

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

ビフィズス菌整腸剤

ビオフィェルミン[®]錠剤

BIOFERMIN[®] TABLETS

剤形	素錠	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	1錠中：ビフィズス菌…12mg	
一般名	和名：ビフィズス菌 洋名： <i>Bifidobacterium</i>	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2003年（平成15年）3月14日 薬価基準収載年月日：2003年（平成15年）7月4日 発売年月日：2003年（平成15年）9月9日 製造販売一部変更承認年月日：2018年（平成30年）10月10日（組成・性状の変更による）	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ビオフィェルミン製薬株式会社 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	ビオフィェルミン製薬株式会社 学術情報グループ TEL：078-332-7210 FAX：078-332-7227 (9:00～17:00 土・日・祝日、当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.biofermin.co.jp/iryo/index.html	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 TEL：0120-591-818 (9:00～17:30 土・日・祝日、当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> 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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

【IF の様式】

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

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ① IF 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 IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I . 概要に関する項目	12. 混入する可能性のある夾雑物..... 5
1. 開発の経緯..... 1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1	14. その他..... 6
II . 名称に関する項目	V . 治療に関する項目
1. 販売名..... 2	1. 効能又は効果..... 7
2. 一般名..... 2	2. 用法及び用量..... 7
3. 構造式又は示性式..... 2	3. 臨床成績..... 7
4. 分子式及び分子量..... 2	VI . 薬効薬理に関する項目
5. 化学名（命名法）..... 2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... 8
6. 慣用名，別名，略号，記号番号..... 2	2. 薬理作用..... 8
7. CAS 登録番号..... 2	VII . 薬物動態に関する項目
III . 有効成分に関する項目	1. 血中濃度の推移・測定法..... 20
1. 物理化学的性質..... 3	2. 薬物速度論的パラメータ..... 20
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 3	3. 吸収..... 21
3. 有効成分の確認試験法..... 3	4. 分布..... 21
4. 有効成分の定量法..... 3	5. 代謝..... 21
IV . 製剤に関する項目	6. 排泄..... 21
1. 剤形..... 4	7. トランスポーターに関する情報..... 22
2. 製剤の組成..... 4	8. 透析等による除去率..... 22
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意..... 4	VIII . 安全性（使用上の注意等）に関する項目
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 5	1. 警告内容とその理由..... 23
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）..... 23
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..... 23
7. 溶出性..... 5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..... 23
8. 生物学的試験法..... 5	5. 慎重投与内容とその理由..... 23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 5	
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 5	
11. 力価..... 5	

目次

6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	23	14. 再審査期間	27
7. 相互作用	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..	27
8. 副作用	23	16. 各種コード	27
9. 高齢者への投与	24	17. 保険給付上の注意	27
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	24	XI . 文献	
11. 小児等への投与	24	1. 引用文献	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24	2. その他の参考文献	28
13. 過量投与	24	XII . 参考資料	
14. 適用上の注意	24	1. 主な外国での発売状況	29
15. その他の注意	24	2. 海外における臨床支援情報	29
16. その他	24	XIII . 備考	
IX . 非臨床試験に関する項目		その他の関連資料	30
1. 薬理試験	25		
2. 毒性試験	25		
X . 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	26		
2. 有効期間又は使用期限	26		
3. 貯法・保存条件	26		
4. 薬剤取扱い上の注意点	26		
5. 承認条件等	26		
6. 包装	26		
7. 容器の材質	26		
8. 同一成分・同効薬	27		
9. 国際誕生年月日	27		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..	27		
11. 薬価基準収載年月日	27		
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	27		
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	27		

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、薬価基準に記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物の変更を行い、2018年10月に一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ビオフェルミン錠剤はビフィズス菌 (*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た生菌製剤である。正常なヒトの腸内では、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、この腸内菌叢のバランスがくずれ、有害菌が増加すると下痢や便秘等、種々の腹部症状をおこすことが知られている。
- (2) ビオフェルミン錠剤に含まれるビフィズス菌は乳酸ならびに酢酸を産生し、有害菌の増殖を抑制するとともに、有害菌によって産生される腐敗産物を抑制する (*in vitro*, ラット)。(8, 9, 16 頁参照) また、ビフィズス菌優位の腸内菌叢に導くことにより、腸内菌叢の正常化をはかり、すぐれた整腸作用を発揮し、下痢や便秘等の腹部症状の改善に効果を発揮する (ラット, マウス)。(12~15, 17~19 頁参照)
- (3) 本剤はビフィズス菌整腸剤において、後発医薬品に該当する。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビオフィェルミン[®]錠剤 [®]は登録商標

(2) 洋名

BIOFERMIN[®] TABLETS

(3) 名称の由来

ビオフィェルミン (BIOFERMIN) の「BIO」は「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)

