

## 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

ビフィズス菌整腸剤

ビフィズス菌製剤

ビオフェルミン®錠剤

BIOFERMIN® TABLETS

ビオフェルミン®散剤

BIOFERMIN® BIFIDUS POWDER

|                             |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                          | ビオフェルミン錠剤：素錠<br>ビオフェルミン散剤：散剤                                                                                                                                                                                     |
| 製剤の規制区分                     | 該当しない                                                                                                                                                                                                            |
| 規格・含量                       | ビオフェルミン錠剤：1錠中 ビフィズス菌 12mg<br>ビオフェルミン散剤：1g 中 ビフィズス菌 12mg                                                                                                                                                          |
| 一般名                         | 和名：ビフィズス菌<br>洋名：Bifidobacterium                                                                                                                                                                                  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：<br>ビオフェルミン錠剤：2003 年 3 月 14 日<br>ビオフェルミン散剤：2022 年 8 月 15 日<br>薬価基準収載年月日：<br>ビオフェルミン錠剤：2003 年 7 月 4 日<br>ビオフェルミン散剤：2022 年 12 月 9 日<br>販売開始年月日：<br>ビオフェルミン錠剤：2003 年 9 月 9 日<br>ビオフェルミン散剤：2022 年 12 月 9 日 |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名    | 製造販売元：ビオフェルミン製薬株式会社<br>販 売：大正製薬株式会社                                                                                                                                                                              |
| 医薬情報担当者の連絡先                 |                                                                                                                                                                                                                  |
| 問い合わせ窓口                     | 大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター<br>TEL：0120-591-818<br>9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://medical.taisho.co.jp/">https://medical.taisho.co.jp/</a>                                       |

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子化された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。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020 年 4 月改訂)

### 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に審査・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

IF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。IF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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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

|                              |           |                                       |           |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | 4. 用法及び用量に関連する注意                      | 10        |
| 1. 開発の経緯                     | 1         | 5. 臨床成績                               | 10        |
| 2. 製品の治療学的特性                 | 1         | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....           | <b>12</b> |
| 3. 製品の製剤学的特性                 | 1         | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群                 | 12        |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性           | 2         | 2. 薬理作用                               | 12        |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項         | 2         | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....          | <b>25</b> |
| 6. RMP の概要                   | 2         | 1. 血中濃度の推移                            | 25        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>3</b>  | 2. 薬物速度論的パラメータ                        | 25        |
| 1. 販売名                       | 3         | 3. 母集団（ポピュレーション）解析                    | 25        |
| 2. 一般名                       | 3         | 4. 吸収                                 | 26        |
| 3. 構造式又は示性式                  | 3         | 5. 分布                                 | 26        |
| 4. 分子式及び分子量                  | 3         | 6. 代謝                                 | 26        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質              | 3         | 7. 排泄                                 | 26        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号            | 3         | 8. トランスポーターに関する情報                     | 27        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>4</b>  | 9. 透析等による除去率                          | 27        |
| 1. 物理化学的性質                   | 4         | 10. 特定の背景を有する患者                       | 27        |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性         | 4         | 11. その他                               | 27        |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法            | 4         | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | <b>28</b> |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>5</b>  | 1. 警告内容とその理由                          | 28        |
| 1. 剤形                        | 5         | 2. 禁忌内容とその理由                          | 28        |
| 2. 製剤の組成                     | 6         | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                 | 28        |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量              | 6         | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                 | 28        |
| 4. 力価                        | 6         | 5. 重要な基本的注意とその理由                      | 28        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物             | 6         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                  | 28        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性           | 7         | 7. 相互作用                               | 29        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性              | 7         | 8. 副作用                                | 29        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）         | 8         | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                       | 29        |
| 9. 溶出性                       | 9         | 10. 過量投与                              | 29        |
| 10. 容器・包装                    | 9         | 11. 適用上の注意                            | 29        |
| 11. 別途提供される資材類               | 9         | 12. その他の注意                            | 29        |
| 12. その他                      | 9         | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | <b>30</b> |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>10</b> | 1. 薬理試験                               | 30        |
| 1. 効能又は効果                    | 10        | 2. 毒性試験                               | 30        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意             | 10        |                                       |           |
| 3. 用法及び用量                    | 10        |                                       |           |

## 目次

---

### **X. 管理的事項に関する項目 . . . . . 31**

1. 規制区分 . . . . . 31
2. 有効期間 . . . . . 31
3. 包装状態での貯法 . . . . . 31
4. 取扱い上の注意 . . . . . 31
5. 患者向け資材 . . . . . 31
6. 同一成分・同効薬 . . . . . 31
7. 国際誕生年月日 . . . . . 32
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 . . . . . 32
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 . . . 32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容 . . . . . 32
11. 再審査期間 . . . . . 32
12. 投薬期間制限に関する情報 . . . . . 32
13. 各種コード . . . . . 32
14. 保険給付上の注意 . . . . . 32

### **X I . 文献 . . . . . 33**

1. 引用文献 . . . . . 33
2. その他の参考文献 . . . . . 34

### **X II . 参考資料 . . . . . 35**

1. 主な外国での発売状況 . . . . . 35
2. 海外における臨床支援情報 . . . . . 35

### **X III . 備考 . . . . . 36**

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 . . . . . 36
2. その他の関連資料 . . . . . 37

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

正常なヒトの腸内菌叢では、ビフィズス菌等の嫌気性菌が優勢を保ち、健康を維持しているが、この菌叢のバランスがくずれると種々の腸疾患をおこすことが知られている。

ビオフェルミン錠剤は腸内での定着性にすぐれたビフィズス菌 (*Bifidobacterium bifidum* G9-1) を含有し、腸内菌叢の異常による諸症状の改善を目的として創られた錠剤タイプのビフィズス菌整腸剤であり、2003 年 3 月に承認された。

開発当時、薬価基準に収載されている整腸薬のうち、ビフィズス菌を有効成分として配合している製剤はいずれも散剤であり、服用のしやすさや調剤上の取り扱いが簡便であること等から、ビフィズス菌を有効成分とする錠剤を製品化した。

なお、ビオフェルミン錠剤は、錠剤の小型化及び乳糖フリーの処方により、患者への利便性が向上すると考えられること、また、原材料の節減、製造作業効率の向上により、一層の品質向上が期待できることから、有効成分以外の添加剤の変更を行い、2018 年 10 月に一部変更承認を取得した。

さらに、ビオフェルミン錠剤と同じ有効成分である散剤の開発を行い、「ビオフェルミン散剤」として 2022 年 8 月に承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤に含まれるビフィズス菌は腸内で増殖し、乳酸と酢酸を産生して腸内菌叢の正常化をはかり、整腸作用をあらわす。（「VI. 2. (1)作用機序・作用部位」の項参照）
- (2) 本剤を投与することで、ビフィズス菌優位の腸内菌叢に導くことにより、下痢や便秘等の腹部症状の改善に効果を発揮する。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤（ビオフェルミン錠剤及びビオフェルミン散剤）は乳糖フリーである。（「IV. 2. (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

ビオフェルミン錠剤は 2018 年 10 月に、錠剤の小型化及び添加剤の変更を行い、一部変更承認を取得した。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

## I. 概要に関する項目

---

### 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  |

### 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

ビオフィエルミン®錠剤

ビオフィエルミン®散剤      ®は登録商標

#### (2) 洋名

BIOFERMIN® TABLETS

BIOFERMIN® BIFIDUS POWDER

#### (3) 名称の由来

ビオフィエルミン (BIOFERMIN) の「BIO」はバイオに通じる言葉で「生命の、生きた」を意味し、「FERMIN」は「ferment (発酵、酵素)」に由来する。生きた微生物 (乳酸菌) と宿主 (ヒト) の有益な関係、すなわち乳酸菌製剤のあり方を表現したものである。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ビフィズス菌

