]。

ベバシズマブは一次治療の選択肢である。測定可能病変を有する患者ではベバシズマブを追加することもあり、6 サイクルの併用投与完了後はベバシズマブ単独で継続投与される。GOG-0218 試験及び非盲検ランダム化第 3 相試験（ICON7 試験）では、パクリタキセルとカルボプラチンの 3 週 1 回併用投与にベバシズマブを追加し、その後ベバシズマブの単独投与を継続したとき、無増悪生存期間（PFS）は改善したが、全生存期間（OS）は改善しなかった[24][25]。米国では、ベバシズマブは一次治療として積極的には選択されておらず、これは、ベバシズマブの投与対象とみなされる腫瘍量の多い患者において NACT の使用が増加しているためと考えられる[26]。ベバシズマブの第 3 相試験である GOG-0218 試験及び ICON7 試験には、NACT を受けた患者は含まれていなかった。

オラパリブは、*BRCA* 変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法として承認されている。オラパリブのプラセボ対照ランダム化第 3 相試験（SOLO-1 試験）では、*BRCA* 変異陽性の進行卵巣癌患者を対象に、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した後にオラパリブの投与を開始したとき、PFS の改善が認められた（HR：0.30、OS は未公表）。最近、卵巣癌の一次治療としてベバシズマブとオラパリブを併用した PAOLA-1 試験の結果が発表された。この併用投与による臨床的ベネフィットは、全体集団（HR：0.59）及び HRD 陽性の部分集団（HR：0.33）では認められたが、HRD 陰性又は不明の部分集団では認められなかった（HR：0.92）[27]。

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）を含む複数の海外ガイドラインでは、一次治療が奏効した後は経過観察を行うとされている[1]。しかし、一次治療の治療効果は高いが[22][23]、卵巣癌患者の 80%～85%で再発し、最終的に本疾患により死亡する[6][9]。進行した多くの患者が 2 年以内に再発する。

再発卵巣癌の治療の選択は、初回治療の最終投与日から再発までの期間に依存する。プラチナ製剤を含む化学療法の最終投与から 6 ヵ月以上経過してから病勢が進行した場合にプラチナ製剤感受性と定義されるが[28][29]、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインでは、プラチナ製剤感受性の患者集団に対する再発時の治療は、プラチナ製剤を含む化学療法が最適とされている。しかし、再発して治療を受けるごとに、治療の反応性及び PFS は低下する[5][6][7]。

3 ライン以上の治療後に進行した卵巣癌は、特にアンメットニーズが高い。予想される全生存期間の中央値は、全体で概ね 5～9 ヵ月[5][6]、生殖細胞系列 *BRCA*（*gBRCA*）変異陽性でオラパリブの治療を受けた患者で 14.4 ヵ月であった[30]。

卵巣癌の後期治療（四次治療以降）として承認されている治療選択肢の有効性は限定的であり、これらの患者集団を対象とした無作為化臨床試験はほとんど行われていない[30][31]。NCCN が推奨する化学療法はカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビ

ン、ドキシル、トポテカン及びベバシズマブなどであり、四次治療以降で予測される全奏効率（ORR）は10%以下と推定される[7]。また、四次治療以降にプラチナ製剤を含む化学療法を使用するのは一般的ではなく、いくつかのレトロスペクティブな試験で四次治療以降にプラチナ製剤を含む化学療法を受けた患者は10%未満であった[5][7]。後期治療でプラチナ製剤を含む化学療法を再投与することは、プラチナ製剤感受性の患者であっても、蓄積毒性、過敏症、腎機能の低下及び持続的な神経障害によって制限される[32][33][34]。

卵巣癌患者は、四次治療までにほとんどの利用可能な薬剤を使用する。その後は、これまでに投与された薬剤の再投与を受けるか、使用を支持するデータが限られている適応外の薬剤の投与を受ける。このような後期治療の対象患者には、忍容性の高い薬剤が必要とされる。特に、経口剤は有用であり、最終的に積極的な治療を中止して緩和ケアのアプローチを選択する前に、出来るだけ長く病気を安定させて症状を軽減し、より質の高い時間を過ごすために必要とされる[35][36][37]。

PARP阻害剤であるオラパリブは、後期治療の患者集団に対して他の利用可能な治療選択肢を上回る改善を示すとされ、米国でg*BRCA*変異陽性の患者に対する使用が承認された。治験責任医師判定に基づくORRは14%～46%であり、プラチナ製剤感受性の有無に大きく依存する（全体患者集団のORRは34%）。DORは7.9ヵ月である[38]。

このように有望な治療選択肢としてオラパリブが登場したものの、特に80%～85%を占める*BRCA*変異陰性の後期治療を受ける患者は、既存の治療を既に受け尽くしており、後期治療で利用できる治療レジメンの有効性が限られている。経口PARP阻害剤の使用を後期治療の患者集団に広げることは、これら患者及びその介護者にとって大きな進展であり、医師に対しても、治療を継続して緩和ケアのみの治療の開始を遅らせたいと望む患者を支援する手段を増やすことができる。

1.5.2.3 本剤の開発意義

本剤は経口投与可能で強力かつ高度選択的なPARP1及びPARP2阻害剤である。本剤はin vitroでヒトPARP1触媒ドメインと共結晶化し、PARP1及びPARP2の活性を阻害させることが示されており、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ3.76及び2.15 nmol/Lであった。Hela細胞では、本剤はDNA損傷により刺激されたPARP依存的ポリADP-リボシル化を阻害し、IC_{50}は4 nmol/L、90%阻害濃度（IC_{90}）は37 nmol/Lであった。

異種移植マウスに本剤を投与したところ、*BRCA*1変異腫瘍（MDA-MB-436）モデルで腫瘍が縮小した。この試験で使用した用量100 mgでは、単回投与後最長24時間まで腫瘍中でのPARPの90%阻害が認められた。また、腫瘍組織中でのPARP阻害作用は、末梢血単核細胞中でのPARP阻害作用（投与後24時間のPARP活性が50%以下）よりも大きく、持続性があった。

本剤は、27の卵巣癌患者PDXモデル及び腫瘍細胞株由来異種移植モデルでも検討されている。*BRCA*1及び*BRCA*2変異異種移植のほか、HRD陽性の野生型*BRCA*モデルで腫瘍縮小が観察されている。腫瘍反応を本剤投与開始時の腫瘍面積と投与終了時の腫瘍面積との変化率を基に、変化率が1.2超を進行、1.2～0.7を安定、0.7未満をPRとみなした時、PRを認めたのは、全体では27モデルのうち7モデル（26%）、*BRCA*変異陽性では4モデルのうち3

モデル（75%）、Myriad Genetics 社の myChoice® HRD 検査に基づく HRD 陽性では 16 モデルのうち 7 モデル（44%）であった。

このように、本剤は経口投与可能で強力かつ高度選択的な PARP1 及び PARP2 阻害薬であり、非臨床試験では HRD 陽性腫瘍に対する腫瘍縮小効果が示された。卵巣癌は、多くの患者が再発を繰り返し、治療を重ねるごとにその治療効果は減少し、また、プラチナ製剤感受性の卵巣癌患者であっても蓄積性の毒性等により再発後の再投与が困難となる、後期治療の選択肢に乏しい疾患である。約半数の卵巣癌が HRD 陽性とされており、PARP 阻害剤の卵巣癌に対する抗腫瘍活性が期待される。

1.5.2.4 品質

100 mg カプセルの規格及び試験方法は、実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付　医薬審発第 568 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」（平成 9 年 6 月 23 日付　薬審第 539 号、平成 15 年 6 月 24 日付　医薬審発第 0624001 号　一部改定、平成 18 年 7 月 3 日付　薬食審査発第 0703004 号　一部改定）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日局の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

100 mg カプセルの安定性試験を、「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付　薬審第 422 号）並びに「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603004 号）に基づき設定した。

100 mg カプセルは、室温保存の経口製剤として開発を進めていたが、これまでの安定性試験（長期保存試験）でゼラチンカプセルのクロスリンクが観察され、溶出試験で試験液への酵素の使用が必要であることが明らかとなった。本邦においては溶出試験での酵素の使用は許容されていないことから、100 mg カプセルにおけるゼラチンカプセルのクロスリンクを避け、安定性改善のため保存条件を冷蔵とすることとした。100 mg カプセルの PTP 包装品を用いた長期保存試験（5°C・18 ヵ月）及び加速試験（25°C/60%RH・6 ヵ月）において、いずれの試験項目も規格に適合し、安定であった。

総照度：120 万 lx·hr 以上（総近紫外放射エネルギー：200 W·h/m^2 以上）で照射した光安定試験では、無包装でゼラチンカプセルのクロスリンクによる溶出性の遅延が認められたが、PTP 包装品および PTP 包装品を紙箱に入れた二次包装品で溶出性の遅延は認められなかった。また、PTP 包装品に総照度 120 万 lx·hr の 3 倍を光照射したものについては溶出性のわずかな遅延が認められた。光安定性試験において、無包装、PTP 包装品及び二次包装品では溶出性以外の試験項目について変化は認められなかった。以上の結果より、100 mg カプセルの保存条件を遮光とした。

以上の結果より、100 mg カプセルは長期保存試験、加速保存試験において経時的な変化をほとんど示さないことから、安定性データの統計解析は必要ないものと考えられ、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603004 号）に基づき、100 mg カプセルの冷蔵保存での有効期間を 24 ヵ月とした。なお、長期保存試験を ■

ヵ月まで継続し、安定性試験結果に基づいて、承認後の軽微変更届により、必要に応じて有効期間を延長（最長[redacted]ヵ月）する予定である。

1.5.2.5 非臨床試験

1.5.2.5.1 薬理試験

本剤はPARP-1及びPARP-2を強力かつ選択的に阻害し、他のPARPファミリー分子と比べて約100倍以上の選択性を示した。本剤の細胞内ポリADP-リボシル化に対するIC_{90}には、SSB修復の機能的抑制及び*BRCA*欠損がん細胞に対する増殖抑制作用との相関が認められた。本剤は、遺伝的背景が同じisogenicな細胞株ペアのうち*BRCA*機能欠損細胞株の増殖を選択的に阻害し、*BRCA*機能を取り戻すことによって増殖抑制作用が減弱する[39]。*BRCA*変異がん細胞における本剤の作用機序は、PARP阻害によるDNA修復の機能的障害、DNA損傷部位でのPARPの捕捉、DSBの蓄積によるがん細胞死と考えられる。

正常初代培養細胞は本剤に抵抗性を示し、最も感受性の高い細胞（巨核球）でも、選択性マージンはin vitroの*BRCA*変異がん細胞と比較して14倍であった。これらのデータは、*BRCA*変異又はHRDに分類される腫瘍を有する患者における本剤の治療効果と一致している。一方、プラチナ製剤を含む化学療法は主に変異原性の大規模なDNAストランド内架橋を引き起こし、ヌクレオチド除去修復能を打ち負かし、通常であればHR修復経路によって修復されるDSBをもたらす。したがって、プラチナ製剤とPARP阻害剤はいずれもDSBの修復をHR修復に依存することを考えると、プラチナ感受性からPARP阻害剤感受性が予測されることは当然である。この考え方の裏付けとして、myChoice® HRD検査陽性の乳癌患者ではプラチナ製剤によって付加的な効果が得られ[40]、プラチナ感受性患者ではPARP阻害剤に対する奏効の持続期間がより長い[41][42]。

in vivo *BRCA*1変異MDA-MB-436腫瘍モデルにおいて1日1回経口投与の本剤による最大効果は、投与24時間後まで腫瘍内PARP活性の90%以上が抑制される用量で得られた。PBMC中では、これに相当する投与量で投与8時間後に50%超のPARP活性阻害が得られた。これは本剤が血漿と比べて組織に選択的に分布することを反映していると考えられる。

27種類の未治療卵巣癌のPDXモデルから成るコホートにおいて、*BRCA*変異腫瘍及びmyChoice® HRD検査により判定されたHRD陽性腫瘍はHRD陰性腫瘍よりも高い割合で本剤投与に反応した。

最後に、プラチナ製剤を含む化学療法による退縮の誘導後、本剤の連日投与を行い、本剤治療の維持療法としての可能性を検討した。この試験では、本剤維持療法群のマウスにおいて腫瘍が検出されなくなった一方、化学療法単独群のマウスでは腫瘍の再増殖が認められた。これらのデータは、化学療法奏効後の本剤維持療法によって、無再発生存期間が延長するという考え方を裏付けている。

安全性薬理in vitro試験でhERG電流阻害は認められたものの、イヌのin vivo試験においてはQT間隔延長は認められなかった。イヌの覚醒下経口投与試験において軽度の血圧上昇が認められ、麻酔下静脈内投与試験においても軽度の血圧上昇が確認されている。

本剤はラットの呼吸系及び中枢神経系に対して何ら影響を及ぼさなかった。一方、非特異的活性を検討した一次スクリーニング試験において、本剤のドパミントランスポーター及びノルエピネフリントランスポーターとの結合が認められたことから、本剤の副次的機能試験

を行った。その結果、本剤はドパミン及びノルエピネフリンの取込みを阻害し、IC_{50}値はそれぞれ 24 及び 130 nmol/L であることがわかった。追跡試験として、3 種類のげっ歯類試験を実施し、本剤投与が脳内モノアミンに及ぼす影響を評価した。これらの試験のデータでは、本剤投与による、中枢神経系におけるドパミン濃度上昇に一致する行動的又は神経化学的作用は認められず、in vivo で抗腫瘍活性をもたらすことが示されている血漿中濃度の本剤による、マウスのドパミン再取込みトランスポーターの占有も認められない。これらの結果は呼吸系及び中枢神経系安全性薬理試験の結果と一致する。これらの試験では睡眠パターンの評価を行わなかったが、運動亢進やその他の神経学的影響は認められなかったことから、臨床で認められる不眠症との関連はないことが示唆される。

全体として、本剤は強力かつ選択的な PARP-1/-2 阻害剤であり、非臨床安全性薬理試験において、検討したいずれの動物種でも、臨床用量の投与による顕著な影響は認められない。

1.5.2.5.2 薬物動態試験

本剤は、非臨床動物において in vivo で良好な薬物動態プロファイルを示した。ラット及びイヌにおける経口での吸収は速やかであり、バイオアベイラビリティは中程度又は高かった。本剤はラット及びサルにおいて脳に分布した。

ヒト肝細胞で生成されたすべての代謝物は、毒性モデルの動物で認められており、CES によって生成されるカルボン酸代謝物である M1 が血中の主な一次代謝物である。non-CYP 酵素が主な代謝酵素であり、様々な代謝経路が認められた。

ラットにおける本剤及びその代謝物の排泄経路は糞及び尿中であったが、イヌでは主に尿中への排泄であった。本剤及びその代謝物の排泄物における回収では、累積的に 5 日間で、ほぼすべて（約 80%）が回収され、体内残留はほとんどないことが示唆された。

本剤は薬物代謝に関連する CYP、肝臓での排出に関連する BSEP 及び肝及び腎取込みトランスポーターとの相互作用が認められなかったため、本剤では臨床における DDI の潜在的リスクはほとんどないことが予想される。本剤は、P-gp 及び BCRP の基質であるにもかかわらず、高い細胞透過性を示したことから、薬物動態、特に吸収及び分布は、トランスポーターの排出に影響は小さいと考えられる。

要約すると、in vitro 代謝及び in vivo での薬物動態の所見、並びに本剤の良好な分布プロファイル及び DDI の可能性がほとんどないことが明らかにされたことにより、抗癌剤としての本剤の開発が支持された。

1.5.2.5.3 毒性試験

がん患者に対する本剤投与の妥当性を裏付けるため、包括的な毒性試験プログラムを実施した。本プログラムには、ラット及びイヌを用いた反復経口投与試験（最長 3 ヵ月間）、遺伝毒性試験及び光毒性試験を含めた。本剤は遺伝毒性を示し、ノックアウトマウスを用いた試験で PARP-1/-2 の阻害により胚毒性が生じる可能性が高いことが示されていることから、胚・胎児発生試験は実施しなかった。これらの非臨床安全性試験の結果は、がん患者に対する本剤投与が妥当であることを裏付けている。

反復投与毒性試験でみられた本剤による毒性変化は、使用した両動物種ともに用量依存性が認められ、動物種間及び試験間で結果の再現性が認められた。これらの所見は本剤の薬理作用に起因するものと考えられた。いずれの所見も可逆的であった。

- 本剤の主な標的器官は骨髄であり、両動物種ともに、骨髄抑制により循環血中の白血球及び赤血球の減少が認められ、ラットでは、骨髄抑制及びリンパ組織におけるリンパ球の減少の結果として感染症及び敗血症が認められ、これ起因する死亡又は安楽死が認められた。
- 本剤により精子形成能力が影響されることも示され、精子形成時に起こるクロマチン修飾においてPARPが関わると報告されていることと一致する[43][44]。1ヵ月間イヌ試験で投与終了時及び2週間の回復期間終了時に認められた精上皮細胞の減少は、組織学的検査を行った全ての個体において精祖細胞が認められたことから、より長期の回復期間後には回復すると考えられた。実際、3ヵ月間イヌ試験では4週間回復期間終了時に精巣病変の回復性が確認された。臨床対象集団は女性患者に限定されているため、精子形成に対する影響の重要性は低い。

1ヵ月間ラット試験では、回復期間終了後にのみ極めて軽微又は軽微な心臓の動脈中膜肥厚及び骨（大腿）の骨梁量の増加が認められたが、これらの所見は程度が極めて軽微で、3ヵ月間ラット試験では再現されなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられる。

ラット、イヌともに、本剤及び代謝物M1への曝露が認められた。イヌでは、反復投与後にM1のAUCが本剤のAUCの約15倍に達し、イヌにおけるM1のAUCはヒトにおける曝露量と同等であった。ラットではM1のAUCは未変化体のAUCの約15～50分の1であった。ラットとイヌでは本剤未変化体／M1の曝露量比に差があったにもかかわらず、毒性所見の性質は動物種間で類似していたことから、これらの毒性所見は本剤自体に起因している可能性が考えられた。

本剤はAmes試験で変異原性を示さなかったが、哺乳類系で染色体異常誘発性を示した。これは、DNA修復を阻害する本剤の薬理作用から予想されるものであった[45][46]。

本剤は染色体異常誘発性を示すこと及びその作用機序から、FDA及びICH S9ガイダンスに従って、生殖発生毒性試験は実施しなかった。実際、本剤はPARP阻害剤であり、PARP-1とPARP-2をダブルノックアウトした胚は生存不能であり、原腸形成初期に死亡することから、初期胚発生の過程ではPARP-1とPARP-2の共発現が不可欠であることが示されている[47]。

本剤は光毒性を示さなかった。BALB/c 3T3マウス線維芽細胞を用いたin vitroスクリーニング試験では、UV光照射が本剤による細胞傷害を増強させることが示された。しかし、本剤はDNA修復に対する阻害作用を有することから、細胞傷害の増強は、細胞がUV光照射によるDNA損傷を修復することができなくなったことによるものであり、本剤の光毒性作用によるものではないことが考えられる。実際、Long Evans有色ラットを用いたin vivo光毒性試験では、本剤を100 mg/kg/日までの用量で3日間経口投与したとき、皮膚又は眼に対する光毒性は認められず、本剤には光毒性がないことが結論付けられた。

ラット及びイヌを用いた一般毒性試験で得られた結果から、本剤が骨髄抑制を誘発し、その結果として、循環血液中の白血球及び赤血球が減少することが示された。骨髄抑制及びリンパ組織のリンパ球減少の結果として感染症及び敗血症等が認められた。また精巣も本剤の

標的器官であった。これらの所見は本剤の薬理作用を反映していると考えられ、また可逆的であった。以上、包括的な毒性試験プログラムを実施した結果、対象となるがん患者への本剤の投与は可能と考えられた。

1.5.2.6 臨床試験

本申請では、海外で実施した進行固形がん患者を対象とした第 1 相試験（PN001 試験）、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法で奏効した進行卵巣癌患者を対象とした第 3 相試験〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験〕、プラチナ製剤を含む化学療法歴が 2 レジメン以上あるプラチナ感受性の卵巣癌を対象とした第 3 相試験〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕及び 3 ライン以上の化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を対象とした第 2 相試験〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕、並びに国内で実施した標準治療が無効又は標準治療がない局所進行性及び／又は転移性固形がん患者を対象とした第 1 相試験（Niraparib-1001 試験）、プラチナ製剤を含む化学療法歴で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を対象とした第 2 相試験（Niraparib-2001 試験）及び 3 又は 4 ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を対象とした第 2 相試験（Niraparib-2002 試験）の計 6 試験を評価資料とした。

本剤の卵巣癌患者に対する有効性及び安全性を検討した臨床試験の概要を以下に示す。

1.5.2.6.1 海外第 3 相試験〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験〕

本剤の初発の進行卵巣癌患者の維持療法に対する有効性及び安全性は PR-30-5017-C（PRIMA）試験で評価した。PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法で奏効した進行卵巣癌患者を対象とした第 3 相、二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験である。本試験では、新たに診断された卵巣癌患者で、癌の病期、術後残存病変の有無、手術可否及び NACT 施行の有無により PD のリスクが高いと判断された患者を対象とした。患者は手術の有無にかかわらず一次治療完遂後にランダム化された。盲検下独立中央判定（BICR）により判定された PFS を主要評価項目として、本剤の有効性及び安全性を検討した。HRDpos population 及び ITT population において、プラセボ投与群と比べて、本剤投与群で有効性の主要評価項目である PFS の延長が達成された。また、HRD 陽性／*BRCA* 変異陽性、HRD 陽性／*BRCA* 野生型及び HRD 陰性の腫瘍を有する患者を含む複数のサブグループ解析において、持続的かつ臨床的に有意義なベネフィットが認められたことから、*BRCA* 変異にかかわらず、プラチナ製剤を含む化学療法に奏効後の一次治療の卵巣癌患者全てにおいて本剤の有効性を支持する結果であった。なお、PR-30-5011-C（NOVA）試験の新たな解析に基づき、ベースラインの体重及び血小板数に基づく開始用量の安全性及び有効性をプロスペクティブに評価するための計画を治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted]年 11 月 16 日作成）に組み込み、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与することとした。

1.5.2.6.2 海外第 3 相試験〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕

本剤の再発卵巣癌の維持療法に対する有効性及び安全性は PR-30-5011-C（NOVA）試験で評価した。PR-30-5011-C（NOVA）試験は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験である。本試験では *gBRCA* 変異を有する患者及び *gBRCA* 変異陰性で高悪性度漿液性腫瘍を有する患者を対象とし、事前に規定した 3 つの主要解析対象集団（*gBRCA* 変異コホート、*gBRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性被験者及び *gBRCA* 変異陰性コホート全体）で本剤の有効性を検証した。本試験では、これら 3 つの主要解析対象集団（*gBRCA* 変異コホート、*gBRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性被験者及び *gBRCA* 変異陰性コホート全体）すべてで、主要評価項目である PFS がプラセボ群と比較して本剤群で有意に延長し、増悪又は死亡のリスクの有意な低下が認められた。これらの結果に基づき、「プラチナ製剤を含む治療で CR 又は PR が得られた再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌成人患者の維持療法」として米国では 2017 年 3 月に、EU では 2017 年 11 月に承認された。

1.5.2.6.3 海外第 2 相試験〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕

本剤の進行又は再発卵巣癌に対する有効性及び安全性は、主に PR-30-5020-C（QUADRA）試験で評価した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、3 ライン以上の化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である（本剤 1 日 1 回 300 mg 投与）。試験実施中に得られた PR-30-5020-C（NOVA）試験結果及びその他の情報から試験計画及び解析計画を見直し、HRD 陽性のプラチナ製剤感受性卵巣癌患者に焦点を当てることとした。本試験では、HRD 陽性かつプラチナ感受性腫瘍を有する被験者、又はプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者において、最も高い奏効率が得られた。また、3 ライン以上の前治療がある biomarker-defined population における ORR は前治療歴の多い被験者において既承認の化学療法で予想される客観的奏効率（ORR）と比べて高く、本剤の 3 ライン以降の治療薬としての有効性が証明された。これらの結果に基づき、「3 ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、*BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前のプラチナ製剤による化学療法で奏効し 6 ヵ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療」として米国では 2019 年 10 月に承認された。

1.5.2.6.4 国内第 2 相試験（Niraparib-2001 試験）

Niraparib-2001 試験は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象として本剤の安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である（本剤 1 日 1 回 300 mg 投与）。維持療法として本剤を投与したときの安全性を、治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度を指標として評価した。治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は非日本人で認められた発現頻度と相違なく、新たな安全性シグナルは認められなかった。

1.5.2.6.5 国内第 2 相試験（Niraparib-2002 試験）

Niraparib-2002 試験は、HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。腫瘍組織検体を用いHRD 検査を実施して被験者の適格性を判断した。HRD 検査には PR-30-5020-C（QUADRA）試験と同様、myChoice® HRD 検査の結果に基づき事前に決定した。Niraparib-2002 試験における ORR は 35.0%（90% CI：[17.731, 55.803]）であり、同様の対象集団で実施された PR-30-5020-C（QUADRA）試験の ORR（27.7%）と同等であった。ORR の 90%CI の下限は閾値奏効率の 5%よりも高かった。

1.5.2.7 コンパニオン診断システムの製造販売承認申請

当社は、本剤の HRD のコンパニオン診断としての検査を開発するために Myriad Genetics 社と提携を結んでいる。米国において Myriad Genetics 社は myChoice 診断システムの市販前承認申請（Premarket Approval: PMA）を行い、2019 年 10 月に進行・再発性の卵巣癌患者を対象とした Zejula™（ニラパリブ）のコンパニオン診断検査として FDA に承認された。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験及び Niraparib-2002 試験において、myChoice® HRD 検査は HRD の有無の確認に用いられた。また、本邦において、卵巣癌患者を対象とした本剤のコンパニオン診断システムとしての myChoice 診断システムの外国製造医療機器製造販売承認申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に行った。

表 1.5.2-1　開発の経緯

試験項目			[redacted]
品質	安定性試験	原薬	
		製剤	
薬理	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
動態	薬物動態試験		
毒性	反復投与毒性試験		
	遺伝毒性試験		
	その他の毒性試験		

表 1.5.2-1　開発の経緯（続き）

地域	主要試験	資料区分
海外	第 1 相試験（PR-30-5015-C）	参考
海外	NOVA 試験の食事の影響サブスタディ（PR-30-5011-C2）	参考
海外	NOVA 試験の QTc サブスタディ（PR-30-5011-C1）	参考
海外	第 3 相試験〔PR-30-5011-C（NOVA）〕	評価
海外	第 3 相試験〔PR-30-5017-C（PRIMA）〕	評価
海外	第 1 相試験（PN001）	評価
国内	第 1 相試験（Niraparib-1001）	評価
国内	第 2 相試験（Niraparib-2001）	評価
海外	第 1 相試験（PN-008）	参考
海外	第 1 相試験（PN-011）	参考
海外	第 1 相試験（PN-014）	参考
海外	第 2 相試験〔PR-30-5020-C（QUADRA）〕	評価
国内	第 2 相試験（Niraparib-2002）	評価

1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえ、表 1.5.3-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	ゼジューラカプセル 100mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌
用法及び用量	通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77 kg 以上かつ血小板数が 150,000/μL 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.5.4 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行い、[redacted]について協議を行い、当該相談における機構の助言を踏まえて[redacted]を実施した。

さらに、20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、[redacted]について確認した。

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効した卵巣癌患者における維持療法としての本剤の有効性が検証された。PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、PR-30-5011-C（NOVA）試験に次ぐ大規模なランダム化第 3 相試験であり、プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効し、疾患進行や再発のリスクが高い卵巣癌患者を組み入れた。初発の進行卵巣癌の治療では、一次治療の効果を維持させることが患者の生命予後の改善につながると考えられる。本剤は、HRD や *BRCA* 変異といったバイオマーカーのステータスにかかわらず、このような再発リスクが高い患者集団の PFS を改善した。本剤維持療法による PFS の延長は、潜在的に致死率の高い本疾患を有する患者に臨床的ベネフィットをもたらし、これら患者のアンメットメディカルニーズを満たすと考えられた。

また、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者における維持療法としての本剤の有効性は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験である PR-30-5011-C（NOVA）試験で検証された。本試験の結果、3 つの対象集団（g*BRCA* 変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性グループ及び g*BRCA* 変異陰性コホート）で、プラチナ製剤を含む化学療法の効果を延長し、その結果、PFS を大幅に改善し、幅広い被験者集団で再発又は死亡のリスクを大

幅に低下させた。これらの有効性データは、プラチナ製剤を含む化学療法に奏効を示したプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する本剤の維持療法の使用を支持するものであった。

さらに、PR-30-5020-C（QUADRA）試験において、*BRCA* 変異腫瘍又は HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性疾患を有する被験者集団に対する後期治療として、本剤単剤療法で意義のある臨床的ベネフィットが証明され、卵巣癌患者における新たな治療選択肢となることが示された。

本剤は進行・再発卵巣癌患者において管理可能な安全性プロファイルを有していた。臨床試験でみられた本剤の安全性プロファイルは、他の PARP 阻害剤の安全性プロファイルと一致しており、総じて進行・再発卵巣癌の患者集団において通常管理される有害事象と一致していた。PR-30-5020-C（QUADRA）試験に参加した被験者は多数の化学療法歴を有していたが、その安全性プロファイルは先行する PR-30-5011-C（NOVA）試験や PR-30-5017-C（PRIMA）試験を含む他の本剤の臨床試験と同様であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。

本剤の国内試験の結果から、日本人卵巣癌患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認した。本剤の日本人における有効性を検討した Niraparib-2002 試験では、主要評価項目である ORR において PR-30-5020-C（QUADRA）試験と同等の結果が得られ、海外の被験者で認められた本剤のベネフィットを日本の被験者にも外挿できることを裏付けるものであった。また、日本人患者における本剤を投与したときの安全性プロファイルは Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験で検討され、それらは忍容可能であり、海外試験で非日本人に本剤を投与したときの安全性プロファイルと一致していた。海外と同様に、骨髄抑制関連事象が多くみられたが、ほとんどの事象は投与中断及び減量の用量調整により管理可能であった。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果に基づき海外で本剤の維持療法が承認された後、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者と比較して、投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象及びその他の有害事象の発現頻度が高いことが示された。減量は早期に発生する傾向にあり、減量しても有効性が減弱することはないことが示された。また、前述のとおり、PR-30-5011-C（NOVA）試験の新たな解析に基づき、ベースラインの体重及び血小板数に基づく開始用量の安全性及び有効性をプロスペクティブに評価するための計画を治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 11 月 16 日作成）に組み込み、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与され、本剤の投与開始量に基づく PFS の解析では、固定開始用量（300 mg）又は個別化開始用量（200/300 mg）の間で有効性に違いは認められず、本剤による治療効果は類似していることが裏付けられた。したがって、有効性を減弱させることなく有害事象の発現を抑えるために、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、本剤の投与を 200 mg で開始することが推奨される。

以上より、本剤は卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、再発卵巣癌の維持療法及び進行・再発卵巣癌に対して有効性を示し、かつ、卵巣癌患者への投与は忍容可能であり管理可能な安全性プロファイルを示した。本剤の単独投与は、卵巣癌における初回化学療法後の

維持療法、再発卵巣癌患者の維持療法及び進行・再発卵巣癌患者に対する新たな治療の選択肢として有用であると考える。

1.5.6 参考文献

[1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2018 - March 9, 2018.

[2] Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. Gynecol Oncol. 2003;90(1):75-82.

[3] Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. JAMA. 2004;291(22):2705-12.

[4] American Cancer Society. Ovarian Cancer. 2016; http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index. Accessed 16 August 2016.

[5] Hoskins PJ, Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: A descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97(3):862-9.

[6] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Lauraine EP, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12.

[7] Bruchim I, Jarchowsky-Dolberg O, Fishman A. Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;166(1):94-8.

[8] Birrer MJ, Fujiwara K. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease. 2016; http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarianfallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease. Accessed 21 September 2016.

[9] Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. Int J Surg Oncol. 2012;2012:613980.

[10] 日本産科婦人科学会．婦人科腫瘍委員会報告．2012 年度患者年報．日産婦誌. 2014;66(3):995-1038.

[11] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.

[12] 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター．2018 年のがん統計予測．http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Canter, Japan http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html).

[13] 厚生労働省．患者調査．http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html.

[14] Cancer Genome Atras Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474(7353):609-15.

[15] Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, et al. Differences in Tumor Type in Low-stage Versus High-stage Ovarian Carcinomas. Int J Gynecol Pathol. 2010;29(3):203-11.

[16] 日本婦人科腫瘍学会．卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版．金原出版．https://www.jsgo.or.jp/guideline/ransou2015.html.

[17] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet. 2003;361(9375):2099-106.

[18] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol. 2009;27(9):1419-25.

[19] 日本婦人科腫瘍学会．卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版　CQ18 アップデイト．金原出版．https://jsgo.or.jp/guideline/ransou2015_cq18.html

[20] Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.

[21] Nicklin JL, McGrath S, Tripcony L, Garrett A, Land R, Tang A, et al. The shift toward neo-adjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for management of advanced ovarian and related cancers in a population-based setting: Impact on clinical outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017;57(6):651-8.

[22] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Pearson DC, Burger RA, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2003;21(17):3194-3200.

[23] du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. J National Cancer Institute 2003; 95(17):1320-30.

[24] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83

[25] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Lauraine EP, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96.

[26] Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2019:JCO1901009.

[27] Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Sevelda P, et al. LBA2_PRPhase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. Ann Oncol 2019;30(Supplement_5).

[28] Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. Lancet Oncol. 2002 Sep;3(9):537-45.

[29] Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol. 1991;9(3):389-93.

[30] Center for Drug Evaluation and Research, Clinical Review of FDA Approval Summary, Lynparza, 2016.

[31] Marchetti C, Fagotti A, Scambia G. Fighting against the challenge of treating patients with late-line ovarian cancer: are we there yet? Lancet Oncol. 2019;20 ;603-5.

[32] Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. Curr Pharm Des. 2008;14(27):2892-901.

[33] Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. EJC Suppl. 2014;12(2):13-6.

[34] Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. Future Oncol. 2017;13(23s):11-6.

