



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844

平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

総説

Perioperative management of hypertrophic cardiomyopathy for patients undergoing noncardiac surgery — Perioperative management of HCM —

症例

麻酔導入後に循環虚脱を来した肺動脈肉腫摘出術の一例
眼科手術中に急性心筋梗塞を発症した1症例

関連学会印象記

日本麻酔科学会第68回学術集会

留学速報

カルフォルニア大学サンディエゴ校 麻酔科 心臓・神経保護研究所

文献紹介

新著紹介

生命の閃光 体は電気で動いている

施設紹介

岩手医科大学附属病院

薬剤紹介

レミゾラムベシル酸塩(アネレム® 静注用 50 mg)

質疑応答

COVID-19に関わる災害医療と薬剤について教えてください。

会告

薬剤紹介

提供：ムンディファーマ株式会社

レミマゾラムベシル酸塩(アネレム[®] 静注用 50 mg)

秋 吉 浩三郎*

はじめに

レミマゾラムベシル酸塩(レミマゾラム、商品名アネレム静注用 50 mg)は、2020 年 8 月、本邦で世界に先駆けて発売された全く新しい全身麻酔薬である。古典的な全身麻酔の条件とは、(1)鎮静、(2)鎮痛、(3)筋弛緩、(4)有害反射の抑制、の 4 つが挙げられる¹⁾が、一般的に全身麻酔薬と呼ばれている薬剤には、鎮静または鎮痛、もしくは複数の作用を有しても、一剤でこれら 4 つの条件を全て満たす麻酔薬は存在しない。実際の臨床では、この 4 条件を満たすため、個々の患者の特性や麻酔を要する手技の侵襲度に合わせて鎮静薬、鎮痛薬、筋弛緩薬の 3 剤をバランスよく投与する、“バランス麻酔”が行われている。本稿で紹介するレミマゾラムは、古くから用いられているベンゾジアゼピン系鎮静薬であるが、これまでの鎮静薬が持つ問題点を解決した新世代の薬剤である。全身麻酔のみに適応が認められているが、今後、多方面への適応拡大も期待される。本稿では、その特徴と臨床試験の結果や海外からの報告を紹介し、今後の臨床使用に関する見解を紹介する。

開発の背景

全身麻酔時の鎮静薬は、投与経路によって大きく吸入薬と静注薬の 2 系統に分類される。静注薬としては、プロポフォールやミダゾラムが広く

使用されてきた。

プロポフォールは 1974 年にイギリスで開発された全身麻酔薬であり、GABA_A 受容体作用、NMDA 受容体抑制作用を持ち、脂溶性で肝臓にてグルクロン酸抱合されて排泄される。麻酔導入・覚醒の速さから、多くの全身麻酔の導入および維持に用いられている一方、血圧低下、心抑制等の循環動態変動や、脂肪乳剤に起因する注射時疼痛(血管痛)を惹き起こしたり、代謝半減期が長いといった課題が問題となってきた。ミダゾラムは 1975 年に米国で開発された短時間作用性のベンゾジアゼピンであり、GABA_A 受容体作用をもち、水溶性で、CYP3A4 で代謝される。麻酔導入・覚醒は速やかで、循環抑制は少ないが、半減期は長く、代謝物が活性を有し調節性に劣る点が問題となってきた。こうした 2 剤の問題点を解決するべく開発された新世代の薬剤がレミマゾラムである。

レミマゾラムの薬理学的特徴

レミマゾラムおよびミダゾラムの化学構造式を示す(図 1)。両者とも炭素 6 原子のベンゼン環と窒素 2 原子と炭素 5 原子のジアゼピン環が結合したベンゾジアゼピンの基本骨格に、窒素 2 原子を含む 5 印環が結合した、イミダゾジアゼピンの構造が基本骨格となっている。両者の化学構造式は酷似しているが、レミマゾラムがジアゼピン環にエステル結合の側鎖を持つ点で大きく

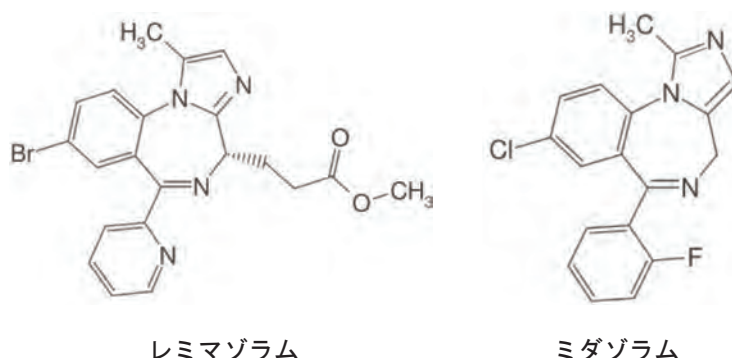


図 1 レミマゾラムおよびミダゾラムの化学構造：エステル結合している側鎖以外の構造は酷似している。

* 福岡大学医学部麻酔科学

異なっている。ベンゾジアゼピン類は GABA_A 受容体内のベンゾジアゼピン受容体に作用するが、この受容体に対するレミマゾラムの親和性はミダゾラムと同等であり、両者の鎮静作用の強度には大きな差がないと考えられている²⁾。

表1に現在使用されているベンゾジアゼピン系薬剤の薬理学的特徴を示す³⁾。他の薬剤と比較して、レミマゾラムの半減期は非常に短い。レミマゾラムの側鎖のエステル結合は、主に肝臓のカルボキシルエステラーゼにて速やかに水解され、代謝物 CNS7054 となる。CNS7054 の半減期はレミマゾラムの約3倍と長いが、ベンゾジアゼピン受容体への親和性は、レミマゾラムの170分の1と極めて低い。一方、ミダゾラムは、肝薬物代謝酵素 CYP により α ヒドロキシミダゾラムに代謝されるが、この代謝物はミダゾラムの約8分の1の効力を持ち、ベンゾジアゼピン受容体への親和性が強い。鎮静作用が遷延する可能性がある。レミマゾラムに限らず、短時間作用性の鎮静薬では、目標とする鎮静効果を維持するためには一定の血中濃度を維持する必要がある為に持続投与が行われる。ある薬物を一定の血漿濃度を維持する

ために持続投与し、投与中止後、血漿濃度が50%に減少するのに必要な時間を Context-sensitive half time (CSHT) と呼ぶが、多くの薬剤では、持続投与時間が長くなるに連れ、CSHT が延長し、投与中止から覚醒までの時間が延長する。図2に健康ボランティアを対象とした臨床試験の結果から算出された薬物動態モデルに基づく、レミマゾラムおよびミダゾラムの CSHT を示す⁴⁾。持続投与時間が長くなるに連れミダゾラムの CSHT が延長するのに対し、レミマゾラムの CSHT は一定である(≒約8分)。即ち、レミマゾラムの投与時間が延長しても覚醒までの時間は一定であり、長時間の持続投与に適した薬剤であることが予想される。

以上、レミマゾラムはその薬理学的特徴から鎮静薬として十分な薬効を有しながら、短時間作用性で鎮静効果が遷延しない、非常に“キレの良い”薬剤であることが予想される。

投与方法

レミマゾラムの適応は「全身麻酔の導入および維持」に限定されている。成人に対する全身麻酔

表1 主要なベンゾジアゼピン系薬剤の科学的特徴：レミマゾラムの半減期は非常に短い

	半減期 (hr)	クリアランス (ml/kg/min)	分布容量 (L/kg)	蛋白結合率 (%)	開発年
ロラゼパム	11—22	0.8—1.5	0.8—1.3	88—92	1979
ジアゼパム	20—50	0.2—0.5	0.7—1.7	98—99	1980
ミダゾラム	1.7—3.5	5.8—9.0	1.1—1.7	94—98	1984
レミマゾラム	0.4	4521 (ml/min)	36.4 (L)	NA	2010

文献3より引用し一部改編

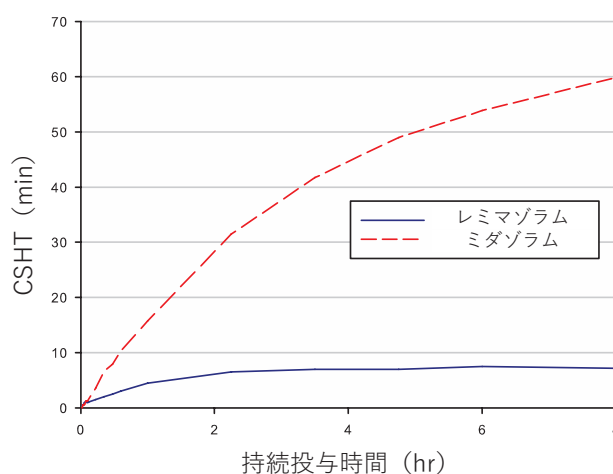


図2 レミマゾラム、ミダゾラムの CSHT(文献4を改編して使用)

持続投与時間が長くなるに連れ、ミダゾラムの CSHT が延長していくのに対し、レミマゾラムの CSHT は延長しない。

の導入時には、シリンジポンプを用い、12 mg/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を行う。投与速度は、患者の年齢、状態により適宜減速すべきである。患者が意識消失後、投与速度を1 mg/kg/時に減し、持続注入を開始する。適切な麻酔深度が維持できるよう患者の意識状態や全身状態を観察しながら、2 mg/kg/時を上限に投与速度の調節を行う。患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すべきである。また、覚醒徴候が認められた場合には、最大0.2 mg/kgを静脈内投与する。

レミマゾラムは鎮静作用のみを有する全身麻酔薬であるから、全身麻酔に使用する場合、適宜鎮痛薬、筋弛緩薬との併用が必要である。

臨床成績(国内第2/3相試験)

日本人の全身麻酔施行手術患者を対象とした国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験(対照薬：プロポフォール)の結果を示す⁵⁾。この試験では、ASA分類ⅠまたはⅡの、全身麻酔を施行する手術患者(レミマゾラム群300例、プロポフォール群75例)を対象に、レミマゾラムの麻酔導入および麻酔維持における有効性と安全性を、プロポフォールを対照とした無作為化単盲検並行群間比較が行われた。

レミマゾラム群：6 mg/kg/時または12 mg/kg/時で静脈内持続投与し、意識消失後は1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで適宜増減、プロポフォール群：2.0~2.5 mg/kgを静脈内投与し、意識消失後は4~10 mg/kg/時で静脈

内持続投与し、手術終了まで適宜増減を行った。試験結果の一部を表2に示す。本試験では、薬剤の特性や投与方法の影響から、投与開始から意識消失まで、投与終了から開眼まで、投与終了から抜管まで、いずれの時間ともにプロポフォール群よりも長いが、全身麻酔薬としての機能が有効であった被験者割合(有効率)は、レミマゾラム(6および12 mg/kg/時)群、並びにプロポフォール群、いずれも100%であり、全身麻酔時の鎮静薬として、プロポフォールに対するレミマゾラムの非劣性が示された。

副作用

主な副作用として、紅斑、頭痛、悪心、嘔吐、悪寒(1%以上10%未満)等がある。重大な副作用としては、低血圧(26%)、徐脈(4.7%)が報告されているほか、依存性、呼吸抑制、覚醒遅延を生じる可能性がある。

国内後期第2/3相試験において、有害事象はレミマゾラム6 mg/kg/時群の39.3%(59/150例)、レミマゾラム12 mg/kg/時群の42.7%(64/150例)に認められた。対称群であるプロポフォール群の有害事象発生率は61.3%(46/75例)であった。主要な有害事象を表3に示す⁵⁾。

特定の背景を有する患者に関する注意

添付文書には、投与時に注意すべき患者群として、高齢者、全身状態の悪い患者、肝腎機能障害患者、妊婦、小児等が記載されている。

高齢者への投与に関して、臨床治験における高齢者(65歳以上)での単回投与後の血中濃度の

表2 国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験(対照薬：プロポフォール)の主要結果
(文献5を改編して使用)

		レミマゾラム		プロポフォール
		6 mg/kg/時	12 mg/kg/時	
手術時間(分)		155.5 ± 96.5	143.7 ± 79.4	123.4 ± 73.0
総投与時間(分)		202.2 ± 103.3	190.0 ± 87.8	164.9 ± 80.2
意識消失までの 投与量(mg/kg)	平均±標準偏差	0.17 ± 0.04	0.29 ± 0.08	1.83 ± 0.40
維持中の至適投与 速度(mg/kg/時)	平均±標準偏差	0.97 ± 1.00	0.99 ± 1.00	5.21 ± 5.00
意識消失までの 時間(秒)	平均±標準偏差	102.0 ± 26.6	88.7 ± 22.7	78.7 ± 38.4
投与終了から開眼 までの時間(分)	平均±標準偏差	14.9 ± 12.0	14.5 ± 12.0	10.3 ± 10.0
投与終了から抜管 までの時間(分)	平均±標準偏差	19.2 ± 15.5	19.2 ± 18.0	13.1 ± 12.0

表3 国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験(対照薬:プロポフォール)における主な有害事象の発現例数と頻度(文献5を改編して使用)

	レミマゾラム		プロポフォール
	6 mg/kg/時群 (150例)	12 mg/kg/時群 (150例)	(75例)
血圧低下	30 (20.0)	36 (24.0)	37 (49.3)
嘔吐	7 (4.7)	11 (7.3)	32 (4.0)
悪心	11 (7.3)	10 (6.7)	4 (5.3)
悪寒	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (1.3)
心拍数減少	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (4.0)
低血圧	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)
徐脈	0	3 (2.0)	0
紅斑	4 (2.7)	2 (1.3)	0
譫妄	4 (2.7)	1 (0.7)	0
注射部位疼痛	0	0	14 (18.7)
尿中ケトン体陽性	0	0	3 (4.0)

発現例数(%)

推移から、若年者と薬物動態に差がないことが明らかになっている⁶⁾。ただし高齢者ではより低い血中濃度で鎮静を生じる可能性があり、投与量の設定には注意が必要である。添付文書記載の通り、投与速度の減速を考慮し、慎重に投与する。

また、合併症・既往歴等のある患者(ASA分類Ⅲ:中～高度の全身性疾患を有し、日常の活動が制限されている患者)に対する全身麻酔時導入に関する臨床治験の結果では、6 mg/kg/時または12 mg/kg/時を無作為に振り分けて投与した場合、前者で意識消失までの必要量が減少したことが報告されている(それぞれ 0.16 ± 0.04 mg/kg、 0.27 ± 0.08 mg/kg、平均±標準偏差)⁷⁾。こうした患者群では、鎮静作用の増強や低血圧等の副作用が高頻度に出現する恐れがあるため、投与速度の減速を考慮し、より慎重に投与する。

併存疾患に関して特に注意すべきは、重度の肝機能障害患者である。図3に海外臨床治験における、肝機能障害患者群に対する単回投与後の血中濃度の推移を示す⁶⁾。重度肝機能障害患者(Child-Pugh C)では明らかに血中濃度の低下が遷延していることがわかる(図3上)。これは、レミマゾラムの代謝を行う非特異的エステラーゼが主に肝臓に存在しており、肝機能低下により本剤の代謝が遅延したためと考えられる。健康患者と比較して重度の肝機能障害患者では、血中濃度が予想外に上昇し、鎮静作用が強く、延長する可能性がある。投与速度の減速を考慮する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すべきだろう。

一方、腎機能障害は薬剤の代謝に影響しないことが明らかになっている(図3下)⁶⁾。

妊婦や授乳婦、小児への投与

動物実験(ラット)では、単回急速静脈内投与したときの胎仔血液および胎仔全体での濃度は、投与後5分においてそれぞれ母動物血漿の0.07および0.05倍であり、投与後48時間では投与直後の5分の1未満となったと報告されている。しかし、既存のベンゾジアゼピン系薬剤において、妊婦または妊娠している可能性のある女性に使用した場合、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⁸⁾や、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おり⁹⁾、注意が必要である。また、動物実験(ラットおよびウサギ)で乳汁中へ移行が報告されており⁶⁾、授乳婦に対しての投与も注意すべきである。いずれも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べきであろう。