#### (2) 洋名 (命名法)

Bifidobacterium

#### (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

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) 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

該当しない

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方外医薬品規格「ビフィズス菌」の確認試験に準拠する。

定量法：日本薬局方外医薬品規格「ビフィズス菌」の定量法に準拠する。

## IV. 製剤に関する項目

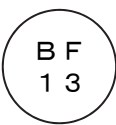
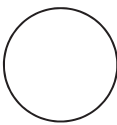
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ビオフェルミン錠剤：素錠

ビオフェルミン散剤：散剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名   | ビオフェルミン錠剤                                                                         |                                                                                   |                                                                                   | ビオフェルミン散剤     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 性状・剤形 | 白色～わずかに淡黄色の素錠                                                                     |                                                                                   |                                                                                   | 白色～わずかに淡黄色の散剤 |
| 外形    | 表面                                                                                | 裏面                                                                                | 側面                                                                                |               |
|       |  |  |  |               |
|       | 直径                                                                                | 厚さ                                                                                | 重さ                                                                                |               |
|       | 8mm                                                                               | 4.2mm                                                                             | 220mg                                                                             |               |
| 識別コード | BF13                                                                              |                                                                                   |                                                                                   | BF13P（分包）     |

#### (3) 識別コード

「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照

#### (4) 製剤の物性

ビオフェルミン錠剤 <sup>1),2)</sup>

|      |       |
|------|-------|
| 硬度   | 78.9N |
| 崩壊時間 | 3.7 分 |

ビオフェルミン散剤 <sup>3)</sup>

| 粒度分布 | 850μm < 粒度         | 0.3%                  |
|------|--------------------|-----------------------|
|      | 500μm < 粒度 < 850μm | 1.2%                  |
|      | 75μm < 粒度 < 500μm  | 74.2%                 |
|      | 粒度 < 75μm          | 24.4%                 |
| 見掛密度 |                    | 0.55g/cm <sup>3</sup> |
| 安息角  |                    | 31.0°                 |
| 乾燥減量 |                    | 2.5%                  |

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 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  | ビオフェルミン錠剤                                                                            | ビオフェルミン散剤                                                  |
| 有効成分 | 1錠中<br>ビフィズス菌 12mg                                                                   | 1g 中<br>ビフィズス菌 12mg                                        |
| 添加剤  | 結晶セルロース<br>トウモロコシデンプン<br>白糖<br>沈降炭酸カルシウム<br>アメ粉<br>フラクトオリゴ糖<br>無水ケイ酸<br>ステアリン酸マグネシウム | バレイショデンプン<br>沈降炭酸カルシウム<br>ブドウ糖<br>白糖<br>デキストリン<br>フラクトオリゴ糖 |

#### (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

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### 1) ビオフェルミン錠剤<sup>4)</sup>

| 試験の種類  | 保存条件      | 保存形態                 | 保存期間     | 結果  |
|--------|-----------|----------------------|----------|-----|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | PTP 包装＋<br>ピロー包装     | 3 年 2 ヶ月 | 規格内 |
|        |           | アルミ袋<br>(1,000 錠包装品) |          |     |

測定項目：生菌数

#### 2) ビオフェルミン散剤<sup>5)</sup>

| 試験の種類  | 保存条件      | 保存形態                       | 保存期間 | 結果  |
|--------|-----------|----------------------------|------|-----|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | SP 包装                      | 3 年  | 規格内 |
|        |           | アルミ袋<br>(500g 包装品、1kg 包装品) |      |     |

測定項目：生菌数

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

バイオフェルミン散剤<sup>6)</sup>

| 配合薬品名*               | 配合比**   | 開始時 | 1w | 2w | 3w | 4w |
|----------------------|---------|-----|----|----|----|----|
| ベリチーム配合顆粒            | 1 : 1   | ○   | ○  | ○  | ○  | ○  |
| ロペミン細粒 0.1%          | 1 : 1   | ○   | ○  | △  | △  | ×  |
| タンニン酸アルブミン原末「マルイシ」   | 1 : 1   | ○   | ○  | ○  | △  | △  |
| 次硝酸ビスマス「ニッコー」        | 1 : 1   | ○   | ○  | △  | △  | ×  |
| ミルラクト細粒 50%          | 1 : 0.5 | ○   | ○  | △  | △  | ×  |
| ガスモチン散 1%            | 1 : 0.5 | ○   | ○  | △  | △  | ×  |
| 大建中湯                 | 1 : 2.5 | ○   | ○  | △  | ×  | —  |
| 小建中湯                 | 1 : 2.5 | ○   | ○  | △  | △  | —  |
| 桂枝加芍薬湯               | 1 : 2.5 | ○   | ○  | ○  | △  | △  |
| 大承気湯                 | 1 : 2.5 | ○   | △  | △  | ×  | —  |
| 大黃甘草湯                | 1 : 2.5 | ○   | △  | △  | —  | —  |
| 麻子仁丸                 | 1 : 2.5 | ○   | △  | △  | △  | △  |
| アローゼン顆粒              | 1 : 0.5 | ○   | △  | △  | △  | ×  |
| アドソルビン原末             | 1 : 1   | ○   | △  | △  | △  | —  |
| カルボシステイン細粒 50%「ツルハラ」 | 1 : 1   | ○   | △  | △  | ×  | —  |
| ナウゼリンドライシロップ 1%      | 1 : 1   | ○   | △  | △  | —  | —  |
| ガスコン散 10%            | 1 : 0.5 | ○   | △  | △  | ×  | —  |
| 酸化マグネシウム「NP」原末       | 1 : 0.5 | ○   | △  | △  | ×  | —  |
| 酸化マグネシウム細粒 83%       | 1 : 0.6 | ○   | △  | △  | ×  | —  |

\* 配合薬剤名は試験実施時の名称

\*\* バイオフェルミン散剤を 1 とした場合の各配合薬品の比率

[試験方法] 試験条件：25℃/60%RH、グラシン紙分包

観察項目：生菌数、外観（参考として乾燥減量）

[評価基準] ○：生菌数が規格内で外観に変化なし

△：生菌数が規格内で外観に変化あり

×

—：試験結果なし

## IV. 製剤に関する項目

### 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

ビオフェルミン錠剤

126錠 [21錠 (PTP) ×6枚]、630錠 [21錠 (PTP) ×10枚×3]、  
1,680錠 [21錠 (PTP) ×10枚×8]、1,000錠 [バラ]

ビオフェルミン散剤

120g [1g (分包) ×120]、600g [1g (分包) ×600]、500g [バラ]、1kg [バラ]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

ビオフェルミン錠剤

| 外箱  |         | 紙                       |
|-----|---------|-------------------------|
| PTP | ピロー包装   | ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、金属 |
|     | PTP シート | ポリプロピレン、金属              |
| バラ  | 容器      | ポリエチレン、ポリプロピレン          |
|     | アルミ袋    | ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、金属 |

ビオフェルミン散剤

| 外箱 | 紙                       |
|----|-------------------------|
| 分包 | ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、金属 |
| バラ | ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、金属 |

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. 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. 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

ビオフェルミン錠剤

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。

ビオフェルミン散剤

通常、成人 1 日 3～6g 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) 用法及び用量の設定の経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 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

## V. 治療に関する項目

---

### (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

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ビフィズス菌<sup>注)</sup>

*Bifidobacterium*

注) 日本薬局方外医薬品規格収載名

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：消化器官（小腸下部～大腸）

作用機序：ビフィズス菌は腸内で増殖し、乳酸と酢酸を産生して腸内菌叢の正常化をはかり、整腸作用をあらわす。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 病原性細菌への影響

