

2002年7月改訂(第2版)
1999年2月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 2 4

貯法
室温保存 「取扱い上の注意」参照
使用期限
包装に表示の使用期限内 に使用すること。

睡眠導入剤

向精神薬 習慣性医薬品：注意・習慣性あり 指定医薬品 要指示医薬品：注意・医師等の処方せん・指示により使用すること
--

	細粒	錠 5mg	錠 10mg
承認番号	(55AM)878	(55AM)876	(55AM)877
薬価収載	1980年12月	1980年12月	1980年12月
販売開始	1981年1月	1981年1月	1981年1月
再審査結果	1987年4月	1987年4月	1987年4月

ソメリン® 細粒
ソメリン® 錠 5mg
ソメリン® 錠 10mg

SOMELIN®
ハロキサゾラム製剤

【禁忌】次の患者には投与しないこと

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性狭隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
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おそれがある。]

【原則禁忌】次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること
肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している場合[炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい(「副作用」の項参照)。]

【組成・性状】

1. 組成

細粒 1g又は1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ソメリン 細粒	ハロキサゾラム (日局) 10mg	D-マンニトール、乳糖、バレイ ショデンプン、ヒドロキシプロ ピルセルロース
ソメリン錠 5mg	ハロキサゾラム (日局) 5mg	乳糖、結晶セルロース、バレイ ショデンプン、タルク、ステア リン酸カルシウム、ヒドロキシ プロピルセルロース
ソメリン錠 10mg	ハロキサゾラム (日局) 10mg	

2. 製剤の性状

ソメリン細粒：甘味・無臭の白色の細粒
ソメリン錠 5mg：白色の素錠
ソメリン錠 10mg：白色の素錠

販売名	識別コード	外形等
ソメリン錠 5mg	SANKYO 128	  重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 120 7.1 2.4
ソメリン錠 10mg	SANKYO 129	  重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 180 8.1 2.7

【効能又は効果】 不眠症

【用法及び用量】

ハロキサゾラムとして通常成人1回5～10mg(細粒：0.5～1g、錠5mg：1～2錠、錠10mg： $\frac{1}{2}$ ～1錠)を就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 衰弱患者[嗜眠状態や運動失調になりやすい。]
(2) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
(3) 心障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
(4) 肝障害、腎障害のある患者[肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。]
(5) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くなる。]

2. 重要な基本的注意

本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

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 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 (クロルプロマジン、フェノバルビタール等) アルコール	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	相加的な中枢神経抑制作用の増強
MAO阻害剤	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	本剤の代謝が抑制される。

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)
延べ2,178施設、総症例22,798例中、副作用が報告されたのは1,055例(4.63%)で、そのうち主なものは、眠気(1.83%)、ふらつき(1.57%)、頭重感(0.55%)などの精神神経症状のほか、倦怠感(0.52%)、脱力感(0.32%)であった。
〔新医薬品等の副作用のまとめ(その76)〕

(1) 重大な副作用

- 1) 呼吸抑制(頻度不明) 炭酸ガスナルコーシス(頻度不明): 呼吸抑制があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、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とること。
- 2) 依存性(0.01%未満): 大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は長期連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の退薬症候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。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	1%以上又は頻度不明	0.05～1%未満	0.05%未満
精神神経系	眠気 ふらつき	頭痛 頭重感 めまい 不快感	しびれ感 焦躁感 歩行失調 舌のもつれ 多夢 不安 尿失禁
肝 臓	黄疸 ^{注1)}	AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 γ-GTP上昇	Al-P上昇 LDH上昇
血 液			赤血球減少 ヘモグロビン減少 ヘマトクリット値減少 白血球減少
循 環 器			血圧低下
消 化 器		口渇 悪心・嘔吐	食欲不振 便秘 腹痛 下痢
過敏症 ^{注2)}			発疹 掻痒
骨 格 筋		倦怠感 脱力感	筋緊張低下症状
そ の 他			顔面浮腫 BUN上昇 耳鳴

注1) 頻度不明

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること[高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受け、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。]
- (2) 妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること[新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがある。]
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症候(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されている。
- (4) 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[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]

- (5) ウサギでの試験(2.5・5・10mg/kg 妊娠6日目から18日目まで 経口)において、10mg/kgで着床後の死亡胚仔数の増加が認められている²⁾。

7. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(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。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)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・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬 物 動 態】

健康成人7例を対象とした第1相試験において1回経口投与(ハロキサゾラム5～20mg)後の血中ならびに尿中代謝物をガスクロマトグラフにより検索・定量した。

その結果は、血漿中にはハロキサゾラムの未変化体は検出されず、主代謝物としてOxazolidine環のはずれたNo.574^{注1)}が検出され、15mg以上の投与例ではその水酸化体であるNo.609^{注2)}が検出されている。また、尿中主代謝物はNo.609ならびにbenzophenone誘導体であるBFBP-OH^{注3)}(ともに抱合体)である³⁾。

注1): 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

注2): 7-bromo-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

注3): 2-amino-5-bromo-2'-fluoro-3-hydroxybenzophenone

(参考: 動物)

吸収・分布・代謝・排泄^{4,5)}

¹⁴C-標識ハロキサゾラムをマウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与し、尿、糞、胆汁中への放射能の排泄量を測定し、また血液及び体内主要臓器の濃度変化を全身オートラジオグラフィで観察した結果、次の成績が得られている。

1. 吸収・分布: 経口投与の30分後には全身への分布がみられる。組織内濃度は60分後にピークとなり、24～72時間後には全身からほとんど消失している。
2. 代謝・排泄: 腸管より吸収された後、体内で酸化、加水分解並びに抱合をうけて2～3日後にはほとんどが尿及び糞中に排泄される。

【臨 床 成 績】

本剤の臨床試験は、22施設、総症例593例を対象として実施された。その内訳は、内科・老人科領域及び精神科領域の各種疾患に伴う睡眠障害患者533例ならびに麻酔科での手術前夜の睡眠障害患者60例であった。

その結果、全般改善度は71.2%(354/497)に改善が認められ、また、74.2%(326/439)に有用度ありとの成績が得られた。なお、本剤投与後入眠までの時間を脳波上の睡眠パターン出現までの時間によって測定した報告⁶⁾では、入眠例の59%(20/34)は30分以内に入眠した。また、各種睡眠障害を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が確認された。

【薬 効 薬 理】

1. 大脳辺縁系(特に扁桃核、海馬)及び視床下部の一部にその作用点があり、種々の情動障害を除去することによって、覚醒賦活系への余剰刺激の伝達を遮断し催眠作用を誘発するものと推測される⁷⁾。

2. 正常ラットの自発性脳波パターンに対する影響はほとんどなく、不眠ラットの脳波パターンに対しては覚醒時間の短縮及び徐波睡眠時間の延長が明らかに認められている⁷⁾。
3. chlorprothixene及びthiopentalに対する睡眠増強作用はニトラゼパム、エスタゾラムと同程度でフルラゼパムより強い(マウス⁸⁾)。
さらに、ヒトの睡眠作用の強さの比較でニトラゼパムと同程度である⁹⁾。
4. 睡眠導入作用はニトラゼパムと同程度である(カニクイザル⁸⁾)。
ヒトでは睡眠ポリグラフにより、入眠効果が認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

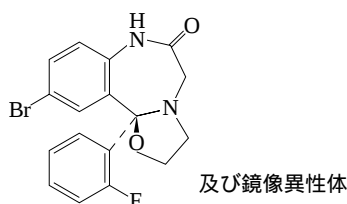
一般名：ハロキサゾラム (Haloxazolam)

化学名：(RS)-10-Bromo-11b-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo [3,2-d] [1,4] benzodiazepin-6(5H)-one

分子式：C₁₇H₁₄BrFN₂O₂

分子量：377.21

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。
酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約183 (分解)

分配係数：

pH	6.8(日局、第二液)
分配係数(log Pow)	4.1

Pow=(オクタノール相のハロキサゾラム濃度/水相のハロキサゾラム濃度)
(フラスコ振とう法)

【取扱い上の注意】

吸湿すると微黄～淡黄色に変化するので、開封後は湿気を避け、乾燥した場所に保存すること。
(本剤は吸湿により黄色を呈することがあるが、効力には影響がなく、使用はさしつかえない。)

【包装】

ソメリン細粒 100g(瓶)
ソメリン錠5mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP)
ソメリン錠10mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)

【主要文献】

- 1) 医薬品副作用情報 No.85(厚生省薬務局)
日本医事新報 No.3298,106(1987)
- 2) 増田 裕ほか：三共研究所年報 27,64(1975)
- 3) 進藤英世ほか：薬理と治療 8,455(1980)
- 4) 林 了三ほか：応用薬理 17,617(1979)
- 5) 林 了三ほか：応用薬理 17,629(1979)
- 6) 福島 裕ほか：臨牀と研究 56,973(1979)
- 7) 岩田宜芳ほか：日本薬理学雑誌 74,857(1978)
- 8) 上岡利春ほか：Arzneim.-Forsch./Drug Res.28,838(1978)
- 9) 平山正美ほか：臨牀と研究 55,3684(1978)
- 10) 阿住一雄ほか：臨牀精神医学 6,991(1977)

【文献請求先】

三共株式会社 製品情報部カスタマーサービスセンター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

本剤は厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)に基づき、1回14日分を限度として投薬する。

製造販売元
三共株式会社
SANKYO 東京都中央区日本橋本町3-5-1
電話03(5255)7111(大代表)

