

レミマゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
ムンディファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報
を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ムンディファーマ株式会社

レミマゾラムベシル酸塩
アネレム静注用 50 mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ムンディファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

略号一覧表

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）
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
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から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time zero to the last quantifiable time point	投与後 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CNS7056 / ONO-2745	-	レミゾラム
CNS7054 / ONO-IN-252	-	レミゾラムの代謝物
CSHT	Context-Sensitive Half-Time	持続静注中止後の血漿中濃度が 50%に減少するのに必要な時間
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
ESRD	End-Stage Renal Disease	末期腎不全
GABA	gamma-Aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
PD	Pharmacodynamic	薬力学的作用
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PRIS	Propofol Infusion Syndrome	プロポフォール注入症候群
QTc	QT interval corrected for heart rate	QT 間隔補正值
t _{1/2}	Half Life	半減期
t _{max}	Time at C _{max}	最高血漿中濃度到達時間
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

目次

	頁
略号一覧表.....	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	5
1.5.2.1 品質に関する試験の概略.....	7
1.5.2.2 非臨床試験成績の概略.....	7
1.5.2.3 臨床試験成績の概略.....	8
1.5.2.3.1 臨床データパッケージ.....	8
1.5.2.3.2 国内臨床試験.....	14
1.5.2.3.2.1 第 I 相試験 (ONO-2745-01 試験、ONO-2745-02 試験).....	14
1.5.2.3.2.2 前期 II 相試験 (ONO-2745-03 試験).....	14
1.5.2.3.2.3 後期第 II 相/第 III 相試験、一般臨床試験 (ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験).....	14
1.5.2.3.3 海外臨床試験.....	16
1.5.2.3.3.1 肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験 (ONO-2745IVU007 試験).....	16
1.5.2.3.3.2 腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験 (CNS7056-012 試験).....	16
1.5.2.3.3.3 健康成人を対象に QTc 間隔への影響を評価した第 I 相試験<Thorough QTc 試 験> (CNS7056-005 試験).....	16
1.5.2.3.3.4 健康男性成人を対象とした第 I 相試験<薬物動態/薬力学的モデリング> (CNS7056-017 試験).....	17
1.5.2.4 特徴及び有用性.....	17
1.5.2.5 引用文献.....	19

レミゾラムベシル酸塩

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

レミゾラムベシル酸塩（以下、本剤）は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された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、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 の化学名で示される。本剤は、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・鎮静作用を発現し、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不活化されることを意図して創製された化合物である。現在は独国 Paion AG（以下、PAION 社）が開発を進めている。

全身麻酔は手術による患者の肉体的及び精神的苦痛を取り除く目的で広く用いられている。全身麻酔に必要な条件として、①意識の消失、②無痛、③筋弛緩、④有害反射の抑制を George Woodbrige は 1957 年に提唱した。今日まで、様々な研究が行われてきたが、1 剤でこの 4 条件を過不足なくカバーする麻酔薬は未だに開発されていない。吸入麻酔薬や静脈麻酔薬は、単独でも高濃度を投与すれば手術時の疼痛刺激に対する反応を抑制することはできるが、過剰な循環抑制が引き起こされたり、麻酔の導入・維持及び麻酔後の覚醒がうまくいかなくなったりするなどの不都合が生じる可能性が高い。更に、これら麻酔薬による筋弛緩作用は弱い。このため、現在の全身麻酔は、意識を消失させる麻酔・鎮痛薬、痛みのコントロールを行う鎮痛薬、更に体動を抑える筋弛緩薬の 3 種類の薬剤を患者の特性に合わせてバランスよく投与し全身麻酔を組み立てるバランス麻酔が主流となっている¹⁾。

全身麻酔時の麻酔薬は、大きく静脈麻酔薬と吸入麻酔薬に分類されるが、静脈麻酔薬は吸入麻酔薬と異なり、短時間で麻酔導入が可能のため興奮期を最短にできる、術後の悪心・嘔吐の頻度が低い、手術室内の汚染や大気汚染がなく比較的簡単な装置で使用できるという利点を有する。国内において、全身麻酔に必要な条件のすべてを静脈内投与可能な薬剤によって満たす全静脈麻酔が普及しつつある²⁾。

現在、国内で全身麻酔の効能・効果を有し、広く用いられている静脈麻酔薬は、プロポフォールとミダゾラムである。プロポフォールは、麻酔導入・覚醒の速さから、多くの麻酔導入に用いられるようになってきたが、特異的な拮抗薬は存在しない。また、血圧低下・心抑制などの循環動態変動を引き起こし、特に高齢者での血圧低下の発現頻度は高い³⁾。また、注射時疼痛（血管痛）も臨床問題となっており、リドカインの混合投与や鎮痛薬の前投与などの工夫がなされているが、リドカインによるプロポフォールの配合変化の報告がある⁴⁾。高用量・長時間の持続投与では、静脈炎⁵⁾や致死性合併症であるプロポフォール注入症候群（PRIS）を引き起こす可能性がある。薬物持続投与時の臨床効果消失の目安として重要な指標に CSHT（持続静注中止後の血中濃度が 50%に減少するのに必要な時間）があるが、プロポフォールは持続投与時間に依存する CSHT の延長が少ない⁶⁾ため、全身麻酔の導入及び維持において持続投与で使用することができる⁷⁾。一方、ミダゾラムは、循環抑制作用が少なく、拮抗薬（フルマゼニル）が存在するなどの利点を有している。しかし、半減期が長く、代謝物に活性があるため調節性に劣る。また、CSHT が延長する⁶⁾ため全身麻酔の導入及び維持において持続投与には適さない。以上のように、現在全身麻酔に主に使用されている静脈麻酔薬にはそれぞれいくつかの問題点がある。特に、現在使用されている持続投与可能な静脈麻酔薬では循環動態が不安定な患者に対する安全性に課題がある。

本剤は、プロポフォールのように鎮静作用の調節性に優れているという特長を有しながら、循環抑制作用が少ない、投与時の注射部位反応が少ない、健忘作用がある、拮抗薬（フルマゼニル）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

が存在する、PRIS に類似した副作用の報告がない、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という特長を有しており、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、臨床的に有用であると考える。

1.5.2 開発の経緯

本剤の国内における開発は、20 年 月に小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品社）が開発販売権を PAION 社から取得し、「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果を目的とした第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験、並びに「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果を目的とした第 II 相試験を 20 年 月から 20 年 月にかけて実施した。また、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構（以下、「医薬品機構」と医薬品 相談（受付番号 ）を実施した。しかしながら、ビジネス上の理由により 20 年 月に小野薬品社は PAION 社に国内における本剤の開発販売権を返還した。このため、PAION 社は国内における承認申請取得を目指して 20 年 月 日に医薬品機構と医薬品 相談（受付番号： ）を実施した。その後、ムンディファーマ株式会社は国内における PAION 社の新たな開発パートナーとして PAION 社から開発販売権を 20 年 月に取得した。更に 20 年 月 日までに医薬品機構と 医薬品 相談（受付番号 ）を実施した。

海外では、PAION 社が 「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」の効能・効果で開発中であり、欧州において を目的とした を現在、実施中である。

2018 年 12 月現在、本剤はいずれの国と地域においても承認されていない。米国においては、国内とは別の適応症「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」で 20 年 月の承認申請を目指して準備中である。

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミマゾラムベシル酸塩

図 1.5-1 開発の経緯

試験項目	
品質	製造
	原薬管理
	安定性
	製造
	製剤管理
	安定性
非臨床試験	薬理
	効力を裏付ける試験
	安全性薬理試験
	薬力学的薬物相互作用試験
	薬物動態
	吸収
	分布
	代謝
	排泄
	薬物動態学的薬物相互作用
	分析法及びバリデーション報告書
	毒性
	単回投与毒性試験
	反復投与毒性試験
	遺伝毒性試験
	生殖発生毒性試験
	局所刺激性試験
	その他の毒性試験
臨床試験	国内
	第 I 相試験 (ONO-2745-01 試験、ONO-2745-02 試験)
	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験)
	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験)
	一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験)
	海外
	肝機能障害患者対象第 I 相試験 (ONO-2745VU007 試験)
	Thorough QTc 試験 (CNS7056-005 試験)
	腎機能障害患者対象第 I 相試験 (CNS7056-012 試験)
	PK/PD モデリング試験 (CNS7056-017 試験)

レミマゾラムベシル酸塩

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤は、1 バイアル中にレミマゾラム（遊離体）として 50 mg を含有する白色～微黄白色の静脈注射用凍結乾燥注射剤である。添加剤として乳糖水和物及びデキストラン 40 が配合されている。

原薬については、化学構造の確認及び各種物性の評価を行い、規格及び試験方法を設定した。原薬の安定性について長期保存試験、加速試験、及び苛酷試験の各条件に保存して評価した結果、並びに「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）を勘案し、原薬の保存条件を $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ （遮光）とし、リテスト期間を 42 ヶ月間に設定できると判断した。初回の実生産スケールで製造された 3 ロットの原薬を用いて実施中の長期保存試験を 60 ヶ月まで継続して実施する。なお、48 ヶ月以降の安定性データに問題がなかった場合、適宜リテスト期間を延長する予定である。

製剤については、実測値及びロット分析の結果に加えて安定性試験の結果を考慮し、規格及び試験方法を設定した。製剤の安定性について長期保存試験、加速試験、及び苛酷試験の各条件に保存して評価した結果、 25°C （遮光）保存における製剤の有効期間を 36 ヶ月とした。パイロットスケール 3 ロットの製剤を用いて実施中の長期保存試験を 60 ヶ月まで継続して実施する。また、初回生産 3 ロットを用いて申請有効期間を超える 48 ヶ月間の長期保存試験及び加速試験を実施する。その後毎年、当該年に製造された少なくとも 1 ロットを用いて、長期保存試験の条件で安定性試験を実施する。

臨床試験では、複数のレミマゾラム製剤を使用した。使用した製剤組成における大きな違いは、国内臨床試験では添加剤として ██████████、海外臨床試験では乳糖水和物を使用したことであった。ただし、本剤は水溶液の静脈注射用製剤であり、この添加剤の違いは本剤の薬物動態（PK）に影響を及ぼさないと考えられるため、申請製剤は乳糖水和物を添加剤とした製剤とすることに異論はないとの医薬品機構からの助言を得ている〔医薬品 ██████████ 相談（平成 ████████ 年 ████████ 月 ████████ 日までに実施、受付番号： ██████████）〕。

1.5.2.2 非臨床試験成績の概略

本剤の薬理作用を、種々の動物種を用いた様々な試験で広範囲に評価した。本剤の標的プロファイル、すなわち速やかな作用発現及び短い持続時間を有し、その作用はフルマゼニルにより回復可能なベンゾジアゼピン系鎮静薬であることが、薬理試験により確認された。本剤の安全性プロファイルは、本剤の作用様式、すなわち治療用量を上回る投与量での呼吸系及び心血管系に対する抑制作用と一致する。鎮静作用とこれら副作用の間の安全マージンは、関連する対照化合物（ミダゾラム、プロポフォール、デクスメドミジン）と比較してより広いと考えられる。

心臓興奮性への影響を評価した結果、本剤が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心臓興奮性に影響する可能性はないことが示唆されている。

薬力学的薬物相互作用試験において、本剤と麻薬性鎮痛剤の間に鎮静作用における相乗作用が認められたが、GABA 受容体に作用する鎮静薬ではそのような相乗作用はみられなかった。

In vitro 及び *in vivo* PK 試験において、検討したすべての動物種で本剤が CES1A により CNS7054 に速やかに代謝されることが確認された。この代謝はチトクローム P450 酵素が関与していない。本剤及び CNS7054 は薬物代謝酵素に対する作用を示さないことから、薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。本剤及び CNS7054 は血漿タンパクに結合し、大きな分布容積を示す。サルを含み多くの動物種及びヒトにおける代謝は肝臓のみでみられたが、げっ歯類ではそのほかに血漿中でも代謝がみられた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

本剤の急性毒性は低い。反復投与毒性試験でみられた所見の多くは、被験物質の過剰な薬理作用により説明が可能である。カニクイザルの投与では、体温低下及び心拍数減少が認められた。反復投与毒性試験で観察された単発的な病理組織学的所見及び臨床検査パラメータの軽微な変化は、可逆的又は厳密な用量依存性が認められず、特に毒性学的な問題を示唆するものではない。

本剤の高濃度溶液を投与した試験では、投与部位の炎症性反応を悪化させる作用がみられたが、これは静脈内投与の手法に伴って生じることが知られている。比較対照として使用したミダゾラムでも同様の変化が誘発された。主な病変は被験物質の特異的な局所毒性作用によるものではなく、穿刺処置による血管壁の機械的刺激に起因するものと結論される。一般毒性試験及び局所刺激性試験により、本剤の高濃度 [1.0 mg/mL 超 (持続投与) ; 8 mg/mL 超 (急速投与)] では局所刺激性が増強することが示唆された。

本剤に変異原性は認められない。

最大耐量で実施した生殖発生毒性試験において、雌雄の受胎能及び生殖能パラメータへの影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物毒性及び軽微な胚毒性 [(母動物の摂餌量及び体重増加量の減少に一致する) 胎児体重及び胎盤重量の減少、並びに早期吸収胚及び総吸収胚] がみられた最高用量においても、形態異常、変異、又は骨化遅延の発現頻度には変化が認められなかった。

毒性試験では動物に可能な最大量の被験物質を曝露した。これにより動物に鎮静及び摂餌量減少から痙攣及び昏睡状態に至る一般状態の変化がみられたため、更に高用量での投与や注入時間の延長ができなかった。なお、投与液中の被験物質濃度は最高 1.0 mg/mL である。

反復投与毒性試験の結果、無毒性量は表 1.5-1 に示すとおりである。

表 1.5-1 反復投与毒性試験における無毒性量

	試験	無毒性量 (mg/kg)
ラット (急速投与)	4 週間静脈内投与	20
カニクイザル (持続投与)	2 週間静脈内投与、1 日 9 時間点滴	22.5
	4 週間静脈内投与、1 日 12 時間点滴	30
	4 週間静脈内投与、週 1 回 2 時間点滴	50
カニクイザル (急速投与)	4 週間静脈内ボーラス投与	5

カニクイザルにおける C_{max} は、相応するヒトの値を最大 2 倍上回った。サルの AUC は、ヒトの値の 1.6~3.0 倍であった。

本剤の代謝物である CNS7054 は、明確な薬理作用を示さなかった。また、心臓興奮性、薬物輸送、タンパク質代謝、光毒性、血液適合性、及びラットとカニクイザルを用いた毒性試験 (臨床検査値及び一般状態) を含む安全性試験で問題点は認められなかった。

総合評価で、本剤の非臨床プロファイルは十分に特徴が得られていることから、非臨床の観点から本剤をヒトの治療に使用することは可能である。

1.5.2.3 臨床試験成績の概略

1.5.2.3.1 臨床データパッケージ

国内で実施した 5 試験 (ONO-2745-01 試験、ONO-2745-02 試験、ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験) 及び海外で実施した 2 試験 (ONO-2745IVU007 試験及び CNS7056-012 試験) は評価資料、その他の試験 [ONO-2745IVU007 試験及び CNS7056-012 試験を

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

除くすべての海外試験（12 試験）、並びに「集中治療における人工呼吸中の鎮静」を対象とした国内第 II 相試験（ONO-2745-04 試験）は参考資料とした。

本申請における臨床データパッケージを表 1.5-2 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミマゾラムベシル酸塩

表 1.5-2 臨床データパッケージ

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別
ONO-2745-01 第I相 日本	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較	日本人 健康成人男 性 (Part A) 及び健康高 齢男性 (Part B)	PK PD 安全性	Part A : Step A1～A6 (レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、 0.5 mg/kg) : 各 5 例 プラセボ : 6 例 Part B : Step B1 (レミマゾラム 0.1 mg/kg) : 5 例 プラセボ 1 例	評価資料
ONO-2745-02 第I相 日本	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較	日本人 健康成人男 性	PK PD 安全性	レミマゾラム群 : 8 例 プラセボ群 : 2 例	評価資料
CNS7056-001 第I相 米国	無作為化、二重 盲検、実薬 (ミ ダゾラム) 及び プラセボ対照、 用量漸増	外国人 健康成人	PK PD 安全性	レミマゾラム群 : 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 プラセボ群 : 9 例 ミダゾラム群 : 18 例	参考資料
CNS7056-002 第I相 米国	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	外国人 大腸内視鏡 検査施行の 健康成人 (ASA 分類 I)	PK PD 安全性	Part A : フルマゼニル/プラセボ群 : 3 例 プラセボ/フルマゼニル群 : 3 例 Part B : レミマゾラム 0.04 mg/kg 群 : 15 例 レミマゾラム 0.075 mg/kg 群 : 15 例 レミマゾラム 0.1 mg/kg 群 : 15 例	参考資料
ONO-2745 IVU007 第I相 米国	非盲検	外国人 肝機能障害 患者及び健 康成人	PK PD 安全性	肝機能障害患者 : 11 例 (中等度 : 8 例、高度 : 3 例) 健康成人 : 9 例	評価資料
CNS7056-012 第I相 ハンガリー	非盲検	外国人 末期腎不全 患者及び腎 機能正常者	PK 安全性	末期腎不全患者 : 11 例 腎機能正常者 : 12 例	評価資料
CNS7056-005 第I相 米国	無作為化、二重 盲検、クロスオ ーバー、プラセ ボ及び陽性 (モ キシフロキサシ ン) 対照、比較	外国人 健康成人	QTc PK PD 安全性	57 例	評価資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

表 1.5-2 臨床データパッケージ (続き)

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別
CNS7056-014 第 I 相 米国	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、実薬 (ミダゾラム) 及びプラセボ対照、比較	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	乱用可能性 PK 安全性	適格性 (薬物弁別・忍容性) 評価期: 83 例、うち投与期: 40 例	参考資料
CNS7056-017 第 I 相 ドイツ	無作為化、非盲検、2 群、クロスオーバー	外国人 健康成人男性	QTc PK/PD モデリング PK PD 安全性	20 例 (レミゾラム-対照群: 9 例、対照-レミゾラム群: 11 例)	評価資料
ONO-2745-05 後期第 II 相/第 III 相 日本	多施設共同、無作為化、単盲検、実薬 (プロポフォール) 対照、並行群間比較	日本人 手術患者 (ASA 分類 I 又は II)	有効性 安全性	レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群: 150 例 レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群: 150 例 プロポフォール群: 75 例	評価資料
CNS7056-010 第 II 相 ドイツ	無作為化、単盲検、実薬 (プロポフォール・セボフルラン) 対照、並行群間比較	外国人 心臓手術患者	PK 有効性 安全性	レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群: 34 例 レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群: 28 例 プロポフォール・セボフルラン群: 28 例	参考資料
CNS7056-011 第 III 相 フランス、ドイツ	多施設共同、無作為化、単盲検、実薬 (プロポフォール) 対照、並行群間比較	外国人 心臓手術患者	有効性 安全性	レミゾラム群: 23 例 プロポフォール群: 5 例	参考資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

表 1.5-2 臨床データパッケージ（続き）

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別
ONO-2745-03 前期第 II 相 日本	非盲検、非対 照、用量検討	日本人 手術患者 (ASA 分類 I 又は II) (Part A 及び B : 非高齢者、 Part C 及び D : 高齢者)	有効性 安全性	Part A : 25 例 Step A1~A4 (レミゾラム : 導 入速度 6、12、21、30 mg/kg/h) : 各 5 例、Step A2 (レミゾラム 導入速度 12 mg/kg/h) のみ 5 例 追加 Part B : レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h : 30 例 Part C : 20 例 Step C1~C3 (レミゾラム : 導 入速度 4、8、12 mg/kg/h) : 各 5 例、Step C1 (レミゾラム導入 速度 4 mg/kg/h) のみ 5 例追加 Part D : レミゾラム導入速度 4 mg/kg/h : 10 例	評価資料
ONO-2745-06 一般臨床試験 日本	多施設共同、 無作為化、並 行群間比較	日本人 手術患者 (ASA 分類 III 以上)	有効性 安全性	レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 : 31 例 レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 : 31 例	評価資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

表 1.5-2 臨床データパッケージ (続き)

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別
ONO-2745-04 第 II 相 日本	多施設共同、単 盲検、無作為 化、並行群間比 較	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)	PK 有効性 安全性	レミゾラム 0.1 mg/kg/h 群 : 16 例 レミゾラム 0.25 mg/kg/h 群 : 17 例 レミゾラム 0.5 mg/kg/h 群 : 16 例	参考資料
CNS7056-003 第 IIa 相 米国	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、実薬 (ミダ ゾラム) 対照、 並行群間比較、 用量設定	外国人 上部消化管内 視鏡診断施行 の患者	有効性 安全性	レミゾラム 0.10 mg/kg 群 : 25 例 レミゾラム 0.15 mg/kg 群 : 25 例 レミゾラム 0.20 mg/kg 群 : 25 例 ミダゾラム 0.075 mg/kg 群 : 25 例	参考資料
CNS7056-004 第 IIb 相 米国	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、実薬 (ミダ ゾラム) 対照、 用量反応、並行 群間比較	外国人 大腸内視鏡検 査施行患者 (ASA 分類 I、 II 又は III)	有効性 安全性	レミゾラム 8.0/3.0 mg 群 : 40 例 レミゾラム 7.0/2.0 mg 群 : 40 例 レミゾラム 5.0/3.0 mg 群 : 41 例 ミダゾラム群 : 41 例	参考資料
CNS7056-006 第 III 相 米国	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、プラセボ及 び実薬 (ミダゾ ラム) 対照、並 行群間比較	外国人 大腸内視鏡検 査/治療施行患 者 (ASA 分類 I ~III)	PK 有効性 安全性	レミゾラム群 : 296 例 プラセボ群 : 60 例 ミダゾラム群 : 102 例	参考資料
CNS7056-008 第 III 相 米国	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、プラセボ及 び実薬 (ミダゾ ラム) 対照、並 行群間比較	外国人 気管支鏡検査/ 治療施行患者 (ASA 分類 I ~III)	PK 有効性 安全性	レミゾラム群 : 303 例 プラセボ群 : 59 例 ミダゾラム群 : 69 例	参考資料
CNS7056-015 第 III 相 米国	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、プラセボ及 び実薬 (ミダゾ ラム) 対照、並 行群間比較	外国人 大腸内視鏡検 査/治療施行患 者 (ASA 分類 III 又は IV)	有効性 安全性	レミゾラム群 : 31 例 プラセボ群 : 16 例 ミダゾラム群 : 30 例	参考資料

1.5.2.3.2 国内臨床試験

1.5.2.3.2.1 第 I 相試験 (ONO-2745-01 試験、ONO-2745-02 試験)

国内第 I 相試験 (ONO-2745-01 試験：20■■年■■月～20■■年■■月) は、日本人健康成人男性 (20 歳以上、45 歳以下) 36 例を対象とし、本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg、並びに日本人健康高齢男性 (65 歳以上、74 歳以下) 6 例を対象とし、本剤 0.1 mg/kg をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内投与したときの PK、薬力学的作用 (PD)、安全性、及び忍容性の検討を目的として実施した。本治験の結果より、日本人健康成人男性では本剤 0.5 mg/kg (1 分間静脈内投与) まで、健康高齢男性では本剤 0.1 mg/kg (1 分間静脈内投与) の、PK、PD、安全性、及び忍容性が確認された。

国内第 I 相試験 (ONO-2745-02 試験：20■■年■■月～20■■年■■月) は、「全身麻酔の導入及び維持」における本剤の用法に鑑み、日本人健康成人男性 10 例を対象とし、プラセボを対照として、本剤を 1 mg/kg/h の投与速度で意識消失後 10 分まで静脈内持続投与したときの PK、PD、安全性、及び忍容性の検討を目的として実施した。本治験の結果より、健康成人男性において本剤投与速度 1 mg/kg/h の単回静脈内持続投与で全 8 例が意識消失を示し、重篤な有害事象及び有害事象のため治験を中止した被験者は認められず、本剤投与速度 1 mg/kg/h 単回静脈内持続投与の PK、PD、安全性、及び忍容性が確認された。

1.5.2.3.2.2 前期 II 相試験 (ONO-2745-03 試験)

国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験：20■■年■■月～20■■年■■月) は、麻薬性鎮痛薬併用下で日本人 ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者〔非高齢者 (20 歳以上、65 歳未満) 55 例、高齢者 (65 歳以上) 30 例〕を対象とし、麻酔導入として本剤を非高齢者には 6、12、21、及び 30 mg/kg/h、高齢者には 4、8、及び 12 mg/kg/h のいずれかの速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後は気管挿管完了後まで 1 mg/kg/h の投与速度で投与を継続 (患者の状態に応じて投与速度を調節) し、気管挿管後はセボフルラン又は本剤 (最大 2.5 mg/kg/h) にて麻酔維持したときの有効性、安全性、及び PK を検討した。

本治験の結果より、主要解析対象集団である治験実施計画書に適合した解析対象集団において、麻酔導入時に本剤が投与されたすべての被験者で意識消失が認められ、気管挿管を完了した。また、麻酔維持時に本剤が投与されたすべての被験者で鎮静作用に対する救済処置を必要とせず手術を完了でき、手術中の覚醒徴候はなく、麻酔中の記憶はないことが確認された。85 例中、重篤な有害事象が 1 例に 2 件 (出血、播種性血管内凝固症候群) 認められた。また、1 例が有害事象 (血圧上昇) のために本剤の投与を中止したが、いずれも本剤との関連性は否定された。

1.5.2.3.2.3 後期第 II 相/第 III 相試験、一般臨床試験 (ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験)

国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験：20■■年■■月～20■■年■■月) は、日本人の ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者 375 例を対象とし、本剤 6 及び 12 mg/kg/h の導入速度で静脈内持続投与又は比較対照としてプロポフォール 2.0～2.5 mg/kg の静脈内投与いずれかで意識消失が認められるまで投与し、意識消失後は麻酔維持として本剤 1 mg/kg/h (上限 2 mg/kg/h) 又はプロポフォール 4～10 mg/kg/h での投与速度で静脈内持続投与を開始し、患者の状態に応じて投与速度を調節したときの有効性、安全性を検討した。有効性の主要評価項目は「術中覚醒 (血圧・心拍数の変動、流涙、発汗など)・記憶の有無」、「鎮静作用に対する救済処置の有

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

無」、及び「体動の有無」の3指標から成る複合的評価指標である「全身麻酔薬としての機能」とし、プロポフォールに対する非劣性を検証した。3指標のすべてにおいて「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。本治験の結果、「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、本剤導入速度 6 mg/kg/h 群 100% (150/150 例)、12 mg/kg/h 群 100% (150/150 例)、及びプロポフォール群 100% (75/75 例) であった。3群の有効率がいずれも 100%であったことより、本剤導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。本剤は 6 又は 12 mg/kg/h の静脈内持続投与で麻酔導入でき、0.10~0.43 mg/kg の投与量で意識消失を認め、1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、最大 2 mg/kg/h まで適宜用量調節することで、0.40~2.00 mg/kg/h の投与速度範囲で麻酔維持が可能であることが示された。意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、本剤 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 102.0±26.6 及び 88.7±22.7 秒であり、本剤 6 mg/kg/h 群と比べて本剤 12 mg/kg/h 群の方が統計学的に有意に短いことが示され (t 検定、 $p<0.0001$)、12 mg/kg/h の方がより適切であると考えられた。治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日をいえる、及び手術室退室可能までの時間は、本剤 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群で統計学的に有意な差は認められなかった。副作用発現割合は、本剤 6 mg/kg/h 群、本剤 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群でそれぞれ 39.3% (59/150 例)、42.7% (64/150 例)、及び 61.3% (46/75 例) であった。本剤 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群における主な副作用は、血圧低下 [20.0% (30/150 例)、24.0% (36/150 例)]、嘔吐 [4.7% (7/150 例)、7.3% (11/150 例)]、悪心 [7.3% (11/150 例)、6.7% (10/150 例)] などであった。

国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験: 20■■年■■月~20■■年■■月) は、日本人の ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者 62 例を対象とし、本剤 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後は麻酔維持として本剤 1 mg/kg/h (上限 2 mg/kg/h) での投与速度で静脈内持続投与を開始し、患者の状態に応じて投与速度を調節したときの有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目は、「術中覚醒 (血圧・心拍数の変動、流涙、発汗など)・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指標から成る複合的評価指標である「全身麻酔薬としての機能」とした。3指標のすべてにおいて「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。本治験の結果、「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、本剤導入速度 6 mg/kg/h 群 100% (31/31 例) 及び 12 mg/kg/h 群 100% (31/31 例) であった。本剤は 6 又は 12 mg/kg/h の静脈内持続投与で麻酔導入でき、0.11~0.42 mg/kg の投与量で意識消失を認め、1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始して適宜用量調節することで、0.10~1.00 mg/kg/h の投与速度範囲で麻酔維持可能であることが示された。また、治験薬投与開始から意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 97.2±23.0 及び 81.7±24.9 秒であり、本剤 6 mg/kg/h 群より本剤 12 mg/kg/h 群の方が統計学的に有意に短いことが示された (t 検定、 $p = 0.0139$)。治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日をいえる、及び手術室退室可能までの時間は、本剤 6 mg/kg/h 群及び本剤 12 mg/kg/h 群において統計学的に有意な差は認められなかった。副作用発現割合に関しては、背景因子に応じた特徴的な傾向は認められず、本剤 6 mg/kg/h 群と 12 mg/kg/h 群に有意な差はなかった。本剤 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度での静脈内持続投与で安全かつ有効に麻酔導入でき、2 mg/kg/h までの投与速度範囲で適宜用量を調節することで、安全かつ有効に麻酔維持できることが示された。

1.5.2.3.3 海外臨床試験

1.5.2.3.3.1 肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験 (ONO-2745IVU007 試験)

外国人の中等度 (Child-Pugh 分類 B) から高度 (Child-Pugh 分類 C) の慢性肝機能障害患者 11 例及び健康成人 9 例を対象とし、本剤 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与した (非盲検、単回投与試験)。

外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの $t_{1/2}$ 、 V_z 、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が、肝機能障害患者にみられる肝血流量減少に起因するものと考えられた。血漿中レミマゾラムの AUC_{0-inf} は、健康成人群と中等度肝機能障害患者群で同程度であったが、高度肝機能障害患者群では、血漿中レミマゾラムの AUC_{0-inf} は健康成人群の約 1.3 倍であった。このことは、肝機能障害の重症度が高いほど $t_{1/2}$ が延長し、 V_z が増加したことから論理的な説明がつくと考えられた。また、意識消失までの平均時間は、健康成人群と中等度及び高度肝機能障害患者群で同程度であったが、覚醒までの平均時間は、肝機能障害の重症度が高いほど延長した。

これら結果から、高度肝機能障害患者では健康成人より低用量のレミマゾラムで健康成人と同様の薬理的及び PD 作用を発現する可能性があると考えられた。

1.5.2.3.3.2 腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験 (CNS7056-012 試験)

外国人の末期腎不全者 (ESRD) (eGFR : 15 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満又は 15 mL/min/1.73 m² 未満) 11 例及び腎機能正常者 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上又は 80 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) 12 例を対象とし、本剤 1.5 mg を単回静脈内急速投与した (非盲検、単回投与試験)。

外国人腎機能正常者及び ESRD に本剤 1.5 mg を単回静脈内急速投与したときの本剤の PK パラメータ (CL 、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、及び V_z) は、ESRD 群及び腎機能正常者群で同様であった。

代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) において、ESRD 群では、腎機能正常者群と比較し、 C_{max} がわずかに高く (約 1.3 倍)、 t_{max} は約 1.94 h と腎機能正常者群の約 0.42 h と比較し、有意に長かった (Wilcoxon 順位和検定 : $p < 0.001$)。また、 AUC_{0-t} は、腎機能正常者群と比較し、約 7 倍高かった。このため、代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の蓄積が予測されるが、代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) は非活性であるため、この蓄積は臨床的には問題ないと考えられた。

これら結果から、腎機能障害は本剤の PK 挙動に影響せず、代謝物の消失は遅くなるものの代謝物は非活性であるため、腎機能障害患者に対して本剤の用量調整の必要はないと考えられた。

1.5.2.3.3.3 健康成人を対象に QTc 間隔への影響を評価した第 I 相試験 < Thorough QTc 試験 > (CNS7056-005 試験)

ICH E14 ガイドラインに従い、外国人健康成人を対象とし、レミマゾラムの心室再分極に対する PD を評価すると共に、臨床推奨用量注を超える用量 (20 mg) での PD プロファイルの変化について評価した (無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー、比較)。

