

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

全身麻酔剤

**アネレム[®] 静注用
50mg****ANEREM[®] 50mg for I.V. Injection**

注射用レミマゾラムベシル酸塩

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル中レミマゾラムベシル酸塩68.01mg（レミマゾラムとして50mg）を含有
一般名	和名：レミマゾラムベシル酸塩（JAN） 洋名：Remimazolam Besilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売年月日	製造販売承認年月日：2020年1月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売年月日：未発売
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ムンディファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ムンディファーマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-525-272 受付時間：月～金 9：00～17：30（土日祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://mundipharma.co.jp/medical/

本IFは2020年1月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ― 日本病院薬剤師会 ―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたって

は、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII-4. 吸収	36
I-1. 開発の経緯	1	VII-5. 分布	36
I-2. 製品の治療学的特性	1	VII-6. 代謝	37
I-3. 製品の製剤学的特性	1	VII-7. 排泄	38
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VII-8. トランスポーターに関する情報	38
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII-9. 透析等による除去率	38
I-6. RMPの概要	2	VII-10. 特定の背景を有する患者	39
II. 名称に関する項目	3	VII-11. その他	40
II-1. 販売名	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	41
II-2. 一般名	3	VIII-1. 警告内容とその理由	41
II-3. 構造式又は示性式	3	VIII-2. 禁忌内容とその理由	41
II-4. 分子式及び分子量	3	VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
II-5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	41
III. 有効成分に関する項目	4	VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
III-1. 物理化学的性質	4	VIII-7. 相互作用	44
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 併用禁忌とその理由	44
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 併用注意とその理由	44
IV. 製剤に関する項目	6	VIII-8. 副作用	44
IV-1. 剤形	6	(1) 重大な副作用と初期症状	45
IV-2. 製剤の組成	6	(2) その他の副作用	46
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
IV-4. 力価	6	VIII-10. 過量投与	46
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	VIII-11. 適用上の注意	47
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	VIII-12. その他の注意	47
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	48
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	IX-1. 薬理試験	48
IV-9. 溶出性	7	IX-2. 毒性試験	49
IV-10. 容器・包装	8	X. 管理的事項に関する項目	54
IV-11. 別途提供される資材類	8	X-1. 規制区分	54
IV-12. その他	8	X-2. 有効期間	54
V. 治療に関する項目	9	X-3. 包装状態での貯法	54
V-1. 効能又は効果	9	X-4. 取扱い上の注意	54
V-2. 効能又は効果に関連する注意	9	X-5. 患者向け資材	54
V-3. 用法及び用量	9	X-6. 同一成分・同効薬	54
V-4. 用法及び用量に関連する注意	10	X-7. 国際誕生年月日	54
V-5. 臨床成績	11	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
(1) 臨床データパッケージ	11	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	54
(2) 臨床薬理試験	14	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
(3) 用量反応探索試験	19	X-11. 再審査期間	54
(4) 検証的試験	22	X-12. 投薬期間制限に関する情報	54
(5) 患者・病態別試験	27	X-13. 各種コード	54
(6) 治療的使用	30	X-14. 保険給付上の注意	54
(7) その他	30	XI. 文献	55
VI. 薬効薬理に関する項目	31	XI-1. 引用文献	55
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	31	XI-2. その他の参考文献	56
VI-2. 薬理作用	31	XII. 参考資料	57
(1) 作用部位・作用機序	31	XII-1. 主な外国での発売状況	57
(2) 薬効を裏付ける試験成績	31	XII-2. 海外における臨床支援情報	57
(3) 作用発現時間・持続時間	33	XIII. 備考	58
VII. 薬物動態に関する項目	34	XIII-1. その他の関連資料	58
VII-1. 血中濃度の推移	34	<別紙> 副作用一覧	59
(1) 治療上有効な血中濃度	34		
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	34		
(3) 中毒域	35		
(4) 食事・併用薬の影響	35		
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	35		
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	36		

略語表

略語／略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
ALT（GPT）	L-Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
AST（GOT）	L-Asparate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration vs time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time zero to last	時間 0 から最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性タンパク質
BIS	Bispectral Index	バイスペクトラルインデックス
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C _{ei}	Concentration at the end of infusion	投与終了直前の血漿中濃度
CES	Caboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
ED ₅₀	50% effective concentration	50%有効用量
E _{max}	Maximum Effect	最大効果
EtCO ₂	End-tidal Carbon Dioxide	呼気終末二酸化炭素
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fe	Fractional Excretion	尿中排泄率
GABA	gamma-Aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HEK293	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
K _i	inhibition constant	阻害定数
LRR	loss of righting reflex	正向反射消失
LOEL	lowest observed effect level	最小影響量
MATE	multidrug and toxin transporter	-
MNLD	Maximum Non-Lethal Dose	最大非致死量
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation	鎮静スコア
MRP	multidrug resistance related protein	多剤耐性関連蛋白質
NOAEL	no obsered adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無影響量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
pCO ₂	Carbon Dioxide partial pressure	二酸化炭素分圧
PD	Pharmacodynamic	薬力学的作用
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pO ₂	oxigen partial pressure	酸素分圧
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
QTc	QT interval corrected for heart rate	QT 間隔補正值
QTcF	QT interval with Fridericia's correction	Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale	鎮静レベルの評価法

SO ₂	oxygen saturation	酸素飽和度
SpO ₂	Pulse Oximeter Saturation	酸素飽和度 (パルスオキシメータ表示)
t _{1/2}	Half Life	半減期
TK	Timidine kinase	チミジンキナーゼ
t _{max}	Time at C _{max}	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale	ビジュアルアナログスケール (視覚的評価スケール)
V _{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積
V _z	Volume of Distribution of the Terminal Phase	消失相における分布容積
λ _z	Terminal Elimination Phase Rate Constant	消失速度定数

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

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 社から取得し、国内及び海外臨床試験成績に基づいて承認申請を行った。2020年1月、本剤は「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。

I-2. 製品の治療学的特性

- 1) 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を介して、主要な抑制性神経伝達物質である GABA の GABA_A受容体への結合を促進させることで麻酔・鎮静作用を示すと考えられている。（p.31 参照）
- 2) 日本人全身麻酔を施行する手術患者に対して対照薬プロポフォールに劣らない全身麻酔薬としての機能を示した。（p.22～25 参照）
- 3) 全身麻酔を施行する手術患者における血圧低下の副作用の発現割合はプロポフォール群と比較して有意に少なかった（ χ^2 検定、 $p < 0.001$ ）。（p.22～25 参照）
- 4) 本剤の作用はフルマゼニルによって拮抗される。（p.16 参照）
- 5) 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相／第 III 相臨床試験（ONO-2745-05 試験）では、42.7%（64/150 例）に副作用がみとめられた。主な副作用は、血圧低下 24.0%（36/150 例）、嘔吐 7.3%（11/150 例）、悪心 6.7%（10/150 例）であった。（p.22～25 参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

ベシル酸塩とすることで、製剤自体は水溶性となり、注射剤としての使用性を向上させた製剤である。（p.4 参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I-6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び
流通・使用上の
制限事項

(1) 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。

(2) 流通・
使用上の
制限事項

該当しない。

I-6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血圧、徐脈、呼吸抑制、覚醒遅延	QT延長、依存性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加 of 医薬品安全性監視活動： ・市販直後調査（販売開始から6ヵ月間；調査終了から2ヵ月以内に評価・報告） ・一般使用成績調査（本剤発売日～2024年6月30日を予定）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動： ・添付文書による情報提供
追加 of リスク最小化活動： ・市販直後調査（販売開始から6ヵ月間；調査終了から2ヵ月以内に評価・報告）による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

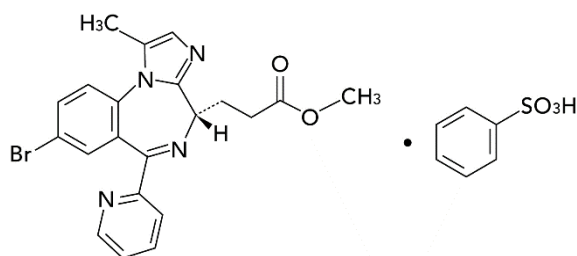
II-1. 販売名

- (1) 和名 アネレム®静注用 50mg
- (2) 洋名 Anerem® 50 mg for I.V. Injection
- (3) 名称の由来 麻酔 (anesthesia) + レミマゾラム (remmazolam)

II-2. 一般名

- (1) 和名 レミマゾラムベシル酸塩 (JAN)
(命名法)
- (2) 洋名 Remimazolam Besilate (JAN)、remimazolam (INN)
(命名法)
- (3) ステム ジアゼパム誘導体、-azolam
(stem)

構造式又は
示性式



II-4. 分子式及び 分子量

分子式：C₂₁H₁₉BrN₄O₂·C₆H₆O₃S
分子量：597.48

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

日本名：3-((4*S*)-8-ブロモ-1-メチル-6-ピリジン-2-イル-4*H*イミダゾ[1,2-*a*][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル}プロピオン酸メチル ベンゼンスルホン酸塩

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

II-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

社内コード：CNS 7056B、CNS 7056 besylate、ONO-2745BS、ONO-IN-251、SP148.5、BIPRAZINE PF、GW502056X、RF10007

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

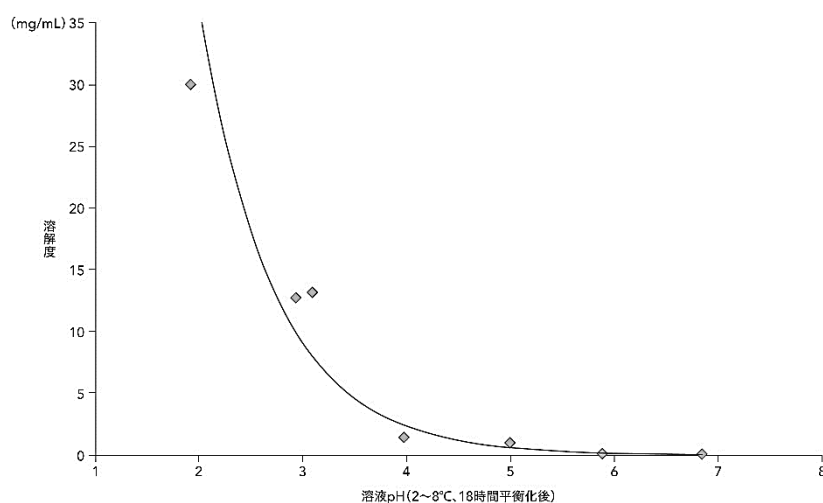
白色～微黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

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。

溶媒	溶解度
ジメチルスルホキシド	500 mg/mL
エタノール	100 mg/mL
水	>20 mg/mL

溶解度 pH プロファイルを下図に示す。レミマゾラムベシル酸塩は pH 4 より低い pH 領域で溶解度が高かった。



(3) 吸湿性

ほとんど吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：195～205°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.53（イミダゾール環）、pKa=1.99（ピリジン環）

(6) 分配係数

レミマゾラムのオクタノール／水の分配係数：Log P=2.55、Log D_{7.4}=2.55

(7) その他の主な示性値

比旋光度（1%アセトニトリル溶液） $[\alpha]_D^{20}$ ：+37～+41°

Ⅲ-2. 有効成分の
各種条件下に
おける安定性

レミゾラムベシル酸塩は、5°C 又は 25°C/60%RH において遮光下で 36 ヶ月間、安定であった。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	低密度ポリ袋 (二重) / シリ	36 ヶ月	全試験項目でほとんど 変化なし。
加速試験	25°C/60%RH	カゲル入り気密 容器 (遮光)	36 ヶ月	全試験項目でほとんど 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 以上	ペトリ皿	48 時間	外観が「褐色の結晶性 の粉末」に変化した が、その他の試験項目 で変化なし。

[試験項目] 性状、類縁物質、定量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認
試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、及び粉末 X 線回折測定法
定量法：高速液体クロマトグラフィー法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別 注射剤（バイアル）
（ガラスバイアル入りの凍結乾燥注射剤であり、通常、市販の生理食塩液で溶解して使用する。）
- (2) 製剤の外観及び性状 白色～微黄白色の粉末
（本剤 1 バイアルに生理食塩液 10 mL を加えて溶解した場合、無色～微黄色の澄明の液となる）
- (3) 識別コード 該当しない。
- (4) 製剤の物性 pH : 2.9～3.9
浸透圧比 : 約 1.2（生理食塩液に対する比）、実測値 315～375 mOsm/kg
注）いずれも、本剤 1 バイアルに生理食塩液 10 mL を加えて溶解した場合
- (5) その他 バイアル内は陰圧である。
本剤は、無菌操作法で製造される。ガラスバイアルは、事前に洗浄し、乾熱滅菌条件（320℃）で滅菌及び脱エンドトキシン処理が行われている。
容器中の特殊な気体の充填はない（窒素置換）。

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分
（活性成分）
の含量及び
添加剤

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

※生理食塩液 10 mL を加えて溶解した場合の増加容量を勘案し、予め 2.0% の過量仕込みがされており、実充填量はレミゾラムとして 51.00 mg である（レミゾラムベシル酸塩 69.37 mg ; 各添加剤も実充填量は+2.0%）。

- (2) 電解質等の濃度 該当しない。
- (3) 熱量 該当しない。

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。
（溶解液は添付されておらず、本剤の溶解液には通常、市販の生理食塩液を使用する。）

IV-4. 力価

該当しない。

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

CNS 7054 (3-{{(4*S*)-8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]-benzodiazepin-4-yl}propanoic acid) 等の類縁物質が混入する可能性がある。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

下記試験結果を踏まえ、本剤の貯法を「室温保存」、有効期間を「3年」とした。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{a)}	25°C/60%RH	ガラスバイアル (遮光)	36 ヶ月	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 ^{a)}	40°C/75%RH		6 ヶ月	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 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。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解方法は「VIII-11. 適用上の注意」の項参照。

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。

溶解後は 24 時間以内に使用すること。

pH 4 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。

各種溶解液での溶解後の安定性は下表のとおりである。

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

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 10 mL 加えて、それぞれ 5.0 mg/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。

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

他剤との配合変化試験は実施していない。

IV-9. 溶出性

該当しない。

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

アネレム®静注用 50mg : 10 バイアル

(3) 予備容量

バイアル容量 12 mL

(4) 容器の材質

本剤の容器（一次包装）は、無色透明ガラスバイアルに臭化ブチルゴム栓を打栓し、フリップオフ式のアルミキャップでシールしたものである。二次包装は紙箱である。

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない。

IV-12. その他

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

全身麻酔の導入及び維持

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして 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 1 mg/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な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 2 mg/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 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

麻酔導入時の設定根拠

検証試験である全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 I 又は II）を対象とした国内後期第 II 相／第 III 相臨床試験（ONO-2745-05 試験）¹⁾において、麻酔導入時の有効性及び安全性データに関して、投与速度 6 mg/kg/時及び 12 mg/kg/時を比較検討した（「V-5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）。

意識消失までの時間は、6 mg/kg/時群と 12 mg/kg/時群の比較において 12 mg/kg/時群の方が有意に短いことが示された（t 検定、 $p < 0.0001$ ）。一般的に手術に適した全身麻酔状態といわれる BIS 値が 60～40 の被験者割合は、意識消失時、意識消失後 2 分、及び気管挿管直後で 6 mg/kg/時群より 12 mg/kg/時群の方が全般的に高く、気管挿管直後では 6 mg/kg/時群は 57.3%（86/150 例）であったのに対して 12 mg/kg/時群は 67.3%（101/150 例）であった。

