

日本標準商品分類番号 871119

医薬品リスク管理計画対象製品



### 市販直後調査

50mg: 2025年6月～2025年12月  
20mg: 販売開始後6ヶ月間

対象: 消化器内視鏡診療時の鎮静

## 総合製品情報概要



ANEREM®

全身麻酔・鎮静用剤

アネレム®

薬価基準収載

静注用  
20mg  
50mg

消化器内視鏡  
診療時の鎮静  
効能又は効果  
追加

注射用レミマゾラムベシル酸塩

向精神薬(第三種向精神薬)  
習慣性医薬品<sup>(注1)</sup> 処方箋医薬品<sup>(注2)</sup>

注1) 注意 - 習慣性あり 注2) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

#### <消化器内視鏡診療時の鎮静>

1.1 本剤を投与する場合は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な医療施設でのみ用いること。[電子添文8.5、8.6参照]

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

2.3 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。]

2.4 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制、低血圧を増強することがある。]

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、電子添文等を閲覧できます。

(17)999999(10)AAA999

ムンディファーマ株式会社



(01)14987906081322

# CONTENTS

■ 開発の経緯 .....	1
■ アネレム <sup>®</sup> の特徴 .....	2
■ 製品情報(ドラッグインフォメーション) .....	3
<b>消化器内視鏡診療時の鎮静</b>	
■ 臨床成績	
1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相医師主導臨床試験: 消化器内視鏡検査を受ける日本人患者を対象とした 無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 .....	11
2. 国内第Ⅲ相医師主導臨床試験: 消化器内視鏡処置を受ける日本人患者を対象とした非盲検非対照試験 .....	21
<b>全身麻酔の導入及び維持</b>	
■ 臨床成績	
3. 国内前期第Ⅱ相臨床試験: 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした非盲検用量探索試験 .....	27
4. 国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験: 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした無作為化実薬対照並行群間比較試験 .....	33
5. 国内一般臨床試験: 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 .....	42
■ 薬物動態	
1. 血漿中濃度 .....	49
(1) 単回静脈内急速投与(健康成人男性) .....	49
(2) 単回静脈内持続投与(健康成人男性) .....	50
(3) 高齢者における血漿中濃度(健康高齢男性) .....	51
(4) 肝機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ) .....	52
(5) 腎機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ) .....	53
2. 分布 .....	54
3. 代謝( <i>in vitro</i> ) .....	55
4. 排泄 .....	55

## ■薬効薬理

1. 作用機序 .....	56
2. 非臨床試験 .....	56
(1)GABA <sub>A</sub> 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性( <i>in vitro</i> ) .....	56
(2)選択性プロファイル( <i>in vitro</i> ) .....	57
(3)鎮静作用(マウス) .....	57
(4)鎮静作用(ラット) .....	58
(5)鎮静作用(ミニブタ) .....	59
(6)鎮静作用(サル) .....	59
(7)健忘への影響(ラット)[参考情報] .....	59
3. 薬力学的作用 .....	60
(1)意識消失を認めた被験者数と意識消失時間(健康成人男性) .....	60
(2)鎮静を認めた被験者数と覚醒までの時間[参考情報] .....	61
(3)MOAA/SスコアとBIS値の相関性(健康成人男性) .....	62
(4)意識消失(MOAA/Sスコア1以下)に対するBIS値のLogistic回帰分析(健康成人男性) .....	63

## ■安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験(ラット、サル、 <i>in vitro</i> ) .....	64
2. 毒性試験 .....	65
(1)単回投与毒性試験(マウス、サル) .....	65
(2)反復投与毒性試験(ラット、サル) .....	65
(3)遺伝毒性試験(ラット、 <i>in vitro</i> ) .....	66
(4)生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ) .....	66
(5)局所刺激性試験(ラット、ウサギ、ブタ、サル) .....	67
(6)その他の特殊毒性(ラット、モルモット、サル、 <i>in vitro</i> ) .....	67

## ■有効成分に関する理化学的知見 .....

69

## ■製剤学的事項 .....

69

## ■取扱い上の注意 .....

70

## ■包装 .....

70

## ■関連情報 .....

70

## ■主要文献 .....

71

## ■製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) .....

72

# 開発の経緯

アネレム<sup>®</sup>(一般名レミマゾラムベシル酸塩;以下、本剤)は、超短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤であり、英国GlaxoSmithKline社により創製された。本剤の有効成分であるレミマゾラムは、GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用することで鎮静作用を発現すると考えられている。本剤は、主に肝臓の組織エステラーゼによって速やかに代謝される。

本剤は、循環抑制作用が少ない、投与時の注射部位反応が少ない、拮抗薬フルマゼニルによって拮抗される等の静脈麻酔剤を目指して開発された。

本剤の国内における開発は、2010年3月～2013年6月の間に、全身麻酔の導入及び維持に関する第Ⅰ相～第Ⅲ相臨床試験が小野薬品工業株式会社によって実施された。小野薬品工業株式会社が国内における本剤の開発販売権を独国PAION社に返還した後、2017年12月にムンディファーマ株式会社が国内における本剤の開発販売権をPAION社から取得、国内及び海外臨床試験成績に基づいてアネレム<sup>®</sup>静注用50mg製剤の承認申請を行い、2020年1月、「全身麻酔の導入及び維持」を効能又は効果として承認された。

さらに、2つの国内臨床試験(消化管内視鏡検査:REM-IICT-JP01試験、消化器内視鏡処置:REM-IICT-JP02試験)に基づいて承認事項の一部変更の申請を行い、2025年6月、本剤は「消化器内視鏡診療時の鎮静」の効能又は効果が追加承認された。

また、追加剤形として、アネレム<sup>®</sup>静注用20mgについて、「全身麻酔の導入及び維持」及び「消化器内視鏡診療時の鎮静」を効能又は効果とした承認申請を行い、2025年6月に承認された。

## アネレム<sup>®</sup>適正使用e-Learning

こちらのe-Learningでは、適正使用ガイドの内容に基づいた情報を掲載しています。  
アネレム<sup>®</sup>のご使用前に受講ください。

<https://www.mundipharmapro.com/ja-jp/medicines/anerem/e-learning>



# アネレム<sup>®</sup>の特徴

## 1 超短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤

GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位を介して、主要な抑制性神経伝達物質であるGABAのGABA<sub>A</sub>受容体への結合を促進させることで鎮静作用を示すと考えられます。(in vitro、マウス、ラット、ミニブタ、サル)

本剤の消失半減期は約50分であり、主代謝物の活性はレミマゾラムの約1/170でした。また、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬(フルマゼニル)によって拮抗されます。

(p.38、46、49、56~59参照)

## 2 麻酔科領域及び消化器内科領域にわたる適応

2020年1月「全身麻酔の導入及び維持」の適応を取得しました。

さらに、2025年6月、消化器内視鏡検査及び処置を受ける日本人患者を対象とした臨床試験に基づき、「消化器内視鏡診療時の鎮静」の適応を取得しました。

(p.1参照)

## 3 消化器内視鏡検査時の鎮静

鎮痛薬を併用せず上部消化管及び大腸の消化器内視鏡検査を受ける日本人成人患者に対し、主要評価項目である鎮静の成功割合(検証的な解析項目)において、アネレム<sup>®</sup>群(全体の成功割合:93.5%[95%CI:85.5, 97.9])とプラセボ群(4.5%[0.1, 22.8])の間に有意な差があることが検証されました(p<0.0001、Fisherの直接確率検定)。また、副次評価項目である内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間の中央値は、アネレム<sup>®</sup>群において上部消化管で5.0分[95%CI:0.0, 5.0]、大腸で5.0分[0.0, 6.0]でした。

(国内第Ⅱ/Ⅲ相医師主導臨床試験:検証ステップ)

(p.11~19参照)

## 4 消化器内視鏡処置時の鎮静

オピオイド鎮痛薬併用下で上部消化管、大腸、肝胆脾、小腸の消化器内視鏡処置を受ける日本人成人患者に対して、主要評価項目である鎮静の成功割合(検証的な解析項目)は、全体で93.5%[95%CI:84.3, 98.2]でした。閾値成功割合を80%としたときの二項検定の結果はp=0.004であり、閾値成功割合を有意に上回ることが検証されました。(国内第Ⅲ相医師主導臨床試験)

(p.21~26参照)

## 5 全身麻酔の導入及び維持

全身麻酔を施行する手術患者に対して、主要評価項目である全身麻酔薬としての機能に関する有効率(検証的な解析項目)は、アネレム<sup>®</sup>導入速度12mg/kg/時群及びプロポフォール群のいずれも100%であり、プロポフォール群に対する非劣性が検証されました。(国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)

(p.33~41参照)

## 6 アネレム<sup>®</sup>の副作用

アネレム<sup>®</sup>の重大な副作用として、依存性、徐脈、低血圧、低酸素症、呼吸抑制、覚醒遅延、ショック、アナフィラキシーが報告されています。また、主な副作用(発現頻度1%以上10%未満)として、頭痛、傾眠、悪心、嘔吐、悪寒、倦怠感があらわれることがあります。安全性についての詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2025年11月改訂(第5版)

## 1. 警告

### 1. 警告

<消化器内視鏡診療時の鎮静>

1.1 本剤を投与する場合は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な医療施設でのみ用いること。[電子添文8.5、8.6参照]

## 2. 禁忌

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

2.3 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。]

2.4 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制、低血圧を増強させことがある。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	アネレム静注用20mg	アネレム静注用50mg
成分・含量 (1バイアル中)	レミマゾラムベシル酸塩 <sup>注1)</sup> 28.22mg (レミマゾラムとして20.75mg)	レミマゾラムベシル酸塩 <sup>注1)</sup> 69.37mg (レミマゾラムとして51.00mg)
添加剤 (1バイアル中)	乳糖水和物 54.73mg デキストラン40 82.10mg pH調節剤	乳糖水和物 134.53mg デキストラン40 201.80mg pH調節剤

注1) 本剤は調製時の損失を考慮し、1バイアルからレミマゾラム20mg又は50mgを注射可能な量として確保するために過量充填されている。

### 3.2 製剤の性状

販売名	アネレム静注用20mg	アネレム静注用50mg
剤形	注射剤(バイアル)	注射剤(バイアル)
pH	2.9～3.9 <sup>注2)</sup>	2.9～3.9 <sup>注3)</sup>
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.1 <sup>注2)</sup>	約1.2 <sup>注3)</sup>
外観	白色～微黄白色の粉末	白色～微黄白色の粉末

注2) 本剤1バイアルに生理食塩液8.2mLを加えて溶解した場合。

注3) 本剤1バイアルに生理食塩液10mLを加えて溶解した場合。

## 4. 効能又は効果

- 全身麻酔の導入及び維持
- 消化器内視鏡診療時の鎮静

## 6. 用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関する注意

〈全身麻酔の導入及び維持〉

- 7.1 本剤に対する反応は個人差があるため、患者の年齢、感受性、全身状態、併用薬等を考慮して、過度の麻酔を避けるべく投与速度等を調節すること。[電子添文8.3参照]
- 7.2 本剤を使用する場合は、鎮痛剤、筋弛緩剤等と適宜併用すること。臨床試験において、本剤単独投与での全身麻酔の使用経験はない。
- 7.3 維持投与中に覚醒徵候が認められた場合は、必要に応じて早送り等による急速投与を行うことができるが、投与速度は30mg/kg/時を超えないことが望ましい。臨床試験において、30mg/kg/時を超える投与速度の使用経験はない。

〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

- 7.4 本剤に対する反応は個人差があるため、患者の年齢、感受性、全身状態、併用薬等を考慮して、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を調節すること。高齢者及び低体重者の場合、患者の全身状態等を踏まえ初回投与量及び追加投与量をそれぞれ半量とすることを考慮すること。[電子添文9.8、17.1.2、17.1.3参照]
- 7.5 消化器内視鏡開始前に本剤を総投与量として8mgを投与しても十分な鎮静効果が得られない場合は、本剤投与の中止を検討すること。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

- 8.1 必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を手もとに準備しておくことが望ましい。  
[電子添文13.2参照]
- 8.2 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に注意すること。

### 〈全身麻酔の導入及び維持〉

- 8.3 本剤投与中は、適切な麻酔深度が得られるよう、脳波やバイタルサインのモニタリング等により患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。麻酔深度が深すぎると、覚醒遅延が発現する可能性があることから、麻酔深度は手術に必要な最低限の深さにとどめること。[電子添文7.1、11.1.5参照]
- 8.4 本剤投与中は、呼吸抑制、低血圧、徐脈等が発現する可能性があることから、気道確保、酸素投与等を行った上で、バイタルサインの変動に注意し、呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。また、手術後は患者が完全に回復するまで管理下に置き、呼吸・循環の管理に注意すること。[電子添文11.1.2-11.1.4参照]

### 〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

- 8.5 本剤の投与に際しては消化器内視鏡診療時の鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。[電子添文1.1参照]
- 8.6 消化器内視鏡検査・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数(脈拍数)、血圧等をモニタリングすることに加え、可能であれば心電図、呼気終末二酸化炭素濃度もモニタリングするなど、十分に注意して、検査・処置中の患者を観察すること。[電子添文1.1参照]
- 8.7 本剤と鎮痛薬若しくは他の鎮静薬との併用時、又は他の鎮静薬へ切り替える場合には、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、十分注意すること。[電子添文10.2参照]
- 8.8 検査・処置後は全身状態をモニタリングし、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。

## 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

（効能共通）

#### 9.1.1 ASA分類Ⅲ以上の患者

投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用の増強や低血圧等の副作用があらわれるおそれがある。

#### 9.1.2 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。[電子添文11.1.1参照]

#### 9.1.3 脳に器質的障害のある患者

投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用が強くあらわれるおそれがある。

（消化器内視鏡診療時の鎮静）

#### 9.1.4 上気道閉塞に関連する疾患（高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者

気道閉塞を起こしやすく、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難である。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child Pugh分類C）

投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の代謝が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[電子添文16.6.2参照]

### 9.5 妊婦

#### 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなリスクがあることを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- ・妊娠中の女性に他のベンゾジアゼピン系薬剤を投与したとき、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学調査報告がある。
- ・妊娠後期の女性にベンゾジアゼピン系薬剤を投与したとき、新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。
- ・分娩前に連用した場合、出産後、新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

#### 9.5.2 動物実験（ラット）で<sup>14</sup>C-レミマゾラムベシル酸塩を単回急速静脈内投与したときの胎仔血液及び胎仔全体の放射能濃度は、投与後5分においてそれぞれ母動物血漿の0.07及び0.05倍であり、投与後48時間では投与後5分の1%未満となった。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット及びウサギ）で乳汁中へ移行することが報告されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血圧、徐脈等の副作用があらわれるおそれがある。[電子添文7.4、16.6.1参照]

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 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
中枢神経抑制剤 麻酔・鎮静剤 プロポフォール デクスメデトミジン ケタミン セボフルラン等 麻薬性鎮痛剤 レミフェンタニル等 抗不安剤等 ヒドロキシジン等 局所麻酔剤 リドカイン等 アルコール(飲酒) [電子添文8.7参照]	血圧低下や覚醒遅延を起こすことがある。 併用する場合には、投与速度を減速又は投与量を減量するなど慎重に投与すること。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強されることがある。

## 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 依存性(頻度不明)

連用により、薬物依存を生じることがある。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には慎重に行うこと。[電子添文9.1.2参照]

#### 11.1.2 徐脈(2.1%)

異常が認められた場合には、抗コリン剤(例えばアトロピン)の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。[電子添文8.4参照]

#### 11.1.3 低血圧(12.5%)

異常が認められた場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿增量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[電子添文8.4参照]

#### 11.1.4 低酸素症(2.4%)、呼吸抑制(頻度不明)

異常が認められた場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。[電子添文8.4参照]

#### 11.1.5 覚醒遅延(頻度不明)[電子添文8.3参照]

#### 11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		紅斑	
精神神経系	頭痛、傾眠	譫妄、ジスキネジー、頭部不快感、浮動性めまい	激越
循環器		第二度房室ブロック、心室期外収縮、血圧上昇、高血圧	
消化器	悪心、嘔吐	流涎過多、下痢、口腔咽頭痛、心窩部不快感、腹痛	
肝臓		血中ビリルビン増加	
その他	悪寒、倦怠感		薬効延長

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

### 13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤と同程度であるが、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。また、投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。  
[電子添文8.1参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解液には通常、生理食塩液を使用すること。本剤は乳酸リングル液に完全には溶解せず沈殿するため、乳酸リングル液は本剤の溶解液に使用できない。

14.1.2 溶解後は24時間以内に使用すること。

14.1.3 pH4以上の場合に本剤の溶解度が低くなるため、アルカリ性注射液での溶解は避けること。

14.1.4 バイアルに生理食塩液10mLを注入し、確実に溶けたことを確認する。バイアルから薬液全量を抜きとり、生理食塩液と均一に混和し、全量を20mL(20mg 製剤)又は50mL(50mg 製剤)とする(1mg/mL 溶液)。

### 14.2 薬剤投与時の注意

本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

集中治療における鎮静に対する臨床試験において本剤を24時間以上持続投与した患者で血中濃度の上昇及び覚醒遅延がみられた。

開発の経緯

アスレム®の  
特徴ドラッグインフォ  
ーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報  
製剤学的主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

# 臨床成績

本臨床試験は用量検討試験が含まれるため、一部承認外用量の成績が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します。

1

国内第Ⅱ/Ⅲ相  
医師主導臨床試験

## 消化器内視鏡検査を受ける 日本人患者を対象とした試験<sup>1~3)</sup>

1) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相医師主導臨床試験(REM-IICT-JP01試験、承認時評価資料)

2) Ichijima R, et al. Dig Endosc. 2024; 36(9): 995-1002.[利益相反：本研究はムンディファーマ株式会社の資金により実施された。]  
3) Ichijima R, et al. Digestion. 2024; 105(6): 448-456.[利益相反：本研究はムンディファーマ株式会社の資金により実施された。]

### ■ 試験概要

#### 目的

鎮痛薬を併用せずに消化器内視鏡検査（上部消化管及び大腸）を受ける日本人患者を対象に、用量探索ステップではアネレム<sup>®</sup>の至適用量（初回投与量及び追加投与量）を検討し、検証ステップでは用量探索ステップで決定した用量におけるアネレム<sup>®</sup>の有効性及び安全性を評価した。

#### 試験デザイン

用量探索ステップ：単施設、非盲検、非対照試験

検証ステップ：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験

#### 対象

鎮痛薬を併用せずに上部消化管及び大腸の消化器内視鏡検査を受ける成人患者

用量探索ステップ：40例（コホート1：20例、コホート2：20例、コホート3：0例）

有効性解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）：40例（コホート1：20例、コホート2：20例）

安全性解析対象集団（Safety Population : SP）：40例（コホート1：20例、コホート2：20例）

検証ステップ：99例（アネレム<sup>®</sup>群77例、プラセボ群22例）

有効性解析対象集団（FAS）：99例（アネレム<sup>®</sup>群77例、プラセボ群22例）

安全性解析対象集団（SP）：99例（アネレム<sup>®</sup>群76例、プラセボ群23例）

注)アネレム<sup>®</sup>群に割り付けられた患者（上部消化管）1例に対して、プラセボが投与されていた。本症例は有効性解析ではアネレム<sup>®</sup>群、安全性解析ではプラセボ群に含めた（2022年2月3日の症例検討会で検討の結果）。

#### 方法

##### 用量探索ステップ

3つの用量コホートを設け、各コホートに、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査を受ける患者を同数ずつ登録した。コホート1から開始し、効果安全性評価委員会が次コホートへの移行の可否、検証ステップへの移行の可否、及び検証ステップで用いるアネレム<sup>®</sup>の用量について総合的に判断した（コホート3への移行は未実施）。

##### 用量探索ステップにおける投与方法

初回投与としてアネレム<sup>®</sup>を15秒以上の時間をかけて緩徐に単回静脈内投与した。初回投与開始時点から2分以上の間隔を空けてMOAA/Sスコアにて鎮静レベルを評価し、鎮静（MOAA/Sスコア4以下）が得られた場合は、消化器内視鏡検査を開始した。内視鏡検査開始前後は必要に応じて1回アネレム<sup>®</sup>1mgずつ追加投与した。

	内視鏡検査開始前		内視鏡検査開始後
	初回投与	追加投与 <sup>*1</sup>	追加投与 <sup>*2</sup>
コホート1	アネレム <sup>®</sup> 2mg	アネレム <sup>®</sup> 1mg	アネレム <sup>®</sup> 1mg
コホート2	アネレム <sup>®</sup> 3mg	アネレム <sup>®</sup> 1mg	アネレム <sup>®</sup> 1mg
コホート3(未実施)	アネレム <sup>®</sup> 5mg	アネレム <sup>®</sup> 2mg	アネレム <sup>®</sup> 2mg

主な選択基準：20～74歳、ASA分類I～II、体重45～70kg、BMI<30kg/m<sup>2</sup>

\*1：追加投与の上限は5回までとした。

\*2：内視鏡検査開始後に覚醒徵候(MOAA/Sスコア5や体動等)が認められ、治験責任/分担医師が追加投与を必要と判断した場合は、アネレム<sup>®</sup>の追加投与を可とした。

##### Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation scale (MOAA/S)スコア

スコア	状態
5	普通のトーンで呼ばれた名前に対して容易に反応する。
4	普通のトーンで呼ばれた名前に対して無気力に反応する。
3	名前を大声で呼び／又は繰り返し呼ばれた場合にのみ反応する。
2	軽くつつく又は搔すった場合にのみ反応する。
1	僧帽筋を痛いほど圧した場合にのみ反応する。
0	僧帽筋を痛いほど圧しても反応なし。

DA Chernik, et al. J Clin Psychopharmacol. 1990; 10(4): 244-251より作成

## 1 国内第II/III相医師主導臨床試験 消化器内視鏡検査を受ける日本人患者を対象とした試験

開発の経緯

アネレム®の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見、製剤学的  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報主要文献、製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

### 用量探索ステップにおけるコホート移行の目安

以下の有効性と安全性の基準をともに満たす場合、次のコホートに移行することとした。

#### 有効性：

- 内視鏡検査開始前の追加投与なしで内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合が50%以下(20例中10例以下)
- 内視鏡検査開始前の追加投与[初回投与量と追加投与量を合計した総投与量が次のコホートの初回投与量以下(コホート3の場合は、総投与量7mg<sup>\*3</sup>以下)まで]を含めての消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合が70%未満(20例中13例以下)

\*3：コホート3において、追加投与1回(初回投与量5mg、追加投与量2mgの合計7mg)で鎮静が得られる投与量を基準とした。

#### 安全性：

- アネレム®投与後に、緊急的にアネレム®による鎮静の拮抗のためのフルマゼニルを投与された患者が20例中1例以下
- 用手換気の実施が20例中1例以下
- 意識消失(連続する2時点以上でMOAA/Sスコア1以下)を認めた患者が20例中4例以下

## 方法

### 検証ステップ

上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査を受ける患者を同数ずつ登録し、それぞれアネレム®群とプラセボ群に4:1の割合で無作為に割り付けた。

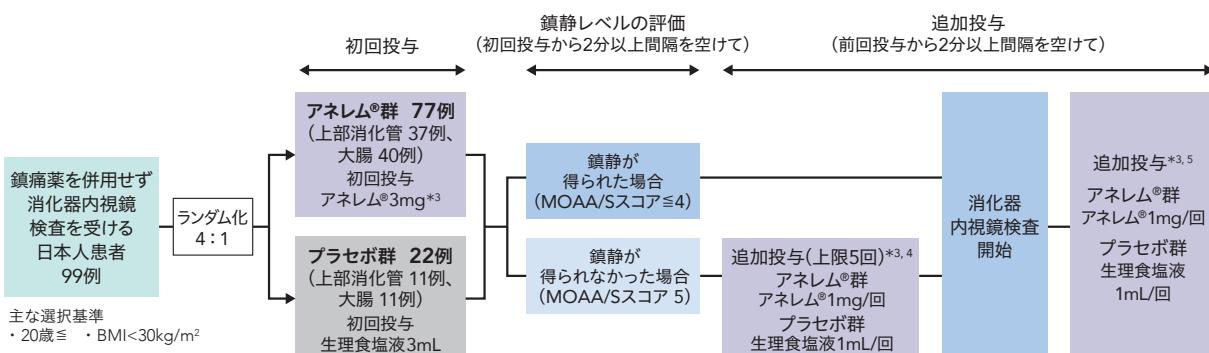
#### 検証ステップにおける投与方法

##### <内視鏡検査開始前>

初回投与としてアネレム®3mgを15秒以上の時間をかけて緩徐に単回静脈内投与した。初回投与開始時点から2分以上の間隔を空けてMOAA/Sスコアにて鎮静レベルを評価し、鎮静(MOAA/Sスコア4以下)が得られた場合は、消化器内視鏡検査を開始した。鎮静が得られない場合、前回投与から2分以上間隔を空けてアネレム®1mgを追加投与した。3回目以降の追加投与の可否は、安全性を踏まえて治験責任/分担医師が判断した(追加投与上限:5回)。追加投与しても鎮静が得られない場合は「治験薬は無効」と判断し、以降の追加投与は不要としたうえで、消化管内視鏡検査を開始した。プラセボ群も同様に実施した。

##### <内視鏡検査開始後>

内視鏡検査開始後に覚醒徵候(MOAA/Sスコア5や体動等)が認められ、治験責任/分担医師が追加投与を必要と判断した場合は、アネレム®1mgの追加投与を可とした。なお、鎮静が得られず内視鏡検査を開始した場合は、追加投与しないこととした。



\*3: 75歳以上の高齢者又は45kg未満の低体重者はアネレム®の投与量を半量に減量可とした。

\*4: 追加投与しても鎮静が得られなかった場合、「治験薬は無効」と判断し、追加投与は不要としたうえで、消化管内視鏡検査を開始した。

\*5: 内視鏡検査開始後に覚醒徵候(MOAA/Sスコア5や体動等)が認められ、治験責任/分担医師が追加投与を必要と判断した場合は、アネレム®の追加投与を可とした。

#### 6.用法及び用量(抜粋)

##### (消化器内視鏡診療時の鎮静)

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

# 臨床成績

## 主要評価項目 消化器内視鏡検査における鎮静の成功<sup>\*1</sup>割合(検証ステップ)(検証的な解析項目)

### \*1:消化器内視鏡検査における鎮静の成功的定義

以下のすべてを満たす場合に成功とする。

- 内視鏡検査開始前に鎮静(MOAA/Sスコア4以下)が得られる
- 消化器内視鏡検査の完遂
- 内視鏡検査開始後の追加投与の回数が上部消化管内視鏡検査では6分間当たり2回、大腸内視鏡検査では15分間当たり5回を超えない

## 副次評価項目 検証ステップ

内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合、アネレム<sup>®</sup>の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、鎮静が得られるまでのアネレム<sup>®</sup>の投与量(内視鏡検査開始までの総投与量)、アネレム<sup>®</sup>/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間、内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間、患者評価(5段階評価)[参考情報]、医師評価(5段階評価)[参考情報] 等

## 安全性評価項目 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、SpO<sub>2</sub>)、心電図検査(12誘導心電図、モニター心電図)、投与部位血管痛の有無、覚醒後の再鎮静の有無(フルマゼニル投与例の再鎮静の有無を含む)、意識消失、酸素投与、用手換気、緊急的なフルマゼニルの投与、内視鏡医以外の医師による緊急対応の有無

## 解析計画

主要評価項目である消化器内視鏡検査における鎮静について、成功割合及び両側95%CIを算出した。アネレム<sup>®</sup>群とプラセボ群の群間差を算出し、Fisherの直接確率検定により優越性を検証した。

副次評価項目について、基本統計量、患者割合や両側95%CI等を算出した。内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合は成功割合及び両側95%CIを算出し、群間差をFisherの直接確率検定により比較した。アネレム<sup>®</sup>の初回投与から鎮静が得られるまでの時間は、Kaplan-Meier曲線を作成した。アネレム<sup>®</sup>/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間、内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間は、Kaplan-Meier曲線を作成し、Log-rank検定により比較した。患者評価、医師評価は、5段階評価を3分類に集約した。

安全性評価項目における安全性解析対象集団は、アネレム<sup>®</sup>又はプラセボを投与されたすべての患者とし、ステップごとに解析を行った。

## 6.用法及び用量(抜粋)

### (消化器内視鏡診療時の鎮静)

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

## 1 国内第II/III相医師主導臨床試験 消化器内視鏡検査を受ける日本人患者を対象とした試験

## ■患者背景[FAS]

用量探索ステップ及び検証ステップの有効性解析集団における患者背景は以下のとおりであった。

		用量探索ステップ					
		コホート1			コホート2		
	全体 (n=20)	上部消化管 (n=10)	大腸 (n=10)	全体 (n=20)	上部消化管 (n=10)	大腸 (n=10)	
同意取得時年齢 中央値、歳(範囲)	47.0 (22~70)	48.0 (22~70)	44.0 (28~67)	47.0 (29~61)	42.0 (34~57)	53.0 (29~61)	
性別 n(%)	男	8(40.0)	4(40.0)	4(40.0)	8(40.0)	2(20.0)	6(60.0)
	女	12(60.0)	6(60.0)	6(60.0)	12(60.0)	8(80.0)	4(40.0)
身長 中央値、cm(範囲)	160.15 (150.1~177.9)	159.50 (150.1~177.9)	160.55 (150.2~174.2)	163.05 (147.2~177.5)	160.05 (147.2~175.9)	167.65 (155.9~177.5)	
体重 中央値、kg(範囲)	59.25 (46.5~68.0)	59.40 (46.5~68.0)	58.05 (48.1~67.2)	56.85 (45.3~69.3)	50.25 (45.3~67.2)	64.10 (46.3~69.3)	
BMI 中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	22.25 (19.7~25.7)	22.40 (20.0~25.7)	22.20 (19.7~25.2)	21.55 (17.4~26.4)	20.55 (17.4~23.6)	22.25 (18.5~26.4)	
ASA分類 n(%)	I	14(70.0)	9(90.0)	5(50.0)	17(85.0)	10(100.0)	7(70.0)
	II	6(30.0)	1(10.0)	5(50.0)	3(15.0)	0	3(30.0)
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0
	V	0	0	0	0	0	0
	VI	0	0	0	0	0	0

		検証ステップ					
		アネレム <sup>®</sup> 群			プラセボ群		
	全体 (n=77)	上部消化管 (n=37)	大腸 (n=40)	全体 (n=22)	上部消化管 (n=11)	大腸 (n=11)	
同意取得時年齢 中央値、歳(範囲)	57.0 (24~84)	53.0 (24~84)	61.5 (32~78)	64.5 (23~81)	68.0 (35~81)	61.0 (23~81)	
性別 n(%)	男	38(49.4)	17(45.9)	21(52.5)	13(59.1)	7(63.6)	6(54.5)
	女	39(50.6)	20(54.1)	19(47.5)	9(40.9)	4(36.4)	5(45.5)
身長 中央値、cm(範囲)	161.50 (143.4~182.0)	161.00 (147.0~182.0)	162.55 (143.4~177.2)	164.10 (144.0~176.0)	166.80 (151.0~171.4)	162.50 (144.0~176.0)	
体重 中央値、kg(範囲)	58.10 (38.7~84.0)	55.20 (38.7~77.6)	61.75 (39.9~84.0)	60.75 (41.3~91.2)	60.50 (43.6~70.4)	61.00 (41.3~91.2)	
BMI 中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	22.50 (15.6~29.9)	21.80 (15.6~29.9)	23.55 (16.5~29.8)	21.85 (18.1~29.8)	21.30 (18.1~27.2)	24.50 (19.5~29.8)	
ASA分類 n(%)	I	42(54.5)	18(48.6)	24(60.0)	12(54.5)	4(36.4)	8(72.7)
	II	34(44.2)	18(48.6)	16(40.0)	9(40.9)	6(54.5)	3(27.3)
	III	1(1.3)	1(2.7)	0	1(4.5)	1(9.1)	0
	IV	0	0	0	0	0	0
	V	0	0	0	0	0	0
	VI	0	0	0	0	0	0

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

注)アネレム<sup>®</sup>群に割り付けられた患者(上部消化管)1例に対して、プラセボが投与されていた。本症例は有効性解析ではアネレム<sup>®</sup>群、安全性解析ではプラセボ群に含めた。

開発の経緯

アネレム<sup>®</sup>の特徴

ドラッピングインフォメーション

薬効薬理

及び安全性試験

有効成分に関する理化学的・製剤学的知見

主要文献・製造販売業者の氏名  
及び住所

# 臨床成績

## <用量探索ステップ>

### ■用量探索ステップにおけるコホート移行の目安の判定結果

コホート2の用量(初回投与量3mg、追加投与量1mg/回)において有効性が認められ、忍容性に問題がないことが確認された。

#### コホート移行の目安の判定結果

コホート移行の目安		コホート1 (n=20)	判定 <sup>*1</sup>	コホート2 (n=20)	判定 <sup>*1</sup>
有効性 %(n)	1. 内視鏡検査開始前の追加投与なしで内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合が50%以下(20例中10例以下)	25.0%(5例)	該当	55.0%(11例)	該当せず
	2. 内視鏡検査開始前の追加投与[初回投与量と追加投与量を合計した総投与量が次のコホートの初回投与量以下まで]を含めた消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合が70%未満(20例中13例以下)	50.0%(10例)	該当	90.0%(18例)	該当せず
安全性 n	3. アネレム <sup>®</sup> 投与後に、緊急的にアネレム <sup>®</sup> による鎮静の拮抗のためのフルマゼニルを投与された患者が20例中1例以下	0	該当	0	該当
	4. 用手換気の実施が20例中1例以下	0	該当	0	該当
	5. 意識消失(連続する2時点以上でMOAA/Sスコア1以下)を認めた患者が20例中4例以下	0	該当	0	該当

\*1: 次コホートへ移行する目安への該当性

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

## 有効性

### <検証ステップ>

### ■消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合[主要評価項目、FAS]

消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合(検証的な解析項目)は、アネレム<sup>®</sup>群で93.5% [95%CI : 85.5, 97.9]、プラセボ群で4.5% [0.1, 22.8]であり、群間差は89.0% [68.7, 94.6]であった。プラセボ群と比較してアネレム<sup>®</sup>群の成功割合が有意に高いことが示された( $p<0.0001$ 、Fisherの直接確率検定)。

#### 消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合

	全体		上部消化管		大腸	
	アネレム <sup>®</sup> 群 (n=77)	プラセボ群 (n=22)	アネレム <sup>®</sup> 群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム <sup>®</sup> 群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
成功割合、%(n) [95%CI]	93.5%(72) [85.5, 97.9]	4.5%(1) [0.1, 22.8]	91.9%(34) [78.1, 98.3]	9.1%(1) [0.2, 41.3]	95.0%(38) [83.1, 99.4]	0.0% [0.0, 28.5]
群間差、% [95%CI]	89.0% [68.7, 94.6]		82.8% [47.1, 94.2]		95.0% [63.4, -]	
p値 <sup>*2</sup>	<0.0001		<0.0001 <sup>*3</sup>		<0.0001 <sup>*3</sup>	

\*2: Fisherの直接確率検定

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

\*3: 名目上のp値

## 1 国内第Ⅱ/Ⅲ相医師主導臨床試験 消化器内視鏡検査を受ける日本人患者を対象とした試験

開発の経緯

アネレム®の特徴

メラッジングインファオ

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び安全性試験

有効成分に関する理化学的知見、製剤学的  
性試験主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## ■副次評価項目[FAS]

内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合、アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量(内視鏡検査開始までの総投与量)、アネレム®/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間、内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間について評価した結果は以下の表のとおりであった。

		上部消化管		大腸	
		アネレム®群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム®群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者	割合、%(n) [95%CI]	91.9%(34) [78.1, 98.3]	9.1%(1) [0.2, 41.3]	97.5%(39) [86.8, 99.9]	0.0% [0.0, 28.5]
	群間差、% [95%CI] p値 <sup>5</sup>	82.8% [47.1, 94.2] p<0.0001		97.5% [66.9, —] p<0.0001	
アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間 <sup>4</sup>	中央値 [95%CI]	2.0分 [2.0, 4.0] <sup>7</sup>		2.1分 [2.0, 4.0] <sup>7</sup>	
鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量	中央値 (範囲)	3.00mg (2.0~8.0)		3.00mg (3.0~8.0)	
アネレム®/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間 <sup>4</sup>	中央値 [95%CI] p値 <sup>6</sup>	9.0分 [8.0, 12.0] p=0.4951	8.0分 [7.5, 9.0]	10.5分 [7.0, 14.0] p=0.6889	15.0分 [12.0, 21.0]
内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間 <sup>4</sup>	中央値 [95%CI] p値 <sup>6</sup>	5.0分 [0.0, 5.0] p=0.2252	0.0分	5.0分 [0.0, 6.0] p=0.0483	0.0分

\*4: Kaplan-Meier法を用いて算出した。

\*5: 名目上のp値、Fisherの直接確率検定

\*6: 名目上のp値、Log-rank検定

\*7: 上部消化管 n=34、大腸 n=39

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

## &lt;補足情報&gt;

## 検査時間[FAS]

	上部消化管		大腸	
	アネレム®群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム®群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
内視鏡検査時間の中央値 (四分位範囲)	5.0分 (5.0~6.0)	5.0分 (5.0~6.0)	15.0分 (12.0~19.8)	18.0分 (11.0~23.0)

## 追加投与回数[FAS]

	上部消化管		大腸	
	アネレム®群 (n=37)	プラセボ群 (n=12)	アネレム®群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
内視鏡開始後の追加投与回数 平均±標準偏差	0.5±0.6回	0.0±0.0回	1.7±1.5回	0.0±0.0回

有効数字の記載は承認時評価資料又は論文に準じた。

注)アネレム®群に割り付けられた患者(上部消化管)1例に対して、プラセボが投与されていた。本症例は有効性解析ではアネレム®群、安全性解析ではプラセボ群に含めた。

6.用法及び用量(抜粋)  
(消化器内視鏡診療時の鎮静)

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

# 臨床成績

## 安全性

### ■副作用[安全性評価項目、SP]

アネレム<sup>®</sup>投与例全体における副作用発現率は16.4% (19/116例) であった。3例以上に認められた副作用は、傾眠6.0%(7/116例)、倦怠感3.4%(4/116例)、頭痛2.6%(3/116例)であった。

用量探索ステップにおいて、コホート1の安全性解析対象集団20例のうち副作用発現率は10.0% (2/20例) であり、副作用は浮動性めまい及び頭痛 各5.0% (1/20例) であった。コホート2の安全性解析対象集団20例のうち副作用発現率は15.0% (3/20例) であり、副作用は腹痛、心窓部不快感及び倦怠感 各5.0% (1/20例) であった。

検証ステップにおいて、安全性解析対象集団99例のうち副作用発現率は、アネレム<sup>®</sup>群で18.4%(14/76例)、プラセボ群で0.0%であった。主な副作用はアネレム<sup>®</sup>群で傾眠9.2% (7/76例)、倦怠感3.9% (3/76例)、頭部不快感、低血圧及び頭痛 各2.6% (2/76例) であった。

試験の中止に至った有害事象は、検証ステップにおいてプラセボ群の大腸内視鏡検査を受けた患者1例に1件(疼痛)認められた。

本試験において、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。

#### 副作用発現割合

	用量探索ステップ					
	コホート1			コホート2		
	全体 (n=20)	上部消化管 (n=10)	大腸 (n=10)	全体 (n=20)	上部消化管 (n=10)	大腸 (n=10)
副作用発現例数、n(%)	2(10.0)	2(20.0)	0	3(15.0)	2(20.0)	1(10.0)
浮動性めまい	1(5.0)	1(10.0)	0	0	0	0
頭痛	1(5.0)	1(10.0)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	1(5.0)	1(10.0)	0
心窓部不快感	0	0	0	1(5.0)	1(10.0)	0
倦怠感	0	0	0	1(5.0)	0	1(10.0)

	検証ステップ					
	全体		上部消化管		大腸	
	アネレム <sup>®</sup> 群 (n=76)	プラセボ群 (n=23)	アネレム <sup>®</sup> 群 (n=36)	プラセボ群 (n=12)	アネレム <sup>®</sup> 群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
副作用発現例数、n(%)	14(18.4)	0	8(22.2)	0	6(15.0)	0
傾眠 <sup>*1</sup>	7(9.2)	0	3(8.3)	0	4(10.0)	0
倦怠感	3(3.9)	0	1(2.8)	0	2(5.0)	0
頭部不快感	2(2.6)	0	2(5.6)	0	0	0
低血圧	2(2.6)	0	2(5.6)	0	0	0
頭痛	2(2.6)	0	1(2.8)	0	1(2.5)	0
口腔咽頭痛	1(1.3)	0	1(2.8)	0	0	0
下痢	1(1.3)	0	0	0	1(2.5)	0
悪心	1(1.3)	0	0	0	1(2.5)	0
嘔吐	1(1.3)	0	0	0	1(2.5)	0

集計に用いた用語はMedDRA v24.1に準じた。

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

\*1：傾眠の内訳は、ふらつき4例(軽度4例)、眠気2例(軽度1例、中等度1例)、傾眠1例(軽度1例)であった。

重症度はCTCAE v5.0に準じて判定した(軽度：Grade 1、中等度：Grade 2、高度：Grade 3-5)。

## 臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査の評価

試験期間を通して、臨床検査に関する有害事象は認められなかった。低血圧がアネレム®群の2例（いずれも検証ステップで上部消化管内視鏡検査を受けた患者）に認められた。心拍数、呼吸数及びSpO<sub>2</sub>に臨床的に意義のある変動は認められなかった。なお、アネレム®群の3例（いずれも検証ステップで上部消化管内視鏡検査を受けた患者1例、大腸内視鏡検査を受けた患者2例）に酸素が投与された。ベースライン時から内視鏡検査終了60分後までの心電図において、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

## その他の安全性評価項目

試験期間を通して、投与部位血管痛は認められなかった。  
 寝覚後の再鎮静及びふらつき、転倒、意識消失は認められなかった。  
 用手換気が実施された患者はいなかった。  
 また、緊急的にフルマゼニルを投与された患者はおらず、内視鏡医による緊急対応を受けた患者も認められなかった。

## <補足情報>

### ■患者背景[SP]

検証ステップの安全性解析対象集団における患者背景は以下のとおりであった。なお、用量探索ステップの患者背景は有効性解析対象集団と同一のため、記載は省略した。

		検証ステップ					
		アネレム®群			プラセボ群		
	全体 (n=76)	上部消化管 (n=36)	大腸 (n=40)	全体 (n=23)	上部消化管 (n=12)	大腸 (n=11)	
同意取得時年齢 中央値、歳(範囲)	57.0 (24~84)	52.5 (24~84)	61.5 (32~78)	61.0 (23~81)	64.0 (35~81)	61.0 (23~81)	
性別 n(%)	男	38(50.0)	17(47.2)	21(52.5)	13(56.5)	7(58.3)	6(54.5)
	女	38(50.0)	19(52.8)	19(47.5)	10(43.5)	5(41.7)	5(45.5)
身長 中央値、cm(範囲)	161.55 (143.4~182.0)	161.25 (147.0~182.0)	162.55 (143.4~177.2)	163.70 (144.0~176.0)	165.65 (151.0~171.4)	162.50 (144.0~176.0)	
体重 中央値、kg(範囲)	58.55 (38.7~84.0)	55.35 (38.7~77.6)	61.75 (39.9~84.0)	60.50 (41.3~91.2)	60.20 (43.6~70.4)	61.00 (41.3~91.2)	
BMI 中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)	22.50 (15.6~29.9)	21.50 (15.6~29.9)	23.55 (16.5~29.8)	22.00 (18.1~29.8)	21.50 (18.1~27.2)	24.50 (19.5~29.8)	
ASA分類 n(%)	I	42(55.3)	18(50.0)	24(60.0)	12(52.2)	4(33.3)	8(72.7)
	II	33(43.4)	17(47.2)	16(40.0)	10(43.5)	7(58.3)	3(27.3)
	III	1(1.3)	1(2.8)	0	1(4.3)	1(8.3)	0
	IV	0	0	0	0	0	
	V	0	0	0	0	0	
	VI	0	0	0	0	0	

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

注)アネレム®群に割り付けられた患者(上部消化管)1例に対して、プラセボが投与されていた。本症例は有効性解析ではアネレム®群、安全性解析ではプラセボ群に含めた。

### 6.用法及び用量(抜粋) (消化器内視鏡診療時の鎮静)

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

# 臨床成績

## <参考情報>

### ■患者評価(5段階評価)[FAS]

患者満足度*1 (3分類:1-2/3/4-5)	検証ステップ			
	上部消化管		大腸	
	アネレム®群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム®群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
薬の投与を開始してから鎮静がかかるまでの時間について、n(%)	2/3/32 (5.4/8.1/86.5)	7/4/0 (63.6/36.4/0.0)	1/6/33 (2.5/15.0/82.5)	9/2/0 (81.8/18.2/0.0)
検査の苦痛の軽減に対する満足度について、n(%)	2/1/34 (5.4/2.7/91.9)	7/3/1 (63.6/27.3/9.1)	5/1/34 (12.5/2.5/85.0)	7/4/0 (63.6/36.4/0.0)
検査中の鎮静の深さについて、n(%)	3/4/30 (8.1/10.8/81.1)	10/0/1 (90.9/0.0/9.1)	4/8/28 (10.0/20.0/70.0)	8/2/1 (72.7/18.2/9.1)
検査終了後の覚醒時間について、n(%)	0/4/33 (0.0/10.8/89.2)	2/6/3 (18.2/54.5/27.3)	0/6/34 (0.0/15.0/85.0)	3/4/4 (27.3/36.4/36.4)
もう一度この薬を使いたいですか?、n(%)	2/4/31 (5.4/10.8/83.8)	7/3/1 (63.6/27.3/9.1)	2/4/34 (5.0/10.0/85.0)	7/4/0 (63.6/36.4/0.0)

\*1: 1:非常に不満、2:不満、3:どちらでもない、4:満足、5:非常に満足

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

### ■医師評価(5段階評価)[FAS]

医師満足度*1 (3分類:1-2/3/4-5)	検証ステップ			
	上部消化管		大腸	
	アネレム®群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム®群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
薬の投与を開始してから鎮静がかかるまでの時間について、n(%)	1/3/33 (2.7/8.1/89.2)	9/1/1 (81.8/9.1/9.1)	2/3/35 (5.0/7.5/87.5)	10/1/0 (90.9/9.1/0.0)
薬投与下での検査のしやすさについて、n(%)	1/1/35 (2.7/2.7/94.6)	6/4/1 (54.5/36.4/9.1)	1/4/35 (2.5/10.0/87.5)	10/1/0 (90.9/9.1/0.0)
検査中の鎮静に対する満足度について、n(%)	1/4/32 (2.7/10.8/86.5)	10/0/1 (90.9/0.0/9.1)	4/1/35 (10.0/2.5/87.5)	11/0/0 (100.0/0.0/0.0)
検査終了後から覚醒までの時間について、n(%)	0/3/34 (0.0/8.1/91.9)	1/3/7 (9.1/27.3/63.6)	0/3/37 (0.0/7.5/92.5)	3/1/7 (27.3/9.1/63.6)
医師から見た患者満足度について、n(%)	1/2/34 (2.7/5.4/91.9)	7/3/1 (63.6/27.3/9.1)	2/6/32 (5.0/15.0/80.0)	10/1/0 (90.9/9.1/0.0)
もう一度この薬を使いたいですか?、n(%)	1/0/36 (2.7/0.0/97.3)	9/1/1 (81.8/9.1/9.1)	1/4/35 (2.5/10.0/87.5)	11/0/0 (100.0/0.0/0.0)

\*1: 1:非常に不満、2:不満、3:どちらでもない、4:満足、5:非常に満足

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

注)アネレム®群に割り付けられた患者(上部消化管)1例に対して、プラセボが投与されていた。本症例は有効性解析ではアネレム®群、安全性解析ではプラセボ群に含めた。

#### 6.用法及び用量(抜粋)

〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

## 1 国内第Ⅱ/Ⅲ相医師主導臨床試験 消化器内視鏡検査を受ける日本人患者を対象とした試験

開発の経緯

アスレム®の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報  
製剤学的主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

# 臨床成績

2

国内第Ⅲ相  
医師主導臨床試験

## 消化器内視鏡処置を受ける日本人患者を 対象とした非盲検非対照試験<sup>4)</sup>

4) 社内資料：国内第Ⅲ相医師主導臨床試験(REM-IICT-JP02試験、承認時評価資料)

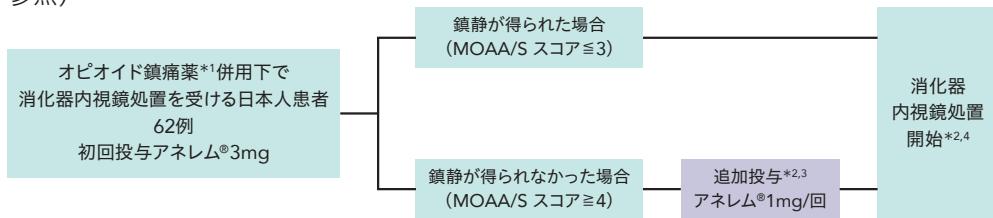
### ■ 試験概要

**目的** オピオイド鎮痛薬<sup>\*1</sup>併用下で消化器内視鏡処置を受ける日本人患者を対象に、アネレム<sup>®</sup>の有効性及び安全性を評価する。

**試験デザイン** 多施設共同、非盲検、非対照試験

**対象** オピオイド鎮痛薬併用下で、上部消化管(経口)、大腸、肝胆膵、小腸の内視鏡処置を受ける成人患者62例(上部消化管25例、大腸27例、肝胆膵7例、小腸3例)  
有効性解析対象集団(Full Analysis Set : FAS)：62例  
安全性解析対象集団(Safety Population : SP)：62例

**方法** 消化器内視鏡処置を受ける患者にオピオイド鎮痛薬を投与し、その直後に初回投与としてアネレム<sup>®</sup>3mgを15秒以上の時間をかけて緩徐に単回静脈内投与した<sup>\*2</sup>。(MOAA/Sスコア：p.11参照)



主な選択基準：20歳≤、BMI<30kg/m<sup>2</sup>、予定する内視鏡処置時間(スコープ挿入から最終抜去まで)が15分を超えると治験責任/分担医師によって判断される者、少なくとも内視鏡処置前日から内視鏡処置翌日までの3日間入院可能な者

\*1: ベチジン塩酸塩又はベンタゾシン

\*2: 75歳以上の高齢者又は45kg未満の低体重者はアネレム<sup>®</sup>の投与量を半量に減量可とした。

\*3: 追加投与の上限は5回までとした。

\*4: 内視鏡処置開始後に覚醒微候(MOAA/Sスコア5や体動等)が認められ、治験責任/分担医師が追加投与を必要と判断した場合は、アネレム<sup>®</sup>の追加投与を可とした。

### 主要評価項目

消化器内視鏡処置における鎮静の成功<sup>\*5</sup>割合(検証的な解析項目)

内視鏡処置部位別、アネレム<sup>®</sup>の減量有無別及び必須併用鎮痛薬別の鎮静の成功<sup>\*5</sup>割合

\*5: 消化器内視鏡処置における鎮静の成功の定義

以下のすべてを満たす場合に成功とする。

●内視鏡処置開始前に鎮静(MOAA/Sスコア3以下)が得られる

●消化器内視鏡処置の完遂

●内視鏡処置開始後の追加投与の回数が15分間当たり5回を超えない

### 副次評価項目

内視鏡処置開始前に鎮静が得られた患者の割合、アネレム<sup>®</sup>の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、鎮静が得られるまでのアネレム<sup>®</sup>の投与量(内視鏡処置開始までの総投与量)及び投与回数、内視鏡処置中の記憶の有無(Brice質問票を用いて、治験責任/分担医師が評価)、アネレム<sup>®</sup>最終投与後から退室可能と判断されるまでの時間、内視鏡処置終了から退室可能と判断されるまでの時間 等

### 安全性評価項目

有害事象、副作用、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、SpO<sub>2</sub>)、心電図検査(12誘導心電図、モニター心電図)、投与部位血管痛の有無、覚醒の評価(覚醒後の再鎮静の有無)、意識消失、用手換気、緊急的なフルマゼニルの投与、内視鏡医以外の医師による緊急対応の有無

## 2 国内第Ⅲ相医師主導臨床試験 消化器内視鏡処置を受ける日本人患者を対象とした非盲検非対照試験

### 解析計画

主要評価項目である消化器内視鏡処置における成功割合及びその正確な両側95%信頼区間を算出した。また、閾値成功割合( $p_0$ )を80%<sup>6</sup>としたときの二項検定を行い、 $p$ 値を算出した。さらに、内視鏡処置部位別、アネレム<sup>®</sup>の減量有無別及び必須併用鎮痛薬別の成功割合についても同様の解析を行った。

副次評価項目について、基本統計量、患者割合や両側95%CI等を算出した。鎮静が得られるまでのアネレム<sup>®</sup>の投与量(内視鏡処置開始までの総投与量)は、適切な鎮静(MOAA/Sスコア3以下)が得られた患者を対象に基本統計量を算出した。

アネレム<sup>®</sup>の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、アネレム<sup>®</sup>最終投与後から退室可能と判断されるまでの時間、内視鏡処置終了から退室可能と判断されるまでの時間は、Kaplan-Meier曲線を作成した。

安全性評価項目は安全性解析対象集団で解析を行った。

\*6：海外第Ⅲ相臨床試験(CNS7056-006試験)<sup>5)</sup>において、オピオイド鎮痛薬(フェンタニル)併用下でのアネレム<sup>®</sup>の鎮静の成功割合は91.3%(272/298例)であった。この試験成績等を踏まえ、本試験におけるアネレム<sup>®</sup>の期待成功割合を95%、閾値成功割合を80%とした。

開発の経緯

アネレム<sup>®</sup>の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見、製剤学的、事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報

主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

# 臨床成績

## ■患者背景[FAS]

有効性解析対象集団における患者背景は以下のとおりであった。

		全体 (n=62)	上部消化管 (n=25)	大腸 (n=27)	肝胆膵 (n=7)	小腸 (n=3)
性別 n(%)	男	43(69.4)	19(76.0)	17(63.0)	5(71.4)	2(66.7)
	女	19(30.6)	6(24.0)	10(37.0)	2(28.6)	1(33.3)
年齢、歳 n(%)	<65	23(37.1)	8(32.0)	11(40.7)	2(28.6)	2(66.7)
	65≤ <75	24(38.7)	10(40.0)	11(40.7)	3(42.9)	0
	75≤	15(24.2)	7(28.0)	5(18.5)	2(28.6)	1(33.3)
年齢 中央値、歳(範囲)		68.5 (37~87)	71.0 (48~87)	67.0 (40~85)	72.0 (55~79)	46.0 (37~78)
身長 中央値、cm(範囲)		162.15 (139.5~181.7)	160.80 (145.5~180.5)	163.50 (139.5~181.7)	164.50 (154.7~171.4)	170.00 (163.6~174.1)
体重、kg n(%)	<45	5(8.1)	2(8.0)	3(11.1)	0	0
	45≤	57(91.9)	23(92.0)	24(88.9)	7(100.0)	3(100.0)
体重 中央値、kg(範囲)		59.80 (34.9~92.9)	61.90 (42.8~84.7)	59.10 (34.9~92.9)	59.90 (47.9~78.5)	64.00 (55.4~79.4)
BMI、kg/m <sup>2</sup> n(%)	<30	62(100.0)	25(100.0)	27(100.0)	7(100.0)	3(100.0)
	30≤	0	0	0	0	0
BMI 中央値、kg/m <sup>2</sup> (範囲)		22.55 (14.0~29.5)	23.70 (16.5~29.5)	22.00 (14.0~29.0)	22.50 (18.3~26.7)	22.10 (20.7~26.2)
ASA分類 n(%)	I	25(40.3)	14(56.0)	8(29.6)	0	3(100.0)
	II	32(51.6)	9(36.0)	17(63.0)	6(85.7)	0
	III	5(8.1)	2(8.0)	2(7.4)	1(14.3)	0
	IV	0	0	0	0	0
	V	0	0	0	0	0
	VI	0	0	0	0	0
Child-Pugh 分類 n(%)	A	60(96.8)	24(96.0)	27(100.0)	6(85.7)	3(100.0)
	B	2(3.2)	1(4.0)	0	1(14.3)	0
	C	0	0	0	0	0
減量の有無 n(%)	あり	12(19.4)	6(24.0)	5(18.5)	1(14.3)	0
	なし	50(80.6)	19(76.0)	22(81.5)	6(85.7)	3(100.0)
オピオイド 鎮痛薬 n(%)	ペチジン塩酸塩	32(51.6)	15(60.0)	7(25.9)	7(100.0)	3(100.0)
	ペンタゾシン	30(48.4)	10(40.0)	20(74.1)	0	0

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

## 有効性

### ■消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合[主要評価項目、FAS]

消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合(検証的な解析項目)は、全体で93.5%[95%CI:84.3, 98.2]であった。閾値成功割合(p0)を80%としたときの二項検定の結果はp=0.004であり、閾値成功割合を有意に上回ることが検証された。

内視鏡処置部位別の鎮静の成功割合は、上部消化管が88.0%[68.8, 97.5]、大腸が100.0%[87.2, 100.0]等であった。

#### 消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合

	全体 (n=62)	上部消化管 (n=25)	大腸 (n=27)	肝胆膵 (n=7)	小腸 (n=3)
消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合%(n) [95%CI]	93.5%(58) [84.3, 98.2]	88.0%(22) [68.8, 97.5]	100.0%(27) [87.2, 100.0]	—(7) [59.0, 100.0]	—(2) [9.4, 99.2]
p値	0.004* <sup>1</sup>	0.159* <sup>2</sup>	0.005* <sup>2</sup>	0.093* <sup>2</sup>	0.718* <sup>2</sup>

\*1: 検証的な解析結果、閾値成功割合80%との比較、二項検定

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

\*2: 名目上のp値、閾値成功割合80%との比較、二項検定

### ■消化器内視鏡処置におけるアネレム®の減量有無別、必須併用鎮痛薬別の鎮静の成功割合[主要評価項目、FAS]

75歳以上の高齢者又は45kg未満の低体重者に該当し、アネレム®を減量した患者(12/62例)における鎮静の成功割合は100.0%[95%CI:73.5, 100.0]、減量しなかった患者(50/62例)における鎮静の成功割合は92.0%[80.8, 97.8]であった。

必須併用鎮痛薬別の鎮静の成功割合は、ペチジン塩酸塩が87.5%[71.0, 96.5]、ペンタゾシンが100.0%[88.4, 100.0]であった。

#### 消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合

	全体 (n=62)		上部消化管 (n=25)		大腸 (n=27)		肝胆膵 (n=7)		小腸 (n=3)	
	%(n) [95%CI]	p値* <sup>2</sup>	%(n) [95%CI]	p値* <sup>2</sup>	%(n) [95%CI]	p値* <sup>2</sup>	(n) [95%CI]	p値* <sup>2</sup>	(n) [95%CI]	p値* <sup>2</sup>

#### アネレム®の減量有無別の消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合

減量あり (n=12)	100.0%(12) [73.5, 100.0]	0.042	—(6) [54.1, 100.0]	0.110	—(5) [47.8, 100.0]	0.132	—(1) [2.5, 100.0]	0.309	—(0)	—
減量なし (n=50)	92.0%(46) [80.8, 97.8]	0.017	84.2%(16) [60.4, 96.6]	0.323	100.0%(22) [84.6, 100.0]	0.010	—(6) [54.1, 100.0]	0.110	—(2) [9.4, 99.2]	0.718

#### 必須併用鎮痛薬別の消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合

ペチジン塩酸塩 (n=32)	87.5%(28) [71.0, 96.5]	0.144	80.0%(12) [51.9, 95.7]	0.500	—(7) [59.0, 100.0]	0.093	—(7) [59.0, 100.0]	0.093	—(2) [9.4, 99.2]	0.718
ペンタゾシン (n=30)	100.0%(30) [88.4, 100.0]	0.003	100.0%(10) [69.2, 100.0]	0.057	100.0%(20) [83.2, 100.0]	0.013	—(0)	—	—(0)	—

\*2: 名目上のp値、閾値成功割合80%との比較、二項検定

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に基づき、症例数が10例未満における%表記は省略しています。

# 臨床成績

## ■副次評価項目[FAS]

内視鏡処置開始前に鎮静が得られた患者の割合、アネレム<sup>®</sup>の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、鎮静が得られるまでのアネレム<sup>®</sup>の投与量（内視鏡処置開始までの総投与量）及び投与回数、内視鏡処置中の記憶の有無、アネレム<sup>®</sup>最終投与後から退室可能と判断されるまでの時間、内視鏡処置終了から退室可能と判断されるまでの時間について評価した結果は以下の表のとおりであった。

		全体 (n=62)	上部消化管 (n=25)	大腸 (n=27)	肝胆膵 (n=7)	小腸 (n=3)
内視鏡処置開始前に鎮静が得られた患者	割合、%(n) [95%CI]	98.4% (61) [91.3, 100.0]	96.0% (24) [79.6, 99.9]	100.0% (27) [87.2, 100.0]	— (7) [59.0, 100.0]	— (3) [29.2, 100.0]
アネレム <sup>®</sup> の初回投与から鎮静が得られるまでの時間 <sup>*1</sup>	中央値 [95%CI]	4.0分 [2.1, 4.2]	4.0分 [2.0, 4.3]	2.3分 [2.0, 4.4]	4.1分 [2.0, 4.3]	8.0分 [6.0, —]
鎮静が得られるまでのアネレム <sup>®</sup> の投与量	中央値 (範囲)	3.00mg (1.5~8.0) <sup>*2</sup>	3.00mg (1.5~6.0) <sup>*3</sup>	3.00mg (2.5~8.0)	3.50mg (3.0~4.0)	6.00mg (5.0~6.0)
鎮静が得られるまでのアネレム <sup>®</sup> の投与回数	中央値 (範囲)	2.0回 (1~6) <sup>*2</sup>	1.5回 (1~4) <sup>*3</sup>	1.0回 (1~6)	2.0回 (1~3)	4.0回 (3~4)
内視鏡処置中の記憶あり	割合、%(n)	26.2% (16) <sup>*2</sup>	29.2% (7) <sup>*3</sup>	25.9% (7)	— (0)	— (2)
アネレム <sup>®</sup> 最終投与後から退室可能と判断されるまでの時間 <sup>*1</sup>	中央値 [95%CI]	8.0分 <sup>*2</sup> [5.8, 8.6]	8.3分 [5.8, 9.7]	8.0分 [4.9, 8.7]	5.3分 [2.6, —]	6.8分 [1.6, —]
内視鏡処置終了から退室可能と判断されるまでの時間 <sup>*1</sup>	中央値 [95%CI]	2.0分 <sup>*2</sup> [1.0, 5.0]	4.5分 <sup>*3</sup> [1.0, 6.0]	2.0分 [0.0, 5.0]	2.0分 [0.0, 5.0]	6.0分 [1.0, —]

\*1: Kaplan-Meier法を用いて算出した。

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

\*2: n=61

\*3: n=24

医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に基づき、症例数が10例未満における%表記は省略しています。

## 安全性

### ■副作用[安全性評価項目、SP]

安全性解析対象集団62例のうち、副作用発現率は24.2%(15/62例)であり、主な副作用は低酸素症12.9%(8/62例)、恶心4.8%(3/62例)、頭痛3.2%(2/62例)等であった。

本試験において、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

#### 副作用発現割合

	全体 (n=62)	上部消化管 (n=25)	大腸 (n=27)	肝胆脾 (n=7)	小腸 (n=3)
副作用発現例数、n(%)	15(24.2)	6(24.0)	6(22.2)	2(28.6)	1(33.3)
低酸素症	8(12.9)	3(12.0)	3(11.1)	2(28.6)	0
恶心	3(4.8)	2(8.0)	0	0	1(33.3)
頭痛	2(3.2)	0	2(7.4)	0	0
浮動性めまい	1(1.6)	0	1(3.7)	0	0
嘔吐	1(1.6)	1(4.0)	0	0	0

集計に用いた用語はMedDRA v25.0に準じた。

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

### 臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査の評価

試験期間を通して、臨床検査に関わる有害事象は認められなかった。高血圧が1例に認められたが、非重篤かつ軽度の有害事象であり、アネレム®との関連性はなしと判定された。心拍数、呼吸数及びSpO<sub>2</sub>に臨床的に意義のある変動は認められなかった。低酸素症は8例に認められ、いずれもアネレム®投与中に発現しており、副作用と判定された。ベースライン時から内視鏡処置終了24時間後までの心電図に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

### その他の安全性評価項目

試験期間を通して、投与部位血管痛は認められなかった。

覚醒後の再鎮静は認められなかった。意識消失(連続する2評価時点以上でMOAA/Sスコア1以下)は、上部消化管内視鏡処置を受けた1例に認められたが、一時的な事象であり、有害事象とは判断されなかった。用手換気が実施された患者はいなかった。

また、緊急的にフルマゼニルを投与された患者はおらず、内視鏡医以外の医師による緊急対応を受けた患者も認められなかった。

# 臨床成績

3

国内前期  
第Ⅱ相臨床試験

## 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした 非盲検用量探索試験<sup>6)</sup>

6) 社内資料:国内前期第Ⅱ相臨床試験(ONO-2745-03試験、承認時評価資料)

### ■試験概要

**目的** 麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者を対象に、アネレム<sup>®</sup>の全身麻酔の導入及び維持に対する有効性、安全性等を探索的に検討する。

**試験デザイン** 非盲検、非対照、用量探索試験

**対象** 麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行予定の成人手術患者(ASA分類I～II)85例  
20～65歳未満(Part A: 25例、Part B: 30例)、65歳以上(Part C: 20例、Part D: 10例)  
有効性解析対象集団 PPS: 75例(Part A: 25例、Part B: 25例、Part C: 18例、Part D: 7例)  
FAS: 85例(Part A: 25例、Part B: 30例、Part C: 20例、Part D: 10例)  
安全性解析対象集団 85例(Part A: 25例、Part B: 30例、Part C: 20例、Part D: 10例)

**方法** 非高齢者(20～65歳未満)を対象とするPart A(Step A1～A4)とPart B、高齢者(65歳以上)を対象とするPart C(Step C1～C3)とPart Dで構成された。

		麻酔導入	麻酔維持
非高齢者	Part A	アネレム <sup>®</sup>	セボフルラン
	Part B	アネレム <sup>®</sup>	
高齢者	Part C	アネレム <sup>®</sup>	セボフルラン
	Part D	アネレム <sup>®</sup>	

<Part A(Step A1～A4)>

非高齢者を対象に、下表に示す各Stepの麻酔導入速度で意識消失(肩を揺すったときの反応が消失した時点)が認められるまで、あるいは各Stepの最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後に投与速度を1mg/kg/時に変更し、気管挿管完了まで静脈内持続投与を行った(患者の状態に応じて投与速度を適宜増減、上限2.5mg/kg/時)。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用いた。

	Step			
	A1	A2	A3	A4
麻酔導入速度	6mg/kg/時	12mg/kg/時	21mg/kg/時	30mg/kg/時
最大投与時間	5分	2分30秒	1分25秒	1分

## &lt;Part B&gt;

非高齢者を対象に、12mg/kg/時の麻酔導入速度で意識消失が認められるまで、あるいは最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後に投与速度を1mg/kg/時に変更して麻酔維持を開始し、患者の状態に応じて投与速度を適宜増減した(上限2.5mg/kg/時)。

## &lt;Part C(Step C1～C3)&gt;

高齢者を対象に、下表に示す各Stepの麻酔導入速度で意識消失が認められるまで、あるいは各Stepの最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後は、Part Aと同様に麻酔を維持した。

	Step		
	C1	C2	C3
麻酔導入速度	4mg/kg/時	8mg/kg/時	12mg/kg/時
最大投与時間	1分30秒	3分45秒	2分30秒

## &lt;Part D&gt;

高齢者を対象に、4mg/kg/時の麻酔導入速度で意識消失が認められるまで、あるいは最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後は、Part Bと同様に麻酔を維持した。

## 併用薬

## 【麻酔導入時】

酸素:6L/min(吸入)

レミフェンタニル塩酸塩:本剤の投与開始5分前から気管挿管完了まで0.25μg/kg/分(静脈内持続投与)

ロクロニウム臭化物:意識消失が認められた後、0.6mg/kg(上限0.9mg/kg)(静脈内投与)

## 【麻酔維持時(気管挿管完了後)】

<Part A及びPart C>

セボフルラン:治験実施医療機関の通常手順

<Part B及びPart D>

酸素:30%以上で維持(吸入)

レミフェンタニル塩酸塩:0.25～2.0μg/kg/分(静脈内持続投与)、浅麻酔時には0.5～1.0μg/kgを2～5分間隔で追加単回投与(静脈内投与)

ロクロニウム臭化物:必要に応じて0.1～0.2mg/kg(静脈内投与)又は7μg/kg/分(静脈内持続投与)

リドカイン:必要に応じて、動脈穿刺部位への皮下投与、皮膚切開時の浸潤麻酔、カテーテル挿入時の表面麻酔・浸潤麻酔、及び硬膜外カテーテル挿入時のテスト目的(2mL以下に限定)のみ使用可能(局所投与)

フェンタニルクエン酸塩:手術終了10分前以降を目安に必要に応じて(静脈内投与)

スガマデクスナトリウム:手術終了時を目安に必要に応じて2～4mg/kg(静脈内投与)

6. 用法及び用量(抜粋)  
(全身麻酔の導入及び維持)

## &lt;導入&gt;

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

## &lt;維持&gt;

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

# 臨床成績

## 有効性評価項目

- ①アネレム<sup>®</sup>投与により意識消失が認められ、気管挿管を完了した患者割合
- ②アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間
- ③各時点のBIS値  
[以下、Part B 及び Part Dのみ]
- ④麻醉維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合
- ⑤アネレム<sup>®</sup>投与終了から覚醒(開眼、生年月日を言える)までの時間 など

## 安全性評価項目

有害事象、副作用、一般臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、理学的検査[血圧・脈拍数(臥位)、呼吸数、体温(深部温)、SpO<sub>2</sub>、及びEtCO<sub>2</sub>(Part B 及び Part Dのみ)]、心電図検査(安静時12誘導心電図、モニター心電図)、アネレム<sup>®</sup>投与部位の観察、興奮状態の観察

## 解析計画

有効性評価項目における主な解析対象集団はPPS(per protocol set: 治験実施計画書に適合した解析対象集団)とし、副次的な解析対象集団をFAS(full analysis set: 最大の解析対象集団)とした。

有効性評価項目の①～③においては、Part Aの至適と考えられる投与速度とPart Bを併合した解析を実施し、同様にPart Cの至適と考えられる投与速度とPart Dを併合した解析も実施した。有効性の解析には、それぞれ以下の解析を用いて算出した。

- ・①、④は各評価項目に対する割合及び95%信頼区間(CI)
- ・②、⑤は要約統計量
- ・③は時点ごとの要約統計量

また、⑤等イベントまでの時間の評価項目については、アネレム<sup>®</sup>投与終了から各イベントが発現するまでの Kaplan-Meier 曲線を描いた。なお、フルマゼニルが投与された患者は投与時点で脱落と扱う解析も実施した。

安全性の評価は、アネレム<sup>®</sup>が投与されたすべての患者について実施した。

## ■アネレム®投与により意識消失が認められ、気管挿管を完了した患者割合

### [有効性評価項目、PPS]

アネレム®が投与されたすべての患者において、意識消失(肩を揺すったときの反応が消失した時点)が認められ、気管挿管を完了した。

## ■アネレム®投与開始から意識消失までの時間[有効性評価項目、PPS]

アネレム®投与開始から意識消失(肩を揺すったときの反応が消失した時点)までの時間(平均値)は、非高齢者(Part A)ではアネレム®導入速度が速くなるにつれて短縮したが、12mg/kg/時以上では同程度で65.4～70.3秒であった。一方、高齢者(Part C)では導入速度が4～12mg/kg/時の範囲で速度上昇に伴い意識消失までの時間が短縮し、12mg/kg/時では57.6秒であった。

### アネレム®投与開始から意識消失までの時間

<非高齢者:Part A及びPart B>

	Part A				Part B	Part A+B
麻酔導入速度(mg/kg/時)	6	12	21	30	12	12
例数	5	10	5	5	25	35
意識消失までの時間(秒) 平均値±SD	108.0±7.8	70.3±11.1	65.8±5.1	65.4±11.3	72.8±16.4	72.1±15.0

<高齢者:Part C及びPart D>

	Part C			Part D	Part C+D
麻酔導入速度(mg/kg/時)	4	8	12	4	4
例数	9	4	5	7	16
意識消失までの時間(秒) 平均値±SD	115.2±30.9	72.5±14.2	57.6±11.1	100.3±20.2	108.7±27.0

### 6. 用法及び用量(抜粋)

（全身麻酔の導入及び維持）

#### <導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

#### <維持>

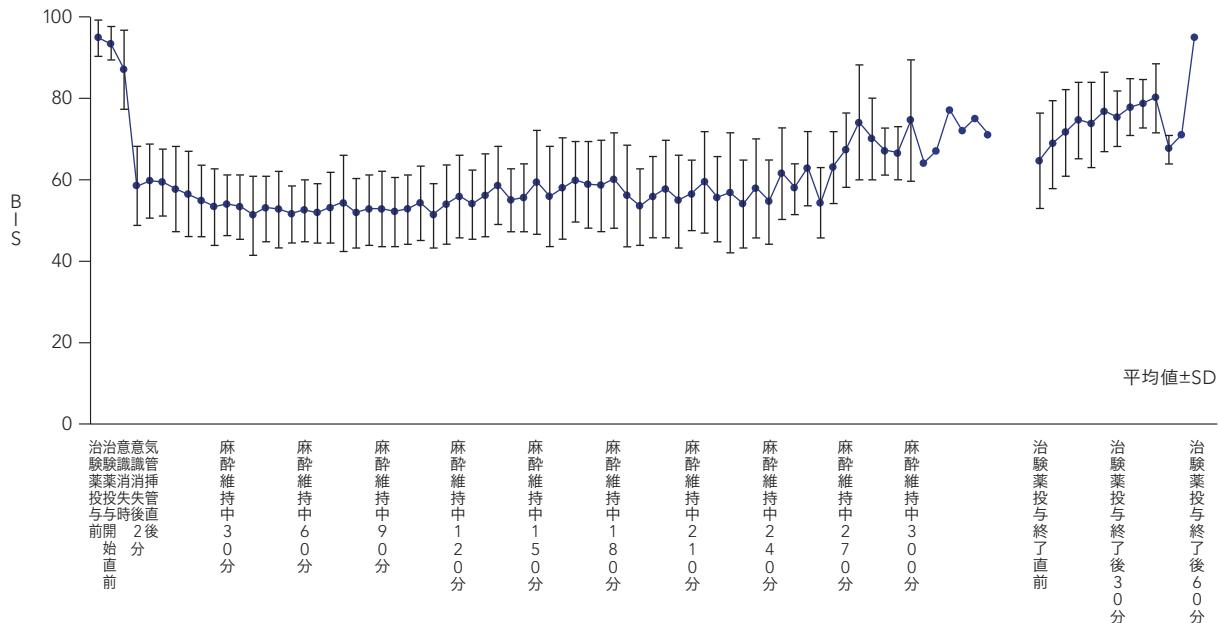
通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

# 臨床成績

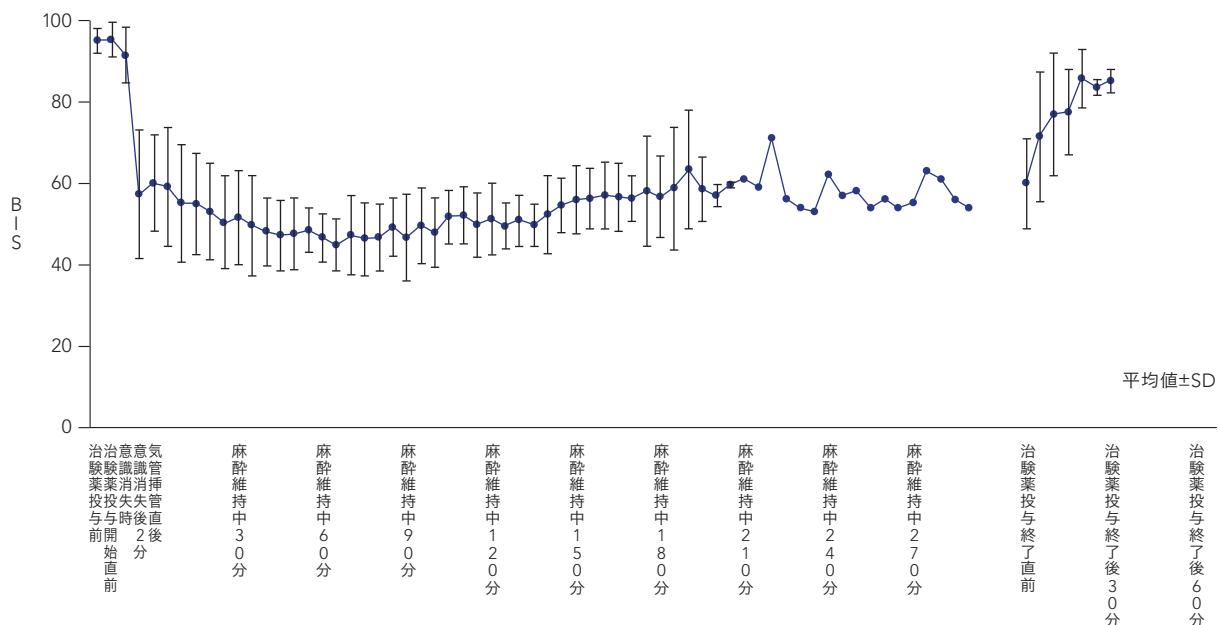
## ■各時点のBIS値[有効性評価項目、PPS]

アネレム<sup>®</sup>投与開始後、意識消失に伴いBIS値は低下した。非高齢者(Part B)及び高齢者(Part D)における麻醉維持中のBIS値(平均値)はそれぞれ51.2~77.0、44.8~71.0の間で推移した。アネレム<sup>®</sup>投与終了後、意識消失から覚醒するのに伴いBIS値(平均値)は上昇した。

### 非高齢者(Part B)のBISの推移



### 高齢者(Part D)のBISの推移



## ■ 麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合 [有効性評価項目、PPS]

Part Bの25例及びPart Dの7例における麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合はいずれも100%であった。

## ■ アネレム®投与終了から覚醒までの時間[有効性評価項目、PPS]

Part Bの24例及びPart Dの7例における開眼までの時間(平均値)はそれぞれ13.91分、10.91分、生年月日が言えるまでの時間(平均値)はそれぞれ21.45分、18.48分であった。

アネレム®投与終了から覚醒までの時間(非高齢者:Part B及び高齢者:Part D)

	Part B	Part D
麻酔導入速度(mg/kg/時)	12	4
例数	24	7
開眼までの時間(分) 平均値±SD	13.91±12.19	10.91±4.63
生年月日が言えるまでの時間(分) 平均値±SD	21.45±11.84	18.48±10.17

## ■ 麻酔維持中の至適投与速度[安全性解析対象集団]

麻酔維持中の至適投与速度として、非高齢者では0.8~2.0mg/kg/時、高齢者では0.4~1.0mg/kg/時の範囲で麻酔が維持され、すべての患者が鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。

## ■ 安全性[安全性評価項目、安全性解析対象集団]

安全性解析対象集団85例のうち、副作用発現率はPart Aの導入速度6mg/kg/時群で0%(0/5例)、12mg/kg/時群で20.0%(2/10例)、21mg/kg/時群で0%(0/5例)、30mg/kg/時群で0%(0/5例)、Part Bの導入速度12mg/kg/時群で10.0%(3/30例)、Part Cの導入速度4mg/kg/時群で10.0%(1/10例)、8mg/kg/時群で20.0%(1/5例)、12mg/kg/時群で20.0%(1/5例)、Part Dの導入速度4mg/kg/時群で30.0%(3/10例)であった。副作用は、Part Aの導入速度12mg/kg/時群で血圧低下10.0%(1/10例)、紅斑10.0%(1/10例)、Part Bの導入速度12mg/kg/時群で血圧低下10.0%(3/30例)、紅斑3.3%(1/30例)、Part Cの導入速度4mg/kg/時群で血圧低下10.0%(1/10例)、8mg/kg/時群で血圧低下20.0%(1/5例)、12mg/kg/時群で血圧低下20.0%(1/5例)、Part Dの導入速度4mg/kg/時群で血圧低下20.0%(2/10例)、傾眠10.0%(1/10例)であった。重篤な有害事象はPart Cの導入速度8mg/kg/時群の1例(出血及び播種性血管内凝固)に認められたが、薬剤との関連性は否定された。Part A、B、Dについては重篤な有害事象は認められなかった。死亡例は認められなかった。有害事象による投与中止例はPart Dの1例(血圧上昇)に認められたが、薬剤との関連性は否定された。Part A、B、Cの投与中止例は認められなかった。

### 6. 用法及び用量(抜粋) (全身麻酔の導入及び維持)

#### <導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

#### <維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

# 臨床成績

本試験には一部承認用量と異なる成績が含まれますが、全身麻酔の導入及び維持については、本試験を含む臨床成績に基づき評価され、承認されたため紹介しています。

4

国内後期  
第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験

## 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした無作為化実薬対照並行群間比較試験<sup>7)</sup>

7) 社内資料:国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(ONO-2745-05試験、承認時評価資料)

### ■試験概要

**目的** 全身麻酔を施行する手術患者を対象に、アネレム<sup>®</sup>の全身麻酔の導入及び維持に対する有効性及び安全性についてプロポフォールを対照とし、主要評価項目において非劣性を検証する。

**試験デザイン** 多施設共同、無作為化、単盲検、実薬対照、並行群間比較試験

**対象** 全身麻酔を施行する成人手術患者 (ASA分類I～II) 391例 (アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群158例、12mg/kg/時群156例、プロポフォール群77例)

有効性解析対象集団 FAS : 375例 (アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群150例、12mg/kg/時群150例、プロポフォール群75例)

PPS : 342例 (アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群138例、12mg/kg/時群134例、プロポフォール群70例)

安全性解析対象集団 375例 (アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群150例、12mg/kg/時群150例、プロポフォール群75例)

**方法** 患者を下表の3群に2:2:1の割合で無作為に動的割付を実施した。動的割付には、年齢(20歳以上65歳未満、65歳以上)、ASA分類(I～II)、手術中の局所麻酔(脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック)施行予定の有無、治験実施施設を調整因子とする最小化法を用いた。アネレム<sup>®</sup>群とプロポフォール群は単盲検、麻醉導入時のアネレム<sup>®</sup>群の2群(6mg/kg/時、12mg/kg/時)については二重盲検とした。

薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時
アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群	6mg/kg/時	1mg/kg/時(適宜増減、上限2mg/kg/時)
アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群	12mg/kg/時	1mg/kg/時(適宜増減、上限2mg/kg/時)
プロポフォール群	2.0～2.5mg/kg	4～10mg/kg/時

アネレム<sup>®</sup>群:6又は12mg/kg/時の投与速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後、1mg/kg/時の投与速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで患者の全身状態を観察しながら適宜増減した(上限2mg/kg/時)。

プロポフォール群:0.2～0.25mL/kg(プロポフォールとして2.0～2.5mg/kg)を緩徐に投与し、意識消失後、原則0.4～1mL/kg/時(プロポフォールとして4～10mg/kg/時)の投与速度で静脈内持続投与し、手術終了まで患者の全身状態を観察しながら適宜増減した。

なお、レミフェンタニル塩酸塩、ロクロニウム臭化物は麻酔導入時及び麻酔維持時に併用し、スガマデクスナトリウムは手術終了時に併用し、フルマゼニルはアネレム<sup>®</sup>投与終了後30分以上経過しても開眼が認められない場合は併用可能とした。

### 6. 用法及び用量(抜粋)

〈全身麻酔の導入及び維持〉

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

開発の経緯

アネレム®の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報  
製剤学的主要文献、製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

**主要評価項目** 全身麻酔薬としての機能に関する有効率(副次評価項目である「術中覚醒・記憶の有無」、「鎮静作用に対する救済処置の有無」、「体動の有無」の3指標からなる複合指標)(検証的な解析項目)。なお、3指標のすべてが「無」に該当する患者を「有効」、3指標のうち1つでも「有」に該当する患者を「無効」と評価した。

**副次評価項目** アネレム®投与開始から意識消失までの時間、術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、体動の有無、各時点のBIS値、アネレム®投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間、1回目のフルマゼニル投与から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間、麻酔深度の調節性

**安全性評価項目** 有害事象、副作用、一般臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、理学的検査[血圧・心拍数(臥位)、呼吸数、体温(深部温)、SpO<sub>2</sub>]、心電図検査(安静時12誘導心電図、モニター心電図)、収縮期血圧が80mmHg以上150mmHg未満を維持できた時点の総時点における割合、昇圧剤の使用回数、アネレム®投与部位の観察、興奮状態の観察

**解析計画** 有効性評価項目における主な解析対象集団はFASとし、副次的な解析対象集団をPPSとした。各投与群の主要評価項目の有効率及び、アネレム®各投与群のプロポフォール群に対する差及び差の両側95%信頼区間(CI)を算出した。さらに、アネレム®12mg/kg/時群とプロポフォール群、アネレム®6mg/kg/時群とプロポフォール群の順で95%CIを算出し、95%CIの下限値が-10%を上回る場合に非劣性を検証できることとした。ただし、アネレム®12mg/kg/時群とプロポフォール群の比較で非劣性が検証できない場合、アネレム®6mg/kg/時群とプロポフォール群の比較は行わないこととした。副次評価項目において、術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、体動の有無に対し、投与群ごとに有効率を算出し、また、アネレム®各群のプロポフォール群に対する差、アネレム®12mg/kg/時群の6mg/kg/時群の両側95%CIを算出し、 $\chi^2$ 検定を行った。アネレム®投与開始から意識消失までの時間、アネレム®投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間に対し、投与群ごとに要約統計量を算出し、また、アネレム®各群のプロポフォール群に対する差、アネレム®12mg/kg/時群の6mg/kg/時群の差の両側95%CIを算出し、t検定を行った。各時点のBIS値は投与群及び時点ごとの要約統計量を算出、麻酔深度の調節性については投与群ごとに頻度分布を算出した。さらに、Kaplan-Meier曲線を作成した。

安全性は安全性解析対象集団で評価した。

## ■患者背景

安全性解析対象集団における患者背景は以下のとおりであった。

### 患者背景

	アネレム®6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム®12mg/kg/時群 (n=150)	プロポフォール群 (n=75)
性別 男性/女性(n)	80/70	76/74	42/33
年齢(歳)	57.7±14.7	56.2±16.0	56.3±17.6
65歳以上 n(%)	58(38.7%)	57(38.0%)	28(37.3%)
身長(cm)	161.15±8.97	161.69±8.89	161.34±8.33
体重(kg)	61.12±10.03	60.50±11.57	60.77±10.83
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.49±2.99	23.00±3.10	23.28±3.36
ASA分類(I/II)	72/78	74/76	37/38
手術時間(分)	155.5±96.5	143.7±79.4	123.4±73.0
合併症あり n(%)	123(82.0%)	118(78.7%)	60(80.0%)

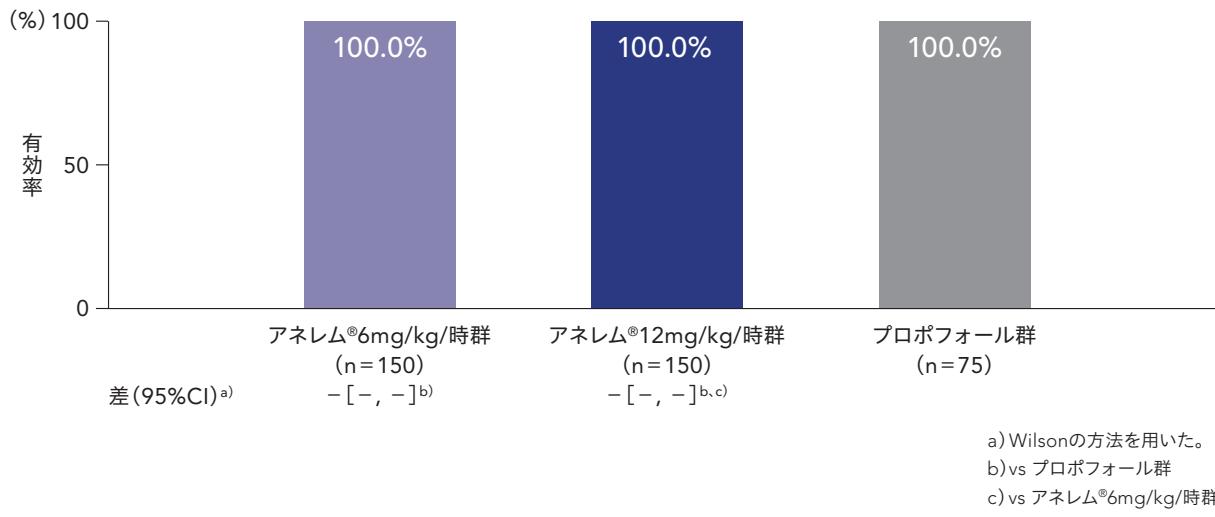
平均値±SD

# 臨床成績

## ■全身麻酔薬としての機能に関する有効率[主要評価項目、FAS]

術中覚醒・記憶の有無・鎮静作用に対する救済処置の有無・体動の有無が3指標すべて「無」である、全身麻酔薬としての機能に関する有効率(検証的な解析項目)は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群、プロポフォール群いずれにおいても100%であり、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群及び12mg/kg/時群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。

全身麻酔薬としての機能に関する有効率



## ■アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間(平均値)は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群が102.0秒、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群が88.7秒、プロポフォール群が78.7秒であり、アネレム<sup>®</sup>群に比べてプロポフォール群が有意に短く(それぞれp<0.0001、p=0.0149、名目上のp値、t検定)、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群に比べてアネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群が有意に短いことが示された(p<0.0001、名目上のp値、t検定)。

アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間

投与開始から意識消失までの時間(秒)	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群(n=150)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群(n=150)	プロポフォール群(n=75)
平均値±SD	102.0±26.6	88.7±22.7	78.7±38.4
中央値[範囲]	100.5[24~165]	87.5[30~170]	80.0[17~280]

群間差[95%CI]  
t検定(名目上のp値)

アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群 vs プロポフォール群 10.0[2.0, 18.1] p=0.0149  
アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群 vs プロポフォール群 23.3[14.7, 31.9] p<0.0001  
アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群 vs アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群 -13.3[-18.9, -7.7] p<0.0001

### 6. 用法及び用量(抜粋)

〈全身麻酔の導入及び維持〉

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

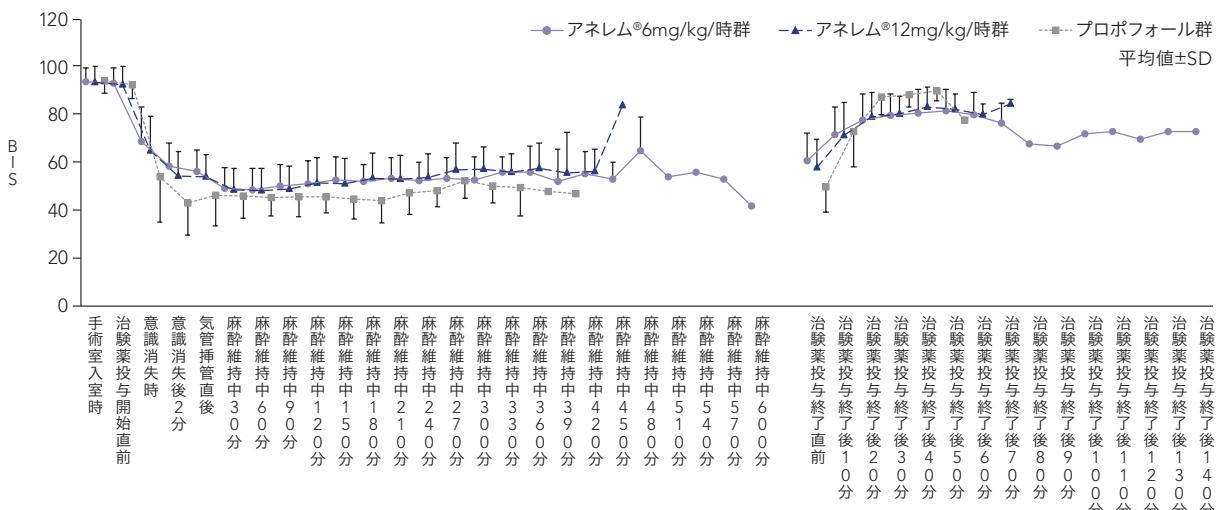
<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

## ■各時点のBIS値[副次評価項目、PPS]

アネレム®投与開始後、意識消失に伴いBIS値は低下した。すべての投与群において、アネレム®投与終了後、意識消失から覚醒するのに伴いBIS値(平均値)は上昇した。

BISの推移



# 臨床成績

## ■アネレム®投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム®投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間(平均値)は、アネレム®6mg/kg/時群と12mg/kg/時群との間に有意差は認められなかったが(t検定)、アネレム®群に比べてプロポフォール群で有意に短いことが示された( $p<0.05$ 、名目上の $p$ 値、t検定)。

アネレム®投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間

		アネレム®6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム®12mg/kg/時群 (n=150)	プロポフォール群 (n=75)
開眼までの時間(分)	平均値±SD(n)	14.9±11.1(150)	14.5±9.8(150)	10.3±5.1(75)
	差[95%CI] t検定 (名目上の $p$ 値)	アネレム®12mg/kg/時群 vs プロポフォール群 4.2[1.9, 6.6] $p=0.0006^*$ アネレム®6mg/kg/時群 vs プロポフォール群 4.7[2.0, 7.3] $p=0.0007^*$ アネレム®12mg/kg/時群 vs アネレム®6mg/kg/時群 -0.4[-2.8, 2.0] $p=0.7294$		
抜管までの時間(分)	平均値±SD(n)	19.2±14.1(150)	19.2±10.8(150)	13.1±6.5(75)
	差[95%CI] t検定 (名目上の $p$ 値)	アネレム®12mg/kg/時群 vs プロポフォール群 6.1[3.4, 8.8] $p<0.0001^*$ アネレム®6mg/kg/時群 vs プロポフォール群 6.1[2.8, 9.5] $p=0.0004^*$ アネレム®12mg/kg/時群 vs アネレム®6mg/kg/時群 0.0[-2.9, 2.8] $p=0.9743$		
生年月日を言えるまでの時間(分)	平均値±SD(n)	24.8±16.2(149)	24.1±14.8(149)	15.6±11.0(75)
	差[95%CI] t検定 (名目上の $p$ 値)	アネレム®12mg/kg/時群 vs プロポフォール群 8.5[4.7, 12.3] $p<0.0001^*$ アネレム®6mg/kg/時群 vs プロポフォール群 9.2[5.1, 13.3] $p<0.0001^*$ アネレム®12mg/kg/時群 vs アネレム®6mg/kg/時群 -0.6[-4.2, 2.9] $p=0.7290$		
手術室退室が可能と判断されるまでの時間(分)	平均値±SD(n)	28.7±18.1(150)	27.9±15.7(150)	19.1±13.1(75)
	差[95%CI] t検定 (名目上の $p$ 値)	アネレム®12mg/kg/時群 vs プロポフォール群 8.8[4.6, 12.9] $p<0.0001^*$ アネレム®6mg/kg/時群 vs プロポフォール群 9.6[5.0, 14.2] $p<0.0001^*$ アネレム®12mg/kg/時群 vs アネレム®6mg/kg/時群 -0.8[-4.7, 3.0] $p=0.6730$		

\*: $p<0.05$

### 6. 用法及び用量(抜粋)

〈全身麻酔の導入及び維持〉

〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

## ■1回目のフルマゼニル投与から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム®投与終了後30分以上経過しても開眼が認められなかったアネレム®6mg/kg/時群14例中10例、及びアネレム®12mg/kg/時群13例中7例に対してフルマゼニルが投与された。そのうち、アネレム®6mg/kg/時群の1例において、開眼を認めるまでにフルマゼニルが2回投与されたが、その他の患者は1回のみであった。1回目のフルマゼニル投与から開眼までの時間は、アネレム®6mg/kg/時群では1.8分、アネレム®12mg/kg/時群では0.9分であった。

1回目のフルマゼニル投与から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間

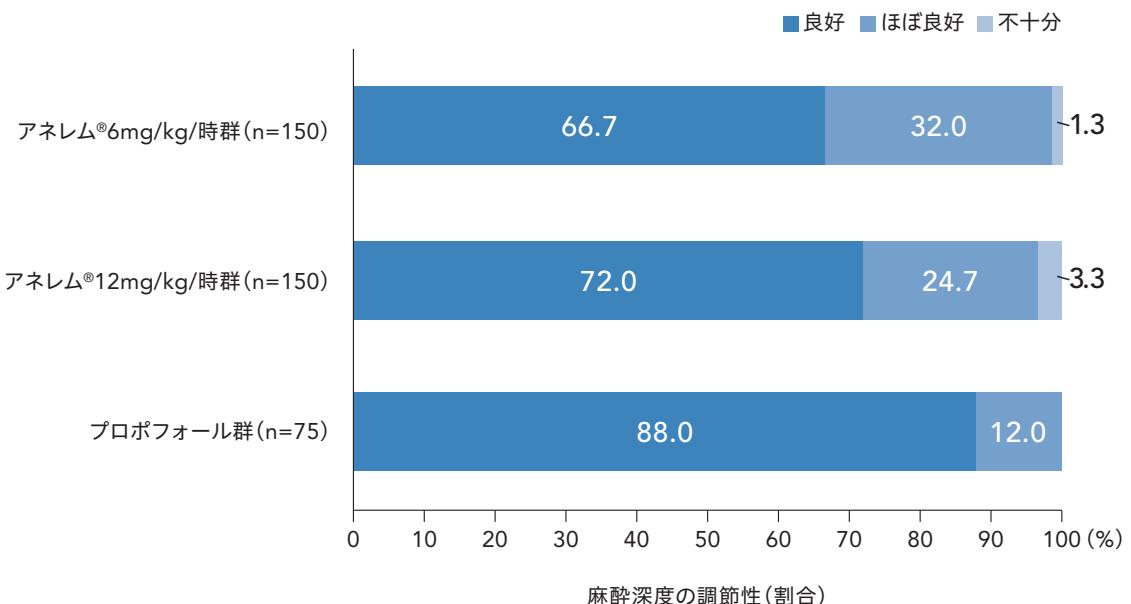
	アネレム®6mg/kg/時群 (n=10)	アネレム®12mg/kg/時群 (n=7)
開眼までの時間(分)	1.8±1.4	0.9±0.7
抜管までの時間(分)	10.0±21.1	2.1±0.7
生年月日を言えるまでの時間(分)	15.1±21.0	3.3±1.5
手術室退室が可能と判断されるまでの時間(分)	20.6±33.1	5.1±1.7

平均値±SD

## ■麻酔深度の調節性[副次評価項目、FAS]

麻酔深度の調節性について、「良好」あるいは「ほぼ良好」の割合は、アネレム®6mg/kg/時群では98.7%、12mg/kg/時群では96.7%、プロポフォール群では100%であった。

麻酔深度の調節性



# 臨床成績

## ■意識消失までの投与量[安全性解析対象集団][参考情報]

意識消失までの投与量の平均値(5~95%点)は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群では0.17(0.10~0.24)mg/kg、12mg/kg/時群では0.29(0.18~0.43)mg/kgであった。

意識消失までの投与量(mg/kg)

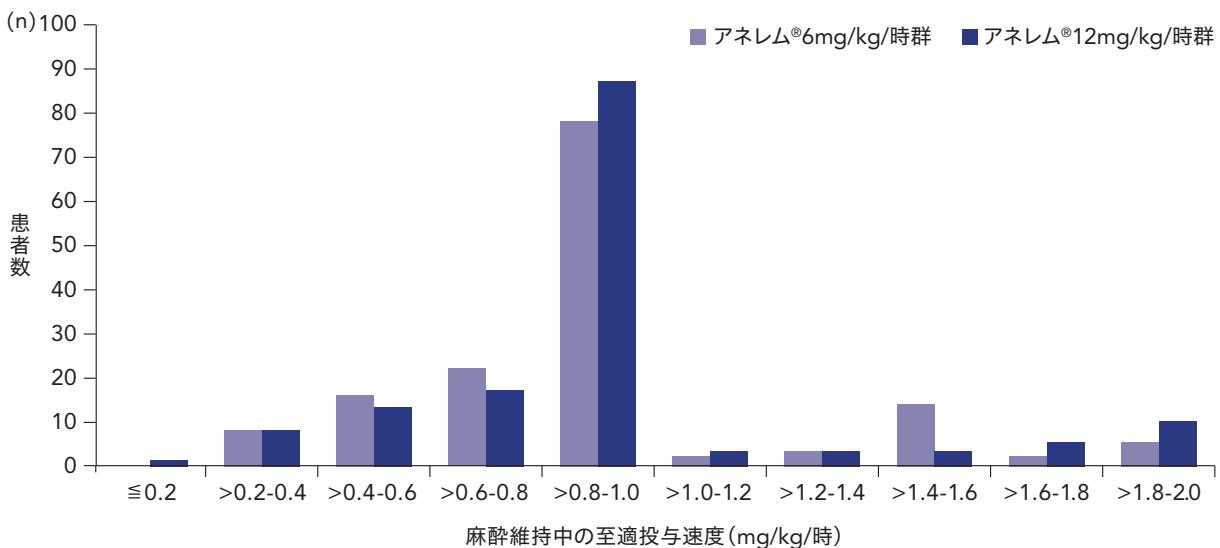
	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群 (n=150)	プロポフォール群 (n=75)
平均値±SD	0.17±0.04	0.29±0.08	1.83±0.40
5%点~95%点	0.10~0.24	0.18~0.43	0.78~2.10

## ■麻酔維持中の至適投与速度[安全性解析対象集団][参考情報]

麻酔維持中の至適投与速度(平均値)はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群では0.97mg/kg/時、12mg/kg/時群では0.99mg/kg/時、プロポフォール群では5.21mg/kg/時であった。

麻酔維持中の至適投与速度(mg/kg/時)

	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群 (n=150)	プロポフォール群 (n=75)
平均値±SD	0.97±0.35	0.99±0.39	5.21±1.29
5%点~95%点	0.40~1.58	0.40~2.00	3.89~7.19



### 6. 用法及び用量(抜粋)

〈全身麻酔の導入及び維持〉

〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

開発の経緯

アネレム<sup>®</sup>の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報  
製剤学的主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## ■安全性[安全性評価項目、安全性解析対象集団]

安全性解析対象集団375例のうち、副作用発現率はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で39.3%(59/150例)、12mg/kg/時群で42.7%(64/150例)、プロポフォール群で61.3%(46/75例)であった。主な副作用はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で血圧低下21.3%(32/150例)、嘔吐4.7%(7/150例)、恶心7.3%(11/150例)、12mg/kg/時群で血圧低下26.0%(39/150例)、嘔吐7.3%(11/150例)、恶心6.7%(10/150例)、プロポフォール群で血圧低下50.7%(38/75例)、注射部位疼痛18.7%(14/75例)、恶心5.3%(4/75例)などであった。

収縮期血圧が80mmHg以上150mmHg未満を維持できた時点の総時点に対する割合が90%以上であった患者は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群72.7%(109/150例)、12mg/kg/時群70.7%(106/150例)、プロポフォール群50.7%(38/75例)であった。血圧低下(低血圧を含む)の有害事象に対する処置が「あり」の患者は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で35.3%(53/150例)、12mg/kg/時群で33.3%(50/150例)、プロポフォール群で60.0%(45/75例)であった。

気管挿管完了までの副作用発現率はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で6.7%(10/150例)、12mg/kg/時群で6.7%(10/150例)、プロポフォール群で32.0%(24/75例)であった。

重篤な有害事象はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群の2例(処置後出血)に認められたが、薬剤との関連性は否定され、処置により回復した。

### 主な副作用(いずれかの投与群で5%以上)

	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群 (n=150)	プロポフォール群 (n=75)
血圧低下(低血圧を含む)	21.3%(32例)	26.0%(39例)	50.7%(38例)
嘔吐	4.7%(7例)	7.3%(11例)	4.0%(3例)
恶心	7.3%(11例)	6.7%(10例)	5.3%(4例)
注射部位疼痛	0%(0例)	0%(0例)	18.7%(14例)

### 血圧低下(低血圧を含む)の有害事象に対する処置

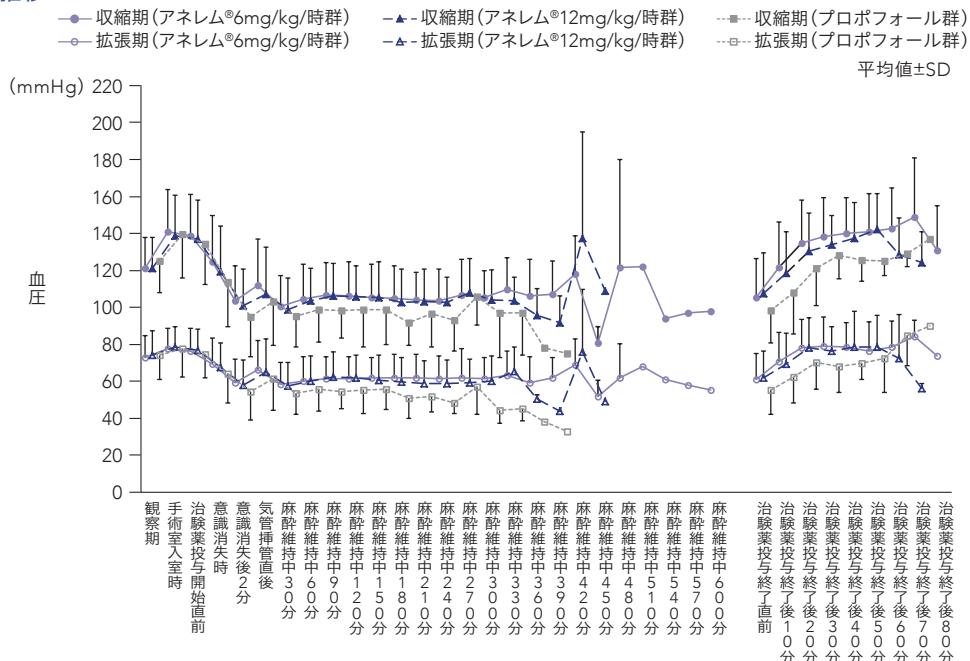
	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群 (n=150)	プロポフォール群 (n=75)
処置あり	35.3%(53例)	33.3%(50例)	60.0%(45例)
処置なし	64.7%(97例)	66.7%(100例)	40.0%(30例)

# 臨床成績

## ■血圧の推移[安全性評価項目、安全性解析対象集団]

投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧は下図のとおりであった。

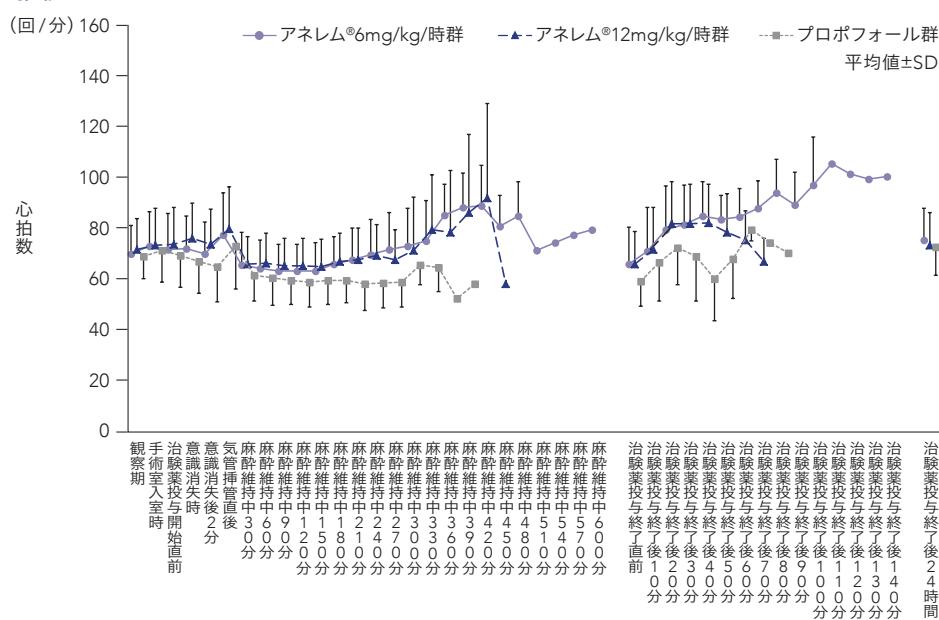
### 血圧の推移



## ■心拍数の推移[安全性評価項目、安全性解析対象集団]

心拍数の推移は、下図のとおりであった。

### 心拍数の推移



### 6. 用法及び用量(抜粋)

#### 〈全身麻酔の導入及び維持〉

##### 〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。

なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

##### 〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

- 4 国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした無作為化実薬対照並行群間比較試験  
 5 国内一般臨床試験 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験

全身麻醉の導入及び維持については、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、一般臨床試験の結果に基づき評価され、承認されました。そのため、一部国内の承認用量と異なる成績が含まれています。

5

国内一般  
臨床試験

## 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした 無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>8)</sup>

8) 社内資料:国内一般臨床試験(ONO-2745-06試験、承認時評価資料)

### ■ 試験概要

**目的** ASA分類Ⅲ以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象に、アネレム<sup>®</sup>の全身麻酔の導入及び維持に対する有効性及び安全性について検討する。

**試験デザイン** 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

**対象** 全身麻酔を施行する成人手術患者(ASA分類Ⅲ以上)67例(アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群33例、12mg/kg/時群34例)

有効性解析対象集団 FAS:62例(アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群31例、12mg/kg/時群31例)

PPS:55例(アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群27例、12mg/kg/時群28例)

安全性解析対象集団 62例(アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群31例、12mg/kg/時群31例)

**方法** 患者を下表の2群に1:1の割合で無作為に動的割付を実施した。動的割付には、年齢(20歳以上65歳未満、65歳以上)、ASA分類(Ⅲ、Ⅳ以上)、手術中の局所麻酔(脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック)施行予定の有無、治験実施施設を調整因子とする最小化法を用いた。

薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時
アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群	6mg/kg/時	1mg/kg/時(適宜増減、上限2mg/kg/時)
アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群	12mg/kg/時	1mg/kg/時(適宜増減、上限2mg/kg/時)

アネレム<sup>®</sup>を6又は12mg/kg/時の投与速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後、麻酔維持用の溶解液に切り替えて1mg/kg/時の投与速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで患者の全身状態を観察しながら適宜増減した(上限2mg/kg/時)。なお、レミフェンタニル塩酸塩、ロクロニウム臭化物は麻酔導入時及び麻酔維持時に併用し、スガマデクスナトリウムは手術終了時に併用し、フルマゼニルはアネレム<sup>®</sup>投与終了後30分以上経過しても開眼が認められない場合は併用可能とした。

**主要評価項目** 全身麻酔薬としての機能(副次評価項目である「術中覚醒・記憶の有無」、「鎮静作用に対する救済処置の有無」、「体動の有無」の3指標からなる複合指標)。なお、3指標のすべてが「無」に該当する患者を「有効」、3指標のうち1つでも「有」に該当する患者を「無効」と評価した。

**副次評価項目** アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間、術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、体動の有無、各時点のBIS値、アネレム<sup>®</sup>投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間、1回目のフルマゼニル投与から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間、麻酔深度の調節性

**安全性評価項目** 有害事象、副作用、一般臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、理学的検査[血圧・心拍数(臥位)、呼吸数、体温(深部温)、SpO<sub>2</sub>]、心電図検査(安静時12誘導心電図、モニター心電図)、収縮期血圧が80mmHg以上150mmHg未満を維持できた時点の総時点における割合、昇圧剤の使用回数、アネレム<sup>®</sup>投与部位の観察、興奮状態の観察

# 臨床成績

## 解析計画

有効性評価項目における主な解析対象集団はFASとし、副次的な解析対象集団をPPSとした。各投与群に対し、主要評価項目の有効率及び、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群の6mg/kg/時群に対する差の両側95%信頼区間(CI)を算出した。副次評価項目の術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、体動の有無において、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群の6mg/kg/時群に対する差の両側95%CIを算出し、 $\chi^2$ 検定を行った。アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間、アネレム<sup>®</sup>投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間において、投与群ごとに要約統計量を算出し、また、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群の6mg/kg/時群に対する差の両側95%CIを算出し、t検定を行った。各時点のBIS値は投与群及び時点ごとの要約統計量を算出、麻酔深度の調節性については投与群ごとに頻度分布を算出した。

安全性の評価は、本剤が投与されたすべての患者について実施した。

## ■患者背景

安全性解析対象集団における患者背景は以下のとおりであった。

### 患者背景

	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群(n=31)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群(n=31)
性別 男性/女性(n)	23/8	26/5
年齢(歳)	71.2±6.7	72.6±10.2
65歳以上 n(%)	26(83.9%)	25(80.6%)
身長(cm)	161.71±10.74	160.78±9.60
体重(kg)	60.71±12.81	59.18±13.84
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.99±3.00	22.66±3.76
ASA分類(Ⅲ/Ⅳ/V)	31/0/0	31/0/0
手術時間(分)	191.1±97.0	187.3±109.5
合併症あり n(%)	31(100%)	31(100%)

平均値±SD

### 6. 用法及び用量(抜粋)

#### 〈全身麻酔の導入及び維持〉

##### 〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

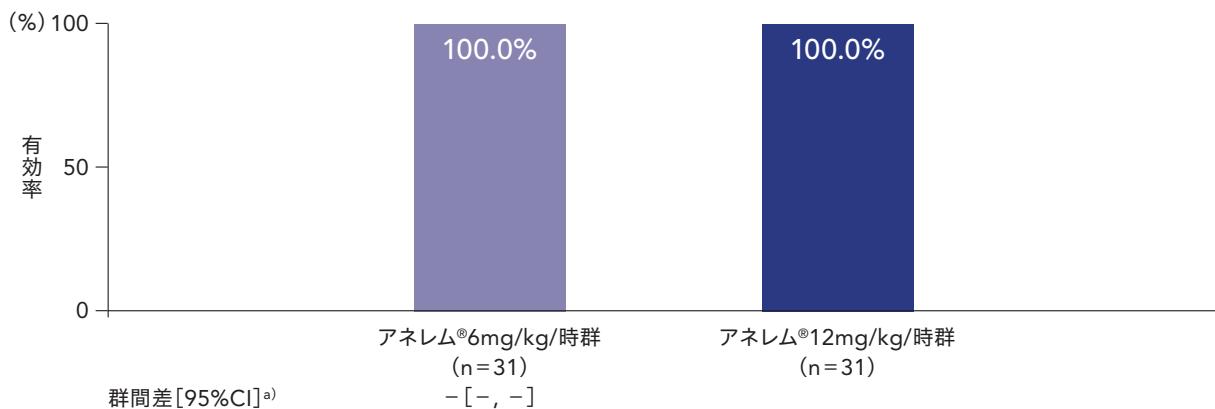
##### 〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

## ■全身麻醉薬としての機能に関する有効率[主要評価項目、FAS]

術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、体動の有無の3指標がすべて「無」である、全身麻醉薬としての機能に関する有効率は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群のいずれにおいても100%であった。

### 全身麻醉薬としての機能に関する有効率



a) Wilsonの方法を用いた。

## ■アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失(肩を揺すったときの反応が消失した時点)までの時間(平均値)は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群が97.2秒、アネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群が81.7秒であり、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群に比べてアネレム<sup>®</sup>12mg/kg/時群が有意に短いことが示された( $p = 0.0139$ 、名目上の $p$ 値、t検定)。

### アネレム<sup>®</sup>投与開始から意識消失までの時間

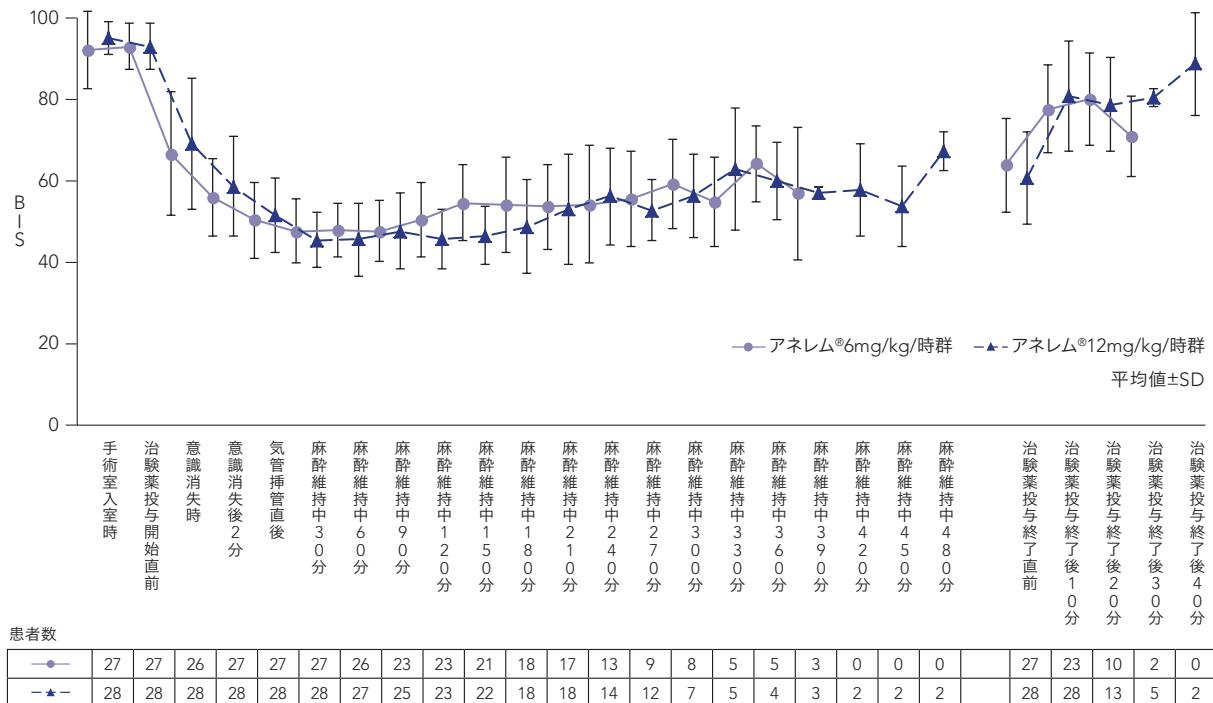
投与開始から意識消失までの時間(秒)	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群(n=31)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群(n=31)
平均値±SD 中央値[範囲]	97.2±23.0 97.0[58~150]	81.7±24.9 79.0[10~130]
群間差[95%CI] t検定(名目上のp値)	- 15.5 [-27.7, -3.3] $p=0.0139$	

# 臨床成績

## ■各時点のBIS値[副次評価項目、PPS]

アネレム<sup>®</sup>投与開始後、意識消失に伴いBIS値は低下した。すべての投与群において、アネレム<sup>®</sup>投与終了後、意識消失からの覚醒に伴いBIS値(平均値)は上昇した。

BISの推移



## ■アネレム<sup>®</sup>投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム<sup>®</sup>投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間(平均値)は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群と12mg/kg/時群との間に有意差は認められなかった(t検定)。

アネレム<sup>®</sup>投与終了から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間

		アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群(n=31)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群(n=31)
開眼までの時間(分)	平均値±SD(n)	9.6±7.8(31)	8.6±8.5(31)
	群間差[95%CI] t検定(名目上のp値)	-1.0[-5.1, 3.1] p=0.6307	
抜管までの時間(分)	平均値±SD(n)	12.8±8.0(31)	11.6±9.2(31)
	群間差[95%CI] t検定(名目上のp値)	-1.2[-5.5, 3.2] p=0.5975	
生年月日を言えるまでの時間(分)	平均値±SD(n)	15.2±8.6(30)	17.7±12.2(30)
	群間差[95%CI] t検定(名目上のp値)	2.5[-2.9, 7.9] p=0.3617	
手術室退室が可能と判断されるまでの時間(分)	平均値±SD(n)	18.0±8.7(31)	21.6±11.9(31)
	群間差[95%CI] t検定(名目上のp値)	3.6[-1.7, 8.9] p=0.1808	

## ■1回目のフルマゼニル投与から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム®投与終了後30分以上経過しても開眼が認められなかったアネレム®6mg/kg/時群2例中2例に対してフルマゼニルが投与された。アネレム®6mg/kg/時群の2例において、1回目のフルマゼニル投与から開眼までの時間(平均値)は1.0分、抜管までの時間は2.0分、生年月日を言えるまでの時間は3.0分、手術室退室が可能と判断されるまでの時間(平均値)は3.5分であり、再鎮静は報告されなかった。

1回目のフルマゼニル投与から開眼又は抜管又は生年月日を言える又は手術室退室が可能と判断されるまでの時間

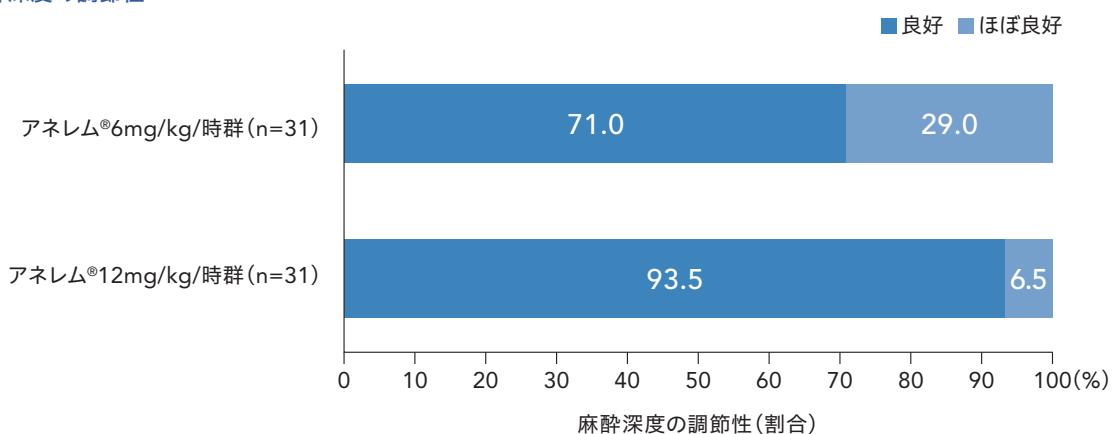
	アネレム®6mg/kg/時群 (n=2)	アネレム®12mg/kg/時群 (n=0)
開眼までの時間(分)	1.0±0.0	-
抜管までの時間(分)	2.0±0.0	-
生年月日を言えるまでの時間(分)	3.0±0.0	-
手術室退室が可能と判断されるまでの時間(分)	3.5±0.7	-

平均値±SD

## ■麻酔深度の調節性[副次評価項目、FAS]

麻酔深度の調節性について、「良好」+「ほぼ良好」の割合は、アネレム®6mg/kg/時群、12mg/kg/時群のいずれも100%であった。

麻酔深度の調節性



### 6. 用法及び用量(抜粋) (全身麻酔の導入及び維持)

#### <導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

#### <維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

# 臨床成績

## ■意識消失までの投与量[安全性解析対象集団][参考情報]

意識消失までの投与量の平均値(5~95%点)は、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群では0.16(0.11~0.24)mg/kg、12mg/kg/時群では0.27(0.17~0.42)mg/kgであった。

意識消失までの投与量(mg/kg)

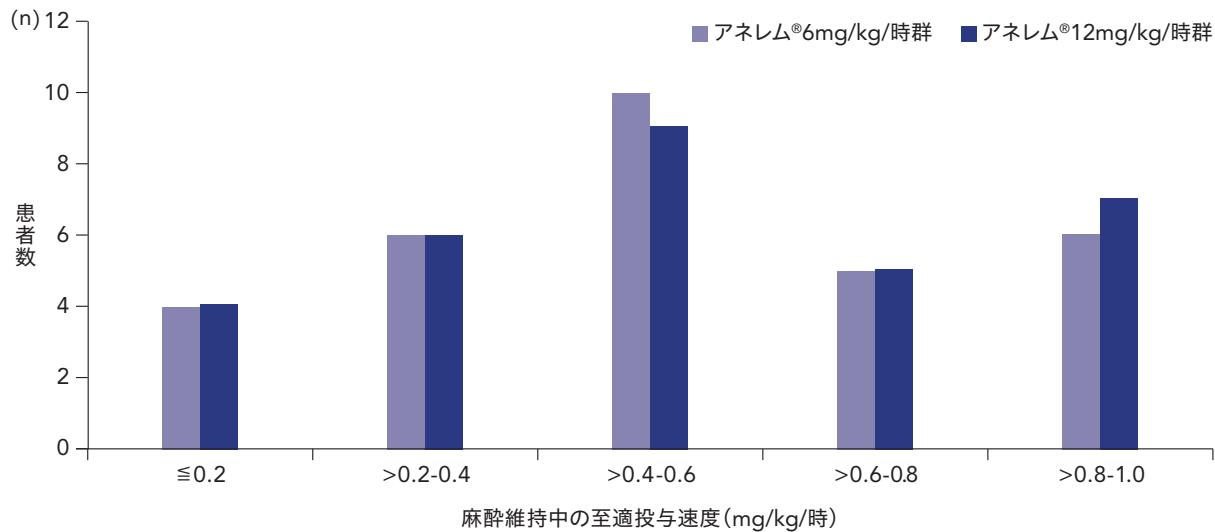
	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群(n=31)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群(n=31)
平均値±SD	0.16±0.04	0.27±0.08
5%点~95%点	0.11~0.24	0.17~0.42

## ■麻酔維持中の至適投与速度[安全性解析対象集団][参考情報]

麻酔維持中の至適投与速度(平均値)はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群では0.56mg/kg/時、12mg/kg/時群では0.57mg/kg/時であった。

麻酔維持中の至適投与速度(mg/kg/時)

	アネレム <sup>®</sup> 6mg/kg/時群(n=31)	アネレム <sup>®</sup> 12mg/kg/時群(n=31)
平均値±SD	0.56±0.27	0.57±0.30
5%点~95%点	0.13~1.00	0.10~1.00



## ■安全性[安全性評価項目、安全性解析対象集団]

安全性解析対象集団62例のうち、副作用発現率はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で45.2%(14/31例)、12mg/kg/時群で54.8%(17/31例)であった。主な副作用はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で血圧低下25.8%(8/31例)、恶心25.8%(8/31例)、嘔吐22.6%(7/31例)、12mg/kg/時群で血圧低下41.9%(13/31例)、恶心12.9%(4/31例)、嘔吐12.9%(4/31例)、譫妄6.5%(2/31名)などであった。

気管挿管完了までの副作用発現率はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群で9.7%(3/31例)、12mg/kg/時群で19.4%(6/31例)、気管挿管完了以降の副作用発現率はアネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群が38.7%(12/31例)、12mg/kg/時群が41.9%(13/31例)であった。重篤な有害事象、死亡例、有害事象による投与中止例は認められなかった。

## 5 国内一般臨床試験 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験

開発の経緯

アネレム®の特徴

ドラッグ・インフォメーション

臨床成績

薬物動態

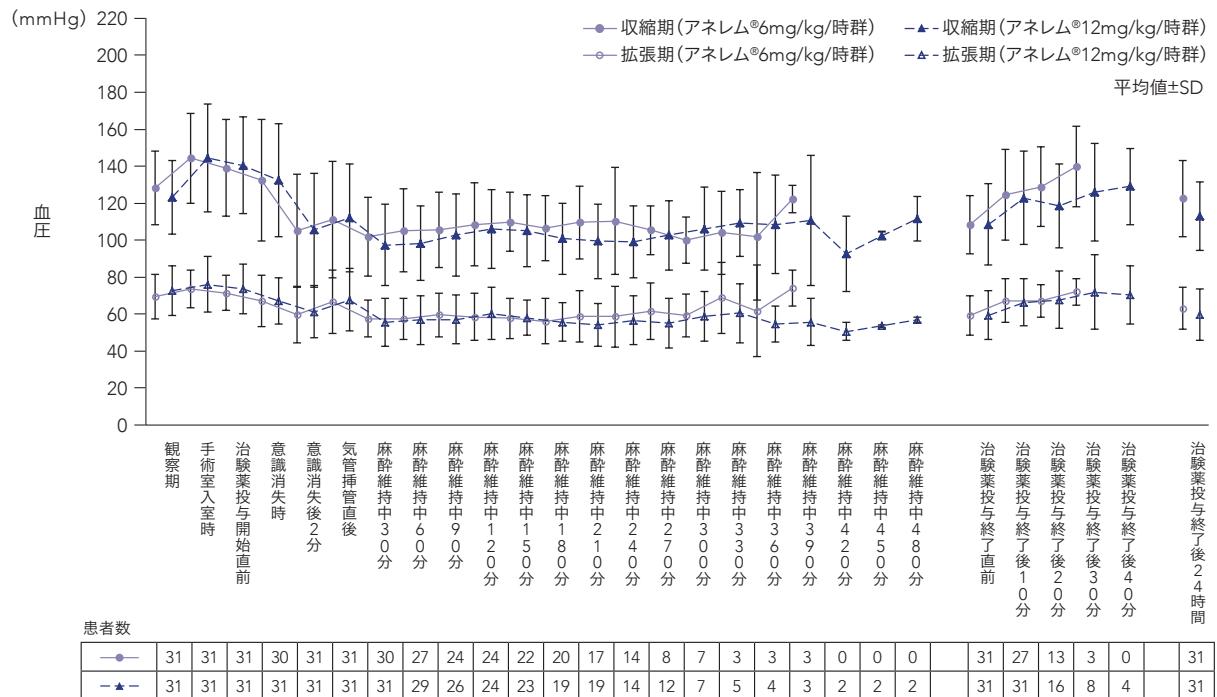
薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する理化学的知見  
製剤学的  
事項、取扱い上の注意、包装、関連情報主要文献、製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## ■ 血圧の推移[安全性評価項目、安全性解析対象集団][参考情報]

血圧の推移について、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群と12mg/kg/時群は同様の推移を示した。

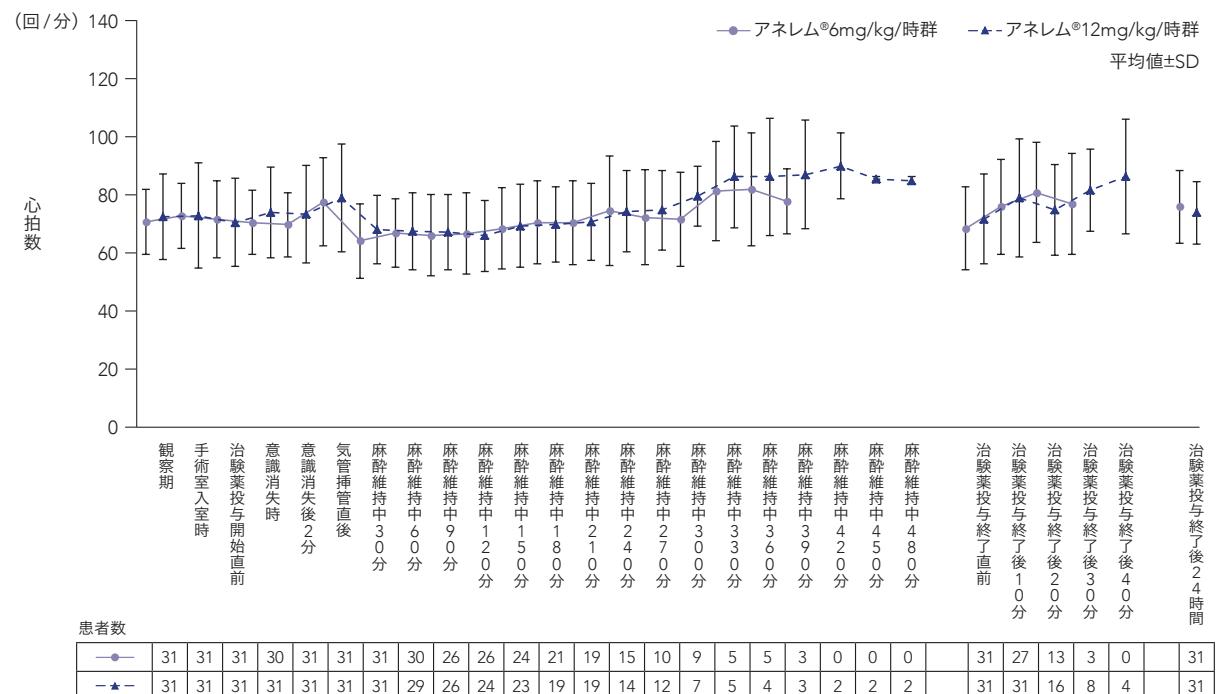
## 血圧の推移



## ■ 心拍数の推移[安全性評価項目、安全性解析対象集団][参考情報]

心拍数の推移について、アネレム<sup>®</sup>6mg/kg/時群と12mg/kg/時群は同様の推移を示した。

## 心拍数の推移



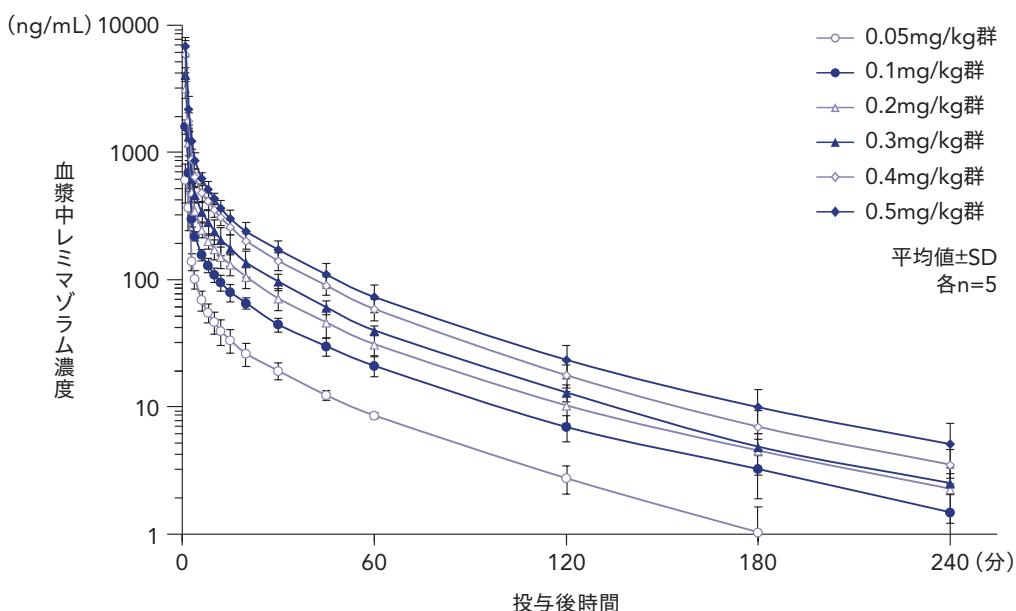
# 薬物動態

## 1. 血漿中濃度

### (1) 単回静脈内急速投与<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性(20~45歳)36例を対象とし、30例にレミマゾラムを0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、6例にプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与した。レミマゾラム投与群のみを対象として薬物動態解析を実施した結果、 $C_{max}$ 及びAUC<sub>inf</sub>は用量依存的に増加した。

健康成人男性にレミマゾラムを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度の推移



健康成人男性にレミマゾラムを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)

投与量(mg/kg)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL(L/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
0.05	654±138	49.6±2.7	39±8	0.0168±0.0009	0.507±0.123
0.1	1620±210	120±9	52±13	0.0140±0.0011	0.480±0.090
0.2	3260±550	199±34	52±9	0.0171±0.0025	0.516±0.058
0.3	4190±520	255±23	48±8	0.0198±0.0017	0.580±0.094
0.4	6000±1700	365±47	45±7	0.0185±0.0023	0.533±0.085
0.5	6960±1210	452±55	53±9	0.0187±0.0025	0.573±0.080

動脈血漿データ、各n=5、平均値±SD

健康成人男性にレミマゾラムを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ(3-コンパートメント解析)

投与量(mg/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$t_{1/2\gamma}$ (min)	$V_1$ (L/kg)
0.05	0.87±0.58*	10±9*	38±8*	0.0606±0.0318*
0.1	0.60±0.18	9.4±3.7	49±10	0.0366±0.0062
0.2	0.60±0.13	11±2	52±8	0.0383±0.0086
0.3	0.52±0.08	9.2±3.3	48±6	0.0423±0.0059
0.4	0.53±0.05	11±1	48±3	0.0422±0.0100
0.5	0.57±0.10	9.6±2.1	49±7	0.0466±0.0066

平均値±SD、各n=5、\*:n=4(1例は3-コンパートメントモデルに当てはまらなかったため除外した。)

対象：日本人健康成人男性(20~45歳)36例

方法：レミマゾラム0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、あるいはプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

## (2) 単回静脈内持続投与<sup>10)</sup>

日本人健康成人男性(20～45歳)10例を対象とし、投与速度1mg/kg/時にてレミマゾラム(n=8)又はプラセボ(n=2)を単回静脈内持続投与した。投与時間は最大1時間とし、意識消失から10分間で投与終了とした。その結果、AUC<sub>inf</sub>、t<sub>1/2</sub>、及びCLは動脈血と静脈血で同程度であったが、静脈血に比べ動脈血のC<sub>eo</sub>iが高値、V<sub>ss</sub>が低値を示した。

**健康成人男性にレミマゾラムを投与速度1mg/kg/時で単回静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)**

検体	C <sub>eo</sub> i(ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)	CL(L/min)	V <sub>ss</sub> (L)
動脈血漿	672±71	428±161	57±5	1.11±0.26	30.9±4.1
静脈血漿	619±89	431±170	59±13	1.11±0.26	43.1±7.7

平均値±SD、n=8、C<sub>eo</sub>i:投与終了直前の血漿中濃度

対象:日本人健康成人男性(20～45歳)10例

方法:投与速度1mg/kg/時にてレミマゾラム(n=8)又はプラセボ(n=2)を単回静脈内持続投与した。

### 6. 用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

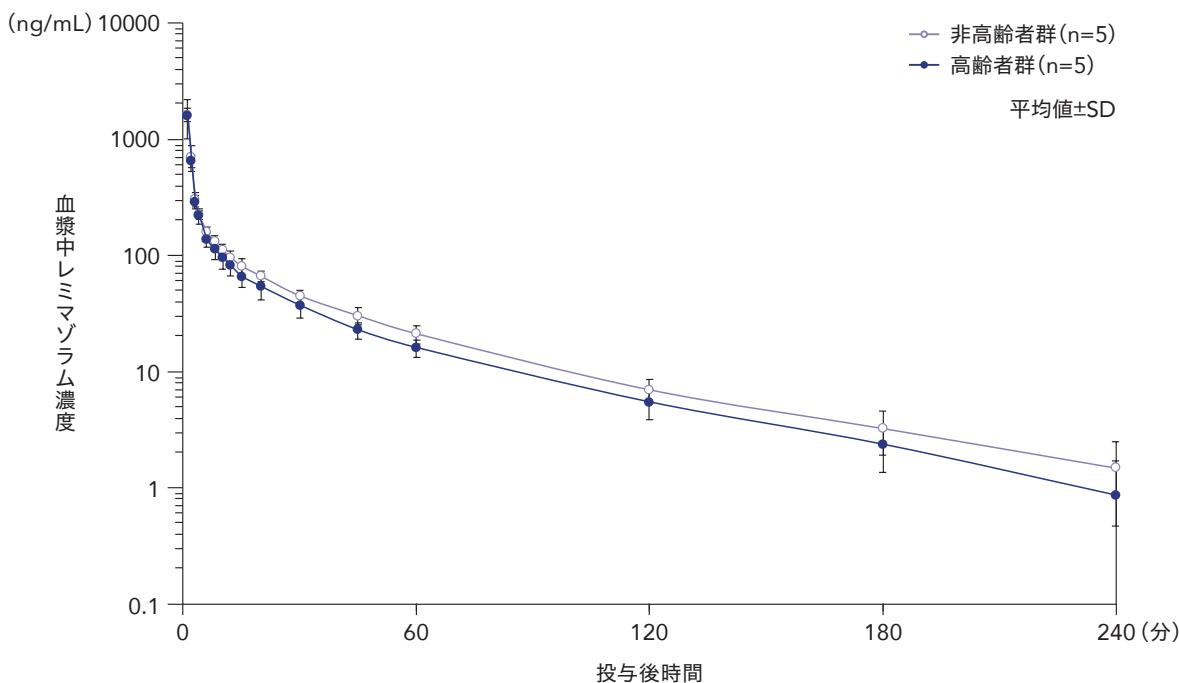
通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

# 薬物動態

## (3)高齢者における血漿中濃度<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性を対象とした試験において、非高齢者(20～40歳)5例及び高齢者(65～73歳)5例にレミマゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した。その結果、非高齢者と高齢者の薬物動態に違いはなかった。

非高齢男性及び高齢男性にレミマゾラム0.1mg/kgを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度の推移



非高齢男性及び高齢男性にレミマゾラム0.1mg/kgを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)	CL(L/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
非高齢(20～40歳)	1620±210	120±9	52±13	0.0140±0.0011	0.480±0.090
高齢(65～73歳)	1590±580	104±19	47±12	0.0164±0.0030	0.473±0.093

動脈血漿データ、各n=5、平均値±SD

対象：日本人の非高齢健康成人男性(20～40歳)5例、健康高齢男性(65～73歳)5例

方法：レミマゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

### 6. 用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

#### ＜導入＞

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

#### ＜維持＞

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

#### 〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.8 高齢者

投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血压、徐脈等の副作用があらわれるおそれがある。[7.4、16.6.1参照]

## 1. 血漿中濃度

開発の経緯

アズレム®の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

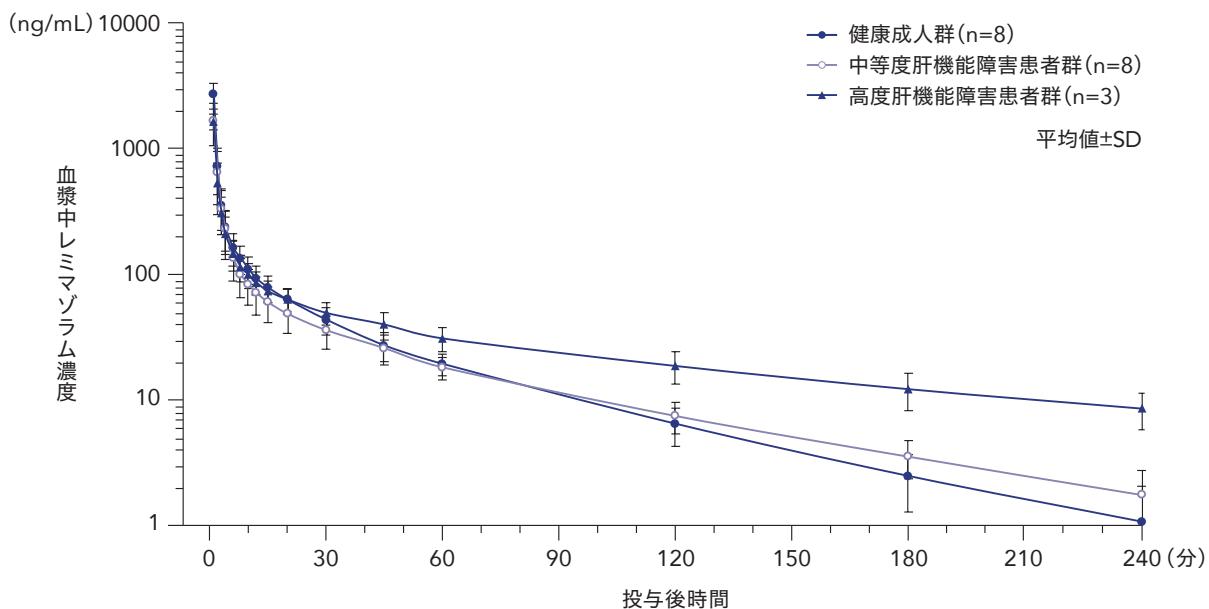
及び安全性試験

事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報

主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所(4) 肝機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ)<sup>11)</sup>

28~64歳の中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者8例、高度肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者3例、及び健康成人9例を対象とし、レミマゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した(健康成人群1例はPK解析対象集団から除外)。その結果、血漿中レミマゾラムの $t_{1/2}$ 及び $V_{ss}$ は、肝機能障害の重症度が高いほど延長又は増加した。AUC<sub>inf</sub>は健康成人群と中等度肝機能障害患者群で同程度であったが、高度肝機能障害患者群では健康成人群の約1.3倍であった。

健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム0.1mg/kgを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度の推移



健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム0.1mg/kgを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)

	健康成人群 (n=8)	中等度肝機能障害患者群 (n=8)	高度肝機能障害患者群 (n=3)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2690±404	1670±621	1650±234
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	132±26.5	111±29.7	171±20.9
$\lambda z$ (1/min)	0.0173±0.00498	0.0127±0.00307	0.00683±0.00203
t <sub>1/2</sub> (min)	43.1±12.8	57.4±12.5	109±36.0
CL(L/min/kg)	0.0131±0.00308	0.0161±0.00478	0.00987±0.00114
V <sub>ss</sub> (L/kg)	0.329±0.0985	0.652±0.298	1.01±0.438

平均値±SD

対象:28~64歳の中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者8例、高度肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者3例、健康成人8例

方法:レミマゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child Pugh分類C)

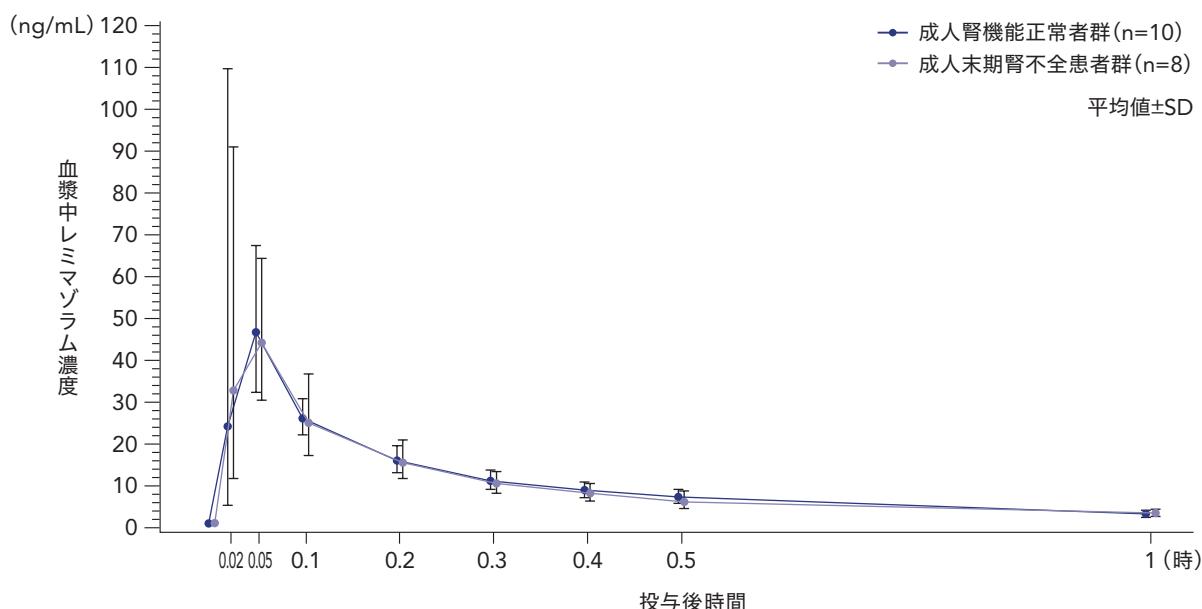
投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の代謝が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

# 薬物動態

## (5)腎機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ)<sup>12)</sup>

27～57歳の末期腎不全患者[eGFR(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)：15以上30未満が4例、15未満が4例]8例、腎機能正常者[eGFR(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)：80以上]10例を対象とし、レミマゾラム1.5mgを単回静脈内急速投与した。その結果、血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータは、成人腎機能正常者群と成人末期腎不全患者群で同様であった。

成人腎機能正常者及び成人末期腎不全患者にレミマゾラム1.5mgを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度の推移



成人腎機能正常者及び成人末期腎不全患者にレミマゾラム1.5mgを単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント解析)

	成人腎機能正常者群(n=10)	成人末期腎不全患者群(n=8)
CL(L/h)	112.2±13.9	123.0±36.7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	60.1±35.4	57.7±12.2
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	13.6±1.9	13.1±3.7
t <sub>1/2</sub> (h)	0.40±0.05	0.40±0.23
λz(1/h)	1.75±0.24	2.26±1.10
Vz(L)	65.4±13.1	63.1±24.7

平均値±SD

対象:27～57歳の末期腎不全患者[eGFR(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)：15以上30未満が4例、15未満が4例]8例、腎機能正常者[eGFR(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)：80以上]10例

方法:レミマゾラム1.5mgを単回静脈内急速投与した。

### 6.用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

#### 〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

#### 〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

#### 〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

## 2. 分布

### ■組織内分布(ラット、サル)<sup>13,14)</sup>

レミマゾラムの組織内分布は、ラット(SD)、カニクイザルに<sup>14</sup>C-レミマゾラム10mg/kgを単回静脈内急速投与し、投与後の各組織への移行並びに経時推移の特性を検討した。その結果、投与後の短いt<sub>1/2</sub>及び速やかで広範囲の組織分布が示され、いずれの組織においても蓄積はほとんどみられないことが示され、メラニン色素を含む眼組織に移行するものの血漿中濃度の消失に伴い同様の推移を示した。

### ■乳汁移行性(ラット)<sup>15)</sup>

分娩後11日の授乳中ラット(SD)に<sup>14</sup>C-レミマゾラム10mg/kgを単回静注内急速投与して乳汁中移行を検討した結果、レミマゾラム及び代謝物は乳汁中に移行するが母動物の血漿中濃度の消失と同様の濃度推移を示した。

### ■胎盤透過性(ラット)<sup>13)</sup>

妊娠17日のラットに<sup>14</sup>C-レミマゾラム10mg/kgを単回急速静注したときの胎児血液及び胎児放射能濃度は、投与後5分においてそれぞれ母動物血漿の0.07及び0.05倍であり、投与後48時間では投与後5分の1%未満となった。

### ■血球移行性(*in vitro*)<sup>16)</sup>

<sup>14</sup>C-レミマゾラム(添加濃度1~10μg/mL)をヒト血液と37°Cで5分間インキュベートしたところ、レミマゾラムは7.5~11.7%が血球中に移行した。

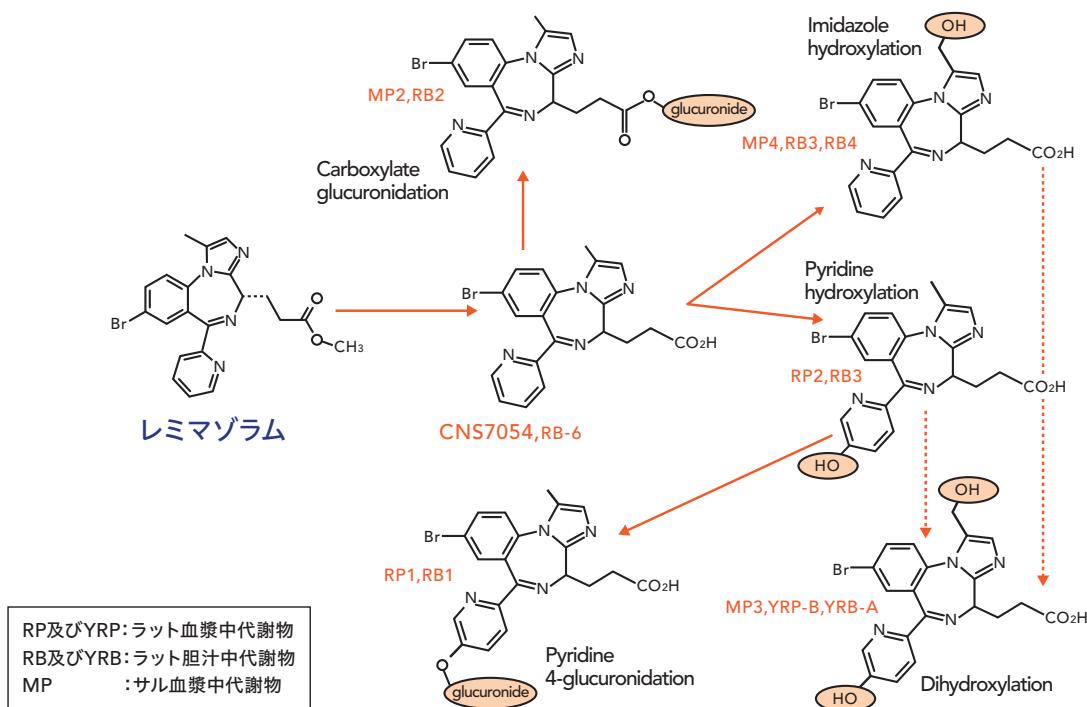
### ■血清タンパク結合(*in vitro*)<sup>17)</sup>

<sup>14</sup>C-レミマゾラムのヒト血清におけるタンパク結合を限外ろ過法により検討した。ヒト血清に<sup>14</sup>C-レミマゾラム1、3、10μg/mLを添加したとき、タンパク結合率は91.6~92.1%であり、主にアルブミンと結合した。

### 3. 代謝(*in vitro*)<sup>18)</sup>

レミマゾラムは主に肝臓のカルボキシリエステラーゼ(CES、主にCES1)によって速やかにCNS7054に加水分解され代謝される。レミマゾラムの推定代謝経路を下図に示す。また、レミマゾラムの代謝にチトクロームP450は関与しなかった。

レミマゾラムの推定代謝経路



### 4. 排泄<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性各5例に、レミマゾラム0.2又は0.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに未変化体は尿中から検出されず、主代謝物として80%以上が尿中に排泄された。

#### 6. 用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

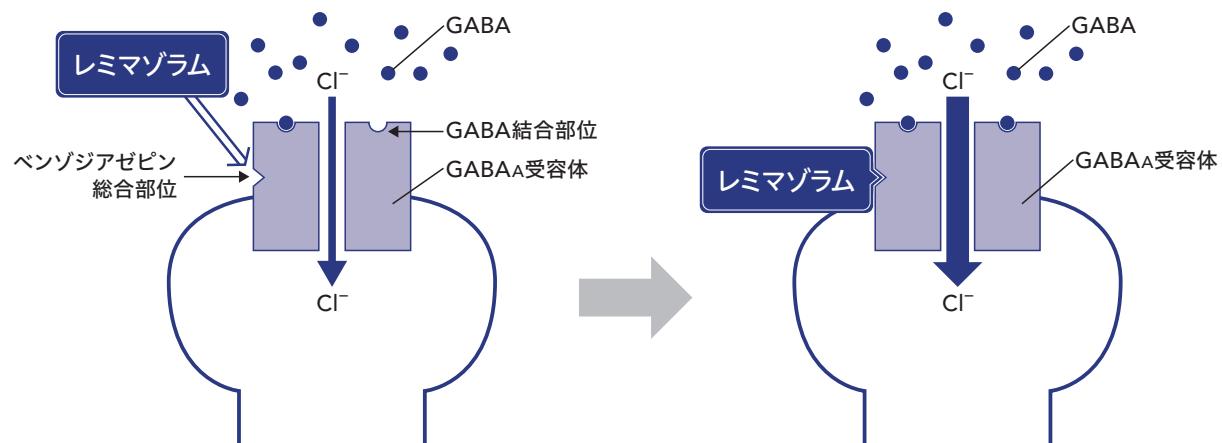
<消化器内視鏡診療時の鎮静>

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

## 1. 作用機序

レミマゾラムは、GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位を介して、主要な抑制性神経伝達物質であるGABAのGABA<sub>A</sub>受容体への結合を促進させることで鎮静作用を示すと考えられる。

レミマゾラムの作用機序(イメージ図)



## 2. 非臨床試験

### (1) GABA<sub>A</sub>受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性(*in vitro*)<sup>19)</sup>

ラット脳GABA<sub>A</sub>受容体のベンゾジアゼピン結合部位に対して、レミマゾラムは高い結合親和性を示し、阻害定数(Ki)は26.3nmol/Lであった。一方、同部位に対する主代謝物(加水分解物)CNS7054の結合親和性は低く、レミマゾラムの約1/170であった。

ラット脳GABA<sub>A</sub>受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性

レミマゾラム Ki(nmol/L)	CNS7054 Ki(nmol/L)	Ki比(CNS7054/レミマゾラム)
26.3	4,420	~170倍

n=2

開発の経緯

アネレム®の  
特徴

ドラッグインフォ  
メーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び  
安全性  
試験  
試験

有効成分に関する理化学的  
知見  
製剤学的  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報

主要文献  
及び  
製造販売業者の氏名  
又は  
名称  
及び  
住所

# 薬効薬理

## (2)選択性プロファイル(*in vitro*)<sup>19)</sup>

各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネル(合計38種類)に対するレミマゾラム(10μmol/L)の親和性を評価したが、特異的な結合は認められなかった。

## (3)鎮静作用(マウス)<sup>20,21)</sup>

レミマゾラム(15～30mg/kg)を雄Rj:NMRIマウスに静脈内急速投与した場合の鎮静作用について、正向反射消失(LRR)を指標として評価した。その結果、投与量の増加とともにLRR発現数は増加し、LRR発現までの時間は短縮した。LRR持続時間は最高用量で10分間未満であった。レミマゾラム30mg/kgの静脈内急速投与の15分前にベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニル(20mg/kg)を腹腔内投与した場合、LRR持続時間が短縮し、LRR発現数は減少した。CNS7054は、検討した投与量(30～100mg/kg、急速静注)ではLRRを発現しなかった。

### レミマゾラム及び比較対照薬の鎮静作用(マウス)

薬剤	投与量(mg/kg)	LRR発現n数/ 投与n数	LRR発現までの時間(分)	LRR持続時間(分)
レミマゾラム	30	6/8匹	0.4±0.1	8.4±2.6
	30	6/8匹	1.2±0.2	3.6±1.8
CNS7054	100	0/8匹	—	0.0±0.0
ミダゾラム	50	7/8匹	1.2±0.4	37.4±3.5
	50	6/8匹	1.2±0.3	65.1±14.3
プロポフォール	20	8/8匹	0.0±0.0	10.0±0.6

Mean±SEM  
ミダゾラム、プロポフォールは対照薬として用いた。

#### (4) 鎮静作用(ラット)<sup>22~24)</sup>

レミマゾラム(0.05~100mg/kg)を雄SDラットに投与した場合の鎮静作用について、LRR、運動失調(よろめき歩行又は腹臥位の状態)及び自発運動量を指標として評価した。その結果、レミマゾラム投与後、用量依存的にLRR発現数が増加した。すべての動物でLRRが発現する最小用量(20mg/kg)において、LRR発現までの時間は0.8分間、LRR持続時間は6.8分間であった。また、レミマゾラムで用量依存的に運動失調を発現し、0.5、20、100mg/kgで溶媒対照群と比較して有意な作用を示した( $p<0.05$ 片側、Cochran-Armitage傾向検定)。さらに、レミマゾラム(0.05~10mg/kg、静脈内急速投与)では1mg/kg以上で用量依存的な自発運動量の低下が認められた。なお、マウスの試験結果と同様、ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニルはラットでのレミマゾラムの鎮静作用を回復させた。また、運動失調を指標として主代謝物CNS7054の鎮静作用を評価したところ、レミマゾラムの1/200であった。

#### 全動物でLRR発現が認められた最小用量でのレミマゾラム及び比較対照薬の鎮静作用(ラット)

薬剤	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	LRR発現までの時間(分)	LRR持続時間(分)	LRRからの完全回復時間(分) <sup>b)</sup>
レミマゾラム	20	0.8±0.34	6.8±0.46	9.6±0.69
ミダゾラム	50	0.6±0.07	49.2±9.69	120.0±0.00
プロポフォール	10	0.3±0.01	10.7±0.72	14.0±0.68

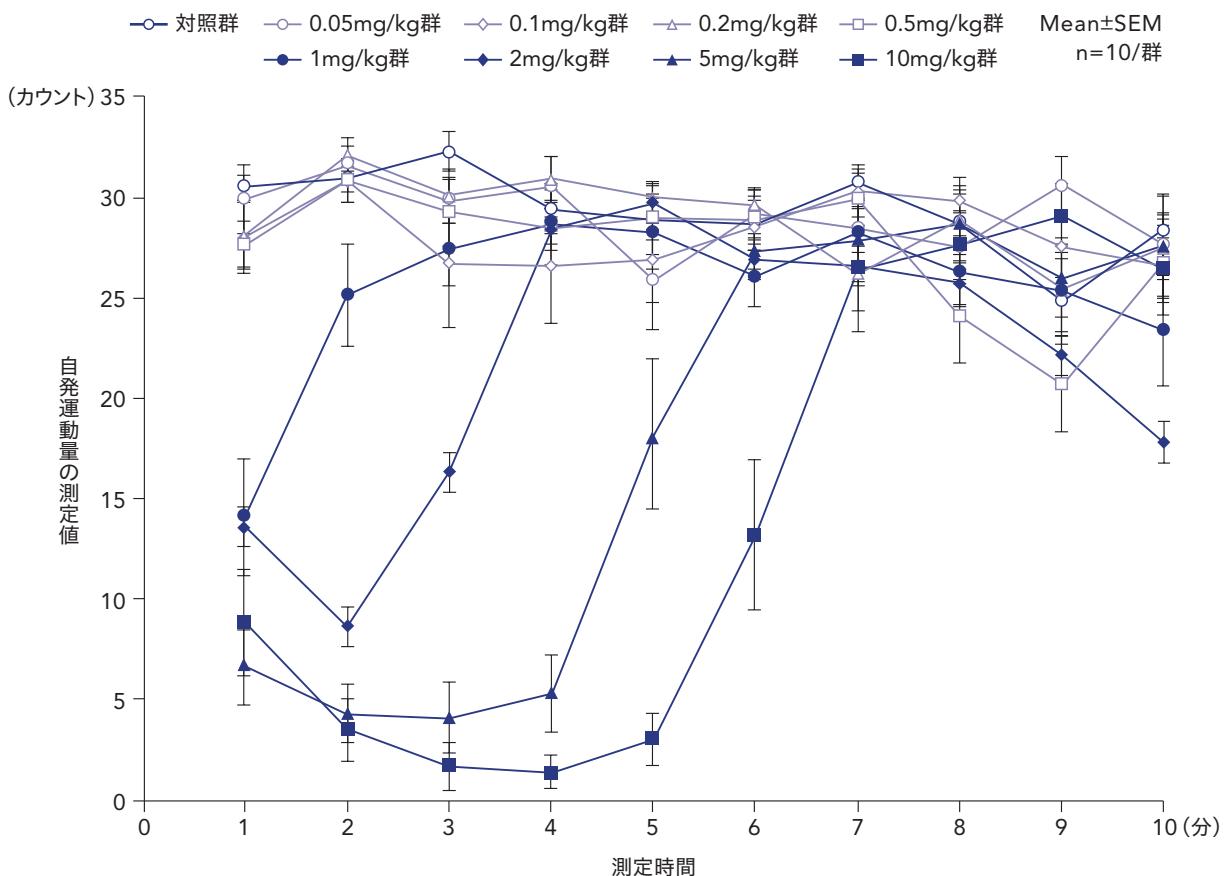
Mean±SEM、n=10

ミダゾラム、プロポフォールは対照薬として用いた。

a)投与群のすべての動物でLRRが発現した最小用量

b)運動失調からの回復を含む

#### レミマゾラム投与によるラットの自発運動量の変化



# 薬効薬理

## (5) 鎮静作用(ミニブタ)<sup>25,26)</sup>

レミマゾラムを雄NIBS系ミニブタに投与した場合の鎮静作用について評価した。その結果、鎮静スコアリングシステム(最大スコア:5.3)において、レミマゾラムの静脈内急速投与(0.1、0.3、1.0 mg/kg)で用量依存的な鎮静作用(投与2分後の平均鎮静スコアはそれぞれ1.4、1.9、2.7)及び回復時間(それぞれ20、45、60分)が認められた。

また、レミマゾラムの静脈内持続投与により投与量に応じた一定の鎮静深度を維持できることが確認された。特に長期試験において、一定の鎮静深度を維持するため投与量の調整が必要であったが、レミマゾラム28日間静脈内持続投与で、安定した鎮静作用を28日間維持した。長期投与期間中、鎮静維持投与量は徐々に増加し、投与28日目でレミマゾラムの増加の程度は平均2.0倍となった。鎮静作用の蓄積はなく、持続投与終了後に鎮静作用の延長は認められなかった。

### レミマゾラム及びミダゾラム(静脈内持続投与)の鎮静作用(ミニブタ)

薬剤/動物数	鎮静スコア <sup>a)</sup>	投与時間	導入用量 (mg/kg)	維持用量 (mg/kg/時)	回復までの時間 (分)
レミマゾラム(n=3)	≥2	240分間	—	0.6 <sup>b)</sup>	8/20 <sup>c)</sup>
	≥3	240分間	—	1.8 <sup>b)</sup>	15/50
	4	240分間	—	6.0 <sup>b)</sup>	35/90
レミマゾラム(n=6)	2	28日間	0.3 <sup>d)</sup>	0.56[1日目]～ 1.16[28日目]	ND/67
ミダゾラム(n=6)	2	28日間	0.03 <sup>e)</sup>	0.13[1日目]～ 0.39[28日目]	ND/110

ND:未測定

ミダゾラムは対照薬として用いた

a)鎮静深度として、筋緊張、探索行動、背景刺激に対する反応及び歩行/姿勢を評価した一般鎮静症状スコア(0～4)

b)スコア4を30分間維持することを必須とした

c)維持レベル1スコア低下まで/完全回復まで

d)スコア3に達するまで0.3mg/kg/分で投与

e)スコア3に達するまで5分ごとに0.03mg/kg/分で反復投与

## (6) 鎕静作用(サル)<sup>27～32,52)</sup>

カニクイザルにおけるレミマゾラムの鎮静作用については、安全性薬理試験及び毒性試験の結果に基づき評価した。

投与したすべての動物が鎮静状態(横臥位、腹臥位、座位、起立不能、部分的又は完全な閉眼、刺激に対する反応性消失及び傾眠など)を示す最小用量を鎮静用量と定義したとき、レミマゾラムを静脈内急速投与した3つの試験における鎮静用量はいずれも2mg/kg以上であった。

静脈内持続投与試験では、投与時間、投与量範囲及び投与間隔が試験間で大きく異なるため、鎮静作用発現の投与速度及び投与量は投与中に観察される症状を指標に判断した。評価した8試験では、鎮静症状を発現するレミマゾラムの持続投与速度は0.75～3mg/kg/時、総投与量は6～30mg/kgであった。

## (7) 健忘への影響(ラット)[参考情報]<sup>33)</sup>

レミマゾラムの健忘作用をプロポフォールと比較するために、ラット受動回避反応試験で明室滞在時間を評価指標として評価した(n=10/群)。レミマゾラム(0.2、0.5及び1mg/kg、急速静注)及びプロポフォール(1、2及び5mg/kg、急速静注)は用量依存的に明室滞在時間を短縮した。試験系の妥当性を確認するために陽性対照薬であるミダゾラム(0.02、0.2及び2mg/kg、急速静注)の作用を検討した結果、用量依存的に明室滞在時間を短縮した(n=5/群)。レミマゾラム及びプロポフォールの健忘作用のED<sub>50</sub>値は、それぞれ0.68及び2.5mg/kgであった。鎮静作用のED<sub>50</sub>値はそれぞれ4.4及び3.9mg/kgであることから、鎮静作用と健忘作用の用量比はそれぞれ5.7及び1.8倍であった。

### 3. 薬力学的作用

#### (1) 意識消失を認めた被験者数と意識消失時間(健康成人男性)<sup>9)</sup>

20~45歳の日本人健康成人男性36例を対象とし、レミマゾラム0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、あるいはプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与したときの、投与群ごとの意識消失(MOAA/S スコア1以下)を認めた被験者数及び意識消失持続時間(MOAA/S スコア1以下を示した持続時間)を検討した。その結果、レミマゾラム0.05mg/kg群では2例、0.1mg/kg群では1例、0.2mg/kg以上の投与群では全例で意識消失が認められたが、プラセボ群では意識消失を認めた被験者はいなかった。意識消失持続時間は、0.2mg/kg群では2.8分間、0.3mg/kg群では3.6分間、0.4mg/kg群では6.2分間、0.5mg/kg群では15.8分間であり、用量に応じた意識消失持続時間の延長が認められた。

一方、65~74歳の日本人健康高齢男性にレミマゾラム0.1mg/kg(n=5)又はプラセボ(n=1)を投与したときの投与群ごとの意識消失を認めた被験者数及び意識消失持続時間を検討したところ、レミマゾラム0.1mg/kg群では全例が意識消失を認め、意識消失持続時間は3.8分間であった。プラセボ群では意識消失を認めた被験者はいなかった。

#### 意識消失を認めた被験者数と意識消失時間

投与群		意識消失を認めた被験者数	意識消失持続時間(分)
非高齢(20~45歳)	プラセボ群(n=6)*	0	-
	レミマゾラム0.05mg/kg群(n=5)	2	1.5
	レミマゾラム0.1mg/kg群(n=5)	1	-
	レミマゾラム0.2mg/kg群(n=5)	5	2.8±2.7
	レミマゾラム0.3mg/kg群(n=5)	5	3.6±2.7
	レミマゾラム0.4mg/kg群(n=5)	5	6.2±1.9
	レミマゾラム0.5mg/kg群(n=5)	5	15.8±12.9
高齢(65~74歳)	プラセボ群(n=1)	0	-
	レミマゾラム0.1mg/kg群(n=5)	5	3.8±2.4

平均値±SD、\*:各投与群のプラセボを併合

対象:日本人健康成人男性(20~45歳)36例、日本人健康高齢男性(65~74歳)6例

方法:レミマゾラム0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、あるいはプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

MOAA/S(Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation)スコアの尺度は5(覚醒)から0(僧帽筋を強く押しても反応しない)で、スコア4~2は鎮静、スコア1~0は意識消失を示す。

#### 6. 用法及び用量

（全身麻酔の導入及び維持）

##### <導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

##### <維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

##### （消化器内視鏡診療時の鎮静）

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて緩徐に静脈内に投与する。必要に応じて追加投与する場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ追加投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜増減する。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

##### 9.8 高齢者

投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血圧、徐脈等の副作用があらわれるおそれがある。[7.4、16.6.1参照]

# 薬効薬理

## (2) 鎮静を認めた被験者数と覚醒までの時間[参考情報]<sup>9)</sup>

20～45歳の日本人健康成人男性36例を対象とし、レミマゾラム0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、あるいはプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与したときの、投与群ごとの鎮静(MOAA/Sスコア4以下)を認めた被験者数及び覚醒までの時間(投与終了時点からMOAA/Sスコアが4以下から5に回復した最終時点までの持続時間)を検討した。その結果、レミマゾラム群では全例で鎮静が認められたが、プラセボ群では1例であった。覚醒までの時間は、0.05mg/kg群では23.6分、0.1mg群では24.8分、0.2mg/kg群では29.4分、0.3mg/kg群では32.0分、0.4mg/kg群では40.0分、0.5mg/kg群では54.0分であり、用量に応じた鎮静持続時間の延長が認められた。

一方、65～74歳の日本人の健康高齢男性にレミマゾラム0.1mg/kg(n=5)又はプラセボ(n=1)を投与したときの投与群ごとの鎮静を認めた被験者数及び覚醒までの時間を検討したところ、レミマゾラム0.1mg/kg群では全例が鎮静を認め、覚醒までの時間は22.0分であった。プラセボ群では鎮静を認めた被験者はいなかった。

### 鎮静を認めた被験者数と覚醒までの時間

投与群	鎮静(MOAA/Sスコアが4以下)を認めた被験者数	覚醒までの時間(分)
非高齢(20～45歳)	プラセボ群(n=6)*	1
	レミマゾラム0.05mg/kg群(n=5)	5
	レミマゾラム0.1mg/kg群(n=5)	5
	レミマゾラム0.2mg/kg群(n=5)	5
	レミマゾラム0.3mg/kg群(n=5)	5
	レミマゾラム0.4mg/kg群(n=5)	5
	レミマゾラム0.5mg/kg群(n=5)	5
高齢(65～74歳)	プラセボ群(n=1)	0
	レミマゾラム0.1mg/kg群(n=5)	5

平均値±SD、\*:各投与群のプラセボを併合

対象：日本人健康成人男性(20～45歳)36例、日本人健康高齢男性(65～74歳)6例

方法：レミマゾラム0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、あるいはプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

### 6. 用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

〈維持〉

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて緩徐に静脈内に投与する。必要に応じて追加投与する場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ追加投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜増減する。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.8 高齢者

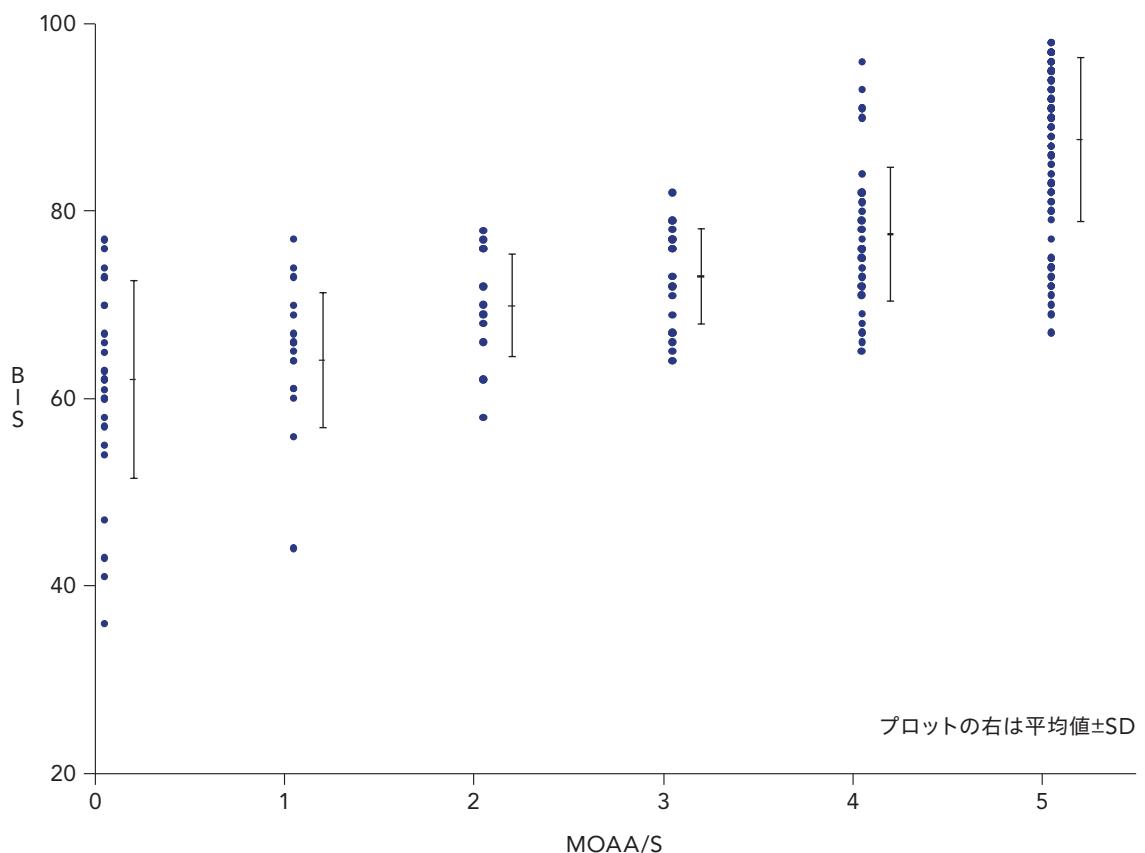
投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血圧、徐脈等の副作用があらわれるおそれがある。[7.4、16.6.1参照]

(3) MOAA/SスコアとBIS値の相関性(健康成人男性)<sup>10)</sup>

レミマゾラムの薬力学的作用について、日本人健康成人男性10例を対象とし、投与速度1mg/kg/時にてレミマゾラム又はプラセボを単回静脈内持続投与し、MOAA/Sスコア及びBIS値を評価した。MOAA/Sスコアはスコア5が覚醒、スコア4~2が鎮静、スコア1~0が意識消失を示す。

その結果、レミマゾラム1mg/kg/時群でMOAA/SスコアとBIS値の間に相関性が示された(Spearmanの順位相関係数:0.7577)。

MOAA/SスコアとBIS値の散布図



対象:日本人健康成人男性(20~45歳)10例

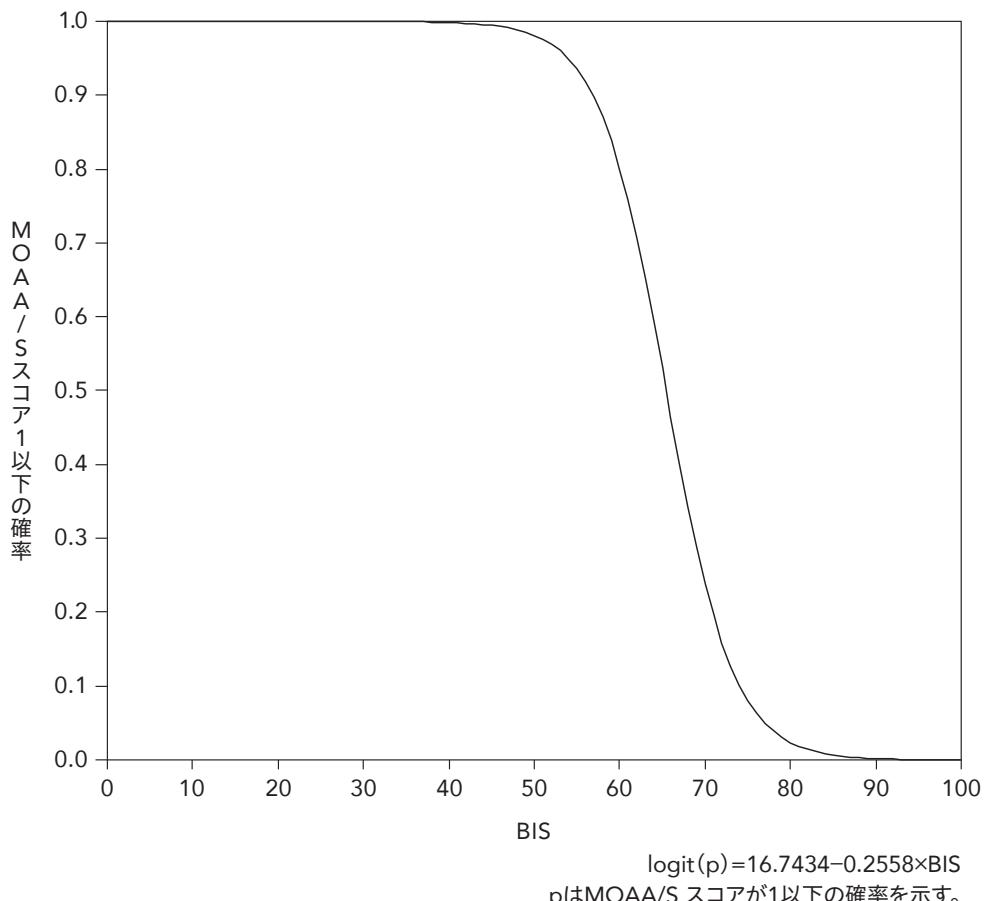
方法:投与速度1mg/kg/時にてレミマゾラム(n=8)又はプラセボ(n=2)を単回静脈内持続投与した。

MOAA/S(Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation)スコアの尺度は5(覚醒)から0(僧帽筋を強く押しても反応しない)で、スコア4~2は鎮静、スコア1~0は意識消失を示す。

### (4) 意識消失(MOAA/Sスコア1以下)に対するBIS値のLogistic回帰分析(健康成人男性)<sup>10)</sup>

日本人健康成人男性10例を対象に、レミマゾラム1mg/kg/時を投与したときの意識消失(MOAA/Sスコア1以下)に対するBIS値のLogistic回帰分析で、MOAA/Sスコア1以下となる確率が95%及び50%となるときのBIS値は53.9及び65.5であった。

#### 意識消失(MOAA/Sスコア1以下)に対するBIS値のLogistic回帰分析



対象：日本人健康成人男性(20～45歳)10例

方法：投与速度1mg/kg/時にてレミマゾラム(n=8)又はプラセボ(n=2)を単回静脈内持続投与した。

MOAA/S(Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation)スコアの尺度は5(覚醒)から0(僧帽筋を強く押しても反応しない)で、スコア4～2は鎮静、スコア1～0は意識消失を示す。

#### 6. 用法及び用量

〈全身麻酔の導入及び維持〉

＜導入＞

通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

＜維持＞

通常、成人には、レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。覚醒徵候が認められた場合は、最大0.2mg/kgを静脈内投与してもよい。

〈消化器内視鏡診療時の鎮静〉

通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて緩徐に静脈内に投与する。必要に応じて追加投与する場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ追加投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜増減する。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験

### 1. 安全性薬理試験(ラット、サル、*in vitro*)<sup>27,28,34~37)</sup>

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討した。その結果、レミマゾラムは、鎮静作用量において過度の呼吸抑制又は心血管系の抑制を誘導しなかった。

	試験項目	動物	投与量	結果
中枢神経系	行動、 生理学的状態 (Irwin試験)	SDラット (雄、n=6/群)	10,20,30mg/kg (静脈内)	・投与5分後、群居性消失、自発運動量及び驚愕反応の減少、鎮静作用(握力、体緊張の低下)が誘導された。これらの症状は速やかに減弱し、投与45分後までに正常に回復した。 ・10及び30mg/kgでは投与45分後に体温低下が認められた。
心血管系	hERGチャネル阻害 (ホールセルパッチ クランプ法) ( <i>in vitro</i> )	hERGチャネル 発現HEK293細胞 (n=3~4/濃度)	10,30,100,300 μmol/L	・濃度依存的にhERG電流を阻害し、IC <sub>25</sub> 値は62μmol/L、IC <sub>50</sub> 値は207μmol/Lであった。 ・主代謝物CNS7054は100μmol/LまでhERG電流に対する阻害作用は示さなかった。
	心筋活動電位 ( <i>in vitro</i> )	モルモット乳頭筋 (n=5/群)	10,30,100,300 μmol/L	・10,30μmol/Lで各パラメータに対して溶媒対照群と比較して有意な変化はなかった。 ・100,300μmol/Lでカルシウムチャネルの抑制に起因する30%及び50%再分極時の活動電位持続時間が短縮した。 ・最高濃度の300μmol/Lで静止膜電位の上昇、90%再分極時の活動電位持続時間の延長が認められた。 ・CNS7054は10~100μmol/Lで心筋活動電位に作用しなかった。
	血液学的機能 ( <i>in vitro</i> )	ヒト血漿 (n=5/濃度)	3,10,30,100,300 μmol/L	・最高濃度の300μmol/Lまで血小板凝集、凝固系及び線溶系に影響しなかった。
呼吸器系	血圧、心拍数、体温、 心電図パラメータ	覚醒下の テレメトリー装着 カニクイザル (雄、n=5/群)	急速静注: 0.5,1,2,5mg/kg 静脈内持続投与 (6時間): 6,18,30,60mg/kg 7日間隔 各用量計5回	急速静注:2及び5mg/kgで投与直後に一過性の軽度な血圧低下、それぞれ投与20分及び1時間後に最大0.58°C及び1.28°Cの腹腔内体温低下が確認された。心拍数、QTc間隔等の心電図パラメータに影響を及ぼさなかった。 持続投与:血圧、心拍数、呼吸数に影響なし。18mg/kg以上で腹腔内体温低下(18.30及び60mg/kgでそれぞれ1.76、2.02及び2.50°C)、QTc間隔が8~10%延長した。
	動脈血pH、 動脈血酸素分圧、 動脈血炭酸ガス分圧、 ヘモグロビン酸素 飽和度	覚醒下の カニクイザル (雄、n=8/群)	単回急速静注: 0.5,1,2,5mg/kg 単回静脈内持続投与 (6時間): 6,18,30,60mg/kg 7日間隔	単回急速静注:5mg/kgで投与20分後にpCO <sub>2</sub> が約5mmHg上昇した。 単回持続投与:18mg/kg以上でpCO <sub>2</sub> が約6~10mmHg上昇した。

開発の経緯

アヌレム®の  
特徴ドラッグインフォ  
メーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び  
安全性薬理試験有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報  
製剤学的主要文献、製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 2. 毒性試験<sup>29~31,38~59)</sup>

### (1) 単回投与毒性試験(マウス、サル)<sup>29,30,38)</sup>

動物種	投与方法	投与量	結果
CD-1マウス (雌雄、n=5/群)	急速静注	40,50,65,100,125 mg/kg	死亡例はみられなかった。観察された症状は鎮静作用に起因したものであった。 最大非致死量:>125mg/kg
カニクイザル (雄、n=2/群)	静脈内持続投与 (6時間)	6,18,60,150 mg/kg	死亡例はみられなかった。鎮静作用に関連した臨床症状(失調歩行、半眼、自発運動低下及び座位)が全群で用量依存的に観察され、60、150mg/kg群では上記以外に傾眠、横臥位及び昏睡が認められた。 最大非致死量:>150mg/kg
カニクイザル (雌雄、n=3/群)	静脈内持続投与 (24時間)	0,30,60,120 mg/kg	死亡例はみられなかった。鎮静作用と一致した、一般状態の変化がみられた。 最大非致死量:>120mg/kg

### (2) 反復投与毒性試験(ラット、サル)<sup>31,32,39~41)</sup>

動物種	投与方法	投与量	結果、無毒性量(NOAEL)
SDラット (雌雄、n=4/群)	急速静注 1日1回、1週間	0,15,30,50 mg/kg	15mg/kg群:軽度の鎮静作用(自発運動低下、失調歩行、横臥及び不整呼吸) 50mg/kg群:2日目の投与直後に1例死亡(深い鎮静に伴う重篤な呼吸抑制が死因と推察) NOAEL:30mg/kg
SDラット (雌雄、n=10/群、 回復性:雌雄、n=5/群)	急速静注 1日1回、 4週間投与、 2週間の回復期間	0,10,20,30 mg/kg	10mg/kg以上群:鎮静作用(横臥、不整呼吸、失調歩行、自発運動低下)が連日観察 30mg/kg群:1例死亡(深い鎮静に伴う重篤な呼吸抑制が死因と推察)、尿中血色素の発現頻度増加(雌雄)、尿蛋白の発現頻度増加(雌)、投与部位の局所的作用[血管周囲性炎症の増加、局所血管の内膜増殖の増加(回復期間の2週間で完全に回復せず)] NOAEL:20mg/kg
カニクイザル (雌雄、n=3~5/群、 回復性:雌雄、n=2/群)	急速静注 1日1回、 4週間投与、 2週間の回復期間	0,5,10,20 mg/kg	5mg/kg以上群:鎮静作用(横臥位・伏臥位、無反応、傾眠、失調歩行)、心拍数の減少 10mg/kg以上群:腎臓に限局性又は多巣性の尿細管空胞化の増加が認められ、2週間で完全に回復せず。 NOAEL:5mg/kg
カニクイザル (雌雄、n=3~5/群、 回復性:雌雄、n=2/群)	静脈内持続投与 1日9時間、 2週間投与、 2週間の休薬期間	0,6.75,9.0,11.25, 22.5mg/kg	死亡例は認められなかった。 6.75mg/kg以上群:鎮静作用(半眼、閉眼、自発運動低下、鎮静、傾眠、失調歩行など) NOAEL:22.5mg/kg
カニクイザル (雌雄、n=4/群、 回復性:雌雄、n=2/群)	静脈内持続投与 1日12時間、 4週間投与、 4週間の休薬期間	0,12,30,60mg/kg (不純物・分解生成物/CNS7054含有ロットYMK11083を使用)	死亡例は認められなかった。 12mg/kg以上群:鎮静作用(失調歩行、自発運動低下、半眼) 30mg/kg以上群:鎮静作用、座位、傾眠、昏睡状態 60mg/kg群:赤血球数、血色素濃度、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球割合の増加が認められた。 回復期間に異常所見はみられなかった。 NOAEL:30mg/kg

## 2. 毒性試験

開発の経緯

アヌレム®の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び安全性試験

有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装、関連情報  
製剤学的主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所(3) 遺伝毒性試験(ラット、*in vitro*)<sup>42~45)</sup>

*in vitro* 試験(細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験)及び*in vivo* 試験(ラット小核試験、ラット小核試験とコメット試験の組み合わせ試験)を実施したが、レミマゾラムは、いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

(4) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)<sup>46~50)</sup>

ラット及びウサギを用い、静脈内投与による生殖発生毒性試験を実施した。その結果、雌雄の受胎能及び生殖能パラメータ、並びに胚・胎児の発育にレミマゾラム投与の影響は認められなかった。

試験	動物種	投与方法	投与量	結果、無影響量(NOEL)又は無毒性量(NOAEL)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	SDラット (雌雄、n=20/群)	急速静注 雄:交配開始前4週～試験47日 (交配期間開始から約2週間後)に1日1回 雌:交配開始前2週～妊娠7日まで 1日1回	0,3,10,30 mg/kg	雄:受胎率、精子数、精子形態、精巣・精巣上体の絶対重量などに影響なし 30mg/kg群で運動精子の割合が軽度低下 雌:受胎能指標に影響なし 流産あるいは死亡/形態異常胎児は観察されなかった。 NOEL:親動物<3mg/kg、雌の受胎能及び初期胚発生>30mg/kg、雄の受胎能>30mg/kg
胚・胎児発生に関する試験	SDラット (雌、n=25/群)	急速静注 妊娠6～17日まで 1日1回	0,3,10,30 mg/kg	外表・内部検査、骨格検査、内臓検査で形態異常や変異は観察されなかった。 30mg/kg群:早期及び総吸収胚の軽度増加 NOEL:母動物<3mg/kg、胎児10mg/kg
	Himalayan ウサギ (雌、n=24/群)	短期間静脈内持続投与 妊娠6～20日まで 1日1回	0,1,25,2,5,5,0 mg/kg	外表・内部検査、骨格検査、胎児頭部の軟組織検査で形態異常や変異は観察されなかった。 5.0mg/kg群:胎児体重、胎盤重量が軽度減少 NOEL:母動物<1.25mg/kg、胎児2.5mg/kg
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	SDラット (雌、n=22/群)	急速静注 妊娠6日～授乳20日まで1日1回	0,3,10,30 mg/kg	・母動物の妊娠期間、分娩、哺育行動に影響なし ・F <sub>1</sub> 出生児の身体的発育、反射、行動、性成熟に对照群(生理食塩液投与)と差異なし ・F <sub>2</sub> 胎児に関して対照群、投与群間で差異なし NOAEL:母動物(F <sub>0</sub> )の生殖機能30mg/kg 次世代(F <sub>1</sub> )の発生30mg/kg
拡張受胎能/交配試験	NZWウサギ (雌、n=78/群)	急速静注で導入+静脈内持続投与(1.2～4時間) 交配約2週間前～授乳約30日 (妊娠29日～授乳5日は除く)に1日1回	0,1,25,20,30 mg/kg (5mg/kg・分を急速静注)	・対照群を含む全群で早期死亡例がみられ、30mg/kg群は早期に4/5例死亡のため打ち切りされた。 ・交尾能、妊娠率(受胎率)、妊娠期間、同腹児数/群、妊娠能力(妊娠維持)、着床数、出生率、生後29日の生存児数、生存率に影響なし。 NOAEL:交尾能及び受胎能30mg/kg、妊娠維持、胚・胎児発育及び分娩、授乳期間中の母動物の哺育能、出生児の生存性・発育・成長、出生児の行動(接触刺激検査以外)20mg/kg

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## (5) 局所刺激性試験(ラット、ウサギ、ブタ、サル)<sup>29~32,40,41,51~53)</sup>

レミマゾラムの投与部位の局所刺激性は、多くの非臨床試験で評価された。その結果、静脈内急速投与及び静脈内持続投与のいずれにおいても、対照群及び比較対照薬として使用したミダゾラムを含むすべての投与群で、典型的な局所刺激性所見(血管周囲浮腫、内膜壊死、フィブリン沈着、並びに血管炎/血管周囲炎、血管内膜増生又は血栓形成など、種々の程度の所見)が観察された。

投与液中のレミマゾラム濃度と投与部位における血管病変の程度との関係を検討した結果、静脈内急速投与用の8mg/mLまでの投与液及び静脈内持続投与用の1.0mg/mLまでの投与液は、血栓形成を評価指標として、血管の忍容性に特に影響がないことが示された。

## (6) その他の特殊毒性(ラット、モルモット、サル、*in vitro*)<sup>54~59)</sup>

### ■抗原性試験(モルモット)

Hartley系モルモット(雌雄)にレミマゾラム0.2及び1.0mg/kgを腹腔内投与して感作後、レミマゾラムを静脈内投与(0.4mg/kg及び2.0mg/kg)した結果、アナフィラキシー反応は惹起されなかった。

### ■光毒性試験(*in vitro*)

培養哺乳類細胞(Balb/c 3T3細胞)を用いた光毒性試験において、レミマゾラム最高濃度1,000μg/mLまでUVA照射あり/なしの条件下で検討したところ、レミマゾラムは400μg/mL、主代謝物 CNS7054は1,000μg/mLまでいずれも光毒性を示さなかった。

### ■血液適合性試験(*in vitro*)

ヒト血液を用いて、レミマゾラム(最終濃度0.8、1.2、1.6、2.4、4.8mg/mL)の溶血作用を検討したところ、レミマゾラムは試験最高濃度の4.8mg/mLまで溶血作用を示さなかった。

開発の経緯

アヌレム®の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及安全性試験

有効成分に関する理化学的知見  
事項、取り扱い上の注意、包装・関連情報  
製剤学的主要文献・製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

## ■依存性試験(ラット、サル)

ラット及びサルを用いてレミマゾラムの依存性を検討した結果、他のベンゾジアゼピン系薬と同様に、強化効果及び身体依存形成能を有することが示された。

### ①ラットの薬物弁別試験

ミダゾラムからレミマゾラムへの般化の有無を明らかにするため、溶媒(生理食塩液)とミダゾラムの弁別を獲得した雄のIar:Long-Evans ラット( $n=20$ )を用い、左右レバー選択法による薬物弁別試験を実施した。その結果、総レバー押し回数に対するミダゾラム側のレバー押し回数の割合の平均値は、レミマゾラムの投与量2.5、5、10及び20mg/kgで、それぞれ12.5%( $n=7$ )、33.4%( $n=19$ )、40.0%( $n=20$ )及び80.7%( $n=13$ )であった。レミマゾラムの投与量10又は20mg/kgで20例中18例が般化基準(初回強化における総レバー押し回数に対するミダゾラム側のレバー押し回数の割合が80%以上)を満たしたことから、ミダゾラムはレミマゾラムに般化したと考えられた。

### ②サルの静脈内自己投与試験

レミマゾラムの強化効果を検討するため、アカゲザル(各 $n=4$ )を用い、2時間及び24時間自己投与試験を実施した。その結果、2時間自己投与試験(レミマゾラム0.125、0.06、0.03、0.015及び0.008mg/kg/infusion、この降順で1用量4日間ずつ自己投与)では、活発なレミマゾラムの自己投与と一致する、動作緩慢及び運動失調などの行動変化がみられた。

また、24時間自己投与試験(レミマゾラム0.06、0.03及び0.015mg/kg/infusion、この降順で1用量4日間ずつ自己投与)ではすべての用量の4例全例で、試験施設の強化効果陽性判定基準(1日11回以上の自己投与が5日間以上連続)に適合する、活発なレミマゾラムの自己投与が認められた。動作緩慢、運動失調、流涎などの行動変化が観察された。レミマゾラムの自己投与期間に続き、退薬症候を観察するため全例に溶媒の自己投与期間を設けた。この期間に2例で筋硬直、うち1例は過敏表情及び摂食低下も示したことから、レミマゾラムで身体依存性が形成される可能性が示唆された。

### ③サルの身体依存性試験

レミマゾラムの身体依存形成能を検討するため、カニクイザル( $n=6$ )を用い、レミマゾラムを4週間静脈内持続投与し、その後、退薬症候を観察した。その結果、投与開始(0.5又は0.75mg/kg/時)とともに、運動失調、動作緩慢、観察者に対する反応低下、観察者への怯え又は攻撃性の減弱又は増強などの行動変化が観察された。しかし、これらの行動変化は投与継続とともに消失し、耐性獲得が認められたため、投与量を毎週見直し、耐性獲得が認められた場合は、翌週から投与量を增量した(最高投与量:1mg/kg/時)。

回復期間中には全例で過敏表情、過度の被刺激性、立毛、筋硬直、吐気又は嘔吐、振戦などの退薬症候がみられた。また、全例で体重及び体重増加率が減少し、6例中4例で摂餌量が減少した。休薬から約25時間後、1例で環境からの解離、全身性痙攣、持続的腹臥位など重度の退薬症候が認められた。

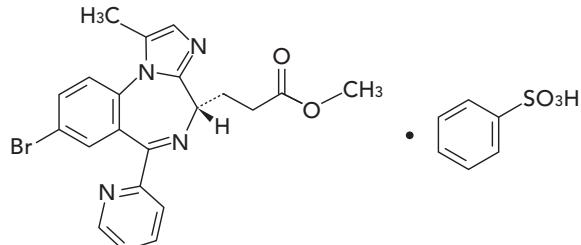
# 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名: レミマゾラムベシル酸塩(Remimazolam Besilate)

化学名: Methyl 3-{(4S)-8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl}propanoate monobenzenesulfonate

構造式:



分子式: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

分子量: 597.48

性状: 白色～微黄色の結晶性の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

## 製剤学的事項

アネレム®静注用20mgの各種条件下における安定性<sup>60)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>a)</sup>	25°C/60%RH	ガラスバイアル (遮光)	48ヵ月	加水分解物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内。 その他の試験項目に変化なし。
加速試験 <sup>a)</sup>	40°C/75%RH	ガラスバイアル (遮光)	6ヵ月	加水分解物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内。 その他の試験項目に変化なし。
苛酷試験(光)	120万lux・hr以上、 近紫外エネルギー 200 watt・hr/m <sup>2</sup> 以上	ガラスバイアル	24時間	外観が「灰色の粉末」に変化し、規格の上限を超えた分解物 及び構造未知の分解物が認められた。その他の試験項目は ほとんど変化なし。 なお、遮光保存したバイアルでは変化なし。

[試験項目]性状、類縁物質、定量等

a) 溶解後の試験(各保存期間後の試料を溶解し、25°C/60%RHにて非遮光下倒置状態で24時間まで保存)を含む。

アネレム®静注用50mgの各種条件下における安定性<sup>60)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>a)</sup>	25°C/60%RH	ガラスバイアル (遮光)	48ヵ月	加水分解物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内。 その他の試験項目に変化なし。
加速試験 <sup>a)</sup>	40°C/75%RH	ガラスバイアル (遮光)	6ヵ月	加水分解物のわずかな増加が認められたが、規格の範囲内。 その他の試験項目に変化なし。
苛酷試験(光)	120万lux・hr以上、 近紫外エネルギー 200 watt・hr/m <sup>2</sup> 以上	ガラスバイアル	24時間	外観が「灰色の粉末」に変化し、規格の上限を超えた分解物 及び構造未知の分解物が認められた。その他の試験項目は ほとんど変化なし。 なお、遮光保存したバイアルでは変化なし。

[試験項目]性状、類縁物質、定量等

a) 溶解後の試験(各保存期間後の試料を溶解し、25°C/60%RHにて非遮光下倒置状態で24時間まで保存)を含む。

# 取扱い上の注意/包装/関連情報

## 取扱い上の注意

規制区分：向精神薬(第三種向精神薬)、習慣性医薬品(注意-習慣性あり)、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

有効期間：4年

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

## 包装

アネレム<sup>®</sup>静注用20mg:[1バイアル]×10



アネレム<sup>®</sup>静注用50mg:[1バイアル]×10



## 関連情報

	アネレム <sup>®</sup> 静注用20mg (オレンジキャップ)	アネレム <sup>®</sup> 静注用50mg (グリーンキャップ)
承認番号	30700AMX00104000	30200AMX00031000
承認年月日	2025年6月	2020年1月
薬価基準収載年月日	2025年8月	2020年5月
販売開始年月日	2025年11月	2020年8月
効能又は効果、用法及び用量追加年月		2025年6月
承認条件	医薬品リスク計画を策定の上、適切に実施すること。	
「保険給付上の注意」に関する情報	対象外	
再審査期間満了年月	全身麻酔の導入及び維持：2028年1月(8年) 消化器内視鏡診療時の鎮静：2029年6月(4年)	

開発の経緯

アネレム<sup>®</sup>の特徴

ドラッグインフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見  
事項、取扱い上の注意、包装・関連情報  
製剤学的主要文献、製造販売業者の氏名  
及び住所

# 主要文献

## 主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相医師主導臨床試験(REM-IICT-JP01試験、承認時評価資料)
- 2) Ichijima R, et al. Dig Endosc. 2024; 36(9): 995-1002.
- 3) Ichijima R, et al. Digestion. 2024; 105(6): 448-456.
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相医師主導臨床試験(REM-IICT-JP02試験、承認時評価資料)
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(CNS7056-006試験、承認時参考資料)
- 6) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験(ONO-2745-03試験、承認時評価資料)
- 7) 社内資料：国内後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(ONO-2745-05試験、承認時評価資料)
- 8) 社内資料：国内一般臨床試験(ONO-2745-06試験、承認時評価資料)
- 9) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験(ONO-2745-01試験、承認時評価資料)
- 10) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験(ONO-2745-02試験、承認時評価資料)
- 11) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験(健康成人及び肝機能障害患者)(ONO-2745IVU007試験、承認時評価資料)
- 12) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験(末期腎不全患者及び腎機能正常者)(CNS7056-012試験、承認時評価資料)
- 13) 社内資料：妊娠ラットにおける組織内分布
- 14) 社内資料：サルにおける組織内分布
- 15) 社内資料：ラットにおける乳汁移行性
- 16) 社内資料：*in vitro*分布(血球移行性)
- 17) 社内資料：*in vitro*分布(タンパク結合率)
- 18) 社内資料：*in vitro*代謝
- 19) 社内資料：結合親和性の検討(*in vitro*)
- 20) 社内資料：マウスにおける鎮静作用(拮抗剤投与)
- 21) 社内資料：マウスにおける鎮静作用(代謝物の鎮静作用)
- 22) 社内資料：ラットにおける鎮静作用
- 23) 社内資料：ラットにおける鎮静作用(拮抗剤投与)
- 24) 社内資料：ラットにおける鎮静作用(代謝物の鎮静作用)
- 25) 社内資料：ミニブタにおける鎮静作用
- 26) 社内資料：ミニブタにおける鎮静作用(長期投与)
- 27) 社内資料：サルの心血管系に及ぼす影響
- 28) 社内資料：サルの呼吸器系に及ぼす影響
- 29) 社内資料：サル単回投与毒性(6時間持続投与)
- 30) 社内資料：サル単回投与毒性(24時間持続投与)
- 31) 社内資料：サル4週間反復投与毒性(急速静注)
- 32) 社内資料：サル2週間反復投与毒性(9時間持続投与)
- 33) 社内資料：ラットにおける健忘作用
- 34) 社内資料：ラットの中枢神経系に及ぼす影響
- 35) 社内資料：hERGチャネルに対する作用(*in vitro*)
- 36) 社内資料：心筋活動電位に対する作用(*in vitro*)
- 37) 社内資料：血液学的機能に対する作用(*in vitro*)
- 38) 社内資料：マウス単回投与毒性
- 39) 社内資料：ラット1週間反復投与毒性
- 40) 社内資料：ラット4週間反復投与毒性
- 41) 社内資料：サル4週間反復投与毒性(12時間持続投与)
- 42) 社内資料：細菌復帰突然変異試験

# 主要文献/製造販売業者の氏名又は名称及び住所

- 43) 社内資料：マウスリンフォーマTK試験
- 44) 社内資料：ラット小核試験
- 45) 社内資料：ラット小核+コメット試験
- 46) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 47) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験
- 48) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 49) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 50) 社内資料：ウサギ受胎能/交配に関する拡張試験
- 51) 社内資料：ウサギにおける局所刺激性試験
- 52) 社内資料：サルにおける局所刺激性試験
- 53) 社内資料：ブタにおける局所刺激性試験
- 54) 社内資料：モルモット抗原性試験
- 55) 社内資料：光毒性試験(*in vitro*)
- 56) 社内資料：血液適合性試験(*in vitro*)
- 57) 社内資料：ラット薬物弁別試験
- 58) 社内資料：サル静脈内自己投与試験
- 59) 社内資料：サル身体依存性試験
- 60) 社内資料：安定性試験

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

ムンディファーマ株式会社  
〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

文献請求先及び問い合わせ先  
ムンディファーマ株式会社 お客様相談室  
〒108-6019 東京都港区港南2-15-1  
電話 0120-525-272

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

**ムンディファーマ株式会社**

東京都港区港南 2-15-1

お客様相談室 0120-525-272

⑧:アネレムおよびANEREMIはムンディファーマの登録商標です。

JP-ANE-2500086

2025年11月改訂