

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

劇薬、処方箋医薬品*

抗悪性腫瘍剤

ニドラン[®]注射用25mg**ニドラン[®]注射用50mg**

(ニムスチン塩酸塩注)

NIDRAN[®] For Injection 25mg・50mg

剤形	注射剤（凍結乾燥）
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 25mg：1 バイアル中にニムスチン塩酸塩 25mg を含有 注射用 50mg：1 バイアル中にニムスチン塩酸塩 50mg を含有
一般名	和名：ニムスチン塩酸塩（JAN） 洋名：Nimustine Hydrochloride（JAN）
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：1979年5月22日 薬価基準収載年月日：1980年2月1日 発売年月日：1980年2月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ 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	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/

本 IF は 2022 年 11 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
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 <https://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もあり、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	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	8
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	16
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	16
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	16
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	16
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	3	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)	16
(3) 吸湿性	3	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	16
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	17
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	24
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	25
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	25
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	25
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(4) 中毒域	27
2. 製剤の組成	6	(5) 食事・併用薬の影響	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(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	27
(2) 添加物	6	2. 薬物速度論的パラメータ	27
(3) 電解質の濃度	6	(1) 解析方法	27
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 吸収速度定数	27
(5) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	27
3. 注射剤の調製法	6	(4) 消失速度定数	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(5) クリアランス	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6) 分布容積	28
6. 溶解後の安定性	7		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
8. 生物学的試験法	8		

(7) 血漿蛋白結合率	28	13. 過量投与	39
3. 吸 収	28	14. 適用上の注意	39
4. 分 布	28	15. その他の注意	39
(1) 血液－脳関門通過性	28	16. その他	39
(2) 血液－胎盤関門通過性	28		
(3) 乳汁への移行性	28	IX. 非臨床試験に関する項目	40
(4) 髄液への移行性	28	1. 薬理試験	40
(5) その他の組織への移行性	28	(1) 薬効薬理試験	40
5. 代 謝	30	(2) 副次的薬理試験	40
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	(3) 安全性薬理試験	40
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	30	(4) その他の薬理試験	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	2. 毒性試験	41
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30	(1) 単回投与毒性試験	41
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30	(2) 反復投与毒性試験	41
6. 排 泄	31	(3) 生殖発生毒性試験	43
(1) 排泄部位及び経路	31	(4) その他の特殊毒性	43
(2) 排泄率	31	X. 管理的事項に関する項目	44
(3) 排泄速度	31	1. 規制区分	44
7. トランスポーターに関する情報	31	2. 有効期間又は使用期限	44
8. 透析等による除去率	31	3. 貯法・保存条件	44
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32	4. 薬剤取扱い上の注意点	44
1. 警告内容とその理由	32	5. 承認条件等	44
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	32	6. 包 装	44
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	32	7. 容器の材質	44
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	32	8. 同一成分・同効薬	44
5. 慎重投与と内容とその理由	32	9. 国際誕生年月日	44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
7. 相互作用	33	11. 薬価基準収載年月日	45
(1) 併用禁忌とその理由	33	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	45
(2) 併用注意とその理由	33	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	45
8. 副作用	34	14. 再審査期間	45
(1) 副作用の概要	34	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
(2) 重大な副作用と初期症状	34	16. 各種コード	45
(3) その他の副作用	34	17. 保険給付上の注意	45
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	35	XI. 文 献	46
(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	37	1. 引用文献	46
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	38	2. その他の参考文献	47
9. 高齢者への投与	39	XII. 参考資料	48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39	1. 主な外国での発売状況	48
11. 小児等への投与	39	2. 海外における臨床支援情報	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39	XIII. 備 考	49
		その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

米国の Montgomery らによってニトロソ尿素誘導体にマウス白血病 L1210 に対して強い制癌作用を示す化合物があることが 1966 年に見出され、なかでも BCNU (Carmustine)、CCNU (Lomustine)、methyl-CCNU は作用が強く臨床試験がなされていた。これらの化合物は比較的不安定でかつ水にきわめて難溶性であるため、注射剤として使用する場合はその調製に問題があり、また副作用として遅延性の血液毒性を示すことが臨床上的問題とされていた。

三共株式会社（現：第一三共株式会社）はこれらの問題を改善するため水溶性誘導体の合成を企画し、そのために塩酸塩のような塩を生成する塩基性化合物の合成を行い、マウス白血病 L1210 に対して強い制癌作用を示す化合物をスクリーニングした結果、抗癌作用と毒性試験の結果から最もすぐれた化合物としてニムスチン塩酸塩（ACNU）を選び基礎試験を開始した。

基礎試験でニムスチン塩酸塩は良好な化学療法係数を有し、薬効も期待できたことから、日米癌共同研究による制癌剤第 I 相臨床試験研究会のもとで methyl-CCNU とともに注射用のニムスチン塩酸塩の第 I 相試験が開始され、さらにその試験成績を踏まえて全国 44 施設において各種悪性腫瘍を対象に第 II 相試験が開始された。その結果、ニムスチン塩酸塩による治験例数 963 例のうち、単独 632 例について集計した有効率より、脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病に奏効することが認められ、1979 年 5 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 水溶性であるので、静脈内又は動脈内投与が可能である（「Ⅲ.有効成分に関する項目」、「Ⅴ.治療に関する項目」参照）。
- (2) 生体内では適度な脂溶性を有する遊離塩基となり、血液脳関門を通過する（「Ⅶ.薬物動態に関する項目」参照）。
- (3) 投与後すみやかに全身に分布し、腫瘍組織にも移行する（「Ⅶ.薬物動態に関する項目」参照）。
- (4) 実験腫瘍に対し、強い抗腫瘍効果と広い抗癌スペクトラムを有し、また化学療法係数が大である（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (5) 脳腫瘍では、膠芽細胞腫などに有効である（「Ⅴ.治療に関する項目」参照）。
- (6) 肺癌では特に小細胞癌に有効例が多い（「Ⅴ.治療に関する項目」参照）。
- (7) 286 施設、総症例 1,970 例中副作用が報告されたのは、1,208 例（61.32%）であった。その主なものは、白血球減少（31.52%）、血小板減少（30.00%）等の造血器障害、嘔吐（13.40%）、食欲不振（12.49%）、悪心（8.93%）、嘔気（7.92%）等の消化器症状であった。〔新開発医薬品の副作用のまとめ（その 64）〕
なお、重大な副作用として、骨髄抑制、汎血球減少、間質性肺炎、肺線維症が報告されている。
（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ニドラン[®]注射用 25mg

ニドラン[®]注射用 50mg

(2)洋名

NIDRAN[®] FOR INJECTION 25mg

NIDRAN[®] FOR INJECTION 50mg

(3)名称の由来

不明

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ニムスチン塩酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

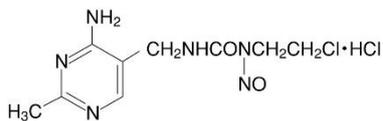
Nimustine Hydrochloride (JAN)

nimustine (INN)

(3)ステム

抗悪性腫瘍剤、アルキル化剤、(β-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：C₉H₁₃ClN₆O₂ · HCl

分子量：309.15

5. 化学名(命名法)

1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-439 (治験番号)、ACNU

7. CAS 登録番号

55661-38-6

42471-28-3 (Nimustine)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末で、においはない。光によって徐々に変化する。

(2) 溶解性

水又はメタノールにやや溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

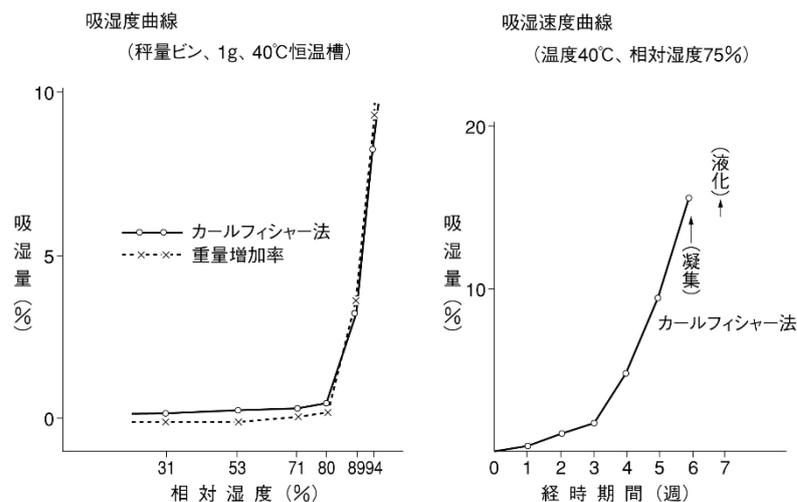
ニムスチン塩酸塩の溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量	日局表現
水	11mL	やや溶けやすい
0.004mol/L 塩酸	11	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸	12	やや溶けやすい
酢 酸（100）	50	やや溶けにくい
メ タ ノ ー ル	16	やや溶けやすい
エタノール（99.5）	140	溶けにくい
n - ブ タ ノ ー ル	960	溶けにくい
酢 酸 エ チ ル	240000	ほとんど溶けない
無 水 酢 酸	11000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	1100000	ほとんど溶けない
ア セ ト ン	8200	きわめて溶けにくい
ベ ン ゼ ン	1100000	ほとんど溶けない
n - ヘ キ サ ン	3400000	ほとんど溶けない

測定温度：23±1℃ 測定：紫外吸光度法

(3) 吸湿性

40℃、96 時間経時では、相対湿度 80%以上になると分解を伴い急激に吸湿量が増大した。また、40℃、相対湿度 75%経時では徐々に吸湿速度は早くなり、6 週間付近で凝集が起こり 7 週間では完全に液化した。



Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

日局一般試験法「融点測定法」により測定した場合、分解時の外観変化が不明確で終点の判定が困難なため、融点（分解点）としての値を記載することができない。熱分析の結果から 134~164℃で分解していると考えられる。

(5)酸塩基解離定数

pka : 6.01 (電位差滴定法)

5.95±0.06 (分光光度法)

(6)分配係数

遊離塩基（ニムスチン）のクロロホルム及び n-オクタノールに対する分配係数は次のとおりである。

ニムスチンの分配係数

溶媒 \ 分配係数	kp	log kp
クロロホルム	12.8	1.09
n-オクタノール	8.3	0.92

(測定温度 20℃)

$$kp \text{ (分配係数)} = \frac{\text{有機相のニムスチン濃度}}{\text{水相のニムスチン濃度}}$$

解離定数及び分配係数の測定結果から、ニムスチン塩酸塩は生理的条件下（pH7.4 付近）においては大部分が遊離の塩基として存在し、脂溶性である。

(7)その他の主な示性値

pH : 本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 3.0~4.0 である。*

水溶液の安定な pH 域 : 2~4

吸光度 : $E_{1cm}^{1\%}(245nm)=480\sim 510$ [0.05g、薄めた塩酸 (1→2500)、5000mL] *

(* 日本薬局方外医薬品規格 2002: p192 じほう)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ニムスチン塩酸塩は湿度及び光に比較的不安定な化合物で、湿気及び光を避けて保存する必要がある。

経時条件	結果
室温 4~35℃×30 ヶ月 (遮光、密せん)	特に著しい変化は認められない。
加温 40℃×4 ヶ月 50℃×8 週 60℃×4 週 (遮光、密せん)	40℃×4 ヶ月 : 特に変化なし 50℃×8 週 : 2 週目より外観上わずかな変化を認めた以外、ほとんど変化なし。 60℃×4 週 : 1 週目より外観、2 週目より分解物がみられ、含量のわずかな低下が認められた (4 週目の残存率約 90%)。
加温・加湿 30℃×75%RH×4 ヶ月 40℃×75%RH×6 週 50℃×75%RH×1 週 (遮光、曝気)	全ての条件下で、1 週目より測定したほとんどの試験項目に変化がみられ、含量 (残存率) は 30℃×75%RH 4 ヶ月目で約 94%、40℃×75%RH 6 週目で約 37%、50℃×75%RH 1 週目で約 85% に低下した。また恒温 (40℃) 加湿条件下では 89%RH 以上の高湿でほとんどの試験項目に変化が認められた。
光照射 フェードメーター×24 時間 室内散光 (300lx) ×12 週	フェードメーター2 時間目、室内散光 4 時間目より経時的変化が認められ、含量はフェードメーター24 時間目で約 79%、室内散光 12 週目で約 91%に低下した。

3. 有効成分の確認試験法

局外規「塩酸ニムスチン」による

4. 有効成分の定量法

局外規「塩酸ニムスチン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

外観及び性状：

販売名	1 バイアル中の有効成分	添加物	pH ^{注)}	浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液対比)	外観
ニドラン注射用 25mg	ニムスチン塩酸塩 25mg	塩化ナトリウム	3.0~4.5	約 2	白色～ 帯黄白色
ニドラン注射用 50mg	ニムスチン塩酸塩 50mg				

注) ニドラン注射用 25mg の 1 バイアルに注射用水 5mL を、ニドラン注射用 50mg の 1 バイアルに注射用水 10mL を加えて溶解した場合

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 電解質の濃度

電解質含量：

ニドラン注射用 25mg 1 バイアル：Na⁺ 1.54mEq、Cl⁻ 1.62mEq

ニドラン注射用 50mg 1 バイアル：Na⁺ 2.57mEq、Cl⁻ 2.73mEq

(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、本剤 5mg あたり日本薬局方注射用水 1mL に溶解する。

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)各種条件下における安定性

経時条件	結果
室温 4~35℃×27 ヲ月 (遮光、密せん)	27 ヲ月にわたり特に著しい変化は認められない。
加温 40℃×4 ヲ月 50℃×8 週 60℃×4 週 (遮光、密せん)	40℃×4 ヲ月、50℃×8 週：経時的变化はみられず。 60℃×4 週：分解物がわずかに認められた以外は特に変化は認められない。
加温・加湿 60℃/75%RH×4 週 (遮光、密せん)	4 週で分解物がわずかに認められた以外は特に変化は認められない。
光照射 室内散光 (300 lx) ×16 週 フェードメーター×24 時間 (遮光、密せん)	室内散光 16 週で分解物のわずかな増加傾向がみられ、フェードメーター24 時間照射で分解物のわずかな増加、pH 並びに含量のわずかな低下が認められた以外、特に著しい変化は認められない。

(2)長期保存試験

販売名	経時条件	保存期間	結果
ニドラン注射用 25mg	25℃/60%RH (バイアル・箱)	36 ヲ月	変化なし
ニドラン注射用 50mg	25℃/60%RH (バイアル・箱)	36 ヲ月	変化なし

試験項目：外観、pH、水分、含量、類縁物質

6. 溶解後の安定性

ニドラン注射用 25mg、同 50mg 1 バイアルをそれぞれ注射用水 5、10mL で溶解し、経時的に残存率 (%)、pH の変動を調べた結果は次表のとおりで、分解が比較的速く進行するため溶解後はすみやかに使用すること。

試料	経時条件	開始時	5℃ (遮光)			25℃ (遮光)		37℃ (遮光)		
			24 時間	48 時間	72 時間	6 時間	24 時間	2 時間	4 時間	6 時間
25mg 品	残存率	100	98.2	96.1	94.0	93.6	79.1	90.7	83.1	75.1
	pH	3.9	3.8	3.7	3.6	3.4	3.0	3.5	3.0	2.9
50mg 品	残存率	100	98.6	96.5	95.2	92.7	78.7	90.4	82.7	75.5
	pH	3.9	3.7	3.7	3.6	3.4	3.1	3.4	3.0	2.9

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「XIII.備考 ニドラン注射液配合変化」参照

pH 移動試験値

販売名	一般名又は成分単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	試料量 mL	1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	希釈試験									
									20mL				500mL					
									0h	0.5h	1h	3h	0h	0.5h	1h	3h		
ニドラン 注射用 25mg	ニムスチン塩酸塩 25mg/蒸留水 5mL	3.0~ 4.5	3.8	1 バイアル (5mL)	(A)10.0	1.3	2.5	変化なし										
					(B)0.30	6.0	2.2	白濁→白沈	5.4 白濁・ 異臭	5.4 白沈・異 臭なし	5.4 同左	5.3 同左	6.1 針状結 晶・ 異臭	6.2 針状結 晶・ 異臭なし	6.1 同左	5.9 同左 (6.3)		
ニドラン 注射用 50mg	ニムスチン塩酸塩 50mg/蒸留水 10mL	3.0~ 4.5	3.9	1 バイアル (10mL)	(A)10.0	1.4	2.5	変化なし										
					(B)1.30	6.7	2.8	白濁→白沈	4.9 白濁・ 異臭	4.9 白沈・異 臭なし	4.9 同左	4.7 同左	5.7 針状結 晶・ 異臭	5.8 針状結 晶・ 異臭なし	5.8 同左	5.6 同左 (6.3)		

希釈試験：20mL、500mL の 0h の数値は希釈直後の pH、500mL の 3h の欄の () 内の数値は使用した蒸留水の pH を示す。判定は何れも肉眼的に行う。

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) グリース試薬及び塩酸試液による呈色反応
- (2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」
- (3) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

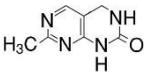
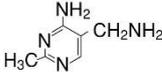
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

加速変化試験による反応生成物

化合物	構造式	略号
1-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル-3-(2-クロロエチル)尿素		CEUM
3,4-ジヒドロ-7-メチルピリミド [4,5- α] -ピリミジン-2(1H)-オン		DMPP
4-アミノ-5-アミノメチル-2-メチルピリミジン		AM

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患の自覚的ならびに他覚的症狀の寛解

脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病

2. 用法及び用量

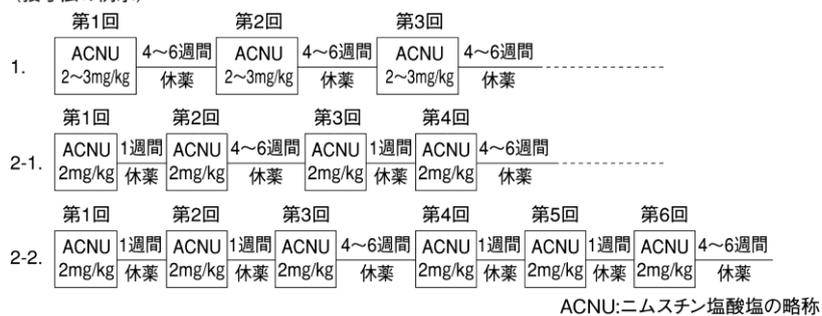
通常、下記用量を本剤 5mg あたり日本薬局方注射用水 1mL に溶解し、静脈内又は動脈内に投与する。

1. ニムスチン塩酸塩として 2～3mg/kg を 1 回投与し、投与後末梢血液所見により 4～6 週間休薬する。

2. ニムスチン塩酸塩として 1 回 2mg/kg を 1 週間隔で 2～3 週投与し、投与後末梢血液所見により 4～6 週間休薬する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(投与法の例示)



<用法・用量に関連する使用上の注意>

悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。

【記載理由】

「Ⅷ.1.警告内容とその理由」参照。本剤、プロカルバジン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩の併用療法に関する注意事項である。

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

現在、一般的に採用されている固形癌化学療法直接効果判定基準によるまとまった奏効率についての評価はない。

なお、進行性神経芽腫に対しては、1985年5月より厚生省癌研究助成金による研究班で検討された統一治療プロトコル案をもとに全国25施設からなる共同の治療研究が開始されており¹⁾、1990年9月時点での集計結果は2年生存率75%、3年生存率58%²⁾である。

(3)臨床薬理試験

第 I 相臨床試験³⁾

ニムスチン塩酸塩 (ACNU) の第 I 相臨床試験は、制癌剤第 I 相試験研究会のもとで、白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫などを含む手術不能の末期悪性腫瘍患者 109 例を対象に実施された。投与は 0.2mg/kg の 1 回投与により開始され、安全性を確認の上、段階的に増量され、週 1~2 回反復投与試験及び連日投与試験も行われた。なお、ニムスチン塩酸塩はすべて静脈内注射により、最大 1 回用量 4mg/kg、総投与量 600mg までであった。自覚的副作用は軽度であるが、認められたものは悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状であった。中枢神経系、循環器系、呼吸器系に何ら副作用は認められず、重篤な出血の特徴も認められなかった。生化学的検査所見でも投与の影響はみられず、特に肝機能、及び腎機能の異常値はほとんど認められなかった。血液所見は、赤血球数については顕著な減少はなかったが、白血球数及び血小板数は、特に週 1~2 回の反復投与群に於いて総投与量に依存して減少し、2~3mg/kg の反復投与群では投与終了後も白血球数減少、血小板数減少が遷延する傾向がみられた。

このため、ニムスチン塩酸塩投与後は白血球数、血小板数の回復の遅れに注意を払う必要があり、制癌剤第 I 相試験研究会では 2~3mg/kg 1 回投与群、2mg/kg 週 1 回反復投与群とも、総投与量 300mg が臨床的に安全な用量であろうと結論された。

3) Kimura K, et al.: Jpn J Clin Oncol 1976;6(2):55-62

注) 本剤の承認用法・用量は以下のとおりである。

通常、下記用量を本剤 5mg あたり日本薬局方注射用水 1mL に溶解し、静脈内又は動脈内に投与する。

1. ニムスチン塩酸塩として 2~3mg/kg を 1 回投与し、投与後末梢血液所見により 4~6 週間休薬する。
2. ニムスチン塩酸塩として 1 回 2mg/kg を 1 週間隔で 2~3 週投与し、投与後末梢血液所見により 4~6 週間休薬する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(4)探索的試験

1) 第 II 相臨床試験⁴⁻²²⁾

第 II 相臨床試験は、第 I 相臨床試験成績をもとに全国 44 施設において各種悪性腫瘍を対象に行われ、各施設から延べ 49 編の臨床報文として寄せられた報告症例 963 例 (単独投与症例 632 例、併用例 331 例) について検討された。効果の判定は、各施設において様々な判定基準が使用されているので、次のように総合判定として整理し、有効率は有効以上の症例数から算出した。

総合判定

総合判定 判定基準	著効	有効	やや有効	無効
Karnofsky	1 - C	1 - B 1 - A	0 - C	0 - B 0 - A 0 - O
癌治療学会		軽快		不変 悪化
東京癌化療研究会	著効	有効 やや有効	無効 A	無効 B
部 門	著効	有効	やや有効	無増効 悪
脳腫瘍	著効	有効	やや有効	無増効 悪
造血器腫瘍 (木村の判定基準)	完全寛解	不完全寛解		無効

なお、脳腫瘍の判定基準については、脳外科領域の専門家の協議により、次のとおり脳腫瘍判定基準が作成され、効果判定された。

脳腫瘍の判定基準

著	効：自覚症状、他覚検査所見、延命効果、日常生活等全てに効果のみられたもの
有	効：上記のうち少なくとも2項目以上に効果のみられたもの
やや有効	：上記のうち1項目でも効果のみられたもの
無	効：全く効果のみられなかったもの

2) 疾患別効果

単独療法は41施設において632例の患者を対象に行われ、その有効率は29.6% (173/585)であった。また、併用療法は21施設において26疾患を対象に行われ、その有効率は34.2% (101/295)であった。

主要疾患に対する単独療法及び併用療法の効果

疾患名		単独療法	併用療法	主な併用療法
脳	腫瘍	31/81 (38.3)	29/59 (49.2)	・ACNU+ビンクリスチン+放射線 ・ACNU+FT-207+放射線
消化器癌	胃癌	24/115 (20.9)	26/91 (28.6)	・ACNU+5-FU+マイトマイシン ・ACNU+5-FU+アドリアマイシン
	肝臓癌	4/28 (14.3)	0/4	
	結腸・直腸癌	8/31 (25.8)	7/26 (26.9)	・ACNU+5-FU+マイトマイシン ・ACNU+5-FU+アドリアマイシン
肺	癌	31/127 (24.4)	13/37 (35.1)	
悪性リンパ腫	ホジキン病	12/18 (66.7)		
	リンパ肉腫	2/10 (20.0)	0/3	
	細網肉腫	3/15 (20.0)	4/5	
	その他	0/1		
慢性的白血病	慢性骨髄性白血病	26/35 (74.3)		
	慢性リンパ性白血病	1/1		

有効以上例数/効果判定例数 (%)

3) 組織型別効果

脳腫瘍では、いわゆる悪性脳腫瘍として化学療法の対象にされる膠芽細胞腫（星状膠細胞腫Ⅲ、Ⅳ）に対する有効率は32.3% (10/31)で、松果体腫は2例とも有効であった。

脳腫瘍の組織型別効果

組織型 \ 効果	著効	有効	やや有効	無効	合計
星状膠細胞腫	0	5 (31.3)	2 (12.4)	9 (56.3)	16
〃 (Ⅱ)	2 (15.4)	6 (46.2)	3 (23.0)	2 (15.4)	13
〃 (Ⅲ)	1 (6.2)	4 (25.0)	4 (25.0)	7 (43.8)	16
〃 (Ⅳ)	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	9 (60.0)	15
脳室上衣腫	1 (20.0)	3 (60.0)	0	1 (20.0)	5
稀突起膠細胞腫	0	0	1	1	2
松果体腫	0	2	0	0	2
その他	0	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	9
不明	0	0	1	2	3
合計	7 (8.7)	24 (29.6)	14 (17.3)	36 (44.4)	81

例数 (%)

肺癌では小細胞未分化癌に有効例が多かった。

肺癌組織型別効果 (単独投与)

組織型 \ 効果	著効	有効	やや有効	無効	合計
腺癌	0	8 (16.7)	6 (12.5)	34 (70.8)	48
扁平上皮癌	0	4 (16.0)	1 (4.0)	20 (80.0)	25
小細胞癌	6 (15.0)	9 (22.5)	4 (10.0)	21 (52.5)	40
大細胞癌	0	1	0	2	3
不明	0	3 (27.2)	1 (9.1)	7 (63.7)	11
合計	6 (4.7)	25 (19.7)	12 (9.4)	84 (66.2)	127

例数 (%)

4) 投与経路別効果

投与は主として静脈内注射により行われたが、そのほか動注療法も行われた。動注療法は総じて 30 例に施行され、34.5% (10/29) に有効であったが、脳腫瘍に対しては 45.5% (5/11) であった。

5) 1 回投与量別効果

1 回投与量別では大部分の症例において 1 回量として 2~3mg/kg 投与され、2mg/kg 及び 3mg/kg 投与群の有効率はそれぞれ 33.7% (98/291)、26.1% (49/188) であった。

疾患別 1 回投与量別効果

疾患		1 回投与量 (mg/kg)						合計
		<1 (~0.4)	1 (0.5~1.4)	2 (1.5~2.4)	3 (2.5~3.4)	4 (3.5~4.4)	>5 (4.5~)	
固形腫瘍	脳腫瘍	0/1	6/9 (66.7)	5/18 (27.8)	20/52 (38.5)	0/1		31/81 (38.3)
	胃癌	1/1	8/31 (25.8)	12/53 (22.6)	3/25 (12.0)	0/5		24/115 (20.9)
	肝臓癌	0/1	0/2	3/21 (14.3)	1/3	0/1		4/28 (14.3)
	結腸・直腸癌	0/1	0/5	6/20 (30.0)	1/4	1/1		8/31 (25.8)
	その他の消化器癌		0/5	4/17 (23.5)	0/4	0/2		4/28 (14.3)
	肺癌		2/8 (25.0)	20/78 (25.6)	8/34 (22.2)	1/7 (14.3)		31/127 (24.4)
	その他の固形腫瘍	0/2	0/2	10/23 (43.5)	4/42 (9.5)	0/4		14/73 (19.2)
	小計	1/6 (16.7)	16/62 (25.8)	60/230 (26.1)	37/164 (22.6)	2/21 (9.5)		116/483 (24.0)
造血器腫瘍	悪性リンパ腫		1/2	6/18 (33.3)	9/19 (47.4)	1/4	0/1	17/44 (38.6)
	慢性骨髄性白血病	1/1	2/4	23/29 (79.3)	0/1			26/35 (74.3)
	その他の造血器腫瘍	0/1	2/3	9/14 (64.3)	3/4 (75.0)	0/1		14/23 (60.9)
	小計	1/2	5/9 (55.6)	38/61 (62.3)	12/24 (50.0)	1/5 (20.0)	0/1	57/102 (55.9)
	合計	2/8 (25.0)	21/71 (29.6)	98/291 (33.7)	49/188 (26.1)	3/26 (11.5)	0/1	173/585 (29.6)

有効以上例数/効果判定例数 (%)

6) 総投与量別効果

全疾患では、100mg~500mg の範囲で総投与量の増加に伴う有効率の上昇傾向が示され、特に 300~500mg の有効率は 40~45% で 200mg 以下投与群のほぼ 2 倍に相当した。

総投与量の増加に伴う有効率の上昇傾向は、1 群あたりの症例数が多かった脳腫瘍 (100~400mg)、胃癌 (200~400mg)、肺癌 (200~500mg) で、1 群あたりの症例数は少なかったが、悪性リンパ腫 (100~400mg)、慢性骨髄性白血病 (200~500mg) で認められた。

