



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2019 年 2 月發布「適用新藥臨床試驗及查驗登記之食物影響試驗指引」草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：黃嘉惠

發表時間：2019/02/21

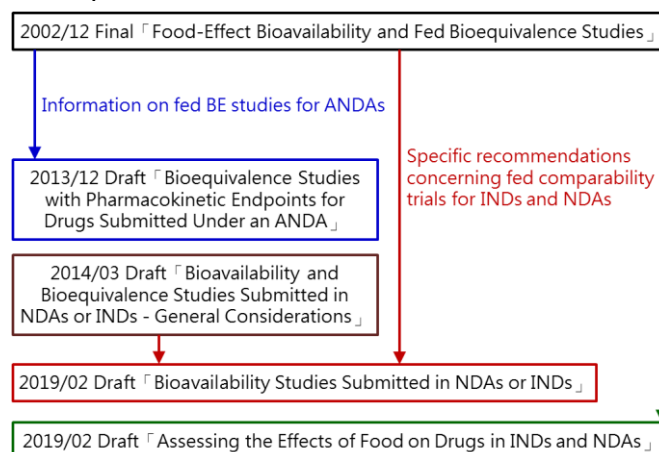
內容歸類：生物藥劑

類別：指引草案

關鍵字：Food-effect、food-drug interactions、effects of food on drugs、FE studies、IND、NDA

資料來源：[Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry – Draft Guidance](#)

重點內容：1. 本指引草案適用於口服製劑(orally administered drug products)新藥申請新藥臨床試驗及新藥查驗登記。此指引為更新及取代部分於 2002 年公告之指引「Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies」，沿革如下。



2. 食物與藥品交互作用對於藥品療效及安全性可能有顯著之影響，例如可能增加藥品於體內暴露量(systemic exposure)而促進療效或增加不良反應發生率，亦或降低藥品於體內暴露量導致療效降低，因此評估食物對藥品吸收相之影響是決定與食物相關之用藥指導的依據及作



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



FDA  
TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

為最佳化藥品療效與安全性的關鍵。

3. 由於飲食之食物種類及進食量差異甚大，且於用藥期間維持嚴格之每日飲食控制有其困難，因此 FDA 強烈鼓勵研發可不受食物影響之藥品配方，若研發該配方不可行，則設計及執行良好的食物影響試驗(food effect trials, FE studies)應可確認：
  - (1) 會影響藥品於體內暴露量的食物種類及進食量；
  - (2) 食物會增加或減少藥品於體內暴露量的變異程度(variability)；
  - (3) 不同含脂量及熱量的食物對藥品於體內暴露量的影響是否有差異。
4. 執行 FE studies 的時機：新藥研發早期在擬上市產品之配方(to-be-marketed formulation)尚未決定前，於第一期先導試驗(phase 1 pilot trials)如 first-in-human trials 先作初步評估(preliminary assessments)，可幫助決定後續的臨床試驗過程，藥物是否需與食物併服。於樞紐療效與安全性試驗(pivotal efficacy and safety trial)執行前，應以預計使用於該試驗之藥品(在某些情況下亦為擬上市產品配方)先執行樞紐食物影響試驗(pivotal FE study)，若執行 pivotal FE study 之配方與擬上市產品之配方相異，如何指導臨床試驗給藥方式及給予適當的仿單服用標示，請參照 FDA guidance 「Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs」或參考[當代醫藥法規月刊第 104 期\(頁 34-36\)](#)。
5. FE studies 之試驗設計：若擬採用非本指引建議之其他試驗設計及分析標的，應於試驗計畫書中提供科學性之論述及評估依據。
  - (1) 先導試驗(pilot studies)：應先執行先導試驗以瞭解高脂食物對藥品於體內暴露量之影響，為確保受試者之安全，應審慎選擇試驗藥品的劑量，並考量任何可能因食物顯著影響藥品體內暴露量而增加不良反應發生率或嚴重性的風險。
  - (2) 樞紐試驗(pivotal studies)
    - A. 無論是速放(immediate-release)或控釋(modified-release)劑型製劑，原則上建議採單劑量、隨機分配、兩治療組



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(two-treatment: fed vs. fasted)二期雙向交叉(two-period crossover)·以一期空腹服藥、另一期藥物併服高脂食物之試驗設計。應有適當之藥品洗除期間(washout period)·原則上至少應為該藥品排除半衰期之五倍。惟對半衰期長之藥品(半衰期大於 24 小時)·可考慮單劑量給藥、平行(parallel study design)之試驗設計。

- B. 受試者人數：為確保能足夠呈現食物對藥物之藥動特性的影響，須收納足夠之受試者人數，藥物藥動的變異性將影響受試者人數。受試者人數應至少每組 12 名。
  - C. 若傳統密集採樣設計的 FE study 有執行上之困難，則可考慮採用設計良好且控制良好的群體藥動分析(population pharmacokinetic study, pop PK study)來取代，然而，這類型的研宄方式往往容易因缺乏可信的資訊而受到阻礙，例如：給藥時服用的食物量或採樣時間點不足以描述藥物吸收相，建議應於試驗執行前先將完整之 pop PK study 的規劃向 FDA 提出諮詢。
- (3) 飲食型態：所有口服製劑於研發階段皆須至少執行一個高脂飲食(high-fat meal)的食物影響試驗。下表提供飲食型態定義：

| 飲食型態<br>(meal type) | 總熱量<br>(total Kcal) | 脂含量 (fat) |          |        |
|---------------------|---------------------|-----------|----------|--------|
|                     |                     | 熱量(Kcal)  | 克(grams) | 占比 (%) |
| 高脂<br>(high-fat)    | 800-1000            | 500-600   | 55-65    | 50     |
| 低脂<br>(low-fat)     | 400-500             | 100-125   | 11-14    | 25     |

一般來說，高脂飲食會對消化系統的生理環境產生最大的影響，也是對藥物的生體可用率產生最大化的情況。有些受高脂飲食影響吸收的藥品，在併服低脂飲食時僅產生較小影響或不會產生影響，因此當該藥品併服高脂飲食會產生無法接受之毒性或降低療效時，指示患者以低脂飲食併服藥品可改善患者服藥之順從性並緩解藥品對胃的局部刺激性。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

廠商應於試驗報告中具體描述飲食型態，包括熱量、碳水化合物、蛋白質及脂質含量組成、脂質種類(飽和脂質及不飽和脂質之占比)。

- (4) 受試者族群之選擇：廠商可選擇健康成年受試者執行試驗，若有安全性考量或食物對於健康人之影響與目標患者族群因疾病狀態而可預期會有不同時，亦可選擇目標患者族群執行試驗。有關受試者性別，除非該藥品之適應症係針對單一性別，或該藥品對特定性別有安全性考量(例如有致畸胎毒性之藥品應排除育齡婦女)，否則受試者應同時包含男性及女性受試者。此外，受試者應具有正常之肝、腎功能，且應避免服用其他藥品，以免造成試驗結果之誤判。
- (5) 試驗藥品劑量之選擇：樞紐食物影響試驗(pivotal FE study)應選擇臨床建議使用劑量(dose)，當該藥品有多個建議使用劑量且在該藥品治療劑量範圍內具線性藥動學特性時，應採用最高建議使用劑量執行實驗，除非有安全性考量而必須採用較低劑量。當治療劑量對於健康受試者有安全疑慮，且在該藥品治療劑量範圍內具線性藥動學特性時，亦可考慮以該藥品之最高單位含量(strength)取代最高使用劑量。對於在該藥品治療劑量範圍內屬非線性藥動學特性之藥品，應分別以最高使用劑量與最低使用劑量執行單劑量食物影響試驗。
- (6) 給藥方式：
  - A. 空腹狀態條件：維持隔夜禁食至少 10 小時後，受試者以 240 毫升的水服用試驗藥物，除了服藥前後各 1 小時內不得飲用額外的水量，受試者可依所需飲用水，惟服藥後至少 4 小時內不得進食。試驗期間，受試者應依標準化之進食時程表進食。
  - B. 與食物併服狀態條件：於隔夜禁食至少 10 小時後，受試者在服藥 30 分鐘前開始用餐並於 30 分鐘內用餐完畢，接著以 240 毫升的水服用試驗藥物，除了服藥前後各 1 小時內不得



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



FDA  
TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- 飲用額外的水量，受試者可依所需飲用水，惟服藥後至少 4 小時內不得進食。
- C. 修飾的空腹狀態條件：若試驗結果顯示食物會顯著影響藥物於體內之暴露量而必須採空腹投藥方式，建議患者於治療期間遵守標準化之隔夜禁食狀態後服藥未必可實行，為了進一步提供患者食物與藥物之時間間隔之用藥指示（例如服藥前 X 小時與服藥後 Y 小時內不得進食），廠商應考慮投藥頻率、患者族群及疾病狀況等，於案內提供相關藥動學數據支持實際可行之用藥指示。
- (7) 檢品採樣：當食物併服藥物可預期藥物於血中濃度之經時變化會改變，則在空腹狀態服藥及食物併服藥物狀態的兩治療組可規劃不同之採樣時間點。至於檢品測定之分析物除了血中原型藥品外是否應分析其他物質例如活性代謝物，請參照 FDA guidance 「Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs」。
- (8) 其他考量
- A. 免除食物影響試驗(FE study waivers)：參照 FDA guidance 「Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence (BE) Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System」(或參考當代醫藥法規月刊第 57 期[P.17-18])，若擬申請藥品可符合 BCS class 1 速放劑型，且有高生體可用率( $F \geq 0.85$ )，可向 FDA 提出有關免除執行 FE study 可行性之諮詢。
- B. 仿單標示與軟質飲食(soft foods)併服：若仿單中有建議藥品(例如：口服顆粒劑型或緩釋膠囊劑)與軟質飲食(例如：蘋果泥或布丁...等)併服，有些劑型須直接吞服不可咀嚼，應執行相對生體可用率試驗，且仿單中建議與藥物併服之軟質飲食皆應進行試驗。
- C. 藥物須以特殊載體(special vehicles)服用：特殊口服藥品例



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

如 cyclosporine oral solution 建議應於服用前混合於飲料中，這類藥物的生體可用率可能會因混合於不同飲料中而有改變，廠商應向 FDA 提出有關「應提供哪些資料來支持藥品仿單之用藥指示」之諮詢。

- D. 老人族群(Geriatrics)：FDA 不建議針對 65 歲以上患者族群執行食物影響試驗，雖然有些可改變藥品生體可用率之特定疾病如胃食道逆流的發生率會隨年齡增加而增加，然而，這些疾病對藥品生體可用率之影響非具有年齡相關性。
- E. 小兒族群(Pediatrics)：針對新開發之小兒專用配方，廠商應以該小兒專用配方在成年受試者執行一新的食物影響試驗，再依試驗結果外推至小兒族群，該試驗併服之食物可採用小兒族群之食物例如嬰幼兒配方奶粉、果凍、布丁、幼兒用蘋果醬等。若成人使用之上市產品配方經核准可使用於小兒族群，則可不須另執行食物影響試驗。若小兒專用配方與成人使用配方非常相似(如配方成分呈比例)，且小兒專用配方經體外溶離率比對試驗已核准，則亦可不須另執行食物影響試驗。
- F. 複方藥品(Fixed-combination drug products)：廠商應分別評估食物對於複方藥品中各個療效成分的影響程度及差異。
6. 試驗結果分析與藥品仿單應刊載之資訊：
- (1) 試驗結果分析(Data analyses)：所有食物影響試驗之試驗結果與報告皆須計算並呈現下列藥動學參數值： $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $T_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{lag}$  (delay in achieving  $T_{max}$ )、 $Cl/F$ 、 $Vd/F$ 、 $pAUC$  for MR product。上述藥動學參數值除了須呈現個別受試者之數值外，亦須計算統計分析結果包括群體平均值、標準差、變異係數及範圍等。
- (2) 若空腹狀態及食物併服藥物狀態的兩治療組的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  取對數值計算百分之九十信賴區間(90% confidence interval)的結果，計算結果落於 80-125 % 範圍內，則可宣稱該藥



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



FDA  
TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

品不受食物影響；若未落於 80-125%範圍內，根據所有執行之臨床試驗結果，廠商應提供對於臨床上食物可能造成影響的具體建議，包括對於  $T_{max}$  及  $t_{lag}$  的影響為何。

- (3) 藥品仿單(Labeling): 仿單書寫內容及格式請參照 FDA guidance 「Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products」(或參考[當代醫藥法規月刊第 79 期\[P.23-25\]](#))，有關食物對於該口服製劑的影響應描述於『2 Dosage and Administration \ 2.1 Recommended Dosage』段落及『12.3 Pharmacokinetics \ Absorption \ Effect of Food』段落，可參考本指引 Appendix 3 提供範例。