

日本標準商品分類番号
871124

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。

向精神薬、習慣性医薬品※1)、処方箋医薬品※2)

睡眠導入剤

ソメリン® 細粒1%
ソメリン® 錠5mg
ソメリン® 錠10mg

(ハロキサゾラム製剤)

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

	細粒1%	錠5mg	錠10mg
承認番号	22000AMX00977	15500AMZ00876	15500AMZ00877
薬価収載	2008年6月	1980年12月	1980年12月
販売開始	2008年6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

- ※1)注意－習慣性あり
※2)注意－医師等の処方箋により使用すること

【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。]
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1%	ハロキサゾラム (日局) 10mg	D-マンニトール、乳糖水和物、 バレイシヨデンブ、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	乳糖水和物、結晶セルロース、 バレイシヨデンブ、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	ハロキサゾラム (日局) 10mg	

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別 コード
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
ソメリン 細粒1%	細粒	白色	-			-
**ソメリン 錠5mg	素錠 (割線入)	白色				NF128
7.1			2.4	120		
**ソメリン 錠10mg						NF129
8.1			2.7	180		

【効能・効果】

不眠症

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

【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[作用が強くあらわれる。]
2. 重要な基本的注意
 - (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。
 - (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(「重大な副作用」の項参照)。
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 フェニチン誘導体、 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⁾]



(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)：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。

(2) 重大な副作用(類薬)

一過性前向き健忘、もうろう状態：類薬(他の不眠症治療薬)において、一過性前向き健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、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、類薬において、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。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

	1%以上	0.05~1%未満	0.05%未満	頻度不明
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		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-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 ^(注)			発疹、そう痒	
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) 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回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。]
- (2) 妊娠後期の婦人には、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。[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。]

- (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。
- (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。]
- (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で着床後の死亡胚児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・抗痙攣作用が変化、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ーで観察した結果、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】

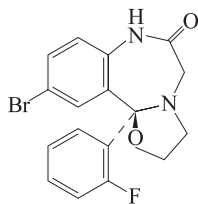
一般名：ハロキサゾラム (Haloxazolam)

化学名：(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：C₁₇H₁₄BrFN₂O₂

分子量：377.21

構造式：



及び鏡像異性体

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2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)

【取り扱い上の注意】

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。

【包装】

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

【主要文献】

- 1) 医薬品副作用情報 No.85 厚生省薬務局 1987
- 2) 社内資料：ハロキサゾラムの生殖試験(ウサギ)
- 3) 進藤英世ほか：薬理と治療 1980；8(12)：4551-4567
- 4) 林 了三ほか：応用薬理 1979；17(4)：617-628
- 5) 林 了三ほか：応用薬理 1979；17(4)：629-638
- 6) 福島 裕ほか：臨牀と研究 1979；56(3)：973-976
- 7) 岩田宜芳ほか：日本薬理学雑誌 1978；74(7)：857-870
- 8) Kamioka T, et al. : Arzneimittelforschung 1978；28(5)：838-847
- 9) 平山正実ほか：臨牀と研究 1978；55(11)：3684-3692
- 10) 阿住一雄ほか：臨床精神医学 1977；6(7)：991-1005

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

本剤は厚生労働省告示第42号(平成30年3月5日付)に基づき、1回30日分を限度として投薬する。

alfresa

製造販売元
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