[35] Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. Oncologist. 2002;7 Suppl 5:20-8.

[36] Havrilesky LJ, Secord AA, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. Cancer. 2014;120(23):3651-59.

[37] Frey MK, Ellis AE, Koontz LM, Shyne S, Klingenberg B, Fields JC, et al. Ovarian cancer survivors' acceptance of treatment side effects evolves as goals of care change over the cancer continuum. Gynecol Oncol. 2017;146(2):386-91.

[38] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline *BRCA1/2* mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. Gynecol Oncol. 2016;140(2):199-203.

[39] Jones P, Wilcoxen K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015;58(8):3302-14.

[40] Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016;22(15):3764-73.

[41] Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2013;14(9):882-92.

[42] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852-61.

[43] Dantzer F, Mark M, Quenet D, Scherthan H, Huber A, Liebe B. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 contributes to the fidelity of male meiosis I and spermiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(40):14854-9.

[44] Celik-Ozenci C, Tasatargil A. Role of poly(ADP-ribose) polymerases in male reproduction. Spermatogenesis. 2013;3(2):e24194.

[45] Bailey SM, Meyne J, Chen DJ, Kurimasa A, Li GC, Lehnert BE, et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(26):14899-904.

[46] Simbulan-Rosenthal CM, Haddad BR, Rosenthal DS, Weaver Z, Coleman A, Luo R, et al. Chromosomal aberrations in PARP-/- mice: Genome stabilization in immortalized cells by reintroduction of poly(ADP-ribose) polymerase cDNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(23):13191-6.

[47] Ménissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, Niedergang C, Huber A, Dantzer F, et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. EMBO J. 2003;22(9):2255-63.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　米国／欧州におけるニラパリブの承認取得状況 2
表 1.6-2　欧州におけるニラパリブの承認申請状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

ニラパリブトシル酸塩水和物（以下、本剤）は、米国では「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法」「進行又は再発卵巣癌」及び「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」を適応として、また欧州では「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法」を適応として承認され、既に販売されている（2020 年 8 月現在）。

米国及び欧州における本剤の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国及び欧州の labeling 及び企業中核シートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国／欧州におけるニラパリブの承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型／含量	効能・効果	用法・用量
米国	ZEJULA®	2017 年 3 月 27 日	カプセル剤／100 mg	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法	本剤 300 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。
		2019 年 10 月 23 日		3 ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、*BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前のプラチナ製剤による化学療法で奏効し 6 ヵ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療	
		2020 年 4 月 29 日		プラチナ製剤を含む一次化学療法後に完全奏効又は部分奏効した進行期の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法	・体重 77 kg（170 ポンド）未満、又は血小板数 150,000/ μL未満の患者に対しては、本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。 ・体重 77 kg（170 ポンド）以上、及び血小板数 150,000/ μL以上の患者に対しては、本剤 300 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。
欧州	Zejula	2017 年 11 月 16 日	カプセル剤／100 mg	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法	100 mg 硬カプセル 3 つを 1 日 1 回投与する（総 1 日量 300 mg に相当）。

(2) 外国での開発状況

本剤は、欧州において、初回治療後の卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法の適応について承認申請中である（2020 年 8 月現在）。

表 1.6-2　欧州におけるニラパリブの承認申請状況

国名	販売名	承認申請年月日	剤型／含量	効能・効果	用法・用量
欧州	Zejula	2020 年 2 月 27 日	カプセル剤／100 mg	[redacted]	[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ZEJULA safely and effectively. See full prescribing information for ZEJULA.

ZEJULA (niraparib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2017

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1)	04/2020
Indications and Usage (1.2, 1.3)	10/2019
Dosage and Administration (2.1)	10/2019
Dosage and Administration (2.2, 2.3)	04/2020
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	04/2020

INDICATIONS AND USAGE

ZEJULA is a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated:

- for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy. (1.1)
- for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy. (1.2)
- for the treatment of adult patients with advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who have been treated with three or more prior chemotherapy regimens and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD) positive status defined by either:
  - a deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation, or
  - genomic instability and who have progressed more than six months after response to the last platinum-based chemotherapy.

  Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for ZEJULA. (1.3, 2.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

First-line maintenance treatment of advanced ovarian cancer:

- For patients weighing <77 kg (<170 lbs) OR with a platelet count < 150,000/µL, the recommended dose is 200 mg taken orally once daily. (2.2)
- For patients weighing ≥77 kg (≥170 lbs) AND a platelet count ≥150,000/µL, the recommended dose is 300 mg taken orally once daily. (2.2)

For other indications:

- The recommended dose is 300 mg taken orally. (2.2)

- ZEJULA can be taken with or without food.
- Continue treatment until disease progression or unacceptable adverse reaction. (2.2)
- For adverse reactions, consider interruption of treatment, dose reduction, or dose discontinuation. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 100 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML): MDS/AML occurred in patients exposed to ZEJULA, and some cases were fatal. Monitor patients for hematological toxicity and discontinue if MDS/AML is confirmed. (5.1)
- Bone Marrow Suppression: Test complete blood counts weekly for the first month, monthly for the next 11 months and periodically thereafter for clinically significant changes. (5.2)
- Cardiovascular Effects: Monitor blood pressure and heart rate at least weekly for the first two months, then monthly for the first year, and periodically thereafter during treatment with ZEJULA. Manage with antihypertensive medications as well as adjustment of the ZEJULA dose, if necessary. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: ZEJULA can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥10%) of patients who received ZEJULA were nausea, thrombocytopenia, anemia, fatigue, constipation, musculoskeletal pain, abdominal pain, vomiting, neutropenia, decreased appetite, leukopenia, insomnia, headache, dyspnea, rash, diarrhea, hypertension, cough, dizziness, acute kidney injury, urinary tract infection, and hypomagnesemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise women not to breastfeed during treatment and for 1 month after receiving the final dose. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 First-Line Maintenance Treatment of Advanced Ovarian Cancer
1.2 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
1.3 Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection for Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Adjustments for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia
5.2 Bone Marrow Suppression
5.3 Cardiovascular Effects
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 First-Line Maintenance Treatment of Advanced Ovarian Cancer
14.2 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
14.3 Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 First-Line Maintenance Treatment of Advanced Ovarian Cancer

ZEJULA is indicated for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy.

1.2 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

ZEJULA is indicated for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy.

1.3 Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies

ZEJULA is indicated for the treatment of adult patients with advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who have been treated with three or more prior chemotherapy regimens and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD) positive status defined by either:

- a deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation, or
- genomic instability and who have progressed more than six months after response to the last platinum-based chemotherapy *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for ZEJULA.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection for Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies

Select patients for treatment of advanced ovarian cancer after three or more chemotherapy regimens associated with HRD positive status based on either deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation and/or genomic instability score (GIS) *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Information on FDA-approved tests for the detection of either deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation or genomic instability for this indication is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

Continue ZEJULA treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

Instruct patients to take their dose of ZEJULA at approximately the same time each day. Advise patients to swallow each capsule whole and not to chew, crush, or split ZEJULA prior to swallowing. ZEJULA may be taken with or without food. Bedtime administration may be a potential method for managing nausea.

In the case of a missed dose of ZEJULA, instruct patients to take their next dose at its regularly scheduled time. If a patient vomits or misses a dose of ZEJULA, an additional dose should not be taken.

First-Line Maintenance Treatment of Advanced Ovarian Cancer

- For patients weighing less than 77 kg (170 lbs) OR with a platelet count of less than 150,000/μL, the recommended dose is 200 mg (two 100-mg capsules) taken orally once daily.
- For patients weighing greater than or equal to 77 kg (170 lbs) AND who have a platelet count greater than or equal to 150,000/μL, the recommended dose is 300 mg (three 100-mg capsules) taken orally once daily.

For the maintenance treatment of advanced ovarian cancer, patients should start treatment with ZEJULA no later than 12 weeks after their most recent platinum-containing regimen.

Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
The recommended dose of ZEJULA is 300 mg (three 100-mg capsules) taken orally once daily.

For the maintenance treatment of recurrent ovarian cancer, patients should start treatment with ZEJULA no later than 8 weeks after their most recent platinum-containing regimen.

Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies
The recommended dose of ZEJULA is 300 mg (three 100-mg capsules) taken orally once daily.

2.3 Dosage Adjustments for Adverse Reactions

To manage adverse reactions, consider interruption of treatment, dose reduction, or dose discontinuation. The recommended dose modifications for adverse reactions are listed in Tables 1, 2 and 3.

Table 1: Recommended Dose Modifications for Adverse Reactions

Starting dose level	**200 mg**	**300 mg**
First dose reduction	100 mg/day[a] (one 100-mg capsule)	200 mg/day (two 100-mg capsules)
Second dose reduction	Discontinue medication.	100 mg/day[a] (one 100-mg capsule)

[a]If further dose reduction below 100 mg/day is required, discontinue ZEJULA.

Table 2: Dose Modifications for Non-Hematologic Adverse Reactions

Non-hematologic CTCAE[a] ≥ Grade 3 adverse reaction where prophylaxis is not considered feasible or adverse reaction persists despite treatment	• Withhold ZEJULA for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. • Resume ZEJULA at a reduced dose per Table 1.
CTCAE ≥ Grade 3 treatment-related adverse reaction lasting more than 28 days while patient is administered ZEJULA 100 mg/day	Discontinue medication.

[a]CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

Table 3: Dose Modifications for Hematologic Adverse Reactions	
Monitor complete blood counts weekly for the first month, monthly for the next 11 months of treatment and periodically after this time *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.	
Platelet count <100,000/μL	First occurrence: • Withhold ZEJULA for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelet counts return to ≥100,000/μL. • Resume ZEJULA at same or reduced dose per Table 1. • If platelet count is <75,000/μL, resume at a reduced dose.
	Second occurrence: • Withhold ZEJULA for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelet counts return to ≥100,000/μL. • Resume ZEJULA at a reduced dose per Table 1. • Discontinue ZEJULA if the platelet count has not returned to acceptable levels within 28 days of the dose interruption period, or if the patient has already undergone dose reduction to 100 mg once daily.[a]
Neutrophil <1,000/μL or Hemoglobin <8 g/dL	• Withhold ZEJULA for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until neutrophil counts return to ≥1,500/μL or hemoglobin returns to ≥9 g/dL. • Resume ZEJULA at a reduced dose per Table 1. • Discontinue ZEJULA if neutrophils and/or hemoglobin have not returned to acceptable levels within 28 days of the dose interruption period, or if the patient has already undergone dose reduction to 100 mg once daily.[a]
Hematologic adverse reaction requiring transfusion	• For patients with platelet count ≤10,000/μL, platelet transfusion should be considered. If there are other risk factors such as co-administration of anticoagulation or antiplatelet drugs, consider interrupting these drugs and/or transfusion at a higher platelet count. • Resume ZEJULA at a reduced dose.

[a]If myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia (MDS/AML) is confirmed, discontinue ZEJULA *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg capsule having a white body with "100 mg" printed in black ink, and a purple cap with "Niraparib" printed in white ink.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia

Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML), including cases with fatal outcome, have been reported in patients who received ZEJULA monotherapy in clinical trials. In 1785 patients treated with ZEJULA in clinical trials, MDS/AML occurred in 15 patients (0.8%).

The duration of therapy with ZEJULA in patients who developed secondary MDS/cancer therapy-related AML varied from 0.5 months to 4.9 years. All of these patients had received previous chemotherapy with platinum agents and/or other DNA-damaging agents including radiotherapy. Discontinue ZEJULA if MDS/AML is confirmed.

5.2 Bone Marrow Suppression

Hematologic adverse reactions (thrombocytopenia, anemia and neutropenia) have been reported in patients treated with ZEJULA.

In PRIMA, the overall incidence of Grade ≥3 thrombocytopenia, anemia and neutropenia were reported, respectively, in 39%, 31%, and 21% of patients receiving ZEJULA. Discontinuation due to thrombocytopenia, anemia, and neutropenia occurred, respectively, in 4%, 2%, and 2% of patients. In patients who were administered a starting dose of ZEJULA based on baseline weight or platelet count, Grade ≥3 thrombocytopenia, anemia and neutropenia were reported, respectively, in 22%, 23%, and 15% of patients receiving ZEJULA. Discontinuation due to thrombocytopenia, anemia, and neutropenia occurred, respectively, in 3%, 3%, and 2% of patients.

In NOVA, Grade ≥3 thrombocytopenia, anemia and neutropenia were reported, respectively, in 29%, 25%, and 20% of patients receiving ZEJULA. Discontinuation due to thrombocytopenia, anemia, and neutropenia occurred, respectively, in 3%, 1%, and 2% of patients.

In QUADRA, Grade ≥3 thrombocytopenia, anemia and neutropenia were reported, respectively, in 28%, 27%, and 13% of patients receiving ZEJULA. Discontinuation due to thrombocytopenia, anemia, and neutropenia occurred, respectively, in 4%, 2%, and 1% of patients.

Do not start ZEJULA until patients have recovered from hematological toxicity caused by previous chemotherapy (≤ Grade 1). Monitor complete blood counts weekly for the first month, monthly for the next 11 months of treatment, and periodically after this time. If hematological toxicities do not resolve within 28 days following interruption, discontinue ZEJULA, and refer the patient to a hematologist for further investigations, including bone marrow analysis and blood sample for cytogenetics *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Cardiovascular Effects

Hypertension and hypertensive crisis have been reported in patients treated with ZEJULA.

In PRIMA, Grade 3-4 hypertension occurred in 6% of ZEJULA-treated patients compared to 1% of placebo-treated patients with a median time from first dose to first onset of 43 days (range: 1 to 531 days) and with a median duration of 12 days (range: 1 to 61 days). There were no discontinuations due to hypertension.

In NOVA, Grade 3-4 hypertension occurred in 9% of ZEJULA-treated patients compared to 2% of placebo-treated patients with a median time from first dose to first onset of 77 days (range: 4 to 504 days) and with a median duration of 15 days (range: 1 to 86 days). Discontinuation due to hypertension occurred in <1% of patients.

In QUADRA, Grade 3-4 hypertension occurred in 5% of ZEJULA-treated patients with a median time from first dose to first onset of 15 days (range: 1 to 316 days) and with a median duration of 7 days (range: 1 to 118 days). Discontinuation due to hypertension occurred in <0.2% of patients.

Monitor blood pressure and heart rate at least weekly for the first two months, then monthly for the first year and periodically thereafter during treatment with ZEJULA. Closely monitor patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension. Medically manage hypertension with antihypertensive medications and adjustment of the ZEJULA dose, if necessary *[see Dosage and Administration (2.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, ZEJULA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. ZEJULA has the potential to cause teratogenicity and/or embryo-fetal death since niraparib is genotoxic and targets actively dividing cells in animals and patients (e.g., bone marrow) *[see Warnings and Precautions (5.2) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Due to the potential risk to a fetus based on its mechanism of action, animal developmental and reproductive toxicology studies were not conducted with niraparib.

Apprise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose of ZEJULA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Bone Marrow Suppression *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cardiovascular Effects *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The most common adverse reactions of all grades in >10% of 1314 patients who received ZEJULA in the pooled PRIMA, NOVA and QUADRA trials were nausea (65%), thrombocytopenia (60%), anemia (56%), fatigue (55%), constipation (39%), musculoskeletal pain (36%), abdominal pain (35%), vomiting (33%), neutropenia (31%), decreased appetite (24%), leukopenia (24%), insomnia (23%), headache (23%), dyspnea (22%), rash (21%), diarrhea (18%), hypertension (17%), cough (16%), dizziness (14%), acute kidney injury (13%), urinary tract infection (12%), and hypomagnesemia (11%).

First-Line Maintenance Treatment of Advanced Ovarian Cancer
The safety of ZEJULA for the treatment of patients with advanced ovarian cancer following first-line treatment with platinum-based chemotherapy was studied in the PRIMA trial, a placebo-controlled, double-blind study in which 728 patients received niraparib or placebo. Among patients who received ZEJULA, the median duration of treatment was 11.1 months (range: 0.03 to 29 months).

All Patients Receiving ZEJULA in PRIMA

Serious adverse reactions occurred in 32% of patients receiving ZEJULA. Serious adverse reactions in >2% of patients were thrombocytopenia (16%), anemia (6%), and small intestinal obstruction (2.9%). Fatal adverse reactions occurred in 0.4% of patients, including intestinal perforation and pleural effusion (one patient each).

Permanent discontinuation due to adverse reactions occurred in 12% of patients who received ZEJULA. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation in >1% of patients who received ZEJULA included thrombocytopenia (3.7%), anemia (1.9%), nausea and neutropenia (1.2% each). Adverse reactions led to dose reduction or interruption in 80% of patients, most frequently from thrombocytopenia (56%), anemia (33%), and neutropenia (20%).

Table 4 and Table 5 summarize the common adverse reactions and abnormal laboratory findings, respectively, observed in all patients treated with ZEJULA in the PRIMA study.

Table 4: Adverse Reactions Reported in ≥10% of All Patients Receiving ZEJULA in PRIMA[a]

	Grades 1-4[b]		Grades 3-4[b]	
	ZEJULA N=484 %	**Placebo N=244 %**	**ZEJULA N=484 %**	**Placebo N=244 %**
Blood and Lymphatic System Disorders				
Thrombocytopenia	66	5	39	0.4
Anemia	64	18	31	2
Neutropenia[c]	42	8	21	1
Leukopenia[d]	28	9	5	0.4
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	57	28	1	1
Constipation	40	20	1	0.4
Vomiting	22	12	1	1
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	51	41	3	1
Investigations				
AST/ALT elevation	14	7	3	0.8
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	19	8	1	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain	39	38	1	0
Nervous System Disorders				
Headache	26	15	0.4	0
Dizziness	19	13	0	0.4
Psychiatric Disorders				
Insomnia	25	15	1	0.4
Renal and Urinary Disorders				
Acute kidney injury[e]	12	5	0.2	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea	22	13	0.4	1
Cough	18	15	0	0.4

Table 4: Adverse Reactions Reported in ≥10% of All Patients Receiving ZEJULA in PRIMA[a]				
	Grades 1-4[b]		Grades 3-4[b]	
	ZEJULA N=484 %	Placebo N=244 %	ZEJULA N=484 %	Placebo N=244 %
Vascular Disorders				
Hypertension	18	7	6	1

[a]All adverse reactions in the table consist of grouped preferred terms except for nausea, vomiting, decreased appetite, headache and insomnia, which are single preferred terms.
[b]CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02
[c]includes neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, febrile neutropenia.
[d]includes leukopenia, lymphocyte count decreased, lymphopenia, white blood cell count decreased.
[e]includes blood creatinine increased, blood urea increased, acute kidney injury, renal failure, blood creatine increased.

Table 5: Abnormal Laboratory Findings in ≥25% of All Patients Receiving ZEJULA in PRIMA				
	Grades 1-4		Grades 3-4	
	ZEJULA N=484 %	Placebo N=244 %	ZEJULA N=484 %	Placebo N=244 %
Decreased hemoglobin	87	66	29	1
Decreased platelets	74	13	37	0
Decreased leukocytes	71	36	9	0
Increased glucose	66	57	3	3
Decreased neutrophils	66	25	23	1
Decreased lymphocytes	51	29	7	3
Increased alkaline phosphatase	46	21	1	0
Increased creatinine	40	23	0	0
Decreased magnesium	36	34	1	0
Increased aspartate aminotransferase	35	17	1	0.4
Increased alanine aminotransferase	29	17	2	1

Patients Receiving ZEJULA with Dose Based on Baseline Weight or Platelet Count in PRIMA
Among patients who received ZEJULA with the dose based on weight and platelet count, the median duration of treatment was 11.0 months (range: 1 day to 16 months).

Serious adverse reactions occurred in 27% of patients receiving ZEJULA. Serious adverse reactions in > 2% of patients were anemia (8%), and thrombocytopenia (7%). No fatal adverse reactions occurred.

Permanent discontinuation due to adverse reactions occurred in 14% of patients who received ZEJULA. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation in >2% of patients who received ZEJULA included thrombocytopenia and anemia (3.0% each), and nausea (2.4%).

Adverse reactions led to dose reduction or interruption in 72% of patients, most frequently from thrombocytopenia (40%), anemia (23%), and neutropenia (15%).

Table 6 and Table 7 summarize adverse reactions and abnormal laboratory findings in the group of patients who received ZEJULA.

Table 6: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients Receiving ZEJULA Based on Baseline Weight or Platelet Count in PRIMA[a]

	Grades 1-4[b]		Grades 3-4[b]	
	ZEJULA N=169 %	Placebo N=86 %	ZEJULA N=169 %	Placebo N=86 %
Blood and Lymphatic System Disorders				
Thrombocytopenia	54	5	21	1
Anemia	50	28	23	1
Neutropenia[c]	36	8	15	1
Leukopenia[d]	28	11	5	0
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	53	21	1	0
Constipation	31	15	1	1
Vomiting	17	9	0	1
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	48	36	3	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	19	5	1	0
Nervous System Disorders				
Headache	22	17	1	0
Dizziness	14	13	0	0
Psychiatric Disorders				
Insomnia	21	14	0	0
Renal and Urinary Disorders				
Acute kidney injury[e]	12	5	1	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea	18	10	0	1
Vascular Disorders				
Hypertension	17	9	5	2

[a]All adverse reactions in the table consist of grouped preferred terms except for nausea, vomiting, decreased appetite, headache and insomnia, which are single preferred terms.
[b]CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02
[c]includes neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, febrile neutropenia.
[d]includes leukopenia, lymphocyte count decreased, lymphopenia, white blood cell count decreased.
[e]includes blood creatinine increased, blood urea increased, acute kidney injury, renal failure, blood creatine increased.

Table 7: Abnormal Laboratory Findings in ≥25% of All Patients Receiving ZEJULA Based on Baseline Weight or Platelet Count in PRIMA

	Grades 1-4		Grades 3-4	
	ZEJULA N=169 %	Placebo N=86 %	ZEJULA N=169 %	Placebo N=86 %
Decreased hemoglobin	81	70	21	0
Decreased leukocytes	70	36	6	0

Decreased platelets	63	15	18	0
Increased glucose	63	56	2	1
Decreased neutrophils	60	27	15	0
Decreased lymphocytes	52	30	5	4
Increased alkaline phosphatase	43	17	1	0
Decreased magnesium	44	30	0	0
Increased creatinine	41	22	0	0
Increased aspartate aminotransferase	31	19	1	0
Increased alanine aminotransferase	28	15	2	2

Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

The safety of ZEJULA monotherapy 300 mg once daily has been studied in 367 patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer in the NOVA trial. Adverse reactions in NOVA led to dose reduction or interruption in 69% of patients, most frequently from thrombocytopenia (41%) and anemia (20%). The permanent discontinuation rate due to adverse reactions in NOVA was 15%. The median exposure to ZEJULA in these patients was 250 days.

Table 8 and Table 9 summarize the common adverse reactions and abnormal laboratory findings, respectively, observed in patients treated with ZEJULA in NOVA.

Table 8: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients Receiving ZEJULA in NOVA

	Grades 1-4[a]		Grades 3-4[a]	
	ZEJULA N=367 %	**Placebo N=179 %**	**ZEJULA N=367 %**	**Placebo N=179 %**
Blood and Lymphatic System Disorders				
Thrombocytopenia	61	5	29	0.6
Anemia	50	7	25	0
Neutropenia[b]	30	6	20	2
Leukopenia	17	8	5	0
Cardiac Disorders				
Palpitations	10	2	0	0
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	74	35	3	1
Constipation	40	20	0.8	2
Vomiting	34	16	2	0.6
Mucositis/stomatitis	20	6	0.5	0
Dyspepsia	18	12	0	0
Dry mouth	10	4	0.3	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue/Asthenia	57	41	8	0.6
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	25	15	0.3	0.6
Infections and Infestations				
Urinary tract infection	13	8	0.8	1

Table 8: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients Receiving ZEJULA in NOVA				
	Grades 1-4[a]		Grades 3-4[a]	
	ZEJULA N=367 %	Placebo N=179 %	ZEJULA N=367 %	Placebo N=179 %
Investigations				
AST/ ALT elevation	10	5	4	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	18	12	0.8	0
Nervous System Disorders				
Headache	26	11	0.3	0
Dizziness	18	8	0	0
Dysgeusia	10	4	0	0
Psychiatric Disorders				
Insomnia	27	8	0.3	0
Anxiety	11	7	0.3	0.6
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Nasopharyngitis	23	14	0	0
Dyspnea	20	8	1	1
Cough	16	5	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	21	9	0.5	0
Vascular Disorders				
Hypertension	20	5	9	2

[a]CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02
[b]includes preferred terms of neutropenic infection, neutropenic sepsis, and febrile neutropenia.

Table 9: Abnormal Laboratory Findings in ≥25% of Patients Receiving ZEJULA in NOVA				
	Grades 1-4		Grades 3-4	
	ZEJULA N=367 (%)	Placebo N= 179 (%)	ZEJULA N= 367 (%)	Placebo N= 179 (%)
Decrease in hemoglobin	85	56	25	0.5
Decrease in platelet count	72	21	35	0.5
Decrease in WBC count	66	37	7	0.7
Decrease in absolute neutrophil count	53	25	21	2
Increase in AST	36	23	1	0
Increase in ALT	28	15	1	2

N=number of patients; WBC=white blood cells; ALT=Alanine aminotransferase; AST=Aspartate aminotransferase

The following adverse reactions and laboratory abnormalities have been identified in ≥1 to <10% of the 367 patients receiving ZEJULA in the NOVA trial and not included in the table: tachycardia, peripheral edema, hypokalemia, bronchitis, conjunctivitis, gamma-glutamyl transferase increased,

blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased, weight decreased, depression, epistaxis.

Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies
The safety of ZEJULA monotherapy 300 mg once daily has been studied in QUADRA, a single-arm study in 463 patients with recurrent high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who had been treated with 3 or more prior lines of therapy. The median duration of overall study treatment was 3 months (range: 0.03 to 32 months). For the indicated QUADRA population, the median duration was 4 months (range: 0.1 to 30 months).

Fatal adverse reactions occurred in 2% of patients, including cardiac arrest.

Serious adverse reactions occurred in 43% of patients receiving ZEJULA. Serious adverse reactions in >3% of patients were small intestinal obstruction (7%), vomiting (6%), nausea (5%), and abdominal pain (4%).

Permanent discontinuation due to adverse reactions (Grade 1-4) occurred in 21% of patients who received ZEJULA.

Adverse reactions led to dose reduction or interruption in 73% of patients receiving ZEJULA. The most common adverse reactions (≥5%) resulting in dose reduction or interruption of ZEJULA were thrombocytopenia (40%), anemia (21%), neutropenia (11%), nausea (13%), vomiting (11%), fatigue (9%), and abdominal pain (5%).

Table 10 and Table 11 summarize the common adverse reactions and abnormal laboratory findings, respectively, observed in patients treated with ZEJULA in QUADRA.

Table 10: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients Receiving ZEJULA in QUADRA

	Grades 1-4[a] N=463 %	Grades 3-4[a] N=463 %
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia[b]	51	27
Thrombocytopenia[c]	52	28
Neutropenia[d]	20	13
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	67	10
Vomiting	44	8
Constipation	36	5
Abdominal pain	34	7
Diarrhea	17	0.2

Table 10: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients Receiving ZEJULA in QUADRA		
	Grades 1-4[a] N=463 %	**Grades 3-4[a] N=463 %**
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	56	7
Infections and Infestations		
Urinary tract infection	15	2
Investigations		
Blood alkaline phosphatase increased	11	2
AST/ALT elevation	11	1
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	27	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain	29	3
Nervous System Disorders		
Headache	19	0.4
Dizziness	11	0
Psychiatric Disorders		
Insomnia	21	1
Renal and Urinary Disorders		
Acute kidney injury	17	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnea	22	3
Cough	13	0
Vascular Disorders		
Hypertension	14	5

[a] CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02
[b] Anemia includes events with preferred terms of anemia, hemoglobin decreased, anemia macrocytic, aplastic anemia, and normochromic normocytic anemia.
[c] Thrombocytopenia includes events with preferred terms of thrombocytopenia and platelet count decreased.
[d] Neutropenia includes events with preferred terms of neutropenia, neutrophil count decreased, neutropenic infection and neutropenic sepsis.

Table 11: Abnormal Laboratory Findings in ≥25% of Patients Receiving ZEJULA in QUADRA		
	Grades 1-4 N=463 %	**Grades 3-4 N=463 %**
Decreased hemoglobin	83	26
Increased glucose	66	5
Decreased platelets	60	28
Decreased lymphocytes	57	18
Decreased leukocytes	53	9
Decreased magnesium	46	1
Increased alkaline phosphatase	40	4
Increased gamma glutamyl transferase	40	8
Increased creatinine	36	0.4
Decreased sodium	34	6
Decreased neutrophils	34	15
Increased aspartate aminotransferase	29	2
Decreased albumin	27	2

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ZEJULA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: hypersensitivity (including anaphylaxis)
Nervous System Disorders: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
Psychiatric Disorders: confusional state/disorientation, hallucination, cognitive impairment
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: non-infectious pneumonitis
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: photosensitivity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
Based on its mechanism of action, ZEJULA can cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no data regarding the use of ZEJULA in pregnant women to inform the drug-associated risk. ZEJULA has the potential to cause teratogenicity and/or embryo-fetal death since niraparib is genotoxic and targets actively dividing cells in animals and patients (e.g., bone marrow) *[see Warnings and Precautions (5.2) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Due to the potential risk to a fetus based on its mechanism of action, animal developmental

and reproductive toxicology studies were not conducted with niraparib. Apprise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary
No data are available regarding the presence of niraparib or its metabolites in human milk, or on its effects on the breastfed infant or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from ZEJULA, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with ZEJULA and for 1 month after receiving the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing
ZEJULA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

A pregnancy test is recommended for females of reproductive potential prior to initiating ZEJULA treatment.

Contraception

Females
ZEJULA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZEJULA and for at least for 6 months following the last dose.

Infertility

Males
Based on animal studies, ZEJULA may impair fertility in males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ZEJULA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In PRIMA, 39% of patients were aged ≥65 years and 10% were aged ≥75 years. In NOVA, 35% of patients were aged ≥65 years and 8% were aged ≥75 years. No overall differences in safety and effectiveness of ZEJULA were observed between these patients and younger patients but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild (CLcr:60 to 89 mL/min) to moderate (CLcr:30 to 59 mL/min) renal impairment. The degree of renal impairment was determined by creatinine clearance as estimated by the Cockcroft-Gault equation. The safety of ZEJULA in patients with severe renal impairment or end stage renal disease undergoing hemodialysis is unknown.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment according to the National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) criteria. The safety of ZEJULA in patients with moderate to severe hepatic impairment is unknown.

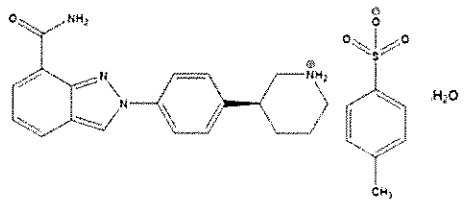
10 OVERDOSAGE

There is no specific treatment in the event of ZEJULA overdose, and symptoms of overdose are not established. In the event of an overdose, healthcare practitioners should follow general supportive measures and should treat symptomatically.

11 DESCRIPTION

Niraparib is an orally available poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor.

The chemical name for niraparib tosylate monohydrate is 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole 7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate hydrate (1:1:1). The molecular formula is $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ and it has a molecular weight of 510.61 amu. The molecular structure is shown below:



Niraparib tosylate monohydrate is a white to off-white, non-hygroscopic crystalline solid. Niraparib solubility is pH independent below the pKa of 9.95, with an aqueous free base solubility of 0.7 mg/mL to 1.1 mg/mL across the physiological pH range.

Each ZEJULA capsule contains 159.4 mg niraparib tosylate monohydrate equivalent to 100 mg niraparib free base as the active ingredient. The inactive ingredients in the *capsule fill* are magnesium stearate and lactose monohydrate. The *capsule shell* consists of titanium dioxide, gelatin in the white capsule body; and FD&C Blue #1, FD&C Red #3, FD&C Yellow #5 and gelatin in the purple capsule cap. The *black printing ink* consists of shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, purified water, strong ammonia solution, potassium hydroxide and black iron oxide. The *white printing ink* consists of shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Niraparib is an inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, PARP-1 and PARP-2, which play a role in DNA repair. In vitro studies have shown that niraparib-induced cytotoxicity may involve inhibition of PARP enzymatic activity and increased formation of PARP-DNA complexes resulting in DNA damage, apoptosis and cell death. Increased niraparib-induced cytotoxicity was observed in tumor cell lines with or without deficiencies in *BRCA1/2*. Niraparib decreased tumor growth in mouse xenograft models of human cancer cell lines with deficiencies in *BRCA1/2* and in human patient-derived xenograft tumor models with homologous recombination deficiency that had either mutated or wild type *BRCA1/2*.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic response of niraparib has not been characterized.

Cardiovascular Effects
Niraparib has the potential to cause effects on pulse rate and blood pressure in patients receiving the recommended dose, which may be related to pharmacological inhibition of the dopamine transporter (DAT), norepinephrine transporter (NET) and serotonin transporter (SERT) *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

In the PRIMA study, mean pulse rate and blood pressure increased over baseline in the niraparib arm relative to the placebo arm at most on-study assessments. Mean greatest increases from baseline in pulse rate on treatment were 22.4 and 14.0 beats/min in the niraparib and placebo arms, respectively. Mean greatest increases from baseline in systolic blood pressure on treatment were 24.4 and 19.6 mmHg in the niraparib and placebo arms, respectively. Mean greatest increases from baseline in diastolic blood pressure on treatment were 15.9 and 13.9 mmHg in the niraparib and placebo arms, respectively.

In the NOVA study, mean pulse rate and blood pressure increased over baseline in the niraparib arm relative to the placebo arm at all on-study assessments. Mean greatest increases from baseline in pulse rate on treatment were 24.1 and 15.8 beats/min in the niraparib and placebo arms, respectively. Mean greatest increases from baseline in systolic blood pressure on treatment were 24.5 and 18.3 mmHg in the niraparib and placebo arms, respectively. Mean greatest increases from baseline in diastolic blood pressure on treatment were 16.5 and 11.6 mmHg in the niraparib and placebo arms, respectively.

