

リュープリン PRO 注射用キット 22.5 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 TAP-144-SR(6M)の開発の経緯..... | 3 |
| 1.5.2.1 製品開発の根拠..... | 3 |
| 1.5.2.2 品質の概要..... | 5 |
| 1.5.2.3 非臨床の概要..... | 6 |
| 1.5.2.4 臨床の概要..... | 7 |
| 1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量..... | 11 |
| 1.5.4 治験相談等の経緯..... | 11 |
| 1.5.5 本剤の特徴及び有用性..... | 12 |
| 1.5.6 参考文献..... | 13 |

表

| | |
|--------------------------|---|
| 表 1.5-1 国内の既承認製剤の概要..... | 3 |
| 表 1.5-2 開発の経緯（品質）..... | 6 |
| 表 1.5-3 開発の経緯（非臨床）..... | 7 |
| 表 1.5-4 開発の経緯（臨床）..... | 8 |

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

リュープロレリン酢酸塩（以下、「TAP-144」）は、武田薬品工業株式会社が合成した高活性の黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、「LH-RH」）アゴニストである。LH-RH アゴニストは、下垂体に作用して性腺刺激ホルモンを分泌させ、性腺機能を刺激し連続投与することで、逆説的抑制効果（paradoxical effect）を起こして下垂体あるいは性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こす。これにより性腺機能を抑制し、性ステロイド分泌を低下させる。この性腺機能抑制現象を治療の目的に利用しようという試みがなされ、治療効果を期待し得る前立腺癌や子宮内膜症などのホルモン依存性疾患の治療薬としての応用研究が進められた。

当社では、当初、TAP-144 を乳酸・グリコール酸共重合体（以下、PLGA）を基剤としたマイクロカプセルに含有させ、TAP-144 が4週間にわたりほぼ一定量持続的に放出されるマイクロカプセル型注射用徐放性製剤（1ヵ月製剤）の開発を行った。国内においては、3.75 mg 製剤（バイアル）について前立腺癌（承認日：1992年7月3日）、子宮内膜症と中枢性思春期早発症（承認日：1994年7月1日）、閉経前乳癌と子宮筋腫（承認日：1996年10月9日）の適応で承認を取得し、1.88 mg 製剤（バイアル）は中枢性思春期早発症（承認日：1994年7月1日）、子宮筋腫（承認日：1996年10月9日）、子宮内膜症（承認日：1999年3月4日）の適応で承認を取得した。また、有効成分を含有する粉末注射剤（粉末部）と懸濁用液（液体部）が一体となったキット製剤については、3.75 mg 製剤（承認日：1996年10月11日）と1.88 mg 製剤（承認日：1999年3月4日）がそれぞれ承認を取得した。

その後、前立腺癌や閉経前乳癌治療が長期にわたっている現状を考慮し、投与回数減少が患者のQOL及び医療従事者の利便性の向上に繋がるとの観点から、1ヵ月製剤よりもTAP-144の放出が長期間にわたる製剤が検討された。製剤設計にあたっては、乳酸・グリコール酸共重合体の乳酸比率が大きいほど、また、質量平均分子量が大きいほど生体内におけるTAP-144の放出期間が長くなることが確認されていたため、マイクロカプセル基剤としてグリコール酸を含まない、質量平均分子量約[REDACTED]の乳酸重合体（以下、PLA(3M)）を使用した結果、12週間にわたりほぼ一定したTAP-144の放出が得られる3ヵ月製剤の設計が実現した。その後、12週間の徐放性のキット製剤は国内では前立腺癌（承認日：2002年7月5日）と閉経前乳癌（承認日：2005年8月18日）の適応で承認を取得し、現在1ヵ月製剤と3ヵ月製剤を臨床現場に提供している（表1.5-1）。

表 1.5-1 国内の既承認製剤の概要

| | | リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg | リュープリン 注射用 1.88 mg、 同キット 1.88 mg | | リュープリン 注射用 3.75 mg、 同キット 3.75 mg | |
|-------------------|---------------|------------------------------|--|-----|--|-----|
| 徐放期間 | | 3 ヶ月 | 1 ヶ月 | | | |
| 有効成分 (TAP-144) 含量 | | 11.25 mg | 1.88 mg | | 3.75 mg | |
| 形態 | | キット | バイアル | キット | バイアル | キット |
| 効能・効果 | 前立腺癌 | ○ | — | — | ○ | ○ |
| | 閉経前乳癌 | ○ | — | — | ○ | ○ |
| | 子宮内膜症 | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 子宮筋腫 | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 中枢性 思春期早発症 | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| マイクロカプセル基剤 | | 乳酸重合体 (PLA) | 乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) | | | |
| 懸濁用液 | | 1 mL | 1 mL | | | |

注) ○：効能・効果取得済み、—：未承認

今回、6 ヶ月製剤の開発に際し、投与容量を3 ヶ月製剤と同等とすること及び安定的な24 週間の放出挙動を達成することを目的として製剤設計を行ったところ、既承認の3 ヶ月製剤で認められている TAP-144 の高含量化や急激な初期放出の抑制は、MC 末製造法で法を適用することで達成できた。また、添加剤として新たにステアリン酸を用いることで皮下投与後2 週目から4 週目までの血清中 TAP-144 濃度の減少を改善でき、質量平均分子量が～の乳酸重合体（以下、PLA(6M)）を用いることで安定的に24 週間以上の持続した放出挙動を示すことが明らかになった。これらの結果を受け、3 ヶ月製剤と同等の投与容量で、24 週間の持続的な薬物放出を示す TAP-144-SR(6M)の製剤化が実現した。

1.5.2 TAP-144-SR(6M)の開発の経緯

1.5.2.1 製品開発の根拠

(1) 前立腺癌

前立腺癌は他のがんの罹患率が減少又は維持する状態を示す中で、罹患率の増加が続いているがんである[1]。我が国における2005 年の前立腺癌の推定罹患数は42,997 人であり、男性では胃癌、肺癌に次ぐ第3 位のがんである[2][3]。

前立腺癌患者の治療法は、患者の年齢、Performance Status、合併症の有無などの医学的情報のみならず、患者の人生観も考慮し、患者と医師が相談の上で総合的に決定するのが望ましいとされている[4]。初期の前立腺癌では、手術療法（前立腺摘除術）及び放射線療法が実施されることが多いが、中間リスクまたは高リスクの限局性癌、超高リスクの局所進行癌、遠隔転移を有する癌はいずれもアンドロゲン除去療法によるホルモン療法が第一選択となっている。一般にホルモン療法はテストステロンの産生を抑制する LH-RH アゴニストの単独療法、もしくは治療効果の増強を期待し、ジヒドロテストステロンとアンドロゲン受容体との結合を競合的に阻害するアンチアンドロゲン剤と LH-RH アゴニストを併用する maximal androgen blockage 療法が広く施行されている[4]。LH-RH アゴニストについては、4 週間持続型と12 週間持続型の徐放性製剤が国内で使用されており、また2012 年には4 週間持続型の LH-RH アンタゴニストも国内で前立腺癌治療薬として承認されている。

前立腺癌は比較的緩徐に増殖し、臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後の解剖により初めて確認されるラテント癌の頻度が加齢に伴い増加することが知られている。一般的にラテント癌の多くは臨床癌にならずに経過し、一部は緩徐な経過をたどって臨床癌に進展すると考えられている。このように前立腺癌は緩徐な経過をたどるため、前立腺癌患者の予後は10年以上期待できる場合も少なくない。また、ホルモン療法は、長期間本治療が奏効している局所進行癌や遠隔転移を有する癌患者に対して中止することはなく、一度開始したホルモン療法は長期間継続することになる。

このように長期間のホルモン療法が必要となる前立腺癌患者に対して、より長時間持続型の徐放性製剤を使用することは、通院回数及び投与回数減少による身体的負担及び精神的負担の軽減につながり、また、医療従事者にとっても投与回数の減少は業務負担の軽減につながると考えられている。

(2) 閉経前乳癌

我が国における2005年の乳癌の推定罹患数は50,695人であり、女性では第1位のがんである。年齢階級別にみた女性の乳癌の罹患率は30歳代から増加し、40歳代でピークを迎えるが、その後は次第に減少する。また、1975年から2005年までの年齢階級別に罹患率の推移をみると、全ての年齢で大きく増加し、特に40歳代から50歳代で増加の割合が大きく、他癌と比較して若年者に罹患数が多い[5][6]。

乳癌は多くの場合、診断時にすでに遠隔転移を伴っているが、いかなる臨床的診断手段を用いても検出し得ないため「微小転移」という概念が定着し、「全身疾患」と考えられている[7][8]。局所療法（外科療法 ± 放射線療法）後に実施される術後薬物療法は、画像診断では捉えられない潜在的な微小転移を制御し、将来の転移・再発を予防するため、あるいはその出現をできるだけ遅らせるために実施されている。

術後薬物療法は内分泌療法、化学療法、分子標的治療に分類され、治療を行う乳癌の生物学的特性に応じて、適切な術後薬物療法が選択される。乳癌のうち、エストロゲン依存増殖性の乳癌における術後薬物療法としては、内分泌療法が選択される。特に、閉経前乳癌では、卵巣から分泌されるエストラジオール（以下、 E_2 ）が強力な乳癌細胞増殖刺激因子であるため、 E_2 などの性ステロイドの分泌を強力に抑制するLH-RHアゴニストや抗エストロゲン剤であるクエン酸タモキシフェンが汎用されている[9]。

LH-RHアゴニストを閉経前乳癌患者の術後補助療法として使用する場合には、現時点では2年間程度の投与を行うことが一般的治療とされている[10]。また、術後の診察間隔としては、American Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインでは、術後3年間は3~6ヵ月ごとに診察することを推奨している[11]。また、閉経前乳癌患者の術後5年以降の再発リスクが持続することもあり、治療戦略には長期的な視点が求められており[12]、近年、2年を超えるLH-RHアゴニストの長期投与が望ましいと考えられ、LH-RHアゴニストの投与期間が延長されつつある。現在、術後補助療法に用いられているLH-RHアゴニストは4週又は12週に1回の投与が必要であるが、より長期間持続型の徐放性製剤を使用することにより、通院回数及び投与回数減少による患者の身体的負担及び精神的負担の軽減につながり、また、医療従事者にとっては投薬（注射）等の業務軽減が考えられる。

以上から、国内で本剤の6ヵ月製剤を開発することは、患者の病状、ライフサイクル等に合わせた既承認製剤（1ヵ月製剤、3ヵ月製剤）との使い分けが可能となり、個々の前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者に合った投与方法の選択肢が広がると考え、前立腺癌及び閉経前乳癌に対して、12週間徐放性製剤よりも投与間隔の長い24週間持続型の徐放性製剤 TAP-144-SR(6M)の開発を行うこととした。

1.5.2.2 品質の概要

本品は、TAP-144 を 22.5 mg 含有するマイクロカプセル・マンニトール混合末（以下、MC 末）を Dual chamber pre-filled syringe（以下、DPS）の粉末部に、同じく D-マンニトールを含む水性の懸濁用液を液体部に、2室に分離して充てんし一体化させたキット製品で、用時、粉末部（MC 末）と液体部を懸濁して投与される。本品の形態、使用する材料の材質、形状や液体部の成分及び容量は3ヵ月製剤であるリュープリン SR 注射用キット 11.25（承認番号：[REDACTED]、承認日：2002年7月5日）¹と同一である。

原薬は、日局収載品であり、製造方法、特性、ロット分析、安定性等はリュープリン SR 注射用キット 11.25 のリュープロレリン酢酸塩に準ずる。

本品は PLA(6M)及びステアリン酸を除き、3ヵ月製剤と同じ添加剤を含有する。添加剤の規格及び試験方法は、PLA(6M)以外は日局のとおりであり、PLA(6M)に関しては 2.3.A.3 に詳細を示した。TAP-144-SR(6M)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」（平成13年5月1日付 医薬審発第568号）に基づき設定した。

TAP-144-SR(6M)の安定性試験は「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）に基づき実施した。

本品を長期保存試験（24ヵ月間）及び加速試験（6ヵ月間）を実施した結果、DPSにおいて、いずれの条件、いずれの規格項目においても明確な変化は認められず、安定であった。光安定性試験においても、120万 lx・hr まで明確な変化は認められず、安定であった。