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

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

日本薬局方外医薬品規格「ビフィズス菌」の確認試験に準じ、グラム染色法により菌の形態及び染色性を確認する。

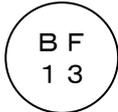
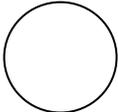
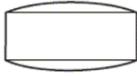
4. 有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「ビフィズス菌」の定量法に準じ、生菌数の測定を行う。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形	素錠		
性状	白色～わずかに淡黄色の素錠.		
外形	表面	裏面	側面
			
	直径	厚さ	質量
	8mm	4.2mm	220mg

(2) 製剤の物性

試験項目	測定値
硬度	60～120N
崩壊時間	30分以内

(3) 識別コード

BF13

(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

1錠中に、ビフィズス菌 (*Bifidobacterium bifidum* G9-1) 12mgを含有し、生菌数として $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^9$ 個含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース, トウモロコシデンプン, 白糖, 沈降炭酸カルシウム, アメ粉, フラクトオリゴ糖, 無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム

(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

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
相対比較試験	40°C/75%RH	PTP包装+ ピロー包装	3ヵ月	いずれの項目も同等であり、一部変更承認前の安定性を有する事が確認された

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、定量試験（参考として乾燥減量）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

ビオフェルミン錠剤及び標準製剤の比較試験（薬力学的試験）²⁾

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（試験製剤）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、標準製剤と試験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。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格「ビフィズス菌」の確認試験に準じ、グラム染色法により菌の形態及び染色性を確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「ビフィズス菌」の定量法に準じ、生菌数の測定を行う。

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

IV. 製剤に関する項目

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

該当しない

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

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。

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

該当資料なし

(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

ビフィズス菌

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

消化器官（小腸～大腸）

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*）³⁾

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整した菌懸濁液各1mLを試験培地8mLに摂取し、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〕

大腸菌（ 2.0×10^7 CFU/mL）

サルモネラ菌（ 2.0×10^7 CFU/mL）

BBG9-1（ 2.0×10^9 CFU/mL）

【試験結果】

BBG9-1との共培養により、次の結果が得られた。

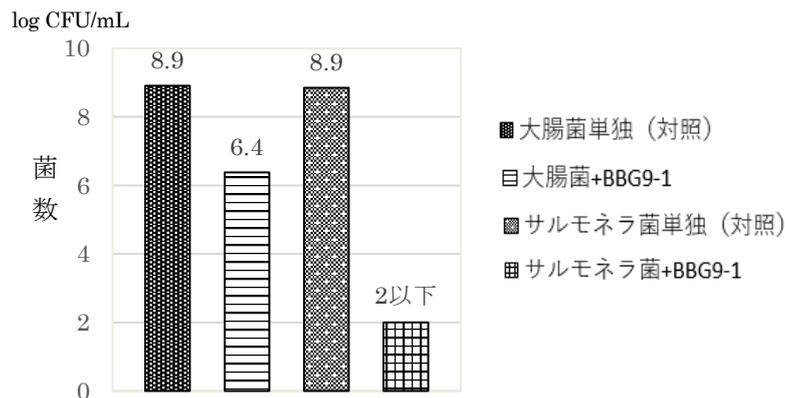


図 VI-1 ビフィズス菌の病原性細菌数への影響

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*)⁴⁾

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整した各培養液を混合して液量 10mL とし、37°C、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。

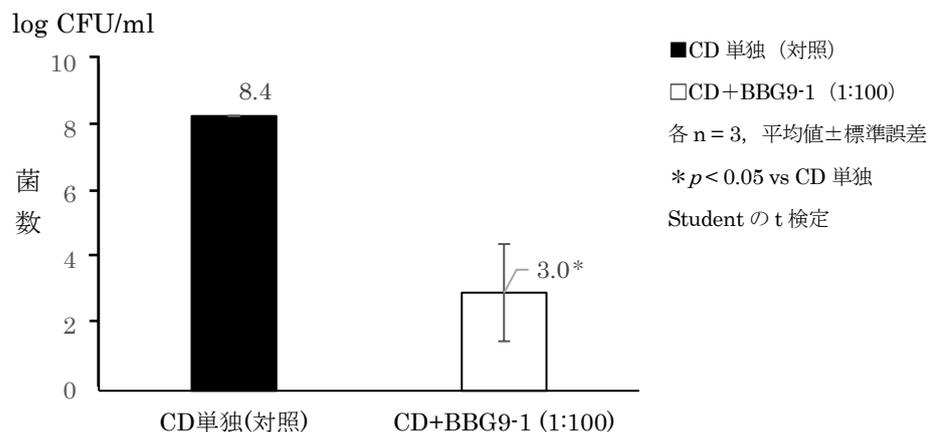
〔菌種〕

CD (1.0×10^6 CFU/mL)