##### ①大腸菌、サルモネラ菌への影響（*in vitro*）<sup>7)</sup>

病原性細菌（大腸菌又はサルモネラ菌）及びビフィズス菌の共培養試験を行い、大腸菌又はサルモネラ菌の増殖に対するビフィズス菌の影響を検討した。

##### 【試験方法】

大腸菌又はサルモネラ菌及びビオフェルミン錠剤/散剤配合ビフィズス菌（*Bifidobacterium bifidum* G9-1、以下 BBG9-1）を、それぞれの菌数に調製した菌懸濁液各 1mL を試験培地 8mL に接種し、37℃、24 時間共培養し、培養液中の病原性細菌数及び pH を測定した。

〔菌種〕

BBG9-1（ $2.0 \times 10^9$ CFU/mL）

大腸菌（ $2.0 \times 10^7$ CFU/mL）

サルモネラ菌（ $2.0 \times 10^7$ CFU/mL）

##### 【試験結果】

BBG9-1 と病原性細菌の共培養により、次の結果が得られた。

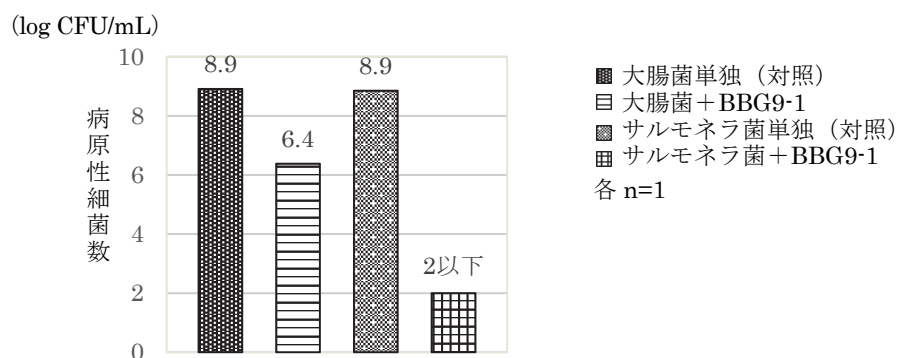


図 VI-1 ビフィズス菌の病原性細菌数への影響

表 VI-1 ビフィズス菌の pH への影響

|    | 大腸菌単独 (対照) | 大腸菌+BBG9-1 | サルモネラ菌単独 (対照) | サルモネラ菌+BBG9-1 |
|----|------------|------------|---------------|---------------|
| pH | 5.3        | 4.7        | 5.0           | 4.4           |

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②ディフィシル菌への影響 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

*Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* (以下 CD) 及びビフィズス菌の共培養試験を行い、CD の増殖に対するビフィズス菌の影響を検討した。

#### 【試験方法】

CD 及び BBG9-1 をそれぞれの菌数に調製した各培養液を、混合して液量 10mL とし、37℃、18 時間嫌気条件下にて共培養し、培養液中の CD 菌数及び pH を測定した。

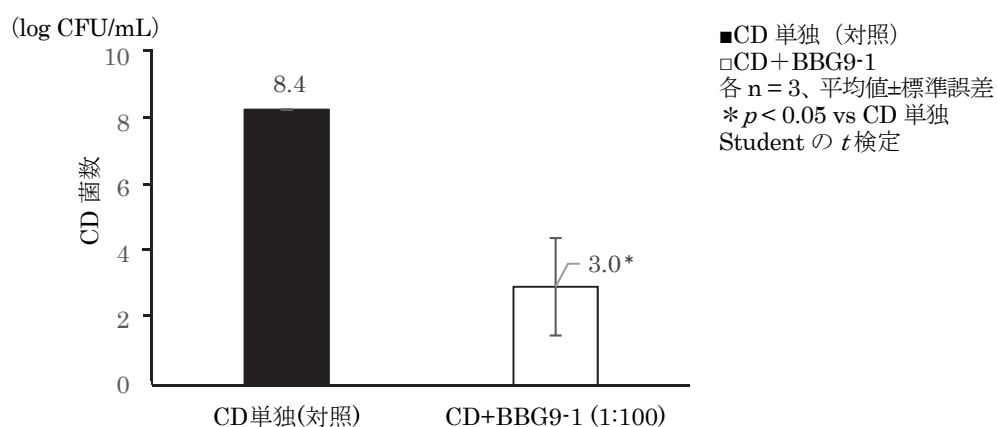
〔菌種〕

BBG9-1 ( $1.0 \times 10^8$  CFU/mL)

CD ( $1.0 \times 10^6$  CFU/mL)

#### 【試験結果】

BBG9-1 と CD の共培養により、培養液中の CD 菌数と pH が有意に低下した。



図VI-2 共培養条件下における 18 時間培養後の CD 菌数への影響

表VI-2 共培養条件下における 18 時間培養後の pH への影響

|    | CD 単独 (対照) | CD+BBG9-1 |
|----|------------|-----------|
| pH | 5.6        | 4.8*      |

各 n = 3、平均値±標準誤差  
 \*  $p < 0.05$  vs CD 単独、Student の  $t$  検定

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 抗菌薬投与マウスに対する影響

#### ①各種抗菌薬併用マウスの糞便中におけるビフィズス菌の生菌数への影響<sup>9)</sup>

マウスにビフィズス菌と抗菌薬（ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、マクロライド系）を併用投与し、糞便中におけるビフィズス菌の生菌数を測定した。

#### 【試験方法】

6 週齢の ICR 雄性マウス（SPF マウス）を次の 4 群に分け、3 日間強制経口投与した。最終投与翌日に糞便を採取し、糞便中における BBG9-1 の生菌数を測定した。

#### 〔投与群〕

Vehicle 群 : コントロールとしてリン酸緩衝生理食塩水（以下 PBS）を投与

BBG9-1 単独投与群 : BBG9-1 ( $1.0 \times 10^9$  CFU/匹) と PBS を 1 日 3 回投与

抗菌薬単独投与群 : 抗菌薬\*と PBS を 1 日 2 回又は 3 回投与

BBG9-1+抗菌薬併用投与群 : BBG9-1 ( $1.0 \times 10^9$  CFU/匹) を 1 日 3 回と抗菌薬\*を投与

\* 抗菌薬 : AMPC (アモキシシリン、4.2 mg/kg) 1 日 3 回投与

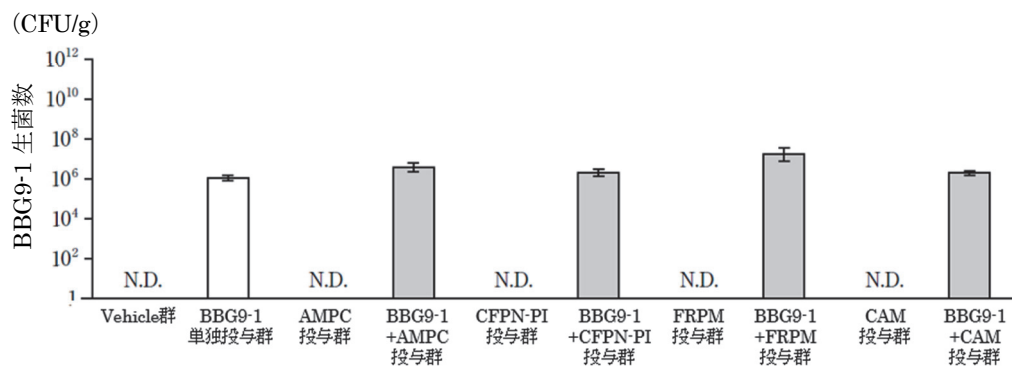
CFPN-PI (セフカペンピボキシル、1.7 mg/kg) 1 日 3 回投与

FRPM (ファロペネム、3.3 mg/kg) 1 日 3 回投与

CAM (クラリスロマイシン、3.3 mg/kg) 1 日 2 回投与

#### 【試験結果】

BBG9-1 の生菌数は、抗菌薬との併用時においても BBG9-1 単独投与時と有意差はなかった。



各 n = 8、平均値±標準誤差、N.D. : 検出限界以下  
vs. BBG9-1 単独投与群、Steel もしくは Dunnett による検定

図VI-3 抗菌薬併用マウスの糞便中における BBG9-1 の生菌数

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②ニューキノロン系抗菌薬投与マウスの腸内菌叢に対するビフィズス菌の影響<sup>10)</sup>

