ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL
ハイキュービア 10%皮下注セット 10 g/100 mL
ハイキュービア 10%皮下注セット 20 g/200 mL
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 疾患の病態及び治療 3
1.5.2.1 原発性免疫不全症候群 3
1.5.2.2 続発性免疫不全症 3
1.5.2.3 免疫不全症に対する一般的な治療法 3
1.5.2.4 本剤の位置づけ 4
1.5.3 開発の経緯 4
1.5.3.1 品質 4
1.5.3.1.1 人免疫グロブリン注射液 4
1.5.3.1.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 5
1.5.3.2 非臨床試験 5
1.5.3.2.1 薬理試験 5
1.5.3.2.2 薬物動態試験 6
1.5.3.2.3 毒性試験 7
1.5.3.3 臨床試験 8
1.5.3.3.1 臨床薬理 8
1.5.3.3.2 有効性 9
1.5.3.3.3 安全性 10
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 14
1.5.5 治験相談等の経緯 14
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 14
1.5.7 参考文献 15

表

表 1.5.3-1 開発の経緯 11
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量 14

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

免疫グロブリン（Ig）はB細胞で産生され、特に液性免疫の多くを占める免疫グロブリンG（IgG）は形質細胞で合成・分泌される。IgGは中和作用、補体の活性化、オプソニン作用及び抗体依存性細胞障害（ADCC）により感染防御の中核を担う。そのため、抗体産生欠損を有する患者の治療としてIgG補充療法が広く行われている。

Ig製剤は、血漿タンパクの17%～18%を占めるIgGを高純度に精製・濃縮した製剤である。この製剤は低温エタノール分画法により製造され、1940年代に米国で初期の筋注用のIg製剤が開発された。しかし、筋注した場合、注射部位の疼痛、投与量の限界、吸収が遅く即効性がないなど臨床上の利用が制約された[1]。その後、これらの初期の筋注製剤の欠点を克服した非完全分子型の静注製剤による静脈内投与の有効性が報告された[2]。1980年代初頭以降、完全分子型IgGからなる静注用の高純度ヒトIg製剤が開発され、原発性免疫不全症候群（PID）に対する標準治療となっている。

IgG補充療法は主に静脈内投与で行われているのが現状であるが、過去数年の間に、本邦でも皮下投与が増えつつある。静注製剤は3又は4週間隔、皮下注製剤は1又は2週間隔で投与される。皮下投与には、静脈内投与と比較して全身性の副作用発現リスクの低減が期待できること、静脈アクセスの確保が困難な患者に対しても投与できること、自己投与でき在宅治療が可能となること、といった利点があり、患者の生活の質（QoL）及び治療満足度の向上に繋がっている[3][4][5]。

海外では、IgGを10%～20%含有する皮下注製剤が承認され、臨床で使用されている。国内では、皮下注製剤として、無又は低ガンマグロブリン血症及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）による運動機能低下の進行抑制に対してヒトIgGを20%含有する“ハイゼントラ20%皮下注“が、無又は低ガンマグロブリン血症に対してヒトIgGを20%含有する“キュービトル20%皮下注“が承認されており、いずれも無又は低ガンマグロブリン血症に対して週1回又は2週間に1回の皮下投与の用法で使用されている。しかしながら、皮下投与は単一の投与部位に注入できる容量が限られていることから、静脈内投与と比較して頻回の投与と複数部位への投与が必要であるという欠点がある[6][7][8]。患者の利便性をさらに向上させるために、このような欠点のない新たなIgG製剤の必要性は高い。

TAK-771（以下、本剤）は、無又は低ガンマグロブリン血症と診断された患者に、大量のIgGの皮下投与による補充を可能にするために、Baxalta社（現、武田薬品工業株式会社）が開発した、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%[1]）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH20製剤（rHuPH20）から構成される組合せ製剤である。rHuPH20自体

[1] SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤10%（IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。本モジュールでは、本剤に含まれるSCIG, 10%がIGI, 10%と同一製剤であることから、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」はSCIG, 10%及びrHuPH20を意味し、「本剤の（皮下）投与」はrHuPH20皮下投与後にSCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

に臨床的薬効はないが、局所的に皮下組織の透過性を一時的に高め、直後に投与する SCIG, 10%の拡散と吸収を促進する。SCIG, 10%投与前にrHuPH20 を皮下に投与することによって、ヒト IgG の皮下への大量投与が可能となり、3 又は 4 週間隔での皮下投与を可能にする。本剤は、欧州では“HyQvia“として 2013 年 5 月に、米国では“HYQVIA“として 2014 年 9 月に製造販売承認を取得し、2024 年 5 月現在、世界中の 40 ヵ国以上で承認されている。[redacted]

1.5.2 疾患の病態及び治療

無又は低ガンマグロブリン血症は、B 細胞系の発達や成熟 B 細胞の機能が阻害されることなどが要因の抗体産生不全を主徴とする免疫不全症である。無又は低ガンマグロブリン血症の患者では体内の Ig が量的に不足しており、血清中の Ig がほとんど消失している場合を「無ガンマグロブリン血症」、血清中 Ig が低下した場合を「低ガンマグロブリン血症」と呼ぶ。無ガンマグロブリン血症は PID、低ガンマグロブリン血症は 2 つのタイプ〔PID 及び続発性免疫不全症（SID）〕に大別される。

1.5.2.1 原発性免疫不全症候群

PID は、遺伝子の先天的異常により液性免疫（B 細胞など）や細胞性免疫（T 細胞など）に異常・欠損が生じた結果引き起こされる症候群である。これらの疾患は臨床的には易感染性で、重度の感染症や反復感染症を引き起こしやすい。また、これらの患者では、悪性腫瘍や自己炎症、自己免疫疾患を伴うことがあることが知られている[9]。

PID は希少疾患と考えられていたが、最近の推定で世界では 1,200 人に 1 人（10 万人あたり約 83 人に相当）が罹患しているとも報告されている[10][11]。過去 20 年間に PID の患者数は増加している[12]。国内において 2018 年に実施された疫学調査では、PID の有病率は 10 万人に 2.2 人と報告されている[13]。国内における患者の年齢分布は 15 歳以下が 42.8%を占め、この割合は欧州の調査で報告された 16 歳以下の割合（46.6%）とほぼ同程度である[14][15]。PID の分類で、国内で最も一般的なものは抗体産生不全（約 40%）であり、貪食細胞欠損／数の著減、機能欠損又は両方の先天性欠損がこれに続く。主な原疾患は X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）、慢性肉芽腫症（CGD）、分類不能型免疫不全症（CVID）、選択的 IgG サブクラス欠損症や選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症などである[15]。

1.5.2.2 続発性免疫不全症

SID は、後天的要因による免疫不全が生じる病態を総称した症候群である。SID は栄養不良、ステロイドや免疫抑制剤などの薬物、手術、悪性腫瘍、有害な環境下での曝露又は HIV 感染などの様々な後天的要因の影響により二次的に免疫不全を起こす症候群であり、反復感染症の罹患リスクが高まる[16]。

1.5.2.3 免疫不全症に対する一般的な治療法

免疫不全症に対する治療の主な目的は感染症の罹患リスクを抑制すること、感染症に罹患した時に感染症を治療すること及び免疫系を強化することである。免疫不全症患者の感染症に対する治療として、一般的に標準的な抗生物質による治療が行われており、予防的な治療

としてはヒト IgG による補充療法が選択されている。IgG 補充療法は、B 細胞の機能や抗体産生に異常が生じることで重症感染症や反復感染を引き起こす PID 患者や、後天的要因により免疫不全が生じる SID 患者に対して有効な治療法である[17]。

1.5.2.4 本剤の位置づけ

皮下投与によるヒト IgG 補充療法は PID 患者において有効かつ安全で、忍容性も認められている[18]。しかしながら、皮下投与は、単一の投与部位に注入できる容量が限られていること、静脈内投与に比べてバイオアベイラビリティが低く IgG の増量が必要となるケースもあることが主な欠点とされている。これらの欠点により、静注製剤では 3 又は 4 週間隔での投与であるのに対し、皮下注製剤では 1 又は 2 週間隔と頻回な投与が必要であり、さらに複数の部位に投与する必要がある[6][7][8]。

本剤は、rHuPH20 により一時的に皮下投与時の IgG の拡散と吸収を促進するという、既存の皮下注製剤とは異なる特徴を有する製品である。rHuPH20 の事前投与により、IGI, 10%皮下投与時の投与部位への投与容量を増やし投与部位を少なくするとともにバイオアベイラビリティを改善し、静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度で IGI, 10%を皮下投与することを可能にする。本剤は IGI, 10%及び rHuPH20 を一品目の組合せ製剤とすることで、rHuPH20 の投与と IGI, 10%の投与を一連の医療行為として実施できるようにしている。また、在宅での治療においても薬剤の管理及び取扱いが簡便になり、患者の利便性の向上に寄与するものと思われる。

既存の静脈内投与及び皮下投与での IgG 補充療法における主な欠点を克服した本剤は PID や SID に対する新たな治療の選択肢となり、本剤により患者の治療におけるさらなる利便性の向上が期待できるものと考えられる。

1.5.3 開発の経緯

国内外における開発の経緯を表 1.5.3-1 に示す。

1.5.3.1 品質

本剤は、人免疫グロブリン注射液とボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の 2 つの製剤から構成されるため、それぞれの製剤について以下に示す。

1.5.3.1.1 人免疫グロブリン注射液

本剤の規格及び試験方法は、薬局方、製造実績、他の Ig 製剤での経験、安定性試験の成績、及びロット分析結果、並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法につき分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法並びに生物学的製剤基準の通則及び一般試験法に準拠した。

製剤の安定性試験は、長期保存試験、加速試験、光安定性試験を実施した。本剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号）、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験につい

て」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 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。長期保存試験における、現在までに得られている測定結果はいずれの試験項目も規格の範囲内であった。

1.5.3.1.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液

本剤の規格及び試験方法は、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「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。また、設定した試験方法につき分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 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。長期保存試験では現在までに得られている測定結果はいずれも規格の範囲内であった。

以上、両製剤において現在までに得られている長期保存試験結果より、本剤の保存温度 2℃～8℃での有効期間を 24 ヵ月と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

以下に示すとおり、IGI, 10%、rHuPH20 並びに IGI, 10%及び rHuPH20 併用の非臨床試験の結果は、日本における本剤の承認申請を支持している。

1.5.3.2.1 薬理試験

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は多形核白血球による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は肺炎球菌及び肺炎桿菌の全身性感染に対して防御作用を示すことが確認された。IGI, 10%の安全性薬理試験において、IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。IGI, 10%を用いた中枢神経系試験は実施していないが、IGI, 10%は内因性ヒトタンパク質（ヒト免疫グロブリン）製剤であり、補充療法として使用されることから、中枢神経系に対する有害作用は予想されない。

マウスを用いた一連の薬理試験で、皮内投与した rHuPH20 は同時投与した色素の拡散を用量依存的に促進した。rHuPH20 の拡散促進作用は一過性であり、投与後 30 分～6 時間に認められた後、投与後 6～18 時間以内に皮下組織が再構築されることが示唆された。血中の抗 rHuPH20 中和抗体は rHuPH20 皮内投与による拡散促進作用に影響を及ぼさないことが、マウスを用いた色素拡散面積の測定結果から示された。rHuPH20 を皮内投与したとき、対側に投与した色素の拡散面積を増大しなかったことから、rHuPH20 の拡散促進作用は局所性であることが示された。以上のマウスを用いた試験結果から、rHuPH20 は一過性かつ局所性に拡散

促進作用を示し、皮下投与する薬剤の拡散を促進することが示された。また、局所皮膚反応性評価では、ラットに rHuPH20 を皮内投与後、投与に起因する皮膚組織の病理学的所見は認められなかった。さらに、ミニブタに rHuPH20 を事前皮下投与することにより、IGI, 10%の大量持続皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹、硬結、皮膚血流量、注入圧及び皮膚粘弾性の変化等）が軽減されることが示された。rHuPH20 の安全性薬理パラメータはサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の一部として評価し、最高用量である 2 mg/kg まで、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。薬力学的薬物相互作用試験では、高濃度の rHuPH20 は、37℃で 18 時間までのインキュベーションで IGI, 10%の生化学的特性に影響を及ぼさなかった。IGI, 10%と rHuPH20 との併用では、rHuPH20 の作用は局所的で全身曝露は最小限であるため、単一成分の薬理学的プロファイルと異なるとは考えられず、rHuPH20 が IGI, 10%の薬理作用に影響を及ぼすことは予想されない。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

ラットに IGI, 10%を単回静脈内投与後のヒト IgG の薬物動態（PK）は、GAMMAGARD S/D と類似していた。

マウスに rHuPH20（HZ201）又は rHuPH20（HZ202）を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は両世代ともに速やかに低下して $t_{1/2}$ は 5 分未満であり、PK 特性に世代間で顕著な差は認められなかった。サルに rHuPH20 を単回皮下投与後の全身曝露量は 3～30 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加し、バイオアベイラビリティは 1.5%～4%と低かった。また、サルに rHuPH20 を 0.02、0.2 又は 2.0 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間反復皮下投与後、0.02 及び 0.2 mg/kg 群では試験期間を通じて血漿中ヒアルロニダーゼ活性は定量下限未満であった。2.0 mg/kg 群では長期間の反復投与によって血漿中ヒアルロニダーゼ活性の低下が認められ、中和抗体の産生が関与していると考えられた。マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の組織内分布を評価した結果、皮膚注射部位での分布は一時的であり、全身循環系への移行も認められなかったため、rHuPH20 は広範に分布しないと考えられた。結論として、rHuPH20 を皮下投与後の全身曝露はごくわずかであり、注射部位でのみ一過性のヒアルロニダーゼ活性が認められた。

IGI, 10%の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、ウサギに rHuPH20 又は陰性対照である等張食塩水を前処置として単回皮下投与した直後、IGI, 10%を単回皮下投与した。その結果、rHuPH20 の前処置はいずれの PK パラメータにも影響を及ぼさなかった。また、Carimune〔CSL Behring 社の注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、イヌに Carimune を様々な用量の rHuPH20 と併用又は非併用で単回皮下投与した。その結果、Carimune 単独皮下投与と比較して、Carimune 及び rHuPH20（100 U/mL）併用皮下投与では最高濃度到達時間（T_{max}）の短縮及び最高濃度（C_{max}）の増加が認められた一方、rHuPH20（150 U/mL）との併用では T_{max} の短縮のみで C_{max} の増加は認められず、rHuPH20（1.5 U/mL）との併用投与では C_{max} 及び T_{max} ともに変化は認められなかった。いずれの rHuPH20 併用群ともに 0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）にて統計学的有意差は認められなかった。以上のとおり、非臨床 PK 試験では rHuPH20 が併用薬の吸収を促進する作用は明確に認められなかった。この理由として、皮膚構造の種差や、健康な動物の PK は本剤の対象である免疫不全

患者における低ガンマグロブリン血症の状況を反映していないと予想されることなどが挙げられる。

1.5.3.2.3 毒性試験

IGI, 10%の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラット単回投与毒性試験を実施した。マウス及びラットに IGI, 10%を静脈内投与した単回投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。無毒性量（NOAEL）はマウスで 5000 mg/kg、ラットで 2000 mg/kg であった。細菌を用いた復帰突然変異試験において、IGI, 10%に遺伝毒性の懸念は示されなかった。IGI, 10%に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的としているため、IGI, 10%の作用機序から反復投与による安全性の懸念はなく、がん原性又は生殖発生に影響を及ぼす懸念もないと考えられる。ウサギを用いた IGI, 10%の静脈内、動脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験において良好な忍容性が示された。

サルを用いた 7 日間及び 39 週間反復投与毒性試験では、試験した最高用量まで rHuPH20 に関連した毒性は認められなかった。NOAEL は、7 日間反復投与毒性試験では 1 日 1 回静脈内及び皮下投与で、いずれも 5 mg/kg であり、39 週間反復投与毒性試験では週 1 回皮下投与で、2 mg/kg であった。生殖発生毒性については、rHuPH20 の受胎能に及ぼす影響は、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の成績に基づいて評価した。最高用量の 2 mg/kg まで雌雄受胎能への影響を示唆する所見は認められなかった。マウス胚・胎児発生毒性試験では、18 mg/kg までの投与で明らかな母動物毒性は観察されず、母動物に対する NOAEL は 18 mg/kg と判断した。胎児では 9 及び 18 mg/kg 群で胎児体重減少及び後期吸収胚数の増加が認められた。したがって、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg/kg と判断した。催奇形性は認められなかった。マウス出生前及び出生後の発生（PPND）試験では、母動物及び第 1 世代の NOAEL はいずれも最高用量の 9 mg/kg であった。幼若マウスを用いた 8 ヵ月間反復投与毒性試験では、1 mg/kg の投与で、生殖毒性及び慢性毒性に関するいずれの評価項目に対しても、rHuPH20 に関連した有害所見は認められなかった。全般的に、これらの試験では、試験した最高用量まで忍容性が良好であった。rHuPH20 の独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、皮下投与によるサル反復投与毒性試験並びにマウス及びウサギ生殖発生毒性試験に基づき、局所刺激性を評価した。これらの試験において投与部位に局所刺激性を示す毒性所見は認められなかった。その他の毒性試験として、雌雄ウサギの受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発達並びにマウスの PPND に対する抗 rHuPH20 抗体の影響を評価した。雄ウサギを用いた受胎能試験並びに雌ウサギを用いた出生後の評価を含む受胎能及び胚･胎児発生毒性試験において、抗 rHuPH20 抗体は、交配前から試験終了まで、成熟ウサギで高い抗体価を示した。雌ウサギ試験では、母動物から移行した抗 rHuPH20 抗体が胎児及び出生児から検出された。しかし、雌雄受胎能、胚･胎児発生並びに出生児の発達に抗 rHuPH20 抗体の影響は認められなかった。マウス PPND 試験での母動物及び第 1 世代の循環血中抗 rHuPH20 抗体の存在を確認するために実施した補足試験では、母動物並びに妊娠後期から成熟期までの胎児及び出生児に抗 rHuPH20 抗体が認められたが、第 1 世代の成長、機能発達及び生殖能に影響はみられなかった。ヒト抗 PH20 抗体及び抗 rHuPH20 抗体のヒト組織に対する結合性を評価した組織交差反応性試験では、精巣に特異的な結合が認められた。また、マウス、ウサギ及びヒトの成体／

成人及び幼若動物又は胎児組織を用いた遺伝子発現解析で、精子接着分子 1（別名 PH20）は主として成体／成人の雄性生殖器に発現することが確認された。

ウサギに IGI, 10%を rHuPH20 との併用で反復皮下投与し、局所刺激性を検討した。投与部位の病理組織学的検査では、rHuPH20 及び IGI, 10%の併用並びに IGI, 10%単独投与のいずれにも炎症反応が認められた。これはヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。rHuPH20 単独投与では、反応は認められなかったか、軽微な反応のみであった。異種タンパク質の免疫系への影響を除外するために重症複合免疫不全マウスに IGI, 10%を rHuPH20 との併用で反復皮下投与し、局所刺激性を評価した。IGI, 10%の反復皮下投与は、rHuPH20 との併用又は単独のいずれについても有害作用を認めず、良好な忍容性を示した。ミニブタを用いて、300 mL（1 ヵ月の臨床投与量に相当）の IGI, 10%〔又はヒト IgG（10%）〕を皮下投与したときの局所皮膚反応に対する rHuPH20 の影響を検討した。rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化等）が軽減されることが示された。

1.5.3.3 臨床試験

本申請では、PID 患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[2]〕、海外第 3 相試験 3 試験〔160603 試験、160902 試験及び 161503 試験〕、海外第 2/3 相試験 1 試験〔161101 試験〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験〕、並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験〕の計 8 試験を評価資料として用いた。また、PID 患者を対象とした海外第 2/3 相試験 1 試験〔160601 試験〕を参考資料として用いた。160601 試験では本剤は投与していないが、IGI, 10%静脈内投与から本剤皮下投与へ切り替えた際の同等性の評価に必要な IGI, 10%静脈内投与時及び IGI, 10%皮下投与時の薬物動態データを提供する。

1.5.3.3.1 臨床薬理

PID 患者を対象とした国内外 8 試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160603 試験、160902 試験、161503 試験、161101 試験、160602 試験及び 160601 試験）の結果に基づき、本剤の臨床薬理評価を行った。本剤皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は、同じ IgG 投与量（1 週間あたりの体重換算量）を用いた IGI, 10%静脈内投与時又は既承認の静注用免疫グロブリン若しくは従来型皮下注用免疫グロブリン投与時と同程度の値を示し、感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）[19]を大きく上回っていた。試験期間を通して、血清中総 IgG トラフ濃度は安定していた。

本剤を皮下投与したとき、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度は予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。

[2] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

また、抗 rHuPH20 結合抗体を発現した被験者は少なく、抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった。抗 rHuPH20 抗体がみられた被験者数は少数であったため結果の解釈には限界があるものの、抗 rHuPH20 抗体は本剤の PK 及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

本剤投与後の血清中総 IgG の PK プロファイルについて、日本人と非日本人で大きな違いはみられなかった。また、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度及び rHuPH20 の免疫原性についても明らかな民族差はないと考えられた。

1.5.3.3.2 有効性

PID 患者を対象とした海外第 3 相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）では、主要評価項目である本剤投与中の確認された急性重篤細菌感染（VASBI）[3]の年間発現頻度が事前に規定した関連規制ガイドラインで示された基準よりも低い値を示し、本剤の有効性が実証された。本剤投与中の VASBI 及びすべての感染症の年間発現頻度は、IGI, 10%静脈内投与及び IGI, 10%皮下投与と比較して同程度又はわずかに低かった。また、160603 試験及びその継続試験である 160902 試験を通して、感染予防における本剤の有効性が経時的に維持されることが示された。160603 試験における本剤投与中の医療資源の利用状況は、IGI, 10%静脈内投与中よりやや少ないか同程度であった。海外第 3 相試験における生活の質（QoL）及び治療満足度の評価では、投与方法による実質的なスコアの差はみられなかったが、治療の好みの評価では、被験者の大部分が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を希望したことが示された。160603 試験における本剤皮下投与時の注入部位数は、IGI, 10%皮下投与時と比較して大幅に少なかった。また、160603 試験における本剤投与時の 1 部位あたりの注入速度は、IGI, 10%静脈内投与時と比較して早く、投与頻度は IGI, 10%静脈内投与時と同程度であった。

国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）では、試験開始前の IgG 投与量と同量の本剤皮下投与で、試験開始前と同程度の血清中総 IgG トラフ濃度を維持した。VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、すべての感染症の年間発現頻度も低く、本剤投与は感染症の予防に有効であることが確認された。また、医療資源の利用状況、QoL、治療満足度及び治療の好みの評価も良好であり、日本人 PID 患者においても被験者の大部分が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を希望したことが示された。さらに、国内第 3 相継続投与試験（TAK-771-3005 試験）の中間解析結果から、本剤は、2 歳以上の日本人 PID 患者に長期投与した場合においても、感染症の予防に有効であることが確認された。以上より、本剤は PID 患者に対する IgG 補充療法として有効であると考えられた。

[3] 添付資料5.3.5.2-5（161503試験 治験総括報告書）では「VASBI」を「ASBI」と表記しているが、161503試験における「ASBI」は、160603試験等で用いている「VASBI」と同義であるため、本モジュールでは「VASBI」の記載で統一することとした。

1.5.3.3.3 安全性

PID 患者を対象とした国内外 8 試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160603 試験、160902 試験、161503 試験、161101 試験、160602 試験及び 160601 試験）において本剤の安全性及び忍容性が確認された。治験薬投与後の死亡例は 160902 試験において 2 例報告され、重篤な有害事象は試験合計で 34 例 50 件（死亡例の 2 例 2 件を含む）報告された[4]が、いずれも治験薬と関連なしと判断された。rHuPH20 に対する結合抗体の発現は、160603 試験及び 160902 試験で計 15 例[5]、161503 試験で 1 例報告されたが、中和抗体の発現は認められず、rHuPH20 に対する抗体による安全性の懸念は認められなかった。以上、これらの安全性データから、本剤は PID 患者において良好な安全性プロファイルを有していることが示された。また、日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者の間で安全性に臨床上問題となる大きな違いはないと考えられた。

[4] 160603試験及び160902試験のそれぞれで重篤な有害事象が同一症例に報告された場合は、160603試験及び160902試験を通して1例とカウントした。

[5] 160603試験及び160902試験のそれぞれでrHuPH20に対する結合抗体の発現が同一症例に報告された場合は、160603試験及び160902試験を通して1例とカウントした。

表 1.5.3-1　開発の経緯

試験項目			実施時期	20[redacted]	20[redacted]	---	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	---	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
品質	人免疫グロブリン注射液 製造	原薬		[redacted]																		
		製剤																				
	人免疫グロブリン注射液 管理 （又は規格及び試験方法）	製剤																				
	人免疫グロブリン注射液 安定性試験 （現在実施中）	製剤																				
	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 製造	製剤																				
	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 管理 （又は規格及び試験方法）	製剤																				
	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 安定性試験 （現在実施中）	原薬																				
		製剤																				

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

試験項目		実施時期	20[redacted]	20[redacted]	---	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	---	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
薬理	効力を裏付ける試験		[redacted]																		
	安全性薬理試験																				
	薬力学的薬物相互作用試験																				
動態	薬物動態試験																				
毒性	単回投与毒性試験																				
	反復投与毒性試験																				
	遺伝毒性試験																				
	生殖発生毒性試験																				
	局所刺激性試験																				
	その他の毒性試験																				

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

実施国・地域		試験項目（試験番号）	実施時期	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	---	2017	---	2022	2023
				H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H25	---	H29	---	R4	R5
臨床	米国	第 1/2 相試験（160602 試験）	2006 年 12 月～2007 年 11 月													
	米国	第 2/3 相試験（160601 試験）	2007 年 10 月～2009 年 7 月													
	米国及びカナダ	第 3 相試験（160603 試験）	2008 年 12 月～2010 年 11 月													
	米国	第 3 相試験（160902 試験）	2010 年 7 月～2013 年 8 月													
	米国	第 1 相試験（161001 試験）	2010 年 9 月～2010 年 12 月													
	米国	第 2/3 相試験（161101 試験）	2011 年 12 月～2013 年 1 月													
	米国	第 3 相試験（161503 試験）	2017 年 9 月～2022 年 11 月													
	国内	第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）	2022 年 1 月～2023 年 8 月													
	国内	第 3 相試験（TAK-771-3005 試験）	2022 年 9 月～継続中													

H：平成、R：令和

1.5.4 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により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	ハイキュービア 10% 皮下注セット 5g/50mL ハイキュービア 10% 皮下注セット 10g/100mL ハイキュービア 10% 皮下注セット 20g/200mL
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	無又は低ガンマグロブリン血症
用法及び用量	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。 人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。 · 通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg（1.5～6 mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg（2～8 mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。 · ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位（0.5 mL）を投与する。 なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）

[redacted]について相談を行い、医薬品医療機器総合機構（PMDA）より以下の見解を得た。

· [redacted]とすることが必要であり、かつ[redacted]ことを承認申請時に説明できるならば、[redacted]と位置付け、[redacted]として承認申請することは可能

（2）[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）

[redacted]及び[redacted]並びに[redacted]について相談を行い、PMDA の了承を得た。また、日本人 PID 患者における本剤の長期投与時の安全性評価について PMDA から助言を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

無又は低ガンマグロブリン血症は、B 細胞系の発達や成熟 B 細胞の機能が阻害されることなどが要因の抗体産生不全を主徴とする免疫不全症であり、血清中の Ig がほとんど消失している場合を「無ガンマグロブリン血症」、血清中の Ig が低下した場合を「低ガンマグロブリン血症」と呼ぶ。無ガンマグロブリン血症は PID、低ガンマグロブリン血症は PID と SID の 2 つのタイプに大別される。IgG 補充療法は、B 細胞の機能や抗体産生に異常が生じることで重症感染症や反復感染を引き起こす PID 患者や、後天的要因により免疫不全が生じる SID 患者に対して有効な治療法である。通常、IgG 補充療法は静脈内投与又は皮下投与により行わ

れるが、皮下投与には、静脈内投与と比較して全身性の副作用発現リスクの低減が期待できること、静脈アクセスの確保が困難な患者に対しても投与できること、自己投与でき在宅治療が可能となること、といった利点があり、過去数年の間に本邦でも皮下投与による補充療法が増えつつある。しかしながら、皮下投与は単一の投与部位に注入できる容量が限られていることから、静脈内投与と比較して頻回の投与と複数部位への投与が必要であるという欠点がある[6][7][8]。患者の利便性をさらに向上させるために、このような欠点が克服された新たな IgG 製剤の必要性は高いと考えられる。

PID 患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験の結果から、本剤は免疫不全を有する患者に対する IgG 補充療法として有用であることが示された。本剤投与期間中、血清中総 IgG 濃度は本剤切替え前に静脈内又は皮下で投与していた用量で達成していた IgG 濃度を維持又は上回る値で推移し、長期投与時も同様の値を維持した。VASBI の年間発現頻度は事前に規定した関連規制ガイドラインで示された基準よりも低い値を示し、すべての感染症の年間発現頻度も他の静脈内投与や従来型皮下投与による IgG 補充療法と同様に低く、感染症予防に有効であることが示された。また、臨床的に重要である感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）は最小阻害濃度と報告されている値を十分に上回る値を維持することが示された。治療の好みの評価では、被験者の大部分が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を希望したことが示された。いずれの試験においても、本剤の安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。日本人 PID 患者における安全性プロファイルと非日本人 PID 患者における安全性プロファイルの間で臨床上問題となる大きな違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。rHuPH20 の事前投与は、IGI, 10%皮下投与時の投与部位への投与容量を増やし投与部位を少なくするとともにバイオアベイラビリティを改善し、静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度（3 又は 4 週間隔）で IGI, 10%を皮下投与することを可能にした。rHuPH20 の投与と IGI, 10%の投与を一連の医療行為として実施できるようにするため、本剤は IGI, 10%及び rHuPH20 を一品目の組合せ製剤としている。このことにより、在宅での治療においても薬剤の管理及び取扱いが簡便になり、患者の利便性は向上すると思われる。在宅治療は、患者の QoL 及び治療満足度を改善することが報告されており[20]、PID を有する患者では生涯にわたって治療が必要であることから、利便性、QoL 及び治療満足度の向上は患者にとって大きなベネフィットであると考えられる。

一方、重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシー反応、漏出を伴う注入部位反応、血栓塞栓症及び無菌性髄膜炎が、重要な潜在的リスクとして溶血性貧血、原材料に由来する感染症の伝播、急性腎障害、肝機能障害、黄疸、血小板減少及び肺水腫が考えられるが、通常のリスク最小化活動として電子添文及び患者向医薬品ガイドでの注意喚起を計画しており、またこれらのリスクは概ね既存の IgG 製剤と同様のプロファイルであることも及び注入部位反応については高頻度に認められるものの主に非重篤な事象であることも考慮し、リスク管理は可能であると考えられる。

以上から、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好と考えられ、本剤は無又は低ガンマグロブリン血症に対する安全かつ有効な治療選択肢になり得ると考えられる。

1.5.7 参考文献

[1] 川杉和夫．免疫グロブリン大量療法の現状と今後．Jpn J Clin Immunol. 2003;26:87-95.

[2] Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. Pediatrics. 1979;63:301-19.
[3] Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. South Med J. 2010;103:856-63.
[4] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21:105-16.
[5] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42.
[6] Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 2004;112:1-7.
[7] Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: Opportunities and outlook. Clin Exp Immunol. 2009;158(Suppl 1):51-9.
[8] Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:114-21.
[9] 金兼弘和、井上健斗、谷田けい．先天性免疫異常症における感染症治療と感染予防．日本免疫不全・自己炎症学会雑誌．2022;1(1):13-23.
[10] Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27:497-502.
[11] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JN, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33:1-7.
[12] Hernandez-Trujillo V. New genetic discoveries and primary immune deficiencies. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46:145-53.
[13] Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, et al. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. J Clin Immunol. 2022; 42(1):183-94.
[14] Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(Suppl. 1):3-11.
[15] Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31:968-76.
[16] Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl. 2):s195-203.
[17] Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019;10:586.

[18] Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM; Vivaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011;164:357-64.

[19] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-53.

[20] Gardulf A, Björvell H, Andersen V, Björkander J, Ericson D. Frøland SS, et al. Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. J Adv Nurs. 1995;21(5):917-27.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1 米国／欧州における本剤の承認取得状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は、欧州連合で 2013 年 5 月に承認され、2024 年 5 月 31 日時点で欧州及び米国を含む 45 ヵ国で承認されている。

米国／欧州における本剤の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

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

表 1.6-1　米国／欧州における本剤の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	HYQVIA	2014 年 9 月	注射剤	SCIG, 10%：100 mg/mL rHuPH20：160 U/mL	【効能・効果】 成人及び 2 歳以上の小児における原発性免疫不全症候群の治療 成人の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における維持療法 【用法・用量】 · 皮下注射にのみ使用すること。 · 両適応症ともに、rHuPH20 の推奨用量は IgG の投与量 1 g あたり 80 U であり、これは人免疫グロブリン注射液 10% 10 mL あたり rHuPH20 注射液 0.5 mL に相当する。 ＜原発性免疫不全症候群＞ 本剤での治療開始時 · 初回投与は前治療の最終投与から約 1 週間後に行う。 · 投与量及び投与間隔を 1 週間隔投与から 3 又は 4 週間隔投与に延長（漸増）する。 静注用人免疫グロブリン（IVIG）から切り換える患者の場合： · 治療開始時の漸増後､IVIG での治療時と同じ投与量及び投与間隔で本剤を投与する。 皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）による治療未経験の患者、又は SCIG から切り換える患者の場合： · 治療開始時の漸増後、本剤の 300～600 mg/kg の用量を 3～4 週間隔で投与する。 ＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎＞ 静注用人免疫グロブリン（IVIG）から切り換える患者の場合： · 患者は安定した用量の IVIG を投与されていなければならない。 · IVIG での治療時と同じ投与量及び投与間隔で投与する。本剤の臨床試験における投与間隔は 2～4 週間の範囲であった。

表 1.6-1　米国／欧州における本剤の承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
欧州	HyQvia	2013 年 5 月 16 日	注射剤	SCIG, 10%：100 mg/mL rHuPH20：160 U/mL	【効能・効果】 以下の疾患を有する成人、並びに小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）における補充療法： · 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群 · 重度又は再発性の感染症で抗生剤による治療が無効であり、特異抗体の不全又は血清中 IgG 濃度が 4 g/L 未満であることが証明された続発性免疫不全症 以下の疾患を有する成人、並びに小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）における免疫調節療法： · 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（IVIG による安定化後の維持療法） 【用法・用量】 原発性免疫不全症候群における補充療法： 免疫グロブリンによる治療未経験の患者 · IgG トラフ濃度として 6 g/L を達成するためには､1 ヵ月あたり 0.4～0.8 g/kg の用量が必要である。IgG トラフ濃度を定常状態で維持するための投与間隔は 2～4 週間である。 · 感染症の発現頻度と併せて、IgG トラフ濃度の測定及び評価を行う。感染症の発現頻度を低減させるため、必要に応じ、用量を増量してより高い IgG トラフ濃度（> 6 g/L）を目指す場合がある。 · 治療開始時は、投与間隔を 1 週間隔から 3 又は 4 週間隔まで徐々に延長することが推奨される。SCIG, 10%の月間の総投与量を、本剤の投与間隔に基づき、1 週間分、2 週間分等に分割する。

表 1.6-1　米国／欧州における本剤の承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
					IVIG による治療を受けていた患者 IVIG から直接切り換える患者、又は以前の IVIG の用量を確認できる患者では、本剤を、IVIG による治療時と同じ用量及び頻度で投与すること。前治療において 3 週間隔投与を受けていた患者の場合、同じ週換算用量を用いて、投与間隔を 4 週間隔に延長することができる。 SCIG による治療を受けていた患者 SCIG による治療を受けていた患者の場合、本剤の初回用量は SCIG による治療時と同じ用量を用いることとするが、3 又は 4 週間隔に調整してもよい。本剤の初回投与は、前治療における免疫グロブリンの最終投与の 1 週間後に行うこと。 続発性免疫不全症における補充療法： 推奨用量は 0.2～0.4 g/kg の 3～4 週間隔投与である。 感染症の発現頻度と併せて、IgG トラフ濃度の測定及び評価を行う。感染防御を最適化するため、必要に応じて用量調節を行う。感染症の持続がみられる患者では適宜増量し、感染症がみられない場合は減量を行うことができる。 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における免疫調節療法： 本剤による治療を開始する前に、本剤の予定投与量を予定投与間隔（週）で割って週あたりの等価用量を計算する。本剤の典型的な投与間隔は 3～4 週間である。推奨される皮下投与量は 1 ヵ月あたり 0.3～2.4 g/kg であり、それを 1～2 日間で 1～2 回に分けて投与する。

IgG：免疫グロブリン G、IVIG：静注用免疫グロブリン、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCIG：皮下注用免疫グロブリン

HYQVIA- immune globulin infusion 10% (human) with recombinant human hyaluronidase
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

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

HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase]
Solution, for subcutaneous administration
Initial U.S. Approval: 2014

WARNING: THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including HYQVIA. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity and cardiovascular risk factors. (5.2)**
- **For patients at risk of thrombosis, administer HYQVIA at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. (5.2)**
- **Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk of hyperviscosity. (5.2)**

RECENT MAJOR CHANGES

• Indications and Usage (1.2)	1/2024
• Dose (2.1)	1/2024
• Administration (2.2)	1/2024
• Warnings and Precautions (5.3)	1/2024

INDICATIONS AND USAGE

HYQVIA is an Immune Globulin Infusion 10% (Human) with a Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) indicated for the treatment of

- Primary Immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients two years of age and older. (1.1)
- Maintenance therapy in adults with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous use only
The recommended rHuPH20 dose is 80 U/g Immune globulin G (IgG), which corresponds to 0.5 mL rHuPH20 solution per 10 mL Immune Globulin Infusion 10% (Human) solution for both indications. (2.1)
PI (2.1)
Initiation of Treatment with HYQVIA

- Administer the first dose approximately one week after the last infusion of their previous treatment. (2.1)
- Increase the dose and frequency from a 1-week dose to a 3-or 4-week dose. (2.1)

Switching from Immune Globulin Intravenous (Human) [IGIV] treatment:

- Use same dose and frequency as previous intravenous treatment after the initial ramp-up. (2.1)

Naïve to Immune Globulin Subcutaneous (Human) [IGSC] treatment or switching from IGSC treatment:

- 300 to 600 mg/kg at 3 to 4-week intervals, after initial ramp-up. (2.1)

CIDP (2.1)
Switching from Immune Globulin Intravenous (Human) [IGIV] treatment:

- Patient must be on stable doses of IGIV. (2.1)

- The starting dose and dosing frequency of HYQVIA is the same as the patient's previous IGIV treatment. The typical dosing interval range in the clinical trial for HYQVIA was 2 to 4 weeks. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HYQVIA is a dual vial unit containing 100 mg/mL of Immune Globulin Infusion 10% (Human) and 160 U/mL of rHuPH20. (3)
HYQVIA is available in the following vial volumes: 25 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL and 300 mL. (3)

CONTRAINDICATIONS

- History of anaphylactic or severe systemic hypersensitivity reactions to Immune Globulin (Human). (4)
- IgA deficient patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity. (4)
- Known systemic hypersensitivity to hyaluronidase including Recombinant Human Hyaluronidase of HYQVIA. (4)
- Known systemic hypersensitivity to human albumin (in the hyaluronidase solution). (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- IgA-deficient patients with anti-IgA antibodies are at greater risk of severe hypersensitivity and anaphylactic reactions. (5.1)
- Thrombosis may occur following treatment with immune globulin products including HYQVIA. (5.2)
- Antibodies to rHuPH20 can develop. The potential exists for such antibodies to cross-react with endogenous Hyaluronidase (PH20) which is known to be expressed in the adult male testes, epididymis, and sperm. It is unknown whether these antibodies may interfere with fertilization in humans. The clinical significance of these antibodies is not known. (5.3)
- Aseptic Meningitis Syndrome (AMS) may occur. Discontinue treatment if AMS symptoms appear. (5.4)
- Acute intravascular hemolysis may occur. Monitor for clinical signs and symptoms of hemolysis and hemolytic anemia. (5.5)
- Infusion into or around an infected area can spread a localized infection. (5.7)
- Monitor for pulmonary adverse reactions (transfusion-related acute lung injury [TRALI]). (5.8)
- May carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

PI: The most common adverse reactions observed in clinical trials in >5% of subjects were local reactions, headache, antibody formation against Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20), fatigue, nausea, pyrexia, and vomiting. (6)
CIDP: The most common adverse reactions observed in >5% of study subjects in clinical studies (Study 1, Study 2) of HYQVIA for CIDP were local reactions, headache, pyrexia, nausea, fatigue, erythema, pruritus, increased lipase, abdominal pain, back pain, and pain in extremity. (6)
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Passive transfer of antibodies may transiently interfere with the immune responses to live virus vaccines, such as measles, mumps, and rubella. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Geriatric: In patients over age 65 or in any patient at risk of developing renal insufficiency, do not exceed the recommended dose, and consider infusing HYQVIA at lower, more frequent doses. (8.5)
See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.
Revised: 1/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOSIS
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Primary Immunodeficiency (PI)
1.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dose

2.2 Administration
2.3 Preparation and Handling
2.4 Instructions for Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity
5.2 Thrombosis
5.3 Immunogenicity of rHuPH20
5.4 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)
5.5 Hemolysis
5.6 Renal Dysfunction/Failure
5.7 Spread of Localized Infection
5.8 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)
5.9 Transmissible Infectious Agents
5.10 Interference with Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Primary Immunodeficiency (PI)
14.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)
15 REFERENCES
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

WARNING: THROMBOSIS

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including HYQVIA. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors. (5.2)**
- **For patients at risk of thrombosis, administer HYQVIA at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. (5.2)**
- **Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk of hyperviscosity. (5.2)**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Primary Immunodeficiency (PI)

HYQVIA is an Immune Globulin Infusion 10% (Human) with a Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) indicated for the treatment of Primary Immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients two years of age and older. This includes, but is not limited to, common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia, congenital agammaglobulinemia, Wiskott-Aldrich syndrome, and severe combined immunodeficiencies.[1,2]

1.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

HYQVIA is indicated for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy to prevent relapse of neuromuscular disability and impairment in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous use only

2.1 Dose

The recommended rHuPH20 dose is 80 U/g Immune Globulin (IgG), which corresponds to 0.5 mL rHuPH20 solution per 10 mL Immune Globulin Infusion 10% (Human) solution for both indications.

The recommended Immune Globulin Infusion 10% (Human) dose is given below.

Primary Immunodeficiency (PI)

Initiation of Treatment with HYQVIA

- For patients previously on another IgG treatment, administer the first dose approximately one week after the last infusion of their previous treatment.
- Gradually increase the dose and frequency from a 1-week dose to a 3-or 4-week dose (see ramp-up schedule in Table 1).
- Initiating treatment at a full monthly dose was not evaluated in the clinical trial.

Table 1: Initial Treatment Interval/Dosage Ramp-Up Schedule

Week	Infusion Number	Dose Interval	Example for 30 grams per 4 weeks
1	1st infusion	1-week-dose	7.5 grams
2	2nd infusion	2-week-dose	15 grams
3	No infusion	Not Applicable ()	NA
4	3rd infusion	3-week-dose	22.5 grams
5	No infusion	NA	NA
6	No infusion	NA	NA
7	4th infusion (if required)	4-week-dose	30 grams

For patients switching from Immune Globulin Intravenous (Human) [IGIV] treatment:

- Administer HYQVIA at the same dose and frequency as the previous intravenous treatment, after the initial dose ramp-up.

For patients at risk for measles exposure:

- If a patient has been exposed to measles, it may be prudent to administer a dose of HYQVIA as soon as possible and within 6 days of exposure. A dose of 400 mg/kg should provide a serum level >240 mIU/mL of measles antibodies for at least two weeks.
- If a patient is at risk of future measles exposure and receives a dose of less than 530 mg/kg every 3 to 4 weeks, the dose should be increased to at least 530 mg/kg. This should provide a serum level of 240 mIU/mL of measles antibodies for at least 22 days after infusion.

For patients naïve to Immune Globulin Subcutaneous (Human) [IGSC] treatment or switching from IGSC treatment:

- Administer HYQVIA at 300 to 600 mg/kg at 3 to 4-week intervals, after initial ramp-up.

Individualization of Dose

- If HYQVIA is administered at the same dose and frequency, the serum IgG levels from HYQVIA should be comparable to serum IgG levels from intravenous treatment.

For dose adjustment:

- Calculate the difference between the patient's serum IgG trough level during HYQVIA treatment and the IgG trough level during the previous intravenous treatment.
- Find this difference (in mg/dL) in the columns of Table 2 and the corresponding amount (in mL) by which to increase or decrease the dose based on the patient's body weight and desired change in IgG trough level.

Table 2: Individualization in Volume Administered per Dosing Interval for Intended Change in IgG Trough Level* (Difference in IgG Trough Levels)

Body Weight	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	3 mL	6 mL	9 mL	12 mL
20 kg	6 mL	12 mL	18 mL	24 mL

30 kg	9 mL	18 mL	27 mL	36 mL
40 kg	12 mL	24 mL	36 mL	48 mL
50 kg	15 mL	30 mL	45 mL	61 mL
60 kg	18 mL	36 mL	55 mL	73 mL
70 kg	21 mL	42 mL	64 mL	85 mL
80 kg	24 mL	48 mL	73 mL	97 mL
90 kg	27 mL	55 mL	82 mL	109 mL
100 kg	30 mL	61 mL	91 mL	121 mL
110 kg	33 mL	67 mL	100 mL	133 mL
120 kg	36 mL	73 mL	109 mL	145 mL
130 kg	39 mL	79 mL	118 mL	158 mL
140 kg	42 mL	85 mL	127 mL	170 mL

* Derived using a slope of 3.3 kg/dL

Example 1: A patient with a body weight of 80 kg has a measured IgG trough level of 800 mg/dL and the reference trough level is 1000 mg/dL. The trough level difference is 200 mg/dL (1000 mg/dL minus 800 mg/dL). The dose of HYQVIA would be ***increased*** by 48 mL (4.8 grams) per dosing interval.

Example 2: A patient with a body weight of 60 kg has a measured IgG trough level of 1000 mg/dL and the reference trough level is 900 mg/dL. The trough level difference is -100 mg/dL (900 mg/dL minus 1000 mg/dL). The dose of HYQVIA would be ***decreased*** by 18 mL (1.8 grams) per dosing interval.

HYQVIA can be used to administer a full therapeutic dose in one site up to every four weeks. Adjust the frequency and number of infusion sites taking into consideration volume, total infusion time, and tolerability. Adjust the frequency as needed so that the patient receives the same weekly equivalent dose.

Example 3: When adjusting a dose of 30 grams administered every 3 weeks, administer 40 grams of HYQVIA every 4 weeks. If a higher trough level is required relative to intravenous treatment at 3- or 4-week intervals, increase the dose or decrease the dosing interval. Evaluate the use of a second site or infusing at shorter intervals when the volume of HYQVIA is greater than 600 mL.

If a patient misses a dose, administer the missed dose as soon as possible and then resume scheduled treatments as applicable.

If HYQVIA is administered at a different interval than the previous treatment, either intravenously or subcutaneously, then Table 2 should not be used and the dose of HYQVIA should be adjusted, if necessary, based on clinical response.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

General instruction:

- Before initiating therapy with HYQVIA, calculate the weekly equivalent dose to plan for the ramp-up schedule. Dose and dosing frequency can be adjusted based on the individual clinical response.
- A dose ramp-up schedule is recommended by gradually increasing the SC infusion volume until the full dose is reached to ensure the patients' tolerability.
- Depending on the treating physician's discretion, in patients who tolerate the first two infusions well, subsequent infusions may be administered by gradually increasing

doses and decreasing dose intervals, considering the volume and total infusion time.
- Doses less than or equal to 0.4 g/kg may be administered without a ramp-up provided acceptable patient tolerance.

For patients switching from Immune Globulin Intravenous (Human) [IGIV] treatment:
- Patients switching from intravenous administration of immune globulin must be on stable[1] doses of IGIV.
- Before initiating therapy with HYQVIA, calculate the weekly equivalent dose by dividing the last IGIV dose by the IGIV dose interval in weeks.
- The starting dose and dosing frequency of HYQVIA is the same as the patient's previous IGIV treatment. The typical dosing interval range in the clinical trial for HYQVIA was 4 weeks. For patients with less frequent IGIV dosing (greater than 4 weeks), the dosing interval can be converted to 3 or 4 weeks while maintaining the same monthly equivalent IgG dose.
- Administer the calculated one-week dose (1st infusion) two weeks after the last IGIV infusion as directed in section 2.3. One week after the first HYQVIA dose, administer another weekly equivalent dose (2nd infusion).
- A ramp-up period can take up to 9 weeks (Table 3), depending on the dosing interval and tolerability.

---

1 *Variations in the dosing interval of up to ±7 days or monthly equivalent dose amount of up to ±20% between the subject's IgG infusions are considered a stable dose.*

Table 3: IGIV to HYQVIA Infusion Dose Ramp-up Schedule in Study 1

Week*	**Infusion Number**	**Dose Interval**	**Example for 100 g every 4 weeks**
1	No infusion	Not applicable (NA)	NA
2	1st infusion	1-week-dose	25g
3	2nd infusion	1-week-dose	25g
4	3rd infusion	2-week-dose	50g
5	No infusion	NA	NA
6	4th infusion	3-week-dose	75g
7	No infusion	NA	NA
8	No infusion	NA	NA
9	5th infusion	4-week-dose	100g (Full dose reached)

* *Clock starts one week after the last IGIV dose is administered. Week 1 is the week that starts one week after the last IGIV dose.*

2.2 Administration

HYQVIA should be administered by a healthcare professional, caregiver or self-administered by the patient after appropriate training.
- Infusion of Immune Globulin Infusion 10% (Human) requires an infusion pump capable of infusing a patient's therapeutic dose at infusion rates up to 300 mL/hr/site. The pump must have the ability to titrate the flow rate up or down if required to improve tolerability. To ensure maximum flow rates, use a subcutaneous needle set

that is 24 gauge and labeled for high flow rates.
- Infusion site leakage can occur during or after subcutaneous administration of immunoglobulin, including HYQVIA. Consider using longer needles (14 or 12 mm rather than 9 mm) and/or more than one infusion site.
- Infuse the two components of HYQVIA sequentially, beginning with the rHuPH20. If using two or three infusion sites, divide the rHuPH20 evenly between all sites.
- Initiate infusion of the full dose of the Immune Globulin Infusion 10% (Human) through the same subcutaneous needle set within approximately 10 minutes of the rHuPH20 infusion. For each full or partial vial of Immune Globulin Infusion 10% (Human) used, administer the entire contents of the rHuPH20 vial.

Selection of Infusion Site(s)

The suggested site(s) for the infusion of HYQVIA are the abdomen and thighs. If two sites are used, the two infusion sites should be on opposite sides of the body. If using three infusion sites, the sites should be at least 10 cm apart. Avoid bony prominences, or areas that are scarred, inflamed, or infected.

Volume per Site

Primary immunodeficiency (PI)

Administer up to 600 mL per site for patients whose body weight is greater than or equal to 40 kg and up to 300 mL per site for patients whose body weight is less than 40 kg.

A second site can be used at the discretion of the physician and patient based on tolerability and total volume. If a second site is used, administer half the total volume of rHuPH20 of HYQVIA in each site.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)

On a given infusion day, the maximum infusion volume should not exceed 1200 mL for subjects weighing ≥40 kg or 600 mL for subjects weighing <40 kg. If the maximum daily dose limit is exceeded or the patient cannot tolerate the infusion volume, the dose may be administered over multiple days in divided doses with 48 to 72 hours between doses to allow absorption of infusion fluid at the infusion site(s). The dose can be administered at 1, 2, or 3 infusion sites with a maximum infusion volume of 600 mL per site (or as tolerated). If using three sites, the maximum is 400 mL per site.

Rate of Infusion

Primary immunodeficiency (PI)

Administer the rHuPH20 of HYQVIA at an initial rate per site of approximately 1 to 2 mL per minute, or as tolerated.

Administer Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA at rates as shown in Table 4 for the initial infusions. If the patient tolerates these infusions at the full dose and maximum rate, adjust both the time intervals and number of rate changes of the ramp-up used for successive infusions at the discretion of the physician and patient.

Table 4: Recommended Immune Globulin Infusion 10% (Human) Infusion Rates

	First 2 Infusions		Subsequent 2 or 3 Infusions	
	Subjects <40 kg *(<88lbs)*	**Subjects ≥40 kg *(≥88lbs)***	**Subjects <40 kg *(<88lbs)***	**Subjects ≥40 kg *(≥88lbs)***
Intervals	Rate per site	Rate per site	Rate per site	Rate per site
Minutes	*mL per hour*	*mL per hour*	*mL per hour*	*mL per hour*
5 - 15	5	10	10	10
5 - 15	10	30	20	30
5 - 15	20	60	40	120
5 - 15	40	120	80	240
Remainder of infusion	80	240	160	300

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)

The full dose of rHuPH20 solution is infused at a rate of 1 to 2 mL per minute (60 mL to 120 mL/hr) per infusion site or as tolerated. Immune Globulin Infusion, 10% (Human) can be administered through the same subcutaneous needle set within approximately 10 minutes after the rHuPH20 infusion is completed.

Patients with body weight of 40 kg or above

The Immune Globulin Infusion 10% (Human) should be infused at an initial rate of 10 mL per hour per infusion site. If tolerated, the rate of the administration may be increased at intervals of 5 to 15 minutes and to a maximum infusion rate of 240 mL per hour per infusion site for the initial one or two infusions. For subsequent infusions the rate can be adjusted to a maximum of 300 mL per hour per infusion site.

Patients with body weight under 40 kg

The Immune Globulin Infusion, 10% (Human) should be infused at an initial rate of 5 mL per hour per infusion site. If well tolerated, the rate of the administration may be increased at intervals of 5 to 15 minutes and to a maximum infusion rate of 80 mL per hour per infusion site for the initial one or two infusions. For subsequent infusions the rate can be adjusted to a maximum of 160 mL per hour per infusion site.

2.3 Preparation and Handling

- Visually inspect both vials of HYQVIA for discoloration and particulate matter prior to administration.
  - The appearance of the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA can vary from clear or slightly opalescent and colorless or pale yellow.
  - The appearance of the rHuPH20 of HYQVIA should be clear and colorless.
  - Do not use either component of HYQVIA if either solution is cloudy or has particulates.
- Allow refrigerated product to come to room temperature before use. Do not apply heat or place in microwave.
- Do not shake HYQVIA.
- Do not mix the rHuPH20 and the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA into the same container prior to administration.
- Do not mix or administer components of HYQVIA with other products. Administer components of HYQVIA sequentially. Do not use either component alone.

- Flush the infusion line with normal saline or Dextrose 5% in water (D5W) if required.
- HYQVIA contains no preservative. Discard any unused product according to local standards for biohazard products.

2.4 Instructions for Administration

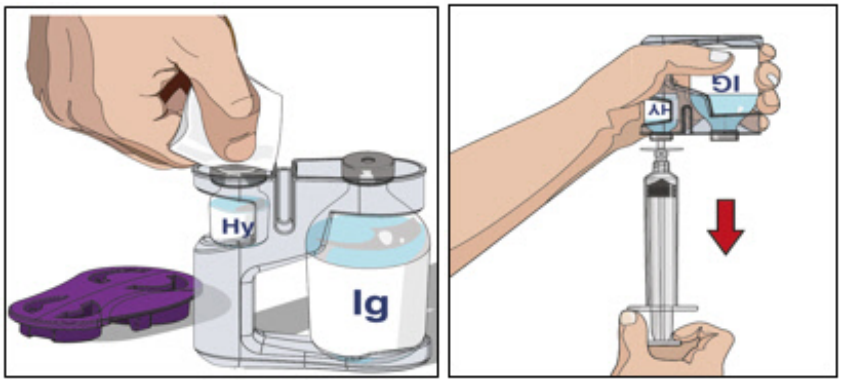
Use aseptic technique when preparing and administering HYQVIA for infusion.

For more detail on steps, see accompanying Information for Patients.

1. Inspect the vials: Inspect for clarity, color, and expiration date(s).

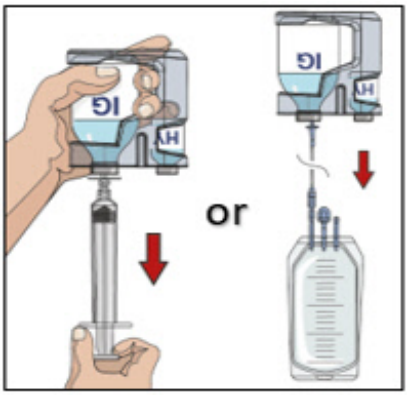
2. Prepare for infusion:
- Gather supplies: HYQVIA dual vial unit(s), ancillary supplies, sharps container and infusion pump (program pump per physician recommendation following manufacturer's instructions).
- Prepare a clean work area.
- Wash hands.
- If the Immune Globulin Infusion 10% (Human) and rHuPH20 are pooled into separate containers, skip to Step 5.

3. Prepare the rHuPH20 of HYQVIA (Labeled as “HY”):
- Remove the purple protective cap and ensure the blue vial caps are removed.
- Wipe each stopper with a sterile alcohol wipe and allow to dry.
- Attach a syringe to a needle/needle-less transfer device. A sterile needle or needle-less transfer device [(18-22) gauge sterile needle] may be used for all vial sizes. Position the sharp tip of the needle/needle-less transfer device over the center of the vial stopper and insert it at a 90-degree angle. Inject air and then draw the full contents of each vial labeled "HY" into a single syringe, if possible.
- Attach the syringe containing the rHuPH20 to the subcutaneous needle set and prime up to the needle hub.



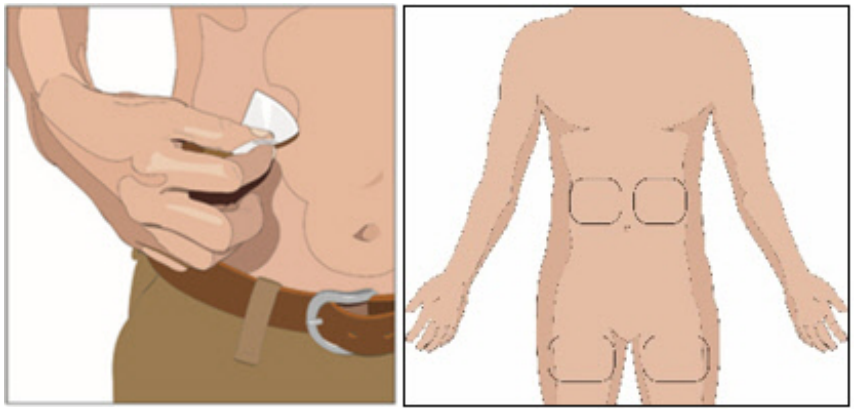
4. Prepare Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA (Labeled as “IG”):
- Wipe each stopper with a sterile alcohol wipe and allow to dry.
- Transfer the vial(s) labeled "IG" using one of the following methods:
  - Pool into an infusion bag, using a transfer device per manufacturer's directions. Attach and prime the pump administrating tubing; or
  - Directly spike the vial using a vented pump administration tubing and prime as directed.

If using a syringe driver, transfer into the syringe(s), preferably using a vented spike.



5. Prepare the infusion site(s):

- Potential sites for infusion include the middle to upper abdomen and thigh.
- Avoid: bony prominences, blood vessels, scars, or areas that are inflamed or infected.
- If two sites are desired, a bifurcated needle set may be used on opposite sides of the body.
- Rotate sites by choosing opposite sides of the body between successive infusions.
- Cleanse the infusion site(s) with a sterile alcohol wipe beginning at the center of each infusion site and moving outward in a circular motion. Allow the infusion site(s) to dry.

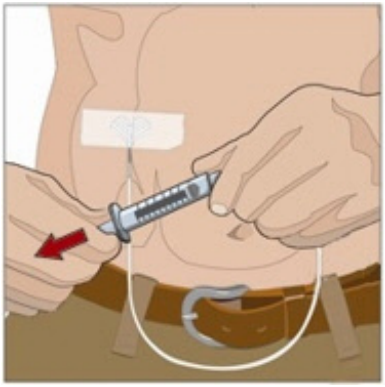


6. Insert and secure the 24-gauge subcutaneous needle:

- Pinch at least one inch of skin between two fingers. Insert the needle at a 90-degree angle into the subcutaneous tissue and secure the needle with sterile tape and check the placement.



- If using the push method:
  - Gently pull back on the plunger of the attached syringe and monitor for any blood return in the tubing.
  - If blood is seen in the tubing, remove and discard the needle and repeat steps 3, 5 and 6 with a new subcutaneous needle and infusion site.
- If using the pump method:
  - Close the clamp above the lower port of the pump tubing.
  - Clean the lower port with an alcohol swab and allow to dry, for at least 30 seconds.
  - Attach a 5 mL syringe to the lower port of the pump tubing.
  - Pull back gently on the syringe plunger. If no blood, remove the syringe and open the lower port clamp.
- Secure the needle in place with a sterile protective dressing.



7. <u>Administer the rHuPH20 of HYQVIA:</u>

- If using push method:
  - Infuse the rHuPH20manually at an initial rate of approximately 1 to 2 mL per minute per infusion site and increase as tolerated.
- If using a pump method:
  - start at an initial rate at 60 mL to 120 mL/hr per infusion site and may increase as tolerated up to 300 mL/hr.
- If more than one site is used, divide the contents equally between sites. At the end of infusion, disconnect the empty syringe and attach the pump tubing/syringe

containing the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA to the same subcutaneous needle set.

8. Administer the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA:

Within approximately 10 minutes of completing the infusion of the rHuPH20 of HYQVIA, start the variable rate program of the infusion pump to initiate the infusion of the full therapeutic dose of Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA. At the end of infusion, flush the infusion tubing up to the needle with normal saline or Dextrose 5% in water (D5W), if required.

9. Remove subcutaneous needle(s) from the infusion site(s):

After the infusion is complete, remove the needle set and cover with a protective dressing. Discard any partially used vial(s) and disposable supplies in accordance with local requirements.

10. Document the infusion:

Remove the peel-off label from each Immune Globulin Infusion 10% (Human) vial of HYQVIA used and affix to the patient's treatment record or infusion log. In addition, record the time, date, dose, infusion site location and any reactions after each infusion.

For self-administration, provide the patient with instructions and training for infusion in the home or other appropriate setting.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HYQVIA is a dual vial unit consisting of one vial of a liquid solution containing Immune Globulin Infusion 10% (Human) and one vial of a liquid solution containing 160 U/mL rHuPH20.

HYQVIA is available in the following strengths:

Table 5: HYQVIA strengths

Immune Globulin Infusion 10% (Human)		**rHuPH20**	
Volume	**Grams Protein**	**Volume**	**Units**
25 mL	2.5	1.25 mL	200
50 mL	5.0	2.5 mL	400
100 mL	10.0	5.0 mL	800
200 mL	20.0	10.0 mL	1600
300 mL	30.0	15.0 mL	2400

4 CONTRAINDICATIONS

HYQVIA is contraindicated in:

- Patients who have had a history of anaphylactic or severe systemic reactions to the administration of IgG.
- IgA deficient patients with antibodies to IgA and a history of hypersensitivity.
- Patients with known systemic hypersensitivity to hyaluronidase including rHuPH20 of

HYQVIA.
- Patients with known systemic hypersensitivity to human albumin (in the hyaluronidase solution)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Severe hypersensitivity reactions may occur, even in patients who have tolerated previous treatment with IgG. In case of hypersensitivity, discontinue the HYQVIA infusion immediately and institute appropriate treatment.
Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA contains trace amount of IgA (average concentration of 37µg/mL). Patients with antibodies to IgA potentially are at greater risk of developing potentially severe hypersensitivity and anaphylactic reactions.

5.2 Thrombosis

Thrombosis has been reported to occur following treatment with immune globulin products, including HYQVIA. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors.

Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, such as those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies. For patients at risk of thrombosis, administer HYQVIA at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2), Patient Counseling Information (17)]*.

5.3 Immunogenicity of rHuPH20

Eighteen percent (15 of 83) of subjects receiving HYQVIA in PID clinical studies developed non-neutralizing antibodies to the rHuPH20 component. The potential exists for such antibodies to cross-react with endogenous Hyaluronidase (PH20), which is known to be expressed in the adult male testes, epididymis, and sperm. It is unknown whether these antibodies can interfere with fertilization in humans. The clinical significance of these antibodies is not known.

Clinical studies in CIDP based on 3188 rHuPH20 infusions in 132 patients revealed one incidence of anti-rHuPH20 neutralizing antibody positivity. Elevation in neutralizing antibody titers was transient and occurred at a single measurement over a 3-year follow-up period. No efficacy or safety issues were identified with the occurrence of neutralizing antibody positivity.

5.4 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

AMS has been reported to occur with IGIV or IGSC, including HYQVIA. AMS may occur more frequently in female patients. Discontinuation of IgG treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae. The syndrome usually begins within several hours to two days following immune globulin treatment.

AMS is characterized by the following signs and symptoms: severe headache, nuchal rigidity, drowsiness, fever, photophobia, painful eye movements, nausea, and vomiting *[see Patient Counseling Information (17)]*. Cerebrospinal fluid (CSF) studies frequently reveal pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dL, but negative culture results. Conduct a thorough neurological examination on patients exhibiting such symptoms and signs, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis.

5.5 Hemolysis

IgG products, including HYQVIA, contain blood group antibodies which may act as hemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells (RBC) with IgG. These antibodies may cause a positive direct antiglobulin reaction and hemolysis.[6] Acute intravascular hemolysis has been reported following intravenously administered IgG, including Immune Globulin Infusion 10% (Human) administered intravenously, and delayed hemolytic anemia can develop due to enhanced RBC sequestration *[see Adverse Reactions (6)]*.

Monitor patients for clinical signs and symptoms of hemolysis. If signs and/or symptoms of hemolysis are present after HYQVIA infusion, perform appropriate confirmatory laboratory testing *[see Patient Counseling Information (17)]*.

5.6 Renal Dysfunction/Failure

Acute renal dysfunction/failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy, osmotic nephrosis, and death may occur upon use of IgG products administered intravenously, especially those containing sucrose[4]. HYQVIA does not contain sucrose. Acute renal dysfunction/failure has been reported in association with Immune Globulin Infusion 10% (Human) administered intravenously. Ensure that patients are not volume depleted prior to the initiation of infusion of HYQVIA. In patients who are at risk of developing renal dysfunction because of pre-existing renal insufficiency or predisposition to acute renal failure (such as diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs), monitor renal function and consider lower, more frequent dosing.

Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients judged to be at increased risk for developing acute renal failure. Assess renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine, before the initial infusion of HYQVIA and again at appropriate intervals thereafter. If renal function deteriorates, consider discontinuation of HYQVIA.

5.7 Spread of Localized Infection

Infusion into or around an infected area can spread a localized infection. Do not infuse HYQVIA into these areas due to potential risk of spreading a localized infection.

5.8 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

Non-cardiogenic pulmonary edema (TRALI) may occur with intravenously administered IgG and has been reported to occur with Immune Globulin Infusion 10% (Human) administered intravenously. TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Symptoms

typically occur within 1 to 6 hours after treatment.

Monitor patients for pulmonary adverse reactions *[see Patient Counseling Information (17)]*. If TRALI is suspected, conduct an evaluation, including appropriate tests for the presence of anti-neutrophil and anti-HLA antibodies in both the product and patient serum. TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

5.9 Transmissible Infectious Agents

Because Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA is made from human plasma, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant CJD (vCJD) agent, and theoretically, the classic Creutzfeldt-Jakob disease agent. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. No cases of transmission of viral diseases or vCJD have been associated with HYQVIA.

Report all infections thought to be possibly transmitted by HYQVIA to Takeda Pharmaceuticals U.S.A, Inc at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) (In the U.S.).

5.10 Interference with Laboratory Tests

- After infusion of IgG, the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may yield false positive serological testing results, with the potential for misleading interpretation. Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens (e.g., A, B, and D) may cause a positive direct or indirect antiglobulin (Coombs') test.
- Infusions of immune globulin products can lead to false positive readings in assays that depend on detection of ß-D-glucans for diagnosis of fungal infections; this may persist during the weeks following infusion of the product.

6 ADVERSE REACTIONS

Primary Immunodeficiency (PI)

The most common adverse reactions observed in >5% of clinical study subjects receiving HYQVIA for PI were local reactions, headache, antibody formation against Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20), fatigue, nausea, pyrexia, and vomiting.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The most common adverse reactions observed in >5% of study subjects in clinical studies (Study 1, Study 2) of HYQVIA for CIDP were local reactions, headache, pyrexia, nausea, fatigue, erythema, pruritus, increased lipase, abdominal pain, back pain, and pain in extremity.

6.1 Clinical Trials Experience

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

Primary Immunodeficiency (PI)

Immune Globulin Infusion 10% (Human) administered intravenously: Prior to initiation of treatment with HYQVIA, 87 patients received 365 infusions of Immune Globulin Infusion

10% (Human) encompassing 22.2 patient-years. Among the 87 patients treated, 56 (64.4%) experienced 1 or more adverse reactions. Among the 365 intravenous infusions, 158 adverse reactions occurred for a rate per infusion of 0.43.

A total of 1359 infusions of HYQVIA were administered during the trial; 230 of these infusions occurred during the ramp-up period and the other 1129 occurred during the observation period. During the observation period, 81 patients received 1129 infusions of HYQVIA; of those, 67 (82.7%) experienced one or more adverse reactions. Among the 1129 HYQVIA infusions, 456 adverse reactions occurred for a rate per infusion of 0.40. Seven of these adverse reactions were severe, defined as marked impairment of function, can lead to temporary inability to resume normal life pattern, requires prolonged intervention and/or results in sequelae.

Adverse reactions occurring in greater than 5% of subjects associated with infusions of HYQVIA vs. Immune Globulin Infusion 10% (Human) given intravenously are shown in Table 6. The majority of these adverse reactions was mild to moderate in severity and did not necessitate discontinuing the infusions. Mild is defined as transient discomfort that resolves spontaneously or with minimal intervention; moderate is defined as limited impairment of function that resolves spontaneously or with minimal intervention with no sequelae. No serious adverse reactions occurred during the HYQVIA clinical trials.

Table 6: Adverse Reactions* in greater than 5% of Subjects Associated with Infusions of HYQVIA vs. Immune Globulin Infusion 10% (Human) (IGIV) Given Intravenously

	HYQVIA		IGIV Given Intravenously	
Adverse Reactions†	**Number of Subjects (%) N= 81**	**Number of Adverse Reactions per Infusion (Rate‡) N = 1129**	**Number of Subjects (%) N=87**	**Number of Adverse Reactions per Infusion (Rate) N = 365**
Local ARs	42 (51.9%)	234 (0.21)	4 (4.6%)	4 (0.01)
Systemic ARs	55 (67.9%)	222 (0.20)	54 (62.1%)	154 (0.42)
Headache	17 (21%)	40 (0.04)	22 (25.3%)	42 (0.12)
Fatigue	9 (11.1%)	16 (0.01)	8 (9.2%)	10 (0.03)
Nausea	6 (7.4%)	12 (0.01)	10 (11.5%)	10 (0.03)
Pyrexia	6 (7.4%)	11 (0.01)	6 (6.9%)	7 (0.02)
Vomiting	6 (7.4%)	11 (0.01)	5 (5.7%)	7 (0.02)

* Causally related adverse events and/or temporally associated adverse events occurring within 72 hours.
† Excluding infections
‡ Rate= total number of events divided by total number of infusions.

Six subjects, 2 children and 4 adults, withdrew from the trial during the efficacy treatment period with HYQVIA due to mild to moderate adverse reactions. One child withdrew due to local pain and one due to fever, vomiting, and headaches. Of the four adults, two withdrew due to local pain and swelling, one had moderate swelling that transiently extended from the abdominal infusion site to the genitalia, and one had back injury.

Antibodies binding to rHuPH20: A total of 15 out of 83 subjects in the clinical trial who were treated with HYQVIA developed an antibody capable of binding to rHuPH20. These antibodies were not capable of neutralizing rHuPH20.

In the clinical trial, no temporal association between adverse reactions and the presence of antibodies capable of binding to the Recombinant Human Hyaluronidase of HYQVIA could be demonstrated. There was no increase in the incidence or severity of adverse reactions in subjects who developed antibodies to rHuPH20 of HYQVIA. In all subjects, antibody titers decreased despite continued treatment.

The effect of exposure to antibodies capable of binding to rHuPH20 of HYQVIA for periods longer than this clinical trial has not been evaluated.

The local adverse reactions are listed by frequency in Table 7. Mild swelling around the infusion site was present in most infusions due to the large volumes infused, but in general was not considered to be an adverse reaction unless it caused discomfort. Among the 234 local adverse reactions, three were severe (infusion site pain, infusion site swelling and infusion site edema that extended from the abdominal infusion site to the genitalia); all were transient and resolved without sequelae. More than 98% of local reactions were either mild (70.5%) or moderate (28.2%) in severity.

Table 7: Most Frequent Local Adverse Reactions Reported in greater than 1% of Infusion During Treatment With HYQVIA

Infusion Site Reaction	**Number and Rate of Reactions per Infusion (N=1129)**
Discomfort/pain	122 (0.11)
Erythema	32 (0.03)
Swelling/Edema	35 (0.03)
Pruritus	22 (0.02)

Rate per infusion = total number of events divided by total number of infusions.

During the combined efficacy and extension trials encompassing more than 3 years, the local adverse reaction rate was 2.6 per patient-year. During the first 12-month period (months 1- 12), the rate was 3.68 local adverse reactions per patient-year. During the subsequent 12-month period (months 13-24), the rate declined to 2.12 local adverse reactions per-patient year. Finally, during the third 12-month period (months 25-36), the rate further declined to 0.37 local adverse reactions per patient-year.

Sixty-six of the 68 subjects who completed the efficacy clinical trial enrolled in a prospective, open-label, multicenter extension trial to assess the long-term safety and tolerability of HYQVIA. Sixty-three of 66 subjects enrolled received HYQVIA and 3 received IGIV. Of the 63 subjects who received HYQVIA, 48 completed the extension trial. The cumulative exposure of HYQVIA across the two trials was 188 subject-years and 2959 infusions, and a maximum exposure of 188 weeks or up to approximately 3.5 years. There were no clinically observable changes in the skin or subcutaneous tissue in either the efficacy or extension clinical trials.

Pediatric population in PI:

HYQVIA was evaluated in a pivotal efficacy and safety study in 44 pediatric subjects

(aged 2 to 16 years of age). Results from the interim data analysis, where all subjects completed 12 months of participation (one year of observation period) in the study, indicated similar safety profiles to adults [*see Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)]*.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The safety of HYQVIA in adult subjects with CIDP was evaluated in 100 unique subjects in a randomized, placebo-controlled study (Study 1) and a single-arm, open-label, extension study (Study 2). A total of 3188 infusions of HYQVIA were administered during these 2 studies [*see Clinical Studies (14.2)]*.

Development of antibodies to rHuPH20: A total of 15 subjects (15%) who were treated with HYQVIA in Studies 1 and 2 developed high-binding anti-rHuPH20 antibody titers (≥1:160). A total of 7 subjects (11.3%) who were treated with HYQVIA in Study 1 and a total of 14 subjects (17.7%) in Study 2 developed high-binding anti-rHuPH20 antibodies (≥1:160). Of the 7 subjects in Study 1, 6 continued to have high-binding antibodies in Study 2, and 1 subject did not enter Study 2. Eight of the 14 subjects developed high-binding antibodies during Study 2. The occurrence of high-binding antibodies was not associated with an increased rate of TEAEs. One subject had a transient positivity of neutralizing antibodies which were not associated with any TEAE consistent with decreased rHuPH20 effect (in Study 2). The binding antibody positivity rate was comparable to the rates reported in other development programs.

Study 1

A total of 62 subjects received HYQVIA and a total of 598 infusions of HYQVIA were administered. Adverse reactions (ARs) occurring in >5% of subjects with CIDP treated with HYQVIA in Study 1 are shown in Table 8.

Table 8: Adverse Reactions* in >5% of Subjects with CIDP Treated with HYQVIA (Study 1: All Safety Subjects)

ARs†	**HYQVIA, Number of Subjects (%) N = 62**	**HYQVIA Number of ARs per Infusion (Rate‡) N = 598**	**Placebo Number of Subjects (%) N=70**	**Placebo Number of ARs per Infusion (Rate‡) N=644**
• Local ARs	17 (27.4)	103 (0.17)	5 (7.1)	13 (0.02)
• Systemic ARs	18 (29.0)	44 (0.07)	7 (10.0)	14 (0.02)
- Nausea	7 (11.3)	8 (0.01)	0	0
- Fatigue	5 (8.1)	7 (0.01)	1 (1.4)	1 (<0.01)
- Pruritus	5 (8.1)	14 (0.02)	1 (1.4)	1 (<0.01)
- Headache	4 (6.5)	9 (0.02)	5 (7.1)	12 (0.02)
- Pyrexia	4 (6.5)	6 (0.01)	0	0

AR=adverse reactions

* Causally related adverse events and/or temporally associated adverse events occurring within 72 hours.

† Excluding infections

‡ Rate=total number of events divided by total number of infusions.

Blood pressure elevation was reported in 4 subjects (6.5%) treated with HYQVIA in this study, including 2 subjects with a history of hypertension on antihypertensive medications. Three of the 4 subjects had events which were causally related and/or temporally associated (occurring within 72 hours).

A total of 4 subjects (3.0%) experienced adverse events (AEs) that led to discontinuation from the study; Three (3) subjects in the HYQVIA group and 1 in the placebo group. The AEs leading to discontinuation in the 3 HYQVIA subjects included: a cerebrovascular accident in 1 subject (who had coexisting cardiovascular risk factors), infusion site edema and infusion site pain in another subject, and nausea and chills in the third subject.

The most frequent local ARs in Study 1 are listed by frequency in Table 9. All HYQVIA local reactions (100%) were either mild (88.41%) or moderate (11.59%) in severity.

Table 9: Most Frequent Local Adverse Reactions Reported in >1% of Infusion with CIDP Treated with HYQVIA (Study 1: All Safety Subjects)

Infusion Site Reaction	**HYQVIA Number of ARs per Infusion (%) N = 598**	**Placebo Number of ARs per Infusion (%) N = 644**
Discomfort/pain	39 (6.5%)	12 (1.9%)
Swelling/edema	38 (6.4%)	6 (0.9%)
Erythema	36 (6.0%)	0
Pruritus	15 (2.5%)	0

AR=adverse reaction

Study 2

At the time of the interim analysis, 79 subjects received HYQVIA and a total of 2590 infusions of HYQVIA were administered. Adverse reactions occurring in >5% of subjects with CIDP treated with HYQVIA in Study 2 are shown in Table 10.

Table 10: Adverse Reactions* in >5% of Subjects with CIDP Treated with HYQVIA (Study 2: All Safety Subjects)

ARs†	**Number of Subjects (%) N = 79**	**Number of ARs per Infusion (Rate‡) N = 2590**
• Local ARs	19 (24.1)	251 (0.10)
• Systemic ARs	32 (40.5)	249 (0.10)
- Headache	16 (20.3)	71 (0.03)
- Pyrexia	12 (15.2)	58 (0.02)
- Nausea	7 (8.9)	9 (<0.01)
- Erythema	6 (7.6)	75 (0.03)
- Fatigue	6 (7.6)	9 (<0.01)
- Abdominal pain	5 (6.3)	8 (<0.01)
- Back pain	4 (5.1)	4 (<0.01)

- Lipase increased	4 (5.1)	4 (<0.01)
- Pain in extremity	4 (5.1)	11 (<0.01)

AR=adverse reactions

* Causally related adverse events and/or temporally associated adverse events occurring within 72 hours.
† Excluding infections
‡ Rate=total number of events divided by total number of infusions.

Blood pressure elevation was reported in 5 subjects (6.3%) in this study, including 1 subject with a history of hypertension on antihypertensive medications. One (1) of the 5 subjects had an event which was causally related and/or temporally associated (occurring within 72 hours).

A total of 3 subjects (3.8%) experienced AEs that led to discontinuation from the study and 1 subject (1.3%) died prior to the time of the interim analysis. The AEs leading to discontinuation in the 3 subjects included mantle cell lymphoma in 1 subject, muscular weakness and worsening of CIDP in another subject, and abdominal pain in the third subject. The cause of death in the 1 subject was cholangiocarcinoma.

The most frequent local ARs in Study 161505 are listed by frequency in Table 11. Most of the local reactions (95%) were either mild (85.44%) or moderate (9.34%) in severity.

Table 11: Most Frequent Local Adverse Reactions Reported in >1% of Infusion with CIDP Treated with HYQVIA (Study 2: All Safety Subjects)

Infusion Site Reaction	**Number of ARs per Infusion (%) N = 2590**
Erythema	225 (8.7%)
Swelling/edema	58 (2.2%)

AR=adverse reaction

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse reactions is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

In addition to the adverse reactions listed above in clinical trials, the following adverse reactions have been reported in the postmarketing experience:

Immune System Disorder: Hypersensitivity

General Disorder and Administration Site Conditions: Influenza-like illness, Infusion site leaking

Postmarketing Experience of Immune Globulin Products

The following adverse reactions have been identified and reported during the postmarketing use of Immune Globulin products administered subcutaneously:

Anaphylactic reaction, Tremor, Tachycardia, Hypotension, Infusion related reaction, Dyspnea, Paresthesia oral, Dermatitis allergic, Injection site rash, and Alanine aminotransferase increased.

7 DRUG INTERACTIONS

Passive transfer of antibodies can transiently impair the immune responses to live attenuated virus vaccines, such as mumps, rubella, and varicella for up to 6 months and for a year or more to measles *[see Patient Counseling Information (17)]*.

Admixtures of HYQVIA with other drugs solutions have not been evaluated. Do not mix or administer components of HYQVIA with other products.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited human data are available to assess the presence or absence of drug-associated risk in pregnancy. In a postmarketing pregnancy study, two out of 5 infants born to mothers taking HYQVIA during pregnancy had congenital abnormalities (1 cleft lip and 1 talipes calcaneovalgus). Animal reproduction studies have not been conducted with the Immune Globulin Infusion 10% (Human) component of HYQVIA. Immune globulins increasingly cross the placenta from maternal circulation after 30 weeks of gestation. There was no evidence of teratogenicity in animal studies for rHuPH20, (a component of HYQVIA). The effects of antibodies to the rHuPH20 on the human embryo or fetal development are unknown. It is not known whether HYQVIA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if it can affect reproductive capacity. HYQVIA should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human data:

Nine women treated with HYQVIA were enrolled in a prospective, uncontrolled, open-label, multicenter post-authorization Pregnancy Registry. Seven mothers continued HYQVIA, and two mothers were treated with immune globulin other than HYQVIA during the pregnancy. One mother discontinued from the registry before the expected delivery. Of the eight pregnancies with known outcomes, there were eight live births. There were no specified labor or delivery complications. Two out of 5 infants whose mothers took HYQVIA during pregnancy had congenital abnormalities (cleft lip without cleft palate and talipes calcaneovalgus). Data from the HYQVIA Pregnancy Registry are insufficient to establish causality. The interpretation of the registry findings is limited by the small sample size, by the potential that selection bias may have increased enrollment of mothers of infants with congenital abnormalities, the absence of fetal outcomes in some

exposed maternal-fetal pairs, and incomplete data on other potential etiologies.

The following adverse events were identified in post-approval reports: spontaneous abortions and fetal deaths. The following congenital anomalies were identified in post-approval reports in infants whose mothers took HYQVIA during pregnancy: cleft palate, atrial septal defect, ventricular septal defect, cleft lip, hypoplastic left heart syndrome (aortic atresia, mitral valve atresia), endocardial fibroelastosis, and tricuspid valve incompetence. Because these events 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.

Animal data:

Animal reproduction studies have not been conducted with Immune Globulin Infusion 10% (Human) component of HYQVIA.

Development and reproductive toxicology studies have been conducted with rHuPH20 in mice and rabbits *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*. No adverse effects on pregnancy were associated with anti-rHuPH20 antibodies at a dose of 3 mg/kg rHuPH20 in mice, which is 4800 times higher than the typical monthly human dose. No teratogenicity or signs of maternal toxicity were observed at doses up to 18 mg/kg, which is 28,800 times higher than the typical monthly human dose. Doses of 9 and 18 mg/kg (14,400 and 28,800 times higher than the typical monthly human dose) in mice were associated with reduced fetal weight and an increased number of fetal resorptions. In these studies, maternal antibodies to rHuPH20 were transferred to offspring in utero. The effects of antibodies to the rHuPH20 component of HYQVIA on the human embryo or on human fetal development are unknown.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether HYQVIA can cause harm to the breastfed infant when administered to a lactating woman. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HYQVIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from HYQVIA or from the underlying maternal condition. Data from the HYQVIA Pregnancy Registry are insufficient to predict effects on the breastfed child from exposure to HYQVIA through human milk.

Data

Animal data:

In animal studies, maternal antibodies binding to rHuPH20 were transferred to offspring during lactation. No adverse effects on pregnancy or offspring development were associated with anti-rHuPH20 antibodies. The effects of antibodies that bind to rHuPH20 of HYQVIA transferred during human lactation are unknown.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Risk Summary

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of (rHuPH20) with respect to reproductive potential at the doses used for facilitating administration of IG 10% *[see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

8.4 Pediatric Use

Primary Immunodeficiency (PI)

The safety and effectiveness of HYQVIA for the treatment of Primary Immunodeficiency have been established in pediatric patients 2 years and older.

Use of HYQVIA for this indication is supported by evidence from the pivotal efficacy and safety study in 44 pediatric subjects (aged 2 to 16 years of age). Results from pre-specified interim data analysis, where all subjects completed 12 months of participation (one year of observation period) in the study, indicated similar safety profiles to adults. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels. *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)].*

Safety and effectiveness of HYQVIA has not been evaluated in patients <2 years of age.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The safety and effectiveness of HYQVIA for the treatment of CIDP have not been established in pediatric patients under the age of 18 years.

8.5 Geriatric Use

Primary Immunodeficiency (PI)

HYQVIA was evaluated in 7 subjects over age 65 in the PI clinical trial. The available data are too limited to draw safety conclusions.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

HyQvia was evaluated in 13 subjects over age 65 in the pivotal clinical trial. No clinically significant differences in safety were observed between those 13 elderly subjects and the subjects 18 to 65 years of age.

Use caution when administering HYQVIA to patients age 65 and over who are judged to be at increased risk of developing thrombosis and acute renal insufficiency *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.6)]*. Do not exceed recommended doses and administer HYQVIA at the minimum dose and infusion rate practicable.

11 DESCRIPTION

HYQVIA is a dual vial unit with one vial of Immune Globulin Infusion 10% (Human) and one vial of rHuPH20.

The Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA is a ready-for-use, sterile, liquid preparation of highly purified and concentrated IgG antibodies. The distribution of the IgG subclasses is similar to that of normal plasma. The Fc and Fab functions are maintained in the primary component. Pre-kallikrein activator activity is not detectable. The Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA contains 100 mg/mL protein. At least 98% of the protein is IgG, average immunoglobulin A (IgA) concentration is 37µg/mL, and immunoglobulin M (IgM) is present in trace amounts. The Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA contains a broad spectrum of IgG antibodies against bacterial and viral agents. Glycine (0.25M) serves as a stabilizing and buffering agent. There is no added sugar, sodium, or preservatives. The pH is 4.6 to 5.1. The osmolality

is 240 to 300 mOsmol/kg.

The Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA is manufactured from large pools of human plasma. IgG preparations are purified from plasma pools using a modified Cohn Oncley cold ethanol fractionation process, as well as cation and anion exchange chromatography.

Screening against potentially infectious agents begins with the donor selection process and continues throughout plasma collection and plasma preparation. Each individual plasma donation used in the manufacture of the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA is collected only at FDA approved blood establishments and is tested by FDA licensed serological tests for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), and for antibodies to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1/HIV-2) and Hepatitis C Virus (HCV) in accordance with U.S. regulatory requirements. As an additional safety measure, mini-pools of the plasma are tested for the presence of HIV-1 and HCV by FDA licensed Nucleic Acid Testing (NAT).