Cardiac Electrophysiology
The potential for QTc prolongation with niraparib was evaluated in a randomized, placebo-controlled trial in cancer patients (367 patients on niraparib and 179 patients on placebo). No large changes in the mean QTc interval (>20 ms) were detected in the trial following the treatment of niraparib 300 mg once daily.

12.3 Pharmacokinetics

Following a single-dose administration of 300 mg niraparib, the mean (±SD) peak plasma concentration (C_{max}) was 804 (± 403) ng/mL. The exposure (C_{max} and AUC) of niraparib increased in a dose proportional manner with daily doses ranging from 30 mg (0.1 times the approved

recommended dosage) to 400 mg (1.3 times the approved recommended dosage). The accumulation ratio of niraparib exposure following 21 days of repeated daily doses was approximately 2 fold for doses ranging from 30 mg to 400 mg.

Absorption
The absolute bioavailability of niraparib is approximately 73%. Following oral administration of niraparib, peak plasma concentration, C_{max}, is reached within 3 hours.

Concomitant administration of a high fat meal (800-1,000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) did not significantly affect the pharmacokinetics of niraparib.

Distribution
Niraparib is 83.0% bound to human plasma proteins. The average (±SD) apparent volume of distribution (Vd/F) was 1220 (±1114) L. In a population pharmacokinetic analysis, the Vd/F of niraparib was 1074 L in cancer patients.

Elimination
Following multiple daily doses of 300 mg niraparib, the mean half-life ($t_{1/2}$) is 36 hours. In a population pharmacokinetic analysis, the apparent total clearance (CL/F) of niraparib was 16.2 L/h in cancer patients.

Metabolism
Niraparib is metabolized by carboxylesterases (CEs) to form a major inactive metabolite, which subsequently undergoes glucuronidation.

Excretion
Following administration of a single oral 300 mg dose of radio-labeled niraparib, the average percent recovery of the administered dose over 21 days was 47.5% (range 33.4% to 60.2%) in urine, and 38.8% (range 28.3% to 47.0%) in feces. In pooled samples collected over 6 days, unchanged niraparib accounted for 11% and 19% of the administered dose recovered in urine and feces, respectively.

Specific Populations
Age (18 to 65 years old), race/ethnicity, mild to moderate renal impairment, and mild hepatic impairment had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of niraparib.

The effect of severe renal impairment or end-stage renal disease undergoing hemodialysis on the pharmacokinetics of niraparib is unknown.

The effect of moderate or severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of niraparib is unknown.

Drug Interaction Studies
No clinical drug interaction studies have been performed with ZEJULA.

In Vitro Studies

Inhibition of CYPs: Neither niraparib nor the major primary metabolite M1 is an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4.

Induction of CYPs: Neither niraparib nor M1 is a CYP3A4 inducer. Niraparib weakly induces CYP1A2 in vitro.

Substrate of CYPs: Niraparib is a substrate of carboxylesterases (CEs) and the resulting M1 is further metabolized through the formation of glucuronides in vivo.

Inhibition of UGTs: Niraparib did not exhibit inhibitory effect against the UGT isoforms (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, and UGT2B7) up to 200 μM in vitro. Therefore, the potential for a clinically relevant inhibition of UGTs by niraparib is minimal.

Inhibition of transporter systems: Niraparib is a weak inhibitor of breast cancer resistance protein (BCRP), but does not inhibit P-glycoprotein (P-gp), bile salt export pump (BSEP), or multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2).

Niraparib is an inhibitor of multidrug and toxin extrusion (MATE)1 and 2 with IC_{50} of 0.18 μM and ≤ 0.14 μM, respectively. Increased plasma concentrations of co-administered drugs that are substrates of these transporters (e.g., metformin) cannot be excluded.

The M1 metabolite is not an inhibitor of P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, or MATE1 or 2. Neither niraparib nor M1 is an inhibitor of organic anion transport polypeptide 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), or organic cation transporter 1 (OCT1), organic anion transporter 1 (OAT1), organic anion transporter 3 (OAT3), or organic cation transporter 2 (OCT2).

Substrate of transporter systems: Niraparib is a substrate of P-gp and BCRP. Niraparib is not a substrate of BSEP, MRP2, or MATE1 or 2. The M1 metabolite is not a substrate of P-gp, BCRP, BSEP, or MRP2, but MATE1 and 2. Neither niraparib nor M1 is a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, or OCT2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with niraparib.

Niraparib was clastogenic in an in vitro mammalian chromosomal aberration assay and in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay. This clastogenicity is consistent with genomic instability resulting from the primary pharmacology of niraparib and indicates potential for genotoxicity in humans. Niraparib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation assay (Ames) test.

Fertility studies in animals have not been conducted with niraparib. In repeat-dose oral toxicity studies, niraparib was administered daily for up to 3 months duration in rats and dogs. Reduced sperm, spermatids and germ cells in epididymides and testes were observed at doses ≥10 mg/kg and ≥1.5 mg/kg in rats and dogs, respectively. These dose levels resulted in systemic exposures approximately 0.3 and 0.012 times, respectively, the human exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) at the recommended dose of 300 mg daily. There was a trend toward reversibility of these findings 4 weeks after dosing was stopped.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In vitro, niraparib bound to the dopamine transporter (DAT), norepinephrine transporter (NET) and serotonin transporter (SERT) and inhibited uptake of norepinephrine and dopamine in cells with IC_{50} values that were lower than the C_{min} at steady-state in patients receiving the recommended dose.

Niraparib has the potential to cause effects in patients related to inhibition of these transporters (e.g., cardiovascular or CNS).

Intravenous administration of niraparib to vagotomized dogs over 30 minutes at 1, 3 and 10 mg/kg resulted in an increased range of arterial pressures of 13-20, 18-27 and 19-25% and increased range of heart rates of 2-11, 4-17 and 12-21% above pre-dose levels, respectively. The unbound plasma concentrations of niraparib in dogs at these dose levels were approximately 0.5, 1.5 and 5.8 times the unbound C_{max} at steady-state in patients receiving the recommended dose.

In addition, niraparib crossed the blood-brain barrier in rats and monkeys following oral administration. The cerebrospinal fluid (CSF):plasma C_{max} ratios of niraparib administered at 10 mg/kg orally to two Rhesus monkeys were 0.10 and 0.52.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 First-Line Maintenance Treatment of Advanced Ovarian Cancer

PRIMA (NCT02655016) was a double-blind, placebo-controlled trial in which patients (n=733) in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy were randomized 2:1 to ZEJULA or matched placebo. Initially, the patients received a starting dose of 300 mg once daily, regardless of body weight or platelet count. The study was amended to include a starting dose of 200 mg for patients weighing less than 77 kg OR with a platelet count of less than 150,000/μL or 300 mg for patients weighing greater than or equal to 77 kg (170 lbs) AND who have a platelet count greater than or equal to 150,000/μL.

Patients were randomized post completion of first-line platinum-based chemotherapy plus surgery. Randomization was stratified by best response during the front-line platinum regimen (complete response vs partial response), neoadjuvant chemotherapy (NACT) (yes vs no), and HRD status (positive vs negative or not determined). HRD status was determined using the FDA-approved Myriad myChoice CDx assay. HRD positive status included either tumor *BRCA* mutant (t*BRCA*m) or a genomic instability score (GIS) ≥ 42.

The major efficacy outcome measure, progression-free survival (PFS), was determined by blinded independent central review (BICR) per RECIST, version 1.1. In some cases, criteria other than RECIST, such as clinical signs and symptoms and increasing CA-125, were also applied. Overall survival (OS) was an additional efficacy outcome measure. PFS testing was performed hierarchically: first in the HR deficient (HRD positive) population, then in the overall population. The median age of 62 ranged from 32 to 85 years among patients randomized with ZEJULA and 33 to 88 years among patients randomized with placebo. Eighty-nine percent of all patients were white. Sixty-nine percent of patients randomized with ZEJULA and 71% of patients randomized with placebo had an ECOG of 0 at study baseline. Approximately 45% of patients were enrolled in the U.S. or Canada. In the overall population, 65% of patients had stage III disease and 35% had stage IV disease. Sixty-seven percent of the patients received NACT. Sixty-nine percent of the patients had a complete response to the first-line platinum-based chemotherapy. Approximately 35% (n=258) of patients received a starting dose of 200 mg or 300 mg depending on baseline body weight and platelet count. Among those patients, 186 patients received a starting dose of 200 mg.

PRIMA demonstrated a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to ZEJULA as compared with placebo in the HR deficient and overall population (Table 12, and Figures 1 and 2).

Table 12: Efficacy Results – PRIMA (determined by BICR[a])

	HR deficient Population		Overall Population	
	ZEJULA (N=247)	Placebo (N=126)	ZEJULA (N=487)	Placebo (N=246)
PFS events, n (%)	81 (33)	73 (58)	232 (48)	155 (63)
PFS Median (95% CI), in months	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
Hazard Ratio (HR)[b] (95% CI)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	

[a] efficacy analysis was based on blinded independent central review (BICR).
[b] based on a stratified Cox proportional hazards model
[c] based on a stratified log-rank test
NE=Not Estimable

In exploratory subgroup analyses of patients who were administered a starting dose of ZEJULA or matched placebo based on baseline weight or platelet count, the hazard ratio for PFS was 0.39 (95% CI [0.22, 0.72]) in the HR deficient subgroup (n=130), and 0.68 (95% CI [0.48, 0.97]) in the overall population (n=258).

Figure 1: Progression-Free Survival in Patients with HR deficient Tumors (ITT Population, N=373)

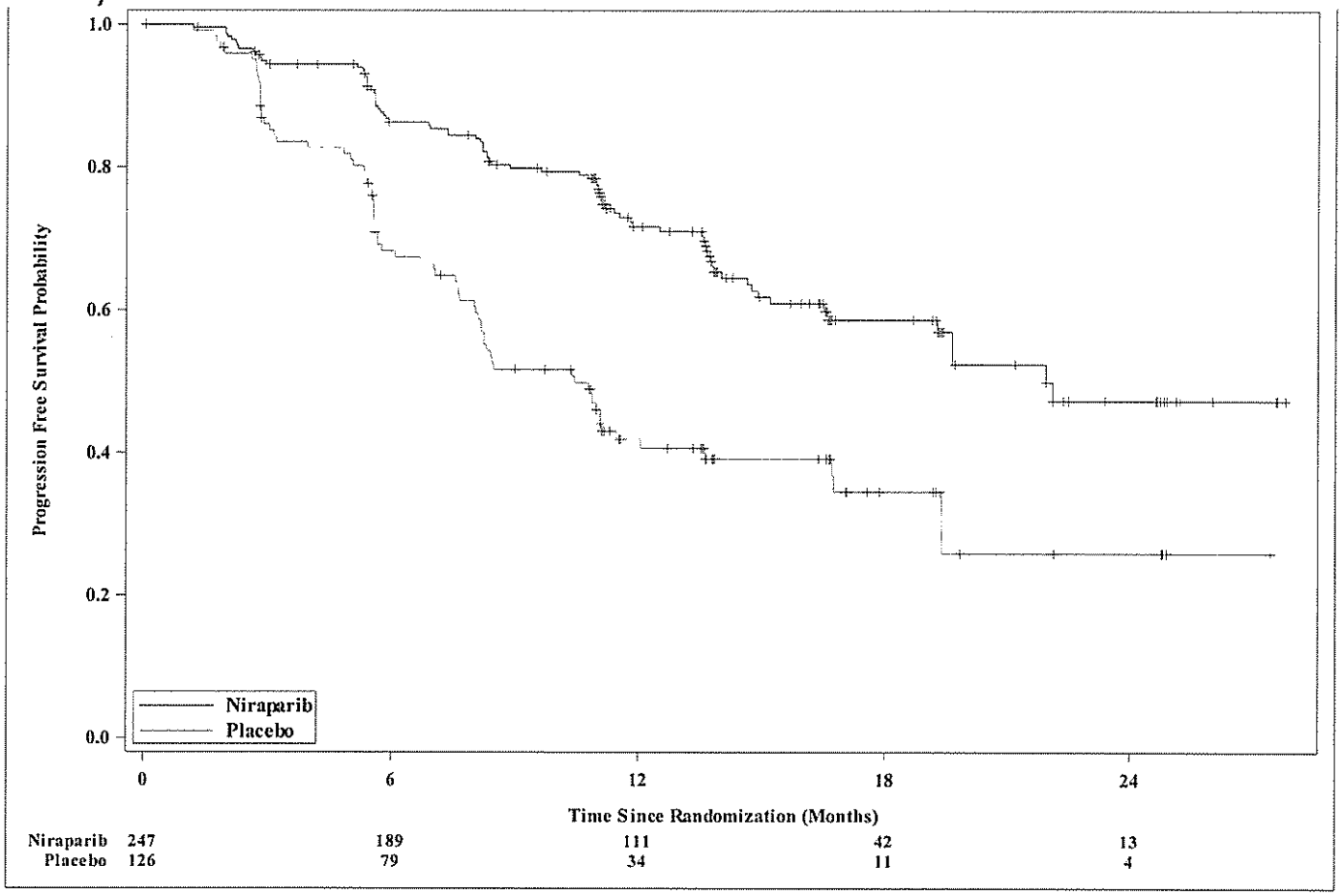
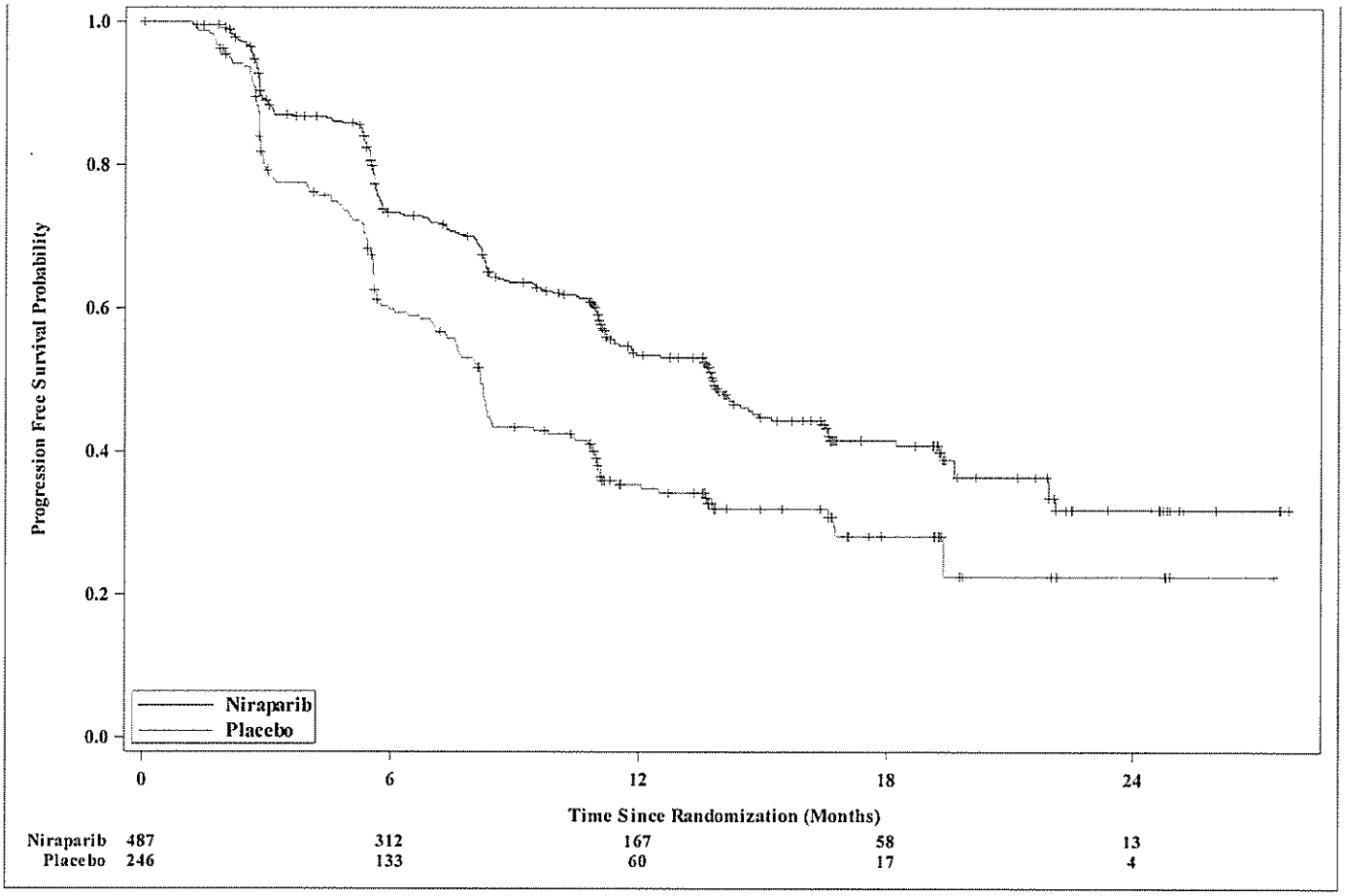


Figure 2: Progression-Free Survival in the Overall Population (ITT Population, N=733)



At the time of the PFS analysis, overall survival data were immature with 11% deaths in the overall population.

14.2 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

NOVA (NCT01847274) was a double-blind, placebo-controlled trial in which patients (n=553) with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer were randomized 2:1 to ZEJULA 300 mg orally daily or matched placebo within 8 weeks of the last therapy. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity. All patients had received at least two prior platinum-containing regimens and were in response (complete or partial) to their most recent platinum-based regimen.

Randomization was stratified by time to progression after the penultimate platinum therapy (6 to <12 months and ≥12 months); use of bevacizumab in conjunction with the penultimate or last platinum regimen (yes/no); and best response during the most recent platinum regimen (complete response and partial response). Eligible patients were assigned to one of two cohorts based on the results of the BRACAnalysis CDx. Patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA* mutations (gBRCAm) were assigned to the germline *BRCA* mutated (g*BRCA*mut) cohort (n=203), and those without germline *BRCA* mutations were assigned to the non-g*BRCA*mut cohort (n=350).

The major efficacy outcome measure, PFS (progression-free survival), was determined primarily by central independent assessment per RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1). In some cases, criteria other than RECIST, such as clinical signs and symptoms and increasing CA-125, were also applied.

The median age of patients ranged from 57-64 years among patients treated with ZEJULA and 58-67 years among patients treated with placebo. Eighty-six percent of all patients were white. Sixty-seven percent of patients receiving ZEJULA and 69% of patients receiving placebo had an ECOG of 0 at study baseline. Approximately 40% of patients were enrolled in the U.S. or Canada and 51% of all patients were in complete response to most recent platinum-based regimen, with 39% on both arms with an interval of 6-12 months since the penultimate platinum regimen. Twenty-six percent of those treated with ZEJULA and 31% treated with placebo had received prior bevacizumab therapy. Approximately 40% of patients had 3 or more lines of treatment.

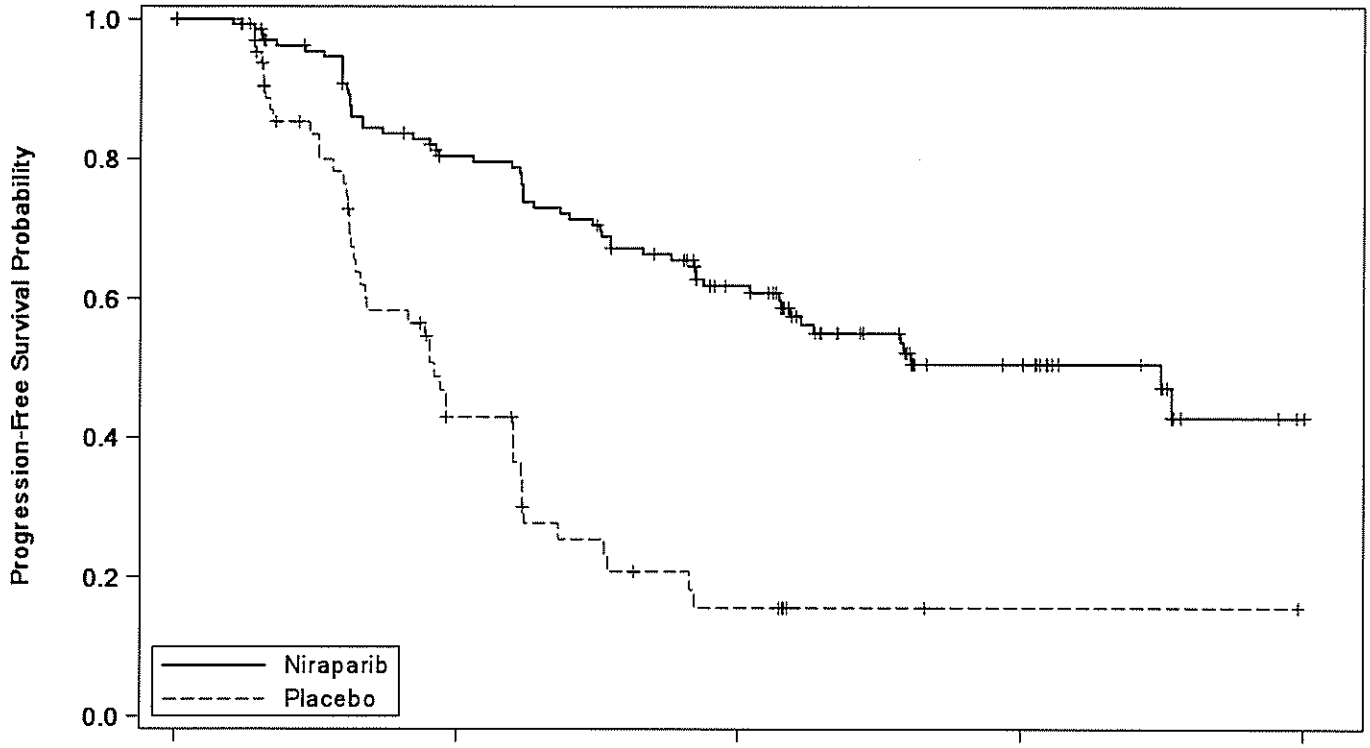
The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to ZEJULA as compared with placebo in the g*BRCA*mut cohort and the non-g*BRCA*mut cohort (Table 13, and Figures 3 and 4).

Table 13: Efficacy Results - NOVA (IRC Assessment[a], Intent-To-Treat Population)

	g*BRCA*mut Cohort		**non-g*BRCA*mut Cohort**	
	ZEJULA (N=138)	**Placebo (N=65)**	**ZEJULA (N=234)**	**Placebo (N=116)**
PFS Median in months (95% CI)	**21.0** (12.9, NR)	**5.5** (3.8, 7.2)	**9.3** (7.2, 11.2)	**3.9** (3.7, 5.5)
Hazard Ratio (HR)[b] (95% CI)	**0.26** (0.17, 0.41)		**0.45** (0.34, 0.61)	
p-value[c]	**<0.0001**		**<0.0001**	

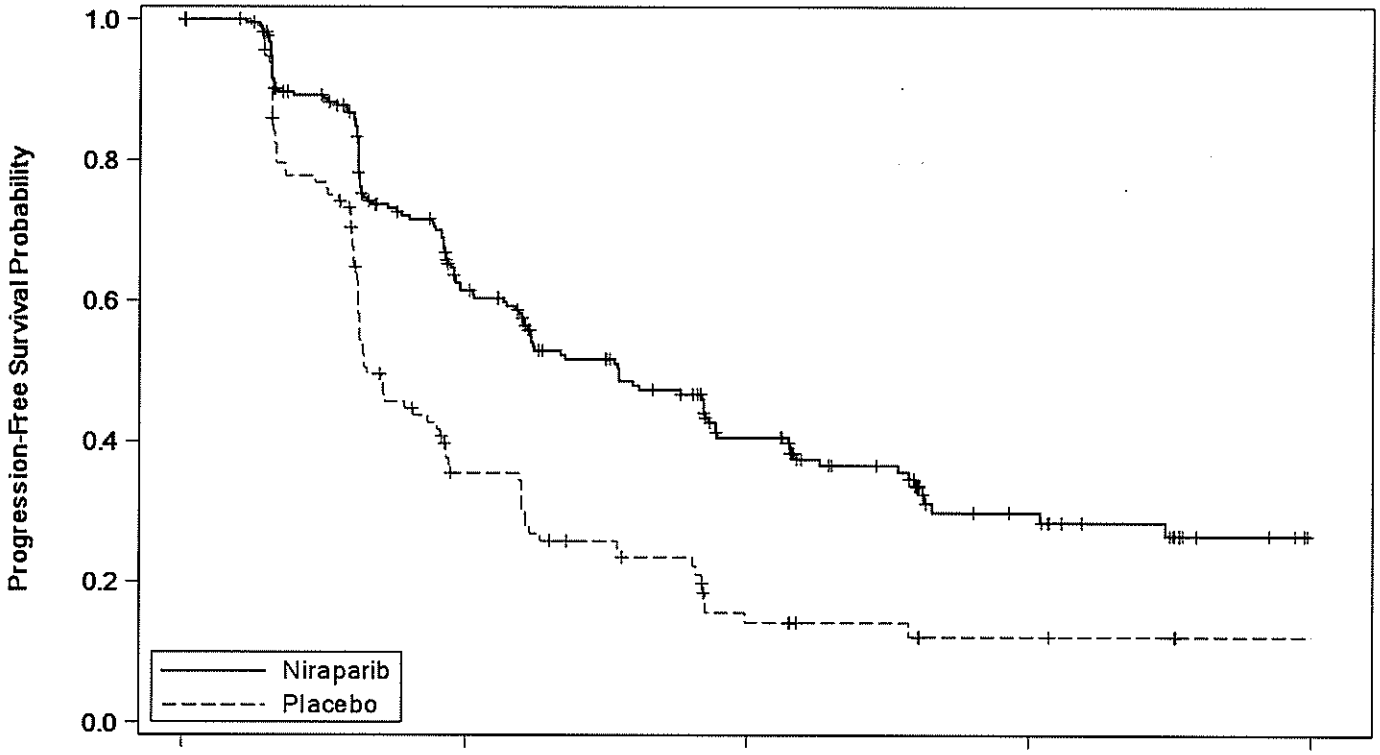
[a] efficacy analysis was based on blinded central independent radiologic and clinical oncology review committee (IRC).
[b] based on a stratified Cox proportional hazards model
[c] based on a stratified log-rank test
NR=Not Reached

Figure 3: Progression-Free Survival in the g*BRCA*mut Cohort Based on IRC Assessment (ITT Population, N=203)



Niraparib	138	98	62	25	1
Placebo	65	21	6	1	0

Figure 4: Progression-Free Survival in the Non-g*BRCA*mut Cohort Overall Based on IRC Assessment (ITT Population, N=350)



Niraparib	234	113	57	21	3
Placebo	116	33	10	4	1

At the time of the PFS analysis, limited overall survival data were available with 17% deaths across the two cohorts.

14.3 Treatment of Advanced Ovarian Cancer after Three or More Chemotherapies

The efficacy of ZEJULA was studied in 98 patients with advanced ovarian cancer with HRD positive tumors in the single-arm QUADRA (NCT02354586) trial. Patients were required to have been treated with three or more prior lines of chemotherapy and those with prior exposure to PARP inhibitors were excluded. Patients were selected using a clinical trial assay. Those without *BRCA* mutations must have progressed at least six months after their last dose of platinum therapy. All patients received ZEJULA capsules at a starting dose of 300 mg once daily as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity.

HRD positive status was determined using the Myriad myChoice CDx as either t*BRCA*m (n=63) and/or a genomic instability score (GIS) ≥ 42 (n=35). GIS is an algorithmic measurement of Loss of Heterozygosity (LOH), Telomeric Allelic Imbalance (TAI), and Large-scale State Transitions (LST).

The major efficacy outcome measures were objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) as assessed by the investigator according to RECIST v. 1.1.

The median age of the patients was 63 years (range 39-91); the majority were white (82%) and all had an ECOG PS of 0 (59%) or 1 (41%).

The efficacy results for QUADRA are summarized in Table 14.

Table 14: Efficacy Results – QUADRA (Investigator Assessment)

	HRD Positive Cohort[a]
	N=98
Objective Response Rate (95% CI)[b]	24% (16, 34)
Complete Responses	0%
Partial Responses	24%
Median DOR in months (95% CI)	8.3 (6.5, NE[c])

[a]HRD positive status is defined as t*BRCA*-mutated and/or GIS ≥ 42.

[b]Confirmed response rate. The ORR as assessed by blinded independent central review was consistent.

[c]NE=not estimable.

For patients with t*BRCA*m ovarian cancer, investigator-assessed ORR was 39% (7/18; 95% CI: [17, 64]) in patients with platinum-sensitive disease, 29% (6/21; 95% CI: [11, 52]) in patients with platinum-resistant disease, and 19% (3/16; 95% CI: [4, 46]) in patients with platinum-refractory disease.

For patients with platinum-sensitive GIS-positive disease (without *BRCA*mut) (n=35), investigator-assessed ORR was 20% (95% CI [8, 37]).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ZEJULA is available as capsules having a white body printed with "100 mg" in black ink, and a purple cap printed with "Niraparib" in white ink.

Each capsule contains 100 mg of niraparib free base.

ZEJULA capsules are packaged as
90-count bottles NDC 69656-103-90
30-count bottles NDC 69656-103-30

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

MDS/AML
Advise patients to contact their healthcare provider if they experience weakness, feeling tired, fever, weight loss, frequent infections, bruising, bleeding easily, breathlessness, blood in urine or stool,

and/or laboratory findings of low blood cell counts, or a need for blood transfusions. This may be a sign of hematological toxicity or myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML) which has been reported in patients treated with ZEJULA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Bone Marrow Suppression
Advise patients that periodic monitoring of their blood counts is required. Advise patients to contact their healthcare provider for new onset of bleeding, fever, or symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cardiovascular Effects
Advise patients to undergo blood pressure and heart rate monitoring at least weekly for the first two months, then monthly for the first year of treatment, and then periodically thereafter. Advise patients to contact their healthcare provider if blood pressure is elevated *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Dosing Instructions
Inform patients on how to take ZEJULA *[see Dosage and Administration (2.2)]*. ZEJULA should be taken once daily. Instruct patients that if they miss a dose of ZEJULA, not to take an extra dose to make up for the one that they missed. They should take their next dose at the regularly scheduled time. Each capsule should be swallowed whole. ZEJULA may be taken with or without food. Bedtime administration may be a potential method for managing nausea.

Embryo-Fetal Toxicity
Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of the pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZEJULA and for at least 6 months after receiving the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation
Advise patients not to breastfeed while taking ZEJULA and for 1 month after the last dose *[see Use in Special Populations (8.2)]*.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.



Manufactured for GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2020 GSK group of companies. 124212

PATIENT INFORMATION
ZEJULA (zuh-JOO-luh)
(niraparib)
capsules

What is the most important information I should know about ZEJULA?

ZEJULA may cause serious side effects including:

- **Bone marrow problems called Myelodysplastic Syndrome (MDS) or a type of cancer of the blood called Acute Myeloid Leukemia (AML).** Some people who have ovarian cancer and who have received previous treatment with chemotherapy or certain other medicines for their cancer have developed MDS or AML during treatment with ZEJULA. MDS or AML may lead to death. If you develop MDS or AML, your healthcare provider will stop treatment with ZEJULA.

  Symptoms of low blood cell counts (low red blood cells, low white blood cells, and low platelets) are common during treatment with ZEJULA, but can be a sign of serious bone marrow problems, including MDS or AML. Symptoms may include:
  - weakness
  - feeling tired
  - weight loss
  - frequent infections
  - fever
  - shortness of breath
  - blood in urine or stool
  - bruising or bleeding more easily

  Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts:
  - before treatment with ZEJULA
  - weekly for the first month of treatment with ZEJULA
  - every month for the next 11 months, then as needed during treatment with ZEJULA

- **High blood pressure.** High blood pressure is common during treatment with ZEJULA, and can become serious. Your healthcare provider will check your blood pressure and heart rate at least weekly for the first two months, then monthly for the first year, and as needed thereafter during your treatment with ZEJULA.

See "What are the possible side effects of ZEJULA?" for more information about side effects.

What is ZEJULA?

ZEJULA is a prescription medicine used for the:

- maintenance treatment of adults with advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer. ZEJULA is used after the cancer has responded (complete or partial response) to treatment with platinum-based chemotherapy.
- maintenance treatment of adults with ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer that comes back. ZEJULA is used after the cancer has responded (complete or partial response) to treatment with platinum-based chemotherapy.
- treatment of adults with advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer who have been treated with 3 or more prior types of chemotherapy and who have tumors with:
  - a certain "*BRCA*" gene mutation, **or**
  - gene mutation problems and who have progressed more than 6 months after their last treatment with platinum-based chemotherapy.

Your healthcare provider will perform a test to make sure that ZEJULA is right for you.

It is not known if ZEJULA is safe and effective in children.

Before taking ZEJULA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems.
- have high blood pressure.
- are pregnant or plan to become pregnant. ZEJULA can harm your unborn baby and may cause loss of pregnancy (miscarriage).
  - If you are able to become pregnant, your healthcare provider may perform a pregnancy test before you start treatment with ZEJULA.
  - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with ZEJULA and for 6 months after the last dose of ZEJULA. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ZEJULA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with ZEJULA and for 1 month after the last dose of ZEJULA. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take ZEJULA?

- Take ZEJULA exactly as your healthcare provider tells you to.
- Take ZEJULA 1 time each day, at the same time each day.
- ZEJULA may be taken with or without food.
- ZEJULA capsules should be swallowed whole. Do not chew, crush, or split ZEJULA capsules before swallowing.
- Taking ZEJULA at bedtime may help relieve any nausea symptoms you may have.
- Do not stop taking ZEJULA without first talking with your healthcare provider.
- If you miss a dose of ZEJULA, take your next dose at your scheduled time. Do not take an extra dose to make up for a missed dose.
- If you vomit after taking a dose of ZEJULA, do not take an extra dose. Take your next dose at your scheduled time.
- If you take too much ZEJULA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of ZEJULA?