マウスにビフィズス菌と抗菌薬（ニューキノロン系）を投与し、腸内菌叢攪乱に対するビフィズス菌の影響を検討した。

#### 【試験方法】

6週齢の雄性 ICR マウス（SPF マウス）を次の 3 群に分け、4 日間連続強制経口投与した。最終投与翌日に盲腸内容物を摘出し、菌叢解析を行った。菌叢解析は、次世代シーケンサーを用いた網羅的 16S rRNA 配列解析を行った。腸内菌叢構成の非類似度の算出は統計解析ソフト R の `vegdist` 関数を用いて行い、得られた距離をもとに PCoA を行った。

〔投与群〕

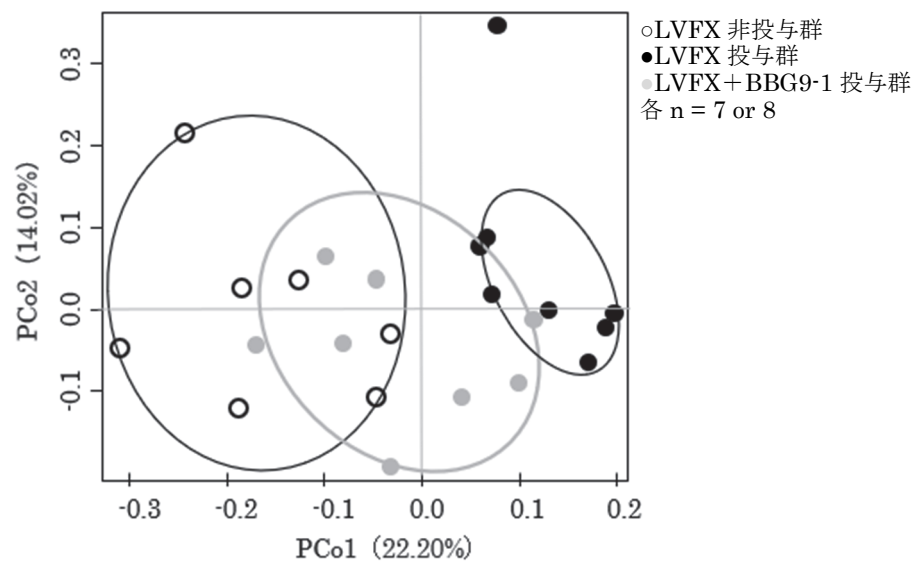
LVFX 非投与群：コントロールとして PBS を投与

LVFX 投与群：レボフロキサシン（以下 LVFX、8.3mg/kg）を 1 日 1 回投与

LVFX+BBG9-1 投与群：LVFX（8.3mg/kg）を 1 日 1 回と BBG9-1（ $3.3 \times 10^8$  CFU/匹）を 1 日 3 回投与

#### 【試験結果】

LVFX+BBG9-1 投与群の菌叢プロファイルは LVFX 投与群と LVFX 非投与群の間に位置した。



図VI-4 ニューキノロン系抗菌薬投与マウスにおける腸内菌叢プロファイルの PCoA

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 下痢モデルに対する影響

#### ① レクチン食給餌下痢モデル（ラット）に対する影響<sup>11)</sup>

レクチン食給餌下痢モデル（ラット）に対するビフィズス菌の作用について、糞便状態及び糞便菌叢への影響から検討した。

#### 【試験方法】

4 週齢の Wistar 系雄性ラットにレクチン食を 2 日間給餌し、下痢を発症させた後、次の 2 群に分け 4 日間給餌し、糞便菌叢を確認した。糞便菌叢の評価は光岡の方法<sup>12)</sup>に準じて実施した。

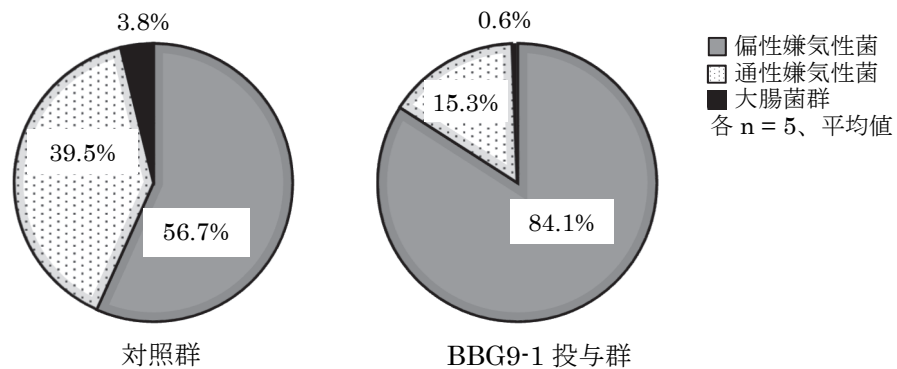
#### 〔投与群〕

対照群 : レクチン食給餌（下痢モデル）

BBG9-1 投与群 : BBG9-1 ( $2.9 \sim 3.4 \times 10^{10}$  CFU/g) を含むレクチン食給餌

#### 【試験結果】

BBG9-1 の投与により糞便中の偏性嫌気性菌の占有率は 84.1%（対照群 56.7%）、大腸菌群の占有率は 0.6%（対照群 3.8%）となった。



図VI-5 レクチン食給餌 6 日後の糞便菌叢

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②PHA 誘発性下痢モデル（ラット）に対する影響<sup>13)</sup>

PHA 誘発性下痢モデル（ラット）を用い、下痢症状、大腸菌及び腸内菌叢に及ぼすビフィズス菌の影響を検討した。

#### 【試験方法】

5 週齢の雄性 Wistar ラットにフィトヘマグルチニン（以下 PHA）を 3 日間経口投与することで下痢を誘導した。ケージの下に敷いた濾紙上に下痢便に起因する汚点染みを認めた場合に下痢の発症と判定した。最終投与翌日にイソフルラン麻酔下にて、空腸、回腸、盲腸、結腸及び糞便の内容物を採取し、各部位の菌叢解析を行い、大腸菌の相対存在割合を求めた。菌叢解析は 16S rRNA シーケンスに基づいて行い、腸内菌叢構成の非類似度の計算は、統計解析ソフト R の vegdist 関数を使用し、得られた距離を基に、PCoA を実施した。

#### 〔投与群〕

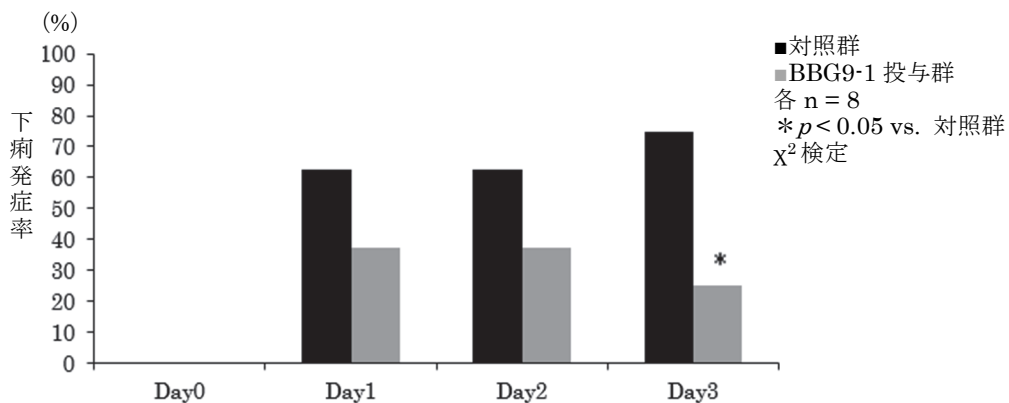
普通食群 : コントロールとして PBS を投与

対照群 : PHA-P (20mg) を 1 日 2 回投与（下痢モデル）

BBG9-1 投与群 : PHA-P (20mg) を 1 日 2 回 + BBG9-1 ( $3.3 \times 10^8$ CFU) を 1 日 3 回投与

