

# 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 2013 に準拠して作成

## 抗悪性腫瘍剤

劇薬  
処方箋医薬品

注射用サイメリン<sup>®</sup> 50mg

注射用サイメリン<sup>®</sup> 100mg

CYMERIN<sup>®</sup> 50mg injection, 100mg 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 瓶中ラニムスチン 50mg 含有 注射用サイメリン 100mg：1 瓶中ラニムスチン 100mg 含有
一般名	和名：ラニムスチン 洋名：Ranimustine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日：1987年7月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES 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	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nipro-es-pharma.co.jp">https://www.nipro-es-pharma.co.jp</a>

本 IF は 2017 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	24
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	27
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	27
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	29
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	6. 排泄	30
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	31
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	31
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	32
3. 有効成分の確認試験法	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	32
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	32
2. 製剤の組成	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
3. 注射剤の調製法	12	7. 相互作用	33
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	12	8. 副作用	33
5. 製剤の各種条件下における安定性	13	9. 高齢者への投与	37
6. 溶解後の安定性	14	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	37
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	11. 小児等への投与	37
8. 生物学的試験法	18	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	18	13. 過量投与	38
10. 製剤中の有効成分の定量法	18	14. 適用上の注意	38
11. 力価	18	15. その他の注意	38
12. 混入する可能性のある夾雑物	19	16. その他	38
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19	IX. 非臨床試験に関する項目	39
14. その他	19	1. 薬理試験	39
V. 治療に関する項目	20	2. 毒性試験	40
1. 効能又は効果	20		
2. 用法及び用量	20		
3. 臨床成績	20		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	43
1. 規制区分.....	43
2. 有効期間又は使用期限.....	43
3. 貯法・保存条件.....	43
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	43
5. 承認条件等.....	43
6. 包装.....	43
7. 容器の材質.....	43
8. 同一成分・同効薬.....	44
9. 国際誕生年月日.....	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	44
11. 薬価基準収載年月日.....	44
12. 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.....	44
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	44
14. 再審査期間.....	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	44
16. 各種コード.....	44
17. 保険給付上の注意.....	44
<b>X I. 文献</b> .....	45
1. 引用文献.....	45
2. その他の参考文献.....	46
<b>X II. 参考資料</b> .....	47
1. 主な外国での発売状況.....	47
2. 海外における臨床支援情報.....	47
<b>X III. 備考</b> .....	48
その他の関連資料.....	48

---

## 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。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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。

## 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 50mg injection  
CYMERIN 100mg injection

## (3) 名称の由来 :

Cytocidal (サイトサイダラー殺細胞) 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)

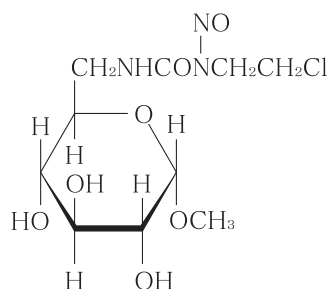
## (2) 洋名 (命名法) :

Ranimustine (JAN, INN)

## (3) ステム :

抗腫瘍薬, アルキル化剤,  $\beta$ -クロロエチルアミン誘導体 : -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)

Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (IUPAC)

## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MCNU (開発記号)

### 7. CAS 登録番号

58994-96-0



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。光又は湿った空气中で変化する。

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。

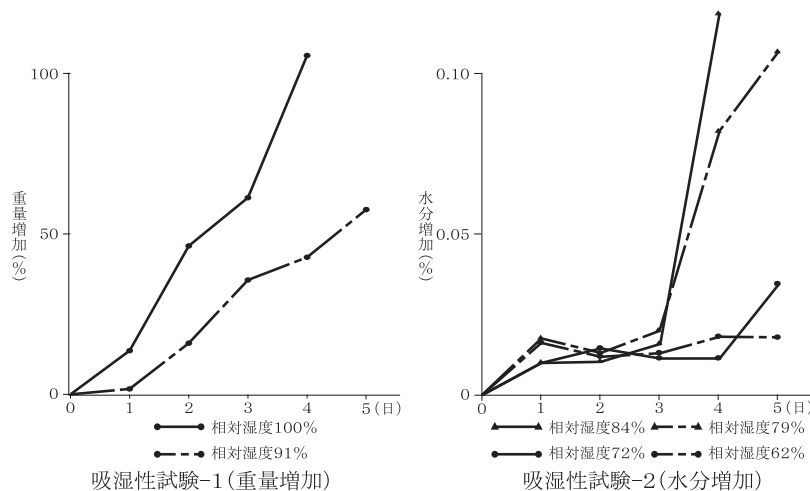


図40°Cで相対湿度60~100%の各デシケーター内に5日間保存した吸湿性試験  
(重量増加のわずかなものについては水分増加について試験)

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：106~112°C（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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

溶媒	分配係数	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

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 ヶ月	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 ヶ月	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>

