2023 年 12 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号
876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

急性拒絶反応抑制剤
（抗CD25モノクローナル抗体）
バシリキシマブ（遺伝子組換え）静注用

シムレクト® 小児用静注用10mg
Simulect® i.v. injection 10mg for pediatric

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 バイアル中バシリキシマブ（遺伝子組換え）10.90mg を含有
一般名	和名：バシリキシマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Basiliximab（genetical recombination）(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008 年 6 月 6 日 薬価基準収載年月日：2008 年 9 月 12 日 販売開始年月日：2008 年 10 月 27 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金　9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987443325804

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「XII．参考資料」、「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
Ⅰ－1　開発の経緯 …… 1
Ⅰ－2　製品の治療学的特性 …… 1
Ⅰ－3　製品の製剤学的特性 …… 2
Ⅰ－4　適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
Ⅰ－5　承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
(1) 承認条件 …… 2
(2) 流通・使用上の制限事項 …… 2
Ⅰ－6　RMPの概要 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
Ⅱ－1　販売名 …… 3
(1) 和名 …… 3
(2) 洋名 …… 3
(3) 名称の由来 …… 3
Ⅱ－2　一般名 …… 3
(1) 和名（命名法） …… 3
(2) 洋名（命名法） …… 3
(3) ステム（ｓｔｅｍ） …… 3
Ⅱ－3　構造式又は示性式 …… 3
Ⅱ－4　分子式及び分子量 …… 3
Ⅱ－5　化学名（命名法）又は本質 …… 4
Ⅱ－6　慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 5
Ⅲ－1　物理化学的性質 …… 5
(1) 外観・性状 …… 5
(2) 溶解性 …… 5
(3) 吸湿性 …… 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 5
(5) 酸塩基解離定数 …… 5
(6) 分配係数 …… 5
(7) その他の主な示性値 …… 5
Ⅲ－2　有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
Ⅲ－3　有効成分の確認試験法、定量法 …… 5

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 6
Ⅳ－1　剤形 …… 6
(1) 剤形の区別 …… 6
(2) 製剤の外観及び性状 …… 6
(3) 識別コード …… 6
(4) 製剤の物性 …… 6
(5) その他 …… 6
Ⅳ－2　製剤の組成 …… 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 6
(2) 電解質等の濃度 …… 6
(3) 熱量 …… 6
Ⅳ－3　添付溶解液の組成及び容量 …… 6
Ⅳ－4　力価 …… 6
Ⅳ－5　混入する可能性のある夾雑物 …… 6
Ⅳ－6　製剤の各種条件下における安定性 …… 7
Ⅳ－7　調製法及び溶解後の安定性 …… 7
Ⅳ－8　他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 8
Ⅳ－9　溶出性 …… 8
Ⅳ－10　容器・包装 …… 8
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 8
(2) 包装 …… 8
(3) 予備容量 …… 8
(4) 容器の材質 …… 8
Ⅳ－11　別途提供される資材類 …… 8
Ⅳ－12　その他 …… 9

Ⅴ．治療に関する項目 …… 10
Ⅴ－1　効能又は効果 …… 10
Ⅴ－2　効能又は効果に関連する注意 …… 10
Ⅴ－3　用法及び用量 …… 10
(1) 用法及び用量の解説 …… 10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 10
Ⅴ－4　用法及び用量に関連する注意 …… 10
Ⅴ－5　臨床成績 …… 11
(1) 臨床データパッケージ …… 11
(2) 臨床薬理試験 …… 12
(3) 用量反応探索試験 …… 12
(4) 検証的試験 …… 14
1) 有効性検証試験 …… 14
2) 安全性試験 …… 17
(5) 患者・病態別試験 …… 17
(6) 治療的使用 …… 17
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 …… 18
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 …… 18
(7) その他 …… 18

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 19
Ⅵ－1　薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 19
Ⅵ－2　薬理作用 …… 19
(1) 作用部位・作用機序 …… 19
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 21
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 22

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 23
Ⅶ－1　血中濃度の推移 …… 23
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 23
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 23
(3) 中毒域 …… 25
(4) 食事・併用薬の影響 …… 25
Ⅶ－2　薬物速度論的パラメータ …… 25
(1) 解析方法 …… 25
(2) 吸収速度定数 …… 25
(3) 消失速度定数 …… 25
(4) クリアランス …… 25
(5) 分布容積 …… 26
(6) その他 …… 26
Ⅶ－3　母集団（ポピュレーション）解析 …… 26
(1) 解析方法 …… 26
(2) パラメータ変動要因 …… 26
Ⅶ－4　吸収 …… 26

Ⅶ-５　分布 …… 26
(1)血液－脳関門通過性 …… 26
(2)血液－胎盤関門通過性 …… 26
(3)乳汁への移行性 …… 26
(4)髄液への移行性 …… 26
(5)その他の組織への移行性 …… 26
(6)血漿蛋白結合率 …… 26
Ⅶ-６　代謝 …… 27
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 27
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率 …… 27
(3)初回通過効果の有無及びその割合 …… 27
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 …… 27
Ⅶ-７　排泄 …… 27
Ⅶ-８　トランスポーターに関する情報 …… 27
Ⅶ-９　透析等による除去率 …… 27
Ⅶ-10　特定の背景を有する患者 …… 27
Ⅶ-11　その他 …… 27

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 28
Ⅷ-１　警告内容とその理由 …… 28
Ⅷ-２　禁忌内容とその理由 …… 28
Ⅷ-３　効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 28
Ⅷ-４　用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 28
Ⅷ-５　重要な基本的注意とその理由 …… 28
Ⅷ-６　特定の背景を有する患者に関する注意 …… 30
(1)合併症・既往歴等のある患者 …… 30
(2)腎機能障害患者 …… 30
(3)肝機能障害患者 …… 30
(4)生殖能を有する者 …… 30
(5)妊婦 …… 31
(6)授乳婦 …… 31
(7)小児等 …… 31
(8)高齢者 …… 31
Ⅷ-７　相互作用 …… 32
(1)併用禁忌とその理由 …… 32
(2)併用注意とその理由 …… 32
Ⅷ-８　副作用 …… 32
(1)重大な副作用と初期症状 …… 32
(2)その他の副作用 …… 34
Ⅷ-９　臨床検査結果に及ぼす影響 …… 34
Ⅷ-10　過量投与 …… 34
Ⅷ-11　適用上の注意 …… 35
Ⅷ-12　その他の注意 …… 35
(1)臨床使用に基づく情報 …… 35
(2)非臨床試験に基づく情報 …… 36

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 37
Ⅸ-１　薬理試験 …… 37
(1)薬効薬理試験 …… 37
(2)安全性薬理試験 …… 37
(3)その他の薬理試験 …… 37
Ⅸ-２　毒性試験 …… 37
(1)単回投与毒性試験 …… 37
(2)反復投与毒性試験 …… 37
(3)遺伝毒性試験 …… 37
(4)がん原性試験 …… 37
(5)生殖発生毒性試験 …… 37
(6)局所刺激性試験 …… 38
(7)その他の特殊毒性 …… 38

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 39
Ⅹ-１　規制区分 …… 39
Ⅹ-２　有効期間 …… 39
Ⅹ-３　包装状態での貯法 …… 39
Ⅹ-４　取扱い上の注意 …… 39
Ⅹ-５　患者向け資材 …… 39
Ⅹ-６　同一成分・同効薬 …… 39
Ⅹ-７　国際誕生年月日 …… 39
Ⅹ-８　製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 39
Ⅹ-９　効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 39
Ⅹ-10　再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 39
Ⅹ-11　再審査期間 …… 39
Ⅹ-12　投薬期間制限に関する情報 …… 39
Ⅹ-13　各種コード …… 39
Ⅹ-14　保険給付上の注意 …… 39

ⅩⅠ. 文献 …… 40
ⅩⅠ-１　引用文献 …… 40
ⅩⅠ-２　その他の参考文献 …… 41

ⅩⅡ. 参考資料 …… 42
ⅩⅡ-１　主な外国での発売状況 …… 42
ⅩⅡ-２　海外における臨床支援情報 …… 44

ⅩⅢ. 備考 …… 47
ⅩⅢ-１　調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考資料 …… 47
(1)粉砕 …… 47
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 47
ⅩⅢ-２　その他の関連資料 …… 47

略語表

略語	略していない表現又は説明（日本語）
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	初回投与から最終測定点までの AUC（血中濃度–時間曲線下面積）
BKV	BK ウイルス
BSA	体表面積
CD25	IL-2 受容体α鎖
CL	クリアランス
CL_{tot}	全身クリアランス
Cmax	最高血中濃度
CTA	セルロース三酢酸
DNA	デオキシリボ核酸
ELISA	酵素結合免疫測定法。Enzyme Linked Immunosolvent Assay。
EU	欧州連合
EVAL	エチレンビニルアルコール共重合体
FITC	フルオレセイン イソチオシアネート
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	ヒト白血球型抗原
IEF	ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法
Ig	免疫グロブリン
IL	インターロイキン
INN	医薬品国際一般名称
JAN	医薬品の一般名、医薬品名称調査会承認名
JCV	JC ウイルス
K_{el}	消失速度定数
K-M	Kaplan-Meier
LDH	乳酸脱水素酵素
MCB	マスターセルバンク
MHC	主要組織適合遺伝子複合体
MLR	混合リンパ球反応
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
MRC	表面改質セルロース
MRI	核磁気共鳴画像

NONMEM	非線形混合効果モデル
PAN	ポリアクリロニトリル
PE	ポリエチレン
PEPA	ポリエステルポリマーアロイ
pH	水素イオン指数
PML	進行性多巣性白質脳症
PMMA	ポリメチルメタクリレート
PP	ポリプロピレン
PPD	精製無蛋白ツベルクリン
PS	ポリスルホン
PTLD	移植後リンパ増殖性疾患
RH	湿度
RIA	ラジオイムノアッセイ
S.D.	標準偏差
$T_{1/2}$	消失半減期
TSE	伝達性海綿状脳症
V_c	中央コンパートメントにおける分布容積
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_z	消失相の傾きと全身クリアランスから推定される見かけの分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

Ⅰ-1. 開発の経緯

シムレクト®（一般名：バシリキシマブ）は、1990 年スイス・ノバルティス ファーマ社で創製された、ヒト IL-2 受容体α鎖（CD25）に対するヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。
1986 年に英国・ロンドン、ロイヤルフリーホスピタルの G.Janossy が樹立したヒト IL-2 受容体α鎖（CD25）に対するマウスモノクローナル抗体（RFT-5）分泌細胞株の免疫グロブリン遺伝子を基に、CD25 に対する結合時間の延長を図る目的で、その可変領域遺伝子をヒト免疫グロブリンの定常領域遺伝子に連結した。その結果、1990 年に RFT-5 のヒト IL-2 受容体α鎖に対する特異性を保持したまま免疫原性が減弱された、ヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体バシリキシマブ（遺伝子組換え）の産生細胞株が樹立された。
シムレクト静注用 20mg は 1998 年にスイスで承認発売されて以来、米国、欧州連合（EU）各国など世界 110 ヵ国以上（2021 年 6 月現在）で承認されており、小児腎移植患者への効能・効果は 2000 年に EU 各国、2001 年に米国で承認されている。
また、シムレクト小児用静注用 10mg は 2003 年に米国で承認発売されて以来、EU 各国など世界 30 ヵ国以上（2021 年 6 月現在）で承認されている。

1986 年　G.Janossy（英国・ロンドン、ロイヤルフリーホスピタル）がヒト IL-2 受容体α鎖に対するマウスモノクローナル抗体（RFT-5）分泌細胞株を樹立
1990 年　ノバルティス ファーマ社において、RFT-5 からヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体バシリキシマブ（遺伝子組換え）の産生細胞株を樹立

《シムレクト静注用 20mg》
1992 年　1 月　欧米において、成人腎移植を対象とした臨床試験開始
1997 年　3 月　欧米において、小児腎移植を対象とした臨床試験開始
1998 年　4 月スイス、5 月米国、10 月 EU 各国において承認
（適応症：成人腎移植における急性拒絶反応抑制）
1999 年　8 月　国内において希少疾病用医薬品に指定
1999 年 10 月　国内において成人腎移植患者を対象に一般臨床試験を開始
2000 年 12 月　EU 各国において小児腎移植の効能・効果追加
2001 年　3 月　米国において小児腎移植の効能・効果追加
2002 年　1 月　国内で承認
2014 年　3 月　薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

《シムレクト小児用静注用 10mg》
2003 年　1 月米国、3 月 EU 各国において承認
2003 年　4 月　国内において小児腎移植患者を対象に臨床薬理試験を開始
2008 年　6 月　国内で承認
2014 年　3 月薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

Ⅰ-2. 製品の治療学的特性

1. シムレクト小児用静注用 10mg は、2 回投与（Day0,4）により、IL-2 受容体への結合を抑制する。
（「V-3. 用法及び用量」の項および「VI-2. 薬理作用」の項参照）

2. 重大な副作用としては、急性過敏症反応として皮膚症状（発疹、蕁麻疹、そう痒症）、呼吸器症状（呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、気管支痙攣、喘鳴、くしゃみ）、循環器症状（低血圧、頻脈、心不全、毛細管漏出症候群）、その他（サイトカイン遊離症候群）、また感染症（細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症［肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹等］）進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症が報告されている。
（「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅰ-3. 製品の製剤学的特性

特になし

Ⅰ-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	「Ⅰ-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	シムレクト小児用静注用 10mg の保険適用上の取り扱い (1) 本製剤は、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師のもとで使用した場合に限り算定できるものであること。 (2) 本製剤は、初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植後 4 日後に行い、2 回に限り算定できるものであること。 (保医発第 0912002 号：2008 年 9 月 12 日付) 「X-14. 保険給付上の注意」の項参照

本剤は「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」の効能・効果に対し、1999 年（平成 11)年 8 月 25 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(11 薬）第 130 号）を受けている。

Ⅰ-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ-6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名

（1）和名

シムレクト® 小児用静注用 10mg

（2）洋名

Simulect® i.v. injection 10mg for pediatric

（3）名称の由来

Simulect®；Simple & Select
（2 回のみの投与で簡単；Simple で、CD25 に特異的；Select）
Basiliximab；Basil i xi mab
（Basel のキメラ化（xi）したモノクローナル抗体
（monoclonal antibody））

Ⅱ-2. 一般名

（1）和名（命名法）

バシリキシマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

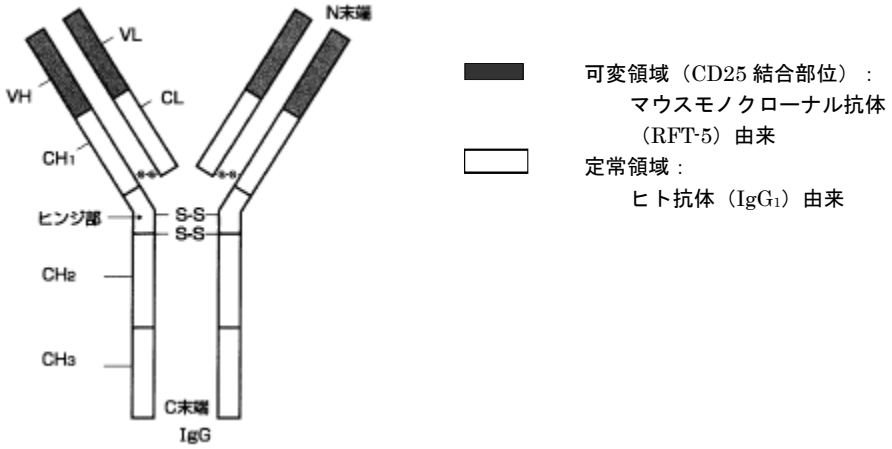
Basiliximab（genetical recombination）（JAN）
Basiliximab（r-INN）

（3）ステム（stem）

キメラ抗体：- iximab

Ⅱ-3. 構造式又は示性式

下記の本質記載（Ⅱ-5.）参照
〔参考：シムレクト構造模式図〕



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

約 147000
軽鎖；$C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{330}S_9$；分子量：22923.26
重鎖；$C_{2198}H_{3375}N_{579}O_{673}S_{17}$；分子量：49223.94

Ⅱ-5. 化学名（命名法）又は本質	〔日本名〕 マウス抗ヒト CD25 モノクローナル抗体の可変領域及びヒト IgG_1 定常領域からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするゲノム DNA を導入したマウスハイブリドーマ SP2/0-Ag14 細胞で産生される 211 個のアミノ酸残基（$C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{330}S_9$；分子量：22923.26）からなる軽鎖 2 分子と 447 個のアミノ酸残基（$C_{2198}H_{3375}N_{579}O_{673}S_{17}$；分子量：49223.94）からなる重鎖 2 分子からなる、軽鎖アミノ末端のグルタミンがピログルタミン酸に変換された糖蛋白質（分子量：約 147000） 〔英名〕 glycoprotein（molecular weight：ca.147,000） whose glutamine at the amino-terminal of the light chain is converted to pyroglutamic acid, consisting of two molecules of light chain containing 211 amino acid residues（$C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{330}S_9$；molecular weight：22,923.26）and two molecules of heavy chain containing 447 amino acid residues（$C_{2198}H_{3375}N_{579}O_{673}S_{17}$；molecular weight：49,223.94）， produced in mouse hybridoma SP2/0-Ag14.10 cells transfected with genomic DNA encoding human/mouse chimeric monoclonal antibody consisting of a variable region derived from mouse anti human CD25 monoclonal antibody and a constant region from human IgG_1
Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略　　号：chRFT5 記号番号：CHI621、CHI621A、CHI、CHT25、SDZ CHI621、SDZ 215-621

Ⅲ．有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

遺伝子組換えによる、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 から産生されるヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体（IgG_1）で、1,316 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。無色で澄明又は混濁した液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.9～6.5

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における試験結果（承認時データ）

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	＜－60℃、暗所		36ヵ月	テフロン製容器	類縁物質量のわずかな増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められず、品質上の問題はなかった。
加速試験	5℃、暗所		9ヵ月	テフロン製容器	類縁物質量のわずかな増加が認められたが、その他の測定項目に変化は認められず、品質上の問題はなかった。
苛酷試験	温度及び湿度	25℃/60%RH、暗所	9ヵ月	テフロン製容器	類縁物質量の増加及び含量の低下が認められた。
		40℃/75%RH、暗所	3ヵ月	テフロン製容器	
	光	キセノンランプ	96000 Lux･hr	ガラスアンプル	品質上、問題となる変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、生物学的活性試験、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法（IEF）
定量法：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

Ⅳ-1. 剤形

（1）剤形の区別

区別：注射剤（用時溶剤に溶解して用いる凍結乾燥注射剤）
規格：1 バイアル中にバシリキシマブ（遺伝子組換え）10.90mg を含有する。

（2）製剤の外観及び性状

外観：



性状：白色の塊又は粉末で、日局注射用水に溶解後は無色で澄明又は混濁した液である。

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH　　：5.7～6.3（日局注射用水で溶解後）
浸透圧比：約 1（日局注射用水で溶解後、生理食塩液対比）

（5）その他

バイアル中に窒素を充填している。

Ⅳ-2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量
1 バイアル中にバシリキシマブ（遺伝子組換え）10.90mg を含有する。

添加剤
無水リン酸一水素ナトリウム 0.541mg、リン酸二水素カリウム 3.931mg、塩化ナトリウム 0.876mg、精製白糖 10.9mg、グリシン 21.8mg、D-マンニトール 43.6mg を含有する。

※本剤の有効成分であるバシリキシマブ（遺伝子組換え）は、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 から産生されるヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体である。バシリキシマブ（遺伝子組換え）の製造工程における培地成分として、ウシインスリン（膵臓）、ウシ胎仔血清、ヒト血清アルブミン、ヒトトランスフェリン（血液）を使用している。

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

Ⅳ-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ-4. 力価

該当しない

Ⅳ-5. 混入する可能性のある夾雑物

分解により生じるペプチド断片等

Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性

シムレクト小児用静注用 10mg をガラスバイアルに保存し、安定性を検討した結果を下記に示す。

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃、暗所		36ヵ月	ガラスバイアル	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験	25℃/60%RH、暗所		9ヵ月		6ヵ月までは製品品質上、問題となる変化は認められず、9ヵ月で類縁物質量の増加、水分の増加が認められた。
苛酷試験	温度及び湿度	40℃/75%RH、暗所	6ヵ月		類縁物質量の増加、水分の増加及び含量の低下が認められた。
	光	キセノンランプ	120万 Lux･hr		製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、水分、無菌試験、生物学的活性試験、含量

（苛酷試験［40℃/75%RH］及び光に対する安定性では無菌試験を除く。）

Ⅳ-7. 調製法及び溶解後の安定性

調整法：

1）1 バイアルあたり日局注射用水 2.5mL をゆっくり加え、激しい振とうを避けて溶解すること。
2）点滴静注を行う場合は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液で 25mL 以上に希釈し、20～30 分で投与する。また、溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。
3）本剤は蛋白製剤であるために、溶解後半透明の混濁がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。
4）外観に異常が認められた場合（例えば、不溶性微粒子及び変色など）には使用しないこと。
5）他の製剤との混注は行わないこと。
6）溶解後は、速やかに使用すること。また、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

（「Ⅷ-11．適用上の注意」、「ⅩⅢ-2．その他の関連資料」の項参照）

溶解後の安定性試験：

シムレクト静注用 20mg を日局注射用水 5mL で溶解した後、5℃又は室温でそれぞれ 1 日間と 8 日間保存し溶解後の安定性を検討した結果、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

シムレクト日局注射用水溶解後の安定性

温度	保存期間	測定項目	結果
5℃	1、8日間	性状、確認試験、pH、含量等	変化は認められなかった。
室温（約22℃）			

保存法：シムレクト静注用 20mg を日局注射用水 5mL で溶解した後、バイアルを倒立させて溶解した液がゴム栓に接触した状態で保存した。

Ⅳ-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の製剤との混注は行わないこと。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の輸液で希釈しないこと。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液希釈後の安定性試験結果（承認時データ）
シムレクト静注用20mgを日局注射用水5mLで溶解し、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液（50mL、100mL）に希釈して室温で2時間保存した結果、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

試　験	配合薬剤	輸　液			測定項目	結　果
		商品名	容器	材質		
輸液中での安定性試験	生理食塩液	大塚生食注	50、100mL	PE	外観 pH 含量	いずれの測定項目についても変化は認められなかった。
	5％ブドウ糖注射液	大塚糖液5%				
輸液容器への吸着試験	生理食塩液	大塚生食注	50、100mL	PE		いずれの測定項目についても変化は認められず、吸着はなかった。
		フィシザルツ		ガラス		
		光生食注		PP		
	5％ブドウ糖注射液	大塚糖液5%	50、100mL	PE		
		5%光糖液		PP		
		グルノン-5%	100mL	ガラス		

試験条件：室温
側　　定：調製直後、30分後、120分後
材　　質：PE（ポリエチレン）、PP（ポリプロピレン）

Ⅳ-9. 溶出性

該当しない

Ⅳ-10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

シムレクト小児用静注用10mg 1バイアル

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

バイアル：無色透明のガラスバイアル
フッ素樹脂コーティングされたブチルゴム栓を使用し、栓はアルミニウム製のフリップオフキャップで固定されている。

Ⅳ-11. 別途提供される資材類

該当しない

Ⅳ-12. その他

輸液セットへの吸着試験結果

シムレクト静注用 20mg を日局注射用水 5mL で溶解し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液（100mL）に希釈した後、8 種類の輸液セット（6 種類の輸液用セット及び 2 種類の延長チューブ）を用いて約 30 分間点滴して全量を回収した結果、吸着はみられなかった。

試　験	輸　液	輸液セット	測定項目	結　果
輸液セットへの吸着試験	生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液	200型微量用 JY-A210CN（JMS）	外観 pH 含量	いずれの測定項目についても変化は認められなかった。
		テルフュージョン TS-A400CK（テルモ）		
		SA-72（カワスミ）		
		500型微量用 JY-A511CN（JMS）		
		テルフュージョン TK-A300CK（テルモ）		
		SE-62（カワスミ）		
		エクステンションチューブ ET-100（ニプロ）		
		エックステンションチューブ X2-50（トップ）		

Ⅴ．治療に関する項目

Ⅴ-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
腎移植後の急性拒絶反応の抑制

Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

Ⅴ-3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20mg を総用量とし、10mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。
静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを日局注射用水 2.5mL で溶解し、全量を投与する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

海外小児臨床試験（B152 試験）の〔第 1 期〕において、本剤 12mg/m2 を移植施術日及び移植後 4 日目に投与した際の薬物動態パラメーターを解析した。1～11 歳又は体重 40kg 未満の患者のクリアランスは、成人腎移植患者の約半分であったが、12 歳以上又は体重 40kg 以上の患者のクリアランスには、成人腎移植患者とほぼ同様であった。そのため、B152 試験の〔第 2 期〕では、体重 40kg 未満の患者には成人患者の半量である本剤 10mg を 2 回投与し、体重 40kg 以上の患者には成人患者と同様に本剤 20mg を 2 回投与するよう設定した。
薬物動態パラメーターと年齢、体重及び体表面積との相関についても検討を行い、12 歳未満の患者では、クリアランスと体重、クリアランスと体表面積に相関を認めず、分布容積及び消失半減期と年齢、体重、体表面積に相関を認めなかった。
海外成人臨床試験（B105 試験及び B106 試験）にて、本剤の血中濃度が 0.2μg/mL（閾値濃度）以上のとき CD25 陽性末梢血リンパ球がほぼ抑制されることが確認されたため、B152 試験でも 0.2μg/mL 以上の閾値濃度持続期間を評価した。〔第 2 期〕おいて、本剤 10mg を 2 回投与した体重 40kg 未満の患者の本剤の閾値濃度持続期間（平均値±標準偏差〈最小値、最大値〉は、35±15 日（13 日、66 日）で、海外成人臨床試験（B201 試験及び B352 試験）と類似していた。しかし、体重 35kg 以上 40kg 未満の患者 2 例（体重 36kg 又は 38kg）の患者の閾値濃度持続期間は、それぞれ 13 日及び 14 日であり、成人腎移植患者の分布の低値に相当し、10mg の 2 回投与では用量が不足する可能性があると考えられた。
一方、体重 35kg 以上の患者 3 例に本剤 20mg を 2 回投与したときの閾値濃度持続期間は、2 例で 37 日、1 例で 48 日であったことから、体重 35kg 以上の患者には本剤 20mg を 2 回投与することが妥当であると考えた。
国内小児臨床試験（SIL-3-01 試験）では、体重 35kg 未満の患者を対象に本剤 10mg を 2 回投与した。国内成人臨床試験（1101 試験）や B152 試験と比較し、クリアランス及び分布容積が低い傾向を認めるものの、半減期や閾値濃度持続期間に大きな差異を認めなかった。以上のことをふまえ、用量・用量を設定した。

Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意

＜用法及び用量に関連する注意＞

7.1 本剤は、移植術を受けることが確実であるときのみ投与を開始すること。

（解説）
米国の添付文書に準拠して記載している。
なお、本剤による免疫抑制状態は一定期間持続するため、投与後何らかの理由で移植が中止された場合は、患者の状態に注意する必要がある。

7.2 本剤は、腎移植において一般的に用いられる免疫抑制療法に加えて投与すること。

（解説）
本剤は、腎移植で一般的に施行されている免疫抑制療法に加えて使用する治療法として評価された薬剤であり単独での使用経験はない。

7.3 初回投与後に高度の過敏症反応や移植臓器廃絶が生じた場合は、2 回目の投与を中止すること。

（解説）
本剤は通常、移植術前 2 時間以内（Day0）と移植術 4 日後（Day4）の 2 回、各々10mg（1 バイアル）を投与するが、本剤の初回投与時に高度の過敏症反応がみられた場合には 2 回目の投与は中止すべきであり、また、超急性拒絶等により腎廃絶をきたした場合には本剤の 2 回目の投与は不要になるため記載した。

7.4 再移植等で、本剤又は他のマウス由来製剤の投与歴のある患者に投与する場合は、過敏症反応の発現に十分注意すること。

（解説）
前回の投与時には本剤に対する過敏症の発現がみられなかった患者においても、再移植等で本剤の再投与を受けた際に、過敏症を発症した症例が報告されているため記載した。

7.5 体重 35kg 以上の患者に投与する場合は、期待される免疫抑制効果を得ることができない可能性があるため、40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けた投与を考慮すること。

（解説）
海外小児臨床試験において、体重 40kg 以上の症例には 1 回 20mg、体重 40kg 未満の症例には 1 回 10mg を移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回投与したところ、体重 35kg 以上 40kg 未満の 2 例における閾値濃度持続期間が成人腎移植患者における分布範囲の低値に相当した。一方、体重 35kg 以上の患者 3 例に本剤 20mg を 2 回投与したときの閾値濃度持続期間は、2 例で 37 日、1 例で 48 日であった。このことから、体重 35kg 以上の小児に 1 回 10mg、総用量 20mg を投与した場合、投与量不足による拒絶反応発現等のおそれがあるため、これらの患者に本剤を投与する場合は、1 回 20mg、総用量 40mg の投与を考慮するよう注意喚起した。

V-5. 臨床成績

国内における小児腎移植患者数は少なく、新規腎移植患者を対象とした多施設共同臨床試験を実施することは困難であることから、国内では、海外の小児腎移植患者に対する承認用量を用いて小児臨床薬理試験を実施した。この試験結果及び海外小児臨床試験を評価資料とし、国内成人臨床薬理試験及び国内成人一般臨床試験を参考資料とした。

（1）臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

国内では該当する臨床試験を実施していないが、本剤の小児腎移植患者における安全性は、下記の国内小児臨床薬理試験及び 20mg 製剤の使用成績調査、特定使用成績調査により収集された症例を評価し、海外小児臨床試験及び国内成人臨床試験の成績との比較を行った。その結果、国内小児腎移植患者における有害事象のプロファイルは、本剤を投与した腎移植患者ですでに認められているものと大きな違いは認められず、本剤の国内小児腎移植患者における安全性に大きな問題はないと考えられた。

2) 臨床薬理試験

国内小児臨床薬理試験[1)]

＜対　　象＞　15 歳未満の小児腎移植患者（総症例 6 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤を併用。
初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に 1 回 10mg を静脈内投与（20～30 分間点滴静注）した。

＜試験結果＞　IL-2 受容体抑制期間の中央値は 46 日（範囲：40～52 日）であった。また、Kaplan-Meier （K-M）法により推定した拒絶反応無発現率は移植術後 26 週時点で 44.4%であり、死亡及び移植腎廃絶例は認められなかった。

（「Ⅶ-1. （2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

外国成人腎移植患者における本剤の用法・用量は、腎移植後の急性拒絶反応が高頻度に発現する移植後 30～45 日間に、IL-2 受容体を抑制する用法・用量を検討し、小児腎移植患者においても同様の目標で用量が検討された。小児腎移植患者における複数の用量を用いた用量設定試験は実施されていない。

1) 外国小児臨床試験［CHIB152 試験］[2, 12)]

＜対　　象＞　小児腎移植患者（総症例 41 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、本剤を以下の用法・用量で投与した。

〔第 1 期〕1 回あたり本剤 12mg/m^2 を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与する。ただし 1 回 20mg を超えないこと。
（体表面積は BSA（m^2）＝（身長（cm）×体重（kg）/3600）$^{1/2}$ にて計算した。）

〔第 2 期〕体重 40kg 未満の患者では 1 回 10mg を、体重 40kg 以上の患者では 1 回 20mg を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与する。

＜試験結果＞　本剤の耐容性は良好であり、サイトカイン遊離現象を示す所見や急性局所反応は認められなかった。
なお、薬力学的検討により体重 35kg 以上 40kg 未満の 2 例において閾値濃度持続期間が成人における分布範囲の最低値に相当しており、1 回 10mg 2 回投与では投与量不足が示唆された。体重 35kg 未満の患者には 1 回 10mg を、体重 35kg 以上の患者には 1 回 20mg を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与することが妥当と考えられた。

〔参考〕成人を対象とした本剤の安全性、耐容性及び用法・用量の検討
海外において、下記の臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験が実施された。用法・用量の確立に際しては、腎移植後の急性拒絶反応が高頻度に発現する移植後 30～45 日間に IL-2 受容体を抑制し、その後は抑制作用を示さない用法・用量を選択することを目標とした。

① CHIB101 試験（イギリス）[13)]

＜対　　象＞　成人腎移植患者（初回・HLA 不適合・献腎、総症例 24 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤（一部さらにアザチオプリン）を併用し、本剤を累積投与量 15mg～150mg（各々、移植術 2 時間前、移植術 2 日後、6 日後、11 日後、17 日後及び 24 日後の合計 6 回に分割・30 分間点滴静注）で投与した。

＜試験結果＞　本剤の耐容性は良好であり、投与直後のサイトカイン遊離現象を示す所見は認められなかった。薬力学的検討により閾値濃度が存在し、ラジオイムノアッセイ（RIA）法で血清中濃度 1μg/mL 以上であれば、IL-2 受容体を完全に抑制することが示された。

② CHIB105 試験（イギリス、ノルウェー）[14, 15)]

＜対　　象＞　成人腎移植患者（初回・HLA 不適合・献腎、総症例 39 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン、副腎皮質ホルモン剤及びアザチオプリン等を併用。本剤を 20mg 単回投与（移植術 2 時間前）、15mg・2 回投与（移植術 2 時間前、移植術 7 日後）、20mg・2 回投与（移植術 2 時間前、移植術 7 日後）、20mg・2 回投与（移植術 2 時間前、移植術 4 日後）、20mg・3 回投与（移植術 2 時間前、移植術 4 日後、10 日後）、20mg・3 回投与（移植術 2 時間前、移植術 2 日後、4 日後）の 6 種類の用法・用量（各々、30 分間点滴静注）で投与した。

＜試験結果＞　20mg 単回投与時の閾値濃度（1μg/mL：RIA 法）持続期間の中央値は 13 日間で、累積投与量 40mg が移植後 30～45 日間に IL-2 受容体を最も抑制した。

また、移植術 2 時間前、移植術 7 日後に分割した場合には閾値濃度を下回る症例がみられたことから、累積投与量 40mg を移植術 2 時間前と移植術 4 日後に 20mg ずつ投与することが最も妥当な用法・用量と考えられた。

なお、15 例を対象により感度の高い酵素結合免疫測定（ELISA）法で血清中濃度を検討した結果、閾値濃度は 0.2μg/mL と考えられた。

③ CHIB106 試験（フランス）[16, 17)]

＜対　　象＞　成人腎移植患者（初回・HLA 不適合・死体腎、総症例 32 例）

＜試験方法＞　移植術時は副腎皮質ホルモン剤とアザチオプリンを併用し、移植術 10 日後からシクロスポリンを併用。

本剤 40mg 又は 60mg（必要に応じて 80mg まで増量）の各用量を単回投与（移植術 2 時間前、30 分間点滴静注）した。

＜試験結果＞　IL-2 受容体抑制期間は、40mg 単回投与時で中央値 25 日（範囲：15～42 日）、60mg 単回投与時で中央値 28 日（範囲：15～49 日）であった。

注）シムレクト静注用 20mg の成人において承認されている用法・用量は、「40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けて静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。」である。

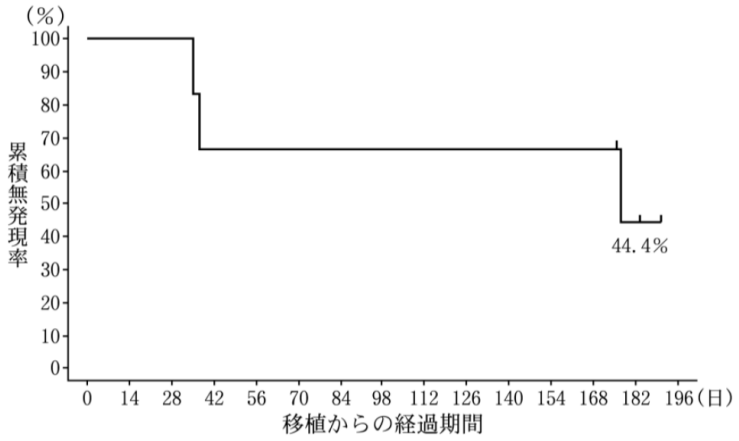
（4）検証的試験

1）有効性検証試験

1） 国内小児臨床成績

国内で実施された臨床試験（シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤を併用）における新規小児腎移植患者（総症例 6 例、年齢 1～12 歳、体重 10.4～28.0kg）において、移植後 26 週間における急性拒絶反応が認められなかった患者の割合（無発現率）は以下のとおりであった（Kaplan-Meier（K-M）法）。[1)]

拒絶反応無発現率の推移（国内小児）

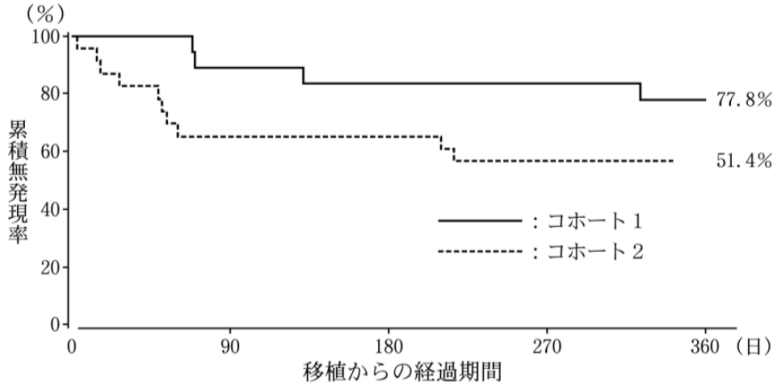


2） 外国小児臨床成績

小児腎移植患者を対象とし、シクロスポリン、副腎皮質ホルモン剤を併用した試験（総症例 41 例）において、移植後 12 ヵ月までに急性拒絶反応（死亡、移植腎廃絶を含む）が認められなかった患者の割合（無発現率）は以下のとおりであった（K-M 法）。[2, 3)]

コホート 1：1～8 歳の症例（18 例）、コホート 2：9～16 歳の症例（23 例）

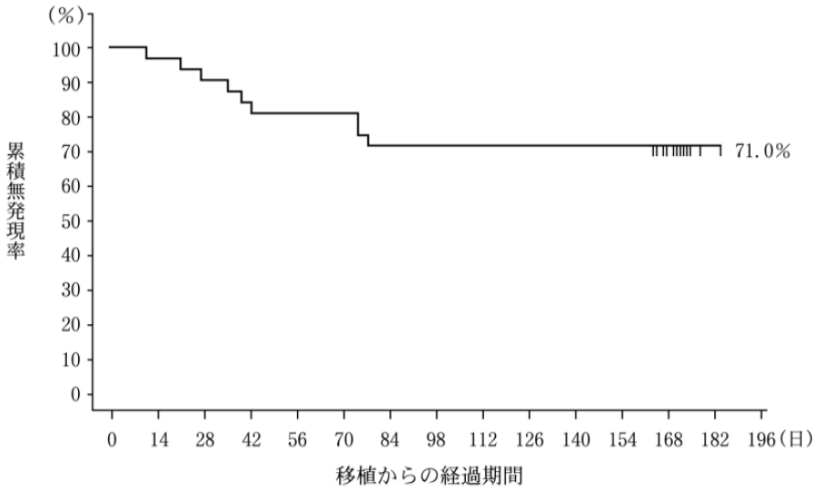
拒絶反応無発現率の推移（外国小児）



3） 国内成人臨床成績

国内で実施された 2 つの臨床試験（シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤を併用）における新規腎移植患者（総症例 31 例）において、移植後 6 ヵ月までに急性拒絶反応が認められなかった患者の割合（無発現率）は以下のとおりであった（Kaplan-Meier(K-M)法）。[4)]

拒絶反応無発現率の推移（国内成人）



4） 外国成人臨床成績

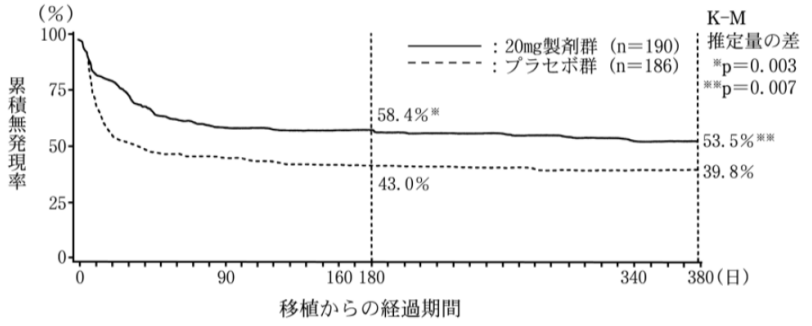
①シクロスポリン・副腎皮質ホルモン剤併用試験（EU、カナダ、米国）[5)]
[CHIB201[6)]、CHIB352 試験[7)]]

＜対　　象＞　成人腎移植患者（総症例 722 例）

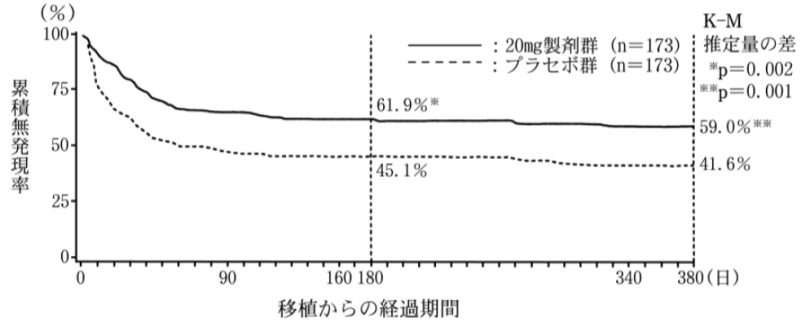
＜試験方法＞　シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤に加え、20mg 製剤又はプラセボを投与した二重盲検試験

＜試験結果＞　移植後 0～6 ヵ月間に急性拒絶反応（死亡、腎機能廃絶を含む）が認められなかった患者の割合（無発現率）は、20mg 製剤投与群で有意に高く（P＜0.001、K-M 推定量の差）、また移植 12 ヵ月後でも同様に 20mg 製剤投与群が有意に高かった（P＜0.001、K-M 推定量の差）。

拒絶反応無発現率の推移（EU、カナダ）［CHIB201 試験］



拒絶反応無発現率の推移（米国）［CHIB352 試験］



＜有害事象＞　拒絶反応所見を除いた有害事象※の発現率は、20 mg 製剤投与群、プラセボ群の両群とも 99%で、ほぼ全例に有害事象の発現が認められた。最も多く認められた有害事象は便秘（20mg 製剤投与群 48%、プラセボ群 49%）で、ついで尿路感染症（20mg 製剤投与群 46%、プラセボ群 46%）、疼痛（20mg 製剤投与群 42%、プラセボ群 39%）、嘔気（20mg 製剤投与群 34%、プラセボ群 40%）等で、高頻度（発現率 20%以上）で認められた有害事象において、20mg 製剤投与群に特異的に認められた有害事象はなかった。
（※薬剤との関連性の有無にかかわらず治験中に発現したもの）

＜追跡調査結果＞　本試験終了後、4 年間の追跡調査（総症例 586 例）を行った。本試験終了から移植後 60 ヵ月までのリンパ増殖性疾患及び悪性腫瘍の発現率は 20mg 製剤投与群、プラセボ群ともに 7%であった。また移植後 60 ヵ月までに 20mg 製剤投与群とプラセボ群間の生着率に有意差はみられなかった。死亡率は 20 mg 製剤投与群 15%、プラセボ群 11%であり有意差はみられなかった。主な死因は、両群ともに心疾患であった。[8)]

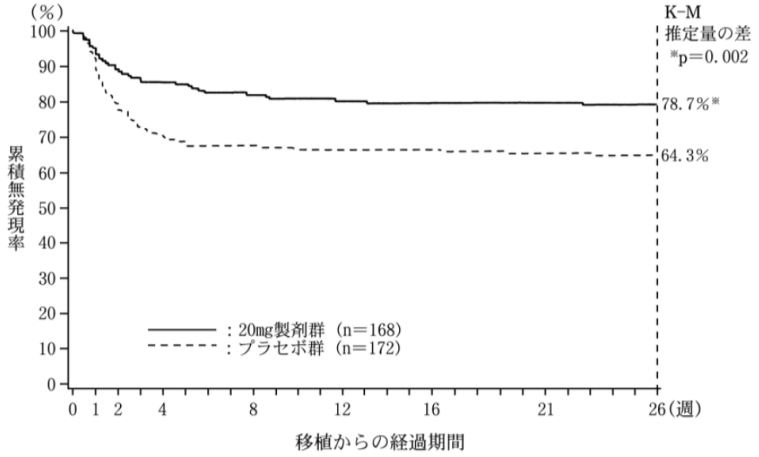
② シクロスポリン・副腎皮質ホルモン剤・アザチオプリン併用試験 [9, 10)]
［CHI INT10 試験］

＜対　　象＞　成人腎移植患者（総症例 340 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン、副腎皮質ホルモン剤及びアザチオプリンに加え、20mg 製剤又はプラセボを投与した二重盲検試験

＜試験結果＞　移植後 6 ヵ月までに急性拒絶反応が認められなかった患者の割合（無発現率）は、20mg 製剤投与群 78.7%、プラセボ群 64.3%で、20mg 製剤投与群で有意に高かった（P＝0.002、K-M 推定量の差）。

拒絶反応無発現率の推移［CHI INT10 試験］



＜有害事象＞　拒絶反応及び感染症を除いた有害事象の集計では、20mg 製剤投与群 88.7%、プラセボ群 87.8%に発現が認められた。
また、感染症の発現率は 20mg 製剤投与群 65.5%、プラセボ群 65.7%であった。

③ シクロスポリン・副腎皮質ホルモン剤・ミコフェノール酸モフェチル（MMF）併用試験 [11)]

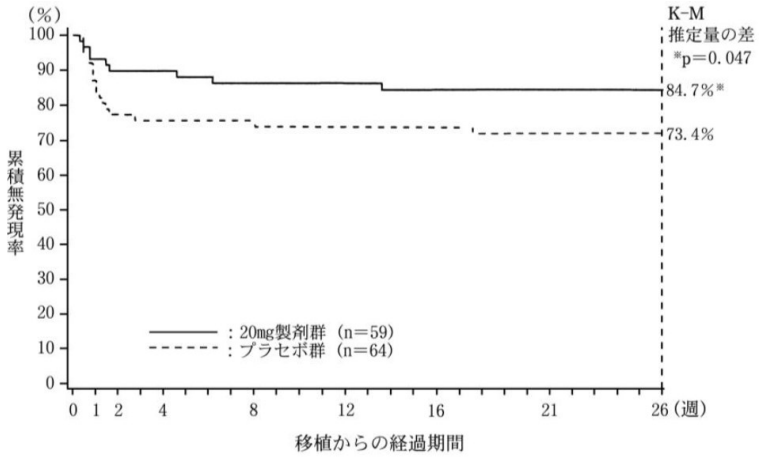
［CHI INT11 試験］

＜対　　象＞　成人腎移植患者（総症例 123 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン、副腎皮質ホルモン剤及び MMF に加え、20mg 製剤又はプラセボを投与した二重盲検試験

＜試験結果＞　移植後 6 ヵ月までに急性拒絶反応が認められなかった患者の割合（無発現率）は、20mg 製剤投与群 84.7%、プラセボ群 73.4%で、20mg 製剤投与群で有意に高かった（P＝0.047、K-M 推定量の差）。

拒絶反応無発現率の推移［CHI INT11 試験］



＜有害事象＞　有害事象の集計では、20mg 製剤投与群 98.3%、プラセボ群 96.9%で、ほぼ全例に発現が認められた。
また、感染症の発現率は 20mg 製剤投与群 62.7%、プラセボ群 70.3%であった。

5）外国小児臨床試験 [3, 12)]

＜対　　象＞　16 歳未満の小児腎移植患者（総症例 41 例）

＜試験方法＞　シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤を併用。

〔第 1 期〕（18 例）

1 回あたりシムレクト 12mg/m² を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与する。ただし 1 回 20mg を超えないこと。

〔第 2 期〕（23 例）

体重 40kg 未満の患者では 1 回 10mg を、体重 40kg 以上の患者では 1 回 20mg を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与する。

＜試験結果＞　IL-2 受容体抑制期間の中央値は第 1 期で 31 日（範囲：20～63 日）、第 2 期で 36 日（13～66 日）であった。K-M 法により推定した拒絶反応無発現率はコホート 1 で 77.8%、コホート 2 で 51.4%であった。移植腎廃絶例は 12.2%に認められたが、いずれも拒絶反応後に生じたものではなかった。移植術後 1 年時点の死亡例はなかった。

コホート 1：1～8 歳の症例（18 例）、コホート 2：9～16 歳の症例（23 例）

2）安全性試験

小児を対象とする長期投与試験は実施していない。

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	特定使用成績調査による副作用発現状況は「ⅩⅢ. 備考」の項の後、副作用一覧に記載した。
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	承認条件として実施したシムレクト小児用静注用 10mg の特定使用成績調査は終了し、また、薬食審査発 0324 第 13 号（平成 26 年 3 月 24 日付）により再審査結果が通知され、「効能又は効果」及び「用法及び用量」が承認のとおり認められたことから、承認条件は削除された。
(7) その他	該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

Ⅵ-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制剤等

Ⅵ-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：主にT細胞のIL-2受容体α鎖（CD25）

作用機序

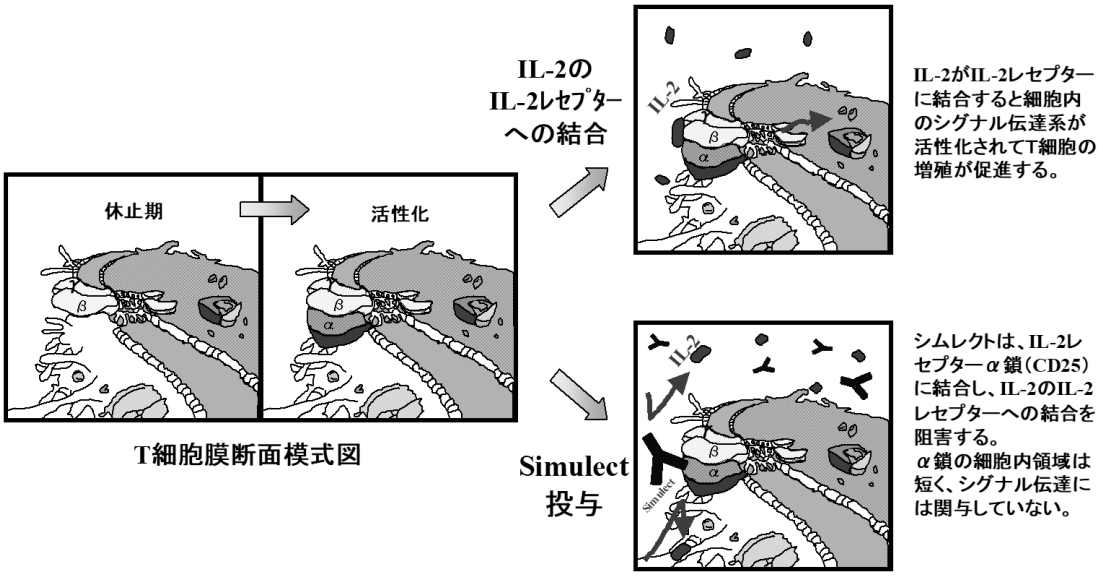
シムレクトは、活性化 T 細胞表面に選択的に発現する IL-2 受容体 α 鎖（CD25）に対して特異的な親和性を有し、IL-2 の受容体への結合を阻害する。その結果、IL-2受容体を介したT細胞の活性化及び増殖を抑制し、腎移植後に発現する急性拒絶反応を抑制する。

・IL-2受容体に対する作用[18)]
活性化T細胞表面に選択的に発現するIL-2受容体α鎖（CD25）に対して特異的な親和性を有し、IL-2 の IL-2 受容体に対する結合を抑制した（ヒト・アカゲザル・カニクイザル、*in vitro*）。

・T細胞に対する作用[18)]
ヒト末梢血由来 T 細胞の活性化及び混合リンパ球反応を抑制した（*in vitro*）。

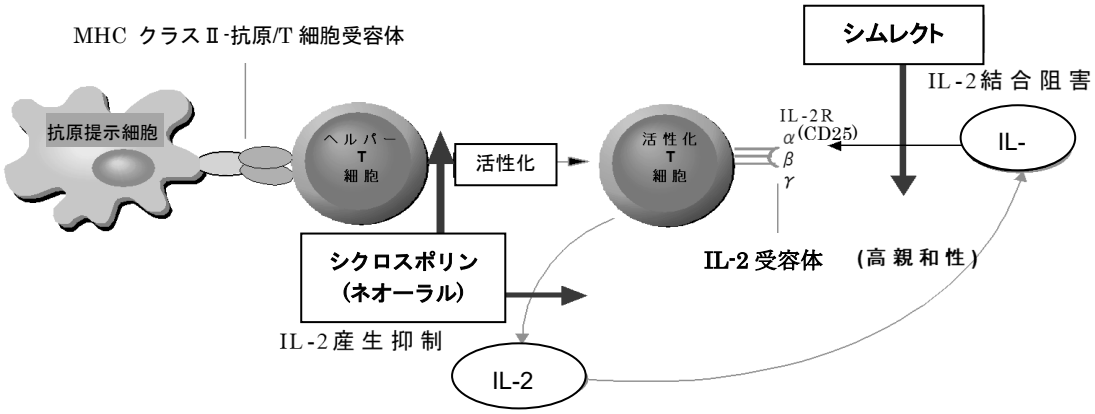
シムレクト作用機序[19)]

休止期の T 細胞表面には、IL-2 受容体 β 鎖及び γ 鎖が発現している。IL-2 受容体 α 鎖（CD25）は活性化された T 細胞に発現し、β 鎖、γ 鎖とともに高親和性 IL-2 受容体 αβγ 複合体を形成する。IL-2 がこの受容体に結合することにより、細胞内情報伝達系を介してシグナルが核へと伝達され、T 細胞の増殖が亢進される。



〔監修：東北大学医学系研究科 免疫学分野 菅村和夫〕

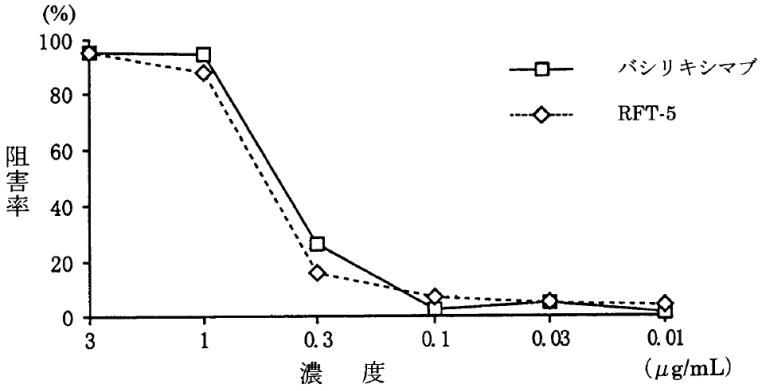
シムレクトは、活性化 T 細胞の表面に発現するヒト IL-2 受容体 α 鎖（CD25）を特異的に認識して結合することにより、IL-2 の IL-2 受容体への結合を競合的に阻害する。
その結果、IL-2 受容体を介した活性化 T 細胞の増殖を抑制して、臓器移植後に発現する急性拒絶反応を抑制する。



（2）薬効を裏付ける試験成績

1）IL-2 受容体α鎖（CD25）に対する結合阻害作用（*in vitro*）[18)]

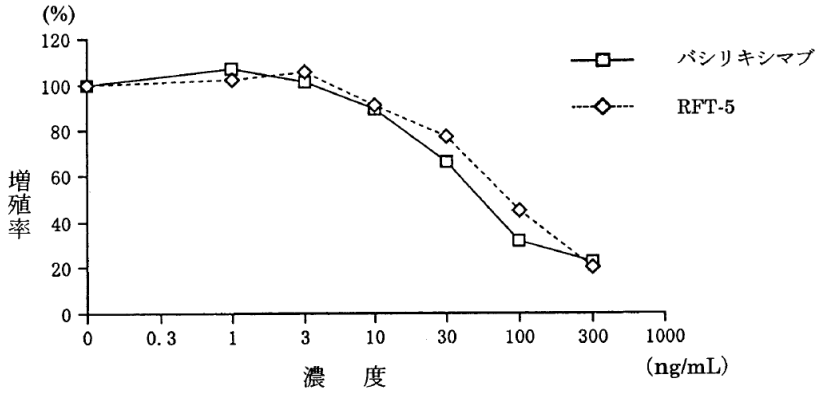
バシリキシマブは、ヒト IL-2 受容体 α 鎖陽性 MT4 細胞株に対する ^{125}I-IL-2 の結合を 1μg/mL でほぼ 100%阻害した。また、その阻害曲線はマウスモノクローナル抗体である RFT-5 と同様であり、キメラ化による影響はないと考えられた。



〔試験方法〕ヒト IL-2 受容体 α 鎖陽性 MT4 細胞株を用い、^{125}I-IL-2 の結合に対する 0.01～3μg/mL のバシリキシマブ及び RFT-5 の結合阻害率を検討した。

2）抗原特異的 T 細胞の活性化に対する阻害作用（*in vitro*）[18)]

バシリキシマブ及び RFT-5 は、HLA（ヒト白血球抗原）クラスⅡ拘束性の反応である精製無蛋白ツベルクリン（PPD）による T 細胞の活性化を、300ng/mL で約 80%抑制した。



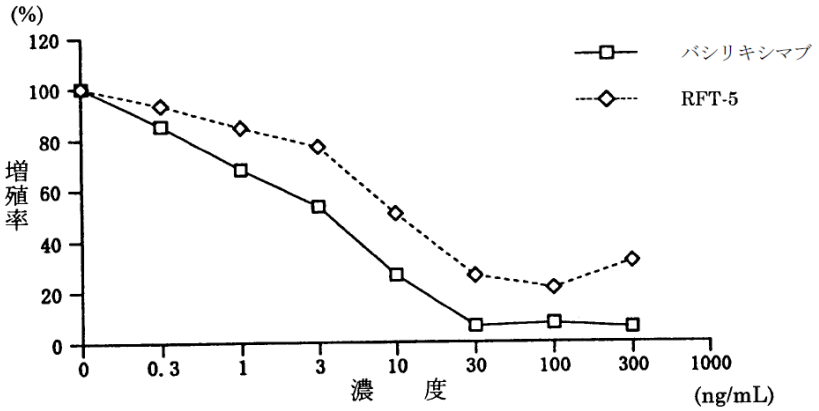
〔実験方法〕ヒト末梢血リンパ球（10^5個/0.2mL）を用い、精製無蛋白ツベルクリン（PPD）、1～300ng/mLのバシリキシマブあるいは RFT-5の存在下で6日間培養し、培養終了6時間前に^{3}H-チミジンを添加した後、T細胞活性化の指標として細胞内^{3}H-チミジンの取り込み量を測定した。

3）芽球化 T 細胞の IL-2 受容体に対する親和性（*in vitro*）[18, 20)]

ヒト、アカゲザル及びカニクイザル由来の芽球化 T 細胞において、0.37μg/mL の FITC（フルオレセイン イソチオシアネート）標識化バシリキシマブの IL-2 受容体への結合は 100μg/mL のヒト IL-2 により約 80%阻害された。従って、バシリキシマブの結合部位はヒト IL-2 に特異的な部位であると考えられた。

4）混合リンパ球反応（MLR）におけるT細胞の活性化阻害作用（*in vitro*）[18)]

バシリキシマブは、HLA不一致ヒト末梢血リンパ球とのMLRにおけるT細胞の活性化を3ng/mLで約50%、30ng/mL以上で約90%阻害し、その阻害活性はRFT-5より強力であった。



〔試験方法〕ヒト末梢血リンパ球（10^5個/0.2mL）を、X線照射処理したHLA不一致のヒト末梢血リンパ球（10^5個/0.2mL）と共に、0.3～300ng/mLのバシリキシマブあるいはRFT-5の存在下で6日間培養し、培養終了6時間前に^{3}H-チミジンを添加した後、T細胞活性化の指標として細胞内^{3}H-チミジンの取り込み量を測定した。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Ⅶ-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

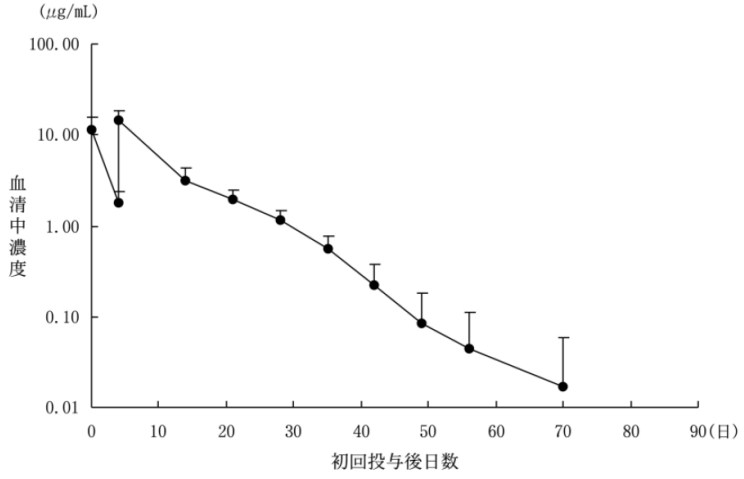
IL-2 受容体を完全に抑制（CD25 発現率が 3%以下）する閾値濃度は、ELISA（酵素結合免疫測定）法で 0.2μg/mL と考えられる。

ELISA 法で測定した血清中バシリキシマブ濃度とフローサイトメトリー法で測定した CD25 発現率の関係を検討した結果、CD25 発現率が 3%以下に抑制される閾値濃度は 0.2μg/mL と考えられた。[13, 15)]
また、国内小児腎移植患者における閾値濃度持続期間〔平均±S.D.〕は 46±5 日（40～52 日、中央値 46 日）であった。[1)]
※RIA（ラジオイムノアッセイ）法では、閾値濃度は 1μg/mL と報告されている。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 新規小児腎移植患者（日本人データ）[1)]

国内の新規幼児・小児生体腎移植患者（6 例、年齢 1～12 歳、体重 10.4～28.0kg）を対象とした試験において、シムレクトを移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回に 10mg ずつ静脈内投与（20～30 分間点滴静注）し、ELISA 法により血清中濃度を測定した。
血清中バシリキシマブ濃度推移と、ノンコンパートメント解析により求めた薬物動態パラメータを下記に示す。
初回投与後、最高値 11.6μg/mL となったのち減衰し、2 回目の投与により再び上昇し、すべての患者で閾値濃度（0.2μg/mL）以上に維持されていた。また、半減期 7.1±2.1 日で減衰し、初回投与後 40～52 日（中央値 46 日）の期間、IL-2 受容体を完全に抑制（CD25 発現率が 3%以下）する閾値濃度（0.2μg/mL）を上回った。



薬物動態パラメータ	(平均±S.D.)
Cmax（μg/mL）	11.6±4.4
$AUC_{0\text{-}t}$（μg･day/mL）	152±42
$T_{1/2}$（day）	7.1±2.1
Vss（L）	1.2±0.5
CL_{tot}（mL/hr）	5.8±1.7

解析方法：ノンコンパートメント解析

Cmax ：初回点滴静脈内投与終了後2時間以内の実測値
$AUC_{0\text{-}t}$ ：初回投与から最低定量限界値以上の値が測定された最も遅いサンプリング時間（t）までの AUC（血中濃度曲線下面積）
$T_{1/2}$ ：最終投与後の消失相より算出した半減期
Vss ：定常状態における分布容積
CL_{tot} ：全身クリアランス

2）小児腎移植患者（参考：外国人データ）[12)]

外国の小児腎移植患者を対象とした試験*において、ELISA 法により血清中濃度を測定した。

幼児/小児（11 歳以下）、青年期（12～16 歳）に分けて薬物動態パラメータを検討したところ、IL-2 受容体抑制持続期間と年齢や体重には明らかな相関は認められず、IL-2 受容体抑制持続期間の分布範囲は 13～66 日を示した。これは、CHIB352 試験で得られた成人における分布（12～69 日）に類似していた。

＊シムレクトの投与方法

（シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤を併用）

〔第 1 期〕1 回あたりシムレクト 12mg/m^2 を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与する。ただし 1 回 20mg を超えないこと。（体表面積は BSA（m^2）＝（身長（cm）×体重（kg）/3600）$^{1/2}$ にて計算した。）

〔第 2 期〕体重 40kg 未満の患者では 1 回 10mg を、体重 40kg 以上の患者では 1 回 20mg を移植術当日、移植術 4 日後にそれぞれ静脈内投与する。

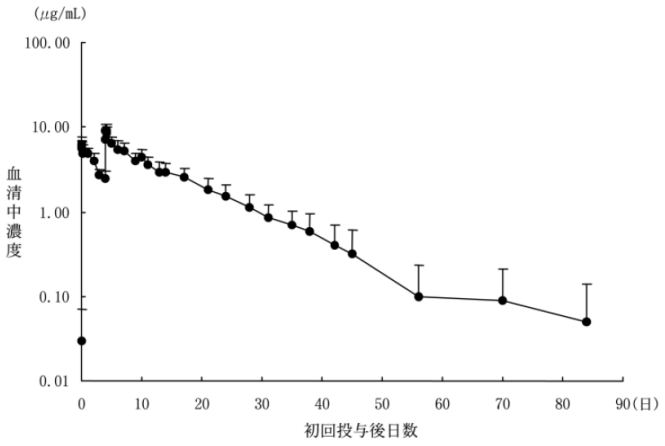
※この成績を参考に外国では、小児腎移植に対しては、体重 35kg 未満には 1 回 10mg、体重 35kg 以上には 1 回 20mg を移植術前 2 時間以内及び移植術 4 日後に静脈内投与が行われている。

3）新規成人腎移植患者（日本人データ）[4, 21)]

国内の新規成人生体腎移植患者（11 例、体重 42.5～88.0kg）を対象とした試験において、20mg 製剤を移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回に 20mg ずつ静脈内投与（30 分間点滴静注）し、ELISA 法により血清中濃度を測定した。

血清中バシリキシマブ濃度推移と、ノンコンパートメント解析及びコンパートメント解析により求めた薬物動態パラメータを下記に示す。

初回投与後、2 回目の投与直前の血清中バシリキシマブ濃度は 2.5±0.6μg/mL（平均±S.D.）を示し、すべての患者で閾値濃度（0.2μg/mL）以上に維持されていた。また、半減期 8.2±2.5 日で減衰し、初回投与後 44～54 日〔四分位範囲〕（中央値 45 日）の期間、IL-2 受容体を完全に抑制（CD25 発現率が 3%以下）する閾値濃度（0.2μg/mL）を上回った。



薬物動態パラメータ	（平均±S.D.）
Cmax（μg/mL）*1	6.4±1.3
$AUC_{0\text{-}t}$（μg･day/mL）*1	104±22
$T_{1/2}$（day）*1	8.2±2.5
Vss（L）*2	5.4±1.1
CL_{tot}（mL/hr）*2	17.3±3.7

*1 解析方法：ノンコンパートメント解析

*2 解析方法：コンパートメント解析
（2-コンパートメントモデル）

Cmax ：初回点滴静脈内投与終了後 2 時間以内の実測値

$AUC_{0\text{-}t}$ ：初回投与から最低定量限界値以上の値が測定された最も遅いサンプリング時間（t）までの AUC（血中濃度曲線下面積）

$T_{1/2}$ ：最終投与後の消失相より算出した半減期

Vss ：定常状態における分布容積

CL_{tot} ：全身クリアランス

4）成人における血清中薬物動態パラメータ（参考：外国人データ）

いずれの試験においても、20mg 製剤を移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回に 20mg ずつ静脈内投与（30 分間点滴静注）し、ELISA 法により血清中濃度を測定した。

試験名	CHIB105 試験 [15)]	CHIB352 試験 [5)]
例数	15	164
Cmax（μg/mL）*1	7.1±5.1	—
$T_{1/2}$（day）*1	8.3±4.5	7.7±3.3
Vc（L）*2	3.7±2.1	—
Vss（L）*2	8.0±6.2	—
Vz（L）*2	9.8±10.9	—
CL_{tot}（mL/hr）*2	33.4±22.3	—

（平均±S.D.）

*1 解析方法：ノンコンパートメント解析
*2 解析方法：コンパートメント解析（2-コンパートメントモデル）
Cmax ：初回点滴静脈内投与終了後 2 時間以内の実測値
$T_{1/2}$ ：最終投与後の消失相より算出した半減期
Vc ：中央コンパートメントにおける分布容積
Vss ：定常状態における分布容積
Vz ：消失相の傾きと全身クリアランスから推定される見かけの分布容積
CL_{tot} ：全身クリアランス
（※各試験内容の詳細は「V. 治療に関する項目」をご参照ください。）

日本人及び外国人における半減期及び閾値濃度持続期間の比較
（参考：成人データ）

	例数	消失半減期（日）	閾値濃度持続期間（日）	
			中央値	四分位範囲
日本人 [4,21)]	11	8.2±2.5	45	44～54
外国人 [5)]（CHIB352 試験）	164	7.7±3.3	35	25～43

（3）中毒域

確立していない。
参考：成人腎移植患者に、単回投与で 60mg もしくは 3～5 日にわたって分割投与で 120mg まで投与したが、重篤な有害事象はみられなかった。また、小児腎移植患者に 20mg（2.3mg/kg）を単回投与したが、有害事象は認められなかった。

（4）食事・併用薬の影響

該当しない

Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

ノンコンパートメント解析

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

新規幼児・小児腎移植患者 6 例（年齢 1～12 歳、体重 10.4～28.0kg）にシムレクト 10mg を移植術日と移植術 4 日後に 2 回それぞれ静脈内投与した。（ELISA 法）[1)]

K_{el}：0.1071±0.0381（day^{-1}） （平均±S.D.）

（4）クリアランス

新規幼児・小児腎移植患者 6 例（年齢 1～12 歳、体重 10.4～28.0kg）にシムレクト 10mg を移植術日と移植術 4 日後に 2 回それぞれ静脈内投与した。（ELISA 法）[1)]

CL_{tot}：5.8±1.7（mL/hr）（CL_{tot}：全身クリアランス） （平均±S.D.）

(5) 分布容積	新規幼児・小児腎移植患者 6 例（年齢 1～12 歳、体重 10.4～28.0kg）にシムレクト 10mg を移植術日と移植術 4 日後に 2 回それぞれ静脈内投与した。（ELISA 法）[1)] Vss：1.2±0.5（L） （Vss：定常状態における分布容積） （平均±S.D.）
(6) その他	該当資料なし
Ⅶ-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	非線形混合効果モデル解析（NONMEM）
(2) パラメータ変動要因	母集団薬物動態解析による検討（参考：成人データ）[22)] 成人における外国 4 試験と国内試験の全血清中濃度データ（266 例）を対象に、母集団薬物動態解析を行った結果、日本人及び外国人における本剤のクリアランス（L/day）はそれぞれ 0.288、0.732（以下同順）、分布容積（L）は 5.69、9.89 であった。クリアランスと分布容積に対して体重が有意（P＜0.001）な共変量であった。一方、年齢、性別、人種との関連性は認められなかった。 従って、日本人と外国人のクリアランス及び分布容積等の薬物動態パラメータ差の一因として体重差が関与すると考えられた。
Ⅶ-4. 吸収	該当しない（静脈内投与により直ちに血中に移行する。）
Ⅶ-5. 分布	全身組織への分布については検討していないが、組織への移行性は非常に低いと考えられる。 参考：アカゲザルに静脈内投与したときの Vss は 40～60mL/kg であり、この値はサルの体重あたりの血漿量（36.4mL/kg）に近いため、体循環中に投与された後の細胞内への移行性は低いと考えられた。 なお、ヒト組織を用いて、免疫組織学的手法を用いて種々のヒト正常組織に対するバシリキシマブの交差反応性を検討した結果、活性化リンパ球及びマクロファージ/単球にのみ結合し、他のヒト正常組織§とは交差反応を示さないと考えられた。（外国人データ、*in vitro*） §その他の検討したヒト正常組織：大脳皮質、脳幹、小脳、脳神経、末梢神経、大動脈、血管、心臓、肺、気管、唾液腺、食道、胃、回腸、空腸、結腸、直腸、肝臓、胆嚢、腎臓、鼻粘膜、膵臓、上皮小体、骨髄、パイエル板、脾臓、胸腺、副腎、甲状腺、皮膚、乳腺、平滑筋、扁桃腺、前立腺、精巣、卵巣、子宮体部、子宮頚部、膣、膀胱
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料はないが、IgG 抗体は胎盤を通過することが知られているため、本剤も通過すると考えられる。
(3) 乳汁への移行性	該当資料はないが、IgG 抗体は乳汁中に移行することが知られているため、本剤も移行すると考えられる。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

Ⅶ-6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（2）代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当しない

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

Ⅶ-7. 排泄

該当資料なし

Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報

該当しない

Ⅶ-9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：
透析膜への吸着について *in vitro* で試験を実施した結果、セルロース三酢酸（CTA）膜、ポリスルホン（PS）膜、ポリメチルメタクリレート（PMMA）膜、エチレンビニルアルコール共重合体（EVAL）膜、表面改質セルロース（MRC）膜ではバシリキシマブの濃度低下は認められなかった。一方、ポリアクリロニトリル（PAN）膜ではバシリキシマブの濃度低下が認められ、またポリエステルポリマーアロイ（PEPA）膜では長期間の透析による濃度低下の可能性が示唆された。[25] なお、20mg 製剤投与後に透析を行った症例において、バシリキシマブの薬物動態や急性拒絶反応及び有害事象の発現状況に影響が見られなかったとの報告がある。[23]

参考：透析施行例の薬物動態パラメータを検討した結果、クリアランスと分布容積がやや大きい値を示したが、透析を実施していない患者に比べ、大きな差は認められなかった。また、吸着に起因した補体活性化による有害事象も認められなかった。（外国人データ）

	CL（mL/hr）	Vss（L）	$T_{1/2}$（day）
全症例（n=169）	36.7±15.2	8.0±2.4	7.4±3.0
透析施行例（n=23）	42.2±14.0	9.0±2.0	7.2±2.5

解析方法：コンパートメント解析（2-コンパートメントモデル）

直接血液灌流：
20mg 製剤を移植術当日と 4 日後に 2 回投与した症例で、移植 9 日後に拒絶反応がみられたために血漿交換（プラズマフェレーシス）を実施したところ、血漿交換前に比べ約 61.5%が除去されたとの報告がある。[24]

Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

Ⅶ-11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1. 警告内容とその理由

1. 警告
本剤の投与は、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師のもとで使用すること。

（解説）
本剤の投与に際しては、移植患者の状態や併用する薬剤に応じて、免疫抑制剤投与による効果とリスクを踏まえた上で注意深く行う必要があるため、【警告】の項を設定した。

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1 参照］

（解説）
2.1. 本剤を投与後、急性（24 時間以内）に発現する高度の過敏症反応の報告があり、このような患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状を発現する可能性があるため禁忌とした。

2.2 「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）」の項参照

2.3 「Ⅷ-7. 相互作用（1）」 の項参照

Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は、移植術を受けることが確実であるときのみ投与を開始すること。
7.2 本剤は、腎移植において一般的に用いられる免疫抑制療法に加えて投与すること。
7.3 初回投与後に高度の過敏症反応や移植臓器廃絶が生じた場合は、2回目の投与を中止すること。
7.4 再移植等で、本剤又は他のマウス由来製剤の投与歴のある患者に投与する場合は、過敏症反応の発現に十分注意すること。
7.5 体重 35kg 以上の患者に投与する場合は、期待される免疫抑制効果を得ることができない可能性があるため、40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けた投与を考慮すること。

「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高める可能性がある。二次的感染が生じた場合には適切な治療を行うこと。［11.1.2 参照］

（解説）
本剤を含む免疫抑制療法を施行した腎移植患者では、細菌、真菌、ウイルス等に感染しやすく、肺炎、敗血症等の重篤な感染症を発現する可能性があり、また、既に感染症に罹患している場合には、その症状をさらに悪化させる可能性があるため記載した（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）。

8.2 本剤は、製造工程の極めて初期の段階（マスターセルバンクの作製時）で、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒト血清アルブミン及びヒトトランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びバシリキシマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造にフランスで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

（解説）

本剤は、その製造工程の極めて初期の段階であるマスターセルバンク（MCB）の作製時に、ヒト血液由来成分（ヒト血清アルブミン、ヒトトランスフェリン）を培地成分の一部として使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらの成分の原血漿に対する核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によるウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることの確認、更にこれらの成分及びバシリキシマブの製造における複数の工程でウイルス除去及び不活化を行っている。これらのことから、最終製品へのウイルス混入の可能性は極めて低いと考えられる。

また、ヒトトランスフェリンの製造にフランスで採血したヒト血液を用いているが、これまでにシムレクトの投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達している。しかし、ウイルス混入、TSEの潜在的な伝播の危険性を完全に排除することはできないため、シムレクトを投与する際には患者又は患者の保護者に対する説明を考慮するよう注意喚起した。

Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。［11.1.2参照］

(解説)
免疫抑制剤が投与された B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアの患者において、HBV の再活性による肝炎を発症した症例が報告されている。一方で、HBs 抗原陰性の患者において免疫抑制剤投与後に HBV の再活性化による肝炎を発症したとの報告もある。これらのことは、免疫抑制剤投与により HBV が再活性化し B 型肝炎が発症したと考えられている。
また、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎が悪化した症例が報告されている。このため、肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど肝炎の発症・悪化に対して注意が必要であり記載した。（「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
本剤投与後に透析を行う場合は、ポリアクリロニトリル（PAN）膜及びポリエステルポリマーアロイ（PEPA）膜の使用を避けることが望ましい。*in vitro*での透析膜への吸着試験において、PAN膜でバシリキシマブの濃度低下が認められ、PEPA膜で濃度低下の可能性が示唆された。

(解説)
in vitro におけるバシリキシマブの透析膜に対する吸着性試験[25]を実施したところ、PAN 膜ではバシリキシマブの濃度低下が認められ、PEPA 膜では長時間の透析による濃度低下の可能性が示唆された。本剤投与後に透析を行った症例において、バシリキシマブの薬物動態や急性拒絶反応及び有害事象の発現状況に影響が認められなかったとの報告[23]はあるが、吸着性試験の結果から、これらの透析膜を用いた場合にバシリキシマブの血清中濃度の低下が考えられるため記載した。（「Ⅶ-9 透析等による除去率」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性では本剤最終投与後4ヵ月間は、避妊すること。［9.5参照］

(解説)
バシリキシマブは IgG 抗体であることから胎盤を通過すると考えられる。また、外国の試験においてバシリキシマブの IL-2 受容体抑制期間が 3 ヵ月を超える症例[7]が認められていることから、本剤最終投与後 4 ヵ月間は避妊が必要であることを記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤はIgG抗体であることから胎盤を通過すると考えられる。また、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。［2.2、9.4参照］

(解説)
動物実験（カニクイザル）における生殖発生毒性試験において、バシリキシマブに起因する母動物の異常や胎児への影響は認められず、催奇形性は認められていないが（「Ⅸ-2.毒性試験（5）」の項参照）、バシリキシマブは IgG 抗体であることから胎盤を通過すると考えられる。
従って、バシリキシマブの免疫抑制効果が胎児に及ぶおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)
バシリキシマブの母乳移行性を検討した試験は行われていないが、バシリキシマブは IgG 抗体であるため母乳中に移行すると考えられる。従って、バシリキシマブの免疫抑制効果が授乳児に及ぶおそれがあるため、授乳婦には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとした。

(7) 小児等

9.7 小児等
低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした国内臨床試験は実施していない。また、国内外臨床試験に体重 9kg 未満の小児等は含まれていない。なお、外国における使用経験については、16.1.2 及び 17.1.2 を参照すること。

(解説)
本剤承認時までの国内臨床試験では、低出生体重児、新生児又は乳児における検討は行われていないため、外国の使用経験 [12)] を示した（「Ⅶ-1.（3）通常用量での血中濃度」の項参照）。また、一般に小児腎移植が安全に実施されると考えられる体重下限（7～8kg 程度）の患者と国内小児臨床薬理試験におけるクリアランスに大きな違いはみられないが、体重 10kg 未満の小児等におけるシムレクトの使用例は 2 例と使用経験がわずかなことから、国内外臨床試験における使用状況を示した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

(解説)
高齢者は一般に生理機能が低下しているので、本剤の投与にあたっては患者の状態を観察するよう注意喚起を行った。

Ⅷ-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）［2.3 参照］	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

（解説）

生ワクチン：シムレクトの免疫抑制作用により、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発症する可能性が考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によって、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

Ⅷ-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1重大な副作用

11.1.1 急性過敏症反応（頻度不明）

以下のようなアナフィラキシー症状を含む異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。

- 皮膚症状：発疹、蕁麻疹、そう痒症
- 呼吸器：呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、気管支痙攣、喘鳴、くしゃみ
- 循環器：低血圧、頻脈、心不全、毛細管漏出症候群
- その他：サイトカイン遊離症候群

（解説）

本剤投与後、急性（24 時間以内）に発現する過敏症反応の報告がある。
このような異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、また、再投与は行わないこと。

11.1.2 感染症（5%以上）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹等）があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。［8.1、9.1.1 参照］

（解説）

本剤の免疫抑制作用により、重篤な感染症を生じる可能性がある。感染症に分類される副作用は、国内小児臨床薬理試験において 5/6 例（83.3%）、国内成人臨床試験において 17/31 例（54.8%）、合計 22/37 例（59.5%）に認められた。国内小児における主な感染症は、サイトメガロウイルス感染 3 件（50.0%）、真菌感染 2 件（33.3%）等であった。

（「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴のある患者」の項参照）

11.1.3 **進行性多巣性白質脳症（ＰＭＬ）**（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）
進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）は、ヒトポリオーマウイルスに属する JC ウイルス（JCV）感染によって起きる中枢神経系の脱髄性脳炎である。主に HIV 感染患者で発症するが、血液系悪性腫瘍、透析中の慢性腎不全、免疫抑制剤の投与を受けている移植患者など免疫力が極めて低下している場合に発症する。JCV はヒトに常在するウイルスであり、多くは小児期に無症候性に感染し、その後、主として腎臓組織に持続感染する。細胞性免疫の低下に伴い、腎臓に潜伏している JCV の増殖が亢進して血行性に脳に伝播し、さらに、脳では感受性のある髄鞘形成細胞に感染し、細胞を崩壊して脱髄を起こすと考えられている。
症状としては、半盲や羞明などの視野障害、運動麻痺（片麻痺や四肢麻痺）、失調、意識障害などの大脳の機能障害がみられる。治療で延命や著明な機能回復を得られることはあるが、予後は不良であり、通常数ヵ月で死亡に至ることが報告されている。

11.1.4 **BK ウイルス腎症**（頻度不明）

（解説）
腎移植患者で報告されている。
BK ウイルス腎症は、ヒトポリオーマウイルスに属する BK ウイルス（BKV）の再活性化が原因で発症する腎症で、腎移植患者の 5～10%に発症し、移植片の廃絶につながる可能性がある。免疫抑制下では尿路系に潜伏している BKV が尿路上皮細胞内で増加し、腎実質内の上皮細胞へと感染を拡大し腎症が発症すると考えられている。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	痙攣、第3脳神経麻痺	
眼		眼の異常感、複視、眼痛、光視症	
呼吸器	口腔咽喉痛、咳嗽、鼻漏、湿性咳嗽	痰貯留	鼻炎
循環器	高血圧、血圧上昇		
血管		肺塞栓症、血管炎、静脈血栓症	
血液	リンパ球数減少、白血球数増加、血小板数増加、白血球数減少	単球数減少、好中球数減少、好中球数増加、	貧血
消化器	下痢	悪心	便秘
肝臓	血中LDH増加、AST増加、ALT増加、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、γ-GTP増加		
泌尿器	尿中蛋白陽性	血中クレアチニン増加、血中尿素増加	
皮膚	そう痒症、発疹		術後創合併症、多毛症
その他	発熱、C-反応性蛋白増加、悪寒、胸痛、血中トリグリセリド増加	けん怠感、下垂体の良性腫瘍、関節痛、筋肉痛、血中リン減少、血中アルブミン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗体検査陽性、末梢性浮腫	疼痛、体重増加、高カリウム血症注、高コレステロール血症注

シムレクト副作用一覧（国内小児臨床薬理試験/外国小児臨床試験・国内成人臨床試験・外国成人第Ⅲ相臨床試験・使用成績調査における副作用一覧・小児特定使用成績調査における副作用一覧）別紙参照

Ⅷ-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

Ⅷ-10. 過量投与

該当資料なし

Ⅷ-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1薬剤調製時の注意
14.1.1 1バイアルあたり日局注射用水2.5mLをゆっくり加え、激しい振とうを避けて溶解すること。
14.1.2 点滴静注を行う場合は、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で25mL以上に希釈し、20～30分で投与する。また、溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。
14.1.3 本剤は蛋白製剤であるために、溶解後半透明の混濁がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。
14.1.4 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
14.1.5 他の製剤との混注は行わないこと。
14.1.6 溶解後は、速やかに使用すること。また、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

（解説）
14.1.1 溶解時に日局注射用水を勢いよく入れた時、又は激しい振とうにより泡立ち、表示の投与量が正確に投与できないおそれがあるため記載した（「Ⅳ-7. 注射剤の調製法」の項参照）。
14.1.2 点滴静注を行う際にも、点滴バッグの激しい振とうにより泡立ち、表示の投与量が正確に投与できないおそれがあるため記載した。
14.1.3, 14.1.4 本剤を日局注射用水で溶解後、目視により検査した際に、不溶性異物や着色等外観に異常が認められた場合には、使用してはいけない。
14.1.5 他剤との配合における品質試験は実施していない。
なお、輸液中の安定性試験において、20mg 製剤を日局注射用水 5mL で溶解し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に希釈して室温で 2 時間保存した時、安定であった（「Ⅳ-8.他剤との配合変化」の項参照）。
14.1.6 本剤には抗菌剤等は含まれていない。

Ⅷ-12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意
15.1.1 シムレクト投与後、抗イデオタイプ抗体反応及びヒト抗マウス抗体反応が認められたとの報告がある。
15.1.2 免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

（解説）
15.1.1 国内成人及び外国の臨床試験において、本剤投与後に抗イデオタイプ抗体反応及びヒト抗マウス抗体反応が認められた症例があり、その頻度を下記に示す。
ただし、これらの抗体反応発現と本剤の効果減弱及び過敏症反応との関連性が認められたとの報告はない。

	国内（成人） 発現例数/測定例数	外国 発現例数/測定例数
抗イデオタイプ抗体反応	0/31 例	4/339 例
ヒト抗マウス抗体反応	1/31 例	6/172 例

15.1.2 一般に移植後の患者では免疫抑制状態にあるため、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）や皮膚癌等の悪性腫瘍が発現する危険性が高いことが知られている。
悪性腫瘍発現の危険性は免疫抑制療法による免疫抑制の程度と期間に関連していると考えられ、これらの治療を施行中の患者では悪性腫瘍の発現に十分注意をする必要がある。小児を対象とした国内外の臨床試験、及び成人を対象とした国内臨床試験では、悪性新生物の発現は認められていない。
なお、成人を対象とした 20mg 製剤の外国における臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験では 5 例に、また、第Ⅲ相試験では、20mg 製剤投与群並びにプラセボ投与群でそれぞれ 6 例（1.7%）、9 例（2.5%）に悪性新生物が認められた。

(2) 非臨床試験に基づく情報	設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

アカゲザルを用いたバシリキシマブ 4 週間静脈内投与（1・5mg/kg）試験ならびに 4 週間静脈内投与（0.5・1.5・4.5mg/kg）及び 8 週間回復試験の結果、一般症状観察、循環器系、消化器系、腎機能において、一般薬理学的作用を示唆するような変化は認められなかった。

一般薬理作用（アカゲザル、静脈内投与）

試験項目	投与量*	試験成績
一般症状観察	1・5mg/kg	作用なし
	0.5・1.5・4.5mg/kg	
循環器系 血圧、心拍数、心電図	1・5mg/kg	作用なし
	0.5・1.5・4.5mg/kg	
消化器系 摂餌量、排便	1・5mg/kg	作用なし
	0.5・1.5・4.5mg/kg	
腎機能 尿量、尿 pH、尿糖、尿蛋白、血中電解質（ﾅﾄﾘｳﾑ・ｶﾘｳﾑ・塩素ｲｵﾝ・ｶﾙｼｳﾑ）	1・5mg/kg	作用なし
	0.5・1.5・4.5mg/kg	

*上段：4 週間静脈内投与試験（雄 n=4、雌 n=4）
下段：4 週間静脈内投与及び 8 週間回復試験（雄 n=5、雌 n=5）

(3) その他の薬理試験

該当しない

Ⅸ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

バシリキシマブ 6、12 及び 24mg/kg をアカゲザルに静脈内投与で週 1 回、2 週間（計 2 回）投与した結果、すべての用量群で死亡は発現せず、一般症状、体重及び摂餌量においても投与に起因した変化は認められなかった。
（最小致死量：＞24mg/kg）

(2) 反復投与毒性試験

1）4 週間静脈内投与試験（アカゲザル、1・5mg/kg、1 週間に 2 回、4 週間、計 8 回、静脈内）
一般症状、体重及び摂餌量に変化はみられず、心電図、血圧、検眼鏡検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査においても、バシリシキマブに起因した影響は認められなかった。
（無毒性量：5.0mg/kg）

2）4 週間静脈内投与及び 8 週間回復試験（アカゲザル、0.5・1.5・4.5mg/kg、4 日に 1 回、4 週間、計 7 回、静脈内）
一般症状、体重及び摂餌量に変化はみられず、心電図、血圧、検眼鏡検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査においても、バシリシキマブに起因した影響は認められなかった。
（無毒性量：4.5mg/kg）

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰変異試験（*in vitro*）及び哺乳類の培養細胞（V79 cell）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）において、すべて陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1）胚・胎児発生に関する静脈内投与試験（カニクイザル：妊娠 20～48 日）
バシリキシマブ 1 及び 5mg/kg を週 2 回計 9 回静脈内投与し、胚・胎児発生に関する影響を検討した結果、バシリキシマブの投与に起因した母動物の異

常や胎児への影響は認められず、催奇形性もみられなかった。
（母動物及び胎児に対する無毒性量：5mg/kg）

（6）局所刺激性試験

ウサギ耳介静脈へ単回灌流投与（4 分間、流速 0.5mL/分）し、局所刺激性を検討した結果、4.0mg/mL のバシリキシマブは静脈及び周辺組織に対し局所刺激性を示さなかった。

（7）その他の特殊毒性

1）交差反応性試験

免疫組織化学的手法を用いて、種々のヒト正常組織に対するバシリキシマブの交差反応性について検討した結果、バシリキシマブはリンパ系組織以外のヒト正常組織とは交差反応性を示さなかった（*in vitro*）。

2）抗原性試験

抗原性試験は実施していない。
なお、サルを用いた反復投与試験において、抗バシリキシマブ イデオタイプ抗体の産生が認められたが、一般症状観察において、バシリキシマブの投与による変化あるいはアナフィラキシー・ショック様の症状の発現は認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

X-2. 有効期間

3 年（安定性試験の結果に基づく）
包装に表示の使用期限内に使用すること

X-3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

X-4. 取扱い上の注意

注意－医師等の処方箋により使用すること

X-5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

X-6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シムレクト静注用 20mg
同　効　薬：免疫抑制剤

X-7. 国際誕生年月日

1998 年 4 月

X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：2008 年 6 月 6 日
承認番号：22000AMX01625000
薬価基準収載年月日：2008 年 9 月 12 日
販売開始年月日：2008 年 10 月 27 日

X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知：2014 年 3 月 24 日（薬食審査発 0324 第 13 号）
承認事項に変更なし

X-11. 再審査期間

2008 年 6 月 6 日～2012 年 1 月 16 日
（シムレクト小児用静注用 10mg における再審査期間は、シムレクト静注用 20mg における再審査期間の残余期間）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード
シムレクト小児用静注用10mg	6399418D2020	6399418D2020	1188257010101	621882501

X-14. 保険給付上の注意

シムレクト小児用静注用 10mg
1）本製剤は、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師のもとで使用した場合に限り算定できるものであること。
2）本製剤は、初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植後 4 日後に行い、2 回に限り算定できるものであること。（保医発第 0912002 号：2008 年 9 月 12 日付）

XI．文献

ＸＩ-1. 引用文献

1) 社内資料：小児腎移植患者におけるシムレクトの国内臨床薬理試験 〔20081121〕
2) Offner,G.et al.：Transplantation 2002； 74(7)：961-966 (PMID: 12394837) 〔20027706〕
3) 社内資料：新規小児腎移植患者におけるシムレクトの薬物動態・薬力学、安全性及び耐容性の検討（CHIB152 試験） 〔20020857〕
4) 社内資料：腎移植患者におけるシムレクトの国内臨床試験成績（臨床薬理試験/一般臨床試験）（2002 年 1 月 17 日承認（シムレクト 20mg）、申請資料概要 ト-73、ト-86） 〔20020860〕
5) 社内資料：成人腎移植患者におけるシムレクトの外国第Ⅲ相臨床試験（CHIB201 試験/CHIB352 試験）（2002 年 1 月 17 日承認 申請資料概要 ト-41、ト-57） 〔20020859〕
6) Nashan,B.et al.：Lancet 1997；350(9086)：1193-1198 (PMID: 9652559) 〔20020376〕
7) Kahan,B.D.et al.：Transplantation 1999；67(2)：276-284 (PMID: 10075594) 〔20020377〕
8) 社内資料：成人腎移植患者におけるシムレクトの外国第Ⅲ相臨床試験（CHIB201 試験/CHIB352 試験）：期間延長非盲検試験の 5 年生存率 〔20035795〕
9) Ponticelli,C.et al.：Transplantation 2001；72(7)：1261-1267 (PMID: 11602853) 〔20020379〕
10) 社内資料：アザチオプリンを含む 3 剤併用治療におけるシムレクトとプラセボの二重盲検比較試験（CHI INT10 試験）（2002 年 1 月 17 日承認（シムレクト 20mg）、申請資料概要 ト-101） 〔20020862〕
11) Lawen,J.G.et al.：Transplantation 2003；75(1)：37-43 (PMID: 12544868) 〔20031867〕
12) Kovarik,J.M.et al.：Transplantation 2002； 74(7)：966-971 (PMID: 12394838) 〔20027707〕
13) Amlot,P.L.et al.：Transplantation 1995；60(7)：748-756 (PMID: 7570988) 〔20020866〕
14) Kovarik,J.M.et al.：Transplant.Proc. 1996；28(2)：913-914 (PMID: 8623459) 〔20020867〕
15) 社内資料：腎移植患者におけるシムレクトの安全性及び耐容性の検討（CHIB105 試験）（2002 年 1 月 17 日承認（シムレクト 20mg）、申請資料概要 ト-16） 〔20020858〕
16) Kovarik,J.et al.：Transplantation 1997；64(12)：1701-1705 (PMID: 9422405) 〔20020868〕
17) 社内資料：腎移植患者におけるシムレクトの薬物動態の検討（CHIB106 試験）（2002 年 1 月 17 日承認（シムレクト 20mg）、申請資料概要 ト-30） 〔20020861〕
18) 社内資料：シムレクトの T 細胞、IL-2 レセプターに対する薬理作用（2002 年 1 月 17 日承認（シムレクト 20mg）、申請資料概要 ホ-5、ホ-6） 〔20020864〕
19) van den Berghe,L.：In 'Introduction to TRANSPLANT IMMUNOLOGY AND IMMUNOSUPPRESSION' Mosby-Wolfe Medical Communications. 1999：58-59 〔20020777〕
20) Quesniaux,V.F.J.et al.：Translant.Proc. 1998；30(5)：2152-2154 (PMID: 9723423) 〔20020869〕
21) Haba,T.et al.：Transplant.Proc. 2001；33(7-8)：3174-3175 (PMID: 11750362) 〔20021187〕
22) 田島武志：第 19 回日本薬物動態学会ワークショップ-(-), 85-88,2005 〔20055317〕
23) Kovarik,J.M. et al.：Transplantation 1999；68(9)：1288-1294 (PMID: 10573065) 〔20020870〕
24) 中川由紀ほか：腎と透析 60(2),283-287,2006 〔20062458〕
25) 社内資料：製剤の透析膜への吸着（*in vitro*）/ シムレクト注射用 20mg 〔20022360〕

ＸＩ-2. その他の参考文献

1) 中村正孝：臨床免疫 2000；34(S19)：443-448 〔20020926〕
「サイトカインレセプター CD25（IL-2α）」

2) 宍戸誠一郎ほか：2007；移植 42(2)：136-142 〔20073917〕
「小児腎移植患者における basiliximab（シムレクト®）の使用経験－日本人小児における薬物動態および薬力学的効果の検討と至適投与量に対する考察－」

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2021年6月現在、30ヵ国以上で承認されている。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果
腎移植後の急性拒絶反応の抑制
6. 用法及び用量
通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として20mgを総用量とし、10mgずつ2回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前2時間以内に、2回目の投与は移植術4日後に行う。
静脈内注射に際しては、本剤1バイアルを日局注射用水2.5mLで溶解し、全量を投与する。

2020年8月改訂

国名	米国
販売名	Simulect®
剤形・規格	Simulect 10 mg vial Simulect 20 mg vial
販売企業名	ノバルティス ファーマ
発売年	1998年（20mg）、2003年（10mg）
効能又は効果	**INDICATIONS AND USAGE** Simulect® (basiliximab) is indicated for the prophylaxis of acute organ rejection in patients receiving renal transplantation when used as part of an immunosuppressive regimen that includes cyclosporine, USP (MODIFIED), and corticosteroids. The efficacy of Simulect for the prophylaxis of acute rejection in recipients of other solid organ allografts has not been demonstrated.
用法及び用量	**DOSAGE AND ADMINISTRATION** Simulect® (basiliximab) is used as part of an immunosuppressive regimen that includes cyclosporine, USP (MODIFIED) and corticosteroids. Simulect is for central or peripheral intravenous administration only. Reconstituted Simulect should be given either as a bolus injection or diluted to a volume of 25 mL (10-mg vial) or 50 mL (20-mg vial) with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP and administered as an intravenous infusion over 20 to 30 minutes. Bolus administration may be associated with nausea, vomiting and local reactions, including pain. Simulect should only be administered once it has been determined that the patient will receive the graft and concomitant immunosuppression. Patients previously administered Simulect should only be re-exposed to a subsequent course of therapy with extreme caution due to the potential risk of hypersensitivity (see WARNINGS). Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration before administration. After reconstitution, Simulect should be a clear-to-opalescent, colorless solution. If particulate matter is present or the solution is colored, do not use. Care must be taken to assure sterility of the prepared solution because the drug product does not contain any antimicrobial preservatives or bacteriostatic agents. It is recommended that after reconstitution, the solution should be used immediately. If not used immediately, it can be stored at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) for 24 hours or

	at room temperature for 4 hours. Discard the reconstituted solution if not used within 24 hours. No incompatibility between Simulect and polyvinyl chloride bags or infusion sets has been observed. No data are available on the compatibility of Simulect with other intravenous substances. Other drug substances should not be added or infused simultaneously through the same intravenous line. **Adults** In adult patients, the recommended regimen is two doses of 20 mg each. The first 20-mg dose should be given within 2 hours prior to transplantation surgery. The recommended second 20-mg dose should be given 4 days after transplantation. The second dose should be withheld if complications, such as severe hypersensitivity reactions to Simulect or graft loss occur. **Pediatric** In pediatric patients weighing less than 35 kg, the recommended regimen is two doses of 10 mg each. In pediatric patients weighing 35 kg or more, the recommended regimen is two doses of 20 mg each. The first dose should be given within 2 hours prior to transplantation surgery. The recommended second dose should be given 4 days after transplantation. The second dose should be withheld if complications, such as severe hypersensitivity reactions to Simulect or graft loss occur.

2023 年 10 月改訂

国名	EU
販売名	Simulect®
剤形・規格	Simulect 20 mg powder and solvent for solution for injection or infusion Simulect 20 mg powder for solution for injection or infusion Simulect 10 mg powder and solvent for solution for injection or infusion Simulect 10 mg powder for solution for injection or Infusion
販売企業名	ノバルティス ファーマ
発売年	1998 年（20mg）2003 年（10mg） 20mg 製剤 1998 年（スイス、スウェーデン、ドイツ、デンマーク、オランダ、オーストリア） 1999 年（イタリア、フィンランド、スペイン、フランス、ギリシャ、ポルトガル、アイルランド、ルクセンブルグ） 10mg 製剤 2003 年（ドイツ、フランス）
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Simulect is indicated for the prophylaxis of acute organ rejection in de novo allogeneic renal transplantation in adult and paediatric patients (1-17 years) (see section 4.2). It is to be used concomitantly with ciclosporin for microemulsion- and corticosteroid-based immunosuppression, in patients with panel reactive antibodies less than 80%, or in a triple maintenance immunosuppressive regimen containing ciclosporin for microemulsion, corticosteroids and either azathioprine or mycophenolate mofetil.

用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Simulect should be prescribed only by physicians who are experienced in the use of immunosuppressive therapy following organ transplantation. Simulect should be administered under qualified medical supervision. Simulect must not be administered unless it is absolutely certain that the patient will receive the graft and concomitant immunosuppression. Simulect is to be used concomitantly with ciclosporin for microemulsion- and corticosteroid-based immunosuppression. It can be used in a ciclosporin for microemulsion- and corticosteroid-based triple immunosuppressive regimen including azathioprine or mycophenolate mofetil. Posology *Adults* The standard total dose is 40 mg, given in two doses of 20 mg each. The first 20 mg dose should be given within 2 hours prior to transplantation surgery. The second 20 mg dose should be given 4 days after transplantation. The second dose should be withheld in the event of a severe hypersensitivity reaction to Simulect or post-operative complications such as graft loss (see section 4.4). *Children and adolescents (1–17 years)* In paediatric patients weighing less than 35 kg, the recommended total dose is 20 mg, given in two doses of 10 mg each. In paediatric patients weighing 35 kg or more, the recommended dose is the adult dose, i.e. a total dose of 40 mg, given in two doses of 20 mg each. The first dose should be given within 2 hours prior to transplantation surgery. The second dose should be given 4 days after transplantation. The second dose should be withheld in the event of a severe hypersensitivity reaction to Simulect or post-operative complications such as graft loss (see section 4.4). *Elderly (≧ 65 years)* There are limited data available on the use of Simulect in the elderly, but there is no evidence that elderly patients require a different dosage from younger adult patients. *Method of administration* Reconstituted Simulect can be administered as an intravenous bolus injection or as an intravenous infusion over 20–30 minutes. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

ⅩⅡ-2. 海外における臨床支援情報

1）妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性では本剤最終投与後 4 ヵ月間は、避妊すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤

は IgG 抗体であることから胎盤を通過すると考えられる。また、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。［2.2、9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

2020 年 8 月改訂

出典	記載内容
米国の添付文書	***Carcinogenesis/Mutagenesis/Impairment of Fertility*** No mutagenic potential of Simulect was observed in the *in vitro* assays with Salmonella (Ames) and V79 Chinese hamster cells. No long-term or fertility studies in laboratory animals have been performed to evaluate the potential of Simulect to produce carcinogenicity or fertility impairment, respectively. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. No maternal toxicity, embryotoxicity, or teratogenicity was observed in cynomolgus monkeys 100 days post coitum following dosing with basiliximab during the organogenesis period; blood levels in pregnant monkeys were 13-fold higher than those seen in human patients. Immunotoxicology studies have not been performed in the offspring. Because IgG molecules are known to cross the placental barrier, because the IL-2 receptor may play an important role in development of the immune system, and because animal reproduction studies are not always predictive of human response, Simulect should only be used in pregnant women when the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Women of childbearing potential should use effective contraception before beginning Simulect therapy, during therapy, and for 4 months after completion of Simulect therapy. ***Nursing Mothers*** It is not known whether Simulect is excreted in human milk. Because many drugs, including human antibodies are excreted in human milk, and because of the potential for adverse reactions, a decision should be made to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

	分類
オーストラリアの分類 （ Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	D（2020 年 10 月）

＜参考＞オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribingmedicines in pregnancy

D： Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2）小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした国内臨床試験は実施していない。また、国内外臨床試験に体重 9Kg 未満の小児等は含まれていない。

9.7.2 小児等へシムレクトを投与する場合には、シムレクト小児用静注用 10mg の添付文書を参照すること。

2020 年 8 月改訂

出典	記載内容
米国の添付文書	***Pediatric Use*** No randomized, placebo-controlled studies have been completed in pediatric patients. In a safety and pharmacokinetic study, 41 pediatric patients (1-11 years of age [n = 27], 12-16 years of age [n = 14], median age 8.1 years) were treated with Simulect via intravenous bolus injection in addition to standard immunosuppressive agents, including cyclosporine, USP (MODIFIED), corticosteroids, azathioprine, and mycophenolate mofetil. The acute rejection rate at 6 months was comparable to that in adults in the triple-therapy trials. The most frequently reported adverse events were hypertension, hypertrichosis, and rhinitis (49% each), urinary tract infections (46%), and fever (39%). Overall, the adverse event profile was consistent with general clinical experience in the pediatric renal transplantation population and with the profile in the controlled adult renal transplantation studies. The available pharmacokinetic data in children and adolescents are described in CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION. It is not known whether the immune response to vaccines, infection, and other antigenic stimuli administered or encountered during Simulect therapy is impaired or whether such response will remain impaired after Simulect therapy.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考資料	
(1) 粉砕	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
XIII-2. その他の関連資料	製品に封入の「シムレクト静注用10mgの使用方法」 最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト（https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/simulect/document/）を確認すること。

別紙

1. 小児臨床試験（シムレクト小児用静注用 10mg）における副作用一覧

	国内臨床薬理試験	外国臨床試験（B152 試験）
評価対象例数	6	41
副作用発現例数（%）	6(100.0)	6(14.6)
副作用発現件数	39	21
副作用の種類	**発現例数（%）**	
感染症および寄生虫症	5(83.3)	5(12.2)
サイトメガロウイルス感染	3(50.0)	1(2.4)
真菌感染	2(33.3)	0
ウイルス感染	1(16.7)	0
気管支炎	1(16.7)	2(4.9)
気管支肺炎	1(16.7)	0
急性気管支炎	1(16.7)	0
口腔真菌感染	1(16.7)	0
穿刺部位膿瘍	1(16.7)	0
中耳炎	1(16.7)	0
伝染性軟属腫	1(16.7)	0
尿路感染	1(16.7)	3(7.3)
副鼻腔炎	1(16.7)	1(2.4)
爪囲炎	0	1(2.4)
血液およびリンパ系障害	0	1(2.4)
貧血	0	1(2.4)
好中球減少症	0	1(2.4)
代謝および栄養障害	0	1(2.4)
高コレステロール血症	0	1(2.4)
神経系障害	1(16.7)	0
脳症	1(16.7)	0
眼障害	1(16.7)	0
結膜炎	1(16.7)	0
心臓障害	0	1(2.4)
洞性徐脈	0	1(2.4)
血管障害	2(33.3)	0
高血圧	2(33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(33.3)	2(4.9)
咳嗽	0	1(2.4)
上気道の炎症	1(16.7)	0
喘息	1(16.7)	1(2.4)
肺障害	0	1(2.4)
胃腸障害	1(16.7)	2(4.9)
下痢	0	2(4.9)
嘔吐	1(16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	4(66.7)	0
発疹	2(33.3)	0
蕁麻疹	2(33.3)	0
生殖系および乳房障害	1(16.7)	1(2.4)
亀頭包皮炎	1(16.7)	0
勃起不全	0	1(2.4)
全身障害および投与局所様態	0	2(4.9)
発熱	0	2(4.9)
臨床検査	3(50.0)	1(2.4)
血中クレアチニン増加	0	1(2.4)
血中トリグリセリド増加	1(16.7)	0
C－反応性蛋白増加	1(16.7)	0
白血球数増加	1(16.7)	0
血小板数増加	1(16.7)	0
血小板数減少	1(16.7)	0
血中コレステロール増加	1(16.7)	0
血中ブドウ糖増加	1(16.7)	0
尿ウイルス検査陽性	1(16.7)	0

2. 国内成人臨床試験（シムレクト静注用 20mg）における副作用一覧

(1) 自覚症状

	発現例数（%）
評価対象例数	31
副作用発現例数	25(80.6)
感染症及び寄生虫症	
サイトメガロウイルス感染	7(22.6)
鼻咽頭炎	
感染	
水痘	
膀胱炎	1(3.2)
真菌感染	1(3.2)
単純ヘルペス	1(3.2)
腎盂腎炎	1(3.2)
上気道感染	1(3.2)
良性及び悪性新生物	
良性下垂体腫瘍	1(3.2)
血液及びリンパ系障害	
血小板血症	2(6.5)
神経系障害	
頭痛	2(6.5)
痙攣	1(3.2)
動眼神経麻痺	1(3.2)
眼障害	
眼の異常感	1(3.2)
複視	1(3.2)
眼痛	1(3.2)
眼のちらつき	1(3.2)
心臓障害	
下肢浮腫	1(3.2)
血管障害	
肺塞栓症	1(3.2)
血管炎	1(3.2)
静脈血栓症	1(3.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	2(6.5)
鼻漏	2(6.5)
喀痰増加	2(6.5)
喀痰喀出困難	1(3.2)
胃腸障害	
下痢	2(6.5)
咽喉痛	2(6.5)
嘔気	1(3.2)
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	2(6.5)
皮膚炎	1(3.2)
筋骨格、結合組織及び骨障害	
関節痛	1(3.2)
筋痛	1(3.2)
全身障害及び投与局所様態	
発熱	9(29.0)
胸痛	2(6.5)
悪寒	2(6.5)
けん怠感	1(3.2)

(2) 臨床検査値異常

	発現例数（%）
評価対象例数	31
副作用発現例数	21(67.7)
血液学的検査	
リンパ球数減少	9(29.0)
白血球増加	5(16.1)
白血球減少	2(6.5)
単球数減少	1(3.2)
好中球数減少	1(3.2)
好中球数増加	1(3.2)
血液生化学的検査	
血清 LDH 上昇	6(19.4)
ALT（GPT）増加	5(16.1)
AST（GOT）増加	4(12.9)
C-反応性蛋白増加	4(12.9)
血中 Al-P 増加	3(9.7)
血中ビリルビン増加	3(9.7)
γ-GTP 増加	2(6.5)
血中トリグリセリド増加	1(3.2)
血中リン酸塩減少	1(3.2)
血中尿素増加	1(3.2)
血中クレアチニン増加	1(3.2)
血中アルブミン減少	1(3.2)
尿検査	
蛋白尿陽性	2(6.5)
糖尿陽性	1(3.2)
その他	
血圧上昇	1(3.2)
抗体異常	1(3.2)

3. 外国成人第Ⅲ相臨床試験（B201、B352 試験；シムレクト静注用 20mg）における副作用一覧

No.1

	20mg 製剤群（%）	プラセボ群（%）
評価対象例数	363	359
副作用発現例数（%）	123(33.9)	134(37.3)
一般的全身障害	48(13.2)	51(14.2)
膿瘍	1(0.3)	0
無力症	1(0.3)	0
胸痛	2(0.6)	2(0.6)
薬剤濃度上昇	0	1(0.3)
疲労	2(0.6)	1(0.3)
発熱	7(1.9)	15(4.2)
感染	1(0.3)	4(1.1)
細菌感染	2(0.6)	0
真菌感染(症)	0	1(0.3)
結核菌感染	0	1(0.3)
ウイルス感染	23(6.3)	22(6.1)
インフルエンザ様症候群	2(0.6)	4(1.1)
モニリア症	1(0.3)	0
多臓器不全	1(0.3)	1(0.3)
浮腫	4(1.1)	3(0.8)
全身浮腫	3(0.8)	0
下腿浮腫	2(0.6)	3(0.8)
末梢性浮腫	2(0.6)	1(0.3)
疼痛	1(0.3)	1(0.3)
悪寒	1(0.3)	3(0.8)
敗血症	6(1.7)	6(1.7)
心･血管障害(一般)	9(2.5)	12(3.3)
循環不全	0	1(0.3)
ECG異常	0	1(0.3)
高血圧	6(1.7)	8(2.2)
高血圧悪化	2(0.6)	0
低血圧	2(0.6)	1(0.3)
起立性低血圧	0	1(0.3)
中枢･末梢神経系障害	11(3.0)	11(3.1)
膿瘍	0	1(0.3)
失語症	0	1(0.3)
めまい	0	1(0.3)
頭痛	3(0.8)	4(1.1)
片側不全麻痺	1(0.3)	1(0.3)
神経痛	0	1(0.3)
ニューロパシー	1(0.3)	0
眼振	1(0.3)	0
異常感覚	1(0.3)	2(0.6)
振戦	4(1.1)	3(0.8)
眩暈	2(0.6)	0
膠原病	1(0.3)	0
ベーチェット病	1(0.3)	0
内分泌障害	0	1(0.3)
女性型乳房	0	1(0.3)
消化管障害	33(9.1)	35(9.7)
腹痛	5(1.4)	2(0.6)
膿瘍	2(0.6)	1(0.3)
アミラーゼ上昇	0	1(0.3)
食欲不振	0	1(0.3)
大腸炎	0	1(0.3)
便秘	7(1.9)	2(0.6)
下痢	1(0.3)	3(0.8)
十二指腸潰瘍	1(0.3)	0
消化不良	2(0.6)	3(0.8)
嚥下障害	0	1(0.3)

	20mg 製剤群（%）	プラセボ群（%）
胃潰瘍	1(0.3)	2(0.6)
消化管障害	1(0.3)	0
胃腸炎	2(0.6)	0
胃腸出血	5(1.4)	3(0.8)
歯肉増生	2(0.6)	0
吐血	0	1(0.3)
腸管穿孔	1(0.3)	0
モニリア症	3(0.8)	9(2.5)
嘔気	2(0.6)	7(1.9)
食道潰瘍形成	0	1(0.3)
食道炎	4(1.1)	1(0.3)
膵炎	0	2(0.6)
腹膜炎	3(0.8)	0
直腸障害	1(0.3)	0
口内炎	0	2(0.6)
潰瘍性口内炎	0	3(0.8)
しぶり(腹)	0	1(0.3)
嘔吐	1(0.3)	3(0.8)
聴覚･前庭障害	0	1(0.3)
耳鳴	0	1(0.3)
心拍数･心リズム障害	3(0.8)	0
心房細動	1(0.3)	0
頻脈	1(0.3)	0
上室性頻脈	1(0.3)	0
肝臓･胆管系障害	4(1.1)	5(1.4)
肝機能異常	2(0.6)	2(0.6)
肝炎	1(0.3)	0
肝細胞性障害	0	1(0.3)
黄疸	1(0.3)	0
血清AST（GOT）上昇	0	1(0.3)
血清ALT（GPT）上昇	0	1(0.3)
代謝･栄養障害	17(4.7)	23(6.4)
アシドーシス	2(0.6)	2(0.6)
脱水(症)	1(0.3)	1(0.3)
糖尿病	1(0.3)	0
輸液過多	2(0.6)	2(0.6)
高コレステロール血症	1(0.3)	3(0.8)
高血糖	5(1.4)	5(1.4)
高カリウム血症	7(1.9)	3(0.8)
高リン酸塩血症	1(0.3)	2(0.6)
高尿酸血症	1(0.3)	0
低カルシウム血症	6(1.7)	4(1.1)
低カリウム血症	2(0.6)	4(1.1)
低マグネシウム血症	2(0.6)	5(1.4)
低リン酸血症	6(1.7)	6(1.7)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	2(0.6)
体重増加	1(0.3)	1(0.3)
筋･骨格系障害	8(2.2)	8(2.2)
関節痛	2(0.6)	2(0.6)
骨疾患	0	1(0.3)
骨折	0	1(0.3)
骨液包炎	1(0.3)	0
痙直	1(0.3)	1(0.3)
筋萎縮	0	1(0.3)
筋(肉)痛	1(0.3)	1(0.3)
骨髄炎	1(0.3)	0
下肢痛	2(0.6)	1(0.3)
腱障害	1(0.3)	0

	20mg 製剤群 (%)	プラセボ群 (%)
良性腫瘍	0	1(0.3)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1(0.3)	1(0.3)
狭心症	0	1(0.3)
心内膜炎	1(0.3)	0
心弁膜異常	1(0.3)	0
新生物(腫瘍)	2(0.6)	5(1.4)
基底細胞癌	0	1(0.3)
カポジ肉腫	0	1(0.3)
悪性リンパ腫	1(0.3)	1(0.3)
悪性黒色腫	1(0.3)	0
腎癌	0	1(0.3)
皮膚悪性腫瘍	0	1(0.3)
血小板・出血凝血障害	7(1.9)	4(1.1)
肺塞栓症	1(0.3)	0
血腫	1(0.3)	0
出血	2(0.6)	1(0.3)
紫斑(病)	1(0.3)	0
血小板減少(症)	2(0.6)	1(0.3)
血栓(症)	0	2(0.6)
精神障害	2(0.6)	2(0.6)
激越	2(0.6)	1(0.3)
錯乱	1(0.3)	1(0.3)
思考異常	0	1(0.3)
赤血球障害	9(2.5)	2(0.6)
貧血	6(1.7)	2(0.6)
溶血性貧血	1(0.3)	0
溶血	1(0.3)	0
赤血球増加症	1(0.3)	0
女性生殖(器)障害	3(0.8)	3(0.8)
白帯下	1(0.3)	0
生殖器モニリア症	2(0.6)	1(0.3)
膣炎	1(0.3)	2(0.6)
男性生殖(器)障害	2(0.6)	0
陰茎疾患	2(0.6)	0
呼吸器系障害	27(7.4)	27(7.5)
膿瘍	0	1(0.3)
気管支炎	5(1.4)	4(1.1)
気管支痙攣	0	1(0.3)
異常胸音	1(0.3)	0
咳	2(0.6)	1(0.3)
呼吸困難	2(0.6)	2(0.6)
喀血	0	1(0.3)
血胸	1(0.3)	0
低酸素(症)	1(0.3)	0
感染	0	2(0.6)
咽頭炎	1(0.3)	3(0.8)
肺炎	8(2.2)	7(1.9)
気胸	1(0.3)	0
肺障害	2(0.6)	2(0.6)
肺線維症	0	1(0.3)
肺水腫	0	1(0.3)
呼吸抑制	1(0.3)	0
成人呼吸困難症候群	2(0.6)	0
呼吸不全	1(0.3)	0

	20mg 製剤群 (%)	プラセボ群 (%)
鼻炎	1(0.3)	2(0.6)
副鼻腔炎	0	2(0.6)
上気道感染	4(1.1)	3(0.8)
皮膚・皮膚付属器障害	29(8.0)	33(9.2)
ざ瘡	0	2(0.6)
脱毛(症)	4(1.1)	0
フレグモーネ	2(0.6)	0
真菌性皮膚炎	0	1(0.3)
毛包炎(毛嚢炎)	1(0.3)	1(0.3)
せつ(腫)症	1(0.3)	0
単純疱疹	14(3.9)	12(3.3)
帯状疱疹	3(0.8)	4(1.1)
多毛(症)	1(0.3)	1(0.3)
そう痒(症)	1(0.3)	3(0.8)
発疹	2(0.6)	1(0.3)
紅斑性発疹	0	1(0.3)
斑状丘疹性皮疹	0	1(0.3)
乾癬様皮疹	0	1(0.3)
膿疱性皮疹	0	1(0.3)
皮膚疾患	1(0.3)	1(0.3)
皮膚潰瘍形成	1(0.3)	1(0.3)
外科的創傷合併症	4(1.1)	5(1.4)
多汗	0	2(0.6)
疣贅	1(0.3)	1(0.3)
泌尿器系障害	50(13.8)	52(14.5)
蛋白尿	1(0.3)	0
透析	2(0.6)	3(0.8)
排尿困難	0	1(0.3)
血尿	1(0.3)	2(0.6)
水腎症	0	1(0.3)
残余窒素上昇	4(1.1)	3(0.8)
乏尿	2(0.6)	3(0.8)
腎盂腎炎	3(0.8)	1(0.3)
腎機能異常	1(0.3)	1(0.3)
尿細管壊死	2(0.6)	1(0.3)
手術	4(1.1)	6(1.7)
尿路感染	37(10.2)	36(10.0)
血管(心臓外)障害	2(0.6)	2(0.6)
カテーテル関連の反応	0	1(0.3)
脳血管障害	0	1(0.3)
潮紅	0	1(0.3)
静脈炎	1(0.3)	0
血管炎	1(0.3)	0
視覚障害	3(0.8)	1(0.3)
網膜炎	1(0.3)	0
ぶどう膜炎	1(0.3)	0
視力異常	1(0.3)	1(0.3)
白血球・網内系障害	5(1.4)	7(1.9)
白血球減少(症)	2(0.6)	2(0.6)
白血球増多(症)	0	1(0.3)
リンパ球減少(症)	0	1(0.3)
リンパ球増多(症)	1(0.3)	0
リンパ球減少	2(0.6)	4(1.1)

4. シムレクト静注用 20mg の使用成績調査における副作用一覧（参考）

調査症例数	1551 例
副作用等の発現症例数	372 例
副作用等の発現件数	578 件
副作用等の発現率(%)	23.98%

副作用の種類	発現例数（%）
感染症および寄生虫症	250(16.12)
膀胱炎	2(0.13)
サイトメガロウイルス肝炎	1(0.06)
サイトメガロウイルス感染	144(9.28)
憩室炎	1(0.06)
エプスタイン・バーウイルス感染	3(0.19)
真菌感染	1(0.06)
胃腸炎	1(0.06)
ブドウ球菌性胃腸炎	2(0.13)
B 型肝炎	1(0.06)
ヘルペスウイルス感染	1(0.06)
帯状疱疹	11(0.71)
インフルエンザ	2(0.13)
鼻咽頭炎	1(0.06)
骨盤膿瘍	1(0.06)
咽頭炎	3(0.19)
肺炎	3(0.19)
サイトメガロウイルス性肺炎	2(0.13)
ブドウ球菌性肺炎	1(0.06)
肺真菌症	1(0.06)
腎盂腎炎	4(0.26)
急性腎盂腎炎	2(0.13)
呼吸器モニリア症	1(0.06)
敗血症	3(0.19)
尿路感染	10(0.64)
水痘	2(0.13)
創傷感染	3(0.19)
サイトメガロウイルス性胃炎	1(0.06)
サイトメガロウイルス性食道炎	1(0.06)
扁桃周囲炎	1(0.06)
尿管炎	1(0.06)
血腫感染	1(0.06)
顎膿瘍	1(0.06)
BK ウイルス感染	3(0.19)
ブドウ球菌性敗血症	1(0.06)
ブドウ球菌感染	3(0.19)
腎嚢胞感染	1(0.06)
サイトメガロウイルス血症	45(2.90)
ウイルス血症	1(0.06)
アデノウイルス感染	2(0.13)
細菌性肺炎	1(0.06)
真菌性腹膜炎	1(0.06)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	10(0.64)
医療機器関連感染	1(0.06)
真菌性膿瘍	1(0.06)
ポリオーマウイルス関連腎症	2(0.13)
口腔ヘルペス	1(0.06)
感染性腹膜炎	2(0.13)

副作用の種類	発現例数（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	6(0.39)
胃癌	1(0.06)
貪食細胞性組織球症	3(0.19)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	2(0.13)
血液およびリンパ系障害	11(0.71)
貧血	5(0.32)
播種性血管内凝固	1(0.06)
溶血性貧血	1(0.06)
白血球減少症	3(0.19)
リンパ球減少症	1(0.06)
汎血球減少症	1(0.06)
代謝および栄養障害	35(2.26)
アシドーシス	1(0.06)
脱水	1(0.06)
糖尿病	4(0.26)
高コレステロール血症	2(0.13)
高血糖	3(0.19)
高カリウム血症	2(0.13)
高尿酸血症	12(0.77)
低血糖症	1(0.06)
低リン酸血症	1(0.06)
高脂血症	8(0.52)
高アミラーゼ血症	3(0.19)
精神障害	3(0.19)
不眠症	1(0.06)
ストレス	1(0.06)
精神障害	1(0.06)
神経系障害	7(0.45)
脳出血	1(0.06)
痙攣	1(0.06)
頭痛	3(0.19)
麻痺	1(0.06)
中毒性脳症	1(0.06)
心臓障害	8(0.52)
狭心症	1(0.06)
心房頻脈	1(0.06)
心肺停止	2(0.13)
肥大型心筋症	1(0.06)
洞性頻脈	1(0.06)
頻脈	1(0.06)
心室性期外収縮	1(0.06)
血管障害	23(1.48)
高血圧	20(1.29)
血栓症	1(0.06)
血管炎	1(0.06)
リンパ嚢腫	1(0.06)
血管障害	1(0.06)

副作用の種類	発現例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(0.71)
急性肺水腫	1(0.06)
急性呼吸窮迫症候群	1(0.06)
喘息	1(0.06)
無気肺	1(0.06)
咳嗽	2(0.13)
非心原性肺水腫	1(0.06)
湿性咳嗽	1(0.06)
肺出血	1(0.06)
呼吸停止	1(0.06)
呼吸不全	1(0.06)
上気道の炎症	3(0.19)
胃腸障害	25(1.61)
腹部不快感	1(0.06)
腹痛	1(0.06)
上腹部痛	1(0.06)
腹水	3(0.19)
便秘	2(0.13)
下痢	2(0.13)
十二指腸穿孔	1(0.06)
十二指腸潰瘍	1(0.06)
出血性十二指腸潰瘍	2(0.13)
胃潰瘍	2(0.13)
胃腸出血	2(0.13)
消化管壊死	1(0.06)
麻痺性イレウス	1(0.06)
腸管虚血	1(0.06)
腸閉塞	1(0.06)
大腸穿孔	1(0.06)
悪心	1(0.06)
食道潰瘍	1(0.06)
耳下腺腫大	1(0.06)
小腸穿孔	1(0.06)
小腸潰瘍	1(0.06)
壊死性大腸炎	1(0.06)
憩室穿孔	1(0.06)
肝胆道系障害	13(0.84)
急性胆嚢炎	2(0.13)
肝硬変	1(0.06)
肝機能異常	9(0.58)
高ビリルビン血症	1(0.06)
皮膚および皮下組織障害	1(0.06)
湿疹	1(0.06)
腎および尿路障害	18(1.16)
無尿	1(0.06)
出血性膀胱炎	1(0.06)
糸球体腎炎	1(0.06)
血尿	1(0.06)
水腎症	1(0.06)
中毒性ネフロパシー	4(0.26)
乏尿	1(0.06)
頻尿	1(0.06)
蛋白尿	1(0.06)
腎動脈血栓症	1(0.06)
腎尿細管壊死	4(0.26)
腎静脈血栓症	1(0.06)
尿管狭窄	1(0.06)
尿閉	1(0.06)
尿管壊死	1(0.06)
尿路閉塞	1(0.06)
腎機能障害	1(0.06)
巣状分節性糸球体硬化症	1(0.06)
生殖系および乳房障害	3(0.19)
良性前立腺肥大症	1(0.06)
精巣上体炎	2(0.13)
前立腺炎	1(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	11(0.71)
全身性浮腫	1(0.06)
高熱	1(0.06)
浮腫	1(0.06)
末梢性浮腫	1(0.06)
発熱	7(0.45)
臨床検査	74(4.77)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(0.45)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.19)
血中アミラーゼ増加	3(0.19)
血中クレアチニン増加	4(0.26)
血中卵胞刺激ホルモン増加	1(0.06)
血中ブドウ糖増加	1(0.06)
血中免疫グロブリン G 減少	1(0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.19)
血中黄体形成ホルモン増加	1(0.06)
血圧低下	3(0.19)
血圧上昇	4(0.26)
収縮期血圧低下	1(0.06)
血中尿素増加	1(0.06)
C-反応性蛋白増加	1(0.06)
C 型肝炎抗体陽性	1(0.06)
リパーゼ増加	1(0.06)
肝機能検査異常	2(0.13)
血小板数減少	3(0.19)
プロトロンビン時間比減少	1(0.06)
白血球数減少	3(0.19)
白血球数増加	2(0.13)
血中尿素窒素/クレアチニン比増加	1(0.06)
サイトメガロウイルス検査陽性	39(2.51)
血中β-D-グルカン増加	2(0.13)
細菌検査陽性	1(0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.06)
尿量減少	2(0.13)
喀痰異常	1(0.06)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.06)
移植腎の合併症	1(0.06)

5. シムレクト小児用静注用 10mg の小児特定使用成績調査における副作用一覧（参考）

調査症例数	76 例
副作用等の発現症例数	12 例
副作用等の発現件数	30 件
副作用等の発現症例率	15.79%

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	10(13.16)
気管支炎	4(5.26)
サイトメガロウイルス感染	2(2.63)
肺炎	1(1.32)
上気道感染	1(1.32)
サイトメガロウイルス血症	6(7.89)
細菌感染	1(1.32)
口腔ヘルペス	2(2.63)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(1.32)
移植後リンパ増殖性障害	1(1.32)
血液およびリンパ系障害	1(1.32)
鉄欠乏性貧血	1(1.32)
代謝および栄養障害	1(1.32)
体液貯留	1(1.32)
心臓障害	2(2.63)
心不全	2(2.63)
血管障害	4(5.26)
高血圧	3(3.95)
低血圧	1(1.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.32)
上気道の炎症	1(1.32)
胃腸障害	1(1.32)
下痢	1(1.32)
臨床検査	2(2.63)
血圧低下	2(2.63)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

SILP00010ZG0002
’23. 12