Neo-TIVA時代へようこそ

レミマゾラムの活かし方

土井松幸*

【要旨】レミマゾラムは、レミフェンタニルと類似の薬物動態を持つベンゾジアゼピンであり、全身麻酔薬として世界で初めてわが国で承認された。添付文書どおりの麻酔導入法では過量投与となる懸念があるので、レミマゾラム0.2mg/kgを上限に緩徐に単回静注する方法が現実的である。麻酔維持にてレミマゾラム1mg/kg/時の持続静注は十分な催眠作用を期待できる。麻酔覚醒時に認知機能を完全に回復させる目的でフルマゼニルを利用することを推奨する。レミマゾラムは、循環動態の安定性、優れた薬物動態と特異的拮抗薬を持つ点でプロポフォールを凌駕する。レミマゾラムは全身麻酔の催眠薬として優れた特性を備えており第一選択薬となりうる。

キーワード：レミマゾラム、フルマゼニル、全身麻酔

はじめに

全身麻酔の導入および維持に用いることができる催眠鎮静薬として2020年8月にレミマゾラム(製品名：アネレム)が新たに登場した。全身麻酔を適応として承認されたのはわが国が世界で初めてである。

レミマゾラムを端的に表現するならば、レミフェンタニルと類似の薬物動態を示しミダゾラムと近似した薬理作用を持つベンゾジアゼピンである。全身麻酔用静脈麻酔薬としてレミマゾラムの特性を活かすための使い方と臨床上の留意点を概説する。

I レミマゾラムの特徴

レミマゾラムの化学構造は、ミダゾラムと類似している。ベンゾジアゼピン受容体の主要サブタイプへの親和性と塩素イオン細胞内移動増強作用は、レ

ミマゾラムとミダゾラムはほぼ等しく両者の薬理作用に大きな違いがない¹⁾。

両者の大きな相違は、レミマゾラムのみがジアゼピン環にエステル結合を有する側鎖を持つことである。側鎖のエステル結合は、主に肝臓のカルボキシルエステラーゼにて速やかに水解される。レミマゾラムの薬物動態はレミフェンタニルに近似し、3コンパートメントモデルにおける γ 相半減期はともに約50分でプロポフォールの約500分に比べて圧倒的に短い。ミダゾラムの主要代謝物である α ヒドロキシミダゾラムのベンゾジアゼピン受容体親和性がミダゾラムの約8分の1であるのに対して、レミマゾラムの代謝物の受容体への親和性は、レミマゾラムの400分の1と極めて弱い。代謝様式と代謝物のベンゾジアゼピン受容体への低親和性は、レミマゾラムの作用が遷延しづらいことを裏付ける。中枢神経に作用する薬剤は、血液脳関門を速やかに通過し

*浜松医科大学医学部附属病院集中治療部

著者連絡先 土井松幸
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1
浜松医科大学医学部附属病院集中治療部

て迅速に効果を発現するためには血液中では脂溶性の必要がある。その一方、注射薬としては水溶性が望ましい。レミマゾラムは、pH7.4の血液中では脂溶性であるが、レミマゾラム製剤は水溶性のベシル酸塩の粉末として供給され生理食塩水で溶解することができる。

II レミマゾラムによる麻酔導入

アネレム[®]の添付文書には麻酔導入について「通常、成人には、レミマゾラムとして12mg/kg/時の速度で、意識消失が得られるまで静脈内に持続静注する。」と記載されている。レミマゾラムは1mg/mLに溶解して使用するので、体重50kgの症例で600mL/時、100kgの症例では1,200mL/時の速度で薬液を投与することとなる。シリンジポンプにてこの速度でレミマゾラムを投与することは麻酔科医にとって大きな負担である²⁾。添付文書の麻酔導入方法は臨床第II相試験での投与方法を引き継いでいる。私見ではあるがこの投与方法を臨床症例にて厳格に実施することは推奨できない。その理由を以下に列挙する。臨床第II相試験では静脈留置針の近傍にレミマゾラムを注入し、できる限り死腔を小さくしたが、臨床症例では静脈留置針から離れた箇所からレミマゾラムを注入することを余儀なくされる場合もあり、大きな死腔に貯留したレミマゾラムが意識消失後も導入速度で投与され続けられる結果を生む。また臨床第II相試験では被験者が反応しなくなる時点を正確に検出できるよう専任担当者を配置したが、通常の麻酔症例では臨床試験と同等の手順を実施することは困難であり、意識消失の検出が遅れて高速の麻酔導入速度が継続してしまうことが避けられない。臨床使用開始1カ月後の2020年9月に浜松医科大学麻酔科(当施設)では85症例の麻酔導入にレミマゾラムを使用した。そのうち10症例で添付文書どおりに12mg/kg/時の投与速度でシリンジポンプを用いて意識消失まで持続投与された。麻酔導入速度で急速投与した時間とレミマゾラム投与量

は、臨床第II相試験では平均約70秒で0.23mg/kgであったが、浜松医科大学の臨床症例では平均約100秒で0.34mg/kgであった。以上のように通常の臨床症例に添付文書に従った麻酔導入法を実施すると、過量のレミマゾラムが投与されてしまうことが危惧される。

ミダゾラムによる麻酔導入は、添付文書では0.15～0.30mg/kgを緩徐(1分間以上)に単回静注すると記載されている。レミマゾラムの薬理作用や効果発現の速さはミダゾラムに近似することが想定されている。45歳以下の健康被験者を対象とした臨床第I相試験では、併用薬なしに1分間でレミマゾラム0.2mg/kgを投与することによって全例で意識が消失し、0.5mg/kgまで増量しても血圧低下などの有害事象を認めなかった。同試験において65歳以上の高齢者では、半量の0.1mg/kgにて全例で意識が消失した。臨床症例の麻酔導入ではレミフェンタニルやフェンタニルなどの鎮痛薬が併用され、薬物相互作用により催眠鎮静薬の必要量は減少する。2020年9月の当施設での85症例のうち70症例は、レミマゾラム単回静注により麻酔導入され、投与量は平均0.17mg/kgであったが全例速やかに意識消失した。鎮痛薬併用の麻酔導入ではミダゾラムを投与する時と同じ要領で、0.2mg/kgを上限に症例により適宜減量したレミマゾラムを緩徐に単回静注する方法が現実的と考える。

薬剤は添付文書どおりに投与すべきとの意見は正論ではあるが現実的でない場合もある。例としてプロポフォール[®]の添付文書では、「プロポフォールを0.05mL/kg/10秒の速度で就眠が得られるまで静脈内に投与する。」と記載されている。このとおりに実施すると体重50kgの症例で900mL/時、100kgの症例では1,800mL/時の速度で意識消失まで薬液を投与することとなる。アネレム[®]の添付文書での投与速度の1.5倍である。この投与方法は血圧低下の危険があるし、シリンジポンプの性能からも非現実的である。添付文書どおりの方法でプロポフォール

を投与する医師がいるのだろうか。TCIシステムを使用しないならば、多くの麻酔科医は事前に投与量を決定し2mg/kg以下のプロポフォールを単回静注で用いていると思われる。レミマゾラムも麻酔導入にて、プロポフォールと同様に単回静注で投与することを推奨する。

Ⅲ レミマゾラムによる麻酔維持

アネレム[®]の添付文書では麻酔維持に関して、「レミマゾラムとして1mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、上限は2mg/kg/時とする。」と記述されている。この維持速度も治験の結果より設定された。健康被験者(20～45歳)を対象とした臨床第Ⅰ相試験にて、併用薬なしにレミマゾラムを1mg/kg/時で緩徐に持続投与したところ全被験者で意識が消失し、その10分後の血中濃度は $0.62 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ であった。この試験にて測定したBIS値と意識レベルの推移より、無意識の確率50%と95%のBIS値はそれぞれ65.5と53.9であった。この結果をもとに、レミマゾラムが初めて全身麻酔症例に投与された臨床第Ⅱ相試験ではBIS値53以下を目標としてレミマゾラム投与速度を調整することとなった。この臨床試験におけるレミマゾラムの維持投与速度は、非高齢者(20～64歳)では平均1.02mg/kg/時(最小0.8-最大2.0mg/kg/時)、高齢者(65歳以上)では平均0.72mg/kg/時(最小0.4-最大1.0mg/kg/時)であった。多くの症例で1mg/kg/時以下でBIS値を目標に制御することができたが、非高齢者の中にレミマゾラムの投与速度を上昇させてもBIS値が下がりにくい症例があった。BIS値の算出アルゴリズムはプロポフォールを主体に調整されているので、ミダゾラムなどベンゾジアゼピンでの精度が劣るとされている³⁾。レミマゾラムについて鎮静レベルとBIS値との関係を詳細に検討した報告は今のところ見つけていないが、若年患者でレミマゾラムを高用量で投与してもBIS値が低下しづらい症例に遭遇することがある。

レミマゾラムの維持投与速度調節におけるBISの利用法であるが、BIS値が50以下の低値を示す時はレミマゾラム投与速度を減少させる指標となる。一方BIS値が60～70を示す場合は、BIS値60以下を実現すべくレミマゾラム投与速度を1mg/kg/時を超えて増量させる必要性を慎重に検討した方がよい。BIS以外の脳波モニターとしてわが国ではSedlineが利用されている。レミマゾラムによる鎮静レベルを評価する指標として、Sedlineの方がBISよりも優れていることを示唆する所見が得られているが、両者の差異について詳細に言及することは今後の研究結果を待ちたい。

ドイツで実施された健康被験者を対象とした臨床第Ⅰ相試験において、脳波パワースペクトルの指標であるbeta-ratio(30～47Hzのパワーと11～20Hzのパワーの比の対数)が意識消失に至る浅い鎮静レベルにおいて、レミマゾラムの予測効果部位濃度と一相性に変化することが報告されている⁴⁾。意識の有無の判別への利用が期待できる。今後、レミマゾラムが麻酔維持に広く用いられていくためには、意図せぬ麻酔中覚醒を検出できるモニター指標の情報を蓄積して整理することが重要である。

レミマゾラム0.2mg/kgを1分間で静脈投与による麻酔導入後に、1mg/kg/時で持続静注して麻酔維持した場合の血中濃度と効果部位濃度を、臨床第Ⅰ相試験で得られた薬物動態指標を用いて推定すると、麻酔導入後に血中濃度がやや低下するものの、血中濃度と効果部位濃度はほぼ一致して $0.9 \mu\text{g/mL}$ 程度で安定し、プロポフォールのように経時的に上昇する現象を認めなかった。健康成人にてレミマゾラム単独で意識を消失させる際の血中濃度は $0.5 \sim 0.7 \mu\text{g/mL}$ であるので、オピオイド等を併用する全身麻酔においてレミマゾラム1mg/kg/時の持続静注は十分な催眠作用を期待できる。無意識を継続させる適切な効果部位濃度を安定して維持することを目的とするならば、TCIシステムの必要度はプロポフォールよりも小さい。

IV レミマゾラム麻酔からの覚醒、フルマゼニルの活用

薬剤の持続投与を停止した後、血中濃度が一定の割合に減少するまでに要する時間を context-sensitive decrement time と呼び、その中でも2分の1になるまでの時間が context-sensitive half time である。レミマゾラムを7時間持続投与終了後に血中濃度が1/2, 1/4, 1/8になるまでの context-sensitive decrement time は、それぞれ約7分, 31分, 64分と推計され、投与時間が長くなっても時間に依存した延長はわずかである。血中濃度に遅れて効果部位濃度が減少する時間差を考慮すれば、意識が回復する血中濃度の2倍の血中濃度で麻酔を終了しても10分程度で覚醒することが予測される。しかし意識が回復する4倍の血中濃度で麻酔を終了すれば覚醒までに30分以上かかることとなる。プロポフォールの context-sensitive half time は投与時間に依存して延長し、7時間持続投与後には30分程度となる。このためにプロポフォールを用いた全静脈麻酔では覚醒遅延を防ぐためには覚醒する濃度をわずかに上回る程度の血中濃度を麻酔終了時までに調節する技能が必要であった。プロポフォールに比べてレミマゾラムは長時間投与後でも context-sensitive half time が短く、特異的拮抗薬フルマゼニルも利用可能であるので覚醒遅延を避けることが格段に容易である。

フルマゼニルの使用法についてはさまざまな考え方がある。レミマゾラムの臨床試験では、レミマゾラム投与停止後30分以上覚醒しない場合の救済手段として取り扱われていた。しかし著者はフルマゼニルを積極的に利用することを提唱したい。レミマゾラムにとって特異的拮抗薬フルマゼニルの存在は、プロポフォールや吸入麻酔薬などの既存の麻酔薬との差別化をはかれる最大の武器と考える。麻酔終了後の患者が意識抑制状態の傾眠であることが望ましいとする麻酔科医がいることを承知している

が、痛みが制御されていることを前提として麻酔終了後は速やかに認知機能を回復した完全覚醒状態に戻すことを理想と考える。気道反射は回復して気管チューブの抜管をせざるを得ないが、認知機能が回復せず不穏状態となり制御に難渋する麻酔後症例をしばしば経験する。麻酔薬の残存により高次中枢が中途半端に抑制された結果であることも頻度の高い原因であるが、これまでは患者を物理的に抑制して不穏が治まることを待つか再度鎮静するしか対処法はなかった。既存の鎮静薬と異なりレミマゾラムはフルマゼニルにより残存する中枢神経抑制効果を減弱することができる。例えるならば、麻酔科医はブレーキを備えた自動車を手に入れたことになる。

フルマゼニルの使い方については今後多くの報告がなされるであろうが、ベンゾジアゼピン作動薬であるレミマゾラムと競合的阻害薬であるフルマゼニルとのベンゾジアゼピン受容体に対する相互作用であることを理解して使用する必要がある。個人的な意見ではあるが、レミマゾラムが高濃度に残存する深い催眠状態からフルマゼニルで覚醒させようとすると時間を経て再鎮静となったり自律神経系に急激な負荷がかかったりする可能性があるので推奨できないが、レミマゾラムの優れた薬物動態を利用して覚醒レベル近くまで血中濃度を低下させた状態で認知機能を完全に回復させる目的でフルマゼニルを利用することを推奨する。この目的でフルマゼニルをできる限り多くの症例で利用することが望ましいと考えている。フルマゼニルの使用法に慣れてくると、意図したタイミングで抜管することができる。レミマゾラム血中濃度を覚醒レベル近くまで低下させた状態でフルマゼニルと必要に応じてスガマデクスを同時に投与すると90秒前後で多くの患者は抜管可能となるので、経過時間と患者の状況とを見極めて覚醒直前に気管チューブを抜去することも選択肢に加えられる。レミマゾラムとフルマゼニルとの組み合わせが利用できるようになって、麻酔覚醒の状況が大きく変わる事となる。

V レミマゾラムとプロポフォールとの比較

レミマゾラムとプロポフォールとの比較を以下に
 列挙する。

作用の発現：ともに血液中では脂溶性で血液脳関門
 を容易に通過し速やかに効果を発現する。投与方法
 を同一にして比較すれば、意識消失までの時間
 は大差がない。

代謝物活性：両者とも代謝物は非活性で、代謝物に
 よる作用の遷延はない。

特異的拮抗薬：レミマゾラムにはフルマゼニルがあ
 るが、プロポフォールには拮抗薬が存在しないこ
 とが両者の大きな相違点である。

循環抑制作用：レミマゾラムはプロポフォールに比
 べて血圧低下作用が軽度で昇圧薬の必要頻度も低
 い⁵⁾。レミマゾラムはASA-IIIの重症症例でも循
 環動態を破綻させず全身麻酔を完遂した⁶⁾。

薬物動態：プロポフォールは代謝が遅く血液から末
 梢組織への再分配によって作用が消失するため
 context-sensitive half timeが投与時間に依存し
 て延長するのに対して、レミマゾラムはエステル
 結合の加水分解による代謝にて血中から速やかに
 消失するためcontext-sensitive half timeは投与
 時間に依存せず6分間程度と短いので投与終了後
 に催眠作用が遷延する可能性が小さい。

組織傷害：プロポフォールは血管痛や血管外漏出時
 の組織傷害を認めるが、レミマゾラムにはそれら
 の問題がない。

脳波モニター：BISモニターはプロポフォールを主
 な対象に調整されているので、意識の有無の判別
 はプロポフォールが優位でレミマゾラムの方が劣
 る。Sedlineモニターやその他の脳波指標による
 レミマゾラムとプロポフォールの鎮静レベルの評
 価精度の比較は今後の研究課題である。

VI 全身麻酔以外の症例への適応拡大

米国では、レミマゾラムは内視鏡検査時の鎮静薬

として認可されている。わが国では、内視鏡検査時
 の鎮静薬としてミダゾラムやプロポフォールが適応
 外使用されているが、レミマゾラムは循環抑制が軽
 く、鎮静作用の消失が速やかでフルマゼニルにより
 確実に拮抗できる点で2つの薬剤よりも優れてい
 る。わが国でも内視鏡検査時の鎮静への適応拡大の
 治験が進行中であり、近年中の承認が予想される。

もう一つは集中治療における人工呼吸中の鎮静で
 ある。人工呼吸中に深い鎮静を必要とする場合は、
 プロポフォールが選択されることが多いが、プロポ
 フォールには強い循環抑制作用やプロポフォール注
 入症候群発症などの問題点があり、特に小児では禁
 忌とされている。レミマゾラムはプロポフォールの
 ほとんどの問題点を克服できると期待されて、全身
 麻酔と同時に人工呼吸中の適応を目指して治験が実
 施された。しかしこの治験にて長期投与した人工呼
 吸症例の中に血中濃度が想定外に上昇した症例があ
 ったため試験が中止となった。血中濃度上昇により
 鎮静が遷延したが、臓器障害などの有害事象の発現
 はなかった。長期人工呼吸を受ける重症患者の薬物
 動態が、健康被験者を対象とした薬物動態試験の結
 果と異なることは多くの薬剤で発現する事象であ
 り、目標鎮静レベルに合わせて投与速度を調節すれ
 ば安全性に問題はないと考える。人工呼吸中の鎮静
 薬の選択肢にレミマゾラムを加えることを目標に、
 臨床研究を進めている。

まとめ

レミマゾラムは、循環動態の安定性、優れた薬物
 動態と特異的拮抗薬を持つ点でプロポフォールを凌
 駕する。レミマゾラムは全身麻酔の催眠薬として優
 れた特性を備えており第一選択薬となりうる。

謝辞

本稿で用いた薬物動態解析は、浜松医科大学 森
 田耕司博士から提供された。

参考文献

- 1) Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, et al. : CNS 7056 : a novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology* 107 : 60-66, 2007
- 2) Hirata N, Hayamizu K, Yamakage M : How to administer remimazolam for anesthesia induction. *J Anesth* 34 : 962, 2020
- 3) Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED : Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 95 : 1151-1159, 2001
- 4) Eisenried A, Schüttler J, Lerch M, et al. : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers : Part II. Pharmacodynamics of Electroencephalogram Effects. *Anesthesiology* 132 : 652-666, 2020
- 5) Doi M, Morita K, Takeda J, et al. : Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia : a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth* 34 : 543-553, 2020
- 6) Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al. : Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III) : results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth* 34 : 491-501, 2020

Remimazolam As a General Anesthetic

Matsuyuki DOI

Intensive Care Unit, Hamamatsu University Hospital

Remimazolam is a benzodiazepine with pharmacokinetics similar to that of remifentanyl. Japan was the first country to approve its use as a general anesthetic.

Since the approved method of anesthesia induction may result in an overdose, a single, slow intravenous infusion of up to 0.2 mg/kg remimazolam is considered practical. Sufficient hypnotic effects can be expected with continuous intravenous infusion of remimazolam at 1 mg/kg/h while maintaining anesthesia. The use of flumazenil is recommended for the purpose of fully restoring cognitive function upon awakening from anesthesia. Remimazolam is superior to propofol in its hemodynamic stability, excellent pharmacokinetics, and the presence of its specific antagonist. Remimazolam can be a first-line drug for general anesthesia given its excellent properties.

Key Words : Remimazolam, Flumazenil, General anesthesia