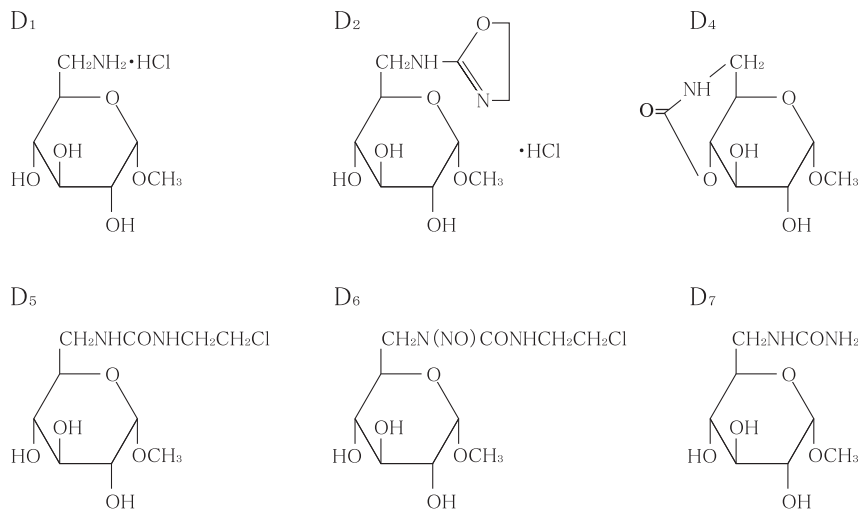
保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	5°C (冷蔵庫)	褐色ガラス瓶	7日	分解物が認められた。
	室温	褐色ガラス瓶	6時間	分解物が認められた。
	40°C	褐色ガラス瓶	6時間	分解物が認められた。
pH	室温, pH2	褐色ガラス瓶	6時間	分解物が認められた。
	室温, pH4	褐色ガラス瓶	6時間	分解物が認められた。
	室温, pH6	褐色ガラス瓶	6時間	分解物が認められた。
光	室内散乱光	透明ガラス瓶	6時間	分解物が認められた。

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<sub>1</sub>、D<sub>2</sub> 及び D<sub>4</sub> であり、湿度に対する安定性試験では D<sub>6</sub> が、光に対する安定性試験では D<sub>5</sub> 及び D<sub>7</sub> 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<sub>1</sub>、D<sub>2</sub> 及び D<sub>4</sub> が、pH2 の緩衝液中では D<sub>5</sub> 及び D<sub>6</sub>、pH6 の緩衝液中では D<sub>4</sub> 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<sub>7</sub> 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。



3. 有効成分の確認試験法

- (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

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状 :

販売名	注射用サイメリン 50mg	注射用サイメリン 100mg
成分・含量	1 瓶中 ラニムスチン 50mg	1 瓶中 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)	

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

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)

粘度 : 該当資料なし

比重 : 該当資料なし

安定 pH 域 : 2~5 (1→100)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

窒素 (封入)

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

注射用サイメリン 50mg : 1 瓶中ラニムスチン 50mg 含有

注射用サイメリン 100mg : 1 瓶中ラニムスチン 100mg 含有

#### (2) 添加物 :

含有しない

#### (3) 電解質の濃度 :

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

#### (5) その他 :

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

通常, 1 回投与量 (50~90mg/m<sup>2</sup>) 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。

### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 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

試験の種類	保存条件		保存容器	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>1)</sup>	10℃		褐色ガラスバイアル	3年	変化なし
苛酷試験 <sup>1)</sup>	温度	室温	褐色ガラスバイアル	1年	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。
		40℃	褐色ガラスバイアル	6週	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。
	湿度	40℃/75%RH	褐色ガラスバイアル	6週	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。
	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

## (2) 注射用サイメリン 100mg

試験の種類	保存条件		保存容器	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>1)</sup>	10℃		褐色ガラスバイアル	3年	変化なし
苛酷試験 <sup>1)</sup>	温度	室温	褐色ガラスバイアル	1年	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。
		40℃	褐色ガラスバイアル	6週	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。
	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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup> (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 <sup>1)</sup>	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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup> (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 <sup>1)</sup>	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

##### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>1~3)</sup>

###### (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	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.6
	アドリアシン注	10mg/sal.10mL	○ <sub>6</sub>
	注射用イホマイド 1g	1g/D.W.25mL	○ <sub>6</sub>
	エクザール注射用 10mg	10mg/sal.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.1
	注射用エスキノン	1mg/sol.10mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 74.6
	エトポシド (治験用)	100mg/5mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 97.0
	注射用エンドキサン 100mg	100mg/D.W.5mL	○ <sub>6</sub>
	オンコピン注射用 1mg	1mg/sol.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.2
	キロサイド注	20mg/1mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 86.8
	コスメゲン	0.5mg/D.W.1.1mL	○ <sub>6</sub>
	注射用サンラビン	250mg/D.W.25mL	A <sub>1</sub> 89.0
	スミフェロン	3×10 <sup>6</sup> 単位/sal.1mL	○ <sub>6</sub>
	ソニフィラン	20mg/2mL	○ <sub>6</sub>
	ダウノマイシン	20mg/sal.10mL	○ <sub>6</sub>
	ダカルバジン注協和	100mg/D.W.10mL	○ <sub>6</sub>
	テスパミン注射液	5mg/0.5mL+sol.1.5mg	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.6
	ピシバニール 1KE	1KE/sol.2mL	○ <sub>6</sub>
	5-FU 注 250 協和	250mg/5mL	×66.6
	注射用フィルデシン 3mg	3mg/D.W.3mL	○ <sub>6</sub>
	フェロン	3×10 <sup>6</sup> 単位/sal.1mL	○ <sub>6</sub>
	フトラフル注	400mg/10mL	×0.0
	ブレオ	15mg/sal.10mL	○ <sub>6</sub>
	ペブレオ注 10mg	10mg/sal.10mL	○ <sub>6</sub>
	マイトマイシン注用 2mg	2mg/D.W.5mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 98.1
	注射用メソトレキセート 5mg	5mg/D.W.2mL	△ <sub>3</sub> ,A <sub>1</sub> 81.6
	ランダ注	10mg/20mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 87.0
	レンチナン (山之内) 1mg	1mg/D.W.2mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.7
	ロイナーゼ注	5 千単位/D.W.5mL	○ <sub>6</sub>
抗生物質製剤	アザクタム注射用 1g	1g/D.W.10mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 95.4
	アミカマイシン注射液	100mg/1mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 77.2
	エボセリン静注用	1g/D.W.10mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 80.8
	ゲンタシン注 60	60mg/1.5mL	○ <sub>6</sub>
	サガミシン注 120	120mg/1.5mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 86.4
	サンセファール静注用 1g	1g/D.W.10mL	△ <sub>3</sub> ,A <sub>1</sub> 88.9
	シオマリン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 84.3
	セファメジン注射用	1g/D.W.10mL	○ <sub>6</sub>
	セフメタゾン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.9
	ドイル注射用	2g/D.W.20mL	△ <sub>1</sub> 85.4
	トブラシン注 60mg	60mg/1.5mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.8
	トミポラン静注用	1g/D.W.10mL	○ <sub>6</sub>
	注射用パニマイシン	100mg/D.W.2mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 75.0
	パンスポリン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 83.9
	ビスタマイシン注射液	1g/D.W.10mL	△ <sub>3</sub> ,A <sub>1</sub> 89.8
	ベストコール静注用 1g	1g/D.W.10mL	△ <sub>1</sub> 88.6

\* 試験実施時の販売名である

#### IV. 製剤に関する項目

分類	商品名*	含有/容量	判定
抗生物質製剤	点滴静注用ミノマイシン	100mg/D.W.5mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 94.9
	注射用メイセリン	1g/D.W.20mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.6
	モダシン静注用	1g/D.W.10mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 84.0
	ヤマテタン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.0
	リンコシン注射液	600mg/2mL	○ <sub>6</sub>
	ロセフィン静注用 1g	1g/D.W.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 79.8
ビタミン剤	アリナミン F50 注	50mg/20mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.2
	M.V.I.-3 注	5mL	○ <sub>6</sub>
	ソービタ	4mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 87.9
	ネオ M.V.I.-9 注	5mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.9
	ネオラミン・スリービー液 (静注用)	10mL	○ <sub>6</sub>
	パントシン注 10%	200mg/2mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 83.1
	パントール注射液 250mg	250mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	ピタメジン静注用	D.W.20mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.6
中枢・末梢神経系用薬	ピドキサル注 10mg	10mg/1mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 83.6
	アタラックス-P 注射液 (50mg/ml)	50mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	1%カルボカイン注	1%,20mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 87.9
	セレネース注射液	5mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	ソセゴン注射液 30mg	30mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	ダントリウム注射用	20mg/D.W.60mL	△ <sub>1</sub> 36.1
	ドバストン注射液	25mg/10mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 94.8
	ノバミン注	5mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	ブスコパン注射液	2%,1mL	○ <sub>6</sub>
ワゴスチグミン注 0.5mg	0.5mg/1mL	○ <sub>6</sub>	
循環器官用薬	アレリックス 6mg 注	6mg/2mL	○ <sub>6</sub>
	イノバン注	100mg/5mL	○ <sub>6</sub>
	MDS コーワ注	300mg/5mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 87.6
	ジゴシン注	0.25mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	ソルダクトン 200mg	200mg/D.W.2mL	△ <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 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	○ <sub>6</sub>
	ペルサンチン注射液	10mg/2mL	○ <sub>6</sub>
	ラシックス 100mg 注	100mg/10mL	×68.9
	注射用ルシドリール	250mg/sol.10mL	○ <sub>6</sub>
呼吸器官用薬	アロテック注射液	0.5mg/1mL	○ <sub>6</sub>
	テラプチック静注	45mg/3mL	○ <sub>6</sub>
消化器官用薬	プリンペラン注射液	10mg/2mL	○ <sub>6</sub>
ホルモン剤	ソル・コーテフ 500	500mg/sol.4mL	△ <sub>1</sub> 83.6
	ノルアドリナリン	1mg/1mL	○ <sub>1</sub> ,△ <sub>3</sub> 95.1
	水溶性プレドニン 20mg	20mg/sol.2mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 84.6

\* 試験実施時の販売名である



IV. 製剤に関する項目

分類	商品名*	含有/容量	判定
その他の代謝性医薬品	ウロナーゼ 6万	6万単位/sal.10mL	A <sub>1</sub> 89.4
	注射用エフオーワイ	100mg/D.W.5mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.7
	強力ネオミノファーゲンシー	20mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 81.5
	500mg グロンサン注	500mg/2mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 83.0
	トラジロール 5万単位	5万単位/5mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.8
	注射用フサン 10	10mg/D.W.10mL	○ <sub>6</sub>
	ミラクリッド	5万単位/D.W.10mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 85.2
血液・体液用薬	アドナ (AC-17) 注射液	100mg/20mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.7
	トランサミン注 10%	1g/10mL	△ <sub>1</sub> 82.3
	ヘパリンモチダ	5千単位/5mL	A <sub>1</sub> 85.8
その他	アスパラ K 注射液	17.12%,10mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 78.5
	アデラビン 9号	1mL	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.2
	セファランチン注 10.0mg	10mg/2mL	○ <sub>6</sub>
	点滴静注用ゾピラックス	250mg/D.W.10mL	×0.0
	ロイコン注射液 20mg	1%.2mL+sol.1.5mL	○ <sub>1</sub> ,A <sub>3</sub> 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	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.3
	5%ブドウ糖注射液	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.6
	5%フルクトン注	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.5
	マルトス-10	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.7
電解質剤	アクチット注	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 86.2
	EL-3号	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.2
	ヴィーン D 注	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.6
	クリニザルツ B	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 82.9
	クリニザルツ S	500	A <sub>1</sub> 87.7
	KN 補液 1A	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.8
	KN 補液 1B	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.8
	KN 補液 2A	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.7
	KN 補液 2B	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 82.8
	KN 補液 3A	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 86.3
	KN 補液 3B	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 85.1
	KN 補液 4A	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.3
	KN 補液 4B	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 87.9
	KN 補液 MG3号	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.7
	ソリタ-T1号	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.6
	ソリタ-T2号	500	○ <sub>6</sub>
	ソリタ-T3号	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.0
ソリタ-T3号 G	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 89.2	
ソリタ-T4号	500	○ <sub>3</sub> ,A <sub>6</sub> 88.5	
ソリタ-S	500	A <sub>1</sub> 89.1	

\* 試験実施時の販売名である

#### IV. 製剤に関する項目

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

\* 試験実施時の販売名である

#### 8. 生物学的試験法

該当資料なし

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (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

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 11. 力価

該当しない

12. 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 3.有効成分の各種条件下における安定性」参照。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 用法及び用量

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<sup>2</sup>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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>4～11)</sup>：

第Ⅱ相臨床試験は，第Ⅰ相臨床試験の成績をふまえ，安全性に考慮しながら投与量は50mg/m<sup>2</sup>から開始された。第Ⅱ相臨床試験では1回投与量が，膠芽腫50～120mg/m<sup>2</sup>，骨髄腫50～120mg/m<sup>2</sup>，悪性リンパ腫50～160mg/m<sup>2</sup>，慢性骨髄性白血病50～120mg/m<sup>2</sup>，真性多血症50～90mg/m<sup>2</sup>，本態性血小板増多症50～160mg/m<sup>2</sup>であった。

有効性の評価対象は221例で，疾患別有効率は，膠芽腫35.7%，骨髄腫22.0%，悪性リンパ腫24.2%，慢性骨髄性白血病86.7%，真性多血症89.7%，本態性血小板増多症88.9%であった。

第Ⅱ相臨床試験の結果，安全性を考慮し，用量を50～90mg/m<sup>2</sup>に設定した。

	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)

(承認時資料集計：1987年1月)

## 効果判定基準

膠芽腫：固形がん化学療法直接効果判定基準（小山・斉藤班）に準拠

骨髄腫：今村の基準（臨床血液 1979；20（6）677）

悪性リンパ腫, 慢性骨髄性白血病：木村の基準（癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と抗癌剤開発, 1981；54）

真性多血症, 本態性血小板増多症：正岡らの基準<sup>8)</sup>

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) 木村禧代二 他：癌と化学療法 1985；12（3）493-498

11) 村瀬卓平 他：癌と化学療法 1984；11（12）2590-2593

(3) 臨床薬理試験<sup>12)</sup>：

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  $10\text{mg}/\text{m}^2$  は, マウスの  $\text{LD}_{50}$  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  $100\sim 250\text{mL}$  に溶解して,  $30\sim 60$  分の点滴静注を行うか,  $20\text{mL}$  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  $10\text{mg}/\text{m}^2$  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  $20\text{mg}/\text{m}^2$  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  $90\text{mg}/\text{m}^2$  以上では大部分の症例が投与直前の半数となり,  $160\text{mg}/\text{m}^2$  以上ではより高度となった。最低値は平均  $4\sim 6$  週前後に認められ, 回復に  $1\sim 2$  週を必要とした。血小板減少は  $70\text{mg}/\text{m}^2$  迄は頻度も少なく, 軽度であったが,  $90\text{mg}/\text{m}^2$  以上では次第に高度となり,  $120\text{mg}/\text{m}^2$  では全例に減少を認めた。