ZEJULA can cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about ZEJULA?"**

The most common side effects of ZEJULA include:

- heart not beating regularly
- nausea
- constipation
- vomiting
- pain in the stomach area
- mouth sores
- diarrhea
- changes in liver function or other blood tests
- pain in your joints, muscles, and back
- headache
- dizziness
- change in the way food tastes
- trouble sleeping
- anxiety

- indigestion or heartburn
- dry mouth
- tiredness
- loss of appetite
- urinary tract infection
- sore throat
- shortness of breath
- cough
- rash
- changes in the amount or color of your urine

Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with ZEJULA, if you have certain side effects.
These are not all the possible side effects of ZEJULA.
Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ZEJULA?
Store ZEJULA at room temperature between 68° to 77°F (20° to 25°C).
Keep ZEJULA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ZEJULA.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ZEJULA for a condition for which it was not prescribed. Do not give ZEJULA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ZEJULA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ZEJULA?
Active ingredient: niraparib
Inactive ingredients:
Capsule fill: magnesium stearate and lactose monohydrate
Capsule shell: titanium dioxide and gelatin in the white capsule body and FD&C Blue #1, FD&C Red #3, FD&C Yellow #5 and gelatin in the purple capsule cap.
The black printing ink: shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, purified water, strong ammonia solution, potassium hydroxide and black iron oxide.
The white printing ink: shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone and titanium dioxide.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.



Manufactured for GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2020 GSK group of companies.
124212
For more information, call 1-888-825-5249 or go to www.gsk.com

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: April 2020

添付文書概要
本概要は、ZEJULA を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を含むものではない。ZEJULA の添付文書全文を参照すること。

ZEJULA®（ニラパリブ）カプセル、経口投与用
米国での承認：2017 年

最近の重要な変更点

効能・効果 (1.1)	2020 年 4 月
効能・効果 (1.2, 1.3)	2019 年 10 月
用法・用量 (2.1)	2019 年 10 月
用法・用量 (2.2, 2.3)	2020 年 4 月
警告及び使用上の注意 (5.1, 5.2, 5.3)	2020 年 4 月

効能・効果

ZEJULA は、以下に適応とされるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤である。
- 白金製剤を含む一次化学療法によって完全又は部分奏効を示している進行上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法 (1.1)
- 白金製剤を含む化学療法によって完全又は部分奏効を示している再発上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法 (1.2)
- 3 ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、以下のいずれかに該当する成人患者に対する治療
  - *BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は
  - ゲノム不安定性が陽性で直前の白金製剤による化学療法で奏効し、6 ヵ月を超えた後に増悪した

FDA が承認した本剤のコンパニオン診断薬を用いて治療に適した患者を選択すること。(1.3, 2.1)

用法・用量

進行卵巣癌の一次維持療法：
- 体重 77 kg（170 ポンド）未満、又は血小板数 150,000/μL 未満の患者に対しては、用量 200 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。(2.2)
- 体重 77 kg（170 ポンド）以上、及び血小板数 150,000/μL 以上の患者に対しては、用量 300 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。(2.2)

その他の適応：
- 用量 300 mg を経口投与することが推奨される。(2.2)
- ZEJULA は、食事と関係なく服用することができる。
- 病勢進行又は許容不能な副作用がみられるまで投与を継続する。(2.2)
- 副作用がみられた場合、投与中断、用量減量、又は投与中止を検討する。(2.3)

剤形・含量

カプセル：100 mg (3)

禁忌

なし。

警告及び使用上の注意

- 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）：本剤を投与した患者で MDS/AML が発現し、一部の症例は死亡に至っている。患者の血液学的毒性をモニタリングし、MDS/AML が確認された場合には本剤の投与を中止すること。(5.1)
- 骨髄抑制：全血球数の検査を本剤の投与開始後 1 ヵ月間は週 1 回、その後 11 ヵ月間は月 1 回、さらにその後の期間は定期的に実施し、臨床的に重要な変化の有無を確認すること。(5.2)
- 心血管系作用：本剤投与中においては、血圧及び心拍数のモニタリングを投与開始後 2 ヵ月間は週 1 回以上、その後 10 ヵ月間は月 1 回、さらにその後の期間は定期的に実施すること。高血圧治療薬のほか、必要に応じて本剤の用量調節によって管理すること。(5.3)
- 胚・胎児毒性：本剤は胎児に有害な可能性がある。妊娠可能な女性に対して、胎児への潜在的な危険性を説明し、効果的な避妊法を使用するように指導すること。(5.4, 8.1, 8.3)

副作用

本剤を投与した患者において最も頻度の高い副作用（発現率 10%以上）は、悪心、血小板減少症、貧血、疲労、便秘、筋骨格痛、腹痛、嘔吐、好中球減少症、食欲減退、白血球数減少症、不眠症、頭痛、呼吸困難、発疹、下痢、高血圧、咳嗽、浮動性めまい、急性腎障害、尿路感染、及び低マグネシウム血症であった。(6.1)

副作用の疑いに関する報告は、Glaxo Smith Kline（1-888-825-5249）、又は FDA（1-800-FDA-1088）、若しくは *www.fda.gov/medwatch* に連絡すること。

特別な患者集団における使用

- 授乳婦：女性に対して、本剤投与中及び本剤の最終投与後 1 ヵ月間は授乳しないように指導すること。(8.2)

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者用添付文書については 17 を参照すること。

改訂：2020 年 4 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
- 1.1 進行卵巣癌に対する一次維持療法
- 1.2 再発卵巣癌に対する維持療法
- 1.3 3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療

2 用法・用量
- 2.1 3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌を治療する場合の患者の選択
- 2.2 推奨用量
- 2.3 副作用の場合の用量調節

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意
- 5.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病
- 5.2 骨髄抑制
- 5.3 心血管系作用
- 5.4 胚・胎児毒性

6 副作用
- 6.1 臨床試験での使用経験
- 6.2 市販後の使用経験

8 特別な患者集団における使用
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 生殖可能な女性及び男性
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 組織・性状

12 臨床薬理
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

13.1 癌原性、変異原性、受胎能障害
13.2 動物毒性及び／又は薬理試験
14 臨床試験
14.1 進行卵巣癌に対する一次維持療法
14.2 再発卵巣癌に対する維持療法
14.3 3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療
16 包装／保管及び取扱い上の注意
17 患者カウンセリング情報

* 添付文書から省略された項は掲載していない。

添付文書全文

1 効能・効果

1.1 進行卵巣癌に対する一次維持療法

ZEJULA は、白金製剤を含む一次化学療法によって完全又は部分奏効を示している進行上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法に適応とされる。

1.2 再発卵巣癌に対する維持療法

ZEJULA は、白金製剤を含む化学療法によって完全又は部分奏効を示している再発上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法に適応とされる。

1.3 3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療

本剤は、3 ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、以下のいずれかに該当する成人患者に対する治療に適応とされる。

- *BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は
- ゲノム不安定性が陽性で直前の白金製剤による化学療法で奏効し、6 ヵ月を超えた後に増悪した *[臨床試験 (14.3) を参照]*

FDA が承認した本剤のコンパニオン診断薬を用いて治療に適した患者を選択すること。

2 用法・用量

2.1 3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌を治療する場合の患者の選択

病的変異若しくは病的変異が疑われる *BRCA* 変異及び／又はゲノム不安定性スコア（GIS）のいずれかに基づく HRD 陽性状態を伴う、3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療に適した患者を選択する *[臨床試験 (14.3) を参照]* 。

病的変異若しくは病的変異が疑われる *BRCA* 変異又はゲノム不安定性のいずれかの検出を目的として、FDA が承認した検査の情報については、http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics から入手可能である。

2.2 推奨用量

本剤による治療は、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで継続する。

患者に対して、毎日ほぼ同時刻に本剤を服用するように指導すること。各カプセルは丸ごと服用し、飲み込む前に噛んだり砕いたり、又は分割したりしないように指導すること。本剤は食事と関係なく服用することができる。就寝時の投与は、悪心の管理に有効な方法と考えられる。

本剤の投与を行わなかった場合、患者に対して規定されている時刻に次回の投与を行うように指導すること。患者が本剤を吐き出したり、服用を行わなかった場合、追加的な服用は行ってはならない。

進行卵巣癌の一次維持療法：

- 体重 77 kg（170 ポンド）未満、**又は**血小板数 150,000/μL 未満の患者に対しては、用量 200 mg（100 mg カプセル 2 個）を 1 日 1 回経口投与 することが推奨される。
- 体重 77 kg（170 ポンド）以上、**及び**血小板数 150,000/μL 以上の患者に対しては、用量 300 mg（100 mg カプセル 3 個）を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。

進行卵巣癌に対する維持療法の場合、直近の白金製剤を含む化学療法から 12 週間以内に ZEJULA による治療を開始すること。

再発卵巣癌の維持療法

用量 300 mg（100 mg カプセル 3 個）を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。

再発卵巣癌に対する維持療法の場合、直近の白金製剤を含む化学療法から 8 週間以内に ZEJULA による治療を開始すること。

3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療

用量 300 mg（100 mg カプセル 3 個）を 1 日 1 回経口投与することが推奨される。

2.3 副作用の場合の用量調節

副作用を管理する場合には、投与中断、用量減量、又は投与中止を検討する。副作用が発現した場合に推奨される用量変更を表 1、2 及び 3 に示す。

表 1：副作用が発現した場合に推奨される用量変更		
開始量	200 mg	300 mg
初回の用量減量	100 mg/日 [a]（100 mg カプセル 1 個）	200 mg/日（100 mg カプセル 2 個）
2 回目の用量減量	投与中止	100 mg/日 [a]（100 mg カプセル 1 個）

[a] 100 mg/日未満にさらに用量を減量する必要がある場合、本剤の投与を中止する。

表 2：非血液学的副作用が発現した場合の用量変更	
CTCAE[a] グレード 3 以上の非血液学的副作用で、予防可能と認められない場合又は治療にもかかわらず副作用が持続する場合	• 本剤の投与を最長 28 日間又は副作用の回復まで中断する。 • 表 1 に従い、減量した用量で本剤の投与を再開する。
治療と関連する CTCAE グレード 3 以上の副作用で、本剤 100 mg/日投与中に 28 日超持続する場合	本剤の投与を中止する。

[a] CTCAE=有害事象共通用語規準

<table>
<tr><th colspan="2">表 3： 血液学的副作用が発現した場合の用量変更</th></tr>
<tr><td colspan="2">全血球数のモニタリングを本剤の投与開始後 1 ヵ月間は週 1 回、その後 11 ヵ月間の投与中は月 1 回、さらにその後の期間は定期的に実施する [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照] 。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板数 100,000/μL 未満</td><td>初回の発現：
• 本剤の投与を最長 28 日間中断し、血小板数が 100,000/μL 以上に回復するまで血球数を週 1 回モニタリングする。
• 表 1 に従い、同一の用量又は減量した用量で本剤の投与を再開する。
• 血小板数が 75,000/μL 未満の場合には、減量した用量で再開する [a]。</td></tr>
<tr><td>2 回目の発現：
• 本剤の投与を最長 28 日間中断し、血小板数が 100,000/μL 以上に回復するまで血球数を週 1 回モニタリングする。
• 表 1 に従い、減量した用量で本剤の投与を再開する。
• 28 日間の投与中断期間内に血小板数が許容可能な水準まで回復しない場合、又は患者がすでに 100 mg 1 日 1 回まで用量を減量している場合には、本剤の投与を中止する [a]。</td></tr>
<tr><td>好中球数 1,000/μL 未満又はヘモグロビン値 8 g/dL 未満</td><td>• 本剤の投与を最長 28 日間中断し、好中球数が 1,500/μL 以上又はヘモグロビン値が 9 g/dL 以上に回復するまで血球数を週 1 回モニタリングする。
• 表 1 に従い、減量した用量で本剤の投与を再開する。
• 28 日間の投与中断期間内に好中球数及び／又はヘモグロビン値が許容可能な水準まで回復しない場合、又は患者がすでに 100 mg 1 日 1 回まで用量を減量している場合には、本剤の投与を中止する [a]。</td></tr>
<tr><td>輸血が必要とされる血液学的副作用</td><td>• 患者の血小板数が 10,000/μL 以下の場合、血小板輸血を検討する。抗凝固薬又は抗血小板薬の併用投与など、その他のリスク因子が存在する場合、これらの薬剤の投与中断及び／又はより濃厚な血小板による輸血を検討する。
• 減量した用量で本剤の投与を再開する。</td></tr>
</table>

[a] 骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病（MDS/AML）が確認された場合、本剤の投与を中止すること *[警告及び使用上の注意 (5.1, 5.2) を参照]* 。

3 剤形・含量

100 mg カプセルは、白色の本体には黒インクで「100 mg」、紫色のキャップには白インクで「Niraparib」とそれぞれ印字されている。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

現在までに、臨床試験で本剤を単剤投与した患者において、致死的転帰に至った症例を含め、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）が報告されている。臨床試験において本剤を投与した患者1785例中15例（0.8%）でMDS/AMLが発現した。

二次性 MDS／癌治療関連 AML が発現した患者に対する本剤投与期間はさまざまであり、範囲は0.5ヵ月から4.9年であった。全患者が白金製剤を含む化学療法歴及び／又はその他の DNA 傷害剤（放射線療法を含む）の投与歴も有していた。MDS/AML が確認された場合には本剤の投与を中止すること。

5.2 骨髄抑制

本剤を投与した患者において、血液学的副作用（血小板減少症、貧血及び好中球減少症）が報告されている。

PRIMA 試験において、グレード3以上の血小板減少症、貧血、好中球減少症は、それぞれ本剤を投与した患者の 39%、31%、21%で報告された。血小板減少症、貧血及び好中球減少症によって本剤の投与を中止したのは、それぞれ患者の 4%、2%及び 2%であった。ベースラインの体重又は血小板数に基づいて本剤の開始用量を投与された患者のうち、グレード 3 以上の血小板減少症、貧血、好中球減少症はそれぞれ 22%、23%、15%で報告された。血小板減少症、貧血及び好中球減少症によって本剤の投与を中止したのは、それぞれ患者の3%、3%及び2%であった。

NOVA 試験において、グレード 3 以上の血小板減少症、貧血及び好中球減少症は、それぞれ本剤を投与した患者の 29%、25%及び 20%において報告された。血小板減少症、貧血及び好中球減少症によって本剤の投与を中止したのは、それぞれ患者の3%、1%及び2%であった。

QUADRA 試験において、グレード3以上の血小板減少症、貧血及び好中球減少症は、それぞれ本剤を投与した患者の 28%、27%及び 13%において報告された。血小板減少症、貧血及び好中球減少症によって本剤の投与を中止したのは、それぞれ患者の4%、2%及び1%であった。

過去の化学療法に起因する血液学的毒性（グレード 1 以下）から患者が回復するまで、本剤の投与を開始しないこと。全血球数のモニタリングを本剤の投与開始後1ヵ月間は週1回、その後11ヵ月間の投与中は月1回、さらにその後の期間は定期的に実施する。中断後28日以内に血液学的毒性が回復しない場合、本剤の投与を中止したうえで、患者を血液専門医に紹介し、骨髄検査及び細胞遺伝学的検査用採血を含むさらなる検査を実施する *[用法・用量 (2.3)を参照]* 。

5.3 心血管系作用

本剤を投与した患者において、高血圧及び高血圧クリーゼが報告されている。

PRIMA 試験におけるグレード3～4の高血圧の発現率は、プラセボ群の1%に対して、本剤投与群は 6%であり、初回投与から初回発現までの期間の中央値は 43 日（範囲：1～531 日）、持続期間の中央値は12日（範囲：1～61日）であった。高血圧による投与中止は発生しなかった。

NOVA 試験におけるグレード 3～4 の高血圧の発現率は、プラセボ群の 2%に対して、本剤投与群は 9%であり、初回投与から初回発現までの期間の中央値は 77 日（範囲：4～504 日）、持続期間の中央値は 15 日（範囲：1～86 日）であった。高血圧による中止率は患者の 1%未満であった。

QUADRA 試験の本剤投与群におけるグレード 3～4 の高血圧の発現率は 5%であり、初回投与から初回発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：1～316 日）、持続期間の中央値は 7 日（範囲：1～118 日）であった。高血圧による中止率は患者の 0.2%未満であった。

本剤投与中においては、血圧及び心拍数のモニタリングを投与開始後 2 ヵ月間は週 1 回以上、その後 10 ヵ月間は月 1 回、さらにその後の期間は定期的に実施すること。患者の心血管障害、特に冠不全、不整脈及び高血圧を有する患者を慎重にモニタリングすること。高血圧は、高血圧治療薬のほか、必要に応じて本剤の用量調節によって医学的に管理する *[用法・用量 (2.3)及び 非臨床毒性 (13.2)を参照]* 。

5.4 胚・胎児毒性

作用機序を踏まえると、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害な可能性がある *[臨床薬理 (12.1)を参照]* 。ニラパリブは遺伝毒性を有し、動物及び患者の活発に分裂する細胞（骨髄など）を標的とすることから、本剤は催奇形性及び／又は胚・胎児死亡を生じる可能性がある *[警告及び使用上の注意 (5.2)及び非臨床毒性 (13.1)を参照]* 。作用機序を踏まえると胎児に対する潜在的な危険性が想定されるため、ニラパリブの発生生殖毒性試験は実施しなかった。

妊婦に対して、胎児への潜在的な危険性を説明すること。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び本剤の最終投与後 6 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するように指導すること *[特別な患者集団における使用 (8.1, 8.3)を参照]* 。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用が本添付文書に記述されている。

- 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 *[警告及び使用上の注意 (5.1)を参照]* 。
- 骨髄抑制 *[警告及び使用上の注意 (5.2)を参照]* 。
- 心血管系作用 *[警告及び使用上の注意 (5.3)を参照]* 。

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件のもとで実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率は、他剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較することは不可能であり、また、実際に観察される発現率を反映していないことがある。

PRIMA 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験を併せて本剤を投与した患者 1314 例において最も頻度の高い副作用（全グレード、発現率 10%超）は、悪心（65%）、血小板減少症（60%）、貧血（56%）、疲労（55%）、便秘（39%）、筋骨格痛（36%）、腹痛（35%）、嘔吐（33%）、好中球減少症（31%）、食欲減退（24%）、白血球減少症（24%）、不眠症（23%）、頭痛（23%）、呼吸困難（22%）、発疹（21%）、下痢（18%）、高血圧（17%）、咳嗽（16%）、浮動性めまい（14%）、急性腎障害（13%）、尿路感染（12%）、及び低マグネシウム血症（11%）であった。

進行卵巣癌に対する一次維持療法

進行卵巣癌患者に対する白金製剤を含む化学療法による一次治療後の ZEJULA 投与の安全性は、PRIMA 試験で評価された。PRIMA 試験はプラセボ対照二重盲検試験で、728 例の患者にニラパリブ又はプラセボが投与された。ZEJULA を投与された患者間で、治療期間の中央値は 11.1 ヵ月（範囲：0.03～29 ヵ月）であった。

PRIMA 試験で ZEJULA 投与を受けた全患者

ZEJULA 投与を受けた患者の 32%で重篤な副作用が生じた。重篤な副作用のうち患者の 2%を超えて認められたものは、血小板減少症（16%）、貧血（6%）、及び小腸閉塞（2.9%）であった。致死的な副作用は患者の 0.4%に生じ、腸穿孔及び胸水が各 1 例認められた。

ZEJULA 投与を受けた患者のうち、12%が副作用の発現により永続的投与中止となった。ZEJULA 投与を受けた患者の 1%を超えて永続的投与中止に至った副作用は、血小板減少症（3.7%）、貧血（1.9%）、悪心（1.2%）、及び好中球減少症（1.2%）であった。副作用により 80%の患者が用量減量又は投与中断となっており、うち最も頻度が高かった副作用は血小板減少症（56%）、貧血（33%）、好中球減少症（20%）であった。

PRIMA 試験で本剤を投与した全患者に高頻度で認められた副作用及び臨床検査異常所見について、それぞれ表 4 及び表 5 に要約する。

表 4：PRIMA 試験で本剤を投与した全患者の 10%以上で報告された副作用 [a]

	グレード 1～4[b]		グレード 3～4[b]	
	ZEJULA N=484 %	**プラセボ N=244 %**	**ZEJULA N=484 %**	**プラセボ N=244 %**
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	66	5	39	0.4
貧血	64	18	31	2
好中球減少症 [c]	42	8	21	1
白血球減少症 [d]	28	9	5	0.4
胃腸障害				
悪心	57	28	1	1
便秘	40	20	1	0.4
嘔吐	22	12	1	1
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	51	41	3	1
臨床検査				
AST/ALT 増加	14	7	3	0.8
代謝及び栄養障害				
食欲減退	19	8	1	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋骨格痛	39	38	1	0
神経系障害				
頭痛	26	15	0.4	0
浮動性めまい	19	13	0	0.4
精神障害				
不眠症	25	15	1	0.4
腎及び尿路障害				

表 4：PRIMA 試験で本剤を投与した全患者の 10%以上で報告された副作用 [a]				
	グレード 1～4[b]		グレード 3～4[b]	
	ZEJULA N=484 %	プラセボ N=244 %	ZEJULA N=484 %	プラセボ N=244 %
急性腎障害 [e]	12	5	0.2	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	22	13	0.4	1
咳嗽	18	15	0	0.4
血管障害				
高血圧	18	57	6	1

[a] 表内の副作用は、単独の基本語である悪心、嘔吐、食欲減退、頭痛、不眠症を除き、すべてグループ化された基本語を使用している。
[b] CTCAE=有害事象共通用語規準バージョン 4.02
[c] 好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症及び発熱性好中球減少症を含む。
[d] 白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、白血球数減少を含む。
[e] 血中クレアチニン増加、血中尿素増加、急性腎障害、腎不全、血中クレアチン増加を含む。

表 5：PRIMA 試験で本剤を投与した全患者の 25%以上で認められた臨床検査異常所見				
	グレード 1～4		グレード 3～4	
	ZEJULA N=484 (%)	プラセボ N=244 (%)	ZEJULA N=484 (%)	プラセボ N=244 (%)
ヘモグロビン減少	87	66	29	1
血小板数減少	74	13	37	0
白血球数減少	71	36	9	0
ブドウ糖増加	66	57	3	3
好中球数減少	66	25	23	1
リンパ球数減少	51	29	7	3
アルカリホスファターゼ増加	46	21	1	0
クレアチニン増加	40	23	0	0
マグネシウム減少	36	34	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35	17	1	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	17	2	1

PRIMA 試験においてベースラインの体重又は血小板数に基づいた用量で ZEJULA の投与を受けた患者
体重及び血小板数に基づいた用量で ZEJULA を投与された患者における治療期間の中央値は 11.0 ヵ月（範囲：1 日～16 ヵ月）であった。

本剤を投与された患者の 27%に重篤な副作用が発現した。患者の 2%超で認められた重篤な副作用は、貧血（8%）及び血小板減少症（7%）であった。致死的な副作用の発現はなかった。

本剤を投与された患者の 14%が副作用により永続的投与中止となった。患者の 2%超で永続的投与中止に至った副作用は、血小板減少症（3.0%）、貧血（3.0%）、悪心（2.4%）などであった。

患者の 72%に用量減量又は投与中断に至った副作用が発現した。うち最も頻度が高かった副作用は血小板減少症（40%）、貧血（23%）、好中球減少症（15%）であった。

ZEJULA 投与を受けた患者に発現した副作用及び臨床検査異常所見の概要を表 6 及び表 7 に示す。

表 6：PRIMA 試験でベースラインの体重又は血小板数に基づき本剤を投与した患者の 10%以上で報告された副作用 [a]

	グレード 1～4[b]		グレード 3～4[b]	
	ZEJULA N=169 (%)	プラセボ N=86 (%)	ZEJULA N=169 (%)	プラセボ N=86 (%)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	54	5	21	1
貧血	50	28	23	1
好中球減少症 [c]	36	8	15	1
白血球減少症 [d]	28	11	5	0
胃腸障害				
悪心	53	21	1	0
便秘	31	15	1	1
嘔吐	17	9	0	1
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	48	36	3	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	19	5	1	0
神経系障害				
頭痛	22	17	1	0
浮動性めまい	14	13	0	0
精神障害				
不眠症	21	14	0	0
腎および尿路障害				
急性腎障害 [e]	12	5	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	18	10	0	1
血管障害				
高血圧	17	9	5	2

[a] 表内の副作用は、単独の基本語である悪心、嘔吐、食欲減退、頭痛、不眠症を除き、すべてグループ化された基本語を使用している。
[b] CTCAE=有害事象共通用語規準バージョン 4.02
[c] 好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、及び発熱性好中球減少症を含む。

[d] 白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、白血球数減少を含む。
[e] 血中クレアチニン増加、血中尿素増加、急性腎障害、腎不全、血中クレアチン増加を含む。

表 7：PRIMA 試験でベースラインの体重又は血小板数に基づき本剤を投与した全患者の 25%以上で認められた臨床検査異常所見

	グレード 1～4		グレード 3～4	
	ZEJULA N=169 (%)	プラセボ N=86 (%)	ZEJULA N=169 (%)	プラセボ N=86 (%)
ヘモグロビン減少	81	70	21	0
白血球数減少	70	36	6	0
血小板数減少	63	15	18	0
ブドウ糖増加	63	56	2	1
好中球数減少	60	27	15	0
リンパ球数減少	52	30	5	4
アルカリホスファターゼ増加	43	17	1	0
マグネシウム減少	44	30	0	0
クレアチニン増加	41	22	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31	19	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	15	2	2

再発卵巣癌に対する維持療法

本剤 300 mg 1 日 1 回投与による単剤療法の安全性は、NOVA 試験の白金製剤感受性の再発卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌の患者 367 例を対象に評価された。NOVA 試験では、患者の 69%において副作用が原因で用量減量又は投与中断に至ったが、最も多い原因は血小板減少症（41%）及び貧血（20%）であった。NOVA 試験で副作用が原因で本剤の永続的な投与中止に至った患者の割合は 15%であった。これらの患者における本剤曝露期間の中央値は 250 日であった。

NOVA 試験で本剤を投与した患者において高頻度で認められた副作用及び臨床検査異常所見について、それぞれ表 8 及び表 9 に要約する。

表 8：NOVA 試験で本剤を投与した患者の 10%以上で報告された副作用

	グレード 1～4[a]		グレード 3～4[a]	
	ZEJULA N=367 %	プラセボ N=179 %	ZEJULA N=367 %	プラセボ N=179 %
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	61	5	29	0.6
貧血	50	7	25	0
好中球減少症[b]	30	6	20	2
白血球減少症	17	8	5	0
心臓障害				

表 8：NOVA 試験で本剤を投与した患者の 10%以上で報告された副作用				
	グレード 1～4[a]		グレード 3～4[a]	
	ZEJULA N=367 %	プラセボ N=179 %	ZEJULA N=367 %	プラセボ N=179 %
動悸	10	2	0	0
胃腸障害				
悪心	74	35	3	1
便秘	40	20	0.8	2
嘔吐	34	16	2	0.6
粘膜炎／口内炎	20	6	0.5	0
消化不良	18	12	0	0
口内乾燥	10	4	0.3	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労／無力症	57	41	8	0.6
代謝及び栄養障害				
食欲減退	25	15	0.3	0.6
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	13	8	0.8	1
臨床検査				
AST/ALT 増加	10	5	4	2
皮膚及び皮下組織障害				
背部痛	18	12	0.8	0
神経系障害				
頭痛	26	11	0.3	0
浮動性めまい	18	8	0	0
味覚異常	10	4	0	0
精神障害				
不眠症	27	8	0.3	0
不安	11	7	0.3	0.6
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
上咽頭炎	23	14	0	0
呼吸困難	20	8	1	1
咳嗽	16	5	0	0
筋骨格系及び結合組織障害				
発疹	21	9	0.5	0
血管障害				
高血圧	20	5	9	2

[a] CTCAE=有害事象共通用語規準バージョン 4.02

[b] 好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、発熱性好中球減少症の基本語を含む。

表 9：NOVA 試験で本剤を投与した患者の 25%以上で認められた臨床検査異常所見				
	グレード 1～4		グレード 3～4	
	ZEJULA N=367 (%)	プラセボ N=179 (%)	ZEJULA N=367 (%)	プラセボ N=179 (%)
ヘモグロビン減少	85	56	25	0.5
血小板数減少	72	21	35	0.5
白血球数減少	66	37	7	0.7
好中球絶対数減少	53	25	21	2
AST 増加	36	23	1	0
ALT 増加	28	15	1	2

N=患者数、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

上記の表には記載されていないが、以下の副作用及び臨床検査異常が NOVA 試験で本剤を投与した患者 367 例の 1%以上、10%未満で認められている：頻脈、末梢性浮腫、低カリウム血症、気管支炎、結膜炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少、うつ病、鼻出血。

3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療

本剤 300 mg 1 日 1 回投与による単剤療法の安全性は、単群試験の QUADRA 試験において、3 ライン以上の治療歴を有する高悪性度漿液性上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者 463 例を対象に評価された。全体の治験薬投与期間の中央値は 3 ヵ月（範囲：0.03～32 ヵ月）であった。適応とされる QUADRA 試験の対象集団における治験薬投与期間の中央値は 4 ヵ月（範囲：0.1～30 ヵ月）であった。

心停止を含め、致死的な副作用が患者の 2%で発現した。

重篤な副作用は本剤を投与した患者の 43%で発現した。患者の 3%超で発現した重篤な副作用は、小腸閉塞（7%）、嘔吐（6%）、悪心（5%）及び腹痛（4%）であった。

副作用（グレード 1～4）が原因で本剤の永続的な投与中止に至った患者の割合は 21%であった。

本剤を投与した患者の 73%において副作用が原因で用量減量又は投与中断に至ったが、最も多い原因（発現率 5%超）は血小板減少症（40%）、貧血（21%）、好中球減少症（11%）、悪心（13%）、嘔吐（11%）、疲労（9%）及び腹痛（5%）であった。

QUADRA 試験で本剤を投与した患者において高頻度で認められた副作用及び臨床検査異常所見について、それぞれ表 10 及び表 11 に要約する。

表10：QUADRA試験で本剤を投与した患者の10%以上で報告された副作用		
	グレード1～4[a] N=463 %	グレード3～4[a] N=463 %
血液及びリンパ系障害		
貧血[b]	51	27
血小板減少症[c]	52	28
好中球減少症[d]	20	13
胃腸障害		
悪心	67	10
嘔吐	44	8
便秘	36	5
腹痛	34	7
下痢	17	0.2
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	56	7
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	15	2
臨床検査		
血中アルカリホスファターゼ増加	11	2
AST/ALT増加	11	1
代謝及び栄養障害		
食欲減退	27	2
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛	29	3
神経系障害		
頭痛	19	0.4
浮動性めまい	11	0
精神障害		
不眠症	21	1
腎及び尿路障害		
急性腎障害	17	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	22	3
咳嗽	13	0
血管障害		

表10：QUADRA試験で本剤を投与した患者の10%以上で報告された副作用		
	グレード1～4[a] N=463 %	グレード3～4[a] N=463 %
高血圧	14	5

[a] CTCAE=有害事象共通用語規準バージョン4.02
[b] 貧血には、基本語「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「大球性貧血」、「再生不良性貧血」及び「正色素性正球性貧血」の事象が含まれる。
[c] 血小板減少症には、基本語「血小板減少症」及び「血小板数減少」の事象が含まれる。
[d] 好中球減少症には、基本語「好中球減少症」、「好中球数減少」、「好中球減少性感染」及び「好中球減少性敗血症」の事象が含まれる。

表11：QUADRA試験で本剤を投与した患者の25%以上で報告された副作用		
	グレード1～4 N=463 %	グレード3～4 N=463 %
ヘモグロビン減少	83	26
ブドウ糖増加	66	5
血小板減少	60	28
リンパ球減少	57	18
白血球減少	53	9
マグネシウム減少	46	1
アルカリホスファターゼ増加	40	4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	40	8
クレアチニン増加	36	0.4
ナトリウム減少	34	6
好中球減少	34	15
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	2
アルブミン減少	27	2

6.2 市販後の使用経験

承認後の本剤使用中において以下の副作用が認められている。これらの副作用は規模が不明な集団から自発的に報告されたことから、発現頻度を確実に推定したり、薬剤曝露との因果関係を立証したりすることは必ずしも可能ではない。

免疫系障害：過敏症（アナフィラキシーを含む）
神経系障害：可逆性後白質脳症症候群（PRES）
精神障害：錯乱状態／失見当識、幻覚、認知障害
呼吸器、胸郭及び縦隔障害：非感染性肺臓炎
皮膚及び皮下組織障害：光線過敏症

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊婦

危険性の概要
作用機序を踏まえると、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害な可能性がある *[臨床薬理 (12.1)を参照]* 。妊婦に対して本剤を投与した場合のデータが存在しないため、薬剤関連の危険性の情報は得られていない。ニラパリブは遺伝毒性を有し、動物及び患者の活発に分裂する細胞（骨髄など）を標的とすることから、本剤は催奇形性及び／又は胚・胎児死亡を生じる可能性がある *[警告及び使用上の注意 (5.2)及び非臨床毒性 (13.1)を参照]* 。作用機序を踏まえると胎児に対する潜在的な危険性が想定されるため、ニラパリブの発生生殖毒性試験は実施しなかった。妊婦に対して、胎児への潜在的な危険性を説明すること。

対象集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団において、臨床的に妊娠が確認された妊婦における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%と推定される。

8.2 授乳婦

危険性の概要
ヒトの乳汁中におけるニラパリブ及びその代謝物の存在に関するデータ、並びに母乳で育てた乳児及び乳汁産生に対する影響に関するデータは、いずれも得られていない。母乳で育てた乳児において本剤による重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦に対して、本剤投与中及び本剤の最終投与後１ヵ月間は授乳しないように指導すること。

8.3 生殖可能な女性及び男性

妊娠検査
本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害な可能性がある *[特別な患者集団における使用 (8.1)を参照]* 。

妊娠可能な女性患者に対して、本剤の投与開始投与前に妊娠検査を実施することが推奨される。

避妊

女性
本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害な可能性がある *[特別な患者集団における使用 (8.1)を参照]* 。

妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び本剤の最終投与後少なくとも 6 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するように指導すること。

不妊症

男性
動物試験によると、本剤によって生殖可能な男性の生殖能が障害を受ける可能性がある *[非臨床毒性 (13.1)を参照]* 。

8.4 小児等への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

PRIMA 試験では患者の 39%が 65 歳以上、10%が 75 歳以上であった。NOVA 試験では患者の 35%が 65 歳以上、8%が 75 歳以上であった。これらの患者とより若齢の患者との間において本剤の安全性及び有効性に全般的な差は認められなかったが、一部の高齢患者において感受性が高まる可能性を排除できない。

8.6 腎機能障害

軽度（CLcr：60～89 mL/分）から中等度（CLcr：30～59 mL/分）の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。この腎機能障害の程度は、Cockcroft-Gault 式を用いて推定したクレアチニンクリアランスによって判定した。重度の腎機能障害及び血液透析を受ける末期腎疾患を有する患者において、本剤の安全性は不明である。

8.7 肝機能障害

米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）の基準によって軽度に分類される肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。中等度から重度の肝機能障害患者において、本剤の安全性は不明である。

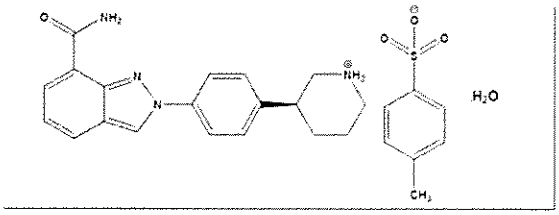
10 過量投与

本剤の過量投与が発現した場合に特定の治療は存在しない。また、過量投与の症状は明らかになっていない。過量投与が発現した場合、医療提供者は一般的な支持的手段に従って対症療法を実施すること。

11 組織・性状

ニラパリブは、経口投与可能なポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤である。

ニラパリブトシル酸塩水和物の化学名は、2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H- indazole 7-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate hydrate (1:1:1)である。分子式は $C_{26}H_{30}N_4O_5S$、分子量は 510.61 amu である。分子構造を以下に示す。



ニラパリブトシル酸塩水和物は、白色から灰白色をした非吸湿性の結晶性固体である。ニラパリブの溶解度は pKa=9.95 未満では pH 非依存的であり、生理的 pH 範囲全体を通じて遊離塩基の水溶解度は 0.7 mg/mL～1.1 mg/mL である。

本剤の各カプセルは、有効成分としてニラパリブ遊離塩基 100 mg に相当するニラパリブトシル酸塩水和物 159.4 mg を含有する。カプセル充填物中の医薬品添加物は、ステアリン酸マグネシウ

ム及びラクトース一水和物である。カプセルシェルは、二酸化チタン及びゼラチンを含有する白色のカプセル本体、並びに FD&C 青色 1 号、FD&C 赤色 3 号、FD&C 黄色 5 号及びゼラチンを含有する紫色のカプセルキャップによって構成される。黒色の印刷用インクの成分は、シェラック、無水アルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、プロピレングリコール、精製水、強アンモニア水、水酸化カリウム及び黒酸化鉄である。白色の印刷用インクの成分は、シェラック、無水アルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、プロピレングリコール、水酸化ナトリウム、ポビドン及び二酸化チタンである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ニラパリブは、DNA 修復に関与するポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）酵素である PARP-1 及び PARP-2 の阻害剤である。In vitro 試験によると、ニラパリブ誘導性の細胞毒性には PARP 酵素活性の阻害及び PARP-DNA 複合体形成の亢進が含まれると考えられ、その結果として DNA 損傷、アポトーシス及び細胞死に至る可能性が示されている。ニラパリブ誘導性の細胞毒性の亢進は、*BRCA1/2* の欠損の有無を問わず、腫瘍細胞株で認められた。ニラパリブは、*BRCA1/2* が欠損したヒト癌細胞株のマウス異種移植モデル、並びに変異型又は野生型 *BRCA1/2* のいずれかを有し、相同組換え修復不全を伴うヒト患者由来の異種移植腫瘍モデルにおいて、腫瘍増殖を抑制した。

12.2 薬力学

現在までに、ニラパリブの薬力学反応の特性は評価されていない。

<u>心血管系作用</u>
ニラパリブは、推奨用量を投与した患者の脈拍数及び血圧に対して影響を及ぼす可能性がある。これは、ドパミントランスポーター（DAT）、ノルエピネフリントランスポーター（NET）及びセロトニントランスポーター（SERT）の薬理学的阻害と関連すると考えられる *[非臨床毒性 (13.2)を参照]* 。

PRIMA 試験において、ベースラインからの脈拍数増加及び血圧上昇の平均値は、試験中のすべての評価時点においてニラパリブ群のほうがプラセボ群よりも大きかった。投与中における脈拍数のベースラインからの最大増加平均値は、ニラパリブ群が 22.4 回/分、プラセボ群が 14.0 回/分であった。投与中における収縮期血圧のベースラインからの最大上昇平均値は、ニラパリブ群が 24.4 mmHg、プラセボ群が 19.6 mmHg であった。投与中における拡張期血圧のベースラインからの最大上昇平均値は、ニラパリブ群が 15.9 mmHg、プラセボ群が 13.9 mmHg であった。

NOVA 試験において、ベースラインからの脈拍数増加及び血圧上昇の平均値は、試験中のすべての評価時点においてニラパリブ群のほうがプラセボ群よりも大きかった。投与中における脈拍数のベースラインからの最大増加の平均値は、ニラパリブ群が 24.1 回/分、プラセボ群が 15.8 回/分であった。投与中における収縮期血圧のベースラインからの最大上昇の平均値は、ニラパリブ群が 24.5 mmHg、プラセボ群が 18.3 mmHg であった。投与中における拡張期血圧のベースラインからの最大上昇の平均値は、ニラパリブ群が 16.5 mmHg、プラセボ群が 11.6 mmHg であった。

<u>心臓電気生理</u>
ニラパリブによる QTc 延長の可能性について、癌患者（ニラパリブ群 367 例及びプラセボ群 179 例）を対象とした無作為化プラセボ対照試験で評価された。同試験では、ニラパリブ 300 mg を 1

日 1 回投与した後において平均 QTc 間隔に大きな変化（20 ms 超）は認められなかった。

12.3 薬物動態

ニラパリブ 300 mg の単回投与後において、平均（±SD）最高血漿中濃度（C_{max}）は、804（±403） ng/mL であった。30 mg（承認推奨用量の 0.1 倍）から 400 mg（承認推奨用量の 1.3 倍）までの範囲の 1 日量において、ニラパリブの曝露量（C_{max}及び AUC）は用量比例的に増加した。21 日間の連日反復投与後におけるニラパリブ曝露の蓄積比は、30 mg～400 mg の範囲の用量で約 2 倍であった。

吸収
ニラパリブの絶対バイオアベイラビリティは約 73%である。ニラパリブの経口投与後において、最高血漿中濃度（C_{max}）には 3 時間以内で到達した。

高脂肪食（800～1,000 カロリーで、食事の総カロリー量の約 50%が脂肪に由来する）を同時に摂取した場合、ニラパリブの薬物動態に有意な影響はみられなかった。

分布
ニラパリブのヒト血漿蛋白結合率は 83.0%である。見かけの分布容積（Vd/F）の平均値（±SD）は 1220（±1114） L であった。母集団薬物動態解析によると、癌患者におけるニラパリブの Vd/F は 1074 L であった。

消失
ニラパリブ 300 mg の反復連日投与後において、平均半減期（$t_{1/2}$）は 36 時間である。母集団薬物動態解析によると、癌患者におけるニラパリブの見かけの全身クリアランス（CL/F）は 16.2 L/h であった。

代謝
ニラパリブはカルボキシルエステラーゼ（CEs）によって代謝され、主要な不活性代謝物を生成する。その後、この不活性代謝物はグルクロン酸抱合を受ける。

排泄
放射標識したニラパリブ 300 mg の単回経口投与後の 21 日間において、投与量の平均回収率は尿中が 47.5%（範囲：33.4%～60.2%）、糞便中が 38.8%（範囲：28.3%～47.0%）であった。6 日間で採取したプール検体によると、尿中及び糞便中で回収された投与量に対してニラパリブ未変化体が占める割合は、それぞれ 11%及び 19%であった。

特別な患者集団
年齢（18～65 歳）、人種／民族、軽度から中等度の腎機能障害、及び軽度の肝機能障害は、ニラパリブの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

重度の腎機能障害及び血液透析を受ける末期腎疾患がニラパリブの薬物動態に及ぼす影響は、いずれも不明である。

中等度及び重度の肝機能障害がニラパリブの薬物動態に及ぼす影響は不明である。

薬物相互作用試験
現在までに、本剤に関して臨床薬物相互作用試験は実施されていない。

In Vitro 試験

CYP の阻害：ニラパリブ及び主要な一次代謝物 M1 はいずれも、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害剤ではない。

CYP の誘導：ニラパリブ及び M1 はいずれも、CYP3A4 の誘導剤ではない。In vitro においてニラパリブは CYP1A2 の弱い誘導剤である。

CYP の基質：ニラパリブはカルボキシルエステラーゼ（CEs）の基質であり、結果として生じる M1 は in vivo でグルクロニドの生成を通じてさらに代謝される。

UGT の阻害：ニラパリブは、in vitro において 200 μM までの濃度で UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7）に対する阻害作用を示さなかった。よって、ニラパリブによって UGT が臨床的に意義のある阻害を受ける可能性はごくわずかである。

トランスポーターの阻害：ニラパリブは Breast cancer resistance protein（BCRP）の弱い阻害剤であるが、P 糖蛋白（P-gp）、Bile salt export pump（BSEP）及び Multidrug resistance-associated protein 2（MRP2）をいずれも阻害しない。

ニラパリブは Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2 の阻害剤であり、IC_{50} は MATE1 が 0.18 μM、MATE2 が 0.14 μM 以下である。併用薬がこれらのトランスポーターの基質である場合（メトホルミンなど）、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性を排除できない。

代謝物 M1 は P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1 及び MATE2 の阻害剤ではない。ニラパリブ及び M1 はいずれも、Organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）、1B3（OATP1B3）、Organic cation transporter 1（OCT1）、Organic anion transporter 1（OAT1）、Organic anion transporter 3（OAT3）及び Organic cation transporter 2（OCT2）の阻害剤ではない。

トランスポーターの基質：ニラパリブは P-gp 及び BCRP の基質である。ニラパリブは BSEP、MRP2、MATE1 及び MATE2 の基質ではない。代謝物 M1 は P-gp、BCRP、BSEP 及び MRP2 の基質ではないが、MATE1 及び MATE2 の基質である。ニラパリブ及び M1 はいずれも、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではない。

13 非臨床毒性試験

13.1 癌原性、変異原性、受胎能障害

現在までに、ニラパリブの癌原性試験は実施されていない。

ニラパリブは、in vitro 哺乳類染色体異常試験及び in vivo ラット骨髄小核試験において染色体異常誘発性が認められた。この染色体異常誘発性はニラパリブの主要薬理に起因するゲノム不安定性と一致しており、ヒトにおける遺伝毒性の可能性を示している。ニラパリブは、細菌による復帰突然変異試験（Ames 試験）において変異原性は認められなかった。

現在までに、動物を用いたニラパリブの受胎能試験は実施されていない。反復投与経口毒性試験では、ラット及びイヌに対してニラパリブが最長 3 ヵ月間、連日投与された。ラットでは 10 mg/kg 以上、イヌでは 1.5 mg/kg 以上の用量において、精巣上体及び精巣における精子、精子細胞及び生殖細胞の減少が認められた。これらの用量レベルを投与すると、推奨用量 300 mg/日を投与した場合のヒト曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）のそれぞれ約 0.3 倍及び 0.012 倍の全身曝露量を生じた。投与中止 4 週間後において、これらの結果が可逆性を示す傾向がみられた。

13.2 動物毒性及び／又は薬理試験

In vitro において、ニラパリブはドパミントランスポーター（DAT）、ノルエピネフリントランスポーター（NET）及びセロトニントランスポーター（SERT）に結合し、細胞中のノルエピネフリン及びドパミンの取込みを阻害した。IC_{50} 値は、推奨用量を投与した患者の定常状態における C_{min} よりも低かった。ニラパリブは、以上のトランスポーターの阻害と関連して患者に影響を及ぼす可能性がある（心血管系又は CNS など）。

迷走神経を切除したイヌに対してニラパリブ 1、3 及び 10 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したところ、投与前水準と比較して動脈圧がそれぞれ 13～20%、18～27%及び 19～25%の範囲で上昇し、心拍数がそれぞれ 2～11%、4～17%及び 12～21%の範囲で増加した。これらの用量レベルをイヌに投与した場合におけるニラパリブの非結合血漿中濃度は、推奨用量を患者に投与した場合の定常状態における非結合 C_{max} のそれぞれ約 0.5 倍、1.5 倍及び 5.8 倍であった。

さらに、ニラパリブはラット及びサルへの経口投与後において血液脳関門を通過した。アカゲザル 2 匹にニラパリブ 10 mg/kg を経口投与したところ、脳脊髄液（CSF）:血漿 C_{max} 比は 0.10 及び 0.52 であった。

14 臨床試験

14.1 進行卵巣癌に対する一次維持療法

PRIMA 試験（NCT02655016）は、白金製剤を含む一次化学療法によって完全又は部分奏効を示した患者（n=733）を ZEJULA 又はプラセボ投与群に 2：1 に無作為割付したプラセボ対照二重盲検試験である。当初、患者の体重又は血小板数に関係なく開始用量 300 mg を 1 日 1 回投与した。その後試験の改訂が行われ、体重 77 kg 未満又は血小板数 150,000/μL 未満の患者に対しては開始用量 200 mg を、体重 77 kg（170 ポンド）以上及び血小板数 150,000/μL 以上の患者に対しては開始用量 300 mg を投与することとなった。

白金製剤を含む一次化学療法及び外科手術を完了した患者を無作為化した。無作為化は、白金製剤を含む一次化学療法中に示された最善の反応（完全奏効 vs.部分奏効）、ネオアジュバント化学療法（NACT）（あり vs. なし）、及び HRD の結果（陽性 vs.陰性又は判定なし）によって層別化した。HRD の判定には、FDA による承認済みの Myriad myChoice CDx 検査を用いた。腫瘍の *BRCA* 変異（t*BRCA*m）陽性、又は遺伝子不安定性スコア（genomic instability score：GIS）42 以上のいずれかを示した場合、HRD 陽性とした。

主要有効性評価項目である無増悪生存期間（PFS）は、固形癌の治療効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）1.1 版に従い、盲検下で独立第三者評価機関（BICR）により判定された。臨床徴候及び症状、CA-125 の増加など RECIST 以外の基準も一部適用した。追加の有効性評価項目として、全生存率（OS）を用いた。PFS については、まず HRD 陽性患者集団、次に全体集団の評価を階層的に実施した。ZEJULA 群及びプラセボ群の年齢範囲はそれぞれ 32～85 歳、33～88 歳で、中央値は 62 歳であった。全患者の 89%が白人であった。ベースライン時に ECOG のパフォーマンスステータス（PS）が 0 であった患者の割合は、ZEJULA 群で 69%、プラセボ群で 71%であった。約 45%の患者が米国又はカナダで登録された。全体集団の 65%がステージ III、35%がステージ IV であった。NACT を受けた患者は 67%であった。白金製剤を含む一次化学療法により完全奏効を示した患者は 69%であった。ベースラインの体重及び血小板数に基づき、約 35%（n=258）の患者が開始用量 200 mg 又は 300 mg の投与を受けた。このうち、開始用量 200 mg の投与を受けた患者は 186 例であった。

PRIMA 試験により、ZEJULA 群の患者はプラセボ群に比べ HRD 陽性集団及び全体集団において PFS が統計学的に有意に改善したことが示された（表 12、図 1、図 2）。

表 12： 有効性の結果 - PRIMA 試験（BICR による判定）[a]

	HRD 陽性集団		全体集団	
	ZEJULA (N=247)	**プラセボ (N=126)**	**ZEJULA (N=487)**	**プラセボ (N=246)**
PFS イベント、患者数（%）	81 (33)	73 (58)	232 (48)	155 (63)
PFS 中央値（95%CI）（カ月）	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
ハザード比（HR）[b]（95%CI）	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
p 値[c]	<0.0001		<0.0001	

[a] 有効性解析は、盲検下で独立第三者評価機関（BICR）により行われた。

[b] 層別化 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[c] 層別化ログランク検定に基づく。

NE=評価不能

ベースラインの体重又は血小板数に基づき ZEJULA の開始用量又は対応するプラセボを投与された患者を対象とした探索的サブグループ解析では、PFS のハザード比は HRD 陽性サブグループ（n=130）で 0.39（95%CI: 0.22, 0.72）、全体集団（n=258）で 0.68（95%CI: 0.48, 0.97）であった。

図 1： HRD 陽性腫瘍患者の無増悪生存期間（ITT 集団、N=373）

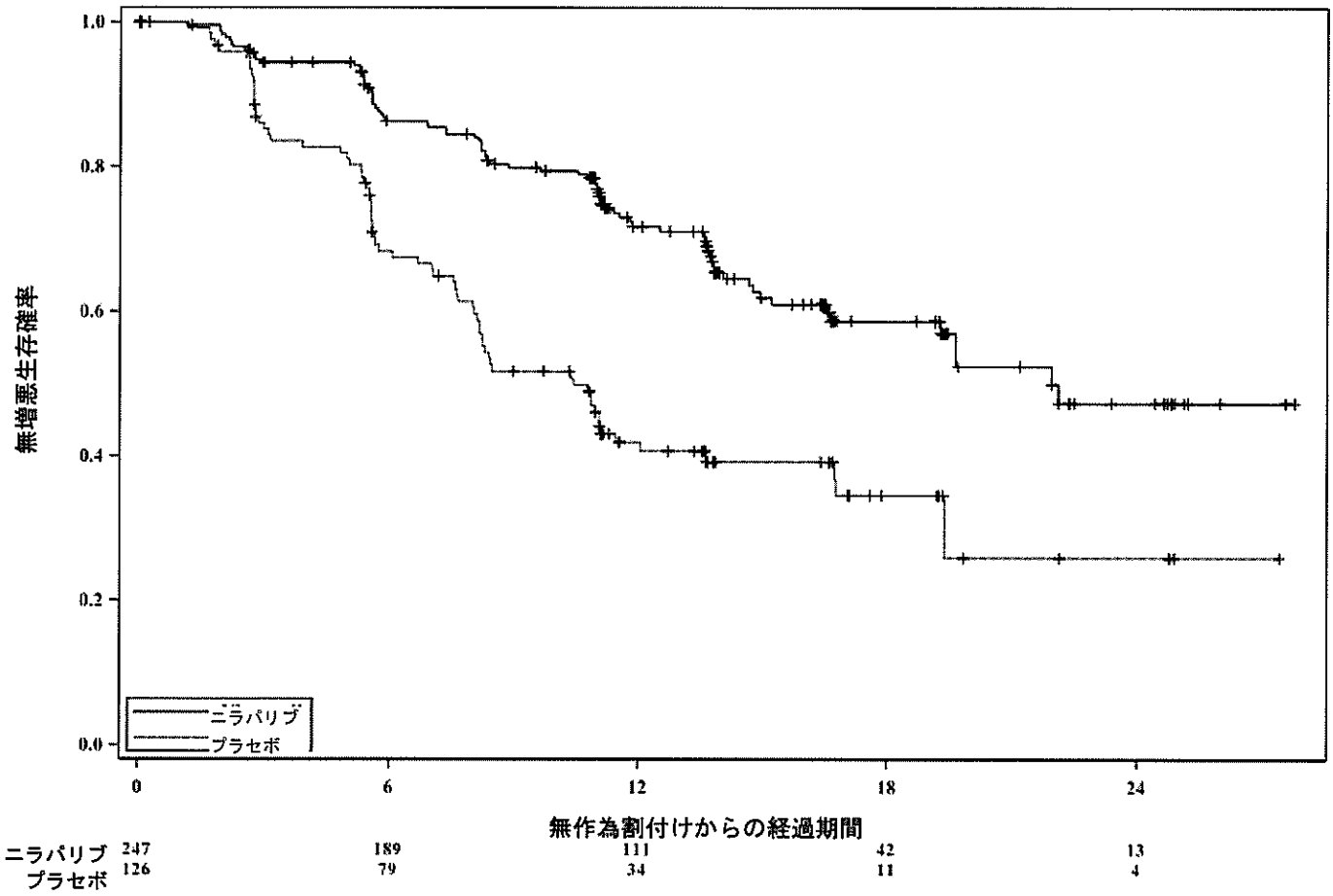
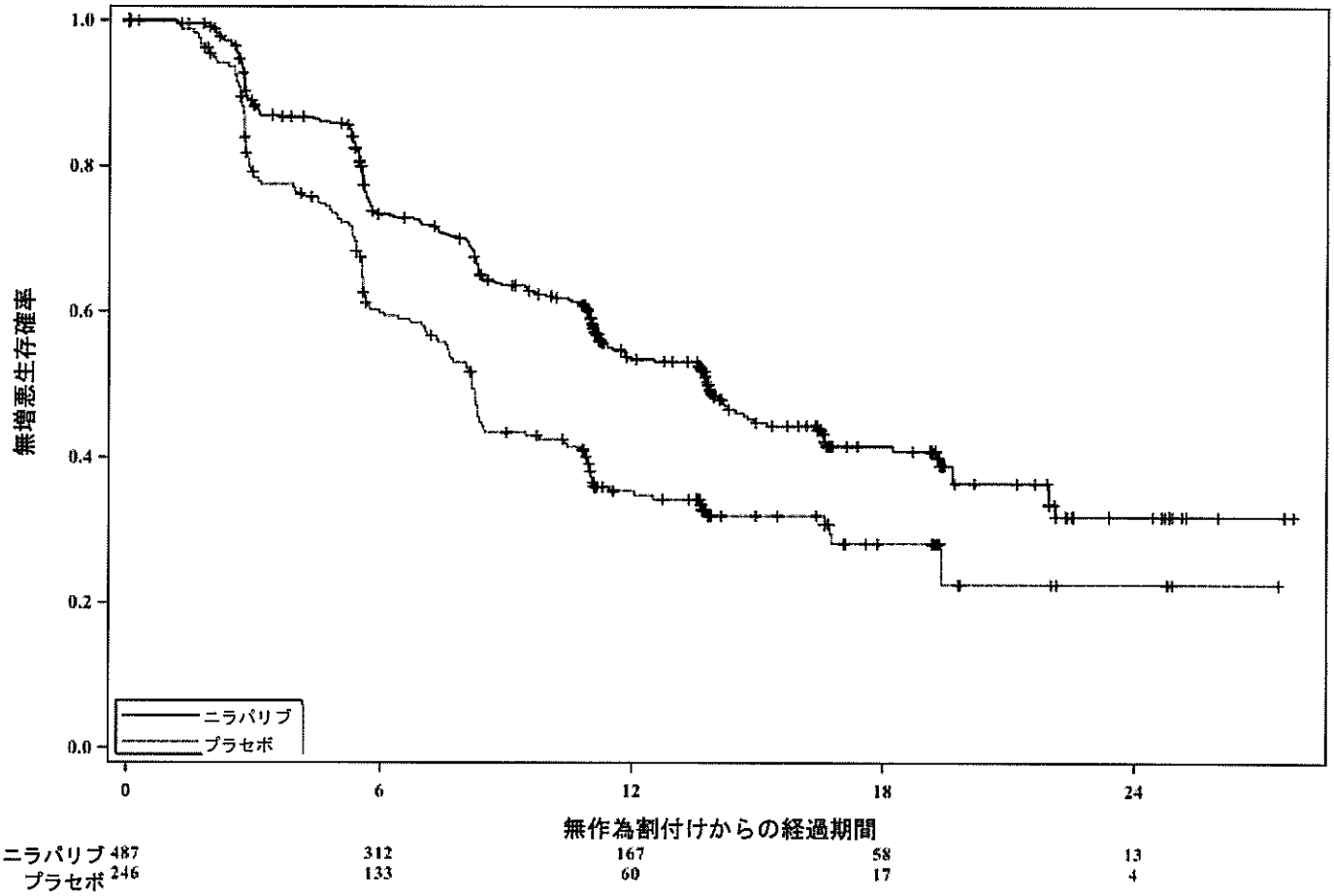


図 2：全体集団の無増悪生存期間（ITT 集団、N=733）



PFS 解析時、全体集団の死亡率は 11%で全生存データは未成熟であった。

14.2 再発卵巣癌に対する維持療法

NOVA 試験（NCT01847274）は、白金製剤感受性の再発上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者（n=553）を対象とした二重盲検プラセボ対照試験であり、前回の治療から 8 週間以内に患者を無作為化し、2:1 の比率で本剤 300 mg/日の経口投与又は対応するプラセボのいずれかに割り付けた。病勢進行又は許容不能な毒性がみられるまで投与を継続した。全患者に 2 ライン以上の白金製剤を含むレジメンの投与歴があり、直近の白金製剤を含むレジメンによって奏効（完全又は部分）を示していた。

無作為化は、最後から 2 番目の白金製剤を含む治療後における進行までの期間（6～12 ヵ月未満及び 12 ヵ月以上）、最後から 2 番目又は最後の白金製剤を含むレジメンにおけるベバシズマブ併用の有無、及び直近の白金製剤を含むレジメン施行中の最良総合効果（完全奏効及び部分奏効）によって層別化した。BRACAnalysis CDx の結果に基づき、適格な患者を 2 つのコホートのうち 1 つに割り付けた。病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列 *BRCA* 変異（gBRCAm）を有する患者を生殖細胞系列 *BRCA* 変異（g*BRCA*mut）コホート（n=203）に、生殖細胞系列 *BRCA* 変異がない患者を非 g*BRCA*mut コホート（n=350）に割り付けた。

主要有効性評価項目である無増悪生存期間（PFS）は、RECIST ガイドライン（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.1）に基づき、主に中央独立評価によって判断した。一部の場合では、臨床徴候及び症状並びに CA-125 増加など、RECIST ガイドライン以外の基準

も適用した。

患者の年齢中央値は、本剤投与群が 57～64 歳の範囲、プラセボ群が 58～67 歳の範囲であった。全患者の 86%が白人であった。試験のベースライン時において、本剤投与群の 67%及びプラセボ群の 69%の ECOG が 0 であった。患者の約 40%が米国又はカナダで組み入れられた。全患者の 51%において直近の白金製剤を含むレジメンで完全奏効が認められ、両投与群の 39%において最後から 2 番目の白金製剤を含むレジメンからの経過期間が 6～12 ヵ月であった。本剤投与群の 26%及びプラセボ群の 31%がベバシズマブの投与歴を有していた。患者の約 40%が 3 ライン以上の治療歴を有していた。

本試験では、g*BRCA*mut コホート及び非 g*BRCA*mut コホートの本剤投与群に割り付けられた患者における PFS は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に改善したことが認められた（表 13、図 3 及び 4）。

表 13：　有効性の結果－NOVA 試験（IRC による評価[a] Intent-To-Treat 集団）

	g*BRCA*mut コホート		非 g*BRCA*mut コホート	
	ZEJULA（N=138）	**プラセボ（N=65）**	**ZEJULA（N=234）**	**プラセボ（N=116）**
PFS 中央値（月）（95% CI）	**21.0**（12.9, NR）	**5.5**（3.8, 7.2）	**9.3**（7.2, 11.2）	**3.9**（3.7, 5.5）
ハザード比（HR）[b]（95% CI）	**0.26**（0.17, 0.41）		**0.45**（0.34, 0.61）	
p 値[c]	**<0.0001**		**<0.0001**	

[a] 有効性解析は、盲検化した中央独立放射線・臨床腫瘍学レビュー委員会（IRC）の判定に基づいた。

[b] 層別化 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[c] 層別化ログランク検定に基づく。

NR=未到達

図 3：IRC 評価に基づく g*BRCA*mut コホートにおける無増悪生存期間（ITT 集団、N=203）

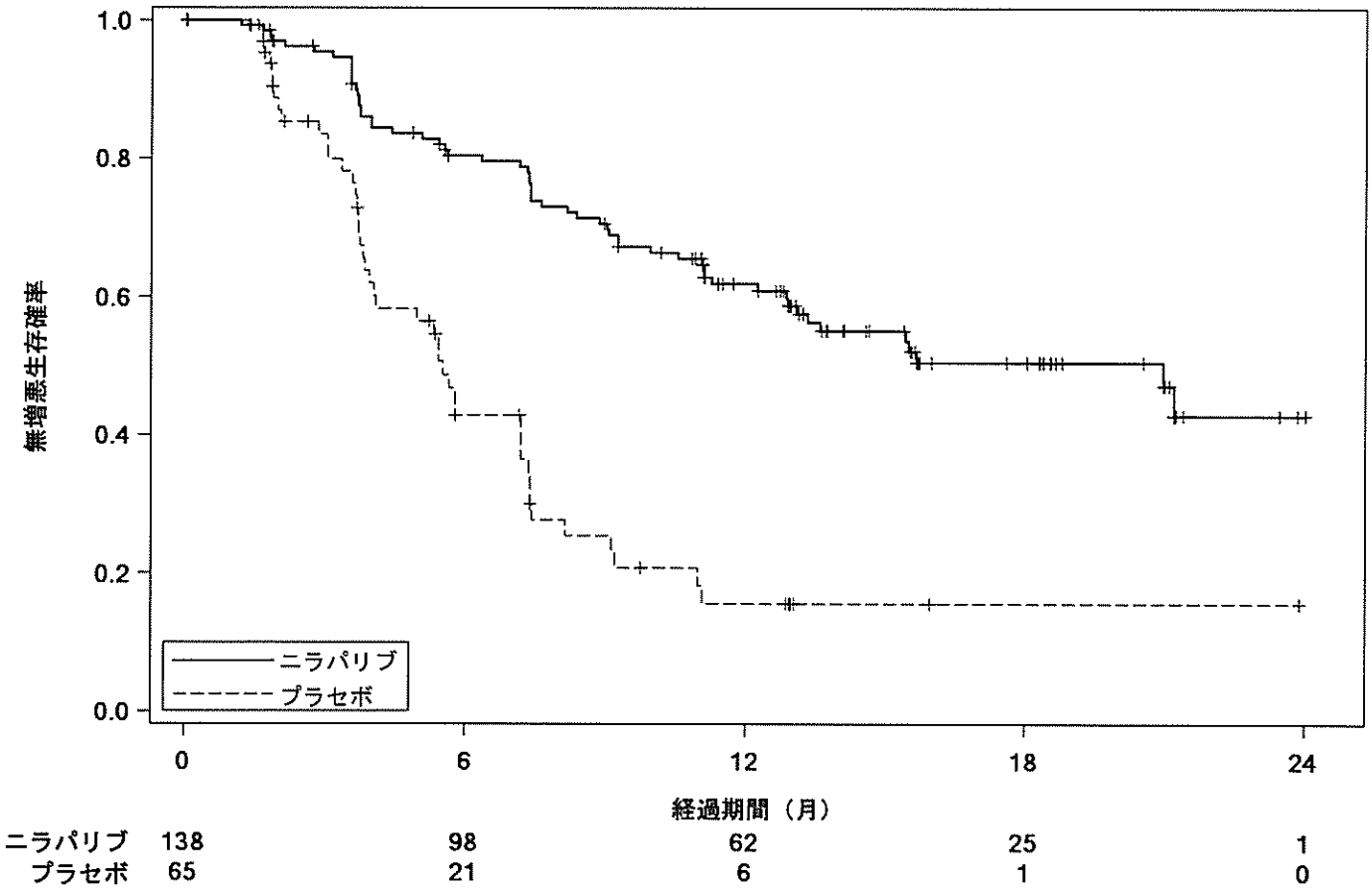
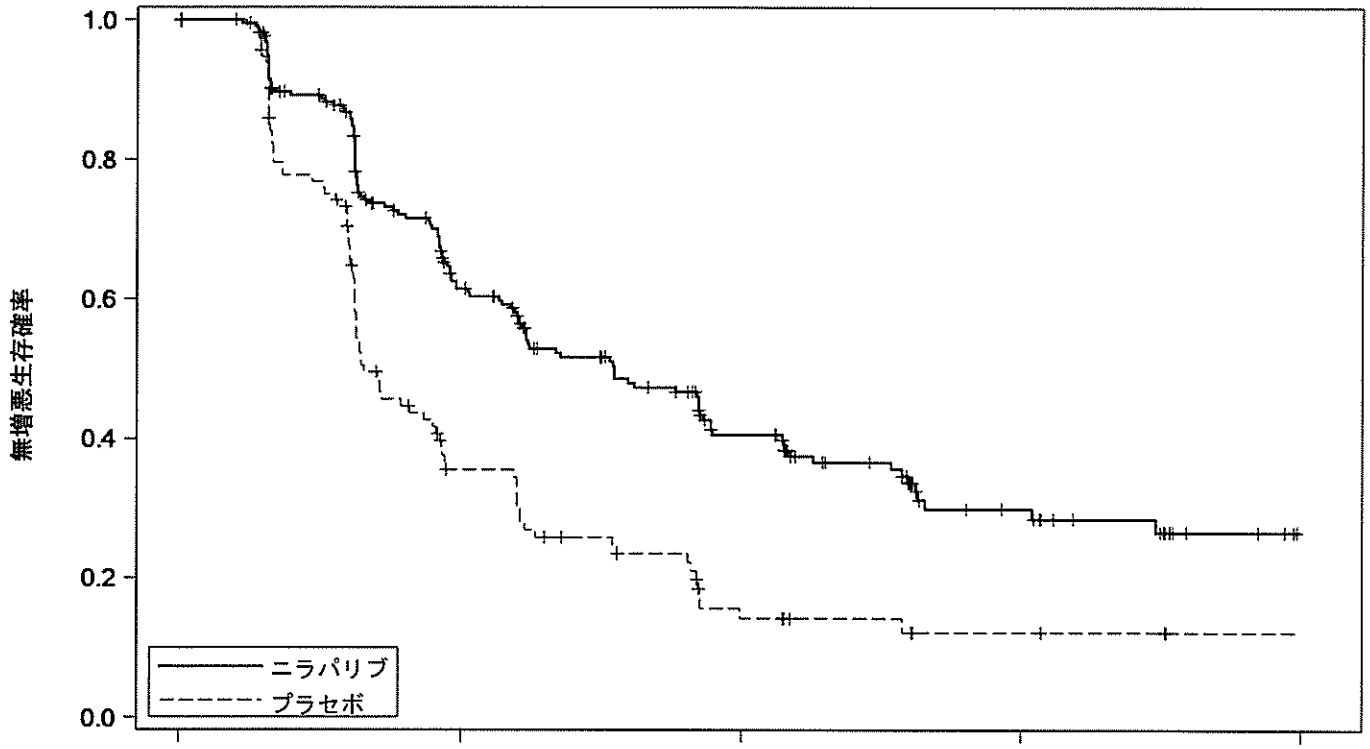


図 4：IRC 評価に基づく非 g*BRCA*mut コホート全体における無増悪生存期間（ITT 集団、N=350）



ニラパリブ	234	113	57	21	3
プラセボ	116	33	10	4	1

PFS 解析時点において入手可能な全生存データは限られており、死亡率は 2 コホート全体で 17%であった。

14.3 3 ライン以上の化学療法歴を有する進行卵巣癌に対する治療

QUADRA 試験（NCT02354586）は、HRD 陽性の進行卵巣癌患者 98 例を対象に、単群で ZEJULA の有効性を検討した。患者の組入れには 3 ライン以上の化学療法歴を有することを条件とし、PARP 阻害剤の曝露歴を有する患者を除外した。患者は Clinical trial assay を用いて選択した。*BRCA* 変異が認められない患者の場合、直近の白金製剤を含む治療後 6 ヵ月以上経過してから病勢が進行したことを選択条件とした。全患者に対して、病勢進行又は許容不能な毒性がみられるまで、開始用量を 300 mg の 1 日 1 回投与による単剤療法として本剤のカプセルを投与した。

HRD 陽性状態は、Myriad myChoice CDx を用いて t*BRCA*m（n=63）及び／又はゲノム不安定性スコア（GIS）が 42 以上（n=35）の場合として判定した。GIS は、Loss of Heterozygosity（LOH）、Telomeric Allelic Imbalance（TAI）及び Large-scale State Transitions（LST）によって構成されるアルゴリズムに基づく測定値である。

主要有効性評価項目は、RECIST 第 1.1 版に基づき治験責任医師が評価した奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）であった。

患者の年齢中央値は 63 歳（範囲：39～91）、大部分（82%）が白人であった。全患者の ECOG

PSが0（59%）又は1（41%）であった。

QUADRA試験の有効性の結果を表14に要約して示す。

表14：有効性の結果－QUADRA試験（治験責任医師による評価）

	HRD陽性コホート[a]
	N=98
奏効率（95% CI）[b]	24%（16, 34）
完全奏効	0%
部分奏効	24%
DOR中央値（月）（95% CI）	8.3（6.5, NE[c]）

[a] HRD陽性状態は、t*BRCA*変異陽性及び／又はGISが42以上の場合と定義した。
[b] 確定奏効率。盲検下独立中央判定が評価したORRとの一貫性が認められた。
[c] NE=推定不能。

t*BRCA*m卵巣癌患者において治験責任医師が評価したORRは、白金製剤感受性疾患の患者で39%（18例中7例、95% CI：[17, 64]）、白金製剤不応性疾患の患者で29%（21例中6例、95% CI：[11, 52]）及び白金製剤抵抗性疾患の患者で19%（16例中3例、95% CI：[4, 46]）であった。

白金製剤感受性GIS陽性疾患（*BRCA*mut陰性）（n=35）では、治験責任医師が評価したORRは20%（95% CI：[8, 37]）であった。

16 包装／保管及び取扱い上の注意

本剤はカプセルとして提供され、白色の本体には黒インクで「100 mg」、紫色のキャップには白インクで「Niraparib」とそれぞれ印字されている。

各カプセルは、ニラパリブ遊離塩基100 mgを含有する。

本剤カプセルの包装：
90個入りボトル　　NDC 69656-103-90
30個入りボトル　　NDC 69656-103-30

20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。15°C～30°C（59°F～86°F）の逸脱は許容される［USP Controlled Room Temperatureを参照］。

17 患者カウンセリング情報

患者に対して、FDAが承認した患者用添付文書（患者向け情報）を読むように指導すること。

MDS/AML
患者に対して以下の場合には医療提供者に連絡するように指導すること：脱力感、疲労感、発熱、体重減少、頻繁な感染症、内出血、易出血性、息切れ、血尿若しくは血便、及び／又は血球数低値の臨床検査所見、又は輸血の必要性。以上は、本剤を投与した患者で報告されている血液学的毒性又は骨髄異形成症候群（MDS）若しくは急性骨髄性白血病（AML）の徴候を示す可能性がある*［警告及び使用上の注意(5.1)を参照］*。

骨髄抑制
患者に対して、血球数の定期的なモニタリングが不可欠である点を説明すること。患者に対して、出血、発熱又は感染症の症状が新たに発現した場合には医療提供者に連絡するように指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]* 。

心血管系作用
患者に対して、血圧及び心拍数のモニタリングを投与開始後 2 ヵ月間は週 1 回以上、その後 10 ヵ月間は月 1 回、さらにその後の期間は定期的に受けるように指導すること。また、血圧が上昇した場合には医療提供者に連絡するように指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]* 。

投与方法の説明
患者に対して本剤の服用法を説明すること *[用法・用量 (2.2) を参照]* 。本剤は 1 日 1 回服用する。患者に対して、本剤を服用しなかった場合、服用しなかった回を埋め合わせるために追加の服用を行わないように指導すること。患者は、規定されている時刻に次回の服用を行う。各カプセルは丸ごと服用する。本剤は食前又は食後のいずれでも服用可能である。就寝時の投与は、悪心の管理に有効な方法と考えられる。

胚・胎児毒性
女性に対して、妊娠している場合又は妊娠した場合には医療提供者に知らせるように指導すること。女性患者に対して胎児に対する危険性及び妊娠損失の可能性を説明すること *[警告及び使用上の注意 (5.4) 及び特別な患者集団における使用 (8.1) を参照]* 。

避妊
妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び本剤の最終投与後少なくとも 6 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するように指導すること *[特別な患者集団における使用 (8.3) を参照]* 。

授乳婦
患者に対して、本剤投与中及び本剤の最終投与後 1 ヵ月間は授乳しないように指導すること *[特別な患者集団における使用 (8.2) を参照]* 。

商標は GSK group of companies（GSK 企業グループ）の所有であり同グループに帰属するものである。

GlaxoSmithKline 社のために製造
Research Triangle Park, NC 27709

©2020 GSK group of companies. 124212

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zejula 100 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains niraparib tosylate monohydrate equivalent to 100 mg niraparib.

Excipients with known effect

Each hard capsule contains 254.5 mg of lactose monohydrate (see section 4.4).

Each hard capsule shell also contains the colouring agent tartrazine (E 102) [0.0172 mg].

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule).

Hard capsule of approximately 22 mm × 8 mm; white body with "100 mg" printed in black ink and purple cap with "Niraparib" printed in white ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Zejula is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Zejula should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

The dose is three 100 mg hard capsules once daily, equivalent to a total daily dose of 300 mg.

Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day. Bedtime administration may be a potential method for managing nausea.

It is recommended that treatment should be continued until disease progression.

Missing dose
If patients miss a dose, they should take their next dose at its regularly scheduled time.

Dose adjustments for adverse reactions
Recommendations for the management of adverse reactions are provided in Table 1. In general, it is recommended to first interrupt the treatment (but no longer than 28 consecutive days) to allow the patient to recover from the adverse reaction and then restart at the same dose. In the case that the adverse reaction recurs, it is recommended to reduce the dose. If adverse reactions persist beyond a 28-day dose interruption, it is recommended that Zejula be discontinued. If adverse reactions are not manageable with this strategy of dose interruption and reduction, it is recommended that Zejula be discontinued.

Dose reductions may be implemented based on adverse reactions. The recommended dose reductions are first from three hard capsules daily (300 mg) to two hard capsules daily (200 mg). If further dose reduction is needed, a second dose reduction from two hard capsules daily (200 mg) to one capsule daily (100 mg) may be implemented.

The recommended dose modifications for adverse reactions are listed in Tables 1 and 2.

Table 1: Dose modifications for non-haematologic adverse reactions	
Non-haematologic CTCAE* ≥ Grade 3 treatment-related adverse reaction where prophylaxis is not considered feasible or adverse reaction persists despite treatment	First occurrence: • Withhold Zejula for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. • Resume Zejula at a reduced dose (200 mg/day).
	Second occurrence: • Withhold Zejula for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. • Resume Zejula at a reduced dose (100 mg/day).
CTCAE ≥ Grade 3 treatment-related adverse reaction lasting more than 28 days while patient is administered Zejula 100 mg/day	Discontinue treatment.

*CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

Table 2: Dose modifications for haematologic adverse reactions	
Haematologic adverse reactions have been observed during the treatment with Zejula especially during the initial phase of the treatment. It is therefore recommended to monitor complete blood counts (CBCs) weekly during the first month of treatment and modify the dose as needed. After the first month, it is recommended to monitor CBCs monthly and periodically after this time (see section 4.4). Based on individual laboratory values, weekly monitoring for the second month may be warranted.	
Haematologic adverse reaction requiring transfusion or haematopoietic growth factor support	• For patients with platelet count ≤ 10,000/μL, platelet transfusion should be considered. If there are other risk factors for bleeding such as co-administration of anticoagulation or antiplatelet medicinal products, consider interrupting these substances and/or transfusion at a higher platelet count. • Resume Zejula at a reduced dose.
Platelet count < 100,000/μL	First occurrence: • Withhold Zejula for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelet counts return to ≥ 100,000/μL. • Resume Zejula at same or reduced dose based on clinical evaluation. • If platelet count is < 75,000/μL at any time, resume at a reduced dose.

Table 2: Dose modifications for haematologic adverse reactions	
	Second occurrence: • Withhold Zejula for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelet counts return to ≥ 100,000/μL. • Resume Zejula at a reduced dose. • Discontinue Zejula if the platelet count has not returned to acceptable levels within 28 days of the dose interruption period, or if the patient has already undergone dose reduction to 100 mg QD.
Neutrophil < 1,000/μL or Haemoglobin < 8 g/dL	• Withhold Zejula for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until neutrophil counts return to ≥ 1,500/μL or haemoglobin returns to ≥ 9 g/dL. • Resume Zejula at a reduced dose. • Discontinue Zejula if neutrophils and/or haemoglobin have not returned to acceptable levels within 28 days of the dose interruption period, or if the patient has already undergone dose reduction to 100 mg QD.
Confirmed diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukaemia (AML)	• Permanently discontinue Zejula.

Patients with low body weight
Approximately 25 % of patients in the NOVA study weighed less than 58 kg, and approximately 25 % of patients weighed more than 77 kg. The incidence of Grade 3 or 4 ADRs was greater among low body weight patients (78 %) than high body weight patients (53 %). Only 13 % of low body weight patients remained at a dose of 300 mg beyond Cycle 3. A starting dose of 200 mg for patients weighing less than 58 kg may be considered.

Elderly
No dose adjustment is necessary for elderly patients (≥ 65 years). There are limited clinical data in patients aged 75 or over.

Renal impairment
No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate renal impairment. There are no data in patients with severe renal impairment or end stage renal disease undergoing haemodialysis; use with caution in these patients (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment; use with caution in these patients (see section 5.2).

Patients with ECOG performance status 2 to 4
Clinical data are not available in patients with ECOG performance status 2 to 4.

Paediatric population
The safety and efficacy of niraparib in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use. The capsules should be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed or crushed.

Zejula can be taken without regard to meals.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Haematologic adverse reactions

In the NOVA study, patients eligible for Zejula therapy had the following baseline haematologic parameters: absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,500 cells/μL; platelets ≥ 100,000 cells/μL and haemoglobin ≥ 9 g/dL prior to therapy. Haematologic adverse reactions (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia) have been reported in patients treated with Zejula. In the NOVA study, 48 of 367 (13 %) of patients experienced bleeding with concurrent thrombocytopenia; all bleeding events concurrent with thrombocytopenia were Grade 1 or 2 in severity except for one event of Grade 3 petechiae and haematoma observed concurrently with a serious adverse event of pancytopenia. Thrombocytopenia occurred more commonly in patients whose baseline platelet count was less than 180×10^9/L. Approximately 76 % of patients with lower baseline platelets ($< 180 \times 10^9$/L) who received Zejula experienced thrombocytopenia of any grade, and 45 % of the patients experienced Grade 3/4 thrombocytopenia. Pancytopenia has been observed in < 1 % of patients receiving niraparib. If a patient develops severe persistent haematologic toxicity including pancytopenia that does not resolve within 28 days following interruption, Zejula should be discontinued.

Testing complete blood counts weekly for the first month, followed by monthly monitoring for the next 10 months of treatment and periodically after this time is recommended to monitor for clinically significant changes in any haematologic parameter during treatment (see section 4.2).

If a patient develops severe persistent haematologic toxicity that does not resolve within 28 days following interruption, Zejula should be discontinued.

Due to the risk of thrombocytopenia, anticoagulants and medicinal products known to reduce the thrombocyte count should be used with caution (see section 4.8).

Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia

Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia (MDS/AML), including cases with fatal outcome, have been reported in a small number of patients who received Zejula or placebo. In the pivotal Phase 3 international trial (ENGOT-OV16), the incidence of MDS/AML in patients who received niraparib (1.4 %) was similar to that in patients who received placebo (1.1 %). Overall, MDS/AML has been reported in 7 out of 751 (0.9 %) patients treated with Zejula in clinical studies.

The duration of Zejula treatment in patients prior to developing MDS/AML varied from 1 month to > 2 years. The cases were typical of secondary, cancer therapy-related MDS/AML. All patients had received multiple platinum-containing chemotherapy regimens and many had also received other DNA damaging agents and radiotherapy. Some of the patients had a history of bone marrow dysplasia.

If MDS and/or AML are confirmed while on treatment with Zejula, treatment should be discontinued and the patient treated appropriately.

Hypertension, including hypertensive crisis

Hypertension, including hypertensive crisis, has been reported with the use of Zejula. Pre-existing hypertension should be adequately controlled before starting Zejula treatment. Blood pressure should be monitored at least weekly for two months, monitored monthly afterwards for the first year and periodically thereafter during treatment with Zejula. Home blood pressure monitoring may be

considered for appropriate patients with instruction to contact their health care provider in case of rise in blood pressure.

Hypertension should be medically managed with antihypertensive medicinal products as well as adjustment of the Zejula dose (see section 4.2), if necessary. In the clinical programme, blood pressure measurements were obtained on Day 1 of each 28-day cycle while the patient remained on Zejula. In most cases, hypertension was controlled adequately using standard antihypertensive treatment with or without Zejula dose adjustment (see section 4.2). Zejula should be discontinued in case of hypertensive crisis or if medically significant hypertension cannot be adequately controlled with antihypertensive therapy.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

There have been reports of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in patients receiving Zejula (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizures, headache, altered mental status, visual disturbance, or cortical blindness, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI).

In case of PRES, it is recommended to discontinue Zejula and to treat specific symptoms including hypertension. The safety of reinitiating Zejula therapy in patients previously experiencing PRES is not known.

Pregnancy/contraception

Zejula should not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not willing to use reliable contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Zejula (see section 4.6). A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment.

Lactose

Zejula hard capsules contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Tartrazine (E 102)

This medicinal product contains tartrazine (E 102), which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

The combination of niraparib with vaccines or immunosuppressant agents has not been studied.

The data on niraparib in combination with cytotoxic medicinal products are limited. Therefore, caution should be taken if niraparib is used in combination with vaccines, immunosuppressant agents or with other cytotoxic medicinal products.

Pharmacokinetic interactions

Effect of other medicinal products on niraparib

Niraparib as a substrate of CYPs (CYP1A2 and CYP3A4)
Niraparib is a substrate of carboxylesterases (CEs) and UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) *in vivo*. Oxidative metabolism of niraparib is minimal *in vivo*. No dose adjustment for Zejula is required when

administered concomitantly with medicinal products known to inhibit (e.g. itraconazole, ritonavir, and clarithromycin) or induce CYP enzymes (e.g. rifampin, carbamazepine, and phenytoin).

Niraparib as a substrate of efflux transporters (P-gp, BCRP, and MATE1/2)
Niraparib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). However, due to its high permeability and bioavailability, the risk of clinically relevant interactions with medicinal products that inhibit these transporters is unlikely. Therefore, no dose adjustment for Zejula is required when administered concomitantly with medicinal products known to inhibit P-gp (e.g. amiodarone, verapamil) or BCRP (e.g. osimertinib, velpatasvir, and eltrombopag).

Niraparib is not a substrate of bile salt export pump (BSEP). The major primary metabolite M1 is not a substrate of P-gp, BCRP, or BSEP. Niraparib is not a substrate of MATE 1 or 2, while M1 is a substrate of both.

Niraparib as a substrate of hepatic uptake transporters (OATP1B1, OATP1B3, and OCT1)
Neither niraparib nor M1 is a substrate of organic anion transport polypeptide 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), or organic cation transporter 1 (OCT1). No dose adjustment for Zejula is required when administered concomitantly with medicinal products known to inhibit OATP1B1 or 1B3 (e.g. gemfibrozil, ritonavir), or OCT1 (e.g. dolutegravir) uptake transporters.

Niraparib as a substrate of renal uptake transporters (OAT1, OAT3, and OCT2)
Neither niraparib nor M1 is a substrate of organic anion transporter 1 (OAT1), 3 (OAT3), and organic cation transporter 2 (OCT2). No dose adjustment for Zejula is required when administered concomitantly with medicinal products known to inhibit OAT1 (e.g. probenecid) or OAT3 (e.g. probenecid, diclofenac), or OCT2 (e.g. cimetidine, quinidine) uptake transporters.

Effect of niraparib on other medicinal products

Inhibition of CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4)
Neither niraparib nor M1 is an inhibitor of any active substance-metabolising CYP enzymes, namely CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5.

Even though inhibition of CYP3A4 in the liver is not expected, the potential to inhibit CYP3A4 at the intestinal level has not been established at relevant niraparib concentrations. Therefore, caution is recommended when niraparib is combined with active substances the metabolism of which is CYP3A4-dependent and, notably, those having a narrow therapeutic range (e.g. ciclosporin, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozide, quetiapine, and halofantrine).

Induction of CYPs (CYP1A2 and CYP3A4)
Neither niraparib nor M1 is a CYP3A4 inducer *in vitro*. *In vitro,* niraparib weakly induces CYP1A2 at high concentrations and the clinical relevance of this effect would not be completely ruled out. M1 is not a CYP1A2 inducer. Therefore, caution is recommended when niraparib is combined with active substances the metabolism of which is CYP1A2-dependent and, notably, those having a narrow therapeutic range (e.g. clozapine, theophylline, and ropinirole).

Inhibition of efflux transporters (P-gp, BCRP, BSEP, and MATE1/2)
Niraparib is not an inhibitor of BSEP. *In vitro,* niraparib inhibits P-gp very weakly and BCRP with an IC_{50} = 161 µM and 5.8 µM, respectively. Therefore, a clinically meaningful interaction related to an inhibition of these efflux transporters although unlikely, cannot be excluded. Caution is then recommended when niraparib is combined with substrates of BCRP (irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, and methotrexate).

Niraparib is an inhibitor of MATE1 and -2 with IC_{50} of 0.18 µM and $\leq$ 0.14 µM, respectively. Increased plasma concentrations of co-administered medicinal products that are substrates of these transporters (e.g. metformin) cannot be excluded.

The major primary metabolite M1 does not appear to be an inhibitor of P-gp, BCRP, BSEP, or

MATE1/2.

Inhibition of hepatic uptake transporters (OATP1B1, OATP1B3, and OCT1)
Neither niraparib nor M1 is an inhibitor of organic anion transport polypeptide 1B1 (OATP1B1) or 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib weakly inhibits the organic cation transporter 1 (OCT1) with an IC_{50} = 34.4 μM. Caution is recommended when niraparib is combined with active substances that undergo an uptake transport by OCT1 such as metformin.

Inhibition of renal uptake transporters (OAT1, OAT3, and OCT2)
Neither niraparib nor M1 inhibits organic anion transporter 1 (OAT1), 3 (OAT3), and organic cation transporter 2 (OCT2).

All clinical studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in females

Women of childbearing potential should not become pregnant while on treatment and should not be pregnant at the beginning of treatment. A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment. Women of childbearing potential must use effective contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Zejula.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of niraparib in pregnant women. Animal reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted. However, based on its mechanism of action, niraparib could cause embryonic or foetal harm, including embryo-lethal and teratogenic effects, when administered to a pregnant woman. Zejula should not be used during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether niraparib or its metabolites are excreted in human milk. Breast-feeding is contraindicated during administration of Zejula and for 1 month after receiving the last dose (see section 4.3).

Fertility

There are no clinical data on fertility. A reversible reduction of spermatogenesis was observed in rats and dogs (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Zejula has moderate influence on the ability to drive or use machines. Patients who take Zejula may experience asthenia, fatigue and dizziness. Patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the pivotal ENGOT-OV16 study, adverse reactions (ADRs) occurring ≥ 10 % of patients receiving Zejula monotherapy were nausea, thrombocytopenia, fatigue/asthenia, anaemia, constipation, vomiting, abdominal pain, neutropenia, insomnia, headache, decreased appetite, nasopharyngitis,

diarrhoea, dyspnea, hypertension, dyspepsia, back pain, dizziness, cough, urinary tract infection, arthralgia, palpitations, and dysgeusia.

The most common serious adverse reactions > 1 % (treatment-emergent frequencies) were thrombocytopenia and anaemia.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in the ENGOT-OV16 study in patients receiving Zejula monotherapy (see Table 3).

Frequencies of occurrence of undesirable effects are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); and very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse drug reactions: frequencies based on all-causality adverse events*

System Organ Class	Frequency of all CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 or 4
Infections and infestations	**Very common** Urinary tract infection **Common** Bronchitis, conjunctivitis	**Uncommon** Urinary tract infection, bronchitis
Blood and lymphatic system disorders	**Very common** Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia **Common** Leukopenia **Uncommon** Pancytopenia, febrile neutropenia	**Very common** Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia **Common** Leukopenia **Uncommon** Pancytopenia, febrile neutropenia
Metabolism and nutrition disorders	**Very common** Decreased appetite **Common** Hypokalemia	**Common** Hypokalemia **Uncommon** Decreased appetite
Psychiatric disorders	**Very common** Insomnia **Common** Anxiety, depression	**Uncommon** Insomnia, anxiety, depression
Nervous system disorders	**Very common** Headache, dizziness, dysgeusia **Rare** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)**	**Uncommon** Headache
Cardiac disorders	**Very common** Palpitations **Common** Tachycardia	
Vascular disorders	**Very common** Hypertension **Rare** Hypertensive crisis	**Common** Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**Very common** Dyspnea, cough, nasopharyngitis **Common**	**Common** Dyspnea

System Organ Class	Frequency of all CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 or 4
	Epistaxis	
Gastrointestinal disorders	**Very common** Nausea, constipation, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia **Common** Dry mouth, abdominal distension, mucosal inflammation (including mucositis), stomatitis	**Common** Nausea, vomiting, abdominal pain **Uncommon** Diarrhoea, constipation, mucosal inflammation (including mucositis), stomatitis, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	**Common** Photosensitivity, rash	**Uncommon** Photosensitivity, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**Very common** Back pain, arthralgia **Common** Myalgia	**Uncommon** Back pain, arthralgia, myalgia
General disorders and administration site conditions	**Very common** Fatigue, asthenia **Common** Oedema peripheral	**Common** Fatigue, asthenia
Investigations	**Common** Gamma-glutamyl transferase increased, AST increased, blood creatinine increased, ALT increased, blood alkaline phosphatase increased, weight decreased	**Uncommon** AST increased, ALT increased, blood alkaline phosphatase increased **Common** Gamma-glutamyl transferase increased

* Frequencies are based on percent of patients using all-causality adverse events.
** Based on niraparib clinical trial data. This is not limited to pivotal ENGOT-OV16 monotherapy study.

Description of selected adverse reactions

Haematologic adverse reactions (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia) including clinical diagnoses and/or laboratory findings generally occurred early during niraparib treatment with the incidence decreasing over time.

Thrombocytopenia
Approximately 60 % of patients receiving Zejula experienced thrombocytopenia of any grade, and 34 % of patients experienced Grade 3/4 thrombocytopenia. In patients with baseline platelet count less than 180×10^9/L, thrombocytopenia of any grade and Grade 3/4 occurred in 76 % and 45 % of the patients, respectively. The median time to onset of thrombocytopenia regardless of grade and Grade 3/4 thrombocytopenia was 22 and 23 days, respectively. The rate of new incidences of thrombocytopenia after intensive dose modifications were performed during the first two months of treatment from Cycle 4 was 1.2 %. The median duration of thrombocytopenia events of any grade was 23 days, and the median duration of Grade 3/4 thrombocytopenia was 10 days. Patients treated with Zejula who develop thrombocytopenia might have an increased risk of haemorrhage. In the clinical programme, thrombocytopenia was managed with laboratory monitoring, dose modification and platelet transfusion where appropriate (see section 4.2). Discontinuation due to thrombocytopenia events (thrombocytopenia and platelet count decreased) occurred in approximately 3 % of the patients.

Anaemia
Approximately 50 % of patients experienced anaemia of any grade, and 25 % experienced Grade 3/4 anaemia. The median time to onset of anaemia of any grade was 42 days, and 85 days for Grade 3/4 events. The median duration of anaemia of any grade was 63 days, and 8 days for Grade 3/4 events.

Anaemia of any grade might persist during Zejula treatment. In the clinical programme, anaemia was managed with laboratory monitoring, dose modification (see section 4.2), and where appropriate with red blood cell transfusions. Discontinuation due to anaemia occurred in 1 % of patients.

Neutropenia
Approximately 30 % of patients receiving Zejula experienced neutropenia of any grade, and 20 % of patients experienced Grade 3/4 neutropenia. The median time to onset of neutropenia of any grade was 27 days, and 29 days for Grade 3/4 events. The median duration of neutropenia of any grade was 26 days, and 13 days for Grade 3/4 events. In the clinical programme, neutropenia was managed with laboratory monitoring and dose modifications (see section 4.2). In addition, Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) was administered to approximately 6 % of patients treated with niraparib as concomitant therapy for neutropenia. Discontinuation due to neutropenia events occurred in 2 % of patients.

Hypertension
Hypertension, including hypertensive crisis, has been reported with Zejula therapy. Hypertension of any grade occurred in 19.3 % of patients treated with Zejula. Grade 3/4 hypertension occurred in 8.2 % of patients. In the clinical programme, hypertension was readily managed with anti-hypertensive medicinal products. Discontinuation due to hypertension occurred in < 1 % of patients.

Paediatric population
No studies have been conducted in paediatric patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of Zejula overdose, and symptoms of overdose are not established. In the event of an overdose, physicians should follow general supportive measures and should treat symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, ATC code: L01XX54.

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Niraparib is an inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, PARP-1 and PARP-2, which play a role in DNA repair. *In vitro* studies have shown that niraparib-induced cytotoxicity may involve inhibition of PARP enzymatic activity and increased formation of PARP-DNA complexes resulting in DNA damage, apoptosis and cell death. Increased niraparib-induced cytotoxicity was observed in tumour cell lines with or without deficiencies in the BReast CAncer *(BRCA)* 1 and 2 tumour suppressor genes. In orthotopic high-grade serous ovarian cancer patient-derived xenograft tumours (PDX) grown in mice, niraparib has been shown to reduce tumour growth in *BRCA* 1 and 2 mutant, *BRCA* wild-type but homologous recombination (HR) deficient, and in tumours that are *BRCA* wild-type and without detectable HR deficiency.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of niraparib as maintenance therapy was studied in a Phase 3 randomised,

double-blind, placebo-controlled international trial (ENGOT-OV16 / NOVA) in patients with relapsed predominantly high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who were platinum sensitive, defined by complete response (CR) or partial response (PR) for more than six months to their penultimate (next to last) platinum-based therapy. To be eligible for niraparib treatment, the patient should be in response (CR or PR) following completion of last platinum based chemotherapy. The CA-125 levels should be normal (or a > 90 % decrease in CA-125 from baseline) following their last platinum treatment, and be stable for at least 7 days. Patients could not have received prior PARP inhibitor therapy, including Zejula. Eligible patients were assigned to one of two cohorts based on the results of a germline *BRCA* mutation test. Within each cohort, patients were randomised using a 2:1 allocation of niraparib and placebo. Patients were assigned to the g*BRCA*mut cohort based on blood samples for g*BRCA* analysis that were taken prior to randomisation. Testing for tBRCA mutation and homologous recombination deficiency (HRD) was performed using the HRD test on tumour tissue obtained at the time of initial diagnosis or at the time of recurrence. Randomisation within each cohort was stratified by time to progression after the penultimate platinum therapy before study enrollment (6 to < 12 months and ≥ 12 months); use or not of bevacizumab in conjunction with the penultimate or last platinum regimen; and best response during the most recent platinum regimen (complete response and partial response).

Patients began treatment on Cycle 1/Day 1 (C1/D1) with niraparib 300 mg or matched placebo administered QD in continuous 28-day cycles. Clinic visits occurred each cycle (4 weeks ± 3 days).

In the NOVA study, 48 % of patients had a dose interruption in Cycle 1. Approximately 47 % of patients restarted at a reduced dose in Cycle 2.

The most commonly used dose in niraparib-treated patients in the NOVA study was 200 mg.

Progression-free survival was determined per RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) or clinical signs and symptoms and increased CA-125. PFS was measured from the time of randomisation (which occurred up to 8 weeks after completion of the chemotherapy regimen) to disease progression or death.

The primary efficacy analysis for PFS was determined by blinded central independent assessment and was prospectively defined and assessed for the g*BRCA*mut cohort and the non-g*BRCA*mut cohort separately.

Secondary efficacy endpoints included chemotherapy-free interval (CFI), time to first subsequent therapy (TFST), PFS after the first subsequent therapy (PFS2), time to second subsequent therapy (TSST) and OS (overall survival).

Demographics, baseline disease characteristics, and prior treatment history were generally well balanced between the niraparib and placebo arms in the g*BRCA*mut (n = 203) and the non-g*BRCA*mut cohorts (n = 350). Median ages ranged from 57 to 63 years across treatments and cohorts. The primary tumour site in most patients (> 80 %) within each cohort was the ovary; most patients (> 84 %) had tumours with serous histology. A high proportion of patients in both treatment arms in both cohorts had received 3 or more prior lines of chemotherapy, including 49 % and 34 % of niraparib patients in the g*BRCA*mut and non-g*BRCA*mut cohorts, respectively. Most patients were age 18 to 64 years (78 %), Caucasian (86 %) and had an ECOG performance status of 0 (68 %).

In the g*BRCA*mut cohort, the median number of treatment cycles was higher in the niraparib arm than the placebo arm (14 and 7 cycles, respectively). More patients in the niraparib group continued treatment for more than 12 months than patients in the placebo group (54.4 % and 16.9 % respectively).

In the overall non-g*BRCA*mut cohort, the median number of treatment cycles was higher in the niraparib arm than in the placebo arm (8 and 5 cycles, respectively). More patients in the niraparib group continued treatment for more than 12 months than patients in the placebo group (34.2 % and 21.1 %, respectively).

The study met its primary objective of statistically significantly improved PFS for niraparib maintenance monotherapy compared with placebo in the g*BRCA*mut cohort (HR 0.27; 95 % CI* 0.173, 0.410; p < 0.0001) as well as in the overall non-g*BRCA*mut cohort (HR 0.45; 95 % CI* 0.338, 0.607; p < 0.0001). Table 4 shows the results for the PFS primary endpoint for the primary efficacy populations (g*BRCA*mut cohort and the overall non-g*BRCA*mut cohort). A sensitivity analysis of investigator PFS showed the following results for the g*BRCA*mut cohort: HR 0.27 (95 % CI*, 0.182, 0.401; p < 0.0001); median PFS 14.8 months (95% CI*, 12.0, 16.6) for niraparib and median PFS 5.5 months (95% CI*, 4.9, 7.2) for placebo, and for the non-g*BRCA*mut cohort: HR 0.53 (95 % CI*, 0.405, 0.683; p < 0.0001); median PFS 8.7 months (95 % CI*, 7.3, 10.0) for niraparib and median PFS 4.3 months (95% CI*, 3.7, 5.5) for placebo.

Table 4: Summary of primary objective outcomes in the ENGOT-OV16 study

	g*BRCA*mut cohort		**Non-g*BRCA*mut cohort**	
	niraparib (N = 138)	**placebo (N = 65)**	**niraparib (N = 234)**	**placebo (N = 116)**
PFS median (95% CI*)	**21.0** (12.9, NR)	**5.5** (3.8, 7.2)	**9.3** (7.2, 11.2)	**3.9** (3.7, 5.5)
p-value	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Hazard ratio (HR) (Nir:plac) (95 % CI*)	**0.27** (0.173, 0.410)		**0.45** (0.338, 0.607)	

* CI denotes confidence interval.

Prior to unblinding of the study, tumours of patients were tested for the presence of HRD using an experimental HRD test, which evaluates three indirect measures of tumour genome instability: loss of heterozygosity, telomeric allelic imbalance (TAI), and large-scale state transitions. In the HRDpos group, the hazard ratio was 0.38 (95 % CI, 0.243, 0.586; p < 0.0001). In the HRDneg group, the hazard ratio was 0.58 (95 % CI, 0.361, 0.922; p = 0.0226). The experimental test was not able to discriminate which patients would or would not benefit from niraparib maintenance therapy.

Figure 1: Kaplan-Meier plot for progression-free survival in the g*BRCA*mut cohort based on IRC assessment (ITT population, N = 203)

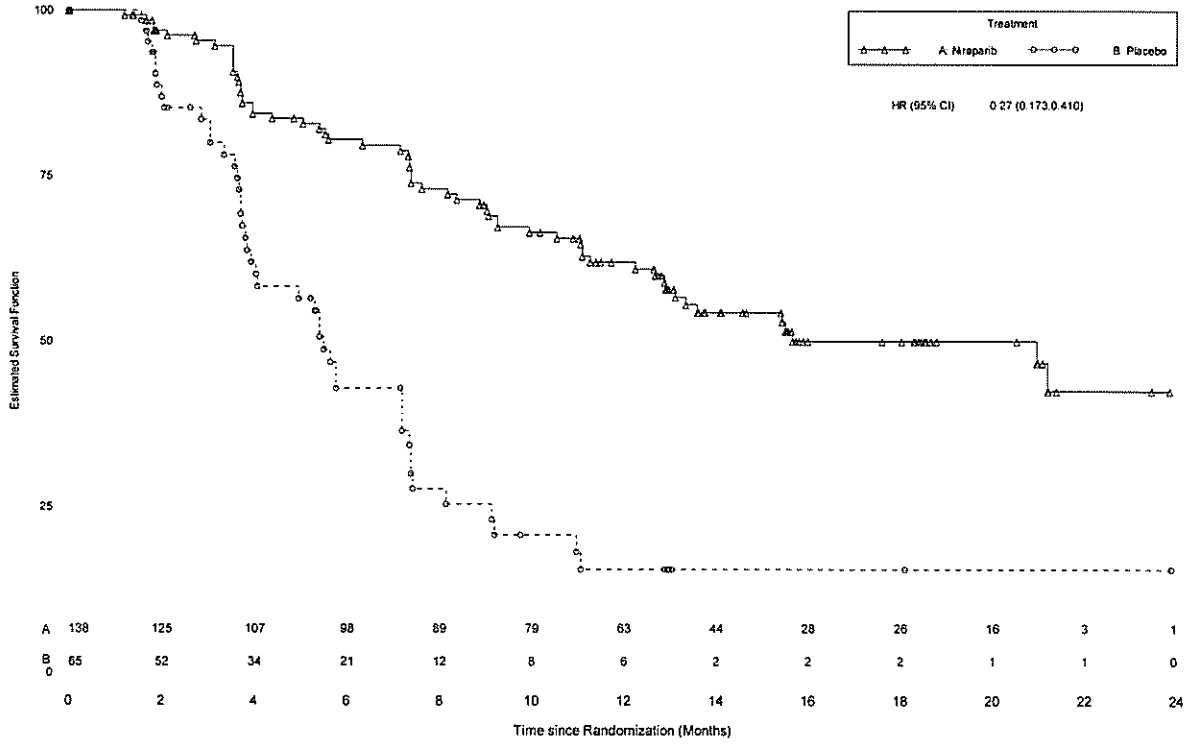
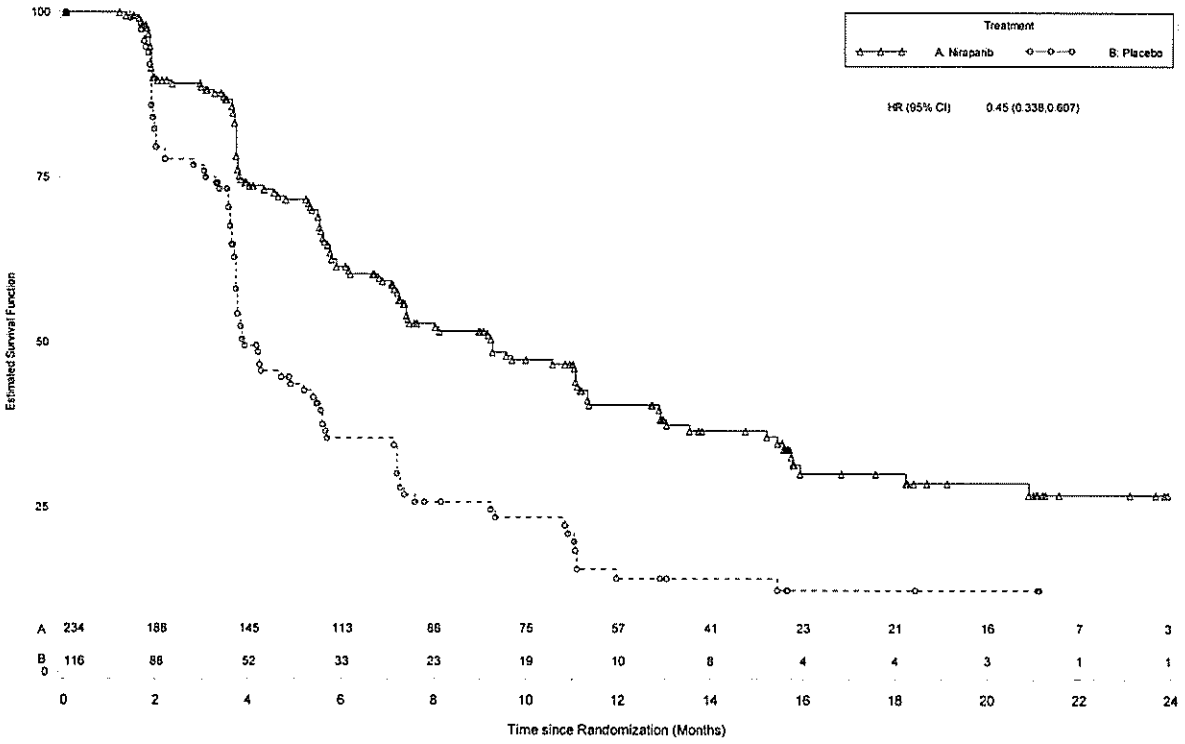


Figure 2: Kaplan-Meier plot for progression-free survival in the non-g*BRCA*mut cohort overall based on IRC assessment (ITT population, N = 350)



The secondary endpoints CFI, TFST, and PFS2 demonstrated a statistically significant and persistent treatment effect in favour of the niraparib treatment arm in the g*BRCA*mut cohort and the overall non-*gBRCA*mut cohort (Table 5).

Table 5: Secondary endpoints*

	g*BRCA*mut		non-g*BRCA*mut	
Endpoint	**Zejula N = 138**	**Placebo N = 65**	**Zejula N = 234**	**Placebo N = 116**
Chemotherapy-free interval				
Median (95 % CI) – mo	22.8 (17.9-NR)	9.4 (7.9-10.6)	12.7 (11.0-14.7)	8.6 (6.9-10.0)
P value	< 0.001		< 0.001	
Hazard ratio (95 % CI)	0.26 (0.17-0.41)		0.50 (0.37-0.67)	
Time to first subsequent treatment				
Median (95 % CI) – mo	21.0 (17.5-NR)	8.4 (6.6-10.6)	11.8 (9.7-13.1)	7.2 (5.7-8.5)
P value	< 0.001		< 0.001	
Hazard ratio (95 % CI)	0.31 (0.21-0.48)		0.55 (0.41-0.72)	
Progression-free survival 2				
Median (95 % CI) – mo	25.8 (20.3-NR)	19.5 (13.3-NR)	18.6 (16.2-21.7)	15.6 (13.2-20.9)

	g*BRCA*mut		non-g*BRCA*mut	
Endpoint	**Zejula N = 138**	**Placebo N = 65**	**Zejula N = 234**	**Placebo N = 116**
P value	0.006		0.03	
Hazard ratio (95 % CI)	0.48 (0.28-0.82)		0.69 (0.49-0.96)	

*CI denotes confidence interval, g*BRCA*mut germline *BRCA* mutation, and NR not reached

Patient-reported outcome (PRO) data from validated survey tools (FOSI and EQ-5D) indicate that niraparib-treated patients reported no difference from placebo in measures associated with quality of life (QoL).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Zejula in all subsets of the paediatric population in ovarian carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and germ cell tumours).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following a single-dose administration of 300 mg niraparib under fasting conditions, niraparib was measurable in plasma within 30 minutes and the mean peak plasma concentration (C_{max}) for niraparib was reached in about 3 hours [804 ng/mL (% CV:50.2 %)]. Following multiple oral doses of niraparib from 30 mg to 400 mg once daily, accumulation of niraparib was approximately 2 to 3 folds.

The systemic exposures (C_{max} and AUC) to niraparib increased in a dose-proportional manner when the dose of niraparib increased from 30 mg to 400 mg. The absolute bioavailability of niraparib is approximately 73 %, indicating minimal first pass effect.

A concomitant high-fat meal did not significantly affect the pharmacokinetics of niraparib after administration of 300 mg of niraparib.

Distribution

Niraparib was moderately protein bound in human plasma (83.0 %), mainly with serum albumin. In a population pharmacokinetic analysis of niraparib, the V_d/F was 1,074 L in cancer patients, indicating extensive tissue distribution of niraparib.

Biotransformation

Niraparib is metabolised primarily by carboxylesterases (CEs) to form a major inactive metabolite, M1. In a mass balance study, M1 and M10 (the subsequently formed M1 glucuronides) were the major circulating metabolites.

Elimination

Following a single oral 300-mg dose of niraparib, the mean terminal half-life ($t_{½}$) of niraparib ranged from 48 to 51 hours (approximately 2 days). In a population pharmacokinetic analysis, the apparent total clearance (CL/F) of niraparib was 16.2 L/h in cancer patients.

Niraparib is eliminated primarily through the hepatobiliary and renal routes. Following an oral administration of a single 300-mg dose of [^{14}C]-niraparib, on average 86.2 % (range 71 % to 91 %) of the dose was recovered in urine and feces over 21 days. Radioactive recovery in the urine accounted for 47.5 % (range 33.4 % to 60.2 %) and in the feces for 38.8 % (range 28.3 % to 47.0 %) of the dose. In pooled samples collected over 6 days, 40.0 % of the dose was recovered in the urine primarily as

metabolites and 31.6 % of the dose was recovered in the feces primarily as unchanged niraparib.

Special populations

Renal impairment
In the population pharmacokinetic analysis of data from clinical studies in patients, pre-existing mild (CLCr < 90 - ≥ 60 ml/min) and moderate (CLCr < 60 - ≥ 30 mL/min) renal impairment did not influence the clearance of niraparib. No patients with pre-existing severe renal impairment or end-stage renal disease undergoing hemodialysis were identified in clinical studies (see section 4.2).

Hepatic impairment
In the population pharmacokinetic analysis of data from clinical studies in patients, pre-existing mild and moderate hepatic impairment did not influence the clearance of niraparib. The pharmacokinetics of niraparib have not been assessed in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Age, weight and race
Population pharmacokinetic analyses indicated that age, weight and race had no significant impact on the pharmacokinetics of niraparib.

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of niraparib in paediatric patients.

5.3 Preclinical safety data

Secondary pharmacology

In vitro, niraparib inhibited the dopamine transporter DAT at concentration levels below human exposure levels. In mice, single doses of niraparib increased intracellular levels of dopamine and metabolites in cortex. Reduced locomotor activity was seen in one of two single dose studies in mice. The clinical relevance of these findings is not known. No effect on behavioural and/or neurological parameters have been observed in repeat-dose toxicity studies in rats and dogs at estimated CNS exposure levels similar to or below expected therapeutic exposure levels.

Repeat-dose toxicity

In repeat-dose oral toxicity studies, niraparib was administered daily for up to 3 months' duration in rats and dogs. The major primary target organ for toxicity in both species was the bone marrow, with associated changes in peripheral haematology parameters. Additionally, decreased spermatogenesis was seen in both species. These findings occurred at exposure levels below those seen clinically, and were largely reversible within 4 weeks of cessation of dosing.

Genotoxicity

Niraparib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation assay (Ames) test but was clastogenic in an *in vitro* mammalian chromosomal aberration assay and in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay. This clastogenicity is consistent with genomic instability resulting from the primary pharmacology of niraparib and indicates potential for genotoxicity in humans.

Reproductive toxicology

Reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with niraparib.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with niraparib.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content
Magnesium stearate
Lactose monohydrate

Capsule shell
Titanium dioxide (E 171)
Gelatin
Brilliant blue FCF (E 133)
Erythrosine (E 127)
Tartrazine (E 102)

Printing ink
Shellac (E 904)
Propylene glycol (E 1520)
Potassium hydroxide (E 525)
Black iron oxide (E 172)
Sodium hydroxide (E 524)
Povidone (E 1201)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.

6.5 Nature and contents of container

Aclar/PVC/aluminium foil perforated unit dose blisters in cartons of 84 × 1, 56 × 1 and 28 × 1 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1235/001
EU/1/17/1235/002
EU/1/17/1235/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 November 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Netherlands

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Netherlands

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
United Kingdom

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- Periodic safety update reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- Risk management plan (RMP)

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zejula 100 mg hard capsules
niraparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains niraparib tosylate monohydrate equivalent to 100 mg of niraparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains lactose and tartrazine (E 102). See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule
84 × 1 hard capsules
56 × 1 hard capsules
28 × 1 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS

OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1235/001
EU/1/17/1235/002
EU/1/17/1235/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ZEJULA

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zejula 100 mg capsules
niraparib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Zejula 100 mg hard capsules
niraparib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Zejula is and what it is used for
2. What you need to know before you take Zejula
3. How to take Zejula
4. Possible side effects
5. How to store Zejula
6. Contents of the pack and other information

1. What Zejula is and what it is used for

What Zejula is and how it works
Zejula contains the active substance niraparib. Niraparib is a type of anti-cancer medicine called a PARP inhibitor. PARP inhibitors block an enzyme called poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase (PARP). PARP helps cells repair damaged DNA so blocking it means that the DNA of cancer cells cannot be repaired. This results in tumour cell death, helping to control the cancer.

What Zejula is used for
Zejula is used in adult women for the treatment of cancer of the ovary, the fallopian tubes (part of the female reproductive system that connects the ovaries to the uterus), or the peritoneum (the membrane lining the abdomen). It is used after the cancer has responded to previous treatment with standard platinum-based chemotherapy.

2. What you need to know before you take Zejula

Do not take Zejula
- if you are allergic to niraparib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are breast-feeding.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before or while taking this medicine if any of the following could apply to you:

Low blood-cell counts
Zejula lowers your blood-cell counts, such as your red blood-cell count (anaemia), white blood-cell count (neutropenia), or blood-platelet count (thrombocytopenia). Signs and symptoms you need to

look out for include fever or infection, and abnormal bruising or bleeding (see section 4 for more information). Your doctor will test your blood regularly throughout your treatment.

Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia
Rarely, low blood-cell counts may be a sign of more serious problems with the bone marrow such as 'myelodysplastic syndrome' (MDS) or 'acute myeloid leukaemia' (AML). Your doctor may want to test your bone marrow to check for these problems.

High blood pressure
Zejula can cause high blood pressure, which in some cases, could be severe. Your doctor will measure your blood pressure regularly throughout your treatment. He or she may also give you medicine to treat high blood pressure and adjust your Zejula dose, if necessary. Your doctor may advise home blood pressure monitoring and instruction on when to contact him or her in case of a rise in blood pressure.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)
A rare neurological side effect named Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) has been associated with Zejula treatment. If you have headache, vision changes, confusion or seizure with or without high blood pressure, please contact your doctor.

Children and adolescents
Children under 18 years of age should not be given Zejula. This medicine has not been studied in this age group.

Other medicines and Zejula
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy
Zejula should not be taken during pregnancy as it could harm your baby. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

If you are a woman who could become pregnant you must use reliable contraception while you are taking Zejula, and you must continue to use reliable contraception for 1 month after taking your last dose. Your doctor will ask you to confirm that you are not pregnant with a pregnancy test before starting your treatment. Contact your doctor straightaway if you become pregnant while you are taking Zejula.

Breast-feeding
Zejula should not be taken if you are breast-feeding as it is not known if it passes into breast milk. If you are breast-feeding, you must stop before you start taking Zejula and you must not begin breast-feeding again until 1 month after taking your last dose. Ask your doctor for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
When you are taking Zejula it may make you feel weak, tired or dizzy and therefore influence your ability to drive and use machines. Observe caution when driving or using machines.

Zejula contains lactose
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

Zejula contains tartrazine (E 102)
It may cause allergic reactions.

3. How to take Zejula

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended starting dose is 3 capsules taken together once a day (total daily dose of 300 mg), with or without food. Take Zejula at approximately the same time each day. Taking Zejula at bedtime may help you to manage nausea.

Swallow the capsules whole, with some water. Do not chew or crush the capsules.

Your doctor may recommend a lower dose if you experience side effects (such as nausea, tiredness, abnormal bleeding/bruising, anaemia).

Your doctor will check you on a regular basis, and you will normally continue to take Zejula as long as you experience benefit, and do not suffer unacceptable side effects.

If you take more Zejula than you should
If you take more than your normal dose, contact your doctor immediately.

If you forget to take Zejula
Do not take an additional dose if you miss a dose or vomit after taking Zejula. Take your next dose at its scheduled time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following SERIOUS side effects - you may need urgent medical treatment:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself -- these may be signs of a low blood platelet count (thrombocytopenia).
- Being short of breath, feeling very tired, having pale skin, or fast heartbeat -- these may be signs of a low red blood cell count (anaemia).
- Fever or infection – low white blood cell count (neutropenia) can increase your risk for infection. Signs may include fever, chills, feeling weak or confused, cough, pain or burning feeling when passing urine. Some infections can be serious and may lead to death.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
Reduction in the number of white cells in the blood (leukopenia)

Rare (may affect up to 1 in 1000 people)
- A sudden increase in blood pressure, which may be a medical emergency that could lead to organ damage or can be life-threatening.
- A brain condition with symptoms including seizures (fits), headache, confusion, and changes in vision (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome or PRES), which is a medical emergency that could lead to organ damage or can be life-threatening.

Talk to your doctor if you get any other side effects. These can include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Feeling sick

- Feeling tired
- Feeling of weakness
- Constipation
- Vomiting
- Stomach pain
- Inability to sleep
- Headache
- Decreased appetite
- Runny or stuffy nose
- Diarrhoea
- Shortness of breath
- High blood pressure
- Indigestion
- Dizziness
- Cough
- Urinary tract infection
- Palpitations (feeling like your heart is skipping beats or beating harder than usual)
- Abnormal taste in mouth

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Sunburn-like reactions following exposure to light
- Swelling in the feet, ankles, legs, and/or hands
- Low potassium levels in the blood
- Inflammation or swelling of the air passages between the mouth and nose and the lungs, bronchitis
- Abdominal bloating
- Feeling of worry, nervousness, or unease
- Feelings of sadness, depressed
- Nose bleed
- Decrease in weight
- Muscle pain
- Back pain
- Joint pain
- Pink eye
- Fast heart beat may cause dizziness, chest pain or breathlessness
- Dry mouth
- Inflammation of the mouth and/or digestive tract
- Rash
- Elevated blood tests
- Abnormal blood tests

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Reduction in the number of red blood cells, white blood cells and platelets

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Zejula

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30 °C.

Do not use this medicine if you notice any damage or signs of tampering to the pack.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Zejula contains

- The active substance is niraparib. Each hard capsule contains niraparib tosylate monohydrate equivalent to 100 mg niraparib.

- The other ingredients (excipients) are:
  capsule content: magnesium stearate, lactose monohydrate
  capsule shell: titanium dioxide (E 171), gelatin, brilliant blue FCF (E 133), erythrosine (E 127), tartrazine (E 102)
  printing ink: shellac (E 904), propylene glycol (E 1520), potassium hydroxide (E 525), black iron oxide (E 172), sodium hydroxide (E 524), and povidone (E 1201).

This medicine contains lactose and tartrazine - see section 2 for more information.

What Zejula looks like and contents of the pack

Zejula hard capsules have a white opaque body and a purple opaque cap. The white opaque capsule body is printed with '100 mg' in black ink, and the purple capsule cap is printed with 'Niraparib' in white ink. The capsules contain a white to off-white powder.

The hard capsules are packed in blister packs of
- 84 × 1 hard capsules
- 56 × 1 hard capsules
- 28 × 1 hard capsules

Marketing Authorisation Holder
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

Manufacturer
Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Netherlands

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Netherlands

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom
GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last revised in MM/YYYY.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Annex IV
Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for niraparib, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of available data on Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) from spontaneous reports, clinical trials and the literature and considering a plausible mechanism of action (severe hypertension in 4 out of 5 cases), the PRAC considers a causal relationship between niraparib and PRES is at least a reasonable possibility. Furthermore, a correlation between niraparib and hypertension with proven PRES exists. Therefore, the PRAC considers the adverse reaction PRES should be included in section 4.8 of the SmPC with the frequency rare. Furthermore, a warning should be included in section 4.4 of the SmPC to adequately inform prescribers about PRES.

In view of available data on hypertensive crisis from spontaneous reports, clinical trials and relevant literature and taking into account a plausible mechanism of action, the PRAC considers a causal relationship between niraparib and this risk is established. Hypertension is already an important identified risk for niraparib and is reflected in section 4.8 of the SmPC. The PRAC considers that hypertensive crisis should also be included as adverse reactions in section 4.8 of the SmPC with the frequency rare.

Available data also showed that several hypertension events occurred within the first month of treatment. Furthermore, available data on PRES suggest it is closely linked to the regulation of blood pressure (4 out of 5 cases presented with hypertension) and several cases also occurred during the first month of therapy. Based on this information, there is a need to amend the existing warning in section 4.4 of the SmPC on hypertension to recommend a more frequent blood pressure monitoring especially at the beginning of treatment. A home-based monitoring of the blood pressure may also be considered when appropriate.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for niraparib the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing niraparib is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

▼本医薬品は追加的なモニタリングの対象である。追加的なモニタリングを通じて新たな安全性情報を速やかに特定することが可能になる。医療専門家には、副作用が疑われるいかなる事象も報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Zejula 100 mg 硬カプセル

2. 成分・含量

各硬カプセルは、ニラパリブ 100 mg に相当するニラパリブトシル酸塩水和物を含有する。

既知の作用を有する添加物

各硬カプセルは、ラクトース一水和物 254.5 mg を含有する（4.4 項を参照）。

各硬カプセルシェルは着色料タートラジン（E 102）［0.0172 mg］も含有する。

詳細な添加物一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

硬カプセル（カプセル）

約 22 mm × 8 mm の硬カプセル。白色の本体には黒インクで「100 mg」、紫色のキャップには白インクで「Niraparib」とそれぞれ印字されている。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤は、単剤療法として、白金製剤を含む化学療法によって奏効（完全又は部分）を示している白金製剤感受性の再発高悪性度漿液性上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法に適応とされる。

4.2 用法・用量

本剤による治療は、抗癌医薬品の使用経験がある医師の観察下で開始すること。

用量

用量は 100 mg 硬カプセル 3 個の 1 日 1 回投与であり、これは総 1 日量 300 mg に相当する。

患者に対して、毎日ほぼ同時刻に服用するように指導する。就寝時の投与は、悪心の管理に有効な方法と考えられる。

病勢進行まで投与を継続することが推奨される。

投薬欠落
患者が投与を行わなかった場合、規定されている時刻に次回の投与を行う。

副作用の場合の用量調節
副作用を管理する際の推奨を表1に示す。通常、最初に投与を中断し（ただし、連続28日以内）、患者が副作用から回復できるようにする。その後、同じ用量で投与を再開する。副作用が再発した場合には、用量を減量することが推奨される。投与中断が28日間を超えても副作用が持続する場合には、本剤の投与を中止することが推奨される。投与中断及び用量減量の方法によっても副作用を管理できない場合には、本剤の投与を中止することが推奨される。

用量減量は副作用に応じて行うことができる。推奨される最初の用量減量は、硬カプセル1日3個（300 mg）から硬カプセル1日2個（200 mg）への減量である。さらに用量を減量する必要がある場合、2回目の用量減量として、硬カプセル1日2個（200 mg）から硬カプセル1日1個（100 mg）への減量を行うことができる。

副作用を管理する際に推奨される用量変更を表1及び2に示す。

表1：非血液学的副作用が発現した場合の用量変更	
治療と関連するCTCAE*グレード3以上の非血液学的副作用で、予防可能と認められない場合又は治療にもかかわらず副作用が持続する場合	初回の発現： • 本剤の投与を最長28日間又は副作用の回復まで中断する。 • 減量した用量（200 mg/日）で本剤の投与を再開する。
	2回目の発現： • 本剤の投与を最長28日間又は副作用の回復まで中断する。 • 減量した用量（100 mg/日）で本剤の投与を再開する。
治療と関連するCTCAEグレード3以上の副作用で、本剤100 mg/日投与中に28日超持続する場合	本剤の投与を中止する。

* CTCAE=有害事象共通用語規準

表2：血液学的副作用が発現した場合の用量変更	
本剤投与中、特に治療初期において血液学的副作用が認められている。したがって、投与開始後1ヵ月間は全血球数（CBC）を週1回モニタリングし、必要に応じて用量を変更することが推奨される。1ヵ月を経過した後は、CBCを月1回モニタリングし、同モニタリング期間後は定期的にモニタリングすることが推奨される（4.4項を参照）。個々の臨床検査値によっては、2ヵ月目において週1回のモニタリングが必要なことがある。	
輸血又は造血成長因子によるサポートが必要とされる血液学的副作用	• 患者の血小板数が10,000/μL以下の場合、血小板輸血を検討する。抗凝固又は抗血小板医薬品の併用投与など、その他の出血のリスク因子が存在する場合、これらの物質の投与中断及び／又はより濃厚な血小板による輸血を検討する。 • 減量した用量で本剤の投与を再開する。
血小板数100,000/μL未満	初回の発現： • 本剤の投与を最長28日間中断し、血小板数が100,000/μL以上に回復するまで血球数を週1回モニタリングする。 • 臨床評価に基づき、同じ用量又は減量した用量で本剤の投与を再開する。 • 血小板数が75,000/μL未満の場合には、常に減量した用量で再開する。

表 2：血液学的副作用が発現した場合の用量変更	
	2 回目の発現： • 本剤の投与を最長 28 日間中断し、血小板数が 100,000/μL 以上に回復するまで血球数を週 1 回モニタリングする。 • 減量した用量で本剤の投与を再開する。 • 28 日間の投与中断期間内に血小板数が許容可能な水準まで回復しない場合、又は患者がすでに 100 mg QD まで用量を減量している場合には、本剤の投与を中止する。
好中球数 1,000/μL 未満又はヘモグロビン値 8 g/dL 未満	• 本剤の投与を最長 28 日間中断し、好中球数が 1,500/μL 以上又はヘモグロビン値が 9 g/dL 以上に回復するまで血球数を週 1 回モニタリングする。 • 減量した用量で本剤の投与を再開する。 • 28 日間の投与中断期間内に好中球数及び／又はヘモグロビン値が許容可能な水準まで回復しない場合、又は患者がすでに 100 mg QD まで用量を減量している場合には、本剤の投与を中止する。
骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）の確定診断	• 本剤の投与を永続的に中止する。

低体重の患者
NOVA 試験において、患者の約 25%の体重が 58 kg 未満、患者の約 25 %の体重が 77 kg 超であった。グレード 3 又は 4 の副作用の発現率は、低体重患者（78%）のほうが高体重患者（53%）よりも高かった。Cycle 3 を過ぎても用量 300 mg を継続していたのは、低体重患者の 13%に過ぎなかった。体重 58 kg 未満の患者の場合、開始用量を 200 mg とすることを検討してもよい。

高齢者
高齢患者（65 歳以上）に対する用量調節は不要である。75 歳以上の患者に関する臨床データは限られている。

腎機能障害
軽度から中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害及び血液透析を受ける末期腎疾患の患者に関するデータはいずれも存在しない。よって、このような患者に対しては慎重に使用すること（5.2 項を参照）。

肝機能障害
軽度から中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者に関するデータは存在しない。よって、このような患者に対しては慎重に使用すること（5.2 項を参照）。

ECOG パフォーマンスステータスが 2～4 の患者
ECOG パフォーマンスステータスが 2～4 の患者に関する臨床データは得られていない。

小児集団
現時点までに、18 歳未満の小児及び青少年におけるニラパリブの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

経口投与。カプセルは水とともに丸ごと服用する。カプセルをかんだり、つぶしたりしないこと。

本剤は空腹時でも服用可能である。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は本剤の添加物のいずれかに過敏症を有する患者（6.1 項を参照）。

授乳中の患者（4.6 項を参照）。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

血液学的副作用

NOVA 試験において、本剤投与に適格と認められた患者のベースライン時の血液学的パラメータは以下のとおりであった：治療開始前の好中球絶対数（ANC）1,500/μL 以上、血小板数 100,000/μL 以上及びヘモグロビン値 9 g/dL 以上。本剤を投与した患者において、血液学的副作用（血小板減少症、貧血、好中球減少症）が報告されている。NOVA 試験によると、患者 367 例中 48 例（13%）で血小板減少症を併発した出血が発現した。血小板減少症を併発した出血イベントは、1 件を除きすべて重症度がグレード 1 又は 2 であった。除外された 1 件では、重篤な有害事象である汎血球減少症を併発したグレード 3 の点状出血及び血腫が認められた。ベースライン時の血小板数が 180×10^9/L 未満の患者では血小板減少症の発現頻度がより高かった。ベースライン時の血小板数が低値（180×10^9/L 未満）で、本剤を投与した患者における血小板減少症の発現率は、全グレードが約 76%、グレード 3/4 が 45%であった。汎血球減少症は、ニラパリブを投与した患者の 1%未満で認められている。汎血球減少症を含め、患者に持続的な重度の血液学的毒性が発現し、投与中断後 28 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止する。

投与中の血液学的パラメータの臨床的に重要な変化をモニタリングするため、全血球数の検査を本剤の投与開始後 1 ヵ月間は週 1 回、その後 10 ヵ月間の投与中は月 1 回、さらにその後の期間は定期的に実施することが推奨される（4.2 項を参照）。

患者に持続的な重度の血液学的毒性が発現し、投与中断後 28 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止する。

血小板減少症のリスクがあるため、抗凝固薬及び血小板数を減少させることが判明している医薬品を使用する場合には注意を払うこと（4.8 項を参照）。

骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

現在までに、本剤又はプラセボを投与した少数の患者において、致死的転帰に至った症例を含め、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）が報告されている。ピボタル第 3 相国際共同試験（ENGOT-OV16）によると、ニラパリブ投与群における MDS/AML の発現率（1.4%）はプラセボ群（1.1%）と同程度であった。臨床試験全体では、本剤を投与した患者 751 例中 7 例（0.9%）で MDS/AML が報告されている。

MDS/AML 発現前の患者に対する本剤投与期間はさまざまであり、範囲は 1 ヵ月～2 年超であった。症例は、続発性の癌治療関連 MDS/AML の典型例であった。全患者が白金製剤を含む化学療法レジメンの投与を複数受けており、また、多くがその他の DNA 傷害剤の投与及び放射線療法も受けていた。一部の患者は骨髄異形成の既往を有していた。

本剤投与中にMDS及び／又はAMLが確認された場合には、投与を中止し、患者を適切に治療する。

高血圧（高血圧クリーゼを含む）

本剤投与に伴い、高血圧クリーゼを含む高血圧が報告されている。高血圧をすでに有する場合、本剤の投与開始前に十分にコントロールすることが必要である。本剤投与中においては、血圧のモニタリングを投与開始後2カ月間は週1回以上、以降投与開始後1年間は月1回、その後は定期的に実施する。該当する患者に対して、血圧上昇の場合は医療従事者に連絡を取るよう指示を行ったうえで、家庭での血圧モニタリングを検討してもよい。
高血圧は、高血圧治療薬のほか、必要に応じて本剤の用量調節によって医学的に管理する（4.2項を参照）。臨床プログラムでは、患者に本剤を投与している間、各28日サイクルのDay 1に血圧を測定した。大部分の症例において、本剤の用量調節の有無を問わず、高血圧は標準的な降圧療法によって十分にコントロールされた（4.2項を参照）。高血圧クリーゼの場合、及び降圧療法によって十分にコントロールできない医学的に重大な高血圧の場合には、本剤の投与を中止する。

可逆性後白質脳症症候群（PRES）

本剤投与中の患者において、可逆性後白質脳症症候群（PRES）の報告がある（4.8項参照）。PRESは、まれに発現する可逆性神経障害であり、高血圧の有無を問わず、痙攣発作、頭痛、精神状態の変化、視覚障害、又は皮質盲などの、急速に発現する症状を示す可能性がある。PRESの診断には、望ましくは磁気共鳴画像法による脳の画像検査による確認が必要である。

PRESが認められた場合は、本剤を中止し、高血圧を含む特定の症状に対する治療を行う。PRESの発現歴を有する患者に対する本剤の投与再開の安全性は不明である。

妊娠／避妊

妊娠中の女性、並びに本剤投与中及び本剤の最終投与後1ヵ月間において信頼性の高い避妊法を使用する意思がない妊娠可能な女性に対して、本剤を使用してはならない（4.6項を参照）。妊娠可能なすべての女性患者を対象として、投与前に妊娠検査を実施すること。

ラクトース

本剤硬カプセルはラクトース一水和物を含有する。希少遺伝性障害であるガラクトース不耐症、Lappラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者に対して、本剤を投与してはならない。

タートラジン（E 102）

本剤はタートラジン（E 102）を含有するため、アレルギー反応を生じることがある。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

薬力学的相互作用

現在までに、ニラパリブとワクチン又は免疫抑制剤との併用は評価されていない。

ニラパリブと細胞傷害性医薬品との併用に関するデータは限られている。よって、ニラパリブとワクチン、免疫抑制剤、又はその他の細胞傷害性医薬品とを併用する場合には、注意を払うこと。

薬物動態的相互作用

他の医薬品がニラパリブに対して及ぼす作用

CYP（CYP1A2 及びCYP3A4）の基質としてのニラパリブ
ニラパリブは、*in vivo* においてカルボキシルエステラーゼ（CEs）及びUDP グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGTs）の基質である。*In vivo* におけるニラパリブの酸化的代謝はごくわずかである。CYP 酵素を阻害することが知られている医薬品（イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシンなど）又はCYP 酵素を誘導することが知られている医薬品（リファンピン、カルバマゼピン、フェニトインなど）と併用投与する場合、本剤の用量調節は不要である。

排出トランスポーター（P-gp、BCRP 及びMATE1/2）の基質としてのニラパリブ
ニラパリブはP 糖蛋白（P-gp）及びBreast cancer resistance protein（BCRP）の基質である。しかし、透過性及びバイオアベイラビリティが高いことから、これらのトランスポーターを阻害する医薬品との間において臨床的に重要な相互作用が生じるリスクは低い。よって、P-gp を阻害することが知られている医薬品（アミオダロン、ベラパミルなど）又はBCRP を阻害することが知られている医薬品（オシメルチニブ、ベルパタスビル、エルトロンボパグなど）と併用投与する場合、本剤の用量調節は不要である。

ニラパリブは Bile salt export pump（BSEP）の基質ではない。主要な一次代謝物 M1 は P-gp、BCRP 及びBSEP の基質ではない。ニラパリブはMATE1 及び2 の基質ではないが、M1 は両トランスポーターの基質である。

肝取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 及びOCT1）の基質としてのニラパリブ
ニラパリブ及びM1 はいずれも、Organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）、1B3（OATP1B3）及びOrganic cation transporter 1（OCT1）の基質ではない。取込みトランスポーターのOATP1B1 若しくは1B3 を阻害することが知られている医薬品（ゲムフィブロジル、リトナビルなど）又はOCT1 を阻害することが知られている医薬品（ドルテグラビルなど）と併用投与する場合、本剤の用量調節は不要である。

腎取込みトランスポーター（OAT1、OAT3 及びOCT2）の基質としてのニラパリブ
ニラパリブ及びM1 はいずれも、Organic anion transporter1（OAT1）、3（OAT3）及びOrganic cation transporter 2（OCT2）の基質ではない。取込みトランスポーターのOAT1 を阻害することが知られている医薬品（プロベネシドなど）、OAT3 を阻害することが知られている医薬品（プロベネシド、ジクロフェナクなど）又はOCT2 を阻害することが知られている医薬品（シメチジン、キニジンなど）と併用投与する場合、本剤の用量調節は不要である。

ニラパリブが他の医薬品に対して及ぼす作用

CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及びCYP3A4）の阻害
ニラパリブ及びM1 はいずれも、活性物質を代謝するCYP 酵素、すなわちCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及びCYP3A4/5 の阻害剤ではない。

肝臓でのCYP3A4 阻害は予測されないが、関連するニラパリブ濃度における腸管レベルでのCYP3A4 阻害の可能性は依然として不明である。よって、ニラパリブと、代謝がCYP3A4 に依存する活性物質、特に治療域が狭い活性物質（シクロスポリン、タクロリムス、アルフェンタニル、エルゴタミン、ピモジド、クエチアピン及びハロファントリンなど）とを併用する場合には注意を払うことが推奨される。

CYP（CYP1A2 及びCYP3A4）の誘導
ニラパリブ及びM1 はいずれも、*in vitro* においてCYP3A4 の誘導剤ではない。*In vitro* にお

いて、高濃度のニラパリブはCYP1A2の弱い誘導剤であることから、この作用の臨床的な重要性を完全に排除できないと考えられる。M1はCYP1A2の誘導剤ではない。よって、ニラパリブと、代謝がCYP1A2に依存する活性物質、特に治療域が狭い活性物質（クロザピン、テオフィリン及びロピニロールなど）とを併用する場合には注意を払うことが推奨される。

排出トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP及びMATE1/2）の阻害
ニラパリブはBSEPの阻害剤ではない。*In vitro*において、ニラパリブはP-gpの非常に弱い阻害剤及びBCRPの阻害剤であり、IC_{50}はそれぞれ161 μM及び5.8 μMである。よって、これらの排出トランスポーターの阻害と関連する臨床的に意義のある相互作用は、可能性が低いとはいえ排除できない。したがって、ニラパリブとBCRPの基質（イリノテカン、ロスバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン及びメトトレキサート）とを併用する場合には注意を払うことが推奨される。

ニラパリブはMATE1及び2の阻害剤であり、IC_{50}はそれぞれ0.18 μM及び0.14 μM以下である。これらのトランスポーターの基質である医薬品（メトホルミンなど）を併用投与した場合、当該医薬品の血漿中濃度が増加する可能性は排除できない。

主要な一次代謝物M1はP-gp、BCRP、BSEP及びMATE1/2の阻害剤ではない。

肝取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3及びOCT1）の阻害
ニラパリブ及びM1はいずれも、Organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）及び1B3（OATP1B3）の阻害剤ではない。

*In vitro*において、ニラパリブはOrganic cation transporter 1（OCT1）の弱い阻害剤であり、IC_{50}は34.4 μMである。ニラパリブと、OCT1による取込み輸送を受ける活性物質（メトホルミンなど）とを併用する場合には注意を払うことが推奨される。

腎取込みトランスポーター（OAT1、OAT3及びOCT2）の阻害
ニラパリブ及びM1はいずれも、Organic anion transporter 1（OAT1）、3（OAT3）及び有機カチオントランスポーター2（OCT2）の阻害剤ではない。

すべての臨床試験は成人のみを対象に実施されている。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／女性の避妊

妊娠可能な女性は本剤投与中に妊娠してはならない。また、投与開始時に妊娠していてはならない。妊娠可能なすべての女性患者を対象として、投与前に妊娠検査を実施すること。妊娠可能な女性は、本剤投与中及び本剤の最終投与後1ヵ月間において効果的な避妊法を使用しなければならない。

妊婦

妊婦に対してニラパリブを投与した場合のデータは存在しないか、又は限られている。現在までに、動物を用いた生殖・発生毒性試験は実施されていない。ただし、作用機序を踏まえると、ニラパリブを妊婦に投与した場合、胚への致死及び催奇形性作用を含め、胚又は胎児に有害な可能性がある。よって、妊娠中には本剤を使用しないこと。

授乳婦

ニラパリブ又はその代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。本剤投与中

及び本剤の最終投与後 1 ヵ月間において授乳は禁忌である（4.3 項を参照）。

妊孕性

受胎能に関する臨床データは得られていない。ラット及びイヌにおいて可逆的な精子形成の減少が認められた（5.3 項を参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤は自動車運転や機械操作に対して中等度の影響を及ぼす。本剤を服用する患者では無力症、疲労及び浮動性めまいが発現する可能性がある。これらの症状が発現する患者は、自動車運転時又は機械操作時に注意を払う必要がある。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

ピボタル ENGOT-OV16 試験によると、本剤を単剤投与した患者の 10%以上で発現した副作用は、悪心、血小板減少症、疲労／無力症、貧血、便秘、嘔吐、腹痛、好中球減少症、不眠症、頭痛、食欲減退、上咽頭炎、下痢、呼吸困難、高血圧、消化不良、背部痛、浮動性めまい、咳嗽、尿路感染、関節痛、動悸及び味覚異常であった。

本剤投与中において最も頻度の高い重篤な副作用（発現率 1%超）は、血小板減少症及び貧血であった。

副作用一覧表

ENGOT-OV16 試験で単剤療法として本剤を投与した患者において以下の副作用が認められている（表 3 を参照）。

副作用の発現頻度は以下のように定義する：very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、及び very rare（1/10,000 未満）。発現頻度別の分類の欄に、副作用を重篤度の高い順に示す。

表 3：副作用：全因果関係の有害事象の発現頻度*

器官別大分類	CTCAE 全グレードの発現頻度	CTCAE グレード 3 又は 4 の発現頻度
感染症及び寄生虫症	**Very common** 尿路感染 **Common** 気管支炎、結膜炎	**Uncommon** 尿路感染、気管支炎
血液及びリンパ系障害	**Very common** 血小板減少症、貧血、 好中球減少症 **Common** 白血球減少症 **Uncommon** 汎血球減少症、発熱性好中球減少症	**Very common** 血小板減少症、貧血、 好中球減少症 **Common** 白血球減少症 **Uncommon** 汎血球減少症、発熱性好中球減少症
代謝及び栄養障害	**Very common** 食欲減退 **Common** 低カリウム血症	**Common** 低カリウム血症 **Uncommon** 食欲減退

器官別大分類	CTCAE 全グレードの発現頻度	CTCAE グレード 3 又は 4 の発現頻度
精神障害	**Very common** 不眠症 **Common** 不安、うつ病	**Uncommon** 不眠症、不安、うつ病
神経系障害	**Very common** 頭痛、浮動性めまい、味覚異常 **Rare** 可逆性後白質脳症症候群（PRES）**	**Uncommon** 頭痛
心臓障害	**Very common** 動悸 **Common** 頻脈	
血管障害	**Very common** 高血圧 **Rare** 高血圧クリーゼ	**Common** 高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**Very common** 呼吸困難、咳嗽、上咽頭炎 **Common** 鼻出血	**Common** 呼吸困難
胃腸障害	**Very common** 悪心、便秘、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良 **Common** 口内乾燥、腹部膨満、粘膜の炎症（粘膜炎を含む）、口内炎	**Common** 悪心、嘔吐、腹痛 **Uncommon** 下痢、便秘、粘膜の炎症（粘膜炎を含む）、口内炎、口内乾燥
皮膚及び皮下組織障害	**Common** 光線過敏症、発疹	**Uncommon** 光線過敏症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	**Very common** 背部痛、関節痛 **Common** 筋肉痛	**Uncommon** 背部痛、関節痛、筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	**Very common** 疲労、無力症 **Common** 末梢性浮腫	**Common** 疲労、無力症
臨床検査	**Common** γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、ALT 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	**Uncommon** AST 増加、ALT 増加、血中アルカリホスファターゼ増加 **Common** γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

* 発現頻度は、因果関係を問わず、有害事象が発現した患者の割合に基づいている。
** ニラパリブ臨床試験データに基づく。これは評価資料であった ENGOT-OV16 単剤療法試験に限定されない。

特定の副作用の説明

多くの場合、ニラパリブ投与の初期に臨床診断及び／又は臨床検査所見を含む血液学的副作用（血小板減少症、貧血、好中球減少症）が発現しており、発現率は経時的に減少している。

血小板減少症
本剤を投与した患者における血小板減少症の発現率は、全グレードが約 60%、グレード 3/4 が 34%であった。ベースライン時の血小板数が 180×10^9/L 未満の患者における血小板減少症の発現率は、全グレードが 76%、グレード 3/4 が 45%であった。血小板減少症発現までの期間の中央値は、全グレードが 22 日、グレード 3/4 が 23 日であった。Cycle 4 からの 2 ヵ月間の投与中において集中的な用量変更を実施した後では、血小板減少症の新規発現率は 1.2%であった。血小板減少症イベントの持続期間の中央値は、全グレードが 23 日、グレード 3/4 が 10 日であった。本剤を投与した患者において血小板減少症が発現した場合、出血のリスクが上昇する可能性がある。臨床プログラムでは、血小板減少症は臨床検査によるモニタリング、用量変更、及び必要性に応じた血小板輸血によって管理された（4.2 項を参照）。血小板減少症イベント（血小板減少症及び血小板数減少）による中止率は、患者の約 3%であった。

貧血
患者における貧血の発現率は、全グレードが約 50%、グレード 3/4 が 25%であった。貧血発現までの期間の中央値は、全グレードが 42 日、グレード 3/4 が 85 日であった。貧血の持続期間の中央値は、全グレードが 63 日、グレード 3/4 が 8 日であった。本剤投与中には、グレードを問わず、貧血が持続する可能性がある。臨床プログラムでは、貧血は臨床検査によるモニタリング、用量変更（4.2 項を参照）、及び必要性に応じた赤血球輸血によって管理された。貧血による中止率は患者の 1%であった。

好中球減少症
本剤を投与した患者における好中球減少症の発現率は、全グレードが約 30%、グレード 3/4 が 20%であった。好中球減少症発現までの期間の中央値は、全グレードが 27 日、グレード 3/4 が 29 日であった。好中球減少症の持続期間の中央値は、全グレードが 26 日、グレード 3/4 が 13 日であった。臨床プログラムでは、好中球減少症は臨床検査によるモニタリング及び用量変更によって管理された（4.2 項を参照）。さらに、好中球減少症に対する併用療法として、ニラパリブ投与患者の約 6%に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が投与された。好中球減少症イベントによる中止率は患者の 2%であった。

高血圧
本剤投与に伴い、高血圧クリーゼを含む高血圧が報告されている。本剤投与患者における全グレードの高血圧の発現率は 19.3%であった。グレード 3/4 の高血圧の発現率は患者の 8.2%であった。臨床プログラムでは、高血圧は高血圧治療薬によって直ちに管理された。高血圧による中止率は患者の 1%未満であった。

小児集団
現在までに、小児患者を対象とした試験は実施されていない。

副作用が疑われる事象の報告
本剤の販売承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により、本剤のリスク・ベネフィットバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療専門家には、付録 V に記載された国内報告制度に従って副作用が疑われるいかなる事象も報告することが求められる。

4.9　過量投与

本剤の過量投与が発現した場合に特異的な治療は存在しない。また、過量投与の症状は明らかになっていない。過量投与が発現した場合、医師は一般的な支持的手段に従って対症療法を実施すること。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

本剤が属する薬物治療薬群：その他の抗悪性腫瘍用剤、ATC コード：L01XX54。

作用機序及び薬力学的作用

ニラパリブは、DNA 修復に関与するポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）酵素である PARP-1 及び PARP-2 の阻害剤である。*In vitro* 試験によると、ニラパリブ誘導性の細胞毒性には PARP 酵素活性の阻害及び PARP-DNA 複合体形成の亢進が含まれると考えられ、その結果として DNA 損傷、アポトーシス及び細胞死に至る可能性が示されている。ニラパリブ誘導性の細胞毒性の亢進は、乳癌（*BRCA*）1 及び 2 腫瘍抑制遺伝子の欠損の有無を問わず、腫瘍細胞株で認められた。高悪性度漿液性卵巣癌患者由来の同所異種移植腫瘍（PDX）をマウス内で増殖させた場合、ニラパリブは、相同組換え修復（HR）不全を伴う *BRCA* 1 及び 2 変異体、*BRCA* 野生型の腫瘍、並びに HR 不全が認められない *BRCA* 野生型の腫瘍の増殖を抑制することが認められている。

臨床的有効性及び安全性

維持療法としてのニラパリブの安全性及び有効性は、白金製剤感受性の主として高悪性度の再発漿液性上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者を対象とした第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験（ENGOT-OV16 / NOVA）において評価された。白金製剤感受性は、最後から 2 番目の白金製剤を含む治療に対して 6 ヵ月超にわたり完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた場合と定義した。ニラパリブ投与に適格とするためには、最後の白金製剤を含む化学療法の完了後において患者が奏効（CR 又は PR）を示している必要があった。CA-125 値は、最後の白金製剤を含む治療後において正常（又は CA-125 がベースラインから 90%超減少）であり、7 日間以上にわたり安定していることを条件とした。本剤を含め、PARP 阻害剤による治療歴を有する患者を除外した。生殖細胞系列 *BRCA* 変異検査の結果に基づき、適格な患者を 2 つのコホートのうち 1 つに割り付けた。各コホート内において患者を無作為化し、2:1 の比率でニラパリブ又はプラセボに割り付けた。患者は、無作為割付け前に採取した g*BRCA* 解析用の血液検体に基づき、g*BRCA*mut コホートに割り付けられた。初回診断時又は再発に採取した腫瘍細胞を用いて tBRCA 変異及び相同組換え修復不全（HRD）の検査を実施した。
各コホート内の無作為化は、治験組入れ前の最後から 2 番目の白金製剤を含む治療後における進行までの期間（6～12 ヵ月未満及び 12 ヵ月以上）、最後から 2 番目又は最後の白金製剤を含むレジメンにおけるベバシズマブ併用の有無、及び直近の白金製剤を含むレジメン施行中の最良総合効果（完全奏効及び部分奏効）によって層別化した。

患者は、Cycle 1/Day 1（C1/D1）に、連続的な 28 日サイクルによるニラパリブ 300 mg 又は対応するプラセボの QD 投与を開始した。各サイクル（4 週間±3 日毎）に実施医療機関への来院を実施した。

NOVA 試験では、患者の 48%が Cycle 1 で投与を中断した。患者の約 47%が Cycle 2 において減量した用量で投与を再開した。

NOVA試験のニラパリブ投与群において最も多く使用された用量は200 mgであった。

無増悪生存期間（PFS）は、RECISTガイドライン（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.1）又は臨床徴候及び症状並びにCA-125増加に基づき判断した。PFSは、無作為割付け時点（化学療法レジメンの完了8週後までに実施）から病勢進行又は死亡までの期間と定義して測定した。

PFSの主要有効性解析は、盲検化した中央独立評価によって行い、g*BRCA*mutコホート及び非g*BRCA*mutコホートに関してそれぞれ別に前向きに定義し、評価した。

副次的有効性評価項目には、化学療法完全休薬期間（CFI）、最初の後治療までの期間（TFST）、最初の後治療後のPFS（PFS2）、2回目の後治療までの期間（TSST）及び全生存期間（OS）が含まれた。

患者特性、ベースラインの疾患特性及び前治療歴は、g*BRCA*mutコホート（n＝203）及び非g*BRCA*mutコホート（n＝350）のニラパリブ群とプラセボ群との間で総じて均衡していた。年齢中央値は、治療及びコホートを通じて57～63歳の範囲であった。各コホート内の大部分の患者（80%超）において原発腫瘍部位が卵巣であった。また、大部分の患者（84%超）で漿液性組織型が認められた。g*BRCA*mutコホート及び非g*BRCA*mutコホートのニラパリブ群でそれぞれ49%及び34%を占めたのをはじめ、両コホートの両治療群の患者では3ライン以上の化学療法歴が高い割合を占めた。患者集団では、18～64歳（78%）、白人（86%）及びECOGパフォーマンスステータス0（68%）が多数を占めた。

g*BRCA*mutコホートにおいて、治療サイクル数の中央値はニラパリブ群のほうがプラセボ群よりも多かった（それぞれ14及び7サイクル）。12ヵ月超にわたり治療を継続した患者は、ニラパリブ群のほうがプラセボ群よりも多かった（それぞれ54.4%及び16.9%）。

非g*BRCA*mutコホート全体において、治療サイクル数の中央値はニラパリブ群のほうがプラセボ群よりも多かった（それぞれ8及び5サイクル）。12ヵ月超にわたり治療を継続した患者は、ニラパリブ群のほうがプラセボ群よりも多かった（それぞれ34.2%及び21.1%）。

本試験は、プラセボと比較した場合のニラパリブ単剤維持療法によるPFSの統計学的に有意な改善という主要目的を、g*BRCA*mutコホート（HR：0.27；95% CI*：0.173, 0.410；p＜0.0001）だけでなく、非g*BRCA*mutコホート全体（HR：0.45；95% CI*：0.338, 0.607；p＜0.0001）においても達成した。表4に、主要有効性解析対象集団（g*BRCA*mutコホート及び非g*BRCA*mutコホート全体）における主要評価項目PFSの結果を示す。治験責任医師の評価に基づくPFSの感度解析によると、g*BRCA*mutコホートにおいて以下の結果が示された：HR：0.27（95% CI*：0.182, 0.401；p＜0.0001）；ニラパリブ群のPFS中央値14.8ヵ月（95% CI*：12.0, 16.6）及びプラセボ群のPFS中央値5.5ヵ月（95% CI*：4.9, 7.2）。また、非g*BRCA*mutコホートにおいて以下の結果が示された：HR：0.53（95% CI*：0.405, 0.683；p＜0.0001）；ニラパリブ群のPFS中央値8.7ヵ月（95% CI*：7.3, 10.0）及びプラセボ群のPFS中央値4.3ヵ月（95% CI*：3.7, 5.5）。

表 4：ENGOT-OV16 試験における主要評価項目の要約

	g*BRCA*mut コホート		非 g*BRCA*mut コホート	
	ニラパリブ (N = 138)	プラセボ (N = 65)	ニラパリブ (N = 234)	プラセボ (N = 116)
PFS 中央値（95% CI*）	**21.0** (12.9, NR)	**5.5** (3.8, 7.2)	**9.3** (7.2, 11.2)	**3.9** (3.7, 5.5)
p 値	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
ハザード比（**HR**）（ニラパリブ：プラセボ）（95% CI*）	**0.27** (0.173, 0.410)		**0.45** (0.338, 0.607)	

* CI: 信頼区間

本試験の盲検解除前に実験的な HRD 検査を使用し、患者の腫瘍における HRD の有無を検討した。同検査では、腫瘍遺伝子の不安定性に関する 3 つの間接的な指標［ヘテロ接合性の消失、テロメアアレルの不均衡（TAI）及び大規模な状態遷移］を評価する。HRD 陽性群のハザード比は 0.38（95% CI：0.243, 0.586；p < 0.0001）であった。HRD 陰性群のハザード比は 0.58（95 % CI：0.361, 0.922；p = 0.0226）であった。この実験的な検査では、どの患者がニラパリブ維持療法からベネフィットを得られるか否かを判別できなかった。

図 1：　IRC 評価に基づく g*BRCA*mut コホートにおける無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団、N = 203）

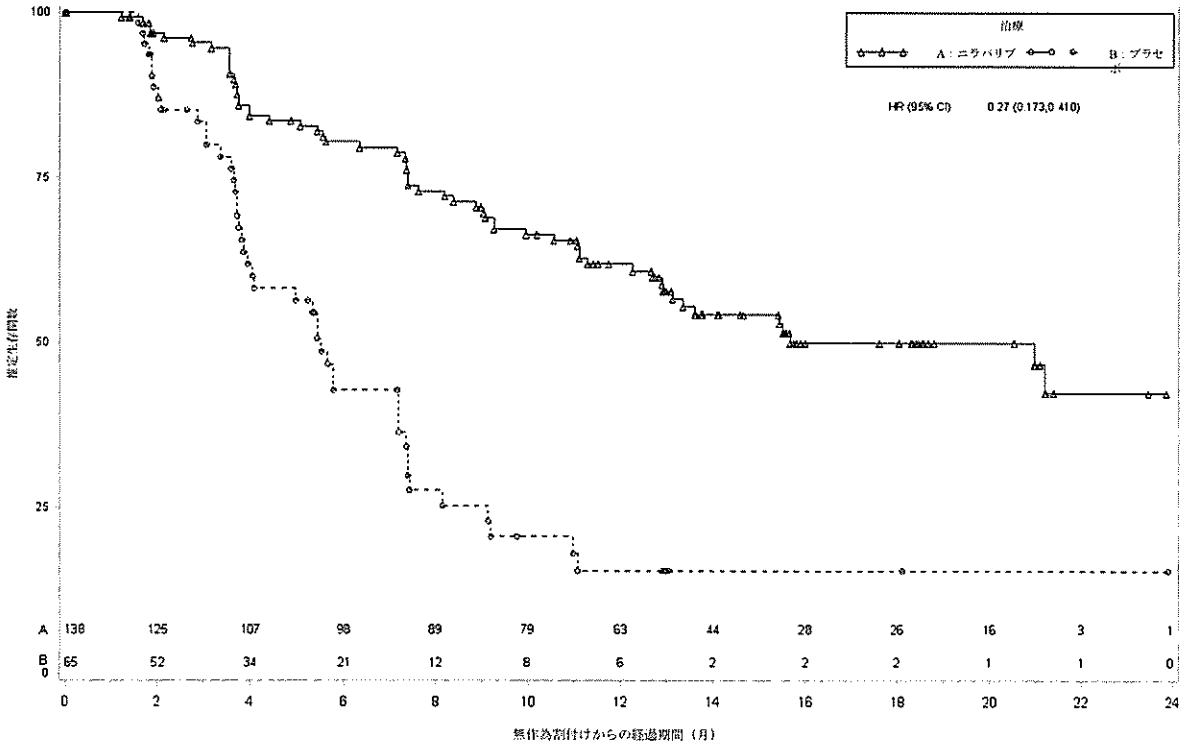
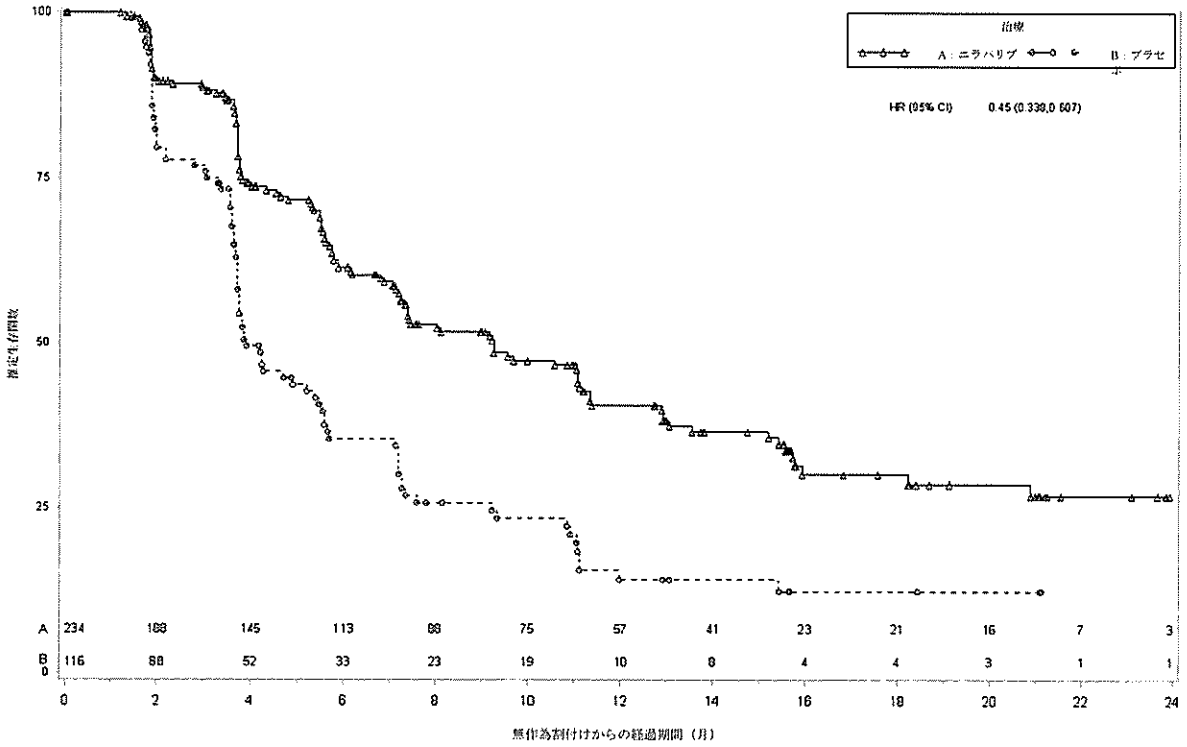


図 2：　IRC 評価に基づく非 g*BRCA*mut コホート全体における無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団、N = 350）



副次的評価項目の CFI、TFST 及び PFS2 については、g*BRCA*mut コホート及び非 g*BRCA*mut コホート全体においてニラパリブ群を優位とする統計学的に有意かつ持続的な治療効果が認められた（表 5）。

表 5：副次的評価項目*

	g*BRCA* 変異陽性		**g*BRCA* 変異陰性**	
評価項目	**Zejula N = 138**	**プラセボ N = 65**	**Zejula N = 234**	**プラセボ N = 116**
化学療法完全休薬期間				
中央値（95% CI）（月）	22.8 (17.9-NR)	9.4 (7.9-10.6)	12.7 (11.0-14.7)	8.6 (6.9-10.0)
P 値	< 0.001		< 0.001	
ハザード比（95% CI）	0.26 (0.17-0.41)		0.50 (0.37-0.67)	
最初の後治療までの期間				
中央値（95% CI）（月）	21.0 (17.5-NR)	8.4 (6.6-10.6)	11.8 (9.7-13.1)	7.2 (5.7-8.5)
P 値	< 0.001		< 0.001	
ハザード比（95% CI）	0.31 (0.21-0.48)		0.55 (0.41-0.72)	
最初の後治療後の無増悪生存期間				
中央値（95% CI）（月）	25.8 (20.3-NR)	19.5 (13.3-NR)	18.6 (16.2-21.7)	15.6 (13.2-20.9)
P 値	0.006		0.03	
ハザード比（95% CI）	0.48 (0.28-0.82)		0.69 (0.49-0.96)	

* CI：信頼区間、g*BRCA*mut：生殖細胞系列 *BRCA* 変異、NR：未到達。

有効な調査ツール（FOSI 及び EQ-5D）によって得られた患者報告アウトカム（PRO）データによると、生活の質（QoL）関連の指標に関して、ニラパリブ群とプラセボ群との間に差はなかったと報告されたことを示している。

小児集団

欧州医薬品庁は、卵巣癌の小児集団の全サブセット（横紋筋肉腫及び胚細胞腫瘍を除く）を対象とした Zejula 試験結果の提出義務を免除している。

5.2 薬物動態特性

吸収

絶食下でニラパリブ 300 mg を単回投与した後において、ニラパリブは 30 分以内に血漿中で測定可能となり、約 3 時間以内でニラパリブの平均最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した［804 ng/mL（%CV：50.2%）］。ニラパリブ 30 mg～400 mg を 1 日 1 回、反復経口投与した後では、ニラパリブの蓄積は約 2～3 倍であった。

ニラパリブの用量を 30 mg から 400 mg まで増量した場合、ニラパリブの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量比例的に増加した。ニラパリブの絶対バイオアベイラビリティは約 73%であり、初回通過効果がわずかであることを示している。

高脂肪食を同時に摂取した場合、ニラパリブ 300 mg 投与後のニラパリブの薬物動態に有意な影響はみられなかった。

分布

ニラパリブはヒト血漿中における蛋白結合率は中程度であり（83.0%）、主として血清アルブミンと結合する。ニラパリブの母集団薬物動態解析によると、癌患者における V_d/F は 1,074 L であり、ニラパリブの広範な組織分布を示している。

生体内変換

ニラパリブは主としてカルボキシルエステラーゼ（CEs）によって代謝され、主要な不活性代謝物 M1 を生成する。マスバランス試験によると、M1 及び M10（その後生成される M1 グルクロニド）が主要な血中代謝物であった。

消失

ニラパリブ 300 mg の単回経口投与後において、ニラパリブの終末相の半減期（$t_{½}$）は 48～51 時間（約 2 日）の範囲であった。母集団薬物動態解析によると、癌患者におけるニラパリブの見かけの全身クリアランス（CL/F）は 16.2 L/h であった。

ニラパリブは主として肝胆道及び腎経路を通じて排泄される。[^{14}C]-ニラパリブ 300 mg の単回経口投与後において、投与量の平均 86.2%（範囲：71%～91%）が 21 日間で尿中及び糞便中を通じて回収された。放射能回収率は、尿中が投与量の 47.5%（範囲：33.4%～60.2%）、糞便中が 38.8%（範囲：28.3%～47.0%）であった。6 日間で採取したプール検体によると、投与量の 40.0%は尿中で主として代謝物として回収され、投与量の 31.6%は主としてニラパリブ未変化体として糞便中で回収された。

特別な患者群

腎機能障害
患者を対象とした臨床試験データの母集団薬物動態解析によると、既存の軽度（CLCr 60 mL/分以上、90 mL/分未満）及び中等度（CLCr 30 mL/分以上、60 mL/分未満）の腎機能障害はニラパリブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。既存の重度の腎機能障害及び血液透析を受ける末期腎疾患を有する患者はいずれも、臨床試験では認められなかった（4.2 項を参照）。

肝機能障害
患者を対象とした臨床試験データの母集団薬物動態解析によると、既存の軽度及び中等度の肝機能障害はニラパリブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。現在までに、重度の肝機能障害患者におけるニラパリブの薬物動態は評価されていない（4.2 項を参照）。

年齢、体重及び人種
母集団薬物動態解析によると、年齢、体重及び人種はニラパリブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

小児集団
現在までに、小児患者を対象にニラパリブの薬物動態を評価した試験は実施されていない。

5.3　非臨床安全性データ

副次的薬理

In vitro において、ニラパリブはヒト曝露量を下回る濃度でドパミントランスポーターDATを阻害した。マウスに対してニラパリブを単回投与したところ、皮質内のドパミン及び代謝物の細胞内濃度が増加した。マウスを用いた単回投与試験2件中1件では、自発運動活性の低下がみられた。以上の所見の臨床的な意義は不明である。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験によると、予想される治療曝露量と同程度又はこれを下回る推定CNS曝露量において、行動及び／又は神経学的パラメータに対する影響は認められていない。

反復投与毒性

反復投与経口毒性試験では、ラット及びイヌに対してニラパリブが最長3ヵ月間、連日投与された。両動物種の主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血の血液学的パラメータの変化を伴っていた。さらに、両動物種において精子形成の減少が認められた。以上の所見は臨床的にみられる曝露量を下回る曝露量で発現し、多くの場合、投与中止後4週間以内に可逆的であった。

遺伝毒性

ニラパリブは、細菌による復帰突然変異試験（Ames試験）において変異原性は認められなかったが、*in vitro* 哺乳類染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験では染色体異常誘発性が認められた。この染色体異常誘発性はニラパリブの主要薬理に起因するゲノム不安定性と一致しており、ヒトにおける遺伝毒性の可能性を示している。

生殖毒性

現在までに、ニラパリブの生殖・発生毒性試験は実施されていない。

癌原性

現在までに、ニラパリブの癌原性試験は実施されていない。

6.　製剤学的特徴

6.1　添加物一覧

カプセル内容物
ステアリン酸マグネシウム
ラクトース一水和物

カプセルシェル
二酸化チタン（E 171）
ゼラチン
ブリリアントブルーFCF（E 133）
エリスロシン（E 127）
タートラジン（E 102）

印刷用インク
シェラック（E 904）
プロピレングリコール（E 1520）

水酸化カリウム（E 525）
黒酸化鉄（E 172）
水酸化ナトリウム（E 524）
ポビドン（E 1201）

6.2　配合禁忌

該当しない。

6.3　有効期間

2 年間

6.4　保管に関する特別な注意

30°C を上回る温度で保存しないこと。

6.5　容器の種類及び内容

ミシン目入りの Aclar／PVC／アルミニウム箔ブリスター包装。1 箱：硬カプセル 84 個、56 個及び 28 個入り。

全パックサイズが販売されているとは限らない。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物はすべて、各国・地域の用件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

8.　製造販売承認番号

EU/1/17/1235/001
EU/1/17/1235/002
EU/1/17/1235/003

9.　初回承認取得日／承認更新日

初回承認取得日：2017 年 11 月 16 日

10.　本文書の改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）上で入手可能である。

[redacted]

1 **GLOBAL DATASHEET**

2 **niraparib**

3

2ページ～35ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

[redacted]