

レミマゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

ムンディファーマ株式会社

2.2 緒言

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）
CNS7054	-	レミマゾラムの代謝物
GABA	gamma-Aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
PRIS	Propofol Infusion Syndrome	プロポフォール注入症候群

目次

	頁
略号一覧表.....	2
2.2 緒言.....	4

2.2 緒言

レミゾラムベシル酸塩（以下、本剤）は、超短時間作用型ベンゾジアゼピン系の静脈麻酔薬であり、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。

本剤は、1 バイアル中にレミゾラム（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。

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。

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えるという利点を有する。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・覚醒の速さから広く用いられているものの、特異的な拮抗薬が存在しない、血圧低下・心抑制などの循環動態変動を引き起こす、注射時疼痛（血管痛）がある、静脈炎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といった問題点がある。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が、半減期が長く、代謝物に活性があるため調節性に劣る、持続投与には適さないといった問題点がある。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問題点があり、特に、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。

非臨床薬理試験の結果、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中枢神経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、デクスメデトミジン）と比較してより広いと考えられる。競合的結合阻害試験（*in vitro* 試験）において、レミゾラムは GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に高い結合親和性を示した。*in vitro* 及び *in vivo* 薬物動態試験において、検討したすべての動物種で本剤がカルボキシルエステラーゼ 1A 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 酵素が関与しておらず、CNS7054 は、毒性試験での極めて高濃度曝露時を除き、明確な薬理作用を示さなかった。本剤の急性毒性は低く、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。本剤に変異原性は認められなかった。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、胚・胎児の発育に影響はなかった。薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験により非臨床での本剤の特性は十分に明らかにされており、添付文書に示した情報を基に本剤の臨床使用が支持される。

全身麻酔を施行する手術患者を対象とした臨床試験の結果、本剤はプロポフォールに劣らない

2.2 緒言

レミマゾラムベシル酸塩

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、本剤の優れた安全性及び忍容性が示された。また、本剤では PRIS に類似する副作用は認められなかった。一方、ミダゾラムの利点である拮抗薬の存在は、本剤においても同様に存在し、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルにより拮抗された。ミダゾラムは半減期が長く代謝物に活性があるため調節性に劣るが、本剤は半減期が短く代謝物に活性がないため、調節性が容易で、持続投与が可能である。

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。

効能・効果	全身麻酔の導入及び維持
用法・用量	6.1 導入 通常、成人ではレミマゾラムとして 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。 通常、成人ではレミマゾラムとして 0.2～0.4 mg/kg で意識消失が得られる。 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。 6.2 維持 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。 通常、成人ではレミマゾラムとして 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。