BBG9-1 (1.0×10^8 CFU/mL)

【試験結果】

BBG9-1 との共培養により、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⁵⁾

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】

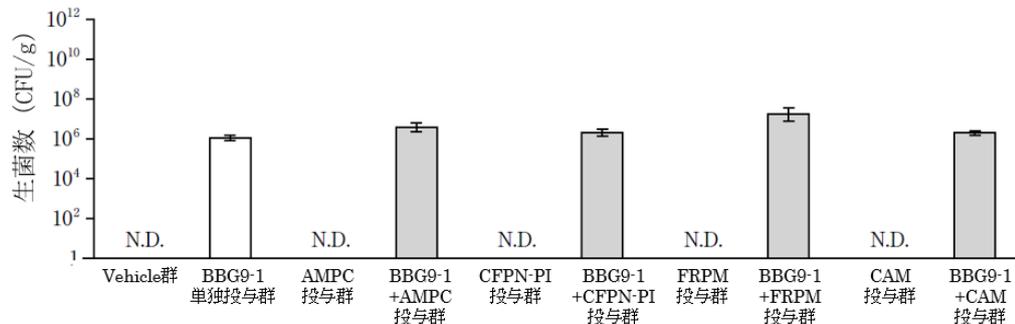
6週齢のICR雄性マウス（SPFマウス）を次の4群に分け，3日間連続強制経口投与した。最終投与翌日に糞便を採取し，糞便中におけるBBG9-1の生菌数を測定した。

【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（ 1.0×10^9 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回または3回投与
BBG9-1+抗菌薬併用投与群 : BBG9-1（ 1.0×10^9 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単独投与時と同程度の生菌数となり，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⁶⁾

ニューキノロン系抗菌薬 レボフロキサシン（以下 LVFX）投与マウスにおける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ICR雄性マウス（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。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、得られた距離を基にPCoAを実施した。

〔投与群〕

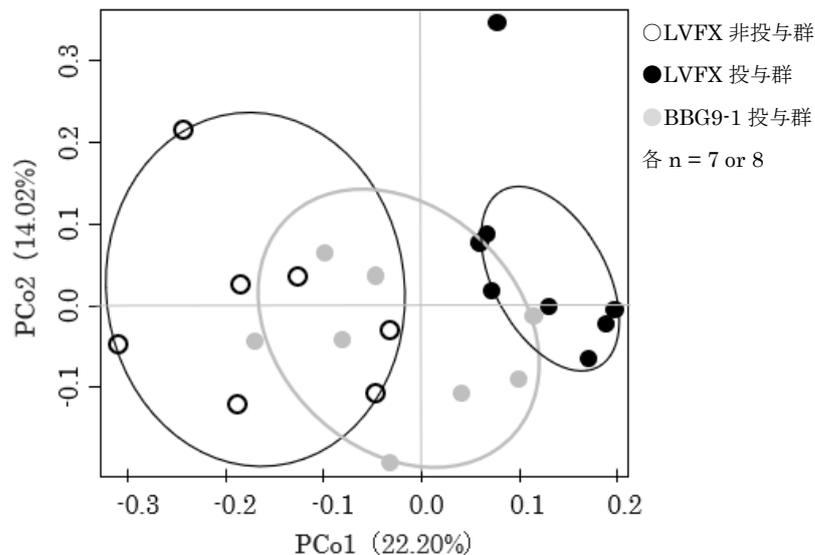
LVFX非投与群：PBSを投与

LVFX投与群：LVFX（8.3mg/kg）を1日1回投与

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

【試験結果】

BBG9-1投与により腸内菌叢プロファイルは、LVFX投与群の腸内菌叢とLVFX非投与群の腸内菌叢の間に位置した。



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⁷⁾

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】

Wistar系雄性ラット4週齢にレクチン食を2日間給餌し、下痢を発生させた後、以下の投与群で4日間給餌し、糞便状態（下痢）及び糞便菌叢を確認した。下痢の評価は鶴見らの方法⁸⁾により、糞便菌叢の評価は光岡の方法⁹⁾に準じて実施した。

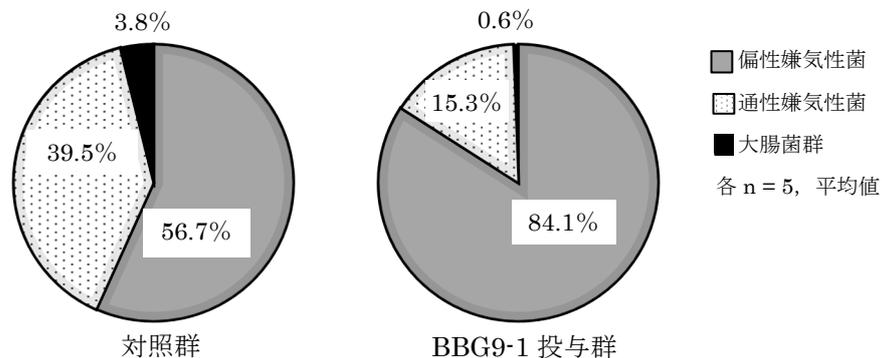
〔投与群〕

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】

偏性嫌気性菌の占有率は対照群が56.7%であるのに対し、BBG9-1投与群は84.1%であった。一方、大腸菌群の占有率は対照群が3.8%であるのに対し、BBG9-1投与群は0.6%であった。下痢については対照群が約70%の下痢様症状を示したのに対し、BBG9-1投与群は約40%であった。



図VI-5 レクチン食給餌 6 日目の糞便菌叢

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¹⁰⁾

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】

雄性Wistarラット5週齢にフィットヘマグルチニン（PHA）を3日間経口投与し下痢を誘導した。3日目に、下痢発症の有無を確認し、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、大腸菌の相対存在率を求めた。下痢発症はケージの下に敷いた濾紙上の下痢に起因する汚点染みの有無から判定した。菌叢解析は16SrRNA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〕

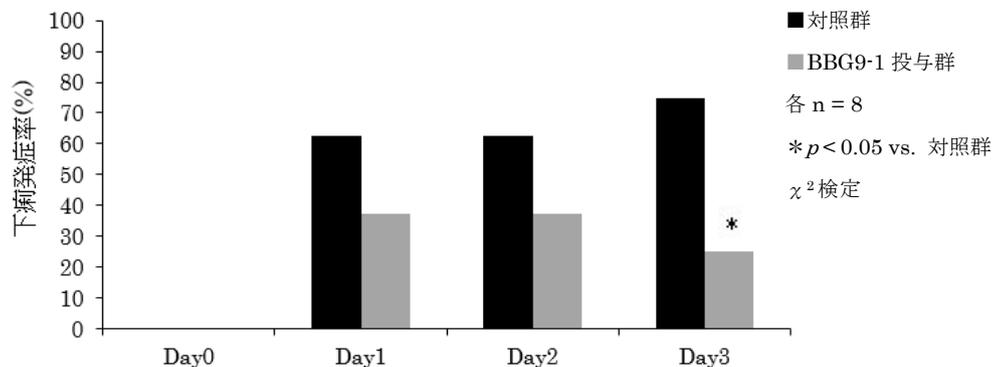
普通食群 : PBSを投与

対照群 : フィットヘマグルチニン-P（以下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回とBBG9-1（ 3.3×10^8 CFU/匹）を1日3回投与

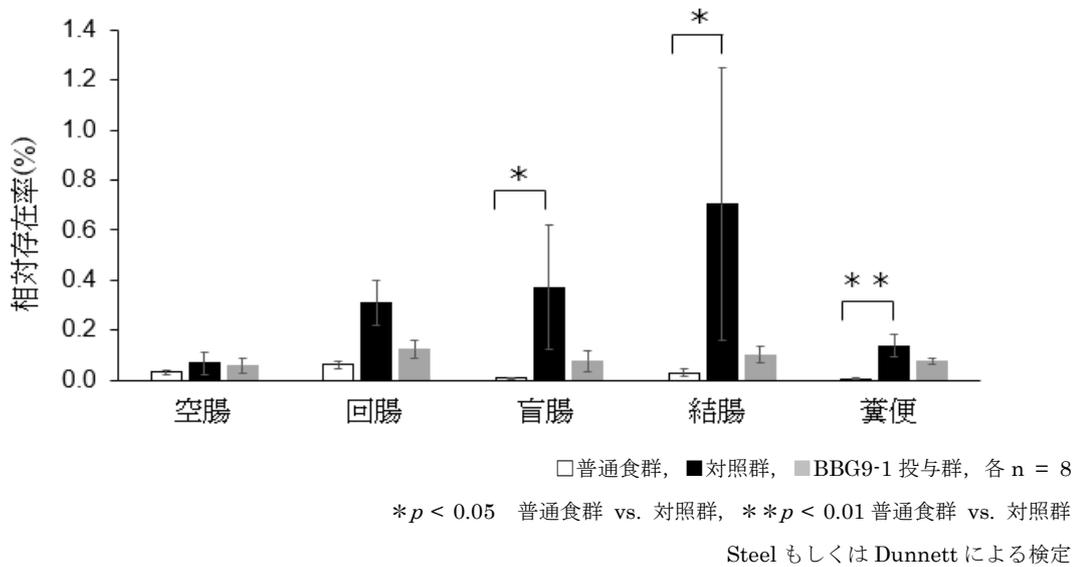
【試験結果】

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。各部位における大腸菌の相対存在率及び菌叢プロファイルは図の通りであり、対照群が普通食群と異なる菌叢プロファイルを示したが、BBG9-1投与群は普通食群と対照群の間に位置した。

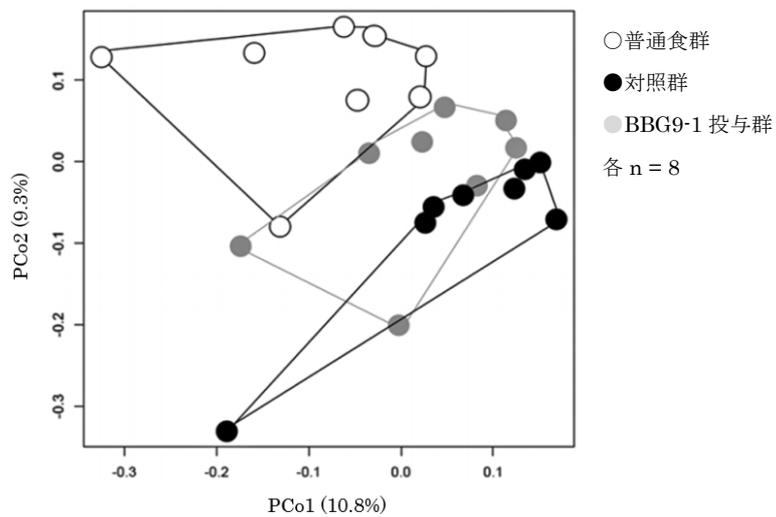


図VI-6 PHA 誘発性下痢モデル（ラット）における下痢発症率

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率



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¹⁾

マウスを用い、ロタウイルス感染後、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 μ L（ 1.5×10^6 PFU/匹/日）経口投与した。BBG9-1はRV感染1日目から感染7日目まで7日間経口投与し、糞便の性状を1日1回確認した。

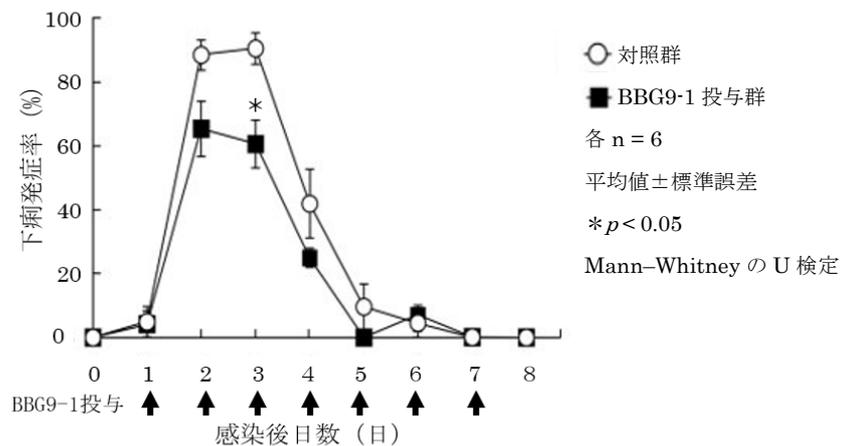
〔投与群〕

対照群 : RV（ 1.5×10^6 PFU/匹/日）感染+PBS投与

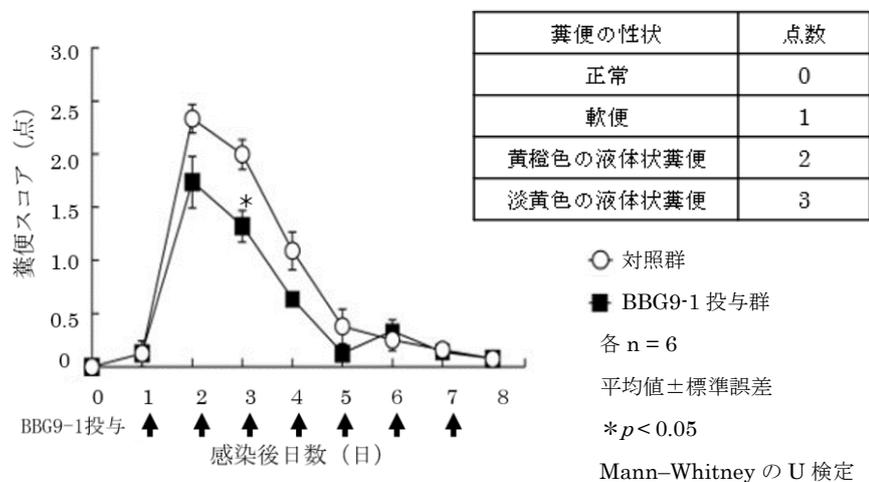
BBG9-1投与群 : RV（ 1.5×10^6 PFU/匹/日）感染+BBG9-1（ 3.0×10^7 CFU/匹/日）投与

【試験結果】

対照群と比べ、BBG9-1投与群では、感染3日目において下痢発症率と糞便スコアが改善した。



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）¹²⁾

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】

SD系雄性ラット7週齢に1%低繊維食を3日間給餌して便秘を誘発させ、以下の投与群で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。

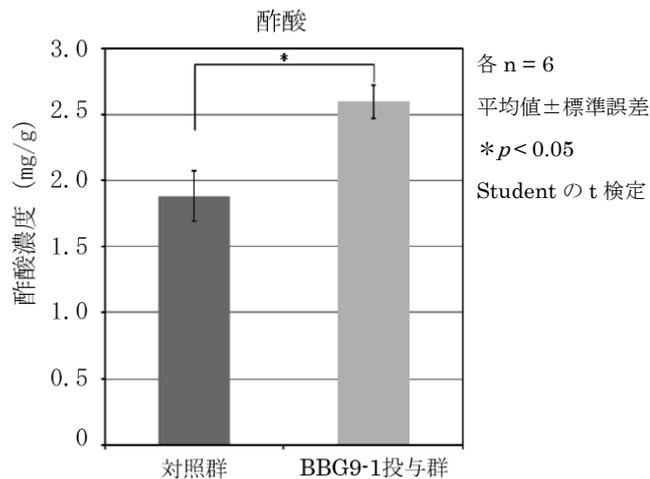
〔投与群〕

対照群 : 低繊維食給餌（便秘モデル）

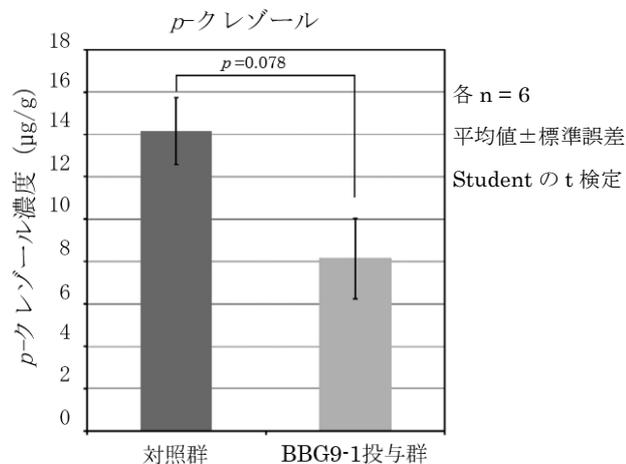
BBG9-1投与群 : BBG9-1 (4.4×10^{10} CFU/g) を含む低繊維食給餌

【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）¹³⁾

低繊維食給餌便秘モデル（ラット）の腸内菌叢へ及ぼすビフィズス菌の作用について、糞便含水率への影響を検討した。

【試験方法】

SD系雄性ラット7週齢に、以下の投与群で7日間給餌し、1, 3及び7日目に糞便を採取し、新鮮糞便量 (F) 及び105°C, 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^{*}した。（※糞便含水率 (%) = $[(F-D) / F] \times 100$ ）

[投与群]

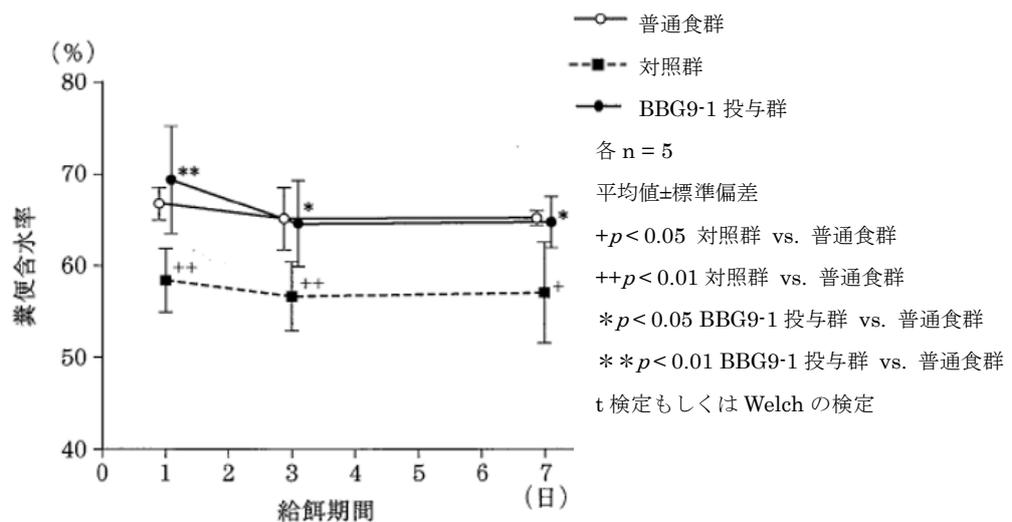
普通食群 : 粉末飼料（通常飼料）

対照群 : 低繊維食給餌（便秘モデル）

BBG9-1 投与群 : BBG9-1 (1×10^{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）¹⁴⁾

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】

SD 系雄性ラット 7 週齢に、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、以下の投与群で給餌した。BBG9-1 投与 14 日目に、イソフルラン麻酔下にて盲腸を取り出し、盲腸内容物を液体窒素で急速凍結し、分析まで -80°C で保存した。盲腸内容物の菌叢プロファイルは網羅的 16SrRNA 配列解析を行い、各腸内細菌の相対存在率を求めた。腸内菌叢構成の非類似度の算出は統計解析ソフトの vegdist 関数を用いて行い、得られた距離を基に PCoA を実施した。

〔投与群〕

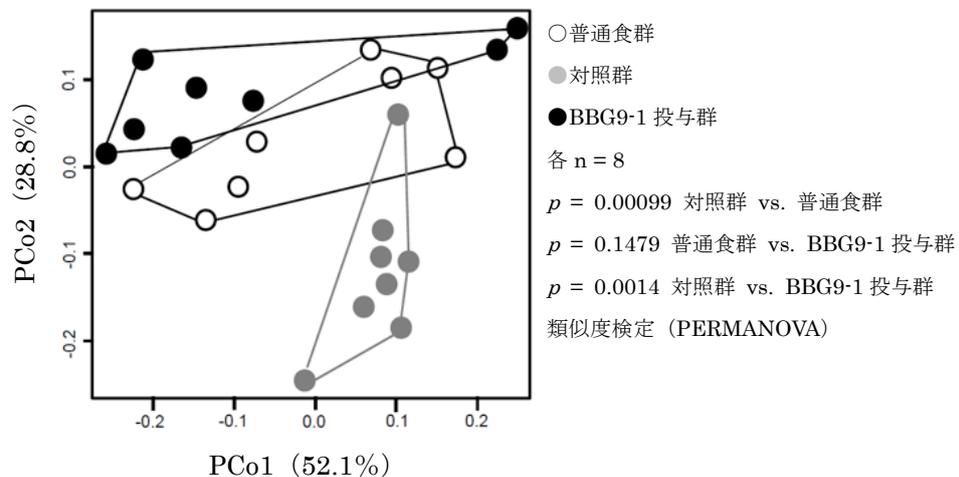
普通食群 : 粉末飼料（通常飼料）

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 (1.94×10^{10} CFU/g) 乾燥菌体粉末の混合

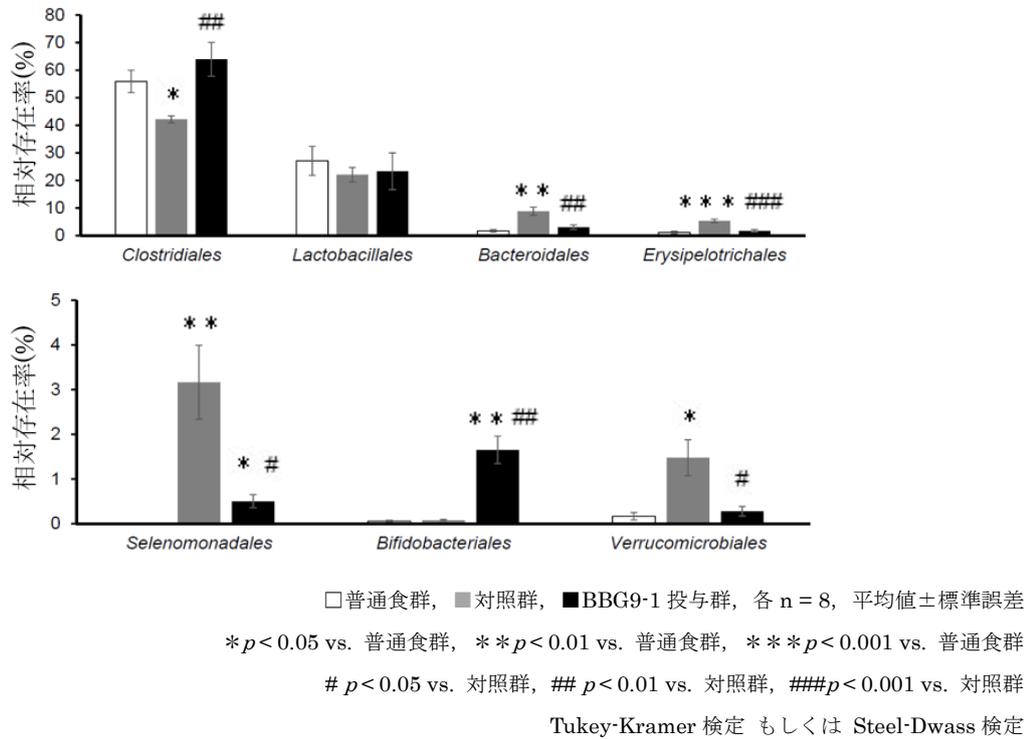
【試験結果】

対照群は普通食群と異なる菌叢プロファイルを示したが、BBG9-1 投与群は普通食群と類似の菌叢プロファイルを示した。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ノモナス目等を除き、これらの変化は観察されなかった。



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存在率

(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

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当しない

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

該当しない

(2) 排泄率

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

該当しない

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

該当しない

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

該当資料なし

(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

該当しない

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

該当資料なし

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

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦
隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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

動物種	投与経路	LD ₅₀
マウス	腹腔内	67.8×10 ¹⁰ 個/kg (<i>Bifidobacterium bifidum</i>)

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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2ヵ月

（経時的に生菌含量が低下するため、一応の目安として設定）

3. 貯法・保存条件

室温保存。開封後は湿気をさけること。「X.4.薬剤取扱い上の注意点」の項参照。
使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。

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

- 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。
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。
- 2) 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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

- 1) 本剤は吸湿性が高いので、グラシン紙等の防湿効果のない分包材質で調剤した場合は、患者への薬剤交付時に、取扱いに十分注意するよう伝えること。
- 2) 「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

(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

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

7. 容器の材質

	外箱	紙
PTP	PTPシート	ポリプロピレン、金属
	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
バラ	容器	ポリエチレン、ポリプロピレン
	袋	ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、金属

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

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

販売名	ビオフェルミン錠剤
製造販売承認年月日	2003年（平成15年）3月14日
製造販売一部変更承認年月日	2018年（平成30年）10月10日
承認番号	21500AMZ00357000

11. 薬価基準収載年月日

2003年（平成15年）7月4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

該当しない

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，投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

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
115275302	2316020F1029	620000094

17. 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。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) ビオフェルミン製薬株式会社：ビオフェルミン錠剤の安定性の検討（社内資料）
- 2) ビオフェルミン製薬株式会社：BF13の生物学的同等性に関する資料（社内資料）
- 3) ビオフェルミン製薬株式会社：ビオフェルミン錠剤配合ビフィズス菌による病原性細菌の増殖抑制作用（社内資料）
- 4) ビオフェルミン製薬株式会社：ビオフェルミン錠剤配合ビフィズス菌による *Clostridioides (Clostridium) difficile* の増殖抑制作用（社内資料）
- 5) 山本 美幸 他：医学と薬学, 77(10) : 1417 (2020)
- 6) 巻崎 寛 他：医学と薬学, 73 (12) : 1531 (2016)
- 7) 北田 雪絵 他：新薬と臨床, 52 (6) : 761 (2003)
- 8) 鶴見 介登 他：日薬理誌, 65 : 643 (1969)
- 9) 光岡 知足：感染症学会誌, 45 (9) : 406 (1971)
- 10) 巻崎 寛 他：Microbiology and Immunology, 63 (12) : 481 (2019)
- 11) 川原 知浩 他：PLOS ONE, 12 (3) : e0173979 (2017)
- 12) ビオフェルミン製薬株式会社：ビオフェルミン錠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）（社内資料）
- 13) 伊佐 康浩 他：医学と薬学, 49 (5) : 745 (2003)
- 14) 巻崎 寛 他：Bioscience of Microbiota, Food and Health, 38 (2) : 49 (2019)

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

- 1) 福田 能啓 他：診療と新薬, 57 (2) : 80 (2020)

NSAID誘起小腸傷害へ及ぼす影響について

- 1) 天ヶ瀬 紀久子 他：潰瘍, 40 (1) : 25 (2013)
- 2) 天ヶ瀬 紀久子 他：薬理と治療, 42 (8) : 581 (2014)
- 3) 吉原 努 他：Gut Microbes, 11 (5) : 1385 (2020)

IBSへ及ぼす影響について

- 1) 福井 広一 他：Scientific Reports, 8 : 12384 (2018)

メトホルミン塩酸塩誘発軟便へ及ぼす影響について

- 1) 巻崎 寛 他：Bioscience of Microbiota, Food and Health, 39 (3) : 145 (2020)

XII . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

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