

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

抗悪性腫瘍剤
注射用サイメリン[®] 50mg
注射用サイメリン[®] 100mg
注射用ラニムスチン
CYMERIN[®] 50mg injection, 100mg injection

	50mg	100mg
承認番号	16200AMZ00042	16200AMZ00043
薬価収載	1987年5月	
販売開始	1987年7月	
再審査結果	1994年3月	
用法追加	2014年12月	

貯 法：遮光保存，10℃以下に保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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に投与すること。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。

【組成・性状】

販売名	注射用サイメリン50mg	注射用サイメリン100mg
有効成分 (1瓶中)	ラニムスチン 50mg	ラニムスチン 100mg
色・剤形	淡黄色の結晶又は結晶性の固形物の注射剤 (褐色瓶)	
pH	4.0～6.0〔水溶液(1→100)，溶解後5分〕	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

【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

【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/m²とし，次の回の投与は血液所見の推移にしたがって6～8週間に行う。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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。〕
- (2) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (4) 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. 重要な基本的注意

- (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。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。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。
- (2) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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。
- (4) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。
- (5) 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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

- 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ので，投与後少なくとも6週間は1週ごとに末梢血液検査を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎：間質性肺炎(0.10%)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，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)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

5. 高齢者への投与

高齢者では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ので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に投与する場合には代謝系が未発達であるため、副作用(血小板・白血球減少等)があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

(1) 投与時:

皮下又は筋肉内に投与しないこと。

(2) 静脈内注射時:

1) 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。

2) 本剤溶解後は速やかに使用すること。

(3) 調製時:

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。

(4) その他:

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。

〈参考〉溶解後の安定性

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。

9. その他の注意

ラット・イヌに投与した実験で精巢の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。

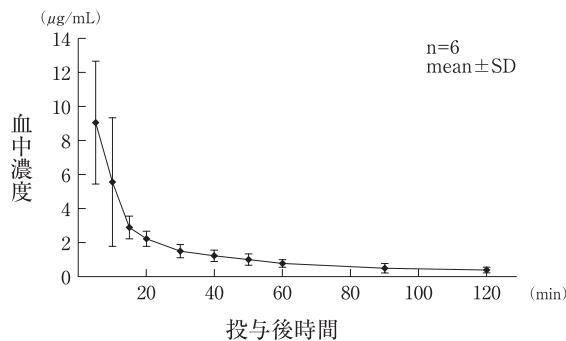
【薬物動態】

1. 脳腫瘍患者における薬物動態¹⁾

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、血液、髄液、脳腫瘍組織及び尿を採取し、高速液体クロマトグラフィにて測定した結果を以下に示す。

(1) 血中濃度

血中濃度は投与5分後に9.1 μ g/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。



(2) 髄液中濃度

転移性脳腫瘍2例の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 μ g/mLを認めた。

(3) 脳腫瘍組織内濃度

悪性グリオーマ患者(3例)では10分で最高濃度2.38 μ g/g、転移性脳腫瘍患者(3例)では20分で最高濃度3.31 μ g/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。

(4) 尿中濃度

投与5分後に83.6 μ g/mL、15分後に85.0 μ g/mLの尿中濃度を認め、以後次第に減少し120分後には21.6 μ g/mLとなった(n=6)。

2. 〈参考〉動物における分布、排泄^{2,3)}

ラットに¹⁴Cで標識したラニムスチン(Chloroethyl-¹⁴C-標識体、Glucose-¹⁴C-標識体)を静脈内投与した場合の薬物動態を以下に示す。

(1) 分布

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-¹⁴C-標識体は腎、胸腺、肝、脾に、Glucose-¹⁴C-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-¹⁴C-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) 排泄

¹⁴C-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。

	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

【臨床成績】

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)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

- (1) マウスのL1210白血病, P388白血病, ギルコーマ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⁾。
- (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⁾。

2. 耐性¹⁹⁾

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。

3. 作用機序^{20, 21)}

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*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

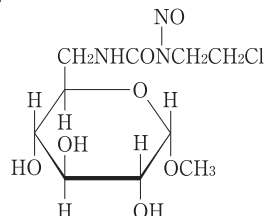
一般名: ラニムスチン, Ranimustine (JAN)

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

分子式: C₁₀H₁₈ClN₃O₇

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。光又は湿った空気によって変化する。

融点: 106~112°C (分解)

分配係数: -0.71 [オクタノール/水]

【包装】

注射用サイメリン 50mg: 1瓶

注射用サイメリン100mg: 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

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

** 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

TEL: 0120-226-898

FAX: 06-6375-0177



**

製造販売

NIPRO
ニプロESファーマ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号