To further improve the margin of safety, three dedicated, independent and effective virus inactivation/removal steps have been integrated into the manufacturing and formulation processes, namely solvent/detergent (S/D) treatment, 35 nm nanofiltration, and a low pH incubation at elevated temperature. The S/D process includes treatment with an organic mixture of tri-n-butyl phosphate, octoxynol 9 and polysorbate 80 at 18°C to 25°C for a minimum of 60 minutes.[7]

In vitro virus spiking studies have been used to validate the capability of the manufacturing process to inactivate and remove viruses. To establish the minimum applicable virus clearance capacity of the manufacturing process, these virus clearance studies were performed under extreme conditions (e.g., at minimum S/D concentrations, incubation time and temperature for the S/D treatment). Virus clearance studies for the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA performed in accordance with good laboratory practices (Table 12) have demonstrated that:

- S/D treatment inactivates the lipid-enveloped viruses investigated to below detection limits within minutes.
- 35 nm nanofiltration removes lipid-enveloped viruses to below detection limits and reduces the nonlipid enveloped viruses HAV and B19V. As determined by a polymerase chain reaction assay, nanofiltration reduced B19V by a mean $\log_{10}$ reduction factor of 4.8 genome equivalents.
- Treatment with low pH at elevated temperature of 30°C to 32°C inactivates lipid-enveloped viruses and encephalomyocarditis virus (EMCV, model for HAV) to below detection limits, and reduces mice minute virus (MMV, model for B19V).

Table 12: Three Dedicated Independent Virus Inactivation/Removal Steps Mean Log_{10} Reduction Factors* (RFs) For Each Virus and Manufacturing Step

Virus type	**Enveloped RNA**			**Enveloped DNA**	**Non-enveloped RNA**		**Non-enveloped DNA**
Family	**Retroviridae**	**Flaviviridae**		**Herpesviridae**	**Picornaviridae**		**Parvoviridae**
Virus	**HIV-1**	**BVDV**	**WNV**	**PRV**	**HAV**	**EMCV**	**MMV**
SD treatment	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d.
35 nm							

35 nm nanofiltration	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
Low pH treatment	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.†	>6.3	3.1
Overall log reduction factor (ORF)	**>14.8**	**>16.8**	**>12.2**	**>16.9**	**5.7†**	**>7.7**	**5.1**

Abbreviations: HIV-1, Human Immunodeficiency Virus Type 1; BVDV, Bovine Viral Diarrhea Virus (model for Hepatitis C Virus and other lipid enveloped RNA viruses); WNV, West Nile Virus; PRV, Pseudorabies Virus (model for lipid enveloped DNA viruses, including Hepatitis B Virus); EMCV, Encephalomyocarditis Virus (model for non-lipid enveloped RNA viruses, including Hepatitis A virus [HAV]); MMV, Mice Minute Virus (model for non-lipid enveloped DNA viruses, including B19 virus [B19V]); n.d. (not done), n.a. (not applicable).

* For the calculation of these RF data from virus clearance study reports, applicable manufacturing conditions were used. Log_{10} RFs on the order of 4 or more are considered effective for virus clearance in accordance with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, formerly CPMP) guidelines.
† No RF obtained due to immediate neutralization of HAV by the anti-HAV antibodies present in the product.

The rHuPH20 of HYQVIA is produced from genetically engineered Chinese Hamster Ovary (CHO) cells containing a DNA plasmid encoding for a soluble fragment of human hyaluronidase PH20. The purified hyaluronidase glycoprotein contains 447 amino acids with an approximate molecular weight of 61,000 Daltons *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. This component is supplied as a sterile, clear, colorless, ready-for-use solution and has an approximate pH of 7.4 and an osmolality of 290 to 350 mOsm. Each vial contains 160 U/mL of rHuPH20 with 8.5 mg/mL sodium chloride, 1.78 mg/mL sodium phosphate dibasic dihydrate, 1.0 mg/mL human albumin, 1.0 mg/mL edentate disodium dihydrate, 0.40 mg/mL calcium chloride dihydrate, and 0.17 mg/mL sodium hydroxide added for pH adjustment. It does not contain preservatives.

Due to comprehensive virus testing at the Master Cell Bank, Working Cell Bank and bulk harvest stage, effective virus reduction during the purification process and use of pharmaceutical grade human albumin as an excipient with no other materials of human or animal origin involved in the manufacturing process, rHuPH20 provides for high margins of safety with respect to viruses.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The Immune Globulin Infusion 10% (Human) provides the therapeutic effect of HYQVIA. The Recombinant Human Hyaluronidase of HYQVIA increases dispersion and absorption of the Immune Globulin Infusion 10% (Human). The Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against a wide variety of bacterial and viral agents. The Immune Globulin Infusion 10% (Human) also contains a spectrum of antibodies capable of interacting with and altering the activity of cells of the immune system as well as antibodies capable of reacting with cells such as erythrocytes. The role of these antibodies and the mechanisms of action of IgG in the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA

have not been fully elucidated.

The mechanism of action of immunoglobulins in the treatment of CIDP in adults has not been fully elucidated but may include immunomodulatory effects.

Hyaluronan is a polysaccharide found in the extracellular matrix of connective tissue[8]. It is depolymerized by the naturally occurring enzyme hyaluronidase. Unlike the stable structural components of the interstitial matrix, hyaluronan has a very fast turnover with a half-life of approximately 0.5 days. The rHuPH20 of HYQVIA increases permeability of the subcutaneous tissue by temporarily depolymerizing hyaluronan. In the doses administered, rHuPH20 of HYQVIA acts locally. The effects of the hyaluronidase are reversible, and permeability of the subcutaneous tissue is restored within 24 to 48 hours.

12.3 Pharmacokinetics

Primary Immunodeficiency (PI)

The pharmacokinetics (PK) of HYQVIA was evaluated during a clinical trial of adults with PI after they achieved steady state at their 3- or 4-week dosing interval and underwent individual dose adjustment *[see Clinical Studies (14)]*. For adults, dose adjustment was based on a comparison of the ratios of the area under the IgG concentration versus time curve (AUC) during intravenous treatment versus during HYQVIA treatment.

The AUC of HYQVIA compared to conventional IGSC administration was 20% higher. The bioavailability of HYQVIA based on weekly AUC was 93.3% relative to IGIV.

The pharmacokinetic parameters of HYQVIA compared with intravenously administered Immune Globulin Infusion 10% (Human) are shown in Table 13. The mean IgG dose in weekly equivalents was 147 mg/kg ± 50 (range 134 to 160 mg/kg). The serum IgG trough levels are comparable: mean serum IgG trough with HYQVIA was 1077 mg/dL compared with 1095 mg/dL with intravenously administered Immune Globulin Infusion 10% (Human). C_{max} was lower with HYQVIA (1607 mg/dL) than with intravenously administered Immune Globulin Infusion 10% (Human) (2248 mg/dL). Time to reach maximum concentration of IgG following HYQVIA administration was 5 (3.3-5.1) days.

In the extension trial, reducing the dosing interval from 4 to 2 weeks resulted in a mean increase of 13% in serum IG trough levels.

Table 13: Pharmacokinetic Parameters of HYQVIA Compared to Intravenously Administered Immune Globulin Infusion 10% (Human) (IGIV)

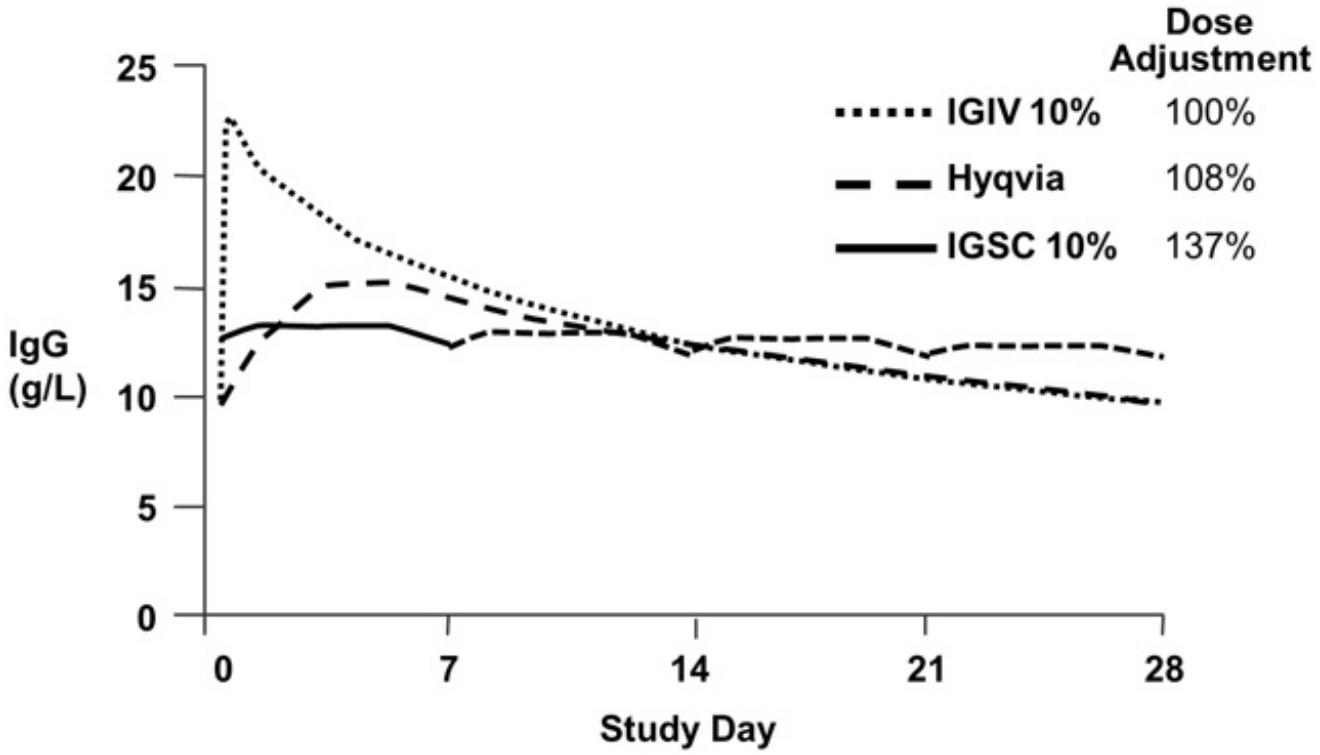
		HYQVIA	**IGIV**
Number of Subjects		**60**	**68**
IgG Weekly Dose [mg/kg/week]			
	Mean (SD)	147 (50)	139 (55)
	95% CI	134 to 160	126 to 153
C_{max} [mg/dL]			
	Mean (SD)	1607 (382)	2248 (547)
	95% CI	1508 to 1706	2116 to 2380
IgG Trough Levels			

IgG Trough Levels [mg/dL]*			
	Mean (SD)	1077 (275)	1095 (321)
	95% CI	1004 to 1149	1017 to 1174
AUC/week [g*days/L]†			
	Mean (SD)	91.4 (21)	98.7 (24.3)
	95% CI	85.9 to 96.8	92.8 to 104.5
Bioavailability‡			
	Point estimate	93.3	100% (defined)
	90% CI	91.4 to 95.2	N/A
Clearance [mL/kg/day]			
	Mean (SD)	1.6 (0.5)§	1.4 (0.4)
	95% CI	1.5 to 1.8	1.3 to 1.5
Terminal Half-life [days]			
	Mean (SD)	59.3 (36.1)	41.6 (26.9)
	95% CI	50 to 68.6	35.1 to 48.1
T_{max} [days]			
	Median	5.0	0.1
	95% CI	3.3 to 5.1	0.1 to 0.1

* N=58 for HYQVIA and N=67 for IGIV.
† Standardized to a 7-day interval.
‡ calculated based on weekly AUC; N=58 for HYQVIA.
§ Apparent clearance

Figure 1* shows a mean concentration-time plot of IgG in subjects 12 years and older. The concentration-time profile of HYQVIA is similar to that of intravenous administration but without the high peak. The peak to trough variation is more similar to subcutaneous administration.

Figure 1: Pharmacokinetic Comparison of Mean IgG Values for HYQVIA vs. Intravenously and Subcutaneously Administered Immune Globulin Infusion 10% (Human)*



* IGIV and HYQVIA data at 28-day dosing interval; IGSC data at 7-day dosing interval; IGSC dotted line shows weekly dose extrapolated over 21 additional days.

Pediatric Population

Results from the pivotal pediatric study suggest no clinically meaningful differences across age (2 to 16 years) groups with respect to total IgG PK (AUC/week and CL/F/BW) and serum trough levels.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The pharmacokinetic profile of HYQVIA was not evaluated in clinical study 1 in patients with CIDP aged 18 years and older. Serum trough levels of total IgG were assessed throughout the study 1. Trough-level data at baseline, interim visit, and end of study were presented in Table 14.

Table 14: Summary of Serum Trough Total IgG Levels (mg/dL) in Epoch 1 of Study 1

Treatment Arm	Baseline *	Interim Visit †	End of Epoch 1 Treatment / Early Termination
HYQVIA			
N	45	44	46
Mean (SD)	1465.3 (323.6)	1487.1 (348.0)	1569.5 (450.4)
Min, Max	966, 2230	755, 2510	855, 2880
Placebo			
N	55	40	55
Mean (SD)	1477.6 (356.9)	1113.4 (275.9)	1240.8 (574.3)
Min, Max	655, 2870	449, 1690	449, 4680

SD = Standard deviation. N = Number of subjects who had a value at each

time point.

* Baseline is defined as the last non-missing value before the last pre-randomization IGIV dose.
† Interim visit is defined as Epoch 1 Week 14/15/16 depending on Dosing Regimen.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Immune Globulin Infusion 10% (Human)

Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of Immune Globulin Infusion 10% (Human) or its effect on fertility.

An *in vitro* mutagenicity test was performed for Immune Globulin Infusion 10% (Human). No evidence of mutagenicity was observed.

rHuPH20

Hyaluronidases are found in most tissues of the body. Long-term animal studies to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of rHuPH20 have not been conducted.

No adverse effects on fertility were observed in mice, rabbits and cynomolgus monkeys exposed to antibodies that bind to rHuPH20 and species-specific hyaluronidase. Reversible infertility has been observed in male and female guinea pigs immunized to produce antibodies to hyaluronidase. However, antibodies to hyaluronidase did not influence reproduction following immunization of mice, rabbits, sheep, or cynomolgus monkeys. The effects of antibodies that bind to rHuPH20 on human fertility are unknown.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Developmental studies in mice demonstrated that administration of rHuPH20 did not produce teratogenicity or signs of maternal toxicity at doses up to 18 mg/kg (2.2×10^6 U/kg), which is 28,800 times higher than the typical monthly human dose. Maternal doses of 9 and 18 mg/kg were associated with reduced fetal weight and an increased number of fetal resorptions. No adverse effects on fetal development were observed at a maternal dose of 3 mg/kg (360,000 U/kg) in mice and 0.76 mg/kg (91,000 U/kg) in rabbits, which is 4800 and 1200 times higher than the typical monthly human dose.

In a peri-and post-natal reproduction study, female mice were dosed daily with rHuPH20 from implantation through lactation and weaning. There were no adverse effects on gestation, parturition, lactation and maternal behavior or on the development of the male or female offspring of the treated female mice in terms of sexual maturation, learning and memory of offspring, or their ability to produce another generation of offspring at doses up to 9 mg/kg (1.1×10^6 Unit/kg), which is 14,400 times higher than the typical monthly human dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Primary Immunodeficiency (PI)

A prospective, open-label, non-controlled, multicenter trial was conducted in the US to

determine the efficacy, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of HYQVIA in subjects with PI. Two cohorts of subjects were enrolled. Thirty-one subjects had been treated intravenously for three months and then subcutaneously each week at 137% of the intravenous dose for approximately one year before transitioning to the HYQVIA trial. The remaining subjects also were treated intravenously for 3 months and then immediately began treatment with HYQVIA in the trial.

One week after the last intravenous or subcutaneous infusion, each subject began subcutaneous treatment with HYQVIA. After placing the subcutaneous needle set, the rHuPH20 of HYQVIA was infused through the needle set followed within 10 minutes by the immune globulin of HYQVIA at 108% of the intravenous dose. Dosing began with a 1-week equivalent dose. One week later, a 2-week dose was administered, followed 2 weeks later with a 3-week dose. For those subjects who were on a 4-week dose interval prior to entering the trial, 3 weeks later the 4-week dose was administered. This ramp-up period allowed subjects to become familiar with the large volumes required for a full 3- or 4-week treatment. Subsequently, subjects continued the 3- or 4-week dosing for the remainder of the trial. After 3 doses at the full volume, a serum IgG trough level was obtained for all subjects and used to individually adapt the subcutaneous dose of HYQVIA to compensate for individual variation from the mean value of 108% *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Administration (2.2)]*. All subjects who completed the trial received a minimum of 12 infusions at this individually adapted dose. The period after the ramp-up was considered the efficacy period and used for safety and efficacy analyses.

Outcome measures included the rate of infections, adverse reactions, tolerability of the infusions of HYQVIA, number of infusion sites per month, and infusion rate. Eighty-nine subjects were enrolled, 87 treated intravenously and 83 treated with HYQVIA. The majority were Caucasian (79/87, 90.8%). Median age was 35.0 years (range 4 to 78 years). Forty-four of the subjects were naïve to subcutaneous treatment. Median serum IgG trough levels for the 6 months before enrollment were 1033.5 mg/dL (range: 405 to 3200 mg/dL) in subcutaneous-experienced subjects and 1000 mg/dL (range: 636 to 3200) in the subcutaneous-naïve subjects.

The 83 subjects received a total of 1359 infusions of HYQVIA during the entire trial. Of these, 1129 were administered after the ramp-up when the subjects were on a consistent interval of 3 or 4 weeks, which was predetermined to be the efficacy period for data analysis.

Median duration of treatment in the IGIV period was 91 days (range 84 to 122 days). Median duration of HYQVIA treatment during the dose ramp up period was 42 days (range 20 to 49), and during the efficacy period was 366 days (range 42 to 507 days). None of the subjects withdrew due to a severe or serious local or systemic adverse reaction *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

There were two acute serious bacterial infections (aSBI), both of which were episodes of pneumonia treated as outpatients with oral antibiotics during the 12-month efficacy period; an additional pneumonia requiring hospitalization occurred during the ramp-up. Based on this, the annualized rate of aSBI while treated with HYQVIA was 0.025, with an upper 99% confidence limit of 0.089, which is significantly less than ($p<0.0001$) the rate of one infection per year.[10]

The overall rates of infections throughout both the efficacy and extension trials are shown in Table 15. The secondary endpoints evaluated in the efficacy trial were the annual rate of all infections and other efficacy measures.

Table 15: Summary of Infections and Other Secondary Efficacy Endpoints

Annual Rate		
Parameter	**Mean**	**95% CI**
Infections per patient per year (Efficacy Trial)	2.97	2.51 to 3.47
Infections per patient per year (Efficacy and Extension Trials)	2.99	2.60 to 3.42
Days off school/work	3.31	2.37 to 4.47
Days on antibiotics	20.26	15.45 to 25.98
Unscheduled physician visits for infections	4.78	3.83 to 5.88
Days in hospital due to infection	0.037	0.009 to 0.095

An objective of the trial was to achieve the same number or fewer infusions with HYQVIA per month as with intravenous administration and significantly fewer than with conventional subcutaneous administration. A summary of intravenous administration compared with HYQVIA administration is presented in Table 16.

Table 16: Summary of Infusions

Parameter	**Intravenous**	**HYQVIA**
Median monthly number of infusion sites	1.34 (1.2 to 1.7)	1.09 (1.0 to 3.5)
Mean volume per site (mL)	339 (75 to 800)	292 (91 to 648)
Dose per site (g)	33.9 (7.5 to 80.0)	29.2 (9.1 to 64.8)
Median duration of individual infusions (hr)	2.33 (0.92 to 6.33)	2.08 (0.83 to 4.68)
Monthly median infusion time (hr/month)	3.2	2.64
Median maximum infusion rate (mL/hr)	246 (60 to 668)	300 (10 to 300)
Percent (%) of infusion completed without change in rate, interruption, and discontinuation	95.9	97.7

Sixteen of 83 subjects (19.3%) were infused every 3 weeks and 67 (80.7%) were infused every 4 weeks. Seventy-eight of 83 (94%) subjects attained the same 3- or 4-week dosing as their previous IV treatment. One decreased from 4 to 3 weeks, one from 4 to 2 weeks and one from 3 to 2 weeks. The primary reason for decreasing the interval was discomfort due to swelling.

In a separate study evaluating subcutaneous treatment with Immune Globulin Infusion

10% (Human), a median of 21.43 sites were required each month with a median monthly infusion time of 5.35 hours.

Pediatric Study

A prospective, open-label, non-controlled, multicenter trial was conducted in the US to determine the efficacy, safety, immunogenicity and pharmacokinetics (PK) of HYQVIA in pediatric subjects with PI who had received IVIG or SCIG treatment before enrollment into the trial. A total of 44 subjects were enrolled, and the median age of pediatric subjects was 9.5 years (range: 3 to 15 years). Of the enrolled subjects, 26 subjects (59.1%) were male, 18 subjects (40.9%) were female, and 40 subjects (90.9%) were White. Most subjects were not Hispanic or Latino (39 subjects [88.6%]).

Pediatric subjects switched to HYQVIA SC immunoglobulin treatment schedule administered at doses (volumes and treatment intervals) typical for IVIG administration. Treatment intervals and doses gradually increased in a ramp-up phase to an interval of 3 or 4 weeks. Data were analyzed when all subjects completed 12 months of participation (one year of observation) in the trial. Overall, the median number of infusions per month was 1.1 (range: 1.0 to 1.5) and was comparable across the age groups. The median number of infusion sites per month was 2.2 (range: 1.1 to 2.9), with a similar median number for all age categories. There were no clinically meaningful differences in trough IgG levels across age groups.

The primary analysis for efficacy was based on the rate of aSBIs, defined as bacteremia/sepsis, bacterial meningitis, osteomyelitis/septic arthritis, bacterial pneumonia, and visceral abscess, per subject per year. Secondary analyses included the annual rate of other infections and health resource utilization outcome measures (e.g., days out of work/school/daycare).

During the 12-month trial period, the mean aSBI rate per year was 0.04 (with an upper 1-sided 99% confidence interval of 0.21, $p<0.001$), which met the predefined success rate of less than one aSBI per subject per year. One subject experienced two aSBIs of bacterial pneumonia, and there were no other episodes of serious bacterial infections reported in this trial. The mean rate of all infections per subject-year was 3.20, with an upper limit of the 95% CI of 4.05. The overall rate of infections per subject is consistent with results obtained in the pivotal clinical study. Pediatric subjects missed a mean (95% CI) of 5.0 (2.2 to 7.9) days of work/school/daycare.

14.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

Safety and efficacy of HYQVIA in adult subjects with CIDP was evaluated in a randomized, placebo-controlled study (Study 1) and a single-arm, open-label, extension study (Study 2).

Study 1:

In a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 study, 132 adult subjects with CIDP underwent evaluation of safety and tolerability, 122 subjects underwent efficacy evaluation of HYQVIA as a maintenance therapy to prevent relapse that allowed self-infusion of a total therapeutic dose every 2 to 4 weeks. The study enrolled subjects ≥18 years of age (male or female) at the time of screening who had a documented diagnosis of definite or probable CIDP as per the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010 criteria. All eligible subjects had responded to IgG treatment in the past (partial or complete resolution of neurological

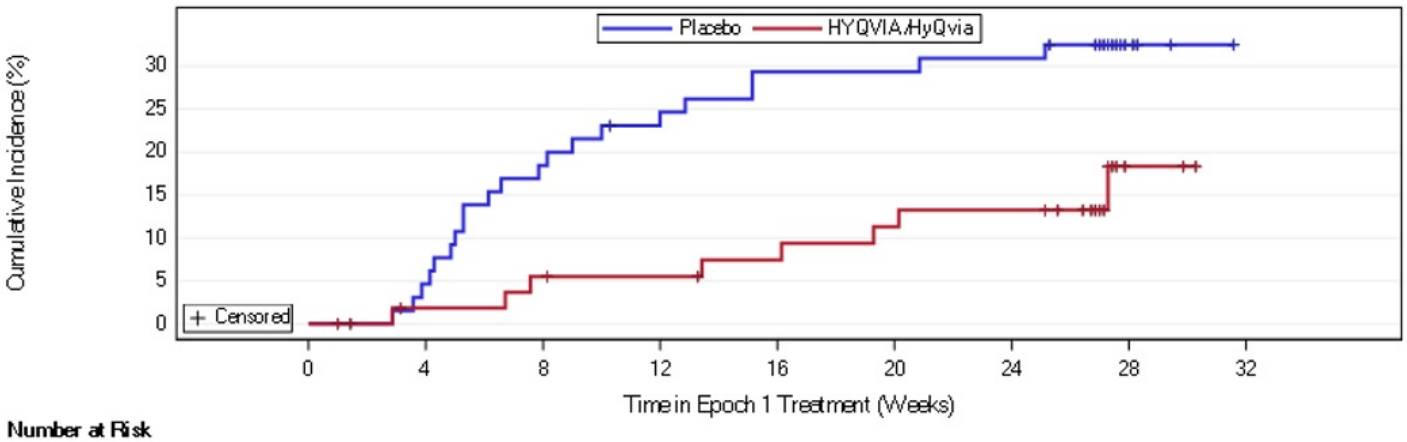
symptoms and deficits) and were on a stable dose of IGIV treatment within the dose range equivalent to a cumulative monthly dose of 0.4 to 2.4 g/kg body weight administered intravenously for at least 12 weeks before screening. The primary endpoint was the proportion of subjects who experienced a relapse, defined as an increase of ≥1 point relative to the pre-SC treatment baseline score in 2 consecutive adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment (INCAT) disability scores obtained less than seven days apart.

Overall, a total of 184 subjects were screened, of which 46 (25%) were screen failures, 138 (75%) were randomized, and 132 (71.7%) received either HYQVIA (N=62) or placebo (N=70), 17 discontinued in Epoch 1, and 94 completed the study without developing a relapse in Epoch 1 and 21 rolled over to Epoch 2. All 132 treated subjects were analyzed for safety and 122 subjects (N= 57 for HYQVIA, N=65 for placebo) were analyzed for efficacy included in the modified intent-to-treat (mITT). The mean duration of exposure was 5.3 months in the HYQVIA group and 4.7 months in the placebo group. The mean monthly equivalent dose was 1.1g/kg. The average time to deliver the monthly HYQVIA dose was approximately 2 hrs. HYQVIA infusions were administered through 1 to 3 injection sites, and the majority of infusions (85.8%) were administered through 2 infusion sites using 12mm to 14mm needles.

The analysis of the primary endpoint demonstrated a statistically significant difference between the relapse rates in the HYQVIA group (N=57, 14.0%) compared to the placebo group (N=65, 32.3%) (p=0.0314). The treatment difference of –18.3% (two-sided 95% CI: -32.1%, -3.1%) indicated that HYQVIA demonstrated superiority over placebo in preventing relapse of CIDP.

Kaplan-Meier curves (Figure 2) demonstrated early separation between HYQVIA and placebo at approximately Week 4.

Figure 2: Kaplan-Meier Curves for Time to Relapse by Treatment Group



Number at Risk									
Placebo	65	62	53	49	45	45	44	4	0
HYQVIA/HyQvia	57	53	51	50	48	46	45	3	0

The effect of HYQVIA on activities of daily living was measured by the Rasch-built Overall Disability Scale (R ODS) centile score. The least squares (LS) mean changes were -1.2 in the HYQVIA group and -6.3 in the placebo group. The LS mean treatment difference between HYQVIA and placebo was 5.1.

Study 2:

A Phase 3b, single-arm, open-label, multicenter, extension study to assess the long-term safety, tolerability, and immunogenicity of HYQVIA for maintenance therapy for CIDP. The study was open to subjects who completed Study 1 without CIDP worsening or relapse. The dosing range was 0.4 g/kg to 2.4 g/kg, given in a frequency of 2-, 3- or 4-week intervals. An interim analysis was performed, and the data included 79 subjects with a range of follow-ups from 0 to 5.1 years and a total follow-up of 169 patient-years. A total of 2590 HYQVIA infusions were administered.

The proportion of subjects who developed CIDP relapse was 8.8% (5/57) during the interim study period. The 6-month relapse rate was 1.6%.

15 REFERENCES

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr. RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C, Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy *Clin Immunol* 2006; 117:S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy *Asthma Immunol*. 2005; 94(suppl 1):S1-63.
3. Eijkhout HW, Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:165-174.
4. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev*. 2003;17:241-251.
5. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005;14:802-8
6. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008; 48:1598-601
7. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion* 2003; 43:1023-1028.
8. Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller G-A, Lim JE, Edginton TS, Shepard HM, Patton JS, Frost GI. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J of Controlled Release* 2006; 114:230-241.
9. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Sobolevsky L, Gelmont D, Schiff RI, Grossman WJ. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol*. 2011 Mar 22. [Epub ahead of print]
10. Golding B. IGIV Clinical Endpoints. Presented at: Blood Products Advisory Committee, 65th Meeting. 17 March 2000. Silver Spring, MD.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

HYQVIA is supplied in a dual vial unit of two single use vials containing the labeled amount of functionally active Immune Globulin Infusion 10% (Human) and rHuPH20. The packaging of this product is not made with natural rubber latex.

The following presentations of HYQVIA are available:

	Immune Globulin Infusion 10% (Human)		**rHuPH20**	
NDC Number	**Volume**	**Grams Protein**	**Volume**	**Units**
0944-2510-02	25 mL	2.5	1.25 mL	200
0944-2511-02	50 mL	5.0	2.5 mL	400
0944-2512-02	100 mL	10.0	5.0 mL	800
0944-2513-02	200 mL	20.0	10.0 mL	1600
0944-2514-02	300 mL	30.0	15.0 mL	2400

Storage and Handling

- **Do not freeze.**
- Keep the vials in the carton in order to protect from light.
- Refrigeration: 2° to 8°C [36° to 46°F] for up to 36 months.
- Room Temperature: up to 25°C [77°F] for up to 3 months during the first 24 months from the date of manufacturing (Mfg date) printed on the carton.
- HYQVIA must be used within 3 months after removal to room temperature but within the expiration date on the carton and vial label.
- Do not return HYQVIA to the refrigerator after it has been stored at room temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Inform patients to immediately report the following signs and symptoms to their healthcare professional:

- Acute respiratory distress, wheezing, swelling of the airway or severe hives or itching *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Instruct patients to immediately report symptoms of thrombosis. These symptoms may include pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Advise patients that antibodies against Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) can develop. The potential exists for such antibodies to cross-react with endogenous Hyaluronidase (PH20), which is known to be expressed in the adult male reproductive tract. The clinical significance of these antibodies is unknown *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, sensitivity to light, painful eye movements, nausea, and vomiting which suggest aseptic meningitis syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

- Increased heart rate, fatigue, yellowing of the skin or eyes, and dark-colored urine may suggest hemolysis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Decreased urine output, sudden weight gain, fluid retention/edema, and/or shortness of breath may suggest kidney problems *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Trouble breathing, chest pain, blue lips or extremities, or fever that can occur 1 to 6 hours after an infusion of HYQVIA, may suggest TRALI *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Inform patients that HYQVIA is made from human plasma and may contain infectious agents that can cause disease (e.g., viruses and, theoretically, the vCJD agent). Patients should report any symptoms that concern them which might be caused by virus infections *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.
- Inform patients that HYQVIA can interfere with their immune response to live viral vaccines such as measles, mumps, rubella, and varicella, and instruct patients to notify their healthcare professional of this potential interaction when they are receiving vaccinations *[see Drug Interactions (7)]*.

Self-administration – If self-administration is deemed appropriate by the physician, give clear instructions and training on how to administer HYQVIA. Document their ability to independently administer HYQVIA.

- Ensure the patient understands the importance of following regularly scheduled infusions to maintain appropriate steady IgG levels.
- Instruct the patient to keep a treatment infusion log. This infusion log should include information about each infusion such as, the lot number(s), infusion site location, the time, date, dose, and any reactions.
- Inform the patient that due to the volume that can be infused, swelling is common with HYQVIA. Mild to moderate local infusion-site reactions (e.g., swelling and redness) are common side effects of facilitated subcutaneous treatment with HYQVIA. Instruct the patient to contact their healthcare professional if a local reaction increases in severity or persists for more than a few days.
- Instruct the patient on the importance of following the directions for the pump for infusion of the Immune Globulin Infusion 10% (Human) of HYQVIA.

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1898

HYQVIA® and the HYQVIA Logo® are registered trademarks of Baxalta Incorporated, a Takeda company.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Patented: see www.takeda.com/en-us/patents

HYQ353

Patient Information
HYQVIA
Immune Globulin Infusion 10% (Human)
With Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20)

For Subcutaneous Administration

The following summarizes important information about HYQVIA (pronounced Hi-Q-via). Please read it carefully before using this medicine. This information does not take the place of talking with your healthcare professional, and it does not include all of the important information about HYQVIA. If you have any questions after reading this, ask your healthcare professional.

What is the most important information that I should know about HYQVIA?

- HYQVIA can cause blood clots.
- Call your healthcare professional if you have pain, swelling, warmth, redness, or a lump in your legs or arms, other than at the infusion site(s), unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body.
- Your healthcare professional may perform blood tests regularly to check your IgG level.
- Do not infuse HYQVIA into or around an infected or red swollen area because it can cause infection to spread.

What should I tell my healthcare professional before I start using HYQVIA?

Before starting HYQVIA, tell your healthcare professional if you:

- Have or had any kidney, liver, or heart problems or history of blood clots because HYQVIA can make these problems worse.
- Have IgA deficiency or a history of severe allergic reactions to IgG or other blood products.
- Are pregnant, trying to become pregnant or are breast feeding.

What is HYQVIA?

HYQVIA is a liquid medicine containing immune globulin and Recombinant Human Hyaluronidase. HYQVIA contains IgG antibodies, collected from human plasma donated by healthy people.

- The antibodies help your body to fight off bacterial and viral infections. People who have CIDP are believed to have an autoimmune disease in which the body's immune system targets the nerves, leading to muscle weakness and numbness, usually in the arms and legs. IgG is thought to reduce the damage to the nerve and assist in defending the nerve from harm.
- The hyaluronidase is found in your body naturally. It’s the first part of your two-part infusion. It temporarily opens the space under your skin (the subcutaneous space), allowing a larger amount of IgG to reach your subcutaneous tissue and be absorbed into your bloodstream.

Who should not take HYQVIA?

- Do not take HYQVIA if you: Are allergic to IgG, hyaluronidase, other blood products, or any ingredient in HYQVIA.

How should I take HYQVIA?

- HYQVIA is infused under the skin (subcutaneously) up to once every 4 weeks.
- You can get HYQVIA at your healthcare professional's office, clinic, or hospital.
- You can use HYQVIA at home. You and your healthcare professional will decide if

home self-infusion is right for you.

What are the possible or reasonably likely side effects of HYQVIA?

After HYQVIA infusion a temporary, soft swelling may occur around the infusion site, which may last 1 to 3 days, due to the volume of fluid infused.

The following local reactions may occur at the site of infusion and generally go away in a few hours. Local reactions are less likely after the first few infusions.

- Mild or moderate pain
- Redness
- Swelling
- Itching

The most common side effects of HYQVIA are:

- Headache
- Vomiting
- Fatigue
- Nausea
- Fever
- Itching
- Redness
- Abdominal pain
- Back pain
- Pain in extremity

Antibodies to the hyaluronidase component of HYQVIA were formed in some patients taking HYQVIA. It is not known if there is any long-term effect. In theory, these antibodies could react with your body's own PH20. PH20 is present in the male reproductive tract. So far, these antibodies have not been associated with increased or new side-effects.

Call your healthcare professional or go to your emergency department right away if you get:

- Hives, swelling in the mouth or throat, itching, trouble breathing, wheezing, fainting or dizziness. These could be signs of a serious allergic reaction.
- Bad headache with nausea, vomiting, stiff neck, fever, and sensitivity to light. These could be signs of swelling in your brain.
- Reduced urination, sudden weight gain, or swelling in your legs. These could be signs of a kidney problem.
- Pain, swelling, warmth, redness, or a lump in your legs or arms, other than at the infusion site(s). These could be signs of a blood clot.
- Brown or red urine, fast heart rate, yellow skin or eyes. These could be signs of a liver or blood problem.
- Chest pain or trouble breathing, blue lips or extremities. These could be signs of a lung problem.

These are not all of the possible side effects for HYQVIA. You can ask your healthcare professional for information that is provided to healthcare professionals. Talk to your healthcare professional about any side effects that bother you or that don't go away.

How do I store HYQVIA?

Store HYQVIA refrigerated or at room temperature.

- You can store HYQVIA in the refrigerator (36° to 46°F [2° to 8°C]) for up to 36 months.
- You can store HYQVIA at room temperature (up to 77°F [25°C]) for up to 3 months during the first 24 months from the date of manufacturing (Mfg Date) printed on the carton.
- Do not return HYQVIA to the refrigerator if you take it out to room temperature.

Check the expiration date on the carton and vial label. Do not use HYQVIA after the expiration date.

Do not freeze.

Protect from light. You can use the original HYQVIA containers to protect it from light.

Resources at Takeda Available to the Patients

For more information on patient resources and education, please visit www.immunedisease.com.

Detailed Instructions for Administration

Do not use HYQVIA at home until you get instructions and training from your healthcare professional.

Your healthcare professional will decide which administration system that is right for you. You will take the hyaluronidase first. Then, within 10 minutes, you will take the immune globulin through an infusion pump.

Prepare HYQVIA vial(s):

- Remove HYQVIA from the box**.** Allow vials to reach room temperature. This may take up to 60 minutes.
- **Do not apply heat or place in microwave.**
- **Do not shake the vials.**

1. Check the vials: • Do not use after expiration date. • Do not use if the purple protective cap is missing or broken. • Look at the color: ◦ The Recombinant Human Hyaluronidase (HY) should be clear and colorless. ◦ The Immune Globulin Infusion 10% (Human) (IG) should be clear and colorless or pale yellow. ◦ If either liquid is cloudy or has particles, do not use.	

2. Prepare for Infusion:

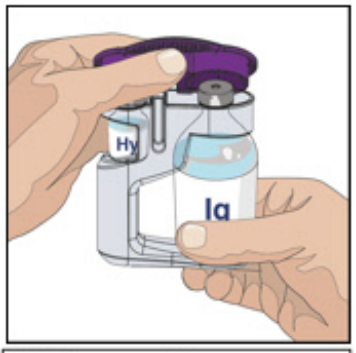
- Gather all supplies:
  Items include: dual vial unit(s) of HYQVIA, infusion supplies: subcutaneous needle set, solution container (bag or syringe), sterile clear bandage and tape, pump tubing, transfer devices, syringe(s), gauze, tape, sharps container, infusion pump, infusion log and other supplies as needed.
- Clean work area
- Program the infusion pump according to prescribed infusion rates and manufacturer's instructions.
- Wash hands thoroughly.
- Open supplies as shown by your healthcare professional.
- If your HYQVIA vials are pooled together by your pharmacist, skip to step 5.



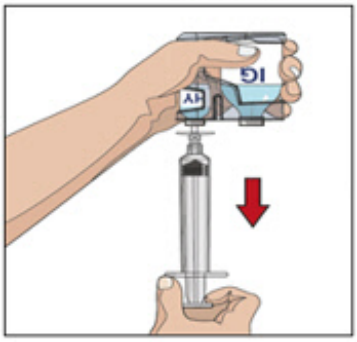


3. Prepare the Hyaluronidase (Labeled as "HY"):

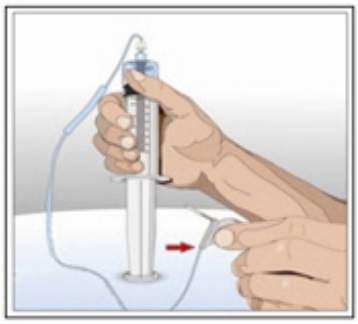
- Prior to use, take off the purple protective cap(s) and make sure the blue vial caps are removed. If not, manually remove the blue caps.
- Wipe each of the HY vials (top of vial) with an alcohol wipe and allow to dry.
- Remove sterile syringe from package and attach to a sterile needle/needle-less transfer device. A sterile needle or needle-less transfer device [(18-22) gauge sterile needle] may be used for all vial sizes.
- Pull back on plunger of the syringe to fill the syringe with air equal to the amount in the HY vial.
- Position the sharp tip of the needle/needle-less transfer device over the center of the vial stopper and insert it at a 90-degree angle.
- Inject air into the vial and withdraw the full contents of the HY vial(s) into a syringe.
- Repeat the above steps for each additional HY vial using the same syringe, if possible.
- Remove the syringe from the needle/needle-less transfer device.
- Point the syringe tip up and push the plunger of the syringe to remove the air
- **IF using the push method to deliver "HY":**
  - Attach the syringe filled with recombinant human hyaluronidase to the needle set
  - Push the plunger of smaller syringe to remove the air and fill the needle set up to the needle wings with the recombinant human hyaluronidase.
- **IF using the pump method to deliver "HY":**
  - Clean the upper port of the pump administration tubing







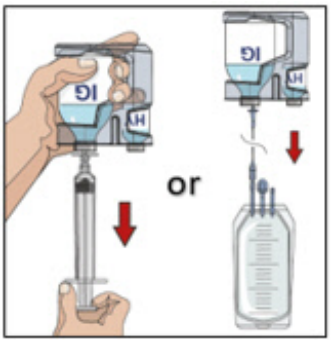
with alcohol swab and allow to dry for 30 seconds.
- Attach the syringe filled with recombinant human hyaluronidase “HY” to the upper port of pump administration tubing and attach the needle set to the opposite end.
- Close the clamp of lower port close to the needle set.
- Push the plunger of syringe (size may vary due to a larger volume) to remove the air and fill the pump administration tubing to the spike.
- Close the clamp above the upper port and open the clamps on the lower port and needle set. Fill up to the needle wings with the recombinant human hyaluronidase.



4. Prepare the immune globulin (Labeled as “IG”):

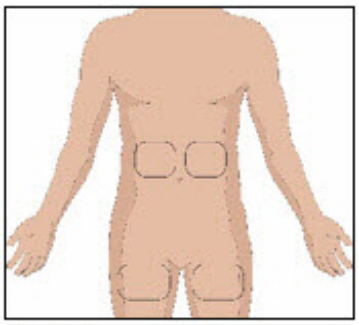
- Wipe each stopper with a sterile alcohol wipe and allow to dry.
- Transfer the vial(s) labeled IG into either syringe(s) or an infusion bag or as shown by your healthcare professional:

  - **If using syringe(s)**
  - Attach a sterile syringe to a vented spike.
  - Insert the vented spike into the center of the IG vials.
  - Turn the vial upside down and pull back on the plunger to pull the IG into the syringe(s).
  - Repeat these steps, if using multiple vials to achieve the desired dose.
  - If using a sterile needle, attach a sterile syringe to the sterile needle and pull back the plunger of syringe to fill with air which should equal amount of the liquid you will be taking from the vial. Insert the needle into the center of the stopper, and inject air in. Pull back on the plunger to withdraw the desired volume.
  - **If using an infusion bag:**
  - Insert the vented spike into the center of each IG vial. Open the vent.
  - Turn the vial upside down and fill the bag with the IG. Repeat this step, if using multiple vials to achieve the desired dose.
  - Remove the filling tube(s) of the bag and place a sterile cap over the open end of the bag and close the clamp on bag.
  - Insert the spike of the administration pump tubing into the bag and fill as directed by your healthcare professional.



5. Prepare the infusion site:

- Choose an infusion site(s) in either the middle or upper abdomen or thigh.
- Avoid: bony areas, visible blood vessels, scars and any areas of inflammation (irritation) or infection.
- Select sites on the opposite sides of the body if instructed to infuse in two sites.
- If using three sites, the sites should be 10 cm apart.
- Rotate sites by choosing opposite sides of the body between future infusions.
- Wipe the infusion site(s) with a sterile alcohol wipe beginning at the center of each infusion site and moving outward in a circular motion. Allow the infusion site(s) to dry (at least 30 seconds).





6. Insert and secure the 24-gauge subcutaneous needle:

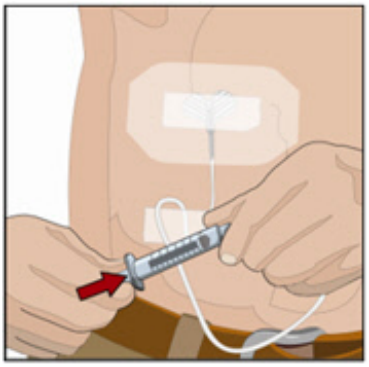
- Remove the needle cover. Firmly grasp and pinch at least 1 inch of skin between two fingers.
- Insert needle with a rapid motion straight into the skin at a 90-degree angle. Tape needle in place with sterile tape.
- Repeat these steps if you have a second or a third infusion site.
- Open the clamp on the needle set.
- **If using the push method:**
  - Check for proper needle placement by pulling back on the syringe plunger to check for blood return in the tubing of the needle set.
- **If using the pump method:**
  - Close the clamp above the lower port of the pump tubing.
  - Clean the lower port with an alcohol swab and allow to dry, for at least 30 seconds.
  - Attach a 5 mL syringe to the lower port of the pump tubing.
  - Pull back gently on the syringe plunger.
- If blood is seen in the tubing, remove and discard the subcutaneous needle and repeat steps 3, 5 and 6 with a new subcutaneous needle and infusion site.
- Secure the needle set in place by applying a sterile protective dressing over the site. If more than one site is used, repeat the steps.



7. Administer the hyaluronidase (Labeled as “HY”):

- Divide the contents equally between sites, if more than one site is used.
- **If using the push method to deliver "HY":**
  - Slowly push the plunger of the smaller syringe with the recombinant human hyaluronidase at an initial rate per infusion site to approximately 1 to 2 mL per minute and increase as tolerated.
  - Attach the pump tubing or syringe filled with the IG to the same needle set.

- **If using the pump method to deliver "HY":**
  - If using a pump, prepare the pump to infuse the recombinant human hyaluronidase at an initial rate per infusion site of 60 to 120 mL/hour/site and increase as tolerated. Turn on the pump.
  - Remove the syringe from pump administration tubing, after infusing all of the content of the syringe.
  - Open the clamp on the upper port of the pump administration tubing to administer the IG to the same needle set.



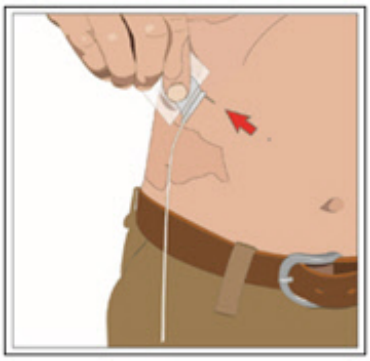
8. Administer the immune globulin (Labeled as "IG"):

Within 10 minutes of completing the infusion of the HY, start the pump to administer the IG.

- Flush infusion tubing up to the needle wings with normal saline or Dextrose 5% in water (D5W) at the end of infusion, if directed by your healthcare professional.

9. Remove subcutaneous needle(s) from the infusion site(s):

- Remove the needle set by loosening the tape on all edges.
- Pull the needle wings straight up and out.
- Gently press a small piece of gauze over the needle site and cover with a dressing.
- Throw away the needle(s) into the sharps container.



10. Record the infusion:

- Remove the peel-off label from HYQVIA vial(s), which has the product lot number and expiration date, and place the label in your treatment record/ infusion log.
- Write down the date, time, dose, site(s) of infusion (to assist in rotating sites) and any reactions after each infusion.
- Throw away the disposable supplies, vials, and unused product as recommended by your healthcare professional.

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1898

HYQVIA® and the HYQVIA Logo® are registered trademarks of Baxalta Incorporated, a Takeda company.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Patented: see www.takeda.com/en-us/patents

Revised Date: 1/2024

HYQ353

HYQVIA－人免疫グロブリン注射液 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

添付文書における重要事項
以下の重要事項は、HYQVIA（以下、本剤）を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を含むものではない。本剤の添付文書本体を参照すること。

HYQVIA（人免疫グロブリン注射液 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ）皮下注用
米国初回承認：2014 年

警告：血栓症

黒枠内の警告の全文は、添付文書本体を参照のこと。

- **本剤を含む免疫グロブリン製剤では、血栓症が生じる可能性がある。リスク因子には、高齢、長時間の同姿勢、凝固能亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、血管内カテーテルの留置、過粘稠及び心血管リスク因子がある（5.2）。**
- **血栓症のリスクを有する患者には、可能な限り、本剤を最低の用量及び投与速度で投与する。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと（5.2）。**
- **血栓症の徴候･症状をモニタリングし､過粘稠のリスクを有する患者では血液粘度を評価する（5.2）。**

最近の主な変更

● 効能・効果（1.2）	2024 年 1 月
● 用法・用量（2.1）	2024 年 1 月
● 投与方法（2.2）	2024 年 1 月
● 警告及び使用上の注意（5.3）	2024 年 1 月

効能・効果

本剤は、以下の治療を適応とする、人免疫グロブリン注射液 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）である。

- 成人及び 2 歳以上の小児における原発性免疫不全症候群（PI）（1.1）
- 成人の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における維持療法（1.2）

用法・用量

皮下注射にのみ使用すること。

両適応症ともに、rHuPH20 の推奨用量は IgG の投与量 1 g あたり 80 U であり、これは人免疫グロブリン注射液 10% 10 mL あたり rHuPH20 注射液 0.5 mL に相当する（2.1）。

PI（2.1）

本剤による治療開始時

- 初回投与は前治療の最終投与から約 1 週間後に行う（2.1）。
- 投与量及び投与間隔を 1 週間隔投与から 3 又は 4 週間隔投与に延長（漸増）する（2.1）。

静注用人免疫グロブリン（IVIG）から切り換える患者の場合

- 治療開始時の漸増後、IVIG での治療時と同じ投与量及び投与間隔で本剤を投与する（2.1）。

皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）による治療未経験の患者、又は SCIG から切り換える患者の場合

- 治療開始時の漸増後、本剤の 300～600 mg/kg の用量を 3～4 週間隔で投与する（2.1）。

CIDP（2.1）

静注用人免疫グロブリン（IVIG）から切り換える患者の場合

- 患者は安定した用量の IVIG を投与されていなければならない（2.1）。
- IVIG での治療時と同じ投与量及び投与間隔で投与する。本剤の臨床試験における投与間隔は 2～4 週間の範囲であった（2.1）。

剤形・含量

1 包装単位中に人免疫グロブリン注射液 10% 100 mg/mL 及び rHuPH20 160 U/mL の各バイアルが含まれる（3）。

本剤には、25 mL、50 mL、100 mL、200 mL 及び 300 mL のバイアルがある（3）。

禁忌

- 人免疫グロブリンに対するアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏症反応の既往歴がある患者（4）
- 抗 IgA 抗体を保有し、過敏症の既往歴がある IgA 欠損症患者（4）
- ヒアルロニダーゼ（本剤の遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼを含む）に対する既知の全身性過敏症を有する患者（4）
- ヒトアルブミン（ヒアルロニダーゼ溶液中）に対する既知の全身性過敏症を有する患者（4）

警告及び使用上の注意

- 抗 IgA 抗体を保有する IgA 欠損症患者は、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応の発現リスクが高い（5.1）。
- 本剤を含む免疫グロブリン製剤では、投与後に血栓症が生じる可能性がある（5.2）。
- rHuPH20 に対する抗体が発現することがある。このような抗体は、成人男性の精巣、精巣上体、精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性がある。これらの抗体がヒトの受精を妨げるかどうかは不明である。これらの抗体の臨床的重要性は不明である（5.3）。
- 無菌性髄膜炎症候群（AMS）が発現する可能性がある。AMS の症状が発現した場合は投与を中止すること（5.4）。
- 急性血管内溶血が発現することがある。溶血及び溶血性貧血の臨床的徴候及び症状をモニタリングすること（5.5）。
- 感染部位又はその周辺への投与は、限局性感染を拡大させる可能性がある（5.7）。
- 呼吸器の副作用（輸血関連急性肺障害、TRALI）をモニタリングすること（5.8）。
- 本剤はヒト血液を原料とすることから、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、及び理論上のクロイツフェルト・ヤコブ病病原体などの感染性物質の伝播リスクが考えられる（5.9）。

副作用

PI：高頻度（患者の 5%超）に発現した副作用は、局所反応、頭痛、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）に対する抗体形成、疲労、悪心、発熱及び嘔吐であった（6）。

CIDP：CIDP を対象とした本剤の臨床試験（試験 1 及び試験 2）で高頻度（患者の 5%超）に発現した副作用は、局所反応、頭痛、発熱、悪心、疲労、紅斑、そう痒症、リパーゼ増加、腹痛、背部痛及び四肢痛であった（6）。

副作用が疑われる事象の報告は、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.〔1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327)〕又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

薬物相互作用

抗体の受動的移行により、麻疹、おたふくかぜ、風疹などの生ワクチンに対する免疫応答が一過性に影響を受ける可能性がある（7）。

特定の患者への投与

高齢者：65 歳以上の患者又は腎機能不全の発現リスクがある患者では、推奨用量を超えないようにし、本剤をより低用量で頻回投与することを検討する（8.5）。

「患者への情報提供」及び FDA 承認済みの患者向け資料については 17 項参照。

改訂：2024 年 1 月

添付文書本体：目次*

警告：血栓症

1 効能・効果

1.1 原発性免疫不全症候群（PI）

1.2 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

2 用法・用量

2.1 用法・用量

2.2 投与方法
2.3 調製及び取扱い
2.4 投与手順
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症
5.2 血栓症
5.3 遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）の免疫原性
5.4 無菌性髄膜炎症候群（AMS）
5.5 溶血
5.6 腎機能障害／腎不全
5.7 限局性感染の拡大
5.8 輸血関連急性肺障害（TRALI）
5.9 感染性物質の伝播
5.10 臨床検査への影響
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後調査
7 薬物相互作用
8 特定の患者への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 生殖能を有する女性及び男性
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
13.2 動物毒性試験及び／又は薬理試験
14 臨床試験
14.1 原発性免疫不全症候群（PI）
14.2 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）
15 参考文献
16 提供形態／保管及び取扱い
17 患者への情報提供

*詳細処方情報から省略された項目又は副項目は記載されていない。

添付文書本体

警告：血栓症

- **本剤を含む免疫グロブリン製剤では、血栓症が生じる可能性がある。リスク因子には、高齢、長時間の同姿勢、凝固能亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、血管内カテーテルの留置、過粘稠及び心血管リスク因子がある。血栓症は、既知のリスク因子がない場合にも生じる可能性がある（5.2）。**
- **血栓症のリスクを有する患者には、可能な限り、本剤を最低の用量及び投与速度で投与する。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと（5.2）。**
- **血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘度を評価する（5.2）。**

1　効能・効果

1.1　原発性免疫不全症候群（PI）

本剤は、人免疫グロブリン注射液 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）であり、成人及び 2 歳以上の小児における原発性免疫不全症候群（PI）の治療を適応症とする。適応症には、分類不能型免疫不全症（CVID）、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、先天性無ガンマグロブリン血症、ウィスコット・アルドリッチ症候群及び重症複合免疫不全症が含まれるが、これらに限定されない[1,2]。

1.2　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

本剤は、成人における慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の神経筋障害及び機能障害の再発抑制を目的とした維持療法を適応症とする。

2　用法・用量

皮下注射にのみ使用すること。

2.1　用法・用量

両適応症ともに、rHuPH20 の推奨用量は IgG の投与量 1 g あたり 80 U であり、これは人免疫グロブリン注射液 10% 10 mL あたり rHuPH20 注射液 0.5 mL に相当する。
人免疫グロブリン注射液 10%の推奨用量を以下に示す。

原発性免疫不全症候群（PI）
本剤による治療開始時

- 他の IgG 製剤による治療を受けていた患者は、前回の治療の最終投与から約 1 週間後に初回投与を行う。
- 投与量及び投与間隔を 1 週間隔投与から 3 又は 4 週間隔投与に延長（漸増）する（表 1 の用量漸増スケジュールを参照）。
- 初回投与で 1 ヵ月あたりの用量の全量を投与する用法は、臨床試験で評価されていない。

表 1　治療開始時の投与間隔／用量漸増スケジュール

週	投与回	投与間隔	4 週あたり 30 g を投与する場合の例
1	1 回目	1 週間隔投与	7.5 g
2	2 回目	2 週間隔投与	15 g
3	投与なし	該当せず	該当せず
4	3 回目	3 週間隔投与	22.5 g
5	投与なし	該当せず	該当せず
6	投与なし	該当せず	該当せず
7	4 回目（必要な場合）	4 週間隔投与	30 g

静注用人免疫グロブリン（IVIG）から切り換える患者の場合：

- 治療開始時の漸増後、IVIG での治療時と同じ投与量及び投与間隔で本剤を投与する。

麻疹曝露のリスクがある患者の場合：

- 患者が麻疹に曝露されていた場合、本剤を可能な限り早急に、曝露から 6 日以内に投与することが望ましい。400 mg/kg の投与により、少なくとも 2 週間、血清中の麻疹抗体価が 240 mIU/mL 超となることが期待できる。
- 将来的な麻疹曝露のリスクがあり、本剤の 530 mg/kg 未満の用量を 3 又は 4 週間隔で投与している患者の場合は、用量を 530 mg/kg 以上に増量する。これにより、少なくとも 22 日間、血清中の麻疹抗体価が 240 mIU/mL 超となることが期待できる。

皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）による治療未経験の患者、又は SCIG から切り換える患者の場合：

- 治療開始時の漸増後、本剤の 300～600 mg/kg の用量を 3～4 週間隔で投与する。

用量の個別化：

- 本剤を IVIG での治療時と同じ用量及び投与間隔で投与するとき、血清中 IgG 濃度は、IVIG での治療時の血清中 IgG 濃度と同程度である必要がある。

用量調整：

- 本剤投与中の患者の血清中 IgG トラフ濃度と、以前に IVIG の投与を受けていた時の血清中 IgG トラフ濃度の差を算出する。
- 表 2 において、上記で算出した差（mg/dL）に該当する列を参照し、患者の体重及び目標 IgG トラフ濃度に応じた、投与間隔あたりの用量の増減量（mL）を確認する。

表 2　目標 IgG トラフ濃度*との差に応じて規定した、投与間隔あたりの用量の調整

体重	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	3 mL	6 mL	9 mL	12 mL
20 kg	6 mL	12 mL	18 mL	24 mL
30 kg	9 mL	18 mL	27 mL	36 mL
40 kg	12 mL	24 mL	36 mL	48 mL
50 kg	15 mL	30 mL	45 mL	61 mL
60 kg	18 mL	36 mL	55 mL	73 mL
70 kg	21 mL	42 mL	64 mL	85 mL
80 kg	24 mL	48 mL	73 mL	97 mL
90 kg	27 mL	55 mL	82 mL	109 mL
100 kg	30 mL	61 mL	91 mL	121 mL
110 kg	33 mL	67 mL	100 mL	133 mL
120 kg	36 mL	73 mL	109 mL	145 mL
130 kg	39 mL	79 mL	118 mL	158 mL
140 kg	42 mL	85 mL	127 mL	170 mL

* 3.3 kg/dL の勾配を用いて算出した

例 1：体重 80 kg の患者において、IgG トラフ濃度の測定値は 800 mg/dL、目標トラフ濃度は 1000 mg/dL で、トラフ濃度の差は 200 mg/dL（1000 mg/dL から 800 mg/dL を引いた値）である。本剤の用量は投与間隔あたり 48 mL（4.8 g）***増量***する。

例2:体重 60 kg の患者において、IgG トラフ濃度の測定は 1000 mg/dL、目標トラフ濃度は 900 mg/dL で、トラフ濃度の差は-100 mg/dL（900 mg/dL から 1000 mg/dL を引いた値）である。本剤の用量は投与間隔あたり 18 mL（1.8 g）***減量***する。

本剤は、最大 4 週間隔で治療用量の全量を 1 つの投与部位に投与することができる。投与量、総投与時間及び忍容性を考慮して、投与間隔及び投与部位数を調節する。患者が毎週同じ等価用量を投与されるように、必要に応じて投与間隔を調節する。

例 3:30 g の 3 週間隔投与を調節する場合は、40 g の 4 週間隔投与にする。3 又は 4 週間隔での IVIG 投与時よりも高いトラフ濃度が必要な場合は、用量を増やすか、投与間隔を短縮する。本剤の用量が 600 mL を超える場合は、2 つの部位に投与するか、投与間隔の短縮を検討する。

患者が投与を忘れた場合は、できるだけ速やかに投与を行い、その後、適宜、予定された治療を再開する。

前治療と異なる投与間隔で本剤を投与する場合は、前治療が IVIG であったか SCIG であったかにかかわらず、表 2 を使用せずに必要に応じて臨床反応に基づいて本剤の用量を調節する。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

全般的指示：

- 本剤による治療を開始する前に、漸増スケジュールを計画するため、週あたりの等価用量を計算する。用量及び投与間隔は、個々の患者の臨床反応に基づいて調節することができる。
- 患者の忍容性を確保するため、治療用量（全用量）に達するまで皮下投与量を徐々に増加させる用量漸増スケジュールを推奨する。
- 最初の 2 回の投与で忍容性を示した患者は、医師の判断に基づき、投与量及び総投与時間も考慮のうえ、その後の用量を徐々に増やし、投与間隔を広げて投与することができる。
- 用量が 0.4 g/kg 以下の場合、患者に忍容性があれば、漸増なしで投与することができる。

静注用人免疫グロブリン（IVIG）から切り換える患者の場合：

- IVIG から切り換える場合、患者は安定した用量[1]の IVIG を投与されていなければならない。
- 本剤による治療開始前に、IVIG の最終投与量を IVIG の投与間隔（週）で割って週あたりの等価用量を計算する。
- IVIG での治療時と同じ投与量及び投与間隔で投与する。本剤の臨床試験における典型的な投与間隔は 4 週間であった。IVIG の投与頻度が少ない（投与間隔が 4 週間を超える）患者の場合、1 ヵ月あたりの IgG の等価用量を維持しながら投与間隔を 3 又は 4 週間に変更することができる。
- 本剤の初回投与では、IVIG の最終投与の 2 週間後に、上記で算出した 1 週間分相当の用量を投与する（投与方法は 2.3 項に従う）。本剤の 2 回目の投与では、本剤の初回投与の 1 週間後に、再度 1 週間分相当の用量を投与する。
- 投与間隔及び忍容性にもよるが、漸増期間は最長で 9 週間である（表 3）。

1 IgG の投与間隔の±7 日以内の変動又は 1 ヵ月あたりの等価用量の±20%以内の変動は、安定した用量の範囲とみなす。

表 3　試験 1 において IVIG から本剤へ切り換えた際の用量増量スケジュール

週*	投与回	投与間隔	4 週あたり 100 g を投与する場合の例
1	投与なし	該当せず	該当せず
2	1 回目	1 週間隔投与	25 g
3	2 回目	1 週間隔投与	25 g
4	3 回目	2 週間隔投与	50 g
5	投与なし	該当せず	該当せず
6	4 回目	3 週間隔投与	75 g
7	投与なし	該当せず	該当せず
8	投与なし	該当せず	該当せず
9	5 回目	4 週間隔投与	100 g（全用量）

** IVIG 最終投与の 1 週間後を起点とする。1 週目は IVIG 最終投与から 1 週間後の週である。*

2.2　投与方法

本剤は、適切なトレーニングの後、医療従事者、介護者、又は患者による自己投与により投与する。

- 人免疫グロブリン注射液 10%の投与には、投与部位あたり最大 300 mL/時の投与速度で治療用量を投与できる輸液ポンプが必要である。輸液ポンプは、忍容性を改善するため、必要に応じて投与速度を増減させる機能を有していなければならない。最大投与速度を確保するためには、高い投与速度に適応した 24 ゲージの皮下注用注射針のセットを使用すること。
- 本剤を含む免疫グロブリンの皮下投与中又は皮下投与後に注入部位漏出が生じる可能性がある。より長い針（9 mm ではなく 14 mm 又は 12 mm）の使用、及び／又は複数の部位への投与を検討すること。
- 本剤の 2 つの構成成分を順番に投与することとし、先に rHuPH20 を投与する。2～3 つの部位に投与する場合は、rHuPH20 をすべての部位に均等に分割する。
- rHuPH20 の投与から約 10 分以内に、同じ皮下注用注射針のセットを通じて人免疫グロブリン注射液 10%（全用量）の投与を開始する。人免疫グロブリン注射液 10%のバイアルの全量又は一部の使用に対し、rHuPH20 はバイアルの全量を投与する。

投与部位の選択

本剤の投与で推奨される部位は、腹部及び大腿部である。2 つの部位に投与する場合は、各部位が体の反対側になるようにする。3 つの部位に投与する場合、投与部位は少なくとも 10 cm 離す。骨突出部、又は瘢痕、炎症若しくは感染のある部位は避ける。

投与部位あたりの投与量

原発性免疫不全症候群（PI）

体重 40 kg 以上の患者には投与部位あたり最大 600 mL、体重 40 kg 未満の患者には投与部位あたり最大 300 mL を投与する。

忍容性及び投与総量に基づき、医師及び患者の判断で 2 つの部位に投与することができる。2 つの部位に投与する場合、各部位に本剤の rHuPH20 の投与総量の半量を投与する。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

1 日の最大投与量は、体重 40 kg 以上の患者では 1200 mL、40 kg 未満の患者では 600 mL を超えないようにする。1 日の最大投与量を超える場合、又は患者が投与量に忍容性を示さなかった場合は、投与部位での薬液の吸収を考慮し、48～72 時間の間隔を空けて複数日に分けて投与することができる。最大 3 つの部位に投与することができ、1 つの部位への最大投与量は 600 mL（又は忍容性の範囲内）とする。3 つの部位に投与する場合は、1 つの部位への投与量は最大 400 mL とする。

投与速度

原発性免疫不全症候群（PI）

本剤の rHuPH20 を投与部位あたり約 1～2 mL/分の初期速度で、又は忍容性に応じて投与する。本剤の人免疫グロブリン注射液 10%は、初回は表 4 に示す速度で投与する。患者が全用量及び最大投与速度での投与に忍容性を示した場合、その後の投与では、投与速度を変更する間隔や回数を医師及び患者の判断で調整してもよい。

表 4　人免疫グロブリン注射液 10%の推奨投与速度

	最初の 2 回の投与		**その後の 2 回又は 3 回の投与**	
	体重 40 kg 未満 ***(88 lbs 未満)***	**体重 40 kg 以上** ***(88 lbs 以上)***	**体重 40 kg 未満** ***(88 lbs 未満)***	**体重 40 kg 以上** ***(88 lbs 以上)***
間隔	投与部位あたりの投与速度	投与部位あたりの投与速度	投与部位あたりの投与速度	投与部位あたりの投与速度
分	*1 時間あたりの mL*	*1 時間あたりの mL*	*1 時間あたりの mL*	*1 時間あたりの mL*
5～15	5	10	10	10
5～15	10	30	20	30
5～15	20	60	40	120
5～15	40	120	80	240
残り	80	240	160	300

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

rHuPH20 の全量を、投与部位あたり 1～2 mL/分（60～120 mL/時）又は忍容性に応じた投与速度で投与する。人免疫グロブリン注射液 10%は、rHuPH20 の投与から約 10 分以内に、同じ皮下注用注射針のセットを通じて投与することができる。

体重 40 kg 以上の患者の場合

人免疫グロブリン注射液 10%は、初回は投与部位あたり 10 mL/時の速度で投与する。患者が忍容性を示した場合、投与速度を 5～15 分ごとに上げることができ、最初の 1 又は 2 回の投与では、投与部位あたり最大 240 mL/時まで、その後の投与では、投与部位あたり最大 300 mL/時まで調整することができる。

体重 40 kg 未満の患者の場合

人免疫グロブリン注射液 10%は、初回は投与部位あたり 5 mL/時の速度で投与する。患者が忍容性を示した場合、投与速度を 5～15 分ごとに上げることができ、最初の 1 又は 2 回の投与では、投与部位あたり最大 80 mL/時まで、その後の投与では、投与部位あたり最大 160 mL/時まで調整することができる。

2.3　調製及び取扱い

- 投与に先立ち、本剤の両バイアルに変色及び粒子状物質がないか目視点検する。
  - 本剤の人免疫グロブリン注射液 10%の外観は、澄明又はわずかに乳白色、無色又は淡黄色とばらつくことがある。
  - 本剤の rHuPH20 の外観は無色澄明である。
  - 本剤のいずれかの溶液が混濁している又は粒子が混入している場合は使用しないこと。
- 冷蔵庫から取り出し、使用前に室温に戻すこと。加熱したり、電子レンジに入れたりしないこと。
- 本剤を振らないこと。
- 投与前に、本剤の rHuPH20 と人免疫グロブリン注射液 10%を同一容器で混合しないこと。
- 本剤の構成成分を他の製品と混ぜたり、他の製品と併用投与したりしないこと。本剤の構成成分は順番に投与すること。どちらの構成成分も単独では使用しないこと。

- 必要に応じて、注入ラインを生理食塩水又は 5%ブドウ糖液（D5W）でフラッシングすること。
- 本剤に保存剤は含まれていない。未使用の製品は、バイオハザード製品に関する地域の基準に従って廃棄すること。

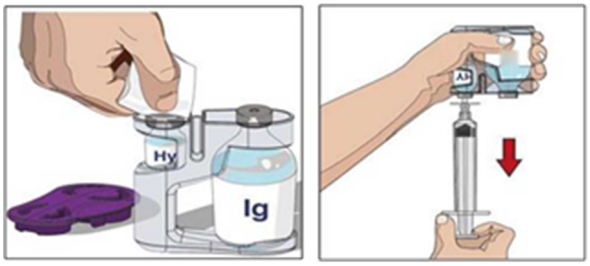
2.4 投与手順

本剤の調製及び投与では無菌操作を行う。
手順の詳細については、添付の患者向け文書を参照すること。

1. バイアルを点検する：澄明度、色及び使用期限を確認する。

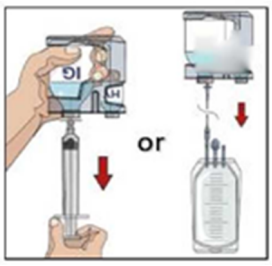
2. 投与の準備を行う：
   - 供給品をそろえる：本剤のバイアル一式、付属品、針容器及び輸液ポンプ（輸液ポンプの設定は、製造者の使用説明に基づき、医師の指示に従って行う）。
   - 清潔な場所を確保する。
   - 手を洗う。
   - 人免疫グロブリン注射液 10%と rHuPH20 を別々の容器に取り出した場合は、手順 5 に進むこと。

3. 本剤の rHuPH20（HY と表示）を調製する：
   - 紫色の保護キャップを取り外し、青色のバイアルキャップが取り外されていることを確認する。
   - バイアル栓を滅菌アルコールワイプで拭き、乾かす。
   - 注射針／ニードルレストランスファーデバイスにシリンジを取り付ける。滅菌針又はニードルレストランスファーデバイス〔（18～22）ゲージの滅菌針〕は、すべてのサイズのバイアルで使用できる。注射針／ニードルレストランスファーデバイスの先端をバイアル栓の中央に当てて、90 度の角度で挿入する。空気を注入した後、可能な限り、HY と表示されたバイアルの全量をシリンジに吸引する。
   - rHuPH20 を充てんしたシリンジに皮下注用注射針のセットを装着し、針ハブまでプライミングする。

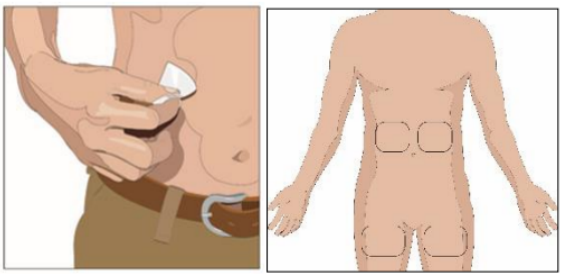


4. 本剤の人免疫グロブリン注射液 10%（IG と表示）を調製する：
   - バイアル栓を滅菌アルコールワイプで拭き、乾かす。
   - IG と表示されたバイアルの内容物を以下のいずれかの方法で移す：
     - 製造者の使用説明に従い、トランスファーデバイスを用いて輸液バッグにプールする。輸液ポンプに投与用チューブを取り付けてプライミングする。
     - 通気ポンプの投与用チューブを使用してバイアルを直接スパイクし、指示に従ってプライミングする。

シリンジドライバーを使用する場合、好ましくはベントスパイクを使用してシリンジに移す。



5. 投与部位の準備を行う：
   - 投与部位として中腹部から上腹部及び大腿部に投与できる。
   - 骨突出部、血管部、瘢痕部、又は炎症若しくは感染のある部位は避ける。
   - 2 つの部位への投与が望ましい場合、二股タイプの針セットを体の両側に使用してもよい。
   - 投与ごとに体の反対側を選択して投与部位を変更する。
   - 各投与部位の中心から外側に向けて円を描くように、投与部位を滅菌アルコールワイプで消毒。投与部位を乾かす。

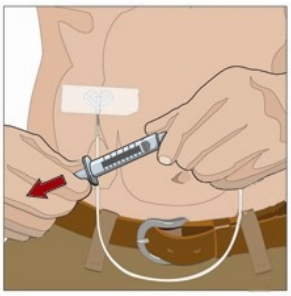


6. 24 ゲージの皮下投与針の挿入及び固定を行う：
   - 2 本の指で皮膚を 1 インチ以上つまむ。皮下組織に針を 90 度の角度で挿入し、針を滅菌テープで固定し、位置が適切か確認する。



   - プッシュ式の場合：
     - シリンジのプランジャーを静かに引き戻し、チューブに血液が戻っていないことを確認する。
     - チューブに血液が認められた場合は、針を抜去して廃棄し、新しい皮下投与針及び投与部位で手順 3、5 及び 6 を繰り返す。
   - ポンプ式の場合：
     - ポンプチューブの下部ポート上のクランプを閉じる。
     - 下部ポートをアルコール綿で洗浄し、少なくとも 30 秒間乾燥させる。
     - ポンプチューブの下部ポートに 5 mL シリンジを取り付ける。

- シリンジのプランジャーを静かに引き戻す。血液が認められなければ、シリンジを取り外し、下部ポートのクランプを開く。
- 滅菌済み絆創膏を用いて針を固定する。



7. 本剤の rHuPH20 を投与する：
   - プッシュ式の場合：
     - rHuPH20 を投与部位あたり約 1～2 mL/分の初期速度で手動で投与し、忍容性に応じて投与速度を増加させる。
   - ポンプ式の場合：
     - 投与部位あたり 60～120 mL/時の初期速度で開始し、忍容性に応じて 300 mL/時まで増加させることができる。
   - 複数の部位に投与する場合は、投与量を部位間で均等に分割する。投与終了時に空のシリンジを外し、同じ皮下投与針セットに本剤の人免疫グロブリン注射液 10%を含む投与用チューブ／シリンジを取り付ける。

8. 本剤の人免疫グロブリン注射液 10%を投与する：
本剤の rHuPH20 の投与完了から約 10 分以内に、輸液ポンプの可変速度プログラムを開始し、本剤の人免疫グロブリン注射液 10%の治療用量（全用量）の投与を開始する。投与終了時に、必要に応じ、投与用チューブから注射針までを生理食塩水又は 5%ブドウ糖液（D5W）でフラッシングする。

9. 投与部位から皮下投与針を抜去する：
投与終了後、針セットを抜去し、絆創膏で覆う。一部使用したバイアル及び使い捨ての供給品は、各地域の要件に従って廃棄する。

10. 投与を記録する：
使用した本剤の人免疫グロブリン注射液 10%のバイアルから剥離ラベルを剥がし、患者の治療記録又は投与記録に貼る。日時、用量、投与部位及び各投与後の反応を記録する。
自己投与を行う患者に対しては、自宅又は他の適切な環境下での投与について説明及びトレーニングを行う。

3　剤形・含量

本剤は、人免疫グロブリン注射液 10%の溶液 1 バイアル及び rHuPH20（160 U/mL）の溶液 1 バイアルで構成される組合せ製剤である。
本剤には以下の含量がある。

表 5　本剤の含量

人免疫グロブリン注射液 10%		rHuPH20	
容量	タンパク質含量（g）	容量	単位
25 mL	2.5	1.25 mL	200
50 mL	5.0	2.5 mL	400
100 mL	10.0	5.0 mL	800
200 mL	20.0	10.0 mL	1600
300 mL	30.0	15.0 mL	2400

4　禁忌

本剤は、以下において禁忌である：

- IgG の投与に対してアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏症反応の既往歴がある患者
- 抗 IgA 抗体を保有し、過敏症の既往歴がある IgA 欠損症患者
- rHuPH20 を含むヒアルロニダーゼに対する既知の全身性過敏症を有する患者
- ヒトアルブミン（ヒアルロニダーゼ溶液に含まれる）に対する既知の全身性過敏症を有する患者

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症

過去の IgG 投与に対して忍容性を示した患者でも、重度の過敏症反応が発現することがある。過敏症反応が発現した場合、本剤の投与を直ちに中止し、適切な治療を開始する。本剤は微量の IgA を含有する（平均濃度 37 μg/mL）。抗 IgA 抗体を有することが確認されている患者は、本剤の投与により、アナフィラキシーなどの潜在的に重度の過敏症反応を発現するリスクが高い。

5.2　血栓症

本剤を含め、IgG 製剤の投与後に血栓症の発現が報告されている。リスク因子には、高齢、長時間の同姿勢、凝固能亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、中心血管内カテーテルの留置、過粘稠及び心血管リスク因子等がある。血栓症は、既知のリスク因子がない場合でも発現する可能性がある。

クリオグロブリン、空腹時カイロミクロン血症／顕著に高いトリアシルグリセロール（トリグリセリド）又は単クローン性免疫グロブリン血症を有する患者など、過粘稠のリスクを有する患者では、血液粘度のベースライン評価を検討する。血栓症のリスクを有する患者には、本剤を可能な範囲で最低限の用量及び投与速度で投与する。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘度を評価する*［枠で囲んだ警告、用法・用量（2）、患者への情報提供（17）参照］*。

5.3　遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（PH20）の免疫原性

PID の臨床試験では本剤の投与を受けた被験者の 18%（83 例中 15 例）において rHuPH20 に対する非中和抗体の発現が認められた。このような抗体は、成人男性の精巣、精巣上体、精子に発現することが知られている内因性のヒアルロニダーゼ（PH20）と交差反応を呈する可能性がある。これらの抗体がヒトの受精を妨げるかどうかは不明である。これらの抗体の臨床的重要性は不明である。
CIDP の臨床試験では rHuPH20 を 132 例の被験者に 3188 回投与したところ、rHuPH20 に対する中和抗体の発現が 1 回認められた。中和抗体価の上昇は一過性のもので、3 年間の追跡期間中に 1 回測定されたのみであった。中和抗体の発現に伴う有効性又は安全性の問題はみられなかった。

5.4　無菌性髄膜炎症候群（AMS）

AMS は、本剤を含む IVIG 又は SCIG で発現することが報告されている。AMS は、女性患者でより高頻度に発現する可能性がある。IgG 治療の中止により、AMS は後遺症なく数日以内に寛解する。AMS は、通常、免疫グロブリンの投与後数時間～2 日で発現する。

AMS の特徴的な徴候・症状は、重度の頭痛、項部硬直、傾眠、発熱、羞明、眼球運動痛、悪心及び嘔吐である*［患者への情報提供（17）参照］*。脳脊髄液（CSF）検査では、髄液細胞増加（最大で 1 mm^3 あたり数千個）が頻繁に認められ、大部分は顆粒球系で構成されており、タンパク値上昇（最大で数百 mg/dL）がみられるが、培養検査の結果は陰性である。このような徴候・症状を呈する患者では、髄膜炎の他の原因を除外するため、CSF 検査を含め詳細な神経学的検査を実施する。

5.5　溶血

本剤を含む IgG 製剤は血液型抗体を含む可能性があり、これが溶血素として作用し、免疫グロブリンによる赤血球の *in vivo* コーティングを誘発することがある。また、これらの抗体は、直接抗グロブリン試験陽性及び溶血を引き起こす可能性がある [6]。人免疫グロブリン注射液 10%を含む IgG の静脈内投与後に急性血管内溶血が報告されており、赤血球の捕捉亢進により遅延性溶血性貧血が発現する可能性がある*［副作用（6）参照］*。

溶血の臨床的徴候・症状をモニタリングする。本剤の投与後に溶血の徴候及び／又は症状が認められた場合は、適切な臨床検査の実施を検討する*［患者への情報提供（17）参照］*。

5.6　腎機能障害／腎不全

IgG 製剤、特にスクロース含有製剤の使用により、急性腎機能障害／急性腎不全、急性尿細管壊死、近位尿細管腎症及び浸透圧性腎症の発現、並びに死亡に至る可能性がある [4]。なお、本剤はスクロースを含有しない。人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与に伴い、急性腎機能障害／急性腎不全が報告されている。本剤の投与開始前に、患者が等張性脱水を呈していないことを確認する。腎機能不全の既存又は急性腎不全の素因（例：糖尿病、年齢 65 歳超、等張性脱水、敗血症、パラプロテイン血症又は既知の腎毒性薬剤の投与を受けている患者）により腎機能障害の発現リスクがある患者では、腎機能をモニタリングし、低用量での頻回投与を検討する。

急性腎不全の発現リスクが増大している患者では特に、腎機能及び排尿量の定期的なモニタリングが重要である。血中尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニン値の測定を含めた腎機能の評価を本剤の初回投与前及びその後適切な間隔で行う。腎機能が低下した場合は、本剤の投与中止を検討する。

5.7　限局性感染の拡大

感染部位又はその周辺への投与は、限局性感染を拡大させる可能性がある。限局性感染拡大のリスクがあるため、そのような部位に本剤を投与しないこと。

5.8　輸血関連急性肺障害（TRALI）

TRALI は IgG 投与において発現する可能性があり、人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与においても報告されている。TRALI は、重度の呼吸窮迫、肺水腫、低酸素血症、左室機能正常及び発熱を特徴とする。症状は通常、投与後 1～6 時間以内に発現する。

肺の副作用をモニタリングすること*［患者への情報提供（17）参照］*。TRALI が疑われる場合は、製剤及び患者の血清の両方について、抗好中球抗体及び抗 HLA 抗体の有無を確認するための適切な検査を行う。TRALI は、酸素療法と適切な換気補助の併用により管理できる。

5.9　感染性物質の伝播

本剤の人免疫グロブリン注射液 10%はヒト血液を原料とすることから、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体及び理論上、クロイツフェルト・ヤコブ病病原体などの感染性物質の伝播リスクが考えられる。このリスクは、未知の又は新たに出現するウイルス及びその他の病原体にも該当する。本剤に関連するウイルス感染又は vCJD の確定症例は報告されていない。

医師が本剤による感染症伝播の可能性があると考える事象はすべて、当該医師又は他の医療従事者が Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.〔1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327）（米国）〕に報告すること。

5.10　臨床検査への影響

- IgG 投与後に、患者の血液内に受動的に移行した供血者由来の各種抗体が一時的に検出されることがあり、血清学的検査の結果が偽陽性となり、誤った解釈につながる可能性がある。赤血球抗原（例：A、B 及び D）に対する抗体の受動的移行により、直接又は間接抗グロブリン検査（クームス試験）が陽性になる可能性がある。
- 本剤の投与により、真菌感染を診断する際に実施する β-D-グルカン測定において偽陽性になることがある。これは、本剤投与後数週間にわたって持続する可能性がある。

6　副作用

原発性免疫不全症候群（PI）
PI 患者を対象とした本剤の臨床試験において高頻度（本剤を投与した被験者の 5%超）に発現した副作用は、局所反応、頭痛、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）に対する抗体形成、疲労、悪心、発熱及び嘔吐であった。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）
CIDP 患者を対象とした本剤の臨床試験（試験 1 及び試験 2）において高頻度（本剤を投与した被験者の 5%超）に発現した副作用は、局所反応、頭痛、発熱、悪心、疲労、紅斑、そう痒症、リパーゼ増加、腹痛、背部痛及び四肢痛であった。

6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験で確認された副作用発現率は、他の薬物の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また、必ずしも臨床現場での発現率を反映するものではない。

原発性免疫不全症候群（PI）
人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与：本剤の投与開始前に、患者 87 例に人免疫グロブリン注射液 10%を 365 回投与した（22.2 患者・年の曝露に相当）。投与を受けた 87 例のうち、56 例（64.4%）に 1 件以上の副作用が認められた。365 回の静脈内投与で 158 件の副作用が発現し、投与 1 回あたりの副作用発現率は 0.43 であった。

治験期間中に本剤は合計 1359 回投与され、このうち 230 回が漸増期間中の投与、残りの 1129 回が観察期間中の投与であった。観察期間中、患者 81 例に本剤を 1129 回投与し、そのうち 67 例（82.7%）に 1 件以上の副作用が認められた。1129 回の本剤投与で 456 件の副作用が発現し、投与 1 回あたりの副作用発現率は 0.40 であった。これらの副作用のうち 7 件は重度であった。なお、重度とは顕著な機能障害と定義され、一時的に通常の生活パターンを送れず、長期の介入を要する、及び／又は後遺症を伴う可能性がある。

本剤の投与及び人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与において、被験者の 5%超に発現した副作用を表 6 に示す。これらの副作用の大部分は軽度から中等度であり、投与を中止する必要はなかった。なお、軽度とは、自然に又は最小限の介入で消失する一過性の不快感と定義され、中等度とは、自然に又は最小限の介入で消失し、後遺症を伴わない限定的な機能障害と定義される。本剤の臨床試験中に重篤な副作用は発現しなかった。

表 6　本剤及び人免疫グロブリン注射液 10%（IVIG）を投与した被験者の 5%超に発現した副作用*

	本剤		IVIG	
副作用†	被験者数（%） N=81	投与 1 回あたりの副作用（発現率‡） N=1129	被験者数（%） N=87	投与 1 回あたりの副作用（発現率） N=365
局所性の副作用	42 (51.9%)	234 (0.21)	4 (4.6%)	4 (0.01)
全身性の副作用	55 (67.9%)	222 (0.20)	54 (62.1%)	154 (0.42)
頭痛	17 (21%)	40 (0.04)	22 (25.3%)	42 (0.12)
疲労	9 (11.1%)	16 (0.01)	8 (9.2%)	10 (0.03)
悪心	6 (7.4%)	12 (0.01)	10 (11.5%)	10 (0.03)
発熱	6 (7.4%)	11 (0.01)	6 (6.9%)	7 (0.02)
嘔吐	6 (7.4%)	11 (0.01)	5 (5.7%)	7 (0.02)

*　因果関係のある有害事象及び／又は 72 時間以内に発現した時間的に関連性のある有害事象
†　感染症を除く
‡　発現率＝副作用の総数÷総投与回数

本剤の有効性評価期間中、軽度から中等度の副作用のため、6 例（小児 2 例及び成人 4 例）が治験を中止した。小児の 1 例は局所性の疼痛のため、もう 1 例は発熱、嘔吐及び頭痛のため中止した。成人 4 例のうち、2 例は局所性の疼痛及び腫脹のため、1 例は腹部の投与部位から性器にかけて発現した一過性の中等度の腫脹のため、1 例は背部損傷のため中止した。

rHuPH20 に対する結合抗体：臨床試験で本剤を投与した被験者 83 例中 15 例が、rHuPH20 に対する結合抗体を発現した。これらの抗体では、rHuPH20 に対する中和能は認められなかった。

臨床試験では、本剤の副作用発現と rHuPH20 に対する結合抗体発現との間に時間的な関連は認められなかった。本剤の rHuPH20 に対する結合抗体を発現した被験者において、副作用の発現率又は重症度の増加は認められなかった。いずれの被験者においても、投与を継続したにもかかわらず抗体価は低下した。

本剤の rHuPH20 に対する結合抗体に、臨床試験の期間よりも長期にわたって曝露されたときの影響については評価されていない。

局所性の副作用を発現頻度別に表 7 に示す。ほとんどの投与で投与部位の周囲に軽度の腫脹が認められたが、これは投与量の多さによるものであり、通常、不快感が生じない限り、副作用とはみなされなかった。局所性の副作用 234 件のうち、重度の副作用は 3 件（注入部位疼痛、注入部位腫脹、及び腹部の投与部位から性器に及んだ注入部位浮腫）であり、いずれも一過性で後遺症なく消失した。局所反応の 98%超が軽度（70.5%）又は中等度（28.2%）であった。

表 7　本剤の投与において高頻度（投与の 1%超）に発現した局所性の副作用

注入部位反応	発現件数及び投与 1 回あたりの発現率（N=1129）
不快感／疼痛	122 (0.11)
紅斑	32 (0.03)
腫脹／浮腫	35 (0.03)
そう痒	22 (0.02)

投与 1 回あたりの発現率＝総発現件数÷総投与回数

有効性試験と継続投与試験を合わせた 3 年以上の期間において、局所性の副作用発現率は患者・年あたり 2.6 件であった。最初の 12 ヵ月間（1～12 ヵ月目）における局所性の副作用発現率は患者・年あたり 3.68 件であった。その後の 12 ヵ月間（13～24 ヵ月目）では、局所性の副作用発現率は患者・年あたり 2.12 件に減少した。最後の 12 ヵ月間（25～36 ヵ月目）では、局所性の副作用発現率は患者・年あたり 0.37 件にさらに減少した。