疾患別総投与量別効果

疾患	総投与量 (mg)								
	100 (~140)	200 (150~240)	300 (250~340)	400 (350~440)	500 (450~540)	600 (550~640)	700 (650~740)	800 (750~)	合計
脳腫瘍	4/14 (28.6)	8/27 (29.6)	11/24 (45.8)	6/11 (54.5)	0/1	2/4			31/81 (38.3)
胃癌	4/23 (17.4)	7/48 (14.6)	5/19 (26.3)	6/15 (40.0)	2/8 (25.0)	0/2			24/115 (20.9)
肝臓癌	0/11	2/8 (25.0)	0/3	1/2	1/1		0/1	0/2	4/28 (14.3)
結腸・直腸癌	0/7	0/7	2/8 (25.0)	3/4	2/4	1/1			8/31 (25.8)
その他の消化器癌	1/6 (16.7)	0/8	2/6 (33.3)	0/6	1/2				4/28 (14.3)
肺癌	5/20 (25.0)	5/41 (12.2)	6/18 (33.3)	9/30 (30.0)	4/12 (33.3)	1/5		1/1	31/127 (24.4)
悪性リンパ腫	1/10 (10.0)	5/14 (35.7)	4/9 (44.4)	3/5 (60.0)	2/4	1/1		1/1	17/44 (38.6)
慢性骨髄性白血病	3/5 (60.0)	7/10 (70.0)	5/7 (71.4)	2/2	6/6 (100.0)	1/3	1/1	1/1	26/35 (74.3)
その他の腫瘍	5/31 (16.1)	6/32 (18.8)	7/10 (70.0)	7/13 (53.8)	1/4		0/3	2/3	28/96 (29.2)
合計	23/127 (18.1)	40/195 (20.5)	42/104 (40.4)	37/88 (42.0)	19/42 (45.2)	6/16 (37.5)	1/5 (20.0)	5/8 (62.5)	173/585 (29.6)

有効以上例数/効果判定例数 (%)

7) 投与方法と効果

脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）などの固形腫瘍では週1回投与方法に比べて間歇投与方法が多用される傾向がみられるが、両投与群の有効率に大差は認められなかった。この傾向は悪性リンパ腫、慢性白血病などの造血器腫瘍においても同様であった。

投与方法による効果

疾患名 投与方法	固形腫瘍									造血器腫瘍				合 計
	脳 腫 瘍	消化器癌					肺 癌	腫 そ の 他 の 固 瘍 形	小 計	悪 性 リ ン パ 腫	慢 性 白 血 病	器 そ の 他 の 造 瘍 血	小 計	
		胃 癌	肝 臓 癌	結 腸 ・ 直 腸 癌	小 計	化 そ の 器 他 の 癌 消								
間歇投与 2mg/kg 間歇投与	4/15 (26.7)	3/15 (20.0)	2/13 (15.4)	1/8 (12.5)	6/36 (16.7)	1/7 (14.3)	6/27 (22.2)	4/12 (33.3)	21/97 (21.7)	2/9 (22.2)	9/11 (81.8)	5/8 (62.5)	16/28 (57.1)	37/125 (29.6)
3mg/kg 間歇投与	18/50 (36.0)	2/21 (9.5)	1/3	0/3	3/27 (11.1)	0/3	8/34 (23.5)	4/42 (9.5)	33/156 (21.2)	9/19 (47.4)		3/4	12/23 (52.2)	45/179 (25.1)
小 計	22/65 (33.8)	5/36 (13.9)	3/16 (18.8)	1/11 (9.1)	9/63 (14.3)	1/10 (10.0)	14/61 (23.0)	8/54 (14.8)	54/253 (21.3)	11/28 (39.3)	9/11 (81.8)	8/12 (66.7)	26/51 (54.9)	82/304 (27.0)
週一回投与 週1回2mg/kg 連続2週投与	1/1	2/9 (22.2)	0/3	0/3	2/15 (13.3)	0/2	2/10 (20.0)	1/4	6/32 (18.8)	0/1	5/7 (71.4)	1/2	6/10 (60.0)	12/42 (28.6)
週1回2mg/kg 連続3週投与	0/2	3/14 (21.4)	0/3	2/4	5/21 (23.8)	2/4	2/10 (20.0)	3/3	12/40 (30.0)	1/2	4/5 (80.0)	1/1	6/8 (75.0)	18/48 (37.5)
小 計	1/3	5/23 (21.7)	0/6	2/7 (28.6)	7/36 (19.4)	2/6 (33.3)	4/20 (20.0)	4/7 (57.1)	18/72 (25.0)	1/3	9/12 (75.0)	2/3	12/18 (66.7)	30/90 (33.3)
合 計	23/68 (33.8)	10/59 (16.9)	3/22 (13.6)	3/18 (16.7)	16/99 (16.2)	3/16 (18.8)	18/81 (22.2)	12/61 (19.7)	72/325 (22.2)	12/31 (38.7)	18/23 (78.3)	10/15 (66.7)	40/69 (58.0)	112/394 (28.4)

有効以上例数/効果判定例数 (%)

8) 投与方法と白血球・血小板減少の頻度（単独療法）

1回投与量と投与方法による効果、白血球数減少、血小板数減少に関し、症例数の多かった2~4mg/kg 間歇投与群及び2mg/kg 週1回連続2~4週投与群の成績は以下のとおりであり、間歇投与群では、白血球、血小板の減少とも1回投与量が4mg/kgの場合に高率であり、2mg/kg 週1回連続投与群では、連続4週投与の場合に血小板減少が顕著であった。

間歇投与群

1回投与量 (mg/kg)	有効率 (%)	白血球数減少 (%)	血小板数減少 (%)
2	29.6(37/125)	26.1(35/134)	24.6(33/134)
3	25.1(45/179)	46.1(19/198)	44.4(88/198)
4	12.5(3/24)	71.0(21/31)	74.2(23/31)

全投与群に対する間歇投与群の比率：60.4%

2mg/kg 週1回連続2~4週投与群

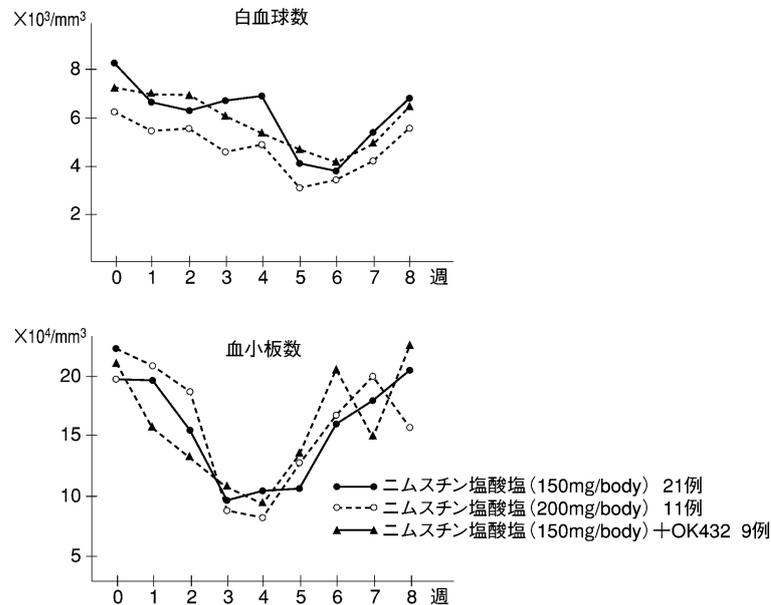
投与回数	有効率 (%)	白血球数減少 (%)	血小板数減少 (%)
連続2週	28.6(12/42)	34.8(16/46)	21.7(10/46)
連続3週	37.5(18/48)	43.1(22/51)	43.1(22/51)
連続4週	47.4(18/38)	44.7(17/38)	57.9(22/38)

全投与群に対する週1回投与群の比率：32.4%

9) 白血球数・血小板数の経時的推移⁵⁾

各種悪性腫瘍患者に対してニムスチン塩酸塩 150mg/body（単独及び OK-432^{注)} 併用）、200mg/body 単独投与後の白血球数・血小板数の経時的推移は以下に示すとおりである。白血球数は投与後約 5 週（平均 35 日）、血小板数は投与後 3~4 週（平均 25 日）に最低値に達し、血小板減少は白血球減少に先行する傾向が認められた。

注) 販売名：ピシバニール



白血球数、血小板数の経時的推移

- 4) 長浜文雄ほか：臨床と研究 1978;55(11):3706-3711
- 5) 齋藤達雄ほか：癌と化学療法 1977;4(5):991-1004
- 6) 小田島博ほか：癌と化学療法 1978;5(5):1001-1008
- 7) 馬島 尚ほか：癌と化学療法 1978;5(2):355-359
- 8) 石井好明、服部隆延：癌と化学療法 1978;5(6):1195-1203
- 9) 西条長宏ほか：癌と化学療法 1977;4(3):579-584
- 10) 石山和夫：臨床と研究 1978;55(9):3001-3004
- 11) 久保明良ほか：臨床と研究 1978;55(9):2964-2972
- 12) 中尾 通ほか：臨床と研究 1978;55(3):985-986
- 13) 市橋秀仁ほか：癌と化学療法 1978;5(5):1009-1018
- 14) 小川一誠ほか：癌と化学療法 1978;5(3):585-590
- 15) 白川 茂ほか：癌と化学療法 1978;5(3):591-598
- 16) 堀 正治ほか：癌と化学療法 1978;5(4):773-778
- 17) 福岡正博ほか：癌と化学療法 1978;5(S1):209-217
- 18) 田窪孝行ほか：癌と化学療法 1978;5(3):599-603
- 19) 齋藤義一ほか：癌と化学療法 1978;5(4):779-794
- 20) 木村郁郎ほか：癌と化学療法 1978;5(4):767-771
- 21) 新本 稔ほか：癌の臨床 1978;24(7):683-688
- 22) 綾部欣司ほか：臨床と研究 1978;55(7):2308-2312

注) 本剤の承認を取得した効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果

下記疾患の自覚的ならびに他覚的症状の寛解

脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病

用法・用量

通常、下記用量を本剤 5mg あたり日本薬局方注射用水 1mL に溶解し、静脈内又は動脈内に投与する。

1. ニムスチン塩酸塩として 2~3mg/kg を 1 回投与し、投与後末梢血液所見により 4~6 週間休薬する。
2. ニムスチン塩酸塩として 1 回 2mg/kg を 1 週間隔で 2~3 週投与し、投与後末梢血液所見により 4~6 週間休薬する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(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

該当資料なし

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) 治療的使用

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）

該当しない

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

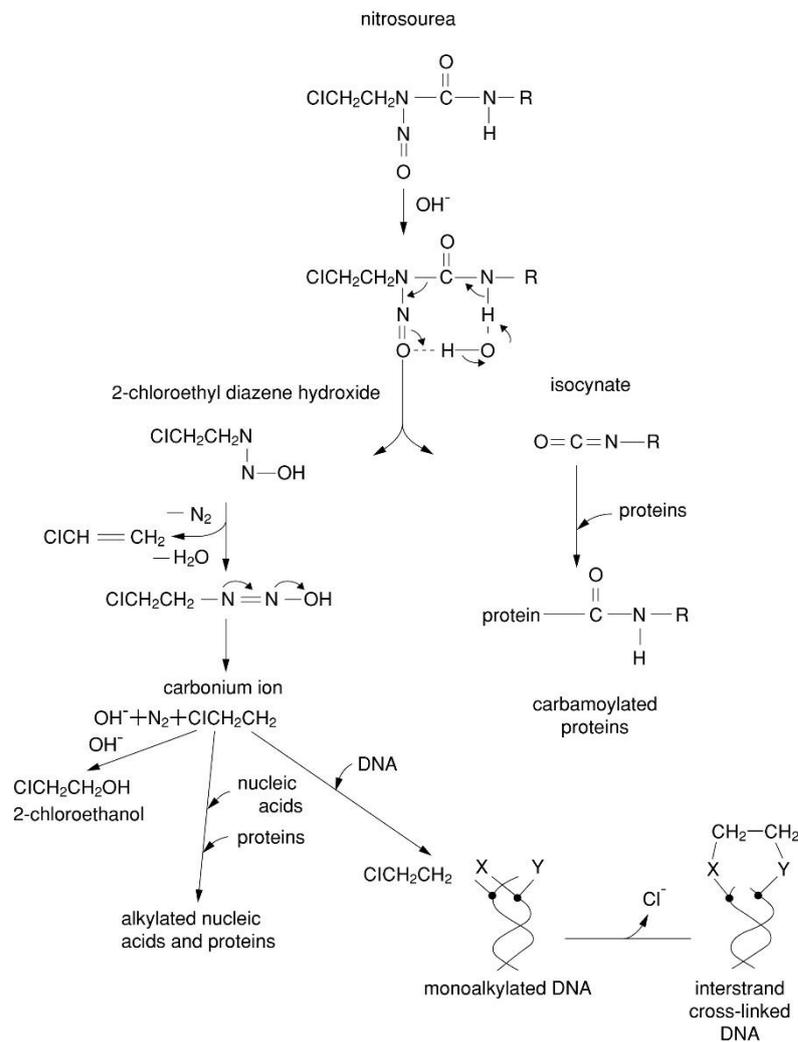
ニトロソウレア系アルキル化薬：ラニムスチン (MCNU) 等

その他のアルキル化薬：シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ブスルファン、ダカルバジン等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

水溶性のニトロソ尿素誘導体であり、主として細胞内の DNA アルキル化による DNA の低分子化、DNA 合成阻害により抗腫瘍効果をあらわすものと考えられている^{23,24)}。



ニトロソウレアの分解と作用機序²⁵⁾

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) マウス実験腫瘍に対する効果

①抗腫瘍スペクトラム

(i)マウス白血病 L1210 に対する抗腫瘍活性²⁶⁾

10⁵個のリンパ性白血病 L1210 細胞を BDF₁マウスの腹腔内に移植し、24 時間後にニムスチン塩酸塩 (ACNU) を腹腔内に 1 回投与すると、1.4mg/kg 以上の用量で延命効果が認められ、25mg/kg 以上の用量で大部分のマ

VI. 薬効薬理に関する項目

ウスが 60 日以上生存した。ニムスチン塩酸塩を、日曜日を除く連続 12 日間投与した場合には、0.3mg/kg/日以上の用量で延命効果が認められ、10mg/kg/日以上の用量で大部分のマウスが 60 日以上生存した。これらの用量-反応曲線より OD（最適用量：最大の延命効果を示す用量）及び MED（最小有効量：40%の延命効果を示す用量）を求め、その比（OD/MED：化学療法係数）を算出したところ、ニムスチン塩酸塩の化学療法係数は 1 回投与で 11、12 日間投与で 14 であった。

リンパ性白血病 L1210 に対する各種抗癌剤の化学療法係数

薬 剤 名	1 回投与 (IP)	12 日間連続投与 (IP)
	化学療法係数 =最適用量/最小有効量	化学療法係数 =最適用量/最小有効量
ニムスチン塩酸塩	11 = 46.0 /4.2	14 = 18.0 /1.3
ダウノマイシン	2.8 = 4.5 /1.6	12 = 3.7 /0.32
ロムスチン (CCNU)	8.3 = 50.0 /6.0	5.7 = 12.5 /2.2
メソトレキセート	1.7 = 100 /58.0	3.7 = 3.7 /1.0
マイトマイシン C	2.0 = 4.0 /2.0	2.2 = 2.0 /0.9

(ii)各種移植腫瘍に対する抗腫瘍活性²⁷⁾

マウスの各種移植腫瘍に対する抗腫瘍効果（延命効果又は腫瘍発育抑制効果）を以下の判定基準に従って要約すると以下ようになる。リンパ性白血病 L1210、骨髄性白血病 C-1498、形質細胞腫 X-5563（腹水型）、エールリッヒ腹水癌、腹水型乳癌 MM-102、腹水型乳癌 FM3A43、形質細胞腫 X-5563（固型）、エールリッヒ固型癌、硬膜肉腫 MS-147 に対しすぐれた効果を示し、広い抗腫瘍スペクトラムを有することが認められた。

ニムスチン塩酸塩の抗腫瘍スペクトラム（マウス）

移植ルート 薬剤投与ルート 実験腫瘍		IV			IP			SC
		IP	IV	PO	IP	IV	PO	IP
白 血 病 細 胞 及 び 腹 水 ・ 固 形 癌	リンパ性白血病 L1210	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	骨髄性白血病 C-1498				+++			
	形質細胞腫 X-5563				+++			+++
	Ehrlich 腹水癌				+++			
	Ehrlich 固形癌							+++
	Sarcoma 37				±			±
	乳癌 MM102				++			
	乳癌 FM3A43				+++			
	硬膜肉腫 MS-147							++
	Adenocarcinoma 755							±

（表中の空欄：試験未実施）

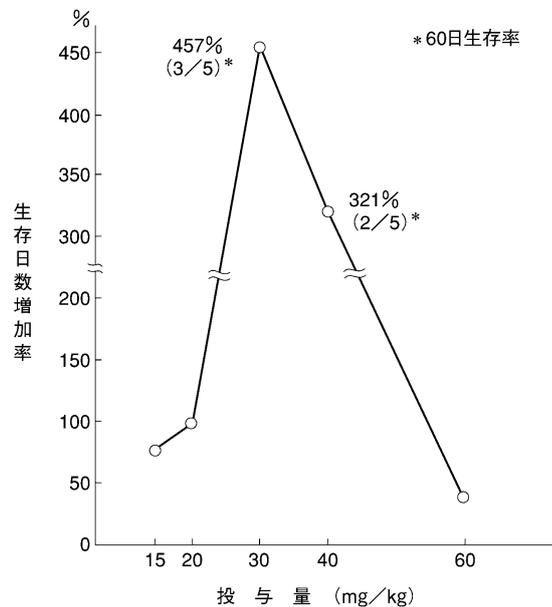
抗腫瘍効果の判定基準

記号	コントロールに対する% (生存日数)	抑制率% (腫瘍直径)
—	— 125	— 25
±	126 — 150 (腹水癌)	26 — 50 (固形癌)
+	151 — 200	51 — 75
++	201 — 300	76 — 95
+++	301 —	96 —

②脳腫瘍又は脳内移植に対する作用

(i)リンパ性白血病 L1210²⁸⁾

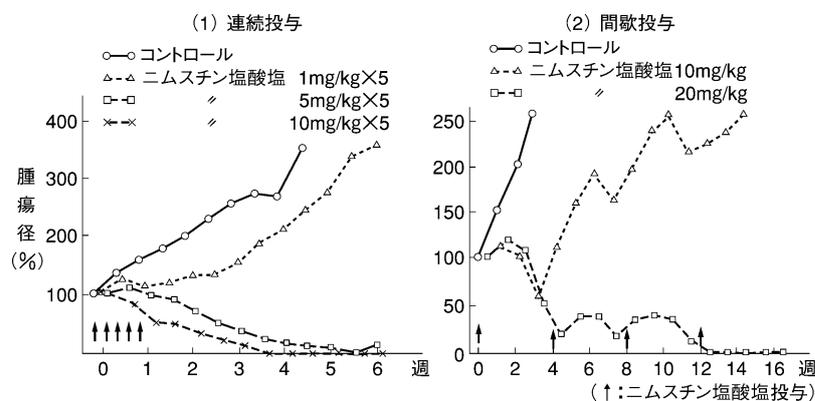
BDF₁ マウスの脳内に 10⁴ 個のリンパ性白血病 L1210 細胞を移植し、24 時間後ニムスチン塩酸塩の各用量を静脈内に 1 回投与した結果、ニムスチン塩酸塩の最適用量は 30mg/kg であり、その時の生存日数増加率は 457%であった。



L-1210脳内移植に対するニムスチン塩酸塩の静注投与成績

(ii)Malignant glioma²⁹⁾

C₅₇Black マウスの皮下にメチルコラントレン誘発 Malignant glioma 細胞 10⁶ 個を移植し、移植約 1 週間後腫瘍径が 5~10mm になった時点でニムスチン塩酸塩 1、5、10mg/kg を、隔日 5 回筋注又は 10、20mg/kg を 4 週間間隔で筋注投与した。隔日 5 日の連続投与ではコントロールに比べて腫瘍の増大が抑制され、5mg/kg 以上の 5 回投与では腫瘍の消失が見られた。4 週間間隔の間歇投与では 10mg/kg では一旦増殖抑制が見られたが最終的には増大し、20mg/kg では腫瘍は消失した。



メチルコラントレン誘発 Malignant glioma 細胞皮下移植に対するニムスチン塩酸塩の腫瘍増殖抑制効果

2) ラット実験腫瘍に対する効果

腹水肝癌に対する効果

雌ラットに腹水肝癌細胞を腹腔内に 10^6 個、静脈内に 10^7 個移植し、移植 72 時間後よりニムスチン塩酸塩を静脈内、腹腔内及び経口投与し、前述の抗腫瘍効果の判定基準に従って評価した結果、ラット腹水癌に対して幅広い制癌スペクトラムを示した。

ニムスチン塩酸塩の抗腫瘍スペクトラム（ラット）

移植ルート 薬剤投与ルート 実験腫瘍		IV			IP		
		IP	IV	PO	IP	IV	PO
腹水 肝癌	AH-13	++	+	++	+++	+++	++
	AH-44	++	+++	+++	+++	++	-
	AH-66	+	++	-	+	++	±
	AH-66F	-	-	-	++	++	-
	AH-130	+	+++	++	+++	++	++
	AH-272	++	++	++	+++	+	++
	AH-414				+	+	-
	AH-7974	-	+	-	++	++	+
	AH-109A	+	±	±	++	+	±
	AH-41C	+	±	+	±	±	-
	AH-60C	-	-	-	++	±	-

(社内資料)

3) 光学顕微鏡及び電子顕微鏡観察

BDF₁ マウスの静脈内に 5×10^4 個の L1210 細胞を移植し、5 日後にニムスチン塩酸塩 45mg/kg を静脈内に 1 回投与し、投与後 24～120 時間まで肝の組織切片を作成し、類洞内の L1210 細胞の形態学的変化を光学顕微鏡（光顕）及び電子顕微鏡（電顕）を用いて観察した結果は以下のとおりであり、投与 24 時間から光顕的にも電顕的にも細胞の形態学的変化が認められ、投与 48～72 時間後では光顕的に腫瘍細胞の多核化と減少が、電顕的には多核化した腫瘍細胞の核質内及び細胞質内における微細構造の変化、多核化した腫瘍細胞の萎縮及び類洞壁からの離脱並びに変性壊死が観察され、投与 96～120 時間後では L1210 細胞は電顕的には認められず、光顕的に核の破壊が観察された。

L1210 細胞に及ぼす形態学的変化に対する光顕及び電顕的所見（BDF₁ マウス）

	光顕所見	電顕所見
コントロール (移植 5 日後)	L1210 細胞の増殖により類洞が拡張。肝実質細胞の破壊はない。	類洞内に多数の L1210 細胞。L1210 細胞の核は細胞質より大きく不正形。核小体が顕著。細胞質は free ribosome で占められ、Virus 様顆粒 filament が存在。
コントロール (移植 6 日後)	L1210 細胞は肝小葉の中間部に少なく、周辺部に増殖。L1210 細胞の増殖により、肝実質細胞の萎縮と類洞の破壊が認められる。	類洞内に多数の L1210 細胞。隣接する肝実質細胞は萎縮、細胞質内には脂肪滴が沈着。
ニムスチン塩酸塩投与 24 時間後	L1210 細胞は核が偏在、亜鈴形を示し、クロマチンの濃縮がみられる。	L1210 細胞の多様化傾向、細胞質内に Golgi 装置の増加、脂肪滴の沈着。
ニムスチン塩酸塩投与 48 時間後	L1210 細胞の多核化と膨張。L1210 細胞はコントロールの 1/4 以下に減少。	L1210 細胞は多核、細胞質内に Golgi 装置、Lysosome の増加、脂肪滴の増加。L1210 細胞の多核化した核周辺部でクロマチンの濃縮傾向、核内小体 (Nuclear-body) 出現。核小体の分離 (Segregation)。核質内に微細線維構造が認められる。
ニムスチン塩酸塩投与 72 時間後	L1210 細胞の多核、顕著な減少。	L1210 細胞は多核、萎縮。L1210 細胞の類洞壁からの離脱。類洞内に变性壊死に陥った L1210 細胞が認められる。
ニムスチン塩酸塩投与 96～120 時間後	類洞内に L1210 細胞は認められない。残存する L1210 細胞は核の破壊が認められる。肝実質細胞は正常。	L1210 細胞は認められない。

注) コントロールは、移植 7 日後の光顕所見で肝細胞の大部分が L1210 細胞で置換され、以後全て死亡した。

(社内資料)

4) HeLa S₃細胞に対する作用 (*in vitro*)²³⁾

①細胞増殖、コロニー形成に対する作用

2×10⁴ 個の HeLa S₃ 細胞をニムスチン塩酸塩存在下で培養して細胞数の変化を経時的に観察すると、10μg/mL までは対照と差はなかったが、100μg/mL では培養 4 日後に半減した後、緩徐な増殖を開始した。

HeLa S₃細胞増殖に対するニムスチン塩酸塩の効果

処理後日数	細胞数 [×10 ⁴ Cells/dish(%)]			
	ニムスチン塩酸塩 μg/mL			
	0	1	10	100
2	2.2 (110)	2.0 (100)	1.8 (90)	2.0 (100)
4	4.6 (230)	4.0 (200)	4.5 (225)	1.0 (50)
6	14.3 (715)	14.9 (735)	12.9 (645)	1.5 (75)
8	49.9 (2459)	48.5 (2425)	47.7 (2385)	1.7 (85)
11	42.6 (2130)	45.3 (2265)	48.0 (2400)	6.3 (315)
14	43.5 (2175)	40.6 (2030)	45.1 (2255)	11.4 (570)

* 播種数；2×10⁴細胞/ディッシュ

** 30 分間ニムスチン塩酸塩処理

2×10² 個の HeLa S₃ 細胞を 30 分間ニムスチン塩酸塩に接触させ、3 日毎に培地交換を行い、14 日目にコロニー数を算定したところ、細胞数の変化と同様 10μg/mL までは抑制されなかったが、100μg/mL では対照の 7.9%まで抑制された。

HeLa S₃細胞のコロニー形成に対するニムスチン塩酸塩の効果

ニムスチン塩酸塩 (μg/mL)	コロニー形成数	%コントロール
0	270.6	100
1	301.0	111.2
10	267.2	98.7
100	21.4	7.9

* 播種数；2×10⁴細胞/ディッシュ

** 30 分間ニムスチン塩酸塩処理

②DNA、RNA、蛋白合成に対する作用

HeLa S₃細胞をニムスチン塩酸塩で 30 分間処理し、ニムスチン塩酸塩を含まない培地に移して、³H-チミジン、³H-ウリジン、³H-ロイシンの取り込みを経時的に観察すると、DNA 合成阻害は 10μg/mL 以上で 2 時間後から認められ、100μg/mL では 48 時間後まで回復しなかった。RNA 合成及び蛋白合成の阻害は 2 時間後ではいずれのニムスチン塩酸塩処理群にも認められなかったが、24 時間後より DNA 合成阻害に伴い阻害された。

HeLa S₃細胞の DNA、RNA、蛋白合成に対するニムスチン塩酸塩の効果

	ニムスチン塩酸塩 μg/mL	2 時間 (%)	24 時間 (%)	48 時間 (%)
DNA 合成 (³ H-チミジン)	0	100	100	100
	1	93	104	100
	10	87	105	65
	100	41	48	6.7
RNA 合成 (³ H-ウリジン)	0	100	100	100
	1	112	116	114
	10	98	102	72
	100	117	89	44
蛋白合成 (³ H-ロイシン)	0	100	100	100
	1	124	92	110
	10	126	102	66
	100	122	72	37

③DNA、RNA との結合

HeLa S₃細胞に 30 分間 ¹⁴C-ニムスチン塩酸塩を接触させ、酸不溶性画分への放射能の取り込みを経時的に測定したところ、放射能は時間の経過とともに減って行き、24 時間では約半分となり、そのまま 72 時間まで持続した。

¹⁴C-ニムスチン塩酸塩と HeLa S₃ 細胞内酸不溶性画分との結合

インキュベーション (時間)	cpm/dish	%コントロール
1	5685	100
5	4089	71.9
24	2955	52.0
48	2876	50.6
72	2666	46.9

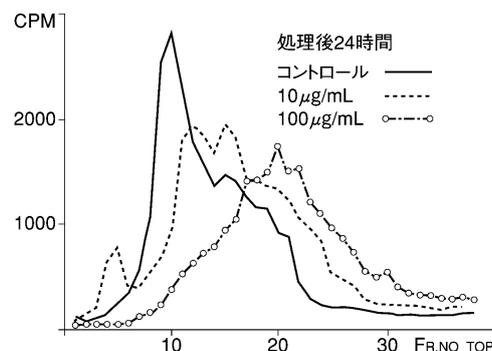
次に、¹⁴C-ニムスチン塩酸塩を用い、ニムスチン塩酸塩と DNA 及び RNA との結合を調べたところ、ニムスチン塩酸塩は DNA、RNA とともに同程度に結合した。

¹⁴C-ニムスチン塩酸塩と HeLa S₃ 細胞の DNA 及び RNA との結合

インキュベーション (時間)	DNA (dpm/mg DNA)	RNA (dpm/mg RNA)
4	3794	5252
24	4987	4441

④DNA 一本鎖に対する作用

DNA を ³H-チミジンで標識した HeLa S₃細胞をニムスチン塩酸塩で 30 分間処理後、経時的に HeLa S₃細胞 DNA をアルカリ蔗糖密度勾配遠心法で分析した結果、細胞 DNA の 1 本鎖切断が顕著に起こっていることが示された。



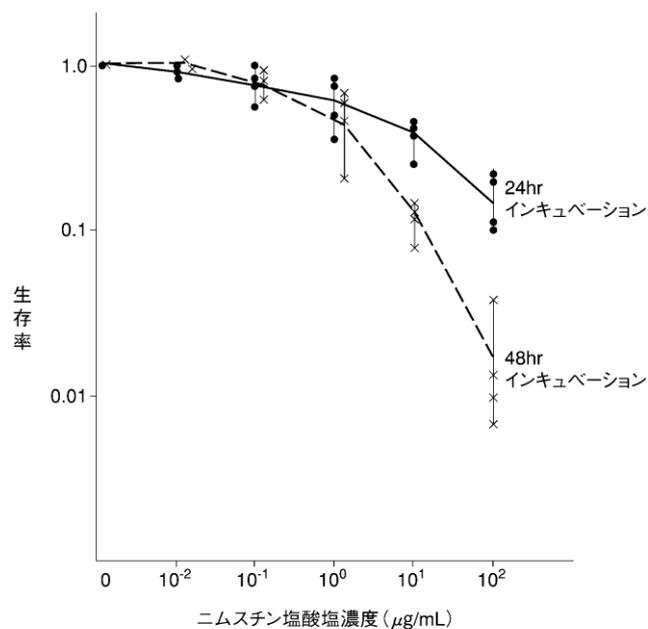
ニムスチン塩酸塩で30分間処理後、24時間のHeLa S₃細胞DNAのアルカリ性蔗糖密度勾配遠心パターン。

— コントロール、--- ニムスチン塩酸塩 10µg/mL で30分間処理、制癌剤を含まない培地で24時間培養、○---○ニムスチン塩酸塩 100µg/mL で30分間処理、制癌剤を含まない培地で24時間培養。

5) L1210 細胞に対する作用 (*in vitro*)²⁴⁾

①殺細胞作用

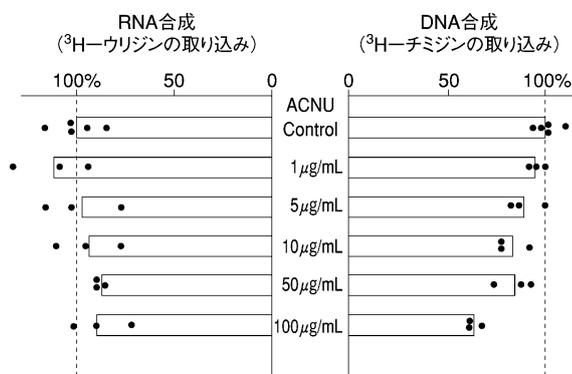
2×10⁵個/mL の L1210 細胞をニムスチン塩酸塩存在下で 24~48 時間培養 (インキュベーション) して生存細胞数の割合を調べると、有意な殺細胞作用が 24 時間培養の場合 10.0µg/mL 以上の濃度で、48 時間培養の場合 1.0µg/mL 以上の濃度で認められた。



L-1210細胞に対するニムスチン塩酸塩の殺細胞作用

②核酸合成に対する作用

10⁶個/mLのL1210細胞をニムスチン塩酸塩30分間処理後、³H-チミジン、³H-ウリジンを1時間取り込ませ、酸不溶性画分の放射能を測定すると、ニムスチン塩酸塩はDNAの合成に対して100μg/mLで約35%阻害した。RNAの合成に対しては、100μg/mLまで有意な阻害は認められなかった。



L-1210細胞の核酸合成に対するニムスチン塩酸塩 (ACNU) の作用

(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

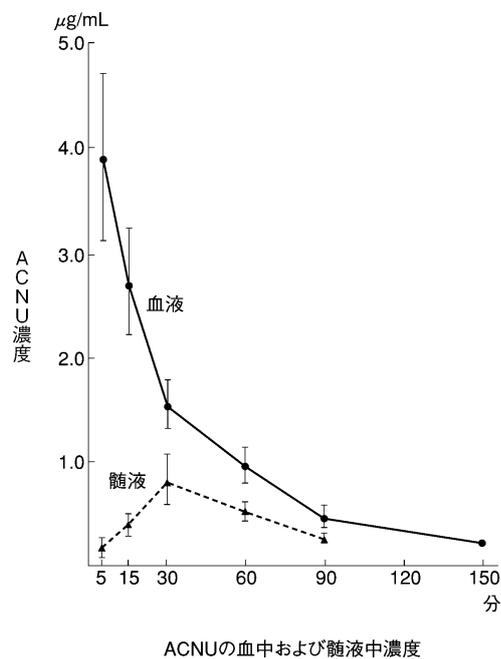
該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

投与終了直後

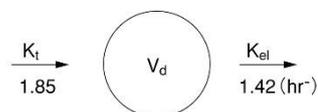
(3)臨床試験で確認された血中濃度

脳腫瘍患者 14 例にニムスチン塩酸塩 (ACNU) 100~150mg/body (1.72~2.50mg/kg) を 1~3 分かけて静注し、髄液及び血中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果は以下の如くである³⁰⁾。



髄液中濃度

投与 5 分後より髄液 (脳室) への移行が認められ、髄液中濃度は投与後 30 分でピーク (平均 0.59µg/mL) に達し、以後半減期 0.49 時間で漸減した。



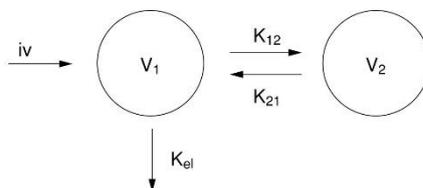
髄液中ACNU分布に対する1-コンパートメントモデル

K_i : 移行速度定数

K_{el} : 消失速度定数

血中濃度

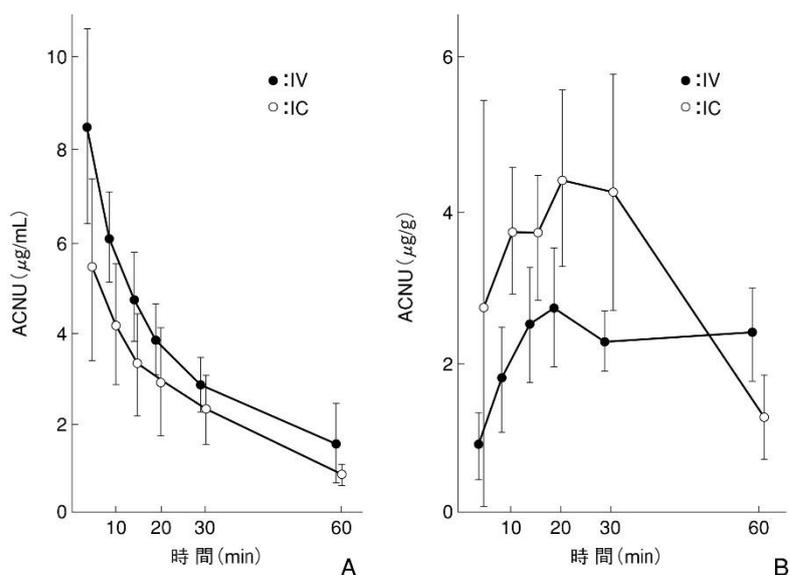
血中濃度は投与 5 分後に平均 $3.86\mu\text{g/mL}$ を示し、以後急速に低下したが、60 分後も $1.0\mu\text{g/mL}$ の濃度を保持していた ($\alpha t/2=1.3$ 分、 $\beta t/2=35$ 分)。分布容積の検討から組織への移行性が高いことが示されている。



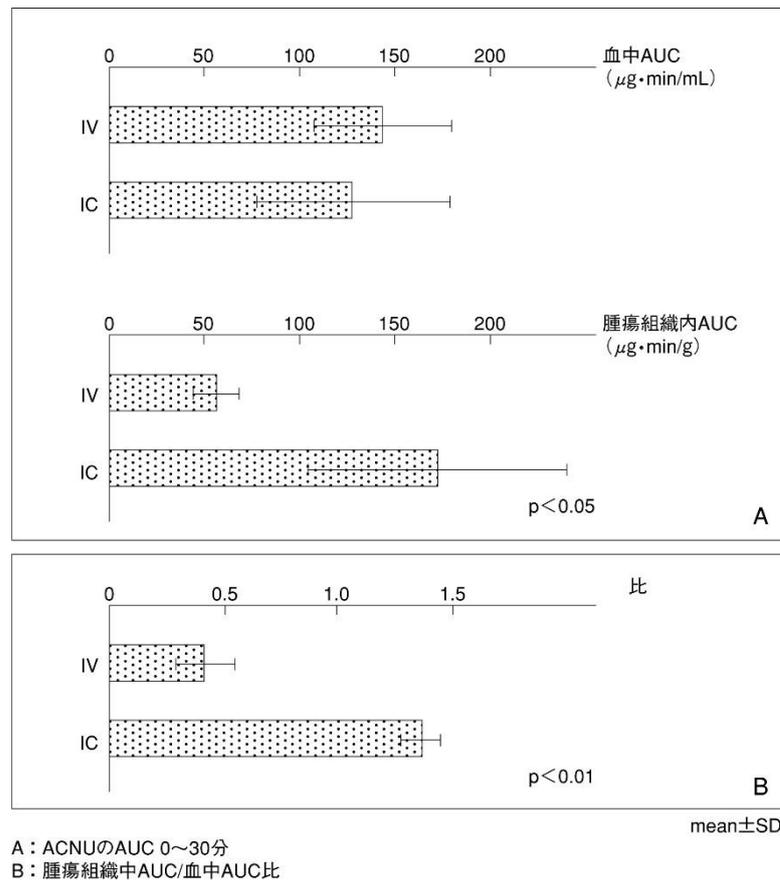
ACNU分布に対する2コンパートメントオープンモデル
 V_1 : 中央コンパートメントの分布容積
 V_2 : 組織コンパートメントの分布容積
 K_{12} and K_{21} : 2コンパートメント間の移行速度定数

$t_{1/2}$ (hr)	α	0.021
	β	0.58
(hr ⁻¹)	K_{12}	20.8 ± 2.5
	K_{21}	7.9 ± 0.4
	K_{el}	4.9 ± 0.5
L/kg	V_1	0.14 ± 0.02
	V_2	0.35 ± 0.06
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)		2.21

脳腫瘍患者 20 例にニムスチン塩酸塩 2~3mg/kg を静脈内投与 (10 例: うち腫瘍組織内濃度測定 6 例) 或いは頸動脈内投与 (10 例: うち腫瘍組織内濃度測定 8 例) し (15mL の生理食塩水に溶かし、約 3 分かけて投与)、血中及び腫瘍組織内濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果は以下のとおりであった³¹⁾。



静注 (IV) および頸動注 (IC) 投与群間における血中 (A)、腫瘍組織内 (B) ACNU の平均濃度比較 mean \pm SE



(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

2-コンパートメントオープンモデル³⁰⁾

(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

該当しない

(4)消失速度定数

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5)クリアランス³²⁾

静注時：20.4 \pm 3.9 mL/min/kg (mean \pm SE)

悪性脳腫瘍患者 7 例に 1.84 \pm 0.11 mg/kg (mean \pm SE) 投与

動注時：12.7 \pm 2.4 mL/min/kg (mean \pm SE)

悪性脳腫瘍患者 5 例に 1.81 \pm 0.08 mg/kg (mean \pm SE) 投与

(6)分布容積³²⁾

静注時：1.25±0.25L/kg (mean±SE)

悪性脳腫瘍患者 7 例に 1.84±0.11mg/kg (mean±SE) 投与

動注時：0.80±0.22L/kg (mean±SE)

悪性脳腫瘍患者 5 例に 1.81±0.08mg/kg (mean±SE) 投与

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(7)血漿蛋白結合率

種々の動物種における血清蛋白結合³³⁾

動物種	血清非結合画分
マウス	0.559
ラット	0.656
ウサギ	0.675
イヌ	0.894
ヒト	0.351

4μg/mLでの血清蛋白結合を限外濾過法で測定

3. 吸 収

該当しない

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

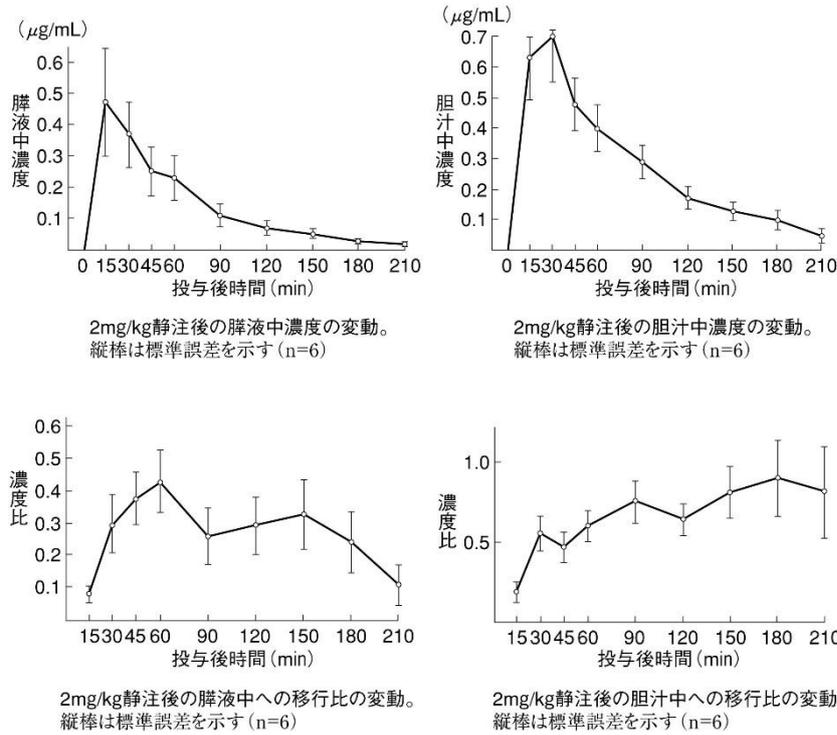
(4)髄液への移行性

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5)その他の組織への移行性

膵液及び胆汁内への移行³⁴⁾

膵頭部領域癌で膵頭十二指腸切除術を施行した患者 6 例にニムスチン塩酸塩 2mg/kg を静注した時の膵液中濃度及び胆汁中濃度推移は以下のとおりであった。



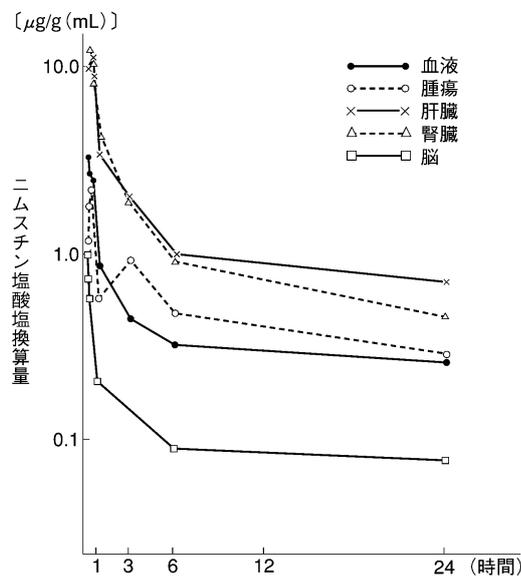
<参考：動物データ>

1) 体組織への分布³⁵⁾

担癌マウス及びラットに Ethylene 部分及び Pyrimidine 部分 ^{14}C 標識のニムスチン塩酸塩を 10mg/kg 静注し全身オートラジオグラフィにより検討した結果では投与後すみやかに全身組織に移行する。移行後 Pyrimidine 部分 ^{14}C 標識体はすみやかに体外へ排出されるのに対し、Ethylene 部分 ^{14}C 標識体は腫瘍組織、肝臓、胸腺、皮膚、腎臓等に長く滞留した。(標識部分については「VII.6.(1)排泄部位及び経路」参照)

