

貯 法：室温保存
*有効期間：4年

承認番号	30200AMX00031000
販売開始	2020年8月

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)}

全身麻酔剤
注射用レミゾラムベシル酸塩

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



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。〕

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)	レミゾラムとして50mg (レミゾラムベシル酸塩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に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。〔11.1.2-11.1.4 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。鎮静作用が強くなるおそれがある。

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、作用が強くなる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¹⁴C-レミ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¹⁾。

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

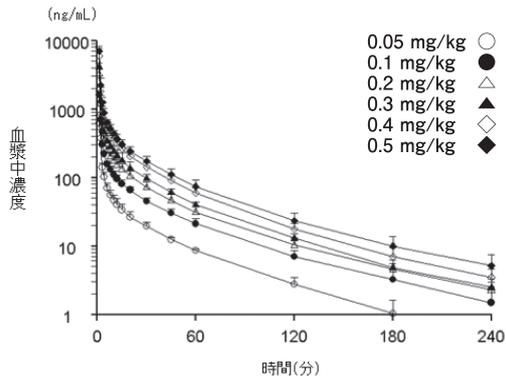
15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性（30例：5例6群）に本剤を0.05～0.5mg/kgを1分間かけて単回静脈内投与したときのレミ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²⁾。



平均値±標準偏差 (N=5)
縦軸 対数目盛
PK 解析対象集団

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)
0.05 (N=5)	654 (138)	49.6 (2.7)	39 (8)	0.0168 (0.0009)	0.507 (0.123)
0.1 (N=5)	1620 (210)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)
0.2 (N=5)	3260 (550)	199 (34)	52 (9)	0.0171 (0.0025)	0.516 (0.058)
0.3 (N=5)	4190 (520)	255 (23)	48 (8)	0.0198 (0.0017)	0.580 (0.094)
0.4 (N=5)	6000 (1700)	365 (47)	45 (7)	0.0185 (0.0023)	0.533 (0.085)
0.5 (N=5)	6960 (1210)	452 (55)	53 (9)	0.0187 (0.0025)	0.573 (0.080)

平均値 (標準偏差)
ノンコンパートメント解析、PK解析対象集団

16.3 分布

*In vitro*限外ろ過法を用いた¹⁴C-レミゾラムのヒト血清タンパク結合率は約92%であり、主にアルブミンに結合している³⁾ (*in vitro*)。¹⁴C-レミゾラム (添加濃度1~10 μg/mL) のヒト血球移行率は、7.5%~11.7%であった⁴⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

レミゾラムは、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^{5)、6)}。

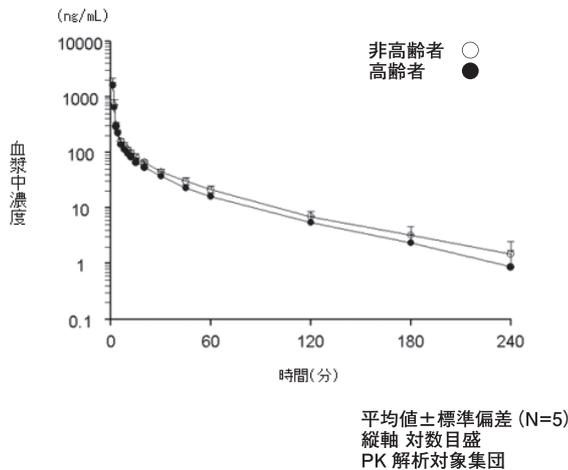
16.5 排泄

日本人健康成人男性5例に本剤0.2又は0.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに未変化体は尿中から検出されず、主代謝物として80%以上が尿中に排泄された²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

日本人健康高齢男性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0.1mg/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²⁾。[9.8 参照]



	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
高齢 (N=5)	1590 (580)	104 (19)	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.473 (0.093)
非高齢 (N=5)	1620 (210)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)

平均値 (標準偏差)
ノンコンパートメント解析、PK解析対象集団

16.6.2 肝機能障害患者

中等度及び高度の肝機能障害 (Child Pugh分類B及びC) 患者及び健康成人に本剤0.1mg/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ゾラムのPKパラメータは以下のとおりであった。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。中等度肝機能障害患者と健康成人のAUC_{inf}は同様であったが、高度肝機能障害患者では健康成人に対してAUC_{inf}が増加した⁸⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
健康成人 (N=8)	2690 (404)	132 (26.5)	43.1 (12.8)	0.0131 (0.00308)	0.329 (0.0985)
中等度肝機能障害患者 (N=8)	1670 (621)	111 (29.7)	57.4 (12.5)	0.0161 (0.00478)	0.652 (0.298)
高度肝機能障害患者 (N=3)	1650 (234)	171 (20.9)	109 (36.0)	0.00987 (0.00114)	1.01 (0.438)

平均値 (標準偏差)
PK解析対象集団

16.6.3 腎機能障害患者

末期腎不全患者 (eGFR30未満)、及び腎機能正常者 (eGFR80以上) に本剤1.5mgを単回静脈内投与したとき、血漿中レミゾラムのPKパラメータに顕著な違いは認められなかった⁹⁾ (外国人データ)。

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)
腎機能正常者 (N=10)	60.1 (35.4)	13.6 (1.9)	0.40 (0.05)	112.2 (13.9)	65.4 (13.1)
末期腎不全患者 (N=8)	57.7 (12.2)	13.1 (3.7)	0.40 (0.23)	123.0 (36.7)	63.1 (24.7)

平均値 (標準偏差)
PK解析対象集団

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II/III相試験

日本人の全身麻酔施行手術患者を対象とした第II/III相実薬対照無作為化単盲検比較試験において、本剤を12mg/kg/時の速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、その後1mg/kg/時の速度で維持投与を開始し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら投与速度を適宜調節⁹⁾した結果、術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、及び体動の有無の3指標のすべてが「無」であった被験者割合 (有効率) は、本剤12mg/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12mg/kg/時群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。

本剤12mg/kg/時群における副作用発現割合は42.7% (64/150例) であり、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) 等であった¹⁰⁾。

a) 維持投与中の投与速度の上限は2mg/kg/時としたが、覚醒徴候が認められた場合、本剤を最大12mg/kg/時で最大1分間静脈内投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レミゾラムは、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。

18.2 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

レミゾラムは、ラット脳GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に高い親和性を示す (K_i値=26.3nmol/L) ⁷⁾ (*in vitro*)。

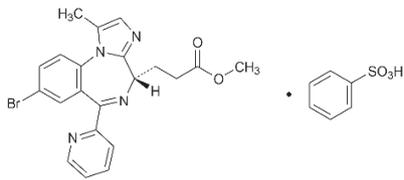
18.3 鎮静作用

レミゾラムは、マウス、ラット、ミニピタ及びサルにおいて用量依存的な鎮静作用を示す^{11)~14)}。レミゾラムの主代謝物 (加水分解物) の鎮静作用はレミゾラムの約1/200 (ラット) であり、薬理的に不活性である¹⁵⁾。また、本剤による鎮静作用は、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り拮抗される (ラット及びヒト) ^{16)、17)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: レミゾラムベシル酸塩 (Remimazolam Besilate)
化学名: Methyl 3-[(4S) -8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4H-imidazo [1,2-a] [1,4] benzodiazepin-4-yl] propanoate monobenzenesulfonate

構造式：



分子式：C₂₁H₁₉BrN₄O₂ · C₆H₆O₃S

分子量：597.48

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。

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

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

50mg[バイアル]×10

23. 主要文献

- 1) 社内資料：非臨床試験（胎盤通過性）
 - 2) 社内資料：国内第I相臨床試験
 - 3) 社内資料：非臨床試験（*in vitro*分布）
 - 4) 社内資料：非臨床試験（血球移行性）
 - 5) 社内資料：非臨床試験（薬物相互作用）
 - 6) 社内資料：非臨床試験（*in vitro*代謝）
 - 7) 社内資料：結合親和性の検討
 - 8) 社内資料：海外第I相臨床試験（健康成人及び肝機能障害者を対象）
 - 9) 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を対象）
- *10) Doi M. et al. : J Anesth 2020 : 34 : 543-53
- 11) 社内資料：マウスにおける鎮静作用
 - 12) 社内資料：ラットにおける鎮静作用
 - 13) 社内資料：ミニプタにおける鎮静作用
 - 14) 社内資料：サルにおける鎮静作用
 - 15) 社内資料：代謝物の鎮静作用
 - 16) 社内資料：拮抗剤投与による鎮静作用
 - 17) 社内資料：海外第I相臨床試験

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
東京都港区港南2-15-1
電話 0120-525-272

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ムンディファーマ株式会社
東京都港区港南 2-15-1