

睡眠導入剤  
ハロキサゾラム製剤ソメリン®細粒1%  
ソメリン®錠5mg  
ソメリン®錠10mg向精神薬(第三種)  
習慣性医薬品<sup>注1)</sup>  
処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

SOMELIN® Fine Granules 1%, Tablets 5mg・10mg

貯 法: 室温保存  
有効期間: 細粒 3年6ヵ月  
錠 3年注1) 注意-習慣性あり  
注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	細粒1%	錠5mg	錠10mg
承認番号	22000AMX00977	15500AMZ00876	15500AMZ00877
販売開始	1981年1月	1981年1月	1981年1月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)







- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- 2.3 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。〕

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ソメリン細粒1%	1g 中ハロキサゾラム(日局) 10mg	D-マンニトール、乳糖水和物、バレイショデンブ、ヒドロキシプロピルセルロース
ソメリン錠5mg	1錠中ハロキサゾラム(日局) 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、バレイショデンブ、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	1錠中ハロキサゾラム(日局) 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、バレイショデンブ、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

## 3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形			識 別 コード
		直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	
ソメリン細粒1%	白色・細粒	-			-
ソメリン錠5mg	白色・素錠 (割線入)				NF128
		7.1	2.4	120	
ソメリン錠10mg	白色・素錠 (割線入)				NF129
		8.1	2.7	180	

4. 効能又は効果  
不眠症

## 6. 用法及び用量

ハロキサゾラムとして、通常成人 1回 5~10mg 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継

続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。  
[11.1.2 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。  
[11.1.1 参照]

## 9.1.2 衰弱患者

嗜眠状態や運動失調になりやすい。

## 9.1.3 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

## 9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

## 9.2 腎機能障害患者

腎障害のある患者では薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

## 9.3 肝機能障害患者

肝障害のある患者では薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、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。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.5.4 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 で着床後の死亡胚数が増加が認められている<sup>1)</sup>。

## 9.6 授乳婦

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薬剤(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。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

### 10.2 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 セレギリン塩酸塩、 ラサギリンメシル 酸塩、サフィナミド メシル酸塩	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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス (いずれも頻度不明)

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。[9.1.1 参照]

#### 11.1.2 依存性 (頻度不明)

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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、妄想等の離脱症状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。[8.2 参照]

#### 11.1.3 一過性前向性健忘、もうろう状態 (いずれも頻度不明)

本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気 (13.4%)、 ふらつき (8.1%)、頭重感 (7.4%)	めまい、頭痛、 しびれ感、焦燥 感、多夢	不快感、歩行失 調、舌のもつれ、 不安、尿失禁
肝臓	—	—	AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上 昇、LDH 上昇、 黄疸
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	—	発疹	そう痒
骨格筋	倦怠感 (6.3%)、 脱力感	—	筋緊張低下症状
その他	—	顔面浮腫	BUN 上昇、 耳鳴

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

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を必ず読むこと。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

## 16. 薬物動態

### 16.3 分布

$^{14}$ C-標識ハロキサゾラムをマウスに経口投与し、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、30 分後には全身への分布がみられた。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た<sup>2)</sup>。

### 16.4 代謝

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<sup>注1)</sup>) 後の血中並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<sup>注2)</sup> 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<sup>注3)</sup> が検出されている。また、尿中主代謝物は No.609 並びに benzophenone 誘導体である BFBP-OH<sup>注4)</sup> (ともに抱合体) である<sup>3)</sup>。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「ハロキサゾラムとして、通常成人 1 回 5~10mg 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。」である。

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

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

注 4) 2-amino-5-bromo-2'-fluoro-3-hydroxybenzophenone

### 16.5 排泄

$^{14}$ C-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た結果、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た<sup>2),4)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内二重盲検群間比較試験

(1) 内科領域の諸疾患に伴う各種睡眠障害 124 例 (ハロキサゾラム 3mg 群 43 例、ハロキサゾラム 5mg 群 38 例、ニトラゼパム 5mg 群 43 例) を対象に、ハロキサゾラム 3mg 錠、5mg 錠、ニトラゼパム 5mg 錠及び両剤のプラセボ錠を用い、実薬とプラセボの組合せとなるダブルダミー法とし、連続して 4 日間投与した。その結果、全般改善度<sup>注1)</sup>及び有用度<sup>注2)</sup>は 3 群間に有意差は認められなかった<sup>5)</sup>。

(2) 内科・老人科領域の各種睡眠障害 152 例 (ハロキサゾラム群 76 例、ニトラゼパム群 76 例) を対象に、ハロキサゾラム 5mg 又はニトラゼパム 5mg を 1 週間投与した。その結果、全般改善度<sup>注1)</sup> (軽度改善以上) はハロキサゾラム群 77.6% (59/76 例)、ニトラゼパム群 75.0% (57/76 例) であり、両群間に有意差はなかった。副作用はハロキサゾラム群 14.5% (11/76 例)、ニトラゼパム群 28.9% (22/76 例) であり、ハロキサゾラム群がニトラゼパム群よりも有意に少なかった。有用度<sup>注4)</sup> (やや有用以上) は、ハロキサゾラム群 71.1% (54/76 例)、ニトラゼパム群 72.4% (55/76 例) であり両群間に有意な差はなかった<sup>6)</sup>。

(3) 精神科・神経科領域の各種睡眠障害を対象に、ハロキサゾラム 5mg 錠、7.5mg 錠、塩酸フルゼパム 15mg カプセル並びに両剤のプラセボを用い、実薬とプラセボを用いるダブルダミー法とし、一週間投与した。第1、第2治療期をともに完了したものは158例であり、全般改善度<sup>注1)</sup>、概括安全度<sup>注3)</sup>及び有用度<sup>注4)</sup>とも有意差は認められなかった。また、第1、第2治療期における副作用<sup>注5)</sup>出現率はいずれの2群間にも有意差はなかった<sup>7)</sup>。

#### 17.1.2 国内一般臨床試験

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、並びに麻酔科での手術前夜の睡眠障害患者 60 例、総症例 593 例を対象に、ハロキサゾラムの錠剤又は細粒剤を 1 日 1 回、2~15mg<sup>注6)</sup>、1~250 日にわたって投与した。

その結果、全般改善度<sup>注1)</sup>(改善以上)は 71.2% (354/497 例)、有用度<sup>注4)</sup>(有用以上) 74.3% (326/439 例)であった。副作用は 23.1% (136/589 例)に認められ、主に眠気・残眠感 (11.0%)、ふらつき (6.5%)、頭重感 (6.3%)、倦怠感 (3.6%)であった。

なお、精神神経科領域の患者に本剤を投与し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では、入眠例の 59% (20/34 例)は 30 分以内に入眠した<sup>8)</sup>。

注1) 改善度：寝つき、途中覚醒等の目標症状、ふらつき等の随伴症状から優劣判定した 5 段階評価 (著明改善、改善、やや(軽度)改善、不変、増悪・悪化)

注2) 有用度：効果と副作用を総合的に優劣判定した 4 段階評価 (極めて有用、かなり有用、やや有用、有用とは思われない)

注3) 安全度：3 段階評価 (副作用なし、軽い副作用で投与継続、副作用のため中止又は中止すべきだった)

注4) 有用度：全般改善度と概括安全度<sup>注3)</sup>を総合的に優劣判定した 5 段階評価 (極めて有用、かなり有用/有用、やや有用、どちらともいえない、好ましくない)

注5) 随伴症状を新たに出現、悪化させたものを副作用とした。

注6) 本剤の承認された用法及び用量は、「ハロキサゾラムとして、通常成人 1 回 5~10mg 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。」である。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

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<sup>9)</sup>。

#### 18.2 睡眠導入作用

18.2.1 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<sup>9)</sup>。

18.2.2 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ゼパムより強い (マウス)<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

18.2.3 睡眠導入作用はニトラゼパムと同程度である (カンクイザル)<sup>10)</sup>。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<sup>12)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

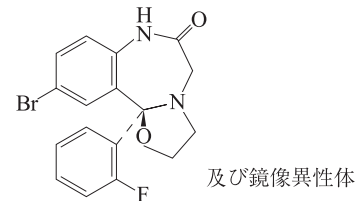
一般的名称：ハロキサゾラム (Haloxazolam)

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

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：377.21

化学構造式：



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°C (分解)

### 20. 取扱い上の注意

吸湿及び光により微黄～淡黄色に変化するので、開封後は湿気を避け、乾燥した場所に遮光して保存すること。

### 22. 包装

(細粒 1%)

100g [ガラス瓶 (褐色)、バラ、乾燥剤入り]

(錠 5mg)

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

(錠 10mg)

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

1000 錠 [ガラス瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 23. 主要文献

- 社内資料：ハロキサゾラムの生殖試験 (ウサギ)
- 林了三 他：応用薬理.1979; 17 (4) : 617-628
- 進藤英世 他：薬理と治療.1980; 8 (12) : 4551-4567
- 林了三 他：応用薬理.1979; 17 (4) : 629-638
- 奥瀬哲 他：臨牀と研究.1978; 55 (5) : 1635-1645
- 筒井未春 他：医学のあゆみ.1978; 107 (3) : 212-228
- 金子嗣郎 他：臨牀と研究.1979; 56 (6) : 1961-1976
- 福島裕 他：臨牀と研究.1979; 56 (3) : 973-976
- 岩田宜芳 他：日本薬理学雑誌.1978; 74 (7) : 857-870
- Kamioka, T. et al. : Arzneimittel Forschung.1978; 28 (5) : 838-847
- 平山正実 他：臨牀と研究.1978; 55 (11) : 3684-3692
- 阿住一雄 他：臨床精神医学.1977; 6 (7) : 991-1005

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部  
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号  
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

### 25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第 107 号 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、1 回 30 日分を限度として投薬する。

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

**alfresa** アルフレッサ ファーマ株式会社  
大阪市中央区石町二丁目2番9号  
®登録商標