ר' ניסים בן ראובן נולד ככל הנראה בגירונה שבצפון ספרד וחי בין השנים 1315–1375 (בערך). היה ראש הקהילות היהודיות, ועמד בראש הישיבה בברצלונה. העמיד תלמידים רבים וביניהם ר' יצחק בר ששת (ריב"ש) ור' חסדאי קרשקש. התפרנס מאומנות הרפואה וייתכן שהיה רופא בחצר המלך. בתקופה מסוימת הושלך לכלא בעקבות הלשנה יחד עם תלמידיו ונכבדים נוספים מהקהל. לאחר שהוכחה חפותם הם יצאו לחופשי (שו"ת ריב"ש סימנים שעו–שעז). בזמנו פרצה באירופה מגפת הדבר השחור, והוא תיאר אותה: "אנחנו ראינו […] שנשתנו סדרי בראשית, כי ירד רע מאת ה' בשנה ההיא לרוב יושבי העולם, וחלו בה חוליים משונים[…] עד שנהפך העולם בשנה אחת יותר ממה שנהפך ונתחלף בזמן קודם במאתים שנה, וקרה בהרבה מקומות כמות שקרה לדתן ולאבירם שכמה אנשים הם וכל אשר להם תמו נכרתו" (דרשות הר"ן דרוש עשירי).

כתב חידושים לתלמוד ופירוש על רי"ף. ספר דרשותיו המפורסם מתבסס על ביאור פרשות נבחרות בתורה, והוא ביאר בו בצורה מקיפה ובדרך הפילוסופיה נושאים כגון השתלשלות הבריאה, מכירת הבכורה, כוח הברכות והתפילה, שליחותו של משה, כוח הנבואה, שכר ועונש ועוד.

ר"ן החל לכתוב פירוש מקיף על התורה אך לא סיימו. כל חמשת כה"י המכילים פירוש זה מסתיימים בבר' כג, כ. בפירוש זה הוא פותח פעמים רבות את פירושו בשאלה או רשימת שאלות, ולאחר מכן מציג באריכות את תשובותיו. בפירושו הוא משלב קריאה פשטית מילולית של הכתובים, בצד הסתמכות מרובה על דרשות חז"ל. לעתים הוא משתדל לבסס את דברי חז"ל על פשט הכתובים. במספר מקומות הוא הצהיר על נאמנות למדרשי חז"ל, לדוגמה דבריו: "אין לחלוק על רז"ל, כי הם היודעים" (בר' ד, א); "כמו שנצטווינו לילך אחר הסכמתם במשפטי התורה, כן נצטווינו לכל מה שאמרו לנו על צד הקבלה מהדעות ומדרשי הפסוקים, יהיה המאמר ההוא מצווה או לא יהיה, והנוטה מדבריהם אפילו במה שאינו מביאורי המצוות הוא אפיקורוס ואין לו חלק לעוה"ב" (דרשות הר"ן, הדרוש השלושה עשר). עם זאת, לעתים הציע פירושים אלטרנטיביים לדברי חז"ל (לדוגמה בר' ד, יג-כב).

ר"ן הכיר וציטט הן את התרגום הירושלמי הן את אונקלוס. הוא הזכיר בפירושו לתורה עשרות פעמים את פירושי רש"י, ראב"ע ורמב"ן וכן את כתבי רמב"ם. הושפע רבות גם מפירושי רלב"ג למקרא, אך לא הזכירו בשמו.

פירושו לבראשית השפיע על פרשנים מאוחרים כגון רבי חסדאי קרשקש, דון יצחק אברבנאל, רבי אברהם סבע, רבי יצחק קארו ואחרים, שציטטו את דבריו והעתיקו קטעים מפירושו.