

# 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

活性生菌製剤  
 酪酸菌配合剤  
**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>, BIO-THREE<sup>®</sup> Tablets, BIO-THREE<sup>®</sup> OD Tablets

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：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	
一般名	和名：ラクトミン、酪酸菌、糖化菌 洋名：Lactomin、Butyric Acid Bacteria、Amyolytic Bacillus			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		ビオスリー配合散 2009年7月1日 （販売名変更による）	ビオスリー配合錠 2009年7月1日 （販売名変更による）	ビオスリー配合 OD 錠 2015年8月17日
		2009年9月25日 （販売名変更による）	2009年9月25日 （販売名変更による）	2015年12月11日
		1963年5月1日	1987年10月20日	2016年2月18日
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			
医薬情報担当者の連絡先				
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、2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。

I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	19
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	20
6. RMP の概要	2	6. 代謝	20
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	21
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	21
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	21
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	21
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	21
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	23
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	23
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 重要な基本的注意とその理由	23
IV. 製剤に関する項目	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
1. 剤形	6	7. 相互作用	24
2. 製剤の組成	7	8. 副作用	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
4. 力価	7	10. 過量投与	24
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	11. 適用上の注意	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	12. その他の注意	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	1. 薬理試験	26
9. 溶出性	9	2. 毒性試験	26
10. 容器・包装	9	X. 管理的事項に関する項目	28
11. 別途提供される資材類	10	1. 規制区分	28
12. その他	10	2. 有効期間	28
V. 治療に関する項目	11	3. 包装状態での貯法	28
1. 効能又は効果	11	4. 取扱い上の注意	28
2. 効能又は効果に関連する注意	11	5. 患者向け資材	28
3. 用法及び用量	11	6. 同一成分・同効薬	28
4. 用法及び用量に関連する注意	11	7. 国際誕生年月日	28
5. 臨床成績	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	29
VI. 薬効薬理に関する項目	15	9. 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	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群	15		
2. 薬理作用	15		

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	29
11. 再審査期間 .....	29
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	29
13. 各種コード .....	30
14. 保険給付上の注意 .....	30
XI. 文献 .....	31
1. 引用文献 .....	31
2. その他の参考文献 .....	32
XII. 参考資料 .....	33
1. 主な外国での発売状況 .....	33
2. 海外における臨床支援情報 .....	33
XIII. 備考 .....	34
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報 .....	34
2. その他の関連資料 .....	36

## 略語表

略語	略語内容
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> infection クロストリディオイデス・ディフィシル感染症
CFU	Colony Forming Unit コロニー形成単位
CYP	cytochrome P450 薬物の酸化的代謝に関与する酵素の一種
HS	Heat Seal ヒートシール
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals 日本医薬品一般的名称
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NY	Nylon ナイロン
OTU	Operation Taxonomic Unit 細菌の必須遺伝子の塩基配列をコンピュータ上でその類似度を指標に分類したときに得られる単位
PE	Polyethylene ポリエチレン
PET	Polyethylene terephthalate ポリエチレンテレフタレート
pH	Potential of Hydrogen 水素イオン濃度
PTP	Press Through Pack 圧迫包装
PVC	Polyvinyl chloride ポリ塩化ビニル
RH	Relative Humidity 相対湿度
RMP	Risk Management Plan 医薬品リスク管理計画
SD	Standard Deviation 標準偏差
SPF	Specific-Pathogen-Free ある特定の微生物及び寄生虫を有していない
UC	Ulcerative Colitis 潰瘍性大腸炎
局外規	日本薬局方外医薬品規格

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビオスリーは乳酸菌（ラクトミン）\*（*Streptococcus faecalis* T-110）、酪酸菌（*Clostridium butyricum* TO-A）及び糖化菌（*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。

東亜薬品工業株式会社（当社）における基礎的研究において、乳酸菌、酪酸菌及び糖化菌各々の間で共生関係が成立することが確認され、

- ・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

などの現象が見いだされたことが契機となり、当社においてビオスリー及びビオスリー錠の開発が始まった。

ビオスリーは 1963 年、ビオスリー錠は 1965 年にそれぞれ承認された。効果・効能は 1984 年、再評価後に現在の「腸内菌叢の異常による諸症状の改善」となった。

なお、当社は 2005 年 9 月に「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、ビオスリーの販売名を「ビオスリー散」に変更した。また、2009 年 7 月に「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、ビオスリー散及びビオスリー錠の販売名を「ビオスリー配合散」及び「ビオスリー配合錠」に変更した。

さらに、当社は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開発を行い、「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。

当社は最新の細菌分類学に整合するために、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* にそれぞれ菌種名を変更した。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. 製品の治療学的特性

