

# 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

## 活性生菌製剤

**ビオスリー<sup>®</sup> 配合散**  
**ビオスリー<sup>®</sup> 配合錠**  
**ビオスリー<sup>®</sup> 配合OD錠**  
 BIO-THREE<sup>®</sup>

剤形	ビオスリー配合散：散 剤 ビオスリー配合錠：素 錠 ビオスリー配合 OD 錠：素 錠（口腔内崩壊錠）			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	ビオスリー配合散：1包(1g)中 ラクトミン 10mg 含有 酪酸菌 50mg 含有 糖化菌 50mg 含有	ビオスリー配合錠：1錠中 ラクトミン 2mg 含有 酪酸菌 10mg 含有 糖化菌 10mg 含有	ビオスリー配合 OD 錠：1錠中 ラクトミン 2mg 含有 酪酸菌 10mg 含有 糖化菌 10mg 含有	
一般名				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売年月日		ビオスリー配合散	ビオスリー配合錠	ビオスリー配合OD錠
	製造販売承認年月日	2009年7月1日	2009年7月1日	2015年8月17日
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日	2009年9月25日	2015年12月11日
	発売年月日	2009年9月 <sup>注1</sup>	2009年9月 <sup>注2</sup>	2016年2月18日
	注1:ビオスリーとして1963年5月1日発売 注2:ビオスリー錠として1987年10月20日発売			
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東亜薬品工業株式会社 発売元：東亜新薬株式会社 販売：鳥居薬品株式会社			
医薬情報担当者連絡先				
問い合わせ窓口	東亜新薬株式会社 お客様相談室 TEL 03-3347-0770 FAX 03-3347-0780 受付時間：9時～17時45分 （土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.toashinyaku.co.jp">http://www.toashinyaku.co.jp</a>	東亜薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 03-3375-0511 FAX 03-3375-0539 受付時間：9時～17時45分 （土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.toabio.co.jp">https://www.toabio.co.jp</a>		

本IFは、2021年4月改訂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」

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

## 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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/>）<sup>注1)</sup> 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. I F とは

I F 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<sup>注2)</sup>・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 I F 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 I F 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。

### [ I F の様式 ]

①規格は A 4 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。

② I F 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「I F 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。

## [ I F の作成 ]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [ I F の発行 ]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

## 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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<sup>注2)</sup>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。I F 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、I F 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<sup>注2)</sup>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)

注 1) 現 (独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注 2) 現 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

# 目次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	14. その他	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V. 治療に関する項目	9
II. 名称に関する項目	2	1. 効能又は効果	9
1. 販売名	2	2. 用法及び用量	9
2. 一般名	2	3. 臨床成績	9
3. 構造式又は示性式	2	VI. 薬効薬理に関する項目	11
4. 分子式及び分子量	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
5. 化学名(命名法)	2	2. 薬理作用	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VII. 薬物動態に関する項目	16
7. CAS登録番号	2	1. 血中濃度の推移・測定法	16
III. 有効成分に関する項目	3	2. 薬物速度論的パラメータ	16
1. 物理化学的性質	3	3. 吸収	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 分布	17
3. 有効成分の確認試験法	4	5. 代謝	17
4. 有効成分の定量法	4	6. 排泄	17
IV. 製剤に関する項目	5	7. トランスポーターに関する情報	17
1. 剤形	5	8. 透析等による除去率	17
2. 製剤の組成	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	1. 警告内容とその理由	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
7. 溶出性	8	5. 慎重投与内容とその理由	18
8. 生物学的試験法	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	7. 相互作用	18
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	8. 副作用	18
11. 力価	8		
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		

9. 高齢者への投与.....	19	XI. 文献.....	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	19	1. 引用文献.....	25
11. 小児等への投与.....	19	2. その他の参考文献.....	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	19	XII. 参考資料.....	27
13. 過量投与.....	19	1. 主な外国での発売状況.....	27
14. 適用上の注意.....	19	2. 海外における臨床支援情報.....	27
15. その他の注意.....	20	XIII. 備考.....	28
16. その他.....	20	その他の関連資料.....	28
IX. 非臨床試験に関する項目.....	21		
1. 薬理試験.....	21		
2. 毒性試験.....	21		
X. 管理的事項に関する項目.....	22		
1. 規制区分.....	22		
2. 有効期間又は使用期限.....	22		
3. 貯法・保存条件.....	22		
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22		
5. 承認条件等.....	22		
6. 包装.....	22		
7. 容器の材質.....	22		
8. 同一成分・同効薬.....	23		
9. 国際誕生年月日.....	23		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23		
11. 薬価基準収載年月日.....	23		
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.....	23		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	23		
14. 再審査期間.....	23		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23		
16. 各種コード.....	24		
17. 保険給付上の注意.....	24		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビオスリーは 1963 年、東亜薬品工業株式会社によって開発された乳酸菌\* (*Streptococcus faecalis* T-110)、酪酸菌 (*Clostridium butyricum* TO-A)、糖化菌 (*Bacillus mesentericus* TO-A) の三種の活性菌を含有する整腸剤 (活性生菌製剤) である。