長期保存試験及び加速保存試験のデータに経時的な変化及び変動がほとんど認められず、24ヵ月まで安定性が確認できたことから本品の室温保存での有効期間を3年間とした。

なお、長期保存試験及び 25℃/60%RH で保存した経時品の懸濁後の安定性試験は 36ヵ月まで試験継続し（保存終了時期：20[REDACTED]年[REDACTED]月予定）、最終的には長期保存試験の 36ヵ月間の安定性試験結果をもって、3年間の有効期間の妥当性を確認する予定である。

国内における開発の経緯（品質）について表 1.5-2 に示した。

¹ 販売名を変更し、リュープリンSR注射用キット11.25 mg（承認番号：22700AMX00128000、承認日：2015年2月2日）として承認取得

表 1.5-2 開発の経緯（品質）

| 主要試験 | | 実施時期 |
|----------|----|------|
| 製剤及び処方 | | |
| 製剤開発の経緯 | | |
| 製造 | | |
| 規格及び試験方法 | 製剤 | |
| 安定性試験 | 製剤 | |
| | | |

1.5.2.3 非臨床の概要

(1) 薬理試験

薬理の成績については、既承認の「酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用 3.75 製造承認申請書添付資料概要」、「リュープリン注射用製造承認事項一部変更承認申請書添付資料概要（閉経前乳癌及び子宮筋腫効能追加申請）」にて評価済みであり、承認申請に際して新たな薬理試験は実施していない。

主薬である TAP-144 は、既承認の 1 ヶ月製剤及び 3 ヶ月製剤申請時の検討から、一定の血清中 TAP-144 濃度が得られていれば、血清中テストステロン及び E₂ 濃度を抑制し、前立腺癌及び閉経前乳癌への抗腫瘍効果発揮に至る薬理作用とその作用機序が明らかにされている。

(2) 薬物動態試験

TAP-144（原薬）及び放射能で標識した原薬（[¹⁴C]TAP-144）の成績については、既承認の「酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用 3.75 製造承認申請書添付資料概要」にて評価済みであり、今回の承認申請に際して TAP-144（原薬）を用いた新たな薬物動態試験は実施していないが、TAP-144-SR(6M)については血中濃度及びホルモン濃度推移に関する試験を追加した。

今回の承認申請に際し新たに追加する TAP-144-SR(6M)の薬物動態試験では、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 9 mg）をラットに皮下投与し、また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg、30 mg、45 mg）をイヌに皮下及び筋肉内投与した。申請投与経路である皮下投与においては、血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は TAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、雄性ラットにおいて、投与後第 4 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。また、雄性イヌにおいては、いずれの投与量においても投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。さらに、血清中テストステロン濃度は一過性の上昇後、雄性ラットにおいて、投与後第 1 週から第 28 週の間、ほぼ抑制が持続した。一方、雄性イヌの投与量 22.5 mg においては投与後第 1 週から第 20 週の間、投与量 30 mg においては投与後第 1 週から第 26 週の間、投与量 45 mg においては投与後第 1 週から第 28 週の間、血清中テストステロン濃度の抑制が持続した。また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg）をイヌに皮下投与した際の血漿中 TAP-144 濃度を測定した結果、TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一

定の血清中濃度を維持した。TAP-144-SR(6M)（製剤）をラットに26週ごとに2回反復皮下投与したときの血漿中TAP-144濃度推移を検討した結果、第2回目投与時のTAP-144の血漿中濃度は第1回目投与時と比べ、一過性濃度上昇期ではCmaxの低下がみられたものの、それ以降はほぼ同様に推移し、各回のAUC_{0-26week}に大きな違いは見られなかったことから、TAP-144-SR(6M)の反復投与による蓄積性はないと考えられた。

(3) 毒性試験

各種毒性の成績については、既承認の「酢酸リユープロレリン及びリユープリン注射用3.75製造承認申請書添付資料概要」にて評価済みであることから、今回の承認申請に際し、TAP-144-SR(6M)を用いた毒性試験として、ウサギにおける局所忍容性試験のみを追加した。

ウサギにおける局所忍容性試験では、臨床投与量の2倍に相当する投与量をウサギの皮下に単回投与したが、本試験でみられた所見は、いずれも過去に実施されたTAP-144-SR(1M)あるいはTAP-144-SR(3M)のウサギにおける皮下投与局所忍容性試験での所見と一致しており、マイクロカプセルの基材であるPLAに対する生体の異物除去反応であると考えられた。以上より、TAP-144-SR(6M)の皮下投与部位に関して、安全性上の大きな懸念はないと結論する。

なお、TAP-144-SR(6M)で使用されるマイクロカプセルの基剤であるPLA(6M)の質量平均分子量は[]であり、TAP-144-SR(3M)のPLA(3M)の質量平均分子量[]とは異なる。しかしながら、PLA(6M)が加水分解を受けて生成される解重合体は、PLA(3M)、更にはTAP-144-SR(1M)のマイクロカプセル基剤であるPLGAが加水分解を受けて生成される解重合体と同様であることから、PLGAを含むTAP-144-SR(1M)の毒性試験でそれらの安全性が確認済みと判断した。また、TAP-144-SR(6M)には皮下投与での使用前例がない新添加物としてステアリン酸が含有されているが、経口投与での使用前例はあり、全身曝露における安全性は評価済みと考えられる。皮下投与時の安全性としては、PLA(6M)、ステアリン酸とも上記のTAP-144-SR(6M)を用いたウサギ局所忍容性試験で投与物質に対する異物除去反応以外に特記すべき変化がみられていないことから、安全性の問題はないと考えられた。

国内における開発の経緯（非臨床）については、表1.5-3に示した。

表 1.5-3 開発の経緯（非臨床）

| 主要試験 | 実施時期 | |
|------|------------|--|
| 動態 | 薬物動態試験（吸収） | |
| 毒性 | 局所刺激性 | |

1.5.2.4 臨床の概要

6ヵ月製剤の開発については、米国では、マイクロカプセル中の有効成分のTAP-144の含量を高め、添加剤として新たにステアリン酸を配合した特徴を有する高濃度化6ヵ月製剤（45mg）を用いて第3相試験（L-PC07-169試験）を実施し、前立腺癌に対する治療薬とし

て承認を取得している。日本においても、米国と同じ高濃度化6ヵ月製剤を用いて開発を進めることとした。

国内における開発の経緯（臨床）について表 1.5-4 に示した。

表 1.5-4 開発の経緯（臨床）

| 試験区分 (試験番号) | 対象 疾患 | 資料区 分 | 実施時期 |
|----------------------|-----------|----------|------|
| 前立腺癌 | | | |
| 第 II 相 (CPH-001) | 前立腺 癌 | 評価資 料 | |
| 第 III 相 (CPH-002) | 前立腺 癌 | 評価資 料 | |
| 閉経前乳癌 | | | |
| 第 III 相 (CPH-202) | 閉経前 乳癌 | 評価資 料 | |

(1) 前立腺癌

前立腺癌患者における臨床薬理及び有効性、安全性は、未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験 (CPH-001) 及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (CPH-002) の 2 試験で評価を行った。

1) 未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験 (CPH-001)

未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験 (CPH-001) では、前立腺癌患者（未治療例）に対する TAP-144-SR(6M)の単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学的作用及び有効性を評価した。

本剤 22.5 mg、30 mg を単回皮下投与、また 22.5 mg を単回筋肉内投与した結果、皮下投与コホート 22.5 mg 群及び皮下投与コホート 30 mg 群ともに血清中 TAP-144 濃度は、治験薬投与直後に、急速に上昇した後、投与 8 日後までに急速に低下した。その後、投与 2 週後から投与 3 週後までに再び上昇し、投与 3 週後から投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。治験薬投与後の薬物動態は 2 峰性を示した。筋肉内投与コホート 22.5 mg 群の薬物動態については、22.5 mg の皮下投与時と薬物動態のプロファイルは概ね同じであった。

血清中テストステロン濃度はいずれの被験者も投与開始後一旦上昇した後、投与 4 週後までに去勢レベル以下 (≤ 100 ng/dL) へ抑制され、その後、投与 24 週後までその抑制効果が持続した。血清中 LH 濃度は投与後一過性に上昇したが、その後投与 4 週後まで徐々に低下し、

それが投与 24 週後まで維持された。血清中 PSA 濃度はいずれの被験者も治験薬投与により低下した。

前立腺癌の取扱い規約（第 3 版 2001 年 4 月改訂）に従った抗腫瘍効果については、いずれの症例も partial response 以上の反応を示した。

有害事象の発現頻度は皮下投与コホート 22.5 mg 群 100% (6/6 例)、皮下投与コホート 30 mg 群 83.3% (5/6 例)、筋肉内投与コホート 22.5 mg 群 100% (6/6 例) であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は SC 22.5 mg 群 100% (6/6 例)、SC 30 mg 群 83.3% (5/6 例)、IM 22.5 mg 群 83.3% (5/6 例) であった。皮下投与コホート 22.5 mg 群及び 30 mg 群の安全性と筋肉内投与コホート 22.5 mg の安全性に顕著な違いはないと考えられた。

2) ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (CPH-002)

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第 III 相試験 (CPH-002) では、本剤 22.5 mg 投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果について、3 ヶ月製剤と比較して臨床的に劣らないことを検証した。

最大の解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与された症例）において、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの維持率は TAP-144-SR(6M)群で 100.0% (81/81 例)、TAP-144-SR(3M)群で 98.7% (78/79 例) であった。維持率の群間差の推定値は、1.3% (両側 95%信頼区間：-3.380、6.828) を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回っていたことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中テストステロン濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。

有効性の評価としては、血清中 PSA 濃度及び前立腺癌取扱い規約（第 4 版）「治療効果判定基準」に従った評価（PSA でみた効果判定、軟部組織、骨病変）を設定した。その結果、PSA の病勢進行がみられた症例は、TAP-144-SR(6M)群で 7.5 % (6/80 例)、TAP-144-SR(3M)群で 6.5 % (5/77 例) であり、両群で同様であった。RECIST に従った抗腫瘍効果の最良総合効果は、TAP-144-SR(6M)群、TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、最良総合効果が stable disease と判定された症例は、13.9 % (11/79 例)、11.8 % (9/76 例)、progressive disease と判定された症例は、0 % (0/79 例)、2.6 % (2/76 例) であり、両群で同様であった。骨病変の病勢進行は、投与 48 週後に TAP-144-SR(6M)群で 1.3 % (1/78 例)、TAP-144-SR(3M)群で 1.3 % (1/75 例) みられ、両群で同様であった。

薬物動態については、TAP-144-SR(6M)群の血清中 TAP-144 濃度は、投与 4 週後に最大値を示した後、投与 24 週後までの期間にわたり徐々に低下した。2 回目投与（投与 24 週）後の血清中濃度の推移は、初回投与後とほぼ同様であった。安全性については、治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 92.6% (75/81 例)、TAP-144-SR(3M)群で 89.9% (71/79 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 55.6% (45/81 例)、TAP-144-SR(3M)群で 45.6% (36/79 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、注射部位硬結 17.3% (14/81 例)、12.7% (10/79 例)、注射部位紅斑 13.6% (11/81 例)、7.6% (6/79 例) であった。多くの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の有害事象がみられた症例

は、TAP-144-SR(6M)群では、Grade 3 が 12.3% (10/81 例) 及び Grade 5 が 1.2% (1/81 例)、TAP-144-SR(3M)群では、Grade 3 が 13.9% (11/79 例) 及び Grade 4 が 2.5% (2/79 例) であった。重篤な有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 12.3% (10/81 例)、TAP-144-SR(3M)群で 10.1% (8/79 例) であり、有害事象の発現頻度、臨床検査値、バイタルサインの変動、QTcF の変化量等の評価項目のいずれにおいても、両群間で大きな違いはなかった。

以上のことから、TAP-144-SR(6M)は TAP-144-SR(3M)と同様にホルモン療法既治療の前立腺癌患者に対して有用性を示す薬剤であることが確認された。

(2) 閉経前乳癌

閉経前乳癌における臨床薬理及び有効性、安全性はホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験 (CPH-202) で評価を行った。本試験では、前立腺癌及び閉経前乳癌の承認用量は国内外ともに 1 ヶ月製剤及び 3 ヶ月製剤でそれぞれ同一であることを踏まえ、先行して実施した未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験 (CPH-001) で決定した TAP-144-SR(6M)の臨床用量 (1 回 22.5 mg) を用いることとした (CPH-001 試験の結果は上述の (1) 前立腺癌に示した)。

1) ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第 III 相試験 (CPH-202)

閉経前乳癌術後患者 (ホルモン療法未治療例) を対象とした第 III 相試験 (CPH-202) では、本剤 22.5 mg 投与による血清中 E₂ 濃度の抑制効果について、3 ヶ月製剤と比較して臨床的に劣らないことを検証することを主目的に実施した。

最大の解析対象集団 (治験薬を少なくとも 1 回以上投与された症例) において、治験薬投与開始 4 週後から投与 48 週後における血清中 E₂ 濃度の閉経期レベル (≤30 pg/mL) への抑制率は、TAP-144-SR(6M)群で 97.6% (81/83 例)、TAP-144-SR(3M)群で 96.4% (81/84 例) であった。両群の群間差 [TAP-144-SR(6M)群 - TAP-144-SR(3M)群] の推定値は 1.2% (両側 95% 信頼区間: -5.241% ~ 7.806%) を示し、両側 95% 信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の -10% を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中 E₂ 濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。

有効性の評価としては、DFS (無病生存期間) 及び DDFS (無遠隔再発生存期間) を設定した。その結果、DFS (無病生存期間) については、167 例 [TAP-144-SR(6M)群: 83 例、TAP-144-SR(3M)群: 84 例] のうち、治験薬投与開始 96 週後までに何らかのイベント (再発、二次癌、死亡 (原病死、他病死)) を発現した症例は、4 例 [TAP-144-SR(6M)群: 2 例、TAP-144-SR(3M)群: 2 例] であった。投与 96 週後の無病生存率は TAP-144-SR(6M)群では 97.3% (81/83 例)、TAP-144-SR(3M)群では 97.5% (82/84 例) であった。DDFS については、167 例 [TAP-144-SR(6M)群: 83 例、TAP-144-SR(3M)群: 84 例] のうち、治験薬投与開始 96 週後までに何らかのイベント (遠隔再発、二次癌、死亡 (原病死、他病死)) を発現した症例は、2 例 [TAP-144-SR(6M)群: 1 例、TAP-144-SR(3M)群: 1 例] であった。投与 96 週後の無遠隔再発生存率は TAP-144-SR(6M)群では 98.5% (82/83 例)、TAP-144-SR(3M)群では 98.8% (83/84 例) であった。

薬物動態については、TAP-144-SR(3M)群の薬物動態とは異なるものの、TAP-144-SR(6M)群は製剤設計どおりの 2 峰性を示し、48 週間にわたって薬物濃度を維持することが示された。

安全性については、治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 98.8% (82/83 例)、TAP-144-SR(3M)群で 97.6% (82/84 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 92.8% (77/83 例)、TAP-144-SR(3M)群で 95.2% (80/84 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度のうち、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群の順にそれぞれ、ほてり 50.6% (42/83 例)、56.0% (47/84 例)、注射部位硬結 43.4% (36/83 例)、39.3% (33/84 例)、注射部位疼痛 28.9% (24/83 例)、28.6% (24/84 例)、白血球数減少 18.1% (15/83 例)、16.7% (14/84 例)、注射部位紅斑 15.7% (13/83 例)、9.5% (8/84 例)、関節痛 16.9% (14/83 例)、17.9% (15/84 例)、倦怠感 12.0% (10/83 例)、11.9% (10/84 例)、体重増加 14.5% (12/83 例)、8.3% (7/84 例)、頭痛 13.3% (11/83 例)、8.3% (7/84 例)、筋骨格硬直 12.0% (10/83 例)、8.3% (7/84 例)、注射部位腫脹 14.5% (12/83 例)、4.8% (4/84 例)、多汗症 10.8% (9/83 例)、8.3% (7/84 例) 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.6% (3/83 例)、11.9% (10/84 例) であった。多くの有害事象は Grade1 又は Grade2 であり、Grade3 以上の有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群及び TAP-144-SR(3M)群でそれぞれ、18.1% (15/83 例)、21.4% (18/84 例) であった。重篤な有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 7.2% (6/83 例)、TAP-144-SR(3M)群で 8.3% (7/84 例) であった。安全性においても、TAP-144-SR(3M)と比べて大きな違いがなく、特に危惧すべき所見がみられなかった。

以上、TAP-144-SR(6M)は TAP-144-SR(3M)と同様に閉経前乳癌術後患者に対して優れた有用性を示す薬剤であることが確認された。

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結果から、現時点では以下に示す効能・効果、用法・用量案にて本剤の承認申請を行う。

【効能・効果】

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌

【用法・用量】

通常、成人には 24 週に 1 回リユープロレリン酢酸塩として 22.5 mg を皮下に投与する。

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

1.5.4 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の治験相談を行った。

- [REDACTED]相談 (20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施)

[REDACTED]
[REDACTED]を確認した。

- [REDACTED]相談 (20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施)

[REDACTED]
[REDACTED]

選択肢が広がることで、患者の QOL 向上や医療機関での業務負担軽減が期待できると考えられた。

以上のことから、前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者に対するホルモン療法として TAP-144-SR(6M)は TAP-144-SR(3M)と同様に有用であると考えられ、TAP-144-SR(6M)を医療現場へ提供することは意義があると考えた。

1.5.6 参考文献

- [1] Hinotsu S. An international comparison of epidemiologic factors of prostate cancer. *Nihon Rinsho*. 2011 Jun;69 Suppl 5:187-92.
- [2] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 罹患データ (全国推計値) [monograph on the Internet]. Available from: <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- [3] 国立がん研究センターがん対策情報センター. 最新がん統計/3.がん罹患 [monograph on the Internet]. Available from: http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html#prg4_1
- [4] 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版. 金原出版株式会社; 2012.
- [5] Mizota Y, Yamamoto S. Recent trends of breast cancer epidemiology in Japan. *Nihon Rinsho*. 2012 Sep;70 Suppl 7:37-41.
- [6] 菰池佳史. 疫学. 乳腺腫瘍学. 日本乳癌学会編; 2012.
- [7] Fisher B, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med*. 1989 Feb 23;320(8):473-8.
- [8] Fisher B, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989 Feb 23;320(8):479-84.
- [9] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3817-27.
- [10] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Nov 4;90(21):1601-8.
- [11] Khatcheressian JL, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):961-5. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9859. Epub 2012 Nov 5.
- [12] Bando H. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Nihon Rinsho*. 2012 Sep; 70 Suppl 7:627-35.