なお、気管挿管完了までの有害事象、副作用、血圧低下の有害事象及び血圧低下の副作用の発現割合には、6 mg/kg/時群と 12 mg/kg/時群において大きな差はなかった。また、血圧（平均値）の推移についても同様に、6 mg/kg/時群と 12 mg/kg/時群に大きな差はなかった。

以上の成績から、12 mg/kg/時群の有効性に関し、意識消失までの時間が 6 mg/kg/時よりも有意に短かったこと、手術に適した全身麻酔状態と言われる BIS 値 60～40 の割合が 6 mg/kg/時群よりも高かったこと、また 12 mg/kg/時群の安全性に関し、有害事象の発現割合、血圧低下の有害事象の発現割合、血圧の推移において 6 mg/kg/時群と大きな差はなかったことから、全身麻酔導入期の投与開始速度 12 mg/kg/時（0.2 mg/kg/分）を推奨用量として設定した。なお、年齢、既往歴、合併症等の患者の全身状態や手術の術式等に応じて、個々の患者に合わせて全身麻酔をかける必要があるため、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とした。

麻酔維持時の設定根拠

全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相／第 III 相臨床試験 (ONO-2745-05 試験) ¹⁾において、本剤 6 mg/kg/時群及び本剤 12 mg/kg/時群ともに麻酔維持中は 1 mg/kg/時で投与開始し、患者の全身状態を観察しながら適宜増減して上限 2 mg/kg/時の投与速度範囲で安全かつ有効に麻酔維持できることが示されたことから、全身麻酔維持期の投与開始速度 1 mg/kg/時を推奨用量とし、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こととした。なお、年齢、既往歴、合併症等の患者の全身状態や手術の術式等に応じて、個々の患者に合わせて全身麻酔をかける必要があるため、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とした。

また、ONO-2745-05 試験における麻酔維持中の静脈内急速投与の頻度は 2.3% (7/300 例) と少なかったものの、市販後にも麻酔維持中に覚醒徴候が認められ本剤の静脈内急速投与が必要となるケースが想定されること及び本剤の静脈内急速投与後の安全性に特段の懸念がないことより、静脈内急速投与の規定を記載した。記載にあたっては 1 回あたりの投与量とし、“最大 12 mg/kg/時の投与速度で最大 1 分間投与”を 1 分間の投与量に換算した“最大 0.2 mg/kg”とすることとした。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

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 30 mg/kg/時を超えないことが望ましい。臨床試験において、30 mg/kg/時を超える投与速度の使用経験はない。

(解説)

- 7.1：一般的に個人差があることから、患者の年齢、感受性、全身状態、併用薬等を考慮して投与速度を調節するよう注意喚起することとした。
- 7.2：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ため、鎮痛剤、筋弛緩剤等と適宜併用するよう注意喚起することとした。
- 7.3：維持投与中に覚醒徴候が認められ、急速投与を行う際に投与方法によっては臨床試験で検討された 30 mg/kg/時を一時的に超える可能性があるため、臨床試験では 30 mg/kg/時を超える投与速度の使用経験はないことを情報提供した上で、投与速度は 30 mg/kg/時を超えないことが望ましい旨を注意喚起することとした。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	目的	投与内容、被験者数	資料区分
第 I 相 (国内)	ONO-2745-01	日本人 健康成人男性 (Part A) 健康高齢男性 (Part B)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	PK PD 安全性	<u>PartA</u> : 36 例 [Step A1~A6 (本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg) 各 5 例、プラセボ 6 例] <u>PartB</u> : 6 例 [本剤 0.1 mg/kg 5 例、プラセボ 1 例]	評価
第 I 相 (国内)	ONO-2745-02	日本人 健康成人男性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	PK PD 安全性	本剤 1 mg/kg/時: 8 例 プラセボ: 2 例	
前期第 II 相 (国内)	ONO-2745-03	日本人 手術患者 (ASA 分類 I 又 II) (Part A, B: 非 高齢者、Part C, D: 高齢者)	非盲検 非対照 用量検討	有効性 安全性	<u>PartA</u> : 25 例 [Step A1~A4 (本剤導入速度 6、12、21、30 mg/kg/時) 各 5 例、A2 のみ 5 例追加] <u>PartB</u> : 30 例 (本剤導入速度 12 mg/kg/時) <u>PartC</u> : 20 例 [Step C1~C3 (本剤導入速度 4、8、12 mg/kg/時) 各 5 例、Step C1: 本剤導入速度 4 mg/kg/時のみ 5 例追加] <u>PartD</u> : 10 例 (本剤導入速度 4 mg/kg/時)	
後期第 II 相 / 第 III 相 (国内)	ONO-2745-05	日本人 手術患者 (ASA 分類 I 又は II)	多施設共同 無作為化 単盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	本剤導入速度 6 mg/kg/時: 150 例 12 mg/kg/時: 150 例 プロポフォール: 75 例	
一般 臨床試験 (国内)	ONO-2745-06	日本人 手術患者 (ASA 分類 III 以上)	多施設共同 無作為化 並行群間比較	有効性 安全性	本剤導入速度 6 mg/kg/時: 31 例 12 mg/kg/時: 31 例	
第 I 相 (海外)	ONO-2745 IVU007	外国人 肝機能障害患者、 健康成人	非盲検	PK PD 安全性	0.1 mg/kg 単回静脈内投与 肝機能障害患者: 11 例 (中等度 8 例、高度 3 例) 健康成人: 9 例	
第 I 相 (海外)	CNS7056-012	外国人 末期腎不全患者、 腎機能正常者	非盲検	PK 安全性	1.5 mg 単回静脈内投与 末期腎不全患者: 11 例 腎機能正常者: 12 例	
第 I 相 (海外)	CNS7056-005	外国人 健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ及び陽性 対照 クロスオーバー	QTc PK PD 安全性	本剤 10、20 mg、ミダゾラム 2.5、7.5 mg 又はプラセボの単回 静注、もしくはモキシフロキサシ ン 400 mg の単回経口投与: 57 例 (6 期クロスオーバー法)	

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	目的	投与内容、被験者数	資料区分
第Ⅰ相 (海外)	CNS7056-017	外国人 健康成人男性	無作為化 非盲検 クロスオーバー	QTc PK/PD モデ リング PK PD 安全性	Visit 2 が本剤 (35 分間で 85 mg)、Visit 3 が生食の群 : 9 例、Visit 2 が生食、Visit 3 が本 剤 (35 分間で 85 mg) の群 : 11 例	評価
第Ⅱ相 (国内)	ONO-2745-04	日本人 集中治療において 人工呼吸中に鎮静 が必要な手術後の 患者 (ASA 分類 I、II、又は III)	多施設共同 単盲検 無作為化 並行群間比較	PK 有効性 安全性	投与開始速度 0.1 mg/kg/時 : 16 例 0.25 mg/kg/時 : 17 例 0.5 mg/kg/時 : 16 例	
第Ⅰ相 (海外)	CNS7056-001	外国人 健康成人	無作為化 二重盲検 実薬及びプラセボ 対照 用量漸増	PK PD 安全性	本剤 : 54 例 [コホート 1~9 (0.01、0.025、 0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、 0.3 mg/kg) 各 6 例] プラセボ : 9 例 ミダゾラム : 18 例	
第Ⅰ相 (海外)	CNS7056-002	外国人 大腸内視鏡検査施 行の健康成人 (ASA 分類 I)	Part A : 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー Part B : 非盲検 用量漸増	PK PD 安全性	<u>PartA</u> : 6 例 [本剤 0.25 mg/kg 投与後、Day1 はフルマゼニル / Day2 はプラセ ボ、又は Day1 はプラセボ / Day2 はフルマゼニルの群、各 3 例] <u>PartB</u> : 45 例 [本剤 0.04、0.075、0.1 mg/kg、 各 15 例]	参考
第Ⅰ相 (海外)	CNS7056-014	外国人 非治療的 (嗜好 性) 中枢神経抑制 薬の使用経験を有 する健康成人	無作為化 二重盲検 実薬及びプラセボ 対照 クロスオーバー	乱用可能性 PK 安全性	適格性評価期 : 83 例 [薬物弁別 : Day1 にミダゾラム 2.5 mg / Day2 にプラセボ、又は Day1 にプラセボ / Day2 にミダゾラム 2.5 mg、忍容 性 (弁別基準合致者) : Day3 にミ ダゾラム 5 mg]、投与期 (適格者) : 40 例 [本剤 5、10 mg、ミダゾラム 2.5、5 mg 又はプラセボ (5 期クロス オーバー法)]	
第Ⅱ相 (海外)	CNS7056-010	外国人 心臓手術患者	無作為化 単盲検 実薬対照 並行群間比較	PK 有効性 安全性	本剤導入速度 6 mg/kg/時 : 34 例 12 mg/kg/時 : 28 例 プロポフォール・セボフルラン : 28 例	
第Ⅲ相 (海外)	CNS7056-011	外国人 心臓手術患者	多施設共同 無作為化 単盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	本剤導入速度 6 mg/kg/時 : 23 例 プロポフォール : 5 例	

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	目的	投与内容、被験者数	資料区分
第Ⅱa相 (海外)	CNS7056-003	外国人 上部消化管内視鏡 診断施行の患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較 用量設定	有効性 安全性	本剤 0.10、0.15、0.20 mg/kg : 各 25 例 ミダゾラム 0.075 mg/kg : 25 例	参考
第Ⅱb相 (海外)	CNS7056-004	外国人 大腸内視鏡検査施 行患者 (ASA 分類 I、 II、又は III)	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 用量反応 並行群間比較	有効性 安全性	本剤 (初回/追加) 8.0/3.0 mg : 40 例 7.0/2.0 mg : 40 例 5.0/3.0 mg : 41 例 ミダゾラム群 : 41 例	
第Ⅲ相 (海外)	CNS7056-006	外国人 大腸内視鏡検査/ 治療施行患者 (ASA 分類 I~ III)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬 対照 並行群間比較	PK 有効性 安全性	本剤 (初回/追加) 5.0/2.5 mg : 296 例 プラセボ : 60 例 ミダゾラム : 102 例	
第Ⅲ相 (海外)	CNS7056-008	外国人 気管支鏡検査/治 療施行患者 (ASA 分類 I~ III)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬 対照 並行群間比較	PK 有効性 安全性	本剤 (初回/追加) 5.0/2.5 mg : 303 例 プラセボ : 59 例 ミダゾラム : 69 例	
第Ⅲ相 (海外)	CNS7056-015	外国人 大腸内視鏡検査/ 治療施行患者 (ASA分類III又 はIV)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬 対照 並行群間比較	有効性 安全性	本剤 (初回/追加) 2.5~5.0/1.25~ 2.5 mg : 31 例 プラセボ : 16 例 ミダゾラム : 30 例	

(2) 臨床薬理試験

i) 忍容性の評価

① 国内第 I 相臨床試験 (ONO-2745-01 試験)²⁾: 静脈内急速投与

健康成人男性 (20~45 歳) を対象とし [Part A]、本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を各 5 例に、並びに日本人健康高齢男性 (65~74 歳) を対象とし [Part B]、本剤 0.1 mg/kg を 5 例に、それぞれ 1 分間かけて単回静脈内急速投与した。

[結果]

- ・複数の被験者で発現した副作用の舌根沈下、酸素飽和度低下、呼吸数減少、及び中等度の副作用の血圧低下は、鎮静剤で一般的に認められる有害事象であり、いずれも無処置又は処置 (酸素投与又は下顎挙上) により速やかに消失した。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。
- ・健康成人男性では 0.5 mg/kg (1 分間静脈内投与) まで、健康高齢男性では 0.1 mg/kg (1 分間静脈内投与) の本剤の安全性及び忍容性が確認された。

② 国内第 I 相臨床試験 (ONO-2745-02 試験)³⁾: 静脈内持続投与

健康成人男性 (20~45 歳) を対象とし、本剤を 1 mg/kg/時の投与速度で 8 例に、意識消失後 10 分まで静脈内持続投与した。

[結果]

- ・複数の被験者で発現した副作用の舌根沈下及び炭酸ガス分圧上昇、並びに中等度の副作用の血圧低下は、鎮静剤で一般的に認められる有害事象であり、いずれも無処置又は処置 (薬剤処置又は下顎挙上) により速やかに消失した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- ・投与速度 1 mg/kg/時による単回静脈内持続投与時の本剤の安全性及び忍容性が確認された。

ii) 薬力学的作用の評価

① 国内第 I 相臨床試験 (ONO-2745-01 試験) ²⁾: 静脈内急速投与

健康成人男性 (20~45 歳) を対象とし [Part A]、本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を各 5 例に、並びに日本人健康高齢男性 (65~74 歳) を対象とし [Part B]、本剤 0.1 mg/kg を 5 例に、それぞれ 1 分間かけて単回静脈内急速投与した。薬力学的作用として、鎮静スコア [Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) スコア]、BIS、及び睫毛反射を検討した。

[結果]

Part A (非高齢者) :

- ・ 0.05 及び 0.1 mg/kg 群では、それぞれ 2 例及び 1 例で意識消失 (MOAA/S スコアが 1 以下) が認められ、0.2 mg/kg 以上の投与全例で意識消失が認められた。下表に示すように、0.2 mg/kg 以上の投与群での意識消失持続時間 (平均値) は用量依存的に延長した。

投与群	意識消失を認めた例数	意識消失持続時間 (分)				
		平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ ^{a)}	0/6	-	-	-	-	-
0.05 mg/kg	2/5	1.5	-	0	1.5	3
0.1 mg/kg	1/5	-	-	-	0.0	-
0.2 mg/kg	5/5	2.8	2.7	0	3.0	7
0.3 mg/kg	5/5	3.6	2.7	1	3.0	8
0.4 mg/kg	5/5	6.2	1.9	4	6.0	9
0.5 mg/kg	5/5	15.8	12.9	3	11.0	34

a) 各投与群のプラセボを併合

意識消失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。

- ・ 覚醒 (MOAA/S スコアが 4 以下から 5 に復した最終時点) までの時間 (平均値) は、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg 群で、それぞれ 23.6、24.8、29.4、32.0、40.0、及び 54.0 分であり、用量に応じた延長が認められた。
- ・ BIS 値は、本剤投与開始後 2~3 分で 74.6~59.4 まで速やかに低下し、その後上昇に転じ、いずれの投与量においても投与開始後 45~70 分の間に、投与前値又は 90 以上 (一般的に覚醒状態を示すとされる) に回復した。
- ・ 睫毛反射は、0.3 及び 0.4 mg/kg 群の各 1 例、0.5 mg/kg 群の全例で投与開始後 1 分以内に消失した。

Part B (高齢者) :

- ・ 下表に示すように、0.1 mg/kg 投与の全例で意識消失が認められ、意識消失持続時間 (平均値) は 3.8 分間であった。

投与群	意識消失を認めた例数	意識消失持続時間 (分)				
		平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ	0/1	-	-	-	-	-
0.1 mg/kg	5/5	3.8	2.4	1	4.0	7

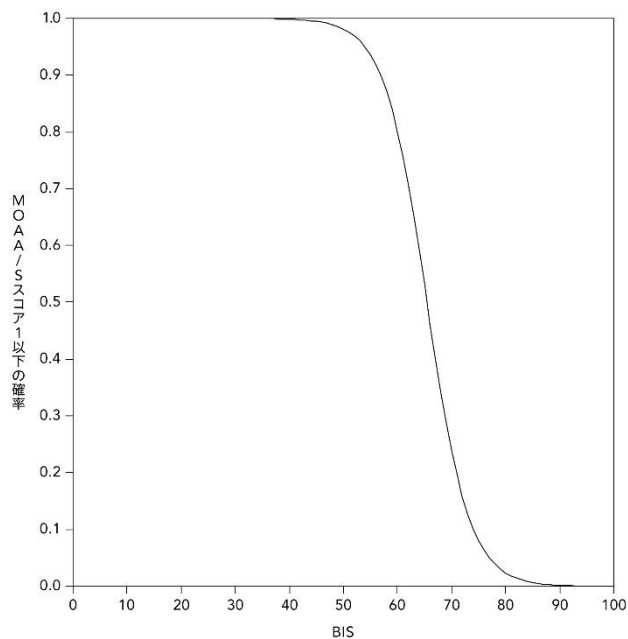
- ・ 覚醒までの時間 (平均値) は 22.0 分であった。
- ・ BIS 値は、非高齢者の場合と同様の推移を示した。
- ・ 睫毛反射は、全例で投与開始から 1 分以内に消失は認められなかった。

② 国内第 I 相臨床試験 (ONO-2745-02 試験)³⁾ : 静脈内持続投与

健康成人男性 (20~45 歳) を対象とし、本剤を 1 mg/kg/時の投与速度で 8 例に、意識消失後 10 分まで単回静脈内持続投与した。薬力学的作用として、鎮静スコア (MOAA/S スコア) 及び BIS を検討した [各種時間の定義は上述 ONO-2745-01 試験と同様]。

[結果]

- 本剤投与の全例で意識消失が認められ、意識消失 (MOAA/S スコアが 1 以下) までの時間 (平均値) は 16.5 分、意識消失持続時間 (平均値) は 12.5 分であった。
- 覚醒までの時間 (平均値) は 24.9 分であった。
- BIS 値は、本剤投与中に 34~66 を示し、1 例を除き投与終了後 25~40 分で BIS 値は 90 以上に回復した。1 例は、投与終了後 65 分に投与前値 (83) まで回復した。
- 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 1 以下に対する BIS 値の Logistic 回帰分析 (下図) 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。



③ 海外第 I 相臨床試験 (CNS7056-002 試験、Part A)⁴⁾ : フルマゼニルによる拮抗

大腸内視鏡検査を施行する外国人健康成人を対象とし、本剤 0.25 mg/kg を 3 例に、1 分間かけて単回静脈内急速投与し、適切な鎮静が得られた 3 分後に 0.5 mg/kg のフルマゼニル (必要に応じて追加投与) 又はプラセボを投与し、本剤の鎮静作用に対するフルマゼニルの拮抗作用を検討した (クロスオーバー法)。

[結果]

- プラセボ投与 (フルマゼニル非投与) 時、完全覚醒までの時間 (平均値) は 16.8 分であった。
- フルマゼニル投与時、完全覚醒までの時間 (平均値) は 1.8 分と、本剤の鎮静持続時間が短縮した。
- フルマゼニルによる鎮静拮抗後に、再鎮静は観察されなかった。

iii) QT/QTc の評価

① 海外第 I 相臨床試験 (CNS7056-005 試験)⁵⁾

外国人健康成人 57 例に対して、6 期クロスオーバー法で本剤 10 mg (予想臨床用量^{*})、20 mg (予想臨床用量を超える用量)、ミダゾラム 2.5 mg、7.5 mg 又はプラセボの静脈内急速投与 (10 mL/分)、もしくは陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与を行い、ICH E14 ガイドラインに準じた Thorough QTc 試験を実施した。

※海外で開発されている「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」の効能・効果における本試験実施時の予想臨床用量

[結果]

- ・本剤 10 mg、20 mg、ミダゾラム 2.5 mg、7.5 mg の投与群におけるプラセボ補正後のベースラインからの QTcI (個別別の補正式を用いて補正した QT 間隔) 平均値の変化において、本剤又はミダゾラムによる QTc への影響を示す徴候はなかった。
- ・本剤 10 mg、20 mg、及びミダゾラム 7.5 mg 群の投与後 30 秒時点と、本剤 20 mg 群の投与後 2 分時点で、90%両側信頼区間の上限が 10 ms を超える QTcI を示した。
- ・本剤投与直後に心拍数が急速かつ一過性に増加したが、PR 及び QRS 間隔又は心電図波形への影響はなく、最初の 2 分の心室再分極への影響は、QT-RR ヒステリシスのため明らかではなかった。ミダゾラムにおいても同様の傾向を認めた。
- ・本剤投与直後 2 分での QTc に及ぼす影響はミダゾラムと同様であり、臨床的に意義のある影響はみられなかった。

② 海外第 I 相臨床試験 (CNS7056-017 試験)⁶⁾

外国人健康成人男性 20 例に、本剤又は生理食塩液をクロスオーバー法にて単回静脈内投与し、PK/PD モデリングと共に QTc 間隔への影響を検討した。本剤は、最初の 5 分間は 5 mg/分、次の 15 分間は 3 mg/分、さらに 15 分間は 1 mg/分とし、総量 85 mg を計 35 分かけて静脈内持続投与した。

[結果]

- ・QTcI のベースラインからの対照補正変化量 (平均値) の最大値は、投与開始後 15 分に 3.7 ms (90%両側信頼区間の上限: 8.5 ms) で、いずれの測定時点においても 10 ms を超える上限値を示さず、心室再分極に対して本剤は臨床的に意義のある変化の徴候を示さなかった。
- ・血漿中レミマゾラム濃度 (平均値) は、投与開始 20 分後に 1.96 µg/mL でピークに達し、これに対応する QTcI の対照補正後のベースラインからの最大変化量は 1.0 ms (90%両側信頼区間上限: 6.0 ms) であった。
- ・血漿中レミマゾラム濃度 (平均値) は、投与開始 30 分後は 1.06 µg/mL であり、QTcI のベースラインからの対照補正後変化量は -0.8 ms (90%両側信頼区間上限: 4.5 ms) であった。
- ・本剤は QTc に直接的な影響を及ぼさないことが示され、CNS7056-005 試験で投与後の最初の 2 分以内に認められたわずかな QTc 増加は、心室再分極に対する急速な心拍数変動及び QT-RR ヒステリシスの影響であり、レミマゾラムによる直接的な影響ではないことが確認された。

③ 国内第 I 相臨床試験データ

日本人を対象とした Thorough QTc 試験は実施していないが、国内第 I 相臨床試験^{2,3)}で本剤又はプラセボを投与された健康成人男性及び健康高齢男性 52 例の、207 時点の QTcF (Fridericia 法による補正 QT 間隔) 及び血漿中レミマゾラム濃度データを用い、当該濃度と QTcF 及び投与前からの QTcF の変化量 (Δ QTcF) の関連性を、線形混合効果モデルにて解析した。

[結果]

- ・血漿中レミマゾラム濃度と QTcF の関連性を評価した線形混合効果モデル ($QTcF = \alpha + \beta \times \text{血漿中レミマゾラム濃度}$) において、 β は 0.00541 (95%信頼区間: -0.00290~0.0137) と推定された。

- ・血漿中レミマゾラム濃度と $\Delta QTcF$ との関連性を評価した線形混合効果モデル ($\Delta QTcF = \alpha + \beta \times$ 血漿中レミマゾラム濃度) において、 β は 0.00356 (95%信頼区間: -0.00466~0.0118) と推定された。
- ・いずれのモデルにおいても β の推定値の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、血漿中レミマゾラム濃度と $QTcF$ 及び $\Delta QTcF$ との間に明確な関連性は認められなかった。

iv) 乱用可能性/依存性の評価

▶ 海外第 I 相臨床試験 (CNS7056-014 試験) 7)

非治療 (嗜好) 的な中枢神経抑制薬の使用経験を有し、適格性 (薬物弁別・忍容性) が確認された外国人健康成人 40 例に 5 種類の薬剤の静脈内急速投与 (本剤 5 mg、本剤 10 mg、ミダゾラム 2.5 mg、ミダゾラム 5 mg、又はプラセボ) をクロスオーバーで 5、7、9、11、及び 13 日目に実施し、レミマゾラムの乱用可能性について、ミダゾラム及びプラセボを対照として検討した。乱用可能性の評価には、薬物嗜好の視覚的評価尺度 (Drug Liking VAS) のスコアを用い、各薬物投与群の最大効果発現 (E_{max}) 時におけるスコアを主要評価項目とした。群間の差の有意性は、最小二乗平均値の差の 95%信頼区間により判断した。

[結果]

- ・本剤では、主要評価項目とした Drug Liking VAS の E_{max} 時のスコアの最小二乗平均値が、いずれの用量でもプラセボと比較して有意に大きかったが、ミダゾラムとの比較では、いずれの用量においても有意差はなかった。

比較	投与		E_{max} の最小二乗平均値		最小二乗平均値の差	
	本剤	対照	本剤	対照	値	95%信頼区間
相対的乱用可能性	5 mg	ミダゾラム 2.5 mg	77.85	78.81	-0.95	-5.19, 3.28
	10 mg	ミダゾラム 5.0 mg	79.97	81.59	-1.63	-5.86, 2.61
絶対的乱用可能性	5 mg	プラセボ	77.85	53.28	24.57	20.34, 28.81
	10 mg	プラセボ	79.97	53.28	26.69	22.46, 30.92

(n=39)

- ・副次評価項目の Take Drug Again VAS の E_{max} 時のスコアは、本剤 5 mg でミダゾラム 2.5 mg と比較して有意に小さいものの、本剤 10 mg とミダゾラム 5 mg では有意差はなかった。
- ・他の副次評価項目 (Overall Drug Liking VAS の E_{max} など) においても、本剤とミダゾラムの間でほとんどが有意差はなかった。

以上の結果から、レミマゾラムの乱用の可能性は、プラセボより高く、ミダゾラムと同程度であることが示唆された。

(3) 用量反応
探索試験

▶ 国内前期第Ⅱ相臨床試験（ONO-2745-03 試験）⁸⁾

麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する非高齢者（20歳以上、65歳未満）及び高齢者（65歳以上）の手術患者（ASA分類Ⅰ～Ⅱ）を対象とし、本剤の有効性、安全性等を探索的に検討するため、用量検討試験を実施した。

試験デザイン	非盲検、非対照、探索的、用量検討																											
対象	麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行予定の手術患者 85例 [Part A : 25例、Part B : 30例、Part C : 20例、Part D : 10例]																											
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満（Part A及びPart B）、又は65歳以上（Part C及びPart D） 麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行予定の手術患者 ASA分類Ⅰ～Ⅱ 																											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与期間中に脊髄くも膜下麻酔あるいは硬膜外麻酔を必要とする者 緊急手術の者 大侵襲手術（心臓血管手術、開頭手術、食道切除術、肝切除術、移植など）を施行予定の者 予定手術時間が1時間未満あるいは8時間以上の者（Part B及びPart Dのみ） 																											
試験方法	<p>本試験は、日本人の非高齢者（20歳以上、65歳未満）を対象とするPart A（Step A1～A4）、Part Bと、高齢者（65歳以上）を対象とするPart C（Step C1～C3）、Part Dで構成された。</p> <p>【用法・用量】^{注)}</p> <p>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1 mg/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2.5 mg/kg/時）。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用いた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Step</th> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> <th>A4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>麻酔導入速度</td> <td>6 mg/kg/時</td> <td>12 mg/kg/時</td> <td>21 mg/kg/時</td> <td>30 mg/kg/時</td> </tr> <tr> <td>最大投与時間</td> <td>5分</td> <td>2分30秒</td> <td>1分25秒</td> <td>1分</td> </tr> </tbody> </table> <p>Part B：非高齢者を対象に、12 mg/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1 mg/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2.5 mg/kg/時）。</p> <p>Part C（Step C1～C3）：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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Step</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>麻酔導入速度</td> <td>4 mg/kg/時</td> <td>8 mg/kg/時</td> <td>12 mg/kg/時</td> </tr> <tr> <td>最大投与時間</td> <td>1分30秒</td> <td>3分45秒</td> <td>2分30秒</td> </tr> </tbody> </table> <p>Part D：高齢者を対象に、4 mg/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。</p>	Step	A1	A2	A3	A4	麻酔導入速度	6 mg/kg/時	12 mg/kg/時	21 mg/kg/時	30 mg/kg/時	最大投与時間	5分	2分30秒	1分25秒	1分	Step	C1	C2	C3	麻酔導入速度	4 mg/kg/時	8 mg/kg/時	12 mg/kg/時	最大投与時間	1分30秒	3分45秒	2分30秒
Step	A1	A2	A3	A4																								
麻酔導入速度	6 mg/kg/時	12 mg/kg/時	21 mg/kg/時	30 mg/kg/時																								
最大投与時間	5分	2分30秒	1分25秒	1分																								
Step	C1	C2	C3																									
麻酔導入速度	4 mg/kg/時	8 mg/kg/時	12 mg/kg/時																									
最大投与時間	1分30秒	3分45秒	2分30秒																									

併用薬	<p>【麻酔導入時】 酸素：6 L/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 0.25 µg/kg/min（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、0.6 mg/kg（上限 0.9 mg/kg）（静脈内投与）</p> <p>【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：0.25～2.0 µg/kg/min（静脈内持続投与）、浅麻酔時には 0.5～1.0 µg/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 0.1～0.2 mg/kg（静脈内投与）又は 7 µg/kg/min（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（2 mL 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なに応じて（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なに応じて 2～4 mg/kg（静脈内投与）</p>
主な評価項目	<p>【有効性】（主要評価項目の設定なし）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬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. 治験薬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 5. 治験薬投与終了から覚醒（開眼、生年月日を言える）までの時間、など <p>【安全性】 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）、SpO₂、及び EtCO₂（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）、治験薬投与部位の観察、興奮状態の観察</p>
結果	<p>【有効性】 主たる解析対象集団（治験実施計画書に適合した解析対象集団、PPS）は、Part A：25 例、Part B：25 例、Part C：18 例、Part D：7 例の合計 75 例とした。</p> <p>麻酔導入期： ・非高齢者／高齢者の別及び本剤の導入速度を問わず、全例で意識消失が認められ、気管挿管を完了した。 ・治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値）は、非高齢者では本剤導入速度（6、12、21、及び 30 mg/kg/時）が速くなるにつれ、108.0、70.3、65.8、及び 65.4 秒と短縮したが、12 mg/kg/時以上ではほぼ同程度であった。 ・高齢者では、導入速度（4、8 及び 12 mg/kg/時）が速くなるにつれ、115.2、72.5、及び 57.6 秒と意識消失までの時間が短縮した。</p>

麻酔維持期：

- ・非高齢者、高齢者のいずれも、本剤 1 mg/kg/時の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の BIS 値、一般状態などを確認しながら投与速度を適宜調節した。
- ・麻酔維持中の至適投与速度として、非高齢者では 0.8～2.0 mg/kg/時、高齢者では 0.4～1.0 mg/kg/時の範囲で麻酔が維持され、全ての被験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】

安全性解析対象集団は 85 例（各 Part 全例）、有害事象の収集期間はいずれの Part も治験薬投与開始から最終観察終了までとした。

非高齢者：

- ・副作用の発現割合は、Part A の導入速度 6、12、21、及び 30 mg/kg/時群で、それぞれ 0% (0/5 例)、20.0% (2/10 例)、0% (0/5 例)、及び 0% (0/5 例)、Part B の導入速度 12 mg/kg/時群では 10.0% (3/30 例) であった。
- ・重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、Part A、Part B 共に認められなかった。
- ・高度の副作用は認められなかった。Part B で 1 例に中等度の副作用（血圧低下）が認められた。
- ・死亡例は認められなかった。

高齢者：

- ・副作用の発現割合は、Part C の導入速度 4、8、及び 12 mg/kg/時群で、それぞれ 10.0% (1/10 例)、20.0% (1/5 例)、及び 20.0% (1/5 例)、Part D の導入速度 4 mg/kg/時群では 30.0% (3/10 例) であった。
- ・重篤な有害事象（播種性血管内凝固及び出血）が Part C の 8 mg/kg/時群で 1 例、治験薬投与中止に至った有害事象（血圧上昇）が Part D の 4 mg/kg/時群で 1 例に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。
- ・高度又は中等度の副作用は認められなかった。
- ・死亡例は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

〈導入〉

通常、成人には、レミマゾラムとして 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 1 mg/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 2 mg/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 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験：

➤ 国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相臨床試験（ONO-2745-05 試験）¹⁾

ASA 分類Ⅰ又はⅡの全身麻酔を施行する手術患者（20歳以上）を対象とし、本剤（導入時投与速度2種）の導入及び維持に対する有効性及び安全性を検討するため、プロポフォールを対照とした多施設共同無作為化並行群間比較試験を実施した。

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												
対象	全身麻酔を施行する手術患者 375 例 [本剤 6 mg/kg/時群：150 例、本剤 12 mg/kg/時群：150 例、プロポフォール群：75 例]												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・気管挿管（経口又は経鼻）による人工呼吸管理を施行予定の者 ・少なくとも手術前日から手術翌日までの3日間、入院予定の患者 ・ASA 分類Ⅰ～Ⅱの者 												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 160 mmHg 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 3.0 mg/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 100 IU/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 2.0 mg/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 												
試験方法	<p>【割付】 被験者を下表の3群に2：2：1の割合で無作為に動的割付を実施した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>麻酔導入時</th> <th>麻酔維持時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>6 mg/kg/時</td> <td>1 mg/kg/時（適宜増減、上限 2 mg/kg/時）</td> </tr> <tr> <td>本剤</td> <td>12 mg/kg/時</td> <td>1 mg/kg/時（適宜増減、上限 2 mg/kg/時）</td> </tr> <tr> <td>プロポフォール</td> <td>2.0～2.5 mg/kg</td> <td>4～10 mg/kg/時</td> </tr> </tbody> </table> <p>動的割付には、下記を調整因子とする最小化法を用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時	本剤	6 mg/kg/時	1 mg/kg/時（適宜増減、上限 2 mg/kg/時）	本剤	12 mg/kg/時	1 mg/kg/時（適宜増減、上限 2 mg/kg/時）	プロポフォール	2.0～2.5 mg/kg	4～10 mg/kg/時
薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時											
本剤	6 mg/kg/時	1 mg/kg/時（適宜増減、上限 2 mg/kg/時）											
本剤	12 mg/kg/時	1 mg/kg/時（適宜増減、上限 2 mg/kg/時）											
プロポフォール	2.0～2.5 mg/kg	4～10 mg/kg/時											

	<p>【盲検性】 本治験では本剤群とプロポフォール群については評価者盲検を行わず、被験者に対する単盲検とした。また、麻酔導入時の本剤群の2群（6又は12 mg/kg/時群）については二重盲検とした。</p> <p>【用法・用量】 本剤群：6又は12 mg/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、1 mg/kg/時の投与速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した（上限2 mg/kg/時）。 プロポフォール群：0.2～0.25 mL/kg（プロポフォールとして2.0～2.5 mg/kg）を緩徐に投与し、意識消失後、原則0.4～1 mL/kg/時（プロポフォールとして4～10 mg/kg/時）の投与速度で静脈内持続投与し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した。</p> <p>【併用薬】 レミフェンタニル塩酸塩：麻酔導入時、治験薬投与前に0.25～0.5 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与した。麻酔維持時、通常レミフェンタニルとして0.25 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した（最大2.0 µg/kg/分）。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして0.5～1.0 µg/kgを追加重回静脈内投与することができることとした。 ロクロニウム臭化物：意識消失を確認した後、気管挿管前に0.6～0.9 mg/kgを静脈内投与した。手術中必要に応じて0.1～0.2 mg/kgを静脈内投与、又は7 µg/kg/分の投与速度（適宜増減）で静脈内持続投与した。 スガマデクスナトリウム：手術終了時を目安に必要なに応じて2～4 mg/kgを静脈内投与した。 フルマゼニル：本剤の投与終了後30分以上経過しても開眼が認められない場合は0.2 mgを静脈内投与することができることとした。必要に応じて0.1 mgずつ追加投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】 <主要評価項目> 全身麻酔薬としての機能（下記副次評価項目2～4の3指標から成る複合指標）。 なお、当該3指標の全てが「無」に該当する被験者を有効、3指標のうち1つでも「有」に該当する被験者を無効と評価した。</p> <p><副次評価項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬投与開始から意識消失までの時間 2. 術中覚醒・記憶の有無 3. 鎮静作用に対する救済処置の有無 4. 体動の有無 5. 各時点のBIS値 6. 治験薬投与終了から開眼までの時間、など <p>【安全性】 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）、SpO₂〕、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80 mmHg以上150 mmHg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、治験薬投与部位の観察、興奮状態の観察</p>

結果

【患者背景】

項目	分類	本剤 6 mg/kg/時群 [150 例]	本剤 12 mg/kg/時群 [150 例]	プロポフォール群 [75 例]
性別	男性	80 例 (53.3%)	76 例 (50.7%)	42 例 (56.0%)
	女性	70 例 (46.7%)	74 例 (49.3%)	33 例 (44.0%)
年齢	中央値 (最小値～最大値)	61.0 歳 (20～81)	59.0 歳 (20～86)	59.0 歳 (21～88)
	65 歳以上	58 例 (38.7%)	57 例 (38.0%)	28 例 (37.3%)
ASA 分類	I	72 例 (48.0%)	74 例 (49.3%)	37 例 (49.3%)
	II	78 例 (52.0%)	76 例 (50.7%)	38 例 (50.7%)
手術時間	中央値 (最小値～最大値)	125.5 分 (15～554)	131.0 分 (15～405)	112.0 分 (17～360)

安全性解析対象集団

【有効性】

主たる解析対象集団 (最大の解析対象集団、FAS) は、本剤導入速度 6 mg/kg/時群 : 150 例、同 12 mg/kg/時群 : 150 例、プロポフォール群 : 75 例の合計 375 例とした。

<主要評価項目>

「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、6 mg/kg/時群 100% (150/150 例)、12 mg/kg/時群 100% (150/150 例)、及びプロポフォール群 100% (75/75 例) であり、本剤導入速度 12 mg/kg/時群及び 6 mg/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。

麻酔導入期 :

- ・全群の全被験者で意識消失を認め、治験薬投与開始から意識消失までの時間 (平均値) は、6 mg/kg/時群が 102.0 秒、12 mg/kg/時群が 88.7 秒、プロポフォール群が 78.7 秒であった。本剤のいずれの群よりもプロポフォール群の方が有意に短いことが示された (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0149$ 、t 検定)。
- ・本剤の麻酔導入速度については、6 mg/kg/時群より 12 mg/kg/時群の方が、意識消失までの時間が有意に短いことが示された ($p < 0.0001$ 、t 検定)。
- ・治験薬の意識消失までの投与量の平均値 (5%点～95%点) は、6 mg/kg/時群、12 mg/kg/時群、及びプロポフォール群において、それぞれ 0.17 (0.10～0.24)、0.29 (0.18～0.43)、及び 1.83 (0.78～2.10) mg/kg であった。

麻酔維持期 :

- ・全ての被験者が、術中覚醒・記憶なく、体動なく、鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。
- ・麻酔維持中の至適投与速度※の平均値 (5%点～95%点) は、本剤導入速度 6 mg/kg/時群、12 mg/kg/時群、及びプロポフォール群において、それぞれ 0.97 (0.40～1.58)、0.99 (0.40～2.00)、及び 5.21 (3.89～7.19) mg/kg/時であった。

※麻酔維持中に最適麻酔状態を維持する投与速度とし、原則として麻酔維持中最も長い時間変更されない投与速度として治験担当医が判断した投与速度

項目	レミゾラム群		プロポフォール群
	6 mg/kg/時 [150 例]	12 mg/kg/時 [150 例]	2.0~2.5 mg/kg/時 [75 例]
麻酔導入時の投与速度			
意識消失までの時間 (秒)	102.0±26.6	88.7±22.7	78.7±38.4
意識消失までの投与量 (mg/kg)	0.17±0.04	0.29±0.08	1.83±0.40
麻酔維持中の至適投与速度 (mg/kg/時)	0.97±0.35	0.99±0.39	5.21±1.29
開眼までに要した時間 (分)	14.9±11.1	14.5±9.8	10.3±5.1
FAS、平均値±標準偏差			
<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用の発現割合は、6 mg/kg/時群が 39.3% (59/150 例)、12 mg/kg/時群が 42.7% (64/150 例)、プロポフォール群が 61.3% (46/75 例) であった。 主な副作用 (いずれかの群で発現割合が 5%以上) は、血圧低下 [本剤 6 mg/kg/時群 20.0% (30/150 例)、本剤 12 mg/kg/時群 24.0% (36/150 例)、プロポフォール群 49.3% (37/75 名)、以下同順]、注射部位疼痛 [0% (0/150 名)、0% (0/150 名)、18.7% (14/75 名)]、嘔吐 [4.7% (7/150 例)、7.3% (11/150 例)、4.0% (3/75 名)]、悪心 [7.3% (11/150 例)、6.7% (10/150 例)、5.3% (4/75 名)] であった。 気管挿管完了までの副作用の発現割合は、6 mg/kg/時群が 6.7% (10/150 例)、12 mg/kg/時群が 6.7% (10/150 例)、プロポフォール群が 32.0% (24/75 例) であり、本剤群ではプロポフォール群と比較して有意に少なかった ($p<0.0001$、χ^2 検定)。 死亡例、投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 重篤な有害事象が 6 mg/kg/時群で 2 例 (処置後出血) に認められた。いずれも治験薬との関連性は否定され、処置により回復した。 高度の副作用が 6 mg/kg/時群で 0.7% (1/150 例)、及びプロポフォール群で 1.3% (1/75 例) 認められた。中等度の副作用は 6 mg/kg/時群 9.3% (14/150 例)、12 mg/kg/時群 6.0% (9/150 例)、プロポフォール群 12.0% (9/75 例) に認められた。 投与部位に関する副作用の発現割合は、6 mg/kg/時群で 0.7% (1/150 例)、プロポフォール群で 20.0% (15/75 例) であった。6 mg/kg/時群では軽度の注射部位静脈炎が 1 例 1 件のみで、プロポフォール群では注射部位疼痛が 14 例に軽度 13 件、中等度 1 件の計 14 件、軽度の注射部位紅斑が 1 例に 1 件みられた。本剤 12 mg/kg/時群では、投与部位に関する副作用は認められなかった。 臨床的に意義のある臨床検査値の異常は認められなかった。 治験薬投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤群 (導入速度 6 mg/kg/時、12 mg/kg/時) ではプロポフォール群と比較して高値で推移しており、投与前からの血圧の低下幅はプロポフォール群と比較して本剤群で小さかった。本剤群間の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は概ね類似していた。 収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点に対する割合が 90%以上であった被験者は、6 mg/kg/時群 72.7% (109/150 例)、12 mg/kg/時群 70.7% (106/150 例)、プロポフォール群 50.7% (38/75 例) であり、プロポフォール群と比較して本剤群 (導入速度 6 mg/kg/時、12 mg/kg/時) の方が高く、本剤群間に大きな差はなかった。 「血圧低下」 (低血圧を含む) の副作用の発現割合は、6 mg/kg/時群、12 mg/kg/時群、及びプロポフォール群では、それぞれ 21.3% (32/150 例)、26.0% (39/150 例)、及び 50.7% (38/75 例) であり、本剤群ではプロポフォール群と比較して有意に少なかった ($p<0.001$、χ^2 検定)。 「血圧低下」 (低血圧を含む) の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、6 mg/kg/時群で 35.3% (53/150 例)、12 mg/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。 			

2) 安全性検証試験：

「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照 [iv) 乱用可能性／依存性の評価]。

(5) 患者・病態別試験

i) ASA分類Ⅲ以上の手術患者

➤ 国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験)⁹⁾

ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者 (20 歳以上) を対象とし、本剤の導入及び維持に対する有効性及び安全性を検討するため、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

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									
対象	全身麻酔を施行する手術患者 (ASA 分類 III 以上) 62 例 [本剤 6 mg/kg/時群 : 31 例、本剤 12 mg/kg/時群 : 31 例]									
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 気管挿管 (経口又は経鼻) による人工呼吸管理を施行予定の者 ・ 少なくとも手術前日から手術翌日までの 3 日間、入院予定の患者 ・ ASA 分類 III 以上の者 									
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 3.0 mg/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 100 IU/L 以上) のいずれかに該当する者、もしくは血清クレアチニンが 4.0 mg/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 									
試験方法	<p>【割付】 被験者を下表の 2 群に 1 : 1 の割合で無作為に動的割付を実施した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>麻酔導入時</th> <th>麻酔維持時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>6 mg/kg/時</td> <td>1 mg/kg/時 (適宜増減、上限 2 mg/kg/時)</td> </tr> <tr> <td>本剤</td> <td>12 mg/kg/時</td> <td>1 mg/kg/時 (適宜増減、上限 2 mg/kg/時)</td> </tr> </tbody> </table> <p>動的割付には、下記を調整因子とする最小化法を用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>【盲検性】 本治験では、麻酔導入時の本剤群の 2 群 (6 又は 12 mg/kg/時群) を二重盲検としたが、調製方法の違いにより 2 群の識別が可能となるため、麻酔導入に用いる溶解液は非盲検調剤者が調製した。</p> <p>【用法・用量】 6 又は 12 mg/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 1 mg/kg/時の投与速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した (上限 2 mg/kg/時)。</p>	薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時	本剤	6 mg/kg/時	1 mg/kg/時 (適宜増減、上限 2 mg/kg/時)	本剤	12 mg/kg/時	1 mg/kg/時 (適宜増減、上限 2 mg/kg/時)
薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時								
本剤	6 mg/kg/時	1 mg/kg/時 (適宜増減、上限 2 mg/kg/時)								
本剤	12 mg/kg/時	1 mg/kg/時 (適宜増減、上限 2 mg/kg/時)								

	<p>【併用薬】</p> <p>レミフェンタニル塩酸塩：麻酔導入時、治験薬投与前に 0.25～0.5 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与した。麻酔維持時、通常レミフェンタニルとして 0.25 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した（最大 2.0 µg/kg/分）。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 0.5～1.0 µg/kg を追加単回静脈内投与することができることとした。</p> <p>ロクロニウム臭化物：意識消失を確認した後、気管挿管前に 0.6～0.9 mg/kg を静脈内投与した。手術中必要に応じて 0.1～0.2 mg/kg を静脈内投与，又は 7 µg/kg/分の投与速度（適宜増減）で静脈内持続投与した。</p> <p>スガマデクスナトリウム：手術終了時を目安に必要なに応じて 2～4 mg/kg を静脈内投与した。</p> <p>フルマゼニル：本剤の投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められない場合は 0.2 mg を静脈内投与することができることとした。必要に応じて 0.1 mg ずつ追加投与した。</p>																													
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p> <p><主要評価項目></p> <p>全身麻酔薬としての機能（下記副次評価項目 2～4 の 3 指標から成る複合指標）。</p> <p>なお、当該 3 指標の全てが「無」に該当する被験者を有効、3 指標のうち 1 つでも「有」に該当する被験者を無効と評価した。</p> <p><副次評価項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬投与開始から意識消失までの時間 2. 術中覚醒・記憶の有無 3. 鎮静作用に対する救済処置の有無 4. 体動の有無 5. 各時点の BIS 値 6. 治験薬投与終了から開眼までの時間、など <p>【安全性】</p> <p>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）、SpO₂]、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 80 mmHg 以上 150 mmHg 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、治験薬投与部位の観察、興奮状態の観察</p>																													
<p>結果</p>	<p>【患者背景】</p> <table border="1" data-bbox="355 1435 1468 1832"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>分類</th> <th>本剤 6 mg/kg/時群 [31 例]</th> <th>本剤 12 mg/kg/時群 [31 例]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男性</td> <td>23 例 (74.2%)</td> <td>26 例 (83.9%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>8 例 (25.8%)</td> <td>5 例 (16.1%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢</td> <td>中央値（最小値～最大値）</td> <td>71.0 歳 (56～83)</td> <td>74.0 歳 (48～93)</td> </tr> <tr> <td>65 歳以上</td> <td>26 例 (83.9%)</td> <td>25 例 (80.6%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ASA 分類</td> <td>III</td> <td>31 例 (100%)</td> <td>31 例 (100%)</td> </tr> <tr> <td>IV 以上</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>手術時間</td> <td>中央値（最小値～最大値）</td> <td>202.0 分 (31～359)</td> <td>183.0 分 (30～441)</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性解析対象集団</p>	項目	分類	本剤 6 mg/kg/時群 [31 例]	本剤 12 mg/kg/時群 [31 例]	性別	男性	23 例 (74.2%)	26 例 (83.9%)	女性	8 例 (25.8%)	5 例 (16.1%)	年齢	中央値（最小値～最大値）	71.0 歳 (56～83)	74.0 歳 (48～93)	65 歳以上	26 例 (83.9%)	25 例 (80.6%)	ASA 分類	III	31 例 (100%)	31 例 (100%)	IV 以上	0	0	手術時間	中央値（最小値～最大値）	202.0 分 (31～359)	183.0 分 (30～441)
項目	分類	本剤 6 mg/kg/時群 [31 例]	本剤 12 mg/kg/時群 [31 例]																											
性別	男性	23 例 (74.2%)	26 例 (83.9%)																											
	女性	8 例 (25.8%)	5 例 (16.1%)																											
年齢	中央値（最小値～最大値）	71.0 歳 (56～83)	74.0 歳 (48～93)																											
	65 歳以上	26 例 (83.9%)	25 例 (80.6%)																											
ASA 分類	III	31 例 (100%)	31 例 (100%)																											
	IV 以上	0	0																											
手術時間	中央値（最小値～最大値）	202.0 分 (31～359)	183.0 分 (30～441)																											

【有効性】

主たる解析対象集団（FAS）は、本剤導入速度 6 mg/kg/時群：31 例、同 12 mg/kg/時群：31 例の合計 62 例とした。

<主要評価項目>

「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、いずれの群でも 100%であった。

麻酔導入期：

- ・全群の全被験者で意識消失を認め、治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値）は、6 mg/kg/時群が 97.2 秒、12 mg/kg/時群が 81.7 秒であった。
- ・意識消失までの時間は、6 mg/kg/時群より 12 mg/kg/時群の方が有意に短かった（ $p=0.0139$ 、 t 検定）。
- ・治験薬の意識消失までの投与量の平均値（5%点～95%点）は、6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群において、それぞれ 0.16（0.11～0.24）及び 0.27（0.17～0.42）mg/kg であった。

麻酔維持期：

- ・全ての被験者が、術中覚醒・記憶なく、体動なく、鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。
- ・麻酔維持中の至適投与速度の平均値（5%点～95%点）は、本剤導入速度 6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群において、それぞれ 0.56（0.13～1.00）及び 0.57（0.10～1.00）mg/kg/時であった。

項目	本剤 6 mg/kg/時群 [31 例]	本剤 12 mg/kg/時群 [31 例]
意識消失までの時間（秒）	97.2±23.0	81.7±24.9
意識消失までの投与量（mg/kg）	0.16±0.04	0.27±0.08
麻酔維持中の至適投与速度（mg/kg/時）	0.56±0.27	0.57±0.30
開眼までに要した時間（分）	9.6±7.8	8.6±8.5

FAS、平均値±標準偏差

【安全性】

安全性解析対象集団は、本剤導入速度 6 mg/kg/時群：31 例、同 12 mg/kg/時群：31 例の合計 62 例であった。

- ・副作用の発現割合は、6 mg/kg/時群が 45.2%（14/31 例）、12 mg/kg/時群が 54.8%（17/31 例）であった。
- ・主な副作用（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は、悪心〔本剤 6 mg/kg/時群 25.8%（8/31 名）、本剤 12 mg/kg/時群 12.9%（4/31 名）、以下同順〕、嘔吐〔22.6%（7/31 名）、12.9%（4/31 名）〕、血圧低下〔25.8%（8/31 名）、41.9%（13/31 名）〕、及び譫妄〔0.0%（0/31 名）、6.5%（2/31 名）〕であった。
- ・気管挿管完了までの副作用の発現割合は、6 mg/kg/時群が 9.7%（3/31 例）、12 mg/kg/時群が 19.4%（6/31 例）であった。
- ・死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- ・高度の副作用は認められなかった。中等度は 12 mg/kg/時群の 2 例に認められた。
- ・投与部位に関する副作用は認められなかった。
- ・臨床的に意義のある臨床検査値の異常は認められなかった
- ・「血圧低下」（低血圧を含む）の副作用発現割合は、6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群でそれぞれ 25.8%（8/31 例）及び 41.9%（13/31 例）であった。

ii) 高齢者

高齢者（65歳以上）は、上述の国内前期第Ⅱ相臨床試験（ONO-2745-03 試験）⁸⁾、国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相臨床試験（ONO-2745-05 試験）¹⁾、及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）⁹⁾において対象に含まれた。（「V-5. 臨床成績（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験」の項及び前項参照）

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 一般使用成績調査（実施予定）

試験の目的	本剤の使用実態下における副作用発現状況の把握及び安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を把握する。
調査方式	中央登録方式
目標症例数	全身麻酔の導入又は維持の施行手術患者 950 例 (安全性解析対象症例として 910 例)
調査期間等	調査期間：本剤発売日～2024年6月30日 観察期間：投与開始から手術室退出まで
重点調査項目	低血圧（血液低下を含む）、徐脈（心拍数減少を含む）、呼吸抑制

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

(7) その他

該当資料なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連
ある化合物又は
化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・
作用機序

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を介して、主要な抑制性神経伝達物質である GABA の GABA_A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。

(2) 薬効を裏
付ける
試験成績

i) *In vitro* 試験

① GABA_A受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性¹⁰⁾

ラット脳 GABA_A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 (K_i) は 26.3 nmol/L であった。一方、同部位に対する主代謝物(加水分解物) CNS 7054 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_A受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性

レミマゾラムの K _i [A]	CNS 7054 の K _i [B]	比 ([B]/[A])
26.3 nmol/L	4,420 nmol/L	~170

(n=2)

② 選択性プロファイル¹⁰⁾

各種受容体、トランスポーター及びイオンチャンネル (合計 38 種類) に対するレミマゾラム (10 μmol/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。

ii) *In vivo* 試験

① マウスでの鎮静作用

レミマゾラム (15~30 mg/kg) を雄 Rj : NMRI マウスに急速静注した場合の鎮静作用を、正向反射消失 (LRR) を指標として評価した^{11,12)}。

その結果、投与量の増加と共に 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も短く、10 分間未満であった。レミマゾラム (30 mg/kg、急速静注) 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 (20 mg/kg) を腹腔内投与した場合、LRR 持続時間が短縮し、LRR 発現数が減少した¹¹⁾。CNS 7054 は検討した投与量 (30~100 mg/kg、急速静注) では LRR を発現しなかった¹²⁾。

マウスにおけるレミマゾラム及び比較対照薬の鎮静作用

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)	文献
レミマゾラム	30	6 / 8	0.4±0.1	8.4±2.6	11)
	30	6 / 8	1.2±0.2	3.6±1.8	12)
CNS 7054	100	0 / 8	-	0.0±0.0	
ミダゾラム	50	7 / 8	1.2±0.4	37.4±3.5	11)
	50	6 / 8	1.2±0.3	65.1±14.3	12)
プロポフォール	20	8 / 8	0.0±0.0	10.0±0.6	

ミダゾラム及びプロポフォールは、対照薬として用いた。時間データは、平均値±標準誤差を示した。

② ラットでの鎮静作用

レミゾラム (0.05~100 mg/kg) を雄 SD ラットに投与した場合の鎮静作用を、LRR、運動失調及び自発運動量を指標として評価した¹³⁾。

その結果、LRR 発現数は、用量依存的に増加した。全ての動物で LRR が発現する最小用量 (20 mg/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 (下表)。また、運動失調を発現する動物数が用量依存的に増加し、0.5 mg/kg 以上では、溶媒対照群と比較して有意な作用が認められた [$p < 0.05$ (片側)、Cochran-Armitage 傾向検定]。さらに、レミゾラム投与 (0.05~10 mg/kg、急速静注) では、1 mg/kg 以上で用量依存的な自発運動量の低下が認められた (下図)。

ラットにおけるレミゾラム及び比較対照薬の鎮静作用

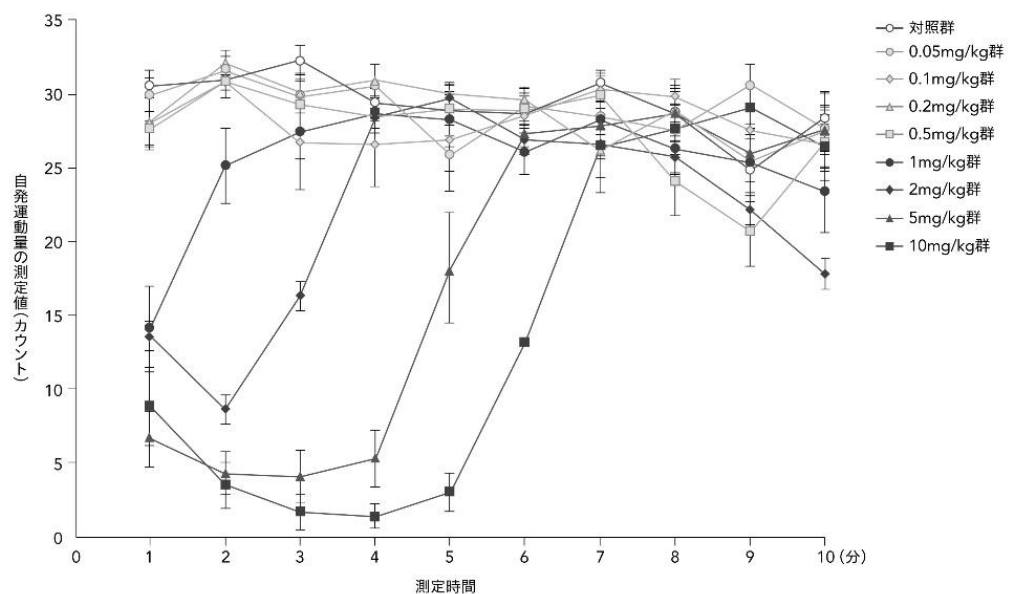
薬剤	投与量 ^{a)} (mg/kg)	LRR 発現までの 時間 (分)	LRR 持続時間 (分)	LRR からの完全 回復時間 (分) ^{b)}
レミゾラム	20	0.8±0.34	6.8±0.46	9.6±0.69
ミダゾラム	50	0.6±0.07	49.2±9.69	120.0±0.00
プロポフォール	10	0.3±0.01	10.7±0.72	14.0±0.68

ミダゾラム及びプロポフォールは、対照薬として用いた。時間データは、平均値±標準誤差 (n=10) を示した。

a) 投与群の全ての動物で LRR が発現した最小用量

b) 運動失調からの回復を含む

レミゾラム投与によるラットの自発運動量の変化



平均値±標準誤差 [n=10/群]

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ゾラムの鎮静作用を回復させた¹⁴⁾。また、運動失調を指標として主代謝物 CNS 7054 の鎮静作用を評価したところ、レミゾラムの 1/200 であった¹⁵⁾。

③ ミニブタでの鎮静作用

レミゾラムを雄 NIBS 系ミニブタに投与した場合の鎮静作用を評価した^{16,17)}。

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、レミゾラム急速静注 (0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg) による用量依存的な鎮静作用 (投与 2 分後の平均鎮静スコア: それぞれ 1.4、1.9 及び 2.7) と回復時間 (それぞれ 20、45 及び 60 分) が認められた¹⁶⁾。

また、レミ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（下表）。特に長期試験¹⁷⁾では、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、28日間静脈内持続投与は、ミニブタ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え、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。

ミニブタにおける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

薬剤	鎮静スコア ^{a)}	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)	動物数	文献
レミマゾラム	≥2	240分間	-	0.6 ^{b)}	8 / 20 ^{c)}	3	16)
	≥3	240分間	-	1.8 ^{b)}	15 / 50	3	
	4	240分間	-	6.0 ^{b)}	35 / 90	3	
	2	28日間	0.3 ^{d)}	0.56 [d1] 1.16 [d28]	ND / 67	6	17)
ミダゾラム	2	28日間	0.03 ^{e)}	0.13 [d1] 0.39 [d28]	ND / 110	6	

ミダゾラムは、対照薬として用いた。d1：1日目、d28：28日目、ND：未測定。

- 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0.3 mg/kg/分で投与
- e) スコア3に達するまで5分毎に0.03 mg/kg/分で反復投与

④ サルでの鎮静作用

カニクイザルにおけるレミマゾラムの鎮静作用を、独立した各種薬力学的試験ではなく、安全性薬理試験及び毒性試験の結果に基づき評価した¹⁸⁻²³⁾。「IX-1. 薬理試験（2）安全性薬理試験」及び「IX-2. 毒性試験（1）単回投与毒性試験、（2）反復投与毒性試験」の項参照）

投与した群内の全ての動物が、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、レミマゾラムを急速静注した3試験での鎮静用量は、いずれも2 mg/kg以上であった¹⁸⁻²⁰⁾。

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、投与中の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0.75～3 mg/kg/時、総投与量は6～30 mg/kgであった^{18-21,23,57)}。

(3) 作用発現
時間・持
続時間

「V-5. 臨床成績（2）臨床薬理試験」の項参照 [ii] 薬力学的作用の評価】。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

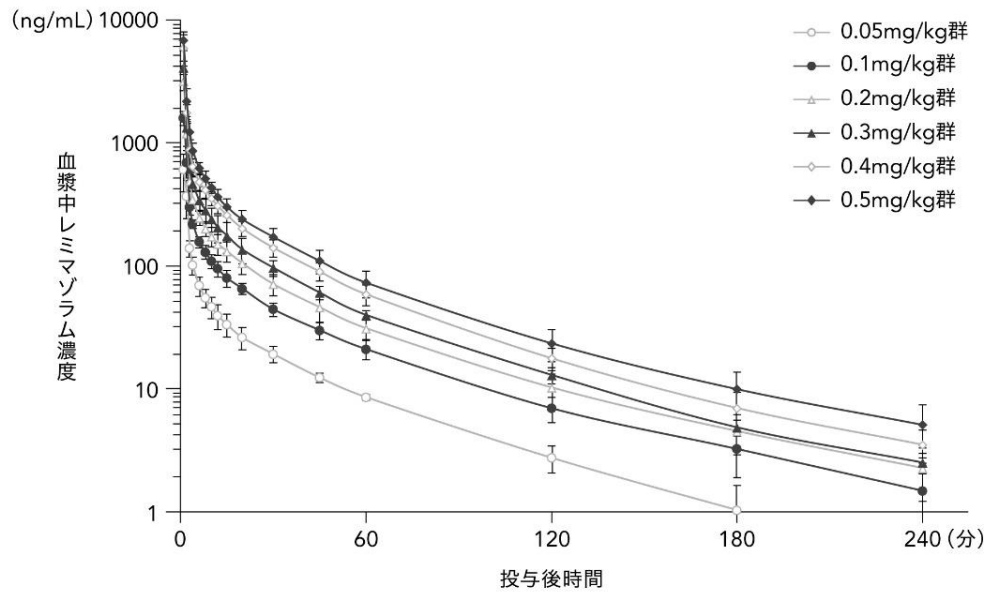
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし。

① 国内第 I 相臨床試験 (ONO-2745-01 試験)²⁾: 単回静脈内急速投与

健康成人男性 (20~45 歳) に本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 及び 0.5 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与したとき [30 例: 5 例 6 群]、全レミマゾラムの血漿中濃度推移及び薬物動態 (PK) パラメータは以下のとおりであった。

健康成人男性に本剤を単回静脈内投与したときの全レミマゾラムの血漿中濃度推移



PK 解析対象集団、平均値±標準偏差 [各 n=5]

健康成人男性に本剤を単回静脈内急速投与したときの血漿中全レミマゾラムの PK 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 _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (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

PK 解析対象集団、平均値±標準偏差 [各 n=5]

健康成人男性に本剤を単回静脈内急速投与したときの血漿中全レミマゾラムのPKパラメータ（コンパートメント解析）

投与量 (mg/kg)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	t _{1/2γ} (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

PK解析対象集団、平均値±標準偏差 [n=5、n=4（1名は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。）]

② 国内第I相臨床試験（ONO-2745-02試験）³⁾：単回静脈内持続投与

健康成人男性（20～45歳）に本剤を1 mg/kg/時の投与速度で、意識消失後10分まで単回静脈内持続投与したとき（8例）、動脈血及び静脈血における血漿中濃度データに基づく全レミマゾラムのPKパラメータは以下のとおりであった。

健康成人男性に本剤を1 mg/kg/時の速度で静脈内持続投与したときの血漿中全レミマゾラムのPKパラメータ（ノンコンパートメント解析）

検体	C _{eoI} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min)	V _{ss} (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

PK解析対象集団、平均値±標準偏差 [n=8]

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内第I相臨床試験において健康成人男性に本剤を単回静脈内急速投与又は単回静脈内持続投与したときの血漿中全レミマゾラム濃度データについて、ノンコンパートメント解析およびコンパートメント解析を実施した^{2,3)}。（「VII-1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(2) 吸収速度定数

該当しない。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

<参考：外国人データ>

① λ_z：0.0173±0.00498/min（健康成人男女8例に0.1 mg/kgを単回静脈内急速投与時）²⁴⁾

② λ_z：1.75±0.24/h（腎機能正常者男女10例に1.5 mgを単回静脈内急速投与時）²⁵⁾

(4) クリアランス

健康成人男性30例（5例6群）に本剤0.05、0.1、0.2、0.3、0.4及び0.5 mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与したときの全身クリアランス（CL）は、0.0140～0.0198 L/min/kgであった²⁾。

(5) 分布容積	健康成人男性30例（5例6群）に本剤0.05、0.1、0.2、0.3、0.4及び0.5 mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与したときの分布容積（ V_{ss} ）は、0.480～0.580 L/kgであった ²⁾ 。
(6) その他	該当しない。
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験4試験（ONO-2745-03、04、05、及び06試験）のデータを用いた母集団薬物動態（PPK）解析を実施した ²⁶⁾ 。また、国内外臨床試験11試験〔国内：ONO-2745-01、02、03、04、05、06、及びONO-2745IVU007（健康被験者のみ）、海外：CNS 7056-001、002、004、010〕のデータに基づきPPK解析モデル、国内外臨床試験8試験〔国内：ONO-2745-01、02、03、05、06、ONO-2745IVU007（健康被験者のみ）、海外：CNS 7056-001、002〕のデータに基づきPPK/PD解析モデルを構築し ²⁷⁾ 、最終解析モデルを用いて再度、上記の臨床試験データ（PK：11試験、PK/PD：8試験）について、全身麻酔の導入及び維持におけるレミマゾラムのシミュレーションを行った ²⁸⁾ 。
(2) パラメータ変動要因	<p>PPK 及び PPK/PD 解析の考察／結論を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レミマゾラムの PK は、性別、体重、及び ASA 分類の影響を受けることが示唆されたが、いずれも個体間変動の範囲内であり、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。 ・体外循環の使用はレミマゾラムの PK に大きな影響を与える可能性がある。 ・レミマゾラムの CL は全身麻酔及び術後鎮静において投与開始からの時間依存性に低下するものの、24 時間程度であれば個体間変動の範囲内であり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。 ・ASA 分類が III で感度の高い集団（例：炎症を含む他の変化を伴う外科的ストレスに関連した CL の変化を有する被験者）に減量せずに標準用量のレミマゾラムが投与された場合であっても、過度の鎮静となる可能性は低いことが示唆された。
VII-4. 吸収	該当資料なし。
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし。 <参考：サル>²⁹⁾ カニクイザルに ¹⁴C-レミマゾラム 10 mg/kg を急速静注したとき、投与 5 分後では肝臓及び腎臓中の放射能濃度が最も高く、次に胃及び副腎であった。大脳及び小脳では、血漿中放射能濃度とほぼ同じ値を示した。</p>
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>該当資料なし。 <参考：ラット>³⁰⁾ 妊娠 17 日のラットに ¹⁴C-レミマゾラム 10 mg/kg を単回急速静注して組織内分布を検討した。組織内放射能濃度は投与 5 分後に最高値を示し、雄ラットに急速静注したときの分布と類似していた。投与 5 分後の胎児血液及び胎児（全体）における放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度の 0.07 及び 0.05 倍であった。投与後 8 時間以降の羊膜中放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度よりも緩やかに減少した（$t_{1/2}$：82 時間対 15 時間）。胎児血液における $t_{1/2}$ は 37 時間、胎児における $t_{1/2}$ は 24 時間であった。投与後 48 時間までに胎児血液及び胎児の放射能は投与 5 分後での 1%未満となった。</p>

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

<参考：ラット>³¹⁾

分娩後 11 日の授乳中の SD ラットに ¹⁴C-レミマゾラム 10 mg/kg を単回急速静注した。その結果、投与後 1 時間の乳汁中総放射能濃度は血漿中の 91%であり、レミマゾラム及び/又は代謝物の乳汁中移行が確認された。

なお、レミマゾラムの乳汁への移行は、ウサギを用いた生殖発生毒性試験⁵⁵⁾でも示された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

*in vitro*において、¹⁴C-レミマゾラム（添加濃度 1~10 µg/mL）をヒト血液と 37°C で 5 分間インキュベートしたとき、レミマゾラムは 7.5%~11.7%が血球中に移行した³²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

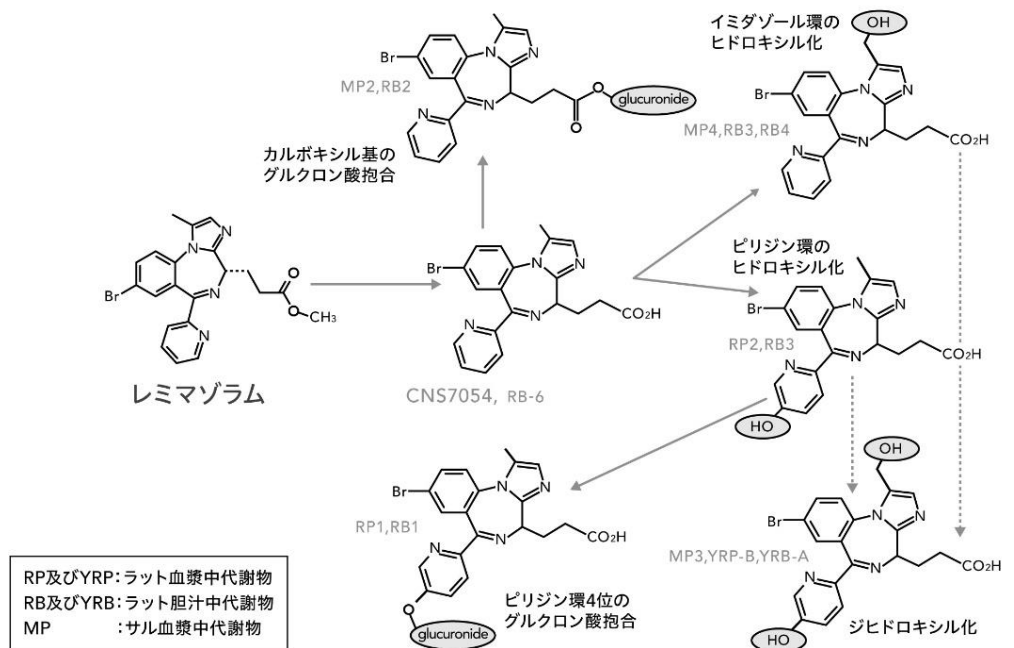
本剤の血漿蛋白結合率は評価していないが、*in vitro*において、¹⁴C-レミマゾラム（添加濃度 1、3 及び 10 µg/mL）のヒト血清におけるタンパク結合を限外ろ過法により検討した³³⁾。その結果、タンパク結合率は 91.6%~92.1%であった。また、¹⁴C-レミマゾラムは、ほぼ同様にヒト血清アルブミンと結合した。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

in vitro 試験の結果、レミマゾラムは主に肝臓のカルボキシルエステラーゼ（CES）により、速やかに CNS 7054 に加水分解された³⁴⁾。その他の非臨床試験成績も踏まえたレミマゾラムの推定代謝経路を下図に示す。

レミマゾラムのヒトにおける推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

レミマゾラムの代謝にチトクロム P450 は関与せず、主に肝臓のカルボキシルエステラーゼによって速やかに加水分解され代謝される³⁴⁾。

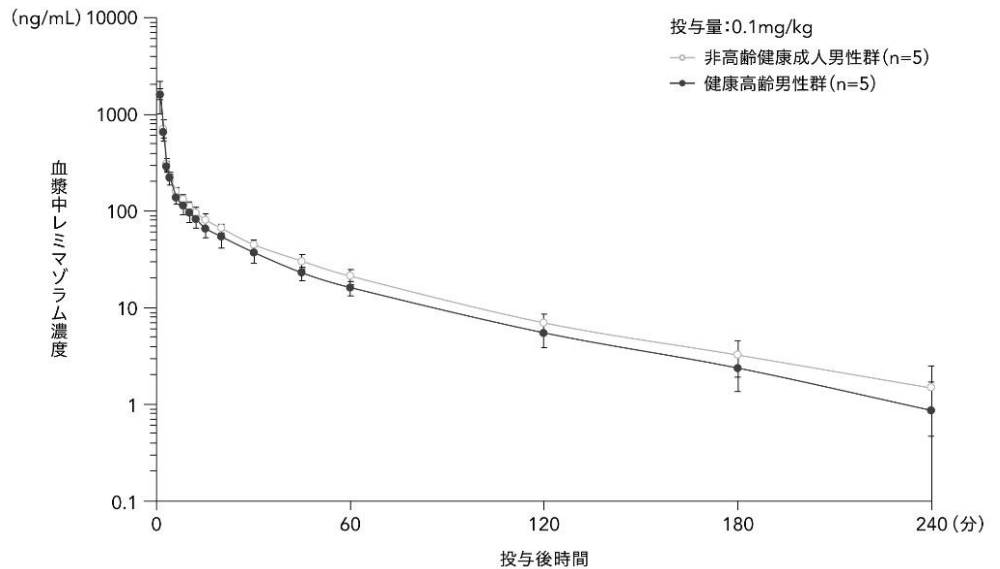
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない。
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>i) 活性 (<i>in vitro</i>、ラット)</p> <p>主代謝物 CNS 7054 の活性は、ラット脳 GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性を指標としたとき、レミマゾラムの約 1/170 であった¹⁰⁾。「VI-2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)</p> <p>また、ラットに対して運動失調を指標として主代謝物 CNS 705 の鎮静作用を評価したところ、レミマゾラムの 1/200 であった¹⁵⁾。「VI-2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)</p>
VII-7. 排泄	<p>ii) 存在比率</p> <p>健康成人男性にレミマゾラム 0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を投与したとき (各 5 例)、レミマゾラムに対する代謝物 CNS7054 のモル比 (CNS7054/レミマゾラム) は、C_{max} では 23.1~29.8%、AUC_{0-inf} では 1304.1~1590.6%であった²⁾。</p> <p>健康成人男性にレミマゾラム 0.2 及び 0.3 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき (各 5 例)、レミマゾラムの尿中排泄率はいずれも定量下限未満 (50 ng/mL) であり、代謝物 CNS7054 の尿中排泄率 Fe_{12h}、Fe_{24h}、及び Fe_{48h} (平均値) は、それぞれ 81.9~86.5%、83.2~86.5%、及び 83.2~86.5% であった²⁾。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>ヒト薬物トランスポーターとの相互作用は、<i>in vitro</i> 試験により検討した³⁵⁻³⁷⁾。その主な結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レミマゾラムは OATP1B1、OATP1B3、BCRP の基質ではなかった³⁵⁾。 ・主代謝物 CNS 7054 は、P-gp 及び BCRP の基質であるが、MRP2、MRP3 及び MRP4 の基質ではなかった³⁶⁾。 ・レミマゾラムは、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 をわずかに阻害したが (50% 阻害濃度は、OAT3: 100 µmol/L 超、OCT2 及び OATP1B3: 約 100 µmol/L、OATP1B1: 約 10 µmol/L)、OAT1 及び BCRP は阻害しなかった³⁷⁾。 ・主代謝物 CNS 7054 は、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害したが (50% 阻害濃度は、OAT3: 50 µmol/L 超、OATP1B1 及び OATP1B3: 約 500 µmol/L)、OAT1、OCT2 又は BCRP を阻害しなかった³⁷⁾。 ・レミマゾラムは、100 µmol/L で BSEP、MATE1 及び MATE2-K をそれぞれ 63%、30% 及び 33% 阻害したが、主代謝物 CNS 7054 はこれらを阻害しなかった³⁶⁾。
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし。

VII-10. 特定の背景を有する患者

i) 高齢者：国内第I相臨床試験（ONO-2745-01 試験）²⁾

日本人健康高齢（65 歳以上）男性 5 例 [中央値 66.0 歳（65～73 歳）] 及び非高齢男性 5 例 [中央値 21.0 歳（20～40 歳）] に本剤 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの血漿中レミマゾラムの体内動態に、高齢男性と非高齢男性において差は認められなかった。

健康な非高齢成人男性及び高齢男性に本剤 0.1mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中全レミマゾラム濃度推移



PK 解析対象集団、平均値±標準偏差 [各 n=5]

健康な非高齢成人男性及び高齢男性に本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中全レミマゾラム薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (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

PK 解析対象集団、動脈血漿データ、平均値±標準偏差 [各 n=5]

ii) 肝機能障害患者（外国人データ）：海外第 I 相臨床試験（ONO-2745IVU007 試験）²⁴⁾

外国人の中等度又は高度慢性肝機能障害成人患者（Child-Pugh 分類 B 又は C）（11 例）及び健康成人（9 例）を対象とし、レミマゾラム 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与したときの、血漿中レミマゾラム薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血漿中全レミマゾラムの $t_{1/2}$ 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_{0-inf} は、中等度肝機能障害患者群では健康成人群と同様であったが、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。

外国人健康成人及び肝機能障害成人患者に本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中全レミマゾラム薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 n=8	中等度肝機能障害 成人患者 n=8	高度肝機能障害 成人患者 n=3
C _{max} (ng/mL)	2690±404	1670±621	1650±234
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	132±26.5	111±29.7	171±20.9
λ _z (1/min)	0.0173±0.00498	0.0127±0.00307	0.00683±0.00203
t _{1/2} (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 _{ss} (L/kg)	0.329±0.0985	0.652±0.298	1.01±0.438

PK 解析対象集団、平均値±標準偏差

iii) 腎機能障害患者（外国人データ）：海外第 I 相臨床試験（CNS7056-012 試験）²⁵⁾

外国人の末期腎不全成人患者 [eGFR (mL/分/1.73 m²) : 15 以上 30 未満、又は 15 未満]（8 例）及び成人腎機能正常者 [eGFR (mL/分/1.73 m²) : 90 以上、又は 80 以上 90 未満]（10 例）を対象とし、本剤 1.5 mg を単回静脈内急速投与したとき、レミマゾラムの血漿中 PK パラメータは以下のとおりであり、両群で顕著な違いは認められなかった。

外国人の成人腎機能正常者及び成人末期腎不全患者に本剤 1.5 mg を単回静脈内急速投与したときの血漿中全レミマゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ	成人腎機能正常者 n=10	成人末期腎不全患者 n=8
C _{max} (ng/mL)	60.1±35.4	57.7±12.2
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	13.6±1.9	13.1±3.7
λ _z (1/h)	1.75±0.24	2.26±1.10
t _{1/2} (h)	0.40±0.05	0.40±0.23
CL (L/h)	112.2±13.9	123.0±36.7
V _z (L)	65.4±13.1	63.1±24.7

PK 解析対象集団、平均値±標準偏差

VII-11. その他

該当資料なし。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

設定されていない。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

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。]

(解説)

2.1：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより過敏症を発現する可能性があることから設定した。

2.2：他のベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書の禁忌に準拠して設定した。

2.3：他のベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書の禁忌に準拠して設定した。

2.4：類薬であるミダゾラムの添付文書の禁忌に準拠して設定した。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

8.1：他の全身麻酔剤の添付文書の重要な基本的注意に準拠して設定した。

8. 重要な基本的注意

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]

(解説)

8.2：他の全身麻酔剤の添付文書の重要な基本的注意に準拠して設定した。

8. 重要な基本的注意

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]

(解説)

8.3: 本剤による作用はベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルによって拮抗されるため、安全性の確保のために、必要に応じてフルマゼニルを手元に準備しておくことが望ましい旨を注意喚起することとした。

8. 重要な基本的注意

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。

(解説)

8.4: 他の全身麻酔剤及びベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書の重要な基本的注意に準拠して設定した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

9.1.1: 一般に ASA 分類 III 以上の患者においては、より少量で意識消失や適切な麻酔深度が得られる可能性があること及び副作用が発現しやすい可能性があることから設定した。

9.1.2: 本剤は動物(ラット及びサル)での依存性試験及び乱用の可能性を検討した臨床薬理試験(CNS7056-014 試験)において、ミダゾラムと同程度の依存性を有することが示唆されたことから設定した。

9.1.3: 他のベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書に準拠して設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。(「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照 [iii] 腎機能障害患者)

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

9.3.1: 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ことから、肝機能障害患者では正常者に比べ代謝が遅延し、作用の増強又は消失の遅延があらわれる可能性があることから設定した。

なお、慢性肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験(ONO-2745IVU007 試験)において、本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき、本剤の $t_{1/2}$ 及び V_{ss} は、肝障害の重症度が高いほど延長又は増加した。

血漿中の AUC_{0-inf} は、健康成人群と中等度肝機能障害群(Child Pugh 分類 B)で同様であったが、高度肝機能障害群(Child Pugh 分類 C)で高値を示した。(「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照 [ii] 肝機能障害患者)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠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 ¹⁴C-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³⁰⁾。

(解説)

9.5.1：他のベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書に準拠して設定した。

9.5.2：動物実験（ラット）におけるレミマゾラムの胎盤移行性のデータを情報提供するため記載した。（「IX-2. 毒性試験（5）生殖発生毒性試験」の項、「VII-5. 分布（2）血液－胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦

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。

(解説)

9.6：動物試験（ラット及びウサギ）においてレミマゾラムの乳汁中への移行が認められたことから設定した。（「VII-5. 分布（3）乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

(解説)

9.7：小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

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]

(解説)

9.8：ASA 分類 III 以上を対象とした ONO-2745-06 試験では年齢に応じた特徴的な傾向は認められなかったが、ASA 分類 I 又は II を対象とした ONO-2745-05 試験では非高齢者と比較して高齢者で副作用の発現割合が高い傾向が認められており、一般に高齢者では、肝、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい可能性があることから設定した。

VIII-7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

設定されていない。

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。

(解説)

10.2：非臨床の薬力学的薬物相互作用試験の成績から設定した。

また、他の全身麻酔剤及びベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書を参考にして、局所麻酔剤とアルコール（飲酒）も記載した。

<参考>

薬力学的薬物相互作用は、非臨床の14試験（ラット、サル等）で検討した。主な結果の要点を以下に示す。

- ・ラットでは、オピオイド系鎮痛薬、ベンゾジアゼピン結合部位（GABA_A受容体）以外に活性部位を有する鎮静剤又は麻酔剤との併用投与で、レミマゾラムの鎮静作用に相乗効果が認められた。フェンタニル、レミフェンタニル、プロポフォール、デクスメデトミジン、チアミラール、ヒドロキシジン、ケタミン又はセボフルランとの併用により、レミマゾラムの鎮静作用に対するED₅₀値は77～95%減少した。ベンゾジアゼピン系薬剤ミダゾラム又は抗コリン薬アトロピンとの併用では、レミマゾラムの鎮静作用に相乗効果は認められなかった。
- ・カニクイザルでは、レミフェンタニルの併用によりレミマゾラムが鎮静作用を誘発する投与量は92%まで減少し、相乗効果が認められた。
- ・フェンタニル及びレミフェンタニルの鎮痛作用は、レミマゾラムの併用投与により影響を受けなかった（ラット）。

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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）

(解説)

11.1.1：類薬であるミダゾラムの添付文書に準拠して設定した。

11.1.2：心臓手術患者を対象とした海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）において因果関係は否定され、かつ軽度であったものの重篤な有害事象として徐脈が報告されたことを踏まえ、重大な副作用として注意喚起することとした。なお、徐脈の発現割合として、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）の導入時投与速度 12 mg/kg/時群における徐脈、洞性徐脈、心拍数減少の副作用を合わせた発現割合を記載した。

11.1.3：国内外の臨床試験で血圧低下に関する重篤な事象は認められておらず、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）における血圧低下の発現割合について、本剤群はプロポフォール群よりも低い傾向にあったものの、高頻度で認められ、かつ昇圧剤等の処置が必要とされていること、適切な処置が遅れた場合は重篤化するおそれがあることを踏まえ、重大な副作用として注意喚起することとした。なお、低血圧の発現割合として、ONO-2745-05 試験の導入時投与速度 12 mg/kg/時群における低血圧、血圧低下の副作用を合わせた発現割合を記載した。

11.1.4：国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な呼吸抑制に関する事象は認められていないが、呼吸管理終了後にも呼吸への影響が遷延する可能性があること、他のベンゾジアゼピン系薬剤では重大な副作用として呼吸抑制等が注意喚起されていることを踏まえ、重大な副作用として注意喚起することとした。なお、ONO-2745-05 試験の導入時投与速度 12 mg/kg/時群において呼吸抑制に関する副作用の報告がなかったため、頻度不明とした。

11.1.5：ONO-2745-05 試験及びONO-2745-06 試験における本剤投与群の併合解析を行った結果、本剤投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかった患者が 8.0%（29/362 例）に認められ、このうち 19 例に拮抗薬であるフルマゼニルが投与されたこと、有害事象として 0.6%（2/362 例）で麻酔からの覚醒遅延が報告され、いずれも因果関係が否定されず、1 例は重症度が高度であったことを踏まえ、重大な副作用として注意喚起することとした。なお、ONO-2745-05 試験の導入時投与速度 12 mg/kg/時群において覚醒遅延に関する副作用の報告がなかったため、頻度不明とした。

11.1.6：国内臨床試験においてアナフィラキシーの報告はなかったが、デキストランはアナフィラキシーの原因物質として知られており、本剤は添加剤としてデキストラン 40 を含有することを踏まえ、重大な副作用として注意喚起することとした。なお、ONO-2745-05 試験の導入時投与速度 12 mg/kg/時群においてアナフィラキシーに関する副作用の報告がなかったため、頻度不明とした。

(2) その他の副作用

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

(解説)

11.2：国内後期第 II 相/第 III 相臨床試験 (ONO-2745-05 試験) の成績に基づき、副作用の発現割合で分けて記載した (導入時投与速度 12mg/kg/時群における成績)。ただし、乾癬については、本試験の 1 例のみで他の臨床試験では認められておらず、乾癬を引き起こす可能性のある機序を本剤の薬理作用から説明することができないため除いた。また、悪心、嘔吐は治験薬投与終了後 (術後) に発現しており、処置による悪心、処置による嘔吐としてコーディングされた術後悪心、術後嘔吐各 1 例も含まれている。なお、国内臨床試験では認められず、海外臨床試験のみで認められた副作用については、頻度不明とした。

<別紙> (p.57) に国内後期第 II 相/第 III 相臨床試験における副作用の一覧を示す。

設定されていない。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

VIII-10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>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]</p>

(解説)

13.1、13.2：他のベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書に準拠して設定した。

VIII-11. 適用上の注意

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。

(解説)

14.1.1：臨床試験において溶解液に生理食塩液を使用していたため、通常使用する溶解液として生理食塩液を設定した。また、本剤と各種溶解液の適合性を評価した試験において乳酸リンゲル液では完全には溶解せず沈殿を生じたため、設定した。

14.1.2：24 時間までの溶解後の安定性データに基づき設定した。

14.1.3：pH4 以上の場合に本剤の溶解度が低くなるため、設定した。

14.2：他の静脈内持続投与を行う薬剤の添付文書に準じて設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

15.1：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ことを情報提供し、注意喚起するため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

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^{18,19,38-41)}。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。心臓興奮性に対しては、臨床試験で確認された血漿中遊離薬物濃度よりはるかに高い濃度まで、影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

試験項目	試験系	投与方法・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, 30 mg/kg (静脈内)	<ul style="list-style-type: none"> 投与 5 分後、群居性消失、自発運動量及び驚愕反応の減少、並びに鎮静作用 (握力、体緊張の低下) が誘導され、投与 45 分後までに回復。 10 及び 30 mg/kg では投与 45 分後に体温低下あり。
心血管系	hERG チャンネル阻害 (ホールセルパッチクランプ法) (<i>in vitro</i>)	hERG チャンネル発現 HEK 293 細胞 (n=3~4/濃度)	10, 30, 100, 300 µmol/L	<ul style="list-style-type: none"> 濃度依存的に hERG 電流を阻害し、25%及び 50%阻害濃度は、それぞれ 62 及び 207 µmol/L。 主要代謝物である CNS 7054 は 100 µmol/L まで阻害作用なし。
	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	<ul style="list-style-type: none"> 10, 30 µmol/L で有意な変化なし。 100, 300 µmol/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の短縮。 300 µmol/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。
	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	<ul style="list-style-type: none"> 300 µmol/L まで、血小板凝集、凝固系及び線溶系に影響なし。
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/投与方法)	急速静注：0.5, 1, 2, 5 mg/kg 静脈内持続投与 (6 時間)：6, 18, 30, 60 mg/kg [7 日間隔で各用量計 5 回]	<p>急速静注：2 及び 5 mg/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。心拍数、QTc 間隔等の心電図パラメータ、呼吸数に影響なし。</p> <p>持続投与：血圧、心拍数、呼吸数に影響なし。18 mg/kg 以上で腹腔内体温低下 (18, 30 及び 60mg/k でそれぞれ 1.76, 2.02 及び 2.50°C)、QTc 間隔が 8%~10%延長。</p>
	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	カニクイザル (雄、n=8)	単回急速静注：0.5, 1, 2, 5 mg/kg 静脈内持続投与 (6 時間)：6, 18, 30, 60 mg/kg [7 日間隔で各用量]	<p>単回急速静注：5 mg/kg 投与で 20 分後に pCO₂ が約 5 mmHg 上昇。その他、変化なし。</p> <p>単回持続投与：18 mg/kg 以上で pCO₂ が約 6~10 mmHg 上昇。その他、変化なし。</p>

(3) その他の薬理試験

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 1 mg/kg、急速静注) 及びプロポフォール (1、2 及び 5 mg/kg、急速静注) は用量依存的に明室滞在時間を短縮し、レミマゾラムは 0.5 mg/kg 以上、プロポフォールは 2 mg/kg 以上で対照 (生理食塩液) 群と比較して有意差が認められた。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 2 mg/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が短縮し、0.2 mg/kg 以上で対照 (生理食塩液) 群と比較して有意差が認められた (n=5/群)。レミマゾラム及びプロポフォールの健忘作用の ED₅₀ 値は、それぞれ 0.68 及び 2.5 mg/kg であった。鎮静作用の ED₅₀ 値はそれぞれ 4.4 及び 3.9 mg/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 倍であり、レミマゾラムの鎮静作用はプロポフォールと同程度の用量から認められるが、健忘作用はプロポフォールより低用量から認められた⁴²⁾。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びサルを用い、静脈内投与による単回投与毒性試験を実施した^{20,21,43)}。レミマゾラムの最大非致死量 (MNLD) は、マウス (急速静注) では >125 mg/kg、サル (持続投与：24時間) では >120 mg/kg であった。

動物	投与法、投与量	主な所見
CD-1 マウス (雌雄各 n=5/群)	急速静注投与： 40, 50, 65, 100, 125 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例なし。 鎮静作用に起因した体重増加の減少。 MNLD > 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	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例なし。 用量依存的な、鎮静作用に関連した臨床症状の変化 (失調歩行、半眼、自発運動の低下、座位)。 60 mg/kg 以上：上記以外に傾眠、横臥位、昏睡。 MNLD > 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	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例なし。 鎮静作用と一致した一般状態の変化。 投与に関連した毒性学的変化なし。 MNLD > 120mg/kg
SD ラット (雌雄各 n=15/群)	単回経口投与： 0, 3, 10, 30mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 投与に関連した毒性学的変化なし。 MNLD > 30mg/kg
NZW ウサギ (雌雄各 n=5/群)	単回経口投与： 0, 3, 10, 30mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 投与に関連した毒性学的変化なし。 MNLD > 30mg/kg

(2) 反復投与
毒性試験

ラット及びサルを用い、静脈内投与による反復投与毒性試験を実施した^{22,23,44-46}。ラットでは 30 及び 50 mg/kg 投与（急速静注）で死亡例がみられ、カニクイザルでは 30 及び 60 mg/kg 投与（12 時間静脈内持続投与）で傾眠及び昏睡状態が認められた。

動物	投与法、投与量	主な所見、無毒性量（NOAEL）
SD ラット （雌雄各 n=4/ 群）	急速静注： 0, 15, 30, 50 mg/kg [1 日 1 回、1 週間]	<ul style="list-style-type: none"> 15 mg/kg 以上：鎮静作用（横臥、不整呼吸、失調歩行、自発運動低下）（雌雄）。 50 mg/kg：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：30 mg/kg
SD ラット （雌雄各 n=10/ 群、回復性：雌雄 各 n=5/群）	急速静注： 0, 10, 20, 30 mg/kg [1 日 1 回、4 週間投与、2 週間の回復期間]	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg 以上：鎮静作用（横臥、不整呼吸、失調歩行、自発運動低下）（雌雄）。 30 mg/kg：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：20 mg/kg
カニクイザル （雌雄各 n=3~ 5/群、回復性：雌 雄各 n=2/群）	急速静注： 0, 5, 10, 20 mg/kg [1 日 1 回、4 週間投与、2 週間の回復期間]	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 以上：鎮静作用（横臥・伏臥位、無反応、傾眠、失調歩行）、心拍数減少（雌雄）。 10 mg/kg 以上：腎臓の限局性又は多巣性の尿細管空胞化の増加（雌雄）（回復期間の 2 週間で完全に回復せず）。 NOAEL：5 mg/kg
カニクイザル （雌雄各 n=3~ 5/群、回復性：雌 雄各 n=2/群）	静脈内持続投与： 0, 6.75, 9.0, 11.25, 22.5 mg/kg [1 日 9 時間、2 週間投与、2 週間の休薬期間]	<ul style="list-style-type: none"> 6.75 mg/kg 以上：鎮静作用（半眼、閉眼、自発運動低下、鎮静、傾眠、失調歩行）（雌雄）。 死亡例なし。 NOAEL：22.5 mg/kg
カニクイザル （雌雄各 n=4/ 群、回復性：雌雄 各 n=2/群）	静脈内持続投与： 0, 12, 30, 60 mg/kg （9 種の不純物・分解生成物 ／CNS7054 含有ロットを使用） [1 日 12 時間、4 週間投与、4 週間の休薬期間]	<ul style="list-style-type: none"> 12 mg/kg 以上：鎮静作用（半眼、自発運動低下、失調歩行）（雌雄）。 30 mg/kg 以上：上記以外に座位、傾眠、昏睡状態。 60 mg/kg：軽微な血液学的変化 [赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素濃度の減少、網状赤血球割合の増加（回復期間に異常なし）]。 死亡例なし NOAEL：30 mg/kg

(3) 遺伝毒性
試験

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、コメット試験と組み合わせたラット小核試験）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⁴⁷⁻⁵⁰。

(4) がん原性
試験

レミマゾラムの化学構造は既知の発がん物質と関連がなく、遺伝毒性や組織増殖作用亢進の徴候がないことから、がん原性試験は実施しなかった。臨床投与期間が短いことからヒトに発がん性を示すリスクは低いと考えられる。

(5) 生殖発生
毒性試験

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⁵¹⁻⁵⁵⁾。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。

i) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁵¹⁾

動物	投与方法、投与量	主な所見、無影響量 (NOEL)
SD ラット (雌雄各 n=20/群)	急速静注： 0, 3, 10, 30 mg/kg [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) / 雌：交配開始前 2 週～妊娠 7 日まで 1 日 1 回]	<ul style="list-style-type: none"> 雄の受胎率、精子数、精子形態並びに精巣及び精巣上体の絶対重量に投与の影響なし。30 mg/kg で運動精子の比率がわずかに低下。 雌の受胎率、生殖能パラメータに影響なし。 流産、死亡胎児、形態異常胎児なし。 NOEL： 親動物 < 3 mg/kg (薬理作用のため) 雌の受胎能、初期胚発生 > 30 mg/kg 雄の受胎能 > 30 mg/kg

ii) 胚・胎児発生に関する試験^{52,53)}

動物	投与方法、投与量	主な所見、無影響量 (NOEL)
SD ラット (雌 n=25/群)	急速静注： 0, 3, 10, 30 mg/kg [妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回]	<ul style="list-style-type: none"> 外表・内部検査、骨格検査、内臓検査で形態異常や変異なし。 30 mg/kg で早期及び総吸収胚が軽度増加。 NOEL： 母動物 < 3 mg/kg (薬理作用のため) 胎児 10 mg/kg
Himalayan ウサギ (雌 n=24/群)	短時間静脈内持続投与： 0, 1.25, 2.5, 5.0 mg/kg [妊娠 6～20 日まで 1 日 1 回]	<ul style="list-style-type: none"> 5.0 mg/kg で胎児体重及び胎盤重量が軽度減少。 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なし。 NOEL： 母動物 < 1.25 mg/kg (薬理作用等) 胎児 2.5 mg/kg

iii) 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⁵⁴⁾

動物	投与方法、投与量	主な所見、無毒性量 (NOAEL)
SD ラット (雌 n=22/群)	急速静注： 0, 3, 10, 30 mg/kg [妊娠 6 日～授乳 20 日まで 1 日 1 回]	<ul style="list-style-type: none"> 母動物 (F₀) の妊娠期間、分娩、哺育行動に影響なし。 F₁ 出生児の身体的発育、反射、行動、性成熟に、対照群と投与群で差異なし。 F₂ 胎児に関し、対照群と投与群で差異なし。 NOAEL： 母動物 (F ₀) の生殖機能 30 mg/kg 次世代 (F ₁) の発生 30 mg/kg

iv) 受胎能／交配に関する拡張試験⁵⁵⁾

動物	投与方法、投与量	主な所見、無毒性量 (NOAEL)
New Zealand White 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) で維持: 0, 12.5, 20, 30 mg/kg (5 mg/kg 分を急速静注) [交配約 2 週間前~授乳約 30 日 (妊娠 29 日から授乳 5 日の期間を除く) に 1 日 1 回]	<ul style="list-style-type: none"> 対照群を含む全群で早期死亡例がみられ[*]、30 mg/kg は早期に 4/5 例死亡のため打ち切り。(※ベンゾジアゼピン処置に対する逆説的の反応に関連と考察) 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) に影響なし。 平均着床数、平均出生率、生後 29 日の平均生存児数及び生存率に影響なし。 出生児の体重、行動パラメータに影響なし。 NOAEL: 交尾能、受胎能 30 mg/kg 妊娠維持、胚・胎児発育、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、並びに出生児の行動 (接触刺激検査以外) 20 mg/kg

(6) 局所刺激性試験 (サル、ラット、ウサギ、ブタ)

レミマゾラムの局所刺激性 (投与部位の局所反応) は、多くの非臨床試験で評価した^{21-23,44-46,56-58)}。その結果、急速静注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全ての試験群で、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、急速静注用の 8 mg/mL までの投与液及び静脈内持続投与用の 1.0 mg/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。

(7) その他の特殊毒性

i) 抗原性試験 (モルモット)
雌雄モルモット (Hartley) にレミマゾラム 0.2 及び 1.0 mg/kg を腹腔内投与して感作後、レミマゾラムを静脈内投与 (0.4 及び 2.0 mg/kg) したが、アナフィラキシー反応は惹起されなかった⁵⁹⁾。

ii) 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、レミマゾラムは 400 µg/mL、分解生成物 CNS 7054 は 1,000 µg/mL まで、いずれも光毒性を示さなかった⁶⁰⁾。

iii) 血液適合性試験 (in vitro)
ヒト血液を使用した試験において、レミマゾラムは試験最高濃度の 4.8 mg/mL まで溶血作用を示さなかった⁶¹⁾。

iv) 依存性試験
ラット及びサルを用いて依存性を検討した結果、レミマゾラムは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⁶²⁻⁶⁴⁾。

① ラットの薬物弁別試験⁶²⁾
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ラット (Iar : Long-Evans) を使い、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 20 mg/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 20 mg/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。

以上の結果から、レミマゾラムの弁別刺激作用はミダゾラムの弁別刺激作用と類似している可能性が考えられた。

② サルの静脈内自己投与試験⁶³⁾

レミゾラムの強化効果を検討するため、アカゲザルを用い、2時間及び24時間自己投与試験（各n=4）を実施した。

その結果、2時間自己投与試験（レミゾラム0.125、0.06、0.03、0.015及び0.008 mg/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（レミゾラム0.06、0.03及び0.015 mg/kg/infusion、この降順で自己投与）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、活発なレミゾラムの自己投与が認められた。行動変化として、動作緩慢、運動失調、流涎などが観察された。レミ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、レミゾラムで身体依存性が形成される可能性が示唆された。以上の結果から、レミゾラムは静脈内自己投与モデルで強化効果を有すると考えられた。

③ サルの身体依存性試験⁶⁴⁾

レミ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0.75 mg/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、翌週から投与量を増量した（最高投与量：1 mg/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/体重増加率減少、6例中4例で摂餌量減少が認められた。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。

以上の結果から、レミゾラムはベンゾジアゼピン系の身体依存形成能を有すると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：アネレム静注用 50mg 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)} 有効成分：レミマゾラムベシル酸塩 劇薬 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										
X-2. 有効期間	3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	該当しない。										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：プロポフォール、ミダゾラム										
X-7. 国際誕生年月日	2020年1月（日本）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">製造販売承認年月日</th> <th style="width: 20%;">承認番号</th> <th style="width: 20%;">薬価基準収載年月日</th> <th style="width: 20%;">販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アネレム® 静注用 50mg</td> <td>2020年1月23日</td> <td>30200AMX0003100</td> <td>薬価基準未収載</td> <td>未発売</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	アネレム® 静注用 50mg	2020年1月23日	30200AMX0003100	薬価基準未収載	未発売
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日							
アネレム® 静注用 50mg	2020年1月23日	30200AMX0003100	薬価基準未収載	未発売							
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない。										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない。										
X-11. 再審査期間	8年：2020年1月23日～2028年1月22日										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT（9桁）番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アネレム® 静注用 50mg</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	アネレム® 静注用 50mg	—	—	—		
販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード								
アネレム® 静注用 50mg	—	—	—								
X-14. 保険給付上の注意	該当しない。										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内後期第Ⅱ相／第Ⅲ相臨床試験、ONO-2745-05 試験
- 2) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験、ONO-2745-01 試験
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験、ONO-2745-02 試験
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（拮抗剤投与）、CNS7056-002 試験
- 5) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（Thorough QTc）、CNS7056-005 試験
- 6) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（薬物動態／薬力学的モデリング及びQTc）、CNS7056-017 試験
- 7) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（薬物依存性）、CNS7056-014 試験
- 8) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験、ONO-2745-03 試験
- 9) 社内資料：国内一般臨床試験、ONO-2745-06 試験
- 10) 社内資料：結合親和性の検討（*in vitro*）
- 11) 社内資料：マウスにおける鎮静作用（拮抗剤投与）
- 12) 社内資料：マウスにおける鎮静作用（代謝物の鎮静作用）
- 13) 社内資料：ラットにおける鎮静作用
- 14) 社内資料：ラットにおける鎮静作用（拮抗剤投与）
- 15) 社内資料：ラットにおける鎮静作用（代謝物の鎮静作用）
- 16) 社内資料：ミニブタにおける鎮静作用
- 17) 社内資料：ミニブタにおける鎮静作用（長期投与）
- 18) 社内資料：サル的心血管系に及ぼす影響
- 19) 社内資料：サルの呼吸器系に及ぼす影響
- 20) 社内資料：サル単回投与毒性（6時間持続投与）
- 21) 社内資料：サル単回投与毒性（24時間持続投与）
- 22) 社内資料：サル4週間反復投与毒性（急速静注）
- 23) 社内資料：サル2週間反復投与毒性（9時間持続投与）
- 24) 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
- 25) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（末期腎不全者及び腎機能正常者）、CNS7056-012 試験
- 26) 社内資料：母集団薬物動態解析（国内試験）
- 27) 社内資料：母集団解析モデルの構築
- 28) 社内資料：母集団解析モデルを用いたシミュレーション
- 29) 社内資料：サルにおける組織内分布
- 30) 社内資料：妊娠ラットにおける組織内分布
- 31) 社内資料：ラットにおける乳汁移行性
- 32) 社内資料：*in vitro* 分布（血球移行性）
- 33) 社内資料：*in vitro* 分布（タンパク結合率）
- 34) 社内資料：*in vitro* 代謝
- 35) 社内資料：ヒト薬物トランスポーターとの相互作用-1（*in vitro*）
- 36) 社内資料：ヒト薬物トランスポーターとの相互作用-2（*in vitro*）
- 37) 社内資料：ヒト薬物トランスポーターとの相互作用-3（*in vitro*）
- 38) 社内資料：ラットの中枢神経系に及ぼす影響
- 39) 社内資料：hERG チャンネルに対する作用（*in vitro*）
- 40) 社内資料：心筋活動電位に対する作用（*in vitro*）
- 41) 社内資料：血液学的機能に対する作用（*in vitro*）
- 42) 社内資料：ラットにおける健忘作用
- 43) 社内資料：マウス単回投与毒性
- 44) 社内資料：ラット1週間反復投与毒性
- 45) 社内資料：ラット4週間反復投与毒性
- 46) 社内資料：サル4週間反復投与毒性（12時間持続投与）
- 47) 社内資料：細菌復帰突然変異試験
- 48) 社内資料：マウスリンフォーマ TK 試験
- 49) 社内資料：ラット小核試験
- 50) 社内資料：ラット小核＋コメット試験

- 51) 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
- 52) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験
- 53) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 54) 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
- 55) 社内資料：ウサギ受胎能／交配に関する拡張試験
- 56) 社内資料：ウサギにおける局所刺激性試験
- 57) 社内資料：サルにおける局所刺激性試験
- 58) 社内資料：ブタにおける局所刺激性試験
- 59) 社内資料：モルモット抗原性試験
- 60) 社内資料：光毒性試験 (*in vitro*)
- 61) 社内資料：血液適合性試験 (*in vitro*)
- 62) 社内資料：ラット薬物弁別試験
- 63) 社内資料：サル静脈内自己投与試験
- 64) 社内資料：サル身体依存性試験

XI-2. その他の
参考文献

なし

XII. 参考資料

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| XII-1. 主な外国での
発売状況 | 海外では発売されていない（2020年1月時点）。 |
| XII-2. 海外における
臨床支援情報 | 該当しない。 |

XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の
関連資料

なし

<別紙>

副作用一覧 [国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験 (ONO-2745-05 試験) ¹⁾]

副作用	6 mg/kg/時群 例 (%)	12 mg/kg/時群 例 (%)
対象例数	150	150
副作用発現例 [全体]	59 (39.3)	64 (42.7)
心臓障害	3 (2.0)	6 (4.0)
二度房室ブロック	0	1 (0.7)
徐脈	0	3 (2.0)
洞性徐脈	1 (0.7)	1 (0.7)
頻脈	1 (0.7)	0
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸障害	19 (12.7)	14 (9.3)
上腹部痛	1 (0.7)	0
悪心	11 (7.3)	10 (6.7)
流涎過多	2 (1.3)	1 (0.7)
嘔吐	7 (4.7)	11 (7.3)
舌根沈下	1 (0.7)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	2 (1.3)	4 (2.7)
悪寒	1 (0.7)	4 (2.7)
注射部位静脈炎	1 (0.7)	0
発熱	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置 合併症	2 (1.3)	2 (1.3)
麻酔からの覚醒遅延	2 (1.3)	0
処置による悪心	0	1 (0.7)
処置による嘔吐	0	1 (0.7)
臨床検査	38 (25.3)	40 (26.7)
抱合ビリルビン増加	2 (1.3)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.3)	1 (0.7)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	1 (0.7)	0
血圧低下	30 (20.0)	36 (24.0)
血圧上昇	1 (0.7)	1 (0.7)
γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	0
心拍数減少	2 (1.3)	3 (2.0)
リンパ球数減少	1 (0.7)	0

(右に続く)

神経系障害	2 (1.3)	3 (2.0)
ジスキネジー	0	1 (0.7)
頭痛	1 (0.7)	2 (1.3)
傾眠	1 (0.7)	0
精神障害	4 (2.7)	1 (0.7)
譫妄	4 (2.7)	1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0
排尿困難	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	1 (0.7)	0
減呼吸	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織 障害	4 (2.7)	3 (2.0)
紅斑	4 (2.7)	2 (1.3)
乾癬	0	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)	0
血管障害	2 (1.3)	4 (2.7)
高血圧	0	1 (0.7)
低血圧	2 (1.3)	3 (2.0)

副作用の事象名 [器官別大分類 (SOC; 太字) 及び基本語 (PT)] は MedDRA/J ver.16.1 に基づく。



® : アネレム及び Anerem はムンディファーマの登録商標です。

JP-ANE-M0001-V1-0120

2020年1月作成