ビオスリーの基礎的研究において、乳酸菌\*、酪酸菌、糖化菌各々の間で共生関係が成立し、

- ・乳酸菌\*、酪酸菌の混合培養による両菌の増殖の促進
- ・糖化菌による乳酸菌\*の増殖の促進

などの現象の確認がビオスリー及びビオスリー錠を開発する契機となり、ビオスリーは 1963 年、ビオスリー錠は 1965 年にそれぞれ承認を得て 1984 年再評価により、効能・効果は「腸内菌叢の異常による諸症状の改善」となった。

なお、ビオスリーは「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日 医薬発第 935 号) に基づき、2005 年 9 月販売名を「ビオスリー散」に変更した。また、2009 年 7 月ビオスリー散、ビオスリー錠は「医療用配合剤及びヘパリン製剤 (注射剤) の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」(平成 20 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号・薬食安発第 0922001 号) 通知に基づき、販売名を「ビオスリー配合散」、「ビオスリー配合錠」に変更した。

既存のビオスリー配合錠と同じ有効成分である口腔内崩壊錠の製剤検討を行い、「ビオスリー配合 OD 錠」として 2015 年 8 月に承認を得て、2016 年 2 月に販売開始した。

2019 年にラクトミンは *Streptococcus faecalis* から *Enterococcus faecium* に、糖化菌は *Bacillus mesentericus* から *Bacillus subtilis* に菌種名の変更を実施した。なお、名称のみの変更であり、菌株自体に変更はなく承認時より同一菌株である。

\*現在、局外規において、乳酸菌はラクトミンとして収載されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、糖化菌 (好気性菌)、乳酸菌 (通性嫌気性菌)、酪酸菌 (偏性嫌気性菌) という酸素感受性の異なる三種の活性菌を含有し、小腸から大腸まで作用する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照)
- (2) 糖化菌は乳酸菌を、乳酸菌は酪酸菌を単独培養に比べて約 10 倍増殖を促進する (*in vitro*)。 (11 頁参照)
- (3) 糖化菌は、ビフィズス菌の増殖を促進させる (*in vitro*、ラット)。 (11、13 頁参照)
- (4) 乳酸菌および酪酸菌は、それぞれ各種腸管病原菌 (大腸菌 O157、腸炎ビブリオ、ボツリヌス、MRSA 等) の増殖を抑制し、乳酸菌、酪酸菌との混合培養ではその増殖抑制作用は更に増強する (*in vitro*)。 (11-12 頁参照)
- (5) 酪酸菌は、腸管上皮細胞のエネルギー源として利用される酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸を産生する (*in vitro*)。 (13 頁参照)
- (6) 散剤、錠剤に加え、水なしでも服用可能な OD 錠 (口腔内崩壊錠) の 3 種類の製剤から、剤形を選択することができる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ビオスリー<sup>®</sup>配合散、ビオスリー<sup>®</sup>配合錠、ビオスリー<sup>®</sup>配合 OD 錠

#### (2)洋名

BIO-THREE<sup>®</sup>

#### (3)名称の由来

「バイオ (BIO-)」は〔生命〕を意味する接頭語であり、ビオスリーの〔活性菌〕を表す。「スリー (THREE)」はその活性菌が〔三種〕含有されていることを意味する。

### 2. 一般名

#### (1)和名 (命名法)

該当しない

#### (2)洋名 (命名法)

該当しない

#### (3)ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名 (命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### 7. CAS登録番号

該当しない

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### ① ラクトミン（乳酸菌）

*Enterococcus faecium*（*Enterococcus faecium* T-110 の生菌菌体、又はそれらの生菌菌体を含む培養物の乾燥粉末）

形態：双球菌又は単球菌

性状：白色～わずかに黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

###### ② 酪酸菌

*Clostridium butyricum*（*Clostridium butyricum* TO-A の生菌菌体、又はそれらの生菌菌体を含む培養物の乾燥粉末）

形態：桿菌

性状：白色～わずかに灰褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

###### ③ 糖化菌

*Bacillus subtilis*（*Bacillus subtilis* TO-A の生菌菌体、又はそれらの生菌菌体を含む培養物の乾燥粉末）

形態：桿菌

性状：白色～わずかに灰褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし



## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ビオスリー配合散用菌末およびビオスリー配合錠用菌末を温度  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度  $60 \pm 5\%$  で製造後 36 ヶ月保存し、それぞれ 3 菌（乳酸菌（ラクトミン）、酪酸菌、糖化菌）の菌数を定量したところ、規格の範囲内であった。

## 3. 有効成分の確認試験法

- ①ラクトミン（乳酸菌）  
局外規「ラクトミン確認試験」に準拠する。
- ②酪酸菌  
社内資料<sup>2)</sup>
- ③糖化菌  
局外規「糖化菌確認試験」に準拠する。


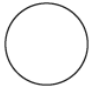




## 4. 有効成分の定量法

- ①ラクトミン（乳酸菌）  
局外規「ラクトミン定量法」に準拠する。
- ②酪酸菌  
社内資料<sup>2)</sup>
- ③糖化菌  
局外規「糖化菌定量法」に準拠する。

## 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	ビオスリー®配合散	ビオスリー®配合錠	ビオスリー®配合 OD 錠				
剤形の区別	散 剤	素 錠	素 錠（口腔内崩壊錠）				
色 調	白色～わずかに黄褐色						
におい	においはないか、又はわずかに特異なにおい						
味	やや甘い						
外 形		表	裏	側面	表	裏	側面
							
		直 径：8 mm 厚 さ：4.2 mm 重 量：200 mg/錠			直 径：6.5 mm 厚 さ：2.5 mm 重 量：100 mg/錠		

#### (2) 製剤の物性

ビオスリー配合散

安息角：36~40°

飛散性：なし

#### (3) 識別コード

ビオスリー配合散：ToYK202（ヒートシールに表示）

ビオスリー配合錠：TK03（錠剤に刻印）

ビオスリー配合 OD 錠：TK04（PTP シートに表示）

#### (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

ビオスリー配合散：1g 中*	ラクトミン	10mg
	酪酸菌	50mg
	糖化菌	50mg
ビオスリー配合錠：1錠中*	ラクトミン	2mg
	酪酸菌	10mg
	糖化菌	10mg
ビオスリー配合 OD 錠：1錠中*	ラクトミン	2mg
	酪酸菌	10mg
	糖化菌	10mg

\* ビオスリー配合散 1g とビオスリー配合錠 2錠及びビオスリー配合 OD 錠 2錠がほぼ等しい生菌数となるように調製している。

### (2)添加物

ビオスリー配合散：	ポリビニルアルコール（完全けん化物）、ポビドン、バレイショデンプン、乳糖水和物
ビオスリー配合錠：	バレイショデンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム
ビオスリー配合 OD 錠：	タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、バレイショデンプン、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸

### (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

	保存条件		保存形態	保存期間	結果*
	温度	湿度			
ビオスリー配合散	40℃	75%RH	アルミ袋包装	6ヶ月	変化なし
ビオスリー配合錠	40℃	75%RH	PTP/アルミピロー バラ/アルミガゼット袋	6ヶ月	変化なし

	保存条件		保存形態	保存期間	結果※
	温度	湿度			
ビオスリー配合 OD 錠	25℃	60%RH	PTP/アルミピロー バラ/アルミガゼット袋	36 ヶ月	変化なし
	50℃	成り行き 湿度	PTP/アルミピロー バラ/アルミガゼット袋	4 週間	変化なし
	40℃	75%RH	PTP/アルミピロー バラ/アルミガゼット袋	6 ヶ月	変化なし

※規格及び試験方法の全項目（性状、確認試験、崩壊試験、製剤均一性試験、定量試験）について試験を実施した。

<参考>

(1) 無包装および簡易包装状態の安定性

	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
ビオスリー配合散	25℃	60%RH	グラシン紙分包	1 ヶ月	定量試験により、菌数は承認規格値内であった。
ビオスリー配合錠	25℃	60%RH	無包装 PTP/ピローなし グラシン紙分包 破砕/グラシン紙分包	4 ヶ月	定量試験により、菌数は承認規格値内であった。 崩壊性も承認規格内であった。
ビオスリー配合 OD 錠	25℃	60%RH	無包装 グラシン紙分包 破砕/グラシン紙分包	90 日	定量試験により、菌数は承認規格値内であった。 崩壊性も承認規格内であった。

(2) 簡易懸濁法における経管投与試験

簡易懸濁法における崩壊懸濁試験及び通過性試験を実施したところ、ビオスリー配合錠及びビオスリー配合 OD 錠は、20mL、55℃の温湯に対し 5 分で崩壊・懸濁し、8Fr サイズの経管チューブを通過した<sup>3)</sup>。

## 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）

アミノフィリン、イソニアジドとの配合

配合により着色することが予測されるので、配合は避けることが望ましい。

		結果(外観)	
		室温、60日間保存	40℃・75%RH、35日間保存
ビオスリー 配合散	単独	変化なし	変化なし
	+アミノフィリン	22日後わずかに黄変	7日後淡黄色に変色
	+イソニアジド	変化なし	14日後わずかに黄変

## 7. 溶出性

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

〔Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法〕の項] 参照

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

〔Ⅲ. 4. 有効成分の定量法〕の項] 参照

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 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

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

腸内菌叢の異常による諸症状の改善

### 2. 用法及び用量

①ビオスリー配合散

通常成人 1 日 1.5～3g を 3 回に分割経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

②ビオスリー配合錠、ビオスリー配合 OD 錠

通常成人 1 日 3～6 錠を 3 回に分割経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

〔ビオスリー配合 OD 錠〕

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目を参照すること。

### 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

1) 一般臨床

①ビオスリー配合散<sup>4~12)</sup>

ビオスリー配合散を用いた一般臨床成績 336 例の結果は次のとおりであった。

〔幼小児〕

総症例数 285 例、概要は以下のとおりであった。

疾患名	症例数	有効率(%)
胃腸炎	13/13	100
下痢症	82/88	93.2
消化不良性下痢症	142/160	88.8
便秘症	20/24	83.3

〔成人〕

総症例数 51 例、概要は以下のとおりであった。

疾患名	症例数	有効率(%)
便秘症	1/1	100
急性・慢性腸炎	44/45	97.8
下痢便秘交代症	3/5	60.0

## ②ビオスリー配合錠<sup>13)</sup>

ビオスリー配合錠を用いた一般臨床成績 19 例の結果は次のとおりであった。

[成人]

疾患名	症例数	有効率(%)
便秘症	8/14	53.3
過敏性腸症候群	2/5	40.0

なお、上記症例 355 例中、特にビオスリー配合散、ビオスリー配合錠によると思われる副作用は報告されていない。

## 2) 病原性細菌に対する抑制作用

- ・ *Salmonella enteritidis* (以下、*S. enteritidis*) による小児の下痢症において、抗生剤投与により発熱、下痢などの症状は軽快したが、抗生剤に耐性化した *S. enteritidis* が検出された。抗生剤の投与をやめ、ビオスリー配合散のみ投与したところ、投与 3 日後から *S. enteritidis* は減少し、約 2 週間で糞便中に検出されなくなった<sup>14)</sup>。
- ・ 内分泌系及びリウマチ性疾患由来の便通異常に対して *Bifidobacterium* の増加、*Clostridium perfringens* の減少等が観察され、腸内細菌叢の正常化によると思われる症状改善が認められた<sup>15)</sup>。

## (3)臨床薬理試験

該当資料なし

## (4)探索的試験

該当資料なし

## (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

該当資料なし

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (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）

該当資料なし

### 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

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

作用部位：小腸上部から大腸

作用機序：糖化菌がビフィズス菌の増殖を促進させ、乳酸菌と酪酸菌の共存下で腸管病原菌の増殖を抑制することにより、腸内細菌叢を正常化させる。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

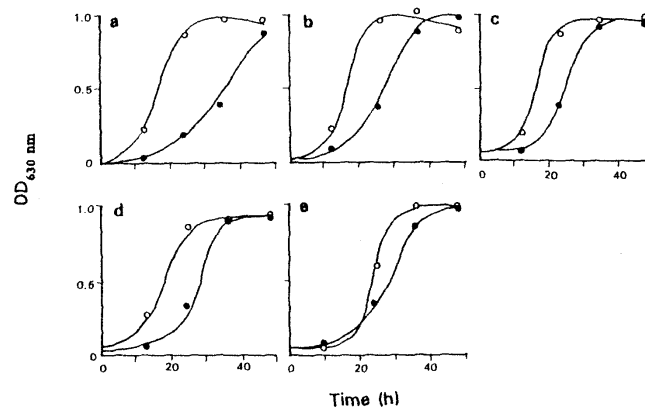
①糖化菌 (*Bacillus subtilis* TO-A) のビフィズス菌分裂促進作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

[方法]

糖化菌の培養ろ液を用い、ビフィズス菌の増殖に及ぼす影響について検討した。

[結果]

ビフィズス菌増殖の指標である濁度 (OD) を波長 630nm で計測した結果、糖化菌の培養ろ液はビフィズス菌の増殖を促進させる性質を有することが確認された。



糖化菌培養ろ液によるビフィズス菌の増殖への影響

○—0.5%グルコース+糖化菌培養ろ液、●—0.5%グルコース

(a) *B. adolescentis* DSM 20087 ; (b) *B. breve* ATCC 15698 ; (c) *B. infantis* ATCC15702 ;

(d) *B. subtile* ATCC 27537 ; (e) *B. pseudolongum* ATCC 25526

②腸内細菌叢の正常化<sup>4)</sup>

細菌性下痢症の乳幼児にビオスリー配合散を投与し糞便内細菌叢を検索したところ、ビフィズス菌は増加し、腸内細菌叢の改善度の指標とされる好気性総菌数に対する嫌気性総菌数の比率は有意に増加することが認められた。

③共生による増殖性向上<sup>17)</sup>

本剤の酪酸菌と乳酸菌の混合培養では、酪酸菌の菌数は単独培養時に比較し、約 10 倍に増加した。また、糖化菌培養ろ液を添加して培養するとき、乳酸菌の菌数は無添加の場合に比べ、約 10 倍に増加した。



④乳酸菌 (*Enterococcus faecium* T-110) と酪酸菌 (*Clostridium butyricum* TO-A) の混合培養による各種腸管病原菌の抑制作用について<sup>18)</sup>

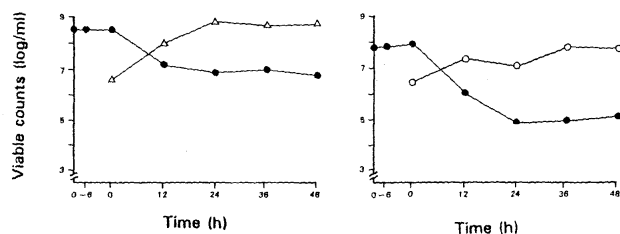
[方法]

連続流動培養系において、乳酸菌、酪酸菌と腸管病原菌（毒素原性大腸菌、ネズミチフス菌、腸炎ビブリオ菌、ディフィシール菌、ボツリヌス菌）を混合培養し、各菌の挙動について検討した。

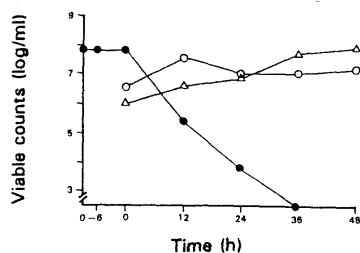
[結果]

- a) 毒素原性大腸菌 (*E.coli*) を先住菌とし、乳酸菌あるいは酪酸菌を単独で混合培養したとき、*E.coli*の増殖抑制を認めた。
- b) *E.coli*を先住菌とし、乳酸菌と酪酸菌の混合培養条件下では、*E.coli*は36時間以内に消失した。
- c) 乳酸菌と酪酸菌を先住菌とし *E.coli*を混合培養した場合も同様に *E.coli*は36時間以内に消失した。

a) *E.coli*を先住菌とし、乳酸菌あるいは酪酸菌を単独で混合培養

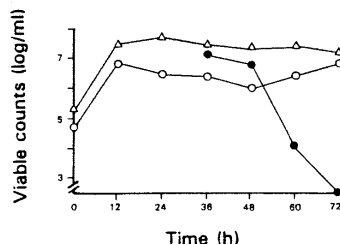


b) *E.coli*を先住菌とし、乳酸菌と酪酸菌を混合培養



他の腸管病原菌の場合も、同様の結果が得られた。

c) 乳酸菌と酪酸菌を先住菌とし *E.coli*を混合培養



●...*E.coli* △...乳酸菌 ○...酪酸菌

その他、乳酸菌と酪酸菌の共生により、ネズミチフス菌、腸炎ビブリオ菌、ディフィシール菌、腸管出血性大腸菌 O157<sup>19)</sup>、MRSA<sup>20)</sup>、ボツリヌス菌<sup>21)</sup>の増殖を抑制することが確認されている。一方、ピフィズス菌、ラクトバチルスに対しては抑制せず共生関係を維持した<sup>21)</sup>。

⑤糖化菌 (*Bacillus subtilis* TO-A) が産生するビフィズス分裂促進因子のラット盲腸内細菌叢に及ぼす影響<sup>22)</sup>

[方法]

糖化菌の生菌体及び培養ろ液が、ラット盲腸内細菌叢に及ぼす影響について検討した。

[結果]

糖化菌の生菌体及び培養ろ液を投与後、盲腸内のビフィズス菌の有意な増加と *Clostridium perfringens* の有意な減少が確認された。

生菌名	Control	BM-S <sup>a)</sup>	BM-P <sup>b)</sup>
総菌数	10.43±0.80 <sup>c)</sup>	10.08±0.79	10.29±0.32
<i>Bifidobacterium</i>	8.12±0.86	9.65±0.55**	9.70±0.70**
<i>Bacillus</i>	8.96±0.40	9.21±0.51	9.85±0.51**
<i>Clostridium</i>	7.48±0.26	4.18±3.63**	4.35±2.98**
<i>C.perfringens</i>	5.25±0.43	ND <sup>d)</sup>	ND <sup>d)</sup>

a) *Bacillus subtilis* TO-A の生菌体粉末

b) *Bacillus subtilis* の培養ろ液の凍結乾燥粉末

c) Mean±SD(Log CFU/g)

d) Not detected

\*\* : P<0.01(対 Control)

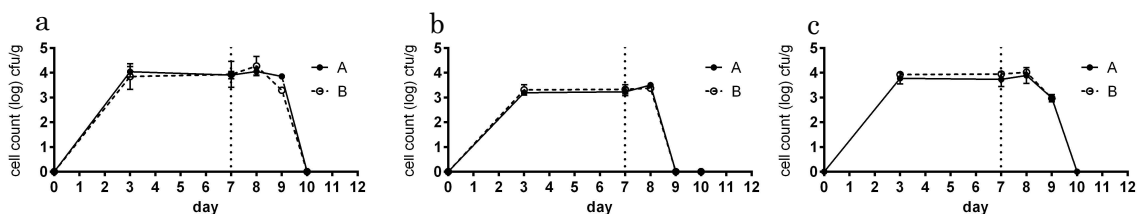
⑥酪酸菌 (*Clostridium butyricum* TO-A) の産生する有機酸分析<sup>23)</sup>

酪酸菌の培養上清を用いて短鎖脂肪酸の定量分析を行ったところ、酪酸、酢酸、ギ酸を産生していることが確認された。

⑦薬力学的試験<sup>24)</sup>

1) 糞中菌数比較試験

CrI:CD (SD) 系ラットの各群雄 10 匹において、試験製剤群 (ビオスリー配合 OD 錠投与) 及び標準製剤群 (ビオスリー配合錠投与) に分け、ビオスリー配合 OD 錠 (1 錠) とビオスリー配合錠 (1 錠) の 1/10 量を 0.5 mL の滅菌生理食塩水に懸濁した溶液を経口投与した。糞中の *Enterococcus faecium* T-110 の生菌数、*Clostridium butyricum* TO-A の生菌数及び *Bacillus subtilis* TO-A の生菌数を比較検討した。両剤はラット糞中菌数推移に差はなく、生物学的に同等であると判断された。



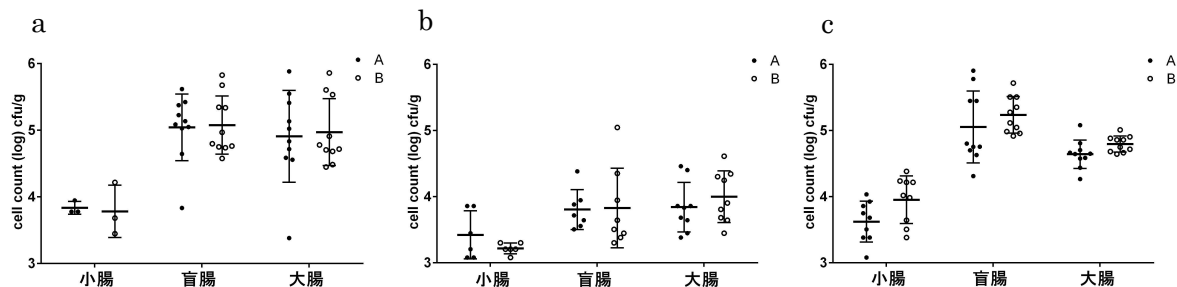
糞便中の各生菌数の変化 (対数値)

A : ビオスリー配合錠, B : ビオスリー配合 OD 錠

(a) *Streptococcus faecalis* T-110 ; (b) *Clostridium butyricum* TO-A ; (c) *Bacillus mesentericus* TO-A

## 2) 3 菌の消化管内分布比較試験

Cr1:CD (SD) 系ラットの各群雄 10 匹において、試験製剤群（ビオスリー配合 OD 錠投与）及び標準製剤群（ビオスリー配合錠投与）に分け、ビオスリー配合 OD 錠（1 錠）とビオスリー配合錠（1 錠）の 1/5 量を 0.5 mL の滅菌生理食塩水に懸濁した溶液を 1 日 2 回、経口投与した。ビオスリー配合 OD 錠と標準製剤（ビオスリー配合錠）の消化管内での 3 菌の分布を比較検討した。各測定部位での 3 菌の菌数は、両剤において差はなく、生物学的に同等であると判断された。



薬剤投与 5 時間後の消化管各部位における各生菌数（対数値）

A：ビオスリー配合錠，B：ビオスリー配合 OD 錠

(a) *Streptococcus faecalis* T-110；(b) *Clostridium butyricum* TO-A；(c) *Bacillus mesentericus* TO-A

## ⑧ *in vitro* 試験

胃モデルでの pH 経時推移及び胃の通過時間を加味した *in vitro* 試験でビオスリー配合錠とビオスリー配合 OD 錠を比較した結果、90%信頼区間で菌数の挙動に差はなく、生物学的に同等であると判断された。

⑨抗生物質・抗菌剤に対する感受性試験<sup>25),26)</sup>

ビオスリー配合散・ビオスリー配合錠中の乳酸菌は、セフェム系、アミノグリコシド系薬剤に対して、感受性が低い傾向にある。

●抗生物質・抗菌剤に対する感受性〔MIC（最小発育阻止濃度）〕●

分 類	一 般 名	M I C
ペニシリン系	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	25
	アンピシリン水和物	3.13
セフェム系	セファレキシシ	200≦
	セフロキサジン水和物	200≦
	セフロキシムアキセチル	200≦
	セフィキシム	200≦
	セフテラムピボキシル	200≦
	セフポドキシムプロキセチル	200≦
	セフジニル	200≦
	セフジトレン ピボキシル	200≦
	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	200≦
	アミノグリコシド系	カナマイシン一硫酸塩
ゲンタマイシン硫酸塩		100
リンコマイシン系	クリンダマイシン塩酸塩	50
ピリドンカルボン酸系	ナリジクス酸	200≦
	ノルフロキサシン	25
	オフロキサシン	12.5
	ロメフロキサシン塩酸塩	50
	トスフロキサシントシル酸塩水和物	6.25
	エノキサシン	100
ホスホマイシン系	ホスホマイシンカルシウム水和物	25
ポリペプチド系	バンコマイシン塩酸塩	1.56
	ポリミキシシ B 硫酸塩	100
サルファ剤	スルファジメトキシシ	200≦
抗原虫薬	メトロニダゾール	100

測定法：寒天平板希釈法（単位：μg/ml）

培 地：ミューラーヒントン寒天培地およびGAM寒天培地

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

該当しない

(2)最高血中濃度到達時間

該当しない

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(4)中毒域

該当しない

(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

該当しない

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当しない

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)バイオアベイラビリティ

該当しない

(4)消失速度定数

該当しない

(5)クリアランス

該当しない

(6)分布容積

該当しない

(7)血漿蛋白結合率

該当しない

### 3. 吸収

該当しない

(本剤中のラクトミン（乳酸菌）、酪酸菌、糖化菌は経口投与された後、腸管内において増殖する。また、腸管壁より吸収されないと考えられるので、血管及び他の臓器へ移行することなく、腸管内容物とともに排泄される。)

## 4. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当しない

(2)血液－胎盤関門通過性

該当しない

(3)乳汁への移行性

該当しない

(4)髄液への移行性

該当しない

(5)その他の組織への移行性

該当しない

## 5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当しない

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

糞便中

(2)排泄率

100%

(3)排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当しない

## 8. 透析等による除去率

該当しない

## 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）

該当しない

### 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

〔ビオスリー配合 OD 錠〕

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で呑みこむこと。

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 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

該当しない

### 8. 副作用

#### (1)副作用の概要

該当しない

一般臨床成績において 355 例中、特にビオスリー配合散、ビオスリー配合錠によると思われる副作用は報告されていない。

#### (2)重大な副作用と初期症状

該当しない

#### (3)その他の副作用

該当資料なし

#### (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

### 9. 高齢者への投与

該当資料なし

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

### 11. 小児等への投与

〔「V. 3. 臨床成績」の項〕 参照

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

#### (1)配合変化

薬 剤 名	変化及び対応
アミノフィリン イソニアジド	着色することがあるので、配合を避けることが望ましい。

#### (2)薬剤交付時

P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。(P T P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)



### (3)服用時

[ビオスリー配合OD錠]

本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

# 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

該当資料なし

(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

ICR 系マウス（♂）にビオスリー配合散 3.3g/kg を経口投与した試験で、一般症状の観察所見は正常であり、死亡例を認めなかった。

また、試験終了時の剖検及び血液性状所見とも正常であった。

(2)反復投与毒性試験

①ラット 28 日反復経口投与による亜急性毒性試験<sup>27)</sup>

乳酸菌（ラクトミン）、酪酸菌、糖化菌、製剤ビオスリー配合散各々を Crj:CD 系ラット（雌雄各 12 匹）に 28 日間連日経口投与し、その亜急性毒性及び 14 日間の休薬による回復の有無について検討した。

全試験期間を通して、雌雄共に死亡例は見られず、一般状態、体重の推移、摂水量、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査において、ビオスリー配合散投与による異常は認められず、静脈内に投与菌の検出を認めなかった。また、本試験における被験物質の最大無作用量は、3,000mg/kg と推定された。

ビオスリー配合散投与ラットの採取血液を用いた細菌学的検査において、乳酸菌、酪酸菌、糖化菌のいずれも検出されなかった。

②ラット 13 週間反復毒性試験<sup>28)</sup>

6 週齢の Crl:CD(SD)系ラット（雌雄各 10 匹）に、ビオスリー配合散の 1500 及び 3000 mg/kg/day 並びに単菌末（乳酸菌（ラクトミン）、酪酸菌、糖化菌）のそれぞれ 3000 mg/kg/day を 13 週間連日経口投与して、その安全性を検討した。

その結果、全試験期間を通して、雌雄共に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、特記すべき変化又は変動は認められなかった。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存 開封後は湿気を避けること（気密容器）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者などに留意すべき必須事項など）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照（19頁参照）

#### (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

ビオスリー配合散：（ヒートシール） 1g×630包

（バラ） 500g、1kg

ビオスリー配合錠：（PTP） 630錠（21錠×10枚×3袋）

（バラ） 1000錠

ビオスリー配合OD錠：（PTP） 630錠（21錠×10枚×3袋）

（バラ） 1000錠

### 7. 容器の材質

		ビオスリー配合散	ビオスリー配合錠	ビオスリー配合OD錠
材質	H S	アルミラミネート (アルミ箔、PET、PE)		
	PTP		ポリ塩化ビニル、アルミ箔	ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バラ (包装)	アルミラミネート (アルミ箔、PET、PE)	アルミラミネート (アルミ箔、PET、PE)	アルミラミネート (アルミ箔、PET、PE)

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ビフィズス菌製剤、ラクトミン製剤、酪酸菌製剤

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ビオスリー配合散

承認年月日：2009年7月1日

承認番号：22100AMX01635000

ビオスリー配合錠

承認年月日：2009年7月1日

承認番号：22100AMX01636000

ビオスリー配合 OD 錠

承認年月日：2015年8月17日

承認番号：22700AMX00737000

<参考>

ビオスリー

承認年月日：1963年1月29日

承認番号：(38A)第418号

ビオスリー散

承認年月日：2005年9月15日

承認番号：21700AMX00007000

ビオスリー錠

承認年月日：1965年1月28日

承認番号：14000AZZ00262000

## 11. 薬価基準収載年月日

ビオスリー配合散

2009年9月25日

ビオスリー配合錠

2009年9月25日

ビオスリー配合 OD 錠

2015年12月11日

<参考>

ビオスリー

1965年11月1日

ビオスリー散

2005年12月16日

ビオスリー錠

1987年10月1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

再評価結果公表年月日：1984年6月1日

再評価結果：効能又は効果を「腸内菌叢の異常による諸症状の改善」とした。

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 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
ビオスリー配合散	104211501	2316017B1041	620421101
ビオスリー配合錠	104212201	2316017F1035	620421201
ビオスリー配合 OD 錠	124646901	2316017F2023	622464601

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料 : 簡易懸濁法 通過性試験
- 4) 城 宏輔 他 : 細菌性下痢症に対する三種生菌配合整腸製剤 (ビオスリー®) の治療成績  
Progress in Medicine 13(3) 621-626, 1993
- 5) 小川正夫 他 : 小児科領域に於ける Bio-three の使用経験  
東亜薬品工業 (株) 社内資料 (1964) 未発表
- 6) 木村隆夫 : Bio-three の小児科領域における使用成績  
小児科臨床 17(5) 723-726, 1964
- 7) 鐘ヶ江精一 他 : 総合活性菌剤 (Bio Three) の使用知見  
小児科臨床 17(10) 1339-1341, 1964
- 8) 山田生郷 他 : 総合活性菌整腸・消化剤 BIO-THREE の使用経験  
臨床内科小児科 18(12) 1479-1482, 1963
- 9) 山中大五郎 他 : 乳幼児下痢症に対する Bio-three の使用経験  
新薬と臨床 15(6) 695-698, 1966
- 10) 巷野悟郎 他 : 乳幼児下痢症及び便秘に対するビオスリーの使用経験  
東亜薬品工業 (株) 社内資料 (1965) 未発表
- 11) 有滝世界翁 他 : 小児科領域における Biothree の使用成績  
小児科臨床 17(9) 1228-1231, 1964
- 12) 岡本健治 他 : 総合活生菌剤 (ビオスリー) による乳幼児下痢症の治療成績  
小児科臨床 17(4) 571-574, 1963
- 13) 猪狩弘之 他 : 便通異常に対する生菌整腸剤・ビオスリー錠の使用経験  
医薬の門 29(4) 221-224, 1989
- 14) 城 宏輔 他 : 生菌製剤投与が薬剤耐性サルモネラ菌の除菌に奏功した 1 例  
医学と薬学 29(4) 1027-1030, 1993
- 15) 加藤弘巳 他 : 内分泌系およびリウマチ性疾患由来の便通異常に対するビオスリー®の臨床成績  
医学と薬学 31(6) 1483-1487, 1994
- 16) Iino, H. et al. : Stimulation of bacterial growth of some strains of *Bifidobacterium* by a crude preparation of metabolites from *Bacillus subtilis* TO-A  
Biomedical Letters 48, 73-78, 1993
- 17) 社内資料 : 共生による増殖性向上について, 1984
- 18) Seo, G. et al. : Inhibition of growth of some enteropathogenic strains in mixed cultures of *Enterococcus faecium* and *Clostridium butyricum*  
Microbios Letters 40, 151-160, 1989
- 19) 瀬尾元一郎 他 : 連続流動培養系における腸管出血性大腸菌 (*Escherichia coli* O-157) に対する *Enterococcus faecium* および *Clostridium butyricum* の抑制作用

- 20) 田子兼重 他 : 医薬の門 31(2)202-204, 1991  
: 連続流動培養系におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する *Enterococcus faecium* および *Clostridium butyricum* の抑制作用  
医薬の門 33(2)155-158, 1993
- 21) 瀬尾元一郎 他 : *Enterococcus faecium* と *Clostridium butyricum* の連続流動培養系における他種細菌の消長  
日本細菌学雑誌 44(1)144, 1989
- 22) Iino, H. et al. : The effects of a division-promoting factor for *Bifidobacterium* produced by *Bacillus subtilis* on bacterial flora in the rat caecum  
Microbios 80, 49-53, 1994
- 23) 社内資料 : *Clostridium butyricum* 蒐集菌株の産生する有機酸分析, 1993
- 24) 江口弘道 他 : ビオスリー配合錠における生物学的同等性試験  
医学と薬学 71(4)635-641, 2014
- 25) 嶋崎幸也 他 : 腸球菌製剤の微生物学的性状に関する研究  
病院薬学 19(4)295-302, 1993
- 26) 社内資料(2008年12月改訂) : ビオスリー乳酸菌の薬剤感受性(最小発育阻止濃度)に関する検討, 1987
- 27) 坂巻政次 他 : 医療用ビオスリーおよび動物用ビオスリーのラット 28 日間反復経口投与による亜急性毒性試験  
薬理と治療 17(1)157-184, 1989
- 28) 社内資料 : ラット 13 週間反復毒性試験, 2014

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし