6.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration

In the majority of patients testosterone levels increased above baseline during the first week, declining thereafter to baseline levels or below by the end of the second week of treatment.

Potential exacerbations of signs and symptoms during the first few weeks of treatment is a concern in patients with vertebral metastases and/or urinary obstruction or hematuria which, if aggravated, may lead to neurological problems such as temporary weakness and/or paresthesia of the lower limbs or worsening of urinary symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

In a clinical trial of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration, the following adverse reactions were reported in 5% or more of the patients during the initial 24-week treatment period.

Table 2. Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients		
LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration (N=56)		
	N	**(%)**
Body As A Whole		
General pain	13	(23.2)
Infection	3	(5.4)
Cardiovascular System		
Hot flashes/sweats*	32	(57.1)
Digestive System		
GI disorders	8	(14.3)
Metabolic and Nutritional Disorders		
Edema	8	(14.3)
Nervous System		
Libido decreased*	3	(5.4)
Respiratory System		
Respiratory disorder	6	(10.7)
Urogenital System		
Urinary disorder	7	(12.5)
Impotence*	3	(5.4)
Testicular atrophy*	3	(5.4)
* Due to the expected physiologic effect of decreased testosterone levels.		

In this same study, the following adverse reactions were reported in less than 5% of the patients on LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration.

Body As A Whole - Asthenia, Cellulitis, Fever, Headache, Injection site reaction, Neoplasm

Cardiovascular System - Angina, Congestive heart failure

Digestive System - Anorexia, Dysphagia, Eructation, Peptic ulcer

Hemic and Lymphatic System - Ecchymosis

Musculoskeletal System - Myalgia

Nervous System - Agitation, Insomnia/sleep disorders, Neuromuscular disorders

Respiratory System - Emphysema, Hemoptysis, Lung edema, Sputum increased

Skin and Appendages - Hair disorder, Skin reaction

Urogenital System - Balanitis, Breast enlargement, Urinary tract infection

Laboratory Abnormalities

Abnormalities of certain parameters were observed, but their relationship to drug treatment are difficult to assess in this population. The following were recorded in ≥5% of patients at final visit: Decreased albumin, decreased hemoglobin/hematocrit, decreased prostatic acid phosphatase, decreased total protein, decreased urine specific gravity, hyperglycemia, hyperuricemia, increased BUN, increased creatinine, increased liver function tests (AST, LDH), increased phosphorus, increased platelets, increased prostatic acid phosphatase, increased total cholesterol, increased urine specific gravity, leukopenia.

6.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

In two clinical trials of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, the following adverse reactions were reported to have a possible or probable relationship to drug as ascribed by the treating physician in 5% or more of the patients receiving the drug. **Often, causality is difficult to assess in patients with metastatic prostate cancer.** Reactions considered not drug-related are excluded.

Table 3. Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients		
LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration		
Body System/Reaction	**N=94**	**(%)**
Body As A Whole		
Asthenia	7	(7.4)
General Pain	25	(26.6)
Headache	6	(6.4)
Injection Site Reaction	13	(13.8)
Cardiovascular System		
Hot flashes/Sweats	55	(58.5)
Digestive System		
GI Disorders	15	(16.0)
Musculoskeletal System		
Joint Disorders	11	(11.7)
Central/Peripheral Nervous System		
Dizziness/Vertigo	6	(6.4)
Insomnia/Sleep Disorders	8	(8.5)
Neuromuscular Disorders	9	(9.6)

Respiratory System		
Respiratory Disorders	6	(6.4)
Skin and Appendages		
Skin Reaction	8	(8.5)
Urogenital System		
Testicular Atrophy	19	(20.2)
Urinary Disorders	14	(14.9)

In these same studies, the following adverse reactions were reported in less than 5% of the patients on LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration.

Body As A Whole - Enlarged abdomen, Fever

Cardiovascular System - Arrhythmia, Bradycardia, Heart failure, Hypertension, Hypotension, Varicose vein

Digestive System - Anorexia, Duodenal ulcer, Increased appetite, Thirst/dry mouth

Hemic and Lymphatic System - Anemia, Lymphedema

Metabolic and Nutritional Disorders - Dehydration, Edema

Central/Peripheral Nervous System - Anxiety, Delusions, Depression, Hypesthesia, Libido decreased*, Nervousness, Paresthesia

Respiratory System - Epistaxis, Pharyngitis, Pleural effusion, Pneumonia

Special Senses - Abnormal vision, Amblyopia, Dry eyes, Tinnitus

Urogenital System - Gynecomastia, Impotence*, Penis disorders, Testis disorders.

* Physiologic effect of decreased testosterone.

Laboratory Abnormalities

Abnormalities of certain parameters were observed, but are difficult to assess in this population. The following were recorded in ≥5% of patients: Increased BUN, Hyperglycemia, Hyperlipidemia (total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides), Hyperphosphatemia, Abnormal liver function tests, Increased PT, Increased PTT. Additional laboratory abnormalities reported were: Decreased platelets, Decreased potassium and Increased WBC.

6.3 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

The 4-month formulation of LUPRON DEPOT 30 mg was utilized in clinical trials that studied the drug in 49 nonorchiectomized prostate cancer patients for 32 weeks or longer and in 24 orchiectomized prostate cancer patients for 20 weeks.

In the above described clinical trials, the following adverse reactions were reported in ≥ 5% of the patients during the treatment period.

Table 4. Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients

LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration				
Body System/Events	**Nonorchiectomized**		**Orchiectomized**	
	Study 013		**Study 012**	
	N=49	**(%)**	**N=24**	**(%)**
Body As A Whole				
Asthenia	6	(12.2)	1	(4.2)
Flu Syndrome	6	(12.2)	0	(0.0)
General Pain	16	(32.7)	1	(4.2)
Headache	5	(10.2)	1	(4.2)
Injection Site Reaction	4	(8.2)	9	(37.5)
Cardiovascular System				
Hot flashes/Sweats	23	(46.9)	2	(8.3)
Digestive System				
GI Disorders	5	(10.2)	3	(12.5)
Metabolic and Nutritional Disorders				
Dehydration	4	(8.2)	0	(0.0)
Edema	4	(8.2)	5	(20.8)
Musculoskeletal System				
Joint Disorder	8	(16.3)	1	(4.2)
Myalgia	4	(8.2)	0	(0.0)
Nervous System				
Dizziness/Vertigo	3	(6.1)	2	(8.3)
Neuromuscular Disorders	3	(6.1)	1	(4.2)
Paresthesia	4	(8.2)	1	(4.2)
Respiratory System				
Respiratory Disorder	4	(8.2)	1	(4.2)
Skin and Appendages				
Skin Reaction	6	(12.2)	0	(0.0)
Urogenital System				
Urinary Disorders	5	(10.2)	4	(16.7)

In these same studies, the following adverse reactions were reported in less than 5% of the patients on LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration.

Body As A Whole - Abscess, Accidental injury, Allergic reaction, Cyst, Fever, Generalized edema, Hernia, Neck pain, Neoplasm

Cardiovascular System - Atrial fibrillation, Deep thrombophlebitis, Hypertension

Digestive System - Anorexia, Eructation, Gastrointestinal hemorrhage, Gingivitis, Gum hemorrhage, Hepatomegaly, Increased appetite, Intestinal obstruction, Periodontal abscess

Hemic and Lymphatic System - Lymphadenopathy

Metabolic and Nutritional Disorders - Healing abnormal, Hypoxia, Weight loss

Musculoskeletal System - Leg cramps, Pathological fracture, Ptosis

Nervous System - Abnormal thinking, Amnesia, Confusion, Convulsion, Dementia, Depression, Insomnia/sleep disorders, Libido decreased*, Neuropathy, Paralysis

Respiratory System - Asthma, Bronchitis, Hiccup, Lung disorder, Sinusitis, Voice alteration

Skin and Appendages - Herpes zoster, Melanosis

Urogenital System - Bladder carcinoma, Epididymitis, Impotence*, Prostate disorder, Testicular atrophy*, Urinary incontinence, Urinary tract infection.

* Physiologic effect of decreased testosterone.

Laboratory Abnormalities

Abnormalities of certain parameters were observed, but their relationship to drug treatment is difficult to assess in this population. The following were recorded in ≥ 5% of patients: Decreased bicarbonate, Decreased hemoglobin/hematocrit/RBC, Hyperlipidemia (total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides), Decreased HDL-cholesterol, Eosinophilia, Increased glucose, Increased liver function tests (ALT, AST, GGTP, LDH), Increased phosphorus. Additional laboratory abnormalities were reported: Increased BUN and PT, Leukopenia, Thrombocytopenia, Uricaciduria.

6.4 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

One open label, multicenter study was conducted with LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration in 151 prostate cancer patients. Patients were treated for 48 weeks, with 139/151 receiving two injections 24 weeks apart.

In the above described clinical trial, the following adverse events were reported in ≥ 5% of the patients during the treatment period. The Table 5 includes all adverse events reported in ≥ 5% of patients as well as the incidences of these adverse events that were considered, by the treating physician, to have a definite or possible relationship to LUPRON.

