

抗悪性腫瘍剤
ニムスチン塩酸塩注劇薬、処方箋医薬品^{注)}ニドラン[®]注射用25mg
ニドラン[®]注射用50mg

貯 法：室温保存

有効期間：3年

NIDRAN[®] For Injection 25mg・50mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	注射用25mg	注射用50mg
承認番号	15400AMZ00695	15400AMZ00696
販売開始	1980年 2月	1980年 2月

1. 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、各併用薬剤の電子添文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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1 骨髄抑制のある患者〔副作用として白血球減少等の骨髄抑制の報告があり、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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ニドラン注射用25mg	1パイアル中 ニムスチン塩酸塩25mg	塩化ナトリウム
ニドラン注射用50mg	1パイアル中 ニムスチン塩酸塩50mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH ^{注)}	浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液対比)
ニドラン注射用25mg	白色～帯黄白色の乾燥注射剤である。	3.0～4.5	約2
ニドラン注射用50mg			

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

4. 効能又は効果

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

6. 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。

○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。

○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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈脳腫瘍〉

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、ピンクリスチン硫酸塩)においては、併用薬剤の関連文献(「抗がん剤報告書：塩酸プロカルバジン(脳腫瘍)」)、「抗がん剤報告書：硫酸ピンクリスチン(脳腫瘍)」等)を熟読すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 遅延性の骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがある。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[11.1.1参照]
- 8.2 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。
- 8.3 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.3、11.1.1参照]

9.1.2 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用として腎機能障害の報告があり、症状を悪化させることがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用として肝機能障害の報告があり、症状を悪化させることがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[15.2.1参照]

*9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与期間中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2参照]

*9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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¹⁾。[9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行性に関するデータはない。

9.7 小児等

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。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、汎血球減少（いずれも頻度不明）

白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向等があらわれることがある。[8.1、8.3、9.1.1参照]

11.1.2 間質性肺炎、肺線維症（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	
肝臓				肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇等)
腎臓			BUN上昇、蛋白尿	
消化器	食欲不振、嘔吐、嘔気	悪心	下痢、口内炎	
皮膚			脱毛	
その他		全身倦怠感、発熱	頭痛、低蛋白血症、めまい、痙攣	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下又は筋肉内に注射しないこと。

14.2.2 溶解後は分解が比較的速く進行するため、速やかに使用すること。

14.2.3 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

* 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット反復投与毒性試験では精巣及び卵巣の重量減少が認められたとの報告がある。イヌ反復投与毒性試験では精巣の萎縮及び精子形成不全が認められ、10週間の休薬で回復性は確認できなかったとの報告がある。[9.4.1参照]

15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験及びDNA修復試験並びにマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2、9.4.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

脳腫瘍患者14例に、本剤100~150mg/body (1.72~2.50mg/kg)を単回静脈内投与し、血液中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定したところ、投与5分後に平均3.86 μ g/mLを示し、以後急速に低下したが、60分後も1.0 μ g/mLの濃度を保持していた ($t_{1/2\alpha}$ =1.3分、 $t_{1/2\beta}$ =35分)²⁾。

16.3 分布

16.3.1 髄液中濃度

脳腫瘍患者14例に、本剤100~150mg/body (1.72~2.50mg/kg)を単回静脈内投与し、髄液を高速液体クロマトグラフィーにより測定したところ、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0.59 μ g/mL)に達し、以後半減期0.49時間で漸減した²⁾。

16.3.2 分布容積

脳腫瘍患者14例に、本剤100~150mg/body (1.72~2.50mg/kg)を単回静脈内投与したときの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た²⁾。

16.4 代謝

肺癌患者1例及び脳腫瘍患者3例の計4例に本剤を100~150mg/body (2.0~3.0mg/kg)の投与量で単回静脈内投与したとき、血液中には代謝物としてピリミジノン環を有する縮環体及び脱ニトロソ体が認められた。

16.5 排泄

肺癌患者3例に本剤を120~150mg/body (3mg/kg)の投与量で単回静脈内投与したとき、投与42時間までのニムスチンの尿中排泄率は0.8%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

各種悪性腫瘍患者963例を対象として行われた。主要疾患に対する臨床試験の有効性の概要は次表の通りである。

疾患名	有効以上例数/効果判定例数(有効率%)	
	単独療法	併用療法
慢性白血病	27/36 (75.0)	—
悪性リンパ腫	17/44 (38.6)	4/8 (50.0)
脳腫瘍	31/81 (38.3)	29/59 (49.2)
結腸・直腸癌	8/31 (25.8)	7/26 (26.9)
肺癌	31/127 (24.4)	13/37 (35.1)
胃癌	24/115 (20.9)	26/91 (28.6)
肝臓癌	4/28 (14.3)	0/4 (0.0)

副作用発現率は65.9% (635/963例)であり、主な副作用は、血小板減少36.9% (355/963例)、白血球数減少35.7% (344/963例)、嘔吐15.9% (153/963例)、食欲不振14.7% (142/963例)、嘔気12.9% (124/963例)等であった。なお、造血器障害は投与回数が増加するほど回復が遅延する傾向がある。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

水溶性のニトロソ尿素誘導体であり、細胞内のDNAアルキル化によるDNAの低分子化、DNA合成阻害が主な作用機序と考えられる³⁾。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 マウス白血病L1210に対し高い抗腫瘍活性を示した⁴⁾ (*in vitro*)。

18.2.2 マウスの移植腫瘍に対して幅広い抗腫瘍スペクトラムを有している。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た⁵⁾ (*in vitro*)。

18.2.3 リンパ性白血病L1210⁶⁾及びメチルコラントレン誘発悪性グリオーマ細胞⁷⁾の脳内移植マウスに対する延命効果が認められた (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニムスチン塩酸塩(Nimustine Hydrochloride)

略号：ACNU

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

分子式：C₉H₁₃ClN₆O₂·HCl

分子量：309.15

化学構造式：



性状：白色~帯黄白色の粉末で、においはない。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。光によって徐々に変化する。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈注射用25mg〉

6バイアル

〈注射用50mg〉

6バイアル

23. 主要文献

- 1) 増田 裕 他：三共研究所年報. 1977；29：118-137
- 2) 森 照明 他：脳と神経. 1979；31(6)：601-606
- 3) 金丸龍之介 他：抗酸菌病研究雑誌. 1978；30(1-2)：162-170
- 4) Shimizu, F. et al.：Gann. 1975；66(2)：149-154
- 5) Shimizu, F. et al.：Gann. 1978；69(4)：545-548
- 6) 加藤武俊 他：癌と化学療法. 1976；3(5)：945-951
- 7) 長谷川洋 他：脳と神経. 1977；29(8)：891-898

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標