

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成



剤形	細粒、素錠		
製剤の規制区分	向精神薬、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	ソメリン細粒1%：1g中ハロキサゾラム（日局）10mgを含有 ソメリン錠5mg：1錠中ハロキサゾラム（日局）5mgを含有 ソメリン錠10mg：1錠中ハロキサゾラム（日局）10mgを含有		
一般名	和名：ハロキサゾラム（JAN） 洋名：Haloxazolam（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		ソメリン細粒1%	ソメリン錠5mg、錠10mg
	製造販売承認年月日	2008年3月14日 （販売名変更による）	1980年6月10日
	薬価基準収載年月日	2008年6月20日 （販売名変更による）	1980年12月25日
発売年月日	2008年6月 （販売名変更による）	1981年1月19日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/		

本 IF は 2019 年 9 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

3. 吸 収	19	13. 過量投与	36
4. 分 布	20	14. 適用上の注意	36
(1) 血液－脳関門通過性	20	15. その他の注意	36
(2) 血液－胎盤関門通過性	20	16. その他	36
(3) 乳汁への移行性	21		
(4) 髄液への移行性	21	IX. 非臨床試験に関する項目	37
(5) その他の組織への移行性	21	1. 薬理試験	37
5. 代 謝	22	(1) 薬効薬理試験	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	22	(2) 副次的薬理試験	37
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	23	(3) 安全性薬理試験	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23	(4) その他の薬理試験	38
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	2. 毒性試験	39
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24	(1) 単回投与毒性試験	39
6. 排 泄	24	(2) 反復投与毒性試験	39
(1) 排泄部位及び経路	24	(3) 生殖発生毒性試験	39
(2) 排泄率	24	(4) その他の特殊毒性	40
(3) 排泄速度	25	X. 管理的事項に関する項目	41
7. トランスポーターに関する情報	25	1. 規制区分	41
8. 透析等による除去率	25	2. 有効期間又は使用期限	41
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	3. 貯法・保存条件	41
1. 警告内容とその理由	26	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26	5. 承認条件等	41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	26	6. 包 装	41
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	26	7. 容器の材質	41
5. 慎重投与内容とその理由	27	8. 同一成分・同効薬	42
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	9. 国際誕生年月日	42
7. 相互作用	27	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
(1) 併用禁忌とその理由	27	11. 薬価基準収載年月日	42
(2) 併用注意とその理由	28	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	42
8. 副作用	28	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
(1) 副作用の概要	28	14. 再審査期間	42
(2) 重大な副作用と初期症状	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
(3) その他の副作用	29	16. 各種コード	43
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	30	17. 保険給付上の注意	43
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	31	XI. 文 献	44
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	34	1. 引用文献	44
9. 高齢者への投与	34	2. その他の参考文献	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35	XII. 参考資料	45
11. 小児等への投与	35	1. 主な外国での発売状況	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35	2. 海外における臨床支援情報	45
		XIII. 備 考	46
		その他の関連資料	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、三共株式会社（現：第一三共株式会社）が開発した薬剤で、ベンゾジアゼピノオキサゾール誘導体の中から、睡眠導入剤の開発を意図してスクリーニングし、運動機能の抑制が少なく、また、REM睡眠の抑制が少ない薬剤である。

本剤は、基礎試験成績からはニトラゼパムと同等の睡眠導入作用を有し、かつ安全性はより高いものと考えられ、また、健康男性を対象とした第I相試験、一般臨床試験、ニトラゼパムとの二重盲検試験などから、各科領域において有効性と安全性が確認され、1980年6月に「ソメリン細粒」「ソメリン錠5mg」及び「ソメリン錠10mg」として製造承認取得に至った。

1987年4月に、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策として、「ソメリン細粒」から「ソメリン細粒1%」に販売名の変更を申請し、2008年3月承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ベンゾジアゼピン系化合物・ハロキサゾラムの製剤で、長期作用型催眠剤に属する。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 自然に近い睡眠が得られる。（「V.治療に関する項目」参照）

(3) すぐれた入眠効果を示す。（「V.治療に関する項目」参照）

(4) 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、けん怠感（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）]

重大な副作用としては、呼吸抑制（頻度不明）、炭酸ガスナルコーシス（頻度不明）、依存性（0.01%未満）があらわれることがある。類薬での重大な副作用は、一過性前向性健忘、もうろう状態が報告されている。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ソメリン®細粒 1%

ソメリン®錠 5mg

ソメリン®錠 10mg

(2)洋名

SOMELIN® Fine Granules 1%

SOMELIN® Tablets 5mg

SOMELIN® Tablets 10mg

(3)名称の由来

フランス語で「睡眠」を表わす「Sommeil (ソメイユ：ローマ神話の Somnus “眠りの神”による)」を基本とし、Benzodiazepine 系化合物であることを示す語尾を接続させて「SOMELIN (ソメリン)」と命名された。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ハロキサゾラム (JAN)

(2)洋名(命名法)

Haloxazolam (JAN)

(3)ステム

ジアゼパム誘導体：-azolam (関連ステム：-azepam)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₄BrFN₂O₂

分子量：377.21

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-430

7. CAS 登録番号

59128-97-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

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。

溶解度 (37°C)

pH1.2	988 μ g/mL
pH4.0	88 μ g/mL
pH6.8	16 μ g/mL
水	12 μ g/mL

(3) 吸湿性

ハロキサゾラム 100mg を秤量ビンにとり、40°C・相対湿度 80%の恒温・恒湿室中に放置し、1週間にわたり重量増加率を測定した結果では、吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 183°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 6.18 (オキサゾリジン環、吸光度法)

(6) 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)

(7) その他の主な示性値

旋光性はない。旋光度 $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (ジオキササン溶液)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (247nm) : 390~410 (10mg、メタノール、1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 室温経時試験 (開放 : 36 カ月)

性状、融点、紫外吸収スペクトル、吸光度、薄層クロマトグラフィー、含量、分解物 (EABF、BFBP) につき検討した結果、いずれの試験においてもほとんど変化は認められなかった。

(2) 加温加湿経時試験 (開放 : 30°C・相対湿度 75%・8 カ月、40°C・相対湿度 75%・4 カ月、50°C・相対湿度 75%・3 カ月)

いずれの試験においてもほとんど変化は認められなかった。

(3) 光による苛酷経時試験 [フェードメーター照射 (2、6、24 時間)、室内散光 (300lx) 下 (1、2、3 カ月)]

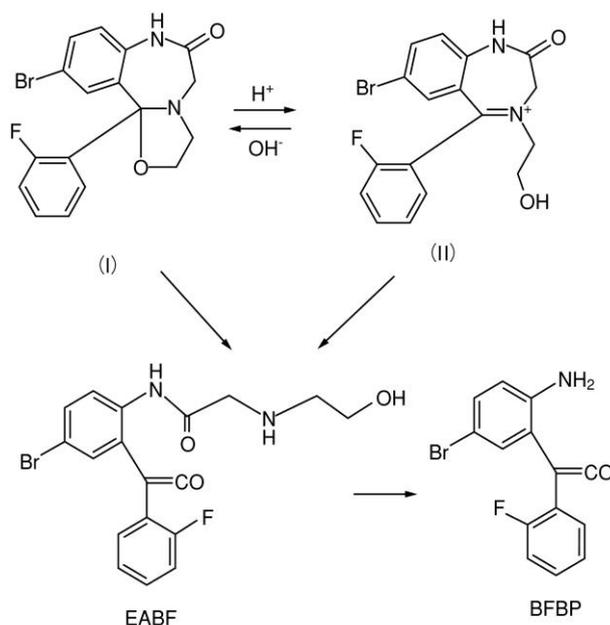
室内散光下では曝光条件に応じて外観変化 (微黄~淡黄色) が認められ、フェードメーター照射 24 時間で分解物 (EABF、BFBP) のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目では開始時と比較して有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、ハロキサゾラム原薬は安定な化合物と考えられる。

溶液状態での安定性

水	37°C、3時間で73%分解する。
液性(pH)	pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37°C、3時間で、それぞれ92%、99%及び97%分解する。

ハロキサゾラムは水溶液中では次のように解離しており、(I)、(II)はEABFになり、条件によってはさらにBFBPに分解すると考えられる。



EABF: 2-(β-hydroxyethylamino)acetamido-5-bromo-2'-fluorobenzophenone
C₁₇H₁₆BrFN₂O₃:395.23
BFBP: 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzophenone
C₁₃H₉BrFNO:294.12

3. 有効成分の確認試験法

日局「ハロキサゾラム」による

4. 有効成分の定量法

日局「ハロキサゾラム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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				SANKYO 128
ソメリン錠 10mg			7.1	2.4	120	
						SANKYO 129
			8.1	2.7	180	

(2) 製剤の物性

ソメリン細粒 1%

粒度分布：18号残留 0%
 18号通過 30号残留 0.3%
 200号通過 6.2%

安息角（落下角）：36°

比容積：静的 1.9mL/g
 動的 1.5mL/g

ソメリン錠 5mg、10mg

硬度：ソメリン錠 5mg 4.5kg
 ソメリン錠 10mg 6.1kg

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ソメリン細粒 1%：細粒 1g 中にハロキサゾラム（日局）10mg を含有

ソメリン錠 5mg：1錠中にハロキサゾラム（日局）5mg を含有

ソメリン錠 10mg：1錠中にハロキサゾラム（日局）10mg を含有

(2) 添加物

ソメリン細粒 1%：D-マンニトール、乳糖水和物、バレイショデンブレン、ヒドロキシプロピルセルロース

ソメリン錠 5mg、錠 10mg：乳糖水和物、結晶セルロース、バレイショデンブレン、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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ソメリン細粒 1%

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH	48 ヶ月	瓶、乾燥剤、箱	適合

試験項目：外観、含量

ソメリン錠 5mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP、アルミピロー、箱	適合

試験項目：外観、含量、溶出試験

ソメリン錠 10mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP、アルミピロー、箱	適合
	25℃/60%RH	36 ヶ月	瓶、乾燥剤、箱	適合

試験項目：外観、含量、溶出試験

<参考情報>

無包装状態における安定性

ソメリン錠 5mg

	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
開始時 ()内は承認規格値	白色の素錠(片面割線入・片面5の刻印)	97 (90~110)	4	3(2~3) (30分間以内)

(1)温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温 度	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	微黄色に変化した素錠 (片面割線入・片面5の刻印)	変化なし	4	2(2~2)

(2)湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
25℃・75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	微黄色に変化した素錠 (片面割線入・片面5の刻印)	3%低下	2	2(2~2)

(3)光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
1,000lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・hr	微黄色に変化した素錠 (片面割線入・片面 5 の刻印)	1%低下	3	3(2~4)

ソメリン錠 10mg

		性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
開始時 ()内は承認規格値		白色の素錠(片面割線入・片面 10 の刻印)	96 (90~110)	7	9(9~10) (30 分間以内)

(1)温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温 度	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	微黄色に変化した素錠 (片面割線入・片面 10 の刻印)	変化なし	6	6(4~11)

(2)湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
25℃・75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	微黄色に変化した素錠 (片面割線入・片面 10 の刻印)	変化なし	3	6(5~6)

(3)光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性 状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
1,000lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・hr	帯黄白色に変化した素錠 (片面割線入・片面 10 の刻印)	1%低下	4	8(5~12)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

細粒

局外規「ハロキサゾラム細粒」による

錠剤

局外規「ハロキサゾラム錠」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 蛍光反応
- (2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による
- (3) 液体クロマトグラムの保持比

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

EABF、BFBP

「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」参照

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不眠症

2. 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。

<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。

解説：2007年3月に米国において、催眠鎮静剤の全製造業者に対して、睡眠随伴症状（夢遊症状等）に関する表示を強調するよう指示が出された。日本においても、同種医薬品において同様のリスクが考えられるため記載した。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

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¹⁾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。

(3)臨床薬理試験

健康人における安全性と入眠効果の検討²⁾

健康成人男子 7 例 (29～52 歳) に投与前夜十分に睡眠をとらせ、翌朝空腹時にハロキサゾラム錠 5mg を 1 例に、10、15、20mg を各 2 例に経口投与した結果、いずれの用量においても呼吸、血圧、心電図、GSR (galvanic skin resistance)、腸音等にハロキサゾラムによる影響は認められず、また、血液学的検査、血清化学的検査及び尿検査にも異常は認められなかった。催眠作用は 10mg 以上で認められ、その作用は投与量の増加と共に強くなった。

2) 関 隆：薬理と治療 1978;6(8):2431-2437

注) 本剤の承認されている用法・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。

(4)探索的試験

毎夜不眠を訴える内科入院患者 12 例に、一重盲検法によりプラセボ (1 日)、ハロキサゾラム 2.5mg (2 日)、プラセボ (1 日)、ハロキサゾラム 5mg (2 日)、プラセボ (1 日)、ハロキサゾラム 10mg (2 日) の順で就寝前に連続投与し、寝つき及び睡眠状態の改善率ならびに随伴症状の出現率を検討した³⁾。

寝つき及び睡眠状態は投与量に応じて改善され、寝つきの改善率はプラセボ 25%、ハロキサゾラム 2.5mg

50%、5mg 78%、10mg 91%、睡眠状態の改善率はプラセボ 25%以下、ハロキサゾラム 2.5mg 41%、5mg 54%、10mg 78%と投与量に応じて増加した。一方、随伴症状の出現率は 2.5～5mg では 8～12%であったが、10mg では 33%に増加した。

以上の結果より、至適用量（有効率 50%以上、随伴症状 25%以下を目安とした）は 5mg と考えられた。

睡眠障害を訴える精神科領域の外来又は入院患者 100 例に、ハロキサゾラムの 2.5mg（2.5mg：3 例）～25mg（15～25mg：1 例）を就寝前に経口投与（通常成人 1 回、5～10mg）、また、一部（70 例）についてはハロキサゾラムとニトラゼパムを等量置換（5mg 35 例、10mg 33 例、2.5mg 2 例）して臨床治験を行った⁴⁾。

概括的な効果の優劣判定は、ハロキサゾラムが優れる 20 例、同等 37 例、ニトラゼパムが優れる 13 例で両剤間に差は認められず、また、副作用発現率はハロキサゾラム 25.7%（18/70）、ニトラゼパム 31.4%（22/70）であった。

以上の結果より、ハロキサゾラムはニトラゼパムと同一量を投与した場合、ニトラゼパムと同等の効果を示し、副作用発現もニトラゼパムより多くないことから、ハロキサゾラムの至適用量はニトラゼパムの用量（1 回 5～10mg）と同じであると考えられた。

3) 奥瀬 哲ほか：臨床と研究 1978;55(5):1635-1645

4) 平山正実ほか：臨床と研究 1978;55(11):3684-3692

注) 本剤の承認されている用法・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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

二重盲検試験成績

対 象	試験薬剤	試験結果の概要
入院加療中の内科疾患患者で睡眠障害が中等度～高度の 124 例 ³⁾	ハロキサゾラム 3mg：43 例 ハロキサゾラム 5mg：38 例 ニトラゼパム 5mg：43 例 群間比較 4 日間連続投与	全般改善度には 3 剤間に有意差はなかった。臨床効果と随伴症状から見た作用スペクトルについては、ハロキサゾラムはニトラゼパムのそれとほぼ同等であった。随伴症状発現率は 3 剤間に有意差はなかった。有用度は 3 剤間に有意差はなかった。
睡眠障害を訴える内科、老人科領域の入院又は外来患者 152 例 ⁵⁾	ハロキサゾラム 5mg：76 例 ニトラゼパム 5mg：76 例 群間比較 7 日間連続投与	全般改善度には 2 剤間に有意差はなかった。概括安全度ではハロキサゾラム 5mg の副作用発現率(19.5%)はニトラゼパム 5mg のそれ(28.9%)より有意に少なかった。有用度は 2 剤間に有意差はなかった。
睡眠障害のある神経科領域の入院又は外来患者 178 例 ⁶⁾	第 1 治療 ハロキサゾラム 5mg：59 例、ハロキサゾラム 7.5mg：60 例、フルラゼパム塩酸塩 15mg：59 例、第 2 治療 ハロキサゾラム 5mg：53 例、ハロキサゾラム 7.5mg：53 例、フルラゼパム塩酸塩 15mg：55 例としてそれぞれ 1 週間連続投与した 2 剤のクロスオーバー、患者内比較、群間比較	全般改善度、概括安全度、有用度とも 3 剤間に有意差はなかった。

3) 奥瀬 哲ほか：臨床と研究 1978;55(5):1635-1645

5) 筒井末春ほか：医学のあゆみ 1978;107(3):212-228

6) 金子嗣郎ほか：臨床と研究 1979;56(6):1961-1976

注) 本剤の承認されている用法・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。

3) 安全性試験

長期連用における安全性の検討

一般臨床試験 593 例のうち、長期間投与された症例は最高 250 日（約 8 ヶ月）1 例を含めて 50 日以上投与された 12 例⁷⁻⁹⁾であった。副作用発現率は 33.3%（4/12）で、一般臨床試験の平均 23.1%（136/589）に比べやや高かったが、眠気（2 例）、けん怠感、脱力感（各 1 例）であり、特に注目される副作用はなかった。また、臨床検査では異常は認められなかった。（一般臨床試験については、「**XIII.備考 ソメリンの臨床試験成績**」参照）

依存性¹⁰⁾

各種睡眠障害を訴える外来又は入院の精神・身体疾患の患者 51 例（男 20 例、女 31 例、32～69 歳、平均 55 歳）に、ハロキサゾラム 5 ないし 10mg を 5 日～9 ヶ月（平均 51 日）投与後、3 種の依存性調査票による調査を行い、その成績をもとに担当医が依存性の有無を評価した。また、同様の評価をニトラゼパム長期使用例 26 例についても実施した。その結果、ハロキサゾラムは 51 例中、依存性あり 6 例（軽度 5 例、中等度 1 例）、ニトラゼパムは 26 例中、依存性あり 8 例（軽度 7 例、中等度 1 例）と判定され、ハロキサゾラムはニトラゼパムに比して依存形成性は強いとはいえないと評価された。また、依存性はほとんどが精神的依存性といえる性質のものであった。

一般臨床試験における依存性観察

一般臨床試験によるハロキサゾラムの依存性に関する観察は 5 施設で特に詳細に行われたが、依存性は認められなかった。

対 象	1 回投与量 投与期間	結 果
総例数 31 例 依存性調査 20 例 外来又は入院 (男 14、女 6) ⁷⁾	5～10mg 7～28 日	2 週以上投与した 70 歳未満の 20 例での本薬剤に対する依存性を検討したところ、1 例も依存性を示すものは見られなかった。（依存性調査票使用）
外来 20 例 (男 9、女 11) ⁸⁾	5～10mg 1 週～3 ヶ月	本治験 1 ヶ月以上使用例は 10 例（最長 3 ヶ月）に及ぶが、その間本剤の増量を特に希望してくるなどの依存性をうかがわせる症状は見られなかった。
外来又は入院 24 例 (男 8、女 16) ¹¹⁾	5～10mg 4～14 日	10 日以上投与した 8 例を含め 24 例全例に追加投薬を希望するなどの依存性傾向はうかがわれなかった。
外来又は入院 30 例 (男 15、女 15) ¹²⁾	2.5～5mg 7～28 日	1 週以上の継続投与を行った 4 例を含め、全例において依存性形成をうかがわせる追加投与を希望するものはなかった。
外来 14 例 (男 5、女 9)	2.5～10mg 3～250 日	習慣性：2 例では服用を連続又は継続する間に改善度がやや低下してきたが、服用量の増加は行われなかった。一方、長期投与しても改善度が落ちない（3 例）のみか、改善度がますます増大する例（1 例）もあった。

7) 山根行雄ほか：薬理と治療 1978;6(8):2483-2491

8) 永田俊彦、水嶋節雄：薬理と治療 1978;6(6):1959-1963

9) 中原俊夫ほか：薬理と治療 1978;6(8):2467-2474

10) 広瀬徹也ほか：薬理と治療 1979;7(4):1142-1161

11) 富地信弘ほか：診療と新薬 1977;14(12):2955-2960

12) 筒井末春、斉藤敏二：診療と新薬 1978;15(2):305-313

注) 本剤の承認されている用法・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。

4) 患者・病態別試験

高齢者に対する安全性の検討

一般臨床試験における65歳以上の症例は116例であり、これら症例の有効率（全般改善度が改善以上）及び副作用発現率は以下に示すとおりであった。65歳以上の症例では投与量が7.5mgを超えると副作用発現率が65歳未満の症例に比べて高くなる傾向が見られ、概ね5mgとすることにより高い安全性と有効性が期待された。

投与量	65歳以上		65歳未満
	有効率* ^a	副作用発現率* ^b	副作用発現率* ^b
2.0～2.5mg	22/28 (78.6%)	2/28 (7.1)	3/14 (21.4)
～3			
～5	45/63 (71.4)	12/63 (19.0)	51/270 (18.9)
～7.5	2/2 (100.0)	1/4 (25.0)	7/18 (38.9)
～10	14/20 (70.0)	9/20 (45.0)	34/120 (28.3)
～15		1/1 (100.0)	5/18 (27.8)
計	83/113 (73.5)	25/116 (21.6)	100/440 (22.7)

*a) 年齢不詳1例、全般改善度評価せず3例は集計より除外

*b) 投与量、年齢不詳11/32、年齢0/1は集計より除外

注) 本剤の承認されている用法・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。

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

製造承認取得後6年間に312施設から7,397例を収集し、有効性については承認された適応症である不眠症311施設7,367例を対象に、安全性については全症例を対象に調査検討した。

有効性：不眠症に対する効果として、睡眠障害の原因・重症度・年齢・原疾患など患者側の要因と、1日投与量・投与期間・併用薬など薬剤側の要因を層別し検討したが、いずれの結果も承認時までの臨床試験結果とほぼ同様の傾向を示した。また、老人性又は習慣性睡眠障害、3ヵ月以上の長期使用例などについても特に問題となる事項は認められなかった。

安全性：副作用の発現頻度は承認時までの調査に比較して約1/6に低下する結果が得られたが、発現する主要な副作用の構成は類似していた。本剤を慎重に投与するよう注意している高齢者、脳器質性睡眠障害のある患者、心疾患・肝疾患・腎疾患のある患者については、集計解析結果からも慎重に投与する必要があることが再確認された。使用成績調査とは別に退薬症状の観察を実施しえた報告22例の経過からは身体的依存を疑わせるような退薬症状は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系催眠薬

フルニトラゼパム、エスタゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、クアゼパム等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位

ベンゾジアゼピン誘導体は脳内に広く存在する大脳辺縁系を中心に大脳皮質、小脳、脊髄などに分布するベンゾジアゼピン受容体に結合して、抑制性神経伝達物質γ-アミノ酪酸（GABA）の働きを促進し、神経活動を抑制することにより催眠をもたらす。

作用機序

ベンゾジアゼピン受容体は、抑制性神経伝達物質である GABA の受容体及び Cl⁻（クロライド）チャンネルと複合体を形成して機能的に共役している¹³⁾。ベンゾジアゼピン誘導体はその受容体に結合することにより、GABA の GABA 受容体への親和性を増大させる。その結果、GABA 受容体と共役する Cl⁻チャンネルが活性化され、Cl⁻イオンの透過性が高まる。即ち、ベンゾジアゼピン系薬物は GABA 系を介して Cl⁻チャンネルの開口頻度を増加させ、Cl⁻の細胞内への流入を増加させて神経細胞を過分極の状態にさせることによって神経系に抑制的に作用する。GABA 受容体はビククリン感受性の GABA_A受容体とビククリン非感受性の GABA_B受容体に分類されているが、ベンゾジアゼピン受容体や Cl⁻チャンネルと共役しているのは GABA_A受容体である¹⁴⁾。

ハロキサゾラムは大脳辺縁系（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¹⁵⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

睡眠導入作用

1) 電気生理学的検討¹⁵⁾

①ラットの脳波に及ぼす影響（慢性電極植込みラット）

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。

慢性電極植込みラットの自発性脳波に及ぼす影響をみると正常ラットでは図 1 に示すとおり、ハロキサゾラム投与群及びニトラゼパム投与群ではコントロール（CMC 投与群）に比して睡眠導入時間（連続 5 分以上の徐波睡眠がみられるまでの時間）は有意（ $P < 0.05$ ）に短縮された。総覚醒、総徐波睡眠及び総逆説睡眠時間に対しては、図 2 に示すとおりハロキサゾラム及びニトラゼパム投与による影響はほとんどなかった。

p-クロルフェニラミン（PCPA）前処置不眠ラットの脳波に及ぼす影響を検討したところ、正常ラット群に比較して、PCPA 前処置コントロール群では睡眠導入時間は図 1 に示すように著明に延長した。

一方、PCPA 前処置ラットにおいて、ハロキサゾラム群及びニトラゼパム群の睡眠導入時間はコントロールに比して有意に短縮され（図 1）、総覚醒時間の有意な減少、総徐波睡眠時間の有意な増加（図 2）が認められた。

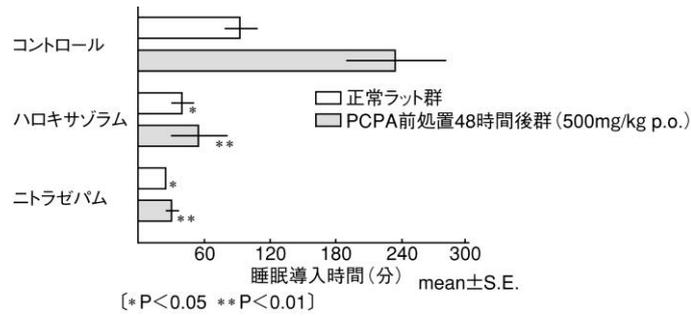


図1 睡眠導入時間に及ぼすハロキサゾラム並びにニトラゼパムの影響
(各 3mg/kg 経口) (ラット n=6)

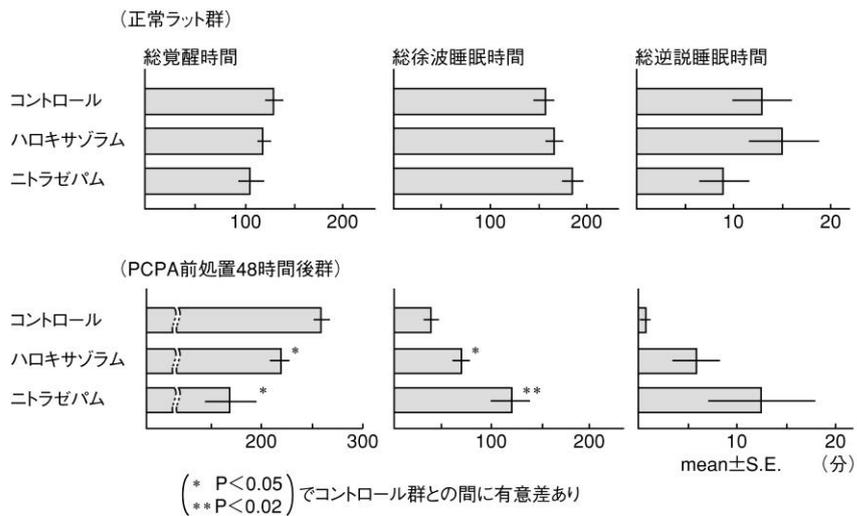
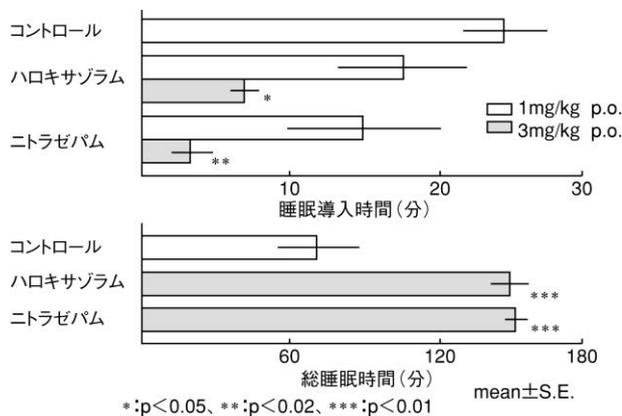


図2 総覚醒、総徐波睡眠並びに総逆説睡眠時間に及ぼす
ハロキサゾラム並びにニトラゼパムの影響

②ウサギの自発性脳波に及ぼす影響 (慢性電極植込みウサギ)

ウサギに、ハロキサゾラム、ニトラゼパムの 1 及び 3mg/kg 並びに CMC 液 (コントロール) を経口投与し、自発性脳波に及ぼす影響を検討した。

ハロキサゾラム及びニトラゼパム投与群 (各 3mg/kg) では、いずれもコントロールに比較して、睡眠導入時間の著明な短縮及び総睡眠時間の著明な増加が認められた。



睡眠導入時間及び総睡眠時間に及ぼすハロキサゾラム並びにニトラゼパムの影響 (ウサギ)

2) 行動薬理的検討¹⁶⁾

①クロルプロチキセン及びチオペンタール睡眠の増強作用（マウス）

ハロキサゾラムの 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¹⁶⁾。

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⁴⁾。

②睡眠導入作用（サル）¹⁶⁾

8頭の雌性カニクイザル（体重 2.7～3.7kg）を4頭ずつ、低用量（0.2mg/kg）と高用量（5mg/kg）の2群に分け、2週の間隔でハロキサゾラム1回経口投与試験と、ニトラゼパム1回投与試験を行った。投与6時間後までモニターテレビで連続的に、特に睡眠導入時間、覚醒刺激後の睡眠導入時間、一般症状について観察した。

i) 睡眠導入時間

薬物投与後、明らかに睡眠した（頭部を下げ、閉眼した場合）と確認できるまでの時間を測定した結果は以下に示すとおりで、ハロキサゾラム、ニトラゼパムの両投与群で、投与量にかかわらず、投与40～60分後には睡眠が認められた。また、この睡眠は外来刺激で容易に遮断でき、ハロキサゾラムは、ニトラゼパム同様その睡眠の度合は浅い～中程度で自然睡眠に近い睡眠に導くものと推察された。

睡眠導入時間（サル）

薬物名	投与量(mg/kg, p.o.)	動物数	睡眠導入時間(分)
ハロキサゾラム	0.2	4	42±3.7
ニトラゼパム	0.2	4	54±1.4
ハロキサゾラム	5	4	60±6.5
ニトラゼパム	5	4	55±4.5

mean±S.E.

ii) 覚醒刺激後の睡眠導入時間

薬物投与後、睡眠に至ったカニクイザルについて、投与2、3、4、5及び6時間後に小さな音で覚醒させ、再び睡眠に至るまでの時間を測定した。結果は以下に示すとおりで、ハロキサゾラム、ニトラゼパムのいずれの投与群でも投与5時間後までは速やかに、再び睡眠に入った。

覚醒刺激後の睡眠導入時間（サル）

薬物名	投与量(mg/kg p.o.)	1群の動物数	覚醒刺激後の睡眠導入時間（分）				
			投与後2時間	3時間	4時間	5時間	6時間
ハロキサゾラム	0.2	4	(4)* 26±5.0	(4) 2.5±0.3	(3) 6.5±5.6	(3) 2.3±0.3	>30
ニトラゼパム	0.2	4	(4) 30±5.7	(2) 12±0.5	(4) 29±14	(2) 2.0±0	>30
ハロキサゾラム	5	4	(4) 7.3±3.2	(4) 3.5±0.9	(4) 36±13	(4) 2.5±0.5	>30
ニトラゼパム	5	4	(4) 21±6.2	(4) 5.0±1.4	(4) 19±7.6	(4) 3.0±0.7	>30

*()内は眠っていた動物数

mean±S.E.

③その他の中枢作用¹⁶⁾

ハロキサゾラムの抗痙攣作用、抗攻撃性作用、葛藤行動の抑制作用、条件回避行動に対する抑制作用及び運動機能に対する抑制作用を行動薬理学的手法で検討した結果は以下のとおりであった。

	試験項目	動物	ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)		
			ハロキサゾラム	ニトラゼパム	フェノバルビタール
作用 抗痙攣	抗ベメグライド痙攣作用	マウス	0.14	0.15	27
	抗電撃痙攣作用	マウス	6.8	6.7	20
抗攻撃性作用	電気刺激誘発闘争行動に対する抑制	マウス	2.6	3.0	52
	隔離誘発闘争に対する抑制	マウス	11.8	10	>80
	嗅球摘出ラットのマウス殺し行動抑制	ラット	8.4	5.1	50
葛藤行動に対する抑制		ラット	0.82	0.80	有意作用なし
対する抑制作用に	条件回避行動に 識別型条件回避行動の抑制 逃避の抑制	条件回避の抑制 ラット	68	35	83
		ラット	0% at 100mg/kg	15% at 100mg/kg	125
する抑制作用に	運動機能に 対 回転棒法	マウス	7.9	4.4	65
	回転棒法	ラット	8.1	4.5	62
	傾斜板法	マウス	10	6.1	67

④臨床薬理¹⁷⁾

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。

「XIII.備考 ソメリンの臨床試験成績」参照

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

「XIII.備考 ソメリンの臨床試験成績」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

血中濃度の変化とハロキサゾラムの作用は一致しない^{2,18)}。

(2)最高血中濃度到達時間

ハロキサゾラム錠 5mg 服用 (1 例) 後、未変化体は速やかに代謝されるため血中には検出されないが、活性代謝物である No.574 の血漿中濃度は 4 時間後に最高値 (48.3ng/mL) を示し、さらに水酸化の進んだ活性代謝物 No.609 濃度の上昇は No.574 よりも遅く、15~20mg 投与例 (4 例) で投与 12 時間以後にピークを示した (1 回投与時)¹⁸⁾。(代謝物については「VII.5.代謝」参照)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

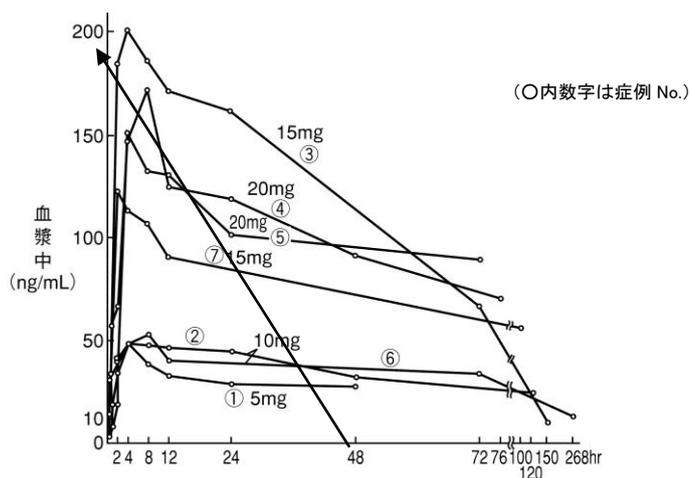
単回投与^{2,18)}

健康成人男子 7 例 (29~52 歳) に朝食空腹時、ハロキサゾラム錠 5mg を 1 例に、10、15、20mg を各 2 例に 1 回経口投与後、経時的に採血を行い、血漿中のハロキサゾラム (未変化体) 及び代謝物をガスクロマトグラフィーにより検索・定量した結果、いずれの例においても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。

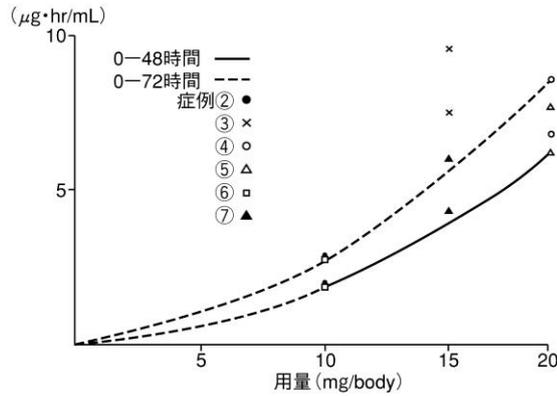
No.574 の血漿中濃度は、投与 2 時間以後濃度が増加し、5 例で投与後 2~4 時間に、他の 2 例では 8 時間後にピークを示し、以後約 12 時間後までは比較的速やかに減少した後、持続する傾向を示した (半減期: 42~123 時間)。また、その濃度曲線下面積には用量依存性が認められた。

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

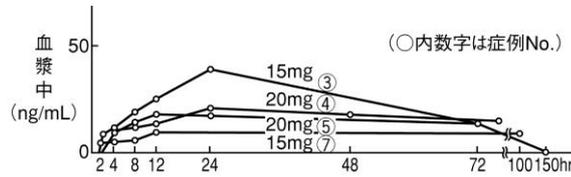


1 回服用後の血漿中 No. 574 濃度



ハロキサゾラム投与量と No. 574 の血中濃度下面積の関係

No.609は、15mg投与の1例で最も多く検出され、10mg投与例では痕跡量が検出されたのみであった。No.609は、血中濃度の上昇がNo.574に比べてさらにゆるやかで遅く、投与12~24時間以後にピークを示し、以後72~100時間以上持続した。これは、ハロキサゾラムが主として肝臓において代謝され、No.574を経由した後、徐々に酸化されてNo.609になる時間経過に対応するものと考えられた。



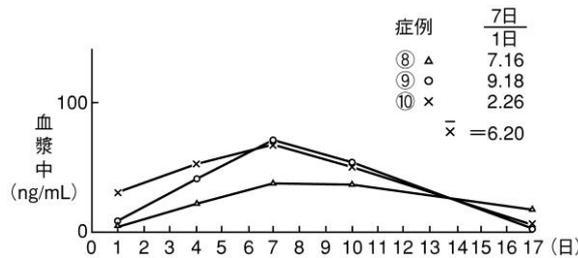
1回服用後の血漿中 No. 609 濃度

連続投与¹⁸⁾

精神科入院中の軽症成人男子患者3例にハロキサゾラム錠5mgを1日1回10日間連続経口投与し、投薬開始後の1日、4日、7日及び10日目の各20時間後、及び最終投与7日目の血漿について、ハロキサゾラム(未変化体)及び代謝物をガスクロマトグラフィーにより検索・定量した結果、ハロキサゾラムの未変化体は検出されず、No.574及びNo.609が検出され、No.609は一部抱合型として存在した。

No.574の血漿中濃度は投与日数と共に漸次に上昇し、7日目に最大値(37.7~69.8ng/mL、平均58.6ng/mL)を示し、初回投与時の値(5.3~30.1ng/mL、平均14.3ng/mL)の2.3~9.2倍(平均6.2倍)となった。最高値を示した7日以降はプラトー又はやや低下する傾向を示した。No.609の血漿中濃度もNo.574と同様な推移を示した。

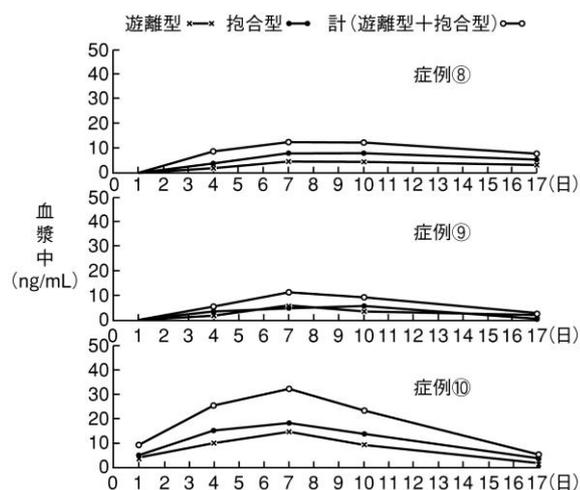
休薬後のNo.574の半減期は43.2~144時間で単回投与試験の結果とほぼ同じであり、No.574の代謝活性に対して連続投与の影響はないと考えられた。



ハロキサゾラム錠5mg10日間連続投与中(投与20時間後)

ならびに投与終了7日目の血漿中 No. 574 濃度

図中数値は各症例の7日目血漿中濃度/1日目血漿中濃度比及びそれらの平均値



ハロキサゾラム錠 5mg 10 日間連続投与中（投与 20 時間後）
ならびに投与終了 7 日目の血漿中 No. 609 濃度

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数¹⁸⁾

0.0081hr⁻¹ [t_{1/2}=84.8hr として]

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：イヌ>

吸収部位

イヌの小腸上部を結紮した消化管ループ内にハロキサゾラムを注入し、経時的にループ内の残存率を測定した結

果、ハロキサゾラムは注入直後急激に減少し、腸管組織内に速やかに取り込まれ吸収されることが示されている。
(社内資料)

吸収率¹⁹⁾

イヌの48時間までの尿中排泄量と糞中排泄量は経口投与の場合と静脈投与の場合とでそれぞれほぼ等しく、イヌにおけるハロキサゾラム経口投与時の吸収性は良好であると考えられた。また、胆管カニューレラットに¹⁴C標識ハロキサゾラム経口投与後の胆汁中排泄量は、6時間で投与量の68%、24時間で92%であり、吸収はラットにおいても良好であった。

4. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに¹⁴C標識ハロキサゾラム3mg/kgを経口投与した1時間後の脳内濃度は血中濃度の1/2であった¹⁹⁾。

(「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照)

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠18日目のラットに¹⁴C標識ハロキサゾラムを3mg/kg経口投与し、一定時間ごとに母体及び胎児の各臓器中放射能濃度を測定した¹⁹⁾。胎児、胎盤などの放射能濃度の推移は母体血液の推移とよく対応しており、投与後30分における母体血に対する胎盤、胎児肝、胎児脳、胎児及び羊水中濃度比はそれぞれ0.81、0.53、0.40、0.26及び0.05であった。ハロキサゾラムは、母体血中濃度に応じて速やかに胎盤を通過し、胎児内にほぼ一様に分布した後、スムーズに消失していくことが確認された。

妊娠ラットに¹⁴C標識ハロキサゾラム経口投与(3mg/kg)後の各組織及び胎児の濃度

組 織	µg/mL(g)*			
	0.5	1	4	24 時間
血液	1.50±0.09 (1.00) **	0.93±0.01 (1.00)	0.40±0.01 (1.00)	0.10±0.01 (1.00)
肝臓	17.42±1.00 (11.61)	10.89±0.91 (11.66)	4.35±0.06 (10.90)	0.74±0.05 (7.22)
脳	1.00±0.02 (0.67)	0.47±0.02 (0.50)	0.08±0.00 (0.20)	0.01±0.00 (0.05)
胎盤	1.21±0.02 (0.81)	0.73±0.03 (0.78)	0.22±0.00 (0.55)	0.05±0.00 (0.49)
胎児肝	0.80±0.02 (0.53)	0.44±0.03 (0.48)	0.13±0.00 (0.32)	0.02±0.00 (0.20)
胎児脳	0.61±0.01 (0.41)	0.32±0.02 (0.34)	0.08±0.01 (0.20)	0.01±0.00 (0.08)
胎児	0.38±0.01 (0.26)	0.24±0.01 (0.26)	0.07±0.00 (0.17)	0.02±0.00 (0.17)
羊水	0.08±0.01 (0.05)	0.07±0.01 (0.07)	0.02±0.00 (0.04)	0.01±0.00 (0.11)

* mean±S.E. (4匹)

** ()内は母体血に対する濃度比

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩 12 日目の授乳期ラットに ^{14}C 標識ハロキサゾラムを 3mg/kg 経口投与後、経時的に乳汁、血液及び血漿中放射能濃度を測定した¹⁹⁾。血漿及び乳汁中放射能は共に投与後 45 分で最大となり以後減少したが、乳汁中濃度は血漿値よりも 1.32~1.95 倍高かった。

哺乳ラットに ^{14}C 標識ハロキサゾラムを経口投与 (3mg/kg) 後の乳汁及び血漿中濃度

時間	$\mu\text{g/mL(g)}^*$			
	血漿	血液	乳汁	乳汁/血漿
0.75	0.91 ± 0.03	0.90 ± 0.04	1.77 ± 0.12	1.95
1	0.41 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.70 ± 0.04	1.70
3	0.39 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.48 ± 0.05	1.32
6	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.35 ± 0.06	1.55
24	0.07 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.13 ± 0.01	1.79

* 3あるいは4例 mean \pm S.E.

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット、マウス>

血中濃度と組織中濃度 (ラット)¹⁹⁾

ラットに ^{14}C 標識ハロキサゾラム 3mg/kg を経口投与し、各臓器、組織の放射能を経時的に測定した。投与 30 分後には全身への分布がみられ、血中並びに各臓器、組織の放射能濃度は 60 分後にピークとなり、この時の各臓器の血液と比較した放射能濃度の比は肝臓が最も高く、約 18 倍、腎臓が 6.4 倍であり、2 時間以降は速やかに減少し低濃度となり、24~72 時間後には全身からほとんど消失している。

^{14}C 標識ハロキサゾラム経口投与 (3mg/kg) 後の組織内濃度 (3 例平均)

	$\mu\text{g/g tissue (mL)}^{*a)}$								
	0.5	1	2	4	7	16	24	30	48 時間
血液 ^{*b)}	0.43	0.72	0.28	0.26	0.16	0.10	0.08	0.10	0.05
脳	0.22	0.34	0.09	0.04	0.02	— ^{*e)}	—	—	—
肺	0.70	1.10	0.44	0.24	0.14	0.07	0.06	0.07	0.03
心	0.61	0.91	0.25	0.15	0.08	0.04	0.03	0.04	0.02
肝	11.19	13.09	5.30	3.65	2.34	0.50	0.62	0.79	0.43
脾	0.43	0.72	0.21	0.11	0.07	0.03	0.03	0.04	0.03
腎	1.85	2.62	2.27	1.63	1.29	0.80	0.80	0.89	0.70
脂肪 ^{*c)}	0.05	0.14	0.08	0.08	0.04	0.02	—	—	—
筋肉 ^{*d)}	0.30	0.56	0.17	0.12	0.04	0.02	—	—	—
睾丸	0.11	0.42	0.14	0.09	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01

*a) ハロキサゾラム相当量に換算

*b) $\mu\text{g/mL}$

*c) 腰部皮下脂肪

*d) 大腿部骨格筋

*e) —は有意な放射能が検出されなかった事を意味する。

全身オートラジオグラフィ（マウス）¹⁹⁾

マウスに ¹⁴C 標識ハロキサゾラムを 5mg/kg 経口投与し、0.5、1、3 及び 24 時間後のオートラジオグラムを作成した。

投与後 30 分：肝臓の放射能は著明に高く、また、脳及び脊髄、脂肪組織並びに心筋、骨格筋等に放射能の移行が見られ、経口投与による吸収と組織への移行は速やかであることが示された。

投与後 60 分：各組織の放射能は全観察時点を通じてピークとなり、肝臓が最も高く、ついで脂肪、心筋、脳及び脊髄、副腎皮質、骨格筋並びに血液等ほぼ全身にわたって高い放射能が認められた。

投与後 3 時間：肝臓及び骨格筋などの放射能は減少し、膀胱内の尿及び胆のう中の胆汁に大部分が移行し、腸管腔内に胆汁排泄由来と考えられる放射能が見られた。脳、心筋及び脂肪組織にはやや高濃度が持続した。

投与 6 時間以降：投与 6 時間でも投与後 3 時間とほぼ同様な分布パターンが持続したが、24 時間に至ると肝臓を除いて大部分の放射能が消失し、72 時間後には肝臓にわずかな放射能を認める程度となり、放射能は全身からほとんど消失した。

また、マウスに ¹⁴C 標識ハロキサゾラムを 1mg/kg/日・10 日間連続経口投与し、最終投与後 3 時間に得られたオートラジオグラムについて、1 回投与の対照例と比較したところ、反復投与による特定臓器への放射能の蓄積は全く認められなかった。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット、マウス、イヌ、サル>

代謝部位

イヌにおける吸収、代謝動態の検討から、ハロキサゾラム及びその分解物 EABF は門脈から肝臓を経由する際に代謝されるものと推察された。なお、*in vitro* ではイヌの肝臓ホモジネート、小腸ホモジネートにより代謝されたが、肝臓でより速やかであった。 (社内資料)

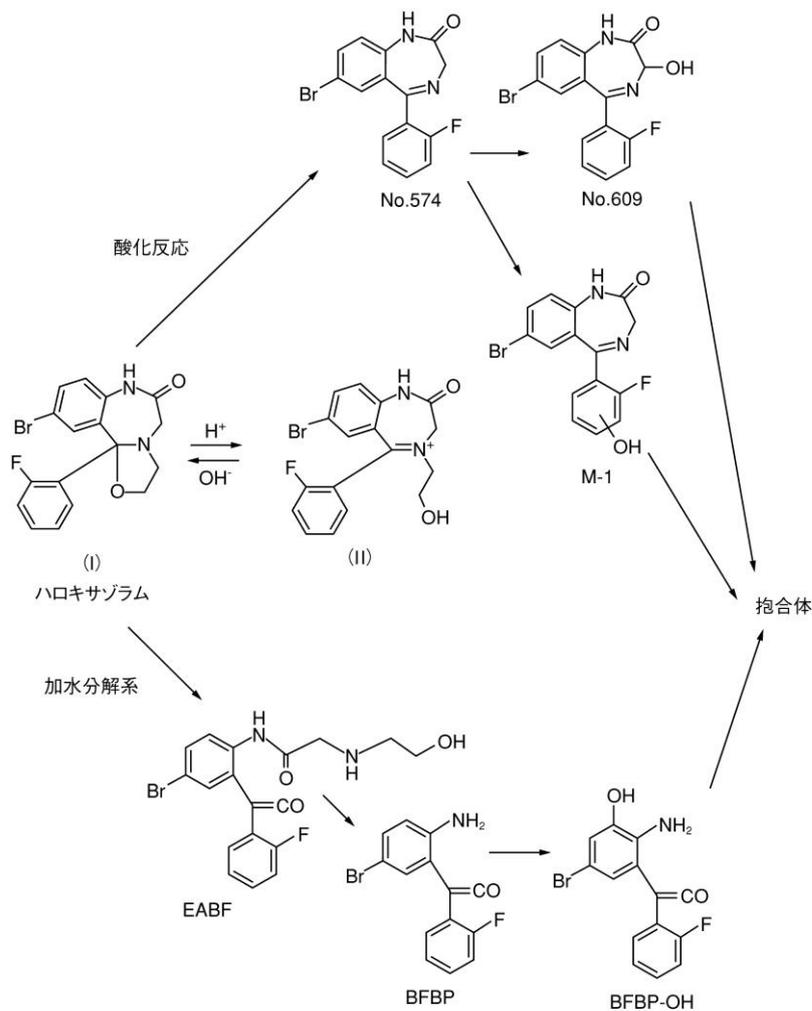
代謝経路

マウス、ラット、イヌ及びサルへの ¹⁴C 標識ハロキサゾラム投与後の尿、糞、血中及び主要臓器内の分析²⁰⁾、並びに肝ミクロソーム画分等を用いた *in vitro* 代謝実験から、ハロキサゾラムの代謝経路を以下のように推定した。

- 1) 酸化反応によって No.574 が生じ、これがさらに No.609 や M-1 などに水酸化されて、尿中には主に抱合体として排泄される。
- 2) 加水分解によって EABF を経て BFBP となり、さらに水酸化されて BFBP-OH^{注)}となる。

なお、ヒトでは血中代謝物として No.574 及び No.609、尿中には No.574、No.609、BFBP、BFBP-OH が検出され、主要代謝物は No.609 と BFBP-OH であった^{2,18)}。

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



No.574:7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
 No.609:7-bromo-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
 BFBP-OH:2-amino-5-bromo-2'-fluoro-3-hydroxybenzophenone

主要代謝経路

(社内資料)

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>

ヒト肝ミクロソームを用いてハロキサゾラムの肝 P450 各分子種に及ぼす酵素阻害の影響について検討した結果、0.1~200 μ M のハロキサゾラムでは CYP2A6、2E1、3A4 (モデル基質:ニフェジピン) 活性は阻害されなかった。

(社内資料)

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物: No.574、No.609、EABF

<参考: マウス>

マウスを用いて行動薬理学的作用を検討した結果は以下の表のとおりで No.574>No.609>ハロキサゾラム ≧ EABF の順であった。

代謝物、分解物の薬理作用（マウス）

試験項目	ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)			
	No.574	No.609	EABF	ハロキサゾラム
クロルプロチキセン 睡眠増強作用	0.016	0.027	7.0	0.061
チオベンタール 睡眠増強作用	0.48	0.63	78	1.5
抗バメグライド 痙攣作用	0.025	0.08	16	0.14
回転棒順応 の抑制作用	1.0	2.0	350	7.9
傾斜板順応 の抑制作用	1.3	2.6	410	10

(社内資料)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

胆汁及び腎

<参考：サル、マウス、ラット、イヌ>

各種動物に ¹⁴C 標識ハロキサゾラムを経口あるいは静脈内投与した時の放射能の尿、糞中排泄は以下のとおりであり、サルでは尿中排泄が主であり、マウス及びラットでは糞中への排泄が顕著であった¹⁹⁾。

各種動物に ¹⁴C 標識ハロキサゾラム経口あるいは静脈内投与後の尿糞中排泄

時間	投与量に対する%±S.E.				
	マウス	ラット	イヌ		サル
	経口(n=6)	経口(n=5)	経口(n=2)	静注(n=2)	経口(n=1)
(尿)					
0-24	21.8±2.8	13.4±1.6	38.6	48.0	55.2 46.1
24-48	2.3±0.2	1.7±1.0	10.6	4.1	10.5 16.8
48-72	— ^{a)}	—	1.9	1.4	4.8 6.5
72-96	—	—	—	—	1.5 1.9
(糞)					
0-24	64.6±2.9	66.3±10.8	} 37.2 ^{b)}	19.4	2.9 4.1
24-48	12.2±1.3	14.3±8.1		21.7	2.9
48-72	—	—	3.3	5.0	4.9 } 8.0 ^{c)}
72-96	—	—	—	—	2.5 5.6
計	101±2.0	95.7±3.5	91.6	99.6	85.2 89.0
投与量 (mg/kg)	3.0	3.0	0.4	0.4	0.4 3.0

a) — 測定せず

b) 0-48時間 糞中

c) 24-72時間 糞中

(2) 排泄率

健康成人男子 7 例 (29~52 歳) に朝空腹時、ハロキサゾラム錠 5mg を 1 例に、10、15、20mg を各 2 例に 1

回経口投与し、尿中ハロキサゾラム（未変化体）及び代謝物をガスクロマトグラフィーにより検索・定量した¹⁸⁾。

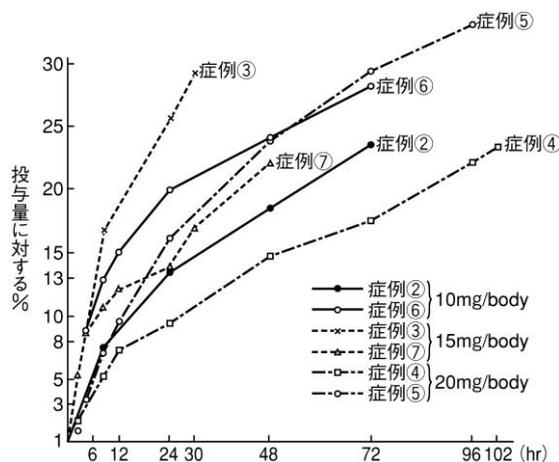
いずれの例でも未変化体は検出されず、5mg 投与例では尿中全排泄量は 72 時間までに投与量の 15.01% であり、また 10~20mg 投与例では 48 時間まで（症例 3 のみ 30 時間）に投与量の平均 24% が尿中に排泄され、48~102 時間の排泄率は 4~9% であった。尿中主代謝物は No.609 及び benzophenone 誘導体である BFBP-OH（ともに抱合体）であり、その他 No.574 と BFBP が検出された。BFBP、BFBP-OH 及び No.574 の尿中排泄は速やかで、投与後 2~4 時間に最大排泄量を示したが、No.609 は投与後約 5 時間以降に徐々に排泄量が増加した。

5mg 投与例のハロキサゾラム尿中回収

時間	尿量 (mL)	No. 574		No. 609		BFBP-OH		BFBP	
		µg	µg/hr	µg	µg/hr	µg	µg/hr	µg	µg/hr
0~2	420	7.22	3.61	微量	微量	21.00	10.50	20.34	10.17
2~4	49	1.37	0.69	0.62	0.31	45.64	22.82	7.26	3.63
4~8	83	1.14	0.29	2.20	0.55	62.57	15.64	6.69	1.67
8~12	80	0.67	0.16	2.36	0.59	25.30	6.33	6.65	1.66
12~24	360	2.30	0.19	16.42	1.37	68.14	5.68	16.97	1.41
24~48	1085	3.73	0.16	39.85	1.66	125.69	5.24	31.42	1.31
48~72	1392	2.02	0.08	51.03	2.12	56.78	2.37	微量	微量
0~72		18.45	(20.83)	112.08	(121.83)	405.12	(493.41)	89.33	(114.55)
投与量に 対する%		0.42		2.43		9.87		2.29	

ハロキサゾラムとしての全排泄%（5mg 経口投与）：15.01%

()：ハロキサゾラム当量



ヒト尿中でのハロキサゾラム代謝物の累積尿中排泄

(3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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ある患者 [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。]

解説：1. 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

2. ベンゾジアゼピン系薬剤等の弱い抗コリン作用を持つ薬剤は瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため緑内障患者で閉塞隅角の場合には、隅角を圧迫して房水の排出困難をもたらし眼圧を上昇させることがある。本剤の抗コリン作用は弱く、そのため緑内障のうち急性の閉塞隅角緑内障が禁忌となっている。

3. ベンゾジアゼピン系薬剤は主に大脳辺縁系、視床下部のベンゾジアゼピン受容体と共役するγ-アミノ酪酸（GABA）受容体機能を亢進させ神経抑制的に働くが、その薬理作用の一つの筋弛緩作用から症状を悪化させるおそれがある。ベンゾジアゼピン系薬剤共通の禁忌項目。

【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）。]

解説：催眠の適応をもつベンゾジアゼピン系薬剤共通の事項。炭酸ガスナルコーシスは呼吸不全の結果生ずる中枢神経症状であり、高度の呼吸性アシドーシス、意識障害及び自発呼吸の減弱を起こし、真夜中から早朝にかけて起こるのが特徴とされている。呼吸障害のある患者の多くは動脈血の炭酸ガスの蓄積が起こっており換気が低下しているが、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸が抑制され、さらに換気低下を助長することが考えられる。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

解説：(1) 一般に衰弱患者では薬物の作用が強くあらわれるとされており、ベンゾジアゼピン系薬剤では嗜眠状態や運動失調等の副作用があらわれやすい。

(2) 高齢者では一般に腎機能、肝機能が低下しており、薬剤の排泄遅延による蓄積が起こりやすく、薬剤の副作用が発現しやすいといわれている。また、高齢者では嗜眠状態や運動失調になりやすいので少量より段階的に増量する等注意が必要である。

(3) 心不全時には、末梢組織の血流が低下するが、脳への血流は比較的保たれるため、中枢神経系の薬物濃度が相対的に上昇し、作用が増強することがあるといわれている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤は大量投与したときに低血圧を示すことがあり、心疾患のある場合には血流量の低下の影響等注意が必要である。低血圧は心循環器系への直接作用ではなく、大脳辺縁系や視床下部等自律神経中枢への抑制作用を介した二次的な作用と考えられている。

(4) 肝障害のある患者では肝血流量の低下や薬物代謝酵素の減少等により、代謝が遅延し血中半減期が延長するといわれている。また、胆汁うっ滞は血中ビリルビンの増加を起し、ビリルビンは薬物の蛋白結合と競合するので、薬物の蛋白結合率が低下して遊離型が増加し、作用が増強することが考えられる。腎障害のある患者では、排泄機能が低下しているため、薬剤の排泄が遅延し、蓄積による症状の悪化もしくは副作用の発現の可能性がある。

(5) 中枢神経系作用薬は、脳に器質的障害のある患者では作用が強くあらわれることがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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）。

解説：(1) 本剤は長期作用型催眠剤に属する（血中濃度半減期 30 時間以上、「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照）。中枢神経系に対する抑制作用があるので精神的緊張を要する危険な仕事に従事しないよう注意する。

(2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬への薬物依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起する。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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。

解説：本剤は主に大脳辺縁系や視床下部の GABA 抑制性神経機能を亢進させ、中枢神経系の神経伝達では抑制的に作用し、一方、フェノチアジン誘導体も興奮性神経の節後神経でのモノアミン受容体遮断作用により抑制的に作用するため、併用したとき鎮静作用を増強する。

バルビツール酸誘導体の作用機序の一つは、GABA 神経作用の増強によるものもあると考えられており、本剤と併用したときバルビツール酸誘導体の中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。

また、アルコールによる鎮静・催眠、精神運動機能障害、記憶障害、血圧降下作用を増強する。

MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果を増強する。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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、けん怠感（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） ²¹⁾

(2)重大な副作用と初期症状

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。） (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。
--

類薬での重大な副作用

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。）

(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

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。）

(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		けん怠感、 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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査 (1986年6 月9日迄)	計
調査施設数①	59	2,119	2,178
調査症例数②	976	21,822	22,798
副作用発現症例数③	243	812	1,055
副作用発現件数④	430	1,013	1,443
副作用発現症例率 (③/②×100)	24.90%	3.72%	4.63%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査 (1986年6 月9日迄)	計
皮膚付属器官障害	—	3 (0.0)	—
そう痒	—	2 (0.0)	2 (0.0)
発疹	4 (0.4)	2 (0.0)	6 (0.0)
中枢末梢神経系障害	—	362 (1.7)	—
言語障害	—	7 (0.0)	7 (0.0)
舌麻痺	—	1 (0.0)	1 (0.0)
頭痛	78 (8.0)	66 (0.3)	144 (0.6)
振戦	—	1 (0.0)	1 (0.0)
知覚減退	3 (0.3)	—	3 (0.0)
緊張低下	—	2 (0.0)	2 (0.0)
尿失禁	—	2 (0.0)	2 (0.0)
歩行異常	—	6 (0.0)	6 (0.0)
めまい	88 (9.0)	296 (1.4)	384 (1.7)
チェーン・ストークス呼吸	—	1 (0.0)	1 (0.0)
自律神経系障害	—	39 (0.2)	—
下痢	1 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)
口内乾燥	8 (0.8)	23 (0.1)	31 (0.1)
心悸亢進	1 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)
唾液増加	—	1 (0.0)	1 (0.0)
低血圧	—	6 (0.0)	6 (0.0)
多汗	—	1 (0.0)	1 (0.0)
便秘	1 (0.1)	6 (0.0)	7 (0.0)
聴覚前庭障害	—	1 (0.0)	—
耳鳴	—	1 (0.0)	1 (0.0)
その他の特殊感覚障害	—	2 (0.0)	—
味覚倒錯	—	2 (0.0)	2 (0.0)
精神障害	—	310 (1.4)	—
傾眠	131 (13.4)	286 (1.3)	417 (1.8)
感情鈍麻	—	1 (0.0)	1 (0.0)
集中力障害	2 (0.2)	11 (0.1)	13 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)	4 (0.0)	5 (0.0)
多幸症	—	1 (0.0)	1 (0.0)
不安	—	3 (0.0)	3 (0.0)
不眠	—	1 (0.0)	1 (0.0)
悪夢	1 (0.1)	4 (0.0)	5 (0.0)
薬物依存	—	1 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ	2 (0.2)	—	2 (0.0)
リピドー減退	1 (0.1)	2 (0.0)	3 (0.0)
幻覚	—	1 (0.0)	1 (0.0)
健忘	—	1 (0.0)	1 (0.0)
夢遊病	—	1 (0.0)	1 (0.0)
徘徊癖	—	1 (0.0)	1 (0.0)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (1986年6月9日迄)	計
胃腸系障害	—	20 (0.1)	—
嘔気	6 (0.6)	11 (0.1)	17 (0.1)
消化不良	—	3 (0.0)	3 (0.0)
食欲不振	1 (0.1)	4 (0.0)	5 (0.0)
腹痛	1 (0.1)	3 (0.0)	4 (0.0)
肝臓・胆管系障害	—	49 (0.2)	—
AST (GOT) 上昇	—	36 (0.2)	36 (0.2)
ALT (GPT) 上昇	—	34 (0.2)	34 (0.1)
γ-GTP 上昇	—	12 (0.1)	12 (0.1)
ビリルビン血症	—	1 (0.0)	1 (0.0)
代謝栄養障害	—	18 (0.1)	—
ALP 上昇	—	7 (0.0)	7 (0.0)
LDH 上昇	—	10 (0.0)	10 (0.0)
低カリウム血症	—	1 (0.0)	1 (0.0)
トリグリセライド上昇	—	1 (0.0)	1 (0.0)
血清鉄上昇	—	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸系障害	—	—	—
咽頭炎	1 (0.1)	—	1 (0.0)
赤血球障害	—	11 (0.1)	—
貧血	—	11 (0.1)	11 (0.0)
白血球網内系障害	—	5 (0.0)	—
白血球減少	—	4 (0.0)	4 (0.0)
白血球増多	—	1 (0.0)	1 (0.0)
血小板出血凝血障害	—	1 (0.0)	—
血小板減少 (症)	—	1 (0.0)	1 (0.0)
泌尿系障害	—	7 (0.0)	—
排尿障害	—	1 (0.0)	1 (0.0)
BUN 上昇	—	5 (0.0)	5 (0.0)
乏尿	—	1 (0.0)	1 (0.0)
一般的全身障害	—	115 (0.5)	—
顔面浮腫	2 (0.2)	2 (0.0)	4 (0.0)
けん怠 (感)	61 (6.3)	76 (0.3)	137 (0.6)
熱感	—	1 (0.0)	1 (0.0)
無力症	36 (3.7)	36 (0.2)	72 (0.3)
耐性増加	—	2 (0.0)	2 (0.0)

(厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No. 85²¹⁾)

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

副作用発現状況の解析 (7,397 例の解析)²¹⁾

a 性別

性別	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
男	3,416	140	205	4.1
女	3,962	153	209	3.9
記載なし	19	0	0	0

b 患者年齢別

患者年齢(歳)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
～15	15	0	0	0
16～44	2,238	90	132	4.0
45～64	3,122	123	173	3.9
65～	1,985	79	108	4.0
記載なし	37	1	1	2.7

c 使用理由別

使用理由	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
不眠症	7,367	293	414	4.0
その他 (麻酔前投薬)	30	0	0	0

d 1日投与量別

1日投与量 (mg)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
～5	958	17	25	1.8
6～10	5,864	230	323	3.9
11～20	524	44	64	8.4
21～	26	2	2	7.7
記載なし	25	0	0	0

e 投与日数別

投与日数(日)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
～7	703	36	43	5.1
8～14	989	37	52	3.7
15～30	1,626	66	90	4.1
31～60	1,680	71	112	4.2
61～90	717	28	33	3.9
91～	1,556	53	82	3.4
記載なし	126	2	2	1.6

f 投与日数(連用)別

投与日数(日)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
～7	403	24	28	6.0
8～14	616	24	37	3.9
15～30	1,163	48	69	4.1
31～60	1,268	64	103	5.0
61～90	598	27	32	4.5
91～	1,330	49	75	3.7
記載なし	27	1	1	3.7

g 総投与量別

総投与量(mg)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
～ 70	880	39	48	4.4
71～140	1,007	43	60	4.3
141～300	1,569	60	83	3.8
301～600	1,583	65	102	4.1
601～900	659	27	32	4.1
901～	1,572	57	87	3.6
記載なし	127	2	2	1.6

h 総投与量（連用）別

総投与量(mg)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
～ 70	500	25	30	5.0
71～140	643	29	44	4.5
141～300	1,132	42	62	3.7
301～600	1,201	62	99	5.2
601～900	546	26	31	4.8
901～	1,356	52	78	3.8
記載なし	27	1	1	3.7

i 併用薬別

併用薬	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
無	1,684	46	67	2.7
有	5,713	247	351	4.3
催眠鎮静剤	635	41	70	6.5
精神神経用剤	3,715	187	264	5.0
抗てんかん剤	253	15	21	5.9
自律神経遮断薬	679	36	54	5.3
循環器官用薬	1,838	72	101	3.9
呼吸器官用薬	222	10	15	4.5
消化器官用薬	643	17	25	2.6
脳代謝改善剤	164	21	26	12.8
抗ヒスタミン剤	223	14	25	6.3
解熱鎮痛剤	184	10	13	5.4

j 原疾患別

原疾患 (合併症)	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
無	185	5	7	2.7
有	7,212	288	407	4.0
感染症・寄生虫症	55	0	0	0
新生物	227	2	3	0.9
内分泌・代謝疾患	625	19	30	3.0
血液・造血器疾患	125	7	10	5.6
精神病	2,390	126	194	5.3
精神薄弱	21	1	2	4.8
神経症	1,811	77	93	4.3
神経・感覚器疾患	667	27	39	4.0
高血圧症	1,176	36	43	3.1
心疾患	828	40	59	4.8
脳血管疾患	940	53	66	5.6
その他の循環系疾患	270	9	11	3.3
呼吸系疾患	237	7	9	3.0
肝疾患	702	39	70	5.6
その他消化系疾患	490	5	10	1.0
腎疾患	261	16	27	6.1
その他泌尿生殖器系疾患	80	5	6	6.3
その他	531	24	29	4.5

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

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。)

(3) その他の副作用

	1%以上	0.05~1%未満	0.05%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、 そう痒	

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。]

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）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 で着床後の死亡胚仔数の増加が認められている²²⁾。

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

<参考>

（処置法）

ベンゾジアゼピン系薬剤等の催眠・鎮静薬中毒に対する治療方針を成書より以下に抜粋引用する²³⁾。

■ベンゾジアゼピン系薬中毒

特異的な治療法は存在しない。また、治療係数が大きいため、中毒そのもので致命的となることはほとんどない。しかし、遷延する意識障害や咳嗽反射の低下などにより、脱水、低体温、誤嚥性肺炎、嘔吐物による気道閉塞、コンパートメント症候群といった身体合併症が生じる危険性があるため、輸液投与などの全身管理を行うことが大切である。拮抗薬であるフルマゼニルは、半減期が短いため治療には不適である。さらに三環系抗うつ薬などのけいれんを起こしやすい薬物中毒を併発していたり、てんかんや頭部外傷・手術の既往がある患者には、フルマゼニルによってベンゾジアゼピンの抗けいれん作用が減弱し、けいれんが誘発されることがあるため、使用は控える。

（「Ⅷ.15.その他の注意」参照）

■専門医へのコンサルト

患者のほとんどは自殺企図・自傷行為であるため、精神科へコンサルトを行う。

14. 適用上の注意

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。）

15. その他の注意

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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理試験

	試験項目 (試験方法)	動物 (一群匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績の概要
呼吸・ 循環器 及び 自律神経系 に及ぼす影響	1. 呼吸に及ぼす影響 (胸廓運動の回数測定)	無麻酔犬 (n=3~4)	p.o.	1, 3, 10	10mg/kg で 3 例全例に投与後 30 分~1 時間に呼吸数増加が認められた。 換気量に有意な変化を与えなかった。
	(換気量の測定)	麻酔ラット (n=6)	p.o.	20	
	2. 血圧に及ぼす影響 (上行大動脈血圧測定)	無麻酔犬 (n=1~3)	p.o.	1, 3, 10	10mg/kg (1 例) 投与後 30 分に 20mmHg (18%) の血圧上昇がみられた。 2mg/kg 投与で軽度な (9.2%) 血圧降下が認められた。 2mg/kg 及び 20mg/kg 群とも軽度 (6.0~6.5%) な血圧下降がみられた。 20mg/kg 群でも有意な血圧降下作用は認められなかった。
	(股動脈血圧測定)	麻酔犬 (n=4~5)	i.v.	0.2, 2	
	(尾プレスチモグラフ法)	麻酔犬 (n=4) SHR (n=5)	i.d. p.o.	2, 20 2, 20	
	3. 心拍数に及ぼす影響 (AB 誘導による心電図より測定)	無麻酔犬 (n=3~4)	p.o.	1, 3, 10	3mg/kg では 4 例中 2 例に、10mg/kg では 3 例中 2 例に心拍数の増加が認められた。 2mg/kg で軽度 (7.4%) な心拍数減少が認められた。 2 及び 20mg/kg 投与により 9.4~10% の心拍数減少がみられた。 10mg/kg で 3 例中 2 例に QT 間隔の短縮 (11.7%) がみられたが、投与後 4 時間にはほぼ投与前値にもどった。
	(脈圧よりタコメーターを介して測定)	麻酔犬 (n=3~4)	i.v.	0.2, 2	
		麻酔犬 (n=4)	i.d.	2, 20	
	4. 心電図に及ぼす影響 (AB 誘導)	無麻酔犬 (n=3~4)	p.o.	1, 3, 10	2mg/kg でノルアドレナリンによる昇圧反応を増強 (19.7%) し、両側頸動脈閉塞による昇圧反応を抑制 (43.9%) した。アセチルコリンによる降圧反応には影響を及ぼさなかった。 2 及び 20mg/kg でノルアドレナリンによる昇圧反応を増強 (22.3%, 34.5%) し、20mg/kg で両側頸動脈閉塞による昇圧反応を抑制 (44.9%) した。アセチルコリンによる降圧反応には影響を及ぼさなかった。
	5. 自律神経系に及ぼす影響 (1) ノルアドレナリン、アセチルコリン、両側頸動脈閉塞による血圧反応に及ぼす影響 (ノルアドレナリン 1~3µg/kg, i.v. アセチルコリン 1~3µg/kg, i.v. 両側頸動脈閉塞 (2 分間))	麻酔犬 (n=4~5)	i.v.	0.2, 2	
	(2) 瞳孔に及ぼす影響 (瞳孔径を測定)	ラット (n=5)	p.o.	0.1, 1, 10, 20	作用を示さなかった (トレモリンによる振せん、流涙、流涎、下痢に対して、拮抗も増強も示さなかった)。影響を及ぼさなかった。
	(3) 抗トレモリン作用 (トレモリン 10mg/kg, s.c.)	マウス (n=10)	p.o.	0.1, 1, 20	
(4) 頸部交感神経節前線維刺激による瞬膜収縮に対する作用	ネコ	p.o.	3, 10		

	試験項目 (試験方法)	動物 (一群匹数)	投与 経路	濃度(g/mL)又 は投与量 (mg/kg)	試験成績の概要
平滑筋及び 消化器系に及ぼす影響	1. 平滑筋臓器の自動運動に及ぼす影響	(n=3)			
	(1) 摘出モルモット気管筋	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	影響を及ぼさなかった。
	(2) 摘出モルモット結腸ひも	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で自動運動を抑制した。
	(3) 摘出モルモット精のう	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	影響を及ぼさなかった。
	(4) 摘出モルモット非妊娠子宮	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL で収縮頻度をわずかに減少させ、10 ⁻⁵ g/mL で自動運動を抑制した。
	(5) 摘出ラット妊娠子宮	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL で収縮頻度をわずかに減少させ、10 ⁻⁵ g/mL では収縮高をも抑制した。
	(6) 摘出ウサギ回腸	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で自動運動を抑制した。
	(7) 摘出ウサギ血管	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	影響を及ぼさなかった。
	2. 鎮痙作用 摘出モルモット回腸におけるアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、ブラジキニン、ニコチンによる収縮に対する作用	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で中等度の、10 ⁻⁴ g/mL では完全な抑制を示した。
	3. 消化器系に及ぼす影響				
(1) 排便時間 (BaSO ₄ 排便時間)	マウス (n=10)	p.o.	0.1、1、 10、100	影響を及ぼさなかった。	
(2) 胃液分泌 (Shay 法)	ラット (n=5)		10mg/kg ずつ、 p.o.、i.d. 同時投与	胃液分泌量に影響を及ぼさなかった。	
泌尿器系に及ぼす影響	1. 尿量、電解質排泄に及ぼす影響	ラット (n=3)	p.o.	0.2、2、20	20mg/kg で投与 1 時間後までの尿量が減少したが、2 時間後には対照群と同じであった。電解質排泄量には影響を及ぼさなかった。
その他の薬理作用	1. 鎮痛作用				
	(1) 酢酸-Writhing 法	マウス (n=10)	p.o.	0.2、2、20	2mg/kg 以上で鎮痛作用が認められた。
	(2) 熱板法	マウス (n=10)	p.o.	0.2、2、20	20mg/kg で鎮痛作用が認められた。
	2. 抗アポモルヒネ作用 (アポモルヒネ 0.02mg/kg、i.v.)	イヌ (n=5)	p.o.	0.1、5、20	作用を示さなかった。
	3. 鎮咳作用 (気管を機械的に刺激)	モルモット (n=5)	p.o.	0.2、2、20	作用を示さなかった。
	4. 体温に及ぼす影響	ウサギ (n=6)	p.o.	0.2、1、10	影響を及ぼさなかった。
		ラット (n=5)	p.o.	0.1、1、10	20mg/kg 群で体温降下作用が認められた。
	5. 消炎作用 (カラゲニン足蹠浮腫法)	ラット (n=10)	p.o.	0.2、2、20	作用を示さなかった。
6. 血糖に及ぼす影響	ラット (n=5)	p.o.	0.2、2、20	影響を及ぼさなかった。	
7. 血液凝固に及ぼす影響 (プロトロンビン時間、活性化部分 トロンボプラスチン時間測定)	ラット (n=5)	p.o.	0.2、2、20	影響を及ぼさなかった。	
8. 摘出ラット横隔膜神経-筋標本	in vitro		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で電気刺激による収縮を抑制した。	

(社内資料)

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) ²⁴⁾

(): 95%信頼限界

投与方法		動物	
		マウス RFVL系(5週齢)	ラット Wistar-Imamichi(6週齢)
経口投与	雄	1,413 (912~2,190)	2,965 (2,372~3,706)
	雌	1,514 (891~2,574)	2,858 (2,343~3,487)
腹腔内投与	雄	> 15,000	> 3,000
	雌	> 15,000	> 3,000
皮下投与	雄	> 15,000	> 3,000
	雌	> 15,000	> 3,000

(7日間の死亡率から Litchfield-Wilcoxon 法により算出)

腹腔内、皮下投与では、マウス、ラットとも投与可能な最高量を投与しても死亡例はなく、LD₅₀ は算出できなかったが、これはハロキサゾラムの吸収性の差異によるためと考えられた。

(2)反復投与毒性試験

ラット 5 週間連続経口投与毒性試験 ²⁴⁾

(ラット 10・60・125・250・500・1,000・2,000mg/kg/日 5週間 経口)

2,000mg/kg 群で雄 4/10 例が投与 2~4 日に、雌 7/10 例が投与 2~12 日目に死亡し、全投与群に自発運動減少がみられた。雄 500mg/kg 以上の投与で体重増加抑制、125mg/kg 以上で眼瞼下垂、催眠、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加が認められた。血液学的検査では各投与群雌雄とも異常は認められず、血清化学的検査では 1,000mg/kg 以上で総コレステロール値に増加傾向が認められたのみであった。

ラット 5 週間連続経口投与後の休薬による回復

(ラット 250・500mg/kg/日 5週間 経口)

ラットにハロキサゾラム 250 及び 500mg/kg を 5 週間連続投与した場合、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加が認められたが、投与終了後 28 日までの肝重量、肝の組織所見(光顕、電顕)を検討したところ、250mg/kg では休薬 10 日目で、500mg/kg では休薬 14 日目で、それぞれ正常に回復し、ハロキサゾラムの連続投与による肝細胞の肥大を伴う肝重量の増加は機能的反応と考えられた。

イヌ 18 週間連続経口投与毒性試験

(イヌ 2・10・50mg/kg/日 18週間 経口)

興奮、ふらつきが 10mg、50mg/kg 群で認められ、50mg/kg 投与群では体重の低下、肝の重量増加がみられた。血液学的検査では各投与群とも異常は認められず、血清化学的検査では 50mg/kg の雄 2/3 例でアルカリフォスファターゼ活性が増加傾向を示したほかは特に異常は認められなかった。

ラット 26 週間連続経口投与毒性試験 ²⁴⁾

(ラット 10・50・125・250mg/kg/日 26週間 経口)

全投与群に動作緩慢、50mg/kg 以上の投与群に歩行ふらつき、125mg/kg 以上の投与群に眼瞼下垂、催眠、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加が認められ、250mg/kg 投与群には体重増加抑制、軽度の貧血(RBC、Hb、Ht 低下)が認められた。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

①長期投与による雄の生殖能試験

(雄ラット 10・125・250mg/kg/日 13週間 経口、無処置雌と8日間同居)
雄の交尾率、受胎させる能力、雌の妊娠率、黄体数、着床数に異常は認められず、胎児に対しても致死及び催奇形性は認められなかった。

②雌の妊娠前及び妊娠初期投与試験

[雌ラット 2・20・100mg/kg/日 交配前14日間、交配期間(4日間)～妊娠8日まで 経口]
交尾率、妊娠率、黄体数など、母体に対して影響は認められず、胎児についても生児数、性比、体重並びに外形、骨格、内臓に異常は認められなかった。

2) 胎児の器官形成期投与試験

①ラット胎児の器官形成期投与試験²⁴⁾

(雌ラット 20・100・400mg/kg/日 妊娠8～妊娠17日まで10日間 経口)
母体での黄体数、着床数、妊娠期間、分娩率及び哺育率に対照群に比較して差は認められず、剖検でも異常は認められなかった。胎児についても生胎児数及びその性比、体重、外形異常、内臓異常、骨格異常は認められず、産児の運動機能、剖検所見に異常は認められなかった。

②ウサギ胎児の器官形成期投与試験

(ウサギ 2.5・5・10mg/kg/日 妊娠6～妊娠18日まで13日間 経口)
5mg/kg以上で母体の体重増加抑制、摂餌量の減少、10mg/kgで着床後の死亡胎児数の増加が認められたが、胎児の外形・骨格異常は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

(雌ラット 2・20・100mg/kg/日 妊娠17日～分娩後21日目まで約4週間 経口)
100mg/kgで軽度の体重減少、哺育率に有意な減少が認められたが、分娩率に異常は認められず、早期或いは遅延分娩例は認められなかった。産児では出生児数、離乳児数、運動機能、剖検所見、生殖機能に異常は認められなかった。

(社内資料)

(4)その他の特殊毒性

依存性試験

ハロキサゾラムの薬物依存性をサル(急性中枢神経効果、バルビタール交差身体依存性、反復投与による身体依存形成能、耐性形成、薬物摂取強化効果)²⁵⁾及びイヌ(反復投与による身体依存形成能、バルビタール交差身体依存性)を用いて検討したところ、ハロキサゾラムの依存性はベンゾジアゼピン系薬剤に類似し、その程度はジアゼパムより弱かった。

抗原性試験

ハロキサゾラムと牛血清アルブミン(BSA)とをインキュベートして得たハロキサゾラム-BSA結合物とフロイント完全アジュバント(FCA)とでの皮下注免疫、ハロキサゾラムとFCAとでの皮下注免疫、ハロキサゾラムの連続経口投与免疫において、モルモットを用いたFarr test、PCA反応、全身アナフィラキシーテスト、及び遅延型皮膚反応を検討したが、抗原性を証明する成績は得られなかった。

突然変異誘発性試験

ハロキサゾラム及びヒト血中主代謝物(No.574、BFBP)について細菌を用いた突然変異原性試験(修復試験及び復帰変異試験)を実施したが、いずれにも突然変異原性は認められなかった。

睾丸萎縮作用

ラットを用いた反復投与毒性試験ではハロキサゾラム投与による睾丸萎縮作用は認められず、精子形成にも異常のないことが確認されている。

(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：向精神薬、習慣性医薬品：注意—習慣性あり、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：向精神薬、習慣性医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

ソメリン細粒 1%：3年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）

ソメリン錠 5mg：3年（安定性試験結果に基づく）

ソメリン錠 10mg：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

「X.4.薬剤取扱い上の注意点」参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

【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。

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「X.4.(1)薬局での取扱いについて」、「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」及び「VIII.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 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

7. 容器の材質

細粒

ガラス瓶（褐色）、金属キャップ

錠剤

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

瓶 : ガラス瓶 (無色)、金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同効薬 : フルニトラゼパム、エスタゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、クアゼパム等

9. 国際誕生年月日

1980年6月10日 (日本)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

ソメリン細粒 1% : 2008年3月14日 (販売名変更による)

注 : 旧販売名 : ソメリン細粒 承認年月日 : 1980年6月10日

ソメリン錠 5mg : 1980年6月10日

ソメリン錠 10mg : 1980年6月10日

承認番号

ソメリン細粒 1% : 22000AMX00977

ソメリン錠 5mg : 15500AMZ00876

ソメリン錠 10mg : 15500AMZ00877

11. 薬価基準収載年月日

ソメリン細粒 1% : 2008年6月20日

ソメリン錠 5mg : 1980年12月25日

ソメリン錠 10mg : 1980年12月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 1987年4月20日

内容 : 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年 (1980年6月10日～1986年6月9日、終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16.各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ソメリン細粒 1%	100363502	1124005C1032	620006965
ソメリン錠 5mg	100364202	1124005F1020	611120013
ソメリン錠 10mg	100365902	1124005F2027	611120012

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 福島 裕ほか：臨床と研究 1979;56(3):973-976
- 2) 関 隆：薬理と治療 1978;6(8):2431-2437
- 3) 奥瀬 哲ほか：臨床と研究 1978;55(5):1635-1645
- 4) 平山正実ほか：臨床と研究 1978;55(11):3684-3692
- 5) 筒井末春ほか：医学のあゆみ 1978;107(3):212-228
- 6) 金子嗣郎ほか：臨床と研究 1979;56(6):1961-1976
- 7) 山根行雄ほか：薬理と治療 1978;6(8):2483-2491
- 8) 永田俊彦ほか：薬理と治療 1978;6(6):1959-1963
- 9) 中原俊夫ほか：薬理と治療 1978;6(8):2467-2474
- 10) 広瀬徹也ほか：薬理と治療 1979;7(4):1142-1161
- 11) 富地信弘ほか：診療と新薬 1977;14(12):2955-2960
- 12) 筒井末春ほか：診療と新薬 1978;15(2):305-313
- 13) 村崎光邦：臨床精神医学 2000;29(増刊号):137-144
- 14) 宇留野 強ほか：薬局 1987;38(8):1167-1172
- 15) 岩田宜芳ほか：日本薬理学雑誌 1978;74(7):857-870
- 16) Kamioka T, et al. : Arzneimittelforschung 1978;28(5):838-847
- 17) 阿住一雄ほか：臨床精神医学 1977;6(7):991-1005
- 18) 進藤英世ほか：薬理と治療 1980;8(12):4551-4567
- 19) 林 了三ほか：応用薬理 1979;17(4):617-628
- 20) 林 了三ほか：応用薬理 1979;17(4):629-638
- 21) 厚生省薬務局：日本医事新報 1987; No.3298 : 106-119
- 22) ハロキサゾラムの生殖試験（ウサギ）（社内資料）
- 23) 福井次矢ほか 総編集，北元 健：今日の治療指針 2017 年版: 2017;133-134, 医学書院
- 24) 増田 裕ほか：三共研究所年報 1975;27:64-77
- 25) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報 1977;3(2):79-85
- 26) Rechtschaffen A and Kales A (Eds) :A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stage of human subjects 1968; Public Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington D.C.
- 27) 山本昌弘ほか：臨床と研究 1978;55(1):274-280
- 28) 清水公明：薬理と治療 1978;6(8):2475-2481
- 29) 勝沼英宇ほか：Geriatric Medicine 1978;16(10):1305-1311
- 30) 有森 茂ほか：臨床と研究 1976;53(8):2450-2453
- 31) 真野行生ほか：薬理と治療 1979;7(3):795-801
- 32) 中田省三ほか：診療と新薬 1978;15(10):2641-2646

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店
医療用医薬品品質情報集 No15 2003, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

入眠潜時（ソメリン 10mg） (分)

被験者	対照期間 3夜～7夜	服薬期間 8夜～12夜	服薬中止期 13夜～17夜
第1例	7.2±2.8	5.0±3.3	4.6±0.6
第2例	23.0±5.9	5.6±1.7	13.0±6.2
第3例	32.6±12.8	11.6±5.9	43.0±14.0
第4例	20.2±4.1	6.2±2.0	8.0±1.5
平均値 (n=20)	20.8±4.0	7.1±1.8*	17.2±5.0

mean±S.E. (以下同様)

(2)10分間覚醒指示法

薬剤投与後 40～50 分の 10 分間は、覚醒しているよう指示したが、その 10 分間に、5 秒以上の水平方向の緩徐な眼球運動が出現した回数を指標として、ハロキサゾラムの入眠効果を検討した。その結果 4 例中 2 例に入眠効果を認めた。

(3)昼間入眠測定法

被験者の覚醒水準がより高い昼間の時間帯に睡眠ポリグラフを記録し、次の①②③の項目についてプラセボ投与時とソメリン投与時を比較した。

①緩徐な眼球運動の出現に要した時間

②最初の入眠が認められた時点までの時間（入眠潜時）

③60 分のうちに睡眠が出現した時間の比率（睡眠率）

眼球運動出現の潜時と、最初に認められた入眠の潜時がプラセボに比較して短く、睡眠率が高い場合を入眠効果ありとみなすと 4 例中 3 例が有効であった。

昼間入眠測定法による判定（ソメリン 10mg）

	①緩徐な眼球運動の出現に要した時間		②最初の入眠が認められた時点までの時間		③60 分のうちに睡眠が出現した時間の比率		判定
	プラセボ	ソメリン	プラセボ	ソメリン	プラセボ	ソメリン	
第1例	18分	14分	48分	18分	3.3%	26.7%	⊕
第2例	1	33	6	40	48.3	3.3	⊖
第3例	8	2	13	6	73.3	85.0	⊕
第4例	15	5	17	7	20.0	71.7	⊕

3. 睡眠パターンに及ぼす影響

睡眠パターンに及ぼす影響をより正確に解析するため一晩の睡眠時間はできるかぎり統制された。

(1)REM への影響

4 例中 2 例において、服薬期間の REM の出現時間と比率は対照期間にくらべて減少する傾向にあった。

また、4 例全体では、服薬時は服薬中止期に対して REM の比率が有意に低かった。すなわち、この全体における所見は、対照期間から服薬期間にかけて 26.3%から 24.8%へ 1.5%の軽度の減少傾向があり、服薬中止期には 24.8%から 27.1%へ 2.3%だけ有意に増加した。これは軽度だが REM の反跳増加現象が潜在していることを示唆している。

REM の出現時間と比率（ソメリン 10mg）

被験者	対照期間 3夜～7夜	服薬期間 8夜～12夜	服薬中止期 13夜～17夜
第1例	113.4±7.4 (23.9±1.5)	118.2±5.3 (24.9±1.0)	131.2±3.6 (27.6±0.7)
第2例	126.8±7.6 (27.4±1.5)	128.6±8.1 (27.8±1.7)	123.4±8.0 (27.5±1.3)
第3例	121.0±2.3 (26.1±1.0)	111.0±2.4* (23.6±0.7)	120.4±8.8 (25.8±1.5)
第4例	130.2±6.8 (27.8±1.3)	108.0±6.8 (22.8±1.5)**	128.6±8.5 (27.4±1.3)
平均値 (n=20)	122.9±3.3 (26.3±0.7)	116.5±3.3 (24.8±0.7)***	125.9±3.6 (27.1±0.6)

注：上段は REM の時間（分）、下段カッコ内は睡眠時間に対する REM の比率（%）を示す。

* 対照期間の値に対し有意差 P<0.02

** 対照期間及び服薬中止期に対し有意差 P<0.05

*** 服薬中止期に対し有意差 P<0.05

(2)SWS（Slow wave sleep：深い睡眠）への影響

SWS に関して、その出現時間は各被験者ごとに三つの期間において相互に有意の変化はなかった。しかし、その比率では 4 例中 2 例に対照期間と服薬中止期との間に有意差があり、服薬中止期の期間に減少していた。4 例全体ではその時間も比率も対照期間に対して服薬期間と服薬中止期では有意な減少を示した。すなわち、出現時間の平均値は、87.5 分から 73.0 分及び 73.2 分への減少であり、出現比率は、18.7%から 15.5%及び 15.7%への減少である。服薬期間では平均で 14.5 分、3.2%の SWS の減少が認められた。

SWS の出現時間と比率（ソメリン 10mg）

被験者	対照期間 3夜～7夜	服薬期間 8夜～12夜	服薬中止期 13夜～17夜
第1例	99.6±7.0 (21.0±1.4)	91.4±12.2 (19.2±2.4)	78.8±6.4 (16.3±1.2)*
第2例	69.8±6.1 (15.1±1.3)	55.4±3.5 (11.9±0.6)	60.0±5.1 (13.5±1.4)
第3例	86.4±8.0 (18.5±1.5)	65.0±7.0 (13.8±1.5)	72.8±5.4 (15.6±1.1)
第4例	94.0±5.3 (20.0±1.0)	80.0±10.6 (16.8±2.1)	81.0±5.4 (17.2±0.6)**
平均値 (n=20)	87.5±4.0 (18.7±0.8)	73.0±5.2*** (15.5±1.0)†	73.2±3.2**** (15.7±0.6)††

注：上段は SWS の時間（分）、下段は睡眠時間に対する SWS の比率（%）を示す。

* 対照期間の値に対して有意差 P<0.05

** 対照期間に対し有意差 P<0.05

*** 対照期間に対し有意差 P<0.05

**** 対照期間に対し有意差 P<0.02

† 対照期間に対し有意差 P<0.01

†† 対照期間に対し有意差 P<0.01

4. 睡眠リズムへの影響

睡眠薬投与によりもっとも関心のあることは睡眠のリズムあるいは睡眠周期への効果である。あまり著明な変化を与える睡眠薬は服用者の固有の睡眠リズムを歪めることになり、投与には特別な注意が必要となろう。そこで睡眠周期を、ある REM の出現時点からそれにひきつづいて出現した次の REM の出現時点までの時間で表現した。

第 2 例では対照期間の平均値 104.8 分に対して、服薬期間の 123.7 分は有意に増加した。この例では睡眠周期が服薬時に延長したことになる。

しかし全体では、対照期間、服薬期間と服薬中止期のいずれの間にも有意の変化が認められず、その平均値は 91.8 分から 96.8 分の間にあった。この値はいわゆる 90 分リズムと一致したヒトの正常な睡眠における値である。

REM 睡眠間隔 (ソメリン 10mg) (分)

被験者	対照期間 3 夜～7 夜	服薬期間 8 夜～12 夜	服薬中止期 13 夜～17 夜
第 1 例	88.8±4.7 (n=19)	92.8±6.2 (n=18)	91.8±4.8 (n=19)
第 2 例	104.8±6.1 (n=13)	123.7±4.8*	110.4±4.4 (n=15)
第 3 例	92.7±4.8 (n=18)	96.5±3.4 (n=17)	104.2±6.4 (n=15)
第 4 例	85.4±4.2 (n=20)	81.0±4.0 (n=22)	86.3±3.4 (n=21)
平均値 (n=20)	91.8±2.5 (n=70)	94.9±2.9 (n=68)	96.8±2.6 (n=70)

注)：* 対照期間に対して P<0.05 で有意差あり。

●一般臨床試験 (4,7,8,9,11,12,27-32)

ソメリンの一般臨床試験は、全国 22 施設で、内科・老人科領域及び精神科領域の各種疾患患者のうち、睡眠障害を訴える患者 533 例、及び麻酔科での手術前夜の睡眠障害患者 60 例、計 593 例を対象に検討された。

その結果、全般改善度は、効果判定の行われた 497 例のうち 354 例 (71.2%) に有効であり、有用度は有用度判定の行われた 439 例のうち 326 例 (74.3%) に有用度ありと優れた臨床成績が得られた。

1. 全般改善度

ソメリンの、一般臨床試験における全般改善度は、著明改善 23.5%、改善 47.7%と 71.2%の高い有効率が得られた。

全般改善度を科別にみた場合、内科・老人科領域では 76.3%、精神科領域においては 65.4%とそれぞれ高い有効率を示している。

全般改善度

	科別領域	解析例数	改善例数 / 評価例数	*有効率 (%)		
				50	100	
一般臨床試験	内科・老人科領域	298	203/266	28.2	48.1	76.3%
	精神科領域	231	151/231	18.2	47.2	65.4%
	(合計)	529	354/497	23.5	47.7	71.2%

*有効率：著明改善+改善例 (%)

■ 著明改善 □ 改善

2. 有用度

ソメリンの、一般臨床試験において効果、副作用を総合的に評価した有用度は、極めて有用 25.3%、有用 49.0%と 74.3%の高い有用率が得られた。

有用度を科別にみた場合、内科・老人科領域では 75.8%、精神科領域では 68.0%とそれぞれ高い有用率を示している。

有用度

	科別領域	解析例数	有用例数 / 評価例数	*有用率 (%)		
				50	100	
一般臨床試験	内科・老人科領域	298	150/198	27.3	48.5	75.8%
	精神科領域	231	123/181	16.6	51.4	68.0%
	その他の領域	60	53/60	45.0	43.3	88.3%
	(合計)	589	326/439	25.3	49.0	74.3%

*有用率：極めて有用+有用例 (%)

■極めて有用 □有用

3. 病型別有効率

睡眠障害の型（睡眠障害の主訴）毎に症例を層別したところ、大部分の症例は 2 種以上の障害を訴える混合型であったが、一つの障害のみを訴えた症例の有効率は下図に示すとおり就眠障害は 91.0%の高い有効率を示した。

主訴別有効率

主訴	有効例数 / 症例数	有効率 (%)
就眠障害	71/78	91.0%
熟眠障害	12/18	66.7%
途中覚醒 早朝覚醒	5/10	50.0%

4. 原因別・重症度別有効率

睡眠障害の原因別、重症度別有効率は下図に示すとおり、原因別では心因性（神経症性）及び身体因性で有効率が高く、精神病性はこれらに比べて有効率がやや低かった。

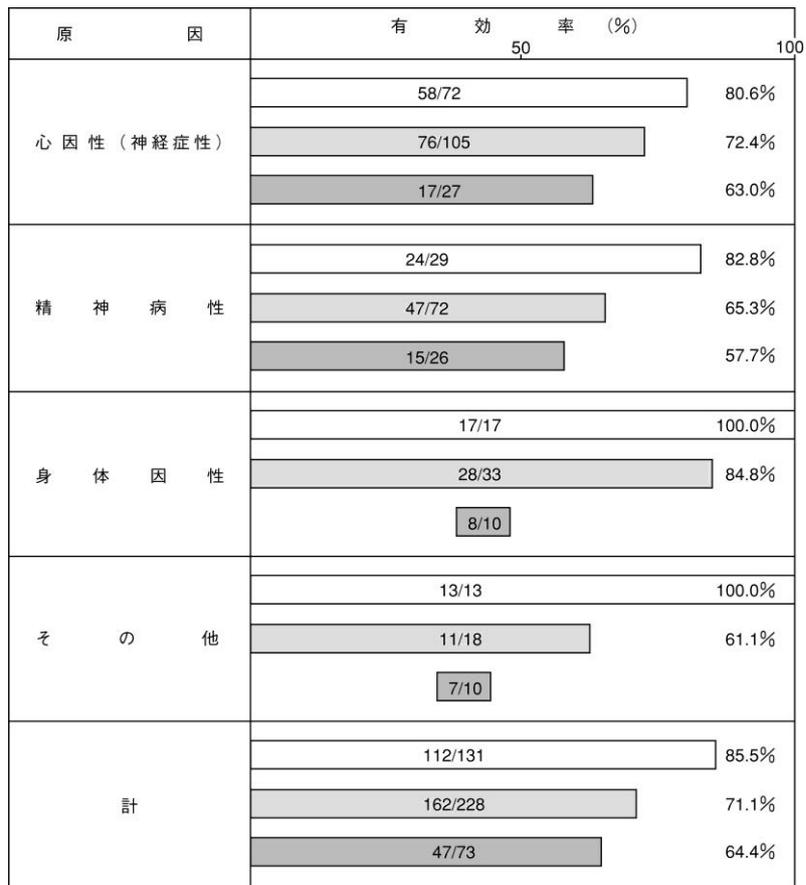
原因別有効率

原因	有効例数 / 症例数	有効率 (%)
心因性（神経症性）	151/204	74.0%
精神病性	86/127	67.7%
身体因性	53/60	88.3%
その他*	31/41	75.6%
計	321/432	74.3%

*老人性など。

また、いずれの原因においても重症度が軽度>中等度>高度の順に有効率が高かった。

原因別・重症度別有効率



□ 軽度
 □ 中等度
 □ 高度