アネレム®静注用50mg
適正使用ハンドブック

全身麻酔剤
アネレム® 静注用 50mg
ANEREM®
注射用レミマゾラムベシル酸塩
薬価基準収載
向精神薬（第三種向精神薬）
習慣性医薬品注1）処方箋医薬品注2）
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

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、低血圧を増強させることがある。］

4. 効能又は効果
全身麻酔の導入及び維持

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
〒108-6019　東京都港区港南 2-15-1
問い合わせ窓口　0120-525-272

ムンディファーマ株式会社

®：アネレムおよびANEREMは
ムンディファーマの登録商標です。

JP-ANE-2200176
2022年9月改訂

監修
藤元総合病院 麻酔科 特別顧問
上村 裕一 先生
札幌医科大学医学部麻酔科学講座 教授
山蔭 道明 先生
獨協医科大学麻酔科学講座 主任教授
山口 重樹 先生
聖マリアンナ医科大学麻酔学教室 主任教授
井上 荘一郎 先生
浜松医科大学医学部附属病院集中治療部部長 特任准教授
土井 松幸 先生
横浜市立大学医学部 麻酔科学 准教授
増井 健一 先生

CONTENTS

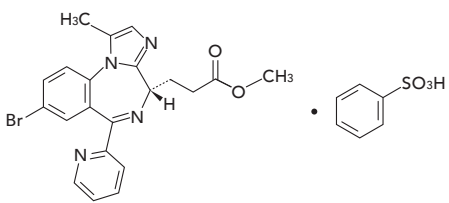
アネレム®の概要 …… 2
アネレム®の投与 …… 3
1 効能又は効果 …… 3
2 用法及び用量 …… 3
3 用法及び用量に関連する注意 …… 3
4 注射液の調製方法 …… 11
5 適用上の注意 …… 11
6 重要な基本的注意 …… 15
7 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 17
8 副作用 …… 21
9 過量投与 …… 22
ドラッグインフォメーション …… 23

アネレム®の概要

アネレム®（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の静脈麻酔薬であり、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、$GABA_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用することで麻酔・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。

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、半減期は既存の類似薬より短く拮抗薬であるフルマゼニルと同程度である、代謝にCYPは寄与しておらずエステラーゼによって加水分解されるため臨床上問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性が低い、代謝物（加水分解物）は活性を有していないなどの特長を有する。このため、本剤は、高齢者や循環動態が不安定な患者も含め、全身麻酔を施行する幅広い患者に対して安全かつ有効で持続投与が可能な静脈麻酔薬として開発された。

本剤の構造式



アネレム®の投与

1 効能又は効果

全身麻酔の導入及び維持

2 用法及び用量

＜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。

覚醒徴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。

3 用法及び用量に関連する注意

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。

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。

③ 維持投与中に覚醒徴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。

参考 アネレム®の用法及び用量に基づく流量換算表

表1 アネレム®の用法及び用量に基づく流量換算表

		体重(kg)							
		30	40	50	60	70	80	90	100
導入(12mg/kg/時)	流量(mL/時)	360	480	600	720	840	960	1080	1200
導入(6mg/kg/時)		180	240	300	360	420	480	540	600
維持(1mg/kg/時)	流量(mL/時)	30	40	50	60	70	80	90	100
	連続使用時間※(時)	1.7	1.3	1.0	0.8	0.7	0.6	0.6	0.5

※アネレム®1バイアル(50mg)に生理食塩液10mLを注入して溶解した後、全量を50mLに希釈して麻酔維持に使用した場合に連続使用できる時間。

添付文書(第2版)2020年8月改訂より作表

参考 ①ASA分類Ⅰ/Ⅱの成人手術患者における意識消失までの投与量

	アネレム® 6mg/kg/時群 (n=150)	アネレム® 12mg/kg/時群 (n=150)
平均値±標準偏差(mg/kg)	0.17±0.04	0.29±0.08
5%点～95%点(mg/kg)	0.10～0.24	0.18～0.43

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

②ASA分類Ⅲ以上の成人手術患者※における意識消失までの投与量

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

社内資料:国内一般臨床試験(ONO-2745-06試験、承認時評価資料)

※添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」における「9.1 合併症・既往歴等のある患者」に該当する。病態に応じた投与調節については、p.11「6 重要な基本的注意」とp.13「7 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照のこと。

使用にあたっては添付文書をご参照ください。

参考 国内第Ⅰ相臨床試験において意識消失を認めた被験者数と意識消失までの時間（健康成人男性）

20～45歳の日本人健康成人男性36例及び日本人健康高齢男性6例を対象にアネレム®を1分間かけて単回静脈内投与したときの、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までの時間を検討した。健康成人男性では0.2mg/kg以上の投与で全例が意識消失を認め、健康高齢男性では0.1mg/kgにて全例が意識消失を認めた。

表2 国内第Ⅰ相臨床試験において意識消失を認めた被験者数と意識消失までの時間（健康成人男性）

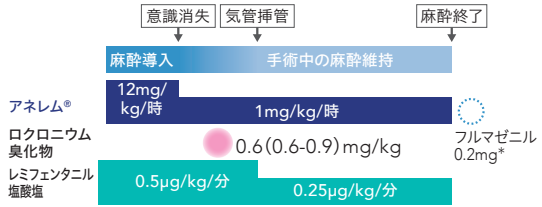
対象	投与群	意識消失を認めた被験者数	意識消失までの時間		
			投与後1分	投与後2分	投与後3分
非高齢者（20～45歳）	プラセボ	0/6（0%）	—	—	—
	0.05mg/kg	2/5（40%）	—	1/2（50%）	1/2（50%）
	0.1mg/kg	1/5（20%）	—	1/1（100%）	—
	0.2mg/kg	5/5（100%）	1/5（20%）	4/5（80%）	—
	0.3mg/kg	5/5（100%）	1/5（20%）	3/5（60%）	1/5（20%）
	0.4mg/kg	5/5（100%）	3/5（60%）	2/5（40%）	—
	0.5mg/kg	5/5（100%）	5/5（100%）	—	—
高齢者（65～74歳）	プラセボ	0/1（0%）	—	—	—
	0.1mg/kg	5/5（100%）	—	5/5（100%）	—

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）より改変

※添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」における「9.8 高齢者」に該当する。病態に応じた投与調節については、p.11「6 重要な基本的注意」とp.13「7 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照のこと。

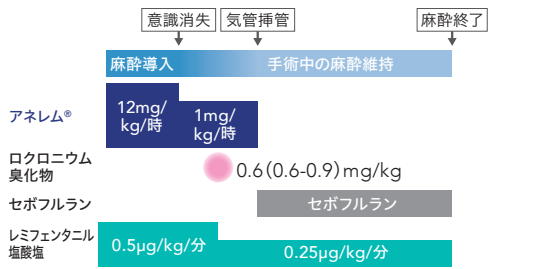
参考 鎮痛薬及び筋弛緩薬併用時の投与方法例

図1 全静脈麻酔時の投与方法例



社内資料：国内後期第Ⅱ相 / 第Ⅲ相臨床試験（ONO-2745-05試験、承認時評価資料）及び添付文書（第2版）2020年8月改訂

図2 セボフルランに切り替えるときの投与方法例



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）及び添付文書（第2版）2020年8月改訂

＊フルマゼニルの投与については、p.11「6 重要な基本的注意」及びp.18「9 過量投与」における「処置」を参照のこと。

国内臨床試験における投与方法の一例です。各投与方法とも、最新の総合製品情報概要の「臨床成績」の項を熟読の上、投与方法の選択を行ってください。

使用にあたっては添付文書をご参照ください。

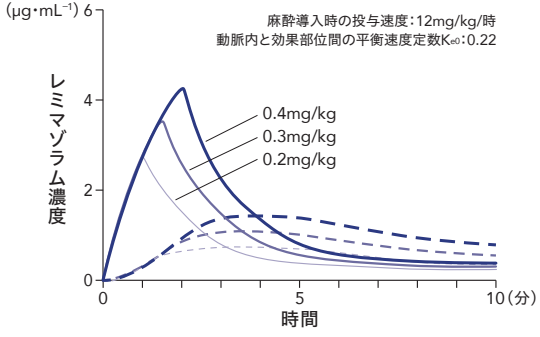
薬剤の使用にあたっては各添付文書をご参照ください。

参考 母集団PK解析より想定される投与方法

母集団PK解析の結果、薬物動態に影響を与える因子として体重、年齢、性別およびASA-PS（米国麻酔科学会による術前身体状態分類）が同定された。さらに麻酔維持において、女性では男性より約10%高い投与量が、ASA-PS Ⅲ/Ⅳの患者ではASA-PS Ⅰ/Ⅱの患者より約20%低い投与量が必要であることが示された。構築されたPKモデルに基づいて、参照症例における血中濃度推移を示す。