さらに最高投与量  $200\text{mg}/\text{m}^2$  では非常に高度であった。最低値に達するには  $3\sim 6$  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)

12) 木村禧代二 他：癌と化学療法 1981；8（5）730-734

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  $50\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$  で, 次回の投与は血液所見の推移にしたがって  $6\sim 8$  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。

## (4) 探索的試験：

「3.臨床成績 (1) 臨床効果」を参照。

## V. 治療に関する項目

### (5) 検証的試験：

#### 1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

#### 2) 比較試験<sup>4)</sup>：

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/m <sup>2</sup> 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。

4) 正岡 徹他：癌と化学療法 1985；12 (5) 1111-1118

#### 3) 安全性試験：

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

### (6) 治療の使用：

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

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試験の概要：

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>13,14)</sup> :

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 プロセッ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*)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績 :

##### 1) 抗腫瘍作用 (*in vitro*) : 癌細胞の高分子合成を阻害<sup>13)</sup>

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<sub>3</sub> 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, <sup>3</sup>H-thymidine (DNA 合成), <sup>3</sup>H-uridine (RNA 合成) 又は <sup>3</sup>H-leucine (蛋白合成) のいずれかを 1 $\mu$ ci/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 100 $\mu$ g/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) 抗腫瘍スペクトル (マウス, ラット)<sup>15, 16, 25, 27, 36)</sup>

ラニムスチンは各種移植腫瘍に対し, 延命効果あるいは腫瘍重量・容積の抑制効果を認めた。判定基準は, 延命率 (%ILS), 腫瘍抑制率 (総細胞容積, 腫瘍重量) を用いた。移植腫瘍 : L1210 白血病, P388 白血病, Sarcoma180, Ehrlich 癌,

Adenocarcinoma755, Nakahara-Fukuoka 肉腫, Lewis 肺癌, B16 メラノーマ, BC47 膀胱癌, Walker256 癌肉腫

##### 3) 各種制癌剤との併用効果 (マウス)<sup>17, 26)</sup>

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。

##### 4) 耐性発現試験 (マウス)<sup>23)</sup>

マウス L1210 白血病細胞を用いて, ラニムスチンの耐性発現の推移, 獲得世代数について検討し, 8 世代目で延命率の低下及び 19 世代目で完全耐性の獲得を認めた。

##### 5) 交叉耐性試験 (ラット, マウス)<sup>23, 28)</sup>

L1210 白血病あるいは吉田肉腫を用いて, 各種制癌剤耐性株に対するラニムスチンの効果を検討し耐性株誘導薬剤 8 剤中, ニムスチン塩酸塩以外は交叉耐性を認めなかった。耐性誘導薬剤 : メトトレキサート, 5-フルオロウラシル, シトシンアラビノシド, アドリアマイシン, ビンブラスチン, シクロホスファミド, ニムスチン塩酸塩, ブスルファン

##### 6) 脳内移植 glioma に対する抗腫瘍効果 (マウス)<sup>18, 19)</sup>

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<sub>30</sub>) は 3.75mg/kg で治療比 (至適投与量/ILS<sub>30</sub>) は 6.67 であった。



(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

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

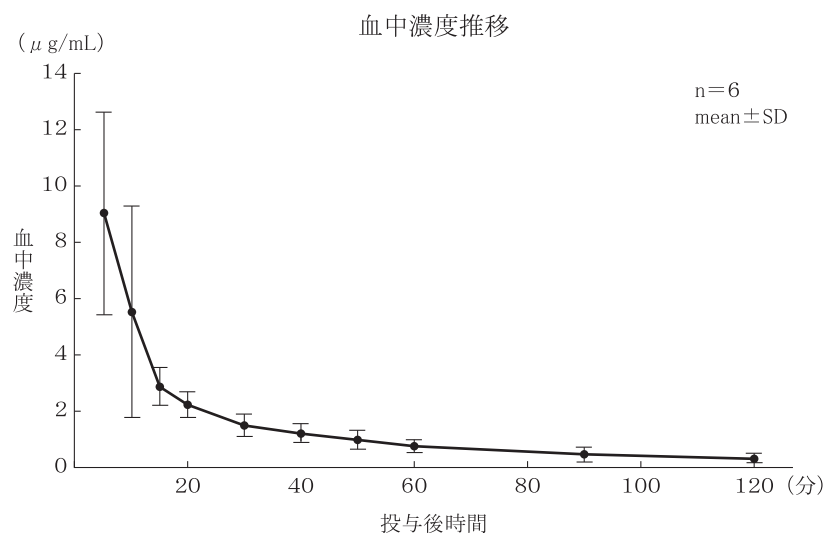
(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII-1- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>20)</sup>：

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た。

その結果，投与5分後に9.1 $\mu$ g/mLを示し，その後ラニムスチンは二相性に消失し， $\alpha$ 相の半減期は4.4分（n=5）， $\beta$ 相の半減期は41分（n=6）であった。



(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

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) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

## (4) 消失速度定数 :

該当資料なし

## (5) クリアランス :

該当資料なし

## (6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>37)</sup> :

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  $0.1\mu\text{g/mL}$  では  $40\sim 60\%$ ,  $1\mu\text{g/mL}$  では  $20\%$ ,  $10\mu\text{g/mL}$  では  $10\%$  程度の結合率を示し, 種差は認められなかった。

## 3. 吸収

該当しない (本剤は静注用製剤である)

## 4. 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<sup>22)</sup>

妊娠 19 日目のラットに ethylene-<sup>14</sup>C-MCNU を  $1\text{mg/kg}$  静脈内投与した際, 胎児内濃度は 6 時間後に最高濃度  $0.18\mu\text{g/g}$  (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<sup>22)</sup>

授乳中ラットに ethylene-<sup>14</sup>C-MCNU を  $1\text{mg/kg}$  静脈内投与した際, 乳汁中濃度は 6 時間後に最高濃度  $0.76\mu\text{g/mL}$  (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。

VII. 薬物動態に関する項目

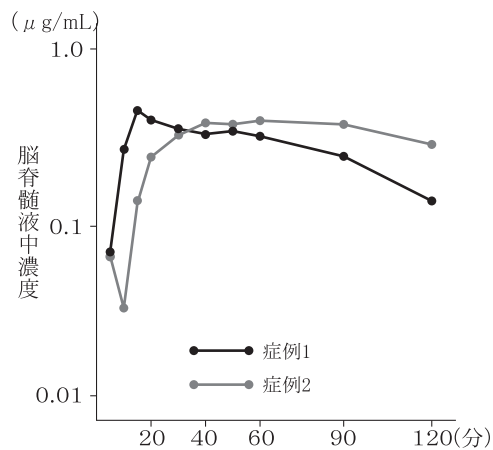
(4) 髄液への移行性：

ラニムスチンの脳脊髄液中（CSF）動態（ヒト）<sup>20)</sup>

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（ $\mu\text{g/mL}$ ）
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。



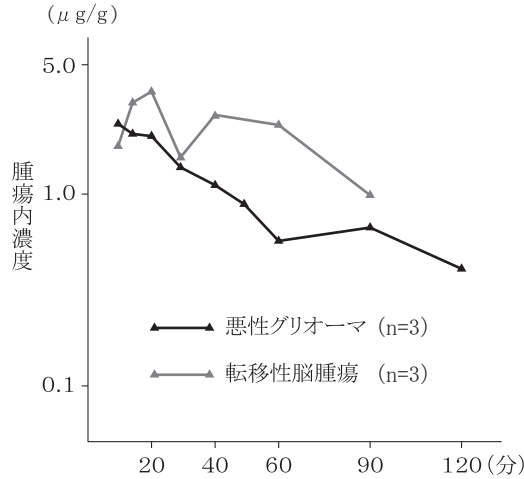
転移性脳腫瘍患者におけるラニムスチン静注後の脳脊髄液中濃度

(5) その他の組織への移行性：

脳腫瘍への移行性（ヒト）<sup>20)</sup>

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  $2.38\mu\text{g/g}$ ，転移性脳腫瘍では 20 分で最高濃度  $3.31\mu\text{g/g}$  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ンムスチン静注後の脳腫瘍内濃度

5. 代謝

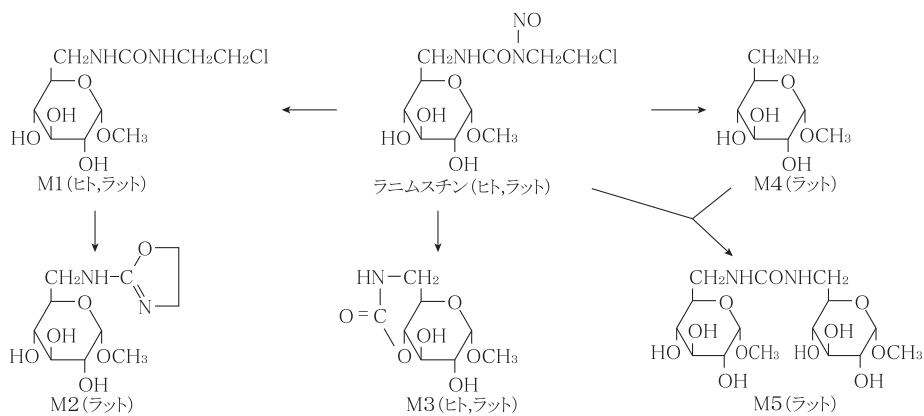
(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>21)</sup>

ラット：Glucose-<sup>14</sup>C-ラン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、睪丸に未変化体（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。



ランムスチンの代謝物、及び推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

(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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

### 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

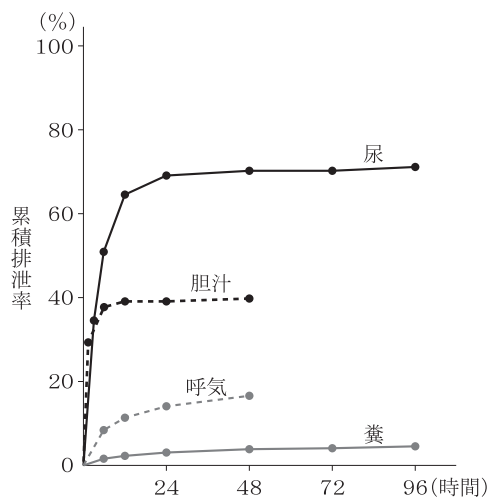
主として尿中

(2) 排泄率：

該当資料なし

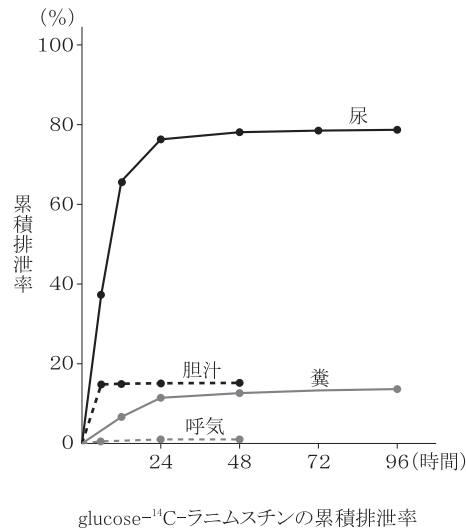
<参考>動物でのデータ<sup>22)</sup>

ラットに ethylene-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>C-ラニムスチンの累積排泄率

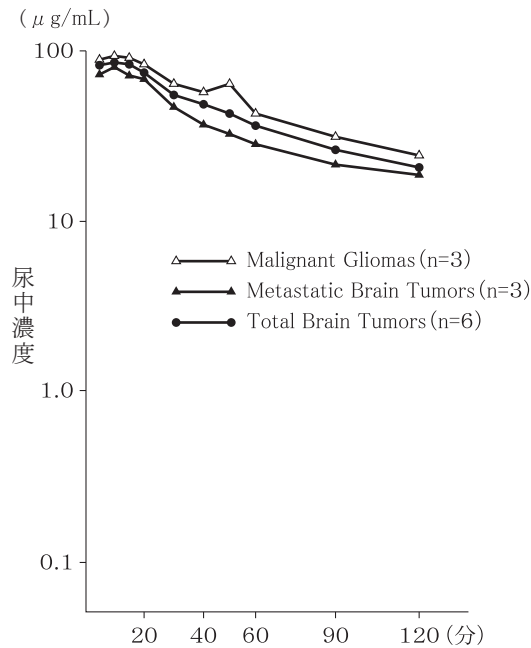
ラットに glucose-<sup>14</sup>C-ラニムスチン 1mg/kg を静注したとき、96 時間までに尿中に 78.7%、糞中に 13.6%が排泄された。呼気中へは 48 時間までに 1.1%、胆汁中へは 15.2%排泄された。



(3) 排泄速度 :

ラニムスチンの尿中動態<sup>20)</sup>

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 95.9~86.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高濃度を認め 30 分以降は 59.3~24.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  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 75.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  から 20 分では 69.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 30 分で 48.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 120 分 18.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$  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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

**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。**

<解説>

本剤の〔用法・用量〕の一部変更承認に伴い、他の抗悪性腫瘍剤と同様に〔警告〕の項を新設し、がん化学療法時の一般的な注意を追記した。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

現段階では定められていない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕

<解説>

他の悪性腫瘍剤の使用上の注意を参考に設定した。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。



<解説>

(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週間まで行うことが必要と判断されたので設定した。

(2), (3), (4) は、他の抗悪性腫瘍剤の使用上の注意を参考に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

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。

<解説>

他の抗悪性腫瘍剤の使用上の注意を参考に設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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)

<解説>

承認までの臨床試験ならびに使用成績調査において認められた副作用については、「Ⅷ-8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- 1) 開発時の臨床試験において投与後約 30 日頃に血小板及び白血球数減少を認めるが反応は一過性であり、すべて回復可能であった。
- 2) 開発時の臨床試験において血液障害に続き、7 週目に間質性肺炎が発現したが、1 ヶ月後に回復した症例の報告がある。

(3) 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

(4) 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
<b>皮膚・皮膚付属器官障害</b>			
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)
<b>筋・骨格系障害</b>			
四肢関節痛		1 (0.14)	1 (0.10)
<b>中枢・末梢神経障害</b>			
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)
眠気		1 (0.14)	1 (0.10)
四肢冷感		1 (0.14)	1 (0.10)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

種類	承認時までの調査	市販後（再審査）	合計
<b>消化器障害</b>			
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)
<b>代謝・栄養障害</b>			
高尿酸血症 <sup>注1)</sup>	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)
<b>呼吸器系障害</b>			
呼吸不全		1 (0.14)	1 (0.10)
間質性肺炎		1 (0.14)	1 (0.10)
<b>赤血球障害</b>			
貧血 <sup>注2)</sup>	7/244 (2.87)	65 (8.80)	72 (7.32)
<b>一般的全身障害</b>			
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)
<b>適用部位障害</b>			
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
<b>肝臓・胆管系障害</b>			
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)
<b>代謝・栄養障害</b>			
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)
<b>赤血球障害</b>			
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)
<b>白血球・網内系障害</b>			
白血球減少	49/177 (27.7)	154 (20.8)	203 (22.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

種類	承認時までの調査	市販後（再審査）	合計
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

(5) 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 <sup>2</sup>	39.10 (52/133)	53.7 (22/41)
70mg/m <sup>2</sup>	29.07 (50/172)	42.7 (44/103)
90mg/m <sup>2</sup>	32.04 (33/103)	44.0 (44/100)
120mg/m <sup>2</sup>	37.97 (30/79)	42.9 (12/28)
160mg/m <sup>2</sup>	36.11 (26/72)	33.3 (1/3)
160mg/m <sup>2</sup> 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<sup>2</sup>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	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用〈抜粋〉			
種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満
	過敏症		

9. 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。

<解説>

他の抗悪性腫瘍剤の使用上の注意を参考に設定した。

10. 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。〕

<解説>

「IX-2-（3）生殖発生毒性試験」を参照

11. 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。

<解説>

他の抗悪性腫瘍剤の使用上の注意を参考に設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 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。

##### ③ pH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。

#### <解説>

(1) は投与方法を限定し、(2) 1) は副作用報告によるものであり、(2) 2)、(3) は製剤の溶解後の安定性にに基づき設定した。また、(4) は適用上の注意として類薬の例にならって設定した。

### 15. 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。

#### <解説>

「IX-2- (2) 反復投与毒性試験」を参照

### 16. その他

該当なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>31)</sup>：

一般薬理試験として実施した。

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

実験項目		使用動物	投与経路 (投与量 mg/kg)	実験結果	
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
		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
		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
		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	<i>in vitro</i> (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		

(4) 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<sup>24)</sup>：

LD<sub>50</sub> (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<sub>50</sub>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 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	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、睪、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 ヶ月	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。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 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
29) 妊娠前・妊娠初期	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。
30) 器官形成期	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(頭頂部水泡形成、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。
32) 周産期授乳期	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。

(4) その他の特殊毒性：

- 1) 抗原性試験<sup>33)</sup>：モルモット  
軽度の皮膚反応を認めた。
- 2) 遺伝毒性(変異原性)試験<sup>34)</sup>：*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。
- 3) がん原性<sup>35)</sup>：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。
- 4) 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)
- 5) 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ため、中枢神経作用を有しないと判断し、依存性に関する試験は実施しなかった。
- 6) 溶血作用<sup>31)</sup>：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

(1) 製剤：劇薬，処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

遮光保存，10℃以下に保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項を参照

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

溶解後は速やかに使用すること。

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。

注意－医師等の処方箋により使用すること。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について：

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項を参照

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

注射用サイメリン 50mg 1瓶

注射用サイメリン 100mg 1瓶

## 7. 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

X. 管理的事項に関する項目

---

8. 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

9. 国際誕生年月日

1987年1月12日（国内開発）

10. 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 16200AMZ00042000

注射用サイメリン 100mg 16200AMZ00043000

11. 薬価基準収載年月日

1987年5月28日

12. 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

13. 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。

14. 再審査期間

1987年1月12日～1993年1月11日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
注射用サイメリン 50mg	109051204	4219402D1028	644210065
注射用サイメリン 100mg	109052904	4219402D2024	644210066

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 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) 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) 木村禧代二 他：癌と化学療法 1985；12 (3) 493-498
- 11) 村瀬卓平 他：癌と化学療法 1984；11 (12) 2590-2593
- 12) 木村禧代二 他：癌と化学療法 1981；8 (5) 730-734
- 13) 金丸龍之介 他：癌と化学療法 1981；8 (6) 877-884
- 14) 中村 徹 他：日本血液学会雑誌 1985；48 (3) 734-741
- 15) Sekido, S. et al. : Cancer Treat. Rep. 1979；63 (6) 961-970
- 16) Fujimoto, S. et al. : Jpn.J.Cancer Res.(Gann) 1984；75 (10) 937-946
- 17) 二宮健二 他：癌と化学療法 1984；11 (6) 1315-1323
- 18) 原田 廉 他：Neurol.Med.Chir. 1981；21 1017-1023
- 19) 原田 廉 他：癌と化学療法 1981；8 (8) 1211-1215
- 20) 原田 廉 他：癌と化学療法 1981；8 (5) 735-742
- 21) 江角凱夫 他：医薬品研究 1985；16 (3) 414-428
- 22) 江角凱夫 他：医薬品研究 1985；16 (3) 381-401
- 23) Sekido, S. et al. : Oyo Yakuri/Pharmacometrics 1989；37 (2) 243-252
- 24) MCNU の急性毒性試験 (社内資料)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) MCNU のラットにおける器官形成期投与試験 (社内資料)
- 31) MCNU の一般薬理作用 (社内資料)
- 32) 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)
- 33) MCNU の抗原性試験 (社内資料)
- 34) MCNU の細菌を用いる変異原性試験 (社内資料)
- 35) MCNU の C3H/HeJ 系マウスにおける癌原性試験 (社内資料)

## X I . 文 献

---

- 36) 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)
- 37) MCNU と血漿タンパクとの結合について (社内資料)

### 2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国で発売されていない）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし