2025 年 4 月作成(第 1 版)

貯　　法：10℃以下に保存
有効期間：3 年

日本標準商品分類番号
874219

抗悪性腫瘍剤
注射用ラニムスチン
劇薬、処方箋医薬品注)

注射用サイメリン 50mg
注射用サイメリン 100mg

CYMERIN Injection

	50mg	100mg
承認番号	16200AMZ00042	16200AMZ00043
販売開始	1987 年 7 月	1987 年 7 月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	有 効 成 分
注射用サイメリン 50mg	1 バイアル中 ラニムスチン　50mg
注射用サイメリン 100mg	1 バイアル中 ラニムスチン　100mg

3.2 製剤の性状

販　売　名	pH	浸透圧比	性　状
注射用サイメリン 50mg	4.0～6.0〔水溶液(1→100)、溶解後 5 分〕	約 1(生理食塩液に対する比)	淡黄色の結晶又は結晶性の固形物
注射用サイメリン 100mg			

4. 効能・効果

- ○ **膠芽腫**
- ○ **骨髄腫**
- ○ **悪性リンパ腫**
- ○ **慢性骨髄性白血病**
- ○ **真性多血症**
- ○ **本態性血小板増多症**

6. 用法・用量

通常、下記用量を生理食塩液又は 5％ブドウ糖注射液 100～250mL に溶解し、30～90 分で点滴静注するか、又は 10～20mL に溶解し、ゆっくり(30～60 秒)静脈内に投与する。

ラニムスチンとして 1 回投与量は 50～90mg/m^2 とし、次回の投与は血液所見の推移にしたがって 6～8 週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、投与間隔は 4 週間以上とする。

なお、患者の状態により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 遅延性の骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与後少なくとも 6 週間は、1 週間ごとに臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[11.1.1 参照]

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 二次性悪性腫瘍として骨髄異形成症候群(MDS)、急性白血病、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病を起こすことがあるので、これらの発現には十分注意すること。

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 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により、感染症が増悪するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

小児等及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

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が望ましい。ラットを用いた器官形成期投与試験(妊娠 7～17 日)で、ラニムスチン 5.0mg/kg の投与により外形異常(頭頂部水疱形成、水頭症、全身性浮腫等)及び骨格異常(頸椎・胸椎椎弓の癒着、肋骨癒着、肩甲骨異常等)が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

副作用(血小板・白血球減少等)の発現に特に注意し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。代謝系が未発達であるため、副作用があらわれやすい。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。 患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(22.2%)、血小板減少(20.6%)、貧血、汎血球減少、出血傾向があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量、休薬、輸血等の適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎(0.10%)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、総蛋白低下、A/G 比低下
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、高尿酸血症、血尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下血、下痢
過敏症		発疹
皮膚		色素沈着、毛のう炎
その他	全身倦怠感	頭重、発熱、耳鳴、めまい、手のしびれ、不快感

注：使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤と配合した場合は変化することがあるので注意すること。特に、中性～アルカリ性を示す薬剤との配合では分解しやすく、また、構造上アミノ基を有する化合物を含む薬剤との配合では反応生成物が認められることがあるので注意すること。

14.1.2 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。

14.1.3 本剤溶解後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下又は筋肉内に投与しないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹、硬結・壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

15. その他の注意

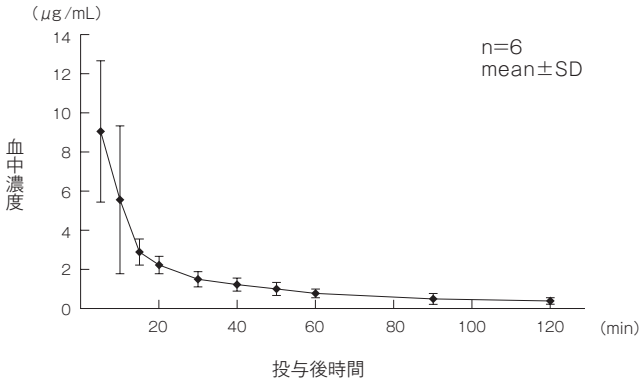
15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット・イヌに投与した実験で精巣の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

脳腫瘍患者 6 例(悪性グリオーマ 3 例、転移性脳腫瘍 3 例)にラニムスチン 150mg(2.34～3.75mg/kg)を静注後、高速液体クロマトグラフィにて測定した。血中濃度は投与 5 分後に 9.1 μg/mL を示し、その後二相性に推移した。α 相の半減期は 4.4 分(n=5)、β 相の半減期は 41.0 分(n=6)であった[1]。



16.3 分布

16.3.1 髄液中濃度

転移性脳腫瘍 2 例にラニムスチン 150mg(2.34～3.75mg/kg)を静注後、高速液体クロマトグラフィにて髄液中濃度を測定した結果、投与 5 分後から移行が認められた。投与 40 分後には、それぞれ 0.36、0.40 μg/mL を認めた[1]。

16.3.2 脳腫瘍組織内濃度

ラニムスチン 150mg(2.34～3.75mg/kg)を静注後、高速液体クロマトグラフィにて測定した。悪性グリオーマ患者(3 例)では 10 分で最高濃度 2.38 μg/g、転移性脳腫瘍患者(3 例)では 20 分で最高濃度 3.31 μg/g を認め、投与後 30～50 分にわたり腫瘍/血液比は 1 以上を示した[1]。

16.3.3 ラットでの分布

ラットに ^{14}C で標識したラニムスチン(Chloroethyl-^{14}C-標識体、Glucose-^{14}C-標識体)を静脈内投与した場合、両標識体とも、投与 3 時間後では腎、肝、腸などに多く分布し、以後、Chloroethyl-^{14}C-標識体は腎、胸腺、肝、膵に、Glucose-^{14}C-標識体は腎、筋肉、骨髄、脾、血液に多く分布した。腫瘍組織内濃度は、投与 15 分及び 1 時間後に血漿中の 1.4～1.8 倍を示し、腫瘍外縁部に多く分布した。

血漿中の未変化体(Glucose-^{14}C-標識体)の割合は、投与 15 分後、6%以下と少なく、胸腺、腫瘍組織及び睾丸における未変化体の割合は、それぞれ 69.3%、44.1%、35.9%と高かった[2)、3)]。

16.5 排泄

16.5.1 尿中濃度

150mg(2.34～3.75mg/kg)のラニムスチンを静脈内投与した悪性グリオーマ患者(3 例)では 5～20 分で 95.9～86.9 μg/mL と高濃度を認め 30 分以降は 59.3～24.4 μg/mL と漸減した。転移性脳腫瘍患者(3 例)においてもほぼ同様に 5 分で 75.4 μg/mL から 20 分では 69.9 μg/mL、30 分で 48.3 μg/mL、120 分で 18.8 μg/mL と 30 分以降急速に排泄された。両者ともほぼ同様の未変化体ラニムスチンの尿中排泄パターンを認めた[1]。

16.5.2 ラットでの排泄

ラットに ^{14}C で標識したラニムスチン(Chloroethyl-^{14}C-標識体、Glucose-^{14}C-標識体)を静脈内投与した場合、^{14}C-標識体 1mg/kg 投与後 96 時間までの尿中、糞中及び 48 時間までの呼気中排泄率(% of dose)を表に示す[2)、3)]。

	Chloroethyl-^{14}C-標識体	Glucose-^{14}C-標識体
尿中	71.7	78.7
糞中	5.1	13.6
呼気中	15.6	1.1

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

国内 47 施設にて、比較試験を含む臨床試験の評価対象 221 例における各疾患別の寛解率は次のとおりであった[4)-10)]。

	症例数	完全寛解〔CR〕(%)	不完全寛解〔PR〕(%)	寛解率〔CR+PR〕(%)
膠芽腫	14	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)
骨髄腫	41	1 (2.4)	8 (19.5)	9 (22.0)
悪性リンパ腫	33	4 (12.1)	4 (12.1)	8 (24.2)
慢性骨髄性白血病	75	59 (78.7)	6 (8.0)	65 (86.7)
慢性骨髄性白血病(急性転化期)	11	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)
真性多血症	29	6 (20.7)	20 (69.0)	26 (89.7)
本態性血小板増多症	18	12 (66.7)	4 (22.2)	16 (88.9)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

癌細胞の DNA、蛋白、RNA をアルキル化し、特に DNA 合成を強く阻害、DNA 単鎖を切断する。また、RNA プロセシング阻害を来すことにより癌細胞の増殖阻害、殺細胞作用を示すと推測されている(*in vitro*)[20)、21)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 マウスの L1210 白血病、P388 白血病、ザルコーマ 180、エールリッヒ腹水癌、アデノカルシノーマ 755、NF 肉腫、ルイス肺癌、B16 メラノーマ及びラットのウォーカー 256 癌肉腫、BC47 膀胱癌、腹水肝癌等の移植腫瘍に対する効果を認めた(延命率、腫瘍重量・容積の抑制率)[11)-15)]。

18.2.2 L1210 白血病及びメチルコラントレン誘発悪性グリオーマを脳内に移植したマウスに対して延命効果を認めた[16)-18)]。

18.3 耐性

マウス L1210 白血病細胞を用いた耐性発現推移では、19 世代目で完全耐性を獲得した。また、交叉耐性試験では、他のニトロソウレア剤と交叉耐性を有するが、その他の制癌剤とは交叉耐性を認めなかった[19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

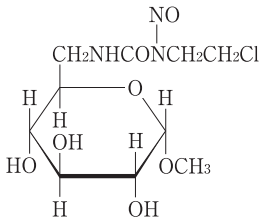
一般名：ラニムスチン(Ranimustine)

化学名：Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy-α-D-glucopyranoside

分子式：$C_{10}H_{18}ClN_3O_7$

分子量：327.72

構造式：



性　状：・淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
・水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。
・融点：約 109℃(分解)。
・光、又は湿った空気中で変化する。

分配係数：−0.71〔オクタノール/水〕

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、光を避けて 10℃以下で保存すること。

22. 包装

〈注射用サイメリン 50mg〉

50mg×1 バイアル

〈注射用サイメリン 100mg〉

100mg×1 バイアル

23. 主要文献

1)原田　廉　他：癌と化学療法 1981；8(5)：735-742(L20240178)
2)江角凱夫　他：医薬品研究 1985；16(3)：381-401(L20240179)
3)江角凱夫　他：医薬品研究 1985；16(3)：414-428(L20240180)
4)正岡　徹　他：癌と化学療法 1985；12(5)：1111-1118(L20240181)
5)若林俊彦　他：癌と化学療法 1984；11(12)：2729-2737(L20240182)
6)原田　廉　他：癌と化学療法 1985；12(7)：1423-1431(L20240183)
7)古江　尚　他：癌と化学療法 1983；10(7)：1679-1683(L20240184)
8)正岡　徹　他：Chemotherapy 1985；33(3)：271-278(L20240185)
9)樋口晶文　他：癌と化学療法 1985；12(6)：1253-1259(L20240186)
10)田中　公　他：癌と化学療法 1985；12(3)：493-498(L20240187)
11)Sekido, S. et al.：CancerTreat. Rep. 1979；63(6)：961-970(L20240188)
12)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 1(社内資料)(L20240189)
13)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 2(社内資料)(L20240190)
14)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 3(社内資料)(L20240191)
15)Fujimoto, S. et al.：Jpn. J. CancerRes.(Gann)1984；75(10)：937-946(L20240192)
16)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 4(社内資料)(L20240193)
17)原田　廉　他：Neurol.Med.Chir.(Tokyo). 1981；21(10)：1017-1023(L20240194)
18)原田　廉　他：癌と化学療法 1981；8(8)：1211-1215(L20240195)
19)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 5(社内資料)(L20240196)
20)金丸龍之介　他：癌と化学療法 1981；8(6)：877-884(L20240197)
21)中村　徹　他：日本血液学会雑誌 1985；48(3)：734-741(L20240198)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社　医薬品情報室
〒 566-8510 大阪府摂津市千里丘新町 3 番 26 号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号