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／ドイツにおける リュープロレリン酢酸塩の24週間持続型の徐放性注射
剤の承認取得状況..... 2

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

リュープロレリン酢酸塩の24週間持続型の徐放性注射剤は、フィンランドにおいて30mg含有製剤が2007年6月に承認されて以降、欧州を含む世界30カ国以上（スウェーデン、ノルウェー、ドイツ、フランス等）で前立腺癌を適応として承認されている。さらに米国においては45mg含有製剤が前立腺癌を対象に承認されている。米国、ドイツにおける24週間持続型の徐放性注射剤の承認取得状況を表1.6-1に示す。

また、米国、ドイツの添付文書（和訳及び原文）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／ドイツにおける
リュープロレリン酢酸塩の24週間持続型の徐放性注射剤の承認取得状況

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型 | 含量 | 効能・効果 用法・用量 |
|-----|-----------------|------------|-----|------|--|
| 米国 | LUPRON DEPOT | 2011年6月17日 | 注射剤 | 45mg | 【効能・効果】 進行性前立腺癌の緩和療法 【用法・用量】 LUPRON DEPOT 45mg 6ヵ月投与製剤を24週間に1回、筋肉内に投与する。 |
| ドイツ | Sixatone | 2008年7月8日 | 注射剤 | 30mg | 【効能・効果】 ・ホルモン依存性の進行性前立腺癌に対する緩和療法 ・放射線療法中及び放射線療法後のホルモン依存性の局所進行性前立腺癌の治療 【用法・用量】 リュープロレリン酢酸塩30.0mgを含有する徐放マイクロカプセル352.9mgを懸濁用液1mL中に懸濁し、6ヵ月に1回皮下投与する。 |

また、リュープロレリン酢酸塩の4週間持続型の徐放性注射剤は、日本を除く90カ国以上で、12週間持続型の徐放性注射剤は日本を除く70カ国以上で、前立腺癌、閉経前乳癌に加え、子宮筋腫、子宮内膜症、中枢性思春期早発症などのホルモン依存性疾患の治療薬として、承認されている（いずれも米国、ドイツ、フランス、イギリス、オーストラリア、カナダ等）（2015年5月現在）。

(2) 外国での承認申請及び開発状況

欧米主要国において、リュープロレリン酢酸塩の24週間持続型の徐放性注射剤が [REDACTED] [REDACTED]（2015年5月現在）。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LUPRON DEPOT safely and effectively. See full prescribing information for LUPRON DEPOT.

LUPRON DEPOT (leuprolide acetate for depot suspension)

Initial U.S. Approval: 1989

-----RECENT MAJOR CHANGES-----

Warnings and Precautions, Convulsions. (5.5) 7/2013

Warnings and Precautions, Effect on QT/QTc Interval. (5.4) 6/2014

-----INDICATIONS AND USAGE-----

LUPRON DEPOT is a gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist indicated for:

- palliative treatment of advanced prostatic cancer. (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

LUPRON DEPOT must be administered under the supervision of a physician. Due to different release characteristics, the dosage strengths are not additive and must be selected based upon the desired dosing schedule. (2)

- LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration, given as a single intramuscular injection every 4 weeks. (2.1)
- LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, given as a single intramuscular injection every 12 weeks. (2.2)
- LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration, given as a single intramuscular injection every 16 weeks. (2.3)
- LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration, given as a single intramuscular injection every 24 weeks. (2.4)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

7.5 mg, 22.5 mg, 30 mg, and 45 mg injections in a kit with prefilled dual chamber syringe. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- Hypersensitivity to GnRH, GnRH agonist or any of the excipients in LUPRON DEPOT. (4)
- Pregnancy. (4, 8.1)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Increased serum testosterone (~ 50% above baseline) during first week of treatment; monitor serum testosterone and PSA. (5.1, 5.6)
 - Isolated cases of transient worsening of symptoms, or additional signs and symptoms of prostate cancer during the first few weeks of treatment. (5.1)
 - A small number of patients may experience a temporary increase in bone pain which can be managed symptomatically. (5.1)

- Isolated cases of ureteral obstruction and spinal cord compression have been reported with GnRH agonists, which may contribute to paralysis with or without fatal complications. (5.1)
- Hyperglycemia and Diabetes: Hyperglycemia and an increased risk of developing diabetes have been reported in men receiving GnRH analogs. Monitor blood glucose level and manage according to current clinical practice. (5.2)
- Cardiovascular Diseases: Increased risk of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke has been reported in association with use of GnRH analogs in men. Monitor for cardiovascular disease and manage according to current clinical practice. (5.3)
- Effect on QT/QTc Interval: Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval. Consider risks and benefits. (5.4)
- Convulsions have been observed in patients with or without a history of predisposing factors. Manage convulsions according to the current clinical practice. (5.5)

-----ADVERSE REACTIONS-----

- LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration: The most common adverse reactions (>10%) were general pain, hot flashes/sweats, GI disorders, edema, respiratory disorder, urinary disorder. (6.1)
- LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration: The most common adverse reactions (>10%) were general pain, injection site reaction, hot flashes/sweats, GI disorders, joint disorders, testicular atrophy, urinary disorders. (6.2)
- LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration: The most common adverse reactions (>10%) were asthenia, flu syndrome, general pain, headache, injection site reaction, hot flashes/sweats, GI disorders, edema, skin reaction, urinary disorders. (6.3)
- LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration: The most common adverse reactions (>10%) were hot flush, injection site pain, upper respiratory infection, and fatigue. (6.4)

In postmarketing experience, mood swings, depression, rare reports of suicidal ideation and attempt, rare reports of pituitary apoplexy, and rare reports of serious drug-induced liver injury have been reported. (6.5)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- Pediatric: These LUPRON DEPOT formulations are not indicated for use in children. See the LUPRON DEPOT PED® package insert for the use of leuprolide acetate in children with central precocious puberty.
- Geriatric: This label reflects clinical trials for LUPRON DEPOT in prostate cancer in which the majority of the subjects studied were at least 65 years of age.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 06/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration
- 2.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration
- 2.3 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration
- 2.4 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration
- 2.5 Reconstitution and Administration for Injection of LUPRON DEPOT

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Tumor Flare
- 5.2 Hyperglycemia and Diabetes
- 5.3 Cardiovascular Diseases
- 5.4 Effect on QT/QTc Interval
- 5.5 Convulsions
- 5.6 Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration
- 6.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration
- 6.3 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration
- 6.4 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration
- 6.5 Postmarketing

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drug/Laboratory Test Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Males of Reproductive Potential

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

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration
- 14.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration
- 14.3 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration
- 14.4 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

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

LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration, 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, and 45 mg for 6-month administration (leuprolide acetate) are indicated in the palliative treatment of advanced prostatic cancer.

LUPRON DEPOT is a gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

LUPRON DEPOT must be administered under the supervision of a physician.

Table 1. LUPRON DEPOT Recommended Dosing

| Dosage | 7.5 mg for 1-Month Administration | 22.5 mg for 3-Month Administration | 30 mg for 4-Month Administration | 45 mg for 6-Month Administration |
|------------------|--|---|---|---|
| Recommended dose | 1 injection every 4 weeks | 1 injection every 12 weeks | 1 injection every 16 weeks | 1 injection every 24 weeks |

2.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration

The recommended dose of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration is one injection every 4 weeks. Do not use concurrently a fractional dose, or a combination of doses of this or any depot formulation due to different release characteristics.

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres must be reconstituted and should be administered every 4 weeks as a single intramuscular injection.

For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.5.

2.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

The recommended dose of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration is one injection every 12 weeks. Do not use concurrently a fractional dose, or a combination of doses of this or any depot formulation due to different release characteristics.

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres must be reconstituted and should be administered every 12 weeks as a single intramuscular injection.

For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.5.

2.3 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

The recommended dose of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration is one injection every 16 weeks. Do not use concurrently a fractional dose, or a combination of doses of this or any depot formulation due to different release characteristics.

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres must be reconstituted and should be administered every 16 weeks as a single intramuscular injection.

For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.5.

2.4 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

The recommended dose of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration is one injection every 24 weeks. Do not use concurrently a fractional dose, or a combination of doses of this or any depot formulation due to different release characteristics.

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres must be reconstituted and should be administered every 24 weeks as a single intramuscular injection.

For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.5.

2.5 Reconstitution and Administration for Injection of LUPRON DEPOT

- Reconstitute and administer the lyophilized microspheres as a single intramuscular injection.
 - Inject the suspension immediately or discard if not used within two hours, because LUPRON DEPOT does not contain a preservative.
1. Visually inspect the LUPRON DEPOT powder. DO NOT USE the syringe if clumping or caking is evident. A thin layer of powder on the wall of the syringe is considered normal prior to mixing with the diluent. The diluent should appear clear and colorless.
 2. To prepare for injection, screw the white plunger into the end stopper until the stopper begins to turn (see Figure 1 and Figure 2).

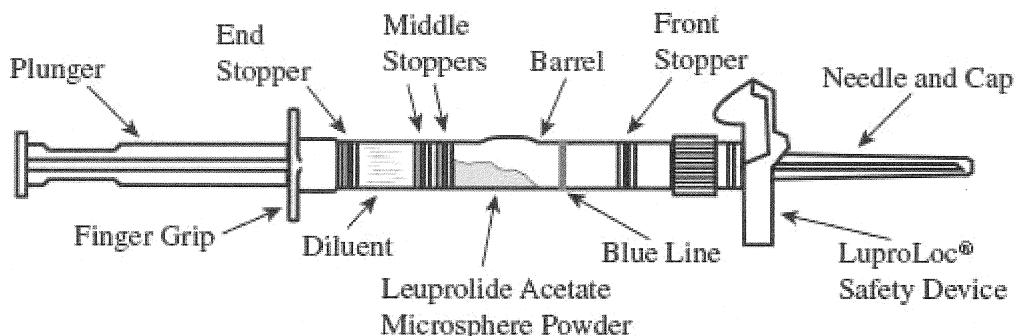


Figure 1

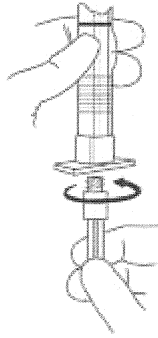


Figure 2

3. Hold the syringe UPRIGHT. Release the diluent by SLOWLY PUSHING (6 to 8 seconds) the plunger until the first middle stopper is at the blue line in the middle of the barrel (see Figure 3).

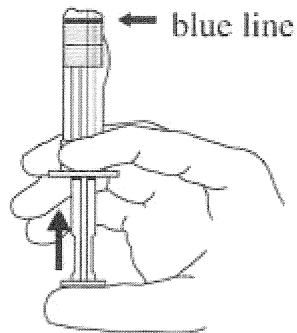


Figure 3

4. Keep the syringe UPRIGHT. Mix the microspheres (powder) thoroughly by gently shaking the syringe until the powder forms a uniform suspension. The suspension will appear milky. If the powder adheres to the stopper or caking/clumping is present, tap the syringe with your finger to disperse. DO NOT USE if any of the powder has not gone into suspension (see Figure 4).

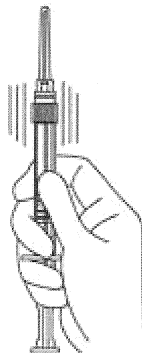


Figure 4

5. Keep the syringe UPRIGHT. With the opposite hand pull the needle cap upward without twisting.
6. Keep the syringe UPRIGHT. Advance the plunger to expel the air from the syringe. Now the syringe is ready for injection.
7. After cleaning the injection site with an alcohol swab, administer the intramuscular injection by inserting the needle at a 90 degree angle into the gluteal area, anterior thigh, or deltoid; injection sites should be alternated (see Figure 5).

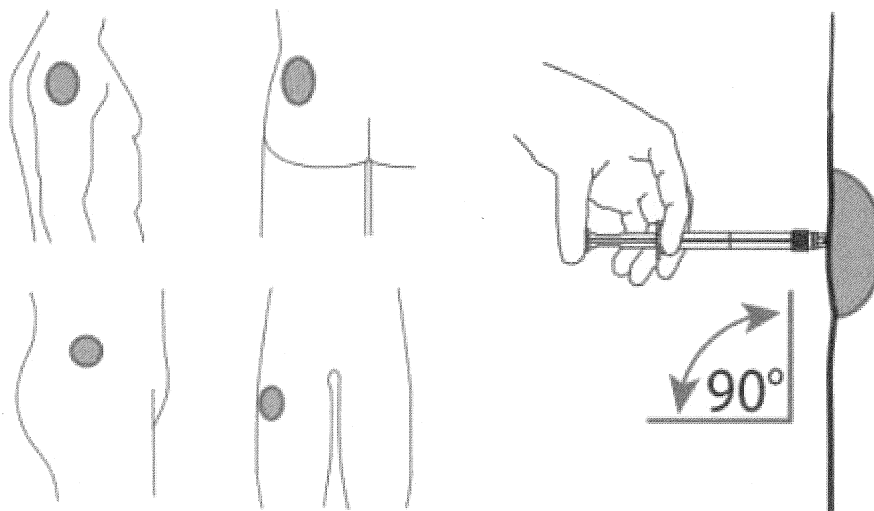


Figure 5

NOTE: If a blood vessel is accidentally penetrated, aspirated blood will be visible just below the luer lock (see Figure 6) and can be seen through the transparent LuproLoc® safety device. If blood is present, remove the needle immediately. Do not inject the medication.

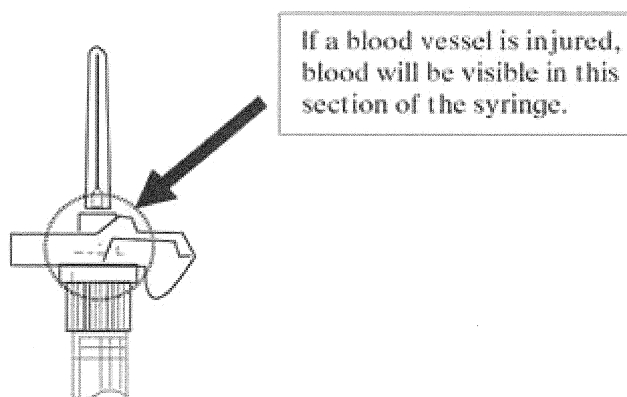


Figure 6

8. Inject the entire contents of the syringe intramuscularly.
9. Withdraw the needle. Once the syringe has been withdrawn, immediately activate the LuproLoc® safety device by pushing the arrow on the lock upward towards the needle tip with the thumb or finger, as illustrated, until the needle cover of the safety device over the needle is fully extended and a CLICK is heard or felt (see Figure 7).

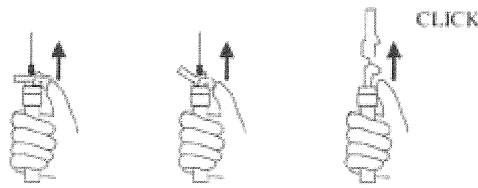


Figure 7

10. Dispose of the syringe according to local regulations/procedures.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration, 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, and 45 mg for 6-month administration are each supplied as a kit with prefilled dual chamber syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

LUPRON DEPOT is contraindicated in:

- **Hypersensitivity**

LUPRON DEPOT is contraindicated in individuals with known hypersensitivity to GnRH agonists or any of the excipients in LUPRON DEPOT. Reports of anaphylactic reactions to GnRH agonists have been reported in the medical literature.

- **Pregnancy**

LUPRON DEPOT may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Expected hormonal changes that occur with LUPRON DEPOT treatment increase the risk for pregnancy loss and fetal harm when administered to a pregnant woman. LUPRON DEPOT is contraindicated in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Tumor Flare

Initially, LUPRON DEPOT, like other GnRH agonists, causes increases in serum levels of testosterone to approximately 50% above baseline during the first weeks of treatment. Isolated cases of ureteral obstruction and spinal cord compression have been observed, which may contribute to paralysis with or without fatal complications. Transient worsening of symptoms may develop. A small number of patients may experience a temporary increase in bone pain, which can be managed symptomatically.

Patients with metastatic vertebral lesions and/or with urinary tract obstruction should be closely observed during the first few weeks of therapy.

5.2 Hyperglycemia and Diabetes

Hyperglycemia and an increased risk of developing diabetes have been reported in men receiving GnRH agonists. Hyperglycemia may represent development of diabetes mellitus or worsening of glycemic control in patients with diabetes. Monitor blood glucose and/or glycosylated hemoglobin (HbA1c) periodically in patients receiving a GnRH agonist and manage with current practice for treatment of hyperglycemia or diabetes.

5.3 Cardiovascular Diseases

Increased risk of developing myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke has been reported in association with use of GnRH agonists in men. The risk appears low based on the reported odds ratios, and should be evaluated carefully along with cardiovascular risk factors when determining a treatment for patients with prostate cancer. Patients receiving a GnRH agonist should be monitored for symptoms and signs suggestive of development of cardiovascular disease and be managed according to current clinical practice.

5.4 Effect on QT/QTc Interval

Androgen deprivation therapy may prolong the QT/QTc interval. Providers should consider whether the benefits of androgen deprivation therapy outweigh the potential risks in patients with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, frequent electrolyte abnormalities, and in patients taking drugs known to prolong the QT interval. Electrolyte abnormalities should be corrected. Consider periodic monitoring of electrocardiograms and electrolytes.

5.5 Convulsions

Postmarketing reports of convulsions have been observed in patients on leuprolide acetate therapy. These included patients with a history of seizures, epilepsy, cerebrovascular disorders, central nervous system anomalies or tumors, and in patients on concomitant medications that have been associated with convulsions such as bupropion and SSRIs. Convulsions have also been reported in patients in the absence of any of the conditions mentioned above. Patients receiving a GnRH agonist who experience convulsion should be managed according to current clinical practice.

5.6 Laboratory Tests

Monitor serum levels of testosterone following injection of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration, 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, or 45 mg for 6-month administration. In the majority of patients, testosterone levels increased above baseline, and then declined thereafter to castrate levels (< 50 ng/dL) within four weeks. [see *Clinical Studies (14) and Adverse Reactions (6)*].

6 ADVERSE REACTIONS

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.