2) 血中及び組織内濃度³⁶⁾

C3H 系雌性担癌マウス (形質細胞腫 X-5563) に ^{14}C -ニムスチン塩酸塩 4mg/kg を静注し、血中濃度及び主要組織内濃度の推移を調べた。血中濃度は二相性の減衰を示し、肝・腎は血中濃度を常に上回り、腫瘍組織内濃度は血中よりわずかに高かった。



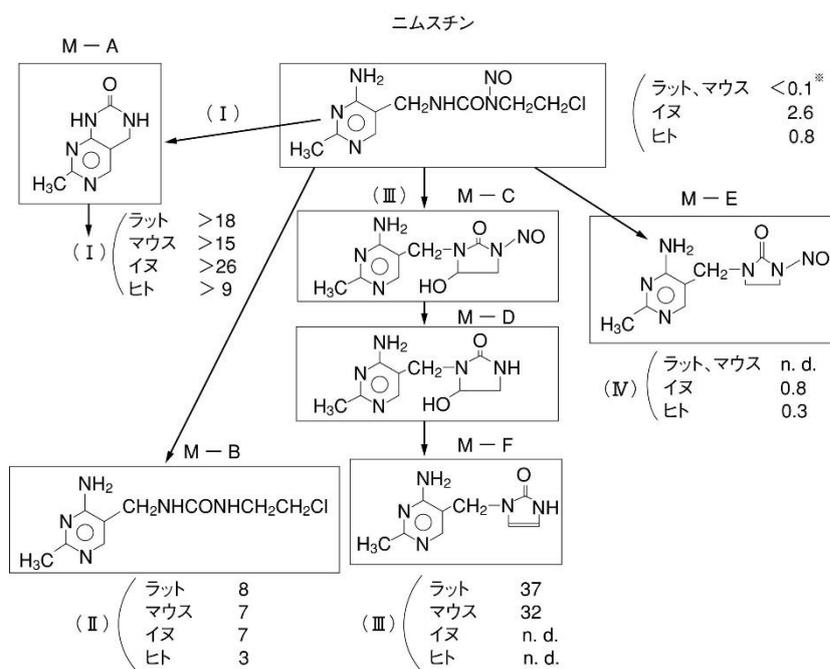
5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

動物（マウス及びラット³⁶⁻³⁸、イヌ）及びヒトでの代謝実験の成績から得られたニムスチンの推定代謝経路は以下のとおりである。

マウス、ラット、イヌに¹⁴C-ニムスチン塩酸塩を1回静注投与し、投与後24時間までの尿中代謝物を分離同定したところ、ニムスチン自体の排泄は少なく大部分は代謝物として排泄された。また、ニムスチン塩酸塩静注投与の患者においてもニムスチンの尿中回収率は0.8%と低く、大部分は代謝されていた。

なお *in vitro* においては、M-A 及び M-B は非酵素的に、M-B、M-C 及び M-D はラット肝酵素により生成する³⁹。



※ 投与後24時間までの尿中排泄率(%)
(社内資料)

ニムスチンの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(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比率

M-A 及び M-B の *in vivo* 抗腫瘍活性をマウス白血病 L1210 を用いて検討したが、いずれも 10~160mg/kg の腹腔内 1 回投与は生存期間延長を示さなかった。 (社内資料)

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

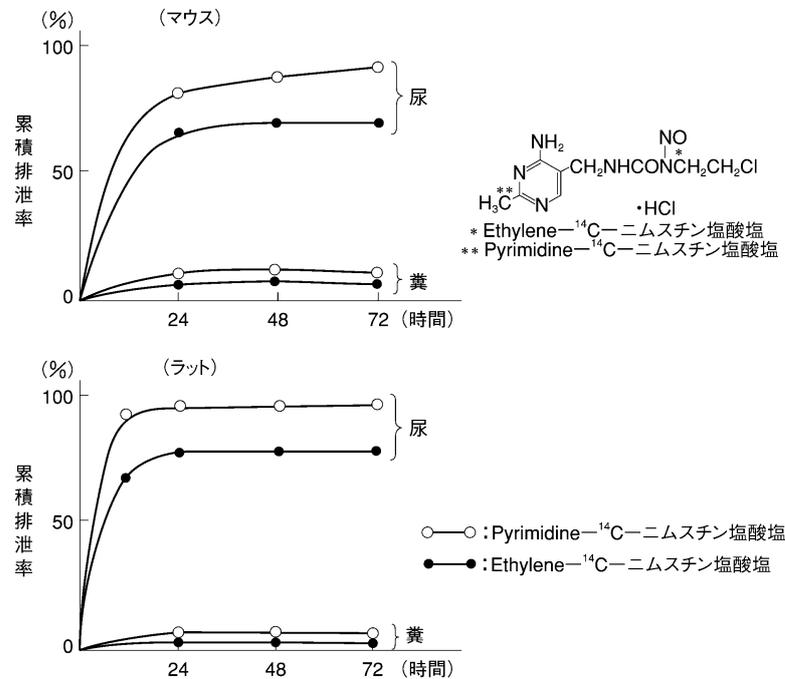
6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

マウス、ラットに ^{14}C -ニムスチン塩酸塩 4mg/kg を 1 回静注し、放射能の尿中、糞中への排泄を経時的に定量したところ、両動物ともほぼ同じ排泄パターンを示し、大部分が尿中に排泄された³⁷⁾。



^{14}C -ニムスチン塩酸塩の尿・糞中への排泄経過 (4mg/kg 1回 iv)

(2) 排泄率

「VII.6.(3)排泄速度」参照

(3) 排泄速度

3 例のニムスチン塩酸塩 3mg/kg 静注後の患者について尿中代謝物を定量した結果では、ニムスチン（未変化体）の排泄は速く、投与後 6 時間以内にほとんど排泄され、M-A 及び M-E は投与後 18 時間以内に排泄された。
(社内資料)

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

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、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説明し、同意を得てから投与すること。

解説：2004年1月～2005年2月に厚生労働省に設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」において、脳腫瘍に対する本剤、プロカルバジン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩の併用療法が検討され、医学・薬学上公知であるとの観点から、本剤以外の2剤に脳腫瘍の効能が追加された。このため、他の2剤との添付文書記載内容の整合性を図り、併用療法を実施するにあたっての注意事項を明記することとした。（厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡による改訂）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 骨髄機能抑制のある患者〔副作用として白血球減少等の骨髄機能抑制の報告があり、これらの増悪を防止するため。〕
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

解説：1. 本剤による重大な副作用として白血球数減少等の骨髄機能抑制があり、これらの増悪を防止するための記載である。「V.3.(3)臨床薬理試験：忍容性試験、(4)探索的試験：用量反応探索試験」の項、及び「VIII.8.副作用」参照。

2. 薬物性ショック発生の危険を防止す為の記載で、本剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

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

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔副作用として肝機能障害の報告があり、症状を悪化させる。〕
- (2) 腎障害のある患者〔副作用として腎機能障害の報告があり、症状を悪化させる。〕
- (3) 感染症を合併している患者〔白血球減少により感染に対する抵抗力が低下することがある。〕
- (4) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (5) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（「小児等への投与」の項参照）

解説：(1) 本剤投与により、肝障害の副作用がみられており、肝障害のある患者では障害の悪化及び他の副作用の発生に注意するよう記載している。

- (2) 本剤投与により、腎障害の副作用がみられており、腎障害のある患者では障害の悪化及び他の副作用

の発生に注意するよう記載している。

- (3) 白血球数の減少により感染に対する抵抗力が低下することがあるので注意するよう記載している。
- (4) 本剤投与時の水痘患者に対する影響は確認されていないが、マイトマイシン含有製剤の使用上の注意に準じて記載している。
- (5) 小児等では代謝系が未発達であることなど抵抗性が弱く、副作用があらわれやすいので注意して投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、各投与後少なくとも6週間は、1週毎に臨床検査（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) 本剤を長期投与した患者に骨髄異形成症候群（MDS）、急性白血病等の二次発癌が発生したとの報告があるので、十分注意し投与すること。
- (3) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

解説：(1) 本剤投与による骨髄機能の抑制は遅発性で、白血球数や血小板数の減少が最も著しい時期は1回投与4～6週間後である（「V.3.(4)探索的試験：用量反応探索試験」参照）。その程度及び推移には個体差が認められ、状態に応じて輸血などの対応策の考慮を要するため、週1回の臨床検査を少なくとも回復期にあたる投与6週間後まで行う必要のあることを記載した。

(2) 細胞障害薬を長期間投与することにより起こりうる発癌作用に関する注意事項であり、従来より「その他の注意」の項に骨髄異形成症候群（MDS）、急性白血病の発生について記載し注意喚起してきたが、その重要性を考慮し、「重要な基本的注意」に記載を移動し、なお一層の注意喚起をすることとした。

(3) 骨髄抑制作用により生ずる白血球数減少で1,000/mm³以下では重症感染症となる危険が高く、また血小板減少で30,000/mm³では出血傾向を呈するため注意を記載した。

(4) 一般に、抗腫瘍剤の投与により卵巣機能の低下、精子機能の抑制等が知られていることから、性腺に対する影響を注意として記載した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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	骨髄機能抑制等の作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制がみられる。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

286施設、総症例 1,970 例中副作用が報告されたのは 1,208 例（61.32%）であった。その主なものは、白血球減少（31.52%）、血小板減少（30.00%）等の造血器障害、嘔吐（13.40%）、食欲不振（12.49%）、悪心（8.93%）、嘔気（7.92%）等の消化器症状であった。

〔新開発医薬品の副作用のまとめ（その 64）⁴⁰⁾〕

なお、造血器障害はその回復が投与回数が増加するほど遅延する傾向があり、現在のところ他の制癌剤との併用により造血障害を軽減する方法は見出されていない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制（1.12%）、汎血球減少（0.56%）：白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、骨髄抑制、汎血球減少等があらわれることがあるので各投与後少なくとも 6 週間は 1 週毎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（頻度不明）、肺線維症（頻度不明）：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹	
肝 臓				肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇等)
腎 臓			蛋白尿、BUN 上昇	
消化器	嘔吐、食欲不振	悪心、嘔気	下痢、口内炎	
皮 膚		脱毛		
その他		発熱、全身倦怠感、 頭痛	めまい、低蛋白血症、 痙攣	

注) 投与を中止すること。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時迄 の調査	承認時以降の調査 (1983年1月31日迄)	計
調査施設数①	44	242	286
調査症例数②	963	1,007	1,970
副作用発現症例数③	635	573	1,208
副作用発現件数④	1,500	1,198	2,693
副作用発現症例率 (③/②×100)	66.00%	56.90%	61.32%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
血液	802(83.3)	635(63.1)	1,437(72.9)
貧血	18(1.87)	27(2.68)	45(2.28)
血色素減少	5(0.52)	5(0.50)	10(0.51)
赤血球減少	59(6.12)	31(3.08)	90(4.57)
白血球減少	344(35.7)	277(27.5)	621(31.5)
顆粒球数減少	2(0.21)	7(0.70)	9(0.46)
好酸球增多	—	1(0.10)	1(0.05)
淋巴球減少	—	4(0.40)	4(0.20)
血小板減少	355(36.9)	236(23.4)	591(30.0)
出血傾向	14(1.45)	10(0.99)	24(1.22)
鼻出血	1(0.10)	1(0.10)	2(0.10)
紫斑	—	2(0.20)	2(0.10)
汎血球減少	—	11(1.09)	11(0.56)
骨髓抑制	—	22(2.18)	22(1.12)
骨髓有核細胞減少	2(0.21)	1(0.10)	3(0.15)
低蛋白血症	2(0.21)	—	2(0.10)
過敏症	9(0.93)	6(0.60)	15(0.76)
発疹	9(0.93)	6(0.60)	15(0.76)
肝臓	67(6.96)	114(11.3)	181(9.19)
AST(GOT)上昇	23(2.39)	47(4.67)	70(3.55)
ALT(GPT)上昇	21(2.18)	48(4.77)	69(3.50)
Al-P上昇	12(1.25)	14(1.39)	26(1.32)
LDH上昇	11(1.14)	4(0.40)	15(0.76)
黄疸	—	1(0.10)	1(0.05)
腎臓	11(1.14)	6(0.60)	17(0.56)
BUN上昇	6(0.62)	3(0.30)	9(0.46)
蛋白尿	5(0.52)	1(0.10)	10(0.51)
血尿	—	2(0.20)	2(0.10)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
消化器	516(53.6)	363(36.1)	879(44.6)
食欲不振	142(14.7)	104(10.3)	246(12.5)
悪心	80(8.31)	96(9.53)	176(8.93)
嘔気	124(12.9)	32(3.18)	156(7.92)
嘔吐	153(15.9)	111(11.0)	264(13.4)
下痢	8(0.83)	6(0.60)	14(0.71)
口内炎	4(0.42)	7(0.70)	11(0.56)
腹部膨満感	1(0.10)	—	1(0.05)
胸やけ	1(0.10)	—	1(0.05)
腹痛	1(0.10)	2(0.20)	3(0.15)
吐血	1(0.10)	—	1(0.05)
下血	1(0.10)	1(0.10)	2(0.10)
消化器症状	—	3(0.30)	3(0.15)
便秘	—	1(0.10)	1(0.05)
その他	95(9.87)	74(7.35)	169(8.58)
全身倦怠感	36(3.74)	8(0.79)	44(2.23)
発熱	32(3.32)	28(2.78)	60(3.05)
寝汗	1(0.10)	—	1(0.05)
脱毛	8(0.83)	12(1.19)	20(1.02)
皮膚炎	1(0.10)	4(0.40)	5(0.25)
色素沈着	2(0.21)	1(0.10)	3(0.15)
胸痛	1(0.10)	—	1(0.05)
心電図異常	1(0.10)	—	1(0.05)
徐脈	1(0.10)	—	1(0.05)
心房細動	—	1(0.10)	1(0.05)
血管痛	1(0.10)	2(0.20)	3(0.15)
血圧低下	—	1(0.10)	1(0.05)
咽頭痛	—	1(0.10)	1(0.05)
肺炎	—	1(0.10)	1(0.05)
頭痛	9(0.93)	14(1.39)	23(1.17)
めまい	1(0.10)	1(0.10)	2(0.10)
けいれん	1(0.10)	—	1(0.05)

新開発医薬品の副作用のまとめ（その 64）⁴⁰⁾

(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

副作用発現状況の背景別解析結果（承認時以降の調査）⁴⁰⁾

1) 年齢別

年齢	項目	該当症例数	副作用発現	
			症例数	件数
0～5 歳未満		11 (1.1)	9 (81.8)	13 (118.2)
5～10 歳未満		31 (3.1)	21 (67.7)	51 (164.5)
10～15 歳未満		20 (2.0)	11 (55.0)	27 (135.0)
15～20 歳未満		16 (1.6)	10 (62.5)	26 (162.5)
20～25 歳未満		17 (1.7)	13 (76.5)	20 (117.6)
25～30 歳未満		38 (3.8)	23 (60.5)	51 (134.2)
30～35 歳未満		48 (4.8)	28 (58.3)	58 (120.8)
35～40 歳未満		73 (7.2)	41 (56.2)	70 (95.9)
40～45 歳未満		72 (7.1)	39 (54.2)	87 (120.8)
45～50 歳未満		88 (8.7)	57 (64.8)	114 (129.5)
50～55 歳未満		115 (11.4)	72 (62.6)	154 (133.9)
55～60 歳未満		111 (11.0)	56 (50.5)	132 (118.9)
60～65 歳未満		109 (10.8)	58 (53.2)	109 (100.0)
65～70 歳未満		132 (13.1)	74 (56.1)	152 (115.2)
70～75 歳未満		77 (7.6)	35 (45.5)	76 (98.7)
75～80 歳未満		34 (3.4)	18 (52.9)	41 (120.6)
80 歳以上		11 (1.1)	6 (54.5)	13 (188.2)
不明		4 (0.4)	2 (50.0)	4 (100.0)
合計		1,007 (100.0)	573 (56.9)	1,198 (119.0)

〔注〕 該当症例欄の（ ）内は全症例数に対する構成比を示す。

副作用発現欄の（ ）内は該当症例数に対する構成比を示す。

2) 性別

性	項目	該当症例数	副作用発現	
			症例数	件数
男		647 (64.2)	349 (53.9)	722 (111.6)
女		349 (34.7)	218 (62.5)	459 (131.5)
不明		11 (1.1)	6 (54.5)	17 (154.5)
合計		1,007 (100.0)	573 (56.9)	1,198 (119.0)

〔注〕 該当症例数欄の（ ）内は各全症例数に対する構成比を示す。

副作用発現欄の（ ）内は該当症例数に対する構成比を示す。

3) 総投与量別

項目 総投与量	該当症例数	副作用発現	
		症例数	件数
0～100mg 以下	270 (26.8)	136 (50.4)	251 (93.0)
101～200mg 以下	356 (35.4)	194 (54.5)	413 (116.0)
201～300mg 以下	167 (16.6)	106 (63.5)	239 (143.1)
301～400mg 以下	86 (8.5)	56 (65.1)	120 (139.5)
401～500mg 以下	42 (4.2)	29 (69.0)	66 (157.1)
501～600mg 以下	14 (1.4)	11 (78.6)	28 (200.0)
601～700mg 以下	13 (1.3)	12 (92.3)	26 (200.0)
701mg 以上	31 (3.8)	16 (51.6)	34 (109.7)
不 明	28 (2.8)	13 (46.4)	21 (75.0)
合 計	1,007 (100.0)	573 (56.9)	1,198 (119.0)

4) 併用薬有無別

項目 併用の有無	該当症例数	副作用発現	
		症例数	件数
単独使用群	261 (25.9)	118 (45.2)	236 (90.4)
併用薬使用群	746 (74.1)	455 (61.0)	962 (129.0)
合 計	1,007 (100.0)	573 (56.7)	1,198 (119.0)

ニドランとの併用薬内訳件数は次の通りであり、平均して1症例当たり3剤を併用している。

- | | |
|-------------------------|-------|
| 1. 副腎皮質ホルモン剤 | 219 件 |
| 2. テトラヒドロフルオロウラシル | 195 件 |
| 3. フルオロウラシル (5-FU) | 108 件 |
| 4. ピシバニール | 149 件 |
| 5. クレスチン | 177 件 |
| 6. ビンクリスチン | 319 件 |
| 7. その他抗悪性腫瘍剤 | 224 件 |
| 8. 抗悪性腫瘍抗生物質剤 | 292 件 |
| 9. その他（ウロキナーゼ、デキストラン硫酸） | 240 件 |

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹	

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

減量するなど注意すること。〔一般に高齢者では、生理機能が低下している。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〔妊娠 7～17 日目のラットに投与した実験（0.1/0.5mg/kg/日）で、多趾症等の催奇形性が認められている⁴¹⁾。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。
〔代謝系が未発達であるため、副作用（白血球減少等）があらわれやすい。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下又は筋肉内に注射しないこと。
- (2) 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。
- (3) 投与時：溶解後は速やかに使用すること。
静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意

9. その他の注意

ラット・イヌに投与した実験で精巣の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。

16. その他

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⁴²⁾

分類	試験項目	動物 (投与経路)	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響	Thiopental 麻酔に及ぼす影響	マウス (iv)	3~30mg/kg で正向反射の消失時間に影響なし
	抗痙攣作用 ○電撃痙攣 ○pentetrazol 痙攣 ○strychnine 痙攣	マウス (iv)	3~30mg/kg で影響なし
	鎮痛作用 ○Writhing 法 ○熱板法	マウス (iv)	3~30mg/kg で抑制なし
	識別型条件回避反応に及ぼす影響	ラット (iv)	3~30mg/kg で影響なし
	自発性脳波に及ぼす影響	ウサギ (iv)	3~30mg/kg で自発脳波に影響なし
	運動機能 ○傾斜板順応性 ○回転棒順応性	マウス (iv)	3~30mg/kg で影響なし
	呼吸循環器に及ぼす影響	呼吸、血圧、心拍数に及ぼす影響	イヌ (iv)
心電図に及ぼす影響		イヌ (iv)	30mg/kg で I、aVL 誘導に投与直後より ST 下降、T 波平低化の傾向、その後 T 波増高
頸・腎・股動脈血流に及ぼす影響		イヌ (iv, ia)	3~30mg/kg(iv)で変化なし。0.3~20mg/kg(ia)では血流量は用量依存的に増大
自律神経系に及ぼす影響	瞳孔に及ぼす影響	マウス (iv)	3~30mg/kg で瞳孔直径に影響なし
	摘出平滑筋に及ぼす影響	モルモット	1×10 ⁻⁴ g/mL で摘出回腸の緊張度低下
		発情ラット	1×10 ⁻⁴ g/mL で摘出子宮の収縮運動の間隔延長
モルモット		1×10 ⁻⁴ g/mL で acetylcholine に対して 80% histamine に対して 37% 摘出回腸の収縮を抑制	
免疫系に及ぼす影響	体液性免疫反応	マウス (iv)	ひつじ赤血球を抗原とした場合、感作前 7~5 日の 20mg/kg の投与で抗体産生抑制が認められる
	細胞性免疫反応	マウス (iv)	Jones-Mote 型反応は 20mg/kg の投与で抑制 Tuberculin 型反応は感作前、感作時 20mg/kg 投与で促進される
その他	尿量、電解質排泄に及ぼす影響	ラット (iv)	尿量は 10、30mg/kg で投与 3 時間目まで減少、4 時間目回復。電解質は 3mg/kg で 0~6 時間尿で増加傾向
	Carrageenin 浮腫に及ぼす影響	ラット (iv)	3~30mg/kg で浮腫抑制作用みられず
	血液凝固への影響	ラット (iv)	3~30mg/kg で、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に影響なし
	局所作用	マウス ウサギ	5mg/mL 皮下注で 24 時間後に発赤、3 日後回復 5、10、20mg/kg 動注で肉眼・組織学的異常なし
	抗菌作用・抗ウイルス作用	—	寒天希釈法による MIC は 100µg/mL 以上。ウイルスに対しては、33µg/mL でニワトリ胎児線維芽細胞に対する細胞変性効果はみられない

(社内資料)

(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⁴¹⁾

1) 急性毒性

マウス、ラット(1群10匹)を用い、ニムスチン塩酸塩の急性毒性(LD₅₀値)を14日間の死亡率からLitchfield-Wilcoxon法により算出した。

ニムスチン塩酸塩の急性毒性(LD₅₀値: mg/kg)

動物種		投与経路		
		静脈内	腹腔内	経口
マウス (RFVL系、5週齢)	雄	65.0 (59.1~71.5)	53.7 (45.9~62.8)	105.9 (90.5~123.9)
	雌	59.0 (53.2~65.5)	57.7 (49.3~67.5)	83.0 (67.5~102.1)
ラット (Wistar -Imamichi系、6週齢)	雄	47.8 (44.4~51.3)	65.0 (54.2~78.0)	145.2 (118.0~178.6)
	雌	45.6 (44.3~46.9)	61.7 (52.7~72.2)	112.7 (96.3~131.9)

()内: 95%信頼限界

一般症状については、投与直後の急激な変化はなかったが、投与3日目前後より徐々に悪化し、死亡例はいずれも5日目前後から散見され、マウスは11日までラットは14日まで認められ、ラットはマウスより死亡発現日がやや遅くなる傾向がみられた。本剤はマウス、ラットに対し遅延毒性を示す傾向がみられ、剖検所見と合せて死因は全身臓器の萎縮による衰弱死と考えられた。

2) 血液に及ぼす影響

ビーグル犬(1群雌雄各1匹)にニムスチン塩酸塩2.5、5、10mg/kgを1回静脈内に投与し、血液におよぼす影響について検討した。

2.5mg/kg投与群では赤血球数、網状赤血球数は7~11日目に減少したが14~16日目にはほぼ回復し、栓球数は特に著しい変動はなかった。白血球数は7日目まで著明な減少を示したが、その後次第に増加し35日目には回復し、好酸球数もほぼ同じ傾向であった。白血球百分比でも時に好中球の幼若型の減少が著明であったが、35日目には投与前の値に復した。5、10mg/kg投与群では、赤血球数、白血球数、網状赤血球数、栓球数いずれも著しく減少し、10~17日目に全身性出血傾向を伴って全例死亡した。

(2)反復投与毒性試験

1) ラット4週間連続静脈内投与(0.4、2、10mg/kg/日)⁴¹⁾

10mg/kg投与では、投与翌日より徐々に一般症状の悪化がみられ、投与24日目までに10例中雄8例、雌6例が死亡した。死亡例は全身臓器(特に骨髄、リンパ組織)の萎縮が著明で、死因としては血液性状の変化に伴う全身状態の悪化が考えられた。24日目に剖検した生存例はいずれも全身臓器が萎縮し全血球減少症を呈していた。

2mg/kg投与では、有意な体重増加抑制、リンパ系組織と骨髄の萎縮、白血球の減少がみられたが死亡例はなかった。リンパ系組織と骨髄の萎縮、白血球の減少は本剤の作用に基づくものと考えられた。

0.4mg/kg投与では、雌に軽度の白血球減少が認められたのみで、臓器重量でも特に実重量、比体重値の一致した変化は認められなかった。雌に観察された軽度の白血球減少は本剤の作用に基づく所見と考えられ、また雌の比体重値に有意な減少がみられた脾臓についても実重量では対照群と差なく病理組織学的にも異常所見は認められなかった。

2) イヌ 5 週間連続静脈内投与 (0.08、0.2、0.5mg/kg/日) ⁴¹⁾

各投与群とも、一般症状、体重、摂餌量、血清生化学的検査、肝、腎機能検査及び尿検査において対照群との間に大差なく何ら異常は認められなかった。

造血系に対する影響としては、栓球及び白血球数の減少例が 0.2mg/kg 以上の投与群にみられ、それらの減少の程度は投与量に応じて増大した。白血球数の減少は主として好中球数とリンパ球数の減少によるものであったが、リンパ球数の減少は好中球より軽度であった。赤血球数の減少傾向が 0.2mg/kg 以上の投与群にみられたが、ほぼ対照群の変動範囲内にあった。網赤血球数は 0.5mg/kg 投与群で投与 2~3 週目に 0% となったが、その後は回復した。ヘモグロビン量、ヘマトクリット値はともに投与終了時における減少が赤血球数に比べてやや強かった。

剖検の結果、0.5mg/kg 投与群 1 例に精巣重量の軽度減少がみられ、組織学的には 0.2mg/kg 以上の投与群で脾の白色髄の軽度萎縮、骨髄の顆粒球系細胞を主とする造血細胞の減少とリンパ濾胞の萎縮とうっ血がみられた。0.5mg/kg 投与群の全例で、その他の所見として、小腸粘膜固有層に軽度の出血がみられたが、この出血は栓球の減少により出血傾向があらわれたものと考えられる。

3) イヌ 13 週間連続静脈内投与並びに休薬 10 週間 (0.08、0.04、0.2mg/kg/日)

栓球数の減少が 0.08mg/kg 及び 0.2mg/kg 投与例にみられたが、いずれも休薬 5 週目に回復した。白血球数の減少は 0.04mg/kg 投与例では休薬 1 週目に回復、0.08mg/kg 投与例では休薬 9 週目に回復した。0.2mg/kg 投与例では 1 例は 3 週目に回復したが他の 1 例は 10 週目まで回復しなかった。しかし、いずれも病的に著明な減少は認められず、骨髄の組織像についても休薬 10 週目の造血組織はいずれの投与群においても正常で投与終了時点の組織像と比べて、明らかに回復していた。

精巣に萎縮と精子形成不全が認められ回復しなかったが、肝、腎障害は認められなかった。 (社内資料)

4) ラット 26 週間間歇静脈内投与 (0.1、0.2、0.4mg/kg/週 2 回)

雌雄とも 0.4mg/kg 投与群に骨髄造血細胞の軽度の減少、胸腺皮質の軽度の萎縮がみられた以外、組織学的に異常はなく、特に肝、心、腎の実質変性及び性腺に対する影響はみられなかった。0.4mg/kg 投与群では骨髄の造血細胞は軽度に減少していたが、造血像は保たれており、胸腺については皮質の萎縮はみられたが臓器重量では対照群との差はなかった。血液学的検査では、0.4mg/kg 投与群の雄にのみ、赤血球、網赤血球数及び白血球数の減少がみられたが栓球数の変化はなかった。0.4mg/kg 投与群の血液化学的検査では各検査とも異常値はなかった。 (社内資料)

5) ラット 26 週間連続腹腔内投与 (0.1、0.25、0.5mg/kg/日)

一般症状に異常なく死亡例も認められなかったが、体重はいずれの投与群でも軽度の増加抑制がみられた。剖検の結果、対照群と比べて臓器実重量は、0.5mg/kg 投与群で雄の脾、雌の子宮、0.1mg/kg 投与群で雄の前立腺が減少したが、組織学的な異常はなかった。骨髄は組織学的に脂肪細胞の増加がみられたが造血細胞の減少はなかった。肝、腎は組織学的に異常なく臨床化学的にも対照群との間に差はなかった。 (社内資料)

(3)生殖発生毒性試験**1) 雄の生殖能試験 (Seg. I 雄)**

(ラット雄 0.1、0.2、0.4mg/kg/週 2回 16週間 静脈内 雌との同居期間 8日)

雄の生殖能に異常はなく、交配された無処置雌ラットの胎児に対しても致死及び催奇形性は認められなかった。

2) 妊娠前及び妊娠初期投与 (Seg. I 雌)

(ラット雌 0.1、0.5、1mg/kg/日 雄との同居前14日間、同居期間4日、妊娠7日目まで 静脈内)

1mg/kg投与群で母体の体重増加抑制が認められたが、一般状態、摂餌量、交尾率、妊娠率、黄体数、着床数には著変はなかった。胎児については、生児数(1mg/kg投与群)、生児平均体重(0.5、1mg/kg投与群)、着床後死亡率(0.5、1mg/kg投与群)、外形の異常成立頻度(1mg/kg投与群)に対照群との間に有意差が認められた。骨格については、尾椎化骨核数が0.5、1mg/kg投与群で有意に減少したが、これは生児平均体重の減少による変化と考えられた。

3) 胎児の器官形成期投与試験 (Seg. II) ⁴¹⁾

(ラット雌 0.05、0.1、0.5mg/kg/日 妊娠7～17日目まで 静脈内)

0.5mg/kg投与群の生児平均体重に減少がみられ、0.1mg/kg以上の投与群に対照群との間に有意差はなかったが、多趾症などの外形異常がみられた。

(ウサギ雌 0.04、0.2、1.0mg/kg/日 妊娠6～18日目まで 静脈内)

1mg/kg投与群で本剤投与の影響と思われる生児平均体重の有意な減少がみられたが、胎児の外形には異常なく、1mg/kg投与は催奇形作用を発現しないと考えられた。

周産期及び授乳期投与試験

(ラット雌 0.05、0.1、0.5mg/kg/日 妊娠17日目～離乳時まで約4週間 静脈内)

各投与群とも母体の一般症状、体重等に著変なく、妊娠期間、分娩率、哺育率でも対照群との間に差は認められなかった。各投与群とも対照群を含めて新生児の生後分化時期、外形に異常はみられず、一般状態にも著変は認められなかった。また交配試験では各投与群とも生殖機能に異常なく、新生児の外形異常もなかった。

(社内資料)

(4)その他の特殊毒性**1) 抗原性**

- ①フロイントの完全アジュバントと共に動物を免疫すると、モルモットとウサギにおいて顕著な抗体産生を認めたが、マウスでは認めなかった。
- ②水溶液を静脈又は腹腔に反復注射すると、モルモットに対して弱い抗体産生を起こしたが、ウサギ、マウスに対しては抗体産生を認めなかった。
- ③ハプテン-キャリアー結合物をアルミニウムゲルアジュバントと共にマウスに免疫すると、弱いながらIgE抗ACNU産生が認められた。
- ④ACNU投与患者血清についてIgE抗ACNU抗体の検索を行った結果、全例陰性であった。

2) 溶血性

溶血性試験を赤石法により行い、5mg/mLの濃度で溶血作用は陰性であった。

(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
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、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ニドラン注射用 25mg 6バイアル

ニドラン注射用 50mg 6バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ガラス（褐色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ラニムスチン、シクロホスファミド水和物、イホスファミド、メルファラン、ブスルファン、ダカルバジン等

9. 国際誕生年月日

1979年5月22日（日本）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1979年5月22日

承認番号：ニドラン注射用 25mg 15400AMZ00695

ニドラン注射用 50mg 15400AMZ00696

11. 薬価基準収載年月日

1980年2月1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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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（13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
ニドラン注射用 25mg	1090482020101	4219400D1029	644210020
ニドラン注射用 50mg	1090499020101	4219400D2025	644210021

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 澤口重徳ほか：日本小児外科学会雑誌 1990;26(1):121-127
- 2) 土田嘉昭ほか：日本外科学会雑誌 1991;92(9):1171-1174
- 3) Kimura K, et al. : Jpn J Clin Oncol 1976;6(2):55-62
- 4) 長浜文雄ほか：臨床と研究 1978;55(11):3706-3711
- 5) 齋藤達雄ほか：癌と化学療法 1977;4(5):991-1004
- 6) 小田島博ほか：癌と化学療法 1978;5(5):1001-1008
- 7) 馬島 尚ほか：癌と化学療法 1978;5(2):355-359
- 8) 石井好明、服部隆延：癌と化学療法 1978;5(6):1195-1203
- 9) 西条長宏ほか：癌と化学療法 1977;4(3):579-584
- 10) 石山和夫：臨床と研究 1978;55(9):3001-3004
- 11) 久保明良ほか：臨床と研究 1978;55(9):2964-2972
- 12) 中尾 憑ほか：臨床と研究 1978;55(3):985-986
- 13) 市橋秀仁ほか：癌と化学療法 1978;5(5):1009-1018
- 14) 小川一誠ほか：癌と化学療法 1978;5(3):585-590
- 15) 白川 茂ほか：癌と化学療法 1978;5(3):591-598
- 16) 堀 正治ほか：癌と化学療法 1978;5(4):773-778
- 17) 福岡正博ほか：癌と化学療法 1978;5(S1):209-217
- 18) 田窪孝行ほか：癌と化学療法 1978;5(3):599-603
- 19) 齋藤義一ほか：癌と化学療法 1978;5(4):779-794
- 20) 木村郁郎ほか：癌と化学療法 1978;5(4):767-771
- 21) 新本 稔ほか：癌の臨床 1978;24(7):683-688
- 22) 綾部欣司ほか：臨床と研究 1978;55(7):2308-2312
- 23) 金丸龍之介ほか：抗酸菌病研究雑誌 1978;30(1/2):162-170
- 24) 中村 徹ほか：癌と化学療法 1978;5(5):991-1000
- 25) 涌井 昭：臨床成人病 1994;24(11):1869-1875
- 26) Shimizu F and Arakawa M : Gann 1975;66(2):149-154
- 27) Shimizu F and Arakawa M : Gann 1978;69(4):545-548
- 28) Arakawa M, et al. : Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy Vol II (Current Chemotherapy)1978:1233-1234
- 29) 長谷川洋ほか：脳と神経 1977;29(8):891-898
- 30) 森 照明ほか：脳と神経 1979;31(6):601-606
- 31) 奥村禎三ほか：Neurol Med Chir (Tokyo) 1987;27(6):491-497
- 32) Hori T, et al. : J Neurosurg 1987;66(3):372-378
- 33) Mitsuhashi, Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 1990;27(1):20-26
- 34) 松野正紀ほか：癌と化学療法 1983;10(6):1486-1490
- 35) Shigehara E and Tanaka M : Gann 1978;69(5):709-714
- 36) Tanaka M, et al. : Cancer Treat Rep 1980;64(4/5):575-580
- 37) Tanaka M, et al. : Curr Chemother 1978:1230-1232

-
- 38) Nishigaki T, et al. : J Pharmacobiodyn 1985;8(6):401-408
39) Nishigaki T, et al. : J Pharmacobiodyn 1985;8(6):409-416
40) 日本医事新報 1985;(3177):103-119
41) 増田 裕ほか : 三共研究所年報 1977;29:118-137
42) 小林晋作ほか : 三共研究所年報 1977;29:107-117

2. その他の参考文献

日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

ニドラン注射液配合変化

配合方法：ニドラン注射用 50mg (50mg/バイアル) を注射用蒸留水 10mL に溶解し、本溶液と配合薬剤 1 容量分とを配合して、室温 (18~25℃) 室内散光下で配合直後、3 時間後、7 時間後、24 時間後の外観、pH、含量 (%) を観察した。

なお、記載されている商品名 (会社名) は配合試験実施時のものである。

分類	商品名 (会社名)	容量	項目	配合医薬品の配合前状況	直後	3hr	7hr	24hr
輸液 (糖類剤)	フルクトン 5% (大鵬)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 3.8 —	同左 3.7 105	同左 3.7 97	同左 3.7 92	同左 3.7 —
	キリット注 5% (大鵬)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.1 —	同左 4.9 105	同左 4.7 97	同左 4.5 90	同左 4.2 —
	ブドウ糖注 5% (大塚)	250mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.2 —	同左 4.1 104	同左 4.0 102	同左 3.7 95	同左 3.5 —
輸液	リングル液 (大塚)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.3 —	同左 4.5 103	同左 4.4 100	同左 4.0 86	同左 3.9 —
	生理食塩液 (大塚)	250mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.0 —	同左 5.0 106	同左 4.9 95	同左 4.0 86	同左 4.2 —
アミノ酸 製剤	強力モリアミン S (森下)	200mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.4 —	同左 6.3 105	同左 6.2 87	同左 6.3 61	同左 6.2 —
血液代用剤 + 電解質	ラクテック (大塚)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.5 —	同左 6.0 105	同左 6.0 88	同左 5.9 69	同左 5.8 —
	アルブミンート (武田)	100mL	外観 pH 含量	淡黄色澄明 6.6 —	同左 6.5 106	同左 6.5 93	同左 6.5 76	同左 6.5 —
	ソリタ T3 (武田)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.1 —	同左 4.9 105	同左 5.0 98	同左 5.0 79	同左 5.0 —
	ハルトマン (ミドリ十字)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.8 —	同左 5.8 104	同左 5.9 90	同左 5.9 66	同左 5.7 —
ビタミン剤	パントール (山之内)	1mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.3 —	微黄色澄明 4.3 107	同左 4.0 —	同左 3.8 103	同左 3.3 —
	ビタメジン静注用 (三共)	20mL (凍結乾燥品)	外観 pH 含量	桃色澄明 4.7 —	同左 4.6 105	同左 4.6 103	同左 4.5 99	同左 4.3 —
	アリナミン F50mg (武田)	20mL	外観 pH 含量	無色澄明 3.5 —	同左 3.6 106	同左 3.4 105	同左 3.2 97	同左 3.0 —

— : not tested

分類	商品名 (会社名)	容量	項目	配合医薬品の配合前状況	直後	3hr	7hr	24hr
ビタミン類	ビタシミン 500mg (武田)	2mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.7 —	結晶析出 5.5 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
	ニコチン酸 20mg (扶桑)	2mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.6 —	微黄色澄明 5.3 —	結晶析出 — —	同左 — —	同左 — —
	シーパラ (シオノギ)	2mL	外観 pH 含量	黄色澄明 5.0 —	同左 4.9 —	同左 — —	結晶析出 — —	同左 — —
制癌剤	ダウノマイシン 20mg (明治製菓)	10mL (凍結乾燥品)	外観 pH 含量	赤色澄明 5.5 —	同左 3.7 105	同左 3.7 105	同左 3.5 98	同左 3.4 —
	オンコビン (シオノギ)	10mL	外観 pH 含量	無色澄明 3.0 —	微黄色澄明 4.2 105	同左 3.8 103	同左 3.6 95	同左 3.3 —
	エクザール (日本化薬)	10mL (凍結乾燥品)	外観 pH 含量	無色澄明 4.9 —	同左 4.4 106	同左 4.0 98	同左 3.7 90	同左 3.4 —
	ブレオ 5mg (日本化薬)	5mL (凍結乾燥品)	外観 pH 含量	無色澄明 5.4 —	微黄色澄明 4.2 105	同左 3.9 98	同左 3.6 92	同左 3.2 —
	ブレオ 15mg (日本化薬)	5mL (凍結乾燥品)	外観 pH 含量	無色澄明 5.2 —	微黄色澄明 4.4 104	同左 4.0 98	同左 3.7 90	同左 3.3 —
	ピシパニール (中外)	2mL (凍結乾燥品)	外観 pH 含量	無色澄明 6.5 —	微黄色澄明 4.1 105	同左 3.7 101	同左 3.5 93	同左 3.2 —
	エンドキサン 500mg (シオノギ)	25mL (粉末小分品)	外観 pH 含量	無色澄明 5.1 —	微黄色澄明 3.9 105	同左 3.4 101	同左 3.2 93	同左 2.9 —
	5-FU250mg (協和)	5mL	外観 pH 含量	無色澄明 8.5 —	結晶析出 8.3 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
	フトラフル 400mg (大鵬)	10mL	外観 pH 含量	無色澄明 10.0 —	結晶析出 9.8 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
	メソトレキセート (レダリー)	2mL	外観 pH 含量	淡黄色澄明 — —	同左 5.4 —	同左 5.1 —	結晶析出 — —	同左 — —

— : not tested

分類	商品名（会社名）	容量	項目	配合医薬品の配合前状況	直後	3hr	7hr	24hr
止血剤	ヘパリンナトリウム 10000 I・U (ミドリ十字)	5mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.2 —	微黄色澄 明 4.5 105	同左 4.2 102	同左 3.9 98	同左 3.5 —
	アドナ 0.5% (田辺)	20mL	外観 pH 含量	淡黄色澄 明 5.9 —	同左 5.0 104	同左 4.8 97	同左 4.5 92	同左 4.1 —
	トランサミン (第一)	5mL	外観 pH 含量	無色澄 明 7.5 —	結 晶 析 出 5.7 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
副腎皮質 ホルモン剤	オルガドロン 0.5% (三共)	1mL	外観 pH 含量	無色澄 明 7.4 —	結 晶 析 出 5.8 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
	水溶性ヒドロコト ン (日本メルク万有)	2mL	外観 pH 含量	無色澄 明 8.2 —	結 晶 析 出 6.4 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
抗生物質 製剤	クロマイセチン サクシネート 1g (三共)	10mL (粉末小分品)	外観 pH 含量	微黄色澄 明 6.1 —	結 晶 析 出 5.7 —	同左 — —	同左 — —	同左 — —
解熱鎮痛 鎮痙消炎剤	ブスコパン 20mg (田辺)	1mL	外観 pH 含量	無色澄 明 4.1 —	微黄色澄 明 3.7 105	同左 3.4 96	同左 3.2 93	同左 3.0 —
細胞賦活 用剤	アスパラ K (田辺)	10mL	外観 pH 含量	無色澄 明 7.1 —	結 晶 析 出 5.8 —	同左 5.6 —	同左 — —	同左 — —
輸液 + 制癌剤	フルクトン 5% (大鵬) メソトレキセート 5mg (レダリー)	500mL 2mL	外観 pH 含量	無色澄 明 4.0 —	同左 3.9 106	同左 3.9 98	同左 3.8 87	同左 3.8 —
輸液 + ビタミン剤	ブドウ糖注 5% (大塚) ビタミン静注用 (三共)	500mL 20mL	外観 pH 含量	無色澄 明 5.8 —	同左 5.7 105	同左 5.6 90	同左 5.6 69	同左 5.5 —
血液代用剤 + 細胞賦活用剤	ラクテック G (大塚) ソリタ T3 (武田) アスパラ K (田辺)	250mL 250mL 10mL	外観 pH 含量	無色澄 明 4.6 —	同左 4.6 104	同左 4.5 98	同左 4.4 86	同左 4.3 —

— : not tested

