

# 消化器内視鏡診療時の鎮静における レミマゾラムへの期待

市島 諒 二<sup>1)</sup> 池原 久朝<sup>2)</sup> 後藤田 卓志<sup>3)</sup>

## 要 約

従来、消化器内視鏡診療時の鎮静薬として広く使用されてきたベンゾジアゼピン系薬剤やオピオイド鎮痛薬の多くは、「消化器内視鏡診療時の鎮静」として明確な保険適用を有していなかった。この状況は、被検者だけでなく医療従事者にとっても、法的および運用上の不安を伴うものであった。こうしたなか、2025年6月24日、レミマゾラムベシル酸塩が国内初となる「消化器内視鏡診療時の鎮静」の保険適用を取得し、消化器内視鏡診療における鎮静薬選択に大きな転換点をもたらした。

レミマゾラムは超短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤であり、速やかな作用発現と消失という薬物動態学的特性を有する。国内外の研究により、その有効性および安全性は従来の鎮静薬と比較して検証されている。国内の医師主導第Ⅲ相試験では上部消化管内視鏡において91.9%、大腸内視鏡において95.0%と高い鎮静成功率が示された。ミダゾラムをはじめとした他のベンゾジアゼピン系薬剤と比較して覚醒および退室時間が有意に短縮されることが報告されており、さらにプロポフォールと比較して、心血管系および呼吸器系有害事象の発現率が低いことが複数の研究で示されている。加えて、高齢者を含む高リスク患者でも安全性と有効性が確認されている。

これらのエビデンスをふまえ、レミマゾラムは消化器内視鏡診療時の鎮静において、被検者および医療従事者の双方にベネフィットをもたらす、標準的な選択肢の一つとして位置づけられることが期待される。

本稿では、レミマゾラムの薬物動態学的特性ならびに従来の鎮静薬との比較について、国内外の研究に基づくエビデンスを整理し、消化器内視鏡診療における位置づけを考察した。

## はじめに

消化器内視鏡診療における鎮静 (procedural sedation; 以下 PS) は、被検者の苦痛や不安を軽減させ、被検者の受容性を高めるとともに、検査の質的向上に寄与する重要な医療手段である。内視鏡検査時の疼痛や不快感に対する懸念は、経験の有無を問わず受検を躊躇させる主要な心理的障害となっており、適切な鎮静の実施によってこの障壁を低減させることは、消化管腫瘍をはじめとする病変の早期発見および治療成績の向上に寄与する重要な臨床的意義をもつ。

一方で、従来実臨床で広く用いられてきたベンゾジアゼピン系薬剤やオピオイド鎮痛薬等の多くは、「消化器内視鏡診療時の鎮静」を効能または効果とした保険適用を有していなかった(表1)<sup>1,2)</sup>。そのため、これらの薬剤を用いた鎮静下内視鏡を施行した際に事故が発生した場合、公知に基づく使用であったとしても、適用

**Key words** : Remimazolam Besilate (レミマゾラムベシル酸塩), gastrointestinal endoscopy (消化器内視鏡検査), sedation (鎮静)

<sup>1)</sup>国立がん研究センター 中央病院 <sup>2)</sup>北里大学医学部 消化器内科学 <sup>3)</sup>がん研究会 有明病院

表 1 消化器内視鏡診療時のおもな鎮静薬

分類	薬剤（一般名）	薬理作用
催眠鎮静薬	レミゾラムベシル酸塩 (レミゾラム)	GABA <sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合して、主要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）の GABA <sub>A</sub> 受容体に対する作用を増強する。その結果、Cl <sup>-</sup> チャンネルを開口し Cl <sup>-</sup> の細胞内流入を増加させて神経細胞膜電位を過分極させて活動電位の発生を抑制することにより、鎮静作用を発揮する。
	ミダゾラム	中枢神経系における抑制系神経伝達物質である GABA の受容体を賦活することにより鎮静効果や抗痙攣作用を発揮する。
	ジアゼパム	
	フルニトラゼパム	大脳辺縁系、大脳皮質、小脳等に分布する GABA <sub>A</sub> /ベンゾジアゼピン受容体 Cl <sup>-</sup> チャンネル複合体の認識部位に作用して、抗不安、抗痙攣、筋弛緩、鎮静、催眠作用を発揮する。
α <sub>2</sub> 作動薬	デクスメデトミジン塩酸塩	青斑核および脊髄をおもな作用部位とする α <sub>2</sub> アドレナリン受容体の完全作動薬であり、鎮静作用、鎮痛作用、交感神経抑制作用を発揮する。
オピオイド鎮痛薬	ベチジン塩酸塩	μ および κ オピオイド受容体へのアゴニスト作用に加え、抗コリン作用および平滑筋弛緩作用により、鎮痛作用および鎮痙作用を発揮する。
	フェンタニル	強力な μ オピオイド受容体作動薬であり、脳幹と脊髄に作用する。投与直後より外的刺激に対する深い鎮痛作用を示すとともに、呼吸抑制、徐脈、その他のモルヒネ様作用（嘔気、便秘、身体依存、迷走神経刺激効果、鎮静効果）を発揮する。
	ペンタゾシン	κ オピオイド受容体へのアゴニスト作用により鎮痛作用を発揮し、μ オピオイド受容体に対しては部分アゴニスト作用および弱い拮抗作用を示す。
静脈麻酔薬	プロポフォール	GABA <sub>A</sub> 受容体を賦活し、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体を抑制し、カルシウムイオンチャンネルのカルシウム流入を修飾する。催眠作用、鎮静作用、抗不安作用を発揮する。

※レミゾラムおよびデクスメデトミジン塩酸塩を除き、消化器内視鏡診療時の鎮静としての使用は、薬事上の適用外である。  
 一般社団法人 日本消化器内視鏡学会. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン（第2版）. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2020;62(9):1635-81., 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. III. 静脈関連薬. 第4版 第1訂. 2025; 「I. 催眠鎮静薬」, 「II. 鎮痛薬・拮抗薬」, 「III. 静脈関連薬」. より作成

外使用に起因する責任を手技者が問われないと明確に示すことは困難であった。

このような状況下で、2025年6月24日、全身麻酔・鎮静用剤である注射用レミゾラムベシル酸塩（商品名アネレム<sup>®</sup> 静注用 20 mg/50 mg, 以下レミゾラム）が、ベンゾジアゼピン系薬剤では国内初となる「消化器内視鏡診療時の鎮静」の保険適用を取得した。これは従来の課題を解決し、被検者と医療従事者の双方に恩恵をもたらす画期的な出来事といえる。

本総説ではレミゾラムの特徴、保険適用承

認の根拠となった国内臨床試験成績、さらに、従来公知として使用されてきた薬剤との国内外比較研究を含む臨床エビデンスを概説し、今後のPSにおけるレミゾラムの位置づけについて考察する。

なお、本総説は narrative review として執筆されており、PubMed および医中誌 Web を主要な検索データベースとし、レミゾラムの消化器内視鏡鎮静に関する RCT, メタ解析, 第Ⅲ相試験を中心に文献を選定した。

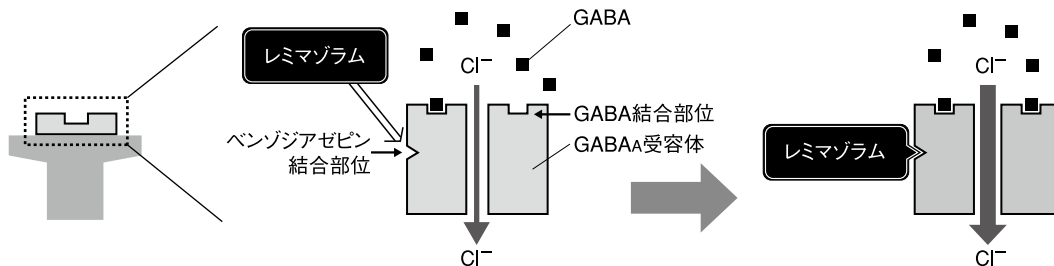


図1 レミマゾラムの作用機序 (イメージ図)

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. III. 静脈関連薬. 第4版 第1訂. 2025 ; p114-116. より作成

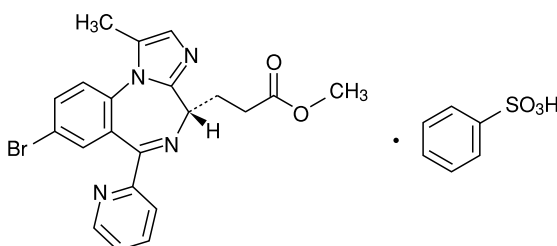


図2 レミマゾラムの化学構造

医薬品インタビューフォーム アネレム静注用 20 mg 50 mg (2025年11月改訂 第4版).

## I レミマゾラムの特徴

### 1 作用機序<sup>2,3)</sup>

レミマゾラムは、GABA<sub>A</sub>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<sub>A</sub>受容体への結合を促進させることで、神経細胞膜の過分極を誘導し、鎮静作用を発現する超短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤である (図1)。

### 2 化学的特徴<sup>2,3)</sup>

レミマゾラムは多環構造をもつため強い疎水性を示し (図2)、そのままでは静脈投与に必要な水溶性を得られない。溶解性は pH に大きく依存し、pH4 未満の酸性条件ではイミダゾール環窒素 (pKa 4.53) がプロトン化されてカチオンとなり、ベシル酸由来のスルホン酸基がアニオンとして解離する。このイオン化により親水性が高まり、水和層が形成されることで生理食塩液中では安定して溶解する。実際に生理食塩

液 10 mL で溶解した場合、pH は 2.9~3.9 となり、無色~微黄色の澄明な液となる。

一方、pH4 を超える条件ではイミダゾール環が脱プロトン化されて遊離塩基形に戻り、疎水性が増して溶解度が急激に低下する。そのため、乳酸リンゲル液等のアルカリ性輸液では沈殿が生じ、配合不適となる。実際、配合変化試験でも、ヴィーン F 輸液、ソルアセト F 輸液、フィジオ 140 輸液、ピカーボン輸液、ピカネイト輸液等で白色懸濁が確認されており、これらの輸液との混合は避ける必要がある。

### 3 薬物動態学的特性

レミマゾラムは、ベンゾジアゼピン系薬剤の中でも超短時間作用型に分類される静脈内投与用鎮静薬であり、PS で求められる速やかな鎮静と覚醒に適した薬物動態プロファイルを示す。健康成人男性を対象とした単回静脈内急速投与試験<sup>4)</sup>において、血中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) は約 50 分と報告されており、同系統のミダゾラム

表2 おもな鎮静薬の薬物動態

薬剤（一般名）	t <sub>1/2</sub> (目安)	代謝経路	肝機能障害の影響	腎機能障害の影響	拮抗薬
レミマゾラムベシル酸塩 (レミマゾラム)	50分	おもに肝臓のカルボキシルエステラーゼ（CES1）により加水分解	軽度～中等度では変化軽微	代謝物は不活性で腎排泄→影響ほぼなし	フルマゼニル
ミダゾラム	1.8～2.68時間	おもに肝臓のシトクロムP450により酸化的代謝	クリアランス低下作用延長	代謝物が腎排泄→蓄積の可能性	
デクスメデトミジン塩酸塩	2時間	おもに肝臓のUGTによる抱合とCYP2A6酸化的代謝	クリアランス低下が明瞭作用延長	代謝物排泄低下の可能性はあるが影響は限定的	—
プロポフォール	51分 (t <sub>1/2β</sub> )	おもに肝臓でのグルクロン酸抱合および硫酸抱合により代謝	中等度障害では影響小 重度で延長	代謝物は腎排泄だが臨床的影響は軽微	—

各薬剤のインタビューフォームより作成

と比較して顕著に短い(表2)。国内第I相臨床試験(ONO-2745-02)においても、意識消失後10分までの単回静脈内持続投与(1mg/kg/h)で、動脈血漿中57±5分、静脈血漿中59±13分と同程度のt<sub>1/2</sub>が示されている。これらの結果から、投与方法や採血部位にかかわらず、レミマゾラムは一貫して短い消失半減期を示すことが確認されている。

#### 4 特定患者集団における薬物動態の変動

高齢者：国内第I相臨床試験(ONO-2745-01)において、高齢者(65歳以上)と非高齢者(20～40歳)を比較した薬物動態解析では、両群間に明らかな差は認められず、t<sub>1/2</sub>はそれぞれ47±12分、52±13分と報告されている<sup>4)</sup>。加齢に伴う肝血流量の低下や蛋白結合能の変化が懸念されるなかで、こうした結果はレミマゾラムの薬物動態が比較的安定していることを示しており、高齢患者における予測可能性の高い鎮静管理に寄与すると考えられる。

肝機能障害：肝機能障害の影響を検討した海外第I相臨床試験(ONO-2745IVU007試験)では、Child-Pugh分類BおよびCの慢性肝機能障害患者を対象に、重症度に応じてt<sub>1/2</sub>の延長および分布容積の増大が段階的に認められた<sup>5)</sup>。この結果は、肝機能障害を有する症例に

おいてレミマゾラムの消失遅延を考慮した用量調整や投与速度の慎重な設定が必要であることを示唆する。

腎機能障害：腎機能障害の影響を検討した海外第I相臨床試験(CNS7056-012)では、末期腎不全(CLcr<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)であってもレミマゾラムの血中動態に有意な変化は認められなかった<sup>5)</sup>。レミマゾラムはおもに肝臓のカルボキシルエステラーゼ(CES1)による加水分解を受けるため、腎排泄に依存しない代謝特性を有する。そのため、腎機能低下を伴う患者においても比較的安定した薬物動態が維持されると考えられる。

#### 5 調製・投与方法をふまえた手技別運用性と拮抗後の安全性

レミマゾラム(20mg製剤または50mg製剤)は、1バイアルに生理食塩液10mLを加えて溶解し、最終濃度が1mg/mLとなるよう調製したうえで使用する(20mg製剤では全量20mL、50mg製剤では全量50mL)。通常、初回投与として3mgを15秒以上かけて緩徐に静脈内投与し、その後、鎮静が不十分な場合には2分以上の間隔をあけて1mgずつ追加投与する。消化器内視鏡開始前に本剤を総投与量8mgまで投与しても十分な鎮静効果が得られない場合に

は、本剤投与の中止を検討することとされている。消化器内視鏡開始後の追加投与量については明確な上限は設定されていないため、鎮静深度を評価しながら適宜追加投与を行う。なお、調製後は速やかな使用が基本であり、薬剤取り換えや誤投与防止の観点から、実運用上は1バイアル1患者とし、残液は他患者へ転用せず破棄する運用が望ましい。

こうした投与設計は、少量追加により鎮静深度を段階的に調整しやすい点に特徴がある。短時間の内視鏡検査では、速やかな覚醒と回復室滞在時間の短縮につながり、外来での検査回転や帰室判定を円滑にしやすい。一方、内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)や内視鏡的逆行性胆管膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP)等、侵襲の強弱が手技中に変動する長時間処置では、追加投与が頻回に必要となり手技が煩雑となる可能性がある。また、本剤はフルマゼニルで拮抗可能であり、一般にはミダゾラムより拮抗後の再鎮静リスクは低いと考えられる(表2)。

## II レミマゾラムに関する臨床エビデンス

### 1 承認時評価試験

#### 1) 第II相臨床試験(REM-IICT-JP01試験)に基づくレミマゾラムの用量設定

わが国で承認されたレミマゾラムの用法および用量は、国内医師主導第II相臨床試験(REM-IICT-JP01試験)<sup>3,6,7)</sup>において検討された。本試験は、消化器内視鏡検査(上部消化管内視鏡検査および大腸内視鏡検査)を受ける日本人患者を対象とした単施設・非盲検の用量探索試験であり、医薬品医療機器総合機構(PMDA)との協議をふまえ、安全性を重視した段階的コホートデザインで実施された。

本試験では初回投与量/追加投与量が、コホート1(2mg/1mg)、コホート2(3mg/1mg)、コホート3(5mg/2mg)と段階的に設定された。各コホートでは上部消化管内視鏡検査および大腸内視鏡検査をそれぞれ10例ずつ実

施し、あらかじめ規定された有効性および安全性の移行基準(鎮静成功率および安全性指標)に基づき、効果安全性評価委員会が次コホートへの移行の可否および第III相臨床試験で用いる用量について判定した。本試験デザインは、国内においてPSにおけるレミマゾラムの至適用量に関するエビデンスが限られていた状況を背景に、PMDAの助言を反映して採用されたものである。

判定結果として、コホート2の用量設定(初回投与量3mg/追加投与量1mg)において有効性が認められた。また、コホート1およびコホート2のいずれにおいても、意識消失、用手換気、緊急的なフルマゼニル投与、ならびに呼吸・循環動態に重大な影響を及ぼす有害事象は認められず、安全性および忍容性に問題がないことが確認された(表3)。これらの結果より、今回承認された用量設定は、日本人被検者において十分な鎮静効果を確保しつつ安全性を担保できる最適な用量であると判断された。

#### 2) 上部消化管内視鏡検査における第III相試験(REM-IICT-JP01試験)

上部消化管内視鏡検査を受ける日本人患者を対象とした医師主導第III相プラセボ対照試験<sup>6,8)</sup>では、年齢(75歳以上/未満)、体重(45kg以上/未満)、医療機関を調整因子として、患者をレミマゾラム群とプラセボ群に4:1で無作為に割り付けた。

鎮静成功率(①内視鏡検査開始前にModified Observer's Assessment of Alertness/Sedation(以降、MOAA/S)スコア $\leq 4$ に達していること、②内視鏡検査完遂、③内視鏡検査中の追加投与が6分あたり2回以下、の3条件を満たす複合アウトカム:主要評価項目)は、レミマゾラム群91.9%(34/37例)、プラセボ群9.1%(1/11例)であり、レミマゾラム群で有意に高値を示した( $p < 0.001$ ; Fisherの正確確率検定)。レミマゾラム群における治験薬最終投与から歩行できるまでの時間中央値は9.0分(95%CI: 8.0-12.0)、検査終了から歩行できるまでの時間中央値は5.0分(IQR: 0.0-5.0)であった。内視鏡検

表3 レミマゾラムの用量探索におけるコホート移行の目安の判定結果

コホート移行の目安		コホート 1 (n=20)	判定**	コホート 2 (n=20)	判定**	コホート 3
有効性 n (%)	1. 追加投与なしで内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者が50%以下 (20例中10例以下)	5(25.0%)	該当	11(55.0%)	該当せず	未実施
	2. 追加投与を含む総投与量が次コホートの初回投与量以下で、内視鏡検査開始前に鎮静が得られた患者が70%未満 (20例中13例以下)	10(50.0%)	該当	18(90.0%)	該当せず	
安全性 n (%)	3. 緊急的にフルマゼニルを投与された患者が20例中1例以下	0(0.0%)	該当	0(0.0%)	該当	
	4. 用手換気を要した患者が20例中1例以下	0(0.0%)	該当	0(0.0%)	該当	
	5. 意識消失*を認めた患者が20例中4例以下	0(0.0%)	該当	0(0.0%)	該当	

\*：連続する2時点以上でMOAA/Sスコア≤1

\*\*：次コホートへ移行する目安への該当性

<各コホートにおけるレミマゾラムの初回投与量/追加投与量>

	初回投与量	追加投与量
コホート 1	2 mg	1 mg/回
コホート 2	3 mg	1 mg/回
コホート 3	5 mg	2 mg/回

Ichijima R, Ikehara H, Maeda T, Sugita T, Horii T, Iwao A, et al. First dose-ranging study of remimazolam in Japanese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: Phase II investigator-initiated clinical trial. *Dig Endosc* 2022;34:1403-12., 医薬品インタビューフォーム アネレム静注用 20 mg 50 mg (2025年11月改訂 第4版). より作成

検査開始前投与量中央値は3.0 mg、検査開始前の追加投与回数中央値は0回 (IQR: 0-1)、検査中の追加投与回数は中央値0回 (IQR: 0-1)、平均0.5±0.6回であり、レミマゾラム総投与量(中央値)は4.0 mg (IQR: 3.0-4.5)であった(表4)。安全性に関して、レミマゾラム群の1例で酸素投与を要したものの、フルマゼニル投与や用手換気を必要とした症例は両群ともに認められなかった。死亡および死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

<投与方法/鎮静プロトコル>

- ・初回投与：レミマゾラム 3 mg を 15 秒以上かけて緩徐に静脈内投与

- ・鎮静評価：投与開始時点から少なくとも2分以上の間隔をあけてMOAA/Sスコアで鎮静レベルを評価(表5)。
- ・内視鏡開始基準：MOAA/Sスコア≤4に達した時点で内視鏡検査を開始。
- ・追加投与：目標鎮静レベル(MOAA/Sスコア≤4)が得られない場合、前回投与から2分以上あけて1 mgを追加投与(検査開始前の総投与量 上限：8 mg)。追加投与しても鎮静が得られない場合、治験薬は無効と判断し、以降の追加投与は不要としたうえで内視鏡検査を開始。検査開始後は必要に応じて1回1 mgずつ15秒以上かけて追加投与。

表 4 おもな承認時評価試験結果 (二次解析データ含む)

試験デザイン	REM-IICT-JP01 試験		REM-IICT-JP02 試験	
	上常消化管内視鏡検査時の鎮静 (レミマゾラム群, n=37)	大腸内視鏡検査時の鎮静 (レミマゾラム群, n=40)	高齢者 (n=11)	二次解析 非高齢者 (n=45)
試験デザイン	第Ⅲ相, 無作為化, プラセボ対照		REM-IICT-JP01 試験の二次解析	第Ⅲ相, 単群, オピオイド鎮痛薬併用
鎮静成功率	91.9% (34/37例) (95%CI : 78.1-98.3)	95.0% (38/40例) (95%CI : 83.1-99.4)	100% (11/11例)	93.5% (58/62例) (95%CI : 84.3-98.2)
検査終了から歩行/退室できるまでの時間 (中央値)	5.0分 (IQR : 0.0-5.0)	5.0分 (IQR : 0.0-10.0)	5.0分 (範囲 : 0-60.0)	2.0分 (95%CI : 1.0-5.0)
レミマゾラム総投与量 (中央値)	4.0mg (IQR : 3.0-4.5)	5.0mg (IQR : 4.0-7.0)	3.0mg (範囲 : 2.0-4.0)	4.0mg (範囲 : 3.0-8.0)
内視鏡検査/処置開始前の投与量 (中央値)	3.0mg (IQR : 0-1.0)	3.0mg (IQR : 3.0-4.8)	3.0mg (範囲 : 2.0-4.0)	3.0mg (範囲 : 1.5-8.0)
内視鏡検査/処置中の追加投与 (中央値)	0回* (IQR : 0-1)	1.0mg** (IQR : 0-2)	0mg** (範囲 : 0-1.0)	1.0mg** (範囲 : 0-2.0)
安全性*: 有害事象発現率	22.2% (8/36例)	15.0% (6/40例)	9.1% (1/11例)	35.5% (22/62例)

\* : 追加投与回数, \*\* : 追加投与量 ※ : 安全性は安全性解析対象集団 (SP) で評価した。

< 試験概要 >

投与方法	REM-IICT-JP01 試験		REM-IICT-JP02 試験	
	初回投与	レミマゾラム 3 mg を 15 秒以上かけて緩徐に静脈内投与		
鎮静評価	投与開始時点から少なくとも 2 分以上の間隔をあげて MOAA/S で鎮静レベルを評価			
追加投与	内視鏡検査/処置開始前	2 分ごとに MOAA/S を評価し, 鎮静が得られなかった場合 (REM-IICT-JP01 試験: スコア=5, REM-IICT-JP02 試験: スコア $\geq$ 4), 前回投与から 2 分以上あけて 1 mg を追加投与 (検査開始前の総投与量 上限: 8 mg)。追加投与しても鎮静が得られない場合, 治療薬は無効と判断し, 以降の追加投与は不要としたうえで内視鏡検査を開始		
追加投与	内視鏡検査/処置中	覚醒徴候 (MOAA/S スコア=5 や体動等) が認められ, 治療責任/担当医師が追加投与を必要と判断した場合は前回投与から 2 分以上あけて 1 mg 追加投与可能とした		
前投薬	なし			あり : オピオイド鎮痛薬 (ベンチジン塩酸塩またはベンタンゾシン)
減量	75 歳かつ体重<45 kg の場合, 医師裁量で初回投与量を 1.5 mg に調整可能			
鎮静成功の定義	以下のすべてを満たす場合に成功とする。 ①内視鏡検査開始前に鎮静 (MOAA/S スコア $\leq$ 4) が得られる ②消化器内視鏡検査の完遂 ③内視鏡検査開始後の追加投与の回数が, 上部消化管内視鏡検査では 6 分間あたり 2 回, 大腸内視鏡検査では 15 分間あたり 5 回を超えない	以下のすべてを満たす場合に成功とする。 ①内視鏡処置開始前に鎮静 (MOAA/S スコア $\leq$ 3) が得られる ②消化器内視鏡処置の完遂 ③内視鏡処置開始後の追加投与の回数が 15 分間あたり 5 回を超えない		

表 5 MOAA/S スコア

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

※：REM-IICT-JP01 試験および REM-IICT-JP02 試験における目標鎮静レベルは、それぞれ MOAA/S スコア ≤4, MOAA/S スコア ≤3 と設定された。

DA Chernik, et al. J Clin Psychopharmacol 1990;10(4):244-51. より作成

### 3) 大腸内視鏡検査における第Ⅲ相試験 (REM-IICT-JP01 試験)

上部消化管内視鏡検査と同様のプロトコルで実施された大腸内視鏡検査の試験<sup>6,9)</sup>でも、鎮静成功率 (①内視鏡検査開始前に MOAA/S スコア ≤4 に達していること, ②内視鏡検査完遂, ③内視鏡検査中の追加投与が15分あたり5回以下, の3条件を満たす複合アウトカム: 主要評価項目)は、レミマゾラム群 95.0% (38/40 例), プラセボ群 0.0% (0/11 例) と有意差が認められた ( $p < 0.001$ ; Fisher の正確確率検定)。治験薬最終投与から歩行できるまでの時間中央値は 10.5 分 (95%CI: 7.0-14.0), 検査終了から歩行できるまでの時間中央値は 5.0 分 (IQR: 0.0-10.0) であり, 検査開始前の投与量中央値は 3.0 mg (IQR: 3.0-4.8), 検査開始前の追加投与量 (中央値) は 0 mg (IQR: 0-1.8), 検査中の追加投与量 (中央値) は 1.0 mg (IQR: 0-2), レミマゾラム総投与量 (中央値) は 5.0 mg (IQR: 4.0-7.0) であった (表 4)。安全性に関して, レミマゾラム群の 2 例で SpO<sub>2</sub> が 94% 未満となり酸素投与を要した。しかし, 低血圧や徐脈等, 医療的介入を必要とするバイタルサインに関連したその他の有害事象は認められなかった。

### 4) 高齢者における有効性・安全性の検証 (REM-IICT-JP01 試験の二次解析)

高齢者に対しても消化器内視鏡鎮静は需要がある一方で, 加齢に伴う心肺機能や臓器予備能の低下により, 低酸素血症や低血圧等の有害事象リスクが相対的に高いことが知られている。こうした背景をふまえ, Ichijima ら<sup>10)</sup>は, 上部消化管内視鏡検査におけるレミマゾラム鎮静の有効性と安全性を, 年齢層別に評価する目的で, REM-IICT-JP01 試験の副次解析を実施した。同試験は用量設定試験<sup>7)</sup>と前述の第Ⅲ相医師主導臨床試験<sup>8,9)</sup>から構成される。本解析では, 上部消化管内視鏡を受けた患者のうちレミマゾラム投与例 (用量探索ステップ 20 例 + 検証ステップ 36 例) 計 56 例を高齢者群 (65 歳以上: 11 例) と非高齢者群 (65 歳未満: 45 例) に分類した。

鎮静成功率は, 高齢者群 100.0% (11/11 例), 非高齢者群 95.6% (43/45 例) と, 年齢による有意差は認められなかった。回復指標としての検査終了から覚醒 (MOAA/S スコア = 5) までの時間は, 両群ともに中央値 0.0 分で差がなく, レミマゾラムが年齢によらず速やかな覚醒をもたらすことが示唆された。一方, 検査終了から歩行できるまでの時間は両群とも中央値 5.0 分

であったものの、範囲は非高齢者群0.0-30.0分、高齢者群0.0-60.0分と高齢者群で有意に延長していた。また、検査開始前の投与量中央値は両群とも3.0mgであったが、総投与量中央値は非高齢者群4.0mgに対し、高齢者群3.0mgと有意に少なかった ( $p < 0.01$ ; Wilcoxon 順位和検定) (表4)。安全性に関して、高齢者群で低酸素血症1例(9.1%)、非高齢者群で低血圧2例(4.4%)が報告されたが、いずれもフルマゼニル投与や用手換気を要する事態には至らず、手技後の重篤な有害事象も認められなかった。以上より、上部消化管内視鏡におけるレミマゾラム鎮静は、高齢者を含めておおむね良好な安全性プロファイルを示したと考えられる。

#### 5) 内視鏡処置における第Ⅲ相臨床試験 (REM-IICT-JP02 試験)

レミマゾラムの有効性と安全性は、内視鏡検査のみならず、より高い鎮静安定性が求められる内視鏡治療においても検証されている。Ikehara ら<sup>11)</sup>は、消化器内視鏡処置を受ける患者 ( $n=62$ ) を対象に、医師主導の第Ⅲ相単群試験 (REM-IICT-JP02 試験) を実施した。処置部位は上部消化管・大腸・肝胆膵・小腸にまたがる (上部消化管25例、大腸27例、肝胆膵7例、小腸3例) が、症例数は均等ではなく、とくに肝胆膵・小腸は少数であるため、部位別の結論は記述的に扱うのが妥当である。本試験では、オピオイド鎮痛薬 (ペチジン塩酸塩またはペンタゾシン) 併用下でレミマゾラムを投与し、その有効性と忍容性が前向きに評価された。投与方法/鎮静プロトコルはREM-IICT-JP01試験と同様である。鎮静成功は、処置開始前にMOAA/Sスコア $\leq 3$ を達成、処置の完遂、処置開始後の追加投与の回数が15分間あたり5回を超えないこと、と定義された。本試験では、処置開始時点で患者の反応・体動をより確実に抑え、処置を円滑かつ安全に遂行するために、鎮静深度がREM-IICT-JP01試験より一段深く設定されている。なお、目標鎮静深度は試験間で異なり、REM-IICT-JP01試験ではMOAA/Sスコア $\leq 4$  (中等度鎮静)、REM-IICT-JP02およびRexら

の海外第Ⅲ相試験ではMOAA/Sスコア $\leq 3$  (深鎮静) が設定されており、試験間の成績比較にはこの差異を考慮する必要がある。全体群のレミマゾラム総投与量中央値は11mg (IQR: 8.5-15.0)、処置開始前の投与量中央値は3mg (範囲: 1.5-8.0) であった。主要評価項目である鎮静成功率は93.5% (95%CI: 84.3-98.2%) であり、事前に設定された臨床的閾値である80%を有意に上回った ( $p=0.004$ ; 二項検定)。副次評価項目では、初回投与から鎮静達成までの時間中央値は4.0分、内視鏡処置終了から退室できるまでの時間中央値は2.0分と、速やかな鎮静と覚醒が確認された (表4)。安全性に関して、有害事象が35.5% (22/62例) に認められたが、重篤な有害事象は報告されなかった。これらの結果から、レミマゾラムは消化器内視鏡処置の部位にかかわらず、高い有効性と忍容性に優れた鎮静薬であることが示された。

#### 2 催眠鎮静薬との比較試験

PSで用いられるおもな催眠鎮静薬には、ジアゼパム、ミダゾラム、フルニトラゼパム、デクスメデトミジン塩酸塩があげられる<sup>1)</sup>。はじめに、臨床でもっとも広く使用されてきたミダゾラムと比較した研究について概説する。

##### 1) ミダゾラムとの比較試験

Ichijima ら<sup>12)</sup>は、REM-IICT-JP01試験の被験者68例と、同時期に日本大学病院にてミダゾラム鎮静下で上部消化管内視鏡検査を受けた患者199例から傾向スコアマッチング法にて抽出した各群34例を対象に、検査終了から退室可能 (①SpO<sub>2</sub>>92%, ②収縮期血圧>90mmHg, ③覚醒 [MOAA/Sスコア=5], ④歩行可能) になるまでの時間、覚醒までの時間を比較した。その結果、検査終了から退室までの時間中央値は、レミマゾラム群5.0分、ミダゾラム群39.0分、覚醒までの時間中央値はレミマゾラム群0分、ミダゾラム群27.0分と、いずれもレミマゾラム群のほうが有意に短いことが示された ( $p < 0.01$ ; Mann-Whitney U検定)。Ogura ら<sup>13)</sup>も同様のpost hoc解析を大腸内視鏡検査を受けた患者に対して行い、レミマゾラムはミダゾラムと

比較して退室および覚醒までの時間が有意に短いことを報告している ( $p < 0.01$ ; Mann-Whitney U 検定)。

Yamaguchi らによる RECOVER Study<sup>14,15)</sup>は、日本人成人患者を対象に、消化器内視鏡検査(上部消化管内視鏡および大腸内視鏡)において、レミマゾラムがミダゾラムより優れた鎮静プロファイル、とくに覚醒の早さを検証することを目的とした、前向き・多施設共同・無作為化・単盲検・実薬対照試験である。

本試験は、国内4施設(佐賀大学病院, 済生会川口総合病院, 北里大学病院, 九州大学病院)で行われ、主として外来患者が想定された。投与方法/鎮静プロトコルは、レミマゾラム群が初回3 mg 静注, 追加1 mg, ミダゾラム群が初回2 mg 静注, 追加1 mg とされ、いずれも MOAA/S スコア  $\leq 4$  を目標に、総投与量は 10 mg 以内と設定された。評価項目として、内視鏡検査終了5分後の自力歩行可能患者の割合(主要評価項目)、内視鏡検査終了から覚醒までの時間および自力歩行できるまでの時間等が検討された。

上部消化管内視鏡検査における内視鏡検査終了5分後の自力歩行可能患者の割合は、レミマゾラム群で 85.0% (17/20 例), ミダゾラム群で 0% (0/18 例)であった。さらに、覚醒までの平均時間および自力歩行できるまでの平均時間はそれぞれ 2.00 分 vs. 27.78 分, 4.25 分 vs. 35.56 分であり、いずれもレミマゾラム群で有意に短縮された(いずれも  $p < 0.0001$ ; Fisher の正確確率検定または Wilcoxon 順位和検定)。大腸内視鏡検査においても、同割合はレミマゾラム群で 100% (19/19 例), ミダゾラム群で 19.1% (4/21 例)であり、覚醒までの平均時間 (0.53 分 vs. 17.62 分)および自力歩行できるまでの平均時間 (1.58 分 vs. 24.29 分)はレミマゾラム群で有意に短縮された(いずれも  $p < 0.0001$ ;  $\chi^2$  検定または Mann-Whitney U 検定)。上部消化管内視鏡検査および大腸内視鏡検査の双方においてフルマゼニル投与や用手換気を要した患者は認められず、重篤な有害事象も認められなかったことから、レミマゾラムはミダゾラムと同等の安全

性を保ちながら、より迅速な回復をもたらすことが示された。

Toyonaga らによる単施設後ろ向き研究<sup>16)</sup>では、外来隣胆道超音波内視鏡検査 (EUS) 施行例 139 例 (レミマゾラム群 75 例, ミダゾラム群 64 例) を対象に、レミマゾラムとミダゾラムの鎮静効果および安全性が比較された。投与方法/鎮静プロトコルとして、患者のリスクに応じてそれぞれの投与量が設定された。レミマゾラム群の導入量は normal-risk 患者で 0.2 mg/kg, 高リスク患者で 0.16 mg/kg とし、必要に応じてそれぞれ 0.1 mg/kg, 0.08 mg/kg を追加投与した。ミダゾラム群の導入量は normal-risk 患者で 2~4 mg, 高リスク患者で 1~3 mg とし、鎮静の程度に応じて、normal-risk 患者では 2~3 mg, 高リスク患者では 1~2 mg の追加投与が行われた。鎮痛補助薬としておもにベンタゾシンが併用され、酸素投与はルーチンでは行われず、低酸素血症出現時に気道介入や酸素投与で対応した。回復評価には modified Aldrete score と 30 分後の歩行安定性が用いられた。評価項目には、rapid recovery (①処置 5 分後の modified Aldrete score  $\geq 6$ , ②30 分後の modified Aldrete score  $\geq 9$ , ③30 分後に 3 m の安定歩行が可能、の 3 条件を満たす複合アウトカム: 主要評価項目)、鎮静成功率 (①EUS 完遂, ②追加投与過多およびレスキュー鎮静薬を使用せずに体動・興奮による中断を認めないことを条件とした複合アウトカム)が設定された。

rapid recovery 達成率は、レミマゾラム群で 70.7%, ミダゾラム群で 25.0% と、レミマゾラム群で有意に高く、回復時間中央値も 34 分 vs. 55 分と短縮された。多変量解析においても、レミマゾラム群は rapid recovery と独立して関連し、オッズ比 8.26 (95%CI : 3.73-18.30,  $p < 0.001$ , 多変量ロジスティック回帰分析)であった。鎮静成功率においても、92.0% vs. 73.4% とレミマゾラム群で高く、導入成功率は 97.3% vs. 76.6% であった。また、レミマゾラム群では、導入時の追加投与回数 の最大値が少なく、導入時間も安定していた。一方で、処置時間に差は

認められなかった。安全性に関して、低酸素血症が両群で一定頻度に認められたものの、いずれも一過性であり、気道介入や酸素投与により対応可能で、用手換気を要した患者は認められなかった。また、フルマゼニル投与率(4.0% vs. 45.3%) および処置中断を要する体動・興奮の発生率(6.7% vs. 21.9%)はいずれもレミマゾラム群で低値であった。

以上より、外来膵胆道EUSにおいてレミマゾラムは、ミダゾラムと比較して覚醒の早さおよび鎮静の安定性に優れる可能性が示唆された。なお、本試験におけるレミマゾラムの投与量は、わが国で承認された用法および用量とは異なる設定を含んでいる点には留意が必要である。

Tanisakaらによる単施設後ろ向き研究<sup>17)</sup>では、ERCP関連手技におけるレミマゾラムとミダゾラムの鎮静効果および安全性が比較された。解析対象は、鎮静下でERCP関連手技を受けた患者174例(レミマゾラム群88例、ミダゾラム群86例)であった。

投与方法/鎮静プロトコルとして、患者を腹臥位とし、バイタルサインの連続モニタリングおよびカブノグラフィによる無呼吸を監視した。全例で塩酸ペチジン35mg投与後に鎮静薬を静注し(レミマゾラムは初回3mg、ミダゾラムは2~3mgを術者判断で投与)、MOAA/Sスコアで鎮静深度を評価した。評価項目は、内視鏡処置終了から覚醒・退室できるまでの時間(主要評価項目)、鎮静成功率、鎮静の導入時間、処置中の投与回数、フルマゼニル使用率および有害事象等が設定された。

内視鏡処置終了後から覚醒・退室できるまでの時間(中央値)は、レミマゾラム群で2分(IQR:1-3)、ミダゾラム群で4分(IQR:3-5)と、レミマゾラム群で有意に短縮した( $p < 0.01$ ; Mann-Whitney U検定)。鎮静成功率、鎮静到達時間、処置時間に有意差は認められなかったが、処置中の投与回数はレミマゾラム群が多かった(中央値3回 vs. 2回)。安全性に関して、有害事象発現率はレミマゾラム群2.3%、ミダゾラム群5.8%であった。低酸素血症はミ

ダゾラム群で3例に認められた一方、レミマゾラム群では認められなかった。フルマゼニル投与率は4.5% vs. 31.4%と、レミマゾラム群で低値であった。

以上より、レミマゾラムはERCP関連手技において、ミダゾラムと同等の鎮静成功率および安全性を維持しつつ、処置後覚醒時間を短縮し、拮抗薬使用を低減させる可能性が示唆された。

Rexら<sup>18)</sup>は、ASA-PS分類Ⅲ/Ⅳの高リスク患者77例(レミマゾラム群31例、ミダゾラム群30例、プラセボ群16例)を対象とした米国多施設ランダム化比較試験において、フェンタニル併用下でレミマゾラム/ミダゾラム/プラセボを比較した(海外データ;米国)。試験薬は、レミマゾラム2.5mg/mL、ミダゾラム1mg/mL、プラセボは同量の生理食塩液に調製され、初回投与量はレミマゾラム群およびプラセボ群で2.5~5.0mg、ミダゾラム群で1.0mgとされた。鎮静深度はMOAA/Sスコアで評価し、MOAA/Sスコア $\leq 3$ に到達した時点で大腸内視鏡を開始した。初回投与で基準に達しない場合には、レミマゾラム群およびプラセボ群では1.25~2.5mgを最大4回、ミダゾラム群では0.5mgを最大2回まで追加投与可能とした。

手技成功率(①大腸内視鏡完遂、②レスキュー薬の非使用、③15分間に5回を超えるレミマゾラム/プラセボ投与、または12分間に3回を超えるミダゾラム投与を要しない、の3条件を満たす複合アウトカム)は、レミマゾラム群で87.1%、ミダゾラム群13.3%、プラセボ群0.0%と、レミマゾラム群が他群を大きく上回り、有意差が確認された(いずれも $p < 0.00001$ ; Fisherの正確確率検定)。安全性に関して、副作用発現率はレミマゾラム群90.3%(28/31例)、プラセボ群81.3%(13/16例)、ミダゾラム群86.7%(26/30例)であり、3群間に有意差は認められなかった。また、高リスク患者集団においても、レミマゾラムは既存薬と同等の安全性プロファイルを示した。以上より、フェンタニル併用下において、レミマゾラムは高リスク患

者に対してミダゾラムと同等の安全性を保ちながら、鎮静の安定性と手技遂行性で優れていることが示された。

Daoら<sup>19)</sup>は、3本の第Ⅲ相試験(CNS7056-006<sup>20)</sup>, CNS7056-008<sup>21)</sup>, CNS7056-015<sup>18)</sup>)のデータを統合し、post hoc解析を実施した。いずれの試験でもフェンタニル前投与後に鎮静薬が投与され、レミマゾラム群では5.0mgを初回投与とし、必要に応じて2.5mgを追加した(ASA-PS分類Ⅲ/Ⅳの高リスク患者では初回2.5mg, 追加1.25mgに減量)。対照群としては、添付文書に準じた用法および用量で投与されたon-labelミダゾラム群と、実臨床慣行で投与されたreal-worldミダゾラム群の2群が設定された。

統合後の解析対象は、レミマゾラム群549例(無作為化640例から手技成功例として抽出)、on-labelミダゾラム群54例、real-worldミダゾラム群135例であった。初回投与から処置開始までの時間中央値はレミマゾラム群3分と、on-labelミダゾラム群(8分)より有意に短かった( $p<0.0001$ ; Student-*t*検定)。手技終了(スコップ抜去)後から覚醒(連続した3回の評価でMOAA/Sスコア=5を達成した最初の時点)までの時間中央値(レミマゾラム群6分vs. real-worldミダゾラム群14分,  $p<0.0001$ )、退室(手技終了後、介助なしで歩行できる)までの時間(49分vs. 60分,  $p<0.0001$ )、回復(手技終了後、患者自己評価で通常に戻ったと判断した時点)までの時間(4.1時間vs. 7.5時間,  $p=0.0008$ )のいずれもレミマゾラム群が有意に短縮していた。内視鏡手技中のレスキュー薬使用頻度もレミマゾラム群で有意に少なく、著者らはレミマゾラムが迅速な回復とレスキュー鎮静薬の減量という利点を有すると結論づけている。

Armbrechtらは、FIT陽性者に対するスクリーニング大腸内視鏡205例を対象として、レミマゾラム+フェンタニル群(RF群:103例)とミダゾラム+フェンタニル群(MF群:102例)を比較する、前向き単盲検ランダム化比較試験<sup>22)</sup>を実施した。投与方法は、両群ともフェ

ンタニルを併用したうえで、RF群ではレミマゾラムを初回5mg、必要に応じて1.25~2.5mgずつ追加投与(最大20mg)、MF群ではミダゾラムを用いた標準的鎮静が行われた。鎮静深度はMOAA/Sスコアで評価された。

RF群はMF群と比較して薬剤投与開始から退室基準達成までの総時間を短縮した(平均29.9分vs. 35.0分, 95%CI: 0.77-0.94: 主要評価項目)。また、盲腸到達時間もレミマゾラム群で短縮し(平均15.4分vs. 20.2分)、回復室での追加観察を要した割合も低値であった(0.97%vs. 9.8%)。さらに、患者報告による疼痛スコア(NRS-11)はMF群より低く、満足度スコアはRF群で有意に高い結果が示された(平均4.65点vs. 4.33点)。一方、処置完遂率は両群とも99%と同等であり、安全性にも大きな群間差は認められなかった。

以上より、フェンタニル併用下におけるレミマゾラムは、ミダゾラムと比較して、同等の安全性を保ちながら回復性および患者快適性の点で優位性を有する鎮静薬であることが示唆された。

レミマゾラムとミダゾラムを比較した3件のRCT[計539例(介入群367例, 対照群172例), ASA-PS分類Ⅰ~Ⅳ]を対象とした系統的レビュー/メタアナリシス解析<sup>23)</sup>において、レミマゾラムはミダゾラムと比較し、追加投与の必要性(RR=3.45, 95%CI: 1.07-11.14,  $p=0.04$ )およびレスキュー薬の必要性(RR=2.42, 95%CI: 1.04-5.61,  $p=0.04$ )が有意に低値であった。大腸内視鏡完遂率および手技成功率については主解析で有意差を認めなかったが、感度分析ではレミマゾラムの優越性が示された。

以上より、レミマゾラムは処置時鎮静においてミダゾラムと同等の選択肢になり得ると考えられる。

2) 他の従来薬(ジアゼパム, フルニトラゼパム, デクスメデトミジン塩酸塩)との比較試験

ジアゼパム, フルニトラゼパム, デクスメデトミジン塩酸塩等の他のベンゾジアゼピン系・

$\alpha 2$  作動薬とレミゾラムを直接比較した消化器内視鏡鎮静の臨床試験は現時点では限られており、これら薬剤間の優劣は同一条件下での直接比較としては十分に検証されていない。

### 3 静脈麻酔薬との無作為化対照試験

PS に使用されるおもな静脈麻酔薬にはプロポフォールがあげられる<sup>1)</sup>。本項では、レミゾラムとプロポフォールを比較した RCT およびメタ解析の結果を概説する。

中国 5 施設で実施された多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験<sup>24)</sup>では、上部消化管内視鏡検査を受けた 1883 例を対象に、レミゾラム 0.15 mg/kg 群および 0.2 mg/kg 群、プロポフォール 1.5 mg/kg 群の 3 群で鎮静成績が比較された。主要評価項目には鎮静成功率が設定された。鎮静導入は、スフェンタニル 5  $\mu$ g 投与約 1 分後に各鎮静薬を投与し、MOAA/S スコア  $\leq$  2 到達後に内視鏡を挿入した。鎮静が不十分な場合には、1 分以上の間隔をあけて 10 秒かけて追加投与（レミゾラム 0.05 mg/kg、プロポフォール 0.5 mg/kg）を行った。鎮静成功は、①内視鏡手技の完遂、②レスキュー薬の非使用、③初回投与後任意の 5 分間における追加投与が 2 回以内であることを満たす複合アウトカムとして定義された。初回投与後 5 分以内に 2 回の追加投与を行っても、十分な鎮静が得られない、または適切な鎮静状態を維持できない場合には、治療失敗と判定し、レスキューとしてプロポフォール 0.5 mg/kg が投与された。回復評価は、投与終了から MOAA/S スコア = 5 が 3 回連続で確認されるまでを完全覚醒時間とし、退室基準は modified PADSS 9 点以上（かつバイタル項目 2 点）とした。

レミゾラム 0.2 mg/kg 群の鎮静成功率は 98.7% であり、プロポフォール群 (99.4%) に対して非劣性が示された。一方、0.15 mg/kg 群の成功率は 88.5% にとどまり、非劣性基準を満たさなかった。レミゾラム両群はいずれもプロポフォール群と比較して鎮静導入時間は長かったものの、注射時疼痛の発現率は低く、完全覚醒までの時間はプロポフォール群が有意に短

かった。安全性に関して、レミゾラム群の全有害事象発現率はプロポフォール群より有意に低く、とくに徐脈、低血圧、無症候性呼吸抑制および低酸素血症といった心血管・呼吸器系イベントの発現率が低値であった。さらに、Lu ら<sup>25)</sup>はレミゾラム使用時の回復時間がプロポフォールに対して非劣性であることを報告しており、同剤の超短時間作用性が臨床的回復過程に反映される可能性を支持している。

レミゾラムとプロポフォールの比較に関するエビデンスは、個々の RCT だけでなく、より大規模な系統的レビューやネットワークメタ解析によっても支持されている。Barbosa ら<sup>26)</sup>は、オピオイド鎮痛薬併用下で実施された 15 本（計 4516 例）の RCT を統合し、両薬剤の鎮静成功率を主要評価項目として比較した。その結果、成功率はレミゾラム群 98.2%、プロポフォール群 99.1% と、レミゾラムがわずかに低いものの、臨床的には同等と判断できる水準であった。一方、安全性では明確な差が示され、呼吸抑制、低血圧、徐脈といった有害事象はレミゾラム群で有意に少なく、著者らは「有効性は同等、安全性はレミゾラムが優れる」と結論づけている。さらに、Zhou ら<sup>27)</sup>は 42 本の RCT（計 10,540 例）を対象としたネットワークメタ解析を行い、レミゾラム、プロポフォール、そして日本未承認の Ciprofol を比較した。主要評価項目である呼吸器系および心血管系の有害事象（無呼吸、低酸素血症、呼吸抑制、低血圧、徐脈等）の発生リスクを検討した結果、呼吸器系有害事象はレミゾラム群でプロポフォール群と比較して有意に低く、Ciprofol 群と同等であった。一方、心血管系有害事象の発生リスクは、レミゾラム群でプロポフォール群および Ciprofol 群のいずれと比較しても有意に低かった。また、レミゾラムは Ciprofol とともに、プロポフォールと比較して注射時疼痛が軽度であることも示された。著者らはこれらの解析結果をふまえ、レミゾラムは呼吸器または心血管系の併存症を有する内視鏡診療受検者に優先的に使用されるべき鎮静薬であると結論づけて

いる。

このように、プロポフォールは高齢者において心血管系有害事象の懸念が指摘されており、レミマゾラムとの比較試験が多数実施されている。例として Alfentanil (日本未承認) 併用下で行われた Guo らの検討<sup>28)</sup>、フェンタニル併用下で行われた Lu らの検討<sup>29)</sup>、レミマゾラムとプロポフォールの併用療法を検討した Wei らの3群比較試験<sup>30)</sup>(多施設共同二重盲検試験, 304例:レミマゾラム群/プロポフォール群/両剤併用群)があげられる。これら一連の試験は、いずれもレミマゾラムの有効性および安全性を支持する結果が得られている。

#### 4 オピオイド鎮痛薬との併用試験

PSで併用されるおもなおピオイド鎮痛薬には、フェンタニル、ペチジン塩酸塩およびペンタゾシン等があげられる<sup>1)</sup>。はじめに、フェンタニルとの併用が明示されている臨床試験を概説する。

中国で実施されたフェンタニル併用時におけるレミマゾラムの至適投与量を検討した無作為化試験<sup>31)</sup>では、上部消化管内視鏡検査を受けた高齢者(65歳以上, ASA-PS分類Ⅰ~Ⅲ)75例を対象とし、レミマゾラム投与3分前にフェンタニルを0.5 μg/kg 投与するF1群, 1.0 μg/kg 投与するF2群, 1.5 μg/kg 投与するF3群の3群に25例ずつ無作為に割り付けられた。各群におけるレミマゾラム初回投与量は、それぞれ0.3 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.15 mg/kgと設定された。ED50およびED95はProbit回帰モデルにより算出され、ED50の推定にはup-and-down逐次法(前症例の反応に応じて次症例の投与量を±0.02 mg/kg調整)が用いられた。

F3群のレミマゾラムED50は他の2群にくらべ有意に低値であった( $p < 0.05$ ; ANOVA+Bonferroni検定)。ED95はF1群で0.272 mg/kg, F2群で0.175 mg/kg, F3群で0.109 mg/kgと算出され、フェンタニル投与量の増加に伴いレミマゾラム必要量が用量依存的に減少した。安全性に関して、F3群における低血圧発現頻度が他の2群より低く、呼吸抑制、術中覚醒、め

まい、せん妄はいずれの群でも認められなかった。以上より、上部消化管内視鏡を受ける高齢者において、フェンタニル併用によりレミマゾラムの減量が可能であり、とくにフェンタニル1.5 μg/kg 併用下では、より少ないレミマゾラム投与量で安定した鎮静が得られた可能性が示唆された。ただし、F3群における低血圧発現頻度の低さは、レミマゾラム減量に伴う間接的な影響として解釈するのが妥当であり、高用量フェンタニルの安全性を直接的に主張するものではない点に留意が必要である。

その他のフェンタニル併用下における臨床試験としては、Rexら<sup>18,20)</sup>、Pastisら<sup>21)</sup>、Armbrechtら<sup>22)</sup>、Luら<sup>29)</sup>により報告されている。

ペチジン塩酸塩との併用が明示された臨床研究としては、Sakuraiらによる単施設後ろ向き観察研究<sup>32)</sup>が報告されている。本研究では、レミマゾラム鎮静下にて上部消化管または大腸内視鏡施行例のうち、上部・下部内視鏡同時施行例およびレミマゾラム非使用例を除外した352例(上部消化管内視鏡302例, 大腸内視鏡50例)が解析対象とされた。投与方法/鎮静プロトコルとして、レミマゾラムは初回3 mgで投与し、MOAA/Sスコア $\leq 4$ を目標に評価され、必要時には1 mgずつ追加投与された。本試験では、ペチジン塩酸塩35 mgが併用され、レミマゾラム総投与量に明確な上限が設けられなかった。実際のレミマゾラム総投与量中央値は3 mg(IQR: 2-4)であり、上部消化管内視鏡では大腸内視鏡と比較して初回・追加・総投与量のいずれも多かった。著者らは、咽頭反射や不快感により、上部消化管内視鏡ではより深い鎮静が求められた可能性を指摘している。

鎮静完遂率は100%であり、他の鎮静薬を追加することなく全例で手技完遂が可能であった。一方で、術中覚醒は19.0%(67/352例)に認められ、超短時間作用型であるレミマゾラム鎮静の持続性に対する一定の課題が示唆された。フルマゼニル投与率は9.9%(35/352例)であり、低血圧や覚醒不良等が使用理由として記録された。安全性に関して、低酸素血症13.1%、

低血圧 7.8%，徐脈 4.0%を認めましたが，重篤な有害事象は認められなかった。また，多変量解析では年齢の上昇が低酸素血症の独立した危険因子（オッズ比：1.04，95%CI：1.01-1.08， $p=0.03$ ；多変量ロジスティック回帰分析）であり，レミゾラム投与量自体は低酸素血症および低血圧の独立因子ではなかったことが示された。

以上より，ペチジン塩酸塩併用下のレミゾラムは実臨床において高い手技完遂率とおおむね良好な安全性を示した一方，術中覚醒への対応や高齢者での慎重な呼吸管理が重要であることが示唆された。

その他のペチジン塩酸塩併用下における臨床試験としては，Tanisaka ら<sup>17)</sup>による ERCP におけるレミゾラムとミダゾラムの比較（レトロスペクティブ解析）が報告されている。

ペンタゾシンとの併用が明示された臨床研究としては，Shintani らによる ERCP に対するレミゾラム鎮静の有効性および安全性を検討した単施設単群第Ⅱ相パイロット試験<sup>33)</sup>が報告されている。本研究では，日本人 ERCP 患者 59 例を対象に，レミゾラムの有効性および安全性が前向きに検討された。投与方法/鎮静プロトコルとして，鎮静は腹臥位で行われ，バイタルサインを連続モニタリングしながら，鼻カニューレによる酸素 2 L/分投与下で実施された。鎮静導入は，レミゾラム 0.1 mg/kg とペンタゾシン 3.75 mg を併用して静注した。鎮静深度の評価には MOAA/S スコアが用いられ，ERCP 開始条件は MOAA/S スコア  $\leq 3$  と設定された。必要時，レミゾラム 0.05 mg/kg を追加し，疼痛が想定される場面ではペンタゾシン 3.75 mg を追加投与した。なお，レミゾラムを 5 回投与しても処置開始前に MOAA/S スコア  $\leq 3$  に到達しない場合，または処置中 15 分以内に 5 回以上の追加投与を要した場合は，レスキューとしてプロポフォルの使用が設定されていた。

鎮静成功率は 100%であり，全例で ERCP 開始前に適切な鎮静深度に到達した。鎮静・鎮痛開始から処置開始までの時間中央値は 2.0 分で，

投与 2 分後には 79.7%が目標鎮静深度に達していた。レミゾラム初回投与量中央値は 6.0 mg，総投与量中央値は 15.0 mg，ペンタゾシン総投与量中央値は 11.3 mg であった。処置終了後 5 分以内に 88.1%，10 分以内に 98.3%が MOAA/S スコア=5 に回復し，5 m 歩行試験成功率は 94.9%であった。フルマゼニル使用例は認められなかった。安全性に関して，低血圧が 1 例に認められたのみで，低酸素血症，呼吸抑制，徐脈，気道介入といった有害事象は認められなかった。なお，本試験におけるレミゾラムの投与量は，わが国で承認された用法および用量とは異なる設定を含んでいる点には留意が必要である。

その他のペンタゾシン併用下における臨床試験としては，Toyonaga ら<sup>16)</sup>による EUS におけるレミゾラムの有用性の検討（レトロスペクティブ解析）が報告されている。また，Ikehara ら<sup>11)</sup>による REM-IICT-JP02 試験では，症例に応じてペチジン塩酸塩またはペンタゾシンのいずれかを併用した条件下で，レミゾラムの有用性が検討されている。各研究における結果の詳細については，本稿中の該当部分を参照されたい。

### Ⅲ 消化器内視鏡診療時の鎮静薬としてのレミゾラムへの期待

#### 1 消化器内視鏡診療におけるレミゾラムの位置づけと利点

国内で実施された医師主導第Ⅲ相プラセボ対照試験<sup>7,8)</sup>では，上部消化管および大腸内視鏡検査のいずれにおいても，検査終了から歩行できるまでの時間中央値は 5.0 分と報告されている。レミゾラムは  $t_{1/2}$  が短い薬物特性を有するため，検査終了後の覚醒や歩行再開までの時間が一貫して短く，手技後の回復が速やかであることが明確に示された。また，重篤な有害事象は認められず，安全性プロファイルも良好であった。加えて，被験者および内視鏡医を対象とした患者満足度調査（5 段階 Likert スケール）では，鎮静までの時間，苦痛軽減，鎮静深度，覚

表 6 レミマゾラムの臨床的価値

評価項目	主要所見	代表的エビデンス
覚醒の早さ	覚醒・歩行再開が一貫して早い	国内第Ⅲ相試験：内視鏡終了後5分で歩行開始（上部消化管・大腸内視鏡）
患者体験	苦痛軽減，満足度向上，再受検意欲の改善	国内第Ⅲ相試験のアンケートにおいて高評価
高リスク患者への適合性	高齢者，ASA-PS分類Ⅲ/Ⅳにおいても安定した鎮静成功率と安全性	国内外の複数試験による評価
安全性 (ベンゾジアゼピン系薬剤の利点)	呼吸抑制・低血圧が少ない，注射時疼痛が軽度 拮抗薬（フルマゼニル）がある	プロポフォールとの比較（海外データ） 拮抗薬を使用せずに速やかな覚醒が得られる
法的安定性	「消化器内視鏡診療時の鎮静」の保険適用により，適用外使用の不安が解消	国内で保険適用取得
ミダゾラムとの比較	内視鏡終了から覚醒するまでの時間，歩行できるまでの時間が早い	国内臨床試験：RECOVER Study（上部消化管） 覚醒までの時間 レミマゾラム群 2.00分，ミダゾラム群 27.78分 歩行できるまでの時間 レミマゾラム群 4.25分，ミダゾラム群 35.56分

醒時間，再使用意向の全5項目において，レミマゾラム群がプラセボ群より有意に高い満足度を示し，臨床現場での受容性の高さが裏づけられている。

これらの結果は国内外の臨床研究でも一貫しており，高齢者やASA-PS分類Ⅲ/Ⅳの高リスク患者を含め，レミマゾラムは高い鎮静成功率と安全性を両立する薬剤であることが示されている。短時間での回復，苦痛の軽減，安定した鎮静深度の維持は，被検者の受検体験を大きく改善し，受検率向上にも寄与し得る。また，レミマゾラムの保険適用取得は臨床の側面以外でも大きな意義をもつ。従来，PSに用いられてきた薬剤の多くは適用外使用であり，事故発生時の責任問題や審査上の不安が潜在的な課題であった<sup>1)</sup>。レミマゾラムは，ベンゾジアゼピン系としてはじめて「消化器内視鏡診療時の鎮静」で保険適用を取得した薬剤であり，これにより従来の適用外使用に伴う法的・運用上の不安が解消され，標準的な鎮静薬として安心して使用できる体制が整ったと言えるだろう（表6）。

## 2 回復時間の短縮が生む運用効率と経済効果

内視鏡検査の適切な実施は，消化管病変の早

期発見や治癒率の向上に寄与すると広く認識されている。一方で，検査に対する苦痛の印象や過去の不快な体験はその後の受検行動に影響し，再検査の躊躇や延期につながる可能性がある。このため，苦痛の少ない内視鏡検査体制を整備することは，個々人の健康管理にとどまらず，長期的には医療資源の適正活用の観点からも重要と考えられる。

鎮静下内視鏡は，患者の苦痛軽減と検査・処置の円滑化に有用である一方，従来の鎮静薬にはそれぞれ運用上の課題がある。ミダゾラムは覚醒までに30分以上を要し，回復室の長期占有を避けるためフルマゼニルによる拮抗がしばしば行われている。プロポフォールは速やかな覚醒が期待される反面，呼吸・循環動態への影響に注意を要し，日本では麻酔科医または研修を受けた医師による管理が求められる。こうした薬剤特性は，回復室滞在時間，看護師業務，患者フロー，さらには内視鏡室全体の回転率にも影響を及ぼすため，鎮静薬の選択は施設運営の点からも重要である。既報<sup>7~11)</sup>をふまえると，レミマゾラムは超短時間作用型ベンゾジアゼピンとして，安定した鎮静と速やかな覚醒を両立

表7 レミマゾラムがもたらす運用効率・経済効果

評価項目	主要所見	代表的エビデンス
回復室滞在時間の短縮	ベッド占有時間を大幅に短縮し、回転率を改善	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内臨床試験：RECOVER Study（上部消化管）内視鏡検査終了5分後の自力歩行可能患者の割合85%</li> <li>・国内第Ⅲ相試験：内視鏡終了後5分で歩行開始（上部消化管・大腸内視鏡）</li> </ul>
患者回転率の向上	同一設備での日あたり処置件数が増加可能	
看護師負担の軽減	長時間の覚醒待機・モニタリング負荷が減少	
安全性による間接的コストの減少	低血圧・呼吸抑制が少ない → 救急対応・追加モニタリング負荷の減少	プロポフォールとの比較（海外データ）

し得る鎮静薬であると考えられる。消化器内視鏡検査では、患者の苦痛軽減に加え、回復室滞在時間の短縮や退室までの流れの円滑化を通じて、内視鏡室運用の効率化に寄与する可能性が示唆されている<sup>14,15)</sup>。とくに回復時間の短縮は、同一設備・同一人員体制のもとでの患者受け入れ能力の向上につながる可能性があり、消化器内視鏡診療の需要増加が見込まれる状況下では施設運営および医療経済的意義をもつと考えられる。また、レミマゾラムは他の鎮静薬と比較して呼吸抑制や循環動態への影響が比較的少ない可能性も示されている。有害事象への対応には追加の人的・物的資源を要するため、鎮静薬の安全性プロファイルは患者安全の確保にとどまらず、運営負荷や医療資源消費を通じて内視鏡ユニット全体の効率に間接的な影響を及ぼす可能性がある。内視鏡ユニット運用に関する既存解析では、検査・処置そのものの時間以上に、回復、搬送、入退室等のプロセスが全体効率に影響することが示されている。鎮静下消化器内視鏡後のレミマゾラム以外の鎮静薬を含む一般的な内視鏡ユニット運用解析の知見であるが、たとえば外来内視鏡ユニットの時間・動線解析では、回復室滞在時間が平均56.27分、ユニット総滞在が平均2.73時間と報告され、加えてスケジュールリング・テンプレートの不適合が主要な非効率要因として抽出された<sup>34)</sup>。また、介入的内視鏡ユニットの運用指標解析では、1日総稼働時間のうち非手技時間が大きな割合を占め、その主要構成要素は症例間の入れ替え時間であった。さらに、症例間の入れ替え

時間遅延の主因は、登録・入室手続き・搬送・スケジュール変更等の患者フロー過程にあることが示された<sup>35)</sup>。このように、回復と安全性を同時に改善することは、「患者体験」だけでなく「内視鏡室運用」の質改善としても位置づけられる。

以上より、レミマゾラムは回復室滞在時間の短縮、患者回転率の向上、看護師の負担軽減、安全性による間接的コストの減少、内視鏡ユニット運用の効率化等に寄与し得る薬剤と考えられる(表7)。ただし、その有用性をより明確に位置づけるためには、国内の診療体制や退室基準、回復室運用の実態をふまえた検討が求められる。

#### IV 今後の課題と展望

レミマゾラムは、PSにおいて従来薬と比較して多くの利点を有する一方、臨床導入に際しては以下の課題および留意点を認識する必要がある。第一に、レミマゾラムは超短時間作用型であり、速やかな覚醒が得られる一方、処置時間が長い場合には追加投与回数が増加する可能性がある。このことは、投与管理の煩雑化や、術者・介助者の負担増加につながり得る点として留意すべきである。したがって、処置時間や患者背景に応じた投与法の最適化、ならびに持続投与を含めた運用方法の検討が必要であり、超短時間作用という本薬の特性を、実際の内容に応じていかに有効に活用するかが、今後の実臨床における重要な課題である。

第二に、ミダゾラムと比較した薬価差が存在

することである。現時点では、レミマゾラムの導入による検査効率改善や有害事象低減といった便益を含めた国内の費用効果分析は十分ではなく、今後の医療経済学的検討が待たれる。

第三に、レミマゾラム製剤は pH4 を超える条件下で溶解度が低下し沈殿を生じるため、投与ラインの管理に運用上の配慮が必要である。こうした製剤学的特徴は、実臨床における安全な投与体制の構築に直結する重要事項であり、導入時の教育やマニュアル整備が望まれる。

第四に、施設ごとの退室基準や回復室フローの整備・標準化の検討である。レミマゾラムの薬理学的特性を十分に活かすためには、投与後の観察体制や退室判定を含めた診療フロー全体の最適化が不可欠であり、薬剤導入のみで運用効率が自動的に向上するわけではない点に留意が必要である。

第五に、国内における長期的な使用実態データの蓄積も重要である。これまでの臨床試験により、一定の有用性が示されているものの、高齢、複数の併存疾患、ASA-PS 分類Ⅲ/Ⅳ、処置時間および処置内容等、実臨床における多様な被験者背景を十分に反映しているとは言いがたい。また、地方医療圏における自動車運転の可否といった実務的課題も含め、今後の実態調査やデータ集積がまたれる。加えて、患者背景やリスクに応じた個別化鎮静を実現する評価体系の構築も重要である。適切な鎮静深度や必要薬剤量は患者ごとに異なるため、薬効予測、客観的鎮静指標、回復評価法の整備が求められる。

第六に、わが国の消化器内視鏡鎮静ガイドラインへの正式な反映も、今後の重要な課題である。海外ガイドラインに目を向けると、英国消化器病学会 (BSG) は 2023 年のガイドライン改訂において、レミマゾラムを消化器内視鏡鎮静の選択肢として初めて正式に言及している<sup>36)</sup>。

一方、米国消化器内視鏡学会 (ASGE) および米国麻酔科学会 (ASA) の現行ガイドラインは、本薬承認以前に策定されたものであり、レミマゾラムに関する具体的言及はみられない。今後の research gap として、デクスメドトミジン塩

酸塩との直接比較試験、国内における費用対効果の検討、ならびに長期安全性データの集積があげられる。これらの知見の蓄積は、本薬の適切な位置づけを明確化し、ガイドラインへの反映を進めるうえで重要と考えられる。

## おわりに

レミマゾラムは、国内ではじめて「消化器内視鏡診療時の鎮静」として保険適用を取得した薬剤であり、鎮静効果、覚醒の早さ、および保険適用に基づく法的安定性を備えた内視鏡鎮静薬である。超短時間作用型という薬理学的特性により、ミダゾラムと比較して検査終了から退室までの時間が有意に短く、またプロポフォルと比較して心血管系および呼吸器系有害事象が低率であることが示されている。さらに、高齢者や ASA-PS 分類Ⅲ/Ⅳの患者においても安定した安全性が確認されており、被験者の苦痛軽減、迅速な日常復帰、満足度および再受検率の向上が期待される。加えて、医療従事者にとっても従来の適用外使用に伴う法的不安が解消され、標準鎮静薬としてより安定した医療提供が可能になった意義は大きいと考えられる。今後、使用実態調査や医療経済学的検討、ガイドラインの整備が進むことにより、レミマゾラムは消化器内視鏡診療時の鎮静において、標準的役割を担う薬剤としての位置づけを一層確立していくことが期待される。

**【利益相反】** 筆者らはムンディファーマ株式会社より講演料および研究助成金等を受領している。

**【謝辞】** REM-IICT-JP01 試験, REM-IICT-JP02 試験は医師主導治験であり, RECOVER Study は特定臨床研究として行いました。ご協力いただきました医師の方々ならびに関係者の皆様, ご参加いただきました患者様に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 日本消化器内視鏡学会. 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン (第2版). Gastroenterol Endosc 2020;62:1635-81.
- 2) 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4版 第1訂 2025.

- 3) 医薬品インタビューフォーム アネレム静注用 20 mg 50 mg (レミゾラムベシル酸塩). (2025年11月改訂第4版) <https://www.mundipharma.com/ja-jp/sites/mundipharmajp/files/2026-01/inter-view-form.pdf>.
- 4) PMDA. レミゾラムベシル酸塩に関する資料 アネレム静注用 50 mg, 2.5 臨床に関する概括評価 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200120002/index.html>.
- 5) PMDA. レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 50 mg, 審査報告書 [https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200120002/770098000\\_30200AMX00031\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200120002/770098000_30200AMX00031_A100_1.pdf).
- 6) PMDA. レミゾラムベシル酸塩 アネレム静注用 20 mg アネレム静注用 50 mg に関する資料, 2.6 個々の試験のまとめ [https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2025/P20250624004/index.html](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2025/P20250624004/index.html).
- 7) Ichijima R, Ikehara H, Maeda T, Sugita T, Horii T, Iwao A, et al. First dose-ranging study of remimazolam in Japanese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: phase II investigator-initiated clinical trial. *Dig Endosc* 2022;34:1403-12.
- 8) Ichijima R, Ikehara H, Yamaguchi D, Nagata Y, Ogura K, Esaki M, et al. Randomized controlled trial of remimazolam compared with placebo in Japanese patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy: phase III investigator-initiated clinical trial. *Dig Endosc* 2024;36:995-1002.
- 9) Ichijima R, Ikehara H, Ono H, Hotta K, Yamaguchi D, Esaki M, et al. Randomized controlled trial of remimazolam compared with placebo in Japanese patients undergoing colonoscopy: a Phase III, investigator-initiated trial. *Digestion* 2024;105:448-56.
- 10) Ichijima R, Ikehara H, Yamaguchi D, Nagata Y, Ogura K, Esaki M, et al. Usefulness and safety of remimazolam in upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study between elderly and non-elderly patients. *DEN Open* 2025;5:e70057.
- 11) Ikehara H, Ichijima R, Takeuchi Y, Kanazawa J, Wada T, Okuwaki K, et al. Efficacy and safety of remimazolam for sedation during endoscopic procedures in Japanese: a prospective phase III clinical trial. *Dig Endosc* 2025;37:878-87.
- 12) Ichijima R, Ikehara H, Sugita T, Yamaguchi D, Nagata Y, Ogura K, et al. Comparative study of remimazolam and midazolam during sedated upper gastrointestinal endoscopy: a propensity score matching analysis. *JGH Open* 2025;9:e70100.
- 13) Ogura K, Ichijima R, Ikehara H, Sugita T, Yamaguchi D, Nagata Y, et al. Comparison of remimazolam and midazolam for sedation during colonoscopy in Japanese patients: a propensity score matching analysis. *DEN Open* 2024;5:e412.
- 14) Yamaguchi D, Ichijima R, Ikehara H, Minoda Y, Esaki M, Takamori A, et al. Efficacy and recovery of remimazolam versus midazolam in sedated upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter randomized controlled trial in Japan (RECOVER Study). *J Gastroenterol* 2026;61:241-9.
- 15) Yamaguchi D, Ichijima R, Ikehara H, Minoda Y, Esaki M, Takamori A, et al. Efficacy and recovery of remimazolam versus midazolam in sedated colonoscopy: a multicenter randomized controlled trial in Japan. *Dig Endosc* 2026;38:e70130.
- 16) Toyonaga H, Masaki M, Yamazaki H, Oka A, Matsuno Y, Nakata H, et al. Efficacy and safety of remimazolam compared to midazolam for sedation during endoscopic ultrasonography: a single-center retrospective cohort study. *DEN Open* 2026;6:e70267.
- 17) Tanisaka Y, Ryoza S, Ito S, Mizuide M, Fujita A, Watanabe R, et al. Comparison of remimazolam and midazolam for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures. *DEN Open* 2026;6:e70281.
- 18) Rex DK, Bhandari R, Lorch DG, Meyers M, Schippers F, Bernstein D. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: a randomized trial. *Dig Liver Dis* 2021;53:94-101.
- 19) Dao VA, Schippers F, Stöhr T. Efficacy of remimazolam versus midazolam for procedural sedation: post hoc integrated analyses of three phase 3 clinical trials. *Endosc Int Open* 2022;10:E378-85.
- 20) Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etkorn K, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018;88:427-37. e6.
- 21) Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest* 2019;155:137-46.
- 22) Armbrrecht AC, Kovacevic B, Rasmussen MD, Bernth MK, Moeller AM, Vilmann P. Efficacy of remimazolam with fentanyl vs midazolam with fentanyl for sedation in screening colonoscopy: randomized controlled study. *Endosc Int Open* 2025;13:a2655-1083.
- 23) Ul-Haque I, Shaikh TG, Ahmed SH, Waseem S,

- Qadir NA, Bin Arif T, et al. Efficacy of remimazolam for procedural sedation in American Society of Anesthesiologists (ASA) I to IV patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2022;14:e22881.
- 24) Zhu H, Su Z, Zhou H, Lu J, Wang X, Ji Z, et al. Remimazolam dosing for gastroscopy: a randomized noninferiority trial. *Anesthesiology* 2024;140:409-16.
- 25) Lu L, Chen B, Zhao X, Zhai J, Zhang P, Hua Z. Comparison of remimazolam and propofol in recovery of elderly outpatients undergoing gastrointestinal endoscopy: a randomized, non-inferiority trial. *Drug Des Devel Ther* 2024;18:4307-18.
- 26) Barbosa EC, Santo PAE, Baraldo S, Meine GC. Remimazolam versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2024;132:1219-29.
- 27) Zhou S, Yu S, Bi Y, Tian Z, Pan R, Yan T, et al. The safety and efficacy of remimazolam, ciprofol, and propofol anesthesia in endoscopy: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2025;25:230.
- 28) Guo J, Qian Y, Zhang X, Han S, Shi Q, Xu J. Remimazolam tosylate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol* 2022;22:180.
- 29) Lu K, Wei S, Ling W, Wei Y, Ran X, Huang H, et al. Remimazolam versus propofol for deep sedation/anaesthesia in upper gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2022;47:2230-6.
- 30) Wei A, Ma S, Dou Y, Wang X, Wu J, Zhou S, et al. The safety and efficacy of remimazolam tosylate combined with propofol in upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter, randomized clinical trial. *PLoS One* 2023;18:e0282930.
- 31) Guo Y, Yao Z, Feng Y, Wang D, Wang Y, Lin J. ED50 and ED95 of remimazolam tosylate combined with different doses of fentanyl in elderly patients for painless gastroscopy. *Drug Des Devel Ther* 2024;18:2347-56.
- 32) Sakurai H, Miyazaki K, Nakayama A, Sasaki M, Oowada M, Sugawara M, et al. Real-world evaluation of remimazolam for sedation during gastrointestinal endoscopy: efficacy, safety, and risk factors. *JGH Open* 2026;10:e70351.
- 33) Shintani S, Mizuno T, Matsubayashi J, Okamoto T, Hiroe K, Nishida A, et al. A pilot study on the efficacy and safety of sedation with remimazolam in Japanese patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2025;32:938-44.
- 34) Almeida R, Paterson WG, Craig N, Hookey L. A patient flow analysis: identification of process inefficiencies and workflow metrics at an ambulatory endoscopy unit. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:2574076.
- 35) Yang D, Summerlee R, Suarez AL, Perbtani Y, Williamson JB, Shrode CW, et al. Evaluation of interventional endoscopy unit efficiency metrics at a tertiary academic medical center. *Endosc Int Open* 2016;4:E143-8.
- 36) Sidhu R, Turnbull D, Haboubi H, Leeds JS, Healey C, Hebbar S, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2024;73:219-45.

## Clinical Expectations for Remimazolam in Sedation for Gastrointestinal Endoscopy

Ryoji Ichijima<sup>1)</sup>, Hisatomo Ikehara<sup>2)</sup> and Takuji Gotoda<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>*National Cancer Center Hospital*

<sup>2)</sup>*Department of Gastroenterology, Kitasato University School of Medicine*

<sup>3)</sup>*The Cancer Institute Hospital of JFCR*

Benzodiazepines and opioid analgesics have long been widely used as sedative agents during gastrointestinal endoscopic procedures; however, many of these agents lacked explicit insurance approval for the indication of “sedation during gastrointestinal endoscopy.” This situation caused legal and operational concerns not only for patients but also for healthcare professionals. Against this background, on June 24, 2025, remimazolam besylate became the first agent in Japan to receive insurance approval specifically for sedation during gastrointestinal endoscopy, representing a major turning point in sedative selection in this field.

Remimazolam is an ultra-short-acting benzodiazepine characterized by rapid onset and offset of action. Its pharmacokinetic properties, efficacy, and safety have been evaluated in domestic and international studies in comparison with conventional sedative agents. In physician-initiated phase III trials conducted in Japan, remimazolam demonstrated high sedation success rates of 91.9% for upper gastrointestinal endoscopy and 95.0% for colonoscopy. Compared with midazolam and other benzodiazepines, remimazolam was associated with significantly shorter recovery and discharge times. Moreover, multiple studies have shown lower incidences of cardiovascular and respiratory adverse events compared with propofol. Safety and efficacy have also been confirmed in high-risk populations, including elderly patients. Based on these findings, remimazolam is expected to be positioned as one of the standard sedative options for gastrointestinal endoscopy, providing clinical benefits for both patients and healthcare providers.

This review summarizes evidence regarding the pharmacokinetic characteristics of remimazolam and its comparison with conventional sedatives and discusses its clinical positioning in gastrointestinal endoscopic practice.

<2026年5月1日 受稿>