有効性試験を完了した 68 例中 66 例が本剤の長期安全性及び忍容性を評価する前向き、非盲検、多施設共同、継続投与試験に登録された。66 例中 63 例が本剤の投与を受け、3 例が IVIG の投与を受けた。本剤の投与を受けた 63 例中 48 例が継続投与試験を完了した。これら 2 試験を通じた本剤の累積曝露は 188 患者・年、投与回数は 2959 回であり、最大投与期間は 188 週間又は最長約 3.5 年であった。有効性試験及び継続投与試験のいずれにおいても、皮膚又は皮下組織に臨床的に観察可能な変化は認められなかった。

PI の小児集団：
本剤は、小児被験者 44 例（2～16 歳）を対象とした主要な有効性及び安全性試験において評価された。すべての被験者が 12 ヵ月間参加した時点（観察期間 1 年）での中間解析結果から、成人と同様の安全性プロファイルが示された*［臨床薬理（12.3）及び臨床試験（14.1）参照］*。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）
成人の CIDP 患者における本剤の安全性は、無作為化プラセボ対照試験（試験 1）及び単群非盲検延長試験（試験 2）で 100 例の被験者を対象に評価した。これら 2 つの試験で、本剤が合計 3188 回投与された*［臨床試験（14.2）参照］*。

rHuPH20 に対する抗体の発現：試験 1 及び 2 で本剤を投与した被験者のうち、合計 15 例（15%）に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した。試験 1 で本剤を投与した被験者の 7 例（11.3%）及び試験 2 で本剤を投与した被験者の 14 例（17.7%）に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した。試験 1 の被験者 7 例のうち 6 例は、試験 2 でも引き続き抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体がみられ、1 例は試験 2 に参加しなかった。また、試験 2 の被験者 14 例のうち 8 例は、試験 2 の期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体を発現した。抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現は、有害事象の発現頻度の増加に関連していなかった。被験者 1 例に一過性の中和抗体の発現がみられたが、rHuPH20 の効果減弱に関連する有害事象はみられなかった（試験 2）。抗 rHuPH20 結合抗体の発現頻度は、他の開発プログラムで報告された頻度と同程度であった。

試験 1
被験者 62 例に本剤を合計 598 回投与した。試験 1 で本剤を投与した CIDP 患者の 5%超に発現した副作用を表 8 に示す。

表 8　本剤を投与した CIDP の被験者の 5%超に発現した副作用*（試験 1、安全性の解析対象集団）

副作用†	本剤 被験者数（%） N=62	本剤 投与 1 回あたりの 副作用（発現率‡） N=598	プラセボ 被験者数（%） N=70	プラセボ 投与 1 回あたりの 副作用（発現率‡） N=644
局所性の副作用	17 (27.4)	103 (0.17)	5 (7.1)	13 (0.02)
全身性の副作用	18 (29.0)	44 (0.07)	7 (10.0)	14 (0.02)
悪心	7 (11.3)	8 (0.01)	0	0
疲労	5 (8.1)	7 (0.01)	1 (1.4)	1 (<0.01)
そう痒症	5 (8.1)	14 (0.02)	1 (1.4)	1 (<0.01)
頭痛	4 (6.5)	9 (0.02)	5 (7.1)	12 (0.02)
発熱	4 (6.5)	6 (0.01)	0	0

*　因果関係のある有害事象及び／又は 72 時間以内に発現した時間的に関連性のある有害事象
†　感染症を除く
‡　発現率＝副作用の総数÷総投与回数

試験 1 で本剤を投与した 4 例（6.5%）で血圧上昇がみられ、そのうち 2 例は高血圧の既往歴があり、降圧薬を服用中であった。4 例のうち 3 例は、本剤の投与と因果関係あり及び／又は時間的に関連あり（72 時間以内に発現）と判断された。
試験中止に至った有害事象は、本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例の合計 4 例（3.0%）でみられた。本剤群 3 例でみられた試験中止に至った有害事象は、1 例目が脳血管障害（心血管危険因子の合併あり）、2 例目が注入部位浮腫及び注入部位疼痛、3 例目が悪心及び悪寒であった。
試験 1 において高頻度に発現した局所性の副作用を発現頻度別に表 9 に示す。局所反応のすべて（100%）が軽度（88.41%）又は中等度（11.59%）であった。

表 9　本剤を投与した CIDP の被験者で高頻度（投与の 1%超）に発現した局所性の副作用（試験 1、安全性の解析対象集団）

注入部位反応	本剤 投与 1 回あたりの副作用（%） N=598	プラセボ 投与 1 回あたりの副作用（%） N=644
不快感／疼痛	39 (6.5%)	12 (1.9%)
腫脹／浮腫	38 (6.4%)	6 (0.9%)
紅斑	36 (6.0%)	0
そう痒症	15 (2.5%)	0

試験 2
中間解析の時点で、被験者 79 例に本剤を合計 2590 回投与した。試験 2 で本剤を投与した CIDP 患者の 5%超に発現した副作用を表 10 に示す。

表 10　本剤を投与した CIDP の被験者の 5%超に発現した副作用*
（試験 2、安全性の解析対象集団）

副作用†	被験者数（%） N=79	投与 1 回あたりの副作用（発現率‡） N=2590
局所性の副作用	19 (24.1)	251 (0.10)
全身性の副作用	32 (40.5)	249 (0.10)
頭痛	16 (20.3)	71 (0.03)
発熱	12 (15.2)	58 (0.02)
悪心	7 (8.9)	9 (<0.01)
紅斑	6 (7.6)	75 (0.03)
疲労	6 (7.6)	9 (<0.01)
腹痛	5 (6.3)	8 (<0.01)
背部痛	4 (5.1)	4 (<0.01)
リパーゼ増加	4 (5.1)	4 (<0.01)
四肢痛	4 (5.1)	11 (<0.01)

*　因果関係のある有害事象及び／又は 72 時間以内に発現した時間的に関連性のある有害事象
†　感染症を除く
‡　発現率＝副作用の総数÷総投与回数

試験 2 で本剤を投与した 5 例（6.3%）で血圧上昇がみられ、そのうち 1 例は高血圧の既往歴があり、降圧薬を服用中であった。5 例のうち 1 例は、因果関係あり及び／又は時間的に関連あり（72 時間以内に発現）であった。
合計 3 例（3.8%）で試験中止に至った有害事象がみられた他、1 例（1.3%）が中間解析までに死亡した。3 例でみられた試験中止に至った有害事象の内訳は、1 例目がマントル細胞リンパ腫、2 例目が筋力低下及び CIDP の悪化、3 例目が腹痛であった。死亡した 1 例の死因は胆管癌であった。
161505 試験で高頻度に発現した局所性の副作用を頻度別に表 11 に示す。ほとんどの局所反応（95%）は軽度（85.44%）又は中等度（9.34%）であった。

表 11　本剤を投与した CIDP の被験者で高頻度（投与の 1%超）に発現した局所性の副作用
（試験 2、安全性の解析対象集団）

注入部位反応	投与 1 回あたりの副作用（%） N=2590
紅斑	225 (8.7%)
腫脹／浮腫	58 (2.2%)

6.2　市販後調査

市販後の副作用報告は不特定規模の集団からの自発報告であることから、これらの副作用について信頼性の高い推定発現頻度を得ることや製剤曝露との因果関係を確認することには限界がある。

上記に記載した臨床試験での副作用の他に、以下の副作用が市販後調査で報告されている：

免疫系障害：過敏症
一般・全身障害および投与部位の状態：インフルエンザ様疾患、注入部位漏出

免疫グロブリン製剤の市販後成績
以下の副作用が、市販後に人免疫グロブリン注射液 10%を皮下投与した際に特定され、報告されている。
アナフィラキシー反応、振戦、頻脈、低血圧、注入に伴う反応、呼吸困難、口の錯感覚、アレルギー性皮膚炎、注射部位発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加。

7　薬物相互作用

抗体の受動的移行により、弱毒生ワクチンに対する免疫応答の一過性の低下が、おたふくかぜ、風疹及び水痘などでは最大 6 ヵ月、麻疹では 1 年以上にわたって生じる可能性がある*［患者への情報提供（17）参照］*。

本剤と他の薬液との混合は評価されていない。本剤の構成成分を他の製品と混ぜたり、投与したりしないこと。

8　特定の患者への投与

8.1　妊娠

リスクの概要
妊娠中の薬物関連リスクを評価できるヒトでのデータは限られている。市販後の妊娠試験において、妊娠中に本剤を投与した母親から生まれた乳児 5 例中 2 例で先天異常（口唇裂 1 例、外反腫足 1 例）が認められた。本剤の人免疫グロブリン注射液 10%を用いた動物での生殖試験は実施されていない。免疫グロブリンは、母体循環から胎盤を通過することが妊娠 30 週以降に多くなる。rHuPH20（本剤の構成成分）を用いた動物試験において催奇形性のエビデンスは認められなかった。rHuPH20 に対する抗体が、ヒト胚又はヒト胎児発生に及ぼす影響は不明である。また、本剤が妊婦に投与された場合、胎児に害を及ぼすかどうか、又は生殖能に影響を及ぼすかどうかは不明である。本剤は、明らかに必要とされる場合のみ妊婦に投与すべきである。
本剤が適応される集団における主要な先天異常及び流産の発生頻度は不明である。すべての妊娠で、先天異常、流産、その他の有害転帰のリスクがある。米国の一般集団では、妊娠における重大な先天異常及び流産の発生頻度はそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ
ヒトのデータ：
本剤による治療を受けた女性 9 例が、前向き、非対照、非盲検、多施設共同、製造販売後、妊娠レジストリ試験に登録された。妊娠中、7 例が本剤の投与を継続し、2 例が本剤以外の免疫グロブリンによる治療を受けた。母親 1 例は予定された出産前に試験を中止した。転帰が判明している 8 件の妊娠のうち、8 件すべてで生児出産があった。特筆すべき分娩合併症はなかった。妊娠中に本剤を投与した母親から生まれた乳児 5 例中 2 例で先天異常（口蓋裂を伴わない口唇裂、外反腫足）が認められた。本剤の妊娠レジストリ試験のデータは、因果関係を立証するには不十分である。症例数が少ないこと、選択バイアスにより先天異常児の母親の登録が増加した可能性があること、曝露された母体／胎児の一部で胎児の転帰が得られていないこと、他の潜在的病因に関するデータが不完全であること等により、本レジストリ試験でみられた所見の解釈には限界がある。

市販後の報告において、次の有害事象が確認された：自然流産及び胎児死亡。
市販後の報告において、妊娠中に本剤を投与した母親から生まれた乳児で次の先天異常が確認された：口蓋裂、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、口唇裂、左心低形成症候群（大動脈閉鎖症、僧帽弁閉鎖症）、心内膜線維弾性症、三尖弁閉鎖不全症。
なお、これらの事象は不特定規模の母集団から自発的に報告されたものであり、必ずしもその頻度を推定したり、薬物曝露との因果関係を立証したりすることはできない。

動物データ：
本剤の構成成分である人免疫グロブリン注射液 10%を用いた動物での生殖試験は実施されていない。
rHuPH20 については、マウス及びウサギを用いた生殖発生毒性試験が実施された*［動物毒性試験及び／又は薬理試験（13.2）参照］*。マウスに rHuPH20 3 mg/kg（ヒトにおける標準的な 1 ヵ月あたりの用量の 4800 倍）を投与したとき、抗 rHuPH20 抗体に関連した妊娠への悪影響はみられなかった。催奇形性や母体毒性の徴候は 18 mg/kg（ヒトにおける標準的な 1 ヵ月あたりの用量の

28,800 倍）までの用量で観察されなかった。マウスに 9 mg/kg 及び 18 mg/kg（それぞれヒトにおける標準的な 1 ヵ月あたりの用量の 14,400 倍及び 28,800 倍）を投与したところ、胎児の体重減少及び吸収胚数の増加がみられた。本試験では、母動物の rHuPH20 に対する抗体が子宮内の胎児に移行した。本剤の rHuPH20 に対する抗体が、ヒト胚又はヒト胎児発生に及ぼす影響は不明である。

8.2 授乳

リスクの概要
授乳中の女性に本剤を投与したとき、母乳で育てられている乳児に害を及ぼすかどうかは不明である。母乳育児による発達上及び健康上の利点、母親に本剤を投与する臨床的必要性、並びに本剤又は母体の基礎疾患による潜在的な有害作用を合わせて考慮する必要がある。本剤の妊娠レジストリ試験のデータは、母乳を通じて本剤に曝露された乳児への影響を予測するには不十分である。

データ
動物データ：
動物試験では、母動物の rHuPH20 に対する結合抗体が授乳中に出生児に移行した。妊娠又は出生児の発達に、抗 rHuPH20 抗体に関連した有害作用は認められなかった。ヒトで授乳中に移行した本剤の rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

リスクの概要
動物試験では、IG 10%の投与促進に用いられる rHuPH20 の用量において、生殖能に直接的又は間接的な有害作用は示されていない*［がん原性、変異原性、生殖発生毒性（13.1）参照］*。

8.4 小児への投与

原発性免疫不全症候群（PI）
原発性免疫不全症候群の治療における本剤の安全性及び有効性は、2 歳以上の小児患者において確立されている。
この適応症に対する本剤の使用は、小児被験者 44 例（2～16 歳）を対象とした主要な有効性及び安全性試験から得られたエビデンスによって裏付けられている。事前に規定された中間解析結果では、すべての被験者が 12 ヵ月間参加した時点（観察期間 1 年）で、成人と同様の安全性プロファイルが示された。望ましい血清中 IgG 濃度を達成するために、小児特有の用量は必要なかった*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、及び臨床試験（14.1）参照］*。
なお、2 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）
CIDP の治療における本剤の安全性及び有効性は、18 歳未満の小児患者において確立されていない。

8.5 高齢者への投与

原発性免疫不全症候群（PI）
本剤は、臨床試験において 65 歳超の被験者 7 例で評価された。入手可能なデータは、安全性の結論を引き出すにはあまりにも限られている。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）
本剤は、ピボタル臨床試験において 65 歳超の被験者 13 例で評価された。これら 13 例の高齢の被験者及び 18～65 歳の被験者との間で、安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。
血栓症及び急性腎不全を発症するリスクが高いと判断された 65 歳以上の患者に本剤を投与する場合は注意すること*［枠付き警告、警告及び使用上の注意（5.2 及び 5.6）参照］*。推奨用量を超え

ないようにし、本剤は実行可能な最小の用量及び投与速度で投与すること。

11　組成・性状

本剤は、人免疫グロブリン注射液 10%の溶液 1 バイアル及び rHuPH20（160 U/mL）の溶液 1 バイアルで構成される組合せ製剤である。

本剤の構成成分である人免疫グロブリン注射液 10%は、高純度に精製された IgG 濃縮製剤であり、即時使用可能な無菌の液剤である。その IgG サブクラス分布は正常血漿と同様である。主成分のうち、Fc 領域及び Fab 領域の機能は維持されている。プレカリクレイン活性化因子の活性は分析法の定量限界未満である。人免疫グロブリン注射液 10%は 100 mg/mL のタンパク質を含有する。タンパク質の 98%以上が IgG であり、IgA 濃度は平均 37 μg/mL である。また、微量の IgM が含まれる。本剤の人免疫グロブリン注射液 10%は、細菌性及びウイルス性因子に対して広域スペクトルを有する IgG 抗体を含有する。また、安定化剤及び緩衝剤としてグリシン（0.25 M）を配合している。糖、ナトリウム及び保存剤は添加されていない。pH は 4.6～5.1、浸透圧は 240～300 mOsmol/kg である。

本剤の人免疫グロブリン注射液 10%は、大規模なヒト血漿プールから製造される。IgG 製剤は、陽イオン及び陰イオン交換クロマトグラフィーのほか、Cohn-Oncley の低温エタノール分画法を用いて血漿プールから精製される。

潜在的感染性物質に対するスクリーニングは、供血者の選択過程から開始され、血漿収集及び血漿調製を通じて継続される。本剤の製造で使用される提供血漿はすべて、FDA 認可の血液施設のみで収集し、米国の規制要件に従い FDA 認可の血清学的検査を用いて、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV-1/HIV-2）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗体について検査する。追加の安全性措置として、FDA 認可の核酸検査（NAT）により HIV-1 及び HCV の存在について小規模血漿プールを検査し、陰性を確認している。

安全性を更に向上させるため、妥当性確認済みのウイルス不活化／除去工程として、有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理、35 nm ナノろ過、及び高温条件下での低 pH インキュベーション処理を製造過程及び製剤過程に組み込んでいる。S/D 処理には、リン酸トリ-n-ブチル、オクトキシノール 9 及びポリソルベート 80 の有機混合物による 18℃～25℃での 60 分以上の処理が含まれる[7]。

製造過程でのウイルスの不活化及び除去能力の妥当性を確認するため、*in vitro* ウイルススパイク試験を実施した。製造過程で適用可能な最低限のウイルスクリアランス能力を確立するため、これらのウイルスクリアランス試験を極限状況下（例：S/D 処理での S/D 濃度、保温時間及び温度を下限に設定）で実施した。「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」に従って実施された本剤のウイルス除去試験（表 12）では、以下が示された：

- S/D 処理は、脂質エンベロープウイルスを数分以内に検出限界未満まで不活化させる。
- 35 nm ナノろ過は、脂質エンベロープウイルスを検出限界未満まで除去し、非脂質エンベロープウイルスである HAV 及び B19V を減少させる。ポリメラーゼ連鎖反応アッセイにより算出した、ナノろ過による B19V の平均 Log_{10} 減少係数は 4.8 であった。
- 30℃～32℃の高温で低 pH 処理すると、脂質エンベロープウイルス及び脳心筋炎ウイルス（EMCV、HAV モデル）が検出限界未満まで不活化し、マウス微小ウイルス（MMV、B19V モデル）が減少する。

表 12　ウイルス不活化／除去のための 3 つの工程
各ウイルス及び製造工程での平均 Log_{10} 減少係*（RF）

ウイルスのタイプ	エンベロープRNA			エンベロープDNA	非エンベロープRNA		非エンベロープDNA
科	レトロウイルス科	フラビウイルス科		ヘルペスウイルス科	ピコルナウイルス科		パルボウイルス科
ウイルス	HIV-1	BVDV	WNV	PRV	HAV	EMCV	MMV
SD処理	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d
35 nmナノろ過	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
低pH処理	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.†	>6.3	3.1
総log減少係数（ORF）	**>14.8**	**>16.8**	**>12.2**	**>16.9**	**5.7†**	**>7.7**	**5.1**

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス 1 型、BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス（C 型肝炎ウイルス及び他の脂質エンベロープ RNA ウイルスのモデル）、WNV：西ナイルウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス（B 型肝炎ウイルスなどの脂質エンベロープ DNA ウイルスのモデル）、EMCV：脳心筋炎ウイルス〔A 型肝炎ウイルス（HAV）などの非脂質エンベロープ RNA ウイルスのモデル〕、MMV：マウス微小ウイルス〔B19 ウイルス（B19V）などの非脂質エンベロープ DNA ウイルスのモデル〕、n.d.：実施せず、n.a.：該当せず

* ウイルス除去試験報告からのこれらの RF データの算出には、該当する製造条件を用いた。欧州医薬品委員会（CHMP、旧 CPMP）のガイドラインに従い、4 以上の Log_{10} RF をウイルス除去に有効とみなす。

† 本剤中の抗 HAV 抗体が即時に HAV を中和したため、RF は得られなかった。

本剤の rHuPH20 は、ヒトヒアルロニダーゼ PH20 の可溶性フラグメントをコードする DNA プラスミドを含む遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から産生される。精製ヒアルロニダーゼ糖タンパク質は 447 個のアミノ酸を含有し、分子量は約 61,000 Da である *[臨床薬理（12.1）参照]*。この構成成分は、無色澄明、即時使用可能な無菌の液剤として供給され、pH は約 7.4、浸透圧は 290～350 mOsmol/kg である。バイアルには、160 U/mL の rHuPH20 のほか、8.5 mg/mL 塩化ナトリウム、1.78 mg/mL リン酸二ナトリウム二水和物、1.0 mg/mL ヒトアルブミン、1.0 mg/mL エデト酸ナトリウム二水和物、0.40 mg/mL 塩化カルシウム二水和物及び pH 調整用の 0.17 mg/mL 水酸化ナトリウムが含まれる。保存剤は含まれていない。

マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及びバルクハーベストステージにおいて包括的なウイルス試験を実施し、精製プロセスにおいて効果的にウイルスを除去し、製造プロセスにおいて添加剤として医薬品グレードのヒトアルブミン（他のヒト又は動物由来物質を含まない）を使用することにより、rHuPH20 は、ウイルスに関して十分な安全域が得られている。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

本剤の治療効果は、人免疫グロブリン注射液 10%によってもたらされる。本剤の遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼは、人免疫グロブリン注射液 10%の拡散及び吸収を促進する。本剤の人免疫グロブリン注射液 10%は、多様な細菌及びウイルス因子に対するオプソニン化及び中和 IgG 抗体の広域スペクトルをもたらす。また、免疫系細胞と相互作用し、その活性を変化させることができる抗体に加えて、赤血球などの細胞と相互作用する能力を有する抗体のスペクトルも含有する。本剤の人免疫グロブリン注射液 10%に含まれるこれらの抗体の役割及び IgG の作用機序は、完全には解明されていない。
成人の CIDP 治療における免疫グロブリンの作用機序は完全には解明されていないが、免疫調節作用が含まれている可能性がある。

ヒアルロナンは、結合組織の細胞外マトリックスでみられる多糖類である[8]。天然の酵素であるヒアルロニダーゼによって解重合される。間質基質の安定した構造成分とは異なり、ヒアルロナンの代謝回転は非常に速く、半減期は約 0.5 日である。本剤の rHuPH20 は、ヒアルロナンを解重合

することにより、一時的に皮下組織の透過性を高める。また、本剤の rHuPH20 は、投与用量において局所的に作用する。ヒアルロニダーゼの効果は可逆的であり、皮下組織の透過性は 24～48 時間以内に回復する。

12.3 薬物動態

原発性免疫不全症候群（PI）

本剤の薬物動態（PK）は、PI を有する成人を対象とした臨床試験において、3 又は 4 週間隔投与で定常状態に達し、かつ個別に用量調整した後に評価した*［臨床試験（14）参照］*。なお、成人における用量調整は、静脈内投与時と本剤投与時の IgG 濃度の濃度－時間曲線下面積（AUC）の比に基づき行った。

本剤の AUC は、従来の SCIG 投与と比較して 20%高かった。IVIG に対する本剤のバイオアベイラビリティは 93.3%であった。

人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与と比較した、本剤の薬物動態パラメータを表 13 に示す。1 週間あたりの IgG の平均投与量は 147±50 mg/kg（95% CI：134～160 mg/kg）であった。血清中 IgG トラフ濃度は同程度であり、本剤の血清中 IgG トラフ濃度の平均値は 1077 mg/dL であったのに対し、人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与では 1095 mg/dL であった。C_{max} は、人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与（2248 mg/dL）に比べ、本剤（1607 mg/dL）で低かった。本剤投与後の IgG の最高濃度到達時間は 5 日（95% CI：3.3～5.1 日）であった。

継続投与試験では、投与間隔を 4 週間から 2 週間に短縮すると、血清中 IgG トラフ濃度の平均値が 13%増加した。

表 13　人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与と比較した、本剤の薬物動態パラメータ

	本剤	IVIG
被験者数	**60**	**68**
1 週間あたりの IgG の投与量［mg/kg/week］		
平均値（SD）	147 (50)	139 (55)
95% CI	134～160	126～153
C_{max}［mg/dL］		
平均（SD）	1607 (382)	2248 (547)
95% CI	1508～1706	2116～2380
IgG トラフ濃度［mg/dL］*		
平均値（SD）	1077 (275)	1095 (321)
95% CI	1004～1149	1017～1174
AUC/週［g*day /L］†		
平均値（SD）	91.4 (21)	98.7 (24.3)
95% CI	85.9～96.8	92.8～104.5
バイオアベイラビリティ‡		
点推定値	93.3	100% (defined)
90% CI	91.4～95.2	N/A
クリアランス［mL/kg/day］		
平均値（SD）	1.6 (0.5)§	1.4 (0.4)
95% CI	1.5～1.8	1.3～1.5
終末相半減期［day］		
平均値（SD）	59.3 (36.1)	41.6 (26.9)
95% CI	50～68.6	35.1～48.1
T_{max}［day］		
中央値	5.0	0.1
95% CI	3.3～5.1	0.1～0.1

*　*本剤では N=58、IVIG では N=67。*

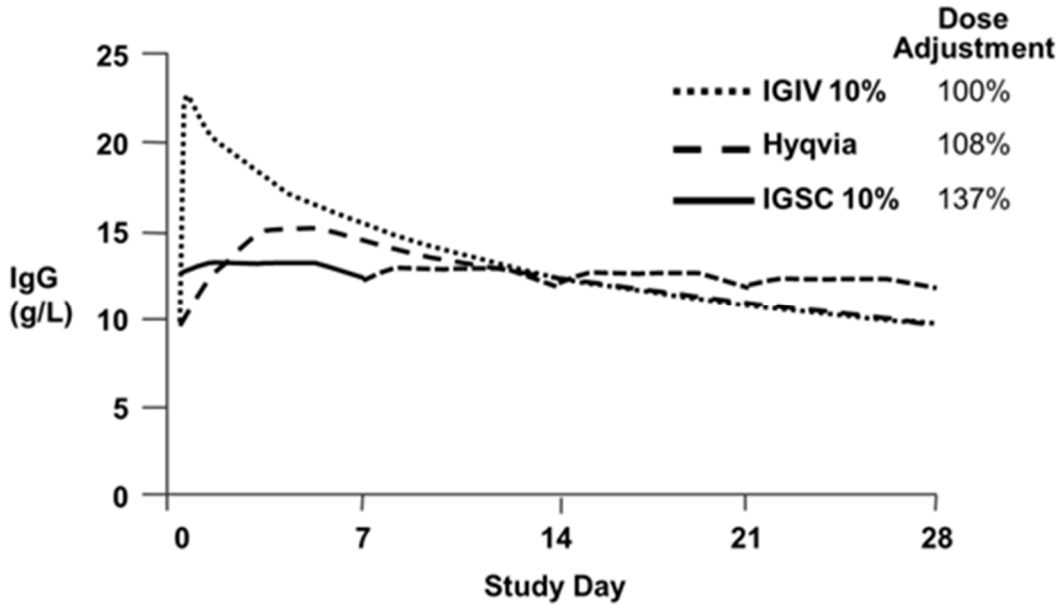
†　7 日あたりで標準化した。

‡　本剤では N=58。

§　見かけのクリアランス

12 歳以上の被験者における IgG の平均濃度の推移を図 1*に示す。本剤の濃度－時間プロファイルは静脈内投与と同様であるが、高いピークはみられない。ピークからトラフへの変動は皮下投与とより類似している。

図 1　人免疫グロブリン注射液 10%の静脈内投与及び皮下投与と比較した、本剤の IgG の平均濃度*



* IVIG 及び本剤については 28 日間隔で投与したときのデータ、SCIG については 7 日間隔で投与したときのデータ。SCIG の点線は、その後の 21 日間も週 1 回投与した場合を示す。

小児集団

主要な小児臨床試験の結果から、総 IgG の PK（AUC/week 及び CL/F/BW）及び血清中トラフ濃度に関して、年齢（2～16 歳）区分間で臨床的に意味のある差はないことが示唆された。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

18 歳以上の CIDP 患者を対象とした試験 1 では、本剤の薬物動態プロファイルは評価しなかった。試験 1 では、血清中総 IgG トラフ濃度を評価しており、ベースライン時、中間来院時及び試験終了時のトラフ濃度を表 14 に示した。

表 14　エポック 1 の血清中総 IgG トラフ濃度（mg/dL）（試験 1）

投与群	ベースライン時*	中間来院時 †	エポック 1 終了時／中止時
本剤			
N	45	44	46
平均値（SD）	1465.3 (323.6)	1487.1 (348.0)	1569.5 (450.4)
最小値、最大値	966, 2230	755, 2510	855, 2880
プラセボ			
N	55	40	55
平均値（SD）	1477.6 (356.9)	1113.4 (275.9)	1240.8 (574.3)
最小値、最大値	655, 2870	449, 1690	449, 4680

SD：標準偏差、N：各時点で数値を有していた被験者数.

* ベースラインは、無作為化前の最終の IVIG 投与前の欠損のない最新の値と定義する。

† 投与レジメンにより、エポック 1 の 14、15 及び 16 週を中間来院と定義する。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、生殖発生毒性

人免疫グロブリン注射液 10%

人免疫グロブリン注射液 10%のがん原性又は受胎能に及ぼす影響を評価する長期的な動物試験は実施していない。

人免疫グロブリン注射液 10%の in vitro 変異原性試験を実施した。変異原性のエビデンスは認められなかった。

rHuPH20
ヒアルロニダーゼは、体内のほとんどの組織に存在する。rHuPH20 のがん原性又は変異原性を評価する長期的な動物試験は実施していない。
rHuPH20 及び種特異的ヒアルロニダーゼに結合する抗体に曝露したマウス、ウサギ及びカニクイザルでは、受胎能に有害作用は認められなかった。ヒアルロニダーゼに対する抗体産生の免疫を与えた雌雄モルモットでは、可逆性の不妊が認められた。しかし、免疫を与えたマウス、ウサギ、ヒツジ及びカニクイザルでは、ヒアルロニダーゼに対する抗体による生殖能への影響は認められなかった。ヒトの受胎能に対する rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。

13.2 動物毒性試験及び／又は薬理試験

マウスを用いた発生毒性試験において、rHuPH20 は 18 mg/kg（2.2×10^6 U/kg：ヒトにおける一般的な 1 ヵ月あたりの用量の 28,800 倍）までの用量で催奇形性又は母動物に対する毒性の徴候を示さなかった。母動物に 9 及び 18 mg/kg の用量で投与したとき、胎児の体重減少及び吸収胚数の増加が認められた。マウスの母体に 3 mg/kg（360,000 U/kg：ヒトにおける一般的な 1 ヵ月あたりの用量の 4800 倍）の用量で、及びウサギの母体に 0.76 mg/kg（91,000 U/kg：ヒトにおける一般的な 1 ヵ月あたりの用量の 1200 倍）の用量で投与したとき、胎児発生に有害作用は観察されなかった。

出生前及び出生後の生殖試験では、雌マウスに着床から授乳中及び離乳までの期間、rHuPH20 を連日投与した。9 mg/kg（1.1×10^6 U/kg：ヒトにおける一般的な 1 ヵ月あたりの用量の 14,400 倍）までの用量で、妊娠、分娩、授乳及び母動物の行動に有害作用は認められず、また、投与を受けた雌マウスの児（雄又は雌）の発達（性的成熟、学習及び記憶、児を出産する能力）にも有害作用は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 原発性免疫不全症候群（PI）

PI 患者における本剤の有効性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価する、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験が米国で実施された。被験者は 2 つのコホートのいずれかに登録された。31 例の被験者は、本試験に移行する前に 3 ヵ月間にわたり静脈内投与を受け、さらにその後約 1 年間にわたり 1 週間隔で静脈内投与時の 137%の用量を皮下投与されていた。残りの被験者も本試験で 3 ヵ月間にわたり静脈内投与を受け、その後に本剤の投与が開始された。

各被験者は、最後の静脈内又は皮下投与から 1 週間後に本剤の皮下投与を開始した。皮下注用注射針のセットを留置した後、本剤の rHuPH20 を投与し、その後 10 分以内に本剤の免疫グロブリンを静脈内投与時の 108%の用量で皮下投与した。用量は 1 週間分から開始した。1 週間後に 2 週間分の用量を投与し、その 2 週間後に 3 週間分の用量を投与した。試験参加前に 4 週間隔で投与されていた被験者については、さらに 3 週間後に 4 週間分の用量を投与した。この漸増期間により、被験者は 3 又は 4 週間隔投与で必要とされる大量投与に慣れることができた。その後、被験者は残りの試験期間にわたり、3 又は 4 週間隔投与を継続した。3 又は 4 週間隔で治療用量（全用量）を 3 回投与した後、すべての被験者の血清中 IgG トラフ濃度を入手し、108%の用量で皮下投与したときの血清中 IgG トラフ濃度の平均値からの個々のばらつきを考慮して、本剤の皮下投与量を個別に調整した*［臨床薬理（12.3）及び投与方法（2.2）参照］*。本試験を完了した被験者はいずれもこの個別化用量で最低 12 回投与を受けた。漸増後の期間を主な有効性評価期間とし、安全性及び有効性の解析に用いた。

評価項目は、感染率、副作用、本剤の忍容性、1 ヵ月あたりの投与部位数、及び投与速度とした。89 例の被験者を登録し、87 例に静脈内投与が行われ、83 例に本剤の投与が行われた。大多数は

白人（87 例中 79 例、90.8%）であった。年齢の中央値は 35.0 歳（範囲：4～78 歳）であった。44 例の被験者は皮下投与未経験者であった。登録前 6 ヵ月間の血清中 IgG トラフ濃度の中央値は、皮下投与経験者で 1033.5 mg/dL（範囲：405～3200 mg/dL）、皮下投与未経験者で 1000 mg/dL（範囲：636～3200 mg/dL）であった。

本試験の試験期間を通じて、被験者 83 例が本剤の投与を合計 1359 回受けた。このうち漸増期間後に行われた 1129 回の投与が、データの解析対象として事前に規定した、3 又は 4 週間隔（一定間隔）での投与であった。

IVIG 投与期間の中央値は 91 日（範囲：84～122 日）であった。漸増期間中の本剤の投与期間の中央値は 42 日（範囲：20～49 日）であり、有効性評価期間中の本剤の投与期間の中央値は 366 日（範囲：42～507 日）であった。重度又は重篤な局所性又は全身性の副作用による中止例は認められなかった*［副作用（6.1）参照］*。

急性重篤細菌感染（aSBI）は 2 件認められ、これらはいずれも 12 ヵ月間の有効性評価期間中に抗生物質の経口投与による外来治療を受けた肺炎のエピソードであった。さらに、入院を要する肺炎が漸増期間中に発現した。これらに基づき、本剤投与中の aSBI の年間発現頻度は 0.025、その 99% CI の上限は 0.089 と算出され、これは年間 1 件の感染症発現頻度 [10] よりも有意に低かった（$p<0.0001$）。

有効性試験及び継続投与試験を通じた全体的な感染症発現頻度を表 15 に示す。有効性試験で評価した副次評価項目は、全感染症の年間発現頻度及びその他の有効性評価項目であった。

表 15　感染症及びその他の副次評価項目の概要

年間発現頻度		
パラメータ	**平均**	**95% CI**
患者 1 人あたりの全感染症の年間発現頻度（有効性試験）	2.97	2.51～3.47
患者 1 人あたりの全感染症の年間発現頻度（有効性試験及び継続投与試験）	2.99	2.60～3.42
通学／通勤できなかった日数	3.31	2.37～4.47
抗生物質の投与日数	20.26	15.45～25.98
感染症による緊急の受診回数	4.78	3.83～5.88
感染症による入院日数	0.037	0.009～0.095

本試験の目的は、本剤の 1 ヵ月あたりの投与回数を静脈内投与と同じ又は以下とし、従来の皮下投与よりも有意に少ない投与回数を達成することであった。本剤の投与と比較した静脈内投与の概要を表 16 に示す。

表 16　投与の概要

パラメータ	静脈内投与	本剤
1 ヵ月あたりの投与部位数の中央値	1.34 （1.2～1.7）	1.09 （1.0～3.5）
投与部位あたりの投与量の平均値（mL）	339 （75～800）	292 (91～648)
投与部位あたりの投与量（g）	33.9 （7.5～80.0）	29.2 （9.1～64.8）
各投与時間の中央値（時間）	2.33 （0.92～6.33）	2.08 （0.83～4.68）
1 ヵ月あたりの投与時間の中央値（時間／月）	3.2	2.64
最大投与速度の中央値（mL/時）	246 （60～668）	300 （10～300）
投与速度の変更、投与中断、投与中止に至ることなく完了した投与の割合（%）	95.9	97.7

83 例中 16 例（19.3%）が 3 週間隔で投与され、67 例（80.7%）が 4 週間隔で投与された。83 例中 78 例（94%）が、以前受けていた静脈内投与と同じ 3 又は 4 週間隔での投与を達成した。また、各 1 例がそれぞれ 4 週間隔から 3 週間隔、4 週間隔から 2 週間隔、及び 3 週間隔から 2 週間隔に投与間隔を短縮した。投与間隔を短縮した主な理由は、腫脹による不快感であった。

人免疫グロブリン注射液 10%の皮下投与を評価した別の臨床試験では、1 ヵ月あたりの投与部位数の中央値は 21.43、1 ヵ月あたりの投与時間の中央値は 5.35 時間であった。

小児試験

試験登録前に IVIG 又は SCIG による治療を受けていた PI の小児患者を対象に、本剤の有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態（PK）を検討する、前向き、非盲検、多施設共同試験が米国で実施された。合計 44 例が登録され、小児被験者の年齢の中央値は 9.5 歳（範囲：3～15 歳）であった。登録された被験者のうち、男性は 26 例（59.1%）、女性は 18 例（40.9%）であり、白人は 40 例（90.9%）であった。被験者の大部分〔39 例（88.6%）〕は非ヒスパニック／ラテン系であった。

小児被験者は、本剤の皮下投与による免疫グロブリン投与へと変更し、用量は IVIG 投与における典型的用量（投与量及び投与間隔）を用いた。漸増期間に徐々に増量して、3 又は 4 週間隔とした。データは、すべての被験者が 12 ヵ月間参加した時点（観察期間 1 年）で解析された。全体として、1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は 1.1 回（範囲：1.0～1.5 回）であり、年齢区分間で同程度であった。1 ヵ月あたりの投与部位数の中央値は 2.2（範囲：1.1～2.9）であり、すべての年齢区分で同程度であった。IgG トラフ濃度について年齢区分間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

有効性の主要解析は、被験者 1 例あたりの aSBIs（菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／敗血症性関節炎、細菌性肺炎、内臓膿瘍と定義）の年間発現頻度に基づき行われた。副次的な解析には、その他の感染症の年間発現頻度、医療資源の利用（例：仕事／学校／保育園の休業日数）に関する評価項目が含まれた。

12 ヵ月の試験期間における aSBI の年間発現頻度の平均値は 0.04（片側 99% CI の上限は 0.21、$p<0.001$）であり、事前に定義した閾値（被験者 1 例あたりの aSBI の年間発現頻度 1 未満）を満たしていた。被験者 1 例で 2 件の aSBI（細菌性肺炎）がみられたが、本試験では他に重篤細菌感染のエピソードの報告はなかった。すべての感染症の患者･年あたりの発現頻度の平均値は 3.20、95% CI の上限は 4.05 であった。被験者 1 例あたりの感染症発現頻度は、ピボタル試験で得られた結果と一貫している。小児被験者が仕事／学校／保育園を休んだ日数は、平均 5.0 日（95% CI：2.2～7.9 日）であった。

14.2　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

成人の CIDP 患者を対象とした無作為化プラセボ対照試験（試験 1）及び単群非盲検延長試験（試験 2）において本剤の安全性及び有効性を評価した。

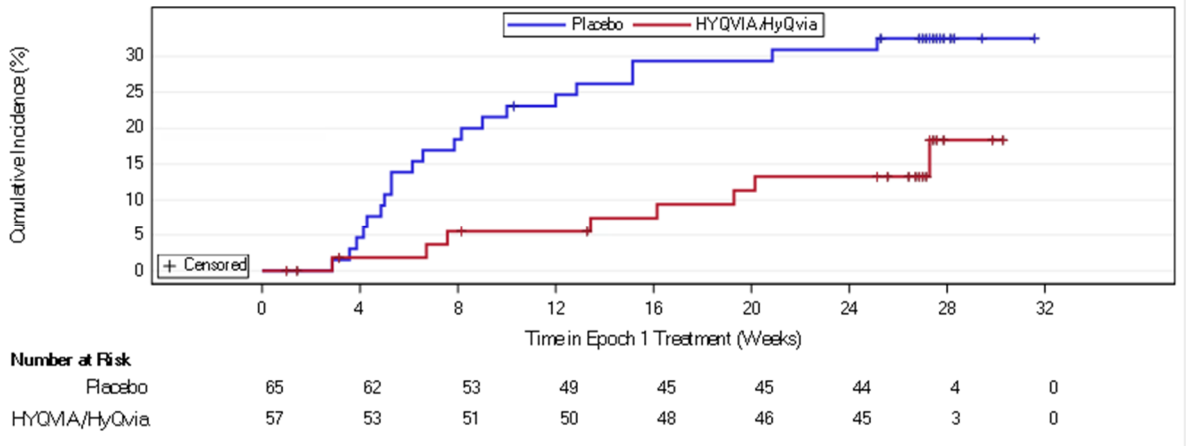
試験 1：
第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照試験において、成人の CIDP 患者 132 例を対象に安全性及び忍容性の評価を行い、122 例を対象に再発抑制のための維持療法としての有効性の評価を行った。本試験では、2～4 週間ごとに治療用量の全量を自己投与することが可能であった。本試験では、スクリーニング時に 18 歳以上であった男性又は女性で、かつ欧州神経学会連合／国際末梢神経学会（EFNS／PNS）診断基準 2010 年版に基づき definite 又は probable CIDP と診断された者を組み入れた。すべての被験者は、過去に IgG の投与で効果（神経学的症状及び障害の部分的又は完全な消失）が得られており、IVIG による治療をスクリーニング開始前の少なくとも 12 週間、1 ヵ月あたりの累積投与量として 0.4～2.4 g/kg に相当する安定した用量で受けていた。主要評価項目は、再発がみられた被験者の割合とした。再発とは、7 日以内の間隔で得られた 2 回の連続した調整 INCAT 障害スコアが、皮下投与治療前のベースラインスコアから 1 ポイント以上上昇した場合と定義した。

全体で 184 例をスクリーニングし、そのうち 46 例（25%）がスクリーニング脱落例となった。138 例（75%）を無作為化し、132 例（71.7%）に本剤（N=62）又はプラセボ（N=70）のいずれかを投与した。17 例がエポック 1 で中止し、94 例がエポック 1 で再発することなく試験を完了し、21 例がエポック 2 に移行した。132 例全例を安全性の解析対象集団とし、122 例（本剤群 57 例及びプラセボ群 65 例）を有効性の解析対象集団である修正 intent-to-treat（mITT）集団に含めた。平均投与期間は本剤群で 5.3 ヵ月、プラセボ群で 4.7 ヵ月であった。1 ヵ月あたりの平均投与量は 1.1 g/kg であった。1 ヵ月あたりの平均投与時間は約 2 時間であった。本剤は 1～3 ヵ所の投与部位に投与され、投与の大部分（85.8%）は 12～14 mm の針を用いて 2 ヵ所の投与部位に投与された。

主要評価項目の解析では、本剤群（N=57）及びプラセボ群（N=65）の再発率はそれぞれ 14.0%及び 32.3%であり、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0314）。投与群間の差は-18.3%（両側 95%CI[-32.1%, -3.1%]）であり、CIDP の再発抑制において、本剤は、プラセボと比較して有効であることが示された。

Kaplan-Meier 曲線（図 2）では、約 4 週目に本剤及びプラセボの早期の分離が示された。

図 2　投与群別の再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線



日常生活動作に対する本剤の効果は、Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコアで測定した。最小二乗平均値の変化量は、本剤群で-1.2、プラセボ群で-6.3 であった。本剤群及びプラセボ

群の最小二乗平均値の差は 5.1 であった。

試験 2：
第 3b 相、多施設共同、単群、非盲検、延長試験において、CIDP の維持療法としての本剤の長期安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。本試験は、試験 1 を CIDP の悪化又は再発がみられることなく完了した被験者を対象とした。本剤の投与量の範囲は 0.4～2.4 g/kg、投与間隔は 2、3 又は 4 週間隔とした。中間解析を行い、79 例の被験者を解析に含めた。追跡期間は 0～5.1 年、総追跡期間は 169 人年であった。本剤を合計 2590 回投与した。

中間解析までに CIDP の再発がみられた被験者の割合は 8.8%（5/57 例）であった。6 ヵ月間での再発率は 1.6%であった。

15　参考文献

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr.RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C, Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(suppl 1):S1-63.
3. Eijkhout HW, Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med. 2001;135:165-174.
4. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfusion Med Rev. 2003;17:241-251.
5. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. Lupus 2005;14:802-8
6. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. Transfusion 2008;48:1598-601
7. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. Transfusion 2003;43:1023-1028
8. Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller G-A, Lim JE, Edginton TS, Shepard HM, Patton JS, Frost GI. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. J of Controlled Release 2006; 114:230-241.
9. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Sobolevsky L, Gelmont D, Schiff RI, Grossman WJ. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. J Clin Immunol. 2011 Mar 22. [Epub ahead of print]
10. Golding B. IGIV Clinical Endpoints. Presented at: Blood Products Advisory Committee, 65th Meeting. 17 March 2000. Silver Spring, MD.

16　提供形態／保管及び取扱い

提供形態

本剤は、ラベルに表示された量の機能的に活性な人免疫グロブリン注射液 10%及び rHuPH20 がそれぞれ充てんされた単回投与バイアル各 1 本（計 2 本）を 1 包装単位として供給される。本剤の包装材に、天然ゴムラテックスは使用されていない。
各製剤は以下のとおりである。

	人免疫グロブリン注射液 10%		rHuPH20	
NDC 番号	容量	タンパク質含量（g）	容量	単位
0944-2510-02	25 mL	2.5	1.25 mL	200
0944-2511-02	50 mL	5.0	2.5 mL	400
0944-2512-02	100 mL	10.0	5.0 mL	800
0944-2513-02	200 mL	20.0	10.0 mL	1600
0944-2514-02	300 mL	30.0	15.0 mL	2400

保管及び取扱い

- **凍らせないこと。**
- 遮光のため、バイアルは箱に入れた状態で保存すること。
- 冷蔵：2℃～8℃（36℉～46℉）で最長 36 ヵ月間
- 室温：箱に印刷された製造日から最初の 24 ヵ月間は、25℃（77℉）以下で最長 3 ヵ月間
- 本剤は、室温に戻してから 3 ヵ月以内、かつ箱及びバイアルのラベルに表示された使用期限内に使用すること
- 本剤を室温に戻した後は再び冷蔵庫に戻さないこと

17　患者への情報提供

患者に、FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報及び取扱説明書）を読むよう伝える。以下の徴候・症状が生じたら直ちに担当医療従事者に報告するよう患者に指示する。

- 急性呼吸窮迫、喘鳴、気道の腫れ、重度の蕁麻疹又は痒み*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 血栓症の症状が生じた場合は直ちに報告するよう患者に指示する。血栓症の症状には、患部全体の熱感を伴う腕又は脚の疼痛及び／又は腫脹、腕又は脚の変色、原因不明の息切れ、深呼吸により増悪する胸痛又は胸部不快感、原因不明の頻脈、身体の片側の痺れ又は脱力などがある*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。
- rHuPH20 に対する抗体が発現する可能性があることを患者に伝える。このような抗体は、成人男性の生殖器官で発現することが知られている内因性のヒアルロニダーゼ（PH20）と交差反応を呈する可能性がある。これらの抗体の臨床的重要性は不明である*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。
- 重度の頭痛、頸部硬直、傾眠、発熱、光過敏、眼球運動痛、悪心及び嘔吐は無菌性髄膜炎症候群を示唆する*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。
- 心拍数増加、疲労、皮膚又は眼の黄変、暗色尿は溶血を示唆することがある*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- 排尿量減少、急激な体重増加、体液貯留／浮腫及び／又は息切れは腎臓の問題を示唆することがある*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。
- 呼吸困難、胸痛、口唇若しくは四肢のチアノーゼ、又は本剤投与から 1～6 時間後の発熱は TRALI を示唆することがある*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。
- 本剤はヒト血漿を原料とすることから、疾患を引き起こす感染性物質（例：ウイルス及び理論的には vCJD 因子）を含有する可能性があることを患者に伝える。ウイルス感染症に起因する可能性があり、懸念される症状が認められる場合、患者はこれを報告すること*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*。
- 本剤は、麻疹、おたふくかぜ、風疹及び水痘などの生ワクチンに対する免疫応答に影響を及ぼす可能性があることを患者に伝え、ワクチン接種を受ける際には担当の医療従事者にこのような影響の可能性を通知するよう患者に指示する*［薬物相互作用（7）参照］*。

自己投与－自己投与の適用が妥当であると医師が判断する場合、患者／介護者に本剤の投与方法に関する明確な指導及びトレーニングを実施する。患者／介護者が補助なしに本剤を投与できることを確認し、記録する。

- IgG 濃度を一定に維持するため、定期的に予定された投与を行うことの重要性を患者が理解していることを確認する。

- 投与記録をつけるよう患者に指示する。この記録には、ロット番号、投与部位、時刻、日付、用量、投与後の反応など、各投与に関する情報を含める必要がある。
- 投与量が多いことから、本剤では腫脹がよくみられることを患者に伝える。軽度から中等度の局所性の注入部位反応（例：腫脹及び発赤）は、本剤の皮下投与によって発現する一般的な副作用である。局所反応の重症度が悪化した場合、又は数日を超えて持続する場合は、担当の医療従事者に連絡するよう、患者に指示する。
- 本剤の人免疫グロブリン注射液 10%の投与において、輸液ポンプの指示に従うことの重要性を患者に指導する。

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421 U.S.

U.S. License No. 1898

HYQVIA®及び HYQVIA Logo®は、Takeda のグループ会社である Baxalta 社の登録商標である。
TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標である。

特許取得済み：www.takeda.com/en-us/patents 参照のこと。
HYQ353

患者様への情報

HYQVIA（ハイキュービア）
人免疫グロブリン注射液 10%
及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）
皮下投与

この文書は、HYQVIA（発音：Hi-Q-via、以下、本剤）に関する重要な情報をまとめたものです。本剤を使用する前に、この文書をよく読んでください。この情報は、医療従事者による説明に代わるものではなく、本剤に関する重要な情報をすべて含むものでもありません。この文書を読んだ後に疑問がある場合は、医療従事者にお問い合わせください。

HYQVIA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？
- 本剤は血栓症を引き起こす可能性があります。
- 投与部位以外の脚や腕に痛み、腫れ、熱感、赤み又はしこりがあったり、原因不明の息切れ、深呼吸で悪化する胸痛や不快感、原因不明の速い脈拍、しびれ、又は体の片側の脱力があったりする場合は、担当の医療従事者に連絡してください。
- IgG 濃度を確認するために、担当の医療従事者が定期的に血液検査を行うことがあります。
- 本剤は感染又は赤く腫れた部位及びその周囲に投与しないでください。感染が広がる可能性があります。

HYQVIA の使用を開始する前に、担当の医療従事者に何を伝えるべきですか？
本剤を開始する前に、以下のことを医療従事者に伝えてください。
- 腎臓、肝臓、心臓に何らかの問題がある若しくはあったこと、又は血栓症の既往があること。本剤はこれらの問題を悪化させる可能性があります。
- IgA 欠損症である、又は IgG 若しくはその他の血液製剤に対する重度のアレルギー反応の既往があること。
- 妊娠している、妊娠しようとしている、又は授乳中であること。

HYQVIA とは何ですか？
本剤は、免疫グロブリンと遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼを含む液体医薬品です。本剤には、健康な人から提供されたヒト血漿から採取した IgG 抗体が含まれています。
- 抗体は、あなたの体が細菌やウイルスの感染と戦うのを助けます。CIDP に罹患している人は、身体の免疫システムが神経を標的にする自己免疫疾患であると考えられており、通常は手足の筋力低下やしびれが生じます。IgG は神経へのダメージを減らし、神経をダメージから守るのを助けると考えられています。
- ヒアルロニダーゼはあなたの体内に自然に存在するものです。ヒアルロニダーゼは、2 回の投与のうち 1 回目に投与するものです。一時的に皮下の空間（皮下腔）を開き、より多くの IgG が皮下組織に到達し、血流に吸収されるようにします。

HYQVIA を使用してはいけないのはどんな人ですか？
- IgG、ヒアルロニダーゼ、他の血液製剤、又は本剤の含有成分に対してアレルギーがある人は、本剤を使用しないでください。

HYQVIA はどのように投与しますか？
- 本剤は、最大 4 週間隔で皮下に注射します。
- 本剤は、医療従事者のオフィス、診療所、病院で入手できます。
- 本剤は自宅で使用できます。在宅自己注射があなたに適しているかどうかは、あなたと担当

の医療従事者が判断します。

HYQVIA の使用によって起こるかもしれない、又は起こる可能性が高い副作用は何ですか？
本剤の投与後、投与部位の周囲に一時的な軟らかい腫れが生じることがあり、投与した液量により、1～3 日間続くことがあります。

以下の局所反応が投与部位に起こり、通常これらは数時間内に消失します。最初の数回の投与後には発現する確率が低くなります。
- 軽度又は中等度の痛み
- 赤み
- 腫れ
- 痒み

本剤で最もよくみられる副作用は以下のものです。
- 頭痛
- 嘔吐
- 疲労
- 吐き気
- 発熱
- 痒み
- 赤み
- 腹痛
- 背中の痛み
- 四肢の痛み

本剤を投与した一部の患者さんでは、本剤のヒアルロニダーゼ成分に対する抗体が形成されました。長期的な影響があるかどうかは不明です。理論的には、これらの抗体はあなたの体内の PH20 と反応する可能性があります。PH20 は男性の生殖器官に存在します。これまでのところ、これらの抗体は副作用の増加や新たな副作用とは関連していません。
以下の症状が認められた場合は、直ちに担当の医療従事者に連絡するか、救急科に来院してください。
- 蕁麻疹、口又は喉の腫れ、痒み、呼吸困難、喘鳴、失神又はめまい。これらは重篤なアレルギー反応を示している可能性があります。
- 吐き気、嘔吐、首のこわばり、発熱及び光過敏を伴うひどい頭痛。これらは脳の腫れの徴候である可能性があります。
- 尿量減少、急激な体重増加又は脚の腫れ。これらは腎臓の問題の徴候である可能性があります。
- 投与部位以外の脚や腕の痛み、腫れ、熱感、赤み又はしこり。これらは血栓症の徴候である可能性があります。
- 茶色又は赤色の尿、心拍数増加、皮膚又は目の黄色化。これらは肝臓又は血液の問題の徴候である可能性があります。
- 胸痛又は呼吸困難、唇又は四肢の青ざめ。これらは肺の問題の徴候である可能性があります。

これらは本剤によって起こり得る副作用の一部です。医療従事者に提供される情報については、担当の医療従事者にお尋ねください。気になる副作用や消失しない副作用がある場合は、担当の医療従事者に伝えてください。

HYQVIA の保管方法は？
本剤は、冷蔵又は室温で保管してください。
- 本剤は、冷蔵庫〔36°F～46°F（2°C～8°C）〕で最長 36 ヵ月間保管できます。
- 本剤は、箱に印刷された製造日から最初の 24 ヵ月間は、室温〔77°F（25°C）以下〕で最長 3

ヵ月間保管できます。
- 本剤を室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないでください。

箱とバイアルのラベルに表記された使用期限を確認してください。使用期限が過ぎたものは使用しないでください。
冷凍しないでください。
光が当たらないようにしてください。本剤の箱を利用して遮光してください。

Takeda の患者様向け情報
患者様向け情報及び教育の詳細については、www.immunedisease.com を参照ください。

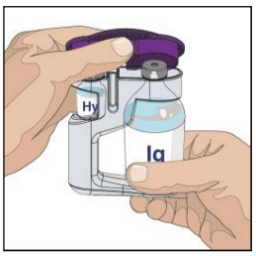
投与のための説明書
医療従事者から指導及びトレーニングを受けるまで、本剤を自宅で投与しないでください。
あなたの担当の医療従事者が、あなたに適した投与システムを決定します。まずヒアルロニダーゼを投与します。その後、10 分以内に輸液ポンプで免疫グロブリンを投与します。

本剤のバイアルの準備：
- 本剤を箱から取り出します。バイアルを室温に戻します。室温に戻すには 60 分ほどかかることがあります。
- **熱を加えたり電子レンジに入れたりしないでください。**
- **バイアルを振らないでください。**

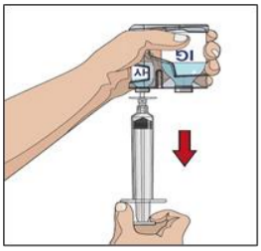
1. バイアルの確認： ● 使用期限を過ぎたものは使用しないでください。 ● 紫色の保護キャップがない又は破損している場合は使用しないでください。 ● 色を確認してください。 o 遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（HY）は無色透明であること。 o 人免疫グロブリン注射液10%（IG）は透明で無色又は淡黄色であること。 o いずれかの液体が濁っているか、粒子がある場合は、使用しないでください。	
2. 投与の準備： ● すべての供給品を集めてください。 以下のものが含まれます： 本剤の2本のバイアル、投与用品（皮下投与針のセット、溶液容器（バッグ又はシリンジ）、透明な滅菌済み絆創膏及びテープ、ポンプチューブ、トランスファーデバイス、シリンジ、ガーゼ、テープ、針容器、輸液ポンプ、投与記録 ● 注射を行う場所を清潔にします。 ● 輸液ポンプを所定の投与速度と製造者の使用説明に従ってプログラムします。 ● 手をよく洗います。 ● 担当の医療従事者から指示された方法で供給品を開封します。 ● 薬剤師が本剤のバイアルを取り出した場合は、手順5に進むこと。	 

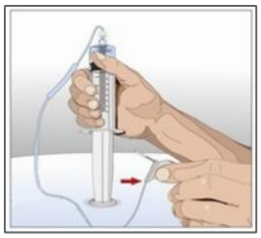
3. ヒアルロニダーゼの準備（HYと表示）：

- 使用前に紫色の保護キャップを外し、青色のバイアルキャップが取り外されていることを確認してください。そうでない場合は、青色キャップを手動で取り外します。
- 各 HY バイアル（バイアルの上部）をアルコールワイプで拭き、乾燥させます。
- 滅菌シリンジをパッケージから取り出し、滅菌針／ニードルレストランスファーデバイスに取り付けます。滅菌針又はニードルレストランスファーデバイス〔(18～22) ゲージの滅菌針〕は、すべてのバイアルサイズで使用できます。
- シリンジのプランジャーを引き戻して、HY バイアル内の量と同量の空気をシリンジに充てんします。
- 注射針／ニードルレストランスファーデバイスの先端をバイアル栓の中央に当てて、90 度の角度で挿入します。
- バイアルに空気を注入し、HY バイアルの全量をシリンジに吸引します。
- 追加の HY バイアルに対しても上記の手順を繰り返します。その際、可能であれば、同じシリンジを使用します。
- シリンジを注射針／ニードルレストランスファーデバイスから取り外します。
- シリンジの先端を上に向け、シリンジのプランジャーを押して空気を除去します。
- **プッシュ式で HY を投与する場合：**
  - HY を充てんしたシリンジに皮下注用注射針のセットを装着します。
  - 小さい方のシリンジのプランジャーを押して空気を抜き、針ハブまで HY で満たします。
- **ポンプ式で HY を投与する場合：**
  - ポンプチューブの上部ポートをアルコール綿で洗浄し、30 秒間乾燥させます。
  - HY が充てんされたシリンジをポンプチューブの上部ポートに取り付け、反対側の端に皮下注用注射針のセットを取り付けます。
  - 下部ポートのクランプを皮下注用注射針のセットの近くで閉じます。
  - シリンジのプランジャー（容量が大きいためサイズが異なる場合があります）を押して空気を抜き、ポンプチューブをスパイクまで満たします。
  - 上部ポートのクランプを閉じ、下部ポートと皮下注用注射針のセットのクランプを開きます。針ハブまで HY で満たします。



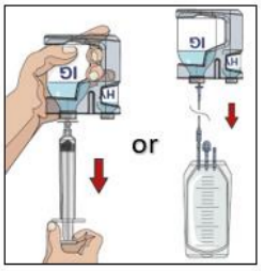


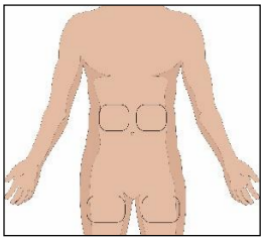


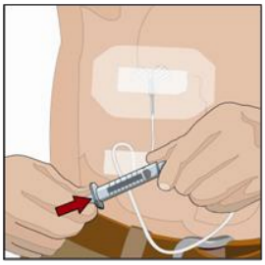


4. 免疫グロブリンの準備（IGと表示）：

- 各バイアル栓を滅菌アルコールワイプで拭き、乾かします。
- IGと表示されたバイアルの内容物をシリンジ又は輸液バッグに移します。又は担当の医療従事者の指示に従います：
  - **シリンジを使用する場合**
    - 滅菌シリンジをベントスパイクに接続します。



- ベントスパイクをIGバイアルの中心に挿入します。 - バイアルを逆さにし、プランジャーを引いてシリンジ内にIGを吸引します。 - 必要な量を得るために複数のバイアルを用いる場合は、これらの手順を繰り返します。 - 滅菌針を使用する場合：滅菌シリンジに滅菌針を装着し、シリンジのプランジャーを引き、バイアルから採取する溶液と同量の空気をシリンジに充てんします。針をバイアル栓の中心に挿入し、空気を注入します。プランジャーを引き、必要な量を吸引します。 ○ **輸液バッグを使用する場合：** - ベントスパイクをIGバイアルの中心に挿入します。ベントを開きます。 - バイアルを逆さにし、輸液バッグにIGを充てんします。必要な量を得るために複数のバイアルを用いる場合は、この手順を繰り返します。 - 輸液バッグからチューブを取り外し、開放端に滅菌キャップを付けて、輸液バッグのクランプを閉じます。 - 輸液ポンプチューブのスパイクを輸液バッグに挿入し、担当の医療従事者の指示に従い充てんします。	
5. 投与部位の準備 ● 投与部位は、中腹部、上腹部又は大腿のいずれかから選択します。 ● 骨ばった部位、血管が見える部位、傷跡、炎症（刺激感）のある部位又は感染部位は避けます。 ● 2つの部位に投与するよう指示された場合は、体の反対側の部位を選択します。 ● 3つの部位に投与する場合は、投与部位を10 cm離す。 ● 投与ごとに体の反対側を選択して投与部位を変更します。 ● 投与部位の中心から外側に向けて円を描くように、投与部位を滅菌アルコールワイプで拭きます。投与部位を乾かします（少なくとも30秒間）。	 

6. 24ゲージの皮下投与針の挿入及び固定 ● 針カバーを外します。2本の指で、皮膚を1インチ以上、しっかりとつまみます。 ● 針を皮膚に90度の角度で素早く挿入します。針を滅菌テープで固定します。 ● 2つ又は3つの部位に投与する場合は、上記の手順を繰り返します。 ● 皮下注用注射針のセットのクランプを開けます。 ● **プッシュ式の場合** o 針の挿入が適切か確認します。シリンジのプランジャーを静かに引き戻し、チューブに血液が戻っていないことを確認します。 ● **ポンプ式の場合** o ポンプチューブの下部ポート上のクランプを閉じます。 o 下部ポートをアルコール綿で洗浄し、少なくとも30秒間乾燥させます。 o ポンプチューブの下部ポートに5 mLシリンジを取り付けます。 o シリンジのプランジャーを静かに引き戻します。 ● チューブに血液が認められた場合は、針を抜去して廃棄し、新しい皮下投与針及び投与部位で手順3、5及び6を繰り返します。 ● 滅菌済み絆創膏で部位を覆い、針セットを固定します。複数の部位に投与する場合は、この手順を繰り返します。	
7. ヒアルロニダーゼの投与（HYと表示） ● 複数の部位に投与する場合は、投与量を部位間で均等に分割します。 ● **プッシュ式でHYを投与する場合** o HYを充てんした小さい方のシリンジのプランジャーを、投与部位あたり約1～2 mL/分の初期速度でゆっくりと押し、忍容性に応じて投与速度を増加させます。 o IGを充てんしたポンプチューブ又はシリンジを同じ皮下注用注射針のセットに取り付けます。 ● **ポンプ式でHYを投与する場合** o ポンプを使用する場合は、HYを投与部位あたり60～120 mL/時の初期速度で投与し、忍容性に応じて投与速度を増加するようにします。ポンプのスイッチを入れます。 o シリンジの内容物をすべて投与した後、ポンプチューブからシリンジを取り外します。 o ポンプチューブの上部ポートのクランプを開け、同じ皮下注用注射針のセットにIGを充てんする。	
8. 免疫グロブリンの投与（IGと表示） ● HYの投与完了から約10分以内に、IGを投与するための輸液ポンプを始動させます。 ● 担当の医療従事者から指示された場合は、投与終了時に投与用チューブから針ハブまでを生理食塩水又は5%ブドウ糖液（D5W）でフラッシングします。	

9.　投与部位からの皮下投与針の抜去 ● テープの縁をすべて緩め、針セットを抜去します。 ● 針ハブを真っすぐ上に引いて抜きます。 ● ガーゼ片で投与部位を優しく圧迫し、その上から絆創膏で覆います。 ● 針を針容器に廃棄します。	
10. 投与の記録 ● 本剤のロット番号と使用期限が記載された剥離ラベルをバイアルから剥がし、治療記録／投与記録に貼ります。 ● 各投与後に日付、時刻、用量、投与部位（投与ごとに投与部位を変更できるようにするため）、各投与後の反応を記入します。 ● 使い捨て供給品、バイアル、未使用の製剤は、担当の医療従事者の推奨方法に従って廃棄します。	

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421 U.S.

U.S. License No. 1898

HYQVIA®及び HYQVIA Logo®は、Takeda のグループ会社である Baxalta 社の登録商標である。
TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標である。
特許取得済み：www.takeda.com/en-us/patents 参照のこと。

発行日：2024 年 1 月
HYQ353

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HyQvia 100 mg/mL solution for infusion for subcutaneous use

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

HyQvia is a dual vial unit consisting of one vial of human normal immunoglobulin (Immune Globulin 10% or IG 10%) and one vial of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20).

Human normal immunoglobulin (SCIg)*

One mL contains:
Human normal immunoglobulin. 100 mg
(purity of at least 98% IgG)

Each vial of 25 mL contains: 2.5 g of human normal immunoglobulin.
Each vial of 50 mL contains: 5 g of human normal immunoglobulin.
Each vial of 100 mL contains: 10 g of human normal immunoglobulin.
Each vial of 200 mL contains: 20 g of human normal immunoglobulin.
Each vial of 300 mL contains: 30 g of human normal immunoglobulin.

Distribution of the IgG subclasses (approx. values):
$IgG_1 \geq 56.9\%$
$IgG_2 \geq 26.6\%$
$IgG_3 \geq 3.4\%$
$IgG_4 \geq 1.7\%$

The maximum IgA content is 140 micrograms/mL.

*Produced from the plasma of human donors.

Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

One mL contains:
Recombinant human hyaluronidase. 160 units

Each vial of 1.25 mL contains: 200 units of recombinant human hyaluronidase.
Each vial of 2.5 mL contains: 400 units of recombinant human hyaluronidase.
Each vial of 5 mL contains: 800 units of recombinant human hyaluronidase.
Each vial of 10 mL contains: 1600 units of recombinant human hyaluronidase.
Each vial of 15 mL contains: 2400 units of recombinant human hyaluronidase.

Excipients with known effects:

- Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

The rHuPH20 is a purified glycoprotein of 447 amino acids produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

- Sodium (as chloride and as phosphate)

The total sodium content of recombinant human hyaluronidase is 4.03 mg/mL.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion.

IG 10% is a clear or slightly opalescent and colourless or pale-yellow solution. The solution has a pH of 4.6 to 5.1 and an osmolality of 240 to 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 is a clear, colourless solution. The solution has a pH of 6.5 to 8.0 and an osmolality of 290 to 350 mOsmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Replacement therapy in adults, children, and adolescents (0 to 18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes (PID) with impaired antibody production (see section 4.4).
- Secondary immunodeficiencies (SID) in patients who suffer from severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and either proven specific antibody failure (PSAF)* or serum IgG level of < 4 g/L.

*PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titre to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines.

Immunomodulatory therapy in adults, children, and adolescents (0 to 18 years) in:

- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy after stabilization with IVIg.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the treatment of immunodeficiency/CIDP.

The medicinal product should be administered via the subcutaneous (SC) route. The dose and dose regimens are dependent on the indication.

The dose may need to be individualized for each patient dependent on the pharmacokinetic (PK) and clinical response. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. The following dose regimens are given as a guideline.

Posology

Replacement therapy in PID

Patients naïve to immunoglobulin therapy

The dose required to achieve a trough level of 6 g/L is of the order of 0.4 to 0.8 g/kg body weight per month. The dose interval to maintain steady-state levels varies from 2-to-4 weeks.

IgG trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. To reduce the rate of infection, it may be necessary to increase the dose and aim for higher IgG trough levels (> 6 g/L).

At the initiation of therapy, it is recommended that the treatment intervals for the first infusions be gradually prolonged from a 1-week dose to up to a 3- or 4-week dose. The cumulative monthly dose of

IG 10% should be divided into 1-week, 2-week etc. doses according to the planned treatment intervals with HyQvia.

Patients previously treated with Intravenous immunoglobulin (IVIg)

For patients switching directly from IVIg, or who have a previous IVIg dose that can be referenced, the medicinal product should be administered at the same dose and at the same frequency as their previous IVIg treatment. If patients were previously on a 3-week dosing regimen, increasing the interval to 4-weeks can be accomplished by administering the same weekly equivalents.

Patients previously treated with subcutaneous immunoglobulin (SCIg)

The initial dose of the medicinal product is the same as for SCIg treatment but may be adjusted to 3 - or 4-weeks interval. The first infusion should be given one week after the last treatment with the previous immunoglobulin.

Replacement therapy in SID

The recommended dose is 0.2 to 0.4 g/kg every 3 -to -4 weeks.

IgG trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. Dose should be adjusted as necessary to achieve optimal protection against infections, an increase may be necessary in patients with persisting infection; a dose decrease can be considered when the patient remains infection free.

Immunomodulatory therapy in CIDP

Before initiating therapy, the weekly equivalent dose should be calculated by dividing the planned dose by the planned dose interval in weeks. The typical dosing interval range for HyQvia is 3 -to 4 - weeks. The recommended subcutaneous dose is 0.3 to 2.4 g/kg body weight per month, administered in 1-or 2-sessions over 1-or 2-days.

The patient's clinical response should be the primary consideration in dose adjustment. The dose may need to be adapted to achieve the desired clinical response. In clinical deterioration, the dose may be increased to the recommended maximum of 2.4 g/kg monthly. If the patient is clinically stable, periodic dose reductions may be needed to observe whether the patient still needs IG therapy.

A titration schedule that permits gradual dose increase over time (ramp-up) is recommended to ensure the patient's tolerability until the full dose is reached. During the titration schedule, the calculated HyQvia dose and recommended dose intervals must be followed for the first and second infusions. Depending on the treating physician's discretion, in patients who tolerate the first 2 infusions well, subsequent infusions may be administered by gradually increasing doses and dose intervals, considering the volume and total infusion time. An accelerated titration schedule may be considered if the patient tolerates the SC infusion volumes and the first 2 infusions. Doses less than or equal to 0.4 g/kg may be administered without a titration schedule, provided acceptable patient tolerance.

Patients must be on stable doses* of IVIg. Before initiating therapy with the medicinal product, the weekly equivalent dose should be calculated by dividing the last IVIg dose by the IVIg dose interval in weeks. The starting dose and dosing frequency are the same as the patient's previous IVIg treatment. The typical dosing interval for HyQvia is 4-weeks. For patients with less frequent IVIg dosing (greater than 4-weeks), the dosing interval can be converted to 4-weeks while maintaining the same monthly equivalent IgG dose.

As shown in the table below, the calculated one-week dose (1st infusion) should be administered 2 - weeks after the last IVIg infusion. One week after the first dose, the next weekly equivalent dose (2nd infusion) should be administered. A titration schedule can take up to 9-weeks (Table 1), depending on the dosing interval and tolerability.

*(*Variations in the dosing interval of up to ±7 days or monthly equivalent dose amount of up to ±20% between the subject's IgG infusions are considered a stable dose.*)

Table 1: Recommended IVIg to HyQvia infusion dose titration schedule

Week*	Infusion number	Dose interval	Example for 100 g every 4-weeks
1	*No infusion*		
2	1st infusion	1-week-dose	25 g
3	2nd infusion	1-week-dose	25 g
4	3rd infusion	2-week-dose	50 g
5	*No infusion*		
6	4th infusion	3-week-dose	75 g
7	*No infusion*		
8	*No infusion*		
9	5th infusion	4-week-dose	100 g (Full dose reached)

** 1st infusion starts 2-weeks after the last IVIg dose.*

On a given infusion day, the maximum infusion volume should not exceed 1200 mL for patients weighing ≥ 40 kg or 600 mL for < 40 kg. Suppose the maximum daily dose limit is exceeded or the patient cannot tolerate the infusion volume. In that case, the dose may be administered over multiple days in divided doses with 48-to 72-hours between doses to allow absorption of infusion fluid at the infusion site(s). The dose can be administered up to 3 infusion sites with a maximum infusion volume of 600 mL per site (or as tolerated). If using three sites, the maximum is 400 mL per site.

Paediatric population

Replacement therapy

The dosing schedule for children and adolescents (0 to 18 years) is the same as for adults. The dosing is based on body weight and adjusted to the clinical outcome. Currently, available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

Immunomodulatory therapy

The dosing schedule for children and adolescents (0 to 18 years) is the same as for adults. The dosing is based on the calculated weekly equivalent dose and adjusted to the clinical outcome. Currently, available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

Method of administration

The medicinal product is for subcutaneous use only, do not administer intravenously.

Each vial of IG 10% is supplied with the appropriate corresponding quantity of rHuPH20 (see section 6.5). The full contents of the rHuPH20 vial should be administered regardless of whether the full content of the IG 10% vial is administered.

The 2 components of the medicinal product must be administered sequentially through the same subcutaneous needle beginning with the rHuPH20 followed by IG 10%.

Example: Patient is prescribed 110 grams (g) of HyQvia: This will require 3 vials of 30 g and 1 vial of 20 g for the total dose of 110 g/1100 mL of the IG 10% component of HyQvia. The volume of rHuPH20 will be (3 x 15 mL + 1 x10 mL) = 55 mL. If the dose is greater than 120 g, HyQvia may be administered over multiple days in divided doses with 48-to 72-hours between doses to allow absorption of infusion fluid at the infusion site(s).

Infusion site leakage can occur during or after subcutaneous administration of immunoglobulin, including HyQvia. Consider using longer needles (12 mm or 14 mm) and/or more than one infusion site. Any change of needle size would have to be supervised by the treating physician.

Home-treatment

In case subcutaneous infusion of HyQvia is used for home treatment, therapy should be initiated and monitored by a physician experienced in the guidance of patients for home treatment. The patient or a caregiver must be instructed in infusion techniques, the use of an infusion pump or syringe driver, the keeping of a treatment diary, recognition of possible severe adverse reactions and measures to be taken in case these occur.

HyQvia can be administered in a full therapeutic dose at up to 3 infusion sites up to every 4-weeks. Adjust the frequency and number of infusion sites, considering volume, total infusion time, and tolerability so that the patient receives the same weekly equivalent dose. If a patient misses a dose, administer the missed dose as soon as possible and then resume scheduled treatments as applicable.

Device-assisted infusion

The IG 10% component should be infused using a pump. The rHuPH20 may be hand-pushed or infused by a pump. A 24-gauge needle may be required to allow patients to infuse at flow rates of 300 mL/hr/infusion site. However, needles with smaller diameters may be used if slower flow rates are acceptable. For the 1.25 mL rHuPH20 vial size use an 18-to 22-gauge needle to withdraw the contents of the vial to prevent stopper push through or coring; for all other vial sizes a needle or needleless device may be used to withdraw the contents of the vial.

Infusion site

The suggested site(s) for the infusion of the medicinal product are the middle to upper abdomen and thighs. If 2 sites are used, the 2 infusion sites should be on contra lateral sides of the body. If using three infusion sites, the sites should be at least 10 cm apart. Avoid bony prominences, or scarred areas. The product should not be infused at or around an infected or acutely inflamed area due to the potential risk of spreading a localized infection. Avoid at least 5 cm away from the umbilicus.

Infusion rate

It is recommended that the rHuPH20 component be administered at a constant rate and that the rate of administration of the IG 10% should not be increased above the recommended rates, particularly when the patient has just started with HyQvia therapy.

First, the full dose of rHuPH20 solution is infused at a rate of 1 to 2 mL/minute (or 60 mL/hr to 120 mL/hr) per infusion site or as tolerated. Within 10 minutes of the rHuPH20, start the infusion of the full dose per site of IG 10% through the same subcutaneous needle set.

The following infusion rates of the IG 10% are recommended per infusion site.

Table 2 : The recommended infusion rates of the IG 10% per infusion site

	Subjects < 40 kg		**Subjects ≥ 40 kg**	
Interval/ Minutes	First 2 infusions (mL/hour/infusion site)	Subsequent 2 to 3 infusions (mL/hour/infusion site)	First 2 infusions (mL/hour/infusion site)	Subsequent 2 to 3 infusions (mL/hour/infusion site)
10 minutes	5	10	10	10
10 minutes	10	20	30	30
10 minutes	20	40	60	120
10 minutes	40	80	120	240
Remainder of infusion	80	160	240	300

If the patient tolerates the initial infusions at the full dose per site and maximum rate, an increase in the rate of successive infusions may be considered at the discretion of the physician and the patient.

For instructions on the handling and preparation of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

HyQvia must not be given intravenously or intramuscularly.

Hypersensitivity to the active substance (IgG) or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).

Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in very rare cases of IgA deficiency when the patient has antibodies against IgA.

Known systemic hypersensitivity to hyaluronidase or rHuPH20.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Precautions for use

If HyQvia is accidentally administered into a blood vessel, patients could develop shock.

The recommended infusion rate given in section 4.2 should be adhered to. Patients must be closely monitored throughout the infusion period, particularly patients starting with therapy.

Certain adverse reactions may occur more frequently in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion.

Potential complications can often be avoided by:

- initially infusing the product slowly (see section 4.2).
- ensuring that patients are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naive to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative immunoglobulin product or when there has been a long interval since the previous

infusion should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, to detect potential adverse signs.

All other patients should be observed for at least 20 minutes after the administration.

When treatment is given at home, support from another responsible person should be available for treating adverse reactions or to summon help should a serious adverse reaction occur. Patients on self-home treatment and/or their guardian should also be trained to detect early signs of hypersensitivity reactions.

In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced, or the infusion stopped. The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reaction. In case of shock, immediately discontinue the infusion and treat the patient for shock.

No chronic changes in the skin were observed in the clinical studies. Patients should be reminded to report any chronic inflammation, nodules or inflammation that occurs at the infusion site and lasts more than a few days.

Hypersensitivity to IG 10%

True hypersensitivity reactions are rare. They can particularly occur in patients with anti-IgA antibodies who should be treated with particular caution. Patients with anti-IgA antibodies, in whom treatment with SCIg products remains the only option, should be treated with HyQvia only under close medical supervision.

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactic reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin.

- If a patient is at high risk for any allergic reactions, the medicinal product should be administered only where supportive care is available for life threatening reactions.
- Patients should be informed of the early signs of anaphylaxis/hypersensitivity (hives, pruritus, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, and hypotension).
- Depending on the severity of associated reaction, and medical practice, pre-medication may prevent this type of reaction.
- If known anaphylactic or severe hypersensitivity to human immunoglobulin exists, it should be noted in the patient records.

Hypersensitivity to rHuPH20

Any suspicion of allergic or anaphylactic like reactions following rHuPH20 administration requires immediate discontinuation of the infusion and standard medical treatment should be administered, if necessary.

Immunogenicity of rHuPH20

Development of non-neutralizing antibodies and neutralizing antibodies to the rHuPH20 component has been reported in patients receiving HyQvia in clinical studies. The potential exists for such antibodies to cross-react with endogenous hyaluronidase, which is known to be expressed in the adult male testes, epididymis, and sperm. It is unknown whether these antibodies may have any clinical significance in humans (see section 4.8).

Thromboembolism

Arterial and venous thromboembolic events including myocardial infarction, stroke, deep venous thrombosis, and pulmonary embolism have been associated with the use of immunoglobulins. Patients should be sufficiently hydrated before using immunoglobulins. Caution should be exercised in patients with pre-existing risk factors for thromboembolic events (such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus and a history of vascular disease or thrombotic episodes, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders, patients with prolonged periods of immobilization, severely hypovolaemic patients, patients with diseases which increase blood viscosity). Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity. Thrombosis may also occur in the absence of known risk factors.

Patients should be informed about first symptoms of thromboembolic events including shortness of breath, pain and swelling of a limb, focal neurological deficits and chest pain and should be advised to contact their physician immediately upon onset of symptoms.

Haemolytic anaemia

Immunoglobulin products contain antibodies to blood groups (e.g. A, B, D) which may act as haemolysins. These antibodies bind to red blood cells (RBC) epitopes (which may be detected as a positive direct antiglobulin test [DAT, (Coombs' test)] and, rarely, may cause haemolysis. Immunoglobulin product recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of haemolysis.

Aseptic meningitis syndrome (AMS)

Aseptic meningitis syndrome has been reported to occur in association with IVIg and SCIg treatment; the symptoms usually begin within several hours to 2 days following immunoglobulin treatment. Patients should be informed about the first symptoms which encompass severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, photophobia, nausea, and vomiting. Discontinuation of immunoglobulin treatment may result in remission of AMS within several days without sequelae. Cerebrospinal fluid studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dL.

AMS may occur more frequently in association with high-dose (2 g/kg) IVIg treatment. From post-marketing data no clear correlation of AMS to higher doses was observed. Higher incidences of AMS were seen in women.

Interference with serological testing

After infusion of immunoglobulins, the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing.

Passive transmission of antibodies to erythrocyte´s surface antigens, (e.g., A, B, D) may interfere with some serological tests for red cell antibodies for example the direct antiglobulin test (DAT, direct Coombs' test).

Infusions of immunoglobulin products may lead to false positive readings in assays that depend on detection of β-D-glucans for diagnosis of fungal infections; this may persist during the weeks following infusion of the product.

Transmissible agents

Human normal immunoglobulin and human serum albumin (stabilizer of the rHuPH20) are produced from human plasma. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective

manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infectious agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), and for the non-enveloped hepatitis A (HAV) and parvovirus B19 viruses.

There is reassuring clinical evidence regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to viral safety.

Sodium content

The IG 10% component is essentially sodium-free. The rHuPH20 contains the following amount (mg) of sodium per vial:

1.25 mL contains 5.0 mg of sodium.
2.5 mL contains 10.1 mg of sodium.
5 mL contains 20.2 mg of sodium.
10 mL contains 40.3 mg of sodium.
15 mL contains 60.5 mg of sodium.

This is equivalent to 0.25 to 3% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

Paediatric population

The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Live attenuated virus vaccines

Immunoglobulin administration may impair for a period of at least 6-weeks and up to 3-months the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps, and varicella. After administration of this medicinal product, an interval of 3-months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore, patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked.

Paediatric population

The listed interactions apply both to adults and children.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical studies and therefore should only be given with caution to pregnant women and breast-feeding mothers.

Nine women ever treated with HyQvia were enrolled in a prospective, uncontrolled, multicentre post- authorisation Pregnancy Registry (Study 161301). Of the 8 pregnancies with known outcomes, there were 8 live births with normal APGAR scores. There were no specified labour or delivery

complications. No adverse events were reported as related to this medicinal product. Four (4) mothers were tested for anti-rHuPH20 binding, or neutralizing antibodies and no antibodies were detected.

Immunoglobulin products have been shown to cross the placenta, increasingly during the third trimester. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus and the neonate are to be expected.

Development and reproductive toxicology studies have been conducted with rHuPH20 in mice and rabbits. No adverse reactions on pregnancy and foetal development were associated with anti-rHuPH20 antibodies. In these studies, maternal antibodies to rHuPH20 were transferred to offspring in utero. The effects of antibodies to the rHuPH20 component of this medicinal product on the human embryo or on human foetal development are currently unknown (see section 5.3).

Breast-feeding

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry. One infant in the Pregnancy Registry (Study 161301) was breastfed. All adverse events were reported as not related to previous or current HyQvia treatment.

Fertility

There are currently no clinical safety data for this medicinal product on fertility available.

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects of IG 10% on fertility are to be expected.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of rHuPH20 with respect to reproductive potential at the doses used for facilitating administration of IG 10% (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions e.g., dizziness (see section 4.8) associated with this medicinal product. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions (Ars) of HyQvia were local reactions. The most frequently reported systemic Ars were headache, fatigue, nausea, and pyrexia. The majority of these Ars were mild to moderate.

IG 10%

Adverse reactions such as chills, headache, dizziness, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally.

Rarely human normal immunoglobulins may cause a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.

Local reactions at infusion sites: swelling, soreness, redness, induration, local heat, itching, bruising and rash, may frequently occur.

Cases of transient aseptic meningitis, transient haemolytic reactions, increase in serum creatinine level and/or acute renal failure have been observed with human normal immunoglobulin, see section 4.4.

Thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis have been rarely observed with IVIg and SCIg products.

rHuPH20

The most frequent adverse reactions reported during post-marketing use of rHuPH20 in similar formulations administered subcutaneously for the dispersion and absorption of subcutaneously administered fluids or medicinal products have been mild local infusion site reactions such as erythema and pain. Oedema has been reported most frequently in association with large volume subcutaneous fluid administration.

Antibodies against rHuPH20

A total of 13 out of 83 subjects who participated in pivotal PID study developed an antibody capable of binding to rHuPH20 at least once during the clinical study. These antibodies were not capable of neutralizing rHuPH20. No temporal association between adverse reactions and the presence of anti-rHuPH20 antibodies could be demonstrated. There was no increase in incidence or severity of adverse reactions in patients who developed antibodies to rHuPH20.

A total of 16 out of 132 patients who received rHuPH20 developed anti-rHuPH20 binding antibodies at least once in CIDP studies that included 196 patient-years of follow-up. One subject had transient neutralizing antibodies at a single measurement over a 3-year follow-up period. No efficacy or safety issues were identified with neutralizing antibody positivity.

For safety with respect to transmissible agents, see section 4.4.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of HyQvia was evaluated in 4 clinical studies (160602, 160603, 160902, and 161101) in 124 unique patients with PID receiving 3,202 infusions and 2 clinical studies (161403 and 161505) in 100 unique patients with CIDP receiving 3,188 infusions.

The table presented below is according to the MedDRA System Organ Classification (SOC and Preferred Term Level).

Frequencies per infusion have been evaluated using the following convention: Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse Drug Reactions (ADRs) are selected based on the assessment by the sponsor. All occurrences of an ADR (during or after the first dose) are presented in the table, regardless of the relationship assessed by the investigator. For analysis purposes, certain preferred terms were collapsed.

Table 3: Frequency of Adverse drug reactions (ADR) per infusion reported in patients treated with HyQvia in clinical studies and post-marketing surveillance, reporting rate per patient or per infusion.

MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse drug reactions**	**Frequency per patient**	**Frequency per infusion**
Infections and Infestations	Meningitis aseptic	Not Known	Not Known

MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse drug reactions	Frequency per patient	Frequency per infusion
Immune System disorders	Hypersensitivity	Not Known	Not Known
Nervous system disorders	Headache	Very Common	Common
	Dizziness	Common	Uncommon
	Migraine	Common	Uncommon
	Tremor	Common	Uncommon
	Paraesthesia	Common	Uncommon
	Cerebrovascular accident and Ischaemic stroke	Uncommon	Rare
Cardiac disorders	Sinus tachycardia and Tachycardia	Common	Uncommon
Vascular disorders	Blood pressure increased and Hypertension	Very Common	Uncommon
	Hypotension	Common	Rare
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Dyspnoea	Common	Rare
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very Common	Common
	Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper and Abdominal tenderness	Very Common	Common
	Diarrhoea	Very Common	Uncommon
	Vomiting	Very Common	Uncommon
	Abdominal distension	Common	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	Common	Common
	Pruritus	Common	Uncommon
	Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular and Rash papular	Common	Uncommon
	Urticaria	Common	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common	Uncommon
	Arthralgia	Very Common	Uncommon
	Limb discomfort and Pain in extremity	Common	Uncommon
	Back pain	Common	Uncommon
	Joint stiffness	Uncommon	Uncommon
	Musculoskeletal chest pain	Common	Uncommon
	Groin pain	Common	Rare
Renal and urinary disorders	Haemosiderinuria	Common	Rare
General disorders and administration site conditions	• Local reactions (Total)	Very Common	Very Common
	- Infusion site discomfort, Infusion site pain, Injection site pain, Puncture site pain and Tenderness	Very Common	Common
	- Infusion site erythema and Injection site erythema	Very Common	Common
	- Infusion site oedema, Injection site oedema, Infusion site swelling, Injection site swelling and Swelling (local)	Very Common	Common

MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse drug reactions	Frequency per patient	Frequency per infusion
	- Infusion site pruritus, Injection site pruritus, Puncture site pruritus and Vulvovaginal pruritus	Very Common	Common
	- Infusion related reaction	Common	Uncommon
	- Infusion site bruising, Injection site bruising, Infusion site haematoma, Injection site haematoma, Infusion site haemorrhage and Vessel puncture site bruise	Common	Uncommon
	- Infusion site reaction, Injection site reaction and Puncture site reaction	Common	Uncommon
	- Infusion site mass, Injection site mass and Infusion site nodule	Common	Uncommon
	- Infusion site discoloration	Common	Uncommon
	- Infusion site rash and Injection site rash	Common	Uncommon
	- Infusion site induration and Injection site induration	Common	Uncommon
	- Infusion site warmth	Common	Rare
	- Infusion site paraesthesia and Injection site paraesthesia	Common	Rare
	- Infusion site inflammation	Common	Rare
	- Feeling hot and Pyrexia	Very Common	Common
	- Infusion site leakage	Not Known	Not Known
	- Influenza-like illness	Not Known	Not Known
	Asthenia, Fatigue, Lethargy and Malaise	Very Common	Common
	Chills	Common	Uncommon
	Oedema, Oedema peripheral and Swelling (systemic)	Common	Uncommon
	Localised oedema, Peripheral swelling and Skin oedema	Common	Uncommon
	Gravitational oedema, Oedema genital, Scrotal swelling and Vulvovaginal swelling	Common	Uncommon
	Burning sensation	Uncommon	Uncommon
	Hyperhidrosis	Common	Rare
Investigations	Coombs direct test positive and Coombs test positive	Common	Rare

Description of selected adverse reactions

The most common local reactions observed during the pivotal clinical studies include infusion site pain, infusion site erythema and infusion site oedema. Most of the local reactions were mild in severity and self-limited. In the PID studies, 2 instances of local adverse reactions were severe (infusion site pain and infusion site swelling) and in the CIDP studies 4 instances were severe (infusion site extravasation, infusion site inflammation, infusion site pruritus and infusion site reaction). In the PID studies, there were 2 instances of transient genital oedema, one considered severe, that resulted from diffusion of the medicinal product from the infusion site in the abdomen. In the CIDP studies there was one mild instance of genital oedema (penile swelling). No skin changes were observed that did not resolve during the clinical study.

Paediatric population

PID

In the pivotal study 160603 there were 2 of the 24 paediatric patients with total anti-rHuPH20 antibody levels at or above 1:160. None had neutralising antibodies.

A prospective, Phase 4, multicentre study in Europe evaluated 42 paediatric subjects (age 2 to < 18 years) who had received prior immunoglobulin therapy (Study 161504). No new safety concerns were identified. No subject was positive (titre ≥ 160) for binding antirHuPH20 antibodies. HyQvia was found to be safe and tolerable among paediatric subjects (2 to < 18 years old) with PIDD.

Results of clinical studies indicate similar safety profiles in adults and paediatric population, including the nature, frequency, seriousness, and reversibility of adverse reactions.

CIDP

HyQvia has not been evaluated in clinical studies in children or adolescent patients (0 to 18 years) with CIDP.

Elderly Patients

Primary Immunodeficiency

Post-authorisation safety studies (EU 161302, US 161406) included 15 and 77 elderly subjects, respectively. Overall, no significant safety differences were observed between PID subjects above 65 years and those between 18 and 65 years old.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

The consequences of an overdose are not known.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for extravascular administration, ATC code: J06BA01.

Mechanism of action

The IG 10% component provides the therapeutic effect of this medicinal product. The rHuPH20 facilitates the dispersion and absorption of IG 10%.

Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of opsonising and neutralizing antibodies against infectious agents. Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled human plasma from not fewer than 1000 donations. It has a distribution of IgG subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of human normal immunoglobulin may

restore abnormally low IgG levels to the normal range. The mechanism of action in indications other than replacement therapy is not fully elucidated but includes immunomodulatory effects.

Recombinant human hyaluronidase is a soluble recombinant form of human hyaluronidase that increases the permeability of the subcutaneous tissue by temporarily depolymerizing hyaluronan. Hyaluronan is a polysaccharide found in the intercellular matrix of the connective tissue. It is depolymerized by the naturally occurring enzyme hyaluronidase. Unlike the stable structural components of the interstitial matrix, hyaluronan has a very fast turnover with half-life of approximately 0.5 days. The rHuPH20 of HyQvia acts locally. The effects of the hyaluronidase are reversible, and permeability of the subcutaneous tissue is restored within 24 to 48 hours.

Clinical efficacy and safety

PID

Efficacy and safety of HyQvia was assessed in a phase 3 study (160603) in 83 patients with PID. Patients were treated with it at either 3- or 4-week treatment intervals for a total of 12-months (following a brief titration period). The dose was based on the previous treatment with intravenous IG 10% (320 to 1000 mg/kg body weight /4-weeks) and was individually adapted, ensuring adequate IgG levels throughout the study.

The results of the study showed a rate of validated, acute, serious bacterial infections per year during HyQvia treatment of 0.025 (upper limit of the one-sided 99% confidence interval 0.046). The overall rate of infections was less during HyQvia administration than during the 3-months intravenous administration of IG 10%: the point estimate of the annualized rate of all infections was 2.97 (95% CI: 2.51 to 3.47) for HyQvia and 4.51 (95% CI: 3.50 to 5.69) for intravenous IG 10% infusions.

Nearly all of the subjects were able to attain the same dose interval with HyQvia as they had for intravenous administration. Seventy-eight (78) of 83 (94%) subjects attained the same 3- or 4-week dosing whereas one decreased from 4-to 3-weeks, one from 4-to 2-weeks and one from 3-to 2-weeks (2-subjects withdrew during the titration period).

The median number of infusion sites per month for HyQvia was 1.09, which is slightly lower than the median number of intravenous IG 10% infusion sites used in this study (1.34), and considerably lower than the median number of infusion sites in the study of subcutaneous administration of IG 10% (21.43).

Sixty-six (66) patients who completed the pivotal phase 3 study participated in an extension study (160902) for the evaluation of long-term safety, tolerability, and efficacy of HyQvia in PID. The overall combined exposure of PID patients in both studies was 187.69 patient years; the longest exposure for adults was 3.8-years and 3.3-years for paediatric patients.

Study 161302 (EU):

This non-interventional post-authorisation safety study on the long-term safety of HyQvia in subjects treated with HyQvia was carried out for approximately 6 years. A total of 111 adult subjects were enrolled in the study. The mean age of the study population was 46.2 (standard deviation [SD]=14.69) years, and 14.2% (n=15) of the subjects were 65 years or older. Over half of the subjects were female (n=60, 56.6%), of whom 56.7% were of childbearing potential This study confirms the known safety profile of HyQvia.

Study 161406 (US):

This non-interventional post-authorisation safety study on the long-term safety of HyQvia was carried out for approximately 6 years. A total of 253 adult subjects with PID were enrolled. The median age

was 57.0 years, 30.4% (n=77) were 65 years or older, and 79.1% (n=200) were female, 22.5% (n=45) of whom were of childbearing potential. This study confirms the known safety profile of HyQvia.

CIDP

Study 161403 (ADVANCE-1):

In a multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 study, 132 adult subjects with CIDP underwent evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of HyQvia as a maintenance therapy to prevent relapse that allows self-infusion of a total therapeutic dose every 2- to 4-weeks. The study enrolled subjects ≥ 18 years of age (male or female) at the time of screening who had a documented diagnosis of definite or probable CIDP as per the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010 criteria. All eligible subjects had responded to IgG treatment in the past (partial or complete resolution of neurological symptoms and deficits) and were on a stable dose of IVIg treatment within the dose range equivalent to a cumulative monthly dose of 0.4 to 2.4 g/kg body weight administered intravenously for at least 12-weeks before screening. The primary endpoint was the proportion of subjects who experienced a relapse, defined as an increase of ≥ 1 point relative to the pre-SC treatment baseline score in 2 consecutive adjusted inflammatory neuropathy cause and treatment (INCAT) disability scores obtained less than seven days apart.
The analysis of the primary endpoint employing appropriate post-hoc strategies to handle intercurrent events and missing outcome values using multiple imputation revealed a relapse rate of 15.5% (95% CI: 8.36, 26.84) in the HyQvia and 31.7% (95% CI: 21.96, 43.39) in the placebo groups. The treatment difference was -16.2 (95% CI: -29.92, -1.27), favouring HyQvia over placebo.

Paediatric population

PID

In the pivotal studies, HyQvia was evaluated in 24 paediatric patients, including 13 patients between 4 and < 12 years and 11 between 12 and < 18 years, who were treated for up to 3.3-years with an overall safety experience equivalent to 48.66 patient years (as described in section Clinical efficacy and safety). No appreciable differences in the pharmacodynamic effects or efficacy and safety of HyQvia were observed between paediatric patients and adults. See sections 4.2 and 4.8.

The medicinal product was evaluated in 42 paediatric subjects (age 2 to < 18 years), in a Phase 4, non-controlled, multicentre study in paediatric subjects who had received prior immunoglobulin therapy. No new safety concerns were identified in paediatric subjects with PID.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with HyQvia in one or more subsets of the paediatric population in treatment of PID as model for replacement therapy. See section 4.2 for information on paediatric use.

CIDP

HyQvia has not been evaluated in clinical studies in children or adolescent patients (0 to 18 years) with CIDP.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following subcutaneous administration of HyQvia in PID patients, peak serum IgG levels are achieved in the recipient's circulation after approximately 3 to 5 days.

IgG and IgG complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system.

PID

The pharmacokinetics (PK) of HyQvia were evaluated in a clinical study (160601, 160602 and 160603) in patients with PID aged 12 years and older. Data from the PID clinical studies show that serum IgG trough levels can be maintained by dosing regimens of 320 to 1000 mg/kg body weight/4-weeks given at intervals of 3- or 4-weeks.

The pharmacokinetic results are presented in the table below, as compared to data for intravenous administration of IG 10% obtained in the same study.

Table 4: Pharmacokinetic Parameters of HyQvia Compared to Intravenous Administration of IG 10%

Parameter	**HyQvia Median (95% CI) N=60**	**IVIG 10% Median (95% CI) N=68**
C_{max} [g/l]	15.5 (14.5; 17.)	21.9 (20.7; 23.9)
C_{min} [g/l]	10.4 (9.4 to 11.2)	10.1 (9.5 to 10.9)
AUC per week [g*days/l]	90.52 (83.8 to 9)	93.9 (89.1 to 102.1)
T_{max} [days]	5.0 (3.3 to 5.1)	0.1 (0.1 to 0.1)
Apparent clearance or clearance [mL/kg/day]	1.6 (1.4 to 1.79)	1.4 (1.2 to 1.4)
Terminal half-life [days]	45.3 (41.0 to 60.2)	35.7 (32.4 to 40.4)

CIDP

The complete pharmacokinetic profile of HyQvia was not evaluated in the clinical study (161403) in patients with CIDP aged 18 years and older. Only the serum trough levels of total IgG were assessed throughout the study. Overall, during the treatment periods with HyQvia, serum trough levels of total IgG remained stable. For subjects who developed a relapse and switched to IVIg (n=6), the serum trough levels of total IgG also appeared stable throughout the treatment periods on HyQvia or IVIg.

The median serum trough levels of total IgG in CIDP were approximately 40% greater than in PID.

Paediatric population

PID

In the clinical study with HyQvia, no differences in the plasma IgG trough levels were observed between adult and paediatric patients.

CIDP

HyQvia has not been evaluated in clinical studies in children or adolescent patients (0 to 18 years) with CIDP.

5.3 Preclinical safety data

Immunoglobulins are normal constituents of the human body.

The safety of IG 10% has been demonstrated in several non-clinical studies. Non-clinical data reveal no special risk for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicity. Studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, and toxicity to reproduction in animals are impracticable due to induction of and interference by developing antibodies to heterologous proteins.

Long term animal studies to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of rHuPH20 have not been conducted. No adverse reactions on fertility were observed in mice, rabbits and cynomolgus monkeys exposed to antibodies that bind to rHuPH20 and species-specific hyaluronidase. Reversible infertility has been observed in male and female guinea pigs immunized to produce antibodies to hyaluronidase. However, antibodies to hyaluronidase did not influence reproduction following immunization of mice, rabbits, sheep, or cynomolgus monkeys. The effects of antibodies that bind to rHuPH20 on human fertility are unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human normal immunoglobulin (IG 10%) vial

Glycine
Water for injections

Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) vial

Sodium chloride
Sodium phosphate dibasic
Human albumin
Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium
Calcium chloride
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3-years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect them from light.

6.5 Nature and contents of container

Human normal immunoglobulin (IG 10%) vial

25, 50, 100, 200 or 300 mL of solution in a vial (Type I glass) with a stopper (bromobutyl rubber).

Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) vial

1.25, 2.5, 5, 10 or 15 mL of solution in a vial (Type I glass) with a stopper (chlorobutyl rubber).

Pack size:
One vial of IG 10% and one vial of rHuPH20 in a dual vial unit.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The medicinal product should be brought to room temperature before use. Do not use heating devices including microwaves.

IG 10% is a clear or slightly opalescent and colourless or pale-yellow solution. rHuPH20is a clear, colourless solution.

This medicinal product is comprised of 2 vials. Both vials should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Solutions that are cloudy or have deposits should not be used.

Do not shake.

Do not mix the components of HyQvia prior to administration.

Do not use vented vial access devices to remove rHuPH20from vials.

Use aseptic technique when preparing and administering HyQvia. In cases where more than one vial of the medicinal product IG 10% or rHuPH20 is required to obtain the required dose of the infusion, the IG 10% and/or rHuPH20should be prepared separately in appropriate solution containers before administration. Partially used vials should be discarded.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 May 2013
Date of renewal: 8 Jan 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance(s)

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory, or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

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

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

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

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch (where applicable) or use of HyQvia in each Member State the MAH must agree about the content and format of the programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational materials are aimed at ensuring the appropriate sequence of administration of HyQvia and its excipients, to mitigate the risk of drug administration error in patients who participate in home administration.

The MAH shall ensure that in each Member State where HyQvia is marketed, all health care professionals and patients who are expected to use HyQvia have access to/are provided with the following educational material:

- **Physician educational material**
- **Patient information pack**

Physician educational material:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for healthcare professionals (HCP)

Guide for Healthcare Professionals (HCPs):

- Information on HyQvia, including the approved indication according to the SmPC.
- Detailed description of the administration procedures for infusing HyQvia with a syringe driver pump and with a peristaltic infusion pump with counselling points to emphasize with the patient at each process step.
    - Proper preparation and administration of HyQvia (i.e., infusion of the recombinant human hyaluronidase vial (HY) before the human normal immunoglobulin 10% vial (IG)).
    - Following aseptic technique.
    - Identification of early signs and symptoms of potential adverse events (e.g., local infusion site reactions, allergic-type hypersensitivity reactions) and measures to be taken in case reactions occur, including when to contact the HCP.
- Patients and/or their caregivers will be asked to demonstrate to the HCP trainer that they can successfully administer HyQvia. Proper techniques should be reviewed at regular intervals.
- The importance of reporting adverse reactions such as infusion-related reactions and allergic-type hypersensitivity reactions.

The patient information pack:

- Patient information leaflet
- A patient/carer guide
- A patient diary

- **Patient/carer guide**:
    - A detailed, step-by-step description of the correct preparation and administration technique for infusing HyQvia.
    - Detailed description for the self-administration, infusion of HyQvia with a syringe driver pump and with a peristaltic infusion pump.
    - A description of the potential risks(s) associated with the use of HyQvia namely: local infusion site reactions and allergic-type hypersensitivity reactions (signs and symptoms)
    - Recommendations for managing possible adverse events associated with HyQvia treatment as well as when to contact the HCP.
    - Importance of reporting adverse events along with instructions on how to report.
    - Website feature allows for clickable animations to guide patients through administration sequence.

- **Patient diary**:
    - An infusion log will be provided to document the time, date, dose, infusion-site location, and any reactions the patient experiences.
    - The infusion log will also include a description of precaution(s) needed to minimise the potential adverse events associated with the use of HyQvia.
    - The infusion log will help facilitate regular monitoring of the patient´s health status and facilitate discussions with the HCP.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (2.5 G, 5 G, 10 G, 20 G AND 30 G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HyQvia 100 mg/mL solution for infusion for subcutaneous use
human normal immunoglobulin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Human normal immunoglobulin vial: 100 mg/mL, at least 98% is IgG
Maximum immunoglobulin A (IgA) content: 140 micrograms/mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Human normal immunoglobulin vial: Glycine, water for injections.

Recombinant human hyaluronidase vial: human hyaluronidase. Sodium chloride, sodium phosphate, human albumin, ethylenediaminetetraacetic acid disodium, calcium chloride, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for infusion for subcutaneous use

1 vial human normal immunoglobulin
2.5 g/25 mL
5 g/50 mL
10 g/100 mL
20 g/200 mL
30 g/300 mL

1 vial recombinant human hyaluronidase
1.25 mL
2.5 mL
5 mL
10 mL
15 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.
Do not mix the 2 vials prior to administration.
Infuse first the recombinant human hyaluronidase.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect them from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna, Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/840/001 2.5 g/25 mL
EU/1/13/840/002 5 g/50 mL
EU/1/13/840/003 10 g/100 mL
EU/1/13/840/004 20 g/200 mL
EU/1/13/840/005 30 g/300 mL

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

HyQvia 100 mg/mL

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

VIAL LABEL HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN (5 G, 10 G, 20 G AND 30 G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HyQvia 100 mg/mL infusion for subcutaneous use
human normal immunoglobulin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Immunoglobulin: 100 mg/mL, at least 98% is IgG
Maximum immunoglobulin A (IgA) content: 140 micrograms/m.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycine, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Infusion for subcutaneous use.
1 vial
5 g/50 mL
10 g/100 mL
20 g/200 mL
30 g/300 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use only.

Infuse 2nd.

Read the package leaflet before use.

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

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect it from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna, Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/840/002 5 g/50 mL
EU/1/13/840/003 10 g/100 mL
EU/1/13/840/004 20 g/200 mL
EU/1/13/840/005 30 g/300 mL

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN (2.5 G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

HyQvia 100 mg/mL infusion for subcutaneous use
human normal immunoglobulin
SC use only.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Infuse 2nd.

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 g/25 mL

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL RECOMBINANT HUMAN HYALURONIDASE (2.5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Infusion for subcutaneous use for HyQvia
hyaluronidase
Subcutaneous use only.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Infuse 1st.

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 mL
5 mL
10 mL
15 mL

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL RECOMBINANT HUMAN HYALURONIDASE (1.25 ML)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Infusion for subcutaneous use for HyQvia
hyaluronidase
SC use only.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Infuse 1st.

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1.25 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

HyQvia 100 mg/mL solution for infusion for subcutaneous use
human normal immunoglobulin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

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

What is in this leaflet

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

1. What HyQvia is and what it is used for

What HyQvia is

HyQvia contains 2 solutions for infusion (drip) under the skin (subcutaneous or SC infusion).
It is supplied as a package containing:
- one vial of human normal immunoglobulin 10% (the active substance)
- one vial of recombinant human hyaluronidase (a substance which helps the human normal immunoglobulin 10% reach your blood).

Human normal immunoglobulin 10% belong to a class of medicines called “human normal immunoglobulins”. Immunoglobulins are also known as antibodies and are found in healthy people’s blood. Antibodies are part of the immune system (the body’s natural defences) and help your body to fight infections.

How HyQvia works

The recombinant human hyaluronidase is a protein that makes it easier for the immunoglobulins to be infused (dripped) under the skin and to reach your blood system.

The vial of immunoglobulins has been prepared from the blood of healthy people. Immunoglobulins are produced by the human body’s immune system. They help your body to fight infections caused by bacteria and viruses or maintain the balance in your immune system (referred to as immunomodulation). The medicine works in the same way as the immunoglobulins naturally present in the blood.

What HyQvia is used for

Replacement therapy in adults and children (0 to 18 years)

HyQvia is used in patients with a weak immune system,who do not have sufficient antibodies in their blood and tend to get frequent infections, including the following groups:

- patients with an inborn inability or reduced ability to produce antibodies (primary immunodeficiencies).
- patients who experience severe or recurrent infections due to a weakened immune system resulting from other conditions or treatments (secondary immunodeficiencies).

Regular and sufficient doses of HyQvia can raise abnormally low immunoglobulin levels in your blood to normal levels (replacement therapy)

Immunomodulatory therapy in adults, children, and adolescents (0 to 18 years)

HyQvia is used in adults, children, and adolescents (0 to 18 years) patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), a form of autoimmune disease. CIDP is characterised by chronic inflammation of the peripheral nerves that causes muscle weakness and/or numbness mainly in the legs and arms. It is believed that the body's own defense system attacks the peripheral nerves and causes nerve damage and inflammation. Immunoglobulins present in HyQvia are thought to help protect the nerves from being damaged by the immune system.

2. What you need to know before you use HyQvia

Do not inject or infuse HyQvia

- if you are allergic to immunoglobulins, hyaluronidase, recombinant hyaluronidase or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6, "Contents of the pack and other information").
- if you have antibodies against immunoglobulin A (IgA) in your blood. This may occur if you have IgA deficiency. Since HyQvia contains trace amounts of IgA, you might have an allergic reaction.
- into a blood vessel (intravenously) or into a muscle (intramuscularly).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before using HyQvia.

► Tell your doctor or healthcare professional prior to treatment if any of the circumstances listed below applies to you:

- You or your child may be allergic to immunoglobulins without knowing it. Allergic reactions such as sudden fall in blood pressure or anaphylactic shock (a sharp fall in blood pressure with other symptoms such as swelling of the throat, breathing difficulties and skin rash) are rare but they can occasionally occur even if you have not previously had problems with similar treatments. You are at increased risk of allergic reactions if you have IgA deficiency with anti-IgA antibodies. Signs or symptoms of these rare allergic reactions include:
    - feeling light-headed, dizzy or faint,
    - skin rash and itchiness, swelling in the mouth or throat, difficulty breathing, wheezing,
    - abnormal heart rate, chest pain, blueness of lips or fingers and toes,
    - blurred vision.

► If you notice any of these signs during the infusion, tell your doctor or nurse immediately. He or she will decide whether to slow down the infusion rate or stop the infusion completely.

Your doctor or nurse will infuse recombinant human hyaluronidase (HY) followed by immunoglobulin (IG) slowly and carefully monitor you throughout the 1st infusion so that any allergic reaction can be detected and treated immediately.

- Your doctor will take special care if you are overweight, are elderly, have diabetes, have been bedridden for a long time, have high blood pressure, have low blood volume (hypovolaemia), have problems with your blood vessels (vascular diseases), have an increased tendency for blood clotting (thrombophilia or thrombotic episodes) or have a disease or a condition which causes your blood to thicken (hyper viscous blood). In these circumstances, immunoglobulins may increase the risk of heart attack (cardiac infarction), stroke, blood clots in the lung (lung embolism), or blockage of a blood vessel in the leg, although only very rarely.

  ► If you notice any of these signs and symptoms, including shortness of breath, pain, swelling of a limb and chest pain during the infusion, tell your doctor or nurse immediately. They will decide whether to slow the infusion rate or stop it completely.

Your doctor or nurse will carefully monitor you throughout the infusions so that any thromboembolic events can be detected and treated immediately.

- You will receive this medicine in high doses either on 1 day or 2 days, and if you have a blood group A, B, or AB and have an underlying inflammatory condition. In these circumstances, it has been commonly reported that immunoglobulins increase the risk of the breakdown of red blood cells (haemolysis).
- Inflammation of the membranes that surround the brain and spinal cord (Aseptic meningitis syndrome) has been reported to occur in association with immunoglobulin treatment.

  ► If you notice any of these signs and symptoms, including severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, photophobia, nausea, and vomiting after the infusion, tell your doctor or nurse immediately.

Your doctor will decide if further tests are necessary and whether HyQvia should be continued.

Infusion speed

It is very important to infuse the medicine at the correct speed. Your doctor or nurse will advise you on the appropriate infusion speed to use when you are infusing HyQvia at home (see section 3, "**How to use HyQvia**").

Monitoring during infusion

Certain side effects may occur more frequently if:
- you are receiving HyQvia for the first time.
- you have received another immunoglobulin and have been switched to HyQvia.
- there has been a long interval (e.g., more than 2 or 3 infusion intervals) since you last received HyQvia.

  ► In such cases, you will be closely monitored during your first infusion and for the first hour after your infusion has stopped.

In all other cases you should be monitored during the infusion and for at least 20 minutes after you receive HyQvia for the first few infusions.

Home treatment

Before you start home treatment you should assign a person as guardian. You and your guardian will be trained to detect early signs of side effects, especially allergic reactions. This guardian should help you keep an eye on potential side effects. During the infusion you must look out for the first signs of side effects (for further details see section 4, "**Possible side effects**").

- ► If you experience any side effects, you or your guardian must stop the infusion immediately and contact a doctor.
- ► If you experience a severe side effect, you or your guardian must seek emergency treatment immediately.

Spread of localised infections

Do not infuse HyQvia into or around an infected or red swollen area on your skin because it may cause the infection to spread.

No long-term (chronic) changes in the skin were observed in the clinical studies. Any long-term inflammation, lumps (nodules) or inflammation that occur at the infusion site and last more than a few days should be reported to your physician.

Effects on blood tests

HyQvia contains many different antibodies, some of which can affect blood tests (serological tests).

- ► Tell your doctor about your treatment with HyQvia before any blood test.

Information on the source material of HyQvia

The human normal immunoglobulin 10% of HyQvia and human serum albumin (an ingredient of the recombinant human hyaluronidase) are made from human plasma (the liquid part of blood). When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include:

- careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and
- the testing of each donation and pools of plasma for signs of viruses/infections.

Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are used, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken for the manufacture of HyQvia are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus and for the non-enveloped hepatitis A virus and parvovirus B19.

Immunoglobulins have not been associated with hepatitis A or parvovirus B19 infections possibly because the antibodies against these infections, which are contained in HyQvia, are protective.

- ► It is strongly recommended that every time you use HyQvia, the following data are recorded in your treatment diary:
  - the name of the product
  - the date of administration,
  - the batch number of the medicine, and
  - the injected volume, flow rate, the number and location of infusion sites.

Children and adolescents

Replacement therapy

The same indications, dose, and frequency of infusion as for adults apply for children and adolescents (0 to 18 years).

Immunomodulatory therapy in CIDP patients

The safety and effectiveness of HyQvia have not been established in children and adolescents (0 to 18 years) with CIDP.

Other medicines and HyQvia

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

Vaccinations

HyQvia may reduce the effect of some virus vaccines such as measles, rubella, mumps, and chicken pox (live virus vaccines). Therefore, after receiving HyQvia, you may have to wait for up to 3 -months before receiving certain vaccines. You may have to wait for up to 1 year after receiving HyQvia before you can receive your measles vaccine.

► Please tell your vaccinating doctor or nurse about your treatment with HyQvia.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

The data on the effects of long-term use of recombinant human hyaluronidase on pregnancy, breast-feeding and fertility are limited. HyQvia should only be used by pregnant and breast-feeding women after discussion with your physician.

Driving and using machines

Patients may experience side effects (for example dizziness or nausea) during treatment with HyQvia that might affect the ability to drive and use machines. If this happens, you should wait until the reactions have disappeared.

HyQvia contains sodium

This medicine contains 5.0 to 60.5 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each recombinant human hyaluronidase vial of HyQvia. This is equivalent to 0.25 to 3% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult. The IG 10% component is essentially sodium-free.

3. How to use HyQvia

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

HyQvia has to be infused under the skin (subcutaneous or SC administration).

Treatment with HyQvia will be started by your doctor or nurse, but you may be allowed to use the medicine at home once you have received the first few infusions under medical supervision and you (and/or your guardian) have been adequately trained. You and your doctor will decide if you can use HyQvia at home. Do not begin treatment with HyQvia at home until you have received complete instructions.

Dosing

Replacement therapy

Your doctor will calculate the correct dose for you based on your body weight, any previous treatment you may have received and your response to treatment. The recommended starting dose is one that

supplies 400 to 800 mg of active substance per kg of bodyweight per month. In the beginning you will receive one quarter of this dose at 1-week intervals. This will be increased step-wise to larger doses at 3- to 4-week intervals with the next infusions. Sometimes your doctor may recommend that larger doses are split and given at 2 sites at once. Your doctor may also adjust your dose depending on your response to treatment.

Immunomodulatory therapy

Your doctor will calculate the correct dose for you based on the previous treatments you may have received and your response to treatment. Therapy typically begins 1-to 2-weeks after your last immunoglobulin infusion, delivered subcutaneously at the calculated weekly equivalent dose. Your doctor may adjust the dose and frequency based on your response to treatment.

In case the maximum daily dose is exceeded (>120 g) or if you can't tolerate the immunoglobulin infusion volume, the dose may be divided and given over multiple days, with 48 to 72 hours between doses for proper absorption and the administration of hyaluronidase should also be divided appropriately.

Starting treatment

Your treatment will be started by a doctor or nurse experienced in treating patients with a weak immune system (immunodeficiency) and CIDP in guiding patients for home treatment. You will be watched carefully throughout the infusion and for at least 1 hour after stopping the infusion to see how well you tolerate the medicine. In the beginning your doctor or nurse will use a slow infusion speed and gradually increase it during the first infusion and in the following infusions. Once the doctor or nurse has found the right dose and speed of infusion for you, you may be allowed to give the treatment to yourself at home.

Home treatment

Do not use HyQvia at home until you get instructions and training from your healthcare professional.

You will be instructed in:
- Germ-free (aseptic) infusion techniques,
- The use of an infusion pump or syringe driver (if needed),
- Keeping a treatment diary, and
- Measures to be taken in case of severe side effects.

You must carefully follow your doctor’s instructions regarding the dose, infusion speed and schedule for infusing HyQvia so that your treatment works for you.

The following infusion rates of the IG 10% are recommended per infusion site:

	Subjects < 40 kg		**Subjects ≥ 40 kg**	
Interval/Minutes	First 2 Infusions (mL/hour/infusion site)	Subsequent 2 to 3 Infusions (mL/hour/infusion site)	First 2Infusions (mL/hour/infusion site)	Subsequent 2 to 3 Infusions (mL/hour/infusion site)
10 minutes	5	10	10	10
10 minutes	10	20	30	30
10 minutes	20	40	60	120
10 minutes	40	80	120	240
Remainder of infusion	80	160	240	300

The infusion rates above are for a single infusion site. In case the patient requires 2 or 3 infusion sites the infusion rates may be adjusted accordingly, (i.e., doubled or tripled based on the maximum infusion rate of the pump)

If you have an infusion site leakage

Ask your doctor or pharmacist or nurse if another needle size would be more appropriate for you. Any change of needle size would have to be supervised by the treating physician.

If you use more HyQvia than you should

If you think that you used more HyQvia than you should, speak to your doctor as soon as possible.

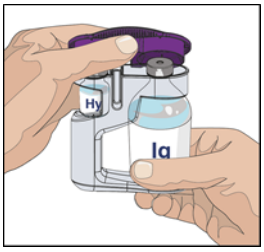
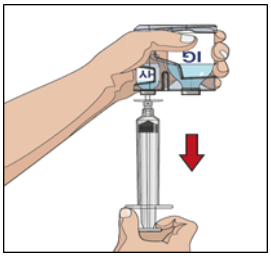
If you forget to use HyQvia

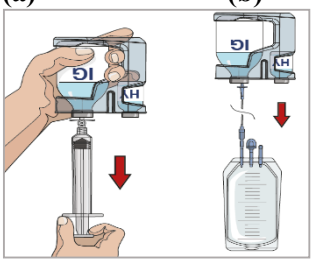
Do not infuse a double dose of HyQvia to make up for a missed dose. If you think that you have missed a dose speak to your doctor as soon as possible.

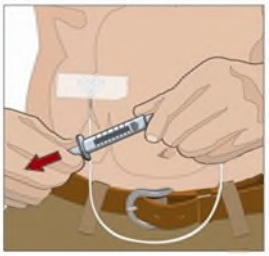
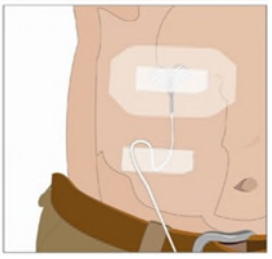
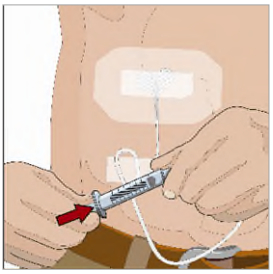
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, or pharmacist or nurse.

Detailed Instructions for Use are provided in the section below.

<table>
<tr><td>1. Remove HyQvia from the box:
• Allow vials to reach room temperature. This may take up to 60 minutes. Do not use heating devices including microwave.
• Do not heat up or shake HyQvia.
• Check each vial of HyQvia before using:
  • Expiry date: Do not use beyond expiration date.
  • Colour:
  ○ The recombinant human hyaluronidase should be clear and colourless.
  ○ The human normal immunoglobulin 10% should be clear and colourless or pale yellow.
  ○ If either liquid is cloudy or has particles, do not use.
  • Cap: Purple protective cap is on the dual vial unit. Do not use the product if it does not have the cap.</td><td></td></tr>
<tr><td>2. Gather all supplies:
Collect all items for your infusion. Items include dual vial unit(s) of HyQvia, infusion supplies (subcutaneous needle set, solution container (bag or syringe), sterile clear bandage and tape, pump tubing, transfer devices, syringes, gauze, and tape), sharps container, pump, and treatment logbook and other supplies as needed.</td><td></td></tr>
<tr><td>3. Prepare a clean work area.</td><td></td></tr>
<tr><td>4. Wash hands:
Wash your hands thoroughly. Place all gathered supplies and open them as directed by your healthcare professional.</td><td></td></tr>
</table>

5. Open HyQvia dual vial unit(s): • Remove purple protective cap(s) and make sure the blue vial caps are removed. If not, manually remove the blue caps to expose the vial stoppers. • Prepare to transfer the recombinant human hyaluronidase component of HyQvia by wiping each vial stopper with an alcohol swab, if directed and allow to air dry (at least 30 seconds).	
6. Prepare recombinant human hyaluronidase vial (HY): • Remove the smaller sterile syringe from package and attach it to a nonvented spike or needle (device). • Pull back on the plunger, fill the smaller syringe with air equal to the amount of recombinant human hyaluronidase in the HY vial(s). • Remove the cap of needle/non-vented transfer device. • Insert the tip of the needle/non-vented transfer device into the centre of the vial stopper and push straight downward. Push the air into the vial. • Turn the vial upside down, with the needle/non-vented transfer device remaining in the vial. The syringe tip will be pointing upward. • Withdraw the full contents of the recombinant human hyaluronidase into the syringe. • Repeat Step 6, if more than one vial of recombinant human hyaluronidase is needed for your dose. • If possible, combine all of the recombinant human hyaluronidase needed for the entire dose of IgG into the same syringe. • Point the syringe tip up and remove any air bubbles by pointing the syringe tip up and gently tapping the syringe with your finger. Slowly and carefully push the plunger to remove any remaining air.	
7. Prepare the needle set with the recombinant human hyaluronidase (HY): **IF using the push method to deliver (HY):** • Attach the syringe filled with recombinant human hyaluronidase to the needle set. • Push the plunger of smaller syringe to remove the air and fill the needle set up to the needle wings with the recombinant human hyaluronidase. • *Note*: Your healthcare professional may recommend using a "Y" connector (for more than one site) or other needle set configuration. **IF using the pump method to deliver (HY):** • Attach the syringe filled with recombinant human hyaluronidase (HY) to the pump tubing and attach the needle set. • Push the plunger of syringe (size may vary due to a larger volume) to remove the air and fill the pump tubing and needle set up to the needle wings with the recombinant human hyaluronidase.	

8.	**Prepare human normal immunoglobulin 10% vial:** • Prepare to transfer the immunoglobulin 10% component of HyQvia by wiping each vial stopper with a separate alcohol swab, if directed and allow to air dry (at least 30 seconds). • The human normal immunoglobulin 10% of HyQvia may be infused either, ○ by pooling from the vials either into larger syringe **(a)** or an infusion bag **(b)** as directed by your healthcare professional, depending upon the pump to be used; or ○ directly from the IG vial. Insert the spike of the vented pump tubing or spike and venting needle into human normal immunoglobulin 10% vial(s). Fill the administration pump tubing and set aside until the recombinant human hyaluronidase has been administered. • If more than one vial is required for a full dose, spike subsequent vials after the first vial has been fully administered.	**(a)** **(b)** 
9.	**Prepare the pump:** Follow the manufacturer's instructions for preparing the pump.	
10.	**Prepare the infusion site:** • Choose an infusion site(s) in either the middle to upper abdomen or thigh. See image for infusion site locations. ○ Select sites on the opposite sides of the body if instructed to infuse in two sites for doses above 600 mL. ○ If using three sites, the sites should be 10 cm apart. • Avoid bony areas, visible blood vessels, scars and any areas of inflammation or infection. • Rotate infusion sites by choosing opposite sides of the body between future infusions. • If instructed by your health care professional, clean the infusion site(s) with an alcohol swab. Allow to dry (at least 30 seconds).	
11.	**Insert the needle:** • Remove the needle cover. Firmly grasp and pinch at least 2 to 2.5 cm of skin between two fingers. • Insert needle completely to the wings of the needle with a rapid motion straight into the skin at a 90-degree angle. Wings of needle should lay flat on the skin. • Secure needle in place with sterile tape. • Repeat this step if you have a second or third infusion site.	90-degree angle to skin 

12.	**Check for proper needle placement before starting the infusion if instructed by your healthcare professional.**	
13.	**Secure the needle to the skin:** • Secure the needle(s) in place by putting a sterile clear bandage over the needle. • Check infusion site(s) occasionally throughout the infusion for dislodgement or leaking.	
14.	**Administer the recombinant human hyaluronidase infusion first:** Divide the contents equally between all sites, if more than one site is used. **If using the push method to deliver HY:** • Slowly push the plunger of the smaller syringe with the recombinant human hyaluronidase at an initial rate per infusion site to approximately 1 to 2 mL per minute and increase as tolerated. **If using the pump method to deliver HY:** • If using a pump, prepare the pump to infuse the recombinant human hyaluronidase at an initial rate per infusion site of 60 to 120 mL/hour/site and increase as tolerated.	
15.	**Administer the human normal immunoglobulin 10%:** After infusing all of the content of the smaller syringe (recombinant human hyaluronidase), remove the syringe from the hub of the needle set/pump tubing. Attach the pump tubing to the IG container/vial or, the larger syringe containing human normal immunoglobulin 10% to the needle set. Administer the human normal immunoglobulin 10% with a pump at the rates prescribed by your healthcare professional and start the infusion.	
16.	**Flush the pump tubing when the infusion is complete if instructed by your healthcare professional:** • If instructed by your healthcare professional, attach a sodium chloride solution bag to the pump tubing/needle set to push the human normal immunoglobulin 10% up to the needle wings.	
17.	**Remove needle set:** • Remove the needle set by loosening the dressing on all edges. • Pull the needle wings straight up and out. • Gently press a small piece of gauze over the needle site and cover with a protective dressing. • Throw away the needle(s) into the sharps container. ○ Dispose of the sharp's container using instructions provided with the container or contact your healthcare professional.	

18. Record the infusion: • Remove the peel-off label from HyQvia vial, which has the product lot number and expiry date and place the label in your treatment record/logbook. • Write down the date, time, dose, site(s) of infusion (to assist in rotating sites) and any reactions after each infusion. • Throw away any unused product in the vial and the disposable supplies as recommended by your healthcare professional. • Follow up with physician as directed.	

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can have side effects, although not everybody gets them. Certain side effects, such as headache, chills, or body aches, may be reduced by slowing the infusion rate.

Serious side effects

Infusions of medicines like HyQvia can occasionally result in serious, but rare, allergic reactions. You may experience a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock. Doctors are aware of these possible side effects and will monitor you during and after the initial infusions. Typical signs or symptoms include: feeling light-headed, dizzy or faint, skin rash and itchiness, swelling in the mouth or throat, difficulty breathing, wheezing, abnormal heart rate, chest pain, blueness of lips or fingers and toes, blurred vision.

- Tell your doctor or nurse immediately if you notice any of these signs during the infusion.
- When using HyQvia at home, you must perform the infusion in the presence of an assigned guardian person who will help you watch out for allergic reactions, stop the infusion, and get help if necessary.
- Please also see section 2 of this leaflet about the risk of allergic reactions and using HyQvia at home.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 infusions):

Local reactions at infusion site (includes all of the infusion site reactions listed below). These reactions usually go away within a few days.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 infusions):

- headache
- feeling sick (nausea)
- abdominal pain / abdominal tenderness
- redness of the skin (erythema)
- Reactions at infusion site including pain, discomfort, tenderness, redness, swelling, and itching
- Feeling hot, fever
- weakness (asthenia), tiredness (fatigue), lack of energy (lethargy) and feeling generally unwell (malaise)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 infusions):

- dizziness
- migraine
- sensations like numbness, tingling, pins and needles (paraesthesia)
- shaking (tremor)

- rapid heartbeat (tachycardia)
- high blood pressure (hypertension)
- stomach swelling (abdominal distension)
- diarrhoea
- vomiting
- rash
- itching (pruritus)
- itchy rash (urticaria)
- muscle pain (myalgia)
- joint pain (arthralgia)
- back pain
- pain in extremity (including limb discomfort)
- musculoskeletal chest pain
- joint stiffnes
- infusion-site reactions (such as discoloration, bruising, redness (haematoma), bleeding (haemorrhage), blood vessel punture, mass (nodule), induration, swelling (Oedema), chills, burning sensation, rash).
- genital swelling

Rare side effects (may affect up to 1 in 1 000 infusions):

- stroke
- low blood pressure (hypotension)
- difficulty breathing (dyspnoea)
- groin pain
- brown urine (haemosiderinuria)
- excessive sweating (hyperhidrosis)
- infusion site inflammation
- infusion site warmth
- sensations like numbness, tingling, pins and needles at infusion site (infusion site paraesthesia)
- positive result of coombs test

Frequency not known (cannot be estimated from the available data):

- inflammation of the membranes that surround the brain and spinal cord (meningitis aseptic)
- allergic reactions (hypersensitivity)
- infusion site leakage
- influenza like illness (flu like illness)

Reporting of side effects

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

5. How to store HyQvia

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

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

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

Do not shake.

Keep the vials in the outer carton in order to protect them from light.

Do not use this medicine if the solutions are cloudy or have particles or deposits.

After opening, dispose of any unused solutions in the vials.

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

6. Contents of the pack and other information

What HyQvia contains

HyQvia is a dual vial unit containing:
- a solution of recombinant human hyaluronidase (Step 1 of HyQvia/Infuse first) and
- a solution of human normal immunoglobulin 10% (Step 2 of HyQvia/Infuse second).

The contents of each vial are described below:

1. Recombinant human hyaluronidase

This vial contains recombinant human hyaluronidase.

The other ingredients are sodium chloride, sodium phosphate, human albumin, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium, calcium chloride and water for injections (see also section 2, **"HyQvia contains sodium"**).

2. Human normal immunoglobulin 10%

One mL of the solution in this vial contains 100 mg of human normal immunoglobulin, of which at least 98% is immunoglobulin G (IgG).

The active substance of HyQvia is human normal immunoglobulin. This medicine contains trace amounts of immunoglobulin A (IgA) (not more than 140 micrograms/mL, 37 micrograms on average).

The other ingredients of this vial are glycine and water for injections.

What HyQvia looks like and contents of the pack

HyQvia 100 mg/mL solution for infusion for subcutaneous use (infused under the skin)

HyQvia is supplied as a pack containing:
- one glass vial of recombinant human hyaluronidase, and
- one glass vial of human normal immunoglobulin 10%.

The recombinant human hyaluronidase is a clear and colourless solution.
The human normal immunoglobulin 10% is a clear and colourless or pale-yellow solution.

The following pack sizes are available:

Recombinant human hyaluronidase	Human normal immunoglobulin 10%	
Volume (mL)	**Protein (g)**	**Volume (mL)**
1.25	2.5	25
2.5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:
Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

Manufacturer:
Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

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

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

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

別添 Ⅰ

製品概要

1. 医薬品名

HyQvia 皮下注用 100 mg/mL 液

2. 成分・含量

HyQvia（以下、本剤）は、人免疫グロブリン（免疫グロブリン 10%又は IG 10%）1 バイアル及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）1 バイアルの計 2 バイアルから構成される組合せ製剤である。

人免疫グロブリン（SCIg）*

1 mL 中に以下を含有：

人免疫グロブリン （純度 98% IgG 以上）	100 mg

25 mL バイアルは人免疫グロブリン 2.5 g を含有する。
50 mL バイアルは人免疫グロブリン 5 g を含有する。
100 mL バイアルは人免疫グロブリン 10 g を含有する。
200 mL バイアルは人免疫グロブリン 20 g を含有する。
300 mL バイアルは人免疫グロブリン 30 g を含有する。

IgG サブクラスの分布率（概算値）：
IgG_1 56.9%以上
IgG_2 26.6%以上
IgG_3 3.4%以上
IgG_4 1.7%以上

IgA 含有量は最大 140 µg/mL である。

*供血者の血漿から製造される。

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ (rHuPH20)

1 mL 中に以下を含有：

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ	160 単位

1.25 mL バイアルは遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ 200 単位を含有する。
2.5 mL バイアルは遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ 400 単位を含有する。
5 mL バイアルは遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ 800 単位を含有する。
10 mL バイアルは遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ 1600 単位を含有する。
15 mL バイアルは遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ 2400 単位を含有する。

既知の作用を有する成分：

- 遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼは、DNA 組換え技術によってチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から産生された、447 個のアミノ酸を含む精製糖タンパク質である。

- ナトリウム（塩化物およびリン酸化物として）

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼの総ナトリウム含量は 4.03 mg/mL である。

すべての添加物の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射液

IG 10%は澄明又はわずかに乳白色、あるいは無色又は淡黄色の液体である。pH は 4.6～5.1、浸透圧は 240～300 mOsmol/kg である。

rHuPH20 は無色澄明の液体である。pH は約 6.5～8.0、浸透圧は 290～350 mOsmol/kg である。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

以下の疾患を有する成人、並びに小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）における補充療法：

- 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群（PID）（4.4 項参照）
- 重度又は再発性の感染症で抗生剤による治療が無効であり、特異抗体の不全（PSAF）*又は血清中 IgG 濃度が 4 g/L 未満であることが証明された続発性免疫不全症（SID）

*PSAF＝肺炎球菌多糖及びポリペプチド抗原ワクチンに対する IgG 抗体の力価に関し、2 倍以上の上昇を達成できない状態

以下の疾患を有する成人、並びに小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）における免疫調節療法：

- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）（IVIG による安定化後の維持療法）

4.2 用法・用量

治療の開始及びモニタリングは、免疫不全／CIDP の治療経験を有する医師の監督下で行うこと。

本剤は皮下投与すること。用量及び投与レジメンは、適応症に基づく。

用量は、各患者の薬物動態及び臨床反応に基づき、患者ごとに調整が必要となる場合がある。体重に基づく用量は、低体重又は過体重の患者で調整が必要となる場合がある。以下の投与レ

ジメンを指針として提示する。

用法・用量
原発性免疫不全症候群における補充療法

免疫グロブリンによる治療未経験の患者
IgG トラフ濃度として 6 g/L を達成するためには、1 ヵ月あたり 0.4～0.8 g/kg の用量が必要である。IgG トラフ濃度を定常状態で維持するための投与間隔は 2～4 週間である。
感染症の発現頻度と併せて、IgG トラフ濃度の測定及び評価を行う。感染症の発現頻度を低減させるため、必要に応じ、用量を増量してより高い IgG トラフ濃度（>6 g/L）を目指す場合がある。
治療開始時は、投与間隔を 1 週間隔から 3 又は 4 週間隔まで徐々に延長することが推奨される。
IG 10%の月間の総投与量を、本剤の投与間隔に基づき、1 週間分、2 週間分等に分割する。

免疫グロブリンの静脈内投与（IVIG）による治療を受けていた患者
IVIG から直接切り換える患者、又は以前の IVIG の用量を確認できる患者では、本剤を、IVIG による治療時と同じ用量及び頻度で投与すること。前治療において 3 週間隔投与を受けていた患者の場合、同じ週換算用量を用いて、投与間隔を 4 週間隔に延長することができる。

免疫グロブリンの皮下投与（SCIG）による治療を受けていた患者
SCIG による治療を受けていた患者の場合、本剤の初回用量は SCIG による治療時と同じ用量を用いることとするが、3 又は 4 週間隔に調整してもよい。本剤の初回投与は、前治療における免疫グロブリンの最終投与の 1 週間後に行うこと。

続発性免疫不全症における補充療法
推奨用量は 0.2～0.4 g/kg の 3～4 週間隔投与である。
感染症の発現頻度と併せて、IgG トラフ濃度の測定及び評価を行う。感染防御を最適化するため、必要に応じて用量調節を行う。感染症の持続がみられる患者では適宜増量し、感染症がみられない場合は減量を行うことができる。

CIDP における免疫調節療法
本剤による治療を開始する前に、本剤の予定投与量を予定投与間隔（週）で割って週あたりの等価用量を計算する。本剤の典型的な投与間隔は 3～4 週間である。推奨される皮下投与量は 1 ヵ月あたり 0.3～2.4 g/kg であり、それを 1～2 日間で 1～2 回に分けて投与する。

用量調節においては、患者の臨床反応を第一に考慮すべきである。望ましい臨床効果を得るためには、投与量を調節する必要がある。臨床症状が悪化した場合は、推奨される最大用量である 1 ヵ月あたり 2.4 g/kg まで増量することができる。患者が臨床的に安定している場合は、IG 療法が依然として必要かどうかを観察するために、定期的な減量が必要な場合がある。

患者の忍容性を確保するため、全用量に達するまで皮下投与量を徐々に増加させる用量漸増スケジュールを推奨する。漸増スケジュールの間、1回目及び2回目の投与は、計算した本剤の投与量及び推奨される投与間隔に従わなければならない。最初の2回の投与で忍容性を示した患者は、医師の判断に基づき、その後の用量を徐々に増やし、投与間隔を広げて投与することができる。患者が皮下投与量及び最初の2回の投与に対して忍容性を示した場合は、漸増スケジュールの短縮を考慮してもよい。また、0.4g /kg 以下の用量は、患者の忍容性に問題がなければ、漸増なしで投与してもよい。

患者は安定した用量*の IVIG を投与されていなければならない。本剤による治療を開始する前に、IVIG の最終投与量を IVIG の投与間隔（週）で割って週あたりの等価用量を計算する。開始用量及び投与間隔は、患者の IVIG による治療時と同じである。本剤の典型的な投与間隔は4週間である。IVIG の投与頻度が少ない（投与間隔が4週間を超える）患者の場合、IgG の1ヵ月あたりの等価用量を維持しながら投与間隔を4週間に変更することができる。

下表に示したように、本剤の初回投与では、IVIG の最終投与の2週間後に、上記で計算した1週間分相当の用量を投与する。本剤の2回目の投与では、本剤の初回投与の1週間後に、再度1週間分相当の用量を投与する。投与間隔及び忍容性にもよるが、漸増期間は最長で9週間である（表1）。

** IgG の投与間隔の±7 日以内の変動又は1 ヵ月あたりの等価用量の±20%以内の変動は、安定した用量の範囲とみなす。*

表1　IVIG から本剤へ切り換える場合の用量増量スケジュール

週*	**投与回**	**投与間隔**	**4 週あたり 100 g を投与する場合の例**
1	*投与なし*		
2	1回目	1週間隔投与	25 g
3	2回目	1週間隔投与	25 g
4	3回目	2週間隔投与	50 g
5	*投与なし*		
6	4回目	3週間隔投与	75 g
7	*投与なし*		
8	*投与なし*		
9	5回目	4週間隔投与	100 g（全用量）

**1 回目の投与は IVIG の最終投与から 2 週間後に開始する。*

1日の最大投与量は、体重 40 kg 以上の患者では 1200 mL、40 kg 未満の患者では 600 mL を超えないようにする。1日の最大投与量を超える場合、又は患者が投与量に忍容性を示さなかった場合は、投与部位での薬液の吸収を考慮し、48～72 時間の間隔を空けて複数日に分けて投与することができる。最大3つの部位に投与することができ、1つの部位への最大投与量は 600 mL（又は忍容性の範囲内）とする。3つの部位に投与する場合は、1つの部位への投与量は最大 400 mL とする。

小児集団

補充療法

小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）の患者における投与スケジュールは成人と同じである。投与量は体重に基づき決定し、臨床転帰に応じて調節する。現在利用可能なデータを 4.8、5.1 及び 5.2 項に示す。

免疫調節療法

小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）の患者における投与スケジュールは成人と同じである。投与量は計算した週あたりの等価用量に基づき決定し、臨床転帰に応じて調整する。現在利用可能なデータを 4.8、5.1 及び 5.2 項に示す。

投与方法

皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与しないこと。

IG 10%の各バイアルは、適切な量の rHuPH20 とともに供給される（6.5 項参照）。IG 10%のバイアルの全量を投与するかどうかにかかわらず、rHuPH20 はバイアルの全量を投与すること。

本剤の 2 つの成分は同じ皮下投与用の針を通して順番に投与することとし、rHuPH20 の投与後に IG 10%を投与する。

例：患者が本剤 110 g を処方された場合：本剤の IG 10%成分の総投与量 110 g/1100 mL に対して、30 g のバイアル 3 本と 20 g のバイアル 1 本が必要となる。rHuPH20 の量は（3×15 mL+1×10 mL）=55 mL となる。投与量が 120 g を超える場合は、投与部位での薬液の吸収を考慮して、48～72 時間の間隔を空けて複数日に分けて投与することができる。

本剤を含む免疫グロブリンの皮下投与中又は皮下投与後に注入部位漏出が発現する可能性がある。長い注射針（12～14 mm）の使用や複数部位へ投与を検討すること。注射針の長さの変更は、主治医が監督すること。

在宅治療

在宅治療において本剤を皮下投与する場合は、在宅治療を行う患者への指導経験がある医師が治療を開始し、経過を観察すること。投与手技、輸液ポンプ又はシリンジドライバーの使用、投与日誌の保管、並びに起こりうる重度の副作用及びこれらが発現した場合の対処について患者又は介護者に指導すること。

本剤は、最大 4 週間隔で治療用量の全量を最大 3 つの投与部位に投与することができる。投与量、総投与時間及び忍容性を考慮して、投与間隔及び投与部位数を調整し、患者が毎週同じ等価用量を投与されるようにする。患者が投与を忘れた場合は、できるだけ速やかに投与を行い、その後、適宜、予定された治療を再開する。

補助機器を用いた投与

IG 10%は輸液ポンプを用いて投与する。rHuPH20 は手動又は輸液ポンプを用いて投与する。24 ゲージ針は、投与部位あたり 300 mL/時の投与速度で投与するために必要となる場合がある。しかし、より遅い投与速度でもよい場合は、より小さい直径の針を使用してもよい。1.25 mL の rHuPH20 のバイアルサイズでは、バイアル栓の押し込みやコアリングを防ぐため、18～22 ゲージ針を使用してバイアルの内容物を吸引する。その他のすべてのバイアルサイズでは、針あり又は針なしのデバイスを使用してバイアルの内容物を吸引する。

投与部位

本剤の推奨投与部位は、中～上腹部及び大腿部である。2 つの部位に投与する場合は、体の反対側になるようにする。3 つの部位に投与する場合は、投与部位を少なくとも 10 cm 離すこと。骨の突出部や瘢痕のある部分を避ける。また、局所性の感染が広がるリスクがあるため、感染部位や急性炎症部位周辺には投与しないこと。臍から 5 cm 以上離すこと。

投与速度

特に本剤による治療開始直後の患者の場合、rHuPH20 は一定の速度で投与することとし、IG 10%の投与速度を推奨速度以上に上げるべきではない。

まず、rHuPH20 の全用量を、投与部位あたり 1～2 mL/分（又は 60～120 mL/時）の速度で、又は忍容性に応じて投与する。rHuPH20 の投与後 10 分以内に、同じ皮下投与針セットを用いて、各投与部位で IG 10%の全用量の投与を開始する。

各投与部位において、IG 10%は以下の投与速度が推奨される。

表 2　投与部位あたりの IG 10%の推奨投与速度

	体重 40 kg 未満の患者		**体重 40 kg 以上の患者**	
間隔／分	最初の 2 回の投与（mL/時/投与部位）	その後の 2～3 回の投与（mL/時/投与部位）	最初の 2 回の投与（mL/時/投与部位）	その後の 2～3 回の投与（mL/時/投与部位）
10 分	5	10	10	10
10 分	10	20	30	30
10 分	20	40	60	120
10 分	40	80	120	240
残り	80	160	240	300

患者が全用量及び最大投与速度での投与に忍容性を示した場合、医師及び患者の判断により、その後の投与での投与速度を上げてもよい。

本剤の使用方法及び投与前の準備については、6.6 項を参照のこと。

4.3　　禁忌

本剤は静脈内投与又は筋肉内投与をしてはならない。

有効成分（IgG）又は 6.1 項に記載する添加物のいずれかに対する過敏症の既往歴のある患者（4.4 項参照）。

人免疫グロブリン投与に対する過敏症、特に抗 IgA 抗体を保有する極めてまれな IgA 欠損症患者。
ヒアルロニダーゼ又は rHuPH20 に対する既知の全身性過敏症を有する患者。

4.4　　特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるため、投与した薬剤の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

使用上の注意

本剤を誤って血管内に投与した場合、患者がショックを発現する可能性がある。

4.2 項に示す推奨投与速度を遵守すること。特に治療を開始する患者については、投与期間を通して注意深くモニタリングしなければならない。

人免疫グロブリンを初めて投与された患者や、まれではあるが、人免疫グロブリン製剤を切り換えた場合、又は前回投与から長期間経過している場合に、特定の副作用の発現頻度が高くなる可能性がある。

多くの場合、合併症は以下により回避できる。

- 本剤の投与を低速で開始する（4.2 項参照）。
- 投与期間を通して患者の症状の有無を注意深くモニタリングする。特に、人免疫グロブリンを初めて投与される患者、他の免疫グロブリン製剤から切り換える患者又は前回投与から長期間経過している患者では、有害な反応の徴候を察知するため、初回投与中及び初回投与後最初の 1 時間はモニタリングする必要がある。

上記以外の患者では、投与後少なくとも 20 分間モニタリングすること。

- 在宅治療を行う場合は、副作用の治療や重篤な副作用が発現した場合に助けを求めるため、他の者によるサポートを受けることができるようにすること。在宅治療を受けている患者及び／又はその介護者も、過敏症反応の早期徴候を察知するトレーニングを受ける必要がある。

副作用が認められた場合は、投与速度を下げるか、投与を中止しなければならない。副作用の内容及び重症度に基づき必要な治療を行う。ショックが発現した場合は、直ちに投与を中止し、ショックに対する標準的治療を行うこと。

臨床試験では、皮膚の慢性的な変化は観察されなかった。投与部位で発現し、数日を超えて持続する慢性的炎症、結節又は炎症があれば報告するよう患者に注意喚起すること。

IG 10%に対する過敏症

真性の過敏症反応はまれである。これは特に抗 IgA 抗体を有する患者でみられることがあり、これらの患者への投与は特に注意して行うこと。抗 IgA 抗体を有し、皮下注用 IgG 製剤による治療が唯一の選択肢である患者では、緊密な医学的監督下でのみ本剤の投与を行うこと。

まれに、過去の人免疫グロブリン投与に対する忍容性が良好であった患者でも、人免疫グロブリン投与によりアナフィラキシー反応を伴う血圧低下を発現することがある。

- アレルギー反応のリスクが高い患者では、生命を脅かす反応に対して支持療法が可能な場合にのみ、本剤を投与すること。
- 患者に対して、アナフィラキシー／過敏症の初期徴候（蕁麻疹、そう痒症、全身性蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧）に関する情報を伝達すること。
- 関連する反応の重症度や医療行為によっては、前投薬によってこの種の反応を防ぐことができる。
- 人免疫グロブリンに対する既知のアナフィラキシー又は重度の過敏症を有する場合は、患者記録に記録すること。

rHuPH20 に対する過敏症

rHuPH20 の投与後にアレルギー反応又はアナフィラキシー様反応が疑われる場合は、直ちに投与を中止し、必要に応じて標準的な治療を行うこと。

rHuPH20 の免疫原性

臨床試験で本剤の投与を受けた患者において、rHuPH20 に対する非中和抗体及び中和抗体の発現が報告されている。このような抗体は、成人男性の精巣、精巣上体、精子に発現することが知られている内因性のヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性がある。これらの抗体の臨床的意義は不明である（4.8 項参照）。

血栓塞栓症

心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの動脈及び静脈血栓塞栓症は、免疫グロブリンの使用と関連がある。免疫グロブリンの投与前には、患者に対して十分な水分補給を行う。血栓事象のリスク因子（例：高齢、高血圧、糖尿病、血管疾患又は血栓症エピソードの既往、後天性又は遺伝性の血栓性障害、長時間の同姿勢、重度の血液量減少、血液粘度の増加を伴う疾患の罹患）を持つ患者では、注意が必要である。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘度を評価する。血栓症は、既知のリスク因子がない場合でも発現する可能性がある。

患者には、血栓塞栓症の初期症状として、息切れ、四肢の疼痛及び腫脹、局所神経障害及び胸痛などがあることを伝え、症状が発現したら直ちに担当医師に連絡するよう指導すること。

溶血性貧血

免疫グロブリン製剤には、血液型（例：A、B、D）に対する抗体が含まれており、これは溶血素として作用することがある。これらの抗体は赤血球エピトープに結合し〔これは直接抗グロブリン試験（DAT、直接クームス試験）陽性として検出される場合がある〕、まれに溶血を引き起こすことがある。免疫グロブリン製剤の投与を受ける患者では、溶血の臨床徴候及び症状についてモニタリングすること。

無菌性髄膜炎症候群（AMS）

無菌性髄膜炎症候群（AMS）が、免疫グロブリンの静脈内投与及び皮下投与に関連して発現することが報告されている。通常、症状は免疫グロブリン投与後数時間から 2 日で発現する。患者には、初期症状として重度の頭痛、頸部硬直、傾眠、発熱、羞明、悪心及び嘔吐などがあることを伝えること。AMS は免疫グロブリンの投与を中止することで、数日内に後遺症なく寛解する可能性がある。脳脊髄液検査では、髄液細胞増加（最大で 1 mm^3 あたり数千個）が頻繁に認められ、大部分は顆粒球系で構成されており、タンパク値上昇（最大で数百 mg/dL）がみられる。

AMS は、高用量（2 g/kg）の免疫グロブリンの静脈内投与に関連してより頻繁に発現する可能性がある。市販後のデータでは、AMS と高用量との明確な相関は認められなかった。AMS は女性患者でより高頻度にみられた。

血清学的検査への影響

免疫グロブリン投与後は、患者の血液中に受動的に移行した供血者由来の各種抗体が一時的に検出されることがあり、血清学的検査の結果が偽陽性になることがある。

A、B、D などの赤血球抗原に対する抗体の受動的移行は、直接抗グロブリン試験（DAT、直接クームス試験）など、赤血球抗体に関する一部の血清学的検査に影響する可能性がある。

本剤の投与により、真菌感染を診断する際に実施する β-D-グルカン測定において偽陽性になることがある。これは、本剤投与後数週間にわたって持続する可能性がある。

感染性物質

人免疫グロブリン及び人血清アルブミン（rHuPH20 の安定化剤）はヒト血漿から製造される。ヒト血液又は血漿から製造された医薬品の使用に起因する感染症を予防するための標準的措置には、血液提供者の選択、個々の献血及び血漿プールでの感染症特定マーカーに関するスクリーニング、ウイルスの不活化／除去に有効な製造工程の組込みがある。このような措置を講じた場合でも、ヒト血液又は血漿から製造した医薬品を投与する場合、感染性物質の伝播の可能性を完全に排除することはできない。これは、未知又は新興のウイルス及びその他の病原体にも該当する。

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）な

どのエンベロープウイルス、並びに非エンベロープウイルスであるA型肝炎ウイルス及びパルボウイルスB19に対して、上記の有効と考えられている措置が講じられている。

免疫グロブリンによりA型肝炎ウイルス又はパルボウイルスB19が伝播しないことについての信頼できる臨床知見があり、抗体の含有がウイルスに対する安全性に重要な役割を果たしていると考えられる。

ナトリウム含有量
IG 10%は本質的に無ナトリウムである。rHuPH20は、1バイアルあたり以下の量のナトリウム（mg）を含有する：

1.25 mLバイアルはナトリウムを5.0 mg含有する。
2.5 mLバイアルはナトリウムを10.1 mg含有する。
5 mLバイアルはナトリウムを20.2 mg含有する。
10 mLバイアルはナトリウムを40.3 mg含有する。
15 mLバイアルはナトリウムを60.5 mg含有する。

これはWHOが推奨する成人のナトリウム最大1日摂取量（2 g）の0.25%～3%に相当する。

小児集団
記載されている警告及び使用上の注意は、成人及び小児のいずれにも該当する。

4.5　　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

弱毒生ワクチン
免疫グロブリン投与は、最短6週間から最長3ヵ月にわたり、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘などの弱毒生ワクチンの効果を低下させる可能性がある。弱毒生ワクチンは、本剤投与後3ヵ月間の間隔を置いてから接種すること。麻疹の場合はこの影響が最長1年持続することがある。したがって麻疹のワクチン投与を受ける患者では、抗体の保有状況を確認する必要がある。

小児集団
記載されている相互作用は、成人及び小児のいずれにも該当する。

4.6　　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠
妊娠に対して本剤を使用したときの安全性は臨床試験では確立されていないため、妊婦及び授乳婦には慎重に投与すること。

本剤の投与を受けた女性9例が、前向き、非対照、多施設共同、製造販売後、妊娠レジストリ試験（161301試験）に登録された。転帰が判明している8件の妊娠のうち、8件すべてがAPGARスコア正常での出産であった。特筆すべき分娩合併症はなかった。本剤に関連する有

害事象は報告されなかった。4 例の母親に対して抗 rHuPH20 結合抗体又は中和抗体の検査を行ったが、抗体は検出されなかった。

免疫グロブリン製剤は胎盤を通過することが示されており、第 3 三半期に次第に増加する。免疫グロブリンの臨床経験から、妊娠の経過や胎児、新生児に有害な影響はないと考えられる。

rHuPH20 について、マウス及びウサギを用いた生殖発生毒性試験が実施された。妊娠及び胎児発生に、抗 rHuPH20 抗体と関連した副作用は認められなかった。これらの試験では、母動物の rHuPH20 に対する抗体が子宮内の胎児に移行した。本剤の成分である rHuPH20 に対する抗体が、ヒト胚又はヒト胎児発生に及ぼす影響は不明である（5.3 項参照）。

授乳

免疫グロブリンは乳汁中に排泄され、粘膜に侵入する病原体から新生児を保護するのに役立つ可能性がある。妊娠レジストリ試験（161301 試験）の乳児 1 例に授乳を行った。すべての有害事象は、過去又は現在の本剤投与とは関連なしと報告された。

受胎能

これまでに受胎能に関する本剤の臨床安全性データは得られていない。
免疫グロブリンの臨床経験から、受胎能に対する有害な影響はないことが示唆される。

動物試験では、IG 10%の投与促進に用いられる rHuPH20 の用量において、生殖能に直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項を参照）。

4.7　　自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤に関連するめまい等の副作用（4.8 項参照）により、運転及び機械操作の能力が損なわれる可能性がある。治療中に副作用がみられた患者は、運転や機械操作を行う前に、副作用が消失するまで待つ必要がある。

4.8　　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

本剤で最も多く報告された副作用（AR）は局所反応であった。最も高頻度に報告された全身性 AR は、頭痛、疲労、悪心及び発熱であった。これらの AR の大部分は軽度から中等度であった。

IG 10%

副作用として、悪寒、頭痛、めまい、発熱、嘔吐、アレルギー反応、悪心、関節痛、低血圧、中等度の腰痛等が発現することがある。

人免疫グロブリンは、過去の投与で過敏症がみられなかった患者においても、まれに血圧の急激な低下を引き起こすことがあり、特殊なケースではアナフィラキシーショックを引き起こす

可能性がある。

投与部位における局所反応として、腫脹、疼痛、発赤、硬結、局所熱感、そう痒、内出血、及び発疹が高頻度で発現する可能性がある。

人免疫グロブリンでは、一過性の無菌性髄膜炎、一過性の溶血反応、血清クレアチニン値の上昇及び／又は急性腎不全が認められている。4.4 項を参照のこと。

IVIG 及び SCIG により、心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症などの血栓塞栓性反応がまれに認められる。

rHuPH20
rHuPH20 を皮下投与して薬液の拡散及び吸収促進を行う類似製品において、市販後に高頻度で報告された副作用は、軽度かつ局所性の注入部位反応（紅斑及び疼痛等）であった。また、皮下への投与量が多かったことに関連して、浮腫が最も高頻度で報告された。

rHuPH20 に対する抗体
PID のピボタル試験に参加した被験者 83 例中 13 例において、試験中に少なくとも 1 回、rHuPH20 に対する結合抗体の発現が認められた。これらの抗体では、rHuPH20 に対する中和能は認められなかった。副作用の発現と抗 rHuPH20 抗体の発現との間に時間的な関連は認められなかった。rHuPH20 に対する抗体を発現した患者において、副作用の発現率又は重症度の増加は認められなかった。

CIDP の試験（追跡期間 196 人年）で rHuPH20 の投与を受けた 132 例中 16 例において、試験中に少なくとも 1 回、rHuPH20 に対する結合抗体の発現が認められた。また、1 例では、3 年間の追跡期間中に 1 回、一過性の中和抗体の発現が認められた。中和抗体の発現に伴う有効性又は安全性の問題はみられなかった。

感染性物質に関する安全性については、4.4 項を参照のこと。

副作用一覧表
本剤の安全性は、PID 患者を対象とした臨床試験 4 試験（160602 試験、160603 試験、160902 試験及び 161101 試験）における PID 患者 124 例（総投与回数 3,202 回）、CIDP 患者を対象とした臨床試験 2 試験（161403 試験及び 161505 試験）における CIDP 患者 100 例（総投与回数 3,188 回）を対象に評価した。

MedDRA の器官別大分類及び基本語による要約表を以下に示す。

投与あたりの発現頻度は、慣例に倣い次のように評価した：極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、極めてまれ

（<1/10,000）、不明（入手可能なデータから推定不能）。なお、各頻度分類内で、望ましくない作用は重篤性の高いものから順に記載した。

副作用は治験依頼者による評価に基づいて選択されている。治験担当医師による因果関係の評価にかかわらず、初回投与中又は初回投与後に発現した副作用はすべて表に記載している。解析目的での特定の基本語は記載していない。

表 3　臨床試験及び市販後調査において本剤を投与した患者で報告された被験者 1 例あたり又は投与 1 回あたりの副作用の頻度

MedDRA 器官別大分類	**副作用**	**発現頻度／例**	**発現頻度／回**
感染症および寄生虫症	無菌性髄膜炎	不明	不明
免疫系障害	過敏症	不明	不明
神経系障害	頭痛	極めて高頻度	高頻度
	浮動性めまい	高頻度	低頻度
	片頭痛	高頻度	低頻度
	振戦	高頻度	低頻度
	錯感覚	高頻度	低頻度
	脳血管発作及び虚血性脳卒中	低頻度	まれ
心臓障害	洞性頻脈及び頻脈	高頻度	低頻度
血管障害	血圧上昇及び高血圧	極めて高頻度	低頻度
	低血圧	高頻度	まれ
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	高頻度	まれ
胃腸障害	悪心	極めて高頻度	高頻度
	腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び腹部圧痛	極めて高頻度	高頻度
	下痢	極めて高頻度	低頻度
	嘔吐	極めて高頻度	低頻度
	腹部膨満	高頻度	低頻度
皮膚および皮下組織障害	紅斑	高頻度	高頻度
	そう痒症	高頻度	低頻度
	発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹及び丘疹状皮疹	高頻度	低頻度
	蕁麻疹	高頻度	低頻度
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	高頻度	低頻度
	関節痛	極めて高頻度	低頻度
	四肢不快感及び四肢痛	高頻度	低頻度
	背部痛	高頻度	低頻度
	関節硬直	低頻度	低頻度
	筋骨格系胸痛	高頻度	低頻度
	鼡径部痛	高頻度	まれ
腎および尿路障害	ヘモジデリン尿症	高頻度	まれ
一般・全身障害および投与部位の状態	• 局所反応（全体）	極めて高頻度	極めて高頻度
	- 注入部位不快感、注入部位疼痛、注射部位疼痛、穿刺部位疼痛及び圧痛	極めて高頻度	高頻度
	- 注入部位紅斑、注射部位紅斑	極めて高頻度	高頻度
	- 注入部位浮腫、注射部位浮腫、注入部位腫脹、注射部位腫脹、腫脹（局所性）	極めて高頻度	高頻度
	- 注入部位そう痒感、注射部位そう痒感、穿刺部位そう痒及び外陰膣そう痒症	極めて高頻度	高頻度
	- 注入に伴う反応	高頻度	低頻度

表 3　臨床試験及び市販後調査において本剤を投与した患者で報告された
被験者 1 例あたり又は投与 1 回あたりの副作用の頻度（続き）

MedDRA 器官別大分類	副作用	発現頻度／例	発現頻度／回
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	- 注入部位内出血、注射部位内出血、注入部位血腫、注射部位血腫、注入部位出血及び血管穿刺部位内出血	高頻度	低頻度
	- 注入部位反応、注射部位反応及び穿刺部位反応	高頻度	低頻度
	- 注入部位腫瘤、注射部位腫瘤及び注入部位結節	高頻度	低頻度
	- 注入部位変色	高頻度	低頻度
	- 注入部位発疹及び注射部位発疹	高頻度	低頻度
	- 注入部位硬結及び注射部位硬結	高頻度	低頻度
	- 注入部位熱感	高頻度	まれ
	- 注入部位異常感覚及び注射部位知覚異常	高頻度	まれ
	- 注入部位炎症	高頻度	まれ
	- 熱感及び発熱	極めて高頻度	高頻度
	- 投与部位への漏出	不明	不明
	- インフルエンザ様疾患	不明	不明
	無力症、疲労、嗜眠及び倦怠感	極めて高頻度	高頻度
	悪寒	高頻度	低頻度
	浮腫、末梢性浮腫及び腫脹（全身性）	高頻度	低頻度
	限局性浮腫、末梢腫脹及び皮膚浮腫	高頻度	低頻度
	重力性浮腫、性器浮腫、陰嚢腫脹及び外陰腟腫脹	高頻度	低頻度
	灼熱感	低頻度	低頻度
	多汗症	高頻度	まれ
臨床検査	直接クームス試験陽性及びクームス試験陽性	高頻度	まれ

選択された副作用の説明

主要な臨床試験で最もよくみられた局所反応は、注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位浮腫であった。ほとんどの局所反応は軽度かつ容易に対処できるものであった。PID 試験では、2 例で重度の局所性副作用（注入部位疼痛及び注入部位腫脹）が認められ、CIDP 試験では 4 例で重度の局所性副作用（注入部位溢出、注入部位炎症、注入部位そう痒症及び注入部位反応）がみられた。PID 試験では、一過性の性器浮腫が 2 例みられ、うち 1 例は腹部の投与部位からの医薬品の拡散に起因するものであり、重度と判断された。CIDP 試験では、軽度の性器浮腫が 1 例みられた（陰茎の腫脹）。皮膚の変化は臨床試験中に全て消失した。

小児集団

PID

ピボタル試験である 160603 試験では、小児患者 24 例中 2 例で抗 rHuPH20 抗体の抗体価が 1：160 以上となった。中和抗体は認められなかった。

欧州で実施された前向き第 4 相多施設共同試験では、以前に免疫グロブリンの投与を受けていた小児被験者（2～<18 歳）42 例を評価した（161504 試験）。新たな安全性の懸念は特定されなかった。抗 rHuPH20 結合抗体が陽性（抗体価 160 以上）と判定された被験者はいなかった。本剤は、PIDD を有する小児被験者（2～<18 歳）において良好な安全性及び忍容性が認められ

た。

臨床試験の結果から、副作用の性質、頻度、重篤性、可逆性など、成人と小児集団における安全性プロファイルは類似していることが示されている。
CIDP
本剤は CIDP の小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）の患者を対象とした臨床試験で評価していない。

高齢者

原発性免疫不全症候群

承認後安全性試験（EU161302 試験及び US161406 試験）にはそれぞれ 15 例及び 77 例の高齢者が含まれていた。全体として、65 歳以上の PID 被験者と 18 歳以上 65 歳未満の PID 被験者の安全性に臨床的に意味のある差はみられなかった。

副作用の疑いの報告
医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に示した国内報告システムを介して、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与
過量投与による影響は不明である。

5. 薬理学的特性
5.1 薬力学的特性
薬効分類：免疫血清及び免疫グロブリン、免疫グロブリン、正常ヒト、血管外投与用、ATC コード：J06BA01

作用機序
本剤の治療効果は、IG 10%によってもたらされる。rHuPH20 は、IG 10%の拡散及び吸収を促進する。

人免疫グロブリンは、感染因子に対するオプソニン化及び中和抗体の広域スペクトルを有する IgG を主成分とする。
人免疫グロブリンは、正常なヒトに存在する IgG 抗体を含有する。通常、1,000 名以上の供血者からのヒト血漿プールから製造される。人免疫グロブリンの IgG サブクラスの分布は、正常血漿と同様である。本剤を適切に投与することで、異常に低下した IgG レベルを正常範囲まで回復させることができる。補充療法以外の適応における作用機序は完全には解明されていないが、免疫調節作用が含まれている可能性がある。

rHuPH20 は、ヒトヒアルロニダーゼの可溶性の遺伝子組換え体であり、一時的にヒアルロナンを解重合することにより、皮下組織の透過性を高める。ヒアルロナンは、結合組織の細胞間基質でみられる多糖類である。天然の酵素であるヒアルロニダーゼによって解重合される。間質基質の安定した構造成分とは異なり、ヒアルロナンの代謝回転は非常に速く、半減期は約 0.5 日である。本剤の遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼは局所的に作用する。ヒアルロニダーゼの効果は可逆的であり、皮下組織の透過性は 24～48 時間以内に回復する。

臨床的有効性及び安全性

PID

本剤の有効性及び安全性は、PID 患者 83 例を対象とした第 3 相試験（160603 試験）で評価した。本剤を（短期間の漸増期間後に）3 又は 4 週間隔で計 12 ヵ月間投与した。本剤の用量は、前治療における IG 10%の静脈内投与時の用量（4 週間あたり 320～1,000 mg/kg）に基づいており、試験期間を通して適切な IgG 濃度を確保しながら個別に調整した。

本試験の結果、本剤投与における確認された急性重篤細菌感染の年間発現頻度は 0.025（片側 99% CI の上限 0.046）であった。全感染症の年間発現頻度は、3 ヵ月間の IG 10%静脈内投与時に比べ、本剤投与時で低かった〔全感染症の年間発現頻度の点推定値：本剤投与時で 2.97（95% CI：[2.51, 3.47]）、IG 10%静脈内投与時で 4.51（95% CI：[3.50, 5.69]）〕。

ほぼ全例が、静脈内投与時と同じ投与間隔での本剤の投与を達成した。83 例中 78 例（94%）が静脈内投与時と同じ 3 又は 4 週間隔での投与を達成したが、1 例が 4 週間隔から 3 週間隔に、1 例が 4 週間隔から 2 週間隔に、1 例が 3 週間隔から 2 週間隔にそれぞれ投与間隔を短縮した（2 例は漸増期間中に中止した）。

本剤の 1 ヵ月あたりの投与部位数の中央値は 1.09 であり、本試験での IG 10%静脈内投与における投与部位数の中央値（1.34）よりもわずかに低く、IG 10%皮下投与試験での投与部位数の中央値（21.43）よりもかなり低かった。

第 3 相ピボタル試験を完了した患者 66 例が、PID における本剤の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験（160902 試験）に参加した。両試験を合わせた PID 患者の全体の曝露は 187.69 患者年であり、最長曝露は成人患者で 3.8 年、小児患者で 3.3 年であった。

161302 試験（EU）：

本剤の長期安全性に関する非介入的な承認後安全性試験が約 6 年間実施された。本試験には成人被験者 111 例が登録された。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 46.2 歳（14.69 歳）で、被験者の 14.2%（n=15）が 65 歳以上であった。被験者の半数以上（n=60、56.6%）が女性で、そのうち 56.7%が妊娠可能であった。本試験により本剤の既知の安全性プロファイルが確認された。

161406 試験（米国）：
本剤の長期安全性に関する非介入的な承認後安全性試験が約 6 年間実施された。本試験には 253 例の PID の成人被験者が登録された。被験者の年齢の中央値は 57.0 歳で、被験者の 30.4%（n=77）が 65 歳以上であった。被験者の 79.1%（n=200）が女性で、そのうち 22.5%（n=45）が妊娠可能であった。本試験により本剤の既知の安全性プロファイルが確認された。

CIDP
161403 試験（ADVANCE-1）：
第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照試験において、成人 CIDP 患者 132 例を対象に、2～4 週間ごとに総投与量の自己投与が可能な、再発の抑制を目的とした維持療法としての本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した。本試験では、スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の男性又は女性で、かつ欧州神経学会連合／国際末梢神経学会（EFNS/PNS）診断基準 2010 年版に基づき definite 又は probable CIDP と診断された者を組み入れた。すべての被験者は、過去に IgG の投与で効果（神経学的症状及び障害の部分的又は完全な消失）が得られており、IVIG による治療をスクリーニング開始前の少なくとも 12 週間、1 ヵ月あたりの累積投与量として 0.4～2.4 g/kg に相当する安定した用量で受けていた。主要評価項目は、再発がみられた被験者の割合とした。再発とは、7 日以内の間隔で得られた 2 回の連続した調整 INCAT 障害スコアが、皮下投与治療前のベースラインスコアから 1 ポイント以上上昇した場合と定義した。主要評価項目の解析では、多重代入法を用いた同時発現イベント及びアウトカム値の欠測を処理するための適切な post-hoc 戦略を採用した結果、再発率は本剤群で 15.5%（95% CI：[8.36, 26.84]）、プラセボ群で 31.7%（95% CI：[21.96, 43.39]）であった。投与群間差は-16.2（95% CI：[-29.92, -1.27]）であり、プラセボ群に比べ、本剤群で低かった。

<u>小児集団</u>
PID
ピボタル試験では、小児患者 24 例（13 例が 4～<12 歳、11 例が 12～<18 歳）で本剤を評価した。投与期間は最長 3.3 年であり、全体として 48.66 患者年の投与経験における安全性を評価した（臨床的有効性及び安全性の項に記載）。本剤の薬力学的作用又は有効性及び安全性について、小児患者と成人患者の間で顕著な差は認められなかった（4.2 項及び 4.8 項参照）。

以前に免疫グロブリンの投与を受けていた小児患者を対象とした第 4 相、非対照、多施設共同試験では、小児の被験者 42 例（2～<18 歳）で本剤を評価した。PIDD を有する小児被験者に本剤を投与したとき、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

欧州医薬品庁は、本剤の補充療法のモデルとして、原発性免疫不全症候群の治療を行う小児集団の 1 つ以上のサブセットにおける試験成績を提出する義務を延期した。小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照のこと。

CIDP
本剤は CIDP の小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）の患者を対象とした臨床試験で評価していない。

5.2　　薬物動態の特性

本剤を PID 患者に皮下投与したとき、投与後約 3～5 日で循環血中における IgG の最高血清中濃度が示された。

IgG 及び IgG 複合体は、細網内皮系の細胞で分解される。

PID

本剤の薬物動態は、臨床試験（160601 試験、160602 試験及び 160603 試験）における 12 歳以上の PID 患者で評価した。本剤の PID 試験のデータから、4 週間隔で 320～1,000 mg/kg を投与する投与レジメンにより、血清中 IgG トラフ濃度を維持できることが示されている。

同一試験内で得られた IG 10%静脈内投与のデータと比較した薬物動態の結果を下表に示す。

表 4　本剤の薬物動態パラメータ（IG 10%静脈内投与との比較）

パラメータ	本剤 中央値（95% CI） N=60	IVIG 10% 中央値（95% CI） N=68
C_{max} [g/L]	15.5 (14.5; 17.)	21.9 (20.7; 23.9)
C_{min} [g/L]	10.4（9.4～11.2）	10.1（9.5～10.9）
1 週間あたりの AUC[g*days/L]	90.52（83.8～9）	93.9（89.1～102.1）
T_{max} [days]	5.0（3.3～5.1）	0.1（0.1～0.1）
見かけのクリアランス又はクリアランス [mL/kg/day]	1.6（1.4～1.79）	1.4（1.2～1.4）
終末相半減期 [days]	45.3（41.0～60.2）	35.7（32.4～40.4）

CIDP

18 歳以上の CIDP 患者を対象とした臨床試験（161403 試験）では、本剤の完全な薬物動態プロファイルは評価していない。試験を通じて血清中総 IgG トラフ濃度のみを評価した。全体として、本剤の投与期間中、血清中総 IgG トラフ濃度は安定していた。再発が認められたため IVIG に切り換えた被験者（n=6）においても、血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤又は IVIG の投与期間中を通して安定していた。

CIDP における血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、PID よりも約 40%高かった。

小児集団

PID

本剤の臨床試験では、成人患者と小児患者の間で血漿中 IgG トラフ濃度に差は認められなかった。

CIDP

本剤は CIDP の小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下）の患者を対象とした臨床試験で評価していない。

5.3　　非臨床安全性データ

免疫グロブリンは、人体の正常な構成成分である。

IG 10%の安全性は、いくつかの非臨床試験で示されている。一般的な安全性薬理試験及び毒性試験に基づく非臨床データから、ヒトに対する特別なリスクは認められていない。動物を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖毒性試験は、異種タンパク質に対する抗体産生及び抗体による干渉のため、実施不可能である。

rHuPH20 のがん原性又は変異原性を評価する長期的な動物試験は実施していない。rHuPH20 及び種特異的ヒアルロニダーゼに結合する抗体に曝露したマウス、ウサギ及びカニクイザルでは、受胎能に有害作用は認められなかった。ヒアルロニダーゼに対する抗体産生の免疫を与えた雌雄モルモットでは、可逆性の不妊が認められた。しかし、免疫を与えたマウス、ウサギ、ヒツジ及びカニクイザルでは、ヒアルロニダーゼに対する抗体による生殖能への影響は認められなかった。ヒトの受胎能に対する rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。

6. 製剤特性

6.1　　添加物一覧

人免疫グロブリン（IG 10%）バイアル
グリシン
注射用水

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）バイアル
塩化ナトリウム
リン酸二ナトリウム二水和物
ヒトアルブミン
エチレンジアミン四酢酸（EDTA）二ナトリウム
塩化カルシウム
水酸化ナトリウム（pH 調整用）
塩酸（pH 調整用）
注射用水

6.2　　配合禁忌

配合試験は実施していないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3　　有効期間

3 年

6.4　　保存に関する特別な注意

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存すること。
凍結させないこと。

遮光のためバイアルは外箱に入れて保管すること。

6.5　　容器の性質及び内容物

人免疫グロブリン（IG 10%）バイアル

溶液 25、50、100、200 又は 300 mL を栓（ブロモブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）に充てん。

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）バイアル

溶液 1.25、2.5、5、10 又は 15 mL を栓（クロロブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）に充てん。

包装サイズ：
1 包装単位中に IG 10%バイアル 1 本及び rHuPH20 バイアル 1 本を含む。
包装サイズによっては市販されてない場合がある。

6.6　　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

本剤は使用前に室温に戻すこと。電子レンジを含む加熱装置は使用しないこと。

IG 10%は澄明又はわずかに乳白色、あるいは無色又は淡黄色の液体である。rHuPH20 は無色澄明の液体である。

本剤は 2 つのバイアルで構成されている。投与前に、本剤の両バイアルに変色及び粒子状物質がないか目視点検すること。混濁している又は粒子が混入している場合は使用しないこと。

振り混ぜないこと。
投与前に本剤の成分を混合しないこと。

バイアルから rHuPH20 を除去するために、通気バイアルアクセス装置を使用しないこと。

本剤の調製及び投与には無菌操作を用いる。本剤の IG 10%又は rHuPH20 のバイアルを 2 本以上使用する場合、IG 10%及び／又は rHuPH20 は、投与前に適切な溶液容器で別々に調製すること。一部使用したバイアルは廃棄すること。

未使用の製剤又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria

8. 製造販売承認番号

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2013 年 5 月 16 日
最終更新日：2018 年 1 月 8 日

10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）に掲載されている。

Company Core Data Sheet (CCDS)

Immune globulin infusion (human), 10% with recombinant human hyaluronidase (HYQVIA)

Solutions for Infusion

Version [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2ページ～43ページ目は非公表のため削除した