Table 5. Adverse Events in ≥ 5% of Patients
LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

	Treatment Emergent		Treatment Related	
Adverse Event	**N = 151**	**(%)**	**N = 151**	**(%)**
Hot Flush/Flushing	89	58.9	88	58.3
Injection Site Pain/Discomfort	29	19.2	16	10.6
Upper Respiratory Tract Infection/Influenza-like Illness[1]	32	21.2	0	0
Fatigue/Lethargy	20	13.2	18	11.9
Constipation	15	9.9	5	3.3
Arthralgia	14	9.3	2	1.3

Insomnia/Sleep Disorder	13	8.6	5	3.3
Headache/Sinus Headache	12	7.9	3	2.0
Musculoskeletal Pain/ Myalgia	12	7.9	3	2.0
Second Primary Neoplasm[2]	11	7.3	0	0
Cough	10	6.6	2	1.3
Hematuria/Hemorrhagic Cystitis	10	6.6	0	0
Hypertension/BP Increased	10	6.6	3	2.0
Rash	9	6.0	3	2.0
Dysuria	9	6.0	1	0.7
Urinary Tract Infection/Cystitis	9	6.0	0	0
Anemia/Hemoglobin Decreased	10	6.6	2	1.3
Back Pain	8	5.3	0	0
COPD	8	5.3	0	0
Dizziness	8	5.3	3	2.0
Dyspnea/Dyspnea on Exertion	8	5.3	2	1.3
Nocturia	8	5.3	2	1.3
Peripheral/Pitting Edema	8	5.3	2	1.3
Coronary Artery Disease/Angina	8	5.3	1	0.7

[1]Includes influenza, nasal congestion, nasopharyngitis, rhinorrhea, upper respiratory tract infection, and viral upper respiratory tract infection

[2]Includes basal cell carcinoma, bladder transitional cell carcinoma, lung neoplasm, malignant melanoma, non-Hodgkin's lymphoma, and squamous cell carcinoma

The following adverse events led to discontinuation; fatigue, hot flush, second primary neoplasm, asthenia, coronary artery disease, constipation, hyperkalemia, and sleep disorder. Serious adverse events in ≥ 2% of patients, regardless of causality, included chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease/angina, cerebrovascular accident/transient ischemic attack, pneumonia, and second primary neoplasms.

Laboratory Abnormalities

At baseline, 13.9% of patients had a CTCAE v4.0 grade 1 or 2 decreased hemoglobin. During the study, 42.4% of subjects had grade 1 decreased hemoglobin (10 - <12-5 g/dL), 2.0% had grade 2 (8 - <10 g/dL) and 1.3% of subjects had grade 3 or 4 (<8 g/dL). Likewise, 28.5% of patients had a grade 1 or 2 increased cholesterol at baseline while 55.0% had grade 1 increased cholesterol (>199- 300 mg/dL), 3.3% had a grade 2 increase (>300-400 mg/dL), and 0.7% of subjects had grade 3 (>400 mg/dL) during the study.

6.5 Postmarketing

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of LUPRON DEPOT. 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.

During postmarketing surveillance, which includes other dosage forms and other patient populations, the following adverse reactions were reported.

Like other drugs in this class, mood swings, including depression, have been reported. There have been very rare reports of suicidal ideation and attempt. Many, but not all, of these patients had a history of depression or other psychiatric illness. Patients should be counseled on the possibility of development or worsening of depression during treatment with LUPRON.

Symptoms consistent with an anaphylactoid or asthmatic process have been rarely (incidence rate of about 0.002%) reported. Rash, urticaria, and photosensitivity reactions have also been reported.

Changes in Bone Density - Decreased bone density has been reported in the medical literature in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist analog. In a clinical trial, 25 men with prostate cancer, 12 of whom had been treated previously with leuprolide acetate for at least six months, underwent bone density studies as a result of pain. The leuprolide-treated group had lower bone density scores than the nontreated control group. It can be anticipated that long periods of medical castration in men will have effects on bone density.

Pituitary apoplexy - During post-marketing surveillance, rare cases of pituitary apoplexy (a clinical syndrome secondary to infarction of the pituitary gland) have been reported after the administration of gonadotropin-releasing hormone agonists. In a majority of these cases, a pituitary adenoma was diagnosed, with a majority of pituitary apoplexy cases occurring within 2 weeks of the first dose, and some within the first hour. In these cases, pituitary apoplexy has presented as sudden headache, vomiting, visual changes, ophthalmoplegia, altered mental status, and sometimes cardiovascular collapse. Immediate medical attention has been required.

Localized reactions including induration and abscess have been reported at the site of injection.

Symptoms consistent with fibromyalgia (e.g., joint and muscle pain, headaches, sleep disorders, gastrointestinal distress, and shortness of breath) have been reported individually and collectively.

Cardiovascular System - Hypotension, Myocardial infarction, Pulmonary embolism

Respiratory, thoracic and mediastinal disorder - Interstitial lung disease

Hepato-biliary disorder - Serious drug-induced liver injury

Hemic and Lymphatic System - Decreased WBC

Central/Peripheral Nervous System - Convulsion, Peripheral neuropathy, Spinal fracture/paralysis

Endocrine System - Diabetes

Musculoskeletal System - Tenosynovitis-like symptoms

Urogenital System - Prostate pain

See other LUPRON DEPOT and LUPRON Injection package inserts for other reactions reported in women and pediatric populations.

7 DRUG INTERACTIONS

No pharmacokinetic-based drug-drug interaction studies have been conducted with LUPRON DEPOT.

7.1 Drug/Laboratory Test Interactions

Administration of LUPRON DEPOT in therapeutic doses results in suppression of the pituitary-gonadal system. Normal function is usually restored within three months after treatment is discontinued. Due to the suppression of the pituitary-gonadal system by LUPRON DEPOT, diagnostic tests of pituitary gonadotropic and gonadal functions conducted during treatment and up to three months after discontinuation of LUPRON DEPOT may be affected.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X *[see Contraindications (4)]*.

Risk Summary

LUPRON DEPOT may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The monthly formulation of leuprolide acetate caused embryo-fetal toxicity in animals at doses less than the human dose based on body surface area using an estimated daily dose. 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 pregnant while receiving the drug. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus and the potential risk for pregnancy loss.

Animal Data

Major fetal abnormalities were observed in rabbits after a single administration of the monthly formulation of leuprolide acetate on day 6 of pregnancy at doses of 0.00024, 0.0024, and 0.024 mg/kg (approximately 1/1600 to 1/16 the human dose based on body surface area using an estimated daily dose in animals and humans). Since a depot formulation was utilized in the study, a sustained exposure to leuprolide was expected throughout the period of organogenesis and to the end of gestation. Similar studies in rats did not demonstrate an increase in fetal malformations, however, there was increased fetal mortality and decreased fetal weights with the two higher doses of the monthly formulation of leuprolide acetate in rabbits and with the highest dose (0.024 mg/kg) in rats.

8.3 Nursing Mothers

LUPRON DEPOT is not indicated for use in nursing mothers *[see Indications and Usage (1)]*. It is not known whether leuprolide is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in

human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from LUPRON DEPOT, a decision should be made to discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

See LUPRON DEPOT-PED® (leuprolide acetate for depot suspension) labeling for the safety and effectiveness in children with central precocious puberty.

8.5 Geriatric Use

In the clinical trials for LUPRON DEPOT in prostate cancer 80% of the subjects studied were at least 65 years of age. Therefore, the labeling reflects the efficacy and safety of LUPRON DEPOT in this population.

8.6 Males of Reproductive Potential

Infertility

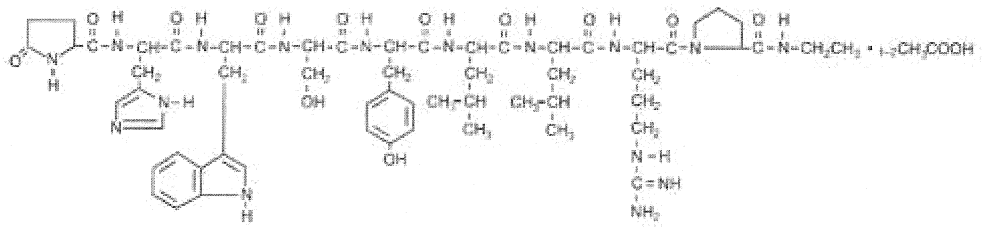
LUPRON DEPOT may reduce fertility based on animal studies and its mechanism of action. There are no data in humans relating to male fertility following treatment with leuprolide acetate. In animal studies, administration of leuprolide acetate to rats as a monthly depot formulation caused atrophy of the reproductive organs and suppression of reproductive function. These changes were reversible upon cessation of treatment *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no experience of overdosage in clinical trials. In rats, a single subcutaneous dose of 100 mg/kg (approximately 4,000 times the estimated daily human dose based on body surface area), resulted in dyspnea, decreased activity, and excessive scratching. In early clinical trials with daily subcutaneous leuprolide acetate, doses as high as 20 mg/day for up to two years caused no adverse effects differing from those observed with the 1 mg/day dose.

11 DESCRIPTION

Leuprolide acetate is a synthetic nonapeptide analog of naturally occurring gonadotropin-releasing hormone (GnRH). The analog possesses greater potency than the natural hormone. The chemical name is 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide acetate (salt) with the following structural formula:



LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, becomes a suspension intended as a monthly intramuscular injection.

The front chamber of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (7.5 mg), purified gelatin (1.3 mg), DL-lactic and glycolic acids copolymer (66.2 mg), and D-mannitol (13.2 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium (5 mg), D-mannitol (50 mg), polysorbate 80 (1 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, become a suspension intended as an intramuscular injection to be given **ONCE EVERY 12 WEEKS**.

The front chamber of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (22.5 mg), polylactic acid (198.6 mg) and D-mannitol (38.9 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium (7.5 mg), D-mannitol (75.0 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, become a suspension intended as an intramuscular injection to be given **ONCE EVERY 16 WEEKS**.

The front chamber of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (30 mg), polylactic acid (264.8 mg) and D-mannitol (51.9 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium (7.5 mg), D-mannitol (75.0 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, become a suspension intended as an intramuscular injection to be given **ONCE EVERY 24 WEEKS**.

The front chamber of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (45 mg), polylactic acid (169.9 mg), D-mannitol (39.7 mg), and stearic acid (10.1 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium (7.5 mg), D-mannitol (75.0 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Leuprolide acetate, a GnRH agonist, acts as an inhibitor of gonadotropin secretion. Animal studies indicate that following an initial stimulation, continuous administration of leuprolide acetate results in suppression of ovarian and testicular steroidogenesis. This effect was reversible upon discontinuation of drug therapy.

Administration of leuprolide acetate has resulted in inhibition of the growth of certain hormone dependent tumors (prostatic tumors in Noble and Dunning male rats and DMBA-induced mammary tumors in female rats) as well as atrophy of the reproductive organs.

12.2 Pharmacodynamics

In humans, administration of leuprolide acetate results in an initial increase in circulating concentrations of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), leading to a transient increase in concentrations of the gonadal steroids (testosterone and dihydrotestosterone in males, and estrone and estradiol in premenopausal females). However, continuous administration of leuprolide acetate results in decreased concentrations of LH and FSH. In males, testosterone is reduced to castrate concentrations. In premenopausal females, estrogens are reduced to postmenopausal concentrations. These decreases occur within two to four weeks after initiation of treatment, and castrate concentrations of testosterone in prostatic cancer patients have been demonstrated for more than five years.

Leuprolide acetate is not active when given orally.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration to patients, mean plasma measured concentrations were 20 ng/mL at 4 hours and 0.36 ng/mL at 4 weeks. However, intact leuprolide and an inactive major metabolite could not be distinguished by the assay which was employed in the study.

LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration in patients, mean peak plasma concentrations were 48.9 ng/mL at 4 hours and then declined to 0.67 ng/mL at 12 weeks. Leuprolide appeared to be released at a constant rate following the onset of steady-state concentrations during the third week after dosing, providing steady plasma concentrations through the 12-week dosing interval. However, intact leuprolide and an inactive major metabolite could not be distinguished by the assay which was employed in the study. The initial burst, followed by a decline to a steady-state concentration, was similar to the release pattern seen with the monthly formulation.

LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration in sixteen orchiectomized prostate cancer patients, mean plasma concentrations were 59.3 ng/mL at 4 hours and then declined to 0.30 ng/mL at 16 weeks. Mean plasma concentrations from weeks 3.5 to 16 was 0.44 ± 0.20 ng/mL (range: 0.20-1.06). Leuprolide appeared to be released at a constant rate following the onset of steady-state concentrations during the fourth week after dosing, providing steady plasma concentrations throughout the 16-week dosing interval. However, intact leuprolide and an inactive major metabolite could not be distinguished by the assay which was employed in the study. The initial burst, followed by a decline to a steady-state concentration, was similar to the release pattern seen with the other depot formulations.

LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration in 26 prostate cancer patients, mean peak plasma concentration of 6.7 ng/mL was observed at 2 hours and then declined to 0.07 ng/mL at 24 weeks. Leuprolide appeared to be released continuously following the onset of steady-state concentrations during the third week after dosing providing steady plasma concentrations through the 24-week dosing interval. The initial burst, followed by a decline to a steady-state concentration, was similar to the release pattern seen with the other depot formulations. In this study, mean plasma concentration-time profiles were similar after the first and second dose.

Distribution

The mean steady-state volume of distribution of leuprolide following intravenous bolus administration to healthy male volunteers was 27 L. *In vitro* binding to human plasma proteins ranged from 43% to 49%.

Elimination

The mean systemic clearance of leuprolide following intravenous bolus administration to healthy male volunteers was 7.6 L/h, and terminal elimination half-life was approximately 3 hours based on a two compartment model.

Following administration of LUPRON DEPOT 3.75 mg to 3 patients, less than 5% of the dose was recovered as parent and M-I metabolite in the urine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year carcinogenicity studies were conducted in rats and mice. In rats, a dose-related increase of benign pituitary hyperplasia and benign pituitary adenomas was noted at 24 months when the drug was administered subcutaneously at daily doses (0.6 to 4 mg/kg). There was a significant but not dose-related increase of pancreatic islet-cell adenomas in females and of testicular interstitial cell adenomas in males (highest incidence in the low dose group). In mice, no leuprolide acetate-induced tumors or pituitary abnormalities were observed at a dose as high as 60 mg/kg for two years. Patients have been treated with leuprolide acetate for up to three years with doses as high as 10 mg/day and for two years with doses as high as 20 mg/day without demonstrable pituitary abnormalities.

Genotoxicity studies were conducted with leuprolide acetate using bacterial and mammalian systems. These studies provided no evidence of mutagenic effects or chromosomal aberrations.

Leuprolide may reduce male and female fertility. Administration of leuprolide acetate to male and female rats at dose of 0.024, 0.24, and 2.4 mg/kg as monthly depot formulation for up to 3 months (approximately as low as 1/30 of the human dose based on body surface area using an estimated daily dose in animals and humans) caused atrophy of the reproductive organs, and suppression of reproductive function. These changes were reversible upon cessation of treatment.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration

In an open-label, non-comparative, multicenter clinical study of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration, 56 patients with stage D_2 prostatic adenocarcinoma and no prior systemic treatment were enrolled. The objectives were to determine if a 7.5 mg depot formulation of leuprolide injected once every 4 weeks would reduce and maintain serum testosterone to castrate range (≤50 ng/dL), to evaluate objective clinical response, and to assess the safety of the formulation. During the initial 24 weeks, serum testosterone was measured weekly, biweekly, or every four weeks and objective tumor response assessments were performed at Weeks 12 and 24. Once the patient completed the initial 24-week treatment phase, treatment continued at the investigator's discretion. Data from the initial 24-week treatment phase are summarized in this section.

In the majority of patients, serum testosterone increased by 50% or more above baseline during the first week of treatment. Serum testosterone suppressed to the castrate range within 30 days of the initial depot injection in 94% (51/54) of patients for whom testosterone suppression was achieved (2 patients withdrew prior to onset of suppression) and within 66 days in all 54 patients. Mean serum testosterone suppressed to castrate level by Week 3. The median dosing interval between injections was 28 days. One escape from suppression (2 consecutive testosterone values greater than 50 ng/dL after achieving castrate level) was noted at Week 18, associated with a substantial dosing delay. In this patient, serum testosterone returned to the castrate range at the next monthly measurement. Serum testosterone was minimally above the castrate range on a single occasion for 4 other patients. No clinical significance was attributed to these rises in testosterone.

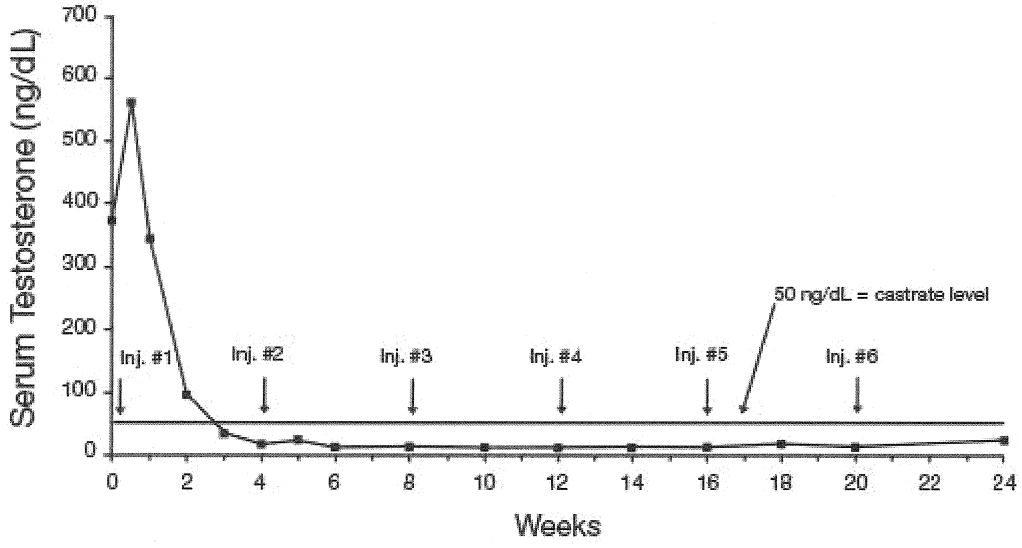


Figure 8. LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-Month Administration Mean Serum Testosterone Concentrations

Secondary efficacy endpoints evaluated included objective tumor response, assessed by clinical evaluations of tumor burden (complete response, partial response, objectively stable, and

progression), as well as changes in local disease status, assessed by digital rectal examination, and changes in prostatic acid phosphatase (PAP). These evaluations were performed at Weeks 12 and 24. The objective tumor response analysis showed a "no progression" (ie. complete or partial response, or stable disease) in 77% (40/52) of patients at Week 12, and in 84% (42/50) of patients at Week 24. Local disease improved or remained stable in all (42) patients evaluated at Week 12 and in 98% (41/42) of patients elevated at Week 24. PAP normalized or decreased at Week 12 and/or 24 in the majority of patients with elevated baseline PAP.

Periodic monitoring of serum testosterone and PSA levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. It should be noted that results of testosterone determinations are dependent on assay methodology. It is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

14.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

In clinical studies, serum testosterone was suppressed to castrate within 30 days in 87 of 92 (95%) patients and within an additional two weeks in three patients. Two patients did not suppress for 15 and 28 weeks, respectively. Suppression was maintained in all of these patients with the exception of transient minimal testosterone elevations in one of them, and in another an increase in serum testosterone to above the castrate range was recorded during the 12 hour observation period after a subsequent injection. This represents stimulation of gonadotropin secretion.

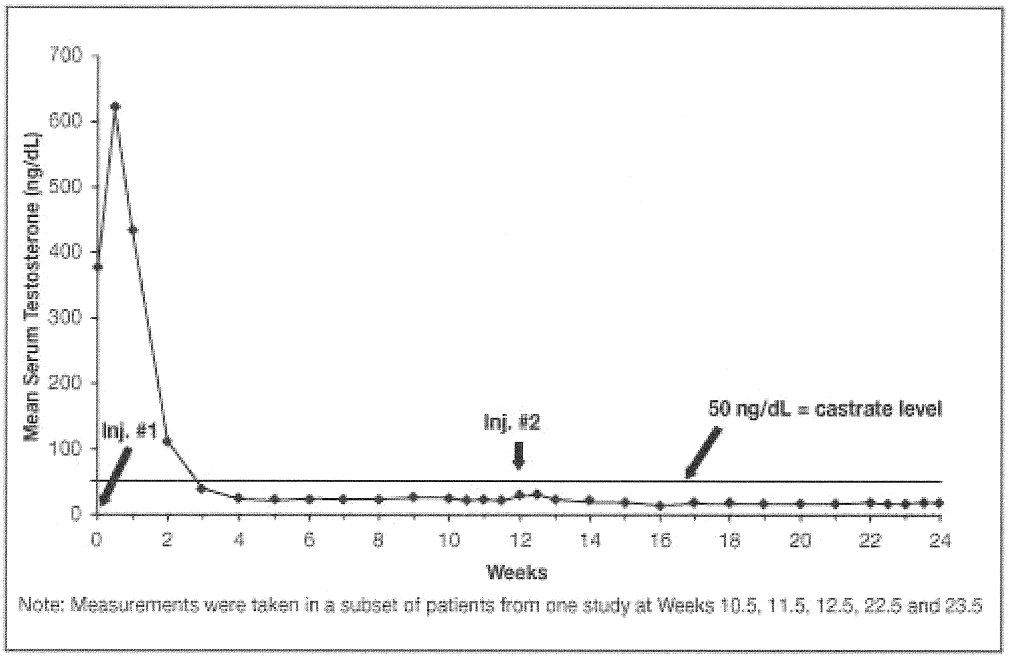


Figure 9. LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration Mean Serum Testosterone Concentrations

An 85% rate of "no progression" was achieved during the initial 24 weeks of treatment. A decrease from baseline in serum PSA of ≥90% was reported in 71% of the patients and a change to within the normal range (≤3.99 ng/mL) in 63% of the patients.

Periodic monitoring of serum testosterone and PSA levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. It should be noted that results of testosterone determinations are dependent on assay methodology. It is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

14.3 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

In an open-label, noncomparative, multicenter clinical study of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration, 49 patients with stage D2 prostatic adenocarcinoma (with no prior treatment) were enrolled. The objectives were to determine whether a 30 mg depot formulation of leuprolide injected once every 16 weeks would reduce and maintain serum testosterone levels at castrate levels (≤ 50 ng/dL), and to assess the safety of the formulation. The study was divided into an initial 32-week treatment phase and a long-term treatment phase. Serum testosterone levels were determined biweekly or weekly during the first 32 weeks of treatment. Once the patient completed the initial 32-week treatment period, treatment continued at the investigator's discretion with serum testosterone levels being done every 4 months prior to the injection.

In the majority of patients, testosterone levels increased 50% or more above the baseline during the first week of treatment. Mean serum testosterone subsequently suppressed to castrate levels within 30 days of the first injection in 94% of patients and within 43 days in all 49 patients during the initial 32-week treatment period. The median dosing interval between injections was 112 days. One escape from suppression (two consecutive testosterone values greater than 50 ng/dL after castrate levels achieved) was noted at Week 16. In this patient, serum testosterone increased to above the castrate range following the second depot injection (Week 16) but returned to the castrate level by Week 18. No adverse reactions were associated with this rise in serum testosterone. A second patient had a rise in testosterone at Week 17, then returned to the castrate level by Week 18 and remained there through Week 32. In the long-term treatment phase two patients experienced testosterone elevations, both at Week 48. Testosterone for one patient returned to the castrate range at Week 52, and one patient discontinued the study at Week 48 due to disease progression.

Secondary efficacy endpoints evaluated in the study were the objective tumor response as assessed by clinical evaluations of tumor burden (complete response, partial response, objectively stable and progression) and evaluations of changes in prostatic involvement and prostate-specific antigen (PSA). These evaluations were performed at Weeks 16 and 32 of the treatment phase. The long-term treatment phase monitored PSA at each visit (every 16 weeks). The objective tumor response analysis showed "no progression" (i.e. complete or partial response, or stable disease) in 86% (37/43) of patients at Week 16, and in 77% (37/48) of patients at Week 32. Local disease improved or remained stable in all patients evaluated at Week 16 and/or 32. For patients with elevated baseline PSA, 50% (23/46) had a normal PSA (less than 4.0 ng/mL) at Week 16, and 51% (19/37) had a normal PSA at Week 32.

Periodic monitoring of serum testosterone and PSA levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. It should be

noted that results of testosterone determinations are dependent on assay methodology. It is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

Using historical comparisons, the safety and efficacy of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration appear similar to the other LUPRON DEPOT formulations.

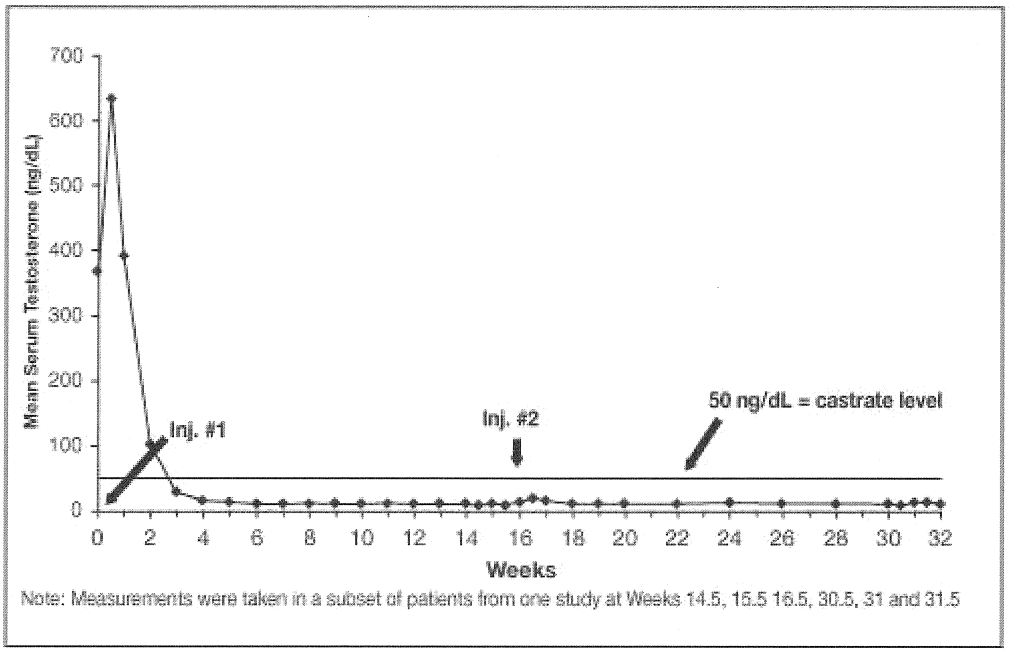


Figure 10. LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration Mean Serum Testosterone Concentrations

14.4 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

An open-label, non-comparative, multicenter clinical study of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration enrolled 151 patients with prostate cancer. The study drug was administered as two intramuscular injections of LUPRON DEPOT 45 mg at 24 week intervals (139/151 received 2 injections), and patients were followed for a total of 48 weeks.

Among 148 patients who had testosterone value at Week 4, serum testosterone was suppressed to castrate levels (< 50 ng/dL) from Week 4 through Week 48 in an estimated 93.4% (two-sided 95% CI: 89.2%, 97.6%) of patients. One patient failed to achieve testosterone suppression by Week 4, and eight patients had escapes from suppression (any testosterone value > 50 ng/dL after castrate levels were achieved). Mean testosterone levels increased to 608 ng/dL from a baseline of 435 ng/dL during the first week of treatment. By Week 4, the mean testosterone concentration had decreased to below castrate levels (16 ng/dL).

Periodic monitoring of serum testosterone levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. Testosterone determinations are dependent on assay methodology and it is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

Figure 11 below shows the mean testosterone concentration at various time points.

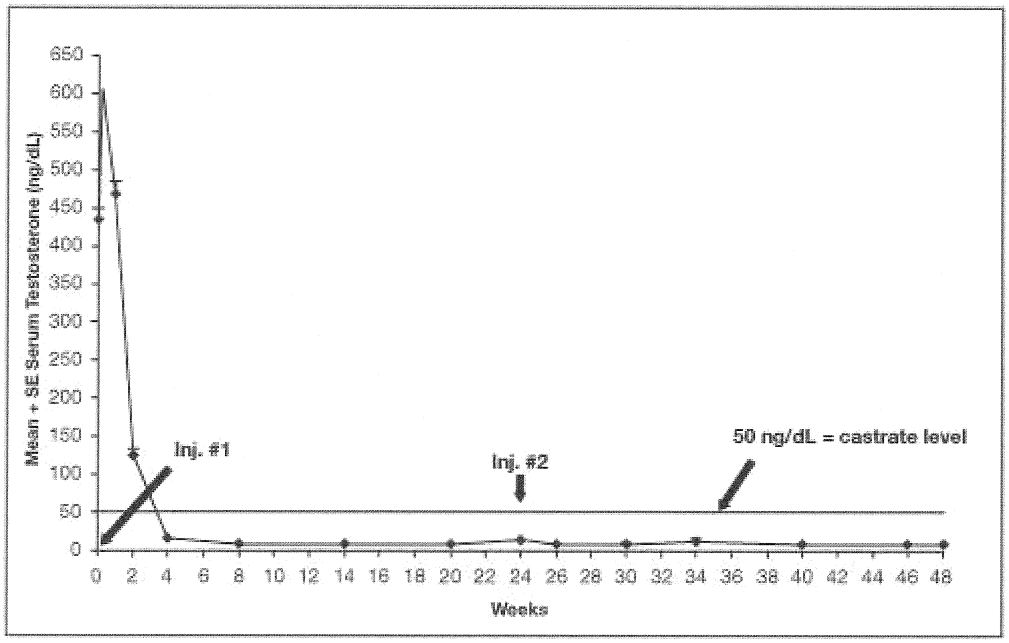


Figure 11. LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration Serum Testosterone Concentrations (Mean + SE)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration kit (NDC 0074-3642-03), 22.5 mg for 3-month administration kit (NDC 0074-3346-03), 30 mg for 4-month administration kit (NDC 0074-3683-03), 45 mg for 6-month administration kit (NDC 0074-3473-03) contains:

- one prefilled dual-chamber syringe containing needle with LuproLoc® safety device
- one plunger
- two alcohol swabs
- a complete prescribing information enclosure

The prefilled dual-chamber syringe of LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration contains sterile lyophilized microspheres of leuprolide acetate incorporated in a biodegradable lactic acid/glycolic acid copolymer.

The prefilled dual-chamber syringe of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, 45 mg for 6-month administration contains sterile lyophilized microspheres of leuprolide acetate incorporated in a biodegradable lactic acid polymer.

When mixed with 1 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 7.5 mg for 1-month administration is administered as a single monthly intramuscular injection.

When mixed with 1.5 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration is administered as a single intramuscular injection **EVERY 12 WEEKS**.

When mixed with 1.5 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration is administered as a single intramuscular injection **EVERY 16 WEEKS**.

When mixed with 1.5 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration is administered as a single intramuscular injection **EVERY 24 WEEKS**.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C–30°C (59°F–86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Information for Patients

Patients should be informed that:

- If they experience an allergic reaction to other drugs like LUPRON DEPOT, they should not use this drug.
- The most common side effects associated with LUPRON DEPOT are hot flashes, pain (especially joint pain and back pain), injection site pain and fatigue.
- LUPRON DEPOT may cause impotence.
- The increase in testosterone that occurs during the first weeks of therapy can cause an increase in urinary symptoms or pain.
- If they have metastatic cancer to the spine or urinary tract, they need close medical attention during the first weeks of therapy.
- They should notify their doctor if they develop new or worsened symptoms after beginning LUPRON DEPOT treatment.

Manufactured for
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064
by Takeda Pharmaceutical Company Limited
Osaka, Japan 540-8645

03-A997 June 2014

添付文書の最重要点

これらの最重要点には LUPRON DEPOT を安全かつ効果的に投与するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。LUPRON DEPOT の添付文書全文を参照すること。
LUPRON DEPOT（デポ-懸濁剤用リュープロレリン酢酸塩）
米国における最初の承認：1989 年

----最近の主な変更---

警告及び使用上の注意、痙攣（5.5）　2013 年 7 月
警告及び使用上の注意、QT/QTc 間隔に対する影響（5.4）
2014 年 6 月

----効能・効果----

LUPRON DEPOT は以下の治療に用いられる性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストである。

- 進行性前立腺癌の緩和療法（1）

----用法・用量----

LUPRON DEPOT は医師の監督下で投与すること。放出特性が異なるため、有効成分含量は相加的ではなく望ましい投与スケジュールに基づいて有効成分含量を選定しなければならない。(2)

- LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤、4 週に 1 回、筋肉内投与する。(2.1)
- LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤、12 週に 1 回、筋肉内投与する。(2.2)
- LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤、16 週に 1 回、筋肉内投与する。(2.3)
- LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤、24 週に 1 回、筋肉内投与する。(2.4)

----剤型及び含量----

7.5 mg、22.5 mg、30 mg 及び 45 mg 注射剤のデュアルチャンバープレフィルドシリンジのキット（3）

----禁忌----

- GnRH、GnRH アゴニスト又は LUPRON DEPOT のいずれかの添加物に対して過敏症の患者（4）
- 妊婦（4、8.1）

----警告及び使用上の注意----

- 投与第 1 週における血清テストステロン値の上昇（ベースライン値を超えて 50%まで）；血清テストステロン値と PSA を監視すること（5.1、5.6）
  - 投与最初の数週内にに前立腺癌症状の一時的な悪化、又は前立腺癌のその他の徴候及び症状がまれに認められることがある。(5.1)
  - 少数の患者で骨痛の一時的増加がみられることがあるが、対症療法により管理することができる。(5.1)
  - GnRH アゴニストによる尿管閉鎖及び脊髄圧迫がまれに報告されているが、これが麻痺の原因となることがあり、また麻痺によって致死的合併症が生じることがある。(5.1)
- 高血糖及び糖尿病：GnRH アナログを投与された男性で高血糖、また糖尿病発症のリスクの増加が報告されている。血糖値を監視し、最新の臨床診療に従って管理すること。(5.2)
- 心臓血管疾患：男性で GnRH アナログの投与に伴い、心筋梗塞、心突然死及び脳卒中のリスクの増加が報告されている。心臓血管疾患を監視し、最新の臨床診療に従って管理すること。(5.3)
- QT/QTc 間隔に対する影響：アンドロゲン除去療法は QT 間隔を延長する可能性がある。リスク及びベネフィットを考慮すること。(5.4)
- 素因の有無に関わらず、患者で痙攣が認められている。最新の臨床診療に従って痙攣を管理すること。(5.5)

----副作用-----

- LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤：主な副作用（>10%）は全身の疼痛、ほてり/発汗、胃腸障害、浮腫、呼吸器障害、尿路障害であった。(6.1)
- LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤：主な副作用（>10%）は全身の疼痛、注射部位反応、ほてり/発汗、胃腸障害、関節障害、睾丸委縮、尿路障害であった。(6.2)
- LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤：主な副作用（>10%）は無力症、インフルエンザ症候群、全身の疼痛、頭痛、注射部位反応、ほてり/発汗、胃腸障害、浮腫、皮膚反応、尿路障害であった（6.3）
- LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤：主な副作用（>10%）はほてり、注射部位疼痛、上気道感染及び疲労であった（6.4）

市販後の使用経験では、気分動揺、抑うつ、まれに自殺念慮及び自殺企図、まれに下垂体卒中及びまれに重篤な薬剤性肝障害が報告されている。(6.5)

副作用の疑いについて報告する場合、1-800-633-9110 により Abb Vie Inc.に、もしくは 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch により FDA に連絡すること。

----特定の集団への投与----

- 小児：これらの LUPRON DEPOT 製剤は小児の治療に適用されない。中枢性思春期早発症の小児へのリュープロレリン酢酸塩の投与については、LUPRON DEPOT PED®の添付文書を参照すること。
- 高齢者：この添付文書は前立腺癌を対象とした LUPRON DEPOT の臨床試験を反映しており、これらの試験では対象被験者の大多数が 65 歳以上であった。

患者カウンセリング情報については 17 を参照。

改訂：2014 年 6 月

添付文書全文

1　効能・効果

LUPRON DEPOT の 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤、22.5 mg 3 ヵ月投与製剤、30 mg 4 ヵ月投与製剤及び 45 mg 6 ヵ月投与製剤（リュープロレリン酢酸塩）は進行性前立腺癌の緩和療法に使用される。

LUPRON DEPOT は性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストである。

2　用法・用量

LUPRON DEPOT は医師の監督下で投与すること。

表 1.　LUPRON DEPOT の推奨用量

用量	7.5 mg 1 ヵ月投与	22.5 mg 3 ヵ月投与	30 mg 4 ヵ月投与	45 mg 6 ヵ月投与
推奨用法	4 週に 1 回注射	12 週に 1 回注射	16 週に 1 回注射	24 週に 1 回注射

2.1　LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤

LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤の推奨用法は 4 週に 1 回注射である。分割量を同時投与してはならない。また、放出特性が変わってしまうためこのデポ製剤又は他のデポ製剤と併用してはならない。

デポ製剤に含まれている凍結乾燥されたミクロスフェアを調製し、4 週に 1 回、単回筋注投与する。

デュアルチャンバープレフィルドシリンジの最適性能については、2.5 項の使用説明書を読んで、それに従うこと。

2.2　LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤

LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤の推奨用法は 12 週に 1 回注射である。分割量を同時投与してはならない。また、放出特性が変わってしまうためこのデポ製剤又は他のデポ製剤と併用してはならない。

デポ製剤に含まれている凍結乾燥されたミクロスフェアを調製し、12 週に 1 回、単回筋注投与する。

デュアルチャンバープレフィルドシリンジの最適性能については、2.5 項の使用説明書を読んで、それに従うこと。

2.3 LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤

LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤の推奨用法は 16 週に 1 回注射である。分割量を同時投与してはならない。また、放出特性が変わってしまうためこのデポ製剤又は他のデポ製剤と併用してはならない。

デポ製剤に含まれている凍結乾燥されたミクロスフェアを調製し、16 週に 1 回、単回筋注投与する。

デュアルチャンバープレフィルドシリンジの最適性能については、2.5 項の使用説明書を読んで、それに従うこと。

2.4 LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤

LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤の推奨用法は 24 週に 1 回注射である。分割量を同時投与してはならない。また、放出特性が変わってしまうためこのデポ製剤又は他のデポ製剤と併用してはならない。

デポ製剤に含まれている凍結乾燥されたミクロスフェアを調製し、24 週に 1 回、単回筋注投与する。

デュアルチャンバープレフィルドシリンジの最適性能については、2.5 項の使用説明書を読んで、それに従うこと。

2.5 LUPRON DEPOT 注射剤の調製及び投与

- 凍結乾燥されたミクロスフェアを調製し、単回筋注投与する。
- LUPRON DEPOT は防腐剤を含まないため、懸濁液を直ちに投与する、もしくは、2 時間以内に投与しない場合は廃棄する。

1. LUPRON DEPOT 粉末を目視検査する。凝集や固化が認められた場合、そのシリンジを**使用してはならない**。希釈剤と混合する前にシリンジ壁上に認められる粉末の薄層は正常とみなす。希釈剤の外観は澄明で無色でなければならない。
2. 注射液を調製する場合、ストッパーが回転し始めるまで白色のプランジャーをエンド・ストッパー内にねじ込む（図 1 及び図 2 を参照）。

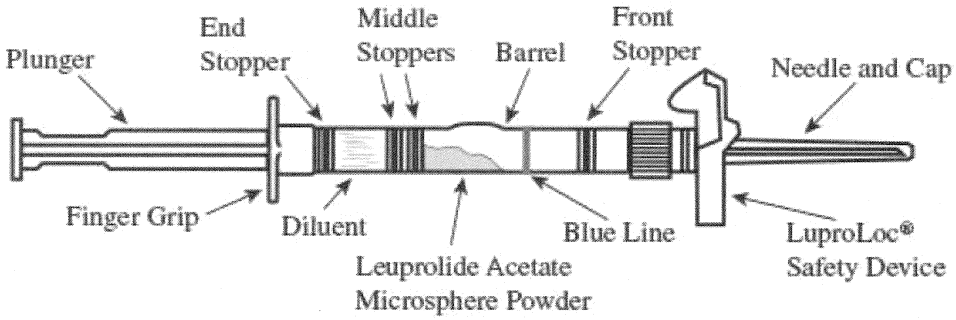


Figure 1

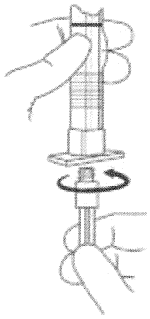


Figure 2

3. シリンジを**直立に**保持する。最初のミドル・ストッパーが注射筒の中間部分の青い線に達するまでプランジャーを**ゆっくりと押しこみ**（6～8 秒間）、希釈剤を放出する（図 3 を参照）。

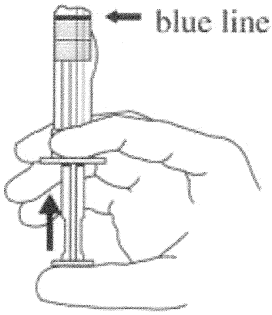


Figure 3

4. シリンジを**直立に**保持する。粉末が均一な懸濁液になるまでシリンジを静かに振とうし、ミクロスフェア（粉末）を十分に混合する。懸濁液の外観は乳白色である。粉末がストッパーに付着している場合、もしくは固化や凝集が認められる場合は指でシリンジを軽く叩いて分散させる。懸濁液に移行しない粉末が残存する場合は本剤を**投与しないこと**（図 4 を参照）。

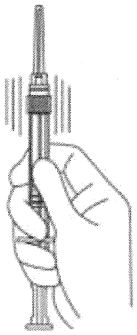


Figure 4

5. シリンジを直立に保持する。注射針のキャップをねじらずに、もう一方の手で上に引いて取る。
6. シリンジを直立に保持する。プランジャーを押してシリンジから気泡を押し出す。これで注射の準備が整う。
7. 注射部位をアルコール消毒綿で拭いた後、臀部、前大腿部又は三角筋に90°の角度で注射針を刺入し、筋注投与する。注射部位を交互に変更すること（図5を参照）。

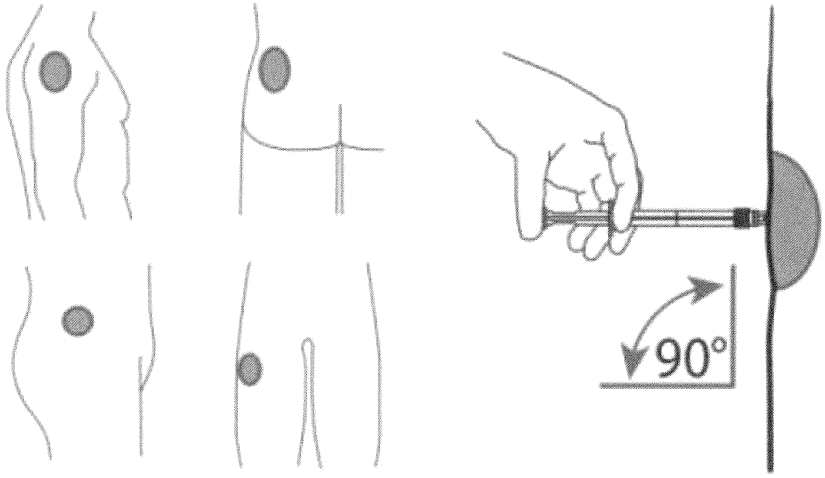


Figure 5

注：血管を誤って突いた場合、吸い上げられた血液がルアーロックの直下に、透明のLuproLoc®セーフティディバイスを通して確認される（図6を参照）。血液が確認された場合、針をすぐに抜くこと。薬剤を投与してはならない。

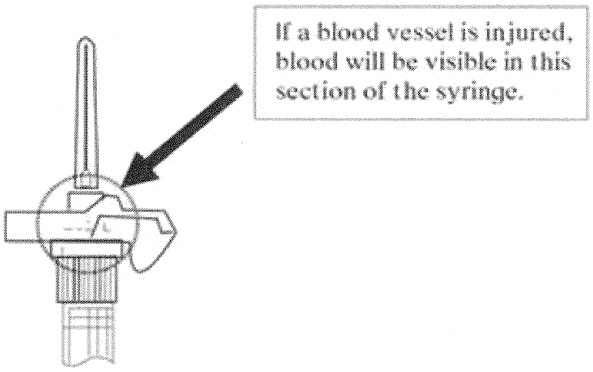


Figure 6

8. シリンジ内容物の全量を筋注投与する。
9. 注射針を抜く。シリンジを引き抜いたら直ちに、図に示すように、注射針に被せた安全装置の注射針カバーが十分に伸長してカチッという音が聞こえるまで、又はカチッという感覚がするまで、ロック上の矢印を親指又はその他の指で注射針先端方向に押し上げ、LuproLoc® 安全装置を作動させる（図7を参照）。

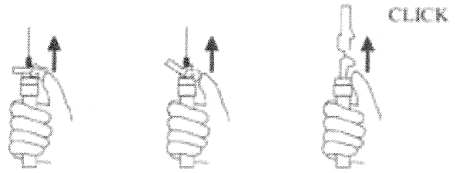


Figure 7

10. 現地の規制/手続きに従ってシリンジを廃棄する。

3 性状及び含量

LUPRON DEPOT の 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤、22.5 mg 3 ヵ月投与製剤、30 mg 4 ヵ月投与製剤及び 45 mg 6 ヵ月投与製剤はそれぞれ、デュアルチャンバープレフィルドシリンジのキットとして供給される。

4 禁忌

次の患者には LUPRON DEPOT を投与しないこと。

- **過敏症患者**
  GnRH アゴニスト又は LUPRON DEPOT のいずれかの添加物に対して過敏症の患者には LUPRON DEPOT を投与しないこと。GnRH アゴニストに対するアナフィラキシー性反応の症例が医学文献に報告されている。
- **妊婦**
  LUPRON DEPOT を妊婦に投与したとき、胎児への害が生じるおそれがある。妊婦に投与したとき、LUPRON DEPOT 治療により生じると予想されるホルモンの変化により流産や胎児への害のリスクが増大する。妊婦又は妊娠する可能性がある女性に LUPRON DEPOT を投与しないこと。妊娠中に本剤を投与する場合、もしくは本剤を投与中の患者が妊娠した場合、胎児に対する潜在的危険性について患者に知らせること*[特定の集団への投与 (8.1) を参照]*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 腫瘍フレア

最初に、他の GnRH アゴニストと同様、LUPRON DEPOT の投与初期に血清テストステロン値がベースライン値から約 50%上昇する。尿管閉鎖及び脊髄圧迫がまれに認められるが、これが麻痺の原因となることがあり、また麻痺によって致死的合併症が生じることもある。症状の一過性の悪化がみられることがある。少数の患者で骨痛の一時的増強がみられることがあるが、対症療法により管理することができる。

転移性椎骨病変を有する患者及び/又は尿路閉塞を有する患者は、投与を開始して 2～3 週間は注意深く観察すること。

5.2 高血糖及び糖尿病

GnRH アゴニストを投与された男性で高血糖と、糖尿病発症のリスクの増加が報告されている。高血糖は糖尿病の発症又は糖尿病患者における血糖コントロールの悪化を表している可能性がある。GnRH アゴニストの投与を受けている患者では定期的に血糖及び/又はグリコシル化ヘモグロビン（HbA1c）を監視し、高血糖や糖尿病の治療のための最新の診療によって管理すること。

5.3 心臓血管疾患

男性で GnRH アゴニストの投与に伴い、心筋梗塞、心突然死及び脳卒中のリスクの増加が報告されている。報告されているオッズ比によればこのリスクは低いと思われるが、前立腺癌患者の治療を決定する際は、心臓血管系リスク因子も含めてリスクを慎重に評価すること。GnRH アゴニストの投与を受けている患者では心臓血管疾患の発症を示唆する症状及び徴候について監視し、最新の臨床診療に従って管理すること。

5.4 QT/QTc 間隔に対する影響

アンドロゲン除去療法は QT/QTc 間隔を延長する可能性がある。提供者は、アンドロゲン除去療法のベネフィットが、先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、頻回電解質異常などの患者や QT 間隔を延長することが知られている薬剤を投与されている患者における潜在的リスクを上回るかどうかを考慮しなければならない。電解質異常を補正すること。心電図と電解質の定期的モニタリングを考慮すること。

5.5 痙攣

リュープロレリン酢酸塩による治療を受けている患者の痙攣が市販後に報告されている。これらの報告には、発作、てんかん、脳血管障害、中枢神経系異常又は腫瘍の既往がある患者や、ブプロピオンや選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの痙攣と関連がある薬剤を併用している患者が含まれていたが、上記のいずれの条件にも該当しない患者にも痙攣は報告されている。GnRH アゴニストの投与を受けており、痙攣を発現した患者は最新の臨床診療に従って管理すること。

5.6 臨床検査値

LUPRON DEPOT の 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤、22.5 mg 3 ヵ月投与製剤、30 mg 4 ヵ月投与製剤又は 45 mg 6 ヵ月投与製剤を注射後に血清テストステロン値を監視すること。大多数の患者でテストステロン値はベースライン値を超えて上昇したが、その後 4 週以内に去勢レベル（<50 ng/dL）まで低下した *[臨床成績（14）及び副作用（6）を参照]*。

6 副作用

臨床試験は幅広く様々な条件下で実施されるため、1 つの薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現率と直接比較することはできず、また、実臨床下で認められる副作用の発現率を反映するとは限らない。

6.1 LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤

大多数の患者で、第 1 週にテストステロン値がベースライン値を超えて上昇し、その後、治療第 2 週終了時までにベースライン値以下まで低下した。

投与開始数週以内における徴候及び症状の悪化のおそれが椎骨転移及び/又は尿路閉鎖、血尿を有する患者における懸念の 1 つであり、もし悪化した場合、それらは一時的な脱力及び/又は下肢錯感覚などの神経学的障害や尿路症状の悪化の原因となるおそれがある*[警告及び使用上の注意（5.1）を参照]*。

LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤の臨床試験で、投与開始から 24 週以内に 5%以上の患者で次のような副作用が報告された。

表 2. 5%以上の患者で報告された副作用		
LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤（N＝56）		
	N	(%)
全身		
全身の疼痛	13	(23.2)
感染症	3	(5.4)
心血管系		
ほてり/発汗*	32	(57.1)
消化器系		
胃腸障害	8	(14.3)
代謝および栄養障害		
浮腫	8	(14.3)
神経系		
性欲減退*	3	(5.4)
呼吸器系		
呼吸器障害	6	(10.7)
尿生殖器系		
尿路障害	7	(12.5)
インポテンス*	3	(5.4)
睾丸委縮*	3	(5.4)
*テストステロン値の低下から予想される生理学的影響に起因する。		

これと同じ試験で、LUPRON DEPOT 7.5 mg 1 ヵ月投与製剤を投与時に 5%未満の患者で次のような副作用が報告された。

全身 - 無力症、蜂巣炎、発熱、頭痛、注射部位反応、新生物

心血管系 - 狭心症、うっ血性心不全

消化器系 - 食欲不振、嚥下障害、おくび、消化性潰瘍

血液およびリンパ系 - 斑状出血

筋骨格系 - 筋肉痛

神経系 - 激越、不眠症/睡眠障害、神経筋障害

呼吸器系 - 肺気腫、喀血、肺水腫、喀痰増加

皮膚および付属器 - 毛髪障害、皮膚反応

尿生殖器系 - 亀頭炎、乳房腫大、尿路感染

臨床検査値の異常

臨床検査値の一部で異常が認められたが、この集団で治験薬投与との因果関係の有無を評価することは困難である。最終来院時に5%以上の患者で次の異常が記録された。アルブミン減少、ヘモグロビン/ヘマトクリット減少、前立腺酸性ホスファターゼ減少、総蛋白減少、尿比重低下、高血糖、高尿酸血症、BUN 増加、クレアチニン増加、肝機能検査値（AST、LDH）上昇、リン増加、血小板増加、前立腺酸性ホスファターゼ増加、総コレステロール増加、尿比重増加、白血球減少。

6.2 LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤

LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤の 2 つの臨床試験で、本剤の投与を受けた患者の 5%以上で治療担当医師により治験薬と多分関連あり又はおそらく関連ありと判断されて報告された副作用は次の通り。**転移性前立腺癌患者では因果関係の評価が困難であることが多い。**治験薬と関連なしとみなされた反応は除外した。

表 3. 5%以上の患者で報告された副作用 LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤		
体組織/反応	N=94	(%)
全身		
無力症	7	(7.4)
全身の疼痛	25	(26.6)
頭痛	6	(6.4)
注射部位反応	13	(13.8)
心血管系		
ほてり/発汗	55	(58.5)
消化器系		
胃腸障害	15	(16.0)
筋骨格系		
関節障害	11	(11.7)
中枢/末梢神経系		
浮動性めまい/回転性めまい	6	(6.4)
不眠症/睡眠障害	8	(8.5)
神経筋障害	9	(9.6)
呼吸器系		
呼吸器障害	6	(6.4)
皮膚および付属器		
皮膚反応	8	(8.5)
尿生殖器系		
精巣委縮	19	(20.2)
尿路障害	14	(14.9)

これらと同じ試験で、LUPRON DEPOT 22.5 mg 3 ヵ月投与製剤を投与時に 5%未満の患者で次のような副作用が報告された。

全身 - 腹部腫脹、発熱

心血管系 - 不整脈、徐脈、心不全、高血圧、低血圧、静脈瘤

消化器系 - 食欲不振、十二指腸潰瘍、食欲亢進、口渇/口内乾燥

血液およびリンパ系 - 貧血、リンパ浮腫

代謝および栄養障害 - 脱水、浮腫

中枢/末梢神経系 - 不安、妄想、抑うつ、感覚鈍麻、性欲減退*、神経過敏、錯感覚

呼吸器系 - 鼻出血、咽頭炎、胸水、肺炎

特殊感覚 - 視覚異常、弱視、眼乾燥、耳鳴

尿生殖器系 - 女性化乳房、インポテンス*、陰茎障害、精巣疾患

*テストステロン減少の生理的影響

臨床検査値の異常

臨床検査値の一部で異常が認められたが、この集団で評価することは困難である。5%以上の患者で次の異常が記録された。BUN 増加、高血糖、高脂血症（総コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド)、高リン酸塩血症、肝機能検査値異常、PT 延長、PTT 延長。報告されたその他の臨床検査値の異常は、血小板減少、カリウム減少及び白血球増加であった。

6.3 LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤

非精巣摘出前立腺癌患者 49 例で 32 週以上、また精巣摘出前立腺癌患者 24 例で 20 週間にわたり本剤を検討した臨床試験で、LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤を投与した。

上記の臨床試験で、投与期間中に 5%以上の患者で次のような副作用が報告された。

表 4.　5%以上の患者で報告された副作用				
LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤				
体組織/事象	**非精巣摘出**		**精巣摘出**	
	013 試験		**012 試験**	
	N=49	**(%)**	**N=24**	**(%)**
全身				
無力症	6	(12.2)	1	(4.2)
インフルエンザ症候群	6	(12.2)	0	(0.0)
全身の疼痛	16	(32.7)	1	(4.2)
頭痛	5	(10.2)	1	(4.2)
注射部位反応	4	(8.2)	9	(37.5)
心血管系				
ほてり/発汗	23	(46.9)	2	(8.3)
消化器系				
胃腸障害	5	(10.2)	3	(12.5)
代謝および栄養障害				
脱水	4	(8.2)	0	(0.0)
浮腫	4	(8.2)	5	(20.8)
筋骨格系				
関節障害	8	(16.3)	1	(4.2)
筋肉痛	4	(8.2)	0	(0.0)
神経系				
浮動性めまい/回転性めまい	3	(6.1)	2	(8.3)
神経筋障害	3	(6.1)	1	(4.2)
錯感覚	4	(8.2)	1	(4.2)
呼吸器系				
呼吸器障害	4	(8.2)	1	(4.2)
皮膚および付属器				
皮膚反応	6	(12.2)	0	(0.0)
尿生殖器系				
尿路障害	5	(10.2)	4	(16.7)

これらと同じ試験で、LUPRON DEPOT 30 mg 4 ヵ月投与製剤を投与時に 5%未満の患者で次のような副作用が報告された。

全身 - 膿瘍、事故による外傷、アレルギー反応、嚢胞、発熱、全身性浮腫、ヘルニア、頚部痛、新生物

心血管系 - 心房細動、深部血栓性静脈炎、高血圧

消化器系 - 食欲不振、おくび、胃腸出血、歯肉炎、歯肉出血、肝腫大、食欲亢進、腸閉塞、歯周膿瘍

血液およびリンパ系 - リンパ節症

代謝および栄養障害 - 治癒異常、低酸素症、体重減少

筋骨格系 - 下肢痙攣、病的骨折、眼瞼下垂

神経系 - 異常思考、健忘、譫妄、痙攣、認知症、抑うつ、不眠症/睡眠障害、性欲減退*、ニューロパチー、麻痺

呼吸器系 - 喘息、気管支炎、しゃっくり、肺障害、副鼻腔炎、音声変調

皮膚および付属器 - 帯状疱疹、メラノーシス

尿生殖器系 - 膀胱癌、精巣上体炎、インポテンス*、前立腺障害、睾丸委縮*、尿失禁、尿路感染

*テストステロン減少の生理的影響

臨床検査値の異常

臨床検査値の一部で異常が認められたが、この集団で治験薬投与との因果関係の有無を評価することは困難である。5%以上の患者で次の異常が記録された。重炭酸塩減少、ヘモグロビン/ヘマトクリット/赤血球減少、高脂血症（総コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド）、HDL-コレステロール減少、好酸球増加症、血糖増加、肝機能検査値増加（ALT、AST、γ-GTP、LDH）、リン増加。報告されたその他の臨床検査値の異常は、BUN 増加、PT 延長、白血球減少、血小板減少、尿酸尿であった。

6.4 LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤

前立腺癌患者 151 例を対象として LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤の非盲検、多施設共同試験を実施した。48 週間にわたり患者に投与し、151 例中 139 例が 24 週間隔で 2 回注射を受けた。

上記の臨床試験で、投与期間中に 5%以上の患者で次のような有害事象が報告された。5%以上の患者で報告されたすべての有害事象と、これらの有害事象について治療担当医が LUPRON と確実に関連あり又は多分関連ありと判断した割合を表 5 に示す。

表 5. 5%以上の患者で報告された副作用

LUPRON DEPOT 45 mg 6 ヵ月投与製剤				
	治験薬投与時に発現した		**治験薬投与と関連がある**	
有害事象	**N=151**	**(%)**	**N=151**	**(%)**
ほてり/潮紅	89	58.9	88	58.3
注射部位疼痛/不快感	29	19.2	16	10.6
上気道感染/インフルエンザ様疾患 [1]	32	21.2	0	0
疲労/嗜眠	20	13.2	18	11.9
便秘	15	9.9	5	3.3
関節痛	14	9.3	2	1.3
不眠症/睡眠障害	13	8.6	5	3.3
頭痛/副鼻腔炎に伴う頭痛	12	7.9	3	2.0
筋骨格痛/筋肉痛	12	7.9	3	2.0
二次原発性新生物 [2]	11	7.3	0	0
咳嗽	10	6.6	2	1.3
血尿/出血性膀胱炎	10	6.6	0	0
高血圧/血圧上昇	10	6.6	3	2.0
発疹	9	6.0	3	2.0

排尿困難	9	6.0	1	0.7
尿路感染/膀胱炎	9	6.0	0	0
貧血/ヘモグロビン減少	10	6.6	2	1.3
腰痛	8	5.3	0	0
COPD	8	5.3	0	0
浮動性めまい	8	5.3	3	2.0
呼吸困難/労作性呼吸困難	8	5.3	2	1.3
夜間頻尿	8	5.3	2	1.3
末梢/圧痕浮腫	8	5.3	2	1.3
冠動脈疾患/狭心症	8	5.3	1	0.7

[1] インフルエンザ、鼻閉、鼻咽頭炎、鼻漏、上気道感染及びウイルス性上気道感染を含む。

[2] 基底細胞癌、膀胱移行上皮癌、肺新生物、悪性黒色腫、非ホジキンリンパ腫及び扁平上皮癌を含む。

次の有害事象は投与中止の理由となった。疲労、ほてり、二次原発性新生物、無力症、冠動脈疾患、便秘、高カリウム血症及び睡眠障害。因果関係を問わず、2%以上の患者で認められた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患/狭心症、脳血管発作/一過性脳虚血発作、肺炎及び二次原発性新生物であった。

臨床検査値の異常

ベースラインにおいて、13.9%の患者でCTCAE v4.0のグレード1又は2のヘモグロビン減少が認められた。試験中に42.4%の被験者でグレード1（10～<12.5 g/dL）、2.0%の被験者でグレード2（8～<10 g/dL）、また1.3%の被験者でグレード3又は4（<8 g/dL）のヘモグロビン減少を認めた。同様に、ベースラインにおいて28.5%の患者でグレード1又は2のコレステロール増加が認められたが、試験中に55.0%の被験者でグレード1（>199～300 mg/dL）、3.3%の被験者でグレード2（>300～400 mg/dL）、また0.7%の被験者でグレード3（>400 mg/dL）のコレステロール増加を認めた。

6.5 市販後

LUPRON DEPOTの承認後の使用の間に以下のような副作用が確認されている。これらの副作用は症例数が不明確な集団から自発的に報告されるため、発現頻度の確度の高い推定や薬剤曝露との因果関係の確認が常には可能ではない。

他の剤型及び他の患者集団を含む市販後調査期間中に、次のような副作用が報告された。

このクラスの他の薬剤と同様、抑うつを含む気分動揺が報告されている。自殺念慮と自殺企図の報告は極めてまれである。これらの患者のすべてではないが多くの患者に、抑うつ又はその他の精神疾患の既往がある。LUPRON を投与中にうつ状態の発症、又は悪化の可能性について患者に助言しなければならない。

アナフィラキシー様症状や喘息症状と一致する症状がまれに（発現率は約 0.002%）報告されることがある。発疹、蕁麻疹、光過敏反応も報告されている。

骨密度の変化 - 精巣摘出術を受けた男性又は GnRH アゴニストのアナログを投与された男性における骨密度減少が、医学文献に報告されている。臨床試験で、前立腺癌患者 25 例（そのうち 12 例は過去にリュープロレリン酢酸塩を 6 ヵ月間以上投与されている）が痛みのため骨密度試験を受けた。リュープロレリン投与群では非投与対照群と比較して骨密度スコアが低かった。長期にわたる男性の内科的去勢は骨密度に影響を及ぼすと予想される。

下垂体卒中 - 市販後調査で、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストを投与後に下垂体卒中（下垂体梗塞に続発する臨床症候群）の症例がまれに報告されている。これらのうち大多数の症例が下垂体腺腫と診断され、下垂体卒中の大多数の症例は初回投与後 2 週以内に発症し、一部は初回投与後 1 時間以内に発症した。これらの症例における下垂体卒中の症状は、突発的頭痛、嘔吐、視覚変化、眼筋麻痺、精神状態変化などであり、心血管虚脱がみられることもある。速やかな医学的処置の必要がある。

注射部位で硬結及び膿瘍などの局所反応が報告されている。

線維筋痛と一致する症状（関節及び筋肉の痛み、頭痛、睡眠障害、胃腸窮迫、息切れなど）が単独で、または同時発症で報告されている。

心血管系 - 低血圧、心筋梗塞、肺塞栓症

呼吸器、胸郭および縦隔障害 - 間質性肺疾患

肝胆道系障害 - 重篤な薬剤性肝障害

血液およびリンパ系 - 白血球減少

中枢/末梢神経系 - 痙攣、末梢性ニューロパチー、脊椎骨折/麻痺

内分泌系 - 糖尿病

筋骨格系 - 腱鞘炎様症状

尿生殖器系 - 前立腺痛

女性及び小児で報告されているその他の副作用については、他のLUPRON DEPOT及びLUPRON注射剤の添付文書を参照すること。

7　相互作用

LUPRON DEPOTを用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施されていない。

7.1　薬物 - 臨床検査結果の相互作用

治療薬量のLUPRON DEPOTの投与により下垂体 - 性腺系の抑制が生じる。通常は、治療中止後3ヵ月以内に正常な機能が回復する。LUPRON DEPOTによる下垂体 - 性腺系の抑制のため、LUPRON DEPOTの治療中及び治療中止3ヵ月後までに実施する下垂体性腺刺激機能及び性腺機能の診断検査に対して影響が生じる可能性がある。

8　特定の集団への投与

8.1　妊婦

妊娠カテゴリーX［禁忌（4）を参照］

リスク概要

LUPRON DEPOTを妊婦に投与したとき、胎児への害が生じるおそれがある。1日推定用量を用いて体表面積に基づき換算した臨床用量よりも低い投与量で、リュープロレリン酢酸塩の月1回投与製剤により動物に胚・胎児毒性が誘発された。妊婦にLUPRON DEPOTを投与したとき、LUPRON DEPOTにより生じると予想されるホルモンの変化により流産や胎児への害のリスクが増大する。妊婦にLUPRON DEPOTを投与しないこと。妊娠中に本剤を投与する場合、もしくは本剤を投与中の患者が妊娠した場合、胎児に対する潜在的危険性及び流産に関する潜在的リスクについて患者に知らせること。

動物におけるデータ

妊娠6日目のウサギに0.00024、0.0024及び0.024 mg/kgの投与量（動物及びヒトの1日推定用量を用いて体表面積に基づき換算すると、臨床用量の約1/1600～1/16）のリュープロレリン酢酸塩の月1回投与製剤を単回投与後に、重大な胎児の異常が認められた。この試験でデポ製剤が使用されたため、器官形成期から妊娠末期までの期間全体を通じてリュープロレリンに対する曝露が持続したと予想された。ラットを用いた同様な試験で胎児の奇形の増加は認められなかったが、ウサギでリュープロレリン酢酸塩の月1回投与製剤の高用量2用量と、ラットでの最高用量（0.024 mg/kg）で胎児死亡率の増加と胎児重量の減少を認めた。

8.3　授乳婦

LUPRON DEPOTは授乳婦に適用されない*［効能・効果（1）を参照］*。リュープロレリンがヒトの母乳に移行するかどうかはわかっていない。多くの薬物がヒトの母乳中に移行するため、また乳児でLUPRON DEPOTに起因する重篤な副作用が生じるおそれがあるため、母親に対する本剤の重要性を考慮して、授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかを決定すること。

8.4　小児への投与

中枢性思春期早発症の小児における安全性と有効性については、LUPRON DEPOT-PED®（デポ-懸濁用リュープロレリン酢酸塩）の添付文書を参照すること。

8.5　高齢者への投与

前立腺癌における LUPRON DEPOT の臨床試験の対象被験者の 80%は 65 歳以上であった。したがって、この添付文書はこの集団における LUPRON DEPOT の有効性と安全性を反映している。

8.6　生殖能を有する男性

不妊

動物試験及びその作用機序に基づけば LUPRON DEPOT は生殖能を抑制する可能性がある。リュープロレリン酢酸塩による治療後の男性の生殖能に関するヒトのデータはない。動物試験で、リュープロレリン酢酸塩の月 1 回投与デポ製剤の投与により生殖器官の委縮と生殖機能の抑制が認められた。治療中止に伴い、これらの変化は回復した*［非臨床毒性（13.1）を参照］*。

10　過量投与

臨床試験における過量投与の経験はない。100 mg/kg（体表面積から換算すると、1 日推定臨床用量の約 4,000 倍）を単回皮下投与したラットで、呼吸困難、活動低下及び過度の引っ掻き行為が認められた。リュープロレリン酢酸塩を 1 日 1 回皮下投与した初期の臨床試験で、20 mg/日を最長 2 年間投与したときに 1 mg/日投与時に認められた副作用と異なる副作用は認められなかった。