- (1) ビオスリー（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*）。（15 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）。（15、16 頁参照）
- (4) 乳酸菌及び酪酸菌は、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*）。（15、16 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*)。(16 頁参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

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。(6、11 頁参照)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材・最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022 年 4 月 1 日現在)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

該当しない

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

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

#### (2)洋名

BIO-THREE®, BIO-THREE® Tablets、BIO-THREE® OD Tablets

#### (3)名称の由来

「ビオ (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)

ラクトミン (JAN)、酪酸菌、糖化菌

#### (2)洋名 (命名法)

Lactomin (JAN)、Butyric Acid Bacteria、Amylolytic Bacillus (局外規)

#### (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) 又は本質

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

*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<sup>1)</sup>。

(2019年に *Streptococcus faecalis* から *Enterococcus faecium* 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。承認時の菌種名は、*Streptococcus faecalis*)

###### 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<sup>1)</sup>。

(2019年に *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。承認時の菌種名は、*Bacillus mesentericus*)

##### (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（原薬）及びビオスリー配合錠用菌末（原薬）を温度 25℃、湿度 60%で製造後 36 ヶ月保存し、それぞれ 3 菌（乳酸菌、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、定量法

### ①ラクトミン

確認試験法：局外規「ラクトミン確認試験」<sup>1)</sup>に準拠する。

定量法：局外規「ラクトミン定量法」<sup>1)</sup>に準拠する。

### ②酪酸菌

確認試験法：1.グラム染色法により菌の形態及び染色性を確認する。

2.芽胞染色法により胞子の確認をする。

3.嫌気培養により発生したガスや酸を確認する。

定量法：本品を希釈して試料溶液を製した後、嫌気培養し、出現した集落を数え、平均集落数を求める。

### ③糖化菌

確認試験法：局外規「糖化菌確認試験」<sup>1)</sup>に準拠する。

定量法：局外規「糖化菌定量法」<sup>1)</sup>に準拠する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形







#### (1) 剤形の区別

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）

#### (2) 製剤の外観及び性状

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 型	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		

#### (3) 識別コード

ビオスリー配合散（分包品）：ToYK202（HS に表示）

ビオスリー配合錠：TK03（PTP シートに表示、錠剤に刻印）

ビオスリー配合 OD 錠：TK04（PTP シートに表示）

#### (4) 製剤の物性

ビオスリー配合散

粒 度：目開き 850 $\mu$ m の篩を全量通過。500 $\mu$ m の篩に残留する量は 5%以下

ビオスリー配合錠

崩壊時間：15 分後にはすべての試料が崩壊（日本薬局方一般試験法 崩壊試験法 即放性製剤錠剤の項）

ビオスリー配合 OD 錠

崩壊時間：1 分以内にはすべての試料が崩壊（日本薬局方一般試験法 崩壊試験法 即放性製剤錠剤の項）

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビオスリー®配合散： 1g 中*	ビオスリー®配合錠： 1錠中*	ビオスリー®配合 OD 錠： 1錠中*
有効成分 ラクトミン	10mg	2mg	2mg
酪酸菌	50mg	10mg	10mg
糖化菌	50mg	10mg	10mg
添加剤	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	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	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

\* 菌末（原薬）の菌数濃度が異なるため有効成分の含有量は異なるが、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)電解質等の濃度

該当しない

### (3)熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 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	規格内（変化なし）
ビオスリー配合錠	25℃	60%RH	・PTP+アルミピロー包装 ・アルミガゼット袋包装	36ヶ月	規格内（変化なし）
	40℃	75%RH	・PTP+アルミピロー包装 ・アルミガゼット袋包装	6ヶ月	規格内（変化なし）
ビオスリー配合OD錠	25℃	60%RH	・PTP+アルミピロー包装 ・アルミガゼット袋包装	36ヶ月	規格内（変化なし）
	50℃	成り行き湿度	・PTP+アルミピロー包装 ・アルミガゼット袋包装	4週間	規格内（変化なし）
	40℃	75%RH	・PTP+アルミピロー包装 ・アルミガゼット袋包装	6ヶ月	規格内（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>

無包装及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 ・破碎/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 ・破碎/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。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 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。

(保存形態 ポリ袋)

		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

## 9. 溶出性

該当資料なし

## 10. 容器・包装

### (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2)包装

ビオスリー配合散：1g×630 包 (HS)

500g、1kg (バラ)

ビオスリー配合錠：630 錠 (21 錠×10 枚×3 袋) (PTP)

1,000 錠 (バラ)

ビオスリー配合 OD 錠：630 錠 (21 錠×10 枚×3 袋) (PTP)

1,000 錠 (バラ)

