

SPP-34

レミマゾラムの現在

※2023年3月時点

田中浩平 茂田宏恵

レミマゾラム (RMZ) の特徴

GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用する、超短時間作用型ベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬

- ▶ ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬により作用拮抗できる
- ▶ 循環抑制作用が少ない^{*1}
- ▶ 健忘作用があり、術中覚醒によるPTSDの予防に有用と考えられる

ミダゾラムと共通する特徴

- ▶ 薬物相互作用を起こす可能性が低い^{*2}



※多くの薬剤の代謝に関与するシトクロムP(CYP)が関与しないため、他の薬剤との相互作用が少ない。

- ▶ 腎機能に左右されにくい^{*3}

腎機能低下患者ではRMZ代謝産物のCNS7054が蓄積すると予測されるが、その薬理活性はRMZの約1/400であるため問題にならない。

- ▶ CSHTが伸びにくく、効果遷延しにくい^{*4}

プロポフォールやミダゾラムは投与時間に応じて半減期が伸びるが、RMZは投与約2時間以降はCSHT 7-8分でプラトーに達する。

総じて...レミマゾラムは調節しやすく、使いやすい鎮静剤

レミマゾラム (RMZ) の使い方

▶ 使用方法 (導入時)

添付文書では「12mg/kg/hrの速度で、意識消失が得られるまで投与（一部抜粋）」とある。
体重50kgの患者では600mL/hrとなるが、シリンジポンプによっては150mL/hrが上限のものもあり注意が必要。
臨床試験では若年者には0.2mg/kgを、65歳以上の高齢者には0.1mg/kgを単回投与されているものもあり、同様の使用方法を用いた急速導入も可能と思われるが、現状は非推奨である。

▶ 使用方法 (麻酔維持時)

BISモニタリングしつつ量を調節する。
添付文書では「1mg/kg/hrの速度で開始し、適宜投与量を調整。上限2mg/kg/hr（一部抜粋）」とある。
患者により個人差はあるが、筆者は0.5mg/kg/hr程度でも維持可能であった症例も経験している。ただし、あくまで非推奨。
ASAにより至適投与速度が異なるので、BIS値を見つつ慎重に調整する。
特に、高齢者と高度肝機能障害患者では投与量を減じることを考慮。

▶ 覚醒

手術終了したら持続投与を終了させる。
持続投与終了後、平均10～15分程度で開眼得られるが、個人差が大きい。
フルマゼニル投与により速やかな覚醒を得ることも可能。
フルマゼニルは初回0.2mgを緩徐投与し、その後は望まれる覚醒状態を得るまで0.1mgずつ追加投与する。（最大1mgまで）
RMZとフルマゼニルの半減期はほぼ同等（約50分）のため、再鎮静のリスクは少ないと考えられる。

レミマゾラム (RMZ) の注意点

▶ 薬剤調製時の注意

乳酸リンゲル液に完全には溶解せず沈殿するため、溶解液としての使用は避ける。
 また、RMZはpH4以上の条件下で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。
 RMZの溶解には基本的に生理食塩水を使用する。5%ブドウ糖液でも溶解可。

▶ 配合変化

RMZは様々な輸液製剤と配合変化による白色懸濁を生じるため、注意が必要である。 ※下記表はインタビューフォームより一部抜粋し改変

薬液濃度：1mg/mL

薬効名	製品販売名	配合剤の 投与速度 mL/min	試験項目	配合前	配合条件		
					急速投与	導入投与	維持投与
					20mL/min	12mL/min	2mL/min
酢酸リンゲル	ヴィーンF [®] 輸液	5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.87	5.08	5.28	6.00
	ソルアセトF [®] 輸液	5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.82	5.06	5.31	5.96
フィジオ [®] 140輸液	7.5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	6.00	5.21	5.37	5.80	
重炭酸リンゲル	ピカーボン [®] 輸液	5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.99	6.51	6.82	7.11
	ピカネイト [®] 輸液	5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.31	6.53	6.90	7.26

RMZを2mg/mL濃度で使用すると白色懸濁が生じ、
 輸液チューブ内の詰まりを生じる恐れがある。

1mg/mLの濃度で希釈することが推奨される。

薬液濃度：2mg/mL

薬効名	製品販売名	配合剤の 投与速度 mL/min	試験項目	配合前	配合条件		
					急速投与	導入投与	維持投与
					20mL/min	12mL/min	2mL/min
乳酸リンゲル	ラクテック [®] 注	5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.32	4.27	4.65	5.27
	ソルラクト [®] 輸液	5	外観	-	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.41	4.27	4.64	5.25
酢酸リンゲル	ヴィーンF [®] 輸液	5	外観	-	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.87	4.76	5.31	6.04
	ソルアセトF [®] 輸液	5	外観	-	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.82	4.74	5.28	6.01
	フィジオ [®] 140輸液	7.5	外観	-	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.00	4.75	5.25	5.81
重炭酸リンゲル	ピカーボン [®] 輸液	5	外観	-	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	6.99	6.01	6.93	7.18
	ピカネイト [®] 輸液	5	外観	-	白色懸濁	白色懸濁	無色澄明
			pH	7.31	6.04	6.95	7.51

※開始液、維持液、HES製剤では白色懸濁生じず。

レミマゾラム (RMZ) のQ&A

▶ Q. 運動誘発電位 (MEP) モニタリングは使える？

RMZ使用症例において、MEPモニタリングが可能であったとする報告がある。^{*6}

▶ Q. 術後せん妄は増える？

ベンゾジアゼピン系薬物は術後せん妄発症のリスクとなるとされてきたが、RMZについては現時点で不明である。心臓手術を対象としたRCTでは、他の麻酔薬と比較し術後せん妄の発症率に有意差はないとしているものもある。^{*7} プロポフォールと比較したRCTが進行中であり、調査結果が待たれる。

▶ Q. PONV予防に使える？

デスフルランと比較してPONVの発生率が減少したという研究がある。^{*8} プロポフォールとの比較については非劣性とする研究と、RMZ投与で有意にPONV発生率が上昇したとする研究とが混在しており、さらなる研究が待たれる。現時点ではApfel score高値の患者に対するPONV予防にはプロポフォールが第一選択であろう。

▶ Q. 抗うつ薬・ベンゾジアゼピン系薬物を服用中の患者への注意点は？

バルビツール系抗痙攣薬、三環系抗うつ薬、フェノチアジン系・ブチフェノロン系向精神病薬などはミダゾラムとの薬学的相互作用が報告されており、中枢神経抑制作用を相加的に増強する可能性がある。RMZにおいても同様に、これら薬剤を内服している患者においては作用が増強される可能性があり、注意が必要。また、長期間ベンゾジアゼピン系薬物や三環系・四環系抗うつ薬を投与された患者にフルマゼニルを急速に投与すると、離脱症状や抗うつ薬の中毒症状が出現する場合がある。^{*9} 患者の既往歴・内服歴に注意し、上記薬剤を長期内服している場合にはなるべくフルマゼニルを投与せず、自然覚醒を待つ方がよいだろう。

References

- *1 Jacob TC, et al. Nat Rev Neurosci. 2008 May;9(5):331-43. Jacob TC, et al. Nat Rev Neurosci. 2008 May;9(5):331-43.
- *2 Freyer N, et al. Drug Des Devel Ther. 2019 Apr 2;13:1033-1047.
- *3 https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200120002/770098000_30200AMX00031_G100_1.pdf
- *4 Schüttler J, et al. Anesthesiology. 2020 Apr;132(4):636-651.
- *5 https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/770098_1119403F1024_1_1F.pdf
- *6 Kondo T, et al. JA Clin Rep. 2020 Dec 9;6(1):97.
- *7 Aoki Y, et al. J Anesth. 2023 Feb;37(1):13-22.
- *8 Hari Y, et al. J Anesth. 2022 Apr;36(2):265-269.
- *9 Spivey WH. Clin Ther. 1992 Mar-Apr;14(2):292-305.