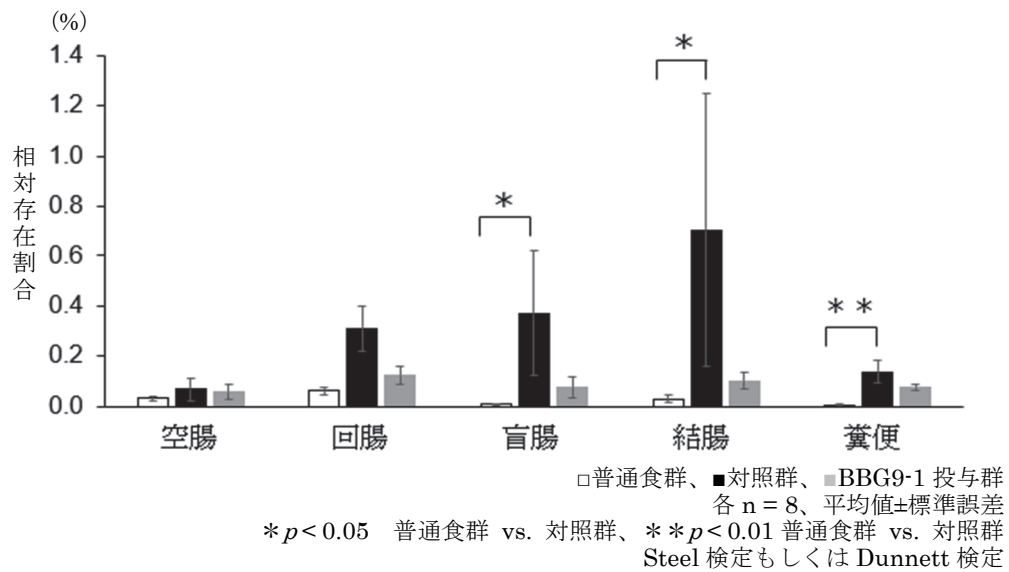
#### 【試験結果】

BBG9-1 の投与により PHA による下痢症状を 3 日目にて有意に抑制した（図VI-6）。各部位における大腸菌の相対存在割合及び菌叢プロファイルは図VI-7 及び図VI-8 の通りであり、対照群は普通食群と異なる菌叢プロファイルを示し、BBG9-1 投与群は普通食群と対照群の間に位置した。

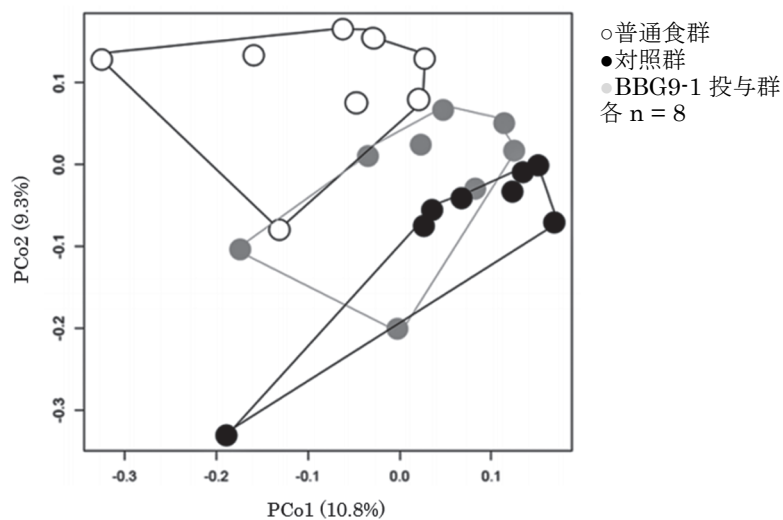


図VI-6 PHA 誘発性下痢モデル（ラット）における下痢発症率

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-7 PHA 誘発性下痢モデル（ラット）における各部位の大腸菌の相対存在割合



図VI-8 PHA 誘発性下痢モデル（ラット）における腸内菌叢プロファイルの PCoA

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③ロタウイルス感染乳飲みマウスに対する影響<sup>14)</sup>

マウスを用い、ロタウイルス感染後のビフィズス菌の治療的投与による下痢症状への影響を検討した。

#### 【試験方法】

7日齢のBALB/c乳飲みマウスにロタウイルス（以下RV）溶液を50 $\mu$ L（ $1.5 \times 10^6$  PFU/匹/日）経口投与した。BBG9-1はRV感染1日後から感染7日後まで経口投与し、糞便の性状を1日1回確認した。

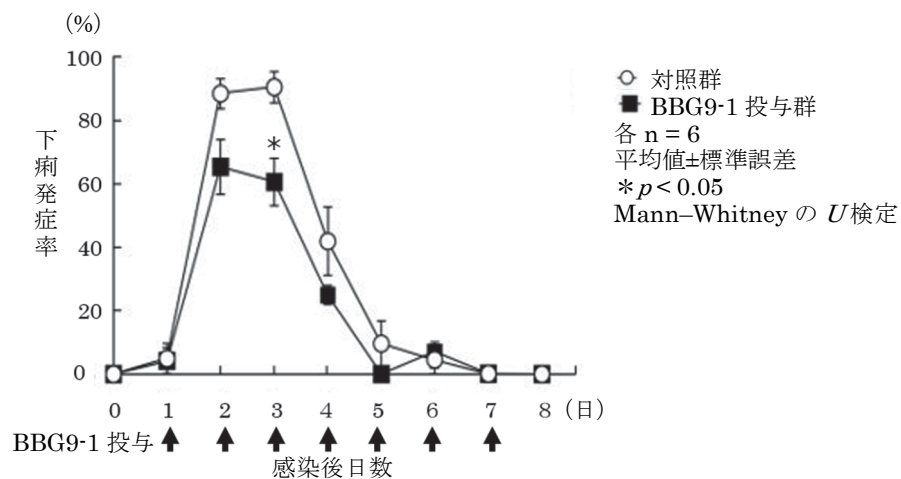
〔投与群〕

対照群 : RV（ $1.5 \times 10^6$  PFU/匹/日）感染+PBS投与

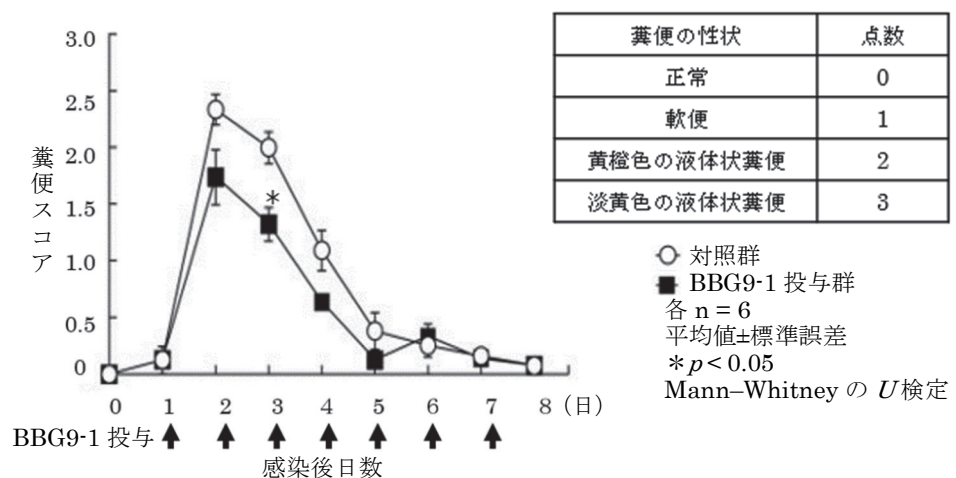
BBG9-1投与群 : RV（ $1.5 \times 10^6$  PFU/匹/日）感染+BBG9-1（ $3.0 \times 10^7$  CFU/匹/日）投与

#### 【試験結果】

対照群と比べBBG9-1投与群では、感染3日後において下痢発症率と糞便スコアが変化した。



図VI-9 ロタウイルス感染乳飲みマウスにおける下痢発症率



図VI-10 ロタウイルス感染乳飲みマウスにおける糞便スコア

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) 便秘モデルに対する影響

#### ① 腸内酢酸量及び腐敗産物量への影響（ラット）<sup>15)</sup>

便秘モデル（ラット）における腸内酢酸量及び腐敗産物量への影響を検討した。

#### 【試験方法】

7週齢の雄性SD系ラットに1%低繊維食を3日間給餌して便秘を誘発し、その後次の2群に分け4日間給餌した後、採取した盲腸内容物中の酢酸濃度及び*p*-クレゾール濃度を測定した。

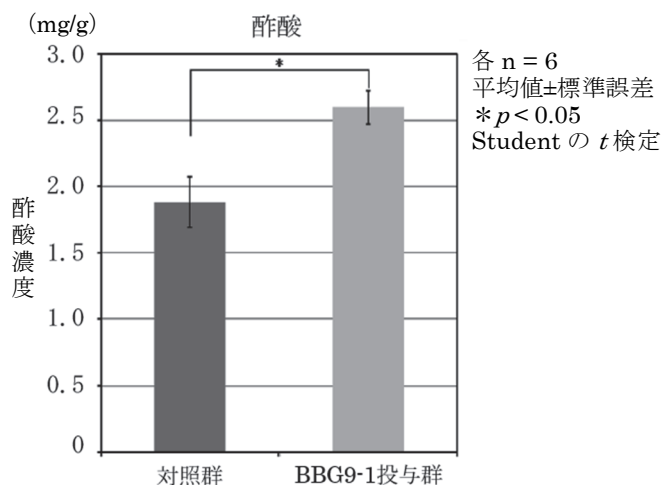
〔投与群〕

対照群 : 低繊維食給餌（便秘モデル）

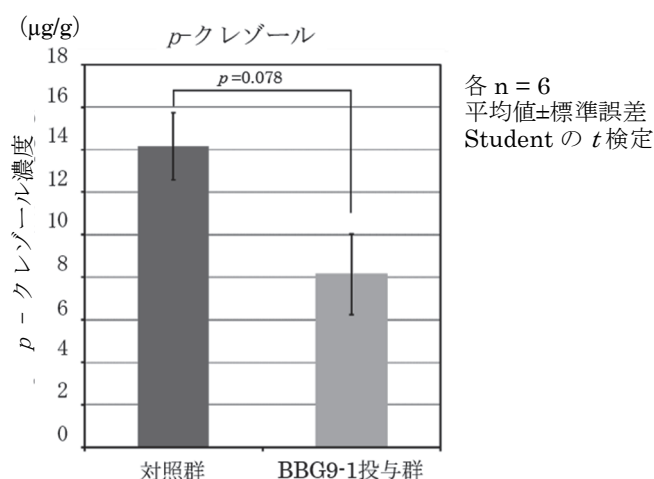
BBG9-1投与群 : BBG9-1 ( $4.4 \times 10^{10}$  CFU/g) を含む低繊維食給餌

#### 【試験結果】

BBG9-1投与により、盲腸内容物の酢酸濃度が増加した。



図VI-11 低繊維食給餌便秘モデル（ラット）における酢酸濃度



図VI-12 低繊維食給餌便秘モデル（ラット）における *p*-クレゾール濃度

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②糞便含水率に及ぼす影響（ラット）<sup>16)</sup>

低繊維食給餌便秘モデル（ラット）の糞便含水率に及ぼすビフィズス菌の影響を検討した。

#### 【試験方法】

7週齢の雄性SD系ラットを次の3群に分け7日間給餌し、1、3及び7日後に糞便を採取し、新鮮糞便量（F）及び105℃で24時間乾燥後の乾燥糞便量（D）を測定し、糞便含水率を算出<sup>\*</sup>した。（※糞便含水率（%）＝〔（F－D）/F〕×100）

#### 〔投与群〕

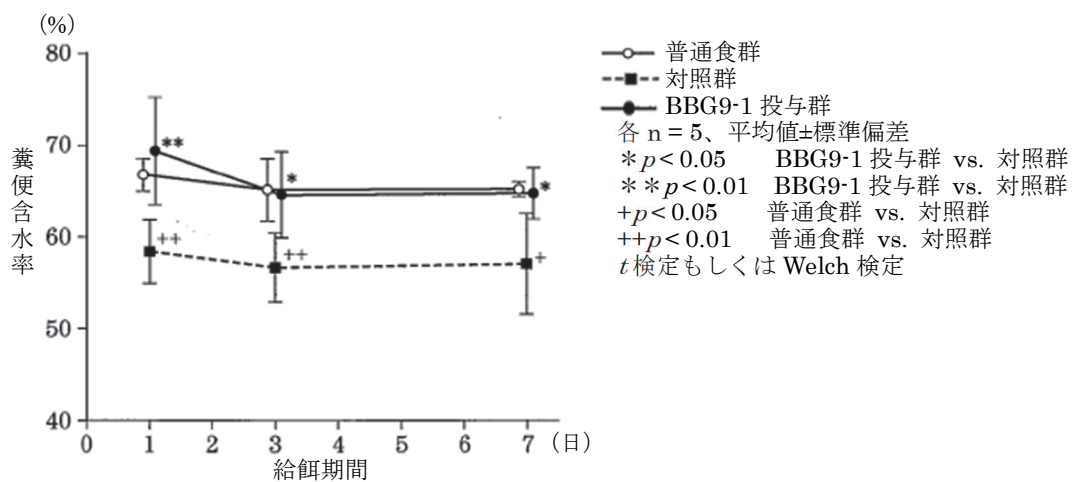
普通食群：粉末飼料（通常飼料）

対照群：低繊維食給餌（便秘モデル）

BBG9-1 投与群：BBG9-1（ $1 \times 10^{10}$  CFU/g）を含む低繊維食給餌

#### 【試験結果】

BBG9-1 の投与により、対照群と比べて糞便含水率が上昇した。



図VI-13 低繊維食給餌便秘モデル（ラット）における糞便含水率

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③腸内菌叢に及ぼす影響（ラット）<sup>17)</sup>

低繊維食給餌便秘モデル（ラット）の腸内菌叢に及ぼすビフィズス菌の影響を検討した。

#### 【試験方法】

7 週齢の雄性 SD 系ラットに低繊維粉末飼料を 3 日間給餌することで便秘を誘導した。その後、次の 3 群に分け 14 日間試験食を給餌した。最終給餌日に、イソフルラン麻酔下にて盲腸を採取し、急速凍結後  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存し、網羅的 16S rRNA 配列解析にて菌叢解析を行い、菌叢プロファイル及び各腸内細菌の相対占有率を求めた。

#### 【投与群】

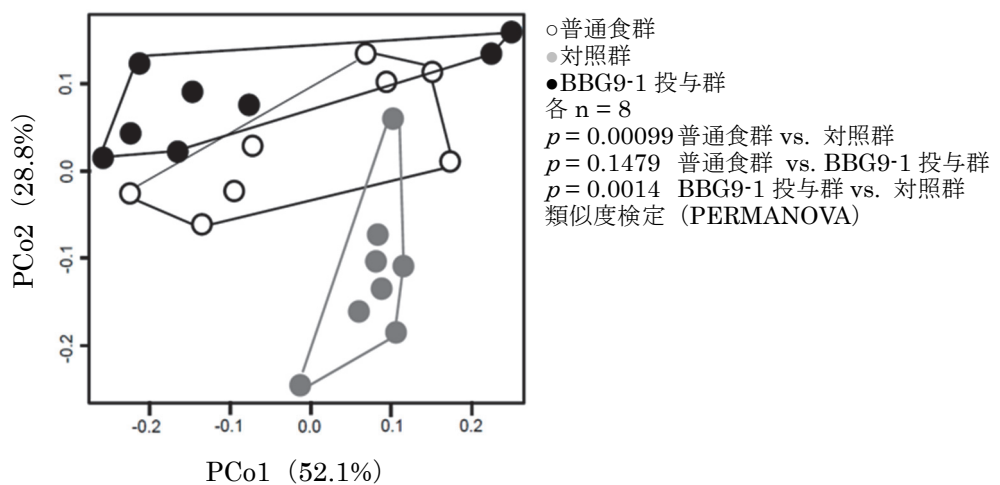
普通食群 : 粉末飼料（通常飼料）

対照群 : 低繊維食+デキストリン粉末の混合（便秘モデル）

BBG9-1 投与群 : 低繊維食+BBG9-1 ( $1.94 \times 10^{10}$  CFU/g) 乾燥菌体粉末の混合

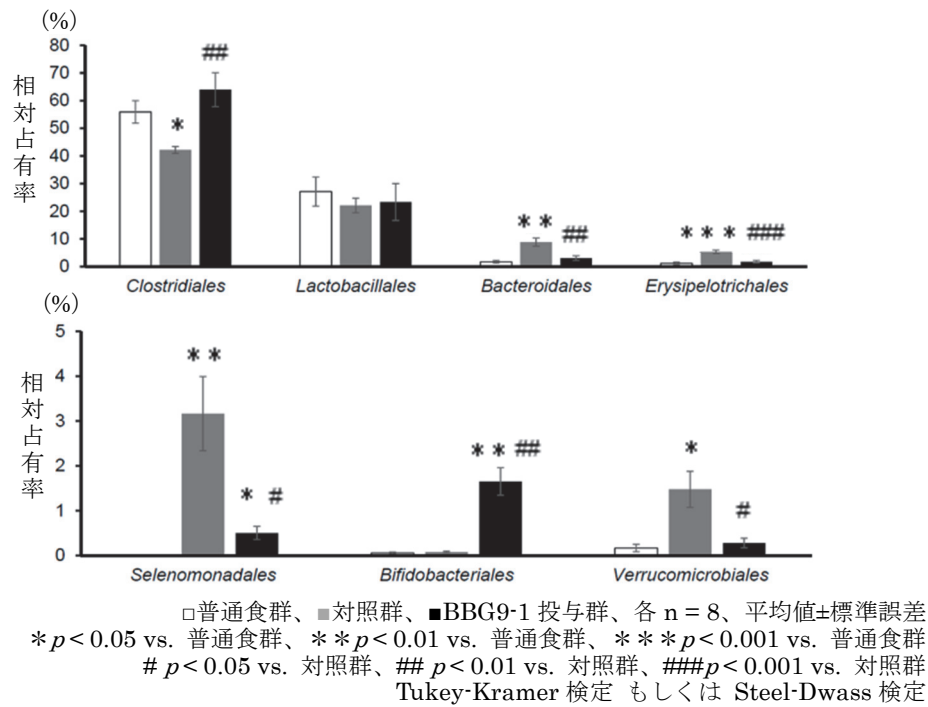
#### 【試験結果】

対照群は普通食群と異なる菌叢プロファイルを示し、BBG9-1 投与群は普通食群の菌叢プロファイルと有意差がなく、対照群と異なる位置になった（図VI-14）。また、対照群は普通食群と比べてクロストリジウム目の減少、バクテロイデス目等の増加が観察されたが、BBG9-1 投与群においてはセレンomonas目等を除き、これらの変化は観察されなかった（図VI-15）。



図VI-14 低繊維食給餌便秘モデル（ラット）における腸内菌叢プロファイルの PCoA

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-15 低繊維食給餌便秘モデル（ラット）における各細菌の相対占有率

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 5) 生物学的試験

#### ① ビオフェルミン錠剤及び標準製剤の比較試験 (*in vitro* 効力試験) <sup>18)</sup>

ビオフェルミン錠剤及び標準製剤の生物学的同等性を示すために、*in vitro* 効力試験（胃モデル試験）を実施した。

##### 【試験方法】

ビオフェルミン錠剤及び標準製剤について、溶出試験器のベッセルを胃に見立てて、pH を経時変動させた試験液中の菌の生残性を比較した。

##### 【試験結果】

各試験条件において、生物学的同等性の指標として設定したパラメータを算出し、標準製剤の平均値に対する両製剤の平均値の差の 90%信頼区間の比を算出した結果、ビオフェルミン錠剤と標準製剤は生物学的に同等であること（生物学的同等性）が確認された。

#### ② ビオフェルミン散剤及びビオフェルミン錠剤の比較試験 (*in vitro* 効力試験) <sup>19)</sup>

ビオフェルミン散剤及びビオフェルミン錠剤の生物学的同等性を示すために、*in vitro* 効力試験（胃モデル試験）を実施した。

##### 【試験方法】

ビオフェルミン散剤及びビオフェルミン錠剤について、溶出試験器のベッセルを胃に見立てて、pH を経時変動させた試験液中の菌の生残性を比較した。

##### 【試験結果】

各試験条件において、生物学的同等性の指標として設定したパラメータを算出し、ビオフェルミン錠剤の平均値に対する両製剤の平均値の差の 90%信頼区間の比を算出した結果、ビオフェルミン散剤とビオフェルミン錠剤は生物学的に同等であること（生物学的同等性）が確認された。

### (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**

該当資料なし

### **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**

該当しない

#### **(2) パラメータ変動要因**

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

該当しない

(本剤中のビフィズス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はなく、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

該当資料なし

## **VII. 薬物動態に関する項目**

---

### **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**

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**

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**

設定されていない

### **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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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

設定されていない

#### （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

ビオフェルミン錠剤

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

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

### 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

ビオフェルミン錠剤<sup>20)</sup>

| 動物種<br>(n 数/群)  | 投与方法 | 投与量        | 主な所見                                               |
|-----------------|------|------------|----------------------------------------------------|
| マウス<br>(雌雄各 10) | 経口   | 5,000mg/kg | 中毒症状及び死亡例は認められず、一般状態、体重変化、剖検においても特記すべき所見は認められなかった。 |

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (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

製 剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

ビオフェルミン錠剤

有効期間：3年2ヵ月

ビオフェルミン散剤

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

ビオフェルミン錠剤

室温保存

ビオフェルミン散剤

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

ビオフェルミン錠剤

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は生菌製剤であるので、開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 本剤は吸湿により、変色することがある。変色したものは使用しないこと。

特に本剤をグラシン紙等の包材に分包して投与する場合には、気密性の高い容器に入れ、湿度の低い場所に保存すること。

20.3 本剤は衝撃により、錠剤が割れることがあるので、取扱いには十分注意すること。

ビオフェルミン散剤

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は生菌製剤であるので、開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 本剤は吸湿により、変色することがある。変色したものは使用しないこと。

特に本剤をグラシン紙等の包材に分包して投与する場合には、気密性の高い容器に入れ、湿度の低い場所に保存すること。

### 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

## X. 管理的事項に関する項目

### 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

| 販売名       | 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    |
|-----------|------------|------------------|------------|------------|
| ビオフェルミン錠剤 | 2003年3月14日 | 21500AMZ00357000 | 2003年7月4日  | 2003年9月9日  |
| ビオフェルミン散剤 | 2022年8月15日 | 30400AMX00313000 | 2022年12月9日 | 2022年12月9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

該当しない

### 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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ビオフェルミン錠剤 | 2316020F1029          | 2316020F1029        | 115275302 | 620000094            |
| ビオフェルミン散剤 | 2316020B1027          | 2316020B1027        | 129200801 | 622920001            |

### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬における後発医薬品である。

## X I . 文 献

---

### 1. 引 用 文 献

- 1) 社内資料: Biofermin錠剤の硬度
- 2) 社内資料: Biofermin錠剤の崩壊試験
- 3) 社内資料: Biofermin散剤の物性
- 4) 社内資料: Biofermin錠剤の安定性の検討
- 5) 社内資料: Biofermin散剤の安定性の検討
- 6) 社内資料: Biofermin散剤の配合変化
- 7) 社内資料: Biofermin錠剤・散剤配合ビフィズス菌による病原性細菌の増殖抑制作用
- 8) 社内資料: Biofermin錠剤・散剤配合ビフィズス菌による *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* の増殖抑制作用
- 9) 山本美幸 他: 医学と薬学. 2020;77 (10) :1417-1426
- 10) 巻崎寛 他: 医学と薬学. 2016;73 (12) :1531-1536
- 11) 北田雪絵 他: 新薬と臨牀. 2003;52 (6) :761-769
- 12) 光岡知足: 感染症学会誌. 1971;45 (9) :406-419
- 13) Makizaki Y, et al.: Microbiology and Immunology. 2019;63 (12) :481-486 (PMID:31544979)
- 14) Kawahara T, et al.: PLOS ONE. 2017;12 (3) :e0173979 (PMID:28346473)
- 15) 社内資料: Biofermin錠剤・散剤配合ビフィズス菌による腸内酢酸量および腐敗産物量への影響 (便秘モデルラット)
- 16) 伊佐康浩 他: 医学と薬学. 2003;49 (5) :745-751
- 17) Makizaki Y, et al.: Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2019;38 (2) :49-53 (PMID:31106107)
- 18) 社内資料: Biofermin錠剤の生物学的同等性
- 19) 社内資料: Biofermin散剤の生物学的同等性
- 20) 社内資料: Biofermin錠剤の単回投与毒性試験
- 21) 社内資料: Biofermin錠剤の安定性 (粉碎のうえ分包、乾燥剤使用下)
- 22) 社内資料: Biofermin錠剤の安定性 (粉碎のうえ分包、25℃・60%RH)
- 23) 社内資料: Biofermin錠剤の安定性 (粉碎のうえ散薬瓶保存、乾燥剤使用下)
- 24) 社内資料: 簡易懸濁法を実施する際のBiofermin錠剤の崩壊時間と安定性
- 25) 社内資料: 簡易懸濁法を実施する際のBiofermin散剤の安定性
- 26) 社内資料: 簡易懸濁法を実施する際のBiofermin錠剤の経管チューブ通過性
- 27) 社内資料: 簡易懸濁法を実施する際のBiofermin散剤の経管チューブ通過性

## X I . 文献

---

### 2. その他の参考文献

■一般的なビフィズス菌のメカニズムについて

- i )福田能啓 他:診療と新薬. 2020;57 (2) :80-97

■臨床便秘症状に及ぼす影響について

- i )Fuyuki A, et al.:Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2021;40 (2) :105-114  
(PMID:33996367)

■NSAID 誘起小腸傷害へ及ぼす影響について

- i )天ヶ瀬紀久子 他:潰瘍. 2013;40 (1) :25-29  
ii )天ヶ瀬紀久子 他:薬理と治療. 2014;42 (8) :581-589  
iii)Yoshihara T, et al.:Gut Microbes. 2020;11 (5) :1385-1404 (PMID:32515658)

■IBS へ及ぼす影響について

- i )Fukui H, et al.:Scientific Reports. 2018;8 (1) :12384 (PMID:30120330)

■メトホルミン塩酸塩誘発軟便へ及ぼす影響について

- i )Makizaki Y, et al.:Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2020;39 (3) :145-151  
(PMID:32775133)

## **X II. 参考資料**

---

### **1. 主な外国での発売状況**

海外では発売されていない（2024 年 9 月時点）

### **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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉碎

ビオフェルミン錠剤<sup>21),22),23)</sup>

粉碎により生菌数の低下が認められたが、製品規格は維持していた。また、粉碎したものを下記保存条件で保存し、経時的に生菌数を測定したところ、下表の通りであった。

| 保存条件          | 保存形態                                    | 保存期間 | 結果                    |
|---------------|-----------------------------------------|------|-----------------------|
| 25℃<br>/60%RH | グラシン紙分包 (1g/包)<br>+チャック付きポリ袋<br>(乾燥剤あり) | 3 ヶ月 | 3 ヶ月目に含有生菌数が規格下限を下回った |
| 25℃<br>/60%RH | グラシン紙分包 (1g/包)<br>+チャック付きポリ袋<br>(乾燥剤なし) | 6 週間 | 6 週目に含有生菌数が規格下限を下回った  |
| 25℃<br>/60%RH | グラシン紙分包 (1g/包)                          | 6 週間 | 6 週目に含有生菌数が規格下限を下回った  |
| 25℃<br>/60%RH | 散薬瓶* (乾燥剤あり)                            | 3 ヶ月 | 3 ヶ月目に含有生菌数が規格下限を下回った |
| 25℃<br>/60%RH | 散薬瓶* (乾燥剤なし)                            | 2 ヶ月 | 2 ヶ月目に含有生菌数が規格下限を下回った |

\*散薬瓶保存：容積 300mL の瓶に粉碎したビオフェルミン錠剤を約 100g 入れて保存

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### 1) 簡易懸濁法を実施した際の安定性

ビオフェルミン錠剤<sup>24)</sup>

簡易懸濁法に従って、ビオフェルミン錠剤 1 錠を 55℃の温湯 20mL に懸濁し、経時的 (0 分、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分、24 時間、48 時間、72 時間) に生菌数を測定したところ、48 時間経過後まで規格を維持することができた。

ただし、懸濁液調製後は放置環境の違い等から極端に生菌数が低下する可能性を考慮し、速やかに使用するのが望ましい。

ビオフェルミン散剤<sup>25)</sup>

簡易懸濁法に従って、ビオフェルミン散剤 1g を 55℃の温湯 20mL に懸濁し、経時的 (0 分、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分、24 時間、48 時間、72 時間) に生菌数を測定したところ、24 時間経過後まで規格を維持することができた。

ただし、懸濁液調製後は放置環境の違い等から極端に生菌数が低下する可能性を考慮し、速やかに使用するのが望ましい。なお、製品には添加剤としてバレイショデンプンを配合しているため、60℃以上で懸濁液が糊化する可能性があり、注意する必要がある。

### XⅢ. 備考

---

#### 2) 簡易懸濁法を実施した際の崩壊性及び経管投与チューブ通過性

ビオフェルミン錠剤<sup>26)</sup>

簡易懸濁法に従って、ビオフェルミン錠剤 1 錠及び 2 錠を 55℃の温湯 20mL に懸濁し、5 分毎に観察した場合、崩壊時間はいずれも 10 分であった。

得られた懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに注入すると、注入後は残存物が認められたが、いずれも常温水 (25℃) 20mL で 1 回フラッシングするとチューブ内の残存物は認められなくなった。

ビオフェルミン散剤<sup>27)</sup>

簡易懸濁法に従って、ビオフェルミン散剤 1g 及び 2g を 55℃の温湯 20mL に懸濁し、5 分毎に観察した場合、崩壊時間はいずれも 5 分であった。

得られた懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに注入すると、注入後は残存物が認められたが、いずれも常温水 (25℃) 20mL で 1 回フラッシングするとチューブ内の残存物は認められなくなった。

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし