

適正使用ガイド

— 消化器内視鏡診療時の鎮静 —

全身麻酔・鎮静用剤

薬価基準収載

アネレム[®] 静注用
20mg
50mg

ANEREM[®] 注射用レミゾラムベシル酸塩

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

1. 警告

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.3 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。]
- 2.4 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制、低血圧を増強させることがある。]

目次

本適正使用ガイド作成の目的(適正使用のお願い) RMP	4
アネレム [®] を適正に使用するための施設、内視鏡施行医の要件 RMP	4
1. 消化器内視鏡診療における鎮静について	6
1.1 消化器内視鏡診療時の鎮静の必要性	6
1.2 鎮静の分類と定義	6
2. アネレム [®] について	8
2.1 アネレム [®] の外観、組成・性状	8
2.2 薬理学的特性	9
2.3 薬物動態	10
2.4 開発の経緯及び承認状況	15
3. アネレム [®] 投与前の確認事項 RMP	16
3.1 電子添文(抜粋)	16
3.2 アネレム [®] 投与前の確認事項(鎮静前の患者評価)	20
3.3 鎮静管理に必要な体制	22
3.4 注射液の調製方法	24
4. アネレム [®] 投与中の確認事項 RMP	26
4.1 患者の監視と記録	26
4.2 鎮静レベルの評価	26
4.3 至適鎮静レベルの維持	27
5. アネレム [®] 投与終了後のケアと覚醒の確認 RMP	30
5.1 アネレム [®] 投与終了後の患者の監視項目	30
5.2 帰宅もしくは一般病室への移動の基準	30
5.3 拮抗薬(フルマゼニル)を使用した場合について	31
6. 予測される副作用とその対処法 RMP	32
6.1 呼吸抑制、低酸素症	32
6.2 血圧低下	37
6.3 徐脈	38

アネレム[®]の適正使用e-Learning

適切な臨床環境下でのアネレム[®]の適正使用を促進するため、適正使用ガイドの内容に基づくe-Learningサイトを開設しております。麻酔科医、集中治療医、救命救急医、及び消化器内科医などの先生方のうち、アネレム[®]の使用経験が無い先生方への受講をお願いしております。下記URL又は二次元コードより受講可能です。

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



本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

7. 国内臨床試験成績	40
7.1 消化器内視鏡検査時の鎮静に関する試験 (REM-IICT-JP01試験：国内第Ⅱ／Ⅲ相医師主導臨床試験)	40
7.2 消化器内視鏡処置時の鎮静に関する試験 (REM-IICT-JP02試験：国内第Ⅲ相医師主導臨床試験)	48
8. 参考文献	54

本適正使用ガイド作成の目的 (適正使用のお願い)

アネレム®静注用20mg及びアネレム®静注用50mg〔以下、アネレム®(一般名：レミマゾラムベシル酸塩)〕は、超短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤です。アネレム®の薬理作用により、呼吸抑制、低血圧、徐脈等の副作用が発現することが知られています。

本適正使用ガイドは、消化器内視鏡診療時の鎮静にアネレム®を適正にご使用いただき、安全かつ有効な鎮静管理を実施していただくため、投与に際する注意事項等を掲載しています。本剤を使用する前に電子添文及び本適正使用ガイドをご精読いただきますようお願い申し上げます。

アネレム®を適正に使用するための施設、 内視鏡施行医の要件

アネレム®を「消化器内視鏡診療時の鎮静」の目的でご使用いただくにあたり、**以下の要件をすべて満たした上で**ご使用いただきますようお願いいたします。施設要件については、「3.3 鎮静管理に必要な体制」もご参照ください。

施設、内視鏡施行医の要件

● 施設；

- ① アネレム®の鎮静剤としての使用を想定する内視鏡処置室等において、患者監視に必要な機器(血圧計、パルスオキシメータ等)を有している。内視鏡が長時間化する場合や、重大な心血管疾患、不整脈を有する患者等リスクが高いと考えられる患者に対してアネレム®の使用を行う場合には、心電計、カプノメータによるモニタリングが可能である。
- ② アネレム®の鎮静剤としての使用を想定する内視鏡処置室等に、緊急時の初期対応のために必要な設備・機器[バッグバルブマスク(アンビューバッグ)、酸素ボンベ、救急カート、モニター心電計、拮抗薬(フルマゼニル)等]が準備されている。
- ③ 緊急時初期対応後の速やかな患者対応のため、院内、もしくは救急医療に対応する医療機関との間で円滑な連携体制が構築されている等、バックアップ体制が整っている。
- ④ アネレム®使用時には、**内視鏡施行医とは別に、患者監視に専念する医療従事者**を配置できる体制が整っている。

● 内視鏡施行医；

- ① 救命処置の講習*の受講経験があり、状況に応じた救命処置について実践可能である。
- ② アネレム®の薬理学的特徴に基づく安全性情報、投与にあたり必要な準備、確認事項について熟知している。

なお、**患者監視に専念する医療従事者**も内視鏡施行医の要件①又は②を満たしていることが望ましい。

*：救命処置の講習(例)

日本内科学会が開催している救急蘇生講習
- JMECC(Japanese Medical Emergency Care Course)
日本ACLS協会が主催する医療従事者向け各種コース
- ACLS(Advanced Cardiovascular Life Support)プロバイダーコース
- BLS(Basic Life Support)プロバイダーコース
日本救急医学会が開催している蘇生教育コース
- ICLS(Immediate Cardiac Life Support)

監修

本適正使用ガイドは、下記の先生方により監修・作成されました。

後藤田 卓志 先生(がん研有明病院 上部消化管内科 部長)
池原 久朝 先生(北里大学医学部 消化器内科 診療教授)
市島 諒二 先生(国立がんセンター中央病院 内視鏡科 医員)
永田 靖彦 先生(医療法人社団ゆずりは 永田外科胃腸内科 院長)
蓑田 洋介 先生(九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教)
上村 裕一 先生(鹿児島大学医学部 名誉教授)
井上 莊一郎 先生(聖マリアンナ医科大学 麻酔学 教授)

本適正使用ガイドが参考としたガイドライン

本適正使用ガイド作成にあたっては、日本消化器内視鏡学会による『内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第2版)』、日本麻酔科学会による『安全な鎮静のためのプラクティカルガイド(2022年6月改訂)』を参考としました。

1. 消化器内視鏡診療における鎮静について

1.1 消化器内視鏡診療時の鎮静の必要性

近年、消化器内視鏡処置に伴う内視鏡手技は複雑化し、侵襲度も高くなっています。そのため、内視鏡処置においては鎮静が不可欠となっていますが、一方で、内視鏡検査においても、苦痛のない検査を要望する患者が増加していることから鎮静の需要が増えています。

消化器内視鏡診療における検査及び処置のいずれにおいても、患者は痛み、不快感、不安を感じます。これらのストレスによる交感神経亢進によって、血圧上昇や心拍数増加等が引き起こされることがあります。

しかし、適切な鎮静を用いることによって、患者の不安やストレス、内視鏡検査／処置に伴う苦痛や不快感を軽減できます。このことは、患者の協調性が得られること、不必要な体動がなくなることにつながり、迅速で安全な検査／処置が可能となります。また、患者のストレスが少ない、安全な内視鏡検査／処置は、内視鏡検査の受診率を高め、消化器癌等の早期発見につながると考えられます。

1.2 鎮静の分類と定義

1.2.1 鎮静と全身麻酔の分類と定義

患者に鎮静剤や麻酔剤等を投与し、投与量を増やしていくと、意識レベルが覚醒状態から徐々に低下していき、ある程度の投与量で意識の消失が起こります。その後も投与量を増やしていくと、生体防御反応の消失が起こります。

米国麻酔科学会から発表された『非麻酔科医による鎮静／鎮痛に関する診療ガイドライン』^{1,2)}において、意識レベル(反応性)と気道、自発呼吸、心血管機能により、鎮静レベル(鎮静の深さ)は、下表のとおり「軽度鎮静(不安除去)」「中等度鎮静／鎮痛(意識下鎮静)」「深い鎮静／鎮痛」「全身麻酔」の4つに分類されました。しかし、これらの境界はあいまいで、連続的なものです。

薬剤に対する反応には個人差があります。そのうえ、処置の侵襲度や患者の状態により個々の患者の反応は変化するため、薬剤投与による鎮静深度の事前予測は難しいです。そのため、常に患者状態を評価しながら、予想よりも過鎮静になった場合にいち早く異常を認識して対応することが必要です。

■ 鎮静深度の連続：全身麻酔の定義と鎮静／鎮痛レベル

	軽度鎮静＝不安除去 minimal sedation	中等度鎮静／鎮痛 ＝意識下鎮静 moderate sedation/ analgesia ; conscious sedation	深い鎮静／鎮痛 deep sedation/analgesia	全身麻酔 general anesthesia
反応	問いかけに正常に反応	問いかけまたは触覚刺激に対して意図して反応できる	繰り返したまたは痛みを伴う刺激に反応できる	疼痛刺激にも反応しない
気道	影響なく正常	処置を必要としない	気道確保が必要なことがある	気道確保が必要
自発呼吸	影響なく正常	適切に維持	障害される	消失する
心血管機能	影響なく正常	通常維持されている	通常維持されている	障害されうる

*：内視鏡検査および治療の目的で行われる鎮静は主に中等度鎮静／鎮痛(意識下鎮静) moderate sedation (conscious sedation) である。

日本消化器内視鏡学会内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン委員会編. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第2版).

日本消化器内視鏡学会雑誌. 2020; 62(9): 1635-1681. より引用

Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: Anesthesiology 96: 1004-1017, 2002

1.2.2 消化器内視鏡診療における検査及び処置において求められる鎮静レベル

“消化器内視鏡診療における検査及び処置”には、観察のみで短時間で終了するものから、内視鏡下粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection：ESD）のように数時間に及ぶ処置まであります。また、部位も上部消化管だけでなく、肝胆膵から下部消化管まで含まれます。

一般的に、消化器内視鏡時の鎮静に推奨される鎮静レベルは、患者に不快感や苦痛がなく、心血管機能・自発呼吸が十分に保たれている状態、かつ患者が刺激や呼びかけに反応し、十分な意思疎通がとれる鎮静レベルです。つまり意識を残す鎮静である“意識下鎮静”が、最も望ましいとされています。この鎮静レベルは、6頁の表における「中等度鎮静」に相当します。

「意識下鎮静（中等度鎮静）」では、通常、自発呼吸は適切に維持されていて、気道確保の処置は必要ありません。一方、深い鎮静では上気道閉塞や呼吸数低下等によって、自発呼吸が不十分となり、気道確保が必要となる場合があります。したがって安全性の面からも、消化器内視鏡診療における検査及び処置中の適切な鎮静深度は、「意識下鎮静」が推奨されています。意思疎通により患者の状態をより確実に把握できることと自発呼吸の維持により、より安全な検査及び処置が可能になります。

なお、消化器内視鏡処置の種類によって、苦痛を伴う頻度、所要時間、処置の難易度が異なります。ESDや内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）等においては比較的深い鎮静が長時間必要となることもあるため、鎮静レベルについては個々の患者に合わせて検討する必要があります。消化器内視鏡処置において、苦痛が生じやすいイベントを以下に示します³⁾。

- ・ 食道、肛門への内視鏡挿入
- ・ 幽門通過時
- ・ 内視鏡の腸壁への圧迫
- ・ 粘膜に対する処置（生検、切除、粘膜下層剥離、凝固、止血等）
- ・ 狭窄部の拡張、カニューレション、ステント挿入
- ・ 括約筋切除


以上、前述の「1.1 消化器内視鏡診療時の鎮静の必要性」のとおり、消化器内視鏡診療における検査及び処置時の鎮静は、患者満足度を向上させ、検査の完遂率や検査内容及び処置の質の向上において有用です。一方、鎮静にはリスクがあり、呼吸・循環抑制等の合併症が生じる可能性があります。よって、より詳細な事前評価と鎮静計画が必要です。例えば、上部消化管内視鏡の場合、口腔咽喉をスコープが占拠するため、呼吸機能の急変が発生しても対処しにくくなります。検査及び処置によって個別に鎮静計画を立て、その計画に応じたモニタリングを行うこと、環境を整備することが必要です。

2. アネレム[®]について

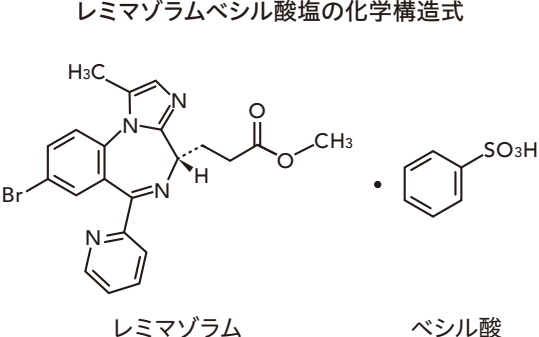
2.1 アネレム[®]の外観、組成・性状



アネレム[®]の有効成分であるレミゾラムベシル酸塩は、化学合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体で、同じベンゾジアゼピン系催眠鎮静剤であるミダゾラムと類似した化学構造をもっています。レミゾラムの化学構造上の大きな特徴は、ジアゼピン環にエステル結合を含む側鎖を持つことです。

■ アネレム[®]の外観、組成・性状⁴⁾



レミゾラムベシル酸塩の化学構造式



販売名	アネレム静注用20mg	アネレム静注用50mg
キャップ		
成分・含量 (1バイアル中)	レミゾラムベシル酸塩 ^{注1)} 28.22mg (レミゾラムとして20.75mg)	レミゾラムベシル酸塩 ^{注1)} 69.37mg (レミゾラムとして51.00mg)
添加剤 (1バイアル中)	乳糖水和物 54.73mg デキストラン40 82.10mg pH調節剤	乳糖水和物 134.53mg デキストラン40 201.80mg pH調節剤
剤形	注射剤(バイアル)	注射剤(バイアル)
pH	2.9～3.9 ^{注2)}	2.9～3.9 ^{注3)}
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.1 ^{注2)}	約1.2 ^{注3)}
外観	白色～微黄白色の粉末	白色～微黄白色の粉末

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

注2) 本剤1バイアルに生理食塩液8.2mLを加えて溶解した場合。

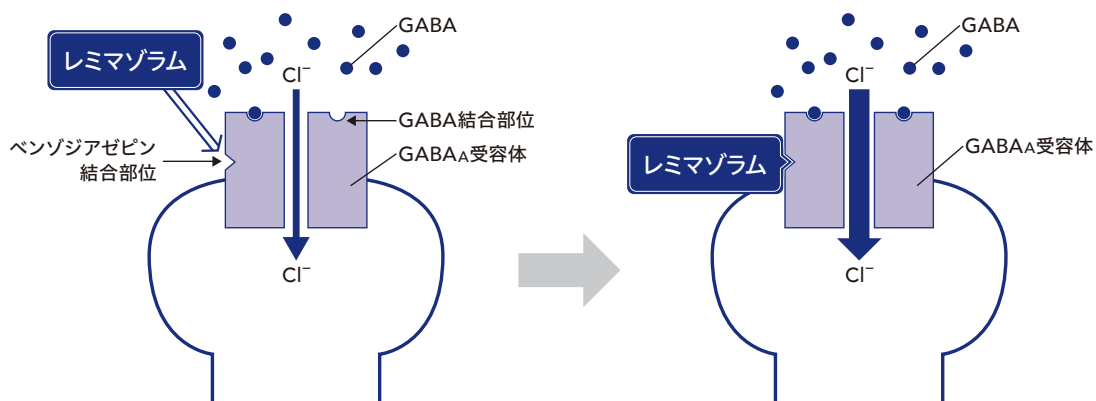
注3) 本剤1バイアルに生理食塩液10mLを加えて溶解した場合。

2.2 薬理学的特性

2.2.1 作用機序

脳内の神経伝達物質の中で、GABA (γ -アミノ酪酸) は抑制性の神経伝達物質として働き、GABAの神経伝達が亢進すると催眠・鎮静作用があらわれます。アネレム®を投与すると、有効成分であるレミマゾラムがGABA_A受容体 (A型 γ -アミノ酪酸受容体) のベンゾジアゼピン結合部位に結合します。これにより、クロールイオン (Cl^-) の細胞内への透過性が増大し、神経細胞に過分極が生じて、麻酔・鎮静作用が誘発されと考えられています。

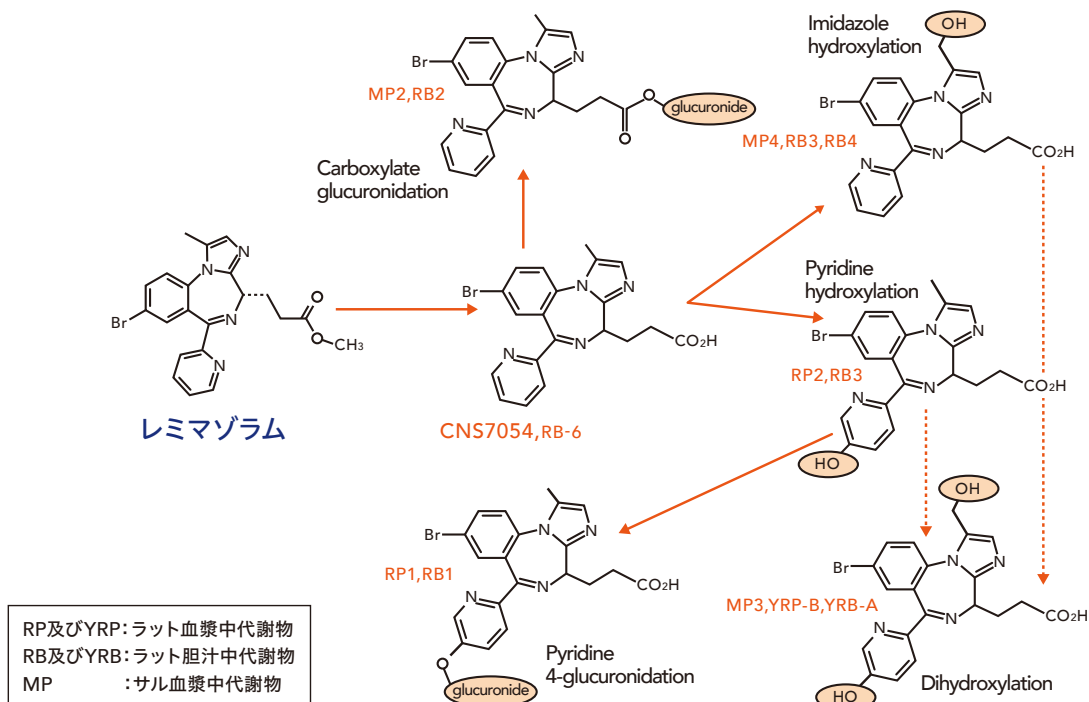
■ レミマゾラムの作用機序(イメージ図)



2.2.2 代謝(*in vitro*)⁵⁾

レミマゾラムの推定代謝経路を下図に示します。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、主にCES1) によって速やかにCNS7054に加水分解され、代謝されます。代謝にチトクロームP450 (CYP) は寄与していませんでした。

■ レミマゾラムの推定代謝経路



2.2.3 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(*in vitro*)⁶⁾

下表のとおり、GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に対して、レミゾラムは高い結合親和性を示しますが、レミゾラムの代謝物（加水分解物）であるCNS7054の結合親和性は低く、レミゾラムの約1/170でした。

これは、レミゾラムの代謝物であるCNS7054が薬理活性を持たないことを示唆します。

■ 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

レミゾラム K _i (nmol/L)	CNS7054 K _i (nmol/L)	K _i 比(CNS7054/レミゾラム)
26.3	4,420	~170倍

n=2

2.2.4 排泄⁷⁾

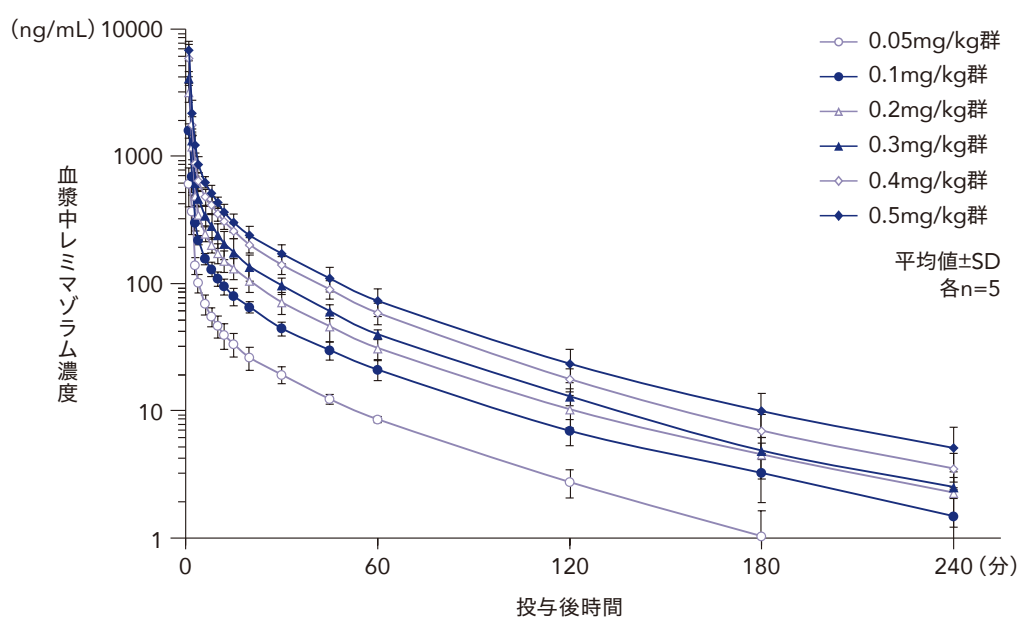
日本人健康成人男性各5例に、レミゾラム0.2又は0.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに未変化体は尿中から検出されず、主代謝物として80%以上が尿中に排泄されました。

2.3 薬物動態

2.3.1 単回静脈内急速投与⁷⁾

日本人健康成人男性（20～45歳）を対象とし、レミゾラム0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg、あるいはプラセボを1分間かけて単回静脈内急速投与した結果、C_{max}及びAUC_{inf}は用量依存的に増加しました。

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



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

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{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

動脈血漿データ、各n=5、平均値 ± SD

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

投与量 (mg/kg)	t _{1/2α} (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

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

対象：日本人健康成人男性 (20~45歳) 36例

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

6. 用法及び用量 (抜粋)

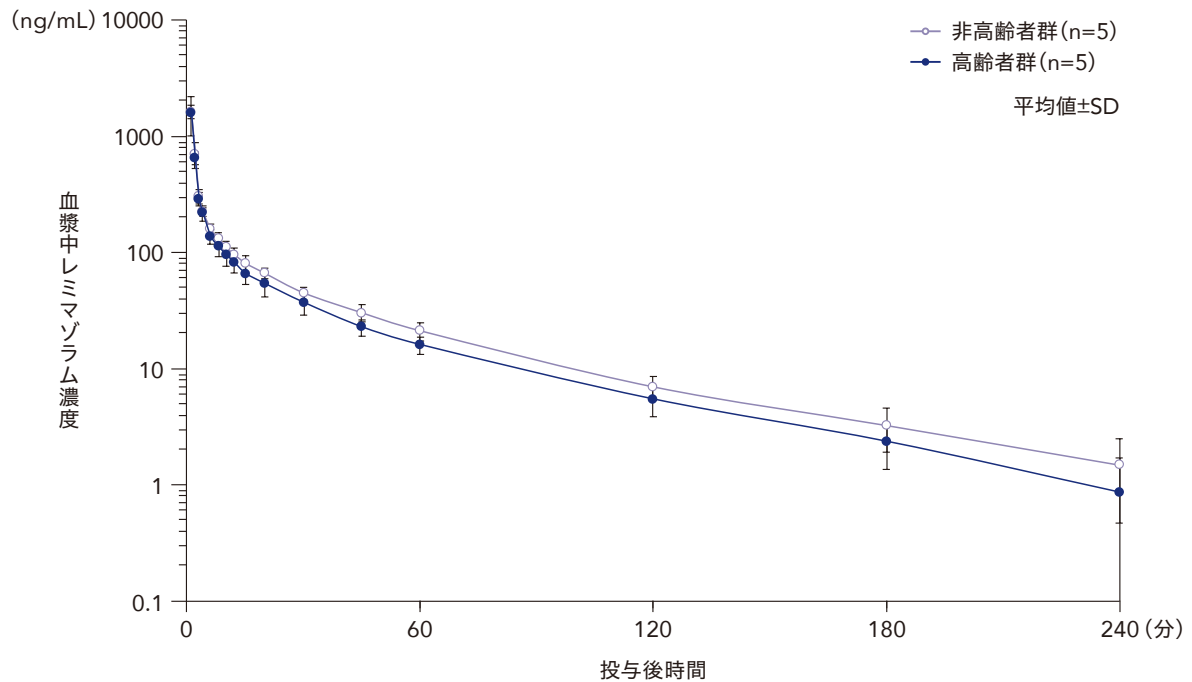
< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

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

2.3.2 高齢者における血漿中濃度⁷⁾

日本人健康成人男性を対象とした試験において、非高齢者（20～40歳）5例及び高齢者（65～73歳）5例にレミゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した結果は以下のとおりでした。

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



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

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{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

動脈血漿データ、各n=5、平均値±SD

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

方法：レミゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

6. 用法及び用量（抜粋）

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

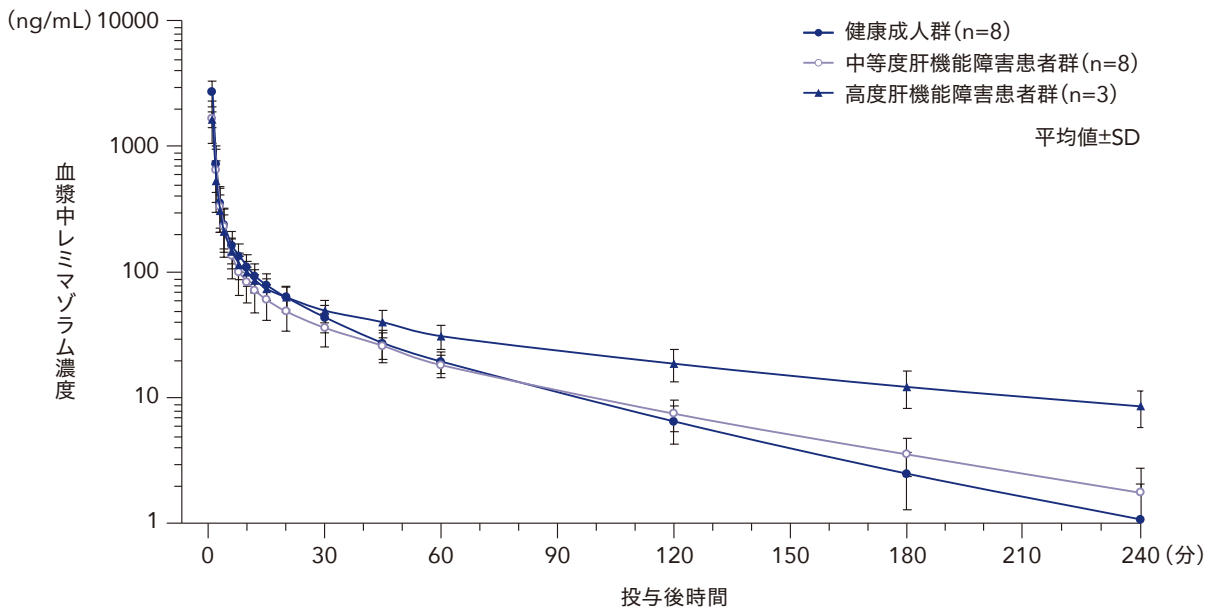
9.8 高齢者

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

2.3.3 肝機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ)⁸⁾

28～64歳の中等度肝機能障害(Child-Pugh 分類 B)患者8例、高度肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)患者3例、及び健康成人9例を対象とし、レミゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与しました(健康成人群1例はPK解析対象集団から除外)。その結果、血漿中レミゾラムの $t_{1/2}$ 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ました。AUC_{inf}は健康成人群と中等度肝機能障害患者群で同程度でしたが、高度肝機能障害患者群では健康成人群の約1.3倍でした。

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



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

	健康成人群 (n=8)	中等度肝機能障害患者群 (n=8)	高度肝機能障害患者群 (n=3)
C _{max} (ng/mL)	2690 ± 404	1670 ± 621	1650 ± 234
AUC _{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

平均値 ± SD

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

方法：レミゾラム0.1mg/kgを1分間かけて単回静脈内急速投与した。

6. 用法及び用量(抜粋)

<消化器内視鏡診療時の鎮静>

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.3 肝機能障害患者

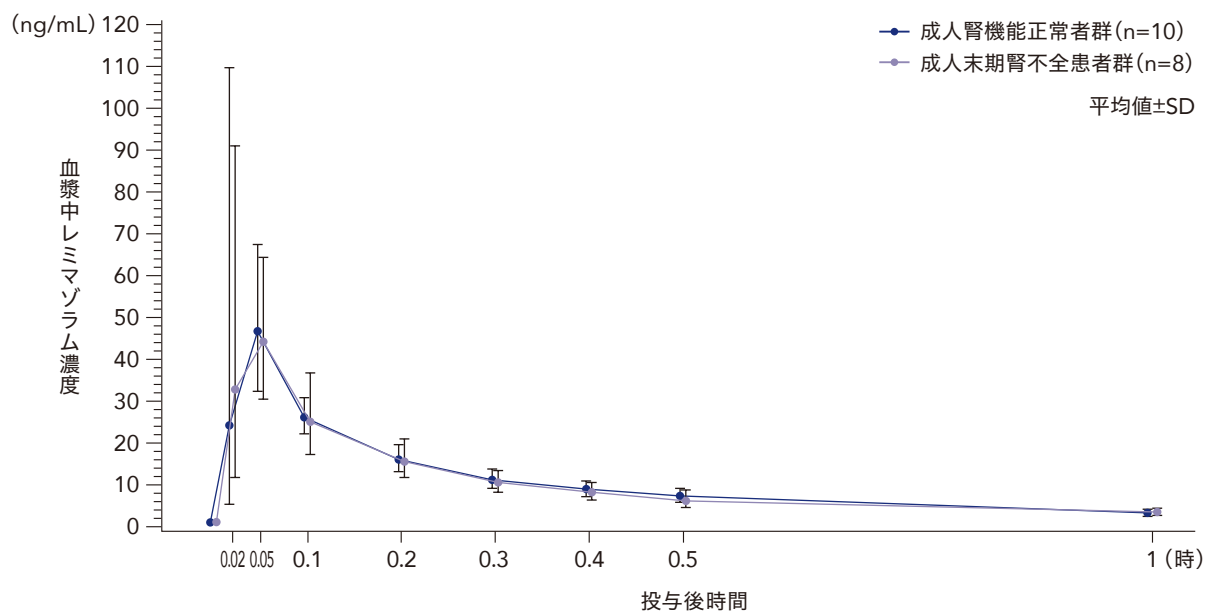
9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child Pugh 分類C)

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

2.3.4 腎機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ)⁹⁾

27～57歳の末期腎不全患者[eGFR(mL/分/1.73m²): 15以上30未満が4例、15未満が4例]8例、腎機能正常者[eGFR(mL/分/1.73m²): 80以上] 10例を対象とし、レミゾラム1.5mgを単回静脈内急速投与しました。その結果、血漿中レミゾラムの薬物動態パラメータは、成人腎機能正常者群と成人末期腎不全患者群で同様でした。

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



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

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

平均値±SD

対象：27～57歳の末期腎不全患者[eGFR(mL/分/1.73m²): 15以上30未満が4例、15未満が4例]8例、腎機能正常者[eGFR(mL/分/1.73m²): 80以上]10例

方法：レミゾラム1.5mgを単回静脈内急速投与した。

6. 用法及び用量(抜粋)

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

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

2.4 開発の経緯及び承認状況

日本においては、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・鎮静剤として開発されました。

アネレム[®]は、日本では2020年1月に「全身麻酔の導入及び維持」の効能又は効果を取得しています。

一方、海外においては全身麻酔剤としてではなく、鎮静剤として開発が進められ、米国では2020年に、欧州では2021年に、消化器内視鏡を含む処置時の鎮静剤として承認されました(欧米における商品名はByfavo[®])。Byfavo[®]は2025年3月現在、世界で6つの国／地域で承認されています。

消化器内視鏡診療における検査及び処置時の鎮静剤としてのアネレム[®]の有用性が、日本においても期待されたことから、日本人の成人患者を対象とした2つの臨床試験(REM-IICT-JP01試験、REM-IICT-JP02試験)が実施されました。両試験において有効性及び安全性について良好な試験成績が得られたことから、2023年9月に効能又は効果の追加に関する承認申請を行い、2025年6月に承認を取得しました。

3. アネレム[®]投与前の確認事項

3.1 電子添文(抜粋)

1. 警告

1. 警告

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

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

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
2.3 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。]
2.4 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制、低血圧を増強させることがある。]

4. 効能又は効果

- 全身麻酔の導入及び維持
- 消化器内視鏡診療時の鎮静

6. 用法及び用量(抜粋)

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

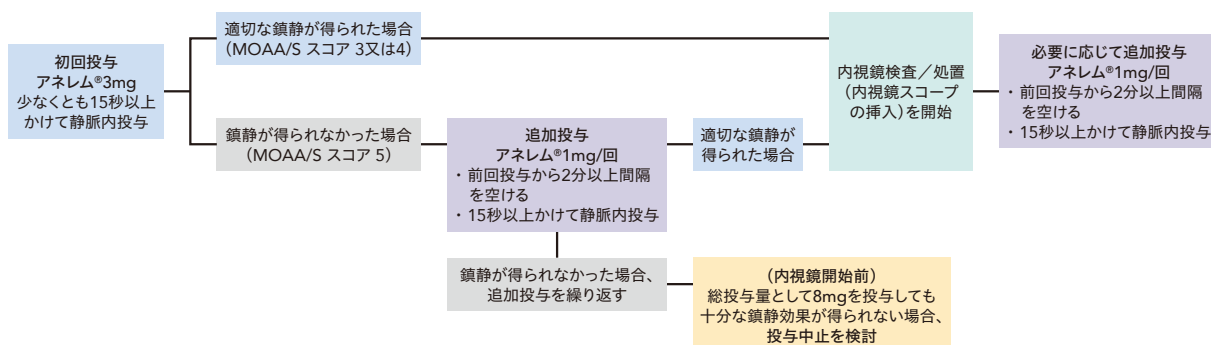
通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

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

■ アネレム[®]の投与方法(イメージ図)



<補足説明> 詳細については、「4.3 至適鎮静レベルの維持」もご参照ください。

アネレム®は「消化器内視鏡診療時の鎮静」に対して、初回投与量として3mgを少なくとも15秒以上かけて緩徐に静脈内投与します。初回投与のみで適切な鎮静が得られた場合、内視鏡検査／処置（内視鏡スコープの挿入）を開始します。初回投与から2分後の時点において鎮静が得られなかった場合、1mgを追加投与します。1回の追加投与で鎮静が得られなかった場合は、適切な鎮静レベルが得られるまで2分以上の間隔を空けて1mgずつ追加投与します。

アネレム®の投与により、適切な鎮静が得られない場合には、患者の安全性を考慮し、早めに投与中止についてご検討ください。

鎮静が得られ内視鏡検査／処置が開始された後は、適切な鎮静を維持するため、覚醒兆候が認められた場合に必要に応じて1mgずつ追加投与します。この場合も、2分以上投与間隔を空けてください。

なお、本剤に対する反応は個人差があるため、患者の年齢、感受性、全身状態、併用薬等を考慮して、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を調節してください。患者の状態に合わせて投与量を半量（初回投与量の場合1.5mg、追加投与量の場合0.5mg）に減量することが可能です。75歳以上の高齢者又は45kg未満の低体重者の場合、1.5mgで投与開始し、適切な鎮静深度が得られるように投与量を調整することを検討してください。

<参考>

国内臨床試験（REM-IICT-JP01試験、REM-IICT-JP02試験）では、75歳以上の高齢者又は45kg未満の低体重者に該当する患者の場合、治験責任／分担医師の判断により減量可能（初回投与の場合1.5mg、追加投与の場合0.5mg）としましたが、有効性及び安全性のいずれにおいてもアネレム®の減量の有無による差異は認められませんでした。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

<効能共通>

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

<消化器内視鏡診療時の鎮静>

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

< 効能共通 >

9.1.1 ASA(American Society of Anesthesiologists：米国麻酔科学会)分類Ⅲ以上の患者 (「3.2.2 ASA-PS分類」参照)

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

9.1.2 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。[電子添文11.1.1参照]

9.1.3 脳に器質的障害のある患者

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

< 消化器内視鏡診療時の鎮静 >

9.1.4 上気道閉塞に関連する疾患(高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等)を有する患者 気道閉塞を起こしやすく、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難である。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child Pugh 分類C)

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

9.5 妊婦

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

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

9.5.2 動物実験(ラット)で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。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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) [電子添文8.7参照]	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、投与速度を減速又は投与量を減量するなど慎重に投与すること。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強されるおそれがある。

3.2 アネレム[®]投与前の確認事項(鎮静前の患者評価)

3.2.1 患者への説明と同意取得

これまでの記述のとおり、鎮静は有用ですが、鎮静の施行によって循環抑制や呼吸抑制がもたらされる可能性があります。そのため、患者が鎮静を要する検査及び処置の有用性と危険性の両方の説明を十分に受け、理解することが必要です。

3.2.2 鎮静前の患者評価

鎮静前には下表に記載した項目等について十分に評価する必要があります。特に患者の気道や基礎疾患に着目し、問診と診察により患者の評価を行います。鎮静により気道閉塞や呼吸抑制に陥った場合を想定した評価が必要であり、気道の確保や換気補助が難しいと考えられる患者に対しては、鎮静は極めて慎重に行わなければなりません。

■ 鎮静前の評価項目

病歴	身体所見
<ul style="list-style-type: none"> ・ 高度の心肺機能低下の有無 ・ 喘鳴、いびき、睡眠時無呼吸の有無 ・ 薬剤アレルギー ・ 以前の鎮静、麻酔の際の偶発症 ・ 内服薬 ・ 喫煙、飲酒歴 ・ 妊娠、授乳の有無 ・ 最終経口摂取時刻と内容 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全身状態の評価(ASA-PS分類) ・ バイタルサイン ・ 呼吸音および心音の聴診 ・ ペースラインの意識レベル ・ 気道の評価

日本消化器内視鏡学会内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン委員会編. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第2版).
日本消化器内視鏡学会雑誌. 2020; 62(9): 1635-1681.より引用・改変

■ ASA-PS分類

ASA-PS分類	定義	成人の例(この例に限定されるものではない)
ASA I	健康な者	
ASA II	軽度の全身疾患を有する者	身体機能に制限のない軽度の疾患のみ有する者 喫煙者、妊娠、肥満、コントロールされた糖尿病や高血圧、軽度の肺疾患
ASA III	高度な全身疾患を有する者	身体機能に制限のある、中等度から重度の疾患を有する者 コントロール不良の糖尿病や高血圧、慢性閉塞性肺疾患、病的肥満、活動性肝炎、心臓ペースメーカー、心駆出率の中等度低下、血液透析患者、3カ月以上経過した心筋梗塞・脳血管障害・冠動脈疾患/ステントの既往
ASA IV	生命を常に脅かす重症全身疾患を有する者	3カ月未満の心筋梗塞・脳血管障害・冠動脈疾患/ステントの既往、進行中の心虚血または重度の心臓弁膜症、心駆出率の高度低下、ショック、敗血症、播種性血管内凝固、定期的な透析を受けていない急性腎臓病・末期腎不全
ASA V	手術なしでは生存が期待できない瀕死の者	破裂した腹部/胸部動脈瘤、重篤な外傷、mass effectを伴う頭蓋内出血、重大な心臓病変または複数の臓器・機能の不全を伴う腸管虚血
ASA VI	脳死と診断され、臓器提供をする者	

ASA House of Delegates. 2014を参考に井上 莊一郎先生作成

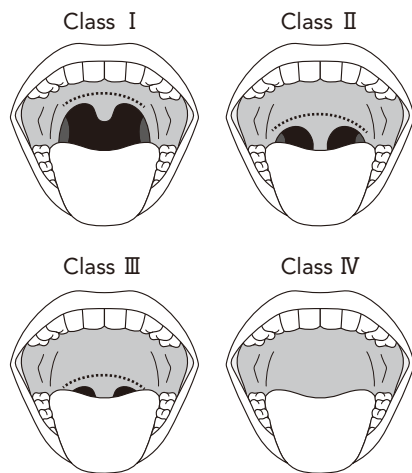
以下に該当する患者では、鎮静により呼吸器合併症等を起こす可能性が高いため、慎重な対応が必要です。

- ✓ 全身状態評価(American Society of Anesthesiologists Physical Status: ASA-PS)のⅢ以上
- ✓ 重度の全身疾患を有し、特に呼吸・循環予備力が低下している患者
- ✓ 静脈内鎮静法で呼吸器合併症の発現の既往がある患者
- ✓ 上気道閉塞が起こりやすいと考えられる以下の疾患を有する患者
 - Mallampati分類のClass Ⅲ又はⅣ
(口腔内に占める舌の割合が多く、マスク換気や気管挿管が困難になりやすい)
 - 高度肥満
 - 小顎症
 - 扁桃肥大
 - 睡眠時無呼吸症候群 等

また、Child Pugh分類C以上の重度の肝機能障害がある患者や、脳に器質的障害のある患者の場合、鎮静作用が強く又は長くなるおそれがあるため、留意してください。

鎮静による有害事象のリスクを総合的に判定し、必要に応じて麻酔科医や鎮静に詳しい医師へ相談してください。

■ Mallampati分類



Class I	扁桃腺、口蓋垂、軟口蓋を視認
Class II	軟口蓋・硬口蓋、扁桃腺の上部および口蓋垂を視認
Class III	軟口蓋・硬口蓋および口蓋垂の基部を視認
Class IV	硬口蓋のみ視認

日本消化器内視鏡学会内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン委員会編. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第2版).

日本消化器内視鏡学会雑誌. 2020; 62(9): 1635-1681.より引用

Adapted from Gastrointest Endosc., 76(1), American Association for Study of Liver Diseases, et al., Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy., e1-25, Copyright (2012) by the AGA Institute, American College of Gastroenterology, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, American Society for the Study of Liver Disease, and Society of Gastroenterology Nurses and Associates., with permission from Elsevier

<補足説明>

長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を常用した患者においてアネレム®を「全身麻酔の導入及び維持」の目的で投与した際に、十分な麻酔効果が得られなかったとの報告¹⁰⁾があります。どの程度の期間、ベンゾジアゼピン系薬剤を常用した場合に耐性が生じるのか、詳細な研究はありません。ベンゾジアゼピン系薬剤を常用している患者の場合にはご注意ください。

3.3 鎮静管理に必要な体制

3.3.1 緊急時の対応のための人員配置・体制

アネレム[®]は、患者の循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始します。また、アネレム[®]投与中は、患者監視に専従する者が患者の鎮静レベル、循環動態及び呼吸機能の変動、及び全身状態を注意深く継続して監視する必要があります。さらに、アネレム[®]による鎮静管理を行う際には、緊急時、蘇生時に備え、救命処置法を習得した人員を事前に配置しておくことが重要です。

▶ 消化器内視鏡検査／処置の施行医(内視鏡施行医)

アネレム[®]の特性や禁忌事項、起こりうる有害事象に対する知識と対応する技術を持つ必要があります。患者の状態が変化した際は内視鏡検査／処置を中止し、速やかに気道確保や用手換気、循環補助等を実施します。

▶ 鎮静中の患者監視に専念する医療従事者

鎮静開始から覚醒まで、異常をすぐに認識して適切に対応できるように患者の監視に専念する医師又は看護師を配置します。なお、この患者監視に専念する医療従事者も、患者の状態が変化した際に速やかに対応できる人員であることが望ましいです。

▶ バックアップ体制

緊急時や蘇生時に対応する体制を構築しておくとともに、必要時の連絡方法、使用する物品の手配等の手順を作成しておくことが必要です。麻酔科医や救急医等、緊急時対応の専門家が院内にいる場合は、緊急時の体制を共有しておきます。院内に麻酔科医や救急医がいない場合は、緊急対応が可能な医療機関と連携し、緊急時の円滑な患者受け入れが可能となるように体制を確立しておきます。

3.3.2 安全な鎮静管理を実施するための施設体制

鎮静下の検査及び処置では、緊急時、蘇生時に必要となる設備、物品がすぐに利用可能であるように準備しておくことが重要です。

また、循環動態及び呼吸機能の変動に対応するため、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておく必要があります。

▶ 緊急時の物品及び薬剤の配置・整備

緊急時には速やかに救命処置を行います。そのため、救急カートを内視鏡処置室内もしくは近くに常備しておきます。

表は救急カートに必要な物品と薬剤の一例ですが、酸素投与マスク、バッグバルブマスク、アネレム®等のベンゾジアゼピン系薬剤に対して拮抗作用を示すフルマゼニルは必ず常備してください。

■ 救急カートに必要な物品と薬剤リスト(例)

物品	薬剤
<ul style="list-style-type: none"> ・酸素投与マスク ・バッグバルブマスク ・フェイスマスク ・経口及び経鼻エアウェイ ・酸素ボンベ ・気管チューブ ・スタイレット ・喉頭鏡 ・バイトブロック ・ラリンジアルマスク ・気管チューブ固定用具 ・聴診器 ・吸引カテーテル ・点滴ライン ・シリンジ 	<ul style="list-style-type: none"> ・拮抗薬(フルマゼニル) ・アドレナリン ・硫酸アトロピン ・生理食塩液(希釈、溶解用) ・輸液製剤 ・ステロイド (メチルプレドニゾロン等) ・抗ヒスタミン薬

▶ 生体情報モニターの準備

血圧計、パルスオキシメーター、モニター心電計等の生体情報モニターを準備しておきます。

ASA (American Society of Anesthesiologists) ガイドライン¹⁾では、重大な心血管疾患又は不整脈を有する患者に対して、そして内視鏡が長時間化する場合において心電図等による持続的なモニタリングを行うことが推奨されています。また、深い鎮静ではカプノグラムの使用が推奨されています。

よって、リスクの高い患者に対してアネレム®を投与する場合や、アネレム®による鎮静時間が比較的長いと考えられる内視鏡処置の場合には、特に、心電図やカプノメータ等を用いて、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に確認していただくことをお願いします。

3.4 注射液の調製方法

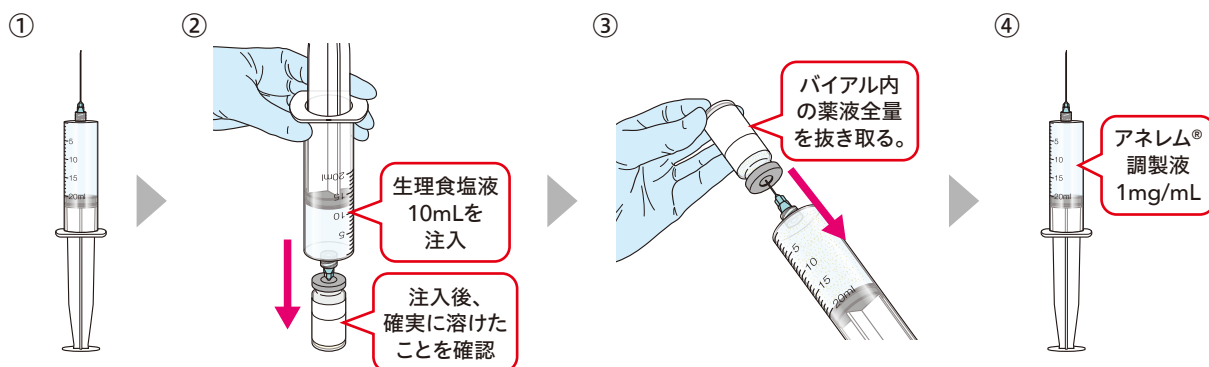
3.4.1 注射液の調製方法

アネレム[®]1バイアル(20mgもしくは50mg)に生理食塩液を注入して、全量を1mg/mL濃度(20mLもしくは50mL)に希釈します。

アネレム[®]1mg/mL溶液の調製方法

20mgバイアル、及び50mgバイアルを用いた薬剤調製

- ① 生理食塩液プレフィルドシリンジ製剤20mL (20mg製剤の場合) 又は50mL (50mg製剤の場合) に20-21ゲージの注射針をセットしてください。
※コアリング防止のため、注射針は20-21ゲージを推奨しています。
- ② ゴム栓面に対し垂直に刺して、アネレム[®]1バイアルに生理食塩液10mLを注入し、確実に溶けたことを確認します。
- ③ バイアル内の全量を②で使用したシリンジで抜き取ります。
- ④ シリンジ内で溶液が均一になるように混和し、1mg/mL溶液とします。
- ⑤ 静脈内投与してください。



溶解後は、24時間以内に使用してください。

3.4.2 薬剤調製時の注意

- ① アネレム[®]の溶解液には生理食塩液を使用してください。アネレム[®]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ません。
- ② 溶解後は24時間以内に使用してください。
- 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てください。

■ アネレム[®]静注用50mgの各種溶解液での溶解後の安定性¹¹⁾

溶解液	時間	外観	pH	含量
生理食塩液	0hr	無色透明の液	3.08	98.2%
	24hr	変化なし	3.04	99.2%

<参考> アネレム®静注用50mg配合変化試験成績

■ 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)¹²⁾

薬効名	製品販売名	投与速度 mL/分	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
酢酸リンゲル	ヴィーン®F輸液	5	外観	－	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.87	5.08	5.28	6.00
	ソルアセトF輸液	5	外観	－	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.82	5.06	5.31	5.96
	フィジオ®140輸液	7.5	外観	－	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.00	5.21	5.37	5.80
重炭酸リンゲル	ビカーボン®輸液	5	外観	－	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.99	6.51	6.82	7.11
	ピカネイト®輸液	5	外観	－	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.31	6.53	6.90	7.26
高カロリー輸液用 総合アミノ酸	アミパレン®輸液	1.7	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.99	5.89	6.18	6.80

■ 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)¹²⁾

※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	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
酢酸リンゲル	ヴィーン®F輸液	5	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.87	4.76	5.31	6.04
	ソルアセトF輸液	5	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.82	4.74	5.28	6.01
	フィジオ®140輸液	7.5	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.00	4.75	5.25	5.81
重炭酸リンゲル	ビカーボン®輸液	5	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.99	6.01	6.93	7.18
	ピカネイト®輸液	5	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	7.31	6.04	6.95	7.51
高カロリー輸液用 総合アミノ酸	アミパレン®輸液	1.7	外観	－	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.99	5.31	6.21	6.80

方法：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。

4. アネレム[®]投与中の確認事項

4.1 患者の監視と記録

アネレム[®]投与に際しては、消化器内視鏡診療時の鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理することが重要です。また、内視鏡検査／処置を行う医師(内視鏡施行医)とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察に専念できる医療従事者をおいて、厳重にモニタリングを行います。

実臨床において、以下に示すケースに該当する際には、アネレム[®]単独の鎮静時よりも循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現リスクが高まるおそれがあるため、十分に注意してください。

- ・アネレム[®]を鎮痛薬若しくは他の鎮静薬と併用する場合
- ・アネレム[®]から他の鎮静薬へ切り替える場合

4.1.1 アネレム[®]投与中の監視項目

アネレム[®]投与による鎮静中は、血圧、脈拍数、心電図、心拍数、パルスオキシメータによる経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂値)、呼気終末二酸化炭素濃度等を連続的にモニタリングし、定期的(少なくとも5分ごと)に確認・記録します。呼吸数は、少なくとも5分ごとに胸部の動きを確認して測定します。

心電図や呼気終末二酸化炭素濃度は、患者の状態や内視鏡検査／処置の内容に応じて測定するようにしてください。SpO₂は、高二酸化炭素血症でも高値に保たれることがあるため、カプノメータによる呼気終末二酸化炭素濃度の監視が、低換気状態の検出には有用です。

また鎮静レベルについても定期的(原則として5分ごと)に確認します。鎮静レベルの評価方法については4.2をご確認ください。

投与中の評価項目	評価頻度
血圧、脈拍数、心拍数、SpO ₂ 、呼吸数、心電図*、呼気終末二酸化炭素濃度*	連続的 (少なくとも5分ごと)
鎮静レベル	5分ごと

*：アネレム[®]による鎮静時間が比較的長いと考えられる内視鏡処置の場合には、モニター心電計やカプノメータの使用を推奨いたします。

4.2 鎮静レベルの評価

鎮静レベルの適切な評価は、鎮静剤を投与する際の必須要件です。

鎮静を行うときには、患者の全身状態や予定手技等を勘案した上で、その患者にとって最適な目標鎮静レベルを定めます。アネレム[®]の初回投与後、必要に応じて目標鎮静レベルに到達するまでアネレム[®]を追加投与します。また目標鎮静レベルに到達したことを確認し、内視鏡検査／処置を開始した後は、定期的な観察を行い、至適鎮静レベルを維持するように必要に応じて追加投与を検討します。

鎮静レベルの評価に用いるスコアには、『Ramsay鎮静スコア』¹³⁾等がありますが、本適正使用ガイドでは『Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation scale(MOAA/Sスコア)』についてご紹介します。

4.2.1 Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation scale(MOAA/S)スコア¹⁴⁾

MOAA/Sスコアは、臨床試験(7 国内臨床試験成績(REM-IICT-JP01試験及びREM-IICT-JP02試験)参照)において使用された鎮静スコアです。

<MOAA/Sスコア評価方法>

- ・患者の名前を普通の口調で1～2回呼びかける。
- ・反応がない場合、大声で、呼びかけを繰り返す。
- ・大声での呼びかけにも反応がない場合、軽くつつくか、体を揺すってみる。
- ・軽い刺激にも反応がない場合、僧帽筋を強くつねってみる。

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

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

4.3 至適鎮静レベルの維持

至適鎮静レベルを維持するためには、アネレム®投与開始から内視鏡検査／処置の終了後に患者の意識レベルが回復するまでの間、一定間隔で鎮静レベルを評価することが重要です。これにより鎮静レベルが深すぎたり浅すぎたりしたときにも、迅速かつ適切な措置を行うことができます。

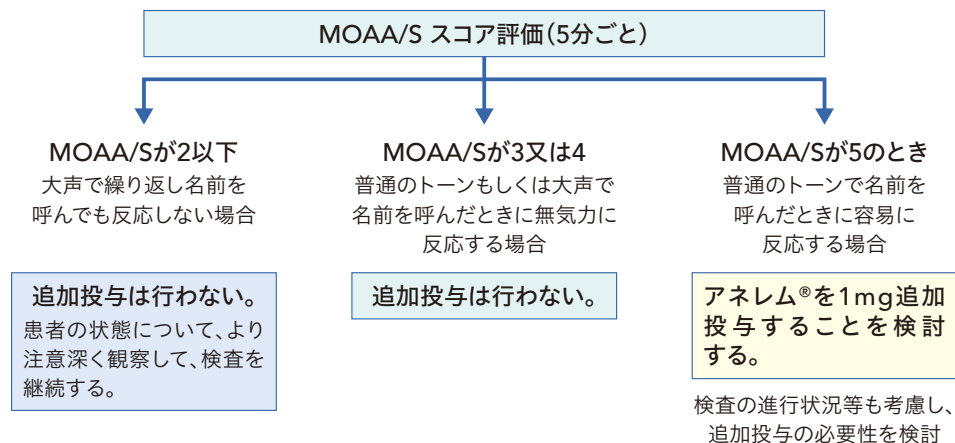
内視鏡検査／処置中の至適鎮静レベルは、意識下鎮静に相当する鎮静レベル(MOAA/Sスコアの場合3～4)です(「4.2.1 MOAA/Sスコア」参照)。これよりも深い鎮静レベル(MOAA/Sスコアの場合1～2)においては、循環器系及び呼吸器系への影響が大きくなることがあるため、アネレム®の追加投与は行わず、特に慎重に患者を観察する必要があります。

<補足説明>

長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を常用した患者においてアネレム®を「全身麻酔の導入及び維持」の目的で投与した際に、十分な麻酔効果が得られなかったとの報告¹⁰⁾があります。どの程度の期間、ベンゾジアゼピン系薬剤を常用した場合に耐性が生じるのか、詳細な研究はありません。ベンゾジアゼピン系薬剤を常用している患者の場合にはご注意ください。

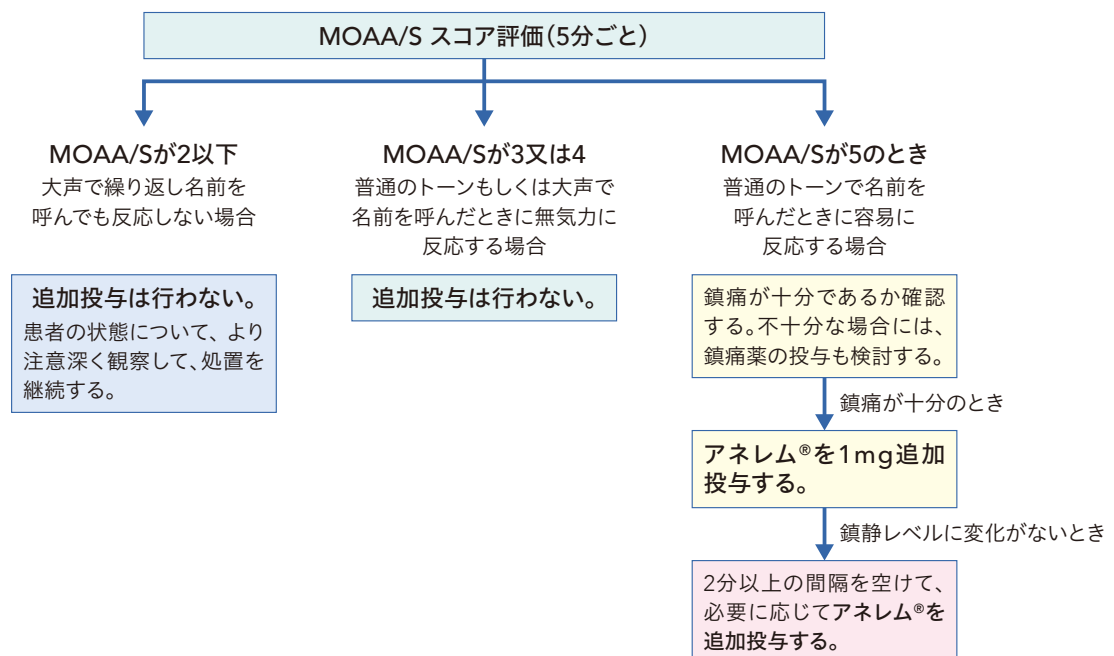
4.3.1 内視鏡検査時の鎮静管理

一般的に、内視鏡検査の場合、患者はスコープを挿入する際に最も苦痛を感じます。そのため、スコープ挿入が完了するまでは意識下鎮静に相当する鎮静レベル（MOAA/Sスコアの場合3～4）である必要があります。スコープ挿入完了後は、患者の状態や検査の進行状況等を考慮しながら、追加投与の必要性をご検討ください。



4.3.2 内視鏡処置時の鎮静管理

侵襲を伴う内視鏡処置の場合、スコープ挿入時からスコープ抜去後まで意識下鎮静に相当する鎮静レベル（MOAA/Sスコアの場合3～4）を保持する必要があります。よって、覚醒兆候が認められる場合は、速やかにアネレム®の追加投与をご検討ください。



7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
<消化器内視鏡診療時の鎮静>

7.5 消化器内視鏡開始前に本剤を総投与量として8mgを投与しても十分な鎮静効果が得られない場合は、本剤投与の中止を検討すること。

消化器内視鏡診療に
おける鎮静

アネレム[®]について

投与前の確認事項

鎮静管理に必要な
体制

投与時の確認事項

投与中の確認事項

投与終了後のケアと
覚醒の確認

予測される副作用と
その対処法

国内臨床試験成績

5. アネレム[®]投与終了後のケアと覚醒の確認

消化器内視鏡検査／処置が終了すれば、鎮静は不要となりますが、アネレム[®]の消失半減期は約50分間（健康成人）です⁷⁾。したがって、検査及び処置終了時の患者には鎮静の効果が残存している可能性があります。

鎮静の終了とは、十分に覚醒し、鎮静前の状態に近づき、日常生活に戻ることができる状態であるとされています¹⁵⁾。回復を待つ間は鎮静中と同じ対応が必要であり、安全な状態であることを確認したあとに、病室への帰室や帰宅を可能とします。

<留意事項>

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。（電子添文「重要な基本的注意」より抜粋）

5.1 アネレム[®]投与終了後の患者の監視項目

アネレム[®]投与終了後も、患者がアネレム[®]投与の影響から回復するまで、血圧、脈拍数等のアネレム[®]投与中のモニタリング項目について連続的、定期的にモニタリングし、少なくとも5分ごとに確認・記録します。また、鎮静レベル・意識レベルを15分ごとを目安に評価し、安全に患者が内視鏡室から退室できるように留意します。

投与終了後の評価項目	評価頻度
26頁アネレム [®] 投与中の監視項目について引き続き評価（血圧、脈拍数、心拍数、SpO ₂ 、呼吸数等）	連続的 （少なくとも5分ごと）
鎮静レベル・意識レベル*	15分ごと

*：「5.2 帰宅もしくは一般病室への移動の基準」に示す「帰宅もしくは一般病室への移動の基準」を満たしているか、Aldreteスコア等の基準を用いて確認する。

5.2 帰宅もしくは一般病室への移動の基準

帰宅もしくは一般病室への移動が可能かどうかを判断するためには、施設ごとに基準を作成し、記録に残しておくことが重要です。

帰宅もしくは一般病室への移動の際は、少なくとも以下の条件をすべて満たしている必要があります。また、外来患者の場合は、帰宅後、患者に異常が発生した際の連絡方法についても必ず確認してください。

- ① バイタルサインに異常を認めない（鎮静前の値に戻っている）。
- ② 意識状態が鎮静前の状態に戻っている。
- ③ 努力呼吸や異常呼吸音を認めず、呼吸状態が安定している。
- ④ 酸素投与や吸引等の処置を必要としない。
- ⑤ （年齢等の患者の状態に応じて）介助なしで座位を保持できる。
- ⑥ （年齢等の患者の状態に応じて）自力歩行が可能である。

Aldreteスコアを用いた患者の評価

代表的な鎮静後の覚醒評価に用いられるスコアとしてAldreteスコアを用いる評価を行うことも有用です¹⁶⁾。
鎮静後の覚醒評価に用いられるスコアで、呼吸状態、酸素飽和度(SpO₂)、意識状態、循環動態、活動度の5項目
からなり、合計した総スコアを求めます。9点以上で退出可能基準を満たしているとされています。

評価項目	基準	点数
呼吸状態	深呼吸、咳嗽反射可	2
	呼吸苦、もしくは浅い呼吸あり	1
	無呼吸あり	0
酸素飽和度	酸素飽和度>92%(室内気)	2
	酸素飽和度≧90%(酸素投与下)	1
	酸素飽和度<90%	0
意識状態	覚醒	2
	呼びかけで覚醒	1
	反応なし	0
循環動態	血圧±20mmHg(術前基準値より)	2
	血圧±20~50mmHg(術前基準値より)	1
	血圧±50mmHg(術前基準値より)	0
活動度	四肢を動かせる	2
	いずれかの二肢を動かせる	1
	四肢を動かせない	0

9点以上であれば、退出可能な基準を満たしている

日本消化器内視鏡学会内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン委員会編. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第2版).
日本消化器内視鏡学会雑誌. 2020; 62(9): 1635-1681.より引用
Aldrete JA, et al. Anesth Analg. 1970; 49(6): 924-934.

なお、このAldreteスコアは、臨床試験(7 国内臨床試験成績(REM-IICT-JP02試験)参照)において使用された
鎮静スコアです。

5.3 拮抗薬(フルマゼニル)を使用した場合について

アネレム®の投与終了後、鎮静作用は時間とともに消失していくため、呼吸循環に問題がなければ自然回復を
待ってください。万が一、拮抗薬であるフルマゼニルの使用が必要となった場合(「6.1 呼吸抑制、低酸素症と
その対処法」参照)、再鎮静等のリスクがあることも考慮し、患者の経過観察をしてください。

- 本剤を健康成人男性に各用量(0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5mg/kg)を1分間
かけて投与した際の薬物動態を3-コンパートメントモデルにより解析⁷⁾

T _{1/2α} (分)	T _{1/2β} (分)	T _{1/2γ} (分)
0.52~0.62	9.2~11.0	38.0~52.0

T_{1/2α}: 分布相(rapid)、T_{1/2β}: 分布相(slow)、T_{1/2γ}: 排泄相

6. 予測される副作用とその対処法

アネレム[®]投与時に予測される主な副作用には、呼吸抑制、血圧低下、徐脈があります。

6.1 呼吸抑制、低酸素症

▶ 発現しやすい状況、患者

呼吸抑制が発現しやすいのは、心血管系障害のある患者、高齢者、上気道閉塞が起こりやすいと考えられる疾患（高度肥満、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者です。

呼吸抑制が発現しやすいのは；

- | | |
|-----------------|---------------|
| ・ 心血管系障害のある患者 | ・ 高度肥満者 |
| ・ 重度の心機能障害のある患者 | ・ 小顎症の患者 |
| ・ 高齢者 | ・ 扁桃肥大のある患者 |
| | ・ 睡眠時無呼吸症候群患者 |

呼吸抑制や低酸素症に適切に対応するために、呼吸状態を正しく把握することが必要です。鎮静剤やオピオイド鎮痛薬の投与時に生じる呼吸抑制には、「意識消失と頸部の筋緊張低下による上気道閉塞」と、「呼吸中枢の抑制による呼吸数の減少」があり、両方生じることもあります。よって、まず、気道閉塞の有無や、胸郭や腹部の動きを確認してください。

< 上気道閉塞の兆候 >

呼吸運動はあるものの、上気道が閉塞しているため以下の特徴が見られる。

- ・ 吸気時に胸郭が下がり、腹部が膨らむ（陥没呼吸）。
- ・ 鼻孔を広げたり、頸部や肩の筋肉を使う努力性呼吸をしている。
- ・ 胸腔内に強い陰圧がかかるので、肋間や頸窩が陥没、喉頭が吸気時に足側に動く。
- ・ 吸気時に喘鳴が聞こえる（閉塞の程度が強い場合、聞こえないこともある）。

▶ 臨床試験における発現状況

臨床試験（REM-IICT-JP01試験、REM-IICT-JP02試験）におけるアネレム[®]投与群において、呼吸抑制の副作用の発現はありませんでした。低酸素症の副作用の発現率は、REM-IICT-JP01試験で116例中0例（0%）、REM-IICT-JP02試験で62例中8例（12.9%）でした。低酸素症の副作用を認めた8例は全例が酸素投与量の増量によって回復しました^{17,18)}。

6.1.1 呼吸抑制の対処法

10回/分以下を目安とした呼吸抑制発現時、又はSpO₂94%以下を目安とした低酸素症、舌根沈下、無呼吸等の症状発現時には、患者の刺激、気道確保、酸素投与、バッグバルブマスクによる換気等の適切な処置を行います。体位による影響も考えられるため、呼吸しやすい体位への変換が必要です。

< 呼吸抑制発現時の対応 >

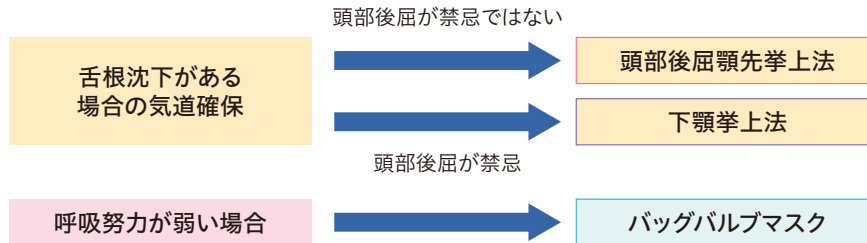
- ・ 名前を呼びかける、刺激を加える。
- ・ 気道確保（下顎挙上等）

上気道の開通性を確認した後に、以下について対応する

- ・ 酸素吸入
- ・ 拮抗剤（フルマゼニル）投与

気道確保の手法

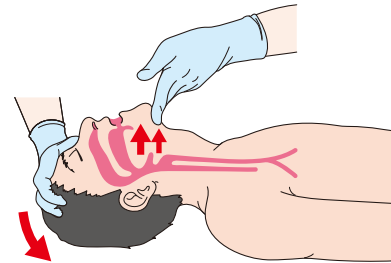
上気道閉塞を解除するための手法は、頭部後屈顎先挙上法や下顎挙上法です。これらの方法により呼吸状態が改善しない場合は、バッグバルブマスク換気を用いた用手換気を行います。



▶ 頭部後屈顎先挙上法

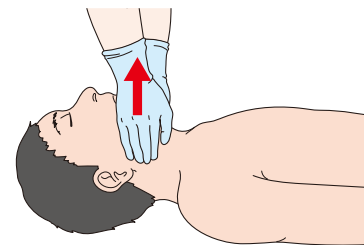
頭部後屈顎先挙上法は、片手を額に当て、もう片方の手の人差し指と中指の2本を顎先に当て、持ち上げて気道確保する方法です。
ポイントは、以下のとおりです。

- ① 下顎の柔らかい部分を圧迫しない
(さらに気道を閉塞させるおそれあり)
- ② 過後屈にしない



▶ 下顎挙上法

下顎挙上法は、患者の頭側に位置して両手で下顎の部分だけを上に持ち上げる方法です。頸椎症や頭部後屈困難症例に適しています。気道開通に難渋する場合、経口エアウェイ等のさらなる補助が必要となります。



バッグバルブマスク(アンビューバッグ)の使い方

以下のいずれの方法でも、マスクで患者さんの鼻と口をしっかりと覆い、皮膚に密着させておかないと、バッグを押したときに、空気・酸素がマスクの隙間から逃げてしまい、必要な換気量を維持することができません。

▶ 1人でバッグバルブマスクを使用する場合

一般的に親指と人差し指でアルファベットの「C」の形を作り、中指・薬指・小指の3本の指で下顎を挙上する「EC法」が用いられます。バッグを押すときはこのEC法でしっかりマスクを固定して気道を確認してください。



1人で行うEC法

▶ 2人でバッグバルブマスクを使用する場合

1人がマスクを固定し、もう1人がバッグを押す「VE法」を用いるとマスクを容易に固定することができます。具体的には両手の親指でマスクをしっかりと固定させ、残りの指で下顎を把持して気道確保をすると、上述のEC法よりも確実にマスクを密着させることが可能です。



2人で行うEC法



2人で行うVE法

写真提供：聖マリアンナ医科大学 麻酔学

エアウェイ使用による気道確保

弛緩した舌が咽頭後壁に付くことで発生する上気道閉塞(舌根沈下)に対しては、エアウェイを用いた気道確保が有効です。器具を用いた気道管理法として、経鼻エアウェイや経口エアウェイが救命救急の現場で広く使用されています。

▶ 経鼻エアウェイ

挿入に際して苦痛により血圧の上昇がみられますので、挿入に際しては十分に血圧上昇に留意して行う必要があります。また、鼻出血のおそれがあります。

▶ 経口エアウェイ

挿入に際して嘔吐や咽頭痙攣が誘発されることがありますので、咽頭反射が消失していない状態では経口エアウェイを行うことは推奨されません。挿入時に咽頭反射が消失している深昏睡患者でも意識回復時に咽頭反射が再出現するため、意識回復時には速やかに抜去してください。

なお、経鼻エアウェイ、経口エアウェイのいずれにおいても、不適切なサイズのものを使用したり、不適切な場所に挿入したりすると、舌根を押し込んでしまい、気道閉塞を悪化させるおそれがあります。適切なサイズのものを使用し適切な手技で挿入するようにしてください。



経鼻エアウェイ



経口エアウェイ

■ エアウェイ使用時の注意点

経鼻エアウェイ	経口エアウェイ
<ul style="list-style-type: none"> ・咽頭反射が強い場合は抜去を考慮する ・気道閉塞の危険性を考慮する ・出血の危険性を考慮する ・適切なサイズを選択する 	<ul style="list-style-type: none"> ・咽頭反射の再出現時は速やかに抜去する ・気道閉塞の危険性を考慮する ・適切なサイズを選択する

6.1.2 拮抗剤(フルマゼニル)投与による呼吸抑制の対処

酸素投与や気道確保でも低酸素血症が改善しない場合には、拮抗剤であるフルマゼニルの投与が必要です。

フルマゼニルは、初回0.2mgを緩徐に静脈内投与します。投与後4分以内に覚醒状態が得られない場合は更に0.1mgを追加投与してください。以後、必要に応じて、1分間隔で0.1mgずつを総投与量1mgまで投与可能です。

6.2 血圧低下

▶ 発現しやすい状況、患者

低血圧が発現しやすいのは循環血液量が減少しているとき、心血管系障害のある患者、重度の心機能障害のある患者、高齢者です。

低血圧が発現しやすいのは；

- ・循環血液量が減少している患者
- ・心血管系障害のある患者
- ・重度の心機能障害のある患者
- ・高齢者

▶ 臨床試験における発現状況

REM-IICT-JP01試験でアネレム®の投与を受けた116例中2例(1.7%)で低血圧が認められましたが、処置薬投与の医学的介入を必要とした症例はありませんでした¹⁷⁾。

REM-IICT-JP02試験では、アネレム®の投与を受けた62例に血圧低下または低血圧の副作用の発現は認められませんでした¹⁸⁾。

6.2.1 血圧低下の対処法

血圧管理のため、アネレム®投与中はバイタルサインの変動に注意して血圧に対する観察及び対応を怠らず、患者の全身状態を十分に観察することが必要です。

収縮期血圧90mmHg以下を目安とした血圧低下が継続しそうな場合には、下肢の挙上、輸液の急速投与、昇圧薬(例：フェニレフリン0.1～0.2mgもしくはエフェドリン4～8mg等)の投与等の適切な処置を行います。

血圧管理のための注意	血圧低下が5分以上継続しそうな場合の対応
<ul style="list-style-type: none"> ・投与中はバイタルサインの変動に注意して、血圧に対する観察及び対応を怠らないこと。 ・血圧を頻回に測定する。 ・体位変換時に一過性の反射性の血圧・心拍数の低下をきたすことがあるので、急激な体位変換を避けるよう注意する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・輸液の増量・下肢の挙上 ・フェニレフリン0.1～0.2mg等の昇圧薬を投与

■ 昇圧薬の種類(参考)

α ₁ 受容体作動薬(直接作用)	・フェニレフリン	・ノルアドレナリン
α及びβ受容体作動薬(直接作用)	・アドレナリン	・ドパミン
ノルエピネフリン遊離作用(間接作用)	・エチレフリン	・エフェドリン

6.3 徐脈

▶ 発現しやすい状況、患者

徐脈が発現しやすいのは副交感神経が緊張しているとき、心血管系障害のある患者、重度の心機能障害のある患者、高齢者です。

徐脈が発現しやすいのは；

- ・ 副交感神経が緊張しているとき
- ・ 心血管系障害のある患者
- ・ 重度の心機能障害のある患者
- ・ 高齢者

▶ 臨床試験における発現状況

臨床試験 (REM-IICT-JP01試験、REM-IICT-JP02試験) におけるアネレム[®]投与群において、徐脈の副作用を発現した症例は認められませんでした^{17,18)}。

6.3.1 徐脈の対処法

心拍数管理のため、アネレム[®]投与中はバイタルサインの変動に注意して心拍数に対する観察及び対応を怠らず、患者の全身状態を十分に観察することが必要です。

50回/分以下を目安とした徐脈発現時には、アトロピン0.3～0.5mgの静脈内投与等の適切な処置を行います。

心拍数管理のための注意	徐脈発現時の対応
<ul style="list-style-type: none">・ 投与中はバイタルサインの変動に注意して、心拍数に対する観察及び対応を怠らないこと。・ 体位変換時に一過性の反射様の血圧・心拍数の低下をきたすことがあるので、急激な体位変換を避けるよう注意する。	<ul style="list-style-type: none">・ アトロピン0.3～0.5mgの静脈内投与

消化器内視鏡診療に
おける鎮静

アネレム[®]について

投与前の確認事項

鎮静管理に必要な
体制

投与時の確認事項

投与中の確認事項

投与終了後のケアと
覚醒の確認

予測される副作用と
その対処法

国内臨床試験成績

7. 国内臨床試験成績

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

7.1 消化器内視鏡検査時の鎮静に関する試験(REM-IICT-JP01試験：国内第Ⅱ／Ⅲ相医師主導臨床試験)¹⁷⁾

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

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

【試験デザイン】 用量探索ステップ：単施設、非盲検、非対照試験
検証ステップ：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験

【対象】 鎮痛薬を併用せず上部消化管及び大腸の消化器内視鏡検査を受ける成人患者
用量探索ステップ：40例(コホート1：20例、コホート2：20例、コホート3：0例)
検証ステップ：99例(アネレム[®]群77例、プラセボ群22例)
有効性解析対象集団 FAS：99例(アネレム[®]群77例、プラセボ群22例)
安全性解析対象集団 99例(アネレム[®]群76例、プラセボ群23例)
注) アネレム[®]群に割り付けられた患者(上部消化管)1例に対して、プラセボが投与されていた。
本症例は有効性解析ではアネレム[®]群、安全性解析ではプラセボ群に含めた(2022年2月3日の症例検討会で検討の結果)。

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

用量探索ステップにおける投与方法

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

	内視鏡検査開始前		内視鏡検査開始後
	初回投与	追加投与 ^{*1}	追加投与 ^{*2}
コホート1	アネレム [®] 2mg	アネレム [®] 1mg	アネレム [®] 1mg
コホート2	アネレム [®] 3mg	アネレム [®] 1mg	アネレム [®] 1mg
コホート3	アネレム [®] 5mg	アネレム [®] 2mg	アネレム [®] 2mg

主な選択基準

- ・20～74歳
- ・ASA分類Ⅰ～Ⅱ
- ・体重45～70kg、BMI<30kg/m²

*1：追加投与の上限は5回までとした。

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

6.用法及び用量(抜粋)

<消化器内視鏡診療時の鎮静>

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

検証ステップ

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

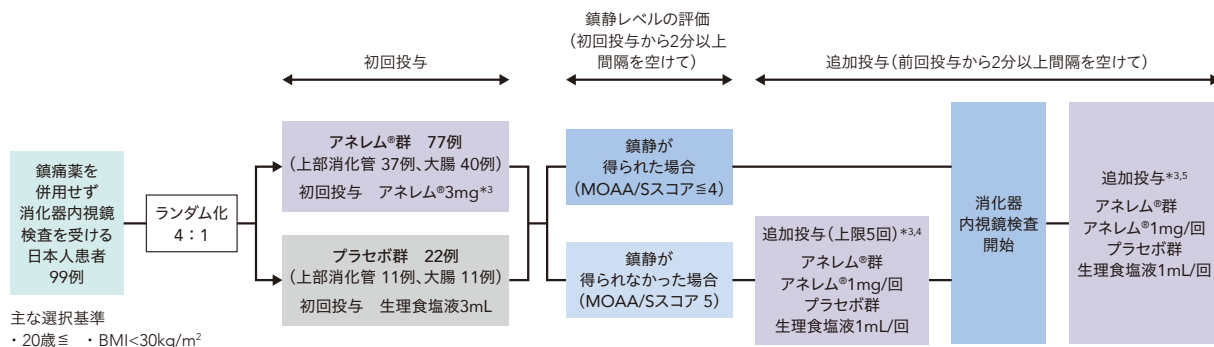
検証ステップにおける投与方法

〈内視鏡検査開始前〉

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

〈内視鏡検査開始後〉

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



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

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

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

【評価項目】〈主要評価項目〉消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合(検証ステップ)(検証的な解析項目)

消化器内視鏡検査における鎮静の成功の定義

以下のすべてを満たす場合に成功とする。

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

〈副次評価項目〉内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合、アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量(内視鏡検査開始までの総投与量)、アネレム®/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間、内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間 等

〈安全性評価項目〉有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、SpO₂)、心電図検査(12誘導心電図、モニター心電図)、投与部位血管痛の有無、覚醒後の再鎮静の有無(フルマゼニル投与例の再鎮静の有無を含む)、意識消失、酸素投与、用手換気、緊急的なフルマゼニルの投与、内視鏡医以外の医師による緊急対応の有無

【解 析 計 画】有効性評価項目における主な解析対象集団はFASとした。

〈主要評価項目〉

消化器内視鏡検査における鎮静について、成功割合及び両側95%CIを算出した。検証ステップでは、アネレム[®]群とプラセボ群の群間差及び両側95%CIを算出し、Fisherの直接確率検定により優越性を検証した。

〈副次評価項目〉

基本統計量、患者割合や両側95%CI等を算出した。内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合は成功割合及び両側95%CIを算出し、群間差をFisherの直接確率検定により比較した。鎮静が得られるまでのアネレム[®]の投与量（内視鏡検査開始までの総投与量）は基本統計量を算出し、Wilcoxonの順位和検定により群間比較を行った。アネレム[®]の初回投与から鎮静が得られるまでの時間、アネレム[®]/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間、内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間は、Kaplan-Meier曲線を作成し、Log-rank検定により比較した。

〈安全性評価項目〉

安全性評価項目は安全性解析対象集団でステップごとに解析を行った。

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、投与部位血管痛の有無、覚醒後の再鎮静の有無、意識消失、酸素投与、用手換気、緊急的なフルマゼニルの投与、フルマゼニル投与例における再鎮静、内視鏡医以外の医師による緊急対応の有無について集計することは事前に規定されていた。

6.用法及び用量(抜粋)

<消化器内視鏡診療時の鎮静>

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

患者背景[FAS]

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

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

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

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

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

消化器内視鏡診療に
おける鎮静

アネレム®について

投与前の確認事項

鎮静管理に必要な
体制

投与時の確認事項

投与中の確認事項

投与終了後のケアと
覚醒の確認

予測される副作用と
その対処法

国内臨床試験成績

用量探索ステップにおけるコホート移行の目安の判定結果

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

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

*1：次コホートへ移行する目安への該当性

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

有効性

消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合[主要評価項目、FAS]

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

	全体		上部消化管		大腸	
	アネレム [®] 群 (n=77)	プラセボ群 (n=22)	アネレム [®] 群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム [®] 群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
成功割合、n(%) [95%CI]	72(93.5) [85.5, 97.9]	1(4.5) [0.1, 22.8]	34(91.9) [78.1, 98.3]	1(9.1) [0.2, 41.3]	38(95.0) [83.1, 99.4]	0 [0.0, 28.5]
群間差 [95%CI]	89.0 [68.7, 94.6]		82.8 [47.1, 94.2]		95.0 [63.4, -]	
p値	<0.0001*2		<0.0001*3		<0.0001*3	

*2：Fisherの直接確率検定

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

*3：名目上のp値、Fisherの直接確率検定

6.用法及び用量(抜粋) <消化器内視鏡診療時の鎮静> 通常、成人には、レミマゾラムとして3mgを、15秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも2分以上の間隔を空けて、1mgずつ15秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。
--

内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合[副次評価項目、FAS]

検証ステップにおいて、内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合は、上部消化管ではアネレム®群91.9%(95%CI: 78.1, 98.3%)、プラセボ群9.1%(95%CI: 0.2, 41.3%)であり、群間差は82.8%(95%CI: 47.1, 94.2%)でした。大腸では、アネレム®群97.5%(95%CI: 86.8, 99.9%)、プラセボ群0%(95%CI: 0.0, 28.5%)であり、群間差は97.5%(95%CI: 66.9%, 計算不可)でした。上部消化管及び大腸のいずれにおいてもプラセボ群と比較してアネレム®群の成功割合が有意に高いことが示されました(それぞれ $p<0.0001$ 、名目上の p 値、Fisherの直接確率検定)。

アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間[副次評価項目、FAS]

検証ステップにおいて、アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間の中央値は、上部消化管では、アネレム®群2.0分(95%CI: 2.0, 4.0分)でした。大腸では、アネレム®群2.1分(95%CI: 2.0, 4.0分)でした。

鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量(内視鏡検査開始までの総投与量)[副次評価項目、FAS]

検証ステップにおいて、鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量の中央値は、上部消化管では、3.00mg(2.0~8.0mg)でした。大腸では、3.00mg(3.0~8.0mg)でした。

アネレム®/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間[副次評価項目、FAS]

検証ステップにおいて、アネレム®/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間の中央値は、上部消化管では、アネレム®群9.0分(95%CI: 8.0, 12.0分)、プラセボ群8.0分(95%CI: 7.5, 9.0分)、大腸では、アネレム®群10.5分(95%CI: 7.0, 14.0分)、プラセボ群15.0分(95%CI: 12.0, 21.0分)でした。上部消化管及び大腸のいずれにおいても有意な差は認められませんでした(Log-rank検定)。

内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間[副次評価項目、FAS]

検証ステップにおいて、内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間の中央値は、上部消化管では、アネレム®群5.0分(95%CI: 0.0, 5.0分)、プラセボ群0.0分、大腸ではアネレム®群5.0分(95%CI: 0.0, 6.0分)、プラセボ群0.0分でした。上部消化管では有意な差は認められませんでした(Log-rank検定)、大腸ではプラセボ群と比較してアネレム®群の時間が有意に長いことが示されました($p=0.0483$ 、名目上の p 値、Log-rank検定)。

副次評価項目結果のまとめ

	検証ステップ			
	上部消化管		大腸	
	アネレム®群 (n=37)	プラセボ群 (n=11)	アネレム®群 (n=40)	プラセボ群 (n=11)
内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者の割合、n(%)	34(91.9)	1(9.1)	39(97.5)	0
アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間の中央値、分(95%CI)	2.0(2.0, 4.0)*4	-*5	2.1(2.0, 4.0)*4	-
鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量の中央値、mg[範囲]	3.00[2.0~8.0]	-*5	3.00[3.0~8.0]	-
アネレム®/プラセボ最終投与後から歩行できるまでの時間の中央値、分(95%CI)	9.0(8.0, 12.0)	8.0(7.5, 9.0)	10.5(7.0, 14.0)	15.0(12.0, 21.0)
内視鏡検査終了から歩行できるまでの時間の中央値、分(95%CI)	5.0(0.0, 5.0)	0	5.0(0.0, 6.0)	0

*4: 上部消化管 n=34、大腸 n=39

*5: 1例のみのデータのため記載せず

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

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

安全性

副作用[安全性評価項目、SP]

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

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

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

本試験において、重篤な有害事象、死亡は認められませんでした。

■ 副作用発現割合

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

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

集計に用いた用語はMedDRA v24.1に準じた。

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査の評価

試験期間を通して、臨床検査に関わる有害事象は認められませんでした。低血圧がアネレム®群の2例(いずれも検証ステップで上部消化管内視鏡検査を受けた患者)に認められました。心拍数、呼吸数及びSpO₂に臨床的に意義のある変動は認められませんでした。酸素投与はアネレム®群の3例(いずれも検証ステップで上部消化管内視鏡検査を受けた患者1例、大腸内視鏡検査を受けた2例)で行われました。ベースライン時から内視鏡検査終了60分後までの心電図において、臨床的に意義のある変動は認められませんでした。

その他の安全性評価項目

試験期間を通して、投与部位血管痛は認められませんでした。

覚醒後の再鎮静及びふらつき、転倒、意識消失は認められませんでした。

用手換気が実施された患者はいませんでした。

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

<補足情報>

患者背景[SP]

検証ステップの安全性解析対象集団における患者背景は以下のとおりでした。

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

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

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

6.用法及び用量(抜粋)

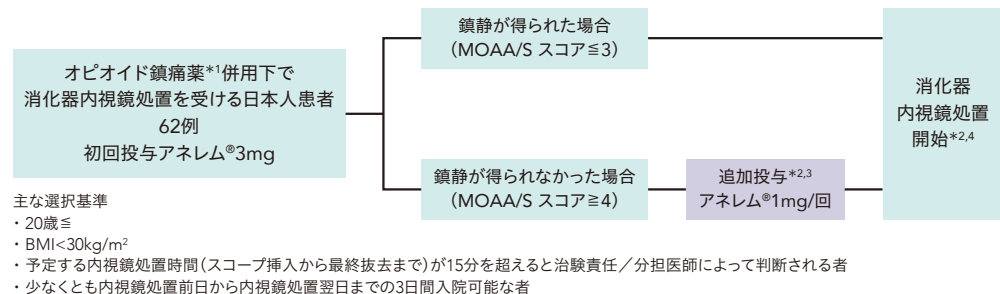
<消化器内視鏡診療時の鎮静>

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

7.2 消化器内視鏡処置時の鎮静に関する試験(REM-IICT-JP02試験：国内第Ⅲ相医師主導臨床試験)¹⁸⁾

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

- 【目的】 オピオイド鎮痛薬^{*1}併用下で消化器内視鏡処置を受ける日本人患者を対象に、アネレム[®]の有効性及び安全性を評価する。
- 【試験デザイン】 多施設共同、非盲検、非対照試験
- 【対象】 オピオイド鎮痛薬併用下で、上部消化管(経口)、大腸、肝胆膵、小腸の内視鏡処置を受ける成人患者62例(上部消化管25例、大腸27例、肝胆膵7例、小腸3例)
有効性解析対象集団 FAS：62例
安全性解析対象集団 62例
- 【方法】 消化器内視鏡処置を受ける患者にオピオイド鎮痛薬を投与し、その直後に初回投与としてアネレム[®]3mgを15秒以上の時間をかけて緩徐に単回静脈内投与した^{*2}。



*1：ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン

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

*3：追加投与の上限は5回までとした。

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

- 【評価項目】 〈主要評価項目〉 消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合(検証的な解析項目)
内視鏡処置部位別、アネレム[®]の減量有無別及び必須併用鎮痛薬別の鎮静の成功割合

消化器内視鏡処置における鎮静の成功の定義

以下のすべてを満たす場合に成功とする。

- 内視鏡処置開始前に鎮静(MOAA/Sスコア3以下)が得られる
- 消化器内視鏡処置の完遂
- 内視鏡処置開始後の追加投与の回数が15分間当たり5回を超えない

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

〈安全性評価項目〉 有害事象、副作用、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、SpO₂)、心電図検査(12誘導心電図、モニター心電図)、投与部位血管痛の有無、覚醒の評価(覚醒後の再鎮静の有無)、意識消失、用手換気、緊急的なフルマゼニルの投与、内視鏡医以外の医師による緊急対応の有無

【解析計画】有効性評価項目における主な解析対象集団はFASとした。消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合を主要評価項目とした海外第Ⅲ相試験(CNS7056-006試験)¹⁹⁾において、オピオイド鎮痛薬(フェンタニル)併用下でのアネレム[®]の鎮静の成功割合は91.3%(272/298例)であった。この試験成績等を踏まえ、本試験におけるアネレム[®]の期待成功割合を95%、閾値成功割合を80%とした。有意水準を両側5%、検出力90%と設定した場合に必要な評価対象例数は55例以上であったため、脱落例を約10%とし、目標患者数は60例とした。

〈主要評価項目〉

消化器内視鏡処置における成功割合及びその正確な両側95%信頼区間を算出した。また、閾値成功割合(p0)を80%としたときの二項検定を行い、p値を算出した。さらに、内視鏡処置部位別、アネレム[®]の減量有無別及び必須併用鎮痛薬別の成功割合についても同様の解析を行った。

〈副次評価項目〉

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

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

〈安全性評価項目〉

安全性評価項目は安全性解析対象集団で解析を行った。

有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、投与部位血管痛の有無、覚醒の評価、意識消失、用手換気、緊急的なフルマゼニルの投与、内視鏡医以外の医師による緊急対応の有無について集計することは事前に規定されていた。

患者背景[FAS]

有効性解析対象集団における患者背景は以下のとおりでした。

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

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

有効性

消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合[主要評価項目、FAS]

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

内視鏡処置部位別の鎮静の成功割合は、上部消化管が88.0%（95%CI：68.8, 97.5%）、大腸が100.0%（95%CI：87.2, 100.0%）等でした。

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

*1：検証的な解析結果、閾値成功割合80%との比較、二項検定

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

*2：名目上のp値、閾値成功割合80%との比較、二項検定

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

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

必須併用鎮痛薬別の鎮静の成功割合は、ペチジン塩酸塩が87.5%（95%CI：71.0, 96.5%）、ペントゾシンが100.0%（95%CI：88.4, 100.0%）でした。

	全体 (n=62)		上部消化管 (n=25)		大腸 (n=27)		肝胆膵 (n=7)		小腸 (n=3)	
	n(%) [95%CI]	p値*2	n(%) [95%CI]	p値*2	n(%) [95%CI]	p値*2	n [95%CI]	p値*2	n [95%CI]	p値*2
アネレム®の減量有無別の消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合										
減量あり (n=12)	12(100.0) [73.5, 100.0]	0.042	6 [54.1, 100.0]	0.110	5 [47.8, 100.0]	0.132	1 [2.5, 100.0]	0.309	0	-
減量なし (n=50)	46(92.0) [80.8, 97.8]	0.017	16(84.2) [60.4, 96.6]	0.323	22(100.0) [84.6, 100.0]	0.010	6 [54.1, 100.0]	0.110	2 [9.4, 99.2]	0.718
必須併用鎮痛薬別の消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合										
ペチジン塩酸塩 (n=32)	28(87.5) [71.0, 96.5]	0.144	12(80.0) [51.9, 95.7]	0.500	7 [59.0, 100.0]	0.093	7 [59.0, 100.0]	0.093	2 [9.4, 99.2]	0.718
ペントゾシン (n=30)	30(100.0) [88.4, 100.0]	0.003	10(100.0) [69.2, 100.0]	0.057	20(100.0) [83.2, 100.0]	0.013	0	-	0	-

*2：名目上のp値、閾値成功割合80%との比較、二項検定

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

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

消化器内視鏡診療に

アネレム®について

投与前の確認事項

鎮静管理に必要な

投与時の確認事項

投与中の確認事項

投与終了後のケアと

予測される副作用と

国内臨床試験成績

内視鏡処置開始前に鎮静が得られた患者の割合[副次評価項目、FAS]

内視鏡処置開始前に鎮静が得られた患者の割合は、全体で98.4% (95%CI : 91.3, 100.0%) でした。

アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間[副次評価項目、FAS]

内視鏡処置開始前までにアネレム®投与による鎮静が得られず、アネレム®の投与を中止した患者は1例のみでした。

アネレム®の初回投与から鎮静が得られるまでの時間の中央値は、4.0分 (95%CI : 2.1, 4.2分) でした*¹。

鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量 (内視鏡処置開始前までの総投与量) [副次評価項目、FAS]

内視鏡処置前に適切な鎮静 (MOAA/Sスコア3以下) が得られた61例において、鎮静が得られるまでのアネレム®の投与量及び投与回数中央値は、それぞれ3.00mg (1.5~8.0mg) 及び2.0回 (1~6回) でした。

内視鏡処置中の記憶の有無[副次評価項目、FAS]

内視鏡処置中の記憶ありと判断された患者の割合は26.2% (16/61例) でした。

アネレム®最終投与後から退室可能と判断されるまでの時間[副次評価項目、FAS]

アネレム®最終投与後から退室可能と判断されるまでの時間の中央値は、8.0分 (95%CI : 5.8, 8.6分) でした*¹。

内視鏡処置終了から退室可能と判断されるまでの時間[副次評価項目、FAS]

内視鏡処置終了から退室可能と判断されるまでの時間の中央値は、2.0分 (95%CI : 1.0, 5.0分) でした*¹。

■ 副次評価項目結果のまとめ

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

*¹ : Kaplan-Meier法を用いて算出した。

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

*² : n=61

*³ : n=24

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

安全性

副作用[安全性評価項目、SP]

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

本試験において、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡は認められませんでした。

■ 副作用発現割合

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

集計に用いた用語はMedDRA v25.0に準じた。

有効数字の記載は承認時評価資料に準じた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査の評価

試験期間を通して、臨床検査に関わる有害事象は認められませんでした。高血圧が1例に認められましたが、非重篤かつ軽度の有害事象であり、アネレム®との関連性はなしと判定されました。心拍数、呼吸数及びSpO₂に臨床的な意義のある変化は認められませんでした。低酸素症は8例に認められ、いずれもアネレム®投与中に発現しており、副作用と判定されました。ベースライン時から内視鏡処置終了24時間後までの心電図に臨床的に意義のある変動は認められませんでした。

その他の安全性評価項目

試験期間を通して、投与部位血管痛は認められませんでした。

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

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

8. 参考文献

- 1) Practice Guidelines for Sedation and Analgesia 2018: Anesthesiology. 128: 437-479, 2018
- 2) 非麻酔科医による鎮静／鎮痛に関する診療ガイドライン.(駒澤伸泰 他, 和訳)医療の質・安全学会誌 7(2), 2012
- 3) 羽場政法監, 駒澤伸泰編, 臨床現場に活かす！非麻酔科医のための鎮静医療安全 ガイドラインから多職種での訓練まで, 日本医事新報社, 2020
- 4) アネレム®静注用20mg／50mg電子添文 2025年11月改訂(第5版)
- 5) 社内資料：in vitro 代謝
- 6) 社内資料：結合親和性の検討(in vitro)
- 7) 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)
- 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患者)(ONO-2745IVU007試験、承認時評価資料)
- 9) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験(末期腎不全患者及び腎機能正常者)(CNS7056-012試験、承認時評価資料)
- 10) Yoshikawa H, et al. A A Pract. 2021; 15(5): e01460.
- 11) 社内資料：再溶解液の検討
- 12) 社内資料：配合変化試験
- 13) Ramsay MA, et al. BrMed J 1974; 2(5920): 656-659.
- 14) DA Chernik, et al. J Clin Psychopharmacol. 1990; 10(4): 244-251.
- 15) 公益社団法人日本麻酔科学会編. 安全な鎮静のためのプラクティカルガイド. 2022年6月改訂
- 16) 日本消化器内視鏡学会内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン委員会編. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(第2版). 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2020; 62(9): 1635-1681.
- 17) 社内資料：国内第Ⅱ／Ⅲ相医師主導臨床試験(REM-IICT-JP01試験、承認時評価資料)
- 18) 社内資料：国内第Ⅲ相医師主導臨床試験(REM-IICT-JP02試験、承認時評価資料)
- 19) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(CNS7056-006試験試験、承認時参考資料)

お客様相談室 0120-525-272