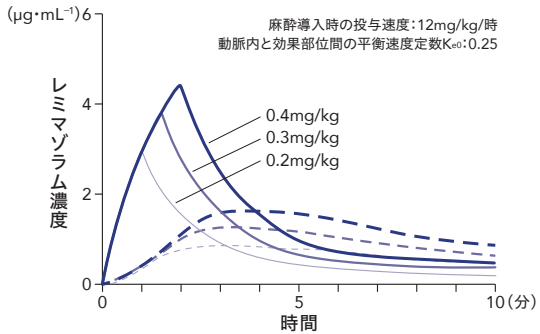
図 麻酔維持・導入のための投与レジメ適用時における動脈内濃度及び効果部位濃度

（1）参照症例：男性、55歳、70kg、170cm（ASA Ⅰ/Ⅱ）



試験概要：レミマゾラム適用時の薬物動態モデルを構築するため、本試験では、患者が対象の4試験と健康人が対象の7試験（男性416例、女性246例、年齢：18-93歳、体重：34-149kg、ASA-PS：Ⅰ-Ⅳ）から得られた動脈2231サンプル、静脈3200サンプルのデータを使用した。なお、レミマゾラム持続投与速度の変更は、濃度がおよそ一定に保てて、かつ投与速度変更の頻度が少なくなるように作成した。平衡速度定数は患者背景によって異なる（詳細は文献を参照すること）。

（1）参照症例：男性、55歳、70kg、170cm（ASA Ⅲ/Ⅳ）



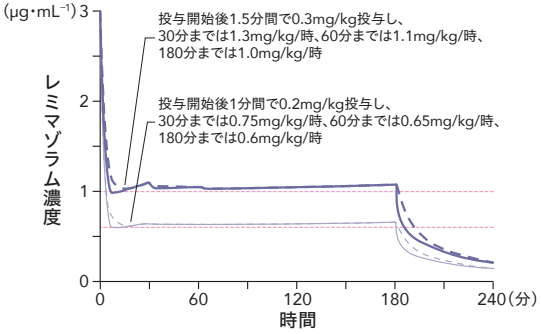
＊実線は血中濃度（動脈）を示し、破線は効果部位濃度を示す。

Masui K et al. J Anesth. 2022, 36(4), 493-505.
Masui K et al. J Anesth. 2022, DOI; https://doi.org/10.1007/s00540-022-03099-8.

参考 母集団PK解析より想定される投与方法

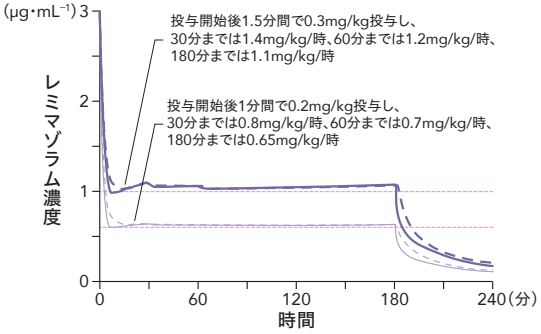
図 麻酔維持・導入のための投与レジメ適用時における
動脈内濃度及び効果部位濃度（続き）

(2)参照症例：男性、55歳、70kg、170cm（ASA Ⅰ/Ⅱ）



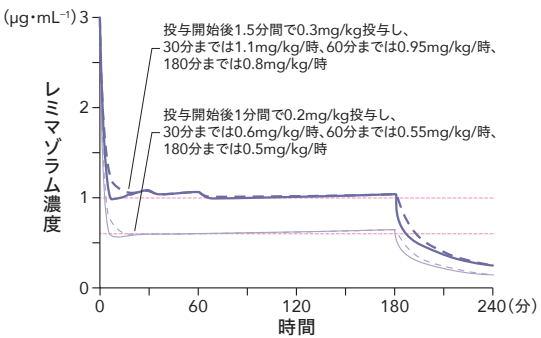
動脈内と効果部位間の平衡速度定数K_{e0}：0.22

(2)参照症例：女性、55歳、70kg、170cm（ASA Ⅰ/Ⅱ）



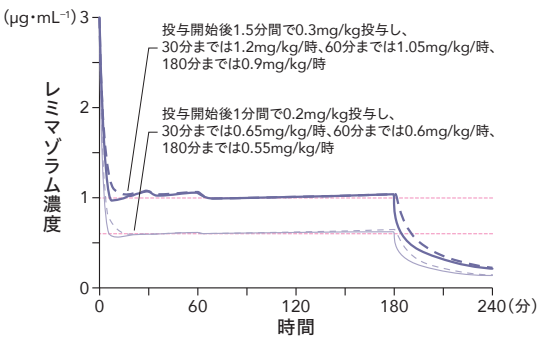
動脈内と効果部位間の平衡速度定数K_{e0}：0.20

(3)参照症例：男性、55歳、70kg、170cm（ASA Ⅲ/Ⅳ）



動脈内と効果部位間の平衡速度定数K_{e0}：0.25

(3)参照症例：女性、55歳、70kg、170cm（ASA Ⅲ/Ⅳ）



動脈内と効果部位間の平衡速度定数K_{e0}：0.22

＊実線は血中濃度（動脈）を示し、破線は効果部位濃度を示す。

Masui K et al. J Anesth. 2022, 36(4), 493-505.
Masui K et al. J Anesth. 2022, DOI;
https://doi.org/10.1007/s00540-022-03099-8.

4 注射液の調製方法

アネレム®1バイアル(50mg)に
生理食塩液を10mLを注入して
溶解後、全量を50mLに希釈する。

5 適用上の注意

薬剤調製時の注意

① 本剤の溶解液には通常、生理食塩液を使用すること。本剤は乳酸リンゲル液に完全には溶解せず沈殿するため、乳酸リンゲル液は本剤の溶解液に使用できない。
② 溶解後は24時間以内に使用すること。
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。

表3 アネレム®静注用50mgの各種溶解液での溶解後の安定性

溶解液	時間	外観	pH	含量
5%ブドウ糖液	0hr	無色澄明の液	2.95	98.3%
	24hr	変化なし	3.01	98.5%
生理食塩液	0hr	無色澄明の液	3.08	98.2%
	24hr	変化なし	3.04	99.2%
0.45%塩化ナトリウム／5%ブドウ糖混液	0hr	無色澄明の液	3.07	98.4%
	24hr	変化なし	3.03	99.2%
乳酸リンゲル液	—	完全には溶解しない	—	—

社内資料：再溶解液の検討

本剤の溶解液として、5%ブドウ糖液、生理食塩液、0.45%塩化ナトリウム／5%ブドウ糖混液、又は乳酸リンゲル液を10mL加えて、それぞれ5.0mg/mLの再溶解液を調製し、室温に保存し24時間まで評価した。

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。

参考 アネレム®静注用50mg配合変化試験成績

表4 アネレム®静注用50mg配合試験成績：薬液濃度1mg/mL
（観察時点：配合直後）

薬効名	製品販売名	投与速度mL/分
酢酸リンゲル	ヴィーン®F輸液	5
	ソルアセト®F輸液	5
	フィジオ®140輸液	7.5
重炭酸リンゲル	ビカーボン®輸液	5
	ビカネイト®輸液	5
高カロリー輸液用総合アミノ酸	アミパレン®輸液	1.7

試験項目	配合前	配合条件		
		急速投与*1	導入投与*2	維持投与*3
		20mL/分	12mL/分	2mL/分
外観	–	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	6.87	5.08	5.28	6.00
外観	–	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	6.82	5.06	5.31	5.96
外観	–	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	6.00	5.21	5.37	5.80
外観	–	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	6.99	6.51	6.82	7.11
外観	–	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	7.31	6.53	6.90	7.26
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	6.99	5.89	6.18	6.80

社内資料：配合変化試験

表5 アネレム®静注用50mg配合試験成績：薬液濃度2mg/mL
（観察時点：配合直後）

※通常、薬剤調製時の薬液濃度は1mg/mLである。

薬効名	製品販売名	投与速度mL/分
酢酸リンゲル	ヴィーン®F輸液	5
	ソルアセト®F輸液	5
	フィジオ®140輸液	7.5
重炭酸リンゲル	ビカーボン®輸液	5
	ビカネイト®輸液	5
高カロリー輸液用総合アミノ酸	アミパレン®輸液	1.7

試験項目	配合前	配合条件		
		急速投与*1	導入投与*2	維持投与*3
		20mL/分	6mL/分	1mL/分
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	6.87	4.76	5.31	6.04
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	6.82	4.74	5.28	6.01
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	6.00	4.75	5.25	5.81
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	6.99	6.01	6.93	7.18
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	7.31	6.04	6.95	7.51
外観	–	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
pH	6.99	5.31	6.21	6.80

社内資料：配合変化試験

本剤を10mLの生理食塩液で溶解し、その後生理食塩液で規定の濃度に希釈した。
規定の投与速度の配合薬剤に対して配合条件に従い本剤希釈液を加え、配合後～5分後の外観及び配合後5分以内のpHを測定した。
＊1：通常のシリンジポンプに50mLシリンジを装着し早送りボタンを使用した際の早送り流量から設定した。
＊2：体重60kgを想定し、投与速度が12mg/kg/時となるよう設定した。
＊3：体重60kgを想定し、投与速度が2mg/kg/時となるよう設定した。

6 重要な基本的注意

① 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。

② 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。

③ 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。

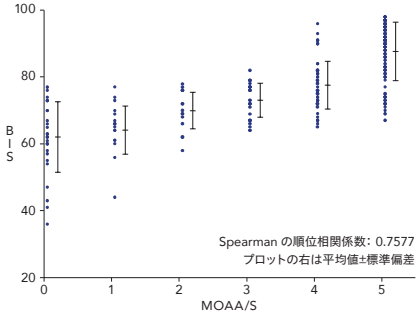
④ 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に注意すること。

表6 MOAA/S（Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation）スコア

スコア	状　態
5	Responds readily to name spoken in normal tone （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	Responds lethargically to name spoken in normal tone （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	Responds only after name is called loudly and/or repeatedly （名前が大声で及び / 又は繰り返し呼ばれた場合にのみ反応する）
2	Responds only after mild prodding or shaking （軽くつつく又は揺すった場合にのみ反応する）
1	Responds only after painful trapezius squeeze （僧帽筋を痛いほど圧した場合にのみ反応する）
0	Does not respond to painful trapezius squeeze （僧帽筋を痛いほど圧しても反応なし）

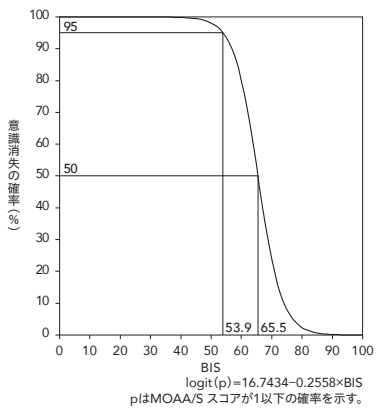
社内資料：国内後期第Ⅱ相 / 第Ⅲ相臨床試験（ONO-2745-05試験、承認時評価資料）（日本語訳参考）

図3 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。

図4 BIS値と意識消失（MOAA/Sスコア1以下）の関係



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。

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）

使用にあたっては添付文書をご参照ください。

7 特定の背景を有する患者に関する注意

① ASA分類Ⅲ以上の患者

投与速度の減速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。

② 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

③ 脳に器質的障害のある患者

投与速度の減速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。

④ 重度の肝機能障害患者（Child Pugh分類C）

投与速度の減速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。

⑤ 妊婦

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。

動物実験（ラット）で^{14}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。

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。

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。

参考　国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験における主な除外基準

- 治験薬投与1日目の手術室入室時から気管挿管完了までに局所麻酔（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）を施行予定の者
- 今回施行される手術が肝切除術、肝移植術の者
- 開心術など、今回施行される手術で人工心肺装置を使用する者
- コントロール不良な高血圧患者（例：降圧剤服用下で収縮期血圧160mmHg以上）
- 治験薬投与開始前7日から手術室入室前までの一般臨床検査において、総ビリルビンが3.0mg/dL以上、AST（GOT）又はALT（GPT）が施設正常値の2.5倍以上（あるいは100IU/L以上）のいずれかに該当する者、若しくは血清クレアチニンが2.0mg/dL以上の者
- 緊急手術の者
- 予定手術時間が1時間未満の者
- 手術後も継続して気管挿管下で呼吸管理が必要であり、速やかに抜管ができないと予想される者

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

なお、添付文書の「15. その他の注意」では、「15.1 臨床使用に基づく情報」として『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。』と記載されている。

高齢者については、次ページをご参照ください。

⑧ 高齢者

投与速度の減速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。

日本人非高齢健康成人男性及び健康高齢男性における薬物動態パラメータ（**表7**、**表8**）及び薬力学的作用（**表9**）を次に示す。

表7 単回静脈内投与（1分間）したとき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_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (L/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
非高齢者	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)
高齢者	0.1	1590 (580)	104 (19)	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.473 (0.093)

平均値（標準偏差）
各 n=5
非高齢者：20～45歳、高齢者：65～73歳

表8 単回静脈内投与（1分間）したとき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)
非高齢者	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)
高齢者	0.1	0.67 (0.17)	7.4 (2.8)	45 (10)	0.0469 (0.0237)

平均値（標準偏差）
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）
非高齢者：20～45歳、高齢者：65～73歳

表9 単回静脈内投与（1分間）したときの薬力学的作用

	投与量 (mg/kg)	意識消失（MOAA/Sスコア1以下）を認めた被験者数	意識消失持続時間（分）				
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
非高齢者	0.05	2/5	1.5	–	0	1.5	3
	0.1	1/5	–	–	–	0.0	–
	0.2	5/5	2.8	2.7	0	3.0	7
	0.3	5/5	3.6	2.7	1	3.0	8
	0.4	5/5	6.2	1.9	4	6.0	9
	0.5	5/5	15.8	12.9	3	11.0	34
高齢者	0.1	5/5	3.8	2.4	1	4.0	7

意識消失持続時間（MOAA/Sスコア1以下を示した持続時間）は意識消失を認めた被験者のみの平均値を示す
非高齢者：20～45歳、高齢者：65～74歳

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）

使用にあたっては添付文書をご参照ください。

8 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。

重大な副作用

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。

② **徐脈**（4.7%）
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。

③ **低血圧**（26%）
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増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。

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。

⑤ **覚醒遅延**（頻度不明）

⑥ **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）

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	譫妄、ジスキネジー	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	
肝臓		血中ビリルビン増加	
その他	悪寒		薬効延長

9 過量投与

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。

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。

参考 **国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験におけるフルマゼニルの投与**

国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験（ONO-2745-05試験）において、アネレム®の投与終了後30分以上経過しても開眼が認められない場合に、フルマゼニル0.2mgの静脈内投与、必要に応じて0.1mgずつの追加投与を可能とした。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例は、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ず、フルマゼニルを投与した。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±標準偏差

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

ドラッグインフォメーション

全身麻酔剤

薬価基準収載

アネレム® 静注用 50mg

ANEREM®

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)
習慣性医薬品注1) 処方箋医薬品注2)

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

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号	871119
承認番号	30200AMX00031000
販売開始	2020年8月
薬価基準収載	2020年5月

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、低血圧を増強させることがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アネレム静注用50mg
成分・含量 (1バイアル中)	レミマゾラムとして50mg (レミマゾラムベシル酸塩68.01mg)
添加剤 (1バイアル中)	乳糖水和物　131.89mg デキストラン40　197.84mg pH 調節剤

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤(バイアル)
pH注)	2.9～3.9
浸透圧比注) (生理食塩液に対する比)	約1.2
外観	白色～微黄白色の粉末

注)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

6. 用法及び用量

<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。

覚醒徴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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[8.1 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 維持投与中に覚醒徴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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[7.1、11.1.5 参照]

8.2 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。[11.1.2、11.1.3、11.1.4 参照]

8.3 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。[13.2 参照]

8.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ASA 分類Ⅲ以上の患者

投与速度の減速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。[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。

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]

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^{14}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。[16.6.1 参照]

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)	血圧低下や覚醒遅延を起こすおそれがある。併用する場合には、投与速度を減速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おそれがある。

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。[9.1.2 参照]

11.1.2 徐脈(4.7%)

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。[8.2 参照]

11.1.3 低血圧(26%)

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増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.4 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。[8.2 参照]

11.1.5 覚醒遅延（頻度不明）
［8.1 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	譫妄、ジスキネジー	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	
肝　臓		血中ビリルビン増加	
その他	悪寒		薬効延長

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。［8.3 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。本剤は乳酸リンゲル液に完全には溶解せず沈殿するため、乳酸リンゲ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。
14.2 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。

21. 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装
アネレム®静注用50mg：10バイアル

24. 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

詳細は、最新の添付文書をご参照ください。
添付文書の改訂に十分ご留意ください。

添付文書（第2版）2020年8月改訂