### (3)予備容量

該当しない

### (4)容器の材質

ビオスリー配合散

包装	一次包装	二次包装	個装材料
HS	アルミ袋 (アルミ箔、PET、PE)		紙箱
バラ	アルミラミジップ袋 (アルミ箔、PE、NY)		紙箱

ビオスリー配合錠、ビオスリー配合 OD 錠

包装	一次包装	二次包装	個装材料
PTP	PTP シート (PVC、アルミ箔)	アルミピロー (アルミ箔、PET、PE)	紙箱
バラ	アルミガゼット袋 (アルミ箔、PET、PE)		紙箱

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

腸内菌叢の異常による諸症状の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

<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。

<錠、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。

(解説)

\* 菌末 (原薬) の菌数濃度が異なるため有効成分の含有量は異なるが、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)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

<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。〔14.1.2 参照〕

(解説)

口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないことから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

#### 1) 国内一般臨床試験

- ・ビオスリー配合散<sup>2)~10)</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

- ・ビオスリー配合錠<sup>11)</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	8/15	53.3
過敏性腸症候群	2/4	50.0

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) 腸内菌叢の正常化

- ・細菌性下痢症の乳幼児 6 例にビオスリー配合散を 1~8 週程度投与し糞便内菌叢を調査したところ、投与前と比べ、ビフィズス菌は増加し、腸内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<sup>2)</sup>。

## 3) 共生による整腸作用

- ・本剤は、三種の活性菌の共生により、ヒト腸管内において増殖し、有害菌の発育を阻止して腸内菌叢の正常化を図り整腸作用を発揮する<sup>2)</sup>。

## 4) 共生による病原性細菌に対する抑制作用

- ・内分泌系及びリウマチ性疾患由来の便通異常 14 例にビオスリー配合散を 1~7 週間投与したところ、*Bifidobacterium* の増加、*Clostridium perfringens* の減少等が観察され、腸内菌叢の正常化による症状改善が認められた<sup>12)</sup>。

## 5) その他（参考資料）

国内

- ・寛解期の UC 患者 23 例に 5-アミノサリチル酸製剤による治療に加えビオスリー配合錠 1 回 3 錠、1 日 3 回、12 ヶ月投与したところ、プラセボ群（23 例）と比べ、糞便内 *Bifidobacterium* の占有率が高く、追加の投薬や、下痢、血便を呈する割合が少なかった（単施設ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>13)</sup>）。
- ・5-アミノサリチル酸製剤の投与により寛解を維持し、糞便中の *Bifidobacterium* 存在比率が低い UC 患者 10 例にビオスリー配合錠 1 回 3 錠、1 日 3 回、12 ヶ月投与したところ、プラセボ群（10 例）と比べ、1 年間の新たな治療の追加、臨床判断の悪化等の抑制と、*Clostridium subcluster XIVa* を主体とする OTU754 占有率が有意に高かった（単施設ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>14)</sup>）。

- ・大腿骨骨折手術を受けた高齢者にビオスリー配合錠を投与したところ、下痢を呈する CDI の発生率がビオスリー配合錠を使用しない期間に比べ 10,000 患者床日あたり 4.2 例から 0.35 例に低下させた（後ろ向き調査）<sup>15),16)</sup>。
- ・大腸癌手術を受けた患者 75 例にビオスリー配合錠 1 日 6 錠、手術の 3～15 日前から投与したところ、未使用群（81 例）と比べ、糞便中の *Bifidobacterium* 存在比率の増加が観察された。手術部位感染の減少が観察された（単施設前向きオープン試験）<sup>17)</sup>。
- ・ **Bacterial translocation** を起こした統合失調症患者 7 例に抗生物質とビオスリー配合散を投与したところ、抗生物質単独治療群（8 例）と比べ、糞便菌叢のパターンが変化し、菌量の減少が認められ、炎症の重症度が同じでも **Bacterial translocation** に対する治療効果が高く有効であった（後ろ向き調査）<sup>18)</sup>。
- ・便秘症状のある統合失調症患者 47 例にビオスリーを 2 ヶ月以上投与したところ、投与前と比べ、便秘傾向の改善が認められた（後ろ向き調査）<sup>19)</sup>。
- ・消化器系術後乳児 9 例にビオスリー配合散 1 日 2g、2 週間投与したところ、投与前と比べ、腸内菌叢の改善が認められ、血漿中のエンドトキシンレベルの低下、排便数が少ないもしくは不規則な患者の排便問題の改善が認められた（後ろ向き調査）<sup>20)</sup>。
- ・水溶性下痢を伴う感染性腸炎を疑われた患児 15 例にビオスリー配合散 1 日 1.5～4.5g を目安に原則 7 日間投与したところ、ビフィズス菌製剤群（13 例）と比べ、糞便中 *Bifidobacterium* 菌数の有意な増加が認められ、症状緩和の傾向が観察された（単施設ランダム化他剤対照オープン試験）<sup>21)</sup>。
- ・便秘傾向にある成人及び老健入所中の高齢者各 10 例にビオスリー配合散 1 回 1g、1 日 3 回、2 週間以上投与したところ、投与前と比べ、成人群では排便率の向上が認められたが、高齢者群に対しては排便率の向上は認められなかった。また、両群とも投与前と比べ、ビフィズス菌の増加、ウェルシュ菌の減少など腸内菌叢の正常化、糞便内腐敗物質量の減少、糞便内有機酸量の上昇が認められ、ビオスリー配合散投与中止 14 日目には投与前と同様の値となった（単施設前向きオープン試験）<sup>22)</sup>。

#### 海外（台湾）

- ・小児感染性胃腸炎入院患者 82 例に補液等の対処療法に加えビオスリー配合錠 1 日 1～3 錠、7 日間投与したところ、対処療法単独群（77 例）と比べ、下痢の期間が有意に短縮され、投与 3 日目以降において重症化率が有意に低く、感染性胃腸炎に対する有効性と安全性を示した。（単施設ランダム化対処療法対照オープン試験）<sup>23)</sup>。
- ・本研究参加時に静脈内輸液治療等を受けた乳幼児急性下痢入院患者 150 例にビオスリー配合散 1 日 3 回、7 日間投与したところ、プラセボ群（143 例）と比べ、下痢期間の短縮、1 日の排便回数低下、入院期間の短縮が認められた（単施設ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験）<sup>24)</sup>。

## 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、腸内菌叢を正常化させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 共生による増殖性向上<sup>25)</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。

##### 2) 共生による整腸作用<sup>2),26)</sup>

本剤は、三種の活性菌の共生により、ヒト腸管内において増殖し、有害菌の発育を阻止して腸内菌叢の正常化を図り整腸作用を発揮する。

##### 3) 共生による病原性細菌に対する抑制作用<sup>26)~29)</sup>

連続流動培養において、酪酸菌と乳酸菌を混合培養し、病原性細菌（腸管出血性大腸菌 O157、ネズミチフス菌、腸炎ビブリオ菌、ディフィシル菌、ボツリヌス菌、MRSA）に対する拮抗作用を確認したところ、各菌の単独培養時より強い拮抗作用が認められた。一方、ビフィズス菌、乳酸菌に対しては抑制せず、共生関係を維持した。

##### 4) 有用菌の助長作用<sup>2),30)~32)</sup>

本剤の投与により *Bifidobacterium* の助長作用が認められ、また、*Bacillus subtilis* TO-A の代謝物に *Bifidobacterium* の分裂促進作用が認められた。

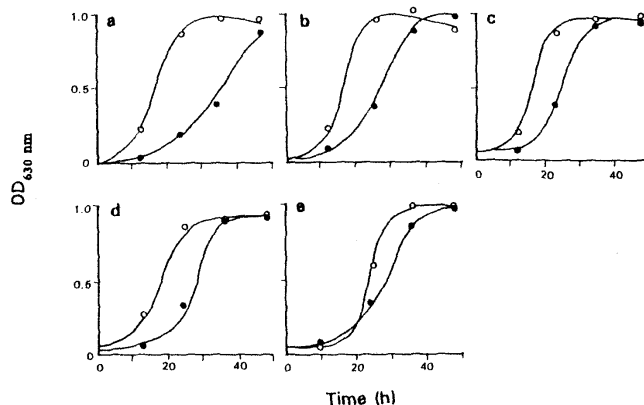
・糖化菌（*Bacillus subtilis* TO-A）のビフィズス菌分裂促進作用（*in vitro*）<sup>32)</sup>

〔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  
 ○—グルコース(0.5%)+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. subtilis* ATCC 27537 ; (e) *B. pseudolongum* ATCC 25526

- ・糖化菌 (*Bacillus subtilis* TO-A) が産生するビフィズス菌分裂促進因子のラット盲腸内菌叢に及ぼす影響<sup>31)</sup>

[方法]

糖化菌の生菌体及び培養ろ液が、ラット盲腸内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* sp.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> sp.	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 の培養ろ液の凍結乾燥粉末

b) *Bacillus subtilis* TO-A の生菌体粉末

c) Mean±SD (Log CFU/g)

d) Not detected

\*\* : P<0.01 (対 Control)

- 5) 酪酸菌 (*Clostridium butyricum* TO-A) の産生する有機酸分析<sup>33)</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。

- 6) 便秘による諸症状の改善作用<sup>34)</sup>

ロペラミド誘発性便秘の Sprague-Dawley ラット各群雄 50 匹において、基本飼料と水を自由摂取とし、試験製剤群 (ロペラミド+ビオスリー配合散+リン酸緩衝液)、対照群 (ロペラミド+リン酸緩衝液)、コントロール群 (リン酸緩衝液) に分け、それぞれを 4mL/kg、1 日 1 回 6 日間経口投与を行った。

対照群と比べ、試験製剤群では腸管通過時間が短縮され、腸内菌叢の乱れが抑制され、糞便中のパラメータの改善が認められた。この結果は、ビオスリー配合散が便秘による諸症状の改善に有用であると考えられた。

7) ラットにおける経腸栄養管理下での食物繊維との併用作用<sup>35)</sup>

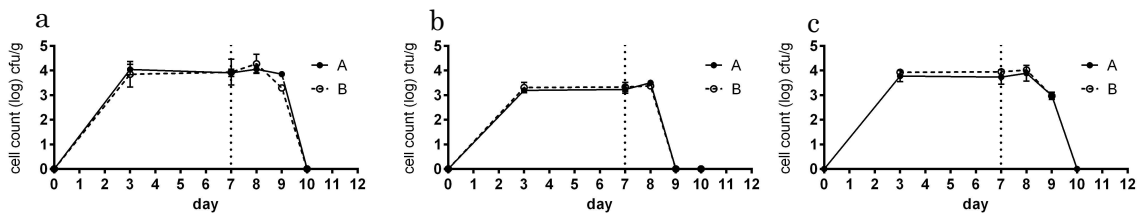
創傷モデル Wister 系ラット各群雄 5 匹において、試験製剤群（経腸栄養剤＋ビオスリー配合散＋食物繊維）及び対照群（経腸栄養剤）に分け、1 日当たり経腸栄養剤 45mL（70kcal）を自由摂取とし、対照群は、蒸留水 2mL、試験製剤群はビオスリー配合散 0.1g と食物繊維 0.7g を混和した蒸留水 2mL を 1 日 2 回（1 回 1mL、投与間隔 8 時間）、麻酔下でゾンデを用いて 22 日間連続経口投与を行った。

対照群と比べ、試験製剤群では糞便中の有用菌及び短鎖脂肪酸が高い傾向にあり、腸管粘膜は小腸、大腸ともに高かった。また、試験製剤群で腸内環境が整えられ、体重は 5% 程度の増加を維持し、ヘモグロビン値が有意に高く、対照群より栄養状態が良好であった。

8) 薬力学的試験

・糞中菌数比較試験<sup>36)</sup>

SPF 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）及び標準製剤群（ビオスリー配合錠）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 1 回の投与量とし、1 日 2 回ゾンデを用いて 7 日間連続経口投与を行った。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。



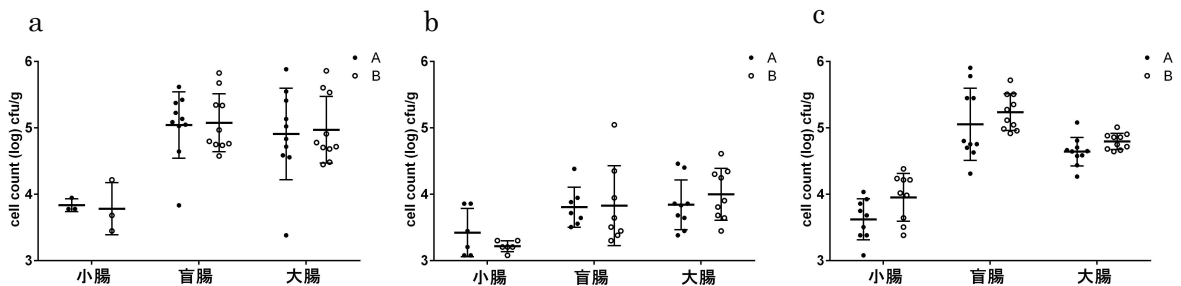
糞便中の各生菌数の変化（対数值）

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

・3 菌の消化管内分布比較試験<sup>36)</sup>

SPF 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）及び標準製剤群（ビオスリー配合錠）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 回の投与量とし、ゾンデを用いて経口投与を行った。投与 5 時間後の試験製剤（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（*Enterococcus faecium* T-110、*Clostridium butyricum* TO-A、*Bacillus subtilis* TO-A）分布を比較検討した。各測定部位での 3 菌の菌数は、両群において差はなく、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（対数值）

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

- ・胃モデル生物学的同等性試験 (*in vitro* 試験)<sup>37)</sup>

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、菌数の平均値の差の 90%信頼区間を算出した結果、生物学的に同等であると判断された。

### (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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(3) 中毒域

該当しない

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

該当しない

(5) 分布容積

該当しない

(6) その他

該当しない

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない

(本剤中の乳酸菌、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。)

## 5. 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

### (6)血漿蛋白結合率

該当しない

## 6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当しない

## 7. 排泄

### (1)消化管内分布試験<sup>36)</sup>

SPF ラットの各群雄 10 匹を用いて、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 回の投与量とし、ゾンデを用いて経口投与し 5 時間後の各消化管内分布を調べたところ、*Enterococcus faecium* T-110、*Bacillus subtilis* TO-A について小腸で 4.0 (生菌数対数値)/g、盲腸で 5.0 (生菌数対数値)/g、大腸で 5.0 (生菌数対数値)/g 程度、*Clostridium butyricum* TO-A については各部位で 4.0 (生菌数対数値)/g 程度観察された。

### (2)排泄試験<sup>36)</sup>

SPF ラットの各群雄 10 匹を用いて、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 1 回の投与量とし、1 日 2 回ゾンデを用いて 7 日間連続経口投与し糞便中の菌数を調べたところ、*Enterococcus faecium* T-110 と *Bacillus subtilis* TO-A は、day8 (休薬 24 時間後) は投与中同様の菌数であったが、day9 (48 時間後) は大半が検出限界以下であり、day10 (72 時間後) には全て検出限界以下であった。*Clostridium butyricum* TO-A は、day8 (休薬 24 時間後) は大半が検出限界以下であり、day9 (48 時間後) には全て検出限界以下となった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当しない

## 9. 透析等による除去率

該当しない

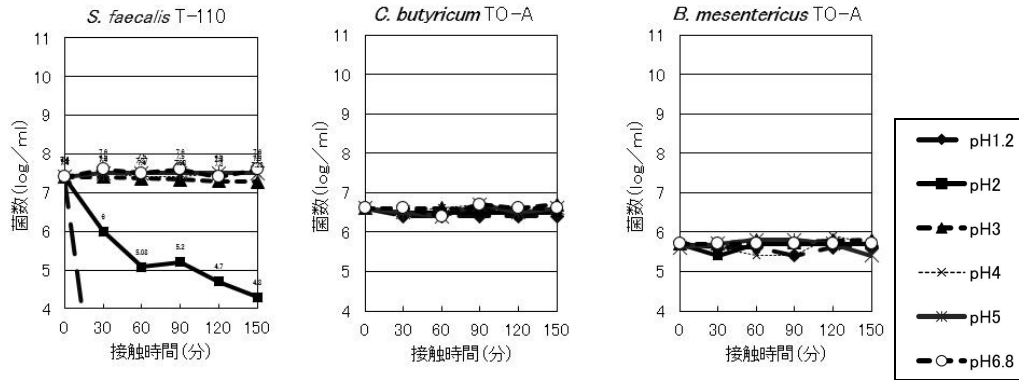
## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

人工胃液及び人工腸液に対する安定性<sup>38)</sup>

*Clostridium butyricum* TO-A、*Bacillus subtilis* TO-A は人工胃液及び人工腸液共に 150 分処理しても安定であった。また、*Enterococcus faecium* T-110 は、人工胃液 pH1.2 で 20 分処理後菌数が 4.00 (生菌数対数値)/mL 以下に、pH2.0 で 150 分処理すると 4.15 (生菌数対数値)/mL と減少したものの pH3.0 以上及び腸液では安定であった。



菌数の推移

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

設定されていない

## (6)授乳婦

設定されていない

## (7)小児等

設定されていない

## (8)高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2)併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

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<sup>2)~11)</sup>。

### (1)重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2)その他の副作用

設定されていない

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

<錠、OD錠>

14.1.1 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。

<OD錠>

14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

また、一般的留意事項として、OD錠は口腔内で崩壊するため、水なしでも服用可能であるが、水で服用することもできる旨を記載した。

## 12. その他の注意

### (1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# 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」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

### (3) 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<sup>39)</sup>

ICR系マウス（雄8匹）にビオスリー配合散 3.3g/kg の投与量で胃ゾンデを用いて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>40)</sup>

Crj:CD系ラット（雌雄各12匹）に、乳酸菌、酪酸菌、糖化菌、ビオスリー配合散各々3,000mg/kg の投与量で胃ゾンデを用いて、1日1回、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>41)</sup>

CrI:CD(SD)系ラット（雌雄各10匹）に、ビオスリー配合散の1,500及び3,000 mg/kg/day 並びに単菌末（乳酸菌、酪酸菌、糖化菌）のそれぞれ3,000mg/kg/day の投与量で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) 遺伝毒性試験

該当資料なし



**(4)がん原性試験**

該当資料なし

**(5)生殖発生毒性試験**

該当資料なし

**(6)局所刺激性試験**

該当資料なし

**(7)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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 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

### 7. 国際誕生年月日

不明

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

### ビオスリー配合散

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ビオスリー	1963年1月29日	(38A)第418号	1965年11月1日	1963年5月1日
販売名変更 ビオスリー散	2005年9月15日	21700AMX00007000	2005年12月16日	2006年1月
販売名変更 ビオスリー配合散	2009年7月1日	22100AMX01635000	2009年9月25日	2009年9月

### ビオスリー配合錠

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ビオスリー錠	1965年1月28日	14000AZZ00262000	1987年10月1日	1987年10月20日
販売名変更 ビオスリー配合錠	2009年7月1日	22100AMX01636000	2009年9月25日	2009年9月

### ビオスリー配合 OD 錠

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビオスリー配合 OD 錠	2015年8月17日	22700AMX00737000	2015年12月11日	2016年2月18日

## 9. 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

## 10. 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。

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビオスリー配合散	2316017B1041	2316017B1041	104211501	620421101
ビオスリー配合錠	2316017F1035	2316017F1035	104212201	620421201
ビオスリー配合 OD 錠	2316017F2023	2316017F2023	124646901	622464601

### 14. 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) 城宏輔 他 : Progress in Medicine. 1993;13(3):621-626
- 3) 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
- 4) 木村隆夫 : 小児科臨床. 1964;17(5):723-726
- 5) 鐘ヶ江精一 他 : 小児科臨床. 1964;17(10):1339-1341
- 6) 山田生郷 他 : 臨床内科小児科. 1963;18(12):1479-1482
- 7) 山中大五郎 他 : 新薬と臨床. 1966;15(6):695-698
- 8) 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
- 9) 有滝世界翁 他 : 小児科臨床. 1964;17(9):1228-1231
- 10) 岡本健治 他 : 小児科臨床. 1964;17(4):571-574
- 11) 猪狩弘之 他 : 医薬の門. 1989;29(4):221-224
- 12) 加藤弘巳 他 : 医学と薬学. 1994;31(6):1483-1487
- 13) Yoshimatsu, Y. et al. : World Journal of Gastroenterol. 2015;21(19):5985-5994  
(PMID: 26019464)
- 14) 鈴木康夫 他 : 消化器・肝臓内科. 2021;10(1):128-136
- 15) Nagamine, T. : Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2019;38(1):31-33  
(PMID: 30705800)
- 16) Nagamine, T. : Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2019;38(3):73-74  
(PMID: 31384517)
- 17) Aisu, N. et al. : EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE.  
2015;10(3):966-972 (PMID: 26622423)
- 18) 長嶺敬彦 : 日本未病システム学会雑誌. 2004;10(2):237-244
- 19) Nagamine, T. et al. : Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2020;39(4):197-198  
(PMID: 33117617)
- 20) Urao, M. et al. : Journal of Pediatric Surgery. 1999;34(2):273-276 (PMID: 10052803)
- 21) 佐藤吉壮 他 : 医学と薬学. 2012;68(4):657-662
- 22) 阿部とし子 他 : 老健. 2004;(12):48-49
- 23) Huang, Y.F. et al. : Journal of Clinical Gastroenterology. 2014;48(1):37-42  
(PMID: 23632352)
- 24) Chen, C.C. et al. : The Pediatric Infectious Disease Journal. 2010;29(2):135-138  
(PMID: 20135748)
- 25) 社内資料 : 共生による増殖性向上について. 1984
- 26) Seo, G. et al. : Microbios Letters. 1989;40:151-160
- 27) 瀬尾元一郎 他 : 医薬の門. 1991;31(2):202-204
- 28) 田子兼重 他 : 医薬の門. 1993;33(2):155-158
- 29) 瀬尾元一郎 他 : 日本細菌学雑誌. 1989;44(1):144
- 30) 城宏輔 他 : 医学と薬学. 1994;31(6):1475-1481
- 31) Iino, H. et al. : Microbios. 1994;80:49-53
- 32) Iino, H. et al. : Biomedical Letters. 1993;48:73-78

- 33) 社内資料 : *Clostridium butyricum* 蒐集菌株の産生する有機酸分析. 1993
- 34) Inatomi,T.et al. : Scientific Reports. 2021;11:24098 (PMID: 34916548)
- 35) 石川環 他 : 褥瘡会誌. 2017;19(1):14-23
- 36) 江口弘道 他 : 医学と薬学. 2014;71(4):635-641
- 37) 社内資料 : ビオスリー配合錠及びビオスリー配合 OD 錠の放出試験結果. 2015
- 38) 社内資料 : ビオスリー及びビオスリー錠に含有する生菌の人工胃液及び人工腸液耐性に関する試験. 1988
- 39) 近江弘明 他 : ビオスリーの経口投与 (マウス) による安全性 (毒性) 試験  
東亜薬品工業 (株) 社内資料 (1982) 未発表
- 40) 坂巻政次 他 : 薬理と治療. 1989;17(1):157-184
- 41) 社内資料 : ラット 13 週間反復毒性試験. 2014
- 42) 社内資料 : ビオスリー配合直打錠の簡易包装における安定性試験結果に関する報告書. 2017
- 43) 社内資料 : ビオスリー配合 OD 錠における「簡易包装での安定性試験」結果報告. 2015
- 44) 社内資料 : ビオスリー配合直打錠 200mg 簡易懸濁法 通過性試験報告書. 2017
- 45) 社内資料 : ビオスリー配合直打錠 200mg 簡易懸濁法 崩壊懸濁試験及び生菌数測定結果報告書. 2018
- 46) 社内資料 : 通過性試験-ビオスリー配合 OD 錠-. 2016
- 47) 社内資料 : 崩壊懸濁試験-ビオスリー配合 OD 錠-. 2015
- 48) 嶋崎幸也 他 : 病院薬学. 1993;19(4):295-302
- 49) 社内資料 : 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. 2008
- 50) 社内資料 : 抗生物質溶液中におけるビオスリー3 菌種 (乳酸菌、糖化菌、酪酸菌) の生残性. 2002

## 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

外国における発売状況（2022年4月現在）

国名	販売名	会社名	剤型	含量	効能又は効果	用法及び用量
中国	适怡	惠州市九惠制药股份有限公司	錠剤	1錠中 ラクトミン 2mg 酪酸菌 10mg 糖化菌 10mg	下痢、便秘、下痢と 交代性便通異常、胃 腸炎を含む腸内菌叢 の不均衡による症状 の改善	成人1回2錠、1日 3回内服、5歳以上 15歳未満は成人の 半量を内服。
中国	百賜益	中国医药对外贸易有限公司	散剤	1g中 ラクトミン 10mg 酪酸菌 50mg 糖化菌 50mg	下痢、便秘、下痢と 交代性便通異常、胃 腸炎を含む腸内菌叢 の不均衡による症状 の改善	成人1回1包、1日 3回内服、5歳以上 15歳未満は成人の 半量を内服。

\_\_\_\_部の効能・効果、用法・用量については、日本の承認事項と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎<sup>42),43)</sup>

ビオスリー配合錠：破碎したものをグラシン紙で包装。25℃、60%RHの条件で4ヶ月間、菌数は承認規格内であった。

ビオスリー配合 OD 錠：破碎したものをグラシン紙で包装。25℃、60%RHの条件で90日間、菌数は承認規格内であった。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>44)~47)</sup>

簡易懸濁法の社内試験では、ビオスリー配合錠、ビオスリー配合 OD 錠 1 錠を 55℃の温湯 20mL に入れ、5分で懸濁し、懸濁液は 8Fr の経管チューブを通過した。

#### (3) 抗生物質・抗菌剤に対する感受性<sup>48),49)</sup>

- ・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	MIC
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≤
	セフカベ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	200≤
	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



分 類	一 般 名	MIC
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
	ポリミキシン B 硫酸塩	100
サルファ剤	スルファジメトキシ	200 $\leq$
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： $\mu\text{g/mL}$ ）

培 地：ミュラーヒントン寒天培地及び GAM 寒天培地

・抗生物質・抗菌剤に対する感受性試験<sup>50)</sup>

ビオスリー配合散・ビオスリー配合錠・ビオスリー配合 OD 錠中の乳酸菌、酪酸菌、糖化菌は、抗生物質溶液（各抗生物質を  $4\text{mg/mL}$  の濃度になるよう調製）との接触に対し安定であり、ビオスリーとこれらの抗生物質とを同時に投与しても、抗生物質による影響を受けにくいことが示唆された。

乳酸菌、酪酸菌、糖化菌の抗生物質溶液中の生残性（%）

分 類	一 般 名	接触時間 (h)	乳酸菌	酪酸菌	糖化菌
ペニシリン系	アンピシリン	1	94.2	70.9	95.0
	ペニシリン	2	90.7	83.4	99.2
アミノグリコシド系	カナマイシン	48	90.0	75.9	70.0
ホスホマイシン系	ホスホマイシン	3	100	92.0	80.2
マクロライド系	エリスロマイシン	1	82.3	66.7	92.9
テトラサイクリン系	ミノサイクリン	2	83.7	86.5	94.2
	テトラサイクリン	4	90.6	44.8	88.7
ピリドンカルボン酸系	ノルフロキサシン	2	87.9	96.6	98.5
	オフロキサシン	2	100	100	100
	レボフロキサシン	4	100	100	100

## 2. その他の関連資料

該当資料なし