2025 年 8 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号　874219

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

抗悪性腫瘍剤

注射用ラニムスチン

注射用サイメリン 50mg
注射用サイメリン 100mg

CYMERIN Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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	注射用サイメリン 50mg ：1 バイアル中　ラニムスチン　50mg 含有 注射用サイメリン 100mg：1 バイアル中　ラニムスチン　100mg 含有
一般名	和名：ラニムスチン（JAN） 洋名：Ranimustine（JAN、INN）
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：1987 年 1 月 12 日 薬価基準収載年月日：1987 年 5 月 28 日 販売開始年月日：1987 年 7 月　7 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社　医薬品情報室 TEL：0120-226-898　FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ： https://www.nipro.co.jp/

本 IF は 2025 年 4 月作成の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。

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（https://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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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．開発の経緯

1970 年、東京田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）にて、抗腫瘍活性を有する水溶性ニトロソウレア剤である Streptozotocin に注目し、Streptozotocin の欠点である過血糖作用を示さず、かつ抗腫瘍活性を保持する薬剤の合成研究に着手した。

1974 年、実験腫瘍に対して抗腫瘍効果を示し、また水に対する溶解性も高いサイメリン（一般名：ラニムスチン）を合成した。

1987 年 1 月 12 日に膠芽腫、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の効能・効果が認められた。

1987 年 1 月 12 日から 1993 年 1 月 11 日まで、739 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1994 年 3 月 4 日、薬事法第 14 条 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2014 年 12 月 18 日、用法・用量の変更として、「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」ことが追加承認された。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社（現 ニプロファーマ株式会社）が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2025 年 4 月にニプロ株式会社がニプロ ES ファーマ株式会社（現 ニプロファーマ株式会社）より製造販売承認を承継した。

２．製品の治療学的特性

1) サイメリンは東京田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）が合成・開発したグルコース骨格を有するニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤である。
2) 脳腫瘍の中でも悪性度の高い膠芽腫に効果が期待できる。
3) 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に対して寛解導入効果が期待できる。
4) DNA のアルキル化を主作用とする抗腫瘍効果がある（マウス、ラット）。
5) 副作用は、総症例数 1,015 例中 370 例（36.5%）1,119 件の副作用が報告されている。主な副作用は白血球減少 203 件（22.2%）、血小板減少 185 件（20.6%）、食欲不振 110 件（10.8%）、悪心・嘔吐 103 件（10.1%）、赤血球減少 85 件（8.65%）、血色素量減少 80 件（8.14%）、貧血 72 件（7.32%）、ALT（GPT）上昇 63 件（6.27%）、AST（GOT）上昇 57 件（5.67%）、全身倦怠感 57 件（5.62%）等であった。（再審査終了時）
6) 重大な副作用として骨髄抑制〔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〕、間質性肺炎（0.10%）があらわれることがある。

３．製品の製剤学的特性

該当しない

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
RMP	無	
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	無	

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

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和　　　名：注射用サイメリン 50mg

注射用サイメリン 100mg

（２）洋　　　名：CYMERIN Injection

（３）名称の由来：Cytocidal（サイトサイダルー殺細胞）な効果（メリット）があるということからサイメリンと命名した。

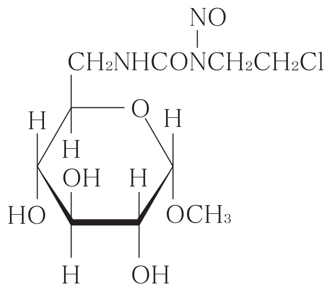
２．一般名

（１）和　名（命名法）：ラニムスチン（JAN）

（２）洋　名（命名法）：Ranimustine（JAN、INN）

（３）ステム（stem）：antineoplastic, alkylating agents,(b-chloroethyl)amine derivatives：-mustine

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{10}H_{18}ClN_3O_7$

分子量：327.72

５．化学名（命名法）又は本質

Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy-α-D-glucopyranoside（IUPAC）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

MCNU（開発記号）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

（２）溶解性

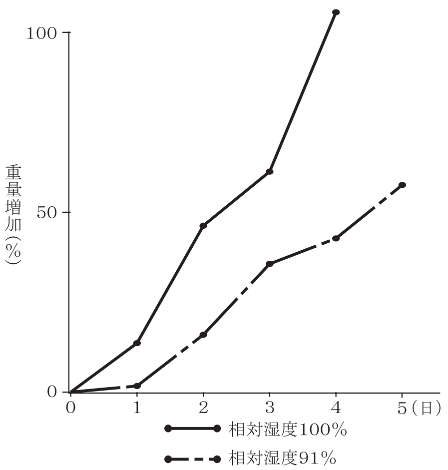
水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

光、又は湿った空気中で変化する。

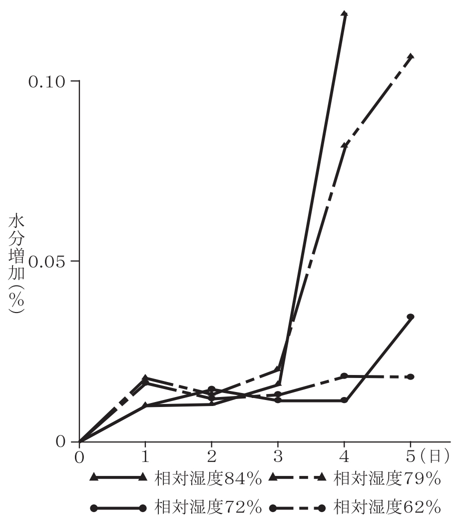
溶媒	1g を溶かすのに要した溶媒量（mL）	「日局」による溶解性の表現
水	0.78～0.90	極めて溶けやすい
メタノール	2.4	溶けやすい
エタノール（99.5）	21.3～23.8	やや溶けやすい

（３）吸湿性

湿った空気の中に放置するとき分解しやすく、分解に伴って吸湿量が増大する。



吸湿性試験-1（重量増加）



吸湿性試験-2（水分増加）

図40℃で相対湿度60～100%の各デシケーター内に5日間保存した吸湿性試験

（重量増加のわずかなものについては水分増加について試験）

相対湿度 70%以下ではほとんど変化しないが、相対湿度 80～85%で変化が起こり始め、相対湿度 90%以上では著しい変化を示す。

（４）融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 109℃（分解）。

（５）酸塩基解離定数

pKa：イオン化せず測定不能

（６）分配係数

ラニムスチンの 1-オクタノール及びクロロホルムに対する分配係数は次のとおりである。

分配係数 / 溶媒	logP
1-オクタノール	－0.71
クロロホルム	－1.49

P=有機相の濃度/水相の濃度

（７）その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_{D}^{20}$：＋ 93.5° ～＋ 95.5° （0.5g、水 50mL、100mm）

吸光度：$E_{1cm}^{1\%}$（230nm）＝ 181.0

$E_{1cm}^{1\%}$（397nm）＝ 2.65

（N-ニトロソ基に起因する吸収の極大を波長 230nm 及び 397nm に示す）

pH：（1→100）水溶液の pH：4～6（溶解後 5 分）

（1→100）水溶液の安定な pH 域：2～5

２．有効成分の各種条件下における安定性

光、又は湿った空気中で変化する。

容器はいずれも気密容器（固体状態：調湿した褐色デシケーター、溶液状態：褐色ガラス瓶）である。ただし、光に対する安定性は透明デシケーター及び透明ガラス瓶を使用した。

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温（シリカゲル）		褐色デシケーター、褐色ガラス瓶	3 年	変化なし
苛酷試験	温度	50℃（シリカゲル）	褐色デシケーター、褐色ガラス瓶	9 ヵ月	わずかに湿潤し、分解物が認められた。
		60℃（シリカゲル）	褐色デシケーター、褐色ガラス瓶	60 日	わずかに湿潤し、分解物が認められた。
	湿度	30℃/50%RH	褐色デシケーター、褐色ガラス瓶	6 ヵ月	わずかに湿潤し、分解物が認められた。
		30℃/75%RH	褐色デシケーター、褐色ガラス瓶	52 日	わずかに湿潤し、分解物が認められた。
		40℃/50%RH	褐色デシケーター、褐色ガラス瓶	52 日	湿潤し、分解物が認められた。
	光	室内散乱光（シリカゲル）	透明デシケーター、透明ガラス瓶	21 日	湿潤し、分解物が認められた。

試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、含量

＜溶液状態での安定性＞

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	5℃（冷蔵庫）	褐色ガラス瓶	7 日	分解物が認められた。
	室温	褐色ガラス瓶	6 時間	分解物が認められた。
	40℃	褐色ガラス瓶	6 時間	分解物が認められた。
pH	室温、pH2	褐色ガラス瓶	6 時間	分解物が認められた。
	室温、pH4	褐色ガラス瓶	6 時間	分解物が認められた。
	室温、pH6	褐色ガラス瓶	6 時間	分解物が認められた。
光	室内散乱光	透明ガラス瓶	6 時間	分解物が認められた。

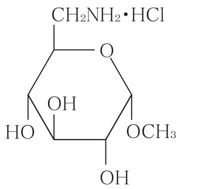
試験項目：溶状、pH、吸収スペクトル、旋光度、類縁物質、含量

分解物

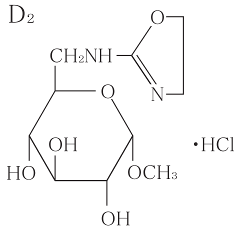
薄層クロマトグラム上検出された主たる分解物は D_1、D_2 及び D_4 であり、湿度に対する安定性試験では D_6 が、光に対する安定性試験では D_5 及び D_7 が検出された。

溶液状態での分解物は、固形状態とほぼ同様であるが、液性により異なった。水溶液中及び pH4 の緩衝液中では D_1、D_2 及び D_4 が、pH2 の緩衝液中では D_5 及び D_6、pH6 の緩衝液中では D_4 が主たる分解物であった。また、室内散乱光下では分解物はいずれも認められ、更に光分解に特有な D_7 が認められた。なお、いずれの分解物も毒性及び薬理作用において問題となるものではなかった。

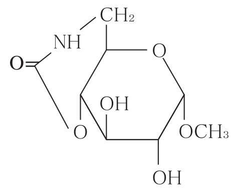
D_1



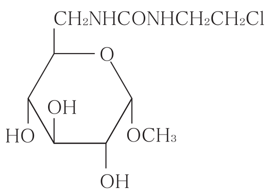
D_2



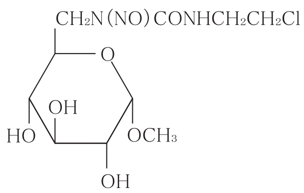
D_4



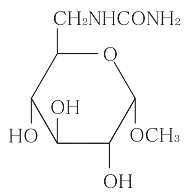
D_5



D_6



D_7



３．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

(1)フルフラール誘導体とアントロンの呈色反応

(2)アセトアルデヒドと 2,4－ジニトロフェニルヒドラジンとの沈殿反応

(3)紫外可視吸光度測定法

(4)赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

１. 剤形

（１）剤形の区別

注射剤

（２）製剤の外観及び性状

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			

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

安定 pH 域：2～5（1→100）

（５）その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

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（活性成分）の含量

注射用サイメリン 50mg　：１バイアル中　ラニムスチン　50mg 含有

注射用サイメリン 100mg：１バイアル中　ラニムスチン　100mg 含有

添加物

含有しない

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４. 力価

該当しない

５. 混入する可能性のある夾雑物

強制分解により生成する化合物が考えられる。

「Ⅲ. 有効成分に関する項目　2. 有効成分の各種条件下における安定性」参照。

６．製剤の各種条件下における安定性

(1)注射用サイメリン 50mg

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th colspan="2">保存条件</th><th>保存容器</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験[1]</td><td colspan="2">10℃</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>3 年</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験[1]</td><td rowspan="2">温度</td><td>室温</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>1 年</td><td>2 ヵ月まで試験項目に変化なし。1 年では湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>6 週</td><td>1 週まで試験項目に変化なし。6 週では湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>40℃/75%RH</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>6 週</td><td>1 週まで試験項目に変化なし。6 週では湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">室内散乱光</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>21 日</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>透明ガラスバイアル</td><td>21 日</td><td>3 日まで試験項目に変化なし。21 日ではわずかに湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。</td></tr>
</table>

1)試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、不溶性異物検査、含量

(2)注射用サイメリン 100mg

<table>
<tr><th>試験の種類</th><th colspan="2">保存条件</th><th>保存容器</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験[1]</td><td colspan="2">10℃</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>3 年</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験[1]</td><td rowspan="2">温度</td><td>室温</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>1 年</td><td>6 ヵ月まで試験項目に変化なし。1 年ではわずかに湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td>褐色ガラスバイアル</td><td>6 週</td><td>3 週まで試験項目に変化なし。1 年ではわずかに湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。</td></tr>
</table>

試験の種類	保存条件		保存容器	保存期間	結果
苛酷試験[1)]	湿度	40℃/75%RH	褐色ガラスバイアル	6 週	3 週まで試験項目に変化なし。6 週ではわずかに湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。
	光	室内散乱光	褐色ガラスバイアル	21 日	変化なし
			透明ガラスバイアル	21 日	3 日まで試験項目に変化なし。21 日ではわずかに湿潤し、規格の範囲外の分解物が認められた。

1)試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、不溶性異物検査、含量

7．調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

通常、1 回投与量（50～90mg/m^2）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。

溶解後の安定性

水又は各種緩衝液で溶解したのち、気密容器（褐色ガラス瓶）に移して試験した。ただし、光に対する安定性は透明ガラス瓶を使用した。

(1)注射用サイメリン 50mg（1%溶液）

残存率（%）

保存条件		保存期間（時間）				
		2	4	6	24	48
温度[1)]	20℃	100.0	98.2	97.0	87.5	72.4
	30℃	96.1	90.9	86.0	50.6	24.5
	40℃	90.5	75.8	63.4	12.0	1.1
pH[2)]（30℃）	2	93.6	87.8	81.2	42.1	17.4
	4	93.7	87.1	81.8	47.0	22.2
	6	88.1	80.2	71.5	43.4	16.3
	8	45.9	22.2	11.0	―	―
光[1)]	室内散乱光下	91.7	87.7	79.5	62.8	36.6

1)1%水溶液

2)緩衝液に溶かした 1%溶液

(2)注射用サイメリン100mg（2%溶液）

残存率（%）

保存条件		保存期間（時間）				
		2	4	6	24	48
温度[1)]	20℃	98.9	97.4	96.2	86.3	73.9
	30℃	96.4	90.5	86.2	54.2	24.6
	40℃	91.9	76.3	64.8	15.2	1.4
pH[2)]（30℃）	2	95.2	87.3	83.2	46.8	18.0
	4	93.8	90.0	85.2	52.5	24.8
	6	91.6	64.4	78.8	47.7	22.1
	8	50.8	29.4	18.2	—	—
光[1)]	室内散乱光下	94.0	92.0	84.9	70.0	44.2

1)2%水溶液

2)緩衝液に溶かした2%溶液

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）[1)-3)]

(1)試験方法

1)市販注射剤との配合：注射用サイメリン100mgを生理食塩液10mLに溶解後、市販注射剤1アンプル又は1瓶と配合し、室内遮光下（遮光カバー：橙色）に保存して測定した。

2)輸液の配合変化：各輸液の一部をシリンジでとり、これを用いて注射用サイメリン100mgを溶解後、もとの容器中に配合し、室内遮光下（遮光カバー：橙色）に保存して測定した。

測定の項目と時間：配合直後、1、3及び6時間後に、外観変化（肉眼的）、pH及び含量（HPLC法）を測定した。

(2)判定方法

○n：配合後n時間で外観・含量変化を認めない

An数字：配合後n時間で残存率90%以下（数字は残存率%）

△n数字：配合後n時間で外観変化（混濁、変色等）を認める（数字は残存率%）

×数字：配合直後、外観変化（着色）を認める（数字は1時間後の残存率%）

(3)市販注射剤との配合変化

分類	商品名*	含有/容量	判定
腫瘍用薬	アクラシノン注射用	20mg/D.W.10mL	$○_3$, $A_6$89.6
	アドリアシン注	10mg/sal.10mL	$○_6$
	注射用イホマイド1g	1g/D.W.25mL	$○_6$
	エクザール注射用10mg	10mg/sal.10mL	$○_3$, $A_6$89.1
	注射用エスキノン	1mg/sol.10mL	$○_1$, $△_3$74.6

＊ 試験実施時の販売名である

分類	商品名*	含有/容量	判定
腫瘍用薬	エトポシド（治験用）	100mg/5mL	○$_1$, △$_3$97.0
	注射用エンドキサン 100mg	100mg/D.W.5mL	○$_6$
	オンコビン注射用 1mg	1mg/sol.10mL	○$_3$, A$_6$89.2
	キロサイド注	20mg/1mL	○$_3$, A$_6$86.8
	コスメゲン	0.5mg/D.W.1.1mL	○$_6$
	注射用サンラビン	250mg/D.W.25mL	A$_1$89.0
	スミフェロン	3×10^6 単位/sal.1mL	○$_6$
	ソニフィラン	20mg/2mL	○$_6$
	ダウノマイシン	20mg/sal.10mL	○$_6$
	ダカルバジン注協和	100mg/D.W.10mL	○$_6$
	テスパミン注射液	5mg/0.5mL+sol.1.5mg	○$_3$, A$_6$89.6
	ピシバニール 1KE	1KE/sol.2mL	○$_6$
	5-FU 注 250 協和	250mg/5mL	×66.6
	注射用フィルデシン 3mg	3mg/D.W.3mL	○$_6$
	フエロン	3×10^6 単位/sal.1mL	○$_6$
	フトラフール注	400mg/10mL	×0.0
	ブレオ	15mg/sal.10mL	○$_6$
	ペプレオ注 10mg	10mg/sal.10mL	○$_6$
	マイトマイシン注用 2mg	2mg/D.W.5mL	○$_1$, △$_3$98.1
	注射用メソトレキセート 5mg	5mg/D.W.2mL	△$_3$, A$_1$81.6
	ランダ注	10mg/20mL	○$_3$, A$_6$87.0
	レンチナン〈山之内〉 1mg	1mg/D.W.2mL	○$_3$, A$_6$89.7
	ロイナーゼ注	5 千単位/D.W.5mL	○$_6$
抗生物質製剤	アザクタム注射用 1g	1g/D.W.10mL	○$_1$, △$_3$95.4
	アミカマイシン注射液	100mg/1mL	○$_1$, A$_3$77.2
	エポセリン静注用	1g/D.W.10mL	○$_1$, A$_3$80.8
	ゲンタシン注 60	60mg/1.5mL	○$_6$
	サガミシン注 120	120mg/1.5mL	○$_1$, A$_3$86.4
	サンセファール静注用 1g	1g/D.W.10mL	△$_3$, A$_1$88.9
	シオマリン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○$_3$, A$_6$84.3
	セファメジン注射用	1g/D.W.10mL	○$_6$
	セフメタゾン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○$_3$, A$_6$89.9

＊ 試験実施時の販売名である

分類	商品名*	含有/容量	判定
抗生物質製剤	ドイル注射用	2g/D.W.20mL	$\triangle_1$85.4
	トブラシン注 60mg	60mg/1.5mL	$\bigcirc_3$, $A_6$88.8
	トミポラン静注用	1g/D.W.10mL	$\bigcirc_6$
	注射用パニマイシン	100mg/D.W.2mL	$\bigcirc_1$, $A_3$75.0
	パンスポリン静注用 1g	1g/D.W.10mL	$\bigcirc_1$, $\triangle_3$83.9
	ビスタマイシン注射液	1g/D.W.10mL	$\triangle_3$, $A_1$89.8
	ベストコール静注用 1g	1g/D.W.10mL	$\triangle_1$88.6
	点滴静注用ミノマイシン	100mg/D.W.5mL	$\bigcirc_1$, $\triangle_3$94.9
	注射用メイセリン	1g/D.W.20mL	$\bigcirc_3$, $A_6$88.6
	モダシン静注用	1g/D.W.10mL	$\bigcirc_1$, $\triangle_3$84.0
	ヤマテタン静注用 1g	1g/D.W.10mL	$\bigcirc_3$, $A_6$88.0
	リンコシン注射液	600mg/2mL	$\bigcirc_6$
	ロセフィン静注用 1g	1g/D.W.10mL	$\bigcirc_3$, $A_6$79.8
ビタミン剤	アリナミン F50 注	50mg/20mL	$\bigcirc_3$, $A_6$89.2
	M.V.I.-3 注	5mL	$\bigcirc_6$
	ソービタ	4mL	$\bigcirc_1$, $A_3$87.9
	ネオ M.V.I.-9 注	5mL	$\bigcirc_3$, $A_6$89.9
	ネオラミン・スリービー液（静注用）	10mL	$\bigcirc_6$
	パントシン注 10%	200mg/2mL	$\bigcirc_3$, $A_6$83.1
	パントール注射液 250mg	250mg/1mL	$\bigcirc_6$
	ビタメジン静注用	D.W.20mL	$\bigcirc_3$, $A_6$89.6
	ピドキサール注 10mg	10mg/1mL	$\bigcirc_1$, $A_3$83.6
中枢・末梢神経系用薬	アタラックス-P 注射液（50mg/ml）	50mg/1mL	$\bigcirc_6$
	1%カルボカイン注	1%,20mL	$\bigcirc_1$, $A_3$87.9
	セレネース注射液	5mg/1mL	$\bigcirc_6$
	ソセゴン注射液 30mg	30mg/1mL	$\bigcirc_6$
	ダントリウム注射用	20mg/D.W.60mL	$\triangle_1$36.1
	ドパストン注射液	25mg/10mL	$\bigcirc_1$, $\triangle_3$94.8
	ノバミン注	5mg/1mL	$\bigcirc_6$
	ブスコパン注射液	2%,1mL	$\bigcirc_6$
	ワゴスチグミン注 0.5mg	0.5mg/1mL	$\bigcirc_6$

＊ 試験実施時の販売名である

分類	商品名*	含有/容量	判定
循環器官用薬	アレリックス 6mg 注	6mg/2mL	$\bigcirc_{6}$
	イノバン注	100mg/5mL	$\bigcirc_{6}$
	MDS コーワ注	300mg/5mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}87.6
	ジゴシン注	0.25mg/1mL	$\bigcirc_{6}$
	ソルダクトン 200mg	200mg/D.W.2mL	$\triangle_{1}$48.4
	注射用ダイアモックス	500mg/D.W.5mL	×3.2
	ニコリン注射液 500mg	500mg/10mL	A_{1}88.6
	ネオフィリン注	0.25mg/10mL	×20.9
	注射用プロスタンディン	20μg/sal.5mL	$\bigcirc_{6}$
	ペルサンチン注射液	10mg/2mL	$\bigcirc_{6}$
	ラシックス 100mg 注	100mg/10mL	×68.9
	注射用ルシドリール	250mg/sol.10mL	$\bigcirc_{6}$
呼吸器官用薬	アロテック注射液	0.5mg/1mL	$\bigcirc_{6}$
	テラプチク静注	45mg/3mL	$\bigcirc_{6}$
消化器官用薬	プリンペラン注射液	10mg/2mL	$\bigcirc_{6}$
ホルモン剤	ソル・コーテフ 500	500mg/sol.4mL	$\triangle_{1}$83.6
	ノルアドリナリン	1mg/1mL	$\bigcirc_{1}$, $\triangle_{3}$95.1
	水溶性プレドニン 20mg	20mg/sol.2mL	$\bigcirc_{1}$, A_{3}84.6
その他の代謝性医薬品	ウロナーゼ 6 万	6 万単位/sal.10mL	A_{1}89.4
	注射用エフオーワイ	100mg/D.W.5mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}89.7
	強力ネオミノファーゲンシー	20mL	$\bigcirc_{1}$, A_{3}81.5
	500mg グロンサン注	500mg/2mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}83.0
	トラジロール 5 万単位	5 万単位/5mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}88.8
	注射用フサン 10	10mg/D.W.10mL	$\bigcirc_{6}$
	ミラクリッド	5 万単位/D.W.10mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}85.2
血液・体液用薬	アドナ（AC-17）注射液	100mg/20mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}88.7
	トランサミン注 10%	1g/10mL	$\triangle_{1}$82.3
	ヘパリンモチダ	5 千単位/5mL	A_{1}85.8
その他	アスパラ K 注射液	17.12%,10mL	$\bigcirc_{1}$, A_{3}78.5
	アデラビン 9 号	1mL	$\bigcirc_{3}$, A_{6}89.2
	セファランチン注 10.0mg	10mg/2mL	$\bigcirc_{6}$

＊ 試験実施時の販売名である

分類	商品名*	含有/容量	判定
その他	点滴静注用ゾビラックス	250mg/D.W.10mL	×0.0
	ロイコン注射液 20mg	1%.2mL+sol.1.5mL	○$_1$, A$_3$86.0

注）D.W.：注射用蒸留水

sal.：生理食塩液

sol.：添付溶解液

＊ 試験実施時の販売名である

(4)輸液との配合変化

分類	商品名*	含有（mL）	判定
糖質剤	生理食塩液	500	○$_3$, A$_6$88.3
	5%ブドウ糖注射液	500	○$_3$, A$_6$88.6
	5%フルクトン注	500	○$_3$, A$_6$89.5
	マルトス-10	500	○$_3$, A$_6$89.7
電解質剤	アクチット注	500	○$_3$, A$_6$86.2
	EL-3 号	500	○$_3$, A$_6$88.2
	ヴィーン D 注	500	○$_3$, A$_6$88.6
	クリニザルツ B	500	○$_3$, A$_6$82.9
	クリニザルツ S	500	A$_1$87.7
	KN 補液 1A	500	○$_3$, A$_6$89.8
	KN 補液 1B	500	○$_3$, A$_6$89.8
	KN 補液 2A	500	○$_3$, A$_6$89.7
	KN 補液 2B	500	○$_3$, A$_6$82.8
	KN 補液 3A	500	○$_3$, A$_6$86.3
	KN 補液 3B	500	○$_3$, A$_6$85.1
	KN 補液 4A	500	○$_3$, A$_6$88.3
	KN 補液 4B	500	○$_3$, A$_6$87.9
	KN 補液 MG3 号	500	○$_3$, A$_6$89.7
	ソリタ-T1 号	500	○$_3$, A$_6$88.6
	ソリタ-T2 号	500	○$_6$
	ソリタ-T3 号	500	○$_3$, A$_6$89.0
	ソリタ-T3 号 G	500	○$_3$, A$_6$89.2
	ソリタ-T4 号	500	○$_3$, A$_6$88.5
	ソリタ-S	500	A$_1$89.1

＊ 試験実施時の販売名である

分類	商品名*	含有（mL）	判定
電解質剤	ソルビット・乳酸リンゲル液 TSR	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}86.3
	乳酸リンゲル液 TR	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}88.8
	フィジオゾール・3 号	500	$\bigcirc_{6}$
	ブドウ糖・電解質液 DM3A	500	$\bigcirc_{3}$, A_{6}84.7
	ブドウ糖・乳酸リンゲル液 TDR	500	$\bigcirc_{6}$
	フルクトラクト注	500	$\bigcirc_{6}$
	ポタコール R	500	$\bigcirc_{3}$, A_{6}88.4
	ラクテック注	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}81.1
	ラクテック D 注	500	$\bigcirc_{6}$
	ラクテック G 注	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}81.5
	リンゲル液	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}89.2
血液代用剤	低分子デキストラン L 注	500	$\bigcirc_{3}$, A_{6}89.2
	低分子デキストラン糖注	500	$\bigcirc_{6}$
	低分子デキストラン・乳酸リンゲル液 TLDR	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}87.6
	デキストセラン D40	500	$\bigcirc_{6}$
アミノ酸製剤	アミノレバン	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}88.3
	クリニタミン注	500	$\bigcirc_{1}$, A_{3}89.6
	プラスアミノ	500	$\bigcirc_{6}$
	3%ES ポリタミン注射液	500	$\bigcirc_{3}$, A_{6}83.6
特殊製剤	イントラファット注 10%	200	A_{1}86.3
	グリセオール注	300	$\bigcirc_{6}$
	ヘスパンダー	500	$\bigcirc_{3}$, A_{6}81.4
	20%マンニットール注射液「日研」	500	$\bigcirc_{3}$, A_{6}89.7

＊ 試験実施時の販売名である

９．溶出性

該当しない

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

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

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

褐色ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムシール＋紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

１．効能又は効果

4. 効能・効果 〇膠芽腫 〇骨髄腫 〇悪性リンパ腫 〇慢性骨髄性白血病 〇真性多血症 〇本態性血小板増多症

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当しない

（２）臨床薬理試験 [4)]

対象者：胃癌 11 例、肺癌 10 例、悪性リンパ腫 5 例、膵癌、結腸・直腸癌各 3 例、甲状腺癌、原因不明癌各 2 例、肝癌、胆のう癌、食道癌、乳癌、骨盤内腫瘍、唾液腺腫瘍各 1 例、慢性骨髄性白血病 11 例及び骨髄腫 1 例の計 54 例

試験方法：最初の投与量 10mg/m² は、マウスの LD_{50} より算出し、以後は Fibonacci の方法により段階的に増量した。

投与方法は 5%ブドウ糖液又は生食液 100～250mL に溶解して、30～60 分の点滴静注を行うか、20mL に溶解して静注する方法で投与した。

試験結果：臨床的毒性としては、悪心・嘔吐は最初の投与量 10mg/m² から出現したが、投与量との確たる関係は認められず、その程度も比較的軽度であり、全体としての出現率は 18.5%であった。その他薬剤に起因すると考えられる肝・腎機能の異常は認められなかった。

血液毒性としては、軽度の白血球減少は 20mg/m² より認められ、その程度及び頻度は投与量の増加に伴い高度になった。特に 90mg/m² 以上では大部分の症例が投与直前の半数となり、160mg/m² 以上ではより高度となった。最低値は平均 4～6 週前後に認められ、回復に 1～2 週を必要とした。血小板減少は 70mg/m² 迄は頻度も少なく、軽度であったが、90mg/m² 以上では次第に高度となり、120mg/m² では全例に減少を認めた。

さらに最高投与量 200mg/m² では非常に高度であった。最低値に達するには 3～6 週、平均 5 週後であり、多くの症例では白血球の最低値出現より約 1 週早く出現する傾向を示した。

（血液毒性に関しては慢性骨髄性白血病、骨髄腫の 12 例を除外して検討）

注）本剤の効能・効果は、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である。用法・用量は 1 回投与量がラニムスチンとして 50～90mg/m² で、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。

（３）用量反応探索試験

「Ⅴ.5.(4)検証的試験」の項参照。

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

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 [5)-11)]。

	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)

比較試験[5)]

対象疾患	未治療の慢性骨髄性白血病患者 95 例
対照薬名	ブスルファン
用法・用量	ラニムスチンは原則として 70～90mg/m² を 1 回静注し、白血球数、血小板数が再増加するごとに繰り返す。 ブスルファンは当初 2mg/body を経口投与し、白血球数の減少に応じて投与量を加減する。
方法	無作為割付け法によりラニムスチンとブスルファンを割付け両群の治療効果を比較した。
試験結果	評価対象例はラニムスチン 40 例、ブスルファン 37 例の計 77 例で、比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。

２）安全性試験

該当資料なし

（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

使用成績調査

1987 年 1 月 12 日～1993 年 1 月 11 日までの使用成績調査における有効性対象例 739 例（膠芽腫 121 例、骨髄腫 164 例、悪性リンパ腫 95 例、慢性骨髄性白血病 189 例、真性多血症 82 例、本態性血小板増多症 88 例）の調査の結果、寛解率が次のとおりであった。

（例数）

	CR (%)	PR (累積%)	MR NC	PD	判定 不能	計
膠芽腫	9 (7.9)	22 (27.2)	17	66	7	121
骨髄腫	13 (8.4)	70 (53.9)	34	37	10	164
悪性リンパ腫	34 (45.3)	18 (69.3)	11	12	20	95
慢性骨髄性白血病	55 (31.8)	77 (76.3)	17	24	16	189
真性多血症	33 (41.3)	34 (83.8)	10	3	2	82
本態性血小板増多症	39 (45.9)	37 (89.4)	5	4	3	88

CR：完全寛解、PR：不完全寛解（部分寛解）、MR：やや改善、NC：不変、PD：悪化

有効性に影響を与えると考えられる要因について検討した結果、有意差を示した項目は以下のとおりであった。

膠芽腫：総投与回数

骨髄腫：入院・外来の区分、総投与量、総投与回数

悪性リンパ腫：臨床病期、総投与量/body、総投与回数、P.S.

慢性骨髄性白血病：入院・外来の区分、総投与量、総投与回数、併用療法の有無、前治療の有無

真性多血症：無

本態性血小板増多症：無

特別調査、市販後臨床試験は実施していない。

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

該当資料なし

（７）その他

該当資料なし

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ニムスチン塩酸塩、ブスルファン、シクロホスファミド、メルファラン等（アルキル化剤）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

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*）[12)、13)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

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）[14)-18)]。

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[19)-21)]。

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[22)]。

1)抗腫瘍作用（*in vitro*）：癌細胞の高分子合成を阻害[12)]

癌細胞の高分子合成に対するラニムスチンの阻害作用を HeLa S_3 細胞を用いて検討した。細胞を各濃度のラニムスチン存在下で 24 時間培養後、^{3}H-thymidine（DNA 合成）、^{3}H-uridine（RNA 合成）又は ^{3}H-leucine（蛋白合成）のいずれかを 1μci/mL 加え 1 時間取り込みを行った。その結果、培養 24 時間後では 100μg/mL 以上で DNA を中心とする高分子合成阻害を認め、DNA 合成に比し、RNA、蛋白合成は軽度であった。

2)各種制癌剤との併用効果（マウス）[17)、23)]

ラニムスチンの各種制癌剤との併用効果について L1210 白血病等を用いて検討した結果、それぞれ増強効果を認めた。

3)脳内移植 glioma に対する抗腫瘍効果（マウス）[20)、21)]

メチルコラントレンで誘発した悪性グリオーマ脳内移植腫瘍マウスにラニムスチンを投与（day5、腹腔内 1 回）した結果、至適投与量 25mg/kg/day で延命率 100.4％を認めた。また、このときのラニムスチンの平均生存日数を 30％増加させる量（ILS_{30}）は 3.75mg/kg で治療比（至適投与量/ILS_{30}）は 6.67 であった。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

1. 血中濃度の推移

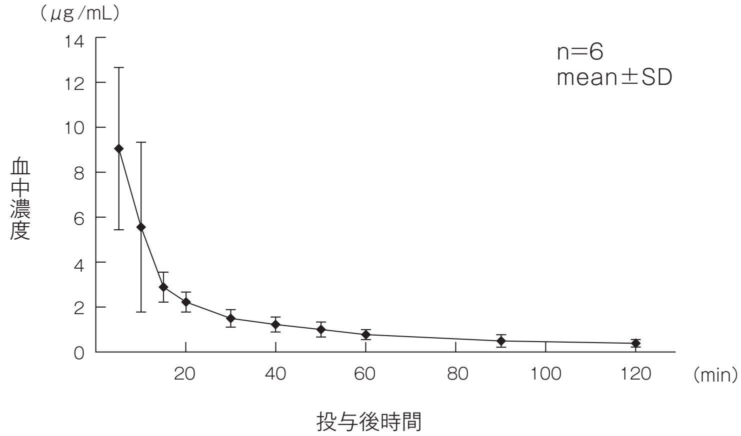
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

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9.1μg/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[24]。



（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス

該当資料なし

（5）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当しない

５．分布

（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

該当資料なし

〈参考〉動物でのデータ[25)]

妊娠 19 日目のラットに ethylene-^{14}C-MCNU を 1mg/kg 静脈内投与した際、胎児内濃度は 6 時間後に最高濃度 0.18μg/g（MCNU 換算）を示し、24 時間後には最高濃度の約 2/3 に減少した。

羊水中濃度はいずれの時間においても母体血漿中濃度の 1/10 以下であり、子宮及び胎盤内濃度は母体血漿中濃度とほぼ同程度であった。

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉動物でのデータ[25)]

授乳中ラットに ethylene-^{14}C-MCNU を 1mg/kg 静脈内投与した際、乳汁中濃度は 6 時間後に最高濃度 0.76μg/mL（MCNU 換算）を示し、24 時間後には最高濃度の約 1/3 に減少した。同時に測定した血液中濃度と比較すると、6 時間後における乳汁中濃度は血液中濃度の約 3 倍を示したが、その後の消失は血液中濃度よりも速い傾向が認められた。

（４）髄液への移行性

16.3 分布

16.3.1 髄液中濃度

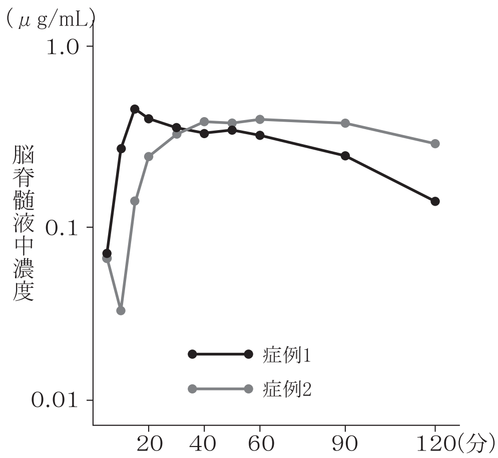
転移性脳腫瘍 2 例にラニムスチン 150mg（2.34～3.75mg/kg）を静注後、高速液体クロマトグラフィにて髄液中濃度を測定した結果、投与 5 分後から移行が認められた。投与 40 分後には、それぞれ 0.36、0.40μg/mL を認めた[24)]。

ラニムスチンの脳脊髄液中（CSF）動態（ヒト）[24)]

2例のmetastatic brain tumorに150mg/bodyのラニムスチンを静脈内投与し、ラニムスチン濃度を測定した。

症例	静注後の時間（分）	ラニムスチン濃度（μg/mL）
1	5	0.073
	15	0.474
	60	0.307
	120	0.139
2	5	0.067
	40	0.400
	120	0.286

症例1は15分後、症例2は40分後に最高濃度となった。



転移性脳腫瘍患者におけるラニムスチン静注後の脳脊髄液中濃度

（5）その他の組織への移行性

16.3 分布

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2.38μg/g、転移性脳腫瘍患者（3例）では20分で最高濃度3.31μg/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[24)]。

16.3.3 ラットでの分布

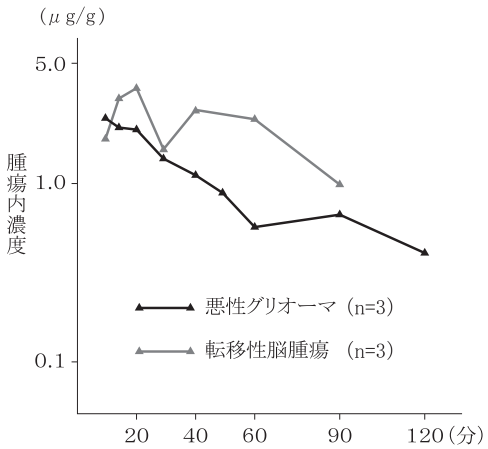
ラットに^{14}Cで標識したラニムスチン（Chloroethyl-^{14}C-標識体、Glucose-^{14}C-標識体）を静脈内投与した場合、両標識体とも、投与3時間後では腎、肝、腸などに多く分布し、以後、Chloroethyl-^{14}C-標識体は腎、胸腺、肝、膵に、Glucose-^{14}C-標識体は腎、筋肉、骨髄、脾、血液に多く分布した。腫瘍組織内濃度は、投与15分及び1時間後に血漿中の1.4～1.8倍を示し、腫瘍外縁部に多く分布した。血漿中の未変

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[25)、26)]。

脳腫瘍への移行性（ヒト）[24)]

6 例の脳腫瘍患者（悪性グリオーマ 3 例、転移性脳腫瘍 3 例）に 150mg/body のラニムスチンを静脈内投与し、生体内動態の検討を行った。

脳腫瘍組織内には、悪性グリオーマでは 10 分で最高濃度 2.38μg/g、転移性脳腫瘍では 20 分で最高濃度 3.31μg/g であり、Tumor-Blood Ratio 1.0 以上は 30～50 分間であった。



脳腫瘍患者におけるラニムスチン静注後の脳腫瘍内濃度

（6）血漿蛋白結合率[27)]

該当資料なし

〈参考〉動物でのデータ（ヒトを含む）

ラット、ウサギ、イヌおよびヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、いずれも本剤の蛋白結合率は血漿中濃度に逆相関の関係であり、濃度が 0.1μg/mL では 40～60%、1μg/mL では 20%、10μg/mL では 10%程度の結合率を示し、種差は認められなかった。

6．代謝

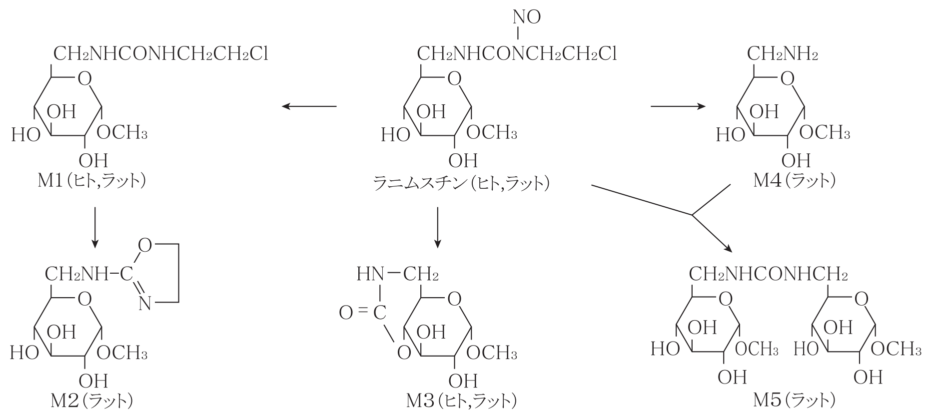
（1）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉動物でのデータ[26)]

ラット：Glucose-^{14}C-ラニムスチンを静脈内投与後、尿、胆汁、血漿及び組織を採取し、M2、M4、M5、M3、M1 を検出した。血漿中〔15 分後、1 時間後〕では未変化体（6%以下）、未同定代謝物 A（43～77%）、組織中では腎〔15 分後〕に未変化体（28%）、M2 又は未同定代謝物 B（27%）、胸腺、睾丸に未変化体（69%、36%）を検出した。尿中〔0～24 時間〕では未変化体（56%）、M3（30%）を検出し、胆汁中〔0～24 時間〕では未変化体（5%）、未同定代謝物 B（48%）、M3 又は未同定代謝物 A（20%）及び M2（13%）を検出した。

ヒト：尿中に未変化体、M3 及び M1 を検出した。



ラニムスチンの代謝物,及び推定代謝経路

（２）代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種，寄与率

該当資料なし

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

代謝物として同定されたM1～5のいずれも抗腫瘍効果を示さなかった。

７．排泄

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95.9～86.9μg/mLと高濃度を認め30分以降は59.3～24.4μg/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75.4μg/mLから20分では69.9μg/mL、30分で48.3μg/mL、120分で18.8μg/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[24)]。

16.5.2 ラットでの排泄

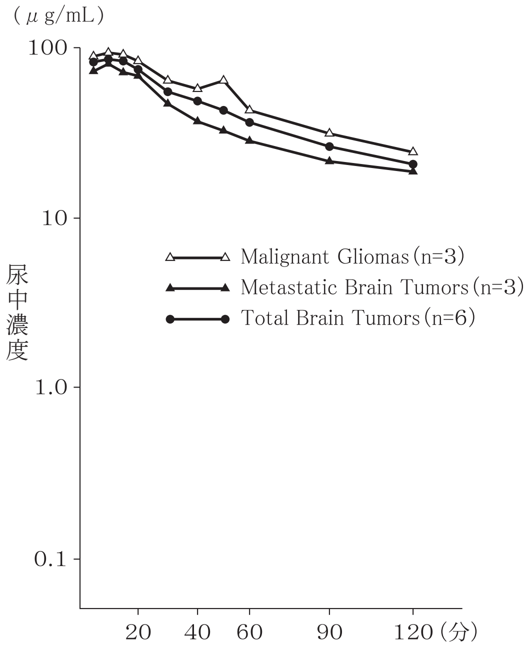
ラットに^{14}Cで標識したラニムスチン（Chloroethyl-^{14}C-標識体、Glucose-^{14}C-標識体）を静脈内投与した場合、^{14}C-標識体1mg/kg投与後96時間までの尿中、糞中及び48時間までの呼気中排泄率（% of dose）を表に示す[25)、26)]。

	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

排泄速度

ラニムスチンの尿中動態[24)]

150mg/body のラニムスチンを静脈内投与した malignant glioma 患者（n=3）では 5～20 分で 95.9～86.9μg/mL と高濃度を認め 30 分以降は 59.3～24.4μg/mL と漸減した。metastatic brain tumor 患者（n=3）においてもほぼ同様に 5 分で 75.4μg/mL から 20 分では 69.9μg/mL、30 分で 48.3μg/mL、120 分 18.8μg/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。



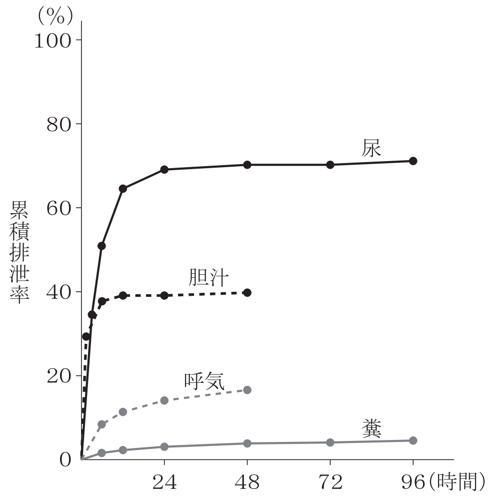
Concentration of MCNU in Urine on Brain Tumors

排泄率

該当資料なし

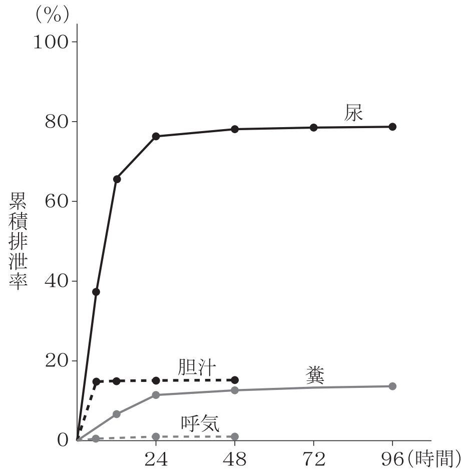
〈参考〉動物でのデータ[25)]

ラットに ethylene-^{14}C-ラニムスチン 1mg/kg を静注したとき、96 時間までに尿中に 71.7%、糞中に 5.1%が排泄された。呼気中へは 48 時間までに 15.6%、胆汁中へは 40.1%が排泄された。



ethylene-^{14}C-ラニムスチンの累積排泄率

ラットにglucose-^{14}C-ラニムスチン1mg/kgを静注したとき、96時間までに尿中に78.7%、糞中に13.6%が排泄された。呼気中へは48時間までに1.1%、胆汁中へは15.2%排泄された。



glucose-^{14}C-ラニムスチンの累積排泄率

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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

1. 警告内容とその理由

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。

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

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

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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 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。

〈解説〉

8.1 は開発時の臨床試験において遅延性の骨髄抑制（主として血小板・白血球数の減少）が発現し、その程度及び推移に個体差が認められ、状態に応じ、減量、休薬、輸血等の適切な対応策の考慮を要するため週1回の血液検査を少なくとも回復期にあたる投与6週後まで行うことが必要と判断されたので設定した。

8.2, 8.3 は、他の抗悪性腫瘍剤の使用上の注意を参考に設定した。

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

9.1 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。

（２）腎機能障害患者

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。

（３）肝機能障害患者

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。

（４）生殖能を有する者

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。

（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。

（６）授乳婦

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。

（７）小児等

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。

（８）高齢者

> **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。

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（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
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。

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 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%）

（２）その他の副作用

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

	5%以上	0.1～5%未満
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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認までの副作用（臨床検査値異常含む）は、276 例中 123 例（44.6%）に認められた。市販後（昭和 62 年 1 月～平成 5 年 1 月）の再審査では、739 例中 247 例（33.4%）に副作用（臨床検査値異常含む）を認めた。

	承認時までの調査	**市販後（再審査）**	**合計**
調査施設数	44	225	269
調査症例数	276	739	1,015
副作用発現症例数	123	247	370
副作用発現件数	243	876	1,119
副作用発現症例率（%）	44.6	33.4	36.5

副作用 件（%）

種類	**承認時までの調査**	**市販後（再審査）**	**合計**
皮膚・皮膚付属器官障害			
発疹	1（0.36）		1（0.10）
色素沈着	1（0.36）		1（0.10）
毛のう炎	1（0.36）		1（0.10）
脱毛		1（0.14）	1（0.10）
筋・骨格系障害			
四肢関節痛		1（0.14）	1（0.10）
中枢・末梢神経障害			
めまい	1（0.36）		1（0.10）
耳鳴	1（0.36）		1（0.10）
手のしびれ	1（0.36）		1（0.10）
手指のしびれ		1（0.14）	1（0.10）
頭重		13（1.76）	13（1.28）

種類	承認時までの調査	市販後（再審査）	合計
眠気		1（0.14）	1（0.10）
四肢冷感		1（0.14）	1（0.10）
消化器障害			
食欲不振	14（5.07）	96（13.0）	110（10.8）
悪心・嘔吐	34（12.3）	69（9.34）	103（10.1）
下痢	3（1.09）	6（0.81）	9（0.89）
下血	3（1.09）		3（0.30）
味覚変調		1（0.14）	1（0.10）
胃部不快感		1（0.14）	1（0.10）
口内炎		2（0.27）	2（0.20）
腹痛		1（0.14）	1（0.10）
代謝・栄養障害			
高尿酸血症[注1)]	1/206（0.49）	3（0.41）	4（0.42）
血尿	3（1.09）		3（0.30）
多尿		1（0.14）	1（0.10）
呼吸器系障害			
呼吸不全		1（0.14）	1（0.10）
間質性肺炎		1（0.14）	1（0.10）
赤血球障害			
貧血[注2)]	7/244（2.87）	65（8.80）	72（7.32）
一般的全身障害			
発熱	1（0.36）	1（0.14）	2（0.20）
感冒様症状		1（0.14）	1（0.10）
全身倦怠感	2（0.72）	55（7.44）	57（5.62）
気分不快	1（0.36）		1（0.10）
胸部ビリビリ感		1（0.14）	1（0.10）
適用部位障害			
腫脹（注射部位）	1（0.36）		1（0.10）
血管炎		1（0.14）	1（0.10）

注 1）承認までの調査における「高尿酸血症」の評価例数は 206 例

注 2）承認までの調査における「貧血」は真性多血症を除く 244 例が対象

臨床検査値に及ぼす影響　件（%）

種類	承認時までの調査	市販後（再審査）	合計
肝臓・胆管系障害			
AST（GOT）上昇	14/267（5.24）	43（5.82）	57（5.67）
ALT（GPT）上昇	17/265（6.42）	46（6.22）	63（6.27）
Al-P 上昇	3/256（1.17）	10（1.35）	13（1.28）
総ビリルビン上昇	1/ 29（3.45）	1（0.14）	2（0.20）
LAP 上昇		1（0.14）	1（0.10）
γ-GTP 上昇		1（0.14）	1（0.10）
LDH 上昇		1（0.14）	1（0.10）
総蛋白低下	1/254（0.39）	8（1.08）	9（0.89）
A/G 低下	1/ 82（1.22）	5（0.68）	6（0.59）
代謝・栄養障害			
BUN 上昇	3/239（1.26）	5（0.68）	8（0.79）
クレアチニン上昇	2/184（1.09）	2（0.27）	4（0.39）
赤血球障害			
赤血球減少	15/244（6.15）	70（9.47）	85（8.65）
血色素量減少	7/244（2.87）	73（9.88）	80（8.14）
白血球・網内系障害			
白血球減少	49/177（27.7）	154（20.8）	203（22.2）
血小板・出血凝血障害			
血小板減少	54/159（34.0）	131（17.7）	185（20.6）
泌尿器系障害			
クレアチニンクリアランス低下		1（0.14）	1（0.10）

注）承認時までの調査では、母数が検査項目により異なるため、「/母数（例）」を記載

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1)疾患別副作用発現率

膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫に副作用発現率が 40％以上と高く、有意差（$p < 0.001$）が認められた。承認時までの調査と同様の結果である。

（率：％）

疾患	使用成績調査				承認時
	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現率	副作用発現率
膠芽腫	121	60	201	49.59	47.1
骨髄腫	164	80	237	48.78	65.9
悪性リンパ腫	95	38	179	40.00	68.6
慢性骨髄性白血病	189	36	154	19.05	29.6
真性多血症	82	21	64	25.61	46.7
本態性血小板増多症	88	12	41	13.64	22.2

2)年齢別副作用発現率

承認時までの調査と同様の結果である。

（率：％）

年齢	使用成績調査副作用発現率（症例）	承認時までの調査副作用発現率（症例）
29 歳以下	35.19（19/ 54）	42.9（ 9/21）
30～39 歳	29.31（17/ 58）	41.9（18/43）
40～49 歳	30.09（34/113）	32.0（16/50）
50～59 歳	28.82（49/170）	55.2（37/67）
60～69 歳	39.80（78/196）	46.0（23/50）
70 歳以上	33.78（60/148）	44.4（20/45）

3)1 回投与量別副作用発現率

承認時までの調査と同様の結果である。

（率：％）

1 回投与量	使用成績調査副作用発現率（症例）	承認時までの調査副作用発現率（症例）
50mg/m^2	39.10（52/133）	53.7（22/ 41）
70mg/m^2	29.07（50/172）	42.7（44/103）
90mg/m^2	32.04（33/103）	44.0（44/100）
120mg/m^2	37.97（30/ 79）	42.9（12/ 28）
160mg/m^2	36.11（26/ 72）	33.3（ 1/ 3）
160mg/m^2 超	36.81（53/144）	—

注）本剤の用法・用量は 1 回投与量がラニムスチンとして 50～90mg/m^2 である。

4)併用療法・併用薬の有無の副作用発現率

併用療法有、併用薬有の副作用発現率が高く、有意差が認められた。

（率：％）

	有無	症例数	発現症例数	発現件数	発現症例率	検定
併用療法	無	569	173	618	30.40	p ＝ 0.002
	有	170	74	258	43.53	
併用薬	無	389	88	323	22.62	P ＜ 0.001
	有	348	159	553	45.69	

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

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 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。

〈参考〉溶解後の安定性

「Ⅳ.製剤に関する項目」の「7.調整法及び溶解後の安定性」の項参照。

①温度の影響

1％水溶液では、温度依存性があり、温度が低いほど安定であった。30℃では4時間で約9％、8時間で約20％の分解を認めた。

②光の影響

1％水溶液では、光に対して不安定であり、室内散乱光下では、2時間で約8％、6時間で約20％の分解を認めた。

③pH の影響

緩衝液に溶かした 1%溶液では pH 依存性があり、pH4 で最も安定で、ついで pH2、pH6、pH8 の順であり、中性～アルカリ性側では不安定であった。pH4 での安定性は 30℃、4 時間で約 13%、8 時間で約 23%の分解を認めた。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（２）非臨床試験に基づく情報

> **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。

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

（２）安全性薬理試験[28]

一般薬理試験として実施した。

<table>
<tr><th colspan="2">実験項目</th><th>使用動物</th><th>投与経路
（投与量 mg/kg）</th><th>実験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">一般症状</td><td>マウス</td><td>静脈内（25、50）</td><td>投与 5 時間まで影響なし</td></tr>
<tr><td rowspan="7">中枢神経系</td><td>自発脳波</td><td>ウサギ</td><td>静脈内
（0.3、3、30）</td><td>投与 1 時間まで影響なし</td></tr>
<tr><td>脊髄反射</td><td>ネコ</td><td>静脈内
（0.5、5、30）</td><td>投与 1 時間までほとんど影響なし</td></tr>
<tr><td>麻酔増強作用</td><td rowspan="2">マウス</td><td rowspan="5">静脈内
（0.25、2.5、25）</td><td rowspan="5">影響なし</td></tr>
<tr><td>抗痙攣作用</td></tr>
<tr><td>体温に対する作用</td><td>ウサギ</td></tr>
<tr><td>鎮痛作用</td><td rowspan="2">マウス</td></tr>
<tr><td>協調運動</td></tr>
<tr><td rowspan="4">呼吸・循環器系</td><td>呼吸・血圧・心拍数</td><td rowspan="2">イヌ</td><td rowspan="2">静脈内
（1、3、10、30）</td><td rowspan="2">影響なし</td></tr>
<tr><td>心電図</td></tr>
<tr><td>耳介血管</td><td>ウサギ</td><td>（10～1,000μg）</td><td>100μg 以上：血管拡張</td></tr>
<tr><td>摘出心房標本</td><td>ラット</td><td>Magnus 槽内に添加
（10^{-8}～10^{-3}g/mL）</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">体性神経系</td><td>局所麻酔作用
（角膜反射）</td><td>モルモット</td><td>点眼
（0.01～10%）</td><td rowspan="3">影響なし</td></tr>
<tr><td>横隔膜－
横隔神経筋標本</td><td>ラット</td><td>Magnus 槽内に添加
（10^{-6}～10^{-3}g/mL）</td></tr>
<tr><td>筋弛緩作用</td><td>ウサギ</td><td>静脈内（2.5、25）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">自律神経系</td><td>摘出回腸</td><td>ウサギ、
モルモット</td><td rowspan="3">Magnus 槽内に添加
（10^{-8}～10^{-3}g/mL）</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td>摘出輸精管</td><td rowspan="2">ラット</td><td>10^{-3}g/mL：収縮高の軽度抑制</td></tr>
<tr><td>摘出子宮</td><td>非妊娠（自動運動）：軽度に抑制</td></tr>
<tr><td>消化管輸送能</td><td>マウス</td><td>静脈内
（0.25、2.5、25、50）</td><td>影響なし</td></tr>
</table>

実験項目		使用動物	投与経路 (投与量 mg/kg)	実験結果
自律神経系	胃液分泌	ラット	静脈内 (0.25、2.5、25)	25mg/kg で胃液分泌量、胃酸排出量が減少
	瞳孔	マウス		影響なし
	瞬膜・血圧	ネコ	静脈内 (0.25、2.5、25)	影響なし
その他	白血球数	マウス	腹腔内（12.5～70）	用量依存的に減少 投与 2 週間後に回復
			経口（50）	腹腔内投与と同程度の減少
	血糖	ラット	静脈内（80）	影響なし
	免疫能	マウス	腹腔内（25）	体液性免疫：著明に抑制、網内系機能：影響なし、細胞性免疫：軽度に抑制
	局所刺激性　皮膚	ウサギ	塗布（1、10、30%）	影響なし
	局所刺激性　眼粘膜		点眼（0.01、0.1、1、10%）	0.1、1%：粘膜上に分泌物、10%：眼瞼周囲が充血
	局所刺激性　背部皮内		皮内（0.5、1%）	紅斑、浮腫が発現。投与 40 日後までに治癒
	局所刺激性　耳介皮下		皮下（0.5、1%）	濃度に依存した紅斑、浮腫が出現。投与 40 日後までに治癒
	胃腸管障害	ラット	静脈内（10、25、50）	25、50mg/kg：軽度障害が散発
			経口（10、25、50）	軽度の障害が発現
	抗炎症作用	ラット	腹腔内 (0.25、2.5、25)	影響なし
	腎機能	ラット	静脈内 (0.25、2.5、25)	影響なし
	肝機能			
	溶血作用	イヌ	*in vitro* (0.003、0.03、0.3%)	影響なし
	血液凝固能	ラット	静脈内 (0.25、2.5、25、50)	50mg/kg：血小板数の減少、APTT の延長
	嘔吐・下痢	イヌ	静脈内（0.5～10）	4mg/kg：嘔吐が発現、5mg/kg 以上：下痢が発現

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験[29)]

LD_{50} (mg/kg)

動物種	性	静脈内投与	腹腔内投与	経口投与
マウス	雄	45.0	39.1	47.4
	雌	41.2	36.3	45.7
ラット	雄	31.8	46.0	46.4
	雌	32.2	43.7	45.3

一般症状としては、マウス及びラットともに、投与後3～4日目に下痢、被毛の黄染、体重の減少等の激しい症状が観察され、死亡例の出現は投与後4日目以降に認められた。性差及び投与経路による差は認められなかった。死亡例の解剖所見としては、胸腺、脾の萎縮が認められ、性差及び投与経路による差は認められなかった。

マウス及びラットにおける LD_{50} は表の如くであり、ラットの静脈内投与でやや低い値が得られた。性差は認められなかった。

（２）反復投与毒性試験

1)亜急性毒性試験

動物種	投与量(mg/kg)	投与方法	投与期間	結果
ラット	0.25、0.5、1.0、4.0	腹腔内	1ヵ月	1.0mg/kg以上で体重増加抑制、リンパ数減少による白血球減少、脾、胸腺、生殖器の湿重量減少、4.0mg/kgで骨髄の低形成、腸間膜リンパ節実質の出血、脾髄萎縮、精細管萎縮、子宮壁の萎縮等を認めた。
イヌ	0.02、0.1、0.5、1.0	静脈内	1ヵ月	0.5mg/kg以上で白血球（特に好中球）の減少、血小板の減少、骨髄の低形成、精細胞の減少、胸腺の萎縮等、1.0mg/kgでAST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇、胸腺、脾、精巣の重量減少を認めた。
	0.005、0.01、0.02	静脈内	3ヵ月	0.02mg/kgで精細管萎縮、精巣上体に脱落細胞を認めた。

2)慢性毒性試験

動物種	投与量 (mg/kg)	投与方法	投与期間	結果
ラット	0.025、 0.05、 0.1、 0.2	腹腔内	6ヵ月	体重増加の軽度抑制、胸腺の萎縮、白脾髄周縁部の細胞の減少、骨髄の脂肪化、0.2mg/kgで赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、肝機能障害が軽度、胸腺、脾、膵、下垂体、生殖器等の重量減少を認めた。
イヌ	0.005、 0.01、 0.02	静脈内	6ヵ月	0.02mg/kgで体重増加の軽度抑制、精巣の重量減少・萎縮、精細管の萎縮を認めた。

（３）遺伝毒性試験

遺伝毒性（変異原性）試験[30]：*E. coli* WP2 B/r株、*S. typhimurium*TA98、TA100株復帰変異試験で自然復帰変異菌数の増加を認め、結果は陽性であった。

（４）がん原性試験

がん原性[31]：マウス（0.5、2.0、8.0mg/kg、週2回、20回腹腔内投与）59週間観察した結果、2mg/kg以上でleukemiaの発生を認めた。また、胃・小腸及び卵巣の腫瘍を少数認めた。

（５）生殖発生毒性試験

	動物種	投与量 (mg/kg)	投与方法	投与期間	結果
妊娠前・妊娠初期[32]	雌ラット	0.25、 0.5、 1.0	連続腹腔内	交配前 14日間交配期間及び妊娠第7日目まで	1.0mg/kgで胚に致死作用と弱い催奇形作用、0.5mg/kgで生殖能力に対する阻害作用及び催奇形性を含む胎児毒性を認めず、0.5mg/kgを無影響量と推定。
	雄ラット	0.125、 0.25、 0.5、 1.0	連続腹腔内	交配前 63日及び交配が確認されるまで (最長14日間)	0.25mg/kg以上で優性致死効果と考える胚致死作用がみられたが、一般生殖能力に対する阻害作用、催奇形作用を認めず、0.5mg/kgを無影響量、生殖並びに次世代の発生に及ぼす影響に関する無影響量を0.125mg/kg付近と推定。

	動物種	投与量 (mg/kg)	投与 方法	投与期間	結果
器官形成期[33]	ラット	0.5、 1.0、 2.5、 5.0	連続 腹腔内	妊娠 7～17 日	母体体重の増加抑制、胎児体重は 2.5mg/kg 以上で有意に増加抑制、5.0mg/kg で胎児死亡率が有意に増加し、また、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）を認めた。一般毒性学的影響及び次世代の発生に及ぼす影響に関する無影響量は 1.0mg/kg と推定。
周産期授乳期[34]	ラット	0.25、 0.5、 1.0	連続 腹腔内	周産期及び授乳期 （妊娠 17 日～生後 21 日）	母動物の一般毒性学的無影響量は 1mg/kg、生殖学的ならびに次世代の発生に及ぼす影響に関する無影響量は 0.25mg/kg 付近と推定。

（６）局所刺激性試験

局所刺激性：ウサギ

点眼、皮下あるいは皮内投与により局所刺激作用を認めた。（可逆性の障害）

（７）その他の特殊毒性

1)抗原性試験[35]：モルモット

軽度の皮膚反応を認めた。

2)依存性

一般薬理試験において、睡眠増強作用、抗痙攣作用、鎮痛作用及び解熱作用は発現せず、また、脳波にも影響を及ぼさなかったので、中枢神経作用を有さないと判断し、依存性に関する試験は実施しなかった。

3)溶血作用[28]：ビーグルの血液

溶血作用を示さなかった。

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：注射用サイメリン 50mg　　　　　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　　　　注射用サイメリン 100mg　　　　劇薬、処方箋医薬品[注)]
有効成分：ラニムスチン　　　　　　　　　劇薬

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．有効期間

3 年

3．包装状態での貯法

10℃以下に保存

4．取扱い上の注意

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。

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：なし
くすりのしおり　　　：あり
その他の患者向け資材：なし

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：ニトロソウレア系制癌剤、ニムスチン塩酸塩

7．国際誕生年月日

1987 年 1 月 12 日（国内開発）

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

製造販売承認年月日及び承認番号
承認年月日：1987 年 1 月 12 日
承認番号：注射用サイメリン 50mg　16200AMZ00042
　　　　　注射用サイメリン 100mg　16200AMZ00043
［注 1］2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継
［注 2］2025 年 4 月にニプロ株式会社がニプロ ES ファーマ株式会社より製造販売承認を承継

薬価基準収載年月日
1987 年 5 月 28 日
販売開始年月日
1987 年 7 月 7 日

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

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1994 年 3 月 4 日
薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

1987 年 1 月 12 日～1993 年 1 月 11 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
注射用サイメリン 50mg	4219402D1028	4219402D1028	109051205	644210065
注射用サイメリン 100mg	4219402D2024	4219402D2024	109052905	644210066

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1)幸保文治　他：医薬ジャーナル 1987；23（10）：2157-2166
2)幸保文治　他：医薬ジャーナル 1988；24（1）：119-144
3)幸保文治　他：医薬ジャーナル 1988；24（3）：601-613
4)木村禧代二　他：癌と化学療法 1981；8（5）：730-734
5)正岡　徹　他：癌と化学療法 1985；12（5）：1111-1118（L20240181）
6)若林俊彦　他：癌と化学療法 1984；11（12）：2729-2737（L20240182）
7)原田　廉　他：癌と化学療法 1985；12（7）：1423-1431（L20240183）
8)古江　尚　他：癌と化学療法 1983；10（7）：1679-1683（L20240184）
9)正岡　徹　他：Chemotherapy 1985；33（3）：271-278（L20240185）
10)樋口晶文　他：癌と化学療法 1985；12（6）：1253-1259（L20240186）
11)田中　公　他：癌と化学療法 1985；12（3）：493-498（L20240187）
12)金丸龍之介　他：癌と化学療法 1981；8（6）：877-884（L20240197）
13)中村　徹　他：日本血液学会雑誌 1985；48（3）：734-741（L20240198）
14)Sekido, S. et al.：Cancer Treat. Rep. 1979；63（6）：961-970（L20240188）
15)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 1（MCNU の Walker 256 Carcinosarcoma に対する効果について）（社内資料）（L20240189）
16)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 2（MCNU のラット腹水肝癌に対する抗腫瘍効果）（社内資料）（L20240190）
17)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 3（MCNU と他の nitrosourea 系制癌剤との比較）（社内資料）（L20240191）
18)Fujimoto, S. et al.：Jpn.J.Cancer Res.(Gann) 1984；75（10）：937-946（L20240192）
19)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 4（MCNU の L1210 白血病脳内移植腫瘍に対する抗腫瘍効果）（社内資料）（L20240193）
20)原田　廉　他：Neurol.Med.Chir. 1981；21：1017-1023（L20240194）
21)原田　廉　他：癌と化学療法 1981；8（8）：1211-1215（L20240195）
22)ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料 5（MCNU による耐性発現と交叉耐性に関する研究）（社内資料）（L20240196）
23)二宮健二　他：癌と化学療法 1984；11（6）：1315-1323
24)原田　廉　他：癌と化学療法 1981；8（5）：735-742（L20240178）
25)江角凱夫　他：医薬品研究 1985；16（3）：381-401（L20240179）
26)江角凱夫　他：医薬品研究 1985；16（3）：414-428（L20240180）
27)MCNU と血漿タンパクとの結合について（社内資料）
28)MCNU の一般薬理作用（社内資料）
29)MCNU の急性毒性試験（社内資料）
30)MCNU の細菌を用いる変異原性試験（社内資料）

31)MCNU の C3H/HeJ 系マウスにおける癌原性試験（社内資料）
32)MCNU のラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験（社内資料）
33)MCNU のラットにおける器官形成期投与試験（社内資料）
34)MCNU のラットにおける周産期および授乳期投与試験（社内資料）
35)MCNU の抗原性試験（社内資料）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

２．海外における臨床支援情報

該当しない

ＸⅢ．備考

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情報

（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

２．その他の関連資料

該当資料なし

ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号

2508PI-2B