レミマゾラムの臨床推奨用量^註 (10 mg) 及び臨床推奨用量^註を超える用量 (20 mg) のいずれも投与後 30 秒時点、20 mg 投与では投与後 2 分時点で 90% 両側信頼区間の上限が 10 ms を超える QTcI を示したが、この徴候は対照薬であるミダゾラムでも認められた。なおレミマゾラム投与 2 分以降は QTc に及ぼす臨床的に意義のある影響はなかった。

注：「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」時の用量

1.5.2.3.3.4 健康男性成人を対象とした第 I 相試験<薬物動態/薬力学的モデリング> (CNS7056-017 試験)

外国人健康男性を対象とし、レミゾラムの鎮静作用に対する PK/PD モデリングと共に、レミゾラムの QTc 間隔への影響を検討した。レミゾラムとして総量 85 mg を、最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の投与速度で、合計 35 分かけて 1 回静脈内投与した（無作為化、非盲検、クロスオーバー）。

Time-point 解析において、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 分で 3.7 ms（90%両側信頼区間の上限 8.5 ms）であった。いずれのレミゾラム測定時点においても、10 ms を超える上限値を示さず、心室再分極に対するレミゾラムの臨床的に意義のある変化の徴候を示さなかった。

以上のようにレミゾラムは QTc に直接的な影響を及ぼさないことが示され、CNS7056-005 試験での投与後の最初の 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 ヒステリシス効果であり、レミゾラムの直接的な効果ではないことが確認された。

1.5.2.4 特徴及び有用性

現在、全身麻酔を目的に使用されている静脈麻酔薬は、血圧低下などの循環抑制、心抑制、注射部位疼痛（血管痛）、麻酔・鎮静作用の調節性、拮抗剤の存在などにおいて、それぞれ利点と問題点を有しており、それぞれの利点を維持しつつ、問題点を改善した新たな薬剤が求められている。

プロポフォールは鎮静作用の調整性に優れ、全身麻酔時に静脈内投与で使用される鎮静薬として頻用されているが、本剤導入速度 6 及び 12 mg/kg/h は、プロポフォールに劣らない全身麻酔薬としての機能が検証された。安全性においては、プロポフォールで認められる血圧低下及び注射部位反応は、本剤では少ないことが示された。また、本剤では、プロポフォールの安全性で問題となる致死性合併症である PRIS に類似する副作用は認めず、本剤の優れた安全性及び忍容性が示された。本剤は血圧低下を起こしにくいと、特に循環動態が不安定になりやすい患者、心疾患のある患者、重症患者、高齢者などに対して有用であると考えられた。本剤の国内外で実施した臨床薬理試験からは、本剤による鎮静作用は投与後、速やかに得られ、ミダゾラム (0.075 mg/kg) との比較においては、投与終了後の鎮静からの回復も速やかであった。一方、ミダゾラムの利点である拮抗剤の存在は、本剤においても存在し、本剤もフルマゼニルにより拮抗された。

以上より、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、医療現場に新たな選択肢を提供することができると考えられた。

上記の結果及び結論に基づき、以下の効能・効果及び用法・用量をもって本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミゾラムベシル酸塩

効能・効果	全身麻酔の導入及び維持
用法・用量	<p>6.1 導入</p> <p>通常、成人ではレミゾラムとして 12 mg/kg/時 (0.2 mg/kg/分) の速度で開始し、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に投与する。</p> <p>通常、成人ではレミゾラムとして 0.2～0.4 mg/kg で意識消失が得られる。</p> <p>なお、患者の全身状態に応じて投与速度及び投与量を調節する。</p> <p>6.2 維持</p> <p>適切な麻酔深度を維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。</p> <p>通常、成人では、レミゾラムとして 0.4～2.0 mg/kg/時 (0.007～0.033 mg/kg/分) の投与速度で適切な麻酔深度を維持できる。</p>

1.5.2.5 引用文献

- 1) 恒吉勇男. 麻酔の基本的考え方と新しい麻酔薬. 宮崎医学会誌 2009;33:7-13. (5.4-1)
- 2) 中島 芳樹, 佐藤 重仁. 全身麻酔の実際. 外科治療. 2002;87(2):125-33. (5.4-3)
- 3) Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Køhler F, Lorenzen AG, Rydlund E, Bentzon MW. Prophylactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients. Anesth Analg. 1998 Mar;86(3):477-81. (5.4-7)
- 4) Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. Anesth Analg. 2003 Sep;97(3):769-71. (5.4-13)
- 5) 門口 直仁、田中 聡、宮本 典文、山本 創一、喜多村 泰輔. 救急・集中治療領域におけるプロポフォール注射液投与による静脈炎発生の調査. 日臨救医誌 (JJSEM) . 2015;18:715-9. (5.4-14)
- 6) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology. 1992 Mar;76(3):334-41. (5.4-17)
- 7) 渋谷 欣一、小松 徹 (編). バランス麻酔: 最近の進歩-エンドポイント指向型バランス麻酔-. 改訂第2版. 克誠堂出版; 2005.9.15. p. 21-4. (5.4-18)

レミマゾラムベシル酸塩
アネレム静注用 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ムンディファーマ株式会社

目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 外国における添付文書.....	3
1.6.2.1 企業中核データシート.....	3
1.6.2.2 米国添付文書.....	3
1.6.2.3 EU 添付文書.....	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

レミマゾラムベシル酸塩

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2019年8月末時点では、本剤はいずれの国と地域においても承認されていない。本邦とは別の効能及び効果（処置時の鎮静）で2018年11月に中国で、2019年4月に米国で承認申請され、共に承認審査中である。

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 企業中核データシート

本剤の企業中核データシートはない。

1.6.2.2 米国添付文書

本剤はいずれの国と地域においても承認されておらず、米国添付文書はない。

1.6.2.3 EU 添付文書

本剤はいずれの国と地域においても承認されておらず、EU 添付文書はない。

レミマゾラムベシル酸塩
アネレム静注用 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ムンディファーマ株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表.....	3

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

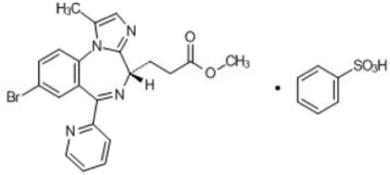
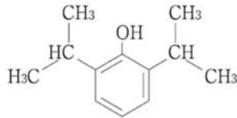
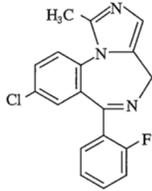
1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、プロポフォール及びミダゾラムの効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意などを表 1.7-1 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称／販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
会社名	ムンディファーマ株式会社	アスペンジャパン株式会社	丸石製薬株式会社
承認年月日	—	1995年9月29日	2005年9月15日（販売名変更による） 1988年3月29日
再評価年月日	—	—	—
再審査年月日	—	2006年12月26日	1996年3月7日
規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品、処方箋医薬品	劇薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品	向精神薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品
化学名	Methyl 3-{(4 <i>S</i>)-8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1,4]benzodiazepin-4-yl} propanoate monobenzenesulfonate	2,6-Diisopropylphenol	8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i>][1,4]benzodiazepine
化学構造式			
剤形・含量	レミゾラムとして 50 mg（レミゾラムベシル酸塩 68.01 mg） 注射剤（バイアル）	プロポフォール 10 mg 乳濁性注射液	ミダゾラム 10 mg 注射剤（無色アンプル）

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
効能又 は効果	全身麻酔の導入及び維持	全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静	<ul style="list-style-type: none"> ・ 麻酔前投薬 ・ 全身麻酔の導入及び維持 ・ 集中治療における人工呼吸中の鎮静 ・ 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静
効能又 は効果 に関連 する注 意	—	—	<p>歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静</p> <p>目標とする鎮静レベルは、呼びかけに応答できる程度とすること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称／販売名	レミマゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
用法及び用量	<p>6. 用法及び用量</p> <p><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。</p> <p><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。</p>	<p>1. 全身麻酔の導入及び維持</p> <p>(1) 導入 通常、成人には本剤を 0.05 mL/kg/10 秒（プロポフォールとして 0.5 mg/kg/10 秒）の速度で、患者の全身状態を観察しながら、就眠が得られるまで静脈内に投与する。なお、ASAIII 及び IV の患者には、より緩徐に投与する。 通常、成人には本剤 0.20～0.25 mL/kg（プロポフォールとして 2.0～2.5 mg/kg）で就眠が得られる。高齢者においては、より少量で就眠が得られる場合がある。就眠後は必要に応じて適宜追加投与する。</p> <p>(2) 維持 通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。通常、成人には、本剤 0.4～1.0 mL/kg/時（プロポフォールとして 4～10 mg/kg/時）の投与速度で適切な麻酔深度が得られる。</p>	<p>●麻酔前投薬 通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児にはミダゾラム 0.08～0.15 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。</p> <p>●全身麻酔の導入及び維持 通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30 mg/kg を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。 静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1 分間以上の時間をかけて）注射する。</p> <p>●集中治療における人工呼吸中の鎮静導入 通常、成人には、初回投与はミダゾラム 0.03 mg/kg を少なくとも 1 分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06 mg/kg までとする。必要に応じて、0.03 mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30 mg/kg までとする。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
用法及 び用量	<p>また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。</p> <p>なお、局所麻酔剤併用時には通常より低用量で適切な麻酔深度が得られる。</p> <p>2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静</p> <p>成人（高齢者を含む）には本剤を 0.03 mL/kg/時（プロポフォールとして 0.3 mg/kg/時）の投与速度で、持続注入にて静脈内に投与を開始し、適切な鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。</p> <p>通常、成人には本剤 0.03～0.30 mL/kg/時（プロポフォールとして 0.3～3.0 mg/kg/時）の投与速度で適切な鎮静深度が得られる。</p> <p>なお、疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減すること。また、必要に応じて鎮痛剤を併用すること。</p> <p>通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム 0.05～0.20 mg/kg を少なくとも 2～3 分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも 5 分以上の間隔を空けて追加投与する。</p> <p>維持</p> <p>通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06 mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（0.03～0.18 mg/kg/h の範囲が推奨される）</p> <p>通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12 mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は 25% の範囲内とする）</p> <p>通常、修正在胎 45 週未満（在胎週数＋出生後週数）の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03 mg/kg/h、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06 mg/kg/h より持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。</p>		

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>用法及 び用量</p>			<p>●歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、初回投与としてミダゾラム 1～2 mg をできるだけ緩徐に（1～2 mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて 0.5～1 mg を少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1～2 mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は 5 mg までとする。 なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称／販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg																
用法及び用量に関する注意	<p>7. 用法及び用量に関する注意</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>〈用法・用量に関する使用上の注意〉 [全身麻酔の導入及び維持の場合] 維持における使用例</p> <table border="1" data-bbox="904 475 1456 587"> <thead> <tr> <th>導入後の時間</th> <th>0～10分</th> <th>10～20分</th> <th>20～30分</th> <th>30分～</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与速度</td> <td>1.0mL/kg/時(プロポフォールとして10mg/kg/時)</td> <td>0.8mL/kg/時(プロポフォールとして8mg/kg/時)</td> <td>0.6mL/kg/時(プロポフォールとして6mg/kg/時)</td> <td>全身状態をみながら調節する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>[集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。 2. 本剤は、通常、7 日を超えて投与しないこと。ただし、鎮静効果が認められ、7 日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。 <p>使用例</p> <table border="1" data-bbox="904 1021 1456 1098"> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>0～5分</th> <th>5分～</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与速度</td> <td>0.03mL/kg/時</td> <td>0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)</td> </tr> </tbody> </table>	導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～	投与速度	1.0mL/kg/時(プロポフォールとして10mg/kg/時)	0.8mL/kg/時(プロポフォールとして8mg/kg/時)	0.6mL/kg/時(プロポフォールとして6mg/kg/時)	全身状態をみながら調節する。	時間	0～5分	5分～	投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)	<p>〈用法・用量に関する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬（麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。[作用が強くあらわれやすい。「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照] (2) 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 (3) 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。
導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～															
投与速度	1.0mL/kg/時(プロポフォールとして10mg/kg/時)	0.8mL/kg/時(プロポフォールとして8mg/kg/時)	0.6mL/kg/時(プロポフォールとして6mg/kg/時)	全身状態をみながら調節する。															
時間	0～5分	5分～																	
投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)																	

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>用法及 び用量 に関連 する注 意</p>			<p>集中治療における人工呼吸中の鎮静</p> <p>(1) 導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。[成人の術後患者における二重盲検比較試験において、0.03 mg/kg 又は 0.06 mg/kg の単回静脈内投与により、10 分後にはそれぞれ 8%又は 27%が過度の鎮静状態（Ramsay の鎮静レベル 6（反応なし））に導入された。]</p> <p>(2) 導入：導入時の用法・用量が設定されている修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児における初回投与及び追加投与の総量は 0.60 mg/kg までを目安とすること。</p> <p>(3) 維持：鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。</p> <p>(4) 全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>用法及 び用量 に 関 連 す る 注 意</p>			<p>(5) 本剤を長期間（100 時間を超える）にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。[効果が減弱するとの報告があるため。]</p> <p>歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静</p> <p>(1) 目標とする鎮静レベル（呼びかけに応答できる程度）に達するまで、患者の鎮静状態を観察しながら緩徐に投与すること。低体重の患者では、過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）にならないよう投与量に注意すること。</p> <p>(2) 目標とする鎮静レベルに達した後の追加投与については、更なる鎮静が明らかに必要な場合にのみ、患者の状態を考慮して、必要最小量を投与すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>警告</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>【警告】</p> <p>(1) 「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみ用いること。[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。]</p> <p>(2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミマゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
禁忌	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）（「小児等への投与」の項参照）</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 急性閉塞狭隅角緑内障のある患者[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。]</p> <p>(3) 重症筋無力症のある患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(4) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する薬剤、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、エファビレンツ、コビスタットを含有する薬剤及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者（3.「相互作用」の項参照）</p> <p>(5) 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</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>特定の 背景を 有する 患者に 関する 注意</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p>		

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>特定の 背景を 有する 患者に 関する 注意</p>	<p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 		

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>特定の 背景を 有する 患者に 関する 注意</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>特定の 背景を 有する 患者に 関する 注意</p>	<p>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]</p>		

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意		<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) ASAIII、IV の患者及び衰弱患者〔無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば、導入時の投与速度を約 1/2、すなわち本剤約 0.025 mL/kg/10 秒に減速する。〕</p> <p>(2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者〔無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度に注意する。〕</p> <p>(3) てんかん発作の既往歴のある患者〔痙攣があらわれることがある。〕</p> <p>(4) 薬物依存の既往歴のある患者</p> <p>(5) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい。〕</p> <p>(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(3) 肝障害、腎障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 衰弱患者〔作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(7) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児（「小児等への投与」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意		<p>(6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者〔本剤 1.0 mL あたり約 0.1 g の脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性があるため、血中脂質が過剰になるおそれのある患者については、血中脂質をモニターし本剤又は併用中の脂肪乳剤の投与量を調節すること。〕</p> <p>(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照）</p>	<p>(8) 重症心不全等の心疾患のある患者〔本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。〕</p> <p>(9) 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすいので、十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。〕</p> <p>(10) 手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者〔血圧低下及び心電図異常を来しやすい。〕</p> <p>(11) アルコール又は薬物乱用の既往のある患者</p> <p>(12) 睡眠時無呼吸症候群の患者〔呼吸症状が悪化するおそれがある。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>			<p>歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静</p> <p>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。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上の注意	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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]</p> <p>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]</p>	<p>2. 重要な基本的注意 [共通]</p> <p>(1) 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。</p> <p>(2) 本剤投与にあたっては、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。</p> <p>(3) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。</p> <p>(4) 本剤投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。</p> <p>(5) 本剤投与中は、適切な麻酔又は鎮静深度が得られるよう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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の作用には個人差があるので、投与量（初回量、追加量）及び投与速度に注意すること。</p> <p>(2) 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。[無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがある。]</p> <p>(3) 本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。また、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。（「過量投与」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上の注意	<p>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]</p> <p>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。</p>	<p>(6) 汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 開封後、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始すること。 2) 本剤の投与に使用するチューブ類等も無菌的に扱うこと。 3) 1 アンプル又は 1 バイアルを複数の患者に使用しないこと。1 人の患者に対し、1 回のみ使用とし、残液は廃棄すること。 	<p>集中治療における人工呼吸中の鎮静</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。 (2) 持続投与期間が 24 時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。 (3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。 (4) 本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 [他の鎮静剤が有用なことがある。]

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>4) 本剤の投与に使用した注射器、チューブ類及び本剤の残液は手術終了時又は、投与開始 12 時間後のいずれか早い時点で廃棄すること。 また、12 時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類及び本剤を使用すること。</p> <p>7) 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。</p>	<p>歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静</p> <p>(1) 本剤の投与に際しては、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静における患者管理に熟練した医師・歯科医師が、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に準備をしておくこと。</p> <p>(2) 過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）及び呼吸器・循環器系の抑制を避けるため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸及び循環動態を観察できる医療従事者をおき、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて手術・処置中の患者を観察すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>[全身麻酔の導入及び維持の場合] 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さとどめること。 [集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合] (1) 本剤投与中は、鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を定めること。 (2) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。 (3) 人工呼吸からの離脱の過程では、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うこと。 (4) 本剤を長期にわたり投与する場合、特に熱傷、下痢、重度の敗血症患者等の亜鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと。[エデト酸ナトリウム水和物は亜鉛等の金属イオンとキレートを形成する。]</p>	<p>(3) 術野と気道が同一部位であり、器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいことから、誤嚥、気道閉塞を起こさないよう注意すること。 (4) 手術・処置後は全身状態に注意し、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。また、鎮静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操作に従事しないよう、患者に注意すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的名称／販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>																		
<p>使用上の注意</p>	<p>10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="320 459 866 1066"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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）</td> <td> <p>血圧低下や覚醒遅延を起こすおそれがある。 併用する場合は、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。</p> </td> <td> <p>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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	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）	<p>血圧低下や覚醒遅延を起こすおそれがある。 併用する場合は、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。</p>	<p>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。</p>	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="907 451 1458 730"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>・ベンジジアゼピン系薬物（シアゼラム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経抑制剤（麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤（β遮断剤）（塩酸エスモロール、塩酸ランジロール等）</p> </td> <td> <p>麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、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。</p> </td> <td> <p>相互作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>・ベンジジアゼピン系薬物（シアゼラム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経抑制剤（麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤（β遮断剤）（塩酸エスモロール、塩酸ランジロール等）</p>	<p>麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、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。</p>	<p>相互作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。 （「薬物動態」の項参照）</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="1491 552 2042 1378"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含む薬剤（ノービア、カレトラ） インジナビル（クリキシバン） ネルフィナビル（ピラセプト） アタザナビル（レイアタッツ） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） ダルナビルを含む薬剤（プリジスタ、プレジコビックス） エファビレンツ（ストックリン） コピシタットを含む薬剤</p> </td> <td> <p>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</p> </td> <td> <p>これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含む薬剤（ノービア、カレトラ） インジナビル（クリキシバン） ネルフィナビル（ピラセプト） アタザナビル（レイアタッツ） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） ダルナビルを含む薬剤（プリジスタ、プレジコビックス） エファビレンツ（ストックリン） コピシタットを含む薬剤</p>	<p>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。</p>
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）	<p>血圧低下や覚醒遅延を起こすおそれがある。 併用する場合は、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。</p>	<p>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。</p>																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
<p>・ベンジジアゼピン系薬物（シアゼラム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経抑制剤（麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤（β遮断剤）（塩酸エスモロール、塩酸ランジロール等）</p>	<p>麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、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。</p>	<p>相互作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。</p>																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
<p>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含む薬剤（ノービア、カレトラ） インジナビル（クリキシバン） ネルフィナビル（ピラセプト） アタザナビル（レイアタッツ） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） ダルナビルを含む薬剤（プリジスタ、プレジコビックス） エファビレンツ（ストックリン） コピシタットを含む薬剤</p>	<p>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。</p>																			

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

			(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス)		
			オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	リトナビルによるCYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>									
<p>使用上 の注意</p>			<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1487 459 1697 523">薬剤名等</th> <th data-bbox="1697 459 1863 523">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1863 459 2042 523">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1487 523 1697 788"> <p>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘 導体 バルビツール酸誘 導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素 阻害剤 アルコール（飲酒）</p> </td> <td data-bbox="1697 523 1863 788"> <p>鎮静・麻酔作用 が増強された り、呼吸、収縮 期血圧、拡張期 血圧、平均動脈 血圧及び心拍出量 が低下するおそ れがある。</p> </td> <td data-bbox="1863 523 2042 788"> <p>これらの薬剤との 併用により、相加 的に中枢神経抑制 作用（鎮静・麻酔 作用、呼吸及び循 環動態への作用） を増強する可能性 がある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1487 788 1697 1375"> <p>CYP3A4 を阻害す る薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル 塩酸塩 ジルチアゼム塩 酸塩 アゾール系抗真菌 剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾー ル等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシ ン キヌプリスチン・ ダルホプリスチン 等</p> </td> <td data-bbox="1697 788 1863 1375"> <p>中枢神経抑制作 用が増強される おそれがある。</p> </td> <td data-bbox="1863 788 2042 1375"> <p>これらの薬剤によ るCYP3A4 に対 する競合的阻害作 用により、本剤の 血中濃度が上昇し たとの報告があ る。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘 導体 バルビツール酸誘 導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素 阻害剤 アルコール（飲酒）</p>	<p>鎮静・麻酔作用 が増強された り、呼吸、収縮 期血圧、拡張期 血圧、平均動脈 血圧及び心拍出量 が低下するおそ れがある。</p>	<p>これらの薬剤との 併用により、相加 的に中枢神経抑制 作用（鎮静・麻酔 作用、呼吸及び循 環動態への作用） を増強する可能性 がある。</p>	<p>CYP3A4 を阻害す る薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル 塩酸塩 ジルチアゼム塩 酸塩 アゾール系抗真菌 剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾー ル等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシ ン キヌプリスチン・ ダルホプリスチン 等</p>	<p>中枢神経抑制作 用が増強される おそれがある。</p>	<p>これらの薬剤によ るCYP3A4 に対 する競合的阻害作 用により、本剤の 血中濃度が上昇し たとの報告があ る。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
<p>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘 導体 バルビツール酸誘 導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素 阻害剤 アルコール（飲酒）</p>	<p>鎮静・麻酔作用 が増強された り、呼吸、収縮 期血圧、拡張期 血圧、平均動脈 血圧及び心拍出量 が低下するおそ れがある。</p>	<p>これらの薬剤との 併用により、相加 的に中枢神経抑制 作用（鎮静・麻酔 作用、呼吸及び循 環動態への作用） を増強する可能性 がある。</p>										
<p>CYP3A4 を阻害す る薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル 塩酸塩 ジルチアゼム塩 酸塩 アゾール系抗真菌 剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾー ル等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシ ン キヌプリスチン・ ダルホプリスチン 等</p>	<p>中枢神経抑制作 用が増強される おそれがある。</p>	<p>これらの薬剤によ るCYP3A4 に対 する競合的阻害作 用により、本剤の 血中濃度が上昇し たとの報告があ る。</p>										

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

			<p>抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等</p>	<p>骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。</p>	<p>本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。</p>
			<p>プロポフォール</p>	<p>麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。</p>	<p>相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。</p>
			<p>CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン エンザルタミド ダブラフェニブ ミトタン アメナメビル ロルラチニブ等</p>	<p>本剤の作用を減弱させることがある。</p>	<p>CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上の注意	<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p>	<p>4. 副作用 承認時及び使用成績調査における総症例 4,738 例中 1,369 例（28.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は注射時疼痛 564 件（11.9%）、低血圧 414 件（8.7%）、徐脈 161 件（3.4%）であった。（再審査終了時、ディプリバン注製剤として）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血圧（5%以上）：低血圧があらわれることがある。このような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。</p> <p>2) アナフィラキシー（0.1%未満）：血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>○麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持 総症例 4,240 例中臨床検査値の異常を含む副作用は 199 例（4.7%）に認められた。主な副作用は嘔気・悪心 46 例（1.1%）、嘔吐 34 例（0.8%）、発汗 31 例（0.7%）であった。 （再審査結果通知：1996 年 3 月）</p> <p>○集中治療における人工呼吸中の鎮静 主なものは血圧低下 28/175 例（16.0%）、心電図異常（不整脈）15/174 例（8.6%）、AST（GOT）上昇 12/174 例（6.9%）、総ビリルビン上昇 11/169 例（6.5%）、γ-GTP 上昇 5/90 例（5.6%）であった。 （効能・効果追加時：2000 年 7 月）</p> <p>○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。 （効能・効果追加時：2013 年 12 月）</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

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

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>3) 気管支痙攣 (0.1%未満) : 気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 舌根沈下 (0.1~5%未満)、一過性無呼吸 (0.1~5%未満) : 舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような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。</p> <p>5) てんかん様体動 (0.1~5%未満) : 痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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ので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>2) 無呼吸、呼吸抑制 (いずれも頻度不明)、舌根沈下 (0.1~5%未満) : 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上の注意		<p>6) 重篤な徐脈 (0.1～5%未満)、不全収縮 (0.1%未満) : 重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。(本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、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。)</p> <p>7) 心室頻拍 (0.1%未満)、心室性期外収縮 (0.1～5%未満)、左脚ブロック (0.1%未満) : 心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>3) アナフィラキシーショック (頻度不明) : アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 心停止 (頻度不明) : 心停止が報告されている。</p> <p>5) 心室頻拍、心室性頻脈 (いずれも頻度不明) : 心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意		<p>8) 肺水腫 (0.1%未満) : 肺水腫があらわれることがある。</p> <p>9) 覚醒遅延 (0.1~5%未満) : 覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。</p> <p>10) 横紋筋融解症 (0.1%未満) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p>	<p>6) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) : 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> <p>なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行することがある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>																																
<p>使用上 の注意</p>	<p>11) 悪性高熱類似症状 (0.1%未満) : 原因不明の頻脈、不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋硬直、血液の暗赤色化 (チアノーゼ)、過呼吸、ソーダライムの異常加熱・急激な変色、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿等を伴う重篤な悪性高熱類似の臨床症状を呈することがあるので十分な観察をし、使用中、これら類似症状を認めた場合は、直ちに適切な処置等を行うこと。</p>		<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1491 427 1993 960"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td>しゃっくり、咳</td> <td>喀痰</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈</td> <td>徐脈、血圧変動、心房細動</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛</td> <td>不穏、興奮、ふるえ、視覚異常</td> <td>せん妄、不随意運動</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td>嘔気</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇</td> <td>ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td></td> <td>紅斑、蕁麻疹、発疹</td> <td>そう痒感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>体動、発汗</td> <td>顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇</td> <td>CK (CPK) 上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	呼吸器	しゃっくり、咳	喀痰		循環器	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈	徐脈、血圧変動、心房細動		精神神経系	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛	不穏、興奮、ふるえ、視覚異常	せん妄、不随意運動	消化器	悪心、嘔吐	嘔気		肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇	ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇		過敏症 ^{注)}		紅斑、蕁麻疹、発疹	そう痒感	その他	体動、発汗	顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇	CK (CPK) 上昇
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																
呼吸器	しゃっくり、咳	喀痰																																	
循環器	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈	徐脈、血圧変動、心房細動																																	
精神神経系	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛	不穏、興奮、ふるえ、視覚異常	せん妄、不随意運動																																
消化器	悪心、嘔吐	嘔気																																	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇	ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇																																	
過敏症 ^{注)}		紅斑、蕁麻疹、発疹	そう痒感																																
その他	体動、発汗	顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇	CK (CPK) 上昇																																

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>																																																
<p>使用上 の注意</p>	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="907 427 1456 960"> <thead> <tr> <th>発現部位</th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>徐脈</td> <td>ST低下</td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>振戦</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>吃逆</td> <td>咳嗽</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、口腔内分泌物増加</td> <td>嘔吐、膵炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発赤、紅斑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>腎機能障害、変色尿(白濁、緑尿等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>多幸症、性欲抑制不能、譫妄</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射時疼痛(血管痛)</td> <td>静脈炎・血栓症</td> <td>しびれ感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>術後発熱、戦慄</td> </tr> </tbody> </table>			発現部位	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	循環器		徐脈	ST低下	中枢神経系		頭痛	振戦	呼吸器		吃逆	咳嗽	消化器		悪心、口腔内分泌物増加	嘔吐、膵炎	皮膚		発赤、紅斑		肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇		泌尿器		腎機能障害、変色尿(白濁、緑尿等)		精神神経系			多幸症、性欲抑制不能、譫妄	血液		白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症		注射部位	注射時疼痛(血管痛)	静脈炎・血栓症	しびれ感	その他			術後発熱、戦慄
発現部位	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																																																
循環器		徐脈	ST低下																																																
中枢神経系		頭痛	振戦																																																
呼吸器		吃逆	咳嗽																																																
消化器		悪心、口腔内分泌物増加	嘔吐、膵炎																																																
皮膚		発赤、紅斑																																																	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇																																																	
泌尿器		腎機能障害、変色尿(白濁、緑尿等)																																																	
精神神経系			多幸症、性欲抑制不能、譫妄																																																
血液		白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症																																																	
注射部位	注射時疼痛(血管痛)	静脈炎・血栓症	しびれ感																																																
その他			術後発熱、戦慄																																																

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>5. 高齢者への投与 本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する（例えば、導入時の投与速度を約 1/2 すなわち本剤約 0.025 mL/kg/10 秒に減速する）など患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 (1) 慎重に投与すること。[高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。] (2) 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。[低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。]</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[本剤は胎児へ移行するため、新生児の呼吸抑制等があらわれることがある。]</p> <p>(2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]</p> <p>1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、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的調査報告がある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>			<p>2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、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。</p> <p>3) 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。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意			(2) 授乳婦 ：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しないこと。 [因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験は限られている。但し、歯科・口腔外科領域における手術・処置時の鎮静に用いる場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）。</p> <p>(2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]</p> <p>(3) 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意			<p>(4) 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。[成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。]（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。[低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。]（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(6) 6 ヶ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>			<p>(7) 小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意	<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>	<p>8. 過量投与 急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制さ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、昇圧剤を使用すること。</p>	<p>8. 過量投与 症状：本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である。 処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。（「その他の注意」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミマゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミマゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.1.2 溶解後は 24 時間以内に使用すること。</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与前：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用前にアンプル又はバイアルを振盪すること。 2) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット時は異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭し、カットすること。 3) バイアルは使用前にゴム栓部をエタノール綿等で清拭して使用すること。 4) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。 	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与时：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。 2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。 3) 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。 4) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上の注意		<p>5) 投与前に本剤を他の薬剤（5%ブドウ糖注射液を除く）と混合しないこと。本剤を 5%ブドウ糖注射液（ガラス製容器）で希釈する時の希釈率は 5 倍を超えないこと（プロポフォール濃度 2 mg/mL 以上）。希釈は投与直前に無菌的に行い、6 時間以内に使用すること。なお、本剤の希釈液の投与速度の設定には注意すること。</p> <p>6) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されているので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。</p>	<p>a) 繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。</p> <p>b) 神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>c) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>d) 注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>(2) 投与経路： 本剤は静脈内のみ投与すること。注射時にみられる血管痛は、前腕、前肘窩の比較的太い静脈へ注射することにより、最小限に抑えることができる。</p> <p>(3) 投与时： 1) 注射部位の近位で三方活栓を介して、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。 なお、本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるため注意すること。</p>	<p>(2) 調製時： 1) 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 2) 本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液（チオペンタールナトリウム注射液等）、リドカイン注射液との配合は避けること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>		<p>2) 本剤を持続投与する場合には、投与速度を調節するため、シリンジポンプ等を使用すること。</p> <p>3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと [エマルジョンが破壊されることがある]。</p>	<p>(3) 輸液容器・輸液セットの使用時： 本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。[乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。]</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<p>一般的 名称／ 販売名</p>	<p>レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg</p>	<p>プロポフォール 1%ディプリバン注</p>	<p>ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg</p>
<p>使用上 の注意</p>	<p>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。</p>	<p>10. その他の注意 (1) 外国で、本剤とアルフェンタニール（麻薬性鎮痛剤）を併用すると、アルフェンタニールの血中濃度が上昇する [20.2%±12.6 (SD)、11 例] との臨床報告がある。 (2) サルにおいてバルビタール身体依存交差能、弱い身体依存形成能及び明らかな強化効果を有することが示されている。 (3) 外国において、本剤の血管外漏出により局所疼痛、腫脹、血腫及び組織壊死が報告されている。</p>	<p>10. その他の注意 (1) フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。 1) 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である。 2) フルマゼニル投与の対象は、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によって、覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬した中毒患者である。</p>

1.7 同種同効品一覧表

レミゾラムベシル酸塩

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的 名称／ 販売名	レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg	プロポフォール 1%ディプリバン注	ミダゾラム ドルミカム注射液 10 mg
使用上 の注意		<p>(4) 外国で、集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で、本剤の投与を受けた重篤な患者において、因果関係は確立していないが、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、Brugada 症候群に類似した心電図変化（右側胸部誘導（V1～V3）の coved 型 ST 上昇）、心不全が極めてまれに発現し、数例が死亡に至ったという報告がある。これらの症状を発現した患者の背景として、組織への酸素供給の低下、重大な神経学的な障害（頭蓋内圧亢進等）や敗血症、血管収縮剤・ステロイド・強心剤・本剤の高用量投与が報告されている。</p> <p>(5) 重篤な症例で多剤を併用している場合、重度の肝機能異常があらわれる可能性がある。</p>	<p>3) ベンゾジアゼピン系薬剤と三（四）環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三（四）環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある。</p> <p>4) 投与し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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p> <p>5) フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。</p> <p>(2) 本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。</p>
備考	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2018 年 3 月改訂 ・ 対照薬 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2019 年 7 月改訂

レミマゾラムベシル酸塩
アネレム静注用 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ムンディファーマ株式会社

1.8 添付文書（案）

レミマゾラムベシル酸塩

略号一覧表

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）
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
BIS	Bispectral Index	バイスペクトラルインデックス
C_{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
AUC_{0-inf}	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間0から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$t_{1/2}$	Half Life	半減期
V_z	Volume of Distribution of the Terminal Phase	消失相における分布容積
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積

目次

	頁
略号一覧表.....	2
1.8 添付文書（案）.....	4
1.8.1 効能又は効果の設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能又は効果（案）.....	4
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.2 用法及び用量の設定根拠.....	4
1.8.2.1 用法及び用量（案）.....	4
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....	4
1.8.2.2.1 麻酔導入時の設定根拠.....	4
1.8.2.2.2 麻酔維持時の設定根拠.....	5
1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）.....	5
1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠.....	6
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.4 参考文献.....	14
1.8.5 添付文書（案）.....	15

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果の設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

全身麻酔の導入及び維持

1.8.1.2 効能又は効果（案）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）において、レミゾラムベシル酸塩（以下、本剤）の全身麻酔の導入及び維持に対する有効性及び安全性を、プロポフォールを対照として検討した。有効性の主要評価項目は「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 指標から成る複合的評価指標である「全身麻酔薬としての機能」とし、プロポフォールに対する非劣性を検証した。

全身麻酔薬としての機能の有効率（「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」、のすべてが「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）は、本剤 6 mg/kg/h 群（150 例）、本剤 12 mg/kg/h 群（150 例）及びプロポフォール群（75 例）において、いずれも 100%であった。3 群の有効率がいずれも 100%であったことより、本剤 6 mg/kg/h 群及び本剤 12 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。

以上の成績から、本剤は全身麻酔の導入及び維持に対して有用であると考え、効能又は効果（案）を設定した。

1.8.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

<導入>

通常、成人には、レミゾラムとして 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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 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）において、麻酔導入時の有効性及び安全データに関して、投与速度 6 mg/kg/h 及び 12 mg/kg/h を比較検討した。全身麻酔に必要な 4 条件①鎮静（意識

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

の消失)、②無痛、③筋弛緩、④有害反射の抑制(①から③は全身麻酔に必要な3要素)のうち、①鎮静(意識の消失)を麻酔薬が担っている。鎮静度の指標として、BIS(bispectral index)値が使用されており、一般的にBIS値100~90は覚醒状態、80~60は鎮静状態、60~40は手術に適した全身麻酔状態、40未満は深麻酔であると言われている¹⁾。

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6mg/kg/h群より12mg/kg/h群の方が全般的に高く、気管挿管直後では6mg/kg/h群は57.3%(86/150例)であったのに対して12mg/kg/h群は67.3%(101/150例)であった。

麻酔薬投与開始から意識消失までの時間については、緩やかな導入では麻酔深度が浅い時に外的刺激や口腔内分泌物によって誤嚥、喉頭痙攣が起こる危険性が上がる²⁾。このため、速やかな導入が望ましいとされている。意識消失までの時間は、6mg/kg/h群と12mg/kg/h群の比較において12mg/kg/h群の方が有意に短いことが示された(t検定、 $p<0.0001$)。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、6mg/kg/h群と12mg/kg/h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、6mg/kg/h群と12mg/kg/h群に大きな差はなかった。

以上の成績から、12mg/kg/h群の有効性に関し、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6mg/kg/h群よりも高かったこと、意識消失までの時間が6mg/kg/hよりも有意に短かったこと、また12mg/kg/h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6mg/kg/h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12mg/kg/時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。

1.8.2.2 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)において、本剤6mg/kg/h群及び本剤12mg/kg/h群ともに麻酔維持中は1mg/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2mg/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1mg/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12mg/kg/h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0.2mg/kg”とすることとした。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）

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

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

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。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

- (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等を調節するよう注意喚起することとした。
- (2) 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。
- (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。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及び使用上の注意（案）の設定根拠を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
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	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 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。]	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 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。]	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 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。]	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。
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	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。

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>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]</p>	
<p>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]</p>	<p>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。</p>
<p>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]</p>	<p>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。</p>
<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p>	
<p>9.1.1 ASA 分類Ⅲ以上の患者</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>なお、ASA 分類Ⅲ以上の患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）における全体（麻酔導入期、麻酔維持期）の平均投与時間は ASA 分類Ⅰ又はⅡの患者を対象とした国内臨床試験よりも長いにも関わらず、体重当たりの平均投与量（mg/kg）は少ない傾向がみられた。</p> <p>また、ASA 分類が高くなるほど有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。</p>
<p>9.1.2 薬物依存の既往歴のある患者</p> <p>依存性を生じやすい。[11.1.1 参照]</p>	<p>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</p>

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
	とから設定した。
<p>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。</p>	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。
<p>9.3 肝機能障害患者</p>	
<p>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]</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>9.5 妊婦</p>	
<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	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。

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠						
<p>ことが報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 							
<p>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。</p>	<p>動物実験（ラット）におけるレミ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。</p>						
<p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>	<p>動物試験（ラット及びウサギ）においてレミ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。</p>						
<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>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。</p>						
<p>9.8 高齢者</p> <p>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]</p>	<p>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。</p>						
<p>10. 相互作用</p>							
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="188 1608 472 1697">薬剤名等</th> <th data-bbox="472 1608 632 1697">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="632 1608 794 1697">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="188 1697 472 2018"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="472 1697 632 2018"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="632 1697 794 2018"> <p>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</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>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</p>	<p>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</p>	<p>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</p>	<p>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。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
<p>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</p>	<p>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</p>	<p>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</p>					

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
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）	速するなど 慎重に投与 すること。	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]			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 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]			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 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]			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

1.8 添付文書（案）

レミマゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
	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。
<p>11.1.4 呼吸抑制（頻度不明）</p> <p>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]</p>	<p>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、本剤は人工呼吸による呼吸管理を開始する前から投与されること、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。</p>
<p>11.1.5 覚醒遅延（頻度不明）</p> <p>[8.1 参照]</p>	<p>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。</p>
<p>11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）</p>	<p>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。</p>

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）				使用上の注意（案）の設定根拠
11.2 その他の副作用				国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（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 12 mg/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。
	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				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。
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。				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 溶解後は24時間以内に使用すること。				24時間までの溶解後の安定性データに基づき

1.8 添付文書（案）

レミゾラムベシル酸塩

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
	設定した。
<p>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。</p>	<p>pH4 以上の場合に本剤の溶解度が低くなるため、設定した。</p>
<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p>	<p>他の静脈内持続投与を行う薬剤の添付文書に準拠して設定した。</p>
<p>15. その他の注意</p>	
<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>

1.8.4 参考文献

- 1) 土井 松幸編著, 佐藤 重仁監修. 術中覚醒一回避可能な麻酔の落とし穴ー. 真興交易医書出版部, 東京, 2001. (5.4-23)
- 2) 古賀 和徳, 佐多 竹良. 麻酔に伴う咽頭痙攣の予防とその治療. J UOEH. 2004;26(1):75-83. (5.4-24)

1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

最新の添付文書を確認すること

2019年11月作成（案）

全身麻酔剤

日本標準商品分類番号
871119

貯法：室温保存
有効期間：3年

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)}

アネレム[®] 静注用 50mg

Anerem[®] 50 mg for I.V. Injection 注射用レミマゾラムベシル酸塩

承認番号	
販売開始	2000年00月

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 50 mg
成分・含量 (1バイアル中)	レミマゾラムとして 50 mg (レミマゾラムベシル酸塩 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

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 10 mL を加えて溶解した場合。

4. 効能又は効果

全身麻酔の導入及び維持

6. 用法及び用量

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして 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。

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。
8. 重要な基本的注意
 - 8.1 本剤投与中は、適切な麻酔深度が得られるよう、脳波やバイタルサインのモニタリング等により患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。麻酔深度が深すぎると、覚醒遅延が発現する可能性があることから、麻酔深度は手術に必要な最低限の深さにとどめること。〔7.1、11.1.5 参照〕
 - 8.2 本剤投与中は、呼吸抑制、低血圧、徐脈等が発現する可能性があることから、気道確保、酸素投与等を行った上で、バイタルサインの変動に注意し、呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。また、手術後は患者が完全に回復するまで管理下に置き、呼吸・循環の管理に注意すること。〔11.1.2、11.1.3、11.1.4 参照〕
 - 8.3 必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。〔13.2 参照〕
 - 8.4 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に注意すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 ASA 分類Ⅲ以上の患者
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用の増強や低血圧等の副作用があらわれるおそれがある。
 - 9.1.2 薬物依存の既往歴のある患者
依存性を生じやすい。〔11.1.1 参照〕
 - 9.1.3 脳に器質的障害のある患者
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用が強くあらわれるおそれがある。
 - 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child Pugh 分類 C）
投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の代謝が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〔16.6.2 参照〕
- 9.5 妊婦
 - 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなり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% 未満となったり。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 麻酔・鎮静剤 プロポフォール デクスメデトミジン ケタミン セボフルラン等 麻薬性鎮痛剤 レミフェンタニル等 抗不安剤等 ヒドロキシジン等 局所麻酔剤 リドカイン等 アルコール（飲酒）	血圧低下や覚醒遅延を起こすおそれがある。 併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により、薬物依存を生じることがある。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には慎重に行うこと。[9.1.2 参照]

11.1.2 徐脈（4.7%）

異常が認められた場合には、抗コリン剤（例えばアトロピン）の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.3 低血圧（26%）

異常が認められた場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.4 呼吸抑制（頻度不明）

異常が認められた場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.5 覚醒遅延（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上 10% 未満	1%未満	頻度不明
皮膚	紅斑		
精神神経系	頭痛	譫妄、ジスキネジー	激越
循環器		第二度房室ブロック、心室期外収縮、血圧上昇、高血圧	
消化器	悪心、嘔吐	流涎過多	
肝臓		血中ビリルビン増加	
その他	悪寒		薬効延長

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤と同程度であるが、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。また、投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。[8.3 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 溶解後は 24 時間以内に使用すること。

14.1.3 pH4 以上の場合に本剤の溶解度が低くなるため、アルカリ性注射液での溶解は避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

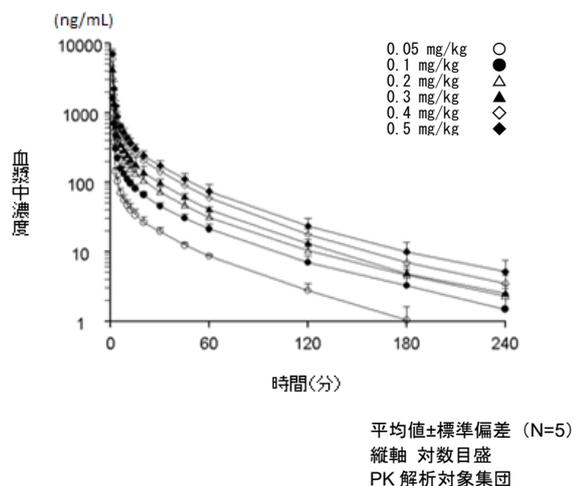
集中治療における鎮静に対する臨床試験において本剤を

24 時間以上持続投与した患者で血中濃度の上昇及び覚醒遅延がみられた。

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 0.05~0.5 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの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²⁾。



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-レミマ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-レミマゾラム (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

レミマゾラムは、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

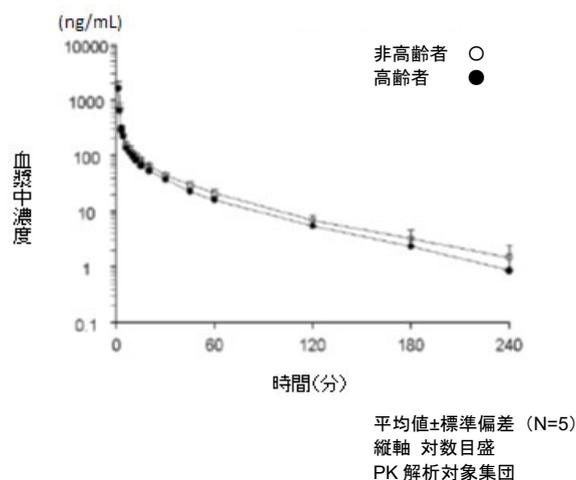
日本人健康成人男性 5 例に本剤 0.2 又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに未変化体は尿中から検出されず、主代謝物として 80%以上が尿中に排泄された²⁾。

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 0.1 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 0.1 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 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 (eGFR15 未満)、及び腎機能正常者 (eGFR80 以上) に本剤 1.5 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中レミマゾラムの 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12 mg/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1 mg/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^{a)}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12 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。

本剤12 mg/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2 mg/kg/時としたが、覚醒徴候が認められた場合、本剤を最大12 mg/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。

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

レミマゾラムは、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=26.3 nmol/L）⁷⁾（*in vitro*）。

18.3 鎮静作用

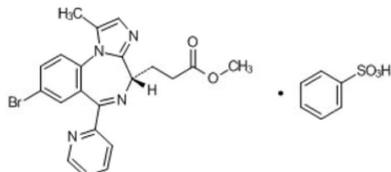
レミマゾラムは、マウス、ラット、ミニブタ及びサルにおいて用量依存的な鎮静作用を示す。レミマゾラムの主代謝物（加水分解物）のGABA_A受容体に対する親和性はレミマゾラムの約1/200（ラット）であり、薬理的に不活性である^{5,6,7)}。また、本剤による鎮静作用は、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルにより拮抗される（ラット及びヒト）¹¹⁻¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レミマゾラムベシル酸塩（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解やすく、エタノールにやや溶解やすく、水にやや溶けにくい。

22. 包装

アネレム®静注用50 mg：10バイアル

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) 社内資料：国内後期第II相/第III相臨床試験
- 11) 社内資料：ラットにおける鎮静作用
- 12) 社内資料：ミニブタにおける鎮静作用
- 13) 社内資料：代謝物の鎮静作用
- 14) 社内資料：拮抗剤投与による鎮静作用
- 15) 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
〒108-6019 東京都港区港南2-15-1
電話 0120-525-272

26. 製造販売業者等



製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

レミマゾラムベシル酸塩
アネレム静注用 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ムンディファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

レミマゾラムベシル酸塩

略号一覧表

略語・用語	内容
JAN	国内の一般的名称
INN	国際一般的名称
r-INN	Recommended International Nonproprietary Names

目次

	頁
略号一覧表.....	2
1.9 一般的名称に係る文書	4
1.9.1 国内の一般的名称 (JAN)	4
1.9.2 国際一般的名称 (INN)	4

レミゾラムベシル酸塩

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称 (JAN)

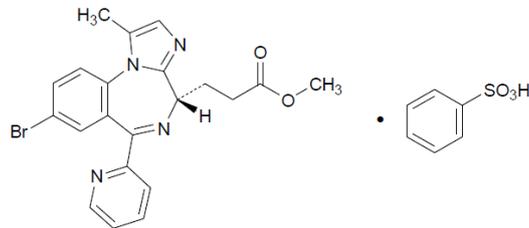
平成 24 年 2 月 9 日付薬食審査発 0209 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により、以下のように通知された。

(1) 医薬品一般的名称

日本名：レミゾラムベシル酸塩

英名：Remimazolam Besilate

(2) 化学構造式



1.9.2 国際一般的名称 (INN)

remimazolam

(r-INN List 64, WHO Drug Information Vol.24.(3)(2010))

レミマゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ムンディファーマ株式会社

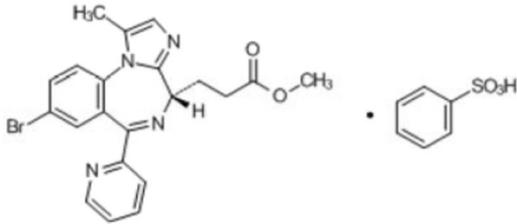
目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

レミマゾラムベシル酸塩

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-{(4S)-8-ブロモ-1-メチル-6-ピリジン-2-イル-4H-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																																																				
構造式																																																					
効能・効果	全身麻酔の導入及び維持																																																				
用法・用量	<p><導入></p> <p>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。</p> <p><維持></p> <p>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。</p> <p>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。</p>																																																				
劇薬等の指定																																																					
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：レミマゾラムベシル酸塩</p> <p>製剤：アネレム静注用 50 mg (1 バイアル中にレミマゾラムとして 50 mg 含有)</p>																																																				
毒性	<p>急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路 (投与時間)</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>静脈内</td> <td>♂、♀</td> <td>40、50、65、100、125</td> <td>>125</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>静脈内</td> <td>♂、♀</td> <td>0、0.5、1、2、5、10、20、40、60、80、90、100</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>静脈内 (6 時間 持続投与)</td> <td>♂</td> <td>6、18、60、150</td> <td>>150</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路 (投与期間)</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>静脈内、4 週間</td> <td>♂、♀</td> <td>10、20、30</td> <td>20</td> <td>投与部位局所の炎症性反応</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">サル</td> <td>静脈内、4 週間</td> <td>♂、♀</td> <td>5、10、20</td> <td>5</td> <td>腎臓に限局性又は多巣性の尿細管空胞化</td> </tr> <tr> <td>静脈内 (9 時間 持続投与)、2 週間</td> <td>♂、♀</td> <td>6.75、9、11.25、22.5</td> <td>22.5</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> <tr> <td>静脈内 (12 時間 持続投与)、4 週間</td> <td>♂、♀</td> <td>12、30、60</td> <td>30</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	投与経路 (投与時間)	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	静脈内	♂、♀	40、50、65、100、125	>125	ラット	静脈内	♂、♀	0、0.5、1、2、5、10、20、40、60、80、90、100	90	サル	静脈内 (6 時間 持続投与)	♂	6、18、60、150	>150	動物種	投与経路 (投与期間)	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見*	ラット	静脈内、4 週間	♂、♀	10、20、30	20	投与部位局所の炎症性反応	サル	静脈内、4 週間	♂、♀	5、10、20	5	腎臓に限局性又は多巣性の尿細管空胞化	静脈内 (9 時間 持続投与)、2 週間	♂、♀	6.75、9、11.25、22.5	22.5	特記すべき所見なし	静脈内 (12 時間 持続投与)、4 週間	♂、♀	12、30、60	30	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
動物種	投与経路 (投与時間)	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)																																																	
マウス	静脈内	♂、♀	40、50、65、100、125	>125																																																	
ラット	静脈内	♂、♀	0、0.5、1、2、5、10、20、40、60、80、90、100	90																																																	
サル	静脈内 (6 時間 持続投与)	♂	6、18、60、150	>150																																																	
動物種	投与経路 (投与期間)	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見*																																																
ラット	静脈内、4 週間	♂、♀	10、20、30	20	投与部位局所の炎症性反応																																																
サル	静脈内、4 週間	♂、♀	5、10、20	5	腎臓に限局性又は多巣性の尿細管空胞化																																																
	静脈内 (9 時間 持続投与)、2 週間	♂、♀	6.75、9、11.25、22.5	22.5	特記すべき所見なし																																																
	静脈内 (12 時間 持続投与)、4 週間	♂、♀	12、30、60	30	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																																																

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

レミマゾラムベシル酸塩

						少、並びに網状赤血球割合の増加)								
	*：薬理作用に基づく鎮静、活動性低下、歩行異常などの症状を除く。													
副作用	<p>全身麻酔を施行する手術患者</p> <p>国内で実施した後期第 II 相/第 III 相試験のうち、本剤が投与された 150 例（導入速度：12 mg/kg/時間投与群）において、副作用が 64 例（42.7%）に認められた。</p> <p>副作用発現率 64/150 例（42.7%）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低血圧</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>						副作用の種類	例数	低血圧	39	嘔吐	12	悪心	11
副作用の種類	例数													
低血圧	39													
嘔吐	12													
悪心	11													
会社	ムンディファーマ株式会社 製剤：輸入													

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
第3部（モジュール3）：品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	Nomenclature	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Manufacturing Process and Controls	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	Specification	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.4	Batch Analyses	■	-	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.4.5	Justification of Specification	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	Container Closure System	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.2	Batch Formula	■	-	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	Specifications	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	Specification(s)	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	Container Closure System	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1	Facilities and Equipment	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	Excipients	■■■■	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料							
	該当なし						
3.3 参考文献							
3.3-1	Maruoka, H. and et al (1975). "Toxicity studies of dextran-40 formulations." Japanese Pharmacology and Therapeutics 3(2): 25-78.						
3.3-2	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (Jan.2012). Pharmaceutical Interview Forms of Low Molecular Dextran L injection						
3.3-3	Japan Pharmacists Education Center (2001). The Japanese pharmacopoeia drug information 2001, 1229-1231.						
3.3-4	Falk V, Forkman B, Arfors KE; The permeability of the placenta to dextrans. Acta Obst Gynecol Scand 1967; 46:414-417.						
3.3-5	http://www.st.rim.or.jp/~shw/MSDS/12010250.pdf						

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	GlaxoWellcome CustomScreen Report (Remimazolam)			Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	GlaxoWellcome CustomScreen Report (CNS 7054)			Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	ONO-2745BS及び代謝物ONO-IN-252の各種受容体等に対する結合親和性の検討				国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	<i>In Vitro</i> Pharmacology Study of CNS7054 and Remimazolam			France Taiwan	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Competition for [³ H]Flunitrazepam Binding to Homogenates of Rat, Pig and Human Brain Tissue by CNS 7056X, CNS 7054X and Midazolam			USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	CNS 7056X-besylate: Modulatory Effects on Recombinant GABA Currents Recorded from Stably Transfected Ltk Cells			Switzerland	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Evaluation of CNS 7056X Besylate Salt for Sleep Induction (Loss of Righting Reflex) and Reversal by Flumazenil			(株)	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-8	Evaluation of (S)-CNS 7056X Besylate, (R)-CNS 7056X Besylate and CNS 7054X for Sleep Induction (Loss of Righting Reflex) in the Mouse [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] (仏)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	ONO-2745BSのラット鎮静作用の検討（既存薬物との比較および用量反応性） [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	ONO-2745BS のラット鎮静作用を評価するための試験条件設定 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-11	The Sedative Effect of Acute Intravenous Administration of CNS 7056X and Midazolam in the Rat [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	In Vivo Electrophysiological Evaluation of Putative Benzodiazepine Agonists [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	ベンゾジアゼピン拮抗薬投与によるONO-2745BSの鎮静作用を評価するための試験条件設定 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-14	化合物Sの鎮静作用の検討 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-15	ONO-2745および対照薬の鎮静作用における溶媒および動物の系統の比較検討 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-16	ONO-2745BSのラット鎮静作用の検討（既存薬物との比較および用量反応性）-ED ₅₀ 値とLD ₅₀ 値に関する追加解析- [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-17	Evaluation of CNS 7056X Besylate Salt in Two Vehicles for Sleep Induction (Loss of Righting Reflex) in the Rat [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] (仏)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18	ONO-2745BS (Lot番号YMK110831) のラット鎮静作用 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-19	ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤投与によるONO-2745BSおよび既存薬物の鎮静作用 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-20	ONO-2745BS の代謝物および光学異性体のラット鎮静作用 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-21	ONO-IN-251のミニブタ鎮静作用及び血中動態の検討 (急速単回投与、持続投与) [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-22	The Sedative Effect of Intravenous Administration of CNS 7056X and Midazolam in the Yucatan Micropig [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-23	ミニブタにおけるONO-IN-251 の導入及び維持投与での鎮静作用 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-24	ミニブタにおけるONO-IN-251 BSの長期持続投与での鎮静作用を評価するための条件設定 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-25	ミニブタにおけるONO-IN-251BS の長期持続投与での鎮静作用 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	ラットにおけるONO-2745BSの健忘作用の検討				国内	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effects of CNS7056X.Besylate Salt (CNS7056B) in the Irwin Test in Rats			, UK	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Effect of CeNeS Limited Test Substances on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells			UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	Effect of CNS7054X on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells			UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	A Study of the Effects of CENES Compounds A-D on hERG Current			UK	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	Effect of CNS 7056X.besylate salt and CNS 7054X on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells			, UK	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-6	ONO-2745BSのモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-7	ONO-IN-252 (ONO-2745BS代謝物) のモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-8	ONO-2745BSのラットにおける血液機能に対する作用検討 (in vitro)				国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-9	ONO-2745BSのヒトにおける血液機能に対する作用 (<i>in vitro</i>)				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-10	ONO-IN-252 (ONO-2745BS代謝物) のヒトにおける血液機能に対する作用 (<i>in vitro</i>)				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-11	Blood Pressure and Heart Rate Hemodynamic Evaluation of CNS7056 in Conscious Telemeterized Male Sprague-Dawley Rats Following a Single Intravenous Bolus Administration			USA	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-12	Study of Blood Oxygen Saturation in Rabbits with CNS 7056 by Intravenous Administration (non-GLP)			, Germany	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-13	Effects of ONO-IN-251 on the Respiratory and Cardiovascular Systems in Micropigs				国内	社内資料	参考
4.2.1.3-14	ONO-2745BS の覚醒下カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-15	ONO-2745BSの覚醒下カニクイザルにおける呼吸系に対する安全性薬理試験				国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4-1	Evaluation of CNS 7056 and Midazolam with Fentanyl for Sleep Induction (Loss of Righting Reflex) in the Rat (IV Administration)				海外	社内資料	参考
4.2.1.4-2	ラットにおけるONO-2745BSのフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-3	ラットにおけるONO-2745BSのフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用（鎮痛作用）				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-4	ラットにおけるONO-2745BSのレミフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-5	ラットにおけるONO-2745BSのレミフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用（鎮痛作用）				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-6	ラットにおけるONO-2745BSのレミフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用（鎮痛作用2）				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-7	ラットにおけるONO-2745BSの麻酔・鎮静剤との薬力学的薬物相互作用				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-8	ラットにおけるONO-2745BSのヒドロキシジンとの薬力学的薬物相互作用				国内	社内資料	参考
4.2.1.4-9	ラットにおけるONO-2745BSのアトロピンとの薬力学的薬物相互作用				国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.4-10	ラットにおけるONO-2745BSのケタミンとの薬力学的薬物相互作用 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-11	ONO-2745BSのセボフルランとの薬力学的薬物相互作用を評価するための試験条件設定 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-12	ラットにおけるONO-2745BSのセボフルランとの薬力学的薬物相互作用 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-13	ラットにおけるONO-2745BSのセボフルランとの薬力学的薬物相互作用（血圧、心拍数） [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-14	ラットにおけるONO-2745BSの鎮痛剤との薬力学的薬物相互作用（血圧、心拍数） [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-15	ラットにおけるONO-2745BSのドパミン、フェニレフリンとの薬力学的薬物相互作用（血圧、心拍数） [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-16	ラットにおけるONO-2745BSのランジオール、リドカインとの薬力学的薬物相互作用（血圧、心拍数） [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-17	ラットにおけるONO-2745BSのミルリノン、ジゴキシンの薬力学的薬物相互作用（血圧、心拍数） [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-18	ラットにおけるONO-2745BSのニカルジピン、ニトログリセリン、アルプロスタジルとの薬力学的薬物相互作用（血圧、心拍数） [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.4-19	ONO-2745BSの筋弛緩剤及び筋弛緩剤の拮抗剤との薬力学的薬物相互作用を評価するための試験条件設定	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-20	ミニブタにおけるONO-IN-251のフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.1.4-21	サルにおけるONO-2745BSのレミフェンタニルとの薬力学的薬物相互作用	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	LC/MS/MS法によるラット血漿中ONO-2745 およびその代謝物ONO-IN-252の濃度測定法バリデーション	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	LC/MS/MS法によるサル血漿中ONO-2745およびその代謝物ONO-IN-252の濃度測定法バリデーション	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Method Transfer and Establishment for Quantification of CNS 7056X and CNS 7054X in Pig Plasma, and Associated Sample Analysis	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Method establishment for quantification of Midazolam in pig plasma, associated sample analysis for Midazolam, CNS 7056X and CNS 7054X, and stability of CNS 7056X in pig plasma and whole blood	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-5	Full validation of an analytical procedure for the determination of CNS 7056x and its metabolite, CNS 7054x, in rat plasma and partial validation in dog plasma using solid phase extraction followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Partial Validation of an HPLC Method with Mass Spectrometric Detection to Quantify CNS 7056X.besylate salt and CNS 7054X in Rat Plasma [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Remimazolam: The Validation of a Method for the Determination of Remimazolam and CNS7054 in Rat Plasma (range 20 to 20000 ng/mL and 100 to 100000 ng/mL, respectively) using LC-MS/MS [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	Remimazolam: The Validation of a Method for the Determination of Remimazolam and CNS7054 in Rabbit Plasma (Range 10 to 10000 ng/mL and 20 to 20000 ng/mL, Respectively) Using LC-MS/MS [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	Validation of an HPLC method with tandem Mass spectrometric detection to quantify CNS7056 and its metabolite CNS7054X in rabbit plasma [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	LC/MS/MS法によるミニブタ血漿中ONO-2745および代謝物ONO-IN-252濃度測定法バリデーション [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-11	Full Validation of an Analytical Procedure for the Determination of CNS 7056X.besylate salt and its Metabolite, CNS 7054X, in Primate Plasma using Solid Phase Extraction followed by HPLC with Tandem Mass Spectrometric Detection [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-12	Remimazolam: The Validation of a Method for the Determination of Remimazolam and CNS7054 in Minipig Plasma (range 20 to 20000 ng/mL and 100 to 100000 ng/mL, respectively) using LC-MS/MS [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-13	Dextran 40: Validation of a Method for the Determination of Dextran 40 in Rat Plasma (range 0.8 to 40 mg/mL) by ELISA [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	The Plasma Kinetics of CNS 7056X, and its Metabolite, CNS 7054X, in the Rat Following Single Intravenous Administration [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与した時の血漿中放射能濃度推移 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of CNS 7056 and its principal metabolite, CNS7054 after a single intravenous and oral administration in female NZW rabbits (cross-over trial) [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-4	The Plasma Kinetics of CNS 7056X, and its Metabolite, CNS 7054X, in the Dog Following Single Intravenous Administration [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	ONO-2745BSの動態試験-ミニブタにONO-2745BSを静脈内急速単回投与した時の血漿中ONO-2745およびONO-IN-252濃度推移- [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	Pharmacokinetics of RF10007 after single intravenous administration to cynomolgus monkeys [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-7	ONO-2745BSのカニクイザルにおける7日間静脈内持続投与による薬物動態試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-8	ONO-2745BSのカニクイザルにおける単回静脈内持続投与トキシコキネティクス試験	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	ONO-2745BSの動態試験-ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与したときの組織分布-				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	CNS 7056 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CNS 7056 in Sheep, and Comparison with Midazolam and Propofol			Australia	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-3	カニクイザルに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与した時の血中動態、分布および糞尿排泄				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	ONO-2745BSの動態試験-授乳ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与後の乳汁排泄-				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-5	妊娠ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与後の胎盤移行				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	¹⁴ C-ONO-2745BSを用いた蛋白結合試験 (<i>in vitro</i>)				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-7	加水分解代謝物の <i>in vitro</i> 蛋白結合試験				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-8	Plasma Protein Binding of Remimazolam and CNS-7054 in Human, Minipig, and Rabbit Plasma			, Finland	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-9	¹⁴ C-ONO-2745BSの <i>in vitro</i> 血球移行試験				国内	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	¹⁴ C-ONO-2745BSを用いた生体試料中安定性試験および蛋白結合試験の予備検討 (<i>in vitro</i>)				国内	社内資料	参考
4.2.2.4-2	Incubation of CNS7056X and Remifentanil with liver, lung, kidney and brain homogenates				海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Incubation of CNS7056X and Remifentanil with rat, mouse, dog and human liver homogenates				海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	Incubation of CNS7056X with Cynomolgus monkey liver, lung, kidney and brain homogenates				海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	¹⁴ C-ONO-2745BSの代謝に関与するエステラーゼ分子種の推定及びONO-2745BSの加水分解に与える併用薬の影響				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-6	ONO-2745BSの動態試験-ヒトカルボキシエステラーゼ発現系膜蛋白を用いた <i>in vitro</i> 代謝-				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-7	ONO-2745BSの動態試験-ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回投与後の代謝物組成分析-				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-8	ONO-2745BSの動態試験-カニクイザルに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回投与後の代謝物組成分析-				国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-9	ONO-2745BSの動態試験-代謝物の構造推定 (その2)				国内	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	ONO-2745BSの動態試験-ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与した時の糞尿排泄				国内	社内資料	評価
4.2.2.5-2	ONO-2745BSの動態試験-ラットに ¹⁴ C-ONO-2745BSを単回静脈内投与した時の胆汁排泄				国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)							
4.2.2.6-1	CNS7056Xの導入評価試験 - 各種ヒトCYP分子種の代謝に及ぼすCNS7056XおよびCNS7054Xの影響 -				国内	社内資料	参考
4.2.2.6-2	ONO-2745BSの動態試験 - ONO-2745BS及びONO-IN-252のヒトCYP分子種の代謝酵素活性に対する阻害作用の評価-				国内	社内資料	参考
4.2.2.6-3	ONO-2745BS: Evaluation of CYP450 Induction using Primary Cultures of Human Hepatocytes				海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	Evaluation of Cytochrome P450 Induction Following Exposure of ONO-IN-252 to Primary Cultures of Human Hepatocytes				海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	Human liver carboxylesterase inhibition by CNS 7056 and Remifentanyl				海外	社内資料	評価
4.2.2.6-6	ONO-2745BSの動態試験-ONO-2745BSの各種エステラーゼに対する阻害作用				国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-7	INHIBITION OF REMIMAZOLAM METABOLISM IN HUMAN LIVER S9 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-8	Evaluation of ¹⁴ C-ONO-2745BS as a Substrate of a Panel of Human Drug Transporters [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-9	<i>In vitro</i> Interaction Studies of Remimazolam with human BSEP Efflux (ABC) transporter and with human MATE1 and MATE2K Uptake Transporters, and its metabolite CNS7054 with human BSEP, BCRP, MDR1, MRP2, MRP3 and MRP4 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1 and MATE2K Uptake Transporters [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-10	Evaluation of ONO-2745BS and ONO-IN-252 as Inhibitors of a Panel of Human Drug Transporters [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-11	ONO-2745BSの動態試験 - ヒトP-糖タンパク質発現細胞を用いた膜透過性に関する検討- [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7-1	CNS7056Xのヒトにおける代謝クリアランスおよび消失半減期の予測 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Acute Intravenous Toxicity Study in the Mouse	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	Evaluation of RF10007 for Sleep Induction and Safety in the Rat	■■■■■	■■■■■	■■■■■ China	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	Extended single doses toxicity study of remimazolam following oral administration to CD® rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-4	Extended single doses toxicity study of remimazolam following oral administration to rabbits	■■■■■	■■■■■	■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	ONO-2745BSのカニクイザルにおける単回静脈内持続投与毒性試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-6	ONO-2745BS (ロット番号TFM110113-1) のカニクイザルにおける単回静脈内持続投与毒性試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	CNS 7056X Intravenous Vehicle Tolerability and Dose Range Finding Study in the Rat with Toxicokinetic Evaluation	■■■■■	■■■■■	■■■■■, UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Four Week Intravenous (Bolus) Repeat Dose Toxicity Study in the Rat with a 2 Week Recovery Period	■■■■■	■■■■■	■■■■■, UK	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-3	CNS 7056X Intravenous (Bolus) Maximum Tolerated Dose (MTD) and 14 Day Repeat Dose Study in the Primate [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	ONO-2745BSのカニクイザルにおける2週間反復静脈内持続投与毒性試験及び2週間回復性試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-5	ONO-2745BSのカニクイザルにおける4週間反復静脈内持続投与毒性試験及び4週間回復性試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-6	Toxicity Experiment with 4 Weeks of Repeated Intravenous RF10007 Injections in Cynomolgus Monkeys and 2 Week Recovery Period [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] China	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	Four Week Intravenous (Bolus) Repeat Dose Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 2 Week Recovery Period [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	ONO-2745BSのカニクイザルにおける5日間反復静脈内持続投与毒性試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-9	14-Day Dose Range Finding Study of CNS7056 (Remimazolam) in Göttingen Minipigs Following Repeated Intravenous Infusion up to 6-hours [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-10	4-week Subchronic Study of CNS7056 (Remimazolam) in Göttingen Minipigs Following Repeated Intravenous 6-hour Infusion [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], Germany	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-11	Remimazolam – Ascending Intranasal Dose Toxicokinetic Study in the Male Rat	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-12	Extended Repeated Dose Toxicity, Pharmacokinetic and Bioavailability Study Combined with Sedation Score Profiling Following Intranasal and Intravenous Administration of Remimazolam to Male Sprague Dawley® Rats –Multi Site Study	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	CNS-7056Xの細菌を用いる復帰突然変異試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.3.1-2	Bacterial Reverse Mutation Test	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	ONO-2745BS (ロット番号：YMK110831) の細菌を用いる復帰突然変異試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	Mouse Lymphoma Assay	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-5	ONO-2745BS (ロット番号：YMK110831) のマウスリンフォーマTK試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2-1	Rat Micronucleus Test	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.2-2	ONO-2745BSのラットにおけるコメット-小核コンビネーション試験 - ONO-2745BSの投与量設定のための予備試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.3.2-3	ONO-2745BSのラットにおけるコメット-小核コンビネーション試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
	該当なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当なし						
4.2.3.4.3 その他の試験							
	該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Examination of the influence of CNS 7056 on the fertility and early embryonic development to implantation of rats following intravenous administration to the animals of the f ₀ generation -in accordance with ICH guideline 386/95 section 4.1.1- -Segment I study-	■■■■■	■■■■■	■■■■■, Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	Remimazolam Besylate: An Intravenous Infusion Dose Range Finding Developmental Study in the Rabbit	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.1-3	An Extended Fertility/Mating Study of Remimazolam Besylate by Intravenous Infusion and Intravenous (Bolus) Injection in Rabbits	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Dose-range-finding Study for a Study of Embryo-fetal Development in Rats with CNS 7056 by Intravenous Administration [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	Study of embryo-fetal development in rats with CNS 7056 by intravenous administration -multi-site study- -in accordance with the ICH guideline 386/95 section 4.1.3- -Embryotoxicity Study/Segment II Study- [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	Dose-range-finding Study for a Study of Embryo-fetal Development in Rabbits with CNS 7056 by Intravenous Administration [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	Study of embryo-fetal development in rabbits with CNS 7056 by intravenous administration -in accordance with the ICH guideline 386/95 section 4.1.3- -Embryotoxicity Study/Segment II Study- -multi-site study- [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], Germany	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3-1	ONO-2745BSのラットにおける静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当なし						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	ONO-2745BSのラットにおける静脈内持続投与による刺激性検討	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.6-2	ONO-2745BSの静脈内持続投与に関する検討	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.6-3	ONO-2745BSのラットにおける静脈内持続投与による投与部位への刺激性に関する検討（最終報告書訂正書）	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.6-4	ONO-2745BSのラットにおける静脈内持続投与による投与部位への刺激性に関する検討2	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.6-5	ONO-2745BSのラットにおける静脈内持続投与による投与部位への刺激性に関する検討3	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.6-6	CNS 7056B: Local Tolerance and Irritation (Intravenous and Paravenous routes) Test in Rabbits	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-7	RF10007: Irritation on Blood Vessel Test in Rabbits	■■■■■	■■■■■	■■■■■ China	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-8	CNS 7056: Local Tolerance Intravenous Infusion Study in Pigs	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-9	ONO-2745BSのカニクイザルにおける7日間反復静脈内持続投与毒性試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.6-10	ONO-2745BSのカニクイザルにおける単回静脈内持続投与毒性試験2				国内	社内資料	評価
4.2.3.6-11	ONO-2745BSのカニクイザルにおける静脈内持続投与時の血中凝固因子及び静脈血管超音波検査				国内	社内資料	参考
4.2.3.6-12	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of CNS7056 (Remimazolam) in Göttingen Minipigs Combined with Sedation Score Profiling Following Single Intranasal Administration			Germany	海外	社内資料	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	RF10007: Active Systemic Anaphylaxis in Guinea Pig			China	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.1-2	ONO-2745BS及びその代謝物（ONO-IN-252）のBalb/c 3T3細胞を用いる光細胞毒性試験				国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	Evaluation of the Haemolytic Potentials of CNS 7056B in Human Whole Blood In-vitro			UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2-2	ONO-2745BSのヒトにおける溶血試験（in vitro）				国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2-3	ONO-2745BSのヒト血液における溶血性及びヒト血漿における溶解性の検討				国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.2-4	Hemolytic Potentials of RF10007 in Rabbit Erythrocytes <i>In Vitro</i> [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] China	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2-5	CNS7056B: Compatibility in Human Plasma and Whole Blood [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.2-6	CNS7056B: Compatibility in Pig Plasma [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当なし					社内資料	
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4-1	ONO-2745BS薬物弁別試験（ラット）予備検討 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4-2	ONO-2745BSのラットにおける薬物弁別試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-3	アカゲザルの静脈内自己投与によるONO-2745BSの強化効果に関する試験 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-4	Pilot Study in Female Rats to Explore the Tolerability and Optimal Dosing Regimen for a Study to Determine the Potential of Remimazolam to Induce Pharmacological Tolerance and Physical Dependence on Withdrawal in Sprague-Dawley Rats [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted], UK	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.4-5	Determination of the Potential of Remimazolam to Induce Pharmacological Tolerance and Physical Dependence on Withdrawal in Female Sprague-Dawley Rats	■■■■	■■■■	■■■■, UK	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.4-6	Evaluation of Remimazolam in Comparison with Midazolam for Potential to Induce Tolerance, Physical Dependence and Withdrawal Symptoms in the Rat	■■■■	■■■■	■■■■ France	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4-7	ONO-2745BSのカニクイザルにおける身体依存性試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5-1	ONO-IN-252のラットにおける静脈内投与による血中曝露検討	■■■■	■■■■	■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.5-2	ONO-IN-252のラットにおける静脈内投与による胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.5-3	ONO-IN-252のカニクイザルにおける静脈内持続投与用量設定試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	ONO-IN-267の細菌を用いる復帰突然変異試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	ONO-IN-267のマウスリンフォーマTK試験	■■■■	■■■■	■■■■	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.6-3	ONO-2745BS製剤の分解生成物（ONO-G0000-854）の無拘束覚醒下ラットにおける血圧、心拍数及び呼吸機能に対する作用	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-4	ONO-2745BS製剤の分解生成物（ONO-G0000-854）のラットにおける単回静脈内投与による毒性試験	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	ONO-2745BSに含まれる不純物のラットにおける毒性検討	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-6	ONO-2745BSの製剤分解物によるラットの死因検討	■■■■■	■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	28-DAY REPEATED DOSE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DEXTRAN 40 IN WISTAR RATS, FOLLOWED BY A 14-DAY RECOVERY PERIOD, INCLUDING TOXICOKINETICS	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Hungary	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	EXTENDED TOXICOKINETIC STUDY OF DEXTRAN 40 ADMINISTERED INTRAVENOUSLY FOR 28 DAYS IN WISTAR RATS	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Hungary	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	7-DAY REPEATED DOSE TOXICITY STUDY OF DEXTRAN 40 IN RENALLY IMPAIRED RATS FOLLOWED BY A 7-DAY RECOVERY PERIOD	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Hungary	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3 参考文献							
4.3-1	Martin IL, Lattmann E. Benzodiazepine recognition site ligands and GABAA receptors. <i>Exp Opin Ther Patents</i> . 1999; 9(10): 1347-1358.						
4.3-2	Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2011; 10: 685-697.						
4.3-3	Mattu A, Brady WJ, Perron AD. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. <i>Am J Emerg Med</i> . 2002; 20(4): 314-326.						
4.3-4	Van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, et al. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: A previously ignored phenomenon, with a method for correction. <i>Br J Pharmacol</i> . 2008; 154: 1474-1481.						
4.3-5	Holzgreffe H, Ferber G, Champeroux P, et al. Preclinical QT safety assessment: cross-species comparisons and human translation from an industry consortium. <i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> . 2014; 69(1): 61-101.						
4.3-6	Upton RN, Martinez AM, Grant C. Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep. <i>Br J Anaesth</i> . 2009; 103(6): 848-857.						
4.3-7	Horsfall JT, Sprague JE. The pharmacology and toxicology of the 'Holy Trinity'. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2017; 120: 115-119.						
4.3-8	Thomsen R, Rasmussen HB, Linnet K, The INDICES Consortium. <i>In vitro</i> drug metabolism by human carboxylesterase 1: Focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2014; 42: 126-133.						
4.3-9	FDA: Guidance for Industry. <i>In vitro</i> metabolism- and transporter-mediated drug-drug interaction studies. Draft Guidance. 2017.						
4.3-10	European Medicines Agency: Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). 2012.						
4.3-11	Weber K, Mowat V, Hartmann E, et al. Pathology in Continuous Infusion Studies in Rodents and Non-Rodents and ITO (Infusion Technology Organisation)-Recommended Protocol for Tissue Sampling and Terminology for Procedure-Related Lesions. <i>J Toxicol Pathol</i> . 2011 Jun; 24: 113-124.						
4.3-12	Lilbert J, Burnett R. Main vascular changes seen in the saline controls of continuous infusion studies in the cynomolgus monkey over an eight-year period. <i>Toxicol Pathol</i> . 2003; 31(3): 273-280.						

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-13	Lilbert J, Mowat V. Common vascular changes in the jugular vein of saline controls in continuous infusion studies in the beagle dog. Toxicol Pathol. 2004; 32(6): 694-700.						
4.3-14	Magni VC, Frost RA, Leung JWC, Cotton PB. A randomized comparison of midazolam and diazepam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. Br J Anaesth. 1983; 55: 1095-1101.						
4.3-15	Graham CW, Pagano RR, Conner JT. Pain and clinical thrombophlebitis following intravenous diazepam and lorazepam. Anaesthesia. 1978; 33: 188-191.						
4.3-16	Hegarty JE, Dundee JW. Sequelae after the intravenous injection of three benzodiazepines—diazepam, lorazepam, and flunitrazepam. British Medical Journal. 1977; 2: 1384-1385.						
4.3-17	Jensen S, Hüttel MS, Olesen AS. Venous complications after i.v. administration of diazemuls (diazepam) and dormicum (midazolam). Br J Anaesth. 1981; 53: 1083-1085.						
4.3-18	Okudera Y, Matsunaga T, Sato M, et al. The impact of high-frequency magnetic stimulation of peripheral nerves: muscle hardness, venous blood flow, and motor function of upper extremity in healthy subjects. Biomedical Research (Tokyo). 2015; 36(2): 81-87.						
4.3-19	Kleingeist B, Böcker R, Geisslinger G, Brugger R. Isolation and pharmacological characterization of microsomal human liver flumazenil carboxylesterase. J Pharm Pharmaceut Sci. 1998; 1(1): 38-46.						
4.3-20	Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid? Indian Journal of Anaesthesia. 2009; 53(5): 592-607.						
4.3-21	Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. Can J Anesth. 2006; 53(6): S30-S39.						
4.3-22	Gözszy B, Kátó L. Investigation into the mechanism of dextran-induced edema in rats. Can J Biochem Physiol. 1963; 41: 1855-1863.						
4.3-23	Kitazawa I, Ito S, Kagawa Y, et al. Effects of repeated intravenous administration of dextrans, water-soluble macromolecules, in rats. J Toxicol Pathol. 2014; 27: 231-234.						
4.3-24	丸岡久雄, 幸田昇一, 森峰雄, 他. デキストラン40製剤の毒性試験. 薬理と治療. 1975; 3(2): 201-254.						
4.3-25	Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. Handbook Exp Pharmacol. 2008; 182: 335-360.						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-26	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993; 10(7): 1093-1095.						
4.3-27	Chiou WL. The phenomenon and rationale of marked dependence of drug concentration on blood sampling site. Implications in pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics (Part I). Clin Pharmacokinet. 1989; 17(3): 175-199.						
4.3-28	Chiou WL. The phenomenon and rationale of marked dependence of drug concentration on blood sampling site. Implications in pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics (Part II). Clin Pharmacokinet. 1989; 17(4): 275-290.						
4.3-29	Xie M, Yang D, Wu M, et al. Mouse liver and kidney carboxylesterase (M-LK) rapidly hydrolyzes antitumor prodrug irinotecan and the N-terminal three quarter sequence determines substrate selectivity. Drug Metab Dispos. 2003; 31(1): 21-27.						
4.3-30	Li B, Sedlacek M, Manoharan I, et al. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. Biochem Pharmacol. 2005; 70: 1673-1684.						
4.3-31	Diehl KH, Hull R, Morton D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol. 2001; 21: 15-23.						
4.3-32	Zabalegui Perez A, Ayuela Azcarate JM, Perez Ojeda G, et al. Catheter-related central venous thrombosis in the course of an uncomplicated acute myocardial infarction: Diagnostic usefulness of echocardiography. Rev Esp Cardiol. 2002; 55(4): 446-448.						
4.3-33	Hoggard J, Saad T, Schon D, et al. Guidelines for Venous Access in Patients with Chronic Kidney Disease. A position statement from the American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology. Clinical Practice Committee and the Association for Vascular Access. Seminars in Dialysis. 2008; 21(2): 186-191.						
4.3-34	Lui KW, Yeow KM, Wan YL, et al. Ultrasound guided puncture of the brachial artery for haemodialysis fistula angiography. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 98-101.						
4.3-35	Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 75-84.						
4.3-36	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Chronic Kidney Disease in Diabetes. Can J Diabetes. 2013; 37: S129-S136.						

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-37	Bagnis C, Beaufils H, Jacquiaud C, et al. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2001; 16: 932-938.						
4.3-38	Silkensen JR, Agarwal A, Nath KA, et al. Temporal induction of clusterin in cisplatin nephrotoxicity. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 1997; 8: 302-305.						
4.3-39	Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: A comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. <i>J Investig Med</i> . 2013 Mar; 61(3): 564-568.						
4.3-40	Sugiyama A, Sun J, Nishinohara M, et al. Expressions of lipid oxidation markers, N(ϵ)-hexanoyl lysine and acrolein in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. <i>J Vet Med Sci</i> . 2011; 73(6): 821-826.						
4.3-41	株式会社大塚製薬工場: 医薬品インタビューフォーム 低分子デキストランL注. 2012年1月.						
4.3-42	編集/財団法人日本薬剤師研修センター: 日本薬局方医薬品情報 2001. じほう2001; 1229-1231.						
4.3-43	Falk V, Forkman B, Arfors KE. The permeability of the placenta to dextrans. <i>Acta Obst et Gynec Scandinav</i> . 1967; 46: 414-418.						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
	該当なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
	該当なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
	該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	LC/MC/MS法によるヒト血漿中ONO-2745およびその代謝物濃度測定法バリデーション (報告書番号：████████)	████████	████████	████████	国内	社内資料	-
5.3.1.4-2	LC/MC/MS法によるヒト尿中ONO-2745およびその代謝物濃度測定法バリデーション (報告書番号：████████)	████████	████████	████████	国内	社内資料	-
5.3.1.4-3	LC/MS/MS法によるヒト血漿中非結合型ONO-2745 濃度測定法バリデーション (報告書番号：████████)	████████	████████	████████	国内	社内資料	-
5.3.1.4-4	Validation of an HPLC Method with Tandem Mass Spectrometric Detection to Quantify CNS7056X and Its Metabolite CNS7054X in Human Plasma (報告書番号：████████)	████████	████████	████████	海外	社内資料	-
5.3.1.4-5	Partial Validation of an HPLC Method with Tandem Mass Spectrometric Detection to Quantify CNS7056B and its Metabolite CNS7054X in Human Plasma (報告書番号：████████)	████████	████████	████████	海外	社内資料	-

1.12 添付資料一覧

レミゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-6	Validation of an HPLC Method with Tandem Mass Spectrometric Detection to Quantify Midazolam in Human Plasma (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	-
5.3.1.4-7	CNS7056: The Validation of the Method CNS7056HUPLVA for the Determination of CNS7056 and its Metabolite CNS7054 in Human Plasma (range 20 to 20000 ng/mL for CNS7056 and 100 to 100000 ng/mL for CNS7054) Using HPLC-MS/MS (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	-
5.3.1.4-8	Remimazoram: The Partial Validation of a Method for the Determination of Remimazolam and its Metabolite CNS7054 in Human Plasma (Range 2 to 2000 ng/mL and 20 to 20000 ng/mL, Respectively) Using LC-MS/MS (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	ONO-2745BSの動態試験- ¹⁴ C-ONO-2745BSを用いた蛋白結合試験 (<i>in vitro</i>) - (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.1-2	ONO-2745BSの動態試験-加水分解代謝物の <i>in vitro</i> 蛋白結合試験- (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.1-3	ONO-2745BSの動態試験- ¹⁴ C-ONO-2745BSを用いた生体試料中安定性試験及び蛋白結合試験の予備検討 (<i>in vitro</i>) - (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.2.1-4	PLASMA PROTEIN BINDING OF REMIMAZOLAM AND CNS-7054 IN HUMAN, MINIPIG, AND RABBIT PLASMA (報告書番号 [REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.1-5	ONO-2745BSの動態試験- ¹⁴ C-ONO-2745BSの <i>in vitro</i> 血球移行試験- (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	Incubation of CNS7056X and Remifentanil with liver, lung, kidney and brain homogenates (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-2	Incubation of CNS7056X and Remifentanil with rat, mouse, dog and human liver homogenates (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-3	ONO-2745BSの動態試験 - ¹⁴ C-ONO-2745BSの代謝に関与するエステラーゼ分子種の推定及びONO-2745BSの加水分解に与える併用薬の影響- (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-4	ONO-2745BSの動態試験 -ヒトカルボキシルエステラーゼ発現系膜蛋白を用いた <i>in vitro</i> 代謝- (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	ONO-2745BSの動態試験 - ONO-2745BS及びONO-IN-252のヒトCYP分子種の代謝酵素活性に対する阻害作用の評価- (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	参考
5.3.2.3-2	CNS7056Xの導入評価試験 - 各種ヒトCYP分子種の代謝に及ぼすCNS7056XおよびCNS7054Xの影響- (報告書番号: ██████████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.2.3-3	Evaluation of CYP450 Induction using Primary Cultures of Human Hepatocytes (報告書番号：██████)	████████████████████	██████-██████	████████████████████	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-4	Evaluation of Cytochrome P450 Induction Following Exposure of ONO-IN-252 to Primary Cultures of Human Hepatocytes (報告書番号：██████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-5	Human liver carboxylesterase inhibition by CNS 7056 and Remifentanyl (報告書番号：██████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-6	INHIBITION OF REMIMAZOLAM METABOLISM IN HUMAN LIVER S9 (報告書番号：██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-7	ONO-2745BSの動態試験-ONO-2745BSの各種エステラーゼに対する阻害作用 (報告書番号：██████)	██████████	██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.2.3-8	Evaluation of ¹⁴ C-ONO-2745BS as a Substrate of a Panel of Human Drug Transporters (報告書番号：██████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-9	Evaluation of ONO-2745BS and ONO-IN-252 as Inhibitors of a Panel of Human Drug Transporters (報告書番号：██████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-10	<i>In vitro</i> Interaction Studies of Remimazolam with human BSEP Efflux (ABC) transporter and with human MATE1 and MATE2K Uptake Transporters, and its metabolite CNS7054 with human BSEP, BCRP, MDR1, MRP2, MRP3 and MRP4 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1 and MATE2K Uptake Transporters (報告書番号：██████████)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	ONO-2745 第 I 相試験-単回静脈内急速投与試験- (治験実施計画書番号 : ONO-2745-01)	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-2	ONO-2745 第 I 相試験-単回静脈内持続投与試験- (治験実施計画書番号 : ONO-2745-02)	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.3.1-3	A Phase I Single Ascending Dose Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CNS 7056 in Healthy Volunteers (治験実施計画書番号 : CNS7056-001)	■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-4	A Phase I Dose-Finding Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Multiple Doses of CNS 7056 in Volunteers Undergoing Colonoscopy, including Reversal with Flumazenil (治験実施計画書番号 : CNS7056-002)	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当なし						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	An Open-Label, Single-Dose Intravenous Administration Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of ONO-2745/CNS 7056 in Subjects with Chronic Hepatic Impairment with Matching Healthy Subjects (治験実施計画書番号：ONO-2745IVU007)				海外	社内資料	評価
5.3.3.3-2	PHASE 1 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF REMIMAZOLAM (CNS 7056) IN SUBJECTS WITH END STAGE RENAL DISEASE NOT REQUIRING DIALYSIS AND IN SUBJECTS WITH NORMAL RENAL FUNCTION (治験実施計画書番号：CNS7056-012)				海外	社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	全身麻酔を施行する手術患者及び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におけるONO-2745の母集団薬物動態解析 (報告書番号：)				国内	社内資料	-
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Report Report of the Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling for Remimazolam in the Induction and Maintenance of General Anaesthesia (報告書番号：)				海外	社内資料	-
5.3.3.5-3	Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Report Simulations of Remimazolam in the Induction and Maintenance of General Anaesthesia (報告書番号：)				海外	社内資料	-

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	A SINGLE-DOSE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, COMPARATIVE, POSITIVE- AND PLACEBO-CONTROLLED, SIX-PERIOD CROSSOVER STUDY OF THE EFFECTS OF REMIMAZOLAM AND MIDAZOLAM, AT THERAPEUTIC AND SUPRATHERAPEUTIC DOSES, ON THE QTC INTERVALS IN HEALTHY SUBJECTS (治験実施計画書番号 : CNS7056-005)				海外	社内資料	評価
5.3.4.1-2	A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CROSSOVER STUDY TO ASSESS THE SUBJECTIVE ABUSE POTENTIAL OF INTRAVENOUS REMIMAZOLAM COMPARED TO MIDAZOLAM AND PLACEBO IN RECREATIONAL CNS DEPRESSANT USERS (治験実施計画書番号 : CNS7056-014)				海外	社内資料	参考
5.3.4.1-3	Prospective open-label randomized two-arm single-center cross-over phase 1 clinical trial for pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the hypnotic effect of remimazolam and its impact on corrected QT interval in healthy male volunteers (治験実施計画書番号 : CNS7056-017)				海外	社内資料	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当なし						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	ONO-2745 後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 全身麻酔を施行する手術患者における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 (治験実施計画書番号：ONO-2745-05)	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	A Randomized, Single-blind Phase II Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit (治験実施計画書番号：CNS7056-010)	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-3	A Randomized, Single-blind, Propofol-controlled Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit (治験実施計画書番号：CNS7056-011)	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	ONO-2745 前期第Ⅱ相試験 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした非盲検探索的試験 (治験実施計画書番号：ONO-2745-03)	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-2	ONO-2745一般臨床試験 全身麻酔を施行する手術患者 (ASA分類Ⅲ以上) における多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験 (治験実施計画書番号: ONO-2745-06)				国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	健康成人における血漿中ONO-2745濃度とQT間隔の関連性評価 (報告書番号:)				国内	社内資料	-
5.3.5.3-2	日本人及び非日本人健康成人におけるONO-2745の薬物動態の民族間比較 (報告書番号:)				国内	社内資料	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	ONO-2745第Ⅱ相試験 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におけるONO-2745 3群の多施設共同単盲検無作為化並行群間比較試験 (治験実施計画書番号: ONO-2745-04)				国内	社内資料	参考
5.3.5.4-2	A Phase IIa, Randomized, Controlled, Double-Blind, Dose-Finding Study Evaluating the Safety and Pharmacodynamics of CNS 7056 in Patients Undergoing Diagnostic Upper GI Endoscopy (治験実施計画書番号: CNS7056-003)				海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-3	A Phase IIb Study Evaluating the Safety and Efficacy of Multiple Doses of CNS 7056 compared to Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy (治験実施計画書番号：CNS7056-004)	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-4	A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy (治験実施計画書番号：CNS7056-006)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-5	A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy (治験実施計画書番号：CNS7056-008)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-6	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy (治験実施計画書番号：CNS7056-015)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
	該当なし						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例一覧表	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.4 参考文献							
5.4-1	恒吉勇男. 麻酔の基本的考え方と新しい麻酔薬. 宮崎医学会誌. 2009;33:7-13.						
5.4-2	日本麻酔科学会・周術期管理チーム委員会（編）. 周術期管理チームテキスト第3版. II静脈麻酔薬. 公益社団法人日本麻酔科学会; 2016.8.10. p. 511-2.						
5.4-3	中島芳樹、佐藤重仁. 全身麻酔の実際. 外科治療. 2002;87(2):125-33.						
5.4-4	公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン. 第3版第4訂. III静脈関連薬. 2015.3.13. p.86-98.						
5.4-5	Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. Anesth Analg. 1993 Oct;77(4 Suppl):S21-9.						
5.4-6	Kasaba T, Kondou O, Yoshimura Y, Watanabe Y, Takasaki M. Haemodynamic effects of induction of general anaesthesia with propofol during epidural anaesthesia. Can J Anaesth. 1998 Nov;45(11):1061-5.						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-7	Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Køhler F, Lorenzen AG, Rydlund E, Bentzon MW. Prophylactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients. <i>Anesth Analg.</i> 1998 Mar;86(3):477-81.						
5.4-8	Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. <i>Anesthesiology.</i> 1993 Jan;78(1):100-8.						
5.4-9	Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Feb 18;2:CD007874.						
5.4-10	山蔭道明、山本浩貴、並木昭義. 2種のプロポフォール製剤における微生物増殖試験. <i>日臨麻会誌.</i> 2005 Mar;25(2):154-61.						
5.4-11	1%プロポフォール注「マルイシ」＜後発品＞よくある質問（Q&A） . http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/question-many-answer_166_4.html (accessed 2018-7-12)						
5.4-12	小坂橋俊哉. レミフェンタニル麻酔の効用と副作用対策. <i>日臨麻会誌.</i> 2009;29(4):455-66.						
5.4-13	Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. <i>Anesth Analg.</i> 2003 Sep;97(3):769-71.						
5.4-14	門口直仁、田中聡、宮本典文、山本創一、喜多村泰輔. 救急・集中治療領域におけるプロポフォール注射液投与による静脈炎発生の調査. <i>日臨救医誌（JJSEM）.</i> 2015;18:715-9.						
5.4-15	Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. <i>Crit Care.</i> 2009;13(5):R169.						
5.4-16	Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. <i>Crit Care Res Pract.</i> 2015;2015:260385.						
5.4-17	Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. <i>Anesthesiology.</i> 1992 Mar;76(3):334-41.						

1.12 添付資料一覧

レミマゾラムベシル酸塩

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-18	渋谷欣一、小松徹（編）． バランス麻酔: 最近の進歩-エンドポイント指向型バランス麻酔-. 改訂第2版. 克誠堂出版; 2005.9.15. p. 21-4.						
5.4-19	Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. Anesth Analg. 2012 Aug;115(2):284-96.						
5.4-20	Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. Anesth Analg. 2004 Sep;99(3):833-9.						
5.4-21	Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. Anesthesiology. 2017 Jan;126(1):47-65.						
5.4-22	妙中信之、行岡秀和、足羽孝子、鶴田良介、磨田裕、長谷川隆一ほか． 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. 人工呼吸. 2007;24(2):146-67.						
5.4-23	土井松幸編著, 佐藤重仁監修. 術中覚醒一回避可能な麻酔の落とし穴-. 真興交易医書出版部, 東京, 2001.						
5.4-24	古賀和徳、佐多竹良. 麻酔に伴う喉頭痙攣の予防とその治療. J UOEH. 2004;26(1):75-83.						

レミマゾラムベシル酸塩

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.R 各極の要求資料

第4部 4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

第5部 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書