小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立されていない。

特異的拮抗薬の存在

ベンゾジアゼピン系薬剤に対する特異的拮抗薬としてフルマゼニルが利用可能である。フルマゼニル自体は生物学的活性を殆ど持たないが、

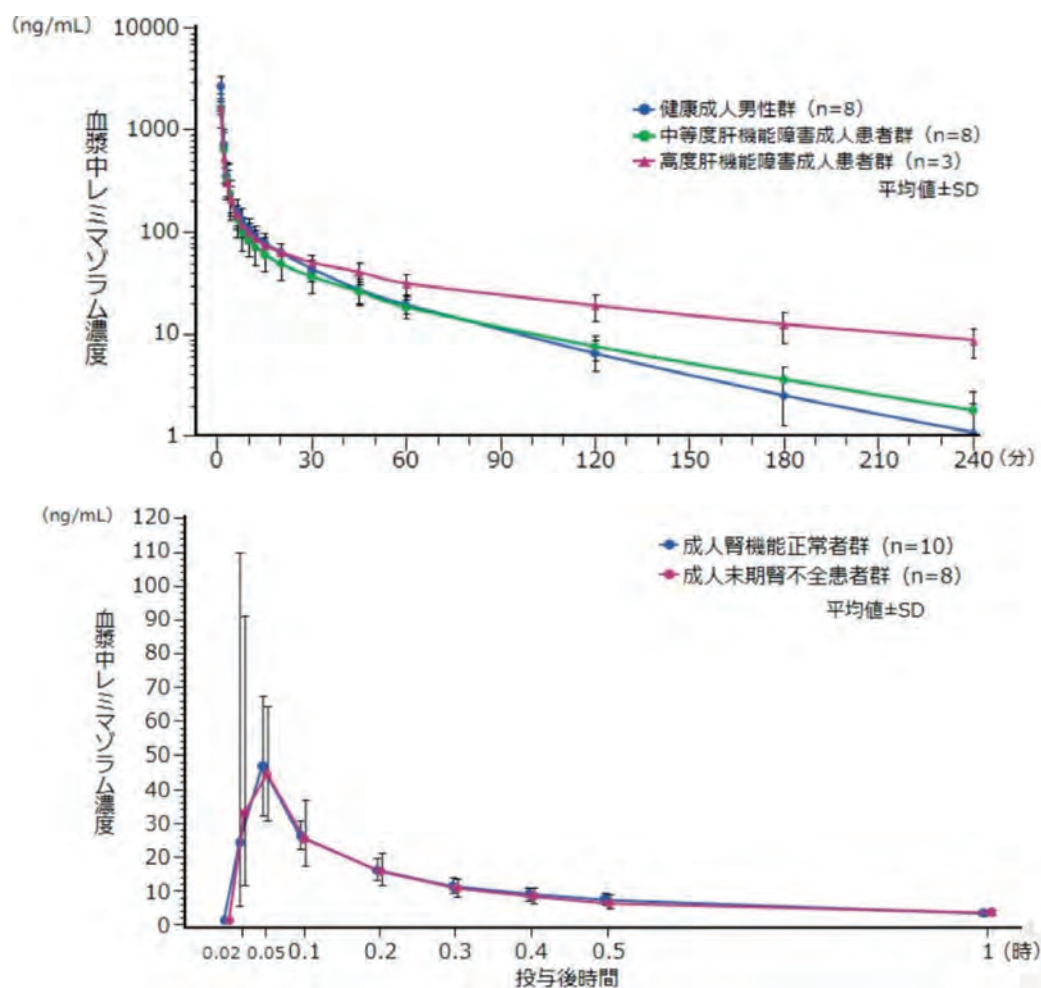


図3 海外臨床試験における肝機能・腎機能障害患者における単回静注後の血中濃度の推移

GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に競合的に結合して、ベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静作用の発現を妨げ、過量投与や作用遷延時等に、その作用を拮抗する。レミマゾラムを用い、予想外に鎮静作用が遷延した場合にもフルマゼニルで作用を拮抗することが可能である。国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験でも、レミマゾラム 6 mg/kg/時群の9.3%、レミマゾラム 12 mg/kg/時群の8.7%にフルマゼニルが用いられており、それぞれフルマゼニル投与後、平均1.8分、0.9分で覚醒したと報告されている⁵⁾。

フルマゼニルの大部分は肝臓でエチルエステルの加水分解によりカルボン酸化合物に代謝、その約40%がグルクロン酸抱合され、尿中に排泄される。フルマゼニルを使用する場合、その血中半減期が約50分と比較的短時間であることに注意が必要である。半減期が長いベンゾジアゼピン系薬剤(ミダゾラム:1.7-3.5時間)をフルマゼニルで拮抗した場合、フルマゼニルの血中濃度が先に低下し、再鎮静を来す可能性がある。一方、レミ

マゾラムの半減期は約20分とフルマゼニルの半減期より十分に短いことから、一旦拮抗されればフルマゼニルの血中濃度が低下しても再鎮静を来す可能性は非常に小さい。特異的拮抗薬であるフルマゼニルを安全に使用できることはレミマゾラムの临床上大きな利点である。

おわりに

以上、本項で紹介したレミマゾラムの特徴をまとめると、①鎮静薬として十分な作用を有していること、②作用発現が速く、速やかに血中から消失し、投与終了後の作用遷延の心配なく使用できること、③循環抑制等の有害反応の発生が少ないこと、④特異的拮抗薬フルマゼニルによって安全に拮抗できることが挙げられる。このような特徴から、若年成人から高齢者まで幅広い年齢層で、健康患者から併存疾患を有する患者まで、安全に使用できる有効性の高い薬剤であると言える。特に、短時間作用性で特異的拮抗薬が使用可能なことは、患者の安全性と生産性の両立が求められる

現在の医療に適した全身麻酔薬であると言える。一方、高齢者では周術期のベンゾジアゼピン系薬剤の使用が術後せん妄と関連しているとの報告もある¹⁰⁾。術後せん妄は術後認知機能障害の発生と関連があり¹¹⁾、手術患者の予後に大きな影響を及ぼす問題であると考えられている¹²⁾。短時間作用であるとはいえ、レミゾラムはベンゾジアゼピン系薬剤である。レミゾラムが術後せん妄にどのような影響を持つか、今後の報告を待たなくてはならない。

レミゾラムは、現代の医療の要求を満たした新時代の全身麻酔薬である。既存の薬剤と比較して血圧低下の発生頻度が少ないことは、循環器疾患を要している高齢患者にも安全に使用することが可能であるだろう。海外では、大腸内視鏡等侵襲的検査時の鎮静薬としての治験も進んでいる。今後、本邦でも集中治療や、侵襲的検査・治療施行時の鎮静薬等適応が拡大され、幅広い場面で活用されることが期待される。

文献

- 1) Woodbridge PD: Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536-50.
- 2) Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, et al: CNS 7056: A novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology* 2007; 107: 60-6.
- 3) Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, et al: *Miller's Anesthesia*, 9th ed. Elsevier, Amsterdam, 2019, pp. 655.
- 4) Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, et al: A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg* 2012; 115: 274-83.
- 5) Doi M, Morita K, Takeda J, et al: Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: A multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth* 2020; 34: 543-53.
- 6) アネレム静注用 50mg 承認時資料.
- 7) Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al: Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients ASA Class III: Results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth* 2020; 34: 491-501.
- 8) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1001-20.
- 9) McElhatton PR: The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 461-75.
- 10) Kudoh A, Takase H, Takahira Y, et al: Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg* 2004; 99: 1674-8.
- 11) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al: Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-9